CUPRINS

SECȚIUNEA 2
TULBURĂRILE HEMATOPOIEZEI

SECȚIUNEA 3
TULBURĂRI ALE HEMOSTAZEI

PARTEA A ȘAPTEA
BOLI INFECȚIOASE

SECȚIUNEA 1
CONSIDERAȚII DE BAZĂ ÎN BOLILE INFECȚIOASE

SECȚIUNEA 2
SINDROAME CLINICE – DOBÂNDITE ÎN COMUNITATE

SECȚIUNEA 3
SINDROAME CLINICE – INFECȚII NOSOCOMIALE

PARTEA A UNSPREZECEA

AFECȚIUNI ALE APARATULUI DIGESTIV

SECȚIUNEA 1
AFECȚIUNI ALE TRACTULUI DIGESTIV

SECȚIUNEA 2
AFECȚIUNI ALE FICATULUI ȘI TRACTULUI BILIAR

SECȚIUNEA 3
AFECȚIUNI ALE PANCREASULUI

PARTEA A DOUĂSPREZECEA

BOLI ALE SISTEMULUI IMUN, ȚESUTULUI CONJUNCTIV ȘI ARTICULAȚIILOR

SECȚIUNEA 1
BOLI ALE SISTEMULUI IMUN

SECȚIUNEA 2
AFECȚIUNI DETERMINATE IMUNOLOGIC

Secțiunea 3
Afecțiuni articulare

PARTEA A TREISPREZECEA
ENDOCRINOLOGIE ȘI METABOLISM

Secțiunea 1
Endocrinologie

Secțiunea 2
Tulburări ale metabolismului intermediar

Secțiunea 3
Tulburări ale metabolismului osos și mineral

PARTEA A PATRUSPREZECEA
AFECȚIUNI NEUROLOGICE

Secțiunea 1
Diagnosticul afecțiunilor neurologice

Secțiunea 2
Afecțiunile sistemului nervos central

CUPRINS TEMATIC

FARMACOLOGIE CLINICĂ

IMUNOLOGIE

URGENȚE

Urgențe cardiopulmonare

Urgențe ce implică regiunea abdominală

Urgențe ce implică sistemul nervos

Cuvânt înainte
la a doua ediție în limba română

„Apariția în limba română a Ediției a XIV-a a *Tratatului de Medicină Internă* al lui *Harrison* reprezintă un eveniment major în viața medicală din România. Un sistem de învățământ medical se bazează întotdeauna pe mari tratate care constituie pietre de hotar ale evoluției medicinei. Astfel de pietre de hotar sunt, pe de o parte, naționale, grupând experiența și arta didactică a vârfurilor medicale din țara respectivă și, pe de altă parte, internaționale, am îndrăzni să spunem mondiale. Acestea exprimă știința medicală a unor școli recunoscute de medicii de pretutindeni.

Un astfel de tratat este și cel de față, care este inclus în bibliografia fundamentală a oricărui examen major de medicină din oricare țară de pe glob. Ediția precedentă a Tratatului Harrison, de asemenea tradusă în limba română, a constituit un eveniment editorial medical major, bucurându-se de unanimă apreciere. Deoarece cunoștințele medicale se schimbă în proporție de 25% la fiecare 5 ani, un mare tratat de medicină este și acela care reușește să fie mereu în actualitate. Toate aceste motive ne determină să salutăm cu respect și plăcere performanța de față reușită de editura Teora."

Dr. Mircea Cinteză
Profesor de Medicină Internă și Cardiologie
Președintele Colegiului Medicilor din România

„Prin apariția unei noi ediții în prestigioasa editură Teora a renumitului Tratat *Harrison – Principiile medicinei interne* ediția a XIV-a se pune la dispoziția specialiștilor o lucrare de referință în domeniu.

Prima ediție, care s-a bucurat de un ecou pozitiv în rândurile medicilor specialiști, a rezidenților și a studenților, garantează succesul acestei noi ediții și subliniază încă o dată necesitatea publicării unor lucrări de mare valoare pentru publicul avizat.

Dincolo de aceste aspecte, de menționat este faptul că generații întregi de medici din țară și de peste hotare s-au format și perfecționat din știința acestui tratat, carte de referință pentru medicina internă."

Prof. Dr. Marius Bojiță
Rector Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

„*Harrison – Principiile medicinei interne* a jucat un rol esențial în formarea și educarea medicală a nenumărate generații de studenți și medici tineri din cele mai variate domenii ale medicinei, fiind unul din cele mai solicitate tratate de medicină din întreaga lume. Epuizarea ediției anterioare, pe de o parte, și progresele rapide și extinse ale medicinei, pe de altă parte, au impus necesitatea reeditării, în limba română, a ediției internaționale, revizuită și adăugită.

Utilitatea educațională și solicitarea tratatului de către publicul medical sunt datorate abordării complete și condensate a tuturor noțiunilor necesare însușirii și aprofundării informațiilor fundamentale ale etiologiei, diagnosticului clinic, explorării paraclinice și terapiei atât în specialitățile clasice și conexe ale medicinei interne cât și în specialități aparent îndepărtate cum ar fi endocrinologia și sexologia.

Abordarea interdisciplinară, pe de o parte a noțiunilor esențiale de genetică, biologie moleculară, biochimie, farmacologie, microbiologie, endocrinologie și pe de altă parte a elementelor moderne de diagnostic, impun tratatul ca fiind manualul de căpătâi al oricărui student în medicină și al oricărui medic tânăr, indiferent de specialitatea aleasă.

Experiența numeroaselor ediții anterioare și personalitatea editorilor acestei ediții au dus la elaborarea unei lucrări pe de o parte extrem de vaste ca informație și pe de altă parte remarcabil de explicită și didactică.

Ediția actuală este caracterizată prin racordarea la ultimele achiziții în fundamentele biologiei, diagnosticului și terapiei, cu elemente informaționale de „ultimă oră".

Această ediție a „Harrison-ului" nu trebuie să lipsească de pe biroul sau din biblioteca oricărui medic tânăr sau „primar", alături de ediția anterioară, pe care o completează în mod strălucit.

Sunt remarcabile străduința și eforturile Editurii Teora de a pune la dispoziția corpului medical român a celor mai noi și importante lucrări din literatura medicală universală de cea mai bună calitate."

Prof. Dr. Tudorel Ciurea
Rector Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova

„Vă felicit pentru apariția la Editura Teora a traducerii ediției a XIV-a a tratatului *Harrison – Principiile medicinei interne*."

Prof. Dr. Carol Stanciu
Rector Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa" Iași

„Apariția în această toamnă la Editura Teora a unei noi ediții a celebrului, așa cum îl știe toată lumea medicală, HARRISON este mai mult decât bine venită.

Generații de medici tineri s-au format citind din acest tratat și mulți dintre cei mai puțin tineri s-au ghidat după el. „*Principiile medicinei interne*" este cartea care nu trebuie să lipsească din biblioteca nici unui medic."

Prof. Dr. Marius Sabău
Rector Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

„Publicarea ediției a XIV-a *Principiilor Medicinei Interne – Harrison* la Editura Teora reprezintă un eveniment editorial deosebit. Se pune astfel din nou, fiind vorba despre o editare a ultimei ediții și Editura Teora publicând în urmă cu 5 ani și ediția anterioară, la îndemâna studenților, medicilor în formare și practicienilor un tratat de importanță capitală pentru formare, dar și pentru practica medicală. Noua ediție cuprinde progresele medicinei în ultimii ani și permite menținerea unui nivel normal și necesar de informare. Cred că reeditarea tratatului Harrison este semnul unei intrări în normalitate a informării medicale din țara noastră, asemenea acte fiind absolut normale în țările avansate. Progresele permanente ale medicinei atât în domeniul cercetării fundamentale, cât și în cel al tehnicilor de diagnostic, al metodelor și mijloacelor de tratament impun gestul binevenit al Editurii și merită întreaga gratitudine a lumii medicale."

Prof. Dr. Ion Bruckner
Șef Clinică Medicală – Spitalul Colțea București

„*Harrison's Principles of Internal Medicine* este o carte deja consacrată ca fiind cea mai reușită sinteză a principalelor noțiuni de patologie și terapie în medicina internă. De aceea, această lucrare este recomandată înaintea oricărui alt manual, ca sursă bibliografică pentru studenții în medicină și medicii practicieni la toate vârstele. Cartea are calitatea de a promova într-un minimum de cuvinte noțiuni de clinică și terapie extrem de judicios selectate, verificate prin studii randomizate și controlate, valabile pentru o durată semnificativă de timp. Nu există pericolul captării cititorului cu noțiuni de „ultimă oră" care după 1-2 ani nu își mai găsesc o confirmare.

Baza fiziopatologică a bolilor este suficient de largă pentru ca afecțiunea să fie percepută cât mai aproape de realitate. Credem că lucrarea este și va rămâne pe primul loc în întreaga lume, între cărțile de medicină și de aceea ea nu trebuie să lipsească din biblioteca nici unui student la medicină și a nici unui medic."

Prof. Dr. Dan Olteanu
Șef Clinică Medicală – Spitalul Universitar de Urgență București

Cuvânt înainte
la prima ediție în limba română

profesor univ. dr. **Ion Bruckner**
Șef Clinica Medicală Spital Colțea



profesor univ. dr. **Oliviu Pascu**
rector U.M.F. Cluj-Napoca



profesor univ. dr. **Tudorel Ciurea**
rector U.M.F. Craiova



profesor univ. dr. **Ion Pascu**
rector U.M.F. Târgu-Mureș



Tratat de referință în literatura medicală mondială, **„HARRISON – Principiile medicinei interne“** este o lucrare de foarte mari dimensiuni, prezenta ediție acoperind toate domeniile medicinei interne, de la specialitățile clasice până la cele moderne, precum genetica și medicina moleculară. Fiecare specialitate este abordată complet, incluzând toate noțiunile de etiologie și clinică, de la explorarea modernă și diagnostic până la principiile terapeutice complexe.

Adresabilitatea cărții este generoasă, de la studenții facultăților de medicină care vor găsi aici un material excelent pentru pregătirea examenelor din toate disciplinele medicale și a examenului de rezidențiat, la medicii de familie pentru care cartea constituie un răspuns la numeroasele probleme puse de practica medicală, și mai ales pentru medicii specialiști și primari care își vor direcționa mai ușor conduita diagnostică și cărora lucrarea le va facilita abordarea terapeutică. În contextul medicinei din ultimii ani, caracterizat de rapidele achiziții în informația fundamentală și clinică, „Harrison“ este permanent „la zi“.

Cartea nu poate lipsi din biblioteca nici unui medic, indiferent de specialitate, în contextul interdisciplinarității medicinei moderne.

Este salutar efortul editurii Teora de a pune la dispoziția medicului român acest tratat fundamental.

CUPRINSUL PE SCURT

CUPRINS

Secțiunea 2
Tulburările hematopoiezei

Secțiunea 3
Tulburări ale hemostazei

PARTEA A ȘAPTEA
BOLI INFECȚIOASE

Secțiunea 1
Considerații de bază în bolile infecțioase

Secțiunea 2
Sindroame clinice – dobândite în comunitate

Secțiunea 3
Sindroame clinice – infecții nosocomiale

PARTEA A UNSPREZECEA
AFECȚIUNI ALE APARATULUI DIGESTIV

SECȚIUNEA 1
AFECȚIUNI ALE TRACTULUI DIGESTIV

SECȚIUNEA 2
AFECȚIUNI ALE FICATULUI ȘI TRACTULUI BILIAR

SECȚIUNEA 3
AFECȚIUNI ALE PANCREASULUI

PARTEA A DOUĂSPREZECEA
BOLI ALE SISTEMULUI IMUN, ȚESUTULUI CONJUNCTIV ȘI ARTICULAȚIILOR

SECȚIUNEA 1
BOLI ALE SISTEMULUI IMUN

SECȚIUNEA 2
AFECȚIUNI DETERMINATE IMUNOLOGIC

Secțiunea 3
Afecțiuni articulare

PARTEA A TREISPREZECEA
ENDOCRINOLOGIE ȘI METABOLISM

Secțiunea 1
Endocrinologie

Secțiunea 2
Tulburări ale metabolismului intermediar

Secțiunea 3
Tulburări ale metabolismului osos și mineral

PARTEA A PATRUSPREZECEA
AFECȚIUNI NEUROLOGICE

Secțiunea 1
Diagnosticul afecțiunilor neurologice

Secțiunea 2
Afecțiunile sistemului nervos central

ATLASE CU IMAGINI COLOR

I. ATLAS DE DERMATOLOGIE

Stephen F. Templeton / Thomas J. Lawley

A. Afecțiuni și leziuni cutanate frecvente

IA-1 Acnee vulgară **IA-2** Acnee rozacee **IA-3** Psoriazis **IA-4** Dermatită atopică **IA-5** Eczemă dishidrotică **IA-6** Dermatită seboreică **IA-7** Dermatită de stază **IA-8** Dermatită alergică de contact **IA-9** Lichen plan **IA-10** Pitiriazis rozat **IA-11** Vitiligo **IA-12** Alopecie areată **IA-13** Urticarie **IA-14** Chisturi epidermoide **IA-15** Keratoză seboreică **IA-16** Keloide **IA-17** Hemangioame roșii „ca cireașa“

B. Neoplasme cutanate

IB-18 Keratoză actinică **IB-19** Keratoacanthom **IB-20** Carcinom bazocelular **IB-21** Carcinom scuamocelular **IB-22** Sarcom Kaposi **IB-23** Mycosis fungoides **IB-24** Limfom non-Hodgkin **IB-25** Carcinom metastatic

C. Leziuni pigmentare benigne și maligne

IC-26 Nev **IC-27** Nevi displazici **IC-28** Melanom superficial expansiv **IC-29** Melanom malign lenticular **IC-30** Melanom nodular **IC-31** Melanom lenticular acral

D. Bolile infecțioase și pielea

ID-32 Impetigo contagios **ID-33** Foliculită **ID-34** Erizipel **ID-35** Herpes simplex **ID-36** Varicelă **ID-37** Herpes zoster **ID-38** Extensia unui herpes zoster secundară chimioterapiei **ID-39** Veruci **ID-40** Molluscum contagiosum **ID-41** Leucoplazia păroasă orală **ID-42** Candidoza pseudomembranoasă orală **ID-43** Tinea corporis **ID-44** Tinea cruris **ID-45** Tinea versicolor **ID-46** Scabie **ID-47** Erythema chronicum migrans **ID-48** Febră pătată a Munților Stâncoși **ID-49** Gonococemie diseminată **ID-50** Meningococemie fulminantă **ID-51** Sifilis primar **ID-52** Sifilis secundar **ID-53** Sifilis secundar **ID-54** Condylomata lata **ID-55** Șancroid **ID-56** Condylomata acuminata **ID-57** Leziunile cutanate la pacienții neutropenici

E. Afecțiuni cutanate mediate imunologic

IE-58 Lupus eritematos sistemic **IE-59** Lupus eritematos discoid **IE-60** Dermatomiozită **IE-61** Dermatomiozită **IE-62** Sclerodermie **IE-63** Sclerodermie **IE-64** Eritem multiform **IE-65** Eritem nodos **IE-66** Vasculită **IE-67** Pemfigus vulgar **IE-68** Dermatită herpetiformă **IE-69** Pemfigoid bulos

F. Manifestări cutanate ale bolilor organelor interne

IF-70 Acanthosis nigricans **IF-71** Mixedem pretibial **IF-72** Sarcoid **IF-73** Neurofibromatoză **IF-74** Necroză cumarinică **IF-75** Pyoderma gangrenosum **IF-76** Plăci în sindromul Sweet

II. ATLAS DE SEMNE ENDOSCOPICE

II-1 Esofag normal **II-2** Esofagită de reflux **II-3** Carcinom scuamocelular ulcerat **II-4** Moniliază esofagiană **II-5** Metaplazie esofagiană Barrett cu un adenocarcinom **II-6** Corpul gastric normal, cu evidențierea pliurilor. **II-7** Ulcer gastric mare, benign al micii curburi **II-8** Polip gastric **II-9** Malformație arteriovenoasă a mucoasei gastrice. **II-10** Pilor normal **II-11** Bulb duodenal normal. **II-12** Ulcer duodenal **II-13** Papila lui Vater – aspect normal **II-14** Carcinom periampular **II-15** Papilotomie endoscopică **II-16** Colon normal **II-17** Polip adenomatos colonic **II-18** Polipi adenomatoși colonici mici, multipli **II-19** Adenocarcinom colonic **II-20** Colită Crohn **II-21** Colită ulcerativă severă **II-22** Sarcom Kaposi afectând colonul **II-23** Varice colonice **II-24** Pungă ileală

III. ATLAS AL EXAMINĂRII FUNDULUI DE OCHI

III-1 Cytomegalovirus **III-2** Placă Hollenhorst **III-3** Retinopatie hipertensivă **III-4** Ocluzia venei centrale a retinei **III-5** Neuropatie optică ischemică anterioară **III-6** Nevrită retrobulbară **III-7** Atrofie optică **III-8** Edem papilar **III-9** Disc optic strălucitor **III-10** Dezlipire de retină **III-11** Glaucom **III-12** Degenerare maculară în relație cu vârsta **III-13** Retinopatie diabetică **III-14** Retinită pigmentară **III-15** Melanom **III-16** Inelul Kayser-Fleischer

IV. ATLAS DE HEMATOLOGIE

IV-1 Frotiu sanguin normal **IV-2** Anemie megaloblastică **IV-3** Boală hepatică **IV-4** Anemie feriprivă **IV-5** b Talasemie intermediară **IV-6** Anemie cu celule „în seceră“ **IV-7** Hemoliză traumatică **IV-8** Anemie cu schizocite **IV-9** Uremie **IV-10** Sferocitoză ereditară **IV-11** Anemie imunohemolitică **IV-12** Frotiu leucoeritroblastic **IV-13*A*.** Granulocit normal **IV-13*B*.** Limfocit și monocit cu aspect normal **IV-14*A*.** Eozinofil normal **IV-14*B*.** Bazofil **IV-15** Precursori granulocitari medulari normali **IV-16** Neutrofile cu granulații toxice **IV-17** Bandă cu corp Döhle **IV-18** Hipersegmentare **IV-19*A*.** Anomalie Chédiak-Higashi **IV-19*B*.** Anomalie Pelger-Hüet **IV-20** Limfocite reactive **IV-21** Leucemie granulocitară cronică **IV-22** Leucemie promielocitară **IV-23** Leucemie limfocitară cronică **IV-24** Celule leucemice în leucemia acută limfoblastică **IV-25** Boala Hodgkin cu celularitate mixtă **IV-26** Limfom folicular **IV-27** Mielom multiplu **IV-28** Limfom difuz cu celule B mari **IV-29** Limfom Burkitt **IV-30** Leucemie acută mielocitară **IV-31** Corp Auer **IV-32** Biopsie de măduvă osoasă normală **IV-33** Anemie aplastică **IV-34** Fibroză medulară **IV-35** Hiperplazie eritroidă **IV-36** Hiperplazie granulocitară **IV-37** Eritropoieză megaloblastică **IV-38** Depozite medulare de fier **IV-39** Sideroblast inelar

COLABORATORI

Numerele dintre paranteze reprezintă capitolele la care și-au adus contribuția.

ELIAS ABRUTYN, MD
Professor of Medicine and Public Health and Vice-Chairman, Medicine, Allegheny University of the Health Sciences, MCP Hahnemann School of Medicine, Philadelphia [146, 147]

MICHAEL J. AMINOFF, MD, FRCP
Professor of Neurology, University of California San Francisco, San Francisco [21, 361, 368]

KENNETH C. ANDERSON, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Medical Director, Blood Component Laboratory, Dana-Farber Cancer Institute, Boston [115]

ELLIOTT M. ANTMAN, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Coronary Care Unit, Brigham and Women's Hospital, Boston [243]

GORDON LEE ARCHER, MD
Professor of Medicine and Microbiology/Immunology; Chairman, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Medical College of Virginia, Virginia Commonwealth University, Richmond [140]

JAMES O. ARMITAGE, MD
Professor and Chairperson, Department of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha [116]

ARTHUR K. ASBURY, MD
Van Meter Professor of Neurology; Vice-Dean for Faculty Affairs, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia [23, 381]

JOHN R. ASPLIN, MD
Assistant Professor of Medicine, Section of Nephrology, University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago [278, 279]

JOHN C. ATHERTON, MRCP
Lecturer, Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Institute of Infections and Immunity, University of Nottingham, Nottingham, England [156]

PAUL S. AUERBACH, MD, MS
Chief Executive Officer, American Medical Partners; Clinical Professor of Emergency Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford [392]

K. FRANK AUSTEN, MD
Theodore B. Bayles Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Inflammation & Allergic Diseases Research Section, Division of Rheumatology and Immunology, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston [310]

BERNARD M. BABIOR, MD, PhD
Head, Division of Biochemistry, Department of Molecular and Experimental Medicine, The Scripps Research Institute; Professor and Staff Physician, Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Scripps Clinic and Research Foundation, La Jolla [108]

KAMAL F. BADR, MD
Professor of Medicine and Director, Center for Glomerulonephritis, Renal Division, Emory University; Chief, Renal Section, Atlanta VA Medical Center, Attending Physician, Emory University Hospital, Atlanta [277]

DONALD S. BAIM, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Interventional Cardiology Section, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston [229, 245]

ANN SULLIVAN BAKER, MD*
Associate Professor of Medicine (Ophthalmology), Harvard Medical School; Director, Infectious Disease Service, Massachusetts Eye and Ear Infirmary; Physician, Massachusetts General Hospital, Boston [30]

KENNETH J. BART, MD, MPH, MSHPM
Associate Director, Office of International and Refugee Health, Department of Health and Human Services, Rockville [122]

M. FLINT BEAL, MD
Professor of Neurology, Harvard Medical School, Boston [372, 380]

ARTHUR L. BEAUDET, MD
Investigator, Howard Hughes Medical Institute; Professor, Departments of Molecular and Human Genetics, Pediatrics and Cell Biology, Institute for Molecular Genetics, Baylor College of Medicine, Houston [65]

* Decedat

ROBERT S. BENJAMIN, MD
Internist and Professor of Medicine, Chairman, Department of Melanoma/Sarcoma Medical Oncology; Medical Director, Multidisciplinary Sarcoma Center, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston [100]

JOHN E. BENNETT, MD
Head, Clinical Mycology Section, Laboratory of Clinical Investigation, Division of Intramural Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health; Director, Infectious Diseases Training Program, NIAID, NIH, Bethesda [202 – 210]

ERNEST BEUTLER, MD
Member and Chairman, Department of Molecular and Experiment Medicine, The Scripps Research Institute; Clinical Professor of Medicine, University of California, San Diego, San Diego [107]

DAVID R. BICKERS, MD
Carl Truman Nelson Professor, Chairman, Department of Dermatology, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York [58]

BEVERLY M.K. BILLER, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Boston [328]

THOMAS D. BIRD, MD
Professor of Neurology, University of Washington; Chief of Neurology, Veterans Affairs Medical Center, Seattle [26, 367]

NEIL R. BLACKLOW, MD
Richard M. Haidack Distinguished Professor of Medicine, Molecular Genetics and Microbiology, and Chairman, Department of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester [189]

MARTIN J. BLASER, MD
The Addison B. Scoville Professor of Medicine; Director, Division of Infectious Diseases and Professor of Microbiology and Immunology, Vanderbilt University School of Medicine and VA Medical Center, Nashville [156, 160]

CLARA D. BLOOMFIELD, MD
Professor and Director, Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine; Director, Comprehensive Cancer Center, Ohio State University, Columbus [112]

JEAN L. BOLOGNIA, MD
Associate Professor of Dermatology, Yale University School of Medicine, New Haven [57]

GEORGE J. BOSL, MD
Chairman, Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; Professor of Medicine, Cornell University Medical College, New York [98]

RICHARD C. BOUCHER, JR., MD
Professor of Medicine and Director, CF/Pulmonary Research and Treatment Center and Chief, Division of Pulmonary Disease/Critical Care Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill; University of North Carolina Hospitals, Chapel Hill [257]

DAVID S. BRADFORD, MD
Chairman and Professor, Department of Orthopaedic Surgery, University of California San Francisco, San Francisco [16]

KAREN D. BRADSHAW, MD
Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas [52, 337]

HUGH R. BRADY, MD, PhD, FRCPI
Professor of Medicine and Therapeutics, University College Dublin; Mater Misericordiae Hospital, Dublin, Ireland [270, 273 – 275]

KENNETH D. BRANDT, MD
Professor of Medicine; Head, Rheumatology Division; Director, Multipurpose Arthritis and Musculoskeletal Diseases Center, Indiana University School of Medicine, Indianapolis [322]

EUGENE BRAUNWALD, AB, MD, MA (Hon), MD (Hon), ScD (Hon), FRCP
Distinguished Hersey Professor of Medicine; Faculty Dean for Academic Programs at Brigham and Women's Hospital and Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School; Vice-President for Academic Programs, Partners HealthCare System, Boston [1, 32 – 34, 36, 37, 226, 227, 232, 233, 237-241, 243, 244]

Irwin M. Braverman, md
Professor of Dermatology, Yale University School of Medicine, New Haven [57]

Otis W. Brawley, md
Director, Office of Special Populations, Office of the Director, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda [82]

George A. Bray, md
Professor of Medicine/Executive Director, Pennington Biomedical Research Center, Louisiana State University, Baton Rouge [75]

Joel G. Breman, md, dtph
Deputy Director, Division of International Training and Research, Fogarty International Center, National Institutes of Health, Bethesda [216]

Barry M. Brenner, md, am (Hon), DSc (Hon), DMSc (Hon)
Samuel A. Levine Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician and Director, Renal Division, Brigham and Women's Hospital, Boston [47, 49, 268 – 271, 273 – 277, 280]

Claire V. Broome, md
Deputy Director, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta [145]

Philippe Brouqui, md, PhD
Professor of Medicine, Faculté de Médecine, Marseilles, France [179]

Robert H. Brown, Jr., DPhil, md
Associate Neurologist, Massachusetts General Hospital; Associate Professor of Neurology, Harvard Medical School, Boston [103, 370]

H. Franklin Bunn, md
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston [108, 109]

Joan R. Butterton, md, MPhil, dtmh
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Clinical Assistant, Infectious Disease Division, Massachusetts General Hospital, Boston [128]

Alfred E. Buxton, md
Professor of Medicine and Cardiology; Associate Chief of Cardiology, Temple University School of Medicine, Philadelphia [230, 231]

Stephen B. Calderwood, md
Associate Professor of Medicine (Microbiology and Molecular Genetics); Physician and Chief, Infectious Disease Division, Massachusetts General Hospital, Boston [128]

Grant L. Campbell, md, PhD
Chief, Epidemiology Section, Bacterial Zoonoses Branch, Division of Vector-Borne Infectious Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins [164, 177]

Charles B. Carpenter, md
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Laboratory of Immunogenetics and Transplantation, Brigham and Women's Hospital, Boston [272, 306]

Bruce R. Carr, md
Professor of Obstetrics and Gynecology and Director, Division of Reproductive Endocrinology, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas [52, 337]

Gail H. Cassell, PhD
Charles H. McCauley Professor and Chairman, Department of Microbiology; Professor, Departments of Pediatrics and Comparative Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham [180]

Agustin Castellanos, md
Professor of Medicine and Director, Clinical Electrophysiology, University of Miami School of Medicine, Miami [39]

Hugo Castro-Malaspina, md
Associate Professor of Medicine; Associate Member, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York [110]

Yuan-Tsong Chen, md, PhD
Professor of Pediatrics and Chief, Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, Duke University Medical Center, Durham [347]

John S. Child, md
Professor of Medicine, University of California, Los Angeles; Co-Chief, Clinical Cardiology, UCLA Medical Center, Los Angeles [235]

L. Chinsoo Cho, md
Assistant Professor, Department of Radiation Oncology, University of Texas Southwestern Medical Center, Harold C. Simmons Comprehensive Cancer Center, Dallas [396]

Fredric L. Coe, md
Professor of Medicine and Physiology and Chief, Nephrology Program, University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago [268, 278, 279]

Alan S. Cohen, md
Distinguished Professor of Medicine in Rheumatology, Boston University School of Medicine, Boston [309]

Jeffrey I. Cohen, md
Head, Medical Virology Section, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda [186, 195]

John M. Colford, Jr., md, mph
Adjunct Assistant Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, University of California San Francisco, San Francisco [4]

Francis S. Collins, md, PhD
Director, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda [84]

Wilson S. Colucci, md, facc
Professor of Medicine and Physiology, Boston University School of Medicine; Chief, Cardiovascular Division, Boston Medical Center, Boston [241]

Maureen T. Connelly, md, mph
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Harvard Pilgrim Health Care, Boston [10]

Max D. Cooper, md
Professor of Medicine, Pediatrics, and Microbiology; Howard Hughes Medical Institute Investigator, University of Alabama at Birmingham, Birmingham [307]

Lawrence Corey, md
Professor of Laboratory Medicine and Medicine and Head, Virology Division, University of Washington; Head, Program in Infectious Diseases, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle [184, 199, 201]

Ann M. Coulston, ms, rd
Senior Research Dietitian, Stanford University Medical Center, Stanford [77]

Mark A. Creager, md
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Vascular Center, Brigham and Women's Hospital, Boston [247, 248]

Ronald G. Crystal, md
Bruce Webster Professor of Internal Medicine, Professor of Physiology and Biophysics; Chief, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, The New York Hospital – Cornell Medical Center, New York [320]

John J. Cush, md
Medical Director, Arthritis Consultation Center, Presbyterian Hospital of Dallas, Dallas [321]

Charles A. Czeisler, PhD, md
Director, Sleep Disorders and Circadian Medicine, Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston [27]

Gilbert H. Daniels, md
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Co-Director, Thyroid Associates, Massachusetts General Hospital, Boston [328]

Robert B. Daroff, md
Professor of Neurology and Associate Dean, Case Western Reserve University; Chief of Staff and Senior Vice-President of Medical Affairs, University Hospitals of Cleveland, Cleveland [20]

Charles E. Davis, md
Professor of Pathology and Medicine, University of California, San Diego School of Medicine; Director Emeritus, Microbiology Laboratory, UCSD Medical Center, San Diego [213]

Margo Denke, md
Associate Professor of Internal Medicine, Center for Human Nutrition, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas [72 – 74]

Bradley M. Denker, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston [47]

David T. Dennis, MD, MPH
Chief, Bacterial Zoonoses Branch, Division of Vector-Borne Infectious Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins [164, 177]

Robert L. Deresiewicz, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Channing Laboratory and the Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston [142, 161]

Robert J. Desnick, PhD, MD
Arthur J and Nellie Z Cohen Professor of Pediatrics and Genetics; Chairman, Department of Human Genetics, Mount Sinai School of Medicine, New York [343]

Jules L. Dienstag, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Massachusetts General Hospital, Boston [93, 295 – 297, 301]

William P. Dillon, MD
Professor of Radiology, Neurology, and Neurosurgery; Chief, Diagnostic Neuroradiology, University of California San Francisco, San Francisco [362]

Alan R. Dimick, MD
Professor of Surgery, University of Alabama at Birmingham; Director, Burn Center, University of Alabama Hospital, Birmingham [395]

Charles A. Dinarello, MD
Professor of Medicine, University of Colorado Health Sciences Center, Denver [17, 125]

Robert G. Dluhy, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Boston [332]

Raphael Dolin, MD
Charles A. Dewey Professor and Chair, Department of Medicine, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester [183, 191, 193]

Daniel B. Drachman, MD
Professor of Neurology and Neurosciences; Director, Neuromuscular Unit, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore [382]

Jeffrey M. Drazen, MD
Parker B. Francis Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Pulmonary Division, Brigham and Women's Hospital, Boston [249 – 251, 266]

Thomas D. DuBose, Jr., MD
Professor of Medicine and Integrative Biology; Director, Division of Renal Diseases and Hypertension; Vice-Chairman, Department of Internal Medicine, The University of Texas – Houston Medical School; Medical Director, Nephrology Section, Herman Hospital; Medical Director, University Kidney Center, Houston [50]

Marlene Durand, MD
Instructor, Harvard Medical School; Assistant in Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston [30]

Janice P. Dutcher, MD
Professor of Medicine, Albert Einstein College of Medicine, Albert Einstein Cancer Center, Montefiore Medical Center, New York [104]

Victor J. Dzau, MD
Hersey Professor of the Theory and Practice of Medicine, Harvard Medical School; Chairman, Department of Medicine and Director of Research, Brigham and Women's Hospital, Boston [247, 248]

Jeffrey S. Dzieczkowski, MD
Assistant Professor, Departments of Pathology and Internal Medicine, Wayne State University School of Medicine, Detroit [115]

J. Donald Easton, MD
Professor and Chair, Department of Clinical Neurosciences, Brown University School of Medicine; Neurologist-in-Chief, Rhode Island Hospital, Providence [366]

Barry I. Eisenstein, MD
Vice-President, Science and Technology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston [155]

Louis J. Elsas II, MD
Professor of Pediatrics and Director of the Division of Medical Genetics, Emory University School of Medicine, Atlanta [349, 350]

John W. Engstrom, MD
Associate Professor of Clinical Neurology, University of California San Francisco, San Francisco [16, 371]

Alan Epstein, MD
Assistant Professor of Medicine, Brown University, Providence [44, 288]

Virginia L. Ernster, PhD
Professor of Epidemiology and Biostatistics, Department of Epidemiology and Biostatistics, University of California San Francisco, San Francisco [4]

Kenneth H. Falchuk, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Boston [80]

Anthony S. Fauci, MD
Chief, Laboratory of Immunoregulation; Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda [1, 192, 305, 308, 319]

Murray J. Favus, MD
Professor of Medicine, Sections of Endocrinology and Nephrology, Department of Medicine, University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago [279]

Robert G. Fenton, MD, PhD
Senior Investigator, Medicine Branch, Division of Clinical Sciences, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Frederick [83]

Thomas F. Ferris, MD
Nesbitt Professor and Chairman, Department of Medicine, University of Minnesota; University of Minnesota Hospital and Clinics, Minneapolis [7]

Howard Fields, MD, PhD
Professor of Neurology and Physiology, University of California San Francisco, San Francisco [12]

Gregory A. Filice, MD
Associate Professor of Medicine, University of Minnesota; Chief, Infectious Disease Section, Veterans Affairs Medical Center, Minneapolis [167]

Robert W. Finberg, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Infectious Diseases, Dana-Farber Cancer Institute, Boston [87, 136]

Joyce D. Fingeroth, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Dana-Farber Cancer Institute, Boston [136]

Daniel W. Foster, MD
Chairman and Professor of Internal Medicine, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas [43, 76, 334, 335, 352]

Arnold S. Freedman, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Professor of Medicine, Dana-Farber Cancer Institute, Boston [113]

Gerald H. Friedland, MD
Professor of Medicine and Epidemiology and Public Health, and Director, AIDS Program, Yale University School of Medicine, Yale-New Haven Hospital, New Haven [134]

Lawrence S. Friedman, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Massachusetts General Hospital, Boston [41, 42, 284, 287]

William F. Friedman, MD
J.H. Nicholson Professor of Pediatrics (Cardiology); Senior Advisor, Clinical Affairs, to the Provost and Dean, University of California, Los Angeles School of Medicine and UCLA Medical Center, Los Angeles [235]

Robert F. Gagel, MD
Professor of Medicine and Chief of the Section of Endocrinology, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston [340]

John I. Gallin, MD
Director, NIH Warren Grant Magnuson Clinical Center; Associate Director for Clinical Research, Chief, Laboratory of Host Defenses, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda [62]

Jeffrey A. Gelfand, MD
Sheldon M. Wolff Professor and Chairman, Department of Medicine, Tufts University School of Medicine; Physician-in-Chief, New England Medical Center, Boston [17, 125]

James L. German III, MD
Member, New York Blood Center, Laboratory of Human Genetics, New York [66]

Anne A. Gershon, MD
Professor of Pediatrics, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Attending Physician, Presbyterian Hospital, New York [196 – 198]

Bruce C. Gilliland, MD
Professor of Medicine and Laboratory Medicine, Associate Dean for Clinical Affairs, University of Washington School of Medicine, Seattle [314, 326]

Henry N. Ginsberg, MD
Herbert and Florence Irving Professor of Medicine; Head, Division of Preventive Medicine and Nutrition, Department of Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York [341]

Eli Glatstein, MD
Vice-Chairman and Clinical Director, Radiation Oncology, University of Pennsylvania Medical Center, Philadelphia [396]

Robert M. Glickman, MD
Herrman L. Blumgart Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chairman, Department of Medicine, Beth Israel Hospital, Boston [46, 286]

Ira J. Goldberg, MD
Professor of Medicine, Division of Preventive Medicine and Nutrition, Department of Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York [341]

Ary L. Goldberger, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director of Electrocardiography and Arrhythmia Monitoring Laboratories, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston [228]

Samuel Z. Goldhaber, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston [261]

Lee Goldman, MD
Julius R. Krevans Distinguished Professor and Chairman, Department of Medicine and Associate Dean for Clinical Affairs, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco [3, 11, 13]

Donald E. Goodkin, MD
Associate Professor, Department of Neurology; Medical Director, UCSF/Mt. Zion Multiple Sclerosis Center, San Francisco [376]

Raj K. Goyal, MD
Mallinckrodt Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Chief of Staff for Research and Development, Brockton/West Roxbury VA Medical Center, West Roxbury [40, 283]

Gregory C. Gray, MD, MPH
Naval Health Research Center, Clinical Epidemiology Division, San Diego [180]

Harry B. Greenberg, MD
Professor of Medicine, Microbiology and Immunology, Stanford University School of Medicine and the VA Palo Alto Health Care System, Stanford [194]

Norton J. Greenberger, MD, MACP
Professor and Chairman, Department of Medicine, University of Kansas Medical Center, Kansas City [285, 302 – 304]

John S. Greenspan, BSc, BDS, PhD, FRCPath
Professor and Chair, Department of Stomatology and Director, Oral AIDS Center, School of Dentistry; Professor, Department of Pathology, and Director, AIDS Clinical Research Center, School of Medicine, University of California San Francisco, San Francisco [31]

James E. Griffin III, MD
Professor of Internal Medicine, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas [336, 339]

Robert C. Griggs, MD
Professor of Neurology, Medicine, Pathology, Laboratory Medicine, and Pediatrics; Edward A. and Alma Vollertsen Professor of Neurophysiology; Chair, Department of Neurology, University of Rochester School of Medicine & Dentistry, Rochester [22, 383]

William Grossman, MD
Professor of Medicine, University of California San Francisco; Chief of Cardiology, University of California San Francisco Medical Center, San Francisco [229, 245]

Rasim Gucalp, MD, FACP
Associate Professor of Medicine, Department of Oncology, Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, New York [104]

Bevra Hannahs Hahn, MD, FACP
Professor of Medicine, Chief of Rheumatology, University of California, Los Angeles, Los Angeles [312]

Robert I. Handin, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Hematology Division, Brigham and Women's Hospital, Boston [60, 117 – 119]

H. Hunter Handsfield, MD
Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine; Director, STD Control Program, Seattle-King County Department of Public Health, Seattle [129]

Stephen L. Hauser, MD
Chairman and Betty Anker Fife Professor, Department of Neurology, University of California San Francisco, San Francisco [1, 360, 366, 373, 376]

Barton Ford Haynes, MD
Frederic M. Hanes Professor and Chair, Department of Medicine; Professor, Department of Immunology, Director, Duke University Arthritis Center, Durham [305]

Patrick H. Henry, MD
Chairman, Department of Medicine, St. John's Mercy Medical Center, St. Louis [61]

Barbara L. Herwaldt, MD, MPH
Medical Epidemiologist, Centers for Disease Control and Prevention, Division of Parasitic Diseases, Atlanta [217]

Robert S. Hillman, MD
Professor of Medicine, University of Vermont College of Medicine; Chairman of Medicine, Maine Medical Center, Portland [59, 106]

Raymond L. Hintz, MD
Professor of Pediatrics, Head of the Division of Pediatric Endocrinology, Stanford University School of Medicine, Stanford [329]

Martin S. Hirsch, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Massachusetts General Hospital, Boston [187]

Bernard Hirschel, MD
Associate Professor of Medicine; Head, HIV/AIDS Section, Division of Infectious Diseases, University Hospital, Geneva [173]

Gary S. Hoffman, MD, MS
Chairman, Department of Rheumatic and Immunologic Diseases, Cleveland Clinic Foundation; Professor of Medicine, Ohio State University, Columbus [323]

John H. Holbrook, MD
Professor of Medicine and Chief, Division of General Internal Medicine, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City [389]

Michael F. Holick, PhD, MD
Professor of Medicine, Physiology and Dermatology, Boston University School of Medicine, Boston [353, 355]

Steven M. Holland, MD
NIAID Investigator, Laboratory of Host Defenses, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda [62]

Steven M. Hollenberg, MD
Assistant Professor of Medicine, Sections of Cardiology and Critical Care Medicine, Rush Medical College, Chicago [38]

King K. Holmes, MD, PhD
Professor of Medicine and Director, Center for AIDS and STD, University of Washington, Seattle [129, 130, 150, 166, 174]

Randall K. Holmes, MD, PhD
Professor and Chair, Department of Microbiology, University of Colorado Health Sciences Center, Denver [144]

ERIC G. HONIG, MD
Associate Professor of Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta [258, 265]

JONATHAN C. HORTON, MD, PhD
Associate Professor of Ophthalmology, Neurology, and Physiology, University of California San Francisco, San Francisco [28]

THOMAS H. HOSTETTER, MD
Professor of Medicine, University of Minnesota School of Medicine; Director, Division of Renal Disease, University Hospital, Minneapolis [276)

LYN HOWARD, MB, DCh, FRCP, FACP
Head, Division of Clinical Nutrition, Professor of Medicine and Associate Professor of Pediatrics, The Albany Medical College, Albany [78]

HOWARD HU, MD, MPH, SCD
Associate Professor of Occupational Medicine, Harvard School of Public Health; Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Boston [5, 390, 397]

GARY W. HUNNINGHAKE, MD
Professor of Internal Medicine and Director, Pulmonary, Critical Care and Occupational Medicine, University of Iowa College of Medicine, Iowa City [253]

DANIEL C. IHDE, MD
Professor of Medicine and Chief, Medical Oncology, Washington University School of Medicine, St. Louis [63]

EDWARD P. INGENITO, MD, PhD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Pulmonary Function Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Boston [266]

ROLAND H. INGRAM, JR, MD
Martha West Looney Professor, Emory University School of Medicine; Director, Pulmonary and Critical Care Medicine, Chief of Medicine, Emory-Crawford Long Hospital, Atlanta [32, 258, 265]

THOMAS S. INUI, SCM, MD
Professor and Chairman, Department of Ambulatory Care and Prevention, Harvard Medical School; Harvard Pilgrim Health Care, Boston [10]

CHARLES E. IRWIN, JR, MD
Professor of Pediatrics, Director of the Division of Adolescent Medicine, University of California San Francisco, San Francisco [8]

MARK A. ISRAEL, MD
Professor, Departments of Neurological Surgery and Pediatrics; Director, Preuss Laboratory of Molecular Neuro-Oncology, University of California San Francisco, San Francisco [375]

KURT J. ISSELBACHER, MD
Mallinckrodt Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician and Director, Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston [1, 41, 42, 44-46, 93, 281, 285, 288, 291-300, 302, 304, 342, 351]

RICHARD F. JACOBS, MD
Horace C. Cabe Professor of Pediatrics and Chief, Pediatric Infectious Diseases, Arkansas Children's Hospital and the University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock [163]

BRUCE E. JOHNSON, MD
Head, Lung Cancer Biology Section, Medicine Branch, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda [102]

MICHAEL P. JOSEPH, MD
Physician, Weber Medical Clinic, Ltd., Olney [30]

MARK E. JOSEPHSON, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Harvard-Thorndike Electrophysiology Institute and Arrhythmia Service, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston [230, 231]

EDWARD L. KAPLAN, MD
Professor, Department of Pediatrics, University of Minnesota Medical School, Minneapolis [236]

LEE M. KAPLAN, MD, PhD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Chief for Research, Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Boston [45, 95]

DENNIS L. KASPER, MD, MA (Hon)
William Ellery Channing Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Channing Laboratory; Co-Director, Division of Infectious Diseases; Executive Vice-Chairman, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston [1, 120, 127, 148, 152, 169]

LLOYD H. KASPER, MD
Professor of Medicine (Neurology) and Microbiology, Dartmouth Medical School, Hanover [219]

DONALD KAYE, MD
Klinghoffer Professor of Medicine, MCP Hahnemann School of Medicine, Allegheny University of the Health Sciences; Executive Vice-President for Health Affairs, Allegheny University of the Health Sciences; President and CEO, Allegheny University Hospitals, Philadelphia [126]

ELAINE T. KAYE, MD
Clinical Instructor in Dermatology, Harvard Medical School; Assistant in Medicine, Department of Medicine, Children's Hospital Medical Center, Boston [18]

KENNETH M. KAYE, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston [18]

JONATHAN R. KELLER, PhD
Head, Hematology and Gene Therapy Section, SAIC, Inc.; Intramural Research and Support Program, National Cancer Institute-Frederick Cancer Research and Development Center, Frederick [105]

GERALD T. KEUSCH, MD
Professor of Medicine and Chief, Division of Geographic Medicine and Infectious Diseases, New England Medical Center Hospitals, Boston [122, 158, 159, 161]

JAY S. KEYSTONE, MD, FRCPC
Professor of Medicine, University of Toronto; Tropical Disease Unit, Division of Infectious Disease, The Toronto Hospital, Toronto [123]

ELLIOTT D. KIEFF, MD, PhD
Harriet Ryan Albee Professor of Medicine; Professor of Microbiology and Molecular Genetics; Chairman, Virology Program, Harvard Medical School; Co-Director, Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston [182]

LOUIS V. KIRCHHOFF, MD, MPH
Professor, Department of Internal Medicine, University of Iowa; Staff Physician, Department of Veterans Affairs Medical Center, Iowa City [218]

JAMES P. KNOCHEL, MD
Clinical Professor of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center; Chairman, Department of Internal Medicine, Presbyterian Hospital, Dallas [356, 357]

HOWARD K. KOH, MD, PhD
Professor of Dermatology, Medicine and Public Health, Boston University Schools of Medicine and Public Health; Co-Director, Skin Oncology Program, Director, Cancer Prevention and Control Center, Boston [88]

ELISE C. KOHN, MD
Senior Investigator, Chief, Signal Transduction and Prevention Unit, Laboratory of Pathology, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda [85]

ANTHONY L. KOMAROFF, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston [6]

WALTER J. KOROSHETZ, MD
Associate Professor of Neurology and Medicine; Associate Director, Stroke and Clinical Neurology Services, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston [378]

WILLIAM J. KOVACS, MD
Associate Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville [53]

PHYLLIS E. KOZARSKY, MD
Associate Professor of Medicine, Emory University School of Medicine; Chief of Infectious Diseases, Emory Crawford Long Hospital, Atlanta [123]

BARNETT S. KRAMER, MD, MPH
Associate Director, Early Detection and Community Oncology Program, Division of Cancer Prevention and Control, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda [82]

Stephen M. Krane, MD
Persis, Cyrus, and Marlow B. Harrison Professor of Medicine, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Boston [353, 355, 358, 359]

Donald W. Kufe, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Cancer Pharmacology, Department of Medicine, Dana-Farber Cancer Institute, Boston [86]

Helena Kuivaniemi, MD, PhD
Associate Professor, Center for Molecular Medicine and Genetics, and Department of Surgery, Wayne State University School of Medicine, Detroit [348]

Lewis Landsberg, MD
Irving S. Cutter Professor and Chairman, Department of Medicine, Northwestern University Medical School; Physician-in-Chief, Northwestern Memorial Hospital, Chicago [70, 333]

H. Clifford Lane, MD
Head, Clinical and Molecular Retrovirology Section, Laboratory of Immunoregulation; Clinical Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda [308]

Thomas J. Lawley, MD
Professor and Chairman, Department of Dermatology, Emory University School of Medicine, Atlanta [54, 55, 311]

Alexander R. Lawton III, MD
Edward C. Stahlman Professor in Pediatric, Physiology and Cell Metabolism; Professor of Pediatrics and Microbiology, Head, Division of Pediatric Immunology and Rheumatology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville [307]

J. Michael Lazarus, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director of Clinical Services, Nephrology Division, Brigham and Women's Hospital, Boston [271, 272]

Matthew E. Levison, MD
Professor of Medicine and Chief, Division of Infectious Diseases, Allegheny University of the Health Sciences, Philadelphia [255]

Elliott Levy, MD
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston [276]

Peter Libby, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Vascular Medicine and Atherosclerosis Unit, Brigham and Women's Hospital, Boston [242]

Richard W. Light, MD
Professor of Medicine, Vanderbilt University; Director, Pulmonary Diseases Program, Saint Thomas Hospital, Nashville [262]

Christopher Linden, MD
Associate Professor of Emergency Medicine, Division of Toxicology, University of Massachusetts Medical Center, Worcester [391)

Lance A. Liotta, MD, PhD
Chief, Laboratory of Pathology, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda [SS]

Marc E. Lippman, MD
Director, Lombardi Cancer Center; Professor of Medicine and Pharmacology, Georgetown University Medical School, Washington, DC [64, 91]

Peter Lipsky, MD
Professor of Internal Medicine and Microbiology; Director, Harold C. Simmons Arthritis Research Center, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas [313, 317, 321]

Leo X. Liu, MD, DTMH
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston [214, 221, 222)

Bernard Lo, MD
Professor of Medicine and Director, Program in Medical Ethics, University of California San Francisco, San Francisco [2]

Dan L. Longo, MD, FACP
Scientific Director, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Gerontology Research Center, Bethesda and Baltimore [I, 61, 63, 81, 83, 105, 114, 192]

Frank M. Longo, MD, PhD
Associate Professor of Neurology, University of California San Francisco; Chief of Neurology, Veterans Affairs Medical Center, Department of Neurology, San Francisco [363]

Nicola Longo, MD, PHD
Assistant Professor of Pediatrics, Emory University School of Medicine, Atlanta [349, 350]

Joseph Loscalzo, MD
Wade Professor and Chairman, Department of Medicine, Boston University School of Medicine; Physician-in-Chief, Boston Medical Center; Director, Whitaker Cardiovascular Institute, Boston [71]

Frederick H. Lovejoy, Jr, MD
William Berenberg Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Chief and Vice-Chairman, Department of Pediatrics, Children's Hospital, Boston [391]

Daniel H. Lowenstein, MD
Associate Professor of Neurology, Anatomy, and Neurosurgery, Robert B. and Ellinor Aird Chair in Neurology; Director, Epilepsy Research Laboratory, University of California San Francisco, San Francisco [365]

Sheila A. Lukehart, PhD
Research Professor of Medicine and Infectious Diseases, University of Washington, Seattle [174]

Richard B. Lynn, MD
Assistant Professor of Medicine, Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University, Philadelphia [287]

Harald S. Mackenzie, MB, ChB, MRCP (UK)
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston [269)

M. Monir Madkour, DM (Cairo), FRCP (London)
Consultant Physician, Military Hospital, Riyadh [162]

Lawrence C. Madoff, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital; Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston [l20, 135]

James H. Maguire, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Professor in Tropical Public Health, Harvard School of Public Health, Boston [132, 324, 393]

Francis E. Marchlinski, MD
Professor of Medicine, Allegheny University of the Health Sciences; Section Chief, Electrophysiology, Allegheny University Hospitals, Philadelphia [230, 231]

Thomas J. Marrie, MD, FRCPC
Professor of Medicine, Dalhousie University, Halifax [179]

Joseph B. Martin, MD, PhD, FRCP (C), MA (Hon)
Dean of the Faculty of Medicine; Caroline Shields Walker Professor of Neurobiology and Clinical Neuroscience, Harvard Medical School, Boston; formerly Professor of Neurology and Chancellor, University of California San Francisco, San Francisco [1, 12, 20, 24, 29, 360, 363, 366, 371, 372, 380]

Janet Maurer, MD
Head, Section of Lung Transplantation, Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland [267]

Robert J. Mayer, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Clinical Director, Department of Medicine, Dana-Farber Cancer Institute, Boston [92, 94]

John D. McConnell, MD
Professor and Chairman, Department of Urology, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas [48, 51]

Edward Regis McFadden, Jr., MD
Argyl J. Beams Professor of Medicine and Director, Pulmonary and Critical Care Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland [252]

Margaret McGovern, MD
Assistant Professor of Human Genetics and Pediatrics, Mount Sinai School of Medicine, New York [346]

Nancy K. Mello, PhD
Professor of Psychology (Neuroscience), Alcohol and Drug Abuse Research Center, McLean Hospital, Belmont [388]

Jerry R. Mendell, MD
Chairman and Professor of Neurology; Director, Neuromuscular Disease Center, The Ohio State University, Columbus [383]

Jack H. Mendelson, MD
Professor of Psychiatry (Neuroscience), Alcohol and Drug Abuse Research Center, McLean Hospital, Belmont [388]

M.-Marsel Mesulam, MD
Ruth and Evelyn Dunbar Professor of Neurology and Psychiatry; Director, Center for Behavioral and Cognitive Neurology; Director, Alzheimer's Program, Northwestern University Medical School, Chicago [25]

Richard A. Miller, MD
Associate Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine; Chief, Infectious Diseases Section, Veterans Affairs Puget Sound Health Care System, Seattle [172]

John D. Minna, MD
Professor, Internal Medicine and Pharmacology; Director, Hamon Center for Therapeutic Oncology Research, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas [90]

Jerome H. Modell, MD
Professor of Anesthesiology; Executive Associate Dean, University of Florida College of Medicine, Gainesville [394]

Stephen A. Morse, MSPH, PhD
Associate Director, Science Division AIDS/STDs and Tuberculosis Laboratory Research, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta; Adjunct Professor of Microbiology and Immunology, Emory School of Medicine, Atlanta, and University of Alabama at Birmingham, Birmingham [150]

Arnold M. Moses, MD, FACP
Professor of Medicine, State University of New York Health Science Center, Syracuse [330]

Robert J. Motzer, MD
Associate Attending Physician, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; Associate Professor of Medicine, Cornell University Medical College, New York [96, 98]

Haralampos M. Moutsopoulos, MD
Professor and Director, Department of Pathophysiology, National University of Athens School of Medicine; Corresponding member, Academy of Athens; Athens, Greece [316, 318]

Lütfiye Mülazimoglu, MD
Associate Professor of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Section of Infectious Diseases, Marmara University, School of Medicine, Istanbul [153]

Robert S. Munford, MD
Jan and Henri Bromberg Professor of Internal Medicine; Professor of Microbiology, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas [124]

Timothy F. Murphy, MD
Professor of Medicine and Microbiology; Director, Division of Infectious Diseases, State University of New York at Buffalo, Buffalo [152]

Daniel M. Musher, MD
Professor of Medicine and Professor of Microbiology and Immunology, Baylor College of Medicine; Chief, Infectious Diseases Section, Veterans Affairs Medical Center, Houston [141, 151]

Robert J. Myerburg, MD
Professor of Medicine and Physiology and Director, Division of Cardiology, University of Miami School of Medicine, Miami [39]

Lee M. Nadler, MD
Chair, Department of Adult Oncology, Dana-Farber Cancer Institute; Chief, Division of Oncology, Brigham and Women's Hospital; Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston [113]

Theodore Elliott Nash, MD
Senior Scientist; Head, Gastrointestinal Parasite Section, Laboratory of Parasitic Disease, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda [220, 224]

Robert L. Norris, MD, FACEP
Assistant Professor of Surgery, Department of Surgery, Division of Emergency Medicine, Stanford University, Stanford [392]

Thomas B. Nutman, MD
Head, Helminth Immunology Section, Laboratory of Parasitic Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda [223, 225]

Richard J. O'Brien, MD
Chief, Research and Evaluation Branch, Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta [171]

Patrick T. O'Gara, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Clinical Cardiology, and Vice-Chairman for Clinical Programs, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston [34]

Yvonne M. O'Meara, MD, MRCPI
College Lecturer, Department of Medicine and Therapeutics, University College Dublin; Consultant Physician, Mater Misericordiae Hospital, Dublin, Ireland [274, 275]

Richard J. O'Reilly, MD
Chairman, Department of Pediatrics; Chief, Bone Marrow Transplantation, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York [110]

Robert A. O'Rourke, MD
Charles Conrad Brown Distinguished Professor in Cardiovascular Disease, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio [227]

John A. Oates, MD
Professor and Chairman, Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine; Physician-in-Chief, Vanderbilt University Hospital, Nashville [68]

Richard K. Olney, MD
Professor of Clinical Neurology, School of Medicine, University of California San Francisco, San Francisco [21]

Andrew B. Onderdonk, PhD
Associate Professor of Pathology, Harvard Medical School; Director, Clinical Microbiology Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Boston [121]

Scott Oslund, MD
Attending Physician, St. Francis Medical Center, Lynwood [392]

Joseph E. Parrillo, MD
James B. Herrick Professor of Medicine, Rush Medical College; Chief, Sections of Cardiology and Critical Care Medicine; Medical Director, Rush Heart Institute, Rush–Presbyterian–St. Luke's Medical Center, Chicago [38]

Jeffrey Parsonnet, MD
Associate Professor of Medicine and of Microbiology, Dartmouth Medical School; Staff Physician, Infectious Disease Section, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Hanover [142]

Shreyaskumar R. Patel, MD
Associate Professor of Medicine, Department of Melanoma/Sarcoma Medical Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston [100]

Peter L. Perine, MD
Professor of Epidemiology, University of Washington, Seattle; Professor of Tropical Public Health and Medicine Emeritus, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda [175]

C.J. Peters, MD
Chief, Special Pathogens Branch, Division of Viral and Rickettsial Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta [200]

Walter L. Peterson, MD
Professor of Medicine, University of Texas Southwestern Medical School; Staff Physician, Dallas VA Medical Center, Dallas [284]

Kevin J. Petty, MD, PhD
Associate Director, Clinical Development, US Human Health, Merck & Company, Inc, Westpoint, Pennsylvania [19]

Eliot A. Phillipson, MD
Sir John and Lady Eaton Professor of Medicine and Chair, Department of Medicine, University of Toronto; Physician-in-Chief, Mount Sinai Hospital, Toronto [263, 264]

Gerald B. Pier, PhD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Boston [139]

Daniel K. Podolsky, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Boston [281, 291–293, 298–300]

Ronald E. Polk, PharmD
Professor of Pharmacy and Medicine, School of Pharmacy, Medical College of Virginia, Virginia Commonwealth University, Richmond [140]

Matthew Pollack, MD
Professor of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, F. Edward Hebert School of Medicine, Bethesda [157]

John T. Potts, Jr., MD
The Jackson Professor of Clinical Medicine, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston [353, 354]

Lawrie W. Powell, MD, PhD
Professor of Medicine, The University of Queensland; Director, Queensland Institute of Medical Research, The Bancroft Centre, Brisbane, Queensland, Australia [342]

Darwin J. Prockop, MD, PhD
Professor and Director, Center for Gene Therapy MCP Hahnemann School of Medicine, Allegheny University of the Health Sciences, Philadelphia [348]

Louis J. Ptáček, MD
Associate Professor of Neurology and Human Genetics, The University of Utah School of Medicine, Salt Lake City [383]

Didier Raoult, MD, PhD
Professor of Medicine and President of the University of Aix, Marseilles, France [179]

Neil H. Raskin, MD
Professor of Neurology, School of Medicine, University of California San Francisco, San Francisco [15, 364]

Mario C. Raviglione, MD
Medical Officer, Tuberculosis Research and Surveillance Unit, Global Tuberculosis Programme, World Health Organization, Geneva [171]

Sharon L. Reed, MD
Associate Professor of Medicine and Pathology and Director, Microbiology and Virology Laboratories, University of California, San Diego Medical Center, San Diego [215]

Antonio J. Reginato, MD
Head, Division of Rheumatology; Professor of Medicine, Cooper HospitaV University Medical Center, University of Medicine and Dentistry of New Jersey/Robert Wood Johnson Medical School at Camden, Camden [323]

Richard C. Reichman, MD
Professor of Medicine, Microbiology and Immunology and Head, Infectious Disease Unit, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester [190]

Neil M. Resnick, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Gerontology, Brigham and Women's Hospital; Geriatric Research Education and Clinical Center, Brockton-West Roxbury Veterans Administration Medical Center, Boston [9]

Victor I. Reus, MD
Professor of Psychiatry, University of California San Francisco; Medical Director, Langley Porter Hospital, San Francisco [385]

Herbert Y. Reynolds, MD
J. Lloyd Huck Professor of Medicine, The Pennsylvania State University; Chairman, Department of Medicine, University Hospital, The Milton S. Hershey Medical Center, Hershey [259]

Stuart Rich, MD
Professor of Medicine, Rush Medical College; Director, Rush Heart Institute Center for Pulmonary Heart Disease, Chicago [260]

Gary S. Richardson, MD
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Director, Sleep Disorders Service, Brigham and Women's Hospital, Boston [27]

Hal B. Richerson, MD
Professor of Internal Medicine, Allergy-Immunology Division, University of Iowa College of Medicine; University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City [253]

Celeste Robb-Nicholson, MD, MPH
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Assistant Physician, Massachusetts General Hospital, Boston [6]

Cheryl L. Rock, PhD, RD
Associate Professor of Family and Preventive Medicine, University of California, San Diego, San Diego [77]

Allan H. Ropper, MD
Chief of Neurology, St. Elizabeth's Medical Center; Professor of Neurology, Tufts University School of Medicine, Boston [24, 374]

Leon E. Rosenberg, MD
Senior Vice-President, Scientific Affairs, Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute, Princeton [349, 350]

Roger N. Rosenberg, MD
Zale Distinguished Chair in Neurology; Professor of Neurology and Physiology, University of Texas Southwestern Medical Center; Attending Neurologist, Parkland Hospital and Zale-Lipsky University Hospital, Dallas [369]

Wendell F. Rosse, MD
Florence Reynaud McAlister Professor of Medicine and Medical Research, Department of Medicine, Duke University Medical School, Durham [109]

Arthur H. Rubenstein, MD
Lowell T. Coggeshall Professor and Chairman of Medicine, University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago [335]

Mack T. Ruffin IV, MD, MPH
Assistant Professor, Department of Family Practice, Assistant Research Scientist, Department of Epidemiology, University of Michigan, Ann Arbor [77]

Francis W. Ruscetti, PhD
Chief, Laboratory of Leukocyte Biology, Division of Basic Sciences, National Cancer Institute – Frederick Cancer Research and Development Center, National Institutes of Health, Frederick [105]

Thomas A. Russo, MD, CM
Assistant Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, State University of New York at Buffalo, Buffalo [l68]

Arthur I. Sagalowsky, MD
Professor of Urology and Chief of Urologic Oncology, Department of Urology, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas [97]

Stephen M. Sagar, MD
Professor of Neurology, Case Western Reserve School of Medicine, Cleveland [375]

Matthew H. Samore, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston [154]

I. Herbert Scheinberg, MD
Senior Lecturer in Medicine, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York [345]

W. Michael Scheld, MD
Professor of Internal Medicine and Neurosurgery; Associate Chair for Residency Programs, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville [377]

Howard I. Scher, MD
Chief, Genitourinary Oncology Service, Associate Attending Physician, Division of Solid Tumor Oncology, Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; Associate Professor Medicine, Cornell University Medical College, New York [96]

ALAN L. SCHILLER, MD
Irene Heinz Given and John LaPorte Given Professor and Chairman of Pathology, Mount Sinai School of Medicine; Chairman of Pathology, The Mount Sinai Hospital, New York [359]

JOHN SPEER SCHROEDER, MD
Professor of Medicine, Stanford University School of Medicine; Division of Cardiovascular Medicine, Stanford Hospital, Stanford [234]

ANNE SCHUCHAT, MD
Medical Epidemiologist, Division of Bacterial and Mycotic Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta [145]

MARC A. SCHUCKIT, MD
Professor of Psychiatry, University of California, San Diego, and Veterans Affairs Medical Center, San Diego [386, 387]

PETER H. SCHUR, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston [325]

DAVID S. SEGAL, PhD
Professor of Psychiatry, University of California, San Diego, La Jolla [387]

JULIAN L. SEIFTER, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston [280]

ANDREW P. SELWYN, MD, MA (Hon), FRCP, FACC
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director of Cardiac Catheterization, Brigham and Women's Hospital, Boston [244]

PETER A. SELWYN, MD, MPH
Associate Professor of Medicine, Epidemiology, and Public Health and Associate Director, AIDS Program, Yale University School of Medicine, Yale-New Haven Hospital, New Haven [134]

MARY-ANN SHAFER, MD
Professor of Pediatrics, Associate Director of the Division of Adolescent Medicine, University of California San Francisco, San Francisco [8]

STEVEN I. SHERMAN, MD
Assistant Professor of Medicine, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston [340]

GEORGE R. SIBER, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston; Vice- Pmsident and Chief Scientific Officer, Wyeth Lederle Vaccines and Pediatrics, Pearl River [154]

WILLIAM SILEN, MD
Johnson & Johnson Distinguished Professor of Surgery, Harvard Medical School; Surgeon-in-Chief Emeritus, Department of Surgery, Beth Israel Hospital, Boston [14, 289, 290]

FRED E. SILVERSTEIN, MD
Clinical Professor of Medicine, University of Washington; Partner, Frazier and Company, Seattle [282]

GARY G. SINGER, MD
Assistant Professor of Medicine, Washington University School of Medicine; Associate Director, Transplant Nephrology, Barnes-Jewish Hospital, St. Louis [49]

JEAN D. SIPE, PhD
Professor, Department of Biochemistry, Boston University School of Medicine, Boston [309]

CHRISTOPHER A. SLAPAK, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Division of Cancer Pharmacology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston [86]

JAMES B. SNOW, JR., MD
Director, National Institute on Deafness and Other Communication Disorders, National Institutes of Health, Gaithersburg [29]

ARTHUR J. SOBER, MD
Associate Professor of Dermatology, Harvard Medical School; Associate Chief of Dermatology, Massachusetts General Hospital, Boston [88]

CLAUS O. SOLBERG, MD, PhD
Professor of Medicine and Chairman, Medical Department, University of Bergen, Bergen, Norway [149]

PETER SPEELMAN, MD
Chief, Division of Infectious Diseases, Tropical Medicine and AIDS, Department of Medicine, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam [176]

FRANK E. SPEIZER, MD
Edward H. Kass Professor of Medicine, Harvard Medical School; Co-Director, Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Boston [5, 254, 390]

ANDREW SPIELMAN, ScD
Professor of Tropical Public Health, Harvard School of Public Health, Boston [393]

JERRY L. SPIVAK, MD
Professor of Medicine and Oncology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore [111]

WALTER E. STAMM, MD
Professor of Medicine and Head, Division of Allergy and Infectious Diseases, University of Washington, Seattle [l31, 181]

ALLEN C. STEERE, MD
Professor of Medicine and Chief, Rheumatology/Immunology, New England Medical Center and Tufts University School of Medicine, Boston [178]

ROBERT S. STERN, MD
Professor, Department of Dermatology, Beth Israel Hospital, Boston [56]

DENNIS L. STEVENS, MD, PhD
Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle; Chief, Infectious Diseases, VA Medical Center, Boise [133]

RICHARD M. STONE, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston [101]

STEPHEN E. STRAUS, MD
Chief, Laboratory of Clinical Investigation, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda [384]

DAVID H. P. STREETEN, MB, DPhil, FRCP
Professor of Medicine Emeritus, Department of Medicine, State University of New York, Health Science Center, Syracuse [330]

MORTON N. SWARTZ, MD
Professor, Department of Medicine, Harvard Medical School; Chief, James Jackson Firm Medical Services, Massachusetts General Hospital, Boston [378]

ROBERT A. SWERLICK, MD
Associate Professor, Department of Dermatology, Emory University School of Medicine, Atlanta [55]

RUP TANDAN, MD, MRCP
Associate Professor of Neurology; Director, Neuromuscular Disorders Section; Attending Neurologist, Medical Center Hospital of Vermont, Fletcher Allen Health Care, University of Vermont College of Medicine, Burlington [315]

JOEL D. TAUROG, MD
Professor of Internal Medicine, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas [317]

SCOTT J. THALER, MD
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Infectious Disease Division, Brigham and Women's Hospital, Boston [324]

LUCY STUART TOMPKINS, MD, PhD
Professor, Departments of Medicine (Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine) and Microbiology and Immunology, Stanford University School of Medicine; Director, Clinical Microbiology Laboratory; Director, Hospital Epidemiology, Stanford University Medical Center, Stanford [165]

PHILLIP P. TOSKES, MD
Professor of Medicine and Director, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; Associate Chairman for Clinical Affairs, Department of Medicine, University of Florida, Gainesville [303, 304]

NHU-LINH T. TRAN, MD
Fellow, Department of Dermatology, Emory University School of Medicine, Atlanta [88]

JEFFREY M. TRENT, PhD
Chief, Laboratory of Cancer Genetics; Director, Division of Intramural Research, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda [84]

Gerard Tromp, PhD
Assistant Professor, Center for Molecular Medicine and Genetics, Wayne State University School of Medicine, Detroit [348]

Kenneth L. Tyler, MD
Professor of Neurology, Medicine and Microbiology and Immunology, University of Colorado Health Sciences Center; Chief, Neurology Service, Denver Veterans Affairs Medical Center, Denver [379)

David L. Valle, MD
Professor of Pediatrics and Molecular Biology and Genetics, The Johns Hopkins Hospital School of Medicine, Baltimore [67]

Everett E. Vokes, MD
Professor of Medicine and Radiation and Cellular Oncology, University of Chicago, Chicago [89]

K. B. Waites, MD
Associate Professor, Departments of Pathology, Microbiology, and Rehabilitation Medicine; Director of Clinical Microbiology, University of Alabama Hospitals and Clinics, Birmingham [180]

David H. Walker, MD
Professor and Chairman, Department of Pathology; Director, WHO Collaborating Center for Tropical Diseases, University of Texas Medical Branch, Galveston [179]

Richard J. Wallace, Jr., MD
Chairman, Department of Microbiology; Acting Director of Center for Pulmonary Infectious Disease Control; Professor of Medicine; John Chapman Professorship in Microbiology, University of Texas Health Center, Tyler [170]

Peter D. Walzer, MD
Professor of Medicine, University of Cincinnati College of Medicine; Associate Chief of Staff for Research, Cincinnati VA Medical Center, Cincinnati [211]

Frederick C.S. Wang, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston [182, 188)

Leonard Wartofsky, MD
Professor of Medicine and Physiology, Uniformed Services University; Clinical Professor of Medicine, Georgetown, George Washington, and Howard University Schools of Medicine; Chairman of Medicine Washington Hospital Center, Washington DC [331]

Carl V. Washington, Jr, MD
Assistant Professor of Dermatology, Emory University School of Medicine; Director, Mohs Surgery Unit, The Emory Clinic, Atlanta [88]

Vish Watkins, MD
Clinical Research Physician, Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Indianapolis [155]

Steven E. Weinberger, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Pulmonary and Critical Care Division, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston [33, 249-251, 256]

Robert A. Weinstein, MD
Professor of Medicine, Rush Medical College; Chairman, Division of Infectious Diseases, Cook County Hospital, Chicago [138)

Peter F. Weller, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Co-Chief, Division of Infectious Diseases and Chief, Allergy and Inflammation Division, Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston [212, 214, 220-223, 225]

Michael R. Wessels, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital; Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston [143]

Meir Wetzler, MD
Assistant Professor of Medicine, State University of New York at Buffalo, Buffalo [112]

Nicholas J. White, DsC, MD, FRCP
Director, Wellcome-Mahidol University, Oxford Tropical Medicine Research Programme, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok; Wellcome Trust Clinical Research Unit, Centre for Tropical Diseases, Cho Quan Hospital, Ho Chi Minh City [216]

Richard J. Whitley, MD
Loeb Eminent Scholar in Pediatrics and Professor of Pediatrics, Microbiology and Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham [185]

Grant R. Wilkinson, PhD
Professor of Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville [68]

Gordon H. Williams, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Endocrine-Hypertension Division, Brigham and Women's Hospital, Boston [35, 246, 332]

Jean D. Wilson, MD
Charles Cameron Sprague Distinguished Chair and Clinical Professor of Internal Medicine, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas [I, 51, 53, 72 – 74, 79, 97, 327, 336, 338, 339]

Bruce U. Wintroub, MD
Professor of Dermatology, Executive Vice-Dean, School of Medicine, University of California San Francisco, San Francisco [56]

Beverly Woo, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston [6]

Alastair J. J. Wood, MBChB, FRCP (Edin), FRCP (Lond)
Professor of Medicine and Professor of Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine; Attending Physician, Vanderbilt University Hospital, Nashville [69]

Robert L. Wortmann, MD
Professor and Chairman of Medicine, East Carolina University School of Medicine, Greenville [344]

Paul W. Wright, MD
Director of Predoctoral Education and Professor of Family Practice, University of Texas Health Center, Tyler [170]

Joshua Wynne, MD
Professor of Medicine and Chief, Division of Cardiology, Wayne State University; Chief, Section of Cardiology, Harper Hospital, Detroit [239]

Kim B. Yancey, MD
Senior Investigator, Dermatology Branch, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda [54, 311]

James B. Young, MD
Professor of Medicine, Northwestern University Medical School; Attending Physician, Northwestern Memorial Hospital, Chicago [70, 333]

Robert C. Young, MD
President, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia [99]

Victor L. Yu, MD
Professor of Medicine, University of Pittsburgh; Chief, Infectious Disease Section, Veterans Affairs Medical Center, Pittsburgh [153]

Dori F. Zaleznik, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Beth Israel Deaconess Medical Center; Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Boston [127, 137, 148]

Peter J. Zimetbaum, MD
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Cardiovascular Division, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston [230, 231]

Philippe E. Zimmern
Associate Professor of Urology, The University of Texas Southwestern Medical School, Dallas [48]

PREFAȚĂ

Prima ediție a lucrării de față a fost publicată (în S.U.A. – n.r.) cu mai mult de 50 de ani în urmă; în edițiile care au urmat au fost incluse noile descoperiri ale cercetării și practicii biomedicale. În cea de-a paisprezecea ediție, textul a fost revizuit pentru a reflecta înțelegerea avansată a biologiei și fiziopatologiei bolii și, în același timp, pentru a fi păstrate acele informații care, deși nu sunt de ultimă oră, rămân utile și importante din punct de vedere clinic. Practic toate capitolele au fost rescrise parțial sau în totalitate; de asemenea, au fost adăugate noi capitole de importanță majoră. În această prefață nu putem descrie toate modificările care au fost realizate, însă dorim să atragem atenția asupra celor mai importante dintre acestea.

Partea întâi, „Introducere în medicina clinică", conține noi capitole care tratează despre impactul factorilor profesionali și de mediu asupra sănătății. Profilaxia bolilor a căpătat o importanță deosebită în etapa actuală, astfel încât sunt tratate – în capitolele dedicate medicinei preventive – principiile generale ale profilaxiei, precum și indicații speciale pentru medicii implicați în îngrijirea primară. Capitolele ce vizează etica medicală, sănătatea femeii și a adolescentului, medicina geriatrică, afecțiunile din timpul sarcinii, costul îngrijirilor medicale și aspectele cantitative ale medicinei au fost revizuite și actualizate.

Partea a doua, „Forme de prezentare și manifestare ale bolilor", servește drept introducere cuprinzătoare în medicina clinică. Sunt trecute în revistă principalele simptome, în funcție de sistemele de organe; acestea sunt corelate cu anumite stări patologice – baza diagnosticului diferențial. Au fost adăugate noi capitole ce tratează febra și rash-ul, hipotermia, sincopa, vertijul, slăbiciunea, mișcările anormale, dezechilibrele, coma și stările confuzionale acute, afazia și alte afecțiuni cerebrale focale, pierderea memoriei și demența, suflul cardiac, hipertensiunea, dereglări ale funcției de eliminare, incontinența urinară și alte afecțiuni frecvente ale aparatului urinar, forme de manifestare a cancerului, mase tumorale la nivelul sânului femeii sau bărbatului. Pentru prima dată în acest tratat, se prezintă pe larg abordarea diagnostică și tratamentul afecțiunilor frecvente de la nivelul ochiului. Capitolul privind diareea și constipația a fost complet revizuit, accentul punându-se acum pe etiologie și tratamentul imediat și de durată. Capitolul ce tratează hemoragia gastrointestinală a fost rescris, prezentându-se în principal metodele de diagnosticare precoce și cele mai recente abordări terapeutice.

Partea a treia, „Genetica și bolile", a fost în mod considerabil adusă la zi, incluzându-se o nouă abordare a rolului geneticii clasice și moleculare în starea de sănătate și boală, precum și un capitol complet revizuit privind citogenetica.

Partea a patra, „Farmacologie clinică", conține un capitol nou ce tratează oxidul de azot. Oxidul de azot și inhibarea formării acestuia constituie un factor important al abordării insuficienței coronariene, a șocului septic, a impotenței erectile, a hipertensiunii pulmonare primare și a sindromului de detresă respiratorie a adultului.

Partea a cincea, „Nutriția", tratează implicațiile aspectelor nutriționale în medicina clinică, inclusiv necesitățile nutritive, evaluarea statusului nutrițional, malnutriția protein-energetică și dietoterapia.

Partea cea mai importantă a acestui tratat o constituie tratarea afecțiunilor pe sisteme de organe, cuprinsă în părțile VI – XV. Acestea cuprind informații succinte privind fiziopatologia principalelor sisteme și abordări cuprinzătoare ale modurilor de manifestare a bolilor, procedurilor diagnostice, diagnosticului diferențial și ale strategiilor terapeutice. Practic în fiecare capitol secțiunile privind tratamentul diferitelor afecțiuni au fost considerabil mărite, fiind adăugate și considerații privind algoritmii terapeutici care pot fi utilizați conform propriei judecăți a medicului.

Partea a șasea, „Oncologie și hematologie", a fost complet reorganizată și în mare parte rescrisă sub direcția noului redactor, dr. Dan L. Longo, care îmbogățește textul cu influența benefică a experienței sale în îngrijirea directă a bolnavilor din secțiile de oncologie și hematologie. El a făcut apel la un grup de distinși colaboratori pentru a reorganiza această parte a tratatului. Capitolele referitoare la oncologie, care în ediția anterioară erau distribuite pe mai multe secțiuni, sunt acum cuprinse într-o singură secțiune a bolilor neoplazice (cu excepția tumorilor tiroidiene, ale sistemului nervos central și ale inimii). Au apărut opt capitole noi, printre care cele privitoare la abordarea pacientului cu maladie canceroasă, prevenirea și detectarea precoce a cancerului, biologia celulelor canceroase, invazia și metastazarea, sarcoamele și tumorile osoase, precum și urgențele în bolile neoplazice. Alte douăzeci și șapte de capitole sunt realizate de noi autori. De asemenea, s-a depus un efort considerabil pentru organizarea capitolelor într-un mod mai uniform și pentru includerea informațiilor privind mecanismele genetice și moleculare (și corelațiile clinice ale acestora) implicate în afecțiunile tumorale, acolo unde sunt cunoscute. Capitolul ce tratează afecțiunile limfoide maligne include noua schemă de clasificare realizată de International Lymphoma Working Group. Acolo unde era necesar, au fost introduși algoritmii de diagnostic și tratament.

Modificările părții a șaptea, „Boli infecțioase", includ o tratare mai cuprinzătoare a tratamentului bolilor infecțioase și parazitare. Recomandările terapeutice sunt realizate pe baza informațiilor de ultimă oră privind etiologia, epidemiologia, diagnosticul și prevenirea acestor tipuri de afecțiuni. O atenție specială a fost acordată actualizării și extinderii informațiilor privind biologia microorganismelor, rezistența acestora la agenții terapeutici, precum și apariția și recurența infecțiilor, inclusiv infecțiile micobacteriene, infecțiile virale recent identificate și infecțiile determinate de germeni nou descoperiți, cum este *Helicobacter pylori*. Capitolul revizuit ce tratează diagnosticul de laborator al bolilor infecțioase este completat în această ediție de instrucțiuni (cuprinse în Anexa B) privind recoltarea și transportul produselor biologice pentru cultură. Noi capitole cuprinzătoare tratează riscul de îmbolnăvire al celor ce călătoresc, abordarea pacienților cu infecții parazitare și recomandări privind administrarea vaccinurilor standard și speciale. Capitolele privind retrovirusurile umane au fost revizuite și extinse, ca și capitolele despre biologia virusurilor și terapia antivirală. În această ediție capitlul ce tratează infecția cu *Pneumocystis carinii* apare în secțiunea a cincisprezecea, „Infecții fungice", ca o reflectare a noii clasificări a acestui microorganism, care nu mai este considerat protozoar, ci fung.

În partea a opta, „Tulburări ale sistemului cardiovascular", noul capitol ce tratează ateroscleroza este concentrat asupra importanței factorilor de risc tradiționali și a factorilor ce influențează stabilitatea plachetară, dar nu exclude metodele actuale de abordare a profilaxiei aterosclerozei. Înțelegerea prevenirii instabilității plachetare este de o importanță majoră, astăzi fiind cunoscut faptul că ruptura plachetară poate determina sindroame coronariene acute (angina instabilă și infarctul acut de miocard) și moartea subită.

În ciuda noilor descoperiri de importanță majoră privind diagnosticul și tratamentul infarctului miocardic acut, acesta constituie principala cauză de deces în țările dezvoltate. Noul capitol ce tratează infarctul acut de miocard oferă importante informații privind terapia de reperfuzie – tromboplastia și angioplastia coronariană primară – și sintetizează liniile directoare ale îngrijirii bolnavilor cu afecțiuni coronariene acute și ale evaluării riscului postinfarct.

Tromboembolia pulmonară constituie o complicație majoră a stării postoperatorii și a unor boli. În partea a noua „Bolile sistemului respirator“, ultimele abordări ale profilaxiei și tratamentului sunt prezentate într-un capitol nou ce cuprinde un util algoritm de investigare a pacientului la care se suspectează o embolie pulmonară. În domeniul transplantului pulmonar s-au realizat importanți pași înainte privind selectarea pacienților cu boală terminală ireversibilă a parenchimului și vascularizației pulmonare, subiect căruia i-a fost dedicat un nou capitol.

Partea a zecea, „Afecțiuni ale rinichiului și tractului urinar“, a fost în mare parte revizuită. Partea a unsprezecea, „Afecțiuni ale aparatului digestiv“, cuprinde un nou capitol privind ulcerul peptic și gastritele, care evidențiază rolul jucat de *Helicobacter pylori* în aceste afecțiuni; se pune de asemenea un accent special pe diagnosticul și tratamentul acestor boli. Și capitolele privind sindromul de colon iritabil și bolile diverticulare sunt noi; au fost, de asemenea, complet revizuite capitolele privind hepatitele acute și complicațiile cirozei (cu accent pe tratamentul comei hepatice, ascitei și hipertensiunii portale).

În partea a douăsprezecea, „Boli ale sistemului imun, țesutului conjunctiv și articulațiilor“, au fost actualizate secțiunile privind terapia. Capitolul „Introducere în sistemul imun“ a fost complet revizuit și cuprinde o trecere în revistă a sistemului imun al omului. Capitolul privind infecția cu HIV și SIDA, un capitol cuprinzător, a fost de asemenea actualizat și include numeroase date privind istoricul natural, epidemiologia și mecanismele imunopatogene ale infecției cu HIV. Capitolul mai cuprinde o descriere a afectărilor tuturor sistemelor de organe și o prezentare a complicațiilor majore ale bolii. Secțiunea privind abordarea terapeutică cuprinde principiile care stau la baza tratamentului, precum și prezentarea agenților antiretrovirali și a combinațiilor acestora.

Partea a treisprezecea, „Endocrinologie și metabolism“, cuprinde noi capitole ce tratează hiperlipoproteinemiile, bolile cu depozitare lizozomală și bolile cu depozitare de glicogen. Capitolul privind diabetul zaharat prezintă și importanța controlului atent al bolii în apariția și evoluția complicațiilor.

Noul redactor, dr. Stephen L. Hauser, alături de dr. Joseph Martin, oferă o cuprinzătoare secțiune de neurologie utilă medicilor generaliști. Dr. Hauser și-a adus o contribuție substanțială la realizarea părții a paisprezecea, „Afecțiuni neurologice“, cuprinzând capitolele privind scleroza multiplă, afecțiunile măduvei spinării și accidentul vascular cerebral. Întreaga secțiune dedicată neurologiei a fost revizuită și actualizată. Capitolele noi sau în mare parte rescrise, ce tratează imagistica în neurologie, epilepsia, accidentul vascular cerebral, boala Alzheimer, boala Parkinson, ataxia, afecțiunile măduvei spinării, tumorile și meningitele cronice, oferă informații de actualitate din acest domeniu aflat într-o permanentă și rapidă schimbare. Păstrându-se orientarea tradițională a tratatului – și anume prezentarea aprofundată a bazelor fiziopatologice ale fiecărei afecțiuni neurologice – au fost incluse în această secțiune și recentele descoperiri în domeniul patogeniei moleculare și al tratamentului. Acolo unde a fost posibil, diagnosticarea și algoritmul terapeutic au fost prezentate pentru simplificarea și standardizarea abordării diferitelor probleme neurologice. De asemenea, s-a depus un efort deosebit pentru îmbunătățirea imaginilor și figurilor ce apar în această secțiune.

În fine, partea a cincisprezecea, „Factori de risc specifici mediului înconjurător și profesionali“, a fost extinsă și reorganizată.

Începând cu cea de-a douăsprezecea ediție a tratatului, colectivul redacțional a decis să prezinte valorile de laborator în două moduri: cu unități de măsură din Sistemul Internațional și conform convențiilor terminologice utilizate în SUA. Credem că acest lucru este important, deoarece, cu toate că unitățile din SI sunt utilizate în numeroase publicații științifice și medicale din SUA și spitalele din multe părți ale lumii, în unele spitale și publicații se manifestă încă reținere în această privință, fiind încă utilizate unitățile de măsură tradiționale. Astfel, se pare că în multe zone ale lumii, medicii vor fi nevoiți să lucreze multă vreme de acum încolo cu două sisteme de unități de măsură pentru valorile de laborator – unul pentru practicarea medicinei și unul pentru studiul științei biomedicale. De aceea, continuăm să prezentăm unitățile din SI și între paranteze unitățile convenționale pentru toate valorile de laborator, cu excepția presiunii sanguine, care este măsurată doar în milimetri coloană de mercur, și a altor măsurători ale căror valori au aceleași unități de măsură în ambele sisteme (de exemplu Na seric, măsurat în mEq/l sau nmoli/l). În majoritatea cazurilor, conversia între unitățile de măsură ale celor două sisteme se poate face în mod direct. Este însă neapărat necesar ca cititorul să consulte propriile laboratoare pentru stabilirea valorilor normaleale investigațiilor. Poate că cel mai mare pericol potențial pe care-l prezintă existența a două sisteme de unități de măsură îl constituie interpretarea nivelurilor de glucoză plasmatică și calciu plasmatic; în aceste două situații particulare trebuie ca interpretarea valorilor să se realizeze cu mare atenție.

Dorim să ne exprimăm recunoștința pentru mulți colegi și asociați ai noștri care, ca experți în domeniul lor, ne-au ajutat printr-o critică constructivă și prin sugestii utile: Gary Abrams, David Acker, Robert Alpern, Donna Ambrosino, Joseph Antin, Karen Antman, James Armitage, Cameron Ashbaugh, Tamar Barlam, Arthur L. Beaudet, Richard Blumberg, Timothy Brewer, Bruce Chabner, Paul Choi, Hal Churchill, Jeffrey Cohen, Oren Cohen, George Curlin, Richard T. Davey, Jr., Margo A. Denke, Judith Fallon, Cristopher Fanta, Mark Feinberg, Paul Fitzgerald, Lawrence Friedman, Joseph L. Goldstein, Daryl Gress, Rachel Haft, Helen H. Hobbs, Stephanie James, Clay Johnston, Keith Joiner, Stephen Kohl, Catherine Lachenauer, John LaMontagne, H. Clifford Lane, James Maguire, James Mastrianni, Carol Mendelsohn, Kirk Miller, James Murtagh, Thomas Nutman, Mario Ostrowski, David Ozonoff, Jeffrey Parsonnet, John Reilly, Elizabeth Robbins, David Rosenthal, John Rutherford, Richard Schwartzstein, Robert Seder, Ellen Seely, Julian Seifter, John Spengler, Ray Swanson, Jorge Tavel, Scott Thaler, Kenneth Tyler, Mark Udey, Sasha Vinogradov, C. Fordham von Reyn, Ronald Walls, Fred Wang, Arnold Weinberg, Michael Weinblatt, Scott Weiss, Peter Weller, Michael Wessels și Stephen Zucker.

Această carte nu ar fi apărut fără ajutorul de neprețuit al colaboratorilor noștri din birourile redacționale ale fiecărui autor. Suntem îndatorați în mod deosebit următorilor: Pat Duffey, Caroline Figoni, Christy K. Gonzales, Terry Jones, Leslie LaPiana, Julie McCoy, Pamela Oliver, Jaylyn Olivo, Kathryn Saxon, Marie Scurti și Elin Woodger.

În fine, rămânem îndatorați celor trei înțelegători membri ai organizației McGraw-Hill: Mariapaz Ramos Englis (Managing Editor), J. Dereck Jeffers (Editor-in-Chief) și Martin J. Wonsiewicz (Editorial Director). Ei constituie o echipă eficientă care a oferit în mod constant autorilor încurajări și sfaturi înțelepte și au fost de un ajutor enorm pentru aducerea acestei ediții la final, într-o manieră modernă.

Autorii

NOTĂ

Medicina este o știință supusă permanent schimbării. Pe măsura acumulării unor noi cunoștințe provenite din cercetări experimentale sau din medicina clinică, sunt necesare modificări ale tratamentelor și ale terapiei medicamentoase. În încercarea de a pune la dispoziția cititorului informații complete și concordante cu standardele unanim acceptate în momentul apariției acestei lucrări, cei responsabili de elaborarea și editarea cărții de față au folosit surse bibliografice serioase, bine documentate. Cu toate acestea, ținând cont de faptul că greșeala este omenească și că medicina evoluează permanent, autorii, redactorii, toți cei implicați în pregătirea sau publicarea acestei lucrări nu garantează că informațiile prezentate sunt întru totul exacte sau complete. Cititorii sunt rugați să confrunte datele oferite cu alte surse bibliografice. Cititorii sunt sfătuiți astfel să studieze în mod special informațiile incluse în prospectele ce însoțesc produsele farmaceutice pe care intenționează să le administreze, pentru a se asigura că informațiile din această carte sunt corecte, iar dozele sau contraindicațiile preparatelor respective nu s-au modificat. Recomandarea aceasta este importantă mai ales în cazul unor medicamente noi sau care nu se utilizează de rutină.

PARTEA ÎNTÂI

INTRODUCERE ÎN MEDICINA CLINICĂ

1 PRACTICAREA MEDICINEI

Autorii

CE SE AȘTEAPTĂ DE LA MEDIC? Practicarea medicinei combină știința cu arta. Rolul științei în medicină este clar. Tehnologia bazată pe știință este fundamentul soluției multor probleme clinice; uluitoarele progrese din metodologia biochimică și din tehnicile biofizice imagistice, care permit accesul la cele mai îndepărtate străfunduri ale corpului, sunt rezultate ale științei. La fel sunt și manevrele terapeutice care, din ce în ce mai mult, constituie o componentă majoră a practicii medicale. Totuși, numai îndemânarea în utilizarea celor mai sofisticate tehnologii de laborator sau folosirea celor mai noi mijloace terapeutice, luate singure, nu definesc un medic bun. Abilitatea de a extrage dintr-o mulțime de semne fizice contradictorii și dintr-o aglomerare de date de laborator scoase din imprimanta computerului acele repere care au o semnificație crucială, de a ști într-un caz dificil dacă să „tratezi" sau să „supraveghezi", de a stabili dacă un semn clinic merită luat în seamă sau dacă trebuie ignorat pentru că duce pe o pistă falsă și de a estima la fiecare pacient luat în parte dacă tratamentul propus implică un risc mai mare decât boala, toate aceste lucruri intervin în deciziile pe care clinicianul, experimentat în practica medicinei, trebuie să le ia în fiecare zi. Această combinație dintre cunoștințele medicale, intuiție și raționament este *arta medicală*. Aceasta este necesară în practica medicală în aceeași măsură ca și principiile științifice fundamentale.

Autorii primei ediții a acestei cărți au definit ceea ce se așteaptă de la un medic. Cuvintele lor sunt la fel de adevărate acum, ca și atunci, deși reflectă părtinirea acelei epoci.

> Nu există șanse mai favorabile, responsabilități sau obligații mai mari care să apară în destinul ființe umane decât profesiunea de medic. În îngrijirea celor suferinzi, el are nevoie de îndemânare tehnică, de cunoștințe științifice și de înțelegere umană. Cel care folosește toate acestea cu modestie, curaj și înțelepciune va oferi semenului său un sprijin fără egal și va construi un edificiu caracterial durabil în interiorul său. Medicul nu trebuie să ceară destinului mai mult decât atât; el nu trebuie să se mulțumească cu mai puțin.

Tactul, compasiunea și înțelegerea sunt de așteptat de la medic, pentru care pacientul nu este o oarecare înmănunchiere de simptome, semne, funcții alterate, organe lezate și tulburări emoționale. El este o ființă umană, temător și plin de speranță, căutând alinare, ajutor și încurajări. Pentru medic, la fel ca și pentru antropolog, nimic din ce este uman nu este neobișnuit sau respingător. Mizantropul poate deveni un bun diagnostician al bolilor organice, dar nu prea poate spera să aibă succes ca medic. Adevăratul medic trebuie să aibă un orizont de cuprindere shakespearian, pentru deștepți și pentru proști, pentru vanitoși și pentru umili, pentru eroii stoici și pentru vagabonzii plângăreți. Lui îi pasă de oameni.

RELAȚIA PACIENT-MEDIC S-ar putea să fie banală sublinierea că medicul trebuie să abordeze pacienții nu drept „cazuri" sau „boli", ci ca individualități ale căror probleme, în totalitate, foarte des depășesc motivele care i-au adus la doctor. Majoritatea pacienților sunt anxioși și speriați. Deseori ei fac mari eforturi pentru a se autoconvinge că boala nu există sau, în mod inconștient, pun la punct apărări elaborate pentru a îndepărta atenția de la adevărata problemă, pe care ei o percep ca fiind serioasă sau cu risc vital. Unii pacienți se folosesc de boală pentru a atrage atenția, sau pentru a ieși dintr-o situație emoționantă stresantă; unii chiar simulează boli somatice. Oricare ar fi atitudinea pacientului, medicul trebuie să ia în considerare terenul pe care apare o boală – în termeni care nu țin numai de pacienți ci, de asemenea, de familiile lor și de condițiile sociale. Mult prea des, studiile și dosarele medicale nu reușesc să includă informații esențiale despre originea pacientului, gradul de școlarizare, slujbă, casă și familie, speranțe și temeri. Fără aceste date este dificil pentru medic să stabilească un raport cu pacientul său, să pătrundă în interiorul maladiei pacientului. O astfel de relație trebuie să fie bazată pe o cunoaștere aprofundată a pacientului, pe încrederea reciprocă și pe capacitatea de a comunica unul cu altul.

Relația directă, de la om la om, între pacient și medic, care caracteriza în mod tradițional practica medicală, este în schimbare, în principal datorită schimbării condițiilor în care este practicată medicina. Deseori, tratamentul unui pacient luat individual necesită participarea activă a unui personal numeros, instruit, cât și a mai multor medici care să acționeze în spirit de echipă. Pacientul poate avea beneficii mari dintr-o astfel de colaborare, *dar este de datoria medicului generalist să ghideze pacientul în timpul unei boli*. Pentru a răspunde acestei cerințe de dificultate crescândă, medicul trebuie să fie familiarizat cu tehnicile, experiența și obiectivele medicilor specialiști și, în aceeași măsură, cu cele ale colegilor din domeniile adiacente medicinei. Pentru a oferi pacientului ocazia de a beneficia de progreselor științifice importante medicul generalist trebuie, în ultimă instanță, să dețină responsabilitatea deciziilor majore privind diagnosticul și tratamentul.

Într-o manieră crescândă, pacienții sunt îngrijiți mai mult de grupuri de medici, de clinici, spitale, organizații de menținere a sănătății (OMS) decât de medici singuri, independenți. Există multe avantaje potențiale în activitatea unor astfel de grupuri medicale organizate, dar există de asemenea și neajunsuri, dintre care cel mai important este *pierderea conceptului de medic curant, care este în primul rând și continuu responsabil*. Este esențial ca, în situația lucrului în grup, fiecare pacient să fie îngrijit de un medic care să aibă o vedere de ansamblu asupra problemelor pacientului și care să fie familiarizat cu reacția pacientului față de boală, față de medicamentele administrate și cu încercările prin care trece pacientul. Pe lângă aceasta, deoarece un număr de medici pot contribui, fiecare la un moment dat, la îngrijirea unui anume pacient, fișele medicale completate cu acuratețe și detaliat sunt esențiale pentru supravegherea pacientului.

Practicarea medicinei în „unități speciale de îngrijire" conferă un stress în plus relației clasice medic-pacient. Mulți medici se află ei înșiși în cadrul unui timp limitat de discuție cu pacientul, al unui acces limitat la specialist și al unor ghiduri medicale organizatorice, care pot, în timp, să compromită abilitatea lor de a-și exercita judecata clinică optimă. Aceste circumstanțe constituie o solicitare importantă pentru medic, care trebuie să realizeze un act medical de calitate, conformându-se în același timp cadrului organizatoric în care practică medicina. Oricât de dificile ar fi aceste restricții, cea mai importantă responsabilitate a medicului este de a determina ce este mai bine pentru pacient; această responsabilitate nu poate fi abandonată în numele respectării cadrului organizatoric.

O relație satisfăcătoare medic-pacient în ambulator necesită un comportament social și o etică la fel de bune ca și comportamentul medical. Dilemele de diagnostic și tratament ale practicienilor consultați anterior trebuie respectate, deși

tratamentul administrat anterior internării poate să nu atingă standardele tratamentelor aplicate în spital sau în unitățile sanitare. Diferențele de opinie care apar în ceea ce privește tratamentul pacientului sunt rezolvate cel mai bine în discuții particulare, departe de patul bolnavului. Când sunt implicați studenți sau rezidenți în îngrijirea pacientului, ei trebuie supervizați de un medic cu experiență. Pe de altă parte, medicii nu trebuie să facă niciodată abuz de poziția lor autoritară pentru a exploata pacienții, personalul sau subalternii.

Spitalele moderne apar ca un mediu îndeosebi intimidant pentru majoritatea pacienților. Statul în pat, înconjurat de aparate, butoane și lumini, invadat de tuburi și fire, asediat de numeroși membri ai echipei de îngrijire a sănătății – infirmiere, ajutoare de infirmiere, asistente medicale, lucrători sociali, tehnologi, fizioterapeuți, studenți mediciniști, îngrijitori, medici curanți și consultanți și mulți alții – transportul în laboratoare speciale și în camere de radiologie pline de lumini intermitente și de sunete neobișnuite, toate constituie un cadru în care nu este de mirare că pacienții pierd simțul realității. Practic, medicul este adeseori singura legătură firavă dintre pacient și lumea reală, iar o relație personală strânsă cu medicul este esențială pentru a oferi suport pacientului într-o astfel de situație plină de stress.

Multe influențe din societatea contemporană au puterea să ducă la depersonalizarea îngrijirii medicale. Unele dintre acestea au fost menționate deja și includ (1) eforturile intense de a reduce creșterea costurilor îngrijirii sănătății, (2) încrederea tot mai mare acordată progreselor tehnologice și computerizării în multe aspecte ale diagnosticului și tratamentului, (3) mobilitatea geografică crescută atât a pacienților, cât și a medicilor, (4) numărul tot mai mare al organizațiilor de îngrijire a sănătății, în care pacientul are puține opțiuni de alegere a medicului, (5) necesitatea implicării a mai mult de un singur medic în îngrijirea majorității pacienților care sunt grav bolnavi și (6) o tendință în creștere a pacienților de a-și exprima nemulțumirile față de sistemul de îngrijire a sănătății, prin mijloace legale (în speță prin litigiile legate de practică defectuoasă). Date fiind aceste modificări în sistemul de îngrijire medicală, menținerea aspectelor umane ale îngrijirii medicale și a calităților empatice ale medicului constituie o încercare majoră. Acum este mai important ca oricând ca medicul să considere fiecare pacient ca fiind o individualitate unică, ce merită să fie tratat uman, fără discriminarea dată de circumstanțele personale sau financiare.

Consiliul American de Medicină Internă a definit calitățile umaniste ca având în cuprindere integritatea, respectul și compasiunea. Disponibilitatea, exprimarea unei preocupări sincere, bunăvoința de a rezerva timp pentru a explica pacientului toate aspectele bolii și o atitudine tolerantă față de pacienții care au stiluri de viață, atitudini și sisteme de valori diferite de cele ale medicului, și pe care în unele cazuri le poate considera chiar respingătoare, sunt numai câteva din caracteristicile unui medic cu reale calități umane. Fiecare medic va fi, la un moment dat, pus la încercare de pacienți care îi provoacă răspunsuri emoționale intens negative (sau, ocazional, intens pozitive). Medicii trebuie să fie atenți la propriile reacții față de astfel de pacienți și situații, să-și supravegheze și să-și controleze conștient comportamentul propriu, astfel încât binele pacientului să rămână principala motivație a acțiunilor lor tot timpul.

Faimoasa declarație a dr. Francis Peabody este chiar mai relevantă astăzi decât atunci când a fost emisă, cu aproape o jumătate de secol în urmă:

> Despre însemnătatea relației strânse dintre medic și pacient nu se poate spune niciodată că este exagerată, deoarece, într-un număr extraordinar de mare de cazuri, atât diagnosticul, cât și tratamentul sunt direct dependente de ea. Una din calitățile esențiale ale clinicianului este interesul pentru omenesc, pentru că secretul succesului îngrijirii pacientului este grija pentru pacient.

DEPRINDERI CLINICE **Anamneza** Istoricul scris al unei boli trebuie să încorporeze toate datele de importanță medicală din viața pacientului. Dacă istoricul bolii este consemnat în ordine cronologică, cea mai mare atenție trebuie acordată evenimentelor recente. Tot în acest mod, dacă se folosește o abordare orientată pe problemele pacientului, problemele care sunt clinic dominante trebuie consemnate primele. În mod ideal, descrierea simptomelor sau a problemelor ar trebui făcută folosind cuvintele pacientului. Totuși, puțini pacienți au capacitatea de observație sau de rememorare necesară pentru a oferi un istoric al bolii fără o ghidare din partea medicului, care trebuie să fie atent să nu sugereze răspunsurile la întrebările care sunt puse. Deseori, un simptom care l-a îngrijorat pe pacient are o mică însemnătate, în timp ce tulburări aparent minore pot avea o importanță considerabilă. Prin urmare, medicul trebuie să fie vigilent, deoarece un eveniment relatat de către pacient, chiar banal sau aparent îndepărtat, poate fi cheia spre soluționarea problemei medicale.

Un istoric informativ este mai mult decât o enumerare ordonată de simptome. Totdeauna se câștigă ceva ascultând pacienții și observând felul în care vorbesc despre simptomele lor. Inflexiunile vocii, expresia facială și atitudinea pot conține indicii importante privind semnificația simptomelor pentru pacient. Prin ascultarea istoricului, medicul descoperă nu numai detalii despre boală, ci și detalii despre pacient.

Prin experiență, capcanele istoricului devin vizibile. Ceea ce relatează pacienții de obicei sunt fenomene subiective, colorate de experiențele trecute. Evident, pacienții diferă mult în privința răspunsului la aceiași stimuli și a mecanismelor de reacție. Atitudinea lor este divers influențată de teama de invaliditate și de moarte și de grija privind consecințele bolilor lor asupra familiilor. Câteodată, acuratețea istoricului este afectată prin bariere de limbaj sau sociologice, prin prăbușirea funcțiilor intelectuale care interferă cu memoria sau prin alterări ale conștiinței, care îi fac să nu își perceapă boala. Nu este surprinzător prin urmare că medicii, chiar dintre cei mai atenți, pot uneori să își piardă speranța în obținerea de date concrete și să fie forțați să opereze cu argumente care reprezintă puțin mai mult decât o aproximare a adevărului. Ies cel mai clar în evidență, în modul de obținere al istoricului, îndemânarea, cunoștințele și experiența medicului.

Istoricul familial are mai multe roluri. În primul rând, defectele rare ale unei singure gene, un istoric familial pozitiv privind indivizi cu afecțiuni similare sau un istoric de consangvinitate pot avea importante implicații diagnostice. În al doilea rând, în bolile cu etiologie multifactorială care au o agregare familială poate fi posibil să fie identificați pacienți cu risc de boală și să se intervină anterior apariției manifestărilor evidente. De exemplu, o creștere ponderală recent apărută la o femeie care are un istoric familial de diabet poate fi o manifestare mai rău prevestitoare decât la una care nu are un astfel de istoric. În asemenea situații, istoricul familial are implicații majore în medicina preventivă. Când se stabilește diagnosticul unei stări ereditare cunoscute ca predispozantă pentru cancer, este obligația medicului să urmărească atent această posibilitate la pacient, să supravegheze familia și să-i educe privind necesitatea urmăririi pe termen lung.

Totuși, făcut cu acuratețe și complet, istoricul medical face mai mult decât să ofere date de importanță capitală. Simplul act al anamnezei oferă medicului oportunitatea de a stabili sau de a accentua legătura specială, care este baza de importanță capitală a relației medic-pacient. Trebuie făcut un efort pentru a crea pacientului un confort, indiferent de circumstanțele în care se află. Pacientul trebuie, la un anumit moment, să aibă posibilitatea să relateze propria poveste despre boală fără întreruperi frecvente și, când este cazul, trebuie să recepționeze o expresie de interes, încurajare și simpatie

din partea medicului. Este deseori de ajutor să se formeze o apreciere privind percepția proprie a pacientului despre boală, privind ceea ce așteptă pacientul de la medic și sistemul de îngrijire medicală și privind implicațiile financiare și sociale ale bolii pentru pacient. Trebuie subliniată confidențialitatea relației pacient-medic și trebuie oferită posibilitatea pacientului de a stabili acele aspecte ale istoricului pe care acesta refuză să le dezvăluie oricărei alte persoane.

Examenul fizic Semnele fizice sunt amprentele obiective ale bolii și reprezintă date solide, indiscutabile. Semnificația lor este crescută atunci când confirmă o modificare funcțională sau structurală deja sugerată de istoricul pacientului. Uneori, semnele fizice pot fi singurele dovezi ale existenței bolii, în special când istoricul bolii a fost contradictoriu, confuz, sau lipsește în totalitate.

Examenul fizic trebuie făcut metodic și minuțios, cu grijă față de confortul și pudoarea pacientului. Deși atenția a fost deseori orientată de anamneză către organul sau regiunea corporală bolnavă, examinarea unui pacient nou trebuie să se întindă de la cap până la degetele picioarelor, într-o căutare obiectivă de anomalii. Dacă procedura de examinare nu este sistematică, părți importante din ea pot fi omise, o eroare frecventă chiar și în cazul celor mai experimentați clinicieni. Rezultatele examinării, la fel ca și detaliile istoricului, trebuie să fie consemnate în momentul în care sunt obținute, nu cu câteva ore mai târziu, când sunt susceptibile de a suferi prin distorsiunile memoriei. Multe inexactități răsar din obiceiul de a scrie sau de a dicta observații la mult timp după ce examinarea a luat sfârșit. Îndemânarea în diagnosticul fizic se obține prin experiență, dar nu este simplă tehnica ce duce la succese în obținerea semnelor. Detectarea câtorva peteșii rare, a unui slab suflu diastolic sau a unei mici formațiuni în abdomen nu este o problemă de ochi sau urechi cu acuitate mai mare sau de degete mai sensibile, ci de o minte atentă la aceste semne. Îndemânarea în diagnosticul fizic reflectă mai mult un mod de a gândi decât o tehnică manuală. Semnele fizice sunt susceptibile la modificări. Numai faptul că examinarea duce la constatări normale nu garantează că la fel va fi și în cazul examinărilor ulterioare. Tot astfel, constatările anormale ale examenului pot dispărea pe parcursul bolii. Este important prin urmare să se repete examenul fizic atât de des pe cât o cere contextul clinic.

Testele de laborator Creșterea numărului și accesibilității testelor de laborator au avut ca rezultat utilizarea lor tot mai frecventă în soluționarea problemelor clinice. Este esențial, totuși, să avem în minte limitele unor astfel de proceduri, care, în virtutea calităților lor impersonale și a complexității lor, adeseori câștigă o aură de autoritate, pierzându-se din vedere imperfecțiunea testelor, posibilele erori ale indivizilor care le execută sau le interpretează, sau ale instrumentelor lor. Mai mult, acumularea de date de laborator nu poate elibera medicul de responsabilitatea unei observări atente și a examinării pacientului. Medicii trebuie de asemenea să cântărească atent pericolele și costurile implicate de tehnicile de laborator pe care le recomandă. De altfel, testele de laborator rareori sunt recomandate și obținute izolat. Mai degrabă ele sunt practicate ca „baterii“ sau teste multiple. Diferitele combinații de teste de laborator sunt adeseori utile. De exemplu, ele pot oferi indicii în simptomatologii atât de nespecifice, cum ar fi o slăbiciune generalizată și o fatigabilitate crescută, relevând alterări ale funcției hepatice sugestive pentru diagnosticul de boală hepatică cronică. Uneori, o singură anomalie, cum ar fi un nivel seric crescut al calciului, orientează spre o anume boală, cum ar fi hiperparatiroidismul.

Folosirea în scop preventiv a testelor de screening nu trebuie să fie confundată cu testarea de laborator fără discernământ. Folosirea testelor de screening se bazează pe faptul că un grup de determinări de laborator poate fi practicat convenabil pe o singură probă de sânge, la un cost relativ scăzut. Măsurătorile biochimice, împreună cu examene de laborator simple cum ar fi hemograma, sumarul de urină și viteza de sedimentare a hematiilor oferă adeseori indicii majore asupra prezenței unui proces patologic. În același timp, medicul trebuie să învețe să evalueze alterări ocazionale ale testelor de screening, care pot să nu aibă neapărat conotația unei boli importante. O investigație amănunțită întreprinsă în urma depistării unei anomalii de laborator izolate la o persoană fără alte acuze este aproape invariabil păguboasă și neproductivă. Printre cele mai mult de 40 de teste care sunt practicate la mulți pacienți, unul sau două dau rezultate ușor modificate. Dacă nu există suspiciunea unei boli subiacente, aceste teste sunt de obicei repetate, pentru a ne asigura că anomalia nu reprezintă o eroare de laborator. Dacă o anomalie este confirmată, este important să fie diferențiată una minoră (mai puțin de două deviații standard) de una majoră (peste două deviații standard). Chiar în cazul din urmă, decizia de a trece la o explorare ulterioară rămâne în seama raționamentului clinic al medicului.

Tehnici imagistice Disponibilitatea ultrasonografiei, a diferitelor metode de investigare care folosesc izotopi, pentru a vizualiza organe altfel inaccesibile, tomografia computerizată cu diversele sale permutări, rezonanța magnetică nucleară și tomografia cu emisie de pozitroni au deschis noi perspective de diagnostic și, în plus, au adus beneficii pacienților, pentru că aceste tehnici noi suplinesc deseori tehnici mult mai invazive. În timp ce entuziasmul pentru tehnologia neinvazivă este – de înțeles de ce – justificat, costurile implicate în realizarea acestor tehnici imagistice sunt adesea substanțiale, ceea ce nu este întotdeauna luat în considerare atunci când sunt recomandate. Așadar, aceste examinări trebuie folosite judicios.

Învățarea continuă Practicianul conștiincios trebuie să rămână un student în permanență, din moment ce suma cunoștințelor medicale este într-o continuă mărire și revizuire. Profesia de medic ar trebui legată inerent de o sete permanentă pentru noi cunoștințe medicale care pot fi utilizate în folosul pacienților. Este responsabilitatea medicului de a urmări continuu achiziția de noi cunoștințe citind, participând la conferințe și cursuri și consultându-se cu colegii. Este deseori un obiectiv dificil în condițiile unei practici neîntrerupte; totuși, angajamentul continuării pregătirii reprezintă o parte integrantă a formării unui medic, căreia trebuie să i se acorde cea mai mare prioritate.

Medicina pe Internet Folosirea din ce în ce mai mult a Internetului prin intermediul calculatoarelor personale a avut un impact important asupra multor medici. „Rețeaua“ oferă aproape instantaneu accesul la o gamă foarte largă de informații direct din biroul medicului, la orice moment din zi sau noapte și de oriunde în lume. Deține un potențial imens de a oferi ghiduri pentru practica medicală aduse la zi, informații provenite de la diverse conferințe, conținutul revistelor medicale, capitole din tratate și o comunicare directă cu alți medici și specialiști, extinzând astfel profunzimea și capacitatea de urmărire a informației disponibile medicului în ceea ce privește diagnosticul și îngrijirea pacientului. Beneficiul potențial al acestui mijloc de informare pentru medicul practician este enorm și este de datoria acestuia să se familiarizeze cu folosirea Internetului. Este posibil ca cele mai multe reviste medicale să se regăsească pe Internet. Totuși, există o singură obiecție importantă. Unii autori își afișează manuscrisele înaintea publicării pe Internet, iar alții furnizează date nepublicate. Din acest punct de vedere, este relativ ușor să publici, de fapt, orice pe Internet, folosind fie calculatorul de acasă, fie serverul distribuitorului de Internet, înșelând cenzura care dă garanția calității publicației. Deci, medicii care caută pe Internet informație medicală trebuie să fie atenți la potențiala informație greșită. Neținând cont de această limitare, folosirea adecvată a Internetului a revoluționat accesul medicilor la informație și va deveni o forță pozitivă în practicarea medicinei.

DIAGNOSTICAREA BOLILOR Diagnosticul clinic necesită ambele aspecte ale logicii – analiză și sinteză – și cu cât este mai dificilă problema clinică, cu atât este mai importantă o abordare logică a ei. O astfel de abordare necesită ca medicul să înregistreze atent fiecare problemă sugerată de simptomele și de datele examenului fizic și de laborator și să caute răspunsuri pentru fiecare. Majoritatea medicilor încearcă în mod conștient sau inconștient să încadreze o problemă dată într-unul dintr-o serie de sindroame. *Sindromul este un grup de simptome și semne indicând o tulburare funcțională, legate între ele prin mijloacele unei particularități anatomice, fiziologice sau biochimice*. Sindromul întruchipează o ipoteză privind funcția perturbată a unui organ, aparat sau țesut. Insuficiența cardiacă congestivă, sindromul Cushing și demența sunt câteva exemple. În insuficiența cardiacă congestivă, dispneea, ortopneea, cianoza, edemele persistente, turgescența venelor jugulare, sufuziunile pleurale, ralurile și hepatomegalia sunt conectate printr-un singur mecanism fiziopatologic – insuficiența mecanismului de pompă cardiacă. În sindromul Cushing, faciesul de lună plină, hipertensiunea, diabetul zaharat și osteoporoza sunt efectele recunoscute ale excesului de glucocorticoizi. În demență, deteriorarea memoriei, gândirea incoerentă, diminuarea funcțiilor limbajului, dezorientarea vizuală și spațială și gândirea eronată sunt legate de distrugerea ariilor de asociație ale creierului.

Un sindrom nu stabilește în mod obișnuit cauza precisă a unei boli, dar restrânge numărul de posibilități și deseori sugerează explorări clinice și de laborator speciale. Diagnosticul este mult simplificat dacă o problemă clinică corespunde clar unui sindrom bine definit, deoarece numai câteva boli trebuie luate în calcul pentru diagnosticul diferențial. Dimpotrivă, căutarea cauzei unei boli care nu corespunde unui sindrom este mai dificilă, deoarece un număr mult mai mare de boli trebuie luat în considerare. Chiar și în această situație, o abordare ordonată care urmează procedura de la simptom la semn și apoi la date de laborator va avea de obicei ca rezultat diagnosticul.

ÎNGRIJIREA PACIENTULUI Îngrijirea pacientului începe cu formarea unei legături personale între pacient și medic. În absența sentimentului de încredere și de sprijin din partea pacientului, eficacitatea majorității măsurilor terapeutice este diminuată. În multe cazuri, când există încredere în medic, liniștirea permanentă constituie cel mai bun tratament și tot ceea ce este de dorit. De altfel, în acele cazuri care nu duc prin ele însele la soluții simple, un sentiment din partea pacientului că medicul face tot ceea ce este posibil este unul din cele mai importante beneficii care poate fi oferit. Un aspect important al luării deciziei clinice a îngrijirii pacientului este „calitatea vieții“, o evaluare subiectivă a ceea ce fiecare pacient consideră ca valorând cel mai mult. O astfel de evaluare necesită cunoștințe detaliate, uneori chiar intime despre pacient, care pot fi de obicei obținute numai prin conversații deliberate, făcute fără grabă și deseori repetate. Așa cum s-a menționat anterior, este problematic atunci când timpul te constrânge în luarea unei decizii. În situațiile în care vindecarea bolii este imposibilă, creșterea calității vieții este scopul major al tratamentului.

Evaluarea rezultatelor tratamentelor Clinicienii, în general, folosesc parametrii *obiectivi* și rapid măsurabili pentru a judeca rezultatele unei intervenții terapeutice. De exemplu, rezultatele examenului fizic sau de laborator – cum ar fi nivelul presiunii sanguine, permeabilitatea unei artere coronare pe o angiogramă, mărimea unei formațiuni la examenul radiologic sau titrul unui anticorp – pot oferi indicații de importanță capitală. Totuși, pacienții de obicei caută îngrijire medicală din motive *subiective*; ei doresc eliberarea de durere, păstrarea sau recâștigarea unei funcții și să se bucure de viață. Deși aceste scopuri sunt deseori nebuloase și diferă de la individ la individ, starea de sănătate a unui pacient sau calitatea vieții poate fi separată într-un număr de categorii, cuprinzând confortul somatic, activitatea fizică, activitatea socială, funcționalitatea rolului personal și profesional, funcția sexuală, funcția cognitivă, somnul, vitalitatea și perceperea globală a sănătății. Funcționalitatea în fiecare dintre aceste importante arii poate fi evaluată prin interviuri structurate sau chestionare special concepute. Totuși, într-un mod mai puțin formal, aceste evaluări furnizează parametri utili prin care medicul poate aprecia cum vede pacientul invaliditatea sa și răspunsul la tratament, în special în bolile cronice. Practicarea inteligentă a medicinei necesită considerarea și integrarea rezultatelor, atât a celor obiective, cât și a celor subiective.

Terapia medicamentoasă Multe medicamente noi au numai un avantaj minor asupra drogurilor pe care tind să le înlocuiască. Barajul de noi informații cu care practicienii sunt asediați nu e de natură să ofere un tablou clar al farmacologiei clinice, dimpotrivă, pentru mulți medici, noile medicamente provoacă confuzie. Cu unele excepții, totuși, abordarea unui nou medicament trebuie să se facă cu atenție. În afară de situația în care noul agent este – fără dubiu – un real progres, este mai înțelept să se folosească agenți a căror eficacitate și siguranță au fost bine stabilite.

Îngrijirea vârstnicilor Pe parcursul mai multor decade care vor urma, practicarea medicinei va fi mult influențată de necesitățile îngrijirii vârstnicilor, al căror număr crește rapid. Se estimează că, în Statele Unite, populația peste vârsta de 65 de ani aproape că se va tripla în următorii 30 de ani. Este prin urmare esențial să înțelegem și să evaluăm procesele fiziologice asociate cu îmbătrânirea, reacțiile diferite ale vârstnicilor la boli frecvente și bolile care apar frecvent o dată cu îmbătrânirea, cum ar fi depresia, demența, incontinența urinară și fracturile. Vârstnicii au mai multe probleme cu medicația, în mare parte datorită alterării farmacocineticii și farmacodinamicii. La vârstnici, drogurile folosite frecvent, cum ar fi digoxina, au perioade de înjumătățire prelungite, iar țesuturi cum ar fi sistemul nervos central devin mai sensibile la anumite droguri, cum ar fi benzodiazepinele și narcoticele.

Bolile la bărbați comparativ cu femeile Există importante diferențe între sexe în ceea ce privește bolile care afectează atât bărbații, cât și femeile. Acest lucru nu a fost clar evidențiat, deoarece în trecut majoritatea studiilor epidemiologice și cercetărilor clinice s-au făcut numai pe bărbați adulți. Există dovezi că în boala cardiacă ischemică rata mortalității poate fi mai mare la femei. Hipertensiunea are o prevalență mai mare la femeile afro-americane față de bărbații aceleiași rase; bolile care implică sistemul imun, cum ar fi lupusul eritematos, scleroza multiplă și ciroza biliară primitivă, apar mai frecvent la femei; femeile au o longevitate mai mare decât bărbații. Recent, o atenție deosebită a fost acordată problemelor de sănătate a femeii, un subiect care din păcate nu a primit suficientă atenție în trecut. Asemenea subiect ar trebui să crească înțelegerea noastră pentru mecanismele diferențelor dintre sexe pe parcursul și la finalul diferitelor boli.

Afecțiuni iatrogene O *afecțiune iatrogenă* apare când efectele vătămătoare ale unui regim terapeutic sau diagnostic produc o patologie independentă de afecțiunea pentru care regimul a fost instituit. Indiferent de situația clinică, constituie responsabilitatea medicului să folosească măsurile terapeutice energice cu înțelepciune, având grijă în privința acțiunii lor, a pericolelor potențiale și a costului. Fiecare procedură medicală, diagnostică sau terapeutică, este potențial dăunătoare, dar ar fi imposibil pentru pacient să beneficieze de medicina modernă, științifică, dacă sunt împiedicați pașii justificați pentru diagnostic și tratament datorită posibilelor riscuri. Conceptul de „justificat“ implică o cântărire a argumentelor pro și contra unei proceduri și concluzia că este recomandabilă sau esențială pentru eliberarea de disconfort, ori pentru vindecarea sau ameliorarea bolii. De exemplu, folosirea glucocorticoizilor pentru a stopa evoluția progresivă a lupusului eritematos

sistemic poate produce sindrom Cushing. În această situație, beneficiile de obicei depășesc efectele nedorite. Totuși, mult rău se poate produce atunci când efectele vătămătoare ale unei proceduri sau ale unui drog depășesc orice avantaj posibil anticipat. Exemplele cuprind reacțiile periculoase sau fatale care ocazional urmează folosirii antibioticelor pentru infecții respiratorii minore, hemoragia gastrică sau perforația produsă de administrarea de glucocorticoizi pentru o artrită ușoară și apariția unei boli hepatice fatale care poate apărea după transfuzii nejustificate de sânge sau plasmă contaminate cu virusuri.

Totuși, răul pe care un medic îl poate face unui pacient nu este limitat la folosirea imprudentă a medicației sau a procedurilor. De egală importanță sunt considerațiile morbide sau remarcile nejustificate. De multe ori, un pacient a făcut o nevroză cardiacă deoarece medicul s-a încumetat să emită un prognostic grav pe baza interpretării greșite a unui suflu cardiac depistat la auscultație. Nu numai tratamentul însuși, ci și cuvintele și comportamentul medicului sunt capabile să producă prejuducii.

Medicul nu trebuie să devină niciodată atât de absorbit de boală, încât să uite de pacientul care este victima acesteia. Pe măsură ce știința medicală progresează, este mult prea ușor ca medicul să devină atât de fascinat de manifestările bolii încât să nu țină seama de temerile persoanei bolnave și de îngrijorarea privind suferința și moartea, privind slujba și familia, costul îngrijirii medicale și spectrul insecurității economice. Tratamentul unui pacient constă din mai mult decât confruntarea lipsită de sentimente cu o maladie. Încorporează de asemenea expresia căldurii, compasiunii și a înțelegerii.

Consimțământul informat (în cunoștință de cauză) Pacienții necesită deseori proceduri diagnostice și terapeutice care sunt dureroase și care implică un oarecare risc. Printre acestea se numără toate procedurile chirurgicale, de exemplu biopsiile tisulare, endoscopia, manevrele radiologice implicând plasarea unui cateter și multe altele. În majoritatea spitalelor și clinicilor, pacienților care trec prin aceste proceduri li se cere să semneze un formular prin care își dau consimțământul. Mai important, totuși, este faptul că pacientul trebuie să înțeleagă clar riscul pe care îl implică astfel de proceduri; aceasta este definiția *consimțământului în cunoștință de cauză*. Este de datoria medicului să explice pacientului, într-o manieră clară și ușor de înțeles, procedurile cu care se va confrunta, asigurându-se că pacientul a înțeles atât procedura, cât și riscurile implicate. Făcând acest lucru, o mare parte din teama pentru necunoscut, care este inerentă spitalizării, va fi diminuată.

Responsabilitatea Pe cuprinsul globului, medicii, odată licențiați pentru practicarea medicinei, nu trebuie să se justifice pentru faptele lor decât egalilor lor. Totuși, în Statele Unite, în ultimele două decade a crescut cererea ca medicii să furnizeze justificări pentru modul în care practică medicina, în raport cu anumite standarde prescrise de guvernele statale și cel federal. Spitalizarea pacienților al căror cost al îngrijirii medicale este rambursat de către guvern (Medicare și Medicaid) și de alte terțe instituții este subiectul verificărilor. Aceasta înseamnă că medicul trebuie să justifice spitalizarea și durata ei (dacă aceasta depășește anumite standarde „medii"). În unele cazuri, este necesară o a doua opinie înainte ca un pacient să poată fi supus unei intervenții chirurgicale. Scopul acestor reglementări este de a frâna spirala creșterii costurilor îngrijirii sănătății și de a îmbunătăți standardele asistenței medicale. Este probabil că acest tip de verificare va fi extins la toate fazele practicii medicale și va modifica profund practicarea medicinei.

Medicii trebuie de asemenea să se aștepte la exigențe noi privind menținerea competenței prin învățământul continuu obligatoriu, verificarea fișelor pacienților, recertificare prin examinare (certificate limitate în timp) sau relicențieri. În timp ce aceste măsuri vor crește probabil nivelul concret al cunoștințelor medicului, nu există nici o dovadă că ele vor avea un efect similar asupra calității practicii.

Liniile de conduită în practica medicală Medicii sunt confruntați cu o arie largă, deseori bulversantă, de potențiale tehnici de diagnostic utile și de măsuri terapeutice dintre care trebuie să aleagă atunci când tratează un pacient. Practicarea inteligentă și eficientă a medicinei din punct de vedere al costului, constă în alegerea celor mai adecvate conduite pentru un anumit pacient și un anumit caz clinic. Pentru a ajuta medicii și pe cei angrenați în îngrijirea sănătății să facă alegerea corectă, organizațiile profesionale și agențiile guvernamentale au stabilit linii oficiale de conduită medicală. Aceste ghiduri clinice pot fi considerate „lame cu două tăișuri". Pe de-o parte, atunci când sunt aplicate în mod regulat și adecvat, ele pot oferi un algoritm util pentru atitudinea față de pacienții cu diagnostic sau simptome precise. Ele oferă de asemenea standarde practice care protejează pacienții– în special pe cei care nu-și acoperă costurile necesare îngrijirii – de primirea unei îngrijiri sub standard. Ele pot de asemenea să protejeze personalul medical care oferă conștiincios îngrijire de acuzațiile nejustificate de malpractică și pot proteja societatea de cheltuieli excesive asociate cu epuizarea resurselor medicale. Pe de altă parte, liniile de îndrumare clinică tind să suprasimplifice practicarea medicinei. Grupuri diferite, cu perspective diferite, pot emite recomandări divergente privind probleme de bază, cum ar fi necesitatea sigmoidoscopiei periodice la persoanele de vârstă medie. Mai mult, ghidurile de practică medicală nu pot – și nu se poate pretinde să poată – ține cont de unicitatea fiecărui individ și a bolii sale. Practicarea medicinei în strictă concordanță cu liniile oficiale poartă în ea pericolul transformării medicinei dintr-o profesie învățată, cu rădăcina în științele biologice și comportamentale, într-o vocație tehnică. Încercarea prin care trece medicul este de a accepta și a încorpora în practica clinică recomandările valoroase oferite de experții care stabilesc ghidurile clinice, fără să le accepte orbește sau printr-o constrângere inadecvată.

Medicina bazată pe evidență Conceptul de medicină bazată pe evidențe înseamnă că deciziile clinice sunt susținute de date, provenite în special din trialuri clinice controlate și randomizate. Există percepția că multe din deciziile terapeutice sunt luate în absența unui studiu clinic riguros care să stabilească eficiența lor. Totuși, într-un studiu din 1995 realizat într-un spital clinic universitar, s-a stabilit faptul că 82% dintre tratamentele primare administrate la spital erau, de fapt, bazate pe evidențe. Medicina bazată pe evidențe a fost definită într-un studiu ca o acțiune a cărei valoare a fost stabilită într-unul sau mai multe trialuri clinice randomizate controlate sau ca o acțiune a cărei eficiență a fost atât de clară, încât studiile randomizate au fost judecate unanim ca nefiind necesare; în plus, nu ar fi fost etic să fie administrate substanțe placebo. Optzeci de procente dintre pacienți au beneficiat de un tratament suportiv sau simptomatic, fără a se obiectiva cu evidențe, superioritatea asupra unei alte intervenții, inclusiv a situației în care nu s-a administrat nici un tratament. Totuși, există tendința de a cere ca terapia să fie validată științific. Această abordare va avea evident un impact asupra utilizării diverselor resurse.

Cost-eficiență în îngrijirea medicală Pe măsură ce costul îngrijirii medicale continuă să crească, devine necesară stabilirea priorităților stringente în cheltuielile pentru îngrijirea sănătății. În unele cazuri, măsurile preventive oferă cea mai mare diminuare a cheltuielilor; exemple pentru înțelegerea acestui fapt sunt vaccinarea, imunizarea, reducerea riscurilor accidentelor casnice și a celor profesionale, îmbunătățirea controlului mediului și screening-ul biochimic și biomolecular al nou-născuților. De exemplu, detectarea fenilcetonuriei prin screening la nou-născuți poate determina economisirea unor mari sume de bani.

Din moment ce resursele devin din ce în ce mai limitate, va fi necesară cântărirea beneficiilor înaintea utilizării procedu-

rilor costisitoare care oferă doar o speranță de viață limitată în comparație cu necesitățile presante ale îngrijirii primare, pentru acele persoane care nu au acces adecvat la serviciile medicale. La nivelul fiecărui pacient este important să se reducă costul spitalizării pe cât de mult posibil, astfel încât totalul îngrijirii medicale să fie oferit la un cost pe care majoritatea să și-l poată permite. Acest lucru implică și depinde de o cooperare strânsă între pacienți, medici, angajatori, terțe organizații de îngrijire și guvern. La fel de importantă este necesitatea ca fiecare medic să cunoască prețul medicamentelor pe care le prescrie, precum și să monitorizeze raportul cost-eficiență. În ultimă instanță, profesia medicală trebuie să ofere publicului o ghidare în ceea ce privește controlul costurilor, iar medicii trebuie să-și asume serios această responsabilitate, fără să servească unor interese proprii sau să dea această aparență. Este important totuși ca aspectelor socio-economice ale acordării de îngrijire să nu li se permită să interfere cu binele pacienților. Pacientul trebuie să fie capabil să se bazeze pe fiecare medic ca pe principalul său sfătuitor în materie de îngrijire a sănătății.

Cercetare și învățământ Titlul de *doctor* derivă de latinescul *docere*, „a învăța pe alții", iar medicul trebuie să împărtășească informațiile și cunoștințele medicale celorlalți colegi, la fel ca și studenților, în medicină sau în profesii înrudite. Practicarea medicinei este dependentă de suma totală a cunoștințelor medicale, care, la rândul ei, este bazată pe un lanț nesfârșit de descoperiri științifice, observații clinice, analize și interpretări. Progresele în medicină depind de achiziția de noi informații, în speță de cercetare, care deseori îi implică pe pacienți; îmbunătățirea îngrijirii medicale necesită transmiterea acestor informații. Ca parte din responsabilitățile sociale mai largi pe care le are, medicul trebuie să încurajeze pacienții să participe la investigații clinic, dar și etic aprobate, dacă ele nu presupun riscuri nedorite, disconfort sau inconveniențe.

Incurabilitate și deces Nici o problemă nu este mai apăsătoare decât cea a pacientului cu o boală incurabilă, în special când decesul prematur este inevitabil. Ce trebuie să se comunice pacientului și familiei, ce măsuri trebuie luate pentru a menține viața, și cum poate fi definită moartea?

Deși unii ar putea argumenta altfel, nu este bătută în cuie regula că pacientului trebuie să i se spună imediat „totul", chiar dacă pacientul este un adult și capul unei familii. Cât de mult trebuie spus pacientului depinde de capacitatea și abilitatea sa de a se împăca cu posibilitatea unei morți iminente; deseori, această capacitate crește în timp și, de câte ori este posibil, mai degrabă dezvăluirea treptată este cea mai bună strategie. Un medic intuitiv și perspicace este deseori ghidat de înțelegerea a ceea ce pacientul dorește să știe și când dorește să știe. Această decizie trebuie de asemenea să ia în considerare credințele religioase ale pacientului, starea financiară și a afacerilor și, într-o oarecare măsură, dorințele familiei. Pacientului trebuie să i se acorde ocazia să discute cu medicul și să pună întrebări. Pacienților le poate fi mai ușor să împărtășească medicului sentimentele lor despre moarte, care, foarte probabil, este mai obiectiv și mai puțin implicat emoțional decât membrii familiei.

Un lucru este clar; nu este rolul tău să îți pui gluga neagră și, asumându-ți funcția de judecător, să îndepărtezi speranța vreunui pacient... speranță care ne aparține nouă, tuturor.

William Osler

Chiar atunci când pacientul întreabă direct „Doctore, mor?", medicul trebuie să încerce să stabilească dacă aceasta este o cerere de informații, o dorință de a se liniști sau chiar o expresie de ostilitate. Majoritatea ar fi de acord că numai comunicarea liberă dintre pacient și medic poate rezolva aceste întrebări și poate ghida medicul spre ce să spună și cum să spună.

Medicul trebuie să ofere sau să faciliteze crearea unui sprijin emoțional, fizic și spiritual și trebuie să se dea dovadă de compasiune, să nu se grăbească și să fie deschis. Se pot câștiga multe prin întinderea unei mâini de ajutor. Durerea trebuie stăpânită în mod adecvat, demnitatea umană trebuie întreținută și se va evita izolarea de familie. În special acestea două din urmă tind să fie neglijate în spitale, unde intruziunea aparatelor de menținere a funcțiilor vitale poate atât de ușor să deturneze atenția de la persoana luată ca întreg și să încurajeze concentrarea asupra bolii cu risc vital. Medicul trebuie de asemenea să fie pregătit să se confrunte cu sentimentele de vinovăție ale unei părți din familie când un membru al ei devine bolnav grav sau lipsit de speranță. Este important pentru doctor să spună familiei că s-a făcut tot ce a fost posibil.

Comitetul Prezidențial pentru Studiul Problemelor Etice din Medicină a definit moartea ca (1) încetarea ireversibilă a funcției circulatorii și respiratorii sau (2) încetarea ireversibilă a tuturor funcțiilor ale întregului creier, inclusiv ale trunchiului cerebral. Criteriile clinice și electroencefalografice permit un diagnostic sigur al morții cerebrale. În conformitate cu criteriile adoptate de conducerea Massachusetts General Hospital și de Comitetul de la Harvard pentru moartea cerebrală, decesul apare atunci când toate semnele de receptivitate și reactivitate sunt absente, inclusiv toate reflexele de trunchi cerebral (reacții pupilare, mișcări oculare, clipire, deglutiție, respirație), iar electroencefalograma este izoelectrică. Ocazional, unele intoxicații și tulburări metabolice pot simula această stare; prin urmare, diagnosticul necesită o evaluare expertă. În circumstanțele menționate mai înainte, a continua cu măsuri eroice de susținere, foarte costisitoare, numai în scopul de a menține funcția cardiacă, este împotriva interesului pacientului, familiei și societății. În astfel de cazuri, dilema continuării îngrijirii poate fi evitată dacă profesia medicală, în concordanță cu convențiile sociale, poate fi adusă spre a redefini viața și moartea prin aceste criterii.

Următoarele linii de conduită merită atenția:

1. Diagnosticul de moarte cerebrală, bazat pe criteriile precedente, trebuie coroborat cu al altui medic și confirmat de examenul clinic și EEG, repetat o dată sau de mai multe ori.
2. Familia trebuie informată despre ireversibilitatea pierderii funcției cerebrale, dar nu trebuie să i se ceară acesteia să autorizeze decizia dacă tratamentul medical trebuie oprit. O excepție la această limitare a puterii de decizie a familiei se poate aplica în cazul în care pacientul a indicat membrii familiei ca fiind cei pe care el sau ea îi desemnează să ia decizii.
3. Medicul, după consultul cu colegii în profesie, poate retrage măsurile de susținere, admițând că nu se mai poate face nimic.
4. Posibilitatea ca astfel de pacienți să poată deveni surse de organe pentru transplant nu ar trebui să intre în deciziile mai sus menționate, deși anterior întreruperii activității cardiace familia poate fi întrebată dacă aceasta ar fi dorința ei, sau familia poate sugera ca organele să fie folosite în acest scop. În multe state, legile îi cer acum medicului să solicite donațiile de organe. Când pacientul și-a exprimat în avans dorința de a fi donator de organe sau țesuturi, se pune întrebarea dacă familia mai trebuie abordată, deoarece mulți cred că dorințele anterioare ale pacientului nu trebuie contestate. Această problemă este controversată.

Decizia de a nu resuscita și oprirea tratamentului Practicată într-o manieră experimentată și rapidă, resuscitarea cardiopulmonară este deseori utilă în împiedicarea producerii decesului subit, neașteptat. Totuși, dacă nu există motive întemeiate, nu trebuie practicată numai pentru a prelungi viața unui pacient cu o boală terminală, incurabilă. Decizia de a nu resuscita un pacient, precum și cele privind intensitatea terapiei și dacă tratamentul trebuie într-adevăr efectuat sau continuat la pacienții

cu boli incurabile sau în stadiu terminal trebuie reevaluate frecvent și va fi luată în considerație orice modificare neașteptată în starea pacientului. În aceste condiții, administrarea de fluide și de nutrimente este considerată terapie și acestea pot fi oprite sau suspendate. Aceste decizii, de asemenea, trebuie să ia în calcul atât starea medicală subiacentă, cât și dorințele pacientului sau, dacă acestea nu au fost stabilite direct, pe cele ale unei rude apropiate sau ale altui înlocuitor în care se poate avea încredere că transmite sentimentele pacientului și care este ghidat de binele și dorințele pacientului. Autonomia pacientului – dacă alegerea constă în continuarea sau încetarea tratamentului sau în resuscitare în eventualitatea unui stop cardiopulmonar – este supremă. Tribunalele au stabilit că pacienții conștienți pot avea posibilitatea să refuze tratamentul, iar ceea ce un pacient inconștient a declarat anterior privind suportul vital trebuie respectat. Problemele implicând moartea și viața sunt printre cele mai dificile din medicină. În abordarea lor, rațional și consecvent, medicul trebuie să combine arta cu știința medicală.

BIBLIOGRAFIE

ELLIS J et al: Inpatient general medicine is evidence based. Lancet 346:407, 1996

LEWIN DI, SHURKIN JN: Scientific publishers rush journals into virtual print. J NIH Res 7:23, 1995

TAUBES G: Looking for the evidence in medicine. Science 272:22, 1996

2

Bernard Lo

PROBLEME ETICE ÎN PRACTICA MEDICALĂ

În mod frecvent, în practica clinică, medicii se confruntă cu probleme de etică complicate, consumatoare de timp și epuizante emoțional. Experiența, bunul simț și simplul fapt de a fi o persoană bună nu garantează că medicii pot identifica sau rezolva dilemele etice. Cunoștințele despre dilemele etice frecvente sunt de asemenea esențiale.

LINII DIRECTOARE ETICE FUNDAMENTALE

În îngrijirea pacientului, medicul trebuie să urmeze două linii de ghidare, fundamentale, dar frecvent în conflict: respectarea autonomiei pacientului și acționarea pentru binele pacientului.

RESPECTAREA AUTONOMIEI PACIENTULUI Pacienții conștienți, informați, își pot exercita autodeterminarea și libertatea refuzând intervențiile recomandate și alegând dintre alternativele posibile.

Consimțământul informat (în cunoștință de cauză) Medicilor li se cere să obțină acordul pacienților pentru a-i îngriji și să ofere informații pertinente, comprehensibile, despre natura tratamentului propus, despre alternative, despre riscurile și beneficiile fiecăreia și despre posibilele consecințe. Consimțământul în cunoștință de cauză implică mai mult decât obținerea semnăturii pacientului pe un formular de consimțământ. Medicii trebuie de asemenea să discute opțiunile cu pacienții, să îi informeze despre boala lor, să le răspundă la întrebări și să-i ajute să delibereze. În același timp, medicii trebuie să evite să copleșească pacienții cu jargonul medical, explicații complicate inutile sau cu prea multe informații deodată.

Nedezvăluirea de informații Medicii pot lua în considerare abținerea de la comunicarea unui diagnostic grav, prezentându-l parțial sau limitând discuțiile despre prognostic sau riscuri, când există temerea că un pacient va intra într-o anxietate

severă sau depresie, ori va refuza tratamentul necesar. Pacienții nu trebuie forțați să primească informații împotriva voinței lor. Majoritatea oamenilor doresc să-și cunoască diagnosticul și prognosticul, chiar dacă sunt bolnavi în fază terminală. În general, medicii trebuie să ofere informații relevante, în același timp oferind empatie și speranță și ajutând pacienții să facă față veștilor triste.

Tratamentul de urgență Consimțământul în cunoștință de cauză nu este necesar atunci când pacienții nu-și pot da consimțământul, iar tergiversarea tratamentului le-ar pune viața sau sănătatea în pericol. Se presupune că oamenii doresc un astfel de tratament de urgență, în afară de cazul când anterior au exprimat contrariul.

Intervențiile inutile Respectul pentru autonomie nu îndreptățește pacienții să insiste asupra tratamentului pe care îl doresc. Medicii nu sunt obligați să ofere tratamente în van, care nu oferă beneficii fiziologice sau când tratamentul cel mai energic posibil a eșuat. De exemplu, resuscitarea cardiopulmonară ar fi zadarnică la un pacient cu insuficiență multisistemică, a cărui stare se înrăutățește în ciuda tratamentului maximal. Dar medicii trebuie să se ferească să folosească cuvântul „inutil“ pentru a justifica intențiile unilaterale de abținere de la tratament datorită părerii lor că probabilitatea de succes este prea mică, există scopuri terapeutice care nu pot fi atinse, calitatea vieții pacientului este inacceptabilă sau costurile sunt prea mari. Asemenea utilizări ale termenului pun probleme din cauza faptului că poate fi nefondat și poate ascunde judecăți de valoare.

ACTIVITATEA MEDICALĂ SPRE BENEFICIUL PACIENTULUI Regulile *carității* cer medicilor să acționeze pentru beneficiul pacientului. Oamenii din afara meseriei nu posedă cunoștințe medicale și pot fi vulnerabili datorită bolii lor. Acești pacienți se bazează pe medic pentru a le oferi sfaturi raționale și a contribui la binele lor. Medicii încurajează o astfel de încredere. Din aceste motive, medicii au o datorie de onoare de a acționa spre binele pacienților lor. Mai mult, interesele pacientului ar trebui să fie prioritare în raport cu interesele proprii medicului sau ale unor terțe părți, cum ar fi spitalele sau societățile de asigurare. Aceste obligații fiduciare contrastează puternic cu normele lumii financiare, care tind spre maximalizarea profiturilor și nu spre acțiuni în interesul clienților. Regula „nu face rău“ îi împiedică pe medici să ofere terapii ineficiente sau să acționeze fără precauțiile cerute. Acest precept, deseori citat, oferă numai o orientare limitată, deoarece multe intervenții benefice au, de asemenea, un risc serios.

CONFLICTELE ÎNTRE BENEFICIUL ȘI AUTONOMIA BOLNAVULUI Refuzul pacientului privind îngrijirea poate acționa împotriva intereselor lui sau îi poate produce prejudicii grave. De exemplu, un bărbat tânăr cu astm poate refuza ventilația mecanică în caz de insuficiență respiratorie reversibilă. A accepta simplu asemenea refuzuri, în numele respectării autonomiei pacientului, ar însemna neacordarea asistenței necesare. Doctorii pot să anticipeze așteptările pacienților, să corecteze neînțelegerile și să încerce să-i hotărască pe aceștia să accepte beneficiile terapiei. Dacă neînțelegerile persistă și după discuții, pacientul trebuie informat asupra căilor pe care le are de urmat în interesul său. Dacă refuzul unui tratament adecvat nu înseamnă că pacientul este incompetent în luarea unor decizii, în schimb poate determina medicul să se intereseze în plus pentru a se asigura că pacientul este capabil să ia decizii în cunoștință de cauză.

PACIENȚII CĂRORA LE LIPSEȘTE CAPACITATEA DE LUARE A DECIZIILOR

Inconștiența, demența, delirul ori alte situații fac ca pacientul să nu fie capabil să ia decizii informate. Medicii trebuie să-și

pună două întrebări în cazul unor astfel de pacienți: Cine este înlocuitorul cel mai nimerit? Ce ar dori pacientul să fie făcut?

EVALUAREA CAPACITĂȚII DE A LUA DECIZII MEDICALE Toți adulții sunt considerați competenți din punct de vedere legal, în afara situației când sunt declarați iresponsabili de către un tribunal. În practică, totuși, de obicei medicii stabilesc dacă pacienților le lipsește capacitatea de a lua decizii privind îngrijirea sănătății și stabilesc un reprezentant care să le ia, fără să implice tribunalele. Prin definiție, pacienții competenți își pot exprima o opțiune și pot aprecia situația medicală, natura tratamentului propus, alternativele și riscurile, beneficiile și consecințele fiecăreia. Opțiunile lor trebuie să fie concordante cu sistemul lor de valori și nu trebuie să fie rezultatul ideilor lor delirante sau al halucinațiilor. Psihiatrii pot fi de ajutor în cazurile grele, deoarece ei sunt experimentați în intervievarea pacienților cu disfuncții mentale și pot identifica depresiile sau psihozele tratabile. Când alterarea mentală este fluctuantă sau reversibilă, deciziile trebuie să fie amânate, dacă este posibil, până când pacientul recuperează capacitatea de luare a deciziilor.

ALEGEREA REPREZENTANTULUI LEGAL PENTRU LUAREA DECIZIEI Medicii cer, de rutină, familiilor să servească drept reprezentanți, presupunând că ei cunosc preferințele pacientului și au în inimă binele lui. În timp ce majoritatea pacienților doresc ca membrii familiei să le fie înlocuitori în luarea deciziei, unii pot prefera un prieten apropiat. Alegerea de către pacient a reprezentantului la luarea deciziilor privind îngrijirea sănătății trebuie respectată. Unele state au stabilit liste care ierarhizează rudele la care se va apela pentru reprezentarea intereselor pacientului, atunci acesta nu a desemnat un înlocuitor.

STANDARDE PRIVIND REPREZENTANȚII LEGALI ÎN LUAREA DECIZIILOR **Directive anticipative** Acestea sunt declarații ale pacienților competenți care indică (1) ce intervenții ar refuza sau ar accepta sau (2) pe cine doresc ca reprezentant dacă ei își pierd capacitatea de luare a deciziilor. Prin urmarea directivelor anterioare se respectă autonomia pacientului.

Conversațiile verbale sunt cele mai frecvente forme de directive anticipative. În timp ce aceste conversații sunt în general respectate în practica clinică, comentariile ocazionale sau vagi nu pot fi de încredere.

Testamentul orientează medicul în menținerea sau încetarea intervențiilor de susținere a funcțiilor vitale dacă pacientul devine bolnav în stadiu terminal sau intră în stare vegetativă. În general pacienții refuză numai intervențiile ce doar „întârzie puțin procesul morții“.

Procura permanentă privind îngrijirea sănătății permite pacienților să numească o persoană apropiată pentru luarea deciziilor dacă ei își pierd această capacitate. Este mai flexibilă și mai ușor de înțeles decât testamentul, aplicându-se când pacientul este incapabil de a lua decizii.

Medicii pot să încurajeze pacienții să înainteze directive anticipative, în care să-și precizeze dorințele și persoanele care să îi reprezinte, și să discute preferințele lor cu înlocuitorii. În discuțiile cu pacienții, medicii se pot asigura că deciziile anticipate sunt luate în cunoștință de cauză, actualizate și se adresează posibilelor situații clinice. Legea federală privind autodeterminarea pacientului (Patient Self-Determination Act) cere spitalelor și organizațiilor medicale să informeze pacienții asupra dreptului lor de a decide asupra îngrijirii sănătății și de a înainta directive anticipate.

Raționamentul substitutiv În absența directivelor anterioare clare, înlocuitorii și medicii trebuie să încerce să decidă așa cum ar face-o pacientul în acele circumstanțe, folosind toate informațiile pe care le au despre pacient. Deși raționamentele substitutive încearcă să respecte valorile pacientului, ele pot fi speculative sau inadecvate. Înlocuitorii pot greși privind preferințele pacientului, în special când ele nu au fost discutate explicit.

Beneficiul maxim Când preferințele pacientului sunt neclare sau necunoscute, deciziile trebuie să vizeze beneficiul maxim în favoarea pacientului. Pacienții, când decid chiar ei, iau în general în calcul atât calitatea, cât și durata vieții. Este de înțeles atunci că înlocuitorii iau, de asemenea, în considerație calitatea vieții pacientului, atunci când acesta este incapabil să o facă. Raționamentele privind calitatea vieții sunt adecvate dacă reflectă propriile valori ale pacientului. Părtinirea sau discriminarea pot apărea, totuși, dacă alți indivizi își proiectează propriile valori asupra pacientului, sau îi cântăresc meritele sociale aparente. De exemplu, majoritatea pacienților cu boli cronice prețuiesc calitatea vieții mai mult decât o fac membrii familiei sale și medicii.

Chestiuni juridice Medicii trebuie să cunoască pertinent legile privind pacienții cărora le lipsește capacitatea de a lua decizii. Câteva tribunale statale permit întreruperea mijloacelor de susținere a funcțiilor vitale numai dacă pacienții au dat directive anticipate scrise sau unele verbale foarte clare.

Dezacorduri Dezacordurile pot apărea între potențialii înlocuitori sau între medic și înlocuitori. Medicii pot reaminti oricui că la baza deciziilor trebuie să stea ce ar dori pacienții, nu ce și-ar dori înlocuitorii pentru ei înșiși. Consultația cu comitetul de etică al spitalului sau cu un alt medic ajută deseori la rezolvarea disputelor. Astfel de consultații sunt de asemenea utile când pacienții nu au înlocuitori în luarea deciziilor și nici nu au dat directive anterioare. Tribunalul trebuie folosit ca o ultimă instanță, când dezacordurile nu pot fi rezolvate în cadrul clinicii.

DECIZIILE PRIVIND MIJLOACELE DE SUSȚINERE A FUNCȚIILOR VITALE

În timp ce tehnologia medicală poate salva vieți, poate de asemenea să prelungească procesul agoniei. Pacienții responsabili, informați, pot refuza intervențiile de susținere a funcțiilor vitale. Astfel de intervenții trebuie oprite în cazul pacienților cărora le lipsește capacitatea de decizie, pe baza directivelor anterioare sau la decizia reprezentanților potriviți. Tribunalele au stabilit că întreruperea mijloacelor de susținere a funcțiilor vitale, în aceste condiții, nu constituie nici suicid, nici crimă.

DISTINCȚII ABUZIVE Oamenii trag frecvent linii de distincție care sunt intuitiv plauzibile, dar se dovedesc nefondate la analize mai atente.

Îngrijirea extraordinară și cea uzuală Unii medici doresc să întrerupă intervenții „extraordinare“ sau „eroice“ cum ar fi operațiile chirurgicale, ventilația mecanică sau dializa renală și insistă în menținerea unor terapii „uzuale“ cum ar fi administrarea de antibiotice, a fluidelor intravenoase sau introducerea tuburilor de alimentație. Totuși, aceasta nu este o separare logică, pentru că toate intervențiile medicale au totuși riscuri și beneficii. Orice intervenție poate fi abandonată dacă, pentru pacient, inconvenientele depășesc beneficiile.

Stoparea sau abținerea de la intervenții Mulți angajați din serviciile medicale găsesc mai dificilă decizia întreruperii unei intervenții decât abținerea de la aceasta din primul moment. Deși astfel de atitudini emoționale trebuie să fie înțelese, nu există o distincție logică, totuși, între cele două situații. Motivele care justifică abținerea de la o intervenție, cum ar fi refuzul pacienților sau al aparținătorilor, justifică de asemenea și stoparea ei. În plus, orice intervenție se poate dovedi ineficace, sau pot deveni disponibile noi informații despre preferințele sau starea pacientului, după începerea terapiei. Pacienții și reprezentanții lor ar putea să nu încerce tratamente potențial benefice, dacă ar ști că nu le pot întrerupe mai târziu.

INDICAȚIA „NU RESUSCITAȚI“ (NR) Resuscitarea cardiopulmonară (RCP) trebuie inițiată urgent la pacienții cu stop cardiorespirator, cu excepția cazului când anterior s-a înregistrat o cerere NR. În timp ce RCP poate readuce

oamenii la o bună stare de sănătate, poate de asemenea să întrerupă un deces liniștit. După ce RCP este încercată în secțiile unui spital general, numai 14% dintre pacienți supraviețuiesc externării, și chiar mai puțini în anumite subgrupe. Pentru a împiedica neînțelegerile, indicațiile NR trebuie să fie consemnate în scris de practician în foaia de observație a bolnavului, împreună cu justificările aferente. Indicațiile NR sunt adecvate dacă pacientul sau reprezentanții le solicită sau în cazul în care RCP ar fi zadarnică. Manevrele „lente" sau „teatrale" care par numai că oferă RCP sunt amăgitoare, și prin urmare neacceptabile. Deși o indicație NR înseamnă că numai RCP este intervenție neacceptată, ordinul NR poate conduce la o reconsiderare a terapiei.

SUICIDUL ASISTAT ȘI EUTANASIA Susținătorii acestor acte controversate cred că pacienții responsabili, bolnavi în stadiu terminal, trebuie să aibă controlul asupra sfârșitului vieții și că medicul trebuie să îi ajute să pună capăt suferinței. Oponenții susțin cu putere că viața e sacră, că suferința poate fi ușurată în alte moduri, că abuzurile sunt inevitabile și că astfel de acțiuni sunt în afara rolului medicului. Indiferent de părerile personale în privința acestor acte ilegale, medicii trebuie să răspundă întrebărilor pacienților cu compasiune și preocupare. Medicii trebuie să scoată la iveală și să rezolve orice problemă subiacentă, cum ar fi suferința neameliorată, pierderea controlului sau depresia. Suferința poate fi de obicei ameliorată mai eficient și pacienții, în consecință, pot retrage cererea pentru aceste acte.

ÎNGRIJIREA PACIENȚILOR MURIBUNZI Pacienții deseori prezintă o durere greu de controlat în ultimele lor zile de viață. Medicii pot să ezite în recomandarea unor doze mari de narcotice și sedative, temându-se să nu le grăbească moartea. Ameliorarea durerii în bolile terminale și îmbunătățirea dispneei prin ventilație mecanică cresc confortul și demnitatea pacientului. Dacă doze mici de narcotice și sedative au eșuat în îmbunătățirea simptomelor, creșterea dozelor la niveluri care pot conduce secundar la depresia respirației și la accelerarea morții este diferită de eutanasia activă și este adecvată din punct de vedere etic. Medicii pot de asemenea să amelioreze simptomele petrecând mai mult timp cu muribunzii, ascultându-i și răspunzând pozitiv la suferința lor psihică.

CONFLICTELE DE INTERESE

Acționând spre beneficiul maxim al pacientului, se poate crea un conflict cu interesele proprii ale medicului sau cu interesele unei terțe părți, cum ar fi compania de asigurări sau spitalele. Idealul din punct de vedere etic este de a considera interesele pacientului ca prevalente. Chiar aparența unui conflict de interese poate submina încrederea în profesie.

INTERESE FINANCIARE În sistemele de îngrijire dirijate, medicii care asigură asistența primară pot servi ca „portari" care autorizează internările și trimiterile la specialiști și care pot fi răspunzători din punct de vedere financiar pentru cheltuieli. Deși astfel de interese intenționează să diminueze ineficiența și pierderile, preocuparea etică este dacă medicii ar avea permisiunea să se abțină de la un tratament benefic pentru a reduce costurile. Dimpotrivă, medicii au interesul să ofere mai multă îngrijire decât este indicat, deoarece primesc rambursări ale taxelor pentru servicii, sau pot trimite pacienții spre facilități medicale în care au investit. Lăsând la o parte interesele financiare, medicii trebuie să recomande tratamentul disponibil care este spre beneficiul maxim al pacientului – nici mai mult, nici mai puțin.

REFUZURILE DE ACOPERIRE A CHELTUIELILOR PENTRU PACIENT Utilizarea programelor destinate pentru a reduce actele medicale care nu sunt necesare pot, de asemenea, să refuze cheltuielile de îngrijire pe care medicul crede că sunt în beneficiul pacientului. Medicii ar trebui să informeze pacienții atunci când un plan financiar nu a acoperit tratamentul standard și ar trebui să acționeze ca avocați ai pacientului contestând asemenea refuzuri de acoperire financiară a tratamentului. Pacienții îi pot ruga pe medici să facă o dare de seamă inexactă asupra stării lor, pentru a-i ajuta să obțină o asigurare de acoperire a tratamentului sau de invaliditate. Aceste dări de seamă prin care negreșit medicii vor să ajute pacienții subminează credibilitatea medicilor și violează integritatea lor.

RECOMPENSELE DE LA COMPANIILE FARMACEUTICE Medicii primesc deseori daruri a căror varietate se întinde de la pixuri și caiete până la găzduiri generoase. Unii se tem că orice cadou de la o companie farmaceutică îl poate face pe medic mai puțin obiectiv, poate crește costul asistenței medicale și poate îmbrăca aspectul unor conflicte de interese. O regulă utilă constă în luarea în considerare a situației în care pacienții ar fi sau nu de acord ca medicii să accepte asemenea daruri.

RISCURILE PROFESIONALE Unii lucrători din sistemul sanitar, temându-se de infecții profesionale fatale, refuză să îngrijească persoane infectate cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau cu tuberculoză cu germeni rezistenți la tratamente. Astfel de temeri privind siguranța personală trebuie să fie bine cunoscute, iar instituțiile trebuie să reducă riscul profesional oferind pregătire adecvată, echipament și supraveghere. Medicii trebuie să ofere îngrijire adecvată, în limitele experienței clinice, în ciuda riscului personal.

ERORI Erorile sunt inevitabile în medicina clinică. Ele pot leza serios sănătatea pacientului sau pot necesita modificări substanțiale în atitudinea terapeutică. Medicii și studenții se pot teme că dezvăluirea unor astfel de erori le-ar putea afecta cariera. Fără aceste dezvăluiri, totuși, pacienții nu-și pot înțelege situația clinică sau nu se pot decide în cunoștință de cauză privind îngrijirea ulterioară. În mod similar, medicii implicați în activitatea didactică trebuie să știe despre erorile celor pe care îi instruiesc, pentru a putea oferi îngrijiri optime și pentru a-i ajuta să învețe din greșelile lor.

DEPRINDEREA DE MANEVRE CLINICE Deprinderea de abilități clinice, în special realizarea procedurilor invazive, poate prezenta inconveniente sau riscuri pentru pacient. Pentru a asigura cooperarea pacientului, studenții pot să fie prezentați ca medici sau pacienții pot să nu fie informați de faptul că aceștia vor efectua diverse proceduri. Asemenea relatări inexacte subminează încrederea, pot conduce la decepția pacientului și pot determina dificultăți ale acestuia în ceea ce privește alegerea informată a tratamentului. Pacienții trebuie informați cine se ocupă de asistența medicală, ce beneficii și ce neajunsuri pot fi atribuite începătorilor și cum sunt aceștia supervizați. Mulți dintre pacienți, atunci când sunt informați, permit studenților să se ocupe de îngrijirea lor.

MEDICII CU PROBLEME DE SĂNĂTATE Medicii ezită să intervină atunci când colegii lor afectați de abuzul de alcool, de droguri sau de boli psihiatrice sau medicale riscă viața pacientului. Totuși, societatea se bazează pe controlul pe care un medic îl poate exercita asupra altuia. Dacă colegii unui medic cu probleme nu iau măsuri pentru protejarea pacientului, nimeni altcineva nu poate să o facă.

SITUAȚII PROBLEMĂ ALE DISCIPOLILOR Studenții mediciniști și medicii rezidenți se pot teme că vor obține un calificativ slab dacă acționează în interesul pacientului dând la iveală diverse greșeli, evitând interpretarea greșită a rolului lor și făcând un raport despre colegii lor cu diverse probleme. Discuțiile unor asemenea dileme cu medicii mai în vârstă pot ajuta învățăceii să-și verifice interpretarea asupra unei situații și să obțină sfaturi și asistență.

PROBLEME ETICE SUPLIMENTARE

MENȚINEREA CONFIDENȚIALITĂȚII Menținerea confidențialității informațiilor medicale respectă autonomia

și intimitatea pacienților, încurajându-i să urmeze tratamentul și să-și discute problemele deschis și împiedică discriminarea. Medicii trebuie să se ferească de breșele neprevăzute privind confidențialitatea, de exemplu discuțiile despre pacienți, în ascensor. Menținerea confidențialității nu este o regulă absolută. Legea poate cere medicilor să treacă peste confidențialitate în scopul protejării terțelor părți, de exemplu, medicii trebuie să raporteze oficialităților guvernamentale persoanele cu anumite boli infecțioase cum ar fi tuberculoza și sifilisul, victimele plăgilor împușcate și ale violenței și abuzurilor familiale.

DISTRIBUIREA JUSTĂ A RESURSELOR Distribuirea resurselor limitate ale îngrijirii sănătății este inevitabilă. În mod ideal, deciziile asupra alocațiilor financiare trebuie să constituie o politică publică, efectuată cu aportul medicilor. La capătul patului, medicii trebuie în general să se poarte ca avocații pacientului, în interiorul limitărilor impuse de societate și de practica medicală solidă. Raționamentul *ad hoc* de către un anumit medic la capătul patului poate fi nefondat, discriminator și ineficient. În unele cazuri totuși, doi pacienți pot concura pentru aceleași resurse limitate, cum ar fi timpul medicului, sau un pat în terapie intensivă. Când apare această situație, medicii trebuie să-și împartă timpul și resursele în funcție de necesitățile medicale ale pacientului și de probabilitatea privind beneficiile.

ASISTENȚA PRIVIND PROBLEME ETICE Discutarea problemelor etice complexe cu alți membri ai echipei de îngrijire a sănătății, cu colegi sau cu comitetul de etică al spitalului clarifică deseori problemele etice și sugerează căile de îmbunătățire a comunicării și de a face față emoțiilor puternice. Atunci când se luptă cu probleme etice, medicii pot avea nevoie să își reevalueze convingerile fundamentale, să tolereze nesiguranța și să-și mențină integritatea, respectând în același timp părerile celorlalți.

BIBLIOGRAFIE

American College of Physicians: *American College of Physicians Ethics Manual*. Ann Intern Med, 117:947, 1992

Beauchamp TL, Childress JF: *Principles of Biomedical Ethics*, 4th ed. New York, Oxford University Press, 1994

Dunn PM et al: Medical ethics: An annotated bibliography. Ann Intern Med 121:627, 1994

Emanuel LL: A professional response to demands for accountability: Practical recommendations regarding ethical aspects of patient care. Ann Intern Med 124:240, 1996

Jonsen AR et al: *Clinical Ethics*, 3d ed. New York, Macmillan, 1991

Kassirer JP: Managed care and the morality of the marketplace. N Engl J Med 333:50, 1995

Lo B: *Resolving Ethical Dilemmas: A Guide for Clinicians*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995

Meisel A: *The Right to Die*, 2d ed. New York, Wiley, 1995

Pellogrino ED: The metamorphosis of medical ethics – a 30-year retrospective. JAMA 269:1158, 1993

3 *Lee Goldman*

ASPECTE CANTITATIVE ALE RAȚIONAMENTULUI CLINIC

Procesul raționamentului clinic este puțin înțeles, însă este bazat pe factori cum ar fi experiența și învățarea, raționamentul inductiv și deductiv, interpretarea datelor, care ele însele variază în reproductibilitate și validitate, și intuiția, care deseori este dificil de definit. În efortul de a îmbunătăți raționamentul clinic au fost făcute mai multe încercări de a analiza cantitativ multitudinea de factori implicați, inclusiv de a defini abordarea cognitivă de către clinician a problemelor dificile, realizând sisteme de suport computerizat al deciziilor, care au fost proiectate pentru a încerca să depășească sistemele existente de luare a deciziilor și aplicarea teoriilor decizionale, pentru a înțelege modul de realizare a raționamentelor. În timp ce fiecare din aceste tipuri de abordare a dus la progrese în înțelegerea procesului de diagnosticare, toate au probleme practice și/sau teoretice care limitează aplicabilitatea lor directă în îngrijirea fiecărui pacient.

Nu este mai puțin adevărat că aceste încercări preliminare de a aplica rigoarea și logica intrinsecă metodelor cantitative au dus la îmbunătățirea cunoștințelor despre procesul prin care se realizează raționamentul clinic, la identificarea metodelor de îmbunătățire a procesului și au făcut posibilă minimalizarea unor etape nerentabile ale procesului.

Ca un model simplificat, raționamentul clinic cantitativ este alcătuit din cinci faze. *Prima* constă din investigarea simptomelor majore prin întrebări-cheie care sunt incluse în istoricul afecțiunii actuale (tabelul 3-1). Aceste întrebări sunt suplimentate de istoricul medical precedent și de examenul clinic care asigură o investigare detaliată a aparatelor-cheie. În *a doua fază,* medicul poate selecta dintre investigațiile paraclinice pe acelea cu acuratețe și utilitate crescută pentru investigarea posibilităților implicate în diagnosticul diferențial. Deoarece fiecare investigație are costul său, iar unele implică riscuri și disconfort, medicul trebuie să se întrebe dacă istoricul și examenul clinic sunt suficiente pentru diagnostic înainte de a efectua investigații. În cea de-*a treia fază*, datele clinice trebuie asociate cu rezultatele investigațiilor pentru a estima probabilitatea existenței afecțiunilor implicate în diagnosticul diferențial. În *a patra fază,* trebuie comparate riscurile și beneficiile implicate de opțiunile ulterioare de diagnostic și tratament, pentru a formula o recomandare pacienților. În *a cincea fază*, cea finală, aceste recomandări sunt prezentate pacientului și, după discutarea adecvată a opțiunilor, se inițiază un plan terapeutic. Fiecare din cele cinci trepte ale acestui model simplificat al procesului de raționament clinic pot fi analizate individual.

ANAMNEZA ȘI EXAMENUL CLINIC Clasic se presupunea că medicul trebuie să investigheze simptomele majore descrise de pacient prin realizarea unei anamneze cuprinzătoare, care să includă multe, dacă nu majoritatea întrebărilor incluse în examinarea completă a aparatelor și prin realizarea unui examen clinic complet. Totuși, clinicienii cu experiență încep să formuleze ipoteze bazate pe simptomele majore și pe răspunsurile la întrebările inițiale, ei punând întrebările următoare, într-o secvențialitate care le permite să evalueze ipotezele inițiale și, dacă este necesar, să limiteze sau să corecteze lista de posibilități. Prin această metodă sunt selectate întrebările cu cea mai mare relevanță din numărul aproape nelimitat de întrebări care pot fi puse, iar din aceste întrebări specifice se realizează anamneza afecțiunii prezente. Deseori va fi selectat un răspuns-cheie, cum ar fi un istoric de melenă, fiind formulată o listă cu explicațiile potențiale pentru el, această listă fiind apoi pusă la punct, în funcție de răspunsul obținut la alte întrebări, astfel încât să fie selectat un diagnostic principal,

Tabelul 3-1

Fazele raționamentului clinic și luării deciziilor

1. Investigarea simptomelor prin metodele examinării clinice (anamneză și examen clinic)
2. Efectuarea investigațiilor paraclinice, fiecare cu propria acuratețe și utilitate intrinsecă
3. Asocierea manifestărilor clinice cu rezultatele investigațiilor pentru aprecierea diagnosticelor probabile
4. Efectuarea unei comparații între riscurile și beneficiile diferitelor metode de diagnostic și tratament
5. Determinarea preferințelor pacientului și dezvoltarea unui plan terapeutic

care va fi apoi investigat. Acest proces denumit *testarea ipotetică iterativă* este un mod de abordare eficientă a diagnosticului și este preferabil încercărilor de a aduna toate informațiiile existente înaintea formulării unui diagnostic diferențial.

Susținerea testării ipotetice iterative nu este un argument împotriva necesității realizării unui istoric complet, meticulos și sistematic al afecțiunii prezente, a istoricului afecțiunilor precedente, recapitulării celorlalte aparate, istoricului familial, social și examenului clinic. De exemplu, dacă un pacient se prezintă cu durere abdominală, medicul trebuie să adune informațiile privind localizarea și tipului durerii, ca și factorii care o precipită și/sau o ameliorează. Medicul trebuie să pună apoi întrebări legate de diagnosticele care pot fi suspectate în funcție de răspunsul la întrebările inițiale. Dacă durerea este sugestivă pentru pancreatită, medicul trebuie să pună întrebări legate de consumul de alcool, de utilizarea diureticelor tiazidice sau a glucocorticosteroizilor, de simptomele sugestive pentru coexistența unei afecțiuni colecistice, de istoricul familial de pancreatită și întrebări legate de posibilitatea existenței unui ulcer penetrant posterior. În mod similar, dacă simptomele par a fi tipice pentru esofagita de reflux, secvențialitatea întrebărilor se modifică. Utilizarea testării ipotetice iterative încurajează medicul să solicite informații detaliate în arii cu mare răspândire, fără a omite o abordare sistematică și completă a pacientului. Utilizarea atentă a întrebărilor clare și, atunci când e posibil, precise, poate crește reproductibilitatea și valabilitatea anamnezei, dar nu poate elimina totuși toate variabilele. Descoperirile anamnezei și examenului clinic trebuie să se influențeze reciproc. Anamneza focalizează examenul clinic asupra unor anume organe, iar semnele obținute la examenul clinic trebuie să determine o revedere mai detaliată a unor aparate.

Aceste comentarii asupra factorilor care limitează reproductibilitatea și validitatea anamnezei și examenului clinic nu denigrează importanța lor majoră în raționamentul clinic. Mai mult, ele subliniază faptul că în efectuarea acestor manevre sunt necesare atenție și seriozitate, iar medicii trebuie să recunoască limitele lor. De exemplu, anamneza și examenul obiectiv au valoare limitată în a discerne dacă durerea de spate este dată de o afecțiune subiacentă serioasă, dar auscultația cu atenție a cordului în timpul unor manevre efectuate cu pacientul culcat (vezi capitolul 227) au o mare acuratețe pentru determinarea cauzelor suflurilor sistolice. Chiar în acest din urmă caz, totuși, confirmarea ecocardiografică poate fi deseori utilă.

Când medicul utilizează anamneza și examenul clinic pentru a ajunge la un diagnostic, el este rareori sigur de acesta. De aceea, este mai bine să se aprecieze probabilitatea acestui diagnostic în termeni specifici. Prea frecvent această probabilitate nu este exprimată prin procentaj, ci mai curând prin termeni precum „aproape întotdeauna“, „frecvent“, „uneori“ sau „rar“. Deoarece diferiți medici pot denumi diferite anomalii cu aceiași termeni, aceste exprimări imprecise duc frecvent la neînțelegeri majore între medici sau între medic și pacient. Medicii trebuie să fie cât se poate de riguroși și preciși în aprecierile lor, iar când este posibil, trebuie folosită o exprimare cantitativă a probabilității. De exemplu, în loc de a spune că o modificare radiologică este puțin probabilă a indica un cancer colonic, este preferabil, dacă este posibil, să se furnizeze o indicație mai precisă a probabilității de carcinom în prezența modificării radiologice respective. O probabilitate de 10-15% de carcinom poate fi aproximată ca „improbabilitate“, însă din perspectiva clinică presupune o evaluare ulterioară mai precisă, din cauza consecințelor majore ale desconsiderării unei potențiale tumori rezecabile.

Deși aceste estimări cantitative sunt de dorit, ele de obicei nu sunt realizabile în practică. Chiar medicii experimentați nu pot în mod frecvent să estimeze cu acuratețe probabilitatea existenței unei anumite afecțiuni. Există o tendință de a supraestima probabilitatea existenței unor afecțiuni relativ rare, iar medicii nu pot cuantifica adecvat probabilitățile care sunt foarte mari sau foarte mici. De exemplu, un medic poate să nu știe dacă probabilitatea de meningită bacteriană sau de altă afecțiune care poate fi diagnosticată printr-o puncție lombară la un pacient cu cefalee severă este de 1/20 sau 1/2000. În ambele situații probabilitatea este mică, însă problema ar fi că decizia efectuării puncției lombare depinde de această estimare.

După cum s-a subliniat în capitolul 1, anamneza și examenul clinic au și alte scopuri importante. Ele permit medicului să evalueze starea emoțională a pacientului, să înțeleagă locul problemei actuale în contextul vieții sociale și familiale a pacientului și să încurajeze creșterea încrederii pacientului în medic, care este atât de necesară pentru realizarea unui acord asupra planului viitor de acțiune.

INVESTIGAȚIILE PARACLINICE: INDICAȚII, ACURATEȚE ȘI UTILITATE O anumită investigație paraclinică trebuie efectuată pentru o anumită indicație clinică, trebuie să aibă o acuratețe suficientă pentru a fi eficace în acea indicație și e de dorit să fie cea mai ieftină și/sau lipsită de risc dintre testele eficace disponibile. Nici o investigație paraclinică nu este în totalitate precisă, iar medicii au deseori dificultăți în interpretarea rezultatelor. De aceea, este foarte importantă înțelegerea termenilor utilizați în mod frecvent în cadrul analizei testelor și epidemiologiei, incluzând prevalența, sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă și valoarea predictivă negativă (tabelul 3-2).

Deși rezultatele acurateței investigațiilor paraclinice se exprimă frecvent ca valoare predictivă pozitivă sau negativă, calcularea acestor valori este dependentă de prevalența afecțiunii în populația studiată (tabelul 3-3). Un test cu o anumită sensibilitate și specificitate are o valoare predictivă diferită pozitivă și negativă când este utilizat în grupuri cu prevalențe diferite ale bolii. De exemplu, un nivel ușor anormal al fosfatazei alcaline la un adult tânăr cu un limfom diagnosticat sugerează o interesare hepatică (este probabil să fie un rezultat *adevărat*

Tabelul 3-2

Definirea termenilor utilizați în mod frecvent în epidemiologie și în luarea deciziilor

	Starea de boală	
Rezultatul testului	Prezentă	Absentă
Pozitiv	*a* (adevărat pozitiv)	*b* (fals pozitiv)
Negativ	*c* (fals negativ)	*d* (adevărat negativ)
Prevalență (înaintea probabilității)	$= (a+c)/(a+b+c+d)$	= toți pacienții cu boală/toți pacienții testați
Sensibilitate	$= a/(a+c)$	= rezultatele adevărat pozitive/toți pacienții cu boală
Specificitate	$= d/(b+d)$	= rezultatele adevărat negative/toți pacienții fără boală
Rata rezultatelor fals negative	$= c/(a+c)$	= rezultatele fals negative/toți pacienții cu boală
Rata rezultatelor fals pozitive	$= b/(b+d)$	= rezultatele fals pozitive/toți pacienții fără boală
Valoarea predictivă pozitivă	$= a/(a+b)$	= rezultatele adevărat pozitive/toate rezultatele pozitive
Valoarea predictivă negativă	$= d/(c+d)$	= rezultatele adevărat negative/toți pacienții cu rezultate negative
Acuratețea totală	$= (a+d)/(a+b+c+d)$	= rezultatele adevărat pozitive + rezultatele adevărat negative/toate testele

pozitiv), în timp ce același nivel al fosfatazei alcaline la un test screening de rutină la o persoană asimptomatică de aceeași vârstă este improbabil să se datoreze unei tumori (este mai probabil ca rezultatul să fie *fals pozitiv*).

Deși sensibilitatea și specificitatea unui test nu depind de prevalență (sau de procentajul de pacienți testați care au boala), ele depind de spectrul de pacienți la care testul a fost evaluat. De exemplu, determinarea antigenului specific al prostatei pentru diagnosticarea carcinomului de prostată (vezi capitolul 97) pare a avea o sensibilitate și o specificitate aproape perfectă dacă la populația afectată există un nodul prostatic palpabil și un nivel seric crescut al fosfatazei acide, în timp ce populația neafectată este compusă din studenți la medicină, sănătoși. Dacă totuși, fără modificarea prevalenței afecțiunii în populația testată, spectrul de pacienți afectați și neafectați este alterat prin includerea pacienților cu alte caracteristici (dacă populația pacienților cu carcinom de prostată a fost compusă în principal din cei fără noduli palpabili și cu stadiul 1 de boală, în timp ce populația fără carcinom de prostată a cuprins și bărbați vârstnici cu hipertrofie benignă marcată a prostatei), sensibilitatea și specificitatea testului se vor modifica substanțial. În ultima situație, sensibilitatea și specificitatea antigenului prostatic specific nu sunt doar mai scăzute decât în primul exemplu, din cauza modificării spectrului pacienților afectați și neafectați, dar, mai important, ele pot fi atât de mici încât testul să aibă o valoare clinică scăzută, astfel încât acest test să nu fie recomandat ca o procedură screening. Acest exemplu demonstrează de asemenea problemele metodologice apărute când datele unui studiu se aplică unui tip diferit de pacienți sau când se adună date provenite de la studii cu tipuri diferite de pacienți.

În unele situații, nesiguranța asupra sensibilității și specificității unui test la tipul de pacienți la care s-a aplicat poate limita valoarea sa clinică. Deoarece medicul cunoaște (sau poate cunoaște) rareori populația pe care se realizează testul în scopul standardizării, rezultatele asigură informații care sunt mult mai puțin decisive decât se crede de obicei. Mai mult, poate fi destul de dificil a diferenția erorile întâmplătoare de laborator de rezultatele unor teste care pot fi fals pozitive sau negative din cauza coexistenței unui proces care poate afecta testul, cum ar fi descoperirea unui nivel crescut al CK (creatin kinază) la un pacient după un efort fizic marcat, care este investigat pentru durere toracică.

Deoarece nu este de așteptat ca o singură valoare sau un punct al unui test să aibă atât o sensibilitate, cât și o specificitate perfecte, este deseori necesară determinarea acelei valori care este cea mai adecvată în luarea deciziilor. Un grafic (figura 3-1) al *curbei caracteristice de operare asupra beneficiarului testului*, care exprimă diferența inevitabilă între existența unei sensibilități mari, cum ar fi definirea unei electrocardiograme de efort ca fiind anormală dacă există o subdenivelare ≥0,5 mm a segmentului ST și existența unei specificități mari, cum ar fi definirea unei electrocardiograme de efort ca fiind anormală doar dacă arată o subdenivelare ≥2 mm a segmentului ST, poate ajuta medicul să înțeleagă implicația definirilor diferite ale unui rezultat „pozitiv“. Acest grafic demonstrează faptul că definirea diferită a normalului față de anormal poate fi reglată în funcție de folosirea obiceiului de a defini o afecțiune printr-un rezultat pozitiv la un test cu specificitate crescută sau de a exclude afecțiunea printr-un rezultat negativ la un test cu sensibilitate crescută. Diferite teste pot avea diferite sensibilități și specificități, iar testele de calitate mai bună pot avea atât o sensibilitate cât și o specificitate mai mare decât testele mai slabe.

Un exemplu de test sensibil este analiza imunoabsorbției linkată enzimatic (ELISA) pentru investigarea prezenței anticorpilor la virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1). Acest test relativ ieftin are o mare sensibilitate în detectarea anticorpilor anti HIV-1, însă nu este suficient de specific pentru ca să determine un diagnostic ferm. De aceea, dacă analiza ELISA este pozitivă, de obicei se repetă. Confirmarea existenței pozitivității anticorpilor anti HIV-1 necesită un test western blot sau un test echivalent specific, pentru a exclude posibilitatea existenței unui test ELISA fals pozitiv (vezi capitolul 308). Un exemplu frecvent de test specific este electrocardiograma pentru diagnosticul infarctului miocardic acut. În timp ce specificitatea exactă depinde de spectrul pacienților investigați, prezența unei supradenivelări a segmentului ST de peste 1 mm în două sau mai multe derivații învecinate la pacienții care se prezintă la o secție de urgență cu o durere retrosternală acută prelungită sugerând o ischemie miocardică este suficient de specific (suficient de improbabil de a fi un rezultat fals pozitiv), astfel încât aproape întotdeauna este recomandată internarea într-o secție de terapie intensivă și tratament fie prin tromboliză intravenoasă, fie prin angioplastie coronară transluminală percutană de urgență. Totuși, acest test nu este sensibil și, dacă internarea în secția de terapie intensivă s-ar limita la pacienții cu aceste modificări electro-

Tabelul 3-3

Variația valorilor predictive pozitivă și negativă la același test în funcție de probabilitatea existenței bolii

INTERPRETAREA REZULTATELOR TESTULUI CÂND 10% DINTRE PACIENȚII INVESTIGAȚI AU BOALA (PROBABILITATEA EXISTENȚĂ = 10%)

1.000.000 pacienți

Probabilitate existentă	0,10		0,90	
	100.000 bolnavi		900.000 neafectați	
Test cu sensibilitate 90% specificitate 95%	90.000 rezultatele testului (+) (adevărat pozitivi)	10.000 rezultatele testului (–) (fals negativi)	45.000 rezultatele testului (+) (fals pozitivi)	855.000 rezultatele testului (–) (adevărat negativi)

Probabilitatea prezenței bolii la un pacient cu un rezultat pozitiv (valoare predictivă pozitivă) = 90.000/135.000 = 67%
Probabilitatea inexistenței bolii la un pacient cu un rezultat negativ (valoare predictivă negativă) = 855.000/865.000 = 99%

INTERPRETAREA REZULTATELOR TESTULUI CÂND 50% DINTRE PACIENȚII INVESTIGAȚI AU BOALA (PROBABILITATEA EXISTENȚĂ = 50%)

1.000.000 pacienți

Probabilitate existentă	0,50		0,50	
	500.000 bolnavi		500.000 neafectați	
Test cu sensibilitate 90% specificitate 95%	450.000 rezultatele testului (+) (adevărat pozitivi)	50.000 rezultatele testului (–) (fals negativi)	25.000 rezultatele testului (+) (fals pozitivi)	475.000 rezultatele testului (–) (adevărat negativi)

Probabilitatea prezenței bolii la un pacient cu un rezultat pozitiv (valoare predictivă pozitivă) = 450.000/475.000 = 95%
Probabilitatea inexistenței bolii la un pacient cu un rezultat negativ (valoare predictivă negativă) = 475.000/525.000 = 90%

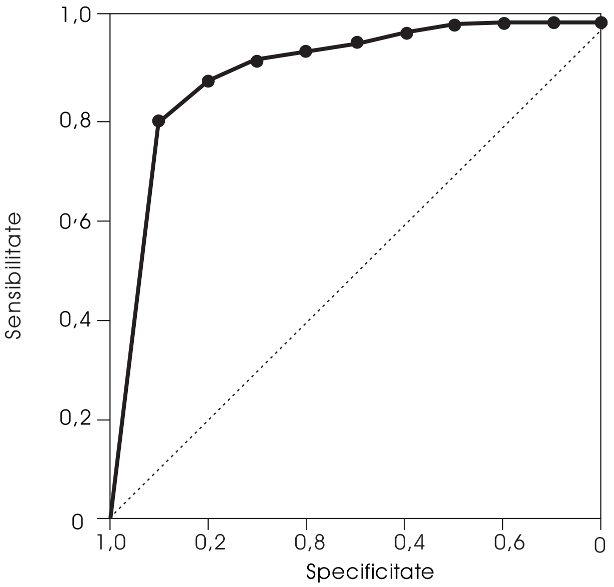


FIGURA 3-1 Diferența intrinsecă între sensibilitate și specificitate. Pentru orice test diagnostic, o creștere a sensibilității va fi asociată cu o scădere a specificității. Cu cât această curbă se apropie mai mult de colțul din stânga sus, cu atât mai util este testul; cu cât se apropie de linia punctată, cu atât este mai puțin util. Când se decide distincția între normal și anormal, trebuie să se determine ce sensibilitate și specificitate sunt mai utile din punct de vedere clinic.

cardiografice, ar fi ignorați aproape jumătate din pacienții cu infarct miocardic care se prezintă la secțiile de urgență ale spitalelor.

ASOCIEREA DATELOR CLINICE ȘI REZULTATELOR INVESTIGAȚIILOR Deși, după cum am văzut, nici datele clinice și nici rezultatele investigațiilor nu pot fi în întregime exacte, asocierea celor două poate determina o predicție mai bună decât fiecare în parte. Cunoscând probabilitatea ca pacientul să aibă o anumită afecțiune înaintea efectuării testului (probabilitate existentă anterior sau pre-test) și cunoscând sensibilitatea și specificitatea testului se poate calcula probabilitatea post-test. O tehnică matematică obișnuită pentru asocierea datelor clinice cu rezultatul testelor este formula probabilității șanselor a analizei bayesiene (tabelul 3-4). Probabilitatea pre-test poate fi exprimată ca șanse (ca la o cursă de cai, de exemplu) și multiplicată prin raportul de probabilitate (care este sensibilitatea testului împărțită la 1 minus specificitatea testului) pentru a determina șansele post-test, care pot fi transformate în probabilitate post-test. Acest tip de abordare poate fi utilizat în orice situație în care medicul folosește semnele clinice pentru a estima probabilitatea pre-test a unui anumit diagnostic și le asociază cu rezultatul și cu sensibilitatea și specificitatea testului diagnostic. Multe situații clinice pot fi atât de complexe încât estimarea probabilității pre-test a tuturor diagnosticelor posibile ori cunoașterea sensibilităților și specificităților fiecărui test care poate fi efectuat individual sau secvențial să nu fie practică. Cu toate acestea, încercările realizate în această direcție vor stimula gândirea critică, vor evidenția incertitudinile și vor genera idei pentru investigații originale sau revederea experienței precedente pentru a facilita aplicarea analizei bayesiene pentru a asocia datele clinice cu investigațiile de laborator.

Rezultatele analizei bayesiene pot fi deseori exprimate în formă grafică, cum ar fi valorile obținute la proba electrocardiografică de efort pentru evidențierea bolii coronariene (figura 3-2). Aceste serii de curbe demonstrează de asemenea cum trebuie apreciat un test al cărui rezultat se situează mai curând în „zona gri" decât clar pozitiv sau clar negativ.

Una dintre presupunerile de bază în majoritatea acestor analize este aceea că corelația dintre probabilitatea pre-test și rezultatul testului nu este mai mare decât cea obținută întâmplător. Dacă investigația paraclinică întărește informația care a fost deja obținută la examenul clinic, ea nu va aduce beneficii în plus pentru stabilirea prezenței sau absenței bolii. De exemplu, în încercarea de a determina existența metastazelor hepatice la un pacient cu carcinom colonic, evidențierea icterului la examenul clinic este un factor predictiv important. Poate fi măsurat de asemenea și gradul hiperbilirubinemiei, însă nivelul bilirubinei la un pacient cu icter clinic nu adaugă informații *independente* substanțiale celor obținute printr-o examinare clinică atentă. Pentru a integra o investigație paraclinică cu o informație clinică, testul este de ajutor doar atunci când adaugă informații importante celor obținute prin

Tabelul 3-4

Exemplul utilizării analizei bayesiene pentru a asocia probabilitatea existentă înaintea unui test cu rezultatele acelui test, pentru a calcula probabilitatea post-test

Exemplul 1: Probabilitatea existentă de boală = 25%, un test cu sensibilitate (rata rezultatelor adevărat pozitive) de 90% și specificitate de 80% (care implică o rată de 20% a rezultatelor fals pozitive) dă un rezultat pozitiv

Date clinice
↓
Probabilitate existentă → Șanse existente
25% 1:3

$\frac{0,90}{0,20} \leftarrow \frac{\text{sensibilitate}^{*}}{(1 - \text{specificitate})^{\dagger}} \leftarrow$ test pozitiv

Șanse post-test

$(1{:}3) \times \frac{0,90}{0,20} = 4,5{:}3$

Probabilitate post-test

$\frac{4,5}{7,5} = 60\%$

Exemplul 2: Aceeași probabilitate pre-test și același test, însă acum testul are rezultat negativ. Aici rata rezultatelor adevărat negative este de 80% și rata rezultatelor fals negative (care este 1 – sensibilitatea) este de 10%.

Date clinice
↓
Probabilitate existentă → Șanse existente
25% 1:3

$\frac{0,10}{0,80} \leftarrow \frac{(1 - \text{sensibilitate})^{\ddagger}}{\text{specificitate}^{\S}} \leftarrow$ test negativ

Șanse post-test

$(1{:}3) \times \frac{0,10}{0,80} = 0,125{:}3 = 1{:}24$

Probabilitate post-test

$\frac{1}{25} = 4\%$

* Sensibilitate = probabilitatea unui rezultat pozitiv la un pacient cu boală.
† (1 – specificitate) = probabilitatea unui rezultat pozitiv la un pacient fără boală.
‡ (1 – sensibilitate) = probabilitatea unui rezultat negativ la un pacient care are boala.
§ Specificitate = probabilitatea unui rezultat negativ la un pacient care nu are boala.

anamneză și examen clinic și celor care se pot obține prin investigații mai ieftine și mai puțin riscante. Dacă un test diagnostic (cum ar fi colangiografia retrogradă la un pacient cu hiperbilirubinemie) aduce informații care nu pot fi obținute direct, este mai puțin probabil ca acele rezultate să fie asociate cu probabilitatea pre-test într-o măsură mai mare decât cea datorate șansei.

Un test diagnostic are un impact asupra evaluării unui anume pacient doar dacă modifică probabilitatea diagnosticului într-o asemenea măsură încât noua probabilitate determină o modificare în strategia pentru diagnosticare sau în planurile terapeutice sau dacă testul servește ca parte a unei succesiuni de teste care modifică probabilitatea raportată la un prag. Un exemplu este un pacient la care se suspectează embolia pulmonară, cu o probabilitate estimată la 50% doar pe baza datelor clinice. Obținerea unui rezultat tip „probabilitate scăzută de embol pulmonar" la o scintigrafie pulmonară de ventilație-perfuzie poate reduce probabilitatea de embolie pulmonară, însă, dacă scopul este de a exclude embolia pulmonară cu cel mai mare grad posibil de siguranță, va fi necesară efectuarea unei angiografii pulmonare (capitolul 261).

Deoarece investigațiile paraclinice deseori nu aduc noi informații importante, chiar dacă rezultatele lor sunt exacte, pentru a decide dacă se efectuează testul trebuie puse câteva întrebări. În primul rând, cât de probabilă este boala respectivă? În al doilea rând, care vor fi consecințele clinice dacă diagnosticul este ignorat sau dacă pacientul este tratat greșit pentru o afecțiune inexistentă? În al treilea rând, ce șansă este ca investigația să schimbe suficient probabilitatea astfel încât să aibă un efect asupra diagnosticului sau tratamentului? Medicul trebuie să ia în considerare probabilitățile, riscurile și costurile obținerii de noi informații, precum și consecințele întârzierii, deoarece printre opțiunile utilizate în diagnosticare sunt incluse întotdeauna observarea și supravegherea.

Deoarece stabilirea unor probabilități valide de diagnostic este una din bazele raționamentului clinic, acumulările de experiență clinică, deseori sub forma bazelor de date computerizate au fost utilizate pentru a se efectua o abordare statistică în vederea îmbunătățirii predicțiilor diagnostice. În cadrul acestor cercetări, se începe de obicei cu identificarea factorilor individuali care au corelații univariabile cu diagnosticul respectiv. Apoi, aceste corelații cu o singură variabilă pot fi incluse într-o analiză cu mai multe variabile pentru a determina care din ele sunt factori predictivi independenți, semnificativi pentru diagnostic. Unele analize pot identifica factori predictivi importanți și apoi să aprecieze „greutatea" lor, care poate fi transformată pentru a calcula o probabilitate. În mod similar, analizele pot determina un număr limitat de categorii de pacienți, fiecare având o mică probabilitate de diagnostic.

Aceste tipuri de abordare cantitativă pentru a estima diferite probabilități de diagnostic, deseori denumite „reguli predictive", sunt de ajutor în special dacă sunt formulate într-un mod accesibil clinicianului și dacă au fost validate prospectiv pe un număr și un spectru suficient de pacienți. De exemplu, prin definirea atentă a problemelor-cheie din anamneză, semnelor obținute la examenul clinic și anomaliilor electrocardiografice care pot prevedea probabilitatea unui infarct miocardic acut la pacienții care se prezintă la secțiile de urgență cu dureri retrosternale, se poate realiza un protocol clar pentru triajul pacienților, mergând de la internarea în secții de terapie intensivă până la îndrumarea la domiciliu. Pentru ca aceste reguli predictive să fie de ajutor clinicianului, ele trebuie să aibă la bază populații relevante de pacienți și să utilizeze teste care sunt reproductibile și disponibile, astfel încât rezultatele să poată fi extrapolate la practica medicală locală.

COMPARAREA RISCURILOR ȘI BENEFICIILOR: ANALIZA DECIZIILOR În conceptul conform căruia probabilitățile pot ghida luarea deciziilor, apare inevitabil presupunerea că se poate ajunge la un prag rezonabil prin cunoașterea riscurilor (sau costurilor) relative și beneficiilor diferitelor opțiuni și la deciderea probabilității ca acest raport să se modifice în favoarea unei strategii alternative. Analiza decizională este un proces organizat pentru a evalua aceste situații și a identifica punctele-cheie și problemele.

O problemă a aplicării tehnicilor de analiză decizională în probleme clinice dificile este aceea că analiza decizională nu este mai bună decât datele pe care se bazează. În unele cazuri, încercarea analizării deciziilor într-o problemă clinică complexă poate să nu ne aducă mai multe informații decât datele esențiale pentru efectarea analizei și să fie necesară efectuarea unui studiu mai atent. În plus, atunci când clinicienii nu sunt siguri asupra diagnosticului sau strategiei terapeutice, analizele superficiale pot indica faptul că diferențele rezultatelor diferitelor strategii sunt foarte mici. În aceste cazuri, analizele superficiale pot duce la asemenea erori inevitabile, care nu sunt definitive. Chiar atunci când analiza deciziilor este potențial de ajutor, poate să nu fie fezabilă pentru completarea esti-

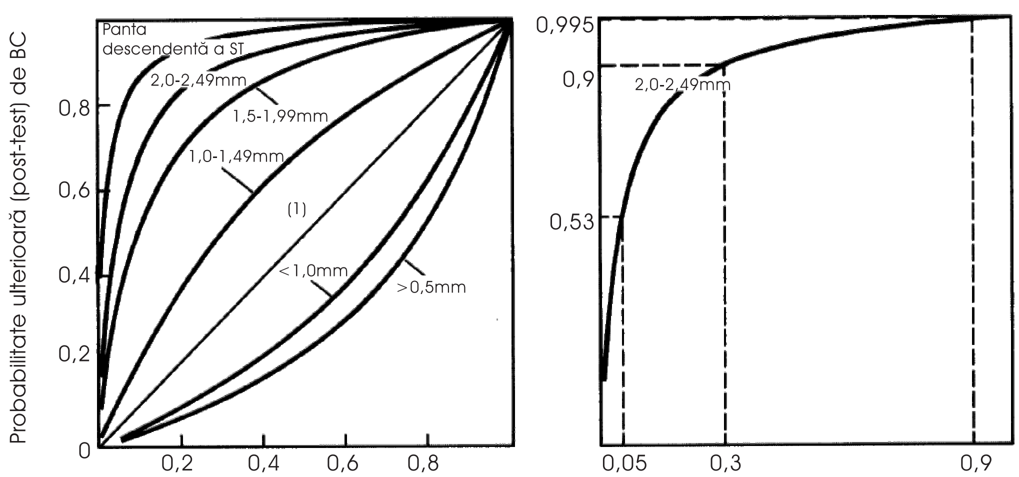


FIGURA 3-2 Modul în care testul de toleranță la efort afectează probabilitatea de boală coronariană. Probabilitatea de boală coronariană (BC) existentă înaintea efectuării testului se va modifica prin rezultatul obținut la proba electrocardiografică de efort, putându-se determina o probabilitate BC post-test. De notat că evidențierea unei subdenivelări <1 mm a segmentului ST reduce probabilitatea de BC, în timp ce subdenivelarea ≥1 mm a segmentului ST crește această probabilitate. De exemplu, dacă la un pacient cu o probabilitate pre-test a BC de 90% (aproximativ cea înregistrată la un bărbat de vârstă medie cu simptome specifice de angină pectorală) se evidențiază o subdenivelare a segmentului ST de 2-2,49 mm la proba de efort, probabilitatea post-test a BC va fi de 99,5%. În schimb, același rezultat obținut la proba de efort la un pacient cu o probabilitate pre-test de BC de 30% (aproximativ cea a unui pacient cu simptome atipice de angină pectorală) va determina o probabilitate post-test de aproximativ 90%. La un pacient asimptomatic cu o probabilitate pre-test de aproximativ 5%, același rezultat la proba de efort va determina o probabilitate post-test de 53%. Astfel, același test determină probabilități post-test diferite la pacienții la care probabilitățile pre-test erau diferite. *(Adaptat după New England, Journal of Medicine, RD Rifkin, WB Hood, Bayesian analysis of electrocardiographic exercise stress testing. N Engl J Med 297:684, 1977, cu permisiunea autorilor)*

mărilor detaliate și calculelor efectuate în limita timpului disponibil în timpul vizitei la patul bolnavului. Cu toate acestea, valoarea unei abordări analitice în luarea deciziei este aceea că asociază datele disponibile, determină o gândire riguroasă și identifică componentele de incertitudine sau ignoranță.

Analiza decizională descrie grafic două tipuri de probleme în procesul de luare a deciziilor: în primul rând, deciziile (sau variantele) disponibile medicului și, în al doilea rând, probabilitățile tuturor evenimentelor care pot rezulta din fiecare decizie. Pentru a ilustra modul în care funcționează acest proces, să luăm în considerare o analiză simplificată a deciziei asupra utilizării unui agent trombolitic intravenos la un pacient la care se suspectează un infarct miocardic acut (vezi capitolul 243). Figura 3-3 descrie algoritmul deciziei simplificate în această problemă. Pătratul sau „nodul“ notat cu *A* indică decizia pe care medicul trebuie să o ia. Cercurile notate de la *B* la *O* indică rezultatele diferite ce pot apare, fiecare având o probabilitate estimată de apariție. În această analiză, variantele inițiale sunt de a trata sau nu pacientul cu un agent trombolitic intravenos. Utilizarea unui asemenea agent poate să determine sau nu complicații serioase ale tratamentului, în special sângerarea și hemoragia intracraniană.

Fiecare dintre aceste rezultate posibile pentru un pacient sunt distribuite tipic în „utilități“ în funcție de rezultatul obținut, unde 1,0 este un rezultat perfect, iar 0 este cel mai prost rezultat posibil. Fiecare ramură terminală a algoritmului de decizie este distribuită în funcție de utilitatea corespunzătoare rezultatului său, iar „valoarea așteptată“ a fiecărei ramuri terminale se calculează prin multiplicarea probabilității ei cu utilitatea ei. Pentru a calcula valoarea așteptată a fiecăreia din cele două cursuri posibile de acțiune (vezi figura 3-3, punctul *A*), trebuie adunate valorile așteptate ale fiecărei ramuri terminale care au această origine. Cursul preferabil al acțiunii este acela prin care, când sunt luate în considerare toate rezultatele posibile, incluzând riscurile și beneficiile terapiei, determină cea mai mare valoare așteptată, care este suma rezultatelor probabilităților multiplicate prin utilitatea fiecărui rezultat posibil.

În efectuarea oricărei analize a deciziilor trebuie cunoscute sau estimate probabilitățile importante, proces care uneori necesită presupuneri. Apoi trebuie distribuite utilitățile fiecăruia dintre aceste rezultate. O limitare practică majoră în analiza decizională este judecata subiectivă, care este deseori necesară pentru a estima utilitățile. De asemenea, este dificil a aprecia calitativ anii viitori de viață în sisteme numerice, de ex. felul în care complicațiile tratamentului, cum ar fi hemoragia intracraniană, sau avantajele tratamentului, cum ar fi evitarea insuficienței cardiace congestive prin limitarea necrozei, vor afecta calitatea anilor următori de viață.

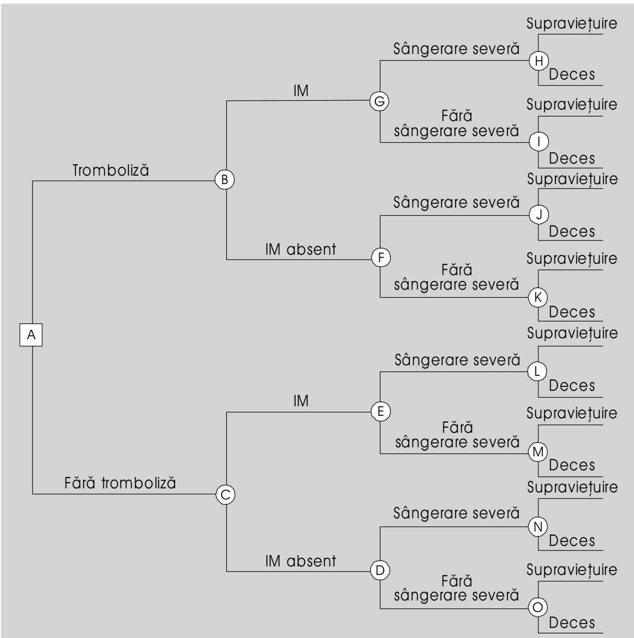


FIGURA 3-3 Schema simplificată a deciziei privind utilizarea unui agent trombolitic intravenos la un pacient suspectat de infarct miocardic acut. Pătratul reprezintă punctul deciziei iar cercurile semnifică posibilitățile de evoluție datorate întâmplării (vezi textul pentru detalii.)

Rezultatele și utilitatea unei analize decizionale depind de probabilitățile și utilitățile luate în calcul și este imperativ pentru analiza decizională să cuprindă o *analiză a sensibilității*, în care sunt incluse diferite estimări pentru fiecare probabilitate, pentru a determina dacă este necesară modificarea concluziilor. De exemplu, în analiza din figura 3-3 unele limite ale probabilităților trebuie considerate pentru riscul de complicații cu sângerare importantă și pentru probabilitatea ca un anumit pacient să aibă infarct miocardic acut. Dacă concluziile unei analize au fost afectate de modificări relativ minore ale presupunerilor pe care s-a bazat analiza, aceasta nu va fi suficient de sigură pentru a deveni baza luării deciziilor. Datorită beneficiilor impresionante ale trombolizei în îmbunătățirea supraviețuirii la pacienții cu infarct miocardic acut preluați de serviciile medicale rapid după debutul simptomelor, analizele decizionale au arătat că acest tratament este cel preferat, chiar și atunci când infarctul miocardic acut nu este sigur, chiar și la pacienții mai vârstnici.

Analiza deciziilor evidențiază uneori avantajul clar și dramatic al unei anumite opțiuni. În alte situații, pot exista mici diferențe între două opțiuni; fiecare dintre ele trebuie să fie motivată sau să cuprindă detalii care nu au fost luate în calcul în analiza inițială, cum ar fi sentimentele pacientului privind asumarea riscului sau intervențiile pe care le-a suferit recent, acestea reprezentând factorii hotărâtori finali în luarea deciziei. Medicii care efectuează o analiză decizională trebuie de aceea să determine probabilitatea fiecărui fenomen posibil prin revizuirea experienței practice, la locul de muncă cu pacienții sau prin consultarea literaturii de specialitate. Chiar și atunci când rezultatul analizei pare clar, medicul sau pacientul poate să creadă că situația în chestiune este o excepție de la regulă. Și alte alternative rezonabile, cum ar fi angioplastia coronară transluminală percutană de urgență în acest exemplu, trebuie luate în considerare. Mai mult, chiar cele mai bune analize, ca și întreaga intuiție clinică, sunt bazate pe presupuneri care pot fi deschise dezbaterii.

Analiza decizională poate indica strategia de preferat în funcție de rezultate, dar nu ia în considerare cheltuielile pentru obținerea acestor beneficii. Pentru determinarea politicii de sănătate, a sumelor de bani necesari obținerii unui beneficiu stabilit, deseori definit ca salvarea vieții, un an de viață salvat sau îmbunătățirea calității unui an de viață salvat, în care anii sunt modificați ținând cont de calitatea vieții în acest timp, trebuie efectuată o analiză rapidă a raportului cost-eficiență. De exemplu, la valoarea dolarului din 1997, un an de hemodializă în centrele de specialitate a fost estimat la aproximativ 35.000-45.000$ pe an de viață salvat și ameliorat calitativ; această sumă include doar costurile medicale directe, nu și costurile indirecte referitoare la timpul alocat sau timpul petrecut pe drum, sau beneficiile legate de capacitatea de muncă a pacientului. În aceste situații, capacitatea pacientului de a-și menține o ocupație rentabilă poate compensa o parte sau tot costul medical direct. În alte situații, cum ar fi administrarea vaccinului antipneumococic, economiile provenite din evitarea producerii pneumoniei pot fi mai mari decât rentabilitatea costului vaccinului la persoanele cu risc crescut.

PROBLEMELE ETICE ȘI INTERNAREA PACIENȚILOR Atât în raționamentul clinic cantitativ, cât și în cel necantitativ, medicul trebuie să ia în considerare aspectele etice și sistemul de valori sau preferințele pacientului. Deoarece

discutarea detaliată a acestor probleme depășește scopul acestui capitol, este important să subliniem faptul că preferințele pacienților pentru anumite tratamente pot să difere de metodele propuse de medici pe baza raționamentului lor clinic sau ca rezultat al analizei decizionale. De exemplu, tratamentul preferat pentru cei mai mulți pacienți cu hipertrofie benignă de prostată depinde de cât de mult pacientul este marcat de simptomele urinare. Este foarte important ca medicii să evalueze acele caracteristici ale vieții pe care pacientul le prețuiește cel mai mult („calitatea vieții“ evazivă), înainte de a lua decizii controversate doar printr-o abordare cantitativă, prin impresiile subiective ale medicilor asupra posibilelor beneficii medicale, pe baza propriilor preferințe sau prin prisma presupunerilor medicului asupra preferințelor pacientului. În timp ce analizele cantitative pot fi aplicate grupurilor de pacienți, pentru adaptarea la un anumit pacient trebuie efectuat un raționament. De aceea, planul final trebuie să reflecte înțelegerea între un pacient bine informat și un medic înțelegător, care are cunoștințe ample despre problemele medicale importante și despre impactul diferitelor rezultate posibile la un anumit pacient.

BIBLIOGRAFIE

Gaspoz et al: Cost-effectiveness of a new short-stay unit to “rule out” acute myocardial infarction in low risk patients. J Am Coll Cardiol 24:1249, 1994

Hull RD et al: A non-invasive strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism. Arch Intern Med 154:289, 1994

Kassirer JP: Teaching problem solving–how are we doing? N Engl J Med 332:1507, 1995

Sackett DL et al: *Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine*, 2d ed. Boston, Little, Brown, 1991

Sloand EM et al: HIV testing: State of the art. JAMA 266:2861, 1991

Sox HC Jr (ed): *Common Diagnostic Tests: Use and Interpretation*, 2d ed. Philadelphia, American College of Physicians, 1990

St Clair EW et al: Assessing housestaff diagnostic skills using a cardiology patient simulator. Ann Intern Med 117:751, 1992

Toribara NW et al: Screening for colorectal cancer. N Engl J Med 332:861, 1995

Van Den Hoogen HM et al: On the accuracy of the history, physical examination, and erythrocyte sedimentation rate in diagnosing low back pain in general practice. A criteria-based review of the literature. Spine 20:318, 1995

Wasson JH et al: A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hypertrophy. N Engl J Med 332:75, 1995

4

Virginia L. Ernster, John M. Colford, Jr.

ORGANISMUL GAZDĂ ȘI BOALA: INFLUENȚA FACTORILOR DEMOGRAFICI ȘI SOCIOECONOMICI*

În rândul diferitelor subgrupuri ale populației SUA există diferențe semnificative în ceea ce privește incidența bolilor și supraviețuirea. Unele dintre aceste diferențe sunt atribuite factorilor demografici și sociali, cum ar fi vârsta, sexul, rasa/etnia, orientarea sexuală, localizarea geografică și statusul socioeconomic (SSE). Deși fiecare medic luat în parte are capacități limitate de a influența aceste caracteristici, este importantă recunoașterea rolului acestor factori în determinarea expunerile ambientale, riscurilor comportamentale, accesului la îngrijirea medicală și complianței la regimurile profilactice și terapeutice recomandate, toate acestea putând influența etiologia și prognosticul bolii. Deși nu sunt trecuți în revistă aici, alți factori sociali cum ar fi cultura sau lipsa de cultură, religia și factorii psihosociali (de ex., situații trăite, mobilitatea socială și rețelele sociale) influențează, de asemenea, impactul bolilor.

* Acest capitol cuprinde contribuțiile lui Eugene Braunwald și ale lui Jean Wilson din edițiile precedente.

Acest capitol descrie variațiile indicatorilor de sănătate în rândul subgrupurilor demografice și socioeconomice. În timpul secolului douăzeci au apărut îmbunătățiri privind mortalitatea și speranța de viață dar, în ciuda îmbunătățirilor globale, continuă să existe diferențe privind morbiditatatea, calitatea supraviețuirii și mortalitatea în rândul grupurilor rasiale/etnice. Indivizii cu SSE mai redus au o mai mare morbiditate și mortalitate, iar diferențele privind SSE explică multe dintre variațiile stării de sănătate în rândul grupurilor rasiale/etnice. Diferențele între factorii de risc comportamentali explică multe, dar nu toate, dintre diferențele privind prevalența bolilor în rândul grupurilor socio-demografice. Pentru segmentele deja avantajate ale populației, viitoarele îmbunătățiri ale stării de sănătate vor avea, probabil, ca rezultat numai o creștere minoră a speranței medii de viață, dar pot prelungi perioada de „viață în stare de sănătate“.

FACTORI DEMOGRAFICI Vârsta Specialități ca pediatria, medicina adolescentului și geriatria s-au dezvoltat datorită tablourilor clinice diferite ale bolilor de-a lungul spectrului vârstelor. Caracteristicile biologice, medicale și sociologice ale persoanelor din aceste grupe de vârste sunt discutate în alte capitole. Pe parcursul vârstei adulte ratele mortalității, datorate principalelor cauze de deces, variază larg între grupurile de vârstă. În plus, prevalența factorilor de risc comportamentali, cum ar fi fumatul sau consumul de alcool, variază cu vârsta.

Sexul Deși majoritatea bolilor afectează atât bărbații, cât și femeile, există excepții notabile. Prin definiție, multe boli ale căilor de reproducere apar în exclusivitate la unul dintre sexe. Altele, cum ar fi carcinomul sânului, apar rareori la bărbați, în timp ce bolile recesive legate de cromozomul X, cum ar fi hemofilia și distrofia musculară Duchenne, sunt mai frecvente la bărbați. Alte afecțiuni apar curent la ambele sexe, dar predomină sau tind să fie mai severe la un sex sau la celălalt. Exemplele cuprind diabetul zaharat, bolile țesutului conjunctiv, anemia feriprivă și osteoporoza, la femei, ateroscleroza coronariană la bărbații tineri și de vârstă mijlocie și guta la bărbați. Alte aspecte ale problemelor de sănătate a femeii sunt discutate în capitolul 6.

Rasa/Etnia Rasa și etnia joacă, de asemenea, un rol important în manifestările bolilor. În plus față de factorii genetici, persoanele cu un fundament etnic similar împărtășesc caracteristici culturale, nutriționale, ambientale, economice și sociale care influențează bolile. Există numeroase exemple de diferențe privind riscul, incidența și manifestările bolilor în rând grupurilor etnice: siclemia și alte hemoglobinopatii se găsesc aproape în exclusivitate la persoane cu strămoși africani, arabi, indieni, greci și italieni; prevalența corectată în funcție de vârstă a hipertensiunii la afro-americani este de două până la patru ori mai mare decât la albi (cu cele mai mari rate la femeile negre); prevalența diabetului zaharat non-insulino-dependent este de aproximativ două ori mai mare la afro-americani și la băștinașii americani decât la albi; ratele corectate în funcție de vârstă ale mortalității prin accident vascular cerebral și moarte subită sunt mai mari la negri decât la albi; ratele bolilor coronariene simptomatice sunt mai mari la femeile negre față de cele albe; prevalența și incidența tuberculozei sunt de aproximativ două ori mai mari la negri față de albi; osteoporoza și fracturile vertebrale apar mai frecvent la femei decât la bărbați, iar la femeile albe mai frecvent decât la cele negre, iar spondilita anchilozantă și sindromul Reiter sunt mai frecvente la albi.

Clasa socială, rasismul și alți factori socioculturali influențează comportamentul privind starea de sănătate și efectele

în rândul grupurilor rasiale/etnice. Chiar și atunci când sunt luate în calcul venitul, starea de sănătate, vârsta, sexul și istoricul de boală cronică, rezultă că negrii din Statele Unite primesc mai puține vizite la domiciliu și au cea mai mică șansă de a consulta un medic, aceste date sugerând că există discriminări privind accesul la îngrijire.

Se cunosc mai puține despre datele privind mortalitatea și morbiditatea în rândul grupurilor rasiale/etnice, altele decât albi și negri. Mai mult, există dubii serioase privind acuratețea acestor date, atunci când există, date fiind discrepanțele documentate în codificarea rasei/etniei în rândul centrelor care colectează datele statistice vitale. Categoriile largi, cum ar fi „hispanici", „asiatici" sau „băștinași americani", includ populații diverse, cu diverse riscuri de boală. De exemplu, americanii de origine mexicană par să aibă un risc scăzut pentru boli cerebrovasculare, în timp ce portoricanii au un risc crescut de a face accident vascular cerebral, ceea ce face dificilă interpretarea statisticilor pentru hispanici, bazate pe date cumulate. Categorii etnice delimitate mai clar, în special dintre asiaticii și insularii din Pacific, cuprind deseori prea puțini indivizi pentru a se putea obține rezultate de încredere privind ratele mortalității prin cauze specifice. Mai mult, amestecul interrasial în creștere al populației face ca noțiunile tradiționale de categorii rasiale să-și piardă înțelesul de-a lungul timpului.

Orientarea sexuală Incidența câtorva boli variază mult în subgrupurile populaționale definite de orientarea și practicile sexuale. De exemplu, incidența SIDA, a gonoreei, sifilisului și a hepatitei B este mai mare în rândul bărbaților homosexuali față de heterosexuali. Colitele parazitare („sindromul intestinului de homosexual") și carcinoamele anale și orofaringiene apar, de asemenea, mai frecvent la bărbații homosexuali. Incidența crescută a acestor afecțiuni este legată de numărul partenerilor sexuali și de practicile sexuale, și nu de homosexualitate prin ea însăși. În rândul lesbienelor, ratele infecțiilor cu sifilis, gonoree, chlamidii, virus herpetic și papilomavirusul uman par să fie mai scăzute decât în rândul femeilor heterosexuale. Multe lesbiene sunt nulipare, iar femeile nulipare au un risc crescut de cancer de sân și ovarian.

Localizarea geografică Localizarea geografică poate influența incidența bolilor pe mai multe căi. Unele boli apar numai la aceia care au locuit perioade lungi în arii specifice. Gușa produsă de deficitul de iod apare în principal la indivizii care locuiesc în arii care au fost acoperite înainte de ghețari; sindroamele de slăbire toxică de obicei necesită o perioadă prelungită de rezidență într-o arie expusă la toxine; hipertensiunea pulmonară este mai frecventă la cei care locuiesc la altitudini mari; sarcoidoza este mai frecventă la locuitorii din zona centurii de conifere din sudul Statelor Unite; scleroza multiplă este mai frecventă în climatele temperate. Unele boli infecțioase (de exemplu melioidoza, lepra, leishmanioza, boala Chagas și filarioza) tind să apară la oameni care trăiesc în anumite arii o lungă perioadă de timp. Apariția călătoriilor aeriene larg răspândite, a strămutării refugiaților și a imigrației a dus la necesitatea ca în Statele Unite clinicienii să ia în calcul un diagnostic diferențial larg al bolilor, cuprinzând afecțiuni legate de expunerea prin localizare geografică.

Indicatorii de sănătate și caracteristicile practicii medicale diferă între diferite regiuni geografice. Între 1990 și 1992, rata mortalității, corectată în funcție de vârstă, a locuitorilor din orașele mari din Statele Unite a fost cu 19 procente mai mare decât în suburbiile din jurul orașelor mari. Un studiu a relevat variații regionale substanțiale în privința medicamentelor folosite în cardiologie și a procedurilor din tratamentul infarctului miocardic acut în Statele Unite.

RELAȚIILE DINTRE VÂRSTĂ, SEX, RASĂ/ETNIE ȘI INDICATORII DE SĂNĂTATE **Speranța de viață** Din 1900, speranța de viață în Statele Unite a crescut cu aproape 60 la sută pentru albi și cu 100 la sută pentru negri. În 1992, speranța medie de viață la naștere era de 73,2 și 79,8 de ani pentru bărbații albi respectiv femeile albe și de 65 și 73,9 de ani pentru bărbații negrii și femeile negre (tabelul 4-1). Aceste câștiguri privind speranța de viață sunt rezultatul scăderii ratelor mortalității corectate în funcție de vârstă (figura 4-1). Cu toate acestea există un decalaj continuu privind speranța de viață între negri și albi, o încetinire a creșterii speranței de viață la negrii începând cu mijlocul anilor '80 și o persistență a unei mortalități infantile de două ori mai mare în rândul negrilor.

Decalajul bărbați-femei în privința speranței de viață, s-a mărit și apoi s-a micșorat de-a lungul acestui secol în concordanță cu consumul de țigarete, care a crescut întâi la bărbați și mai târziu la femei. Speranța de viață în rândul albilor era în medie cu 2,1 ani mai lungă la femei decât la bărbați în 1900, cu 7,6 ani mai lungă în 1970 și cu 6,6 ani mai lungă în 1992.

Ratele mortalității Începând cu mijlocul anilor '60, cea mai mare parte a declinului ratei mortalității globale în Statele

Tabelul 4-1

Speranța de viață la naștere la albi și negri, în funcție de sex: Statele Unite, 1900-1992

	Albi		Negri	
	Bărbați	**Femei**	**Bărbați**	**Femei**
1900	46,6	48,7	32,5	33,5
1950	66,5	72,2	58,9	62,7
1960	67,4	74,1	60,7	65,9
1970	68,0	75,6	60,0	68,3
1980	70,7	78,1	63,8	72,5
1990	72,7	79,4	64,5	73,6
1991	72,9	79,6	64,6	73,8
1992	73,2	79,8	65,0	73,9

SURSA: National Center for Health Statistics.

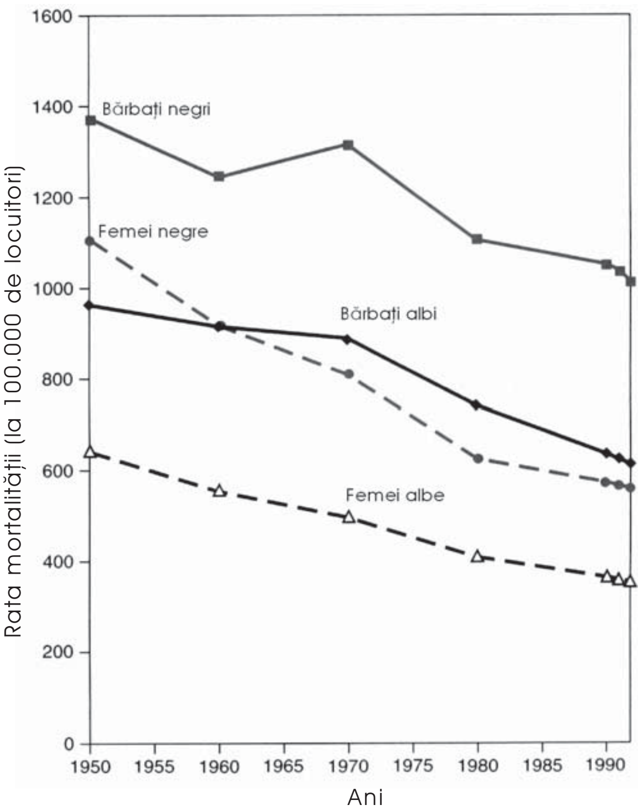


FIGURA 4-1 Ratele mortalității la 100.000 de locuitori, 1950-1992, pentru albi și negri, bărbați și femei, corectate în funcție de vârstă raportat la populația Statelor Unite din 1940. *(După Centrul național pentru statistici medicale.)*

Tabelul 4-2

Ratele mortalității (la 100.000 de locuitori) corectate în funcție de vârstă și rapoartele pentru cauzele principale de moarte în funcție de sex și rasă: Statele Unite, 1992

Cauze	Albi Bărbați	Albi Femei	Negri Bărbați	Negri Femei	Raportul dintre rata bărbaților albi și rata femeilor albe	Raportul dintre rata bărbaților negri și rata femeilor negre	Raportul dintre rata bărbaților negri și rata bărbaților albi	Raportul dintre rata femeilor negre și rata femeilor albe
Boală cardiacă	190,3	98,1	264,1	162,4	1,9	1,6	1,4	1,7
Neoplasme maligne	157,3	110,3	238,1	136,6	1,4	1,7	1,5	1,2
Boli cerebrovasculare	26,3	22,5	52,0	39,9	1,2	1,3	2,0	1,8
Boli cronice obstructive pulmonare	26,8	16,1	24,8	11,2	1,7	2,2	0,9	0,7
Accidente auto	22,2	9,6	25,0	8,7	2,3	2,9	1,1	0,9
Pneumonii și gripe	15,8	9,7	25,0	12,2	1,6	2,0	1,6	1,3
Infecții cu virusul imunodeficienței umane	18,1	1,6	61,8	14,3	11,3	4,3	3,4	8,9
Diabetul zaharat	11,6	9,6	24,2	25,8	1,2	0,9	2,1	2,7
Sinucideri	19,5	4,6	12,4	2,1	4,2	5,9	0,6	0,5
Omucideri intervenție juridică	9,3	2,8	68,1	13,0	3,3	5,2	7,3	4,6
Boală cronică a ficatului și ciroze	11,1	4,6	17,2	6,9	2,4	2,5	1,5	1,5
Cauze determinate de alcoolism	9,9	2,6	22,3	6,3	3,8	3,5	2,3	2,4
Cauze determinate de droguri	5,5	2,7	10,6	3,6	2,0	2,9	1,9	1,3
Alte cauze	620,9	359,9	1026,9	568,4	1,7	1,8	1,7	1,6

SURSA: National Center for Health Statistics.

Unite se datorează reducerii deceselor prin boli cardiace, coronariene (BCC) și prin accidente vasculare cerebrale, care afectează în principal grupele de vârstă mai înaintate. Ratele mortalității prin BCC, corectate în funcție de vârstă, au scăzut cu mai mult de 40 la sută începând cu 1970; numai între 1980 și 1992 ratele mortalității, corectate în funcție de vârstă, prin boli de inimă în rândul populației cu vârstă cuprinsă între 55 și 64 de ani au scăzut cu 30 la sută, de la 494,1 la 346,5 la 100.000 de locuitori. Pentru toate cauzele principale de deces (cu excepția diabetului zaharat), în Statele Unite există un surplus al ratelor mortalității, corectate în funcție de vârstă, la bărbați; surplusul este mai mare decât dublul deceselor datorate accidentelor, sinuciderilor, bolilor cronice de ficat și cirozei, omuciderilor și infecției cu virusul imunodeficienței umane (tabelul 4-2). Datele privind ratele bolilor în rândul hispanicilor, asiaticilor/insularilor din Pacific, al băștinașilor americani/băștinașilor din Alaska, cât și, în aceeași măsură, în rândul negrilor și albilor, colectate de Centrul Național de Statistică pentru Sănătate, sugerează următoarele: (1) pentru toate grupurile de vârstă, ratele mortalității globale sunt cele mai mici în rândul asiaticilor; (2) negrii au cele mai înalte rate ale mortalității globale, cu excepția intervalului de vârstă dintre 15-24 de ani, când ratele sunt ușor mai crescute la băștinașii americani/băștinașii din Alaska; (3) în toate grupele de vârstă sub 65 de ani, ratele mortalității globale în rândul albilor și al hispanicilor sunt intermediare între ratele scăzute ale asiaticilor și ratele crescute ale negrilor; (4) în rândul oamenilor tineri cu vârste cuprinse între 15 și 24 de ani, negrii au o probabilitate de șapte ori mai mare, iar hispanicii și băștinașii americani de trei până la patru ori mai mare de a muri prin omucidere, față de asiatici și de albi, (5) în grupul de vârstă sub 45 de ani, ratele leziunilor accidentale sunt în mod special excesive în rândul băștinașilor americani/băștinașilor din Alaska; (6) în grupele de vârstă între 25-64 de ani, ratele bolilor cardiace sunt mai mari la negri, iar ratele hispanicilor și, în special, ale asiaticilor sunt mai mici decât cele ale albilor și (7) în rândul populației de 65 de ani și peste, ratele mortalității prin cancer în rândul asiaticilor, al băștinașilor americani și al hispanicilor sunt de numai jumătate sau mai puțin decât la albi, în timp ce ratele la negri sunt cu aproximativ 20 la sută mai mari decât la albi.

În districtul Harlem din orașul New York, unde populația este 96 la sută neagră, rata mortalității globale, corectată în funcție de vârstă, pentru perioada 1979-1981 a fost mai mult decât dublă față de cea a albilor din SUA; în populația cu vârstă sub 65 de ani, raportul dintre decesele din Harlem față de numărul anticipat de decese a fost de 2,9 pentru bărbați și 2,7 pentru femei. Bărbații negri din Harlem au o probabilitate de supraviețuire peste vârsta de 65 de ani mai mică decât bărbații din țările mai puțin dezvoltate.

Mortalitatea infantilă În prima jumătate a secolului, îmbunătățirea condițiilor ambientale a dus la scăderea incidenței bolilor infecțioase și la o îmbunătățire spectaculoasă a supraviețuirii infantile și la cei aflați în perioada copilăriei timpurii. Ratele mortalității infantile au continuat să scadă datorită în mare parte îmbunătățirilor privind îngrijirea medicală; între 1950 și 1992, ratele au scăzut de la 26,8 la 6,9 la 1.000 de nașteri în rândul albilor, și de la 43,9 la 16,8 la o mie de nașteri în rândul negrilor. La începutul secolului, 30 la sută dintre copii mureau înainte de vârsta de 5 ani, în comparație cu numai 2 la sută astăzi.

Copiii hispanici născuți în SUA, cu excepția descendenților portoricanilor, au ratele mortalității infantile similare cu cele ale albilor nonhispanici, respectiv la aproximativ o jumătate din cele ale negrilor nonhispanici. Chiar în rândul părinților cu educație la nivel de colegiu, negrii au o probabilitate mai mare decât albii de a avea copii cu greutate mai mică la naștere, fapt care contribuie la mortalitatea infantilă globală mai mare la negrii din acest grup, în ciuda similarității ratelor mortalității la copiii cu greutate normală la naștere.

Principalele cauze de deces Pentru perioada 1980-1986, ratele mortalității în SUA datorate a 12 cauze considerate a putea fi prevenite prin intervenție medicală (tuberculoza, cancerul de col uterin, maladia Hodgkin, cardiopatia reumatismală, boala cardiacă hipertensivă, bolile respiratorii acute, pneumoniile și bronșitele, gripa, astmul, apendicita, herniile și colecistitele) au fost de 4,5 ori mai mari la negri decât la albi, cu cele mai mari diferențe relative pentru tuberculoză, cardiopatiile hipertensive și astm.

Morbiditatea Datele privind morbiditatea sunt concordante cu datele privind mortalitatea. În 1988, 16,3 la sută dintre negri și 12,8 la sută dintre albi au suferit o limitare a activității datorată afecțiunilor cronice. Într-un studiu în Manhattan (New York), ratele incidenței bolii Parkinson au fost cele mai mari pentru bărbații negri. Un studiu bazat pe o singură populație a raportat rate ale bolii renale terminale hipertensive de 4,5 ori mai mari la negri decât la albi, rate corectate în funcție de vârstă, prevalența hipertensiunii, a diabetului și în funcție

de nivelul de educație. Pe de altă parte, melanomul malign este mai frecvent la albi decât la negri.

Accesul la îngrijirea medicală În Massachusetts, pacienților negri cu boală cardiacă ischemică li se fac mai puține angiografii coronariene și bypass-uri ale arterelor coronare decât albilor, fapt care a reieșit chiar din studii care au făcut corecții în funcție de vârstă, sex, venit, modalitatea de plată, diagnosticul principal și numărul de diagnostice secundare. În districtul Los Angeles, din 1986 până în 1988, negrii și latinii au avut o șansă mai mică de a beneficia de intervenție pentru bypass decât asiaticii. În rândul pacienților organizației Medicare, ratele bypass-urilor coronariene cu grefon, corectate în funcție de sex și vârstă, au fost de aproximativ o treime în rândul negrilor față de albi în 1986 și nu au fost legate de ratele internărilor pentru infarct acut de miocard. Multe dintre diferențele care au rămas se pot datora controlului inadecvat al SSE, dar inegalitatea există oricum.

STATUTUL SOCIOECONOMIC Statutul socioeconomic este măsurat în diferite modalități cuprinzând nivelul de instruire, venitul, ocupația, densitatea populației, habitatul în zone de sărăcie și indici combinați. Diferiții indicatori ai SSE nu sunt în mod necesar interșanjabili; este de preferat să se folosească mai mult de un indicator. Când trebuie să fie folosit un singur indicator al SSE, nivelul de instruire pare să ofere cei mai corecți parametri. Oricum ar fi măsurat, SSE scăzut are efecte adverse asupra sănătății și pare să fie în cea mai mare parte responsabil pentru diferențele privind starea de sănătate dintre albi și alte grupuri rasiale/etnice, în special negri, din SUA (vezi mai jos). Este acordată o atenție în creștere înțelegerii mediatorilor acestei impresionante relații dintre SSE și boli.

RELAȚIILE DINTRE STATUTUL SOCIOECONOMIC ȘI INDICATORII SĂNĂTĂȚII **Datele mortalității** Într-un studiu cuprinzând 340.000 de indivizi care au murit în 1960, au fost găsite gradiente inverse clare privind mortalitatea în funcție de nivelul de educație, venit și ocupații între bărbații albi nonalbi și femeile albe și nonalbe. De exemplu, mortalitatea femeilor albe cu 4 sau mai mulți ani de colegiu a fost de numai 71 la sută din rata globală a femeilor albe, în timp ce acelea cu mai puțin de 5 ani de învățământ au avut un raport al mortalității de 127 la sută. În mod similar, speranța de viață pentru femeile albe cu vârsta de 25 de ani, cu cel puțin 1 an de colegiu, era cu aproximativ 10 ani mai mare (56,4 ani) decât a celor cu mai puțin de 5 ani de școală. Scăderea mortalității prin boli cardiace în rândul bărbaților între 1960 și 1971 până în 1984 a fost mai accentuată la cei cu mai mulți ani de școlarizare.

Diferențele privind mortalitatea în funcție de statusul ocupațional au fost bine documentate, iar în Marea Britanie diferențele de mortalitate între clasele sociale par să se lărgească. În Statele Unite, un studiu populațional bazat pe urmărire timp de 18 ani în Districtul Alameda, California a arătat că ratele deceselor în rândul indivizilor cu un venit familial inadecvat au fost de două ori mai mari față de cei cu venit adecvat. Studiul Western Colaborative Group cu 3154 de angajați bărbați de vârstă medie a demonstrat o asociere între SSE și mortalitate, chiar după ce au fost făcute corecțiile pentru alte cauze de mortalitate.

Incidența bolilor Atunci când se fac corecțiile în funcție de SSE, se reduc sau dispar diferențele între negri și albi privind incidența unor forme de cancer, incluzând cancerul invaziv de col uterin și cancerul pulmonar la bărbați. De fapt, neajustate în funcție de SSE, ratele globale ale cancerului sunt mai mari la negri în comparație cu albii din Statele Unite, dar ratele ajustate sunt mai mari la albi decât la negri. Diferențele în ratele bolilor cardiace în rândul grupurilor ocupaționale din Statele Unite sunt mai mari decât diferențele dintre negri și albi. Chiar debutul scăderii ratelor bolilor cardiace coronariene în rândul femeilor albe din Statele Unite s-a produs inițial în ariile geografice în care venitul mediu, nivelul de instruire și nivelurile profesionale erau cele mai mari.

Supraviețuirea Femeile negre au o supraviețuire mai scăzută după cancerul de sân comparativ cu femeile albe, dar diferențele sunt nesemnificative între rase dacă se face corecția în funcție de SSE. Deși ratele mortalității infantile sunt de două ori mai mari în rândul copiilor negri cu greutate normală la naștere în comparație cu copii albi în populația generală, nu s-au găsit diferențe comparând copiii cu greutate normală la naștere născuți din părinți negri și albi, cu educație la nivel de colegiu. Dintr-un studiu a reieșit că aceia cu venit familial anual de 40.000$ sau mai mare au o probabilitate de a muri în 5 ani de aproximativ jumătate față de cei cu venituri mai mici.

Morbiditatea Morbiditatea este de asemenea invers proporțională cu venitul. În Statele Unite, în 1993, 26 la sută dintre persoanele al căror venit familial a fost mai mic de 14.000$ au avut o limitare a activității datorată afecțiunilor cronice, în comparație cu numai 9,2 la sută dintre acelea al căror venit a fost de 50.000$ sau mai mare (tabelul 4-3). Alte analize demonstrează că cea mai previzibilă morbiditate și limitare funcțională în populația S.U.A cu vârsta sub 75 de ani apare în straturile cu SSE scăzut. Chiar în rândul copiilor, numărul mediu de zile de incapacitate în 1980 a fost de 9,1 pentru cei ale căror familii au avut venituri anuale de 5.000$, în comparație cu 4 zile pentru cei din familiile cu venituri de 25.000$ sau mai mult. Incidența bolilor tractului respirator inferior este invers proporțională cu nivelul de instruire al capului de familie, iar într-un studiu s-a găsit că grupul cu cel mai mic venit a avut o creștere de trei probabilități de apariție a bolilor cardiace coronariene față de grupul cu cel mai mare venit. Rezultatele au fost similare la negri și la albi.

Există excepții notabile de la regula gradientului invers între SSE și boli. De exemplu, incidența cancerului de sân este mai mare în grupurile cu SSE ridicat. Oricum, valabilitatea generală a regulii gradientului invers dintre clasa socială și atât de multe cauze de boală, aparent fără legătură între ele, este impresionantă.

Diferențele privind starea de sănătate în rândul grupurilor SSE și rasiale se datorează parțial diferențelor în distribuția factorilor de risc cunoscuți. Fumatul, principala cauză de deces ce poate fi prevenită în Statele Unite, este în puternică relație de proporționalitate inversă cu SSE. În rândul populației cu vârstă de 18 ani și peste, în 1990, 37,3 la sută dintre bărbații și 27,1 la sută dintre femeile cu un nivel de instruire mai jos de cel liceal fumau curent, în comparație cu 14,5 la sută și respectiv 12,3 la sută dintre absolvenții de colegiu. Relația inversă dintre prevalența fumatului și nivelul de instruire este întâlnită atât la albi, cât și la negri, la bărbați și la femei (tabelul 4-4). Se estimează că până în anul 2000 prevalența fumatului în rândul acelora cu educație la nivel liceal sau mai redus va fi de aproximativ 30 la sută, în timp ce în rândul absolvenților de colegiu va fi sub 10 la sută. În California, între 1984 și 1989, fumatul, neutralizarea sau utilizarea inconstantă a centurilor de siguranță, lipsa de exerciții fizice

Tabelul 4-3

Limitarea activității datorate afecțiunilor cronice, în funcție de venitul familial, Statele Unite, 1993

Venitul familial $	Procent al populației
<14.000	26,0
14.000–24.999	17.3
25.000–34.999	13,4
35.000–49.999	11,1
50.000 sau mai mult	9,2

SURSA: National Center for Health Statistics

Tabelul 4-4

Prevalența corectată în funcție de vârstă a fumatului curent de țigarete la persoane în vârstă de 25 ani și peste, în funcție de sex, rasă și educație: Statele Unite, 1993

	Bărbați		Femei	
Ani de educație	**Albi**	**Negri**	**Albi**	**Negri**
<12	39,7	47,2	31,7	29,8
12	29,7	36,4	27,6	23,9
13-15	26,9	30,1	21,9	22,7
>16	14,1	16,0*	12,5	13,3*
Total	26,3	36,0	23,1	22,2

* Aceste procente nu trebuie considerate sigure datorită eșantionului mic

SURSA: National Center for Health Statistics.

în afara slujbei, supragreutatea și hipertensiunea în rândul femeilor au fost, toate, mai frecvente în rândul celor cu educație la nivel liceal sau mai redus (tabelul 4-5). Datele naționale pentru 1987-1989 au arătat că numărul celor care se prezintă singure la screeningul mamografic și numărul celor care au făcut un frotiu Papanicolau în ultimul an este clar asociat cu nivelul de venit. În sfârșit, procentul de copii din Statele Unite care sunt vaccinați pentru pojar, rubeolă, difterie/tetanos/pertussis (DTP), poliomielită și oreion este cu aproximativ 15-20 mai mare în rândul copiilor albi, în comparație cu copiii din alte grupuri rasiale (tabelul 4-6), lucru care poate reflecta pe larg diferențele privind SSE.

Totuși, pentru multe boli, ajustarea în funcție de diferențele între factorii de risc cunoscuți diminuează dar nu elimină diferențele între grupurile SSE și rasiale. În rândul serviciilor civile britanice rămân aproximativ 40 la sută dintre diferențele în mortalitatea prin boli cardiace coronariene în rândul angajaților de diferite categorii, după ce se fac corecțiile în funcție de nivelul colesterolului seric, în funcție de presiunea arterială sistolică, fumat, activitate fizică, greutate corporală și alți factori. În mod similar, într-un studiu prospectiv, corecțiile în funcție de vârstă și factorii de risc au avut ca rezultat numai reduceri modeste ale riscului relativ înalt de deces prin boală cardiacă din rândul bărbaților și femeilor cu cel mai redus nivel de instruire, cu vârste cuprinse între 45 și 74 de ani. Examinarea celorlalte date din același studiu, în rândul adulților între 35 și 54 de ani, a arătat că raportul ratelor mortalității între negri și albi a scăzut de la 2,3 la 1,9 când s-au făcut corecțiile în funcție de șase factori de risc (fumat, presiune arterială sistolică, nivel de colesterol, indexul masei corporale, consumul de alcool și diabet) și a scăzut în continuare la 1,4 când a fost inclus și venitul familial; prin urmare, 31 de procente din excedentul mortalității la negri s-au datorat celor șase factori de risc, iar 38 la sută s-au datorat venitului familial, rămânând 31 la sută fără explicație. Pe de altă parte, a fost raportată o mortalitate mai scăzută prin boli cardiovasculare la americanii de origine mexicană în comparație cu bărbații albi, în ciuda nivelelor crescute ale factorilor de risc cardiovasculari la primii.

Tabelul 4-5

Prevalența factorilor de risc comportamentali în funcție de nivelul de educație, în California, la persoane cu vârste cuprinse între 34-44 de ani, între 1984-1989

	Bărbați		Femei	
Factorul de risc	**≤ Liceu %**	**> Liceu %**	**≤ Liceu %**	**> Liceu %**
Fumatul curent	40,7	25,6	30,1	19,1
Lipsa de folosire, folosirea neregulată a centurilor de siguranță	29,6	17,8	20,9	10,9
Lipsa de exerciții în afara orelor de lucru	39,4	14,4	31,9	20,2
Supragreutatea	33,1	19,6	21,6	14,1
Hipertensiunea	13,1	20,0	15,9	10,9
Alcoolismul cronic	13,9	12,8	4,0	2,5
Consumul de alcool la volan	6,7	5,2	1,1	1,3

SURSĂ: pe baza răspunsurilor la interviuri telefonice coordonate ca parte a unui program de supraveghere a factorilor de risc comportamentali condus de CDC. n = 10.650 participanți în California, în perioada 1984-1989.

Tabelul 4-6

Vaccinări ale copiilor albi și negri în vârstă de 19-35 luni pentru boli selecționate în funcție de rasă, în Statele Unite, 1993

	Albi	Negri
Pojar	84,2	80,8
DTP*	88,3	78,8
Polio	74,7	67,4
Haemophilus b	64,6	46,5

* Diptheria/tetanus/pertussis

SURSA: National Center for Health Statistics.

Un subiect aflat în studiu este rolul privării relative, comparat cu nivelele absolute ale venitului sau alți indicatori ai SSE, ca determinant al stării de sănătate în țările dezvoltate. În Marea Britanie, de exemplu, în rândul indivizilor cu muncă care nu este fizică și sunt proprietari de locuință, mortalitatea este și mai mult scăzută în rândul celor cu două mașini, în comparație cu cei cu numai o mașină. De-a lungul celor 12 țări din Comunitatea Europeană a fost găsită o strânsă corelație între distribuția venitului și speranța de viață.

Cu toate acestea, factorii de risc care pot fi evitați contribuie la o parte din diferențele privind starea de boală în toate grupurile SSE, chiar în rândul vârstnicilor. Domeniile prioritare privind promovarea stării de sănătate (comportamentul individual), protejarea stării de sănătate (indicatori ambientali și ai reglementărilor) și serviciile de prevenire (educație sanitară, screening, imunizări sau tratamente chimioprofilactice în diferite situații clinice) sunt documentate pe larg. Încercările de a promova stiluri de viață sănătoasă în rândul celor dezavantajați social reprezintă o mare prioritate. Totuși, în fața greutăților de zi cu zi, astfel de eforturi pot să nu aibă o mare prioritate pentru indivizii foarte nevoiași și astfel de măsuri educaționale vor avea un impact mic dacă nu sunt dublate de un venit, slujbă și locuințe adecvate. Este perturbator pentru studii faptul că inechitățile între clasele sociale, cum ar fi cele indicate de venituri, se lărgesc și este important să fie corectat faptul că sunt puține date privind bolile la nivel național în funcție de clasa socială.

VIITORUL: ÎMBUNĂTĂȚIRI PRIVIND NUMĂRUL DE ANI ÎN STARE DE SĂNĂTATE VS. DURATA VIEȚII. Nu este clar dacă este biologic posibil să crească speranța medie de viață mult peste ceea ce s-a atins în prezent în cazul membrilor cei mai avantajați ai societății noastre, în speță în jur de 85 de ani. Dacă nu este posibil, țelul nostru major în promovarea stării de sănătate trebuie să fie „comprimarea morbidității“, adică amânarea apariției bolilor invalidante cât mai aproape posibil de momentul morții. Altfel spus, trebuie să ne concentrăm asupra morbidității și asupra calității vieții ca rezultate ale eforturilor noastre de luptă împotriva bolilor: „Adaugă viață anilor tăi, nu ani vieții tale“.

Aceste lucruri fiind spuse, este important să se știe că segmentele vizibil dezavantajate ale populației noastre încă nu au atins durata maximă de viață la care s-a ajuns și că încercările de a controla factorii de risc comportamentali determinați, deși de importanță crucială, nu vor comprima morbiditatea populației ca întreg. Îmbunătățirea SSE și recunoașterea impactului continuu al rasismului asupra sănătății sunt fundamentale pentru a atinge acest țel.

BIBLIOGRAFIE

Adler NE et al: Socioeconomic inequalities in health. No easy solution. JAMA 269:3140, 1993
Braunwald E, Wilson JD: Host and disease: Influence of demographic factors, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13th ed, KJ Isselbacher et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1994, pp 8-10
Bucher HC et al: Socioeconomic indicators and mortality from coronary heart disease and cancer: A 22-year follow-up of middle-aged men. Am J Public Health 85:1231, 1995
Carlisle DM et al: Racial and ethnic differences in the use of invasive cardiac procedures among cardiac patients in Los Angeles County, 1986 through 1988. Am J Public Health 85:352, 1995
Denenberg R: Report on lesbian health. Womens Health Issues 5:81, 1995
Diez-Roux AV et al: Social inequalities and atherosclerosis: The atherosclerosis risk in communities study. Am J Epidemiol 141:960, 1995
Doll R: Health and the environment in the 1900s. Am J Public Health 82:933, 1992
Hahn RA: The state of federal health statistics on racial and ethnic groups. JAMA 267:268, 1992
Krieger N et al: Social class: The missing link in U.S. health data. Int J Health Serv 24:25, 1994
Lee PR et al: Measuring social inequalities in health. Report on the Conference of the National Institutes of Health. Public Health Rep 110:302, 1995
Mayeux R et al: The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan, 1988-1993. Am J Epidemiol 142:820, 1995
National Center for Health Statistics: *Health, United States, 1994*. DHHS publication No. (PHS) 95-1232, Hyattsville, MD, 1995
Pilote L et al: Regional variation across the United States in the management of acute myocardial infarction. N Engl J Med 333:565, 1995
US Department of Health and Human Services: *Healthy People 2000*. DHHS publication No. (PHS) 91-50213, Washington, DC, 1990
White et al: Lesbian health care. What a primary care physician needs to know. Western J Med 162:463, 1995
Wilkinson RG: National mortality rates: The impact of inequality? Am J Public Health 82:1082, 1992

5

Howard Hu, Frank E. Speizer

INFLUENȚA RISCURILOR AMBIENTALE ȘI PROFESIONALE ASUPRA BOLILOR

Expunerile la substanțe și procese riscante la domiciliu, la locul de muncă și în comunitate pot produce sau exacerba o multitudine de boli. Medicii tratează deseori sechele ale unor astfel de afecțiuni în practica curentă; oricum, până când legătura de bază cu expunerile riscante nu este identificată și diminuată, tratamentul, care este mai degrabă al manifestărilor decât al cauzei, în cel mai bun caz doar ameliorează afecțiunea. În cel mai rău caz, neglijarea expunerilor riscante poate duce atât la eșecul tratamentului, cât și la incapacitatea de a identifica o problemă de sănătate publică cu o largă semnificație.

Nici un sistem existent de supraveghere sau de colectare a datelor nu poate estima contribuția totală a expunerilor riscante la morbiditate și mortalitate. Totuși, anamnezele făcute cu acuratețe au identificat factorii profesionali ca etiologie în mai mult de 10 % dintre toate internările în secțiile de medicină internă din spitale, cu procentaje chiar mai mari atunci când afecțiunea principală este respiratorie sau musculo-scheletică. Numărul estimat de cazuri noi de boli datorate locului de muncă în Statele Unite se află în intervalul 125.000 până la 350.000 pe an; aceste cazuri nu includ 5,3 milioane de traumatisme legate de muncă.

Expunerile ambientale sunt din ce în ce mai mult asociate cu scăderea indicilor de sănătate, ale căror rezultate variază de la subclinice până la clinic catastrofale. De exemplu, expunerile la plumb, la niveluri care sunt frecvente în rândul populației generale, au fost asociate cu presiuni sanguine crescute și clearance-ul la creatinină scăzut. Poluarea aerului din mediu, cu interesarea păturii de ozon și poluarea cu substanțe formate din particule fine, a fost recent corelată cu rate crescute ale internărilor în spitale pentru boli respiratorii și cardiovasculare și, respectiv, cu o mortalitate crescută. Expunerile la radon în spații închise și expunerile ambientale pasive la fum de tutun au fost legate de un risc crescut de cancer pulmonar. În timp ce aceste date sunt sugestive, dar nu duc neapărat la o concluzie definitivă în ceea ce privește relația cauză-efect, există o presiune asupra clinicienilor de a fi atenți și de a acționa în consecință la acest tip de informație.

Pacienții devin din ce în ce mai îngrijorați de expunerile periculoase. Mai mult de 15% dintre pacienții examinați într-un studiu efectuat într-o clinică de asistență primară și-au exprimat opinia că problemele lor de sănătate sunt legate de muncă, și 75% dintre pacienții din acest subgrup au relatat expuneri la unul sau mai mulți agenți toxici cunoscuți. Pacienții deseori vor răspunsuri la întrebări foarte țintite, cum ar fi: Este apa din orașul nostru bună de băut? Pot fi problemele mele cu respirația legate de noul izolant folosit la acoperișul clădirii în care muncesc? Medicii sunt consultați deoarece ei constituie sursa de informație cea mai de încredere despre riscurile asupra sănătății, inclusiv riscurile chimice. Din păcate, puțini medici au o pregătire suficientă în ceea ce privește medicina mediului și a muncii. Prin urmare, devine important ca medicii de asistență primară să fie capabili să idenitifice cazurile care au aceste elemente și ori să le trateze, ori să facă trimiteri adecvate.

Multe manifestări ale afecțiunilor legate de expuneri sunt nespecifice (de ex., amețeli, dureri de cap) sau sunt în mod frecvent întâlnite în medicina internă (de ex., infarctul de miocard, cancerul). Stabilirea conexiunii cu o expunere periculoasă necesită un grad înalt de suspiciune și aplicarea conceptelor fundamentale ale medicinei mediului/muncii. În plus, recunoașterea precoce de către medic a unor manifestări neobișnuite ale bolii sau a dovezilor asupra expunerii asimptomatice la toxine cu efecte la niveluri scăzute (de ex.: un nivel ridicat al plumbului în sânge) poate alerta oficialialitățile din sănătate asupra necesității luării măsurilor de control. Comunicările de caz trimise fie autorităților locale, fie publicitate în literatură deseori determină studii de urmărire care pot duce la identificarea unor noi riscuri. În multe state și țări comunicarea de către medici a bolilor profesionale/de mediu este obligatorie. De exemplu, începând din 1992, medicilor din Massachussets li se cere să raporteze printre alte boli cazurile de pneumoconioză, astm profesional, sindroamele de tunel carpian și intoxicația cu monoxid de carbon. Identificarea unei etiologii de mediu/profesionale a unei boli poate avea urmări economice importante pentru pacient (de ex., câștigarea de către muncitor a unei compensații care să acopere atât costul tratamentului medical, cât și salariile pierdute). În sfârșit, medicii sunt deseori chemați să depună mărturie în calitate de experți în timpul litigiilor asupra legăturii cauzale dintre expunerile la toxic și boală. În aceste condiții, cu cât medicul are mai multe cunoștințe despre posibilele expuneri periculoase, cu atât mai bine este pregătit să ajute pacientul.

PACIENTUL BOLNAV: IDENTIFICAREA ETIOLOGIEI PRINTR-UN AGENT CHIMIC SAU PRIN ALTĂ CAUZĂ DIN MEDIU

DEFINIȚIA NOXELOR AMBIENTALE/PROFESIONALE Termenul de riscuri (noxe) cuprinde atât expunerea la agenți chimici, cât și alte riscuri produse de mediul fizic (schimbări în temperatură și în altitudine și/sau în presiune,

expuneri la radiații ionizante sau neionizante) și prin anumite procese naturale (veninuri și înțepături). O discuție detaliată asupra expunerilor specifice poate fi găsită în Partea a 15-a. În lipsa altor definiții, termenii *toxine* și *expuneri toxice* sunt sinonime cu *riscuri*. Acestea pot exista în general în mediu sau la locul de muncă. Pur teoretic, fumatul, consumul de alcool, factorii nutriționali și bolile infecțioase pot fi de asemenea considerate riscuri chimice sau ambientale.

ANAMNEZA DESPRE MEDIU/PROFESIE Pentru un medic punctul crucial pentru recunoașterea acestor afecțiuni este să-și aducă aminte să le ia în calcul în diagnosticul diferențial și să ia anamneza cu acuratețe privind mediul/profesia, ca parte a studiului medical. Nivelul până la care se cer detalii este în funcție de situația clinică. *Trebuie întotdeauna obținute informații despre slujbele actuale și cele din trecut și pacienții trebuie chestionați dacă ei cred că problema lor de sănătate este legată de munca lor sau de oricare mediu sau expunere speciale.* La examenul pe aparate pacienții trebuie de asemenea întrebați dacă au fost expuși la praf, fum, substanțe chimice, radiații sau zgomote puternice. Când pacientul și medicul se confruntă cu o afecțiune cu o etiologie neclară, acești factori trebuie explorați mai în detaliu, cu anamneza despre mediu/profesie ca punct de plecare (În tabelul 5-1 este o scurtă trecere în revistă a unui model de anamneză).

Identificarea expunerilor chimice specifice poate fi dificilă. Produsele pentru uzul casnic trebuie să aibă pe etichete compoziția chimică, aceste informații putându-se dovedi utile. Pentru expunerile de la locul de muncă în SUA, Occupational Safety and Health Administration (OSHA) cere furnizorilor de produse chimice să ofere informații privind siguranța folosirii materialelor și cere patronilor să rețină aceste informații și să le facă accesibile angajaților. Aceste informații pot fi obținute de medic sau de angajat prin telefon sau printr-o cerere scrisă; absența transmiterii acestor date de către patron într-un interval de 30 de zile constituie o violare a regulamentului OSHA și este pasibilă de pedeapsă prin amendă. În plus față de informațiile oferite privind componentele chimice și compoziția procentuală, datele privind siguranța folosirii oferă informații fundamentale privind toxicitatea. Aceste informații sunt rareori adecvate din punct de vedere clinic, dar pot indica în general tipul de toxicitate la care să ne așteptăm.

Tabelul 5-1

Abordarea clinică inițială pentru identificarea bolilor produse de riscurile ambientale sau profesionale

A. Întrebări cuprinse în screening.
1. Simptomele cardinale și istoricul bolii prezente:
   - Ce tip de muncă prestați?
   - Credeți că problemele dumneavoastră de sănătate sunt legate de muncă, locuință sau de orice alt mediu înconjurător sau expunere deosebite?
   - Există vreo corelație între apariția simptomelor cu timpul în care sunteți la muncă, acasă sau cu existența unei expuneri sau a unei activități deosebite?
2. Examinarea pe aparate
   - Sunteți sau ați fost anterior expus la praf, fum, substanțe chimice, radiații sau zgomot puternic?

B. Întrebări detaliate bazate pe suspiciunile ridicate inițial.
   - Cronologia slujbelor: numele profesiei, tipul de industrie, date privind munca, descrierea slujbei, ziua de muncă tipică, expunerile potențial periculoase, echipamentul de protecție folosit
   - Cronologia locuințelor: Descrierea expunerilor potențial periculoase (de exemplu: cuptoare, folosiri de pesticide, hobby-uri casnice care implică substanțe chimice).
   - Depistarea altor angajați sau membri ai familiei care au probleme de sănătate asemănătoare.
   - Investigarea detaliată asupra corelației în timp între expunerile potențial implicate și simptomele cardinale.
   - Indicii clinice (situații care ridică suspiciuni, vezi în text).

SURSĂ: Adaptat după Newman, 1995.

EVALUAREA POSIBILELOR RISCURI CHIMICE SAU AMBIENTALE Dată fiind larga varietate a expunerilor toxice care nu pot fi descoperite în timpul unei examinări, clinicianul trebuie în mod constant să consulte materiale bibliografice suplimentare pentru a constata dacă poate fi asociată cu afecțiunea respectivă o anumită expunere la un toxic. Există multe surse de informații. OSHA și anumite centre regionale de toxicologie posedă informații detaliate asupra riscurilor și documentații concise care pot fi transmise prin telefon sau fax. În funcție de regiune, alte surse de informații pot fi oferite de departamentele de sănătate districtuale sau statale, de birourile regionale ale National Institute for Occupational Safety and Health și ale Environmental Protectional Agency, de Consumer Products Safety Commission Washington, D.C., de instituțiile academice și de fiecare toxicolog, medic specialist în medicina muncii/mediului și igieniștii din industrie. Sunt de asemenea accesibile baze de date sofisticate computerizate, inclusiv liste detaliate pe sistemele informaționale CD-ROM. MEDLARS, baza de date a National Library of Medicine, este accesibilă prin modem și este familiară multor medici. Fișiere din afara MEDLINE, cum ar fi Hazardous Substances Databank, oferă informații asupra toxicității specifice a produselor chimice și cuprinde materiale de toxicologie neconținute de MEDLINE. Multe din aceste baze de date pot fi accesate de asemenea prin Internet.

La fel ca în pricare alte boli, analizele de laborator pot fi cruciale. De exemplu, stabilirea nivelului de carboxihemoglobină pentru a dovedi expunerea la monoxid de carbon sau a nivelului de anticolinesterază serică pentru a dovedi intoxicația cu pesticide organofosforice sunt analize care trebuie făcute într-un interval de câteva ore de la expunere. Ca și în cazurile de intoxicație acută prin supradoză de droguri, este util ca probele de ser și urină să fie congelate în cazul fiecărui pacient suspect de a fi avut o expunere chimică acută; astfel de probe pot fi examinate la o dată ulterioară prin metode sensibile de detectare. Folosirea altor teste se bazează pe cunoașterea expunerii specifice sau a bolii în cauză.

SITUAȚII CARE RIDICĂ SUSPICIUNI Unele probleme medicale sau unele situații clinice ridică în mod special un înalt grad de suspiciuni asupra factorilor ocupaționali sau ambientali ca agenți care produc sau contribuie la producerea bolii.

Bolile respiratorii Contribuția factorilor ocupaționali/ambientali la producerea bolilor respiratorii este în general subestimată, în special în rândul pacienților care fumează și în rândul vârstnicilor (vezi capitolul 254). De exemplu, astmul legat de expuneri la substanțe chimice poate fi tratat fără a avea în vedere cauza sau poate fi diagnosticat în mod eronat ca traheobronșită acută. Diminuarea mișcărilor respiratorii datorată asbestozei poate fi atribuită bolii pulmonare obstructive cronice. Pneumonia chimică poate fi diagnosticată greșit ca infecție bacteriană.

Cancer Despre multe cancere se crede că sunt în relație de cauzalitate cu factori ocupaționali și ambientali adăugați tutunului. Unele au în mod particular o probabilitate de a avea o etiologie chimică sau o altă cauză ambientală, în această categorie intrând cancerele pielii (radiația solară, arsenic, gudronul de cărbune, funingine), cancerul pulmonar (asbest, arsenic, nichel, radon), al pleurei (aproape în exclusivitate asbestul), al cavității nazale și al sinusurilor (crom, nichel, praful de lemn și din pielărie), cancerul hepatic (arsenic, clorura de vinil), al măduvei osoase (benzen, radiații ionizante) și al vezicii urinare (amine aromatice).

Boala coronariană Expunerea la monoxid de carbon este frecventă în special în locuințele cu hornuri care nu funcționează bine sau în locuri de muncă din apropierea gazelor de evacuare ale vehiculelor motorizate. Prin reducerea capacității hemoglobinei de transportare a oxigenului și prin reducerea

mebolismului mitocondrial, monoxidul de carbon poate agrava boala coronariană. Clorura de metilen, un solvent folosit pentru îndepărtarea vopselei, se transformă în monoxid de carbon şi implică astfel acelaşi risc. Expunerea la disulfitul de carbon, un produs chimic folosit în producţia de mătase artificială, accelerează rata formării plăcilor aterosclerotice.

Hepatita/Boala hepatică cronică În absenţa dovezilor de infecţie virală, ingestie de alcool sau consum de droguri, ca principale cauze de hepatită (vezi capitolele 295, 296 şi 297), implicarea unui toxic trebuie luată în calcul. Leziunile hepatice induse de toxice pot fi citotoxice, colestatice sau ambele. Lista agenţilor hepatotoxici este lungă, cuprinzând compuşi organici sintetici, cum ar fi tetraclorura de carbon (folosită la solvenţi şi la lichidele de curăţat) şi metilendiamina (un întăritor de răşini); pesticide, cum ar fi clordecona (Kepona); metale, în special arsenicul (folosit la pesticide şi la vopsele şi găsit în apa de puţ) şi toxicele naturale, cum ar fi alcaloizii pirolizidinici.

Boli renale Mulţi factori chimic şi ambientali pot produce leziuni renale (vezi capitolul 270). Totuşi, etiologia multor boli renale cronice rămâne necunoscută. Un număr în creştere de date leagă acum insuficienţa renală cronică cu hipertensiune de expunerea la plumb. Unele studii sugerează că expunerea cronică la hidrocarburi (de ex., benzină, vopsele, solvenţi) poate duce la diferite tipuri de glomerulonefrite, inclusiv sindromul Goodpasture.

Neuropatii periferice Solvenţii organici, cum ar fi *n*-hexanul, metalele grele, cum ar plumbul şi arsenicul şi unii compuşi organofosforici pot leza axonii nervilor periferici. Dimetilaminopropionitrilul, un catalizator industrial, produce neuropatie vezicală. Sindroamele de compresie a nervilor membrului superior, cum ar fi sindromul de canal carpian, pot fi produse de meserii care implică mişcări repetitive, în special cele care necesită menţinerea unei poziţii vicioase.

Simptome neuropsihiatrice Oboseala, scăderea memoriei, dificultatea în concentrare şi labilitatea emoţională au fost legate de expuneri cronice la solvenţi ca toluenul şi percloretilenul. Vopsitorii, cei care degresează metale, muncitorii din industria plasticelor şi curăţitorii sunt în mod obişnuit expuşi la solvenţi şi dezvoltă aceste simptome cu o frecvenţă mare. Printre trăsăturile care diferenţiază aceşti pacienţi sunt tiparul caracteristic al rezultatelor testelor neurocomportamentale şi ameliorarea gradată a simptomatologiei după întreruperea expunerilor. Alte substanţe asociate cu disfuncţii neurocomportamentale cuprind metale, în special plumbul, mercurul, arsenicul şi magneziul, pesticide, cum ar fi organofosforicele şi organoclorurile şi gaze, cum ar fi monoxidul de carbon.

Teratogeneza şi problemele de reproducere Toxicele pot diminua reproducerea reuşită la o varietate de niveluri. Exemplele includ insecticidele şi ierbicidele, PCB (bifenilipoliclorurați) şi PBB (difenilipolibromuraţi), oxidul de etilen (un gaz care sterilizează, folosit în spitale), metale (plumb, arsenic, cadmiu, mercur) şi solvenţi. Dibromclorpropanul, un nematocid, suprimă spermatogeneza. Unele toxice, cum ar fi PCB, PBB şi pesticidele clorurate, se concentrează în lapte.

Imunosupresia, autoimunitatea şi hipersensibilitatea Un număr de dovezi în creştere arată că expunerile la unii agenţi chimici pot compromite sistemul imun, ducând prin urmare la o incidenţă generalizat crescută a tumorilor (de ex., expunerea la PBB) sau a infecţiilor (de ex., infecţiile respiratorii după expunerea la poluanţi atmosferici obişnuiţi). Mercurul, dieldrinul şi metilcolantrenul sunt cunoscute ca producând răspunsuri autoimune. Unele chimicale sunt sensibilizanţi alergenici puternici, ceea ce duce la probleme dermice şi respiratorii (vezi capitolele 254 şi 311).

MARKERII BIOLOGICI Este accesibil un număr în creştere de metode pentru măsurarea şi interpretarea expunerilor la toxice, cuprinzând (1) stabilirea concentraţiei interne a toxicelor specifice şi (2) detectarea markerilor efectelor biologice ale toxicelor. Markerii concentraţiilor interne sunt relevanţi pentru toxicele care sunt sechestrate în organismul uman, cum ar fi plumbul (în sânge), arsenicul (în păr), alte metale (vezi capitolul 397) şi compuşii halogenaţi (cum ar fi PCB). Markerii efectelor biologice ale toxinelor cuprind nivelurile scăzute de acetilcolinesterază serică după expunerea la pesticide organofosforice şi modificări ale cromatidelor pereche din limfocitele periferice după expunerea la etilenoxid, care are rol de carcinogeneză.

ATITUDINEA TERAPEUTICĂ ÎN CAZUL BOLILOR LEGATE DE EXPUNERI TOXICE

Odată ce o expunere chimică sau alt factor ambiental au fost identificaţi ca având o contribuţie importantă la producerea unei boli, următorul pas este împiedicarea unei expuneri ulterioare. Pentru boli cronice cum ar fi cancerul, acest pas este lipsit de importanţă; boala rămâne atât pe durata expunerii, cât şi după încetarea acesteia. Pentru alţii, *medicul trebuie să dorească să devină un susţinător activ al pacientului*. Acest sprijin poate cuprinde scrierea unei scrisori în care să declare că pacientul trebuie să nu mai fie expus la un toxic sau să renunţe la serviciu. Pe de altă parte, acest sprijin poate implica contactul cu oficialităţile responsabile din guvern, industrie, organizarea muncii sau alţi avocaţi, care pot lua o atitudine în cazul expunerilor la toxice. Tratamentul este în funcţie de specificul expunerii.

Medicii se întâlnesc în puţine arii ale medicinei cu incertitudini ştiinţifice mai mari. Informaţii cuprinzătoare asupra toxicităţii sunt accesibile numai pentru un mic procent din numărul de chimicale. În general, medicul trebuie să adopte o abordare conservatoare (în speţă să sfătuiască pacientul să evite o expunere care probabil că a contribuit la îmbolnăvire) şi să apeleze la bunul simţ şi la informaţii aduse la zi pentru a evalua relaţiile de cauzalitate.

EXPUNERILE LA NIVELURI JOASE DE TOXICITATE ŞI EFECTELE LOR

Efectele subclinice ale toxicelor, care sunt larg răspândite în mediul nostru sau la locurile noastre de muncă, sunt de o importanţă tot mai mare. Dată fiind absenţa unui prag demonstrabil al efectelor, trebuie evitată expunerea la niveluri joase de substanţe carcinogene; sunt importante nu numai efectele carcinogenice, dar şi cele necarcinogenice ale expunerilor cronice la niveluri joase de toxice.

Probabil că plumbul oferă cel mai important exemplu de efecte necarcinogenice ale expunerilor la concentraţii scăzute care constituie o problemă majoră de sănătate publică. Căile multiple de expunere, cuprinzând combustia benzinei cu plumb, folosirea vopselelor şi a sudurilor având la bază plumbul şi prezenţa plumbului în cutiile de conserve alimentare, au contribuit la expunerea întregii populaţii. Astfel de expuneri la concentraţii joase pot deteriora dezvoltarea neurocomportamentală la sugari şi copii şi pot creşte presiunea sanguină la adulţi. Mai mult, plumbul absorbit este depozitat în schelet şi poate reintra în circulaţie în perioadele de turnover osos crescut (de ex., gestaţia, lactaţia, osteoporoza, hipertiroidismul). Efectele toxice subclinice pot fi prevenite dacă expunerea la concentraţii joase este detectată timpuriu şi îndepărtată. În cazul plumbului, o astfel de expunere este detectată prin analiza nivelului sanguin al plumbului, care trebuie practicată în mod regulat la copiii mici care locuiesc în cartiere vechi şi ca o metodă de precauţie la adulţii cu antecedente de expunere la plumb.

BIBLIOGRAFIE

BALMES J et al: Hospital records as a data source for occupational disease surveillance: A feasibility study. Am J Ind Med 21:341, 1992

DOCKERY DW et al: An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. N Engl J Med 329:1753, 1993
GENNART J-P et al: Importance of accurate employment histories of patients admitted to units of internal medicine. Scand J Work Environ Health 17:386, 1991
HIMMELSTEIN JS, FRUMKIN H: The right to know about toxic exposures: Implications for physicians. N Engl J Med 312:687, 1985
INSTITUTE OF MEDICINE: *Role of the Primary Care Physician in Occupational and Environmental Medicine*. Washington, DC, National Academy Press, 1988
INSTITUTE OF MEDICINE: *Environmental Medicine–Integrating a Missing Element into Medical Education*, AM Pope, DP Rall (eds). Washington, DC, National Academy Press, 1995
KNEIP TJ, CRABLE JV: *Methods for Biological Monitoring–A Manual for Assessing Human Exposure to Hazardous Substances*. Washington, DC, American Public Health Association, 1988
MORRIS RD et al: Ambient air pollution and hospitalization for congestive heart failure among elderly people in seven large U.S. cities. Am J Public Health 85:1361, 1995
MULLAN RJ, MURTHY LI: Occupational sentinel health events: An up-dated list for physician recognition and public health surveillance. Am J Ind Med 19:775, 1991
NEWMAN LS: Current concepts: Occupational illness. N Engl J Med 333:1128, 1995
PAUL M (ed): *Occupational/Environmental Hazards and Reproductive Health: A Guide for Clinicians*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992
ROSENSTOCK L, CULLEN MR (eds): *Textbook of Clinical Occupational and Environmental Medicine*. Philadelphia, WB Saunders, 1994
SULLIVAN JB JR, KRIEGER GR (eds): *Hazardous Materials Toxicology*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992

6

Anthony L. Komaroff, Celeste Robb-Nicholson, Beverly Woo

PROBLEME DE SĂNĂTATE ALE FEMEILOR

În ultimii ani problemele medicale și îngrijirea sănătății femeilor au primit o atenție în creștere. Există diferențe între bărbați și femei în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea. Majoritatea bolilor care pot afecta atât bărbații, cât și femeile nu au fost bine studiate la femei. Multe studii de cercetare a prevenirii bolilor și a fiziopatologiei au inclus numai subiecți bărbați. Sunt înțelese puțin diferențele în ceea ce privește manifestările bolilor între cele două sexe. În final, se pare că femeile primesc o îngrijire diferită față de cea a bărbaților pentru anumite probleme de sănătate care sunt comune ambelor sexe.

MORBIDITATEA ȘI MORTALITATEA LA FEMEI

Morbiditatea Lăsând la o parte problemele obstetricale și ginecologice, femeile suferă sau fac cunoscută o mai mare morbiditate decât bărbații. Studiile au arătat că femeile au o rată a limitării activității cu 25 la sută mai înaltă și o rată a imobilizării la pat cu 40 la sută mai mare, rate ajustate la toate vârstele. De asemenea, femeile consultă de mai multe ori medicul, în special pentru boli acute autolimitante. Este neclar dacă există diferențe reale în prevalența morbidității sau diferențe privind comportamentul de îngrijire după perceperea simptomelor.

Mortalitatea În națiunile dezvoltate femeile trăiesc mai mult decât bărbații. În 1995, în Statele Unite speranța medie de viață plănuită este de 79,7 ani pentru femei și 72,8 ani pentru bărbați. Deși sunt concepuți mai mulți fetuși masculini decât fetuși feminini, femeile sunt avantajate față de bărbați în ceea ce privește supraviețuirea în toate grupurile de vârstă. Speranța de viață mai lungă a femeilor în comparație cu bărbații în țările dezvoltate se datorează, în mare parte, diferențelor privind mortalitatea produsă prin boala cardiacă ischemică (BCI).

Așa cum este arătat în tabelul 6-1, principalele cauze de deces în rândul femeilor tinere din Statele Unite sunt accidentele, omuciderile și suicidurile. În timpul vârstei mijlocii, cancerul de sân este o cauză de deces cu puțin mai frecventă față de BCI și cancerul pulmonar. La femeile cu vârsta între 65 și 74 de ani BCI, cancerul pulmonar și bolile cerebrovasculare depășesc cancerul de sân în rândul principalelor cauze de deces. În rândul femeilor de *toate* vârstele, BCI este principala cauză de deces cu o marjă substanțială, cu o rată a mortalității de cinci până la șase ori mai mare decât rata atât pentru cancerul pulmonar, cât și pentru cel de sân. Cu toate acestea, un sondaj Gallup recent a arătat că femeile din SUA cred că cea mai mare amenințare pentru viața lor este cancerul de sân.

Factorii sociali care influențează morbiditatea și mortalitatea Diferențele pe sexe privind morbiditatea și mortalitatea pot fi parțial explicate prin factori psihosociali, cum ar fi rolurile sociale definite pe sexe, sărăcia, participarea la forța de muncă, asigurarea de sănătate și factorii legați de stilul de viață.

În ultimii 30 de ani, în Statele Unite a avut loc o „feminizare a sărăciei" – în speță, o creștere rapidă a procentului relativ de populație care are drept capi de familie femei și care trăiesc în sărăcie. O treime din familiile susținute de femei trăiesc în sărăcie, iar fracțiunea este mai mare de jumătate în cazul femeilor afroamericane și de origine latină. Aproape o cincime din femeile de peste 65 de ani din Statele Unite trăiesc sub nivelul de sărăcie. Femeile constituie o majoritate a săracilor în toate societățile. Oamenii cu un status socioeconomic mai scăzut au o stare de sănătate mai scăzută și o rată a mortalității mai mare decât cei din grupurile cu venituri mai mari. Deși femeile cu un status socioeconomic mai scăzut au un risc mai mic de cancer decât femeile cu un status socioeconomic mai mare, ele au o probabilitate mai mică de a fi diagnosticate în stadii timpurii ale bolii. Săracii au o probabilitate mai mare de a fuma și o mai mică probabilitate de a urma măsurile de prevenire recomandate, inclusiv screeningul pentru cancer. Lipsa asigurărilor medicale adecvate este o problemă majoră pentru multe femei, în special pentru femeile din grupurile

Tabelul 6-1

Ratele mortalității (la 100.000) pentru principalele cauze de deces în rândul femeilor din SUA, 1990

Vârsta 24-34 Total 74,2	Vârsta 45-54 Total 342,7	Vârsta 65-74 Total 1991,2	Toate vârstele Total 812,0
1. Accidente cu vehicule motorizate (11,5)	1. Cancer de sân (45,4)	1. Boli cardiace ischemice (415,2)	1. Boală cardiacă ischemică (185,6)
2. Omucidere (7,2)	2. Boală cardiacă ischemică (33,6)	2. Cancer pulmonar* (181,7)	2. Boli cerebrovasculare (68,6)
3. Sinucidere (5,6)	3. Cancer pulmonar* (35,3)	3. Boli cerebrovasculare (126,9)	3. Cancer pulmonar* (40,4)
4. Accidente cu vehicule nemotorizate (4,6)	4. Boli cerebrovasculare (17,0)	4. Cancer de sân (111.7)	4. Cancer de sân (34,0)

* Cancer al căilor respiratorii și al organelor intratoracice, predominant cancerul pulmonar.

SURSĂ: Adaptat din National Center for Health Statistics: *Vital Statistics of the United States*, 1990, vol. II: Mortality, Part A. Washington, Public Health Service, 1994, DHHS Publication No (PHS) 95-1101, pp. 40-52.

minoritare, femeile sărace și cele cu venituri mici și femeile la vârsta fertilă. Femeile au, în general, o probabilitate mai mare decât bărbații de a avea slujbe cu salariu mic, fără normă întreagă, nesindicalizate, care nu oferă asigurări de sănătate. Femeile care sunt divorțate sau văduve pot, de asemenea, să-și piardă asigurarea de sănătate prin soții lor.

Factori biologici care influențează morbiditatea și mortalitatea Anumite diferențe biologice contribuie de asemenea la longevitatea mai mare a femeilor. Cea mai evidentă este expunerea la estrogen, pe care majoritatea femeilor o trăiesc aproximativ 40 de ani din viață, care poate oferi o oarecare protecție împotriva BCI.

PROFILAXIA (vezi de asemenea capitolul 10) Profilaxia primară și screeningul sunt elemente cruciale pentru îmbunătățirea stării de sănătate a femeilor. Deși sunt puține trialuri clinice cu rezultate definitive privind intervențiile profilactice la femei, un număr în creștere de studii caz-control și prospective pe cohorte largi (cum ar fi Nurse's Health Study) au evaluat prevenirea bolilor la femei. Pe baza literaturii accesibile și a experienței, diverse organizații cu autoritate (de ex.: U.S. Preventive Services Task Force, Canadian Task Force, American College of Physicians, American Heart Association, American Cancer Society) au publicat diverse directive asupra practicii profilactice la femei.

În timp ce examenul fizic anual detaliat nu mai este recomandat, majoritatea medicilor cred că o anamneză concisă și examenul fizic sunt utile pentru a stabili etapele măsurilor preventive adecvate pentru fiecare pacientă. Majoritatea autorităților recomandă măsurarea presiunii arteriale o dată pe an pe tot parcursul vieții. Sfaturile asupra dietei, întreruperea fumatului, exercițiile fizice și folosirea centurilor de siguranță au o valoare demonstrată în prevenirea primară a bolilor și a accidentelor. Este recomandată educația privind siguranța practicilor sexuale, privind abuzul de alcool și violența.

Screeningul pentru glaucom este recomandat pentru femeile afro-americane cu vârsta de peste 40 de ani și pentru femeile caucaziene cu vârsta de peste 50 de ani. Examinarea anuală a acuității vizuale este recomandată pentru femeile cu vârsta de peste 70 de ani.

Screeningul regulat pentru cancerul de sân, de col uterin și colorectal este recomandat, dar este controversat cât de des să fie practicat și ce metode să fie folosite. Majoritatea autorităților recomandă examenul clinic anual al sânilor la toate femeile începând cu vârsta de 35 de ani până la 40 de ani. Există dovezi categorice care susțin eficacitatea mamografiei anuale la femeile cu vârste între 50 și 59 de ani. Pentru femeile de 60 de ani și mai în vârstă datele în favoarea screeningului sunt mai puțin categorice. Screeningul pentru femeile cu vârsta între 40 și 49 de ani rămâne controversat.

Majoritatea autorităților recomandă screeningul prin frotiu Papanicolau începând cu vârsta de 18 ani sau din momentul în care o femeie devine activă sexual. După două sau trei frotiuri Papanicolau normale consecutive, majoritatea grupurilor recomandă testarea prin frotiu Papanicolau o dată la 3 ani. Dacă frotiurile Papanicolau au fost normale timp de 10 ani, examinarea poate înceta la femeile de peste 65 de ani.

Recomandările pentru screeningul pentru cancer colorectal variază și nu există trialuri randomizate controlate care să fi demonstrat un beneficiu. Examenul rectal și detectarea sângerării oculte în fecale sunt teste lipsite de sensibilitate și de specificitate. Sunt în curs trialuri randomizate pentru a evalua beneficiul sigmoidoscopiei cu fibre optice.

Un risc major, fumatul de țigarete, a fost bine studiat la femei. În 1990, 28 la sută dintre bărbați și 23 la sută dintre femei fumau cu regularitate. Pe parcursul ultimilor 60 de ani a avut loc o scădere abruptă a numărului de fumători în rândul bărbaților, dar nu și în rândul femeilor. Țigaretele „ușoare" sunt adresate pe piață femeilor; oricum, consumatorii acestor țigarete au același risc de infarct miocardic ca și consumatorii de mărci mai tari. Nurses' Health Study a arătat că o treime din riscul suplimentar de BCI este eliminat după doi ani de la întreruperea fumatului și riscul suplimentar este eliminat în totalitate la 10 până la 14 ani după întreruperea fumatului.

Deși scăderea colesterolului seric a fost asociată cu un risc scăzut de BCI la bărbați, studiile privind prevenirea primară au inclus un număr cu mult mai mic de femei. Este probabil ca îmbunătățirea profilului lipidic să scadă riscul de BCI la femei, dar acest lucru nu a fost dovedit. National Colesterol Education Program recomandă să fie măsurate odată colesterolul total și lipoproteinele cu densitate mare (HDL). Dacă amândouă sunt normale, este recomandată repetarea testului după 5 ani.

Terapia postmenopauză cu estrogeni este asociată cu scăderea cu 40 până la 50 la sută a deceselor datorate BCI, date susținute de numeroase studii caz-control. S-a evidențiat că terapia de substituție cu estrogeni și cu calciu încetinește instalarea osteoporozei și reduce frecvența fracturilor de șold și de vertebre la femeile aflate în postmenopauză.

Cercetări considerabile arată că aportul relativ mare prin dietă de diferiți antioxidanți (incluzând vitaminele C și E) este asociat cu rate mai scăzute ale bolilor vasculare și ale malignităților. Trialuri randomizate asupra antioxidanților adiționali se află în curs. Cercetări preliminare arată că ingestia regulată de aspirină este asociată cu rate scăzute de BCI și carcinoame colorectale.

DIFERENȚELE PE SEXE PRIVIND BOLILE Evident, unele boli și stări clinice apar exclusiv (sau aproape exclusiv) la femei – de ex.: menopauza și diferite afecțiuni ale sânului și ginecologice. Acestea sunt discutate în alte părți ale acestei cărți (vezi capitolele 48, 91, 337, 338). În acest capitol am căutat, în principal, să sumarizăm anumite diferențe pe sexe privind boli care apar atât la femei, cât și la bărbați.

Boala cardiacă ischemică (vezi de asemenea capitolul 244) Multe persoane se gândesc la BCI ca fiind, în principal, o problemă a bărbaților, probabil deoarece bărbații au o incidență de peste două ori mai mare decât femeile a morbidității și mortalității cardiovasculare la vârste cuprinse între 35 și 84 de ani. Totuși, așa cum s-a enunțat mai devreme, în Statele Unite BCI este principala cauză de deces în rândul femeilor, ca și în rândul bărbaților (tabelul 6-1), deși curba ratei mortalității prin BCI este decalată față de cea a bărbaților cu aproximativ o decadă. Aproape 250.000 de femei mor anual de BCI, după vârsta de 40 de ani, una din trei femei va muri de boală cardiacă. Deși mortalitatea prin BCI a scăzut în Statele Unite în ultimii 30 de ani, rata declinului a fost mai mică la femei decât la bărbați.

De ce sunt ratele BCI mai scăzute la femei? Femeile au un profil al riscurilor mai favorabil în unele aspecte: niveluri mai crescute ale colesterolului în HDL, niveluri mai scăzute de trigliceride și obezitate mai scăzută în partea superioară a corpului decât bărbații. Dar femeile au, de asemenea, un profil al riscurilor mai puțin favorabil privind alte aspecte: mai multă obezitate, o presiune sanguină mai mare, niveluri plasmatice mai crescute de colesterol, niveluri mai crescute de fibrinogen și o frecvență mai mare a diabetului. Cea mai simplă explicație a diferenței pe sexe privind BCI este efectul „cardioprotector" al estrogenilor, datorat îmbunătățirii profilului lipidic, a unui efect vasodilatator direct și probabil altor factori. Nivelurile de colesterol în HDL par să fie un factor important în mod special pentru BCI la femei. Nivelurile de HDL sunt mai mari la femei în comparație cu bărbații în toate grupele de vârstă și sunt mai mari la femeile aflate în premenopauză și la cele în postmenopauză tratate cu estrogen, față de cele în postmenopauză și netratate cu estrogeni. Fumatul este cel mai important factor de risc pentru BCI la femei.

BCI se manifestă diferit la bărbați și la femei. În studiul Framingham angina a fost cel mai frecvent simptom inițial

al BCI la femei, apărând la 47 la sută dintre femei. Infarctul miocardic a fost cel mai frecvent simptom inițial la bărbați, apărând la 46 la sută dintre bărbați. Electrocardiograma de efort pare să prezinte o specificitate mai mică pentru BCI la femei decât la bărbați.

Femeile, în special femeile afro-americane, au un risc mai mare decât bărbații privind morbiditatea și mortalitatea după un infarct de miocard. În comparație cu bărbații, femeile care suferă o intervenție chirurgicală pentru bypass coronarian cu grefă sunt într-o stare mai avansată de boală, au o rată mai mare a mortalității perioperatorii, o ameliorare mai mică a anginei și o permeabilitate a grefelor mai mică, dar au rate ale supraviețuirii la 5 și la 10 ani similare. Femeile cărora li se face angioplastie coronariană transluminală percutantă au rate mai mici de succes clinic și angiografic decât bărbații, dar au, de asemenea, o rată mai mică a restenozărilor și un prognostic mai bun pe termen lung. Femeile pot beneficia mai puțin și au mai frecvent complicații hemoragice serioase decât bărbații după terapia trombolitică. Factori cum ar fi vârsta mai înaintată, prezența mai multor stări comorbide și severitatea mai mare a BCI la femei în momentul evenimentelor sau al procedurilor par să contribuie cel puțin în parte la diferențe observate între sexe. Așa cum s-a demonstrat prin trialul CARE, femeile cu BCI au beneficii cel puțin tot atât de mari ca și bărbații, și probabil chiar mai mari, în urma reducerii nivelului de colesterol.

Hipertensiunea (vezi de asemenea capitolul 246) Hipertensiunea este mai frecventă în rândul femeilor din SUA decât la bărbați, în mare parte datorită prevalenței mai mari a hipertensiunii în grupurile cu vârste mai înaintate și datorită supraviețuirii mai îndelungate a femeilor. Hipertensiunea renovasculară din displazia fibromusculară apare mai frecvent la femei. Alte cauze de hipertensiune secundară apar cu frecvență egală la femei și la bărbați. Atât eficacitatea, cât și efectele adverse ale diferitelor droguri antihipertensive par să fie comparabile la femei și la bărbați. Beneficiile tratamentului hipertensiunii severe au fost spectaculoase atât la bărbați, cât și la femei. Totuși, în trialuri clinice asupra tratamentului hipertensiunii ușoare până la moderate, femeile au avut o scădere mai mică a morbidității și a mortalității decât bărbații, probabil datorită riscului inițial mai scăzut de infarct de miocard și de accident vascular cerebral decât al bărbaților. Femeile mai vârstnice au beneficii cel puțin la fel de mari ca bărbații în urma tratamentului, așa cum demonstrează studiul Hipertensiunea Sistolică la Vârstnici. Când au fost introduse prima dată contraceptivele orale, multe femei au avut o mică creștere a presiunii sanguine, 5 la sută având o creștere peste 140/90 pe o perioadă de 5 ani. Incidența hipertensiunii pare să fie mai scăzută în cazul contraceptivelor orale actuale cu doză mică. Terapia estrogenică din postmenopauză nu este asociată cu creșteri ale presiunii sanguine.

Bolile cu mecanism imun Multiple boli cu mecanism imun – de ex.: artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, scleroza multiplă, boala Graves și tiroidita – apar mult mai frecvent la femei decât la bărbați. De exemplu, în modele animale de artrită reumatoidă, lupus și scleroză multiplă, femelele sunt cele predominant afectate. Pe de altă parte, studiile pe animale arată că femelele sunt mai puțin susceptibile la infecție.

Pe scurt, femeile și animalele femele par să aibă răspunsuri imune mai puternice, cu consecințe atât benefice, cât și adverse. Un număr în creștere de dovezi indică faptul că estrogenii cresc atât imunitatea celulară, cât și pe cea umorală. Unele imunocite conțin receptori pentru estrogen, progesteron și androgeni, iar uterul produce o diversitate de citokine. Sistemul reproducător și cel imun interacționează categoric într-o manieră complexă.

Osteoporoza Secreția de estrogen pare, de asemenea, să joace un rol important în reglarea densității osoase. Deși este clar că riscul de osteoporoză la femeile aflate în postmenopauză este mult mai mare decât la bărbații de aceeași vârstă și deși administrarea de estrogen în postmenopauză este asociată cu o scădere a incidenței osteoporozei, mecanismele prin care estrogenul își exercită efectele protectoare nu sunt complet elucidate.

Tulburările psihice Depresia, bulimia și anorexia nervoasă apar mai frecvent la femei, așa cum s-ar putea să apară și tulburările anxioase. Studiile epidemiologice, atât din țările dezvoltate, cât și din cele în curs de dezvoltare, au arătat în mod constant că depresia majoră este de două ori mai frecventă la femei decât la bărbați, cu diferența între sexe devenind evidentă din timpul adolescenței timpurii. Incidența depresiei majore la femei scade după vârsta de 45 de ani. Interesant este faptul că incidența depresiei nu crește după instalarea menopauzei, un moment al pierderilor atât simbolice, cât și reale. Depresia la femei pare, de asemenea, să aibă un prognostic mai nefavorabil decât la bărbați: episoadele de depresie durează mai mult și există o rată mai mică a remisiilor spontane.

Depresia apare la 10 la sută dintre femei în timpul sarcinii și la 10 până la 15 la sută dintre femeile aflate în primele luni ale perioadei postpartum. Tratamentul depresiei în timpul sarcinii sau la mamele în postpartum care alăptează este problematic. Se știe relativ puțin despre posibilele efecte teratogene ale multor antidepresive și este neclar dacă dozele de droguri psihotrope trebuie să fie diferite în timpul sarcinii.

Factorii sociali pot contribui la prevalența mai mare a anumitor tulburări la femei; rolul tradițional de subordonat al femeilor în societate poate genera neajutorare și frustrare care, la rândul lor, contribuie la maladiile psihice. În plus, este probabil că factorii biologici, incluzând modificările neurochimice influențate hormonal, pot juca, de asemenea, un rol important. Sistemul limbic și hipotalamusul, arii ale creierului considerate ca servind apetitului, sațietății și emoțiilor, conțin receptori pentru estradiol și testosteron.

Abuzul de alcool O treime dintre americanii care suferă de alcoolism sunt femei. Femeile alcoolice au o mai mică probabilitate de a fi diagnosticate decât bărbații. Făcând media, femeile alcoolice beau mai puțin decât bărbații alcoolici, dar exprimă același grad de invaliditate. Concentrația de alcool în sânge este mai mare la femei decât la bărbați după ingestia unor cantități echivalente de alcool (corectate în funcție de greutatea corporală). Această biodisponibilitate a alcoolului mai mare la femei se datorează, probabil, proporției mai mari a grăsimii corporale și unui metabolism gastric „la primul pasaj" mai scăzut al alcoolului, asociat cu o activitate mai scăzută a alcooldehidrogenazei gastrice. În plus, femeile alcoolice au o probabilitate mai mare decât bărbații de a consuma abuziv tranchilizante, sedative și amfetamine.

Femeile alcoolice au o rată a mortalității mai mare atât față de femeile nealcoolice, cât și față de bărbații alcoolici. În comparație cu bărbații, femeile par, de asemenea, să sufere de hepatopatie cronică alcoolică și de alte boli legate de alcool după perioade de băut mai scurte și la niveluri mai joase ale consumului de alcool. Abuzul de alcool implică, de asemenea, riscuri speciale pentru o femeie, afectând în mod negativ fertilitatea și sănătatea copilului (sindromul alcoolic fetal).

Infecția cu virusul imunodeficienței umane (vezi de asemenea capitolul 308) În Statele Unite mai mult de 20.000 de femei au dezvoltat SIDA și un număr estimat la 80.000 până la 140.000 de femei au fost infectate cu virusul imunodeficienței umane (HIV). În 1994, 18 la sută din cazurile raportate de SIDA la persoane de peste 12 ani au apărut la femei, comparativ cu 7 la sută din numărul de cazuri cu SIDA raportate în 1985. Boala continuă să afecteze în mod disproporționat femeile din minoritățile rasiale/etnice și din clasele cu nivele socio-economice scăzute. Mai mult de jumătate dintre femeile americane cu SIDA sunt consumatoare în prezent sau au fost în trecut de droguri intravenoase, în comparație cu mai mult de 70 la sută în cazul bărbaților cu SIDA. Contactul heterosexual

cu un partener cu risc este categoria de transmitere cu cea mai rapidă creștere pentru femei și este asociată cu majoritatea cazurilor din rândul neconsumatorilor de droguri intravenoase. Aproximativ jumătate dintre femeile care aparent au fost infectate cu HIV prin transmitere heterosexuală nu au știut că au fost expuse la HIV.

Studiile nu au demonstrat în mod consecvent diferențele legate de sex privind evoluția naturală a infecției cu HIV. În comparație cu bărbații, femeile infectate cu HIV suferă mai frecvent de candidoză esofagiană și dezvoltă mai puțin frecvent sarcomul Kaposi. Măsurile profilactice și terapeutice par să aibă eficiențe comparabile la femeile și bărbații infectați cu HIV. Unele studii au relevat faptul că femeile au mai puțin acces la îngrijire decât bărbații.

Violența împotriva femeilor S-a acordat o atenție în creștere enormelor probleme legate de violența împotriva femeilor, atât în cazul violurilor, cât și privind violența casnică. Violul a fost redefinit recent în multe statute ca „penetrația sexuală neconsimțită a unei persoane adolescente sau adulte, obținută prin forță fizică, sub amenințarea producerii unei injurii corporale sau când victima este incapabilă să-și dea consimțământul în virtutea unei boli mentale, unei retardări mentale sau unei intoxicații". Studiile epidemiologice din Statele Unite arată că cel puțin 20 la sută dintre femeile adulte au fost atacate sexual pe parcursul vieții. Aproape 100.000 de cazuri de viol sunt raportate anual în Statele Unite și aceasta reprezintă, negreșit, numai o parte din numărul real de cazuri. Femeile adulte au o probabilitate mult mai mare de a fi violate de soț, de ex-soț sau de un individ cunoscut decât de un străin.

Violența casnică constituie o problemă enormă în Statele Unite. Directivele Asociației Medicale Americane definesc violența casnică ca „un proces continuu debilitant de abuz fizic, psihic și/sau sexual în casă, asociat cu o izolare crescândă de lumea exterioară și cu limitarea libertății personale și/ sau accesului la resurse". În fiecare an în Statele Unite mai mult de două milioane de femei (probabil o subestimare datorată neraportării) suferă leziuni severe și mai mult de 1000 de femei sunt ucise de partenerii masculini actuali sau trecuți. Violența casnică este cea mai frecventă cauză de injurii fizice la femei, depășind incidența cumulată a tuturor celorlalte tipuri de lezări (cum ar fi cele prin violuri, atacuri și accidente auto). Studiile asupra femeilor care au solicitat asistență medicală indiferent de motiv în cabinetele de medicină internă și în serviciile de urgență au arătat că prevalența violenței casnice atinge cifra de 15 până la 30 la sută. Violența casnică este o problemă majoră de sănătate în rândul femeilor din toate grupurile de vârstă, etnice și socioeconomice.

Femeile care au fost violate sau vătămate, la fel ca și femeile care au fost molestate în timpul copilăriei, solicită frecvent asistență medicală pentru dureri de cap, tulburări de somn și de apetit, dureri abdominale sau pelviene, scurgeri vaginale sau pentru simptome musculoscheletice. Ele se pot prezenta, de asemenea, la medic cu depresie, ideație suicidară sau cu consum abuziv de diferite substanțe. Date fiind manifestările indirecte ale consecințelor violenței și datorită prevalenței înalte a violenței, clinicienii trebuie să aibă un prag scăzut pentru urmărirea posibilei existențe a violenței în cazul pacientelor, în special în cazul acelora cu simptomatologie vagă și tulburări psihice.

Tratamentul imediat al violurilor și al violențelor casnice este focalizat asupra evaluării și tratării leziunilor fizice, asupra oferirii unui suport emoțional, asupra evaluării și luării de măsuri privind riscul de transmitere sexuală a infecțiilor și riscul de sarcină, asupra evaluării siguranței pacientului și a altor membri ai familiei și asupra înregistrării în acte a anamnezei pacientului și a rezultatelor examenului fizic. În plus față de combaterea problemelor medicale și psihice, îngrijirea adecvată include oferirea de informații privind serviciile legale, adăposturile și casele sigure, liniile telefonice continue, grupurile de susținere și serviciile de consultanță.

CERCETĂRILE PRIVIND PROBLEMELE DE SĂNĂTATE ALE FEMEILOR Deși femeile solicită asistență medicală și consumă medicamente mai frecvent decât bărbații, pe plan istoric relativ puține femei au fost implicate în studiile privind profilaxia, fiziopatologia și tratamentul bolilor care afectează atât femeile, cât și bărbații. Totuși, recunoașterea crescândă a importanței problemelor femeilor a dus la creșterea numărului de eforturi de cercetare. Institutul Național de Sănătate (NIH) din SUA a introdus directive care obligă includerea femeilor în studiile clinice.

Studiile privind profilaxia Studiul Framingham, un studiu observațional asupra bărbaților și femeilor, aflat în curs începând cu 1947, a analizat din ce în ce mai mult rezultatele specifice privitoare la femei. Începând cu 1976, Studiul sănătății infirmierelor (Nurses' Health Study) a urmărit peste 120.000 de femei, colectând date prospective despre fumat, dietă, activitate fizică, medicație, atitudinea profilactică, screening și despre unii factori psihosociali. Acest studiu a relevat deja informații despre cum contribuie acești factori la riscul relativ de producere a unor afecțiuni medicale, cuprinzând cancerul de sân, boala cardiacă ischemică, accidentele vasculare cerebrale, diabetul și fracturile și, în aceeași măsură, despre cauzele de deces.

Trialul privind tratamentul în perioada postmenopauză cu estrogeni/progesteroni (PEPI) a fost primul trial major care a testat efectele terapiei hormonale de substituție din postmenopauză. A fost un trial multicentric, randomizat, dublu-orb, cu control placebo, pe parcursul a 3 ani, privind efectele a trei scheme terapeutice cu estrogen/progesteron asupra factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare, pentru densitatea osoasă și pentru țesutul endometrial. Până acum, studiul a arătat că estrogenul singur sau în combinație cu progesteron crește nivelul seric al HDL și scade nivelurile de lipoproteine cu densitate mică (LDL) și de fibrinogen. În timp ce estrogenul necontracarat (fără progesteron) a avut ca rezultat cele mai benefice efecte asupra lipidelor, el a fost, de asemenea, asociat cu un risc crescut de hiperplazie endometrială.

În 1992, NIH a inițiat Inițiativa supravegherii sănătății femeilor (Women's Health Initiative – WHI) – un studiu asupra stării de sănătate a femeilor aflate în postmenopauză. WHI, cel mai mare studiu inițiat vreodată de NIH, va cuprinde 160.000 de femei aflate în postmenopauză, în 45 de centre clinice de-a lungul Statelor Unite, până în anul 2002. WHI cuprinde atât un studiu observațional prospectiv, cât și un trial intervențional randomizat, conceput să testeze strategiile de prevenire a bolilor cardiovasculare, a cancerului de sân și a fracturilor datorate osteoporozei – dintre principalele cauze de deces, invaliditate și scădere a calității vieții pentru femeile vârstnice. Trialul clinic component al WHI va cuprinde 63.000 de femei într-un studiu randomizat, controlat privind efectele dietei sărace în grăsimi, ale terapiei hormonale de substituție și ale administrării suplimentare de calciu și vitamina D asupra riscurilor privind bolile citate mai sus.

Există multe alte studii în curs despre fiziopatologia și prevenirea bolilor care afectează femeile, iar următoarea decadă trebuie să fie bogată în rezultate în urma acestor cercetări.

Tratamentul farmacologic În Statele Unite sunt vândute anual medicamente în valoare de peste 30 de miliarde de $ și marea majoritate sunt folosite de către femei. Femeile au fost slab reprezentate în trialurile privind medicamentele. În 1992, autoritățile guvernamentale americane responsabile au revăzut produsele farmaceutice care au primit aprobarea Administrației pentru alimente și medicamente (Food and Drug Administration – FDA) între 1988 și 1991. Trecerea în revistă a concluzionat că 25 la sută din trialuri nu au recrutat activ femei, că 30 la sută au inclus un număr mai mic de femei decât recomandase FDA și că în 60 la sută din trialuri femeile au fost slab reprezentate față de distribuția pe sexe a

bolii care a fost tratată. Două motive sunt oferite în mod frecvent pentru orientarea majorității studilor farmacologice clinice către bărbați. Primul, modificările hormonale ciclice la femei pot face ca experimentele să fie mai dificil de controlat și de interpretat. Al doilea, în special în cazul medicamentelor noi, preocuparea privind sarcinile nesuspicionate și efectele teratogene consecutive a descurajat recrutarea subiecților de sex feminin.

Subreprezentarea femeilor în trialurile cu medicamente este în schimbare. FDA cere acum informații asupra siguranței și eficacității drogurilor experimentale la femei, asupra efectelor ciclului menstrual și ale menopauzei asupra farmacocineticii drogurilor și, în aceeași măsură, asupra influenței drogurilor asupra eficacității contraceptivelor orale. Accentuarea implicării femeilor în trialurile cu medicamente va oferi probabil informații importante. Acele studii care au inclus femei arată că există diferențe clinice semnificative în modul în care femeile răspund la un număr de medicamente frecvent prescrise, printre care sedativ-hipnoticele, antidepresivele, antipsihoticele, anticonvulsivantele și blocantele beta-adrenergice. În 1992, raportul anual asupra efectelor adverse al FDA a arăta că femeile au o frecvență mai mare a reacțiilor adverse medicamentoase decât bărbații. Alte studii sugerează faptul că eficacitatea multor droguri poate fi diferită la femei. De exemplu, femeile necesită doze mai mici de neuroleptice pentru a controla schizofrenia față de cele necesare la bărbați. Cauza acestor diferențe este neclară. Estrogenii pot afecta clearance-ul medicamentelor pe calea oxidării în sistemul citocromului P450. În unele cazuri, farmacocinetica drogului se poate modifica în timpul ciclului menstrual. De exemplu, există dovezi rezonabile că unele anticonvulsivante și litiul pot fi metabolizate mai rapid în perioada premenstruală, având ca rezultat o frecvență crescută a crizelor convulsive premenstruale („catameniale") și, respectiv, accentuarea simptomatologiei bolii bipolare la femeile tratate cu aceste droguri.

FEMEILE ȘI REFORMA SISTEMULUI DE ÎNGRIJIRE A SĂNĂTĂȚII Sistemul de îngrijire a sănătății din SUA este în toiul unor modificări majore. Femeile, ca principale consumatoare ale serviciilor de îngrijire a sănătății și susținute de mișcări din afara sistemului de sănătate, au un rol în creștere în aceste schimbări. Un număr de femei solicită îngrijirea în unități multidisciplinare pentru femei, care prezintă cabinete de ginecologie, psihiatrie și de medicină internă sau de familie. Unele programe de pregătire a rezidenților în medicina internă au stabilite cursuri privind problemele de sănătate ale femeilor. Numărul de femei medici a crescut cu 300 la sută între 1970 și 1990 și mai mult de 40 la sută dintre studenții la medicină sunt în prezent femei. Această infuzie de femei în corpul medical va încuraja probabil orientarea spre o mai mare recunoaștere a aspectelor unice ale sănătății și ale bolii la femei.

BIBLIOGRAFIE

Blume SB: Women and alcohol. A review. JAMA 256:1467, 1986

Blumenthal SJ et al: *Towards a Women's Health Research Agenda. Findings of the Scientific Advisory Meeting.* Washington, DC, Bass and Howes, 1991

Braveman P et al: Women without health insurance: Links between access, poverty, ethnicity, and health. West J Med 149:708, 1988

Colditz GA: The Nurses' Health Study: A cohort of U.S. women followed since 1976. JAMWA 50:40, 1995

Council on Scientific Affairs, American Medical Association: Violence against women. Relevance for medical practitioners. JAMA 267:3184, 1992

Gijsbers van Wijk CMT et al: Symptom sensitivity and sex differences in physical morbidity: A review of health surveys in the United States and the Netherlands. Women Health 17:91, 1991

Kaplan NM: The treatment of hypertension in women. Arch Intern Med 185:563, 1995

Minkoff HL, DeHovitz JA: Care of women infected with the human immunodeficiency virus. JAMA 266:2253, 1991

Murabito JM: Women and cardiovascular disease: Contributions from the Framingham Heart Study. JAMWA 50:35, 1995

Rich-Edwards JW et al: The primary prevention of coronary heart disease in women. N Engl J Med 332:1758, 1995

Rodin J, Ickovics JR: Women's health. Review and research agenda as we approach the 21st century. Am Psychol 45:1018, 1990

The Writing Group for the pepi Trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. JAMA 273:199, 1995

Verbrugge LM, Wingard DL: Sex differentials in health and mortality. Women Health 12:103, 1987

Weissman MM, Olfson M: Depression in women: Implications for health care research. Science 269:799, 1995

7

Thomas F. Ferris

PROBLEME MEDICALE ÎN TIMPUL SARCINII

Sarcina poate fi complicată de boli cronice sau de o afecțiune nouă. În trecut, multe boli erau considerate contraindicație pentru sarcină, dar acum, cu îngrijire adecvată, s-au înregistrat rezultate excelente atât pentru mamă, cât și pentru copil.

HIPERTENSIUNEA

Rezistența vasculară sistemică este scăzută în sarcină. În ciuda unei creșteri cu 40% a debitului cadiac în timpul celui de-al doilea trimestru, presiunea sanguină scade (de obicei până la 100/70 mmHg sau mai puțin). Deși poate apărea o creștere modestă în timpul ultimei luni de sarcină normală, o creștere a presiunii sistolice cu 30 mmHg sau a presiunii diastolice cu 15 mmHg în orice moment din timpul sarcinii este anormală. Mortalitatea perinatală crește la niveluri ale presiunii care ar fi normale la femeile negravide. De exemplu, când presiunea arterială medie (diastolica plus o treime din presiunea pulsului) este de 90 mmHg sau mai mare în timpul celui de al doilea trimestru, există un risc crescut de a naște un copil mort, de întârziere a creșterii fetale și de preeclampsie.

Hipertensiunea în timpul nașterii are de obicei una din următoarele patru cauze: (1) preeclampsia (toxemia), (2) hipertensiunea esențială cronică, (3) hipertensiunea gravidică sau (4) bolile renale.

PREECLAMPSIA (TOXEMIA) Preeclampsia este o boală a ultimei perioade de gestație, în care hipertensiunea este asociată cu afectări hepatice, neurologice, hematologice sau renale. Formarea rapidă a edemelor, în special la față și la mâini, împreună cu o creștere a presiunii sanguine semnalează de obicei debutul acestei afecțiuni. Pot fi prezente icterul și alterarea funcțiilor hepatice. Hiperreflexia, tulburările vizuale și cefaleea indică afectarea neurologică, iar convulsiile indică prezența „eclampsiei". Manifestările hematologice ale preeclampsiei cuprind creșterea lactat dehidrogenazei (LDH), anemia hemolitică microangiopatică și trombocitopenia. Această situație este numită HELLP (hemolysis, elevated liver function test, low platelets) (hemoliză, transaminaze hepatice crescute, trombocite scăzute). În preeclampsia fulminantă, coagularea intravasculară diseminată poate produce o scădere a fibrinogenului plasmatic și creșterea în circulație a produșilor de degradare ai fibrinei (capitolul 119).

Proteinuria indică afectarea renală și este una dintre particularitățile preeclampsiei. Dacă rata de filtrare glomerulară (RFG) crește cu aproximtiv 50% în sarcina normală, o reducere a RFG prevestește debutul preeclampsiei, chiar când există niveluri normale ale azotului ureic din sânge (AUS) și ale creatininei serice. Într-adevăr, AUS de 6,4 mmol/l (18 mg/dl)

sau un nivel al creatininei de 90 μmol/l (1 mg/dl) în timpul sarcinii pot reflecta o scădere cu 50% a RFG. În preeclampsie scade clearance-ul uraților, datorită creșterii resorbției uraților în tubii proximali, care la rândul ei se datorează probabil reducerii volumului vascular. Hiperuricemia de obicei precede creșterea creatininei serice și a AUS; practic, un acid uric plasmatic peste 270 μmol/l (4,5 mg/dl) la o femeie gravidă hipertensivă sugerează preeclampsia. Scăderea volemică este similară cu cea din alte câteva stări hipertensive în care venoconstricția produce creșterea presiunii capilare, cu expansiunea volumului interstițial pe seama volumului intravascular, dar poate contribui și o creștere generalizată a permeabilității capilarelor.

Depozitele de fibrină din glomeruli, cu dilatarea caracteristică a celulelor endoteliale glomerulare, sunt vizibile la biopsia renală; necroza periferică cu depozite de fibrină în sinusoide poate fi prezentă în ficat. Tehnicile de scanare tomografică [tomografie computerizată (TC) sau rezonanțe magnetică nucleară (RMN)] evidențiază arii hipodense, corespunzând unor mici infarcte cerebrale, la aproximativ o jumătate dintre femeile cu eclampsie.

O anomalie a integrității endoteliale poate fi cauza răspândirii largi a depozitelor de fibrină. Sinteza crescută a două prostaglandine vasodilatatoare – prostaglandina E_2 (PGE_2) și prostaciclina (PGI_2) – poate explica vasodilatația și rezistența la angiotensină II în sarcina normală. În preeclampsie, sinteza de PGI_2 scade, în timp ce sensibilitatea la angiotensină II crește, iar echilibrul care există în mod normal între efectele agregante plachetare și vasoconstrictoare ale tromboxanului A_2 (produs de plachete) și efectele contracarante antiagregante și vasodilatatoare ale PGI_2 (produsă de celulele endoleliale) poate fi pierdut, contribuind la hipertensiune și la agregarea plachetară. Incidența preeclampsiei poate fi redusă la femeile cu risc când sunt administrate în timpul sarcinii doze mici de aspirină (un inhibitor al sintezei tromboxanului A_2). Totuși, nu a fost demonstrat nici un beneficiu al terapiei cu doze mici de aspirină la femeile cu risc scăzut.

℞ TRATAMENT

Odată ce preeclampsia este diagnosticată, spitalizarea este indicată deoarece afecțiunea poate progresa rapid spre afectare multisistemică, incluzând eclampsia caracterizată prin convulsii. Tratamentul definitiv al preeclampsiei și al eclampsiei este extragerea produsului de concepție, care trebuie practicată prompt, dacă dimensiunile fetale și gradul de maturizare sunt adecvate. Dacă fătul este imatur, sunt indicate repausul la pat, restricția ingestiei de sodiu la 2g/zi sau mai puțin și tratament antihipertensiv. Totuși, dacă apare deteriorare clinică la mamă sau la copil în ciuda acestor măsuri, fătul trebuie extras fără a se ține cont de vârsta gestațională. Beta blocantele, antagoniștii calciului, hidralazina și antagoniștii simpatici centrali sunt toți agenți utili. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) sunt contraindicați în sarcină deoarece cresc riscul de pierdere a fătului.

Dacă este necesară o reducere imediată a presiunii sanguine, la fel ca și în alte forme de hipertensiune severă, necontrolată (capitolul 246) sunt utili mai mulți agenți. Aceștia includ hidralazina în administrarea intravenoasă (doze de 10 mg la fiecare 15 minute până când efectul dorit este menținut); 500 mg de alfa-metildopa în 30 de minute și labetalol (1 mg/kg iv., urmat de o perfuzie continuă cu 20 mg/h). Sulfatul de magneziu intravenos este un anticonvulsivant și un vasodilatator care crește sinteza de PGI_2 de către celulele endoteliale și este folosit pentru împiedicarea dezvoltării recidivei eclampsiei. Recent, sulfatul de magneziu s-a dovedit a fi superior fenitoinei sau diazepamului în această privință.

HIPERTENSIUNEA ESENȚIALĂ CRONICĂ (capitolul 246) Asemenea femeilor normale, cele cu hipertensiune

esențială cronică suferă o reducere a rezistenței periferice în timpul sarcinii. Într-adevăr, o presiune sanguină „normală" poate fi obținută pentru prima dată în timpul sarcinii. Femeile cu hipertensiune cronică au un risc mai mare de preeclampsie. Monitorizarea atentă pentru proteinurie și monitorizarea creatininei serice și a acidului uric seric sunt importante pentru detectarea debutului acestei complicații. Nu există nici o dovadă că sarcina ar avea un efect defavorabil asupra evoluției hipertensiunii esențiale cronice. Prin urmare, medicația antihipertensivă (alta decât inhibitorii ACE) trebuie continuată în timpul sarcinii la femeile cu hipertensiune esențială. Alfa-metildopa a fost folosită extensiv în sarcină, iar copiii care sunt născuți de mame care au luat acest drog în timpul sarcinii se dezvoltă normal.

HIPERTENSIUNEA DE SARCINĂ Hipertensiunea care apare târziu în cursul sarcinii (fără semne ale organelor țintă caracteristice preeclampsiei) și care dispare după naștere este numită *hipertensiune gravidică*. De obicei, femeile cu această afecțiune sunt supraponderale; altele au un istoric familial de hipertensiune, iar mai târziu pe parcursul vieții vor dezvolta hipertensiune esențială cronică și au o incidență crescută a recurențelor în timpul sarcinilor ulterioare. Atenția trebuie orientată spre detectarea creșterilor proteinelor urinare și a acidului uric seric, a creatininei sau AUS, deoarece acestea rămân normale în hipertensiunea de sarcină și devin crescute în preeclampsie. Un beta-blocant sau alfa-metildopa sunt de obicei eficiente în scăderea presiunii sanguine.

BOLILE RENALE

Creșterea RFG în timpul sarcinii normale se datorează unei creșteri a fluxului plasmatic renal, fără o creștere concomitentă a presiunii glomerulare. Totuși, în bolile renale orice creștere a RFG depinde de o creștere a presiunii glomerulare, care poate crește proteinuria și poate agrava boala subiacentă. Hipertensiunea devine mai severă în timpul sarcinii la majoritatea femeilor cu boli renale cronice, iar proteinuria crește cu aproximativ 20%. Deoarece autoreglarea fluxului sanguin renal poate fi deteriorată în bolile renale, orice creștere a presiunii sanguine este mai capabilă să crească presiunea glomerulară. Evoluția sau agravarea hipertensiunii în timpul sarcinii la pacientele cu boli renale poate fi datorată suprapunerii preeclampsiei peste boala renală.

Este de dorit să fie menținută presiunea sanguină sub 120/80 mmHg la femeile însărcinate cu boli renale cronice. Excreția de proteine în urină din douăzeci și patru de ore trebuie evaluată în timpul sarcinii, iar o creștere a proteinuriei fără semne clinice de toxemie reflectă de obicei creșterea presiunii glomerulare. Trebuie utilizate droguri antihipertensive, în afara inhibitorilor de ACE.

Multe femei pot duce cu succes la termen sarcina după transplant renal. Deși aceste paciente primesc tratament imunosupresor cronic în timpul sarcinii, incidența malformațiilor congenitale nu pare să crească.

Dacă lupusul eritematos sistemic (LES) (capitolul 312) este silențios timp de 12-18 luni înaintea concepției, sarcina nu pare să activeze boala. La femeile negravide, puseele de nefropatie lupică sunt de obicei asociate cu manifestări extrarenale ale bolii, în speță artrite, rash și febră, însoțite de o scădere a complementului seric și o creștere a anticorpilor anti-ADN. Dimpotrivă, femeile gravide cu LES pot manifesta o creștere a presiunii sanguine și a proteinuriei împreună cu o scădere a funcției renale în absența manifestărilor extrarenale. Exacerbările renale se pot datora suprapunerii preeclampsiei sau efectului hipertensiunii asupra nefropatiei, dacă nu există semne clinice de activare a lupusului și nici o creștere a anticorpilor anti-ADN. Acest lucru constituie o diferențiere importantă deoarece aceste femei pot fi tratate în mod nepotrivit

cu doze mai mari de glucocorticoizi sau de agenți imunosupresori (care pot exacerba hipertensiunea) atunci când nu este indicată în locul lor terapia antihipertensivă sau nașterea (în funcție de vârsta sarcinii și de starea maternă). Dimpotrivă, femeilor cu LES activ, care ar putea fi tratate cu glucocorticoizi, deseori li se provoacă nașterea în mod nepotrivit mai devreme, din cauza diagnosticului greșit de preeclampsie.

BOLILE CARDIACE

Așa cum s-a menționat mai sus, sarcina este asociată cu o reducere a rezistenței vasculare sistemice. În mod normal, apar creșteri ale volemiei, volumului bătaie, frecvenței cardiace și debitului cardiac; aceste modificări deseori produc sufluri sistolice (de curgere) și al treilea zgomot cardiac. Creșterea debitului cardiac depășește creșterea consumului de oxigen, astfel că diferența arteriovenoasă de oxigen scade. Fluctuații importante ale deibutului cardiac apar în timpul travaliului și al delivrenței normale și următoarele patru boli cardiace sunt influențate negativ de către sarcină: (1) bolile valvulare cardiace, (2) hipertensiunea pulmonară primitivă, (3) sindromul Eisenmenger și (4) sindromul Marfan. Nașterea sau ultimul trimestru de sarcină par a fi momentele de risc maxim pentru aceste paciente.

BOLILE VALVULARE CARDIACE (vezi capitolul 237) Debitul cardiac crescut asociat cu sarcina poate produce deteriorări ale evoluției clinice la femeile cu *stenoză mitrală*. Dacă stenoza mitrală severă este diagnosticată *anterior* sarcinii, înaintea concepției trebuie practicată valvulotomia, dacă este posibil. Femeile gravide cu stenoză mitrală asimptomatică necesită supraveghere atentă, dar nu un tratament definitiv. Totuși, dacă apar simptomele de congestie pulmonară, sunt indicate diureticele și limitarea activităților. Fibrilația atrială trebuie tratată cu digoxin oral și/sau beta-blocante pentru a scădea frecvența ventriculară. Ultimele dintre acestea pot fi utile la pacientele cu ritm sinusal și ritmuri cardiace relativ rapide (>80 bătăi/min). Tromboembolismul asociat cu stenoza mitrală necesită tratament anticoagulant cu heparină administrată intravenos; warfarina este *contraindicată* în sarcină datorită efectelor sale teratogene. O valvulotomie mitrală pe cord închis (chirurgicală sau preferabil valvuloplastie mitrală cu balon) poate fi practicată în timpul sarcinii, când simptomele de stenoză mitrală sunt severe; chirurgia pe cord deschis este asociată cu o creștere a frecvenței pierderii fătului.

Insuficiența mitrală este de obicei bine tolerată în timpul sarcinii, probabil deoarece rezistența periferică este mai scăzută. *Stenoza aortică critică* constituie o contraindicație pentru sarcină până când leziunea este corectată. O mortalitate maternă de 15% a fost raportată la femeile cu stenoză aortică critică.

Sonda cu balon de flotație (Swan-Ganz) permite evaluarea hemodinamică precisă și controlul acesteia pe parcursul sarcinii și al nașterii și în perioada imediat postpartum.

Valvele cardiace artificiale la femeile gravide sunt asociate cu multe probleme. Este obligatoriu să se continue tratamentul complet anticoagulant la pacientele cu proteze valvulare mecanice. Warfarina este contraindicată datorită efectelor sale teratogene; heparina subcutanat este preferabilă, dar poate produce sângerări și pierderea fătului. Valvele tisulare sunt mai puțin trombogenice, dar durabilitatea lor limitată la adulții tineri constituie un dezavantaj serios. Prin urmare, la femeile cu boli valvulare cardiace serioase, trebuie făcut orice efort pentru a permite sarcinii să ajungă la termen înainte de înlocuirea valvei, iar sarcinile ulterioare trebuie evitate după ce a fost implantată o valvă mecanică.

La femeile cu valve protezate, antibioterapia profilactică cu agenți eficienți împotriva microorganismelor din tractul genitourinar este obligatorie în timpul perioadei peripartum.

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ ȘI SINDROMUL EISENMENGER (vezi capitolele 260 și 235) Hipertensiunea pulmonară de toate cauzele constituie o contraindicație puternică pentru sarcină. Dacă hipertensiunea pulmonară moderată sau severă (presiunea sistolică în artera pulmonară >45 mmHg) este detectată în timpul primului trimestru, întreruperea cursului sarcinii este recomandabilă. La femeile cu o boală cardiacă congenitală, hipertensiunea pulmonară și un șunt dreapta-stânga, în speță sindromul Eisenmenger, atât mortalitatea maternă, cât și cea fetală sunt ridicate, aceasta din urmă crescând cu severitatea cianozei materne. Repausul la pat este necesar în cazurile severe. Hipotensiunea sistemică crește șuntul dreapta-stânga la asemenea pacienți și trebuie evitată.

SINDROMUL MARFAN (vezi capitolul 348) Manifestările cardiovasculare ale sindromului Marfan cuprind prolapsul de valvă mitrală, anomalii ale valvelor mitrală și aortică și insuficiența aortică datorată lărgirii emergenței rădăcinii aortei. Când diametrul rădăcinii aortei măsurat ecocardiografic depășește 40 mm, riscul de disecție de aortă sau ruptură în timpul sarcinii este crescut. Femeile cu sindrom Marfan, în special cele cu rădăcină aortică dilatată, trebuie să evite sarcina; totuși, dacă astfel de femei rămân însărcinate și refuză avortul, trebuie instituită terapia cu blocanți beta-adrenergici pentru a reduce forța contracției miocardice, având ca rezultat reducerea stresului exercitat asupra aortei.

ALTE FORME DE BOLI CARDIACE În absența hipertensiunii pulmonare, defectul septal atrial este bine tolerat de femeile gravide, deși riscul pierderii fătului este mare. Și pacientele cu defect septal ventricular fără hipertensiune pulmonară tolerează bine sarcina, dar această leziune poate fi complicată de endocardita infecțioasă, astfel încât profilaxia cu antibiotice este obligatorie la momentul nașterii. Prolapsul de valvă mitrală, care este frecvent în rândul femeilor gravide, nu pare să complice sarcina, nici sarcina nu pare să complice prolapsul, deși profilaxia cu antibiotice este justificată. Femeile cu cardiomiopatie hipertrofică în general tolerează bine sarcina; într-adevăr, hipervolemia gravidică poate fi asociată cu o reducere a gradientului de presiune intraventriculară și astfel se ameliorează simptomatologia. Datorită prognosticului rezervat, cardiomiopatia dilatativă cronică însoțită de insuficiență cardiacă constituie o contraindicație pentru sarcină.

Cardiomiopatia peripartum, o formă de cardiomiopatie dilatativă acută care poate fi asociată cu o miocardită, apare în jurul momentului nașterii (cel mai frecvent în primele 6 săptămâni postpartum), este uneori asociată cu preeclampsia și practic poate fi produsă de către sarcină (capitolul 239). Mortalitatea infantilă este mare dacă apare insuficiența cardiacă congestivă, iar mortalitatea maternă poate fi de 30% în primele câteva luni. Tratamentul ar trebui să cuprindă repaus la pat, digitală, diuretice și vasodilatatoare (altele decât inhibitori ai AEC). Aproximativ o treime dintre paciente au o recuperare funcțională, iar restul au o diminuare persistentă severă a funcției ventriculare stângi. Sarcinile ulterioare trebuie evitate din moment ce cardiomiopatia peripartum poate să reapară.

Bătăile premature atriale sau ventriculare din timpul sarcinii pot fi tratate prin eliminarea stimulantelor, evitarea oboselii excesive și a disconfortului psihic. Terapia medicamentoasă trebuie evitată, dacă este posibil, dar cardioversia a fost utilizată în condiții de siguranță pentru tahiaritmiile din timpul sarcinii.

EMBOLISMUL PULMONAR (vezi și capitolul 261)

În sarcină, toți factorii coagulării sunt crescuți, cu excepția factorilor XI și XIII, iar antitrombina III, un inhibitor major al coagulării, este scăzută. Embolismul pulmonar apare în jur de 1 la 750 de sarcini. Datorită necesității imediate de prevenire a embolismului și a celorlalte complicații pe termen lung ale trombozei venoase profunde (TVP), aceasta din urmă este important să fie recunoscută. TVP poate apărea

în timpul sarcinii datorită compresiei venelor iliace de către uterul mărit și, în aceeași măsură, datorită modificărilor sistemelor coagulării și fibrinolizei care favorizează tromboza. TVP apare, de asemenea, în perioada postpartum. Pletismografia de impedanță și ultrasonografia Doppler sunt tehnici neradiologice, neinvazive, utile în documentarea TVP. Când este suspectat embolismul pulmonar, scanarea perfuziei pulmonare poate fi realizată cu cantități mai mici de izotopi, iar angiografia pulmonară poate fi executată dacă abdomenul este protejat. În ciuda riscului potențial mic pe care le implică aceste din urmă tehnici, este extrem de important să fie diagnosticat embolismul pulmonar.

TRATAMENT

Terapia anticoagulantă este indicată la femeile gravide cu TVP pentru a preveni embolismul pulmonar. Heparina, care nu traversează placenta și, prin urmare, nu produce complicații fetale, poate fi administrată prin injectare continuă la o doză de 1000 de unități pe oră până în momentul perioadei precoce a travaliului. Apoi poate fi utilizată protamina pentru a-i neutraliza efectele, iar heparina poate fi reinițiată la 2 h după delivrență și se continuă timp de 3-4 zile, după care heparina subcutanat sau tratamentul oral cu warfarină pot fi instituite timp de 6 luni. Când tromboza venoasă sau embolismul pulmonar apar devreme în postpartum, trebuie instituit tratamentul cu heparină timp de 7 până la 10 zile, urmat de warfarină timp de aproximativ 3 luni.

DIABETUL ZAHARAT (vezi și capitolul 334)

În sarcină sunt prezente două mari stări metabolice opuse: înfometarea accelerată și rezistența la insulină. Glucoza sanguină și aminoacizii sunt scăzuți, în timp ce acizii grași liberi din plasmă, cetonele și trigliceridele sunt crescuți. Glucoza plasmatică este cu 0,8-1,1 mmol/l (15-20 mg/dl) mai scăzută după postul nocturn decât la negravide; când postul durează mai mult de 12 h, glucoza plasmatică poate scădea la 2,2-2,5 mmol/l (40-45 mg/dl), în timp ce nivelurile plasmatice de hidroxibutirat și de acetoacetat cresc până la valori de două până la patru ori mai mari decât la femeile negravide. Ca o consecință, cetoacidoza apare în lipsa unei hiperglicemii accentuate la diabeticele gravide. Insulina și glucagonul matern nu traversează placenta, dar acetoacetatul și beta-hidroxibutiratul sunt rapid transferate și oxidate în creierul și ficatul fetal.

În ciuda necesarului fetal de glucoză, sarcina este de asemenea o stare diabetogenă datorită instalării rezistenței la insulină. Creșterea secreției mai multor hormoni în sarcină poate fi responsabilă de rezistența la insulină, incluzând aici progesteronul, estrogenii, prolactina și lactogenul placentar uman.

SARCINA LA FEMEILE CU DIABET ZAHARAT INSULINODEPENDENT ȘI NONINSULINODEPENDENT Sarcina la diabetice este asociată cu o mortalitate perinatală mai mare (3% până la 5%, față de 1% până la 2% la femeile nediabetice) și cu o incidență mai mare a anomaliilor congenitale (6% până la 12% față de 2% până la 3% la nediabetice). Menținerea terapeutică sub control a nivelului glucozei, în special în perioada organogenezei, reduce incidența anomaliilor congenitale. Educația sanitară trebuie să accentueze importanța monitorizării la domiciliu a nivelurilor glucozei și a necesității de a ajusta dozele de insulină pentru a menține glucoza sanguină à jeun la un nivel normal, iar glicemia postprandială nu mai mare de 7,8 mmol/l (140 mg/dl). Hemoglobina glicozilată trebuie, de asemenea, monitorizată în timpul sarcinii. Evaluarea ultrasonică a fătului trebuie practicată în timpul celui de-al doilea trimestru, iar nivelurile alfa-fetoproteinei trebuie măsurate în săptămâna a 20-a pentru a detecta defectele tubului neural.

Femeile cu nefropatie diabetică au o șansă excelentă de a avea o sarcină normală, cu o supraviețuire perinatală de aproximativ 90%. La fel ca în cazul altor boli renale, hipertensiunea se poate agrava tardiv în sarcină, cu proteinurie crescută și clearance la creatinină scăzut, care reprezintă fie supraadăugarea preeclampsiei, fie o creștere a presiunii glomerulare. Nu există nici o dovadă că sarcina ar agrava nefropatia diabetică, dar îngrijirea femeilor gravide cu nefropatie diabetică necesită participarea obstetricianului experimentat în supravegherea sarcinilor cu risc crescut, a neonatologului, diabetologului și a nefrologului. Hipertensiunea trebuie tratată după cum a fost descris mai devreme în acest capitol.

DIABETUL GESTAȚIONAL Rezistența la insulină din sarcina normală poate contribui, de asemenea, la apariția diabetului gestațional la femeile a căror capacitate de secreție a insulinei nu este suficientă pentru a satisface cererea crescută de insulină din sarcină. Prevalența globală a diabetului gestațional este între 1% și 3%. Un motiv important pentru necesitatea de a recunoaște precoce această tulburare este faptul că, deoarece glucoza traversează placenta, aceasta induce secreții fetale excesive de insulină, care, la rândul lor, pot produce macrosomie fetală, cresc riscul de traumatism la naștere, determinând necesitatea de a practica operația cezariană, și de hipoglicemie neonatală.

Nu există criterii universal acceptate pentru diagnosticul sau pentru screeningul diabetului gestațional dacă glicemia à jeun este normală. Unii obstetricieni recomandă screeningul „universal“ al tuturor gravidelor cu glicemie à jeun normală între săptămânile 24 și 28 de sarcină, folosind o încărcare orală cu 50 g de glucoză. Dacă nivelul glucozei la 1 h depășește 7,8 mmol/l (140 mg/dl) se practică un test oral cu 100 g de glucoză după un post nocturn. Diabetul gestațional este diagnosticat de oricare două valori din următoarele: 1 h, > 10,5 mmol/l (> 190 mg/dl); 2 h, > 9,2 mmol/l (> 165 mg/dl) și 3 h, > 8,0 mmol/l (> 145 mg/dl). Dimpotrivă, Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor recomandă screeningul numai pentru femeile cu risc crescut, adică femeile cu vârsta peste 30 de ani, femeile cu copii anteriori macrosomi, malformați sau născuți morți și cele cu obezitate, hipertensiune sau glicozurie.

TRATAMENT

Diabetul gestațional se tratează cu regim alimentar. Dacă glucoza à jeun sau postprandială rămân crescute, trebuie început tratamentul cu insulină. După naștere, toleranța la carbohidrați poate reveni la normal, dar la 30% sau mai mult dintre femeile cu diabet gestațional se va instala un diabet zaharat într-un interval de 5 ani de la sarcină.

BOLILE TIROIDEI (vezi și capitolul 331)

Diagnosticul bolilor tiroidei în sarcină este complicat de creșterea de volum a tiroidei, a captării de iod radioactiv, a ratei metabolismului bazal și a nivelului globulinelor care leagă tiroxina în timpul sarcinii normale. Nivelurile plasmatice de T_3 și T_4 sunt crescute, dar nivelurile T_3 și T_4 libere și ale hormonului stimulator al tiroidei (TSH) rămân normale, în timp ce captarea în gel a T_3 dă rezultate din intervalul hipotiroidian. Tireotoxicoza maternă apare la aproximativ una din 500 de sarcini, iar diagnosticul poate fi dificil datorită faptului că mărirea debitului cardiac, tahicardia, tegumentele calde și intoleranța la căldură tipice sarcinii, pot mima hipertiroidismul la o femeie gravidă. Valorile T_4 de peste 154 mmol/l (12 μg/dl) cu o captare în gel a T_3 în intervalul eutiroidian (25 până la 35%) sugerează, la o femeie gravidă, hipertiroidismul. Femeile gravide pot tolera fără dificultate grade medii de hipertiroidism, iar tireotoxicoza nu crește probabilitatea de pierdere a fătului. Deși hipertiroidismul se poate înrăutăți în primul trimestru,

deseori este mult mai ușor de controlat în trimestrul trei. Tratamentul tireotoxicozei gestaționale implică o alegere între drogurile antitiroidiene și chirurgia ablativă. Propiltiouracilul este drogul de elecție, deoarece metimazolul a fost asociat cu aplazie cutanată la făt. Concentrația maternă de T_4 trebuie menținută la limita superioară a normalului, pentru că la acest nivel funcția tiroidei fetale este normală. Trebuie folosită cea mai mică doză posibilă de propiltiouracil, deoarece acest drog traversează placenta și blochează sinteza fetală de tiroxină. Dacă mama este supratratată, se poate dezvolta ocazional gușa fetală datorită stimulării TSH-ului fetal. Când este planificată intervenția chirurgicală pentru tratamentul tireotoxicozei, propiltiouracilul trebuie administrat preoperator pentru a ține sub control starea de hipertiroidism.

℞ TRATAMENT

Hipotiroidismul din timpul sarcinii trebuie tratat cu substituenți hormonali, cu mențiunea faptului că necesarul de hormoni poate să crească. Creșterea necesarului hormonal s-a demonstrat că apare la aproximativ 8 săptămâni de gestație. Rațiunea pentru care acest necesar este crescut nu e clară și poate implica creșterea concentrației proteinelor de legare, a transferului placentar de T_4 sau a metabolismului placentar al acestuia.

TULBURĂRILE METABOLISMULUI CALCIULUI (vezi și capitolul 354)

Deși nivelul calciului seric scade în mod normal în sarcină datorită unei scăderi a albuminelor serice, concentrația de calciu ionizat rămâne nemodificată. Studii mai timpurii ale nivelurilor hormonului paratiroidian (PTH), care au folosit teste ce măsurau fragmentele de PTH, au sugerat faptul că nivelurile PTH cresc în sarcină, fără modificări ale clearance-ului fosfaților. Totuși, studii mai recente, ce folosesc teste care măsoară PTH-ul intact, au demonstrat o scădere a nivelurilor acestuia în sarcină. Excreția urinară de calciu este de aproximativ 7,5 mmol/zi (300 mg/zi) în comparație cu 2,5 mmol/zi (100 mg/zi) la femeile negravide, iar calculii urinari apar în aproximativ un caz la 2000 de sarcini. Se poate ca o creștere a 1,25-dihidroxivitaminei D (care are o contribuție placentară) să fie evenimentul primar care să conducă la creșterea absorbției de calciu, scăderea PTH-ului și hipercalciurie. Când în timpul sarcinii apare hiperparatiroidism cu hipercalcemie, nou-născutul va manifesta semne de tetanie, datorită supresiei secreției fetale de PTH.

TULBURĂRI HEMATOLOGICE

În timpul sarcinii, volumul plasmatic crește mai mult decât masa de eritrocite, astfel încât o scădere a concentrației de hemoglobină cu 10 până la 20 g/l (1 până la 2 g/dl) este obișnuită. Două cauze potențiale de anemie în timpul sarcinii sunt deficitele de fier și de folat. Deoarece fătul utilizează aceste substanțe în cantități mari pentru dezvoltare, aceste deficite pot fi prevenite prin asigurarea de cantități suplimentare de fier și folați. Sarcina are, de asemenea, ca rezultat o leucocitoză care uneori atinge 18.000 pe milimetru cub.

Siclemia (capitolul 107) poate fi complicată de către sarcină, iar crizele vasoocluzive devin mai frecvente, în special în timpul travaliului și în perioada postpartum. Riscurile pentru avort spontan, prematuritate și deces neonatal sunt mari.

Trombocitopenia în sarcină este cel mai des datorată preeclampsiei, deși pot fi, de asemenea, responsabile sepsisul și purpura trombocitopenică idiopatică. În cea din urmă menționată afecțiune, anticorpii antiplachetari traversează placenta și pot produce în aceeași măsură trombocitopenie la făt. Operația cezariană este indicată dacă numărul de plachete la făt obținut prin puncția percutană a cordonului ombilical practicată în săptămânile 36-37 de sarcină este mai mic de 50.000 pe mililitru.

Fătul născut mort, deseori asociat cu tromboza venoasă placentară, apare la femeile cu așa-numitul anticoagulant lupic (capitolul 312), o imunoglobulină care se leagă de fosfolipidele încărcate negativ și interferă cu factorii de coagulare dependenți de vitamina K. Anticoagulantul lupic este, de fapt, mai capabil să producă tromboze decât sângerări, iar tratamentul cu doze mici de aspirină și cu prednison în timpul sarcinii poate reduce rata pierderilor fetale.

Coagularea intravasculară diseminată poate apărea datorită decolării premature a placentei, retenției de făt mort, embolismului cu lichid amniotic, avortului indus cu soluții saline sau datorită preeclampsiei fulminante și poate fi vindecată prin tratarea cauzei subiacente.

AFECȚIUNI GASTROINTESTINALE ȘI HEPATICE

Greața și vărsăturile apar la aproximativ 90% dintre femei între săptămânile 6 și 16 de sarcină. Când sunt severe, problema poate fi tratată cu dimenhidrinat oral, 50 până la 100 mg la fiecare 4 h, sau cu D-oxilamină, 12,5 mg la fiecare 4 h. În forma severă *hyperemesis gravidarum* poate produce deshidratare care necesită alimentare parenterală. Arsurile retrosternale, care se pot datora relaxării sfincterului esofagian inferior, răspund de obicei la tratament cu antiacide și cu agenți blocanți ai receptorilor H_2.

Sarcina la femeile cu boli intestinale inflamatorii poate fi necomplicată, dar este dificil să se anticipeze evoluția. Majoritatea pacientelor nu au probleme, dar la unele sarcina poate exacerba boala; rareori poate fi necesar să se practice întreruperea sarcinii. Dacă boala este activă în momentul concepției, incidența avorturilor spontane este mai mare decât în sarcinile normale.

Deși sarcina este asociată cu suprasaturația bilei cu colesterol, incidența colelitiazei la o primă sarcină nu pare să fie crescută. Totuși, riscul pentru această complicație crește cu multiparitatea. Trigliceridele și colesterolul serice sunt crescute în timpul sarcinii; deși bilirubina serică rămâne normală, există o creștere bruscă a nivelului fosfatazei alcaline (care își are originea în placentă); acest nivel poate atinge un vârf de 2 până la 4 ori mai mare decât normalul, la termen.

Deși concentrația totală de proteine serice scade cu aproximativ 20% în perioada de mijloc a gestației datorită unei scăderi a albuminelor, sinteza hepatică a altor proteine plasmatice crește. Într-o sarcină normală, gama-glutamil-transpeptidaza serică și lactat-dehidrogenaza (LDH) serică sunt crescute, în timp ce aminotransferazele serice și aspartat-aminotransferaza serică sunt normale.

Colestaza intrahepatică gravidică apare de obicei în al treilea trimestru și se manifestă prin prurit cu niveluri de bilirubină de obicei mai mici de 100 μmol/l (6 mg/dl). Deși nivelurile de bilirubină de obicei rămân în intervalul 34 până la 86 μmol/l (2 până la 5 mg/dl), există o creștere importantă a nivelului fosfatazei alcaline. Colestaza și pruritul dispar prompt după naștere, dar sindromul poate să reapară în sarcinile ulterioare. În afara pruritului, mama nu suferă altă reacție adversă. Totuși, pare să se înregistreze o creștere a numărului de feți născuți morți, considerată ca fiind secundară toxicității acizilor biliari pentru făt. Prin urmare, trebuie efectuată supravegherea fetală odată ce diagnosticul de colestază intrahepatică gravidică este stabilit. Tratamentul pruritului constă din administrarea de antihistaminice și colestiramină, 4 g de patru ori pe zi.

Ficatul gras acut gravidic, cu modificări histologice evidențiind hepatocite cu o cantitate crescută de grăsimi microveziculare și în sinusoidele hepatice cu depozite de fibrină, poate apărea tardiv în sarcină și poate fi asociat cu preeclampsia.

Bilirubina serică poate depăși 170 μmol/l (10 mg/dl), iar aspartat-aminotransferaza și alanin-amino-transferaza sunt în intervalul 5 până la 8 μkat/l (300 până la 500 U/l). Timpul de protrombină poate fi prelungit, iar coagularea intravasculară diseminată poate produce scăderea nivelurilor de fibrinogen, o creștere a produșilor de degradare ai fibrinei și trombocitopenie. Decesul matern poate apărea, dar boala se ameliorează de obicei după naștere.

Hepatita B (capitolul 295) apărută în timpul sarcinii crește probabilitatea de prematuritate și moarte fetală, împreună cu existența unui risc mare de transmitere la nou-născut, în special din mamele care sunt antigen-HBe pozitive în momentul nașterii. Femeile care sunt antigen-HBs pozitive și antigen-HBe negative transmit boala mai puțin frecvent. Aproximativ 5 până la 10% dintre sugarii infectați cu hepatită B au contractat boala pe cale transplacentară. Sugarii născuți din mame cu hepatită B trebuie tratați atât cu imunoglobuline antihepatită B, cât și cu vaccin antihepatită B.

Severitatea hepatitei virale A nu este modificată de sarcină, iar riscurile de transmitere la nou-născut sunt mici.

INFECȚIILE

Bolile infecțioase constituie un risc serios atât pentru femeia gravidă, cât și pentru făt.

INFECȚIILE BACTERIENE Infecțiile de tract urinar (vezi capitolul 131) sunt cele mai frecvente tipuri de infecții bacteriene în sarcină. Bacteriuria asimptomatică apare în până la 7% din sarcini. Modificările fiziologice din sarcină, cum ar fi dilatarea, indusă hormonal, a tractului urinar, hidronefroza și refluxul vezicoureteral predispun la bacteriurie asimptomatică, iar la o treime din pacientele cu aceste stări apar pielonefrite, de obicei în timpul ultimului trimestru. Cele mai multe cazuri de pielonefrită se dezvoltă în ultima perioadă a sarcinii, fiind precedate de bacteriuria asimptomatică în primul trimestru de sarcină. Deoarece peste 75% dintre pielonefritele acute asociate cu sarcina pot fi evitate prin tratarea bacteriuriei asimptomatice, este recomandat screeningul pentru bacteriurie la prima vizită prenatală. *Escherichia coli* este cel mai frecvent microorganism izolat, iar tratamentul pentru bacteriuria asimptomatică, ce constă din administrarea timp de 3 zile de ampicilină, cefalexină, nitrofurantoin sau sulfizoxazol, este adecvat, deși acest ultim drog nu trebuie folosit în timpul ultimei luni de gestație deoarece poate produce icter la copil. La femeile cu bacteriurie asimptomatică, culturile din urină ar trebui obținute la intervale lunare până la sfârșitul sarcinii. Recidivele necesită tratament.

Infecțiile intrauterine apar în până la 4% din sarcini și sunt asociate cu o morbiditate și o mortalitate crescute în perioada prenatală. Infecția intraamniotică este cea mai frecventă când infecția ascendentă urmează rupturii de membrane, dar este întâlnită de asemenea și în prezența membranelor intacte, în special în travaliile înainte de termen. Infecția este de obicei polimicrobiană, implicând atât *E. coli* anaerobi, micoplasme genitale, *Gardnerella vaginalis* și streptococi de grup B. Deoarece semnele clinice timpurii pot fi subtile, diagnosticul necesită un grad înalt de atenție. Indiciile clinice cuprind febra, tahicardia maternă sau fetală, uter sensibil, lichid amniotic cu miros respingător și leucocitoză. În plus, diagnosticul se bazează pe rezultatele frotiului din lichidul amniotic colorat Gram, pe concentrația glucozei și activitatea esterazei leucocitare a lichidului amniotic. Este indicată extragerea fătului. Tratamentul antibiotic trebuie început preferabil în timpul travaliului decât după aceea. Sunt indicate antibioticele cu spectru larg, cum ar fi ampicilina și gentamicina.

Infecțiile postpartum rămân cea mai frecventă cauză de mortalitate maternă în Statele Unite. Majoritatea deceselor sunt datorate infecțiilor endometriale postpartum complicate de abcese pelviene, peritonite sau tromboflebite pelviene. Rata endometritelor variază de la 1 la 3% după nașterea pe cale vaginală și de la 6 la 18% după operația cezariană. Endometrita trebuie suspicionată atunci când o pacientă are febră după 1-2 zile de la naștere. Ruptura membranelor și operația cezariană ce urmează după debutul travaliului sunt factori importanți de risc pentru endometrita postpartum. Puține paciente manifestă toate semnele clasice, cum ar fi febra, durerea abdominală, starea generală alterată și lohii purulente sau cu miros respingător. Explorarea trebuie să includă hemograma completă, hemoculturi și culturi din tractul genital. Endometrita postpartum este de obicei o infecție polimicrobiană. Cele mai frecvente bacterii patogene responsabile de endometrita postpartum sunt streptococii de grup B, amestecul de microorganisme aerobe și anaerobe, *E. coli* și enterococii. Streptococii de grup B sunt cei mai frecvent izolați din hemoculturile pacientelor cu endometrită. Tratamentul depinde de microorganismul cultivat, dar sunt de obicei folosite antibioticele cu spectru larg sau combinații cum ar fi ampicilină, un aminoglicozid și clindamicină.

Streptococul de grup B (capitolul 143) a devenit o cauză majoră de bacteriemie postpartum, constituind 10 până la 20% din speciile izolate în hemoculturi de la femeile internate în secțiile de obstetrică. Sursa acestor infecții este reprezentată de streptococii de grup B ce colonizează tractul genital feminin. Deși majoritatea acestor paciente au o evoluție necomplicată în urma tratamentului antibiotic adecvat, ocazional se întâlnesc complicații cum ar fi abcese pelviene, șoc septic și tromboflebite septice. Majoritatea infecțiilor severe cu *streptococ* de grup B din sarcină sunt asociate cu o sursă identificabilă, cum ar fi endometrita sau o infecție de tract urinar. Streptococii de grup B pot fi transmiși nou născutului pe perioada perinatală. Rata infecțiilor severe cu streptococi de grup B la nou născuți este de 1,8 la 1000 de nou născuți vii.

Listeria monocytogenes (vezi capitolul 145) este o altă bacterie patogenă care determină o morbiditate specific legată de sarcină. Infecția poate apărea în orice moment în timpul sarcinii, dar este mai frecventă în timpul celui de-al treilea trimestru. Frecvent, simptomele sunt sugestive pentru o infecție de tract urinar, dar uroculturile sunt sterile. Diagnosticul se pune pe baza unei hemoculturi pozitive. Severitatea clinică a infecției se poate întinde de la o febră moderată, până la o boală severă. Această infecție poate precipita travaliul și poate avea ca rezultat nașterea prematură a unui copil mort sau infectat. Tratamentul constă în ampicilină sau penicilină.

Neisseria gonorrhoeae (vezi capitolul 150) poate fi transmisă de la mamă la copil in utero, în timpul nașterii sau în perioada postpartum. Cea mai frecventă problemă clinică cauzată de această transmitere este conjunctivita gonococică a nou-născutului. Instilarea conjunctivală a unei soluții apoase 1% de nitrat de argint este eficientă în prevenirea cecității cauzate de această infecție. Sifilisul congenital (vezi capitolul 174) apare prin infectarea fătului in utero. *Treponema pallidum* se transmite la făt cel mai frecvent în stadiile timpurii ale sifilisului, în orice moment din timpul sarcinii. Infectarea fătului înainte de luna a patra este rară. Sifilisul poate avea efecte severe asupra produsului de concepție, incluzând moartea fătului, boli neonatale sau infecția latentă.

INFECȚIILE VIRALE Acestea determină o îngrijorare majoră în timpul sarcinii datorită consecințelor asupra fătului. Deoarece se poate produce transmiterea transplacentară, infecțiile materne cu virusul citomegalic (CMV), rubeolic, varicelo-zosterian și herpex simplex au cel mai mare potențial teratogen, în special în timpul primului trimestru. Infecția perinatală poate fi rezultatul transmiterii virusului la copil în timpul trecerii printr-un col uterin infectat.

Infecția cu CMV (vezi capitolul 187) este cea mai frecventă cauză a infecțiilor virale congenitale. Virusul este ubicuitar; 35 până la 100% din populația adultă are semne ale unei

infecții anterioare, cu cea mai mare prevalență în rândul grupurilor cu nivel socioeconomic mai scăzut. CMV este de obicei contractat pe calea oral-respiratorie, prin contact sexual sau prin transfuzie sanguină. Infectarea cu CMV realizează o infecție latentă pe toată perioada vieții gazdei, care poate fi reactivată mai târziu prin imunosupresie. Rata infecțiilor colului uterin cu CMV crește în stadiile târzii ale sarcinii. Deși în timpul sarcinii CMV poate fi activat fără semne clinice de boală la mamă, numărul mare de CMV din col sugerează că nou-născutul se află la risc în timpul nașterii. Aproximativ 1 până la 2% din toți nou-născuții din Statele Unite sunt infectați cu CMV in utero, dar marea majoritate dintre aceștia sunt normali. Infecțiile congenitale clinic manifeste sunt cele mai frecvente la primul copil din mame cu infecție primară în timpul sarcinii. Boala CMV apare la copiii ale căror mame nu sunt imunizate. Boala incluziilor citomegalice este caracterizată prin icter, hepatosplenomegalie, un rash peteșial și o afectare multisistemică și multiorganică. Alte manifestări se întind de la sechele neurologice subtile la microcefalie severă.

Rubeola (vezi capitolul 197) poate avea urmări severe asupra fătului, inclusiv moartea fetală și naștere prematură, dacă mama este infectată în timpul stadiilor timpurii ale sarcinii. O diversitate de defecte congenitale sunt produse de rubeolă, incluzând cataracta, anomalii cardiace, surditate și retardare mentală. Anomaliile fetale sunt cele mai severe când rubeola maternă apare în timpul primului trimestru, cu 80% dintre copii afectați; procentul scade până la aproximativ 25% când infecția apare spre sfârșitul celui de-al doilea trimestru. Infecția congenitală poate fi diagnosticată prenatal prin detectarea anticorpilor antirubeolici de tip IgM în sângele fetal, recoltat prin ghidare ultrasonografică. În zonele în care programele de imunizare au fost larg folosite, problema a fost eliminată. Vaccinul poate fi administrat în timpul sarcinii fără a fi nociv pentru făt. Infecția în timpul sarcinii cu virusul varicelo-zosterian (VZV) reprezintă un risc pentru mamă (vezi capitolul 185). Există un risc de aproape 10% de pneumonie severă. Terapia antivirală precoce trebuie instituită dacă există orice suspiciune de pneumonie legată de varicelă. Deși majoritatea copiilor născuți de mame infectate cu VZV sunt normali, există un risc al copilului nenăscut de a suferi o infecție congenitală teratogenă.

Infecția nou-născuților cu virus herpex simplex (VHS) poate varia de la infecția localizată ușoară, la diseminarea letală (vezi capitolul 184). Infectarea retrogradă sau nașterea printr-un tract genital matern infectat cu VHS-2 poate avea ca rezultat grave infecții neonatale diseminate.

ALTE INFECȚII DIN TIMPUL SARCINII *Candidoza vulvovaginală* (vezi capitolul 207) este mai frecventă la femeile gravide decât la cele negravide. Nivelurile crescute de estrogen încurajează aparent creșterea acestui microorganism. Rata infecțiilor crește pe măsură ce vârsta gestațională crește, astfel încât până la 55% din femeile aflate în trimestrul al treilea sunt colonizate, iar la majoritatea celor colonizate boala este simptomatică.

Toxoplasmoza (vezi capitolul 219) produce simptome la numai 10 până la 20% dintre femeile infectate în timpul sarcinii. Din păcate, există risc pentru făt indiferent dacă mama este sau nu simptomatică. Transmiterea la făt se poate face transplacentar sau la naștere. O treime dintre copiii născuți de mame infectate în timpul sarcinii devin infectați. Riscul pentru infecție congenitală este mai mare când infecția maternă apare în timpul celui de-al treilea trimestru, față de primul trimestru, deși riscul de avort spontan este cel mai mare când infecția este contractată în primul trimestru. Nou-născuții pot să nu prezinte simptome la naștere, dar pot apărea simptome, în special corioretinita, până la adolescență. Manifestările mai puțin frecvente cuprind strabismul, epilepsia și retardarea psihomotorie. Toxoplasmoza nu produce malformații fetale. Tratamentul gravidei infectate acut scade incidența și atenuează severitatea infecțiilor fetale.

INFECȚIA CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE

Aproximativ 80% dintre femeile cu SIDA sunt la vârsta procreării. Incidența infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) va crește la femeile din Statele Unite pe parcursul anilor '90 (vezi, de asemenea, capitolul 308). La nivel mondial, în special în țările în curs de dezvoltare, infecția cu HIV este răspândită predominant la heterosexuali, cu raportul bărbați/femei apropiindu-se de 1 în anumite țări. Majoritatea cazurilor actuale de SIDA din rândul femeilor din Statele Unite sunt în grupul consumatoarelor de droguri intravenoase (CDIV) sau al celor care sunt partenere heterosexuale ai CDIV. Distribuția geogafică a infecției cu HIV în rândul femeilor este strâns corelată cu distribuția geografică a infecției HIV în rândul CDIV, cu cea mai mare incidență în nord-estul și sud-estul statelor de coastă și în Puerto Rico.

EFECTELE INFECȚIEI CU HIV ASUPRA SARCINII Deși primele studii au sugerat că femeile HIV-pozitive aveau un risc mai mare de a prezenta o evoluție ulterioară a sarcinii nefavorabilă, în momentul actual datele care se acumulează indică faptul că infecția cu HIV singură nu exercită un efect negativ semnificativ asupra evoluției sarcinii, în special când infecția este în stadiul asimptomatic. Mai mult, o accelerare a evoluției bolii datorate HIV în timpul sarcinii este neobișnuită și poate fi determinată de alți factori asociați cu problemele diverse prezente la femeile cu cea mai mare probabilitate de a fi infectate, cum ar fi consumul de droguri intravenoase și accesul inadecvat la îngrijirea prenatală.

Infecția primară este în general asociată cu o explozie a viremiei, cu sau fără un sindrom HIV acut, acesta din urmă apărând la aproximativ 50 până la 70% din indivizi după infecția inițială. Este neclar ce efect are această explozie a viremiei asupra sarcinii; totuși, datorită puternicei asocieri între nivelurile crescute ale viremiei și transmiterea infecției la făt, este foarte probabil că această primă infecție a mamei pe parcursul sarcinii crește șansele de transmitere a HIV la făt.

TRANSMITEREA HIV LA FĂT/COPIL Rata transmiterii HIV de la mamă la făt/copil este în jur de 30%, cu o marjă de la 13% într-un studiu european, până la 45% în Africa Centrală (vezi capitolul 308). Ratele înalte ale transmiterii au fost asociate cu stadiul simptomatic la mame cu niveluri crescute ale viremiei plasmatice și cu un număr scăzut de limfocite T CD4+ materne. Deși infectarea fătului poate avea loc pe toată perioada gestației, se crede că transmiterea are loc mai frecvent în timpul perioadei perinatale. Cu toate acestea, operația cezariană nu este în mod curent recomandată, în afara cazului când există alte motive obstetricale pentru a o practica. Transmiterea postnatală de la mamă la sugar a fost documentată, iar colostrul și laptele de sân au fost clar incriminate. În țările dezvoltate în care sunt disponibile alte forme de alimentare pentru sugari, hrănirea la sân de către mama infectată este absolut contraindicată.

TRATAMENT

La femeile gravide infectate cu HIV, administrarea de zidovudină mamei înaintea și pe parcursul nașterii și nou născutului timp de 6 luni scade riscul transmiterii HIV de la mamă la copil cu aproximativ 66%.

BOLILE NEOPLAZICE

Transmiterea leucemiilor sau a limfoamelor la făt nu a fost semnalată și nu există o dovadă clară că sarcina ar afecta negativ evoluția oricărui tip de malignitate; totuși, este posibil ca nivelurile crescute de estrogen din sarcină să accelereze evoluția cancerului de sân.

Decizia întreruperii sarcinii la femeile cu boli neoplazice se va lua dacă starea de graviditate reprezintă un obstacol

semnificativ pentru un tratament eficient și dacă fătul va fi lezat ca urmare a unui astfel de tratament. Deși majoritatea agenților antineoplazici sunt potențial teratogeni sau produc pierderea fătului, s-au născut mulți copii sănătoși la termen în ciuda chimioterapiei materne active în momentul concepției sau în timpul primului trimestru. Astfel, deși ar fi mai sigur să se evite expunerea fetală, decizia de a întrerupe o sarcină trebuie să ia în calcul dorințele părinților de a avea un copil. Femeile gravide cu leucemie care au primit chimioterapia uzuală pentru această afecțiune au evoluat surprinzător de bine, în unele studii ratele supraviețuirii materne au fost de 100%, iar incidența anomaliilor congenitale la nou-născuți este de mai puțin de 10%.

BIBLIOGRAFIE

BRIGGS GG et al: *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 3d ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1990

BURROW GN, FERRIS TF: *Medical Complications During Pregnancy*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 1994

CLASP (COLLABORATIVE LOW-DOSE ASPIRIN STUDY IN PREGNANCY) COLLABORATIVE GROUP: CLASP: A randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. Lancet 343:619, 1994

CONNOR EM et al: Reduction of maternal-infant transmission of HIV type 1 with zidovudine treatment. N Engl J Med 331:1173, 1994

LUCAS MJ et al: A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. N Engl J Med 333:201, 1995

MANDEL SJ et al: Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. N Engl J Med 323:91, 1990

8

Charles E. Irwin, Jr., Mary-Ann Shafer

PROBLEME DE SĂNĂTATE ALE ADOLESCENȚILOR

Abordarea pacientului

Adolescența este perioada dintre copilărie și vârsta adultă. Această perioadă este de obicei caracterizată prin debutul rapid al creșterii și dezvoltării biologice și psihice, înainte sau în timpul celei de-a doua decade de viață și care ia sfârșit înainte de vârsta de 20 de ani. Factorii sociali și ambientali majori influențează debutul, durata și sfârșitul adolescenței. În următoarea decadă, numărul de adolescenți va crește, grupul adolescenților va cuprinde mai multe minorități rasiale și etnice decât populația generală, iar populația adolescentă va deveni mai pauperizată, prin urmare va scădea accesul la îngrijirea sănătății. În prezent, populația adolescentă din Statele Unite este grupul cu cea mai mică probabilitate de a avea asigurare de sănătate. Medicilor le este necesară o înțelegere atentă a modificărilor biologice și psihosociale ale adolescenței, a modificărilor ambientale asociate și a problemelor legale și etice care afectează acordarea de servicii de îngrijire a sănătății adolescenților.

Maturarea biologică *PUBERTATEA* (vezi de asemenea capitolele 336 și 337) Pubertatea este definită ca procesul biologic secvențial care conduce în final la apariția capacității de reproducere. Debutul și ritmul pubertății variază în funcție de sex, grupul populațional și individ. În timpul pubertății, modificările majore din sistemele hormonale reglatoare din sistemul nervos central, gonade și suprarenale produc schimbări în creșterea scheletică, în forma corpului și determină apariția caracterelor sexuale secundare. Mecanismele responsabile pentru inițierea pubertății prin activarea axului hipotalamo-hipofizo-gonadal rămân neclare.

Evaluările maturizării sexuale (EMS), concepute de Marshall și Tanner, sunt utile în monitorizarea dezvoltării caracterelor sexuale secundare din timpul maturării puberale, care reprezintă manifestări somatice ale activității suprarenaliene și gonadice.

Aceste evaluări se corelează mai strâns cu vârsta osoasă decât cu vârsta cronologică. La fete, EMS se apreciază după dezvoltarea glandei mamare și a părului pubian, existând cinci stadii (tabelul 8-1). Evaluarea la băieți se bazează pe dezvoltarea genitală și a părului pubian, existând de asemenea cinci stadii (tabelul 8-2).

Vârsta medie de apariție a pubertății la fete, definită de înmugurirea glandelor mamare, este de 11,2±1,6 ani, în timp ce vârsta medie de apariție a pubertății la băieți, definită de mărirea testiculelor, este de 11,6±1,1 ani. Vârsta medie de

Tabelul 8-1

Evaluările maturizării sexuale la femei

A Creșterea dimensiunii glandelor mamare la femei în pubertate
- Stadiul 1: Prepubertal. Dezvoltarea doar a papilei.
- Stadiul 2: Stadiul înmuguririi glandei mamare. O mică excrescență de țesut mamar determină ridicarea conturului mamar și a papilei. Crește diametrul areolar.
- Stadiul 3: Dezvoltarea în continuare a glandei mamare și a areolei, fără separarea limitelor lor.
- Stadiul 4: Proeminența areolei și a papilei care formează o a doua movilă deasupra nivelului mamar.
- Stadiul 5: Adult. Glandele mamare se aseamănă celor ale unei femei mature. Areola s-a retras la nivelul conturului general al glandei mamare.

B Dezvoltarea pubertală a părului pubian feminin
- Stadiul 1: Prepubertal. Nu există păr pubian.
- Stadiul 2: Creșterea de păr lung, rar, ușor pigmentat, pufos, drept sau ușor încrețit, în special de-a lungul labiilor mari.
- Stadiul 3: Părul devine mai închis la culoare, mai aspru și mai creț și se întinde până la nivelul oaselor pubiene.
- Stadiul 4: Părul, deja de tip adult, acoperă o regiune mai mică decât la adult și nu se extinde pe fața medială a coapselor.
- Stadiul 5: Adult. Părul este de același tip și în aceeași cantitate ca la adult, cu extensie și la nivelul coapselor.

SURSA: Modificat după van Wieringen JC et al: *Growth Diagrams*. Gronigen, Neth., Woplter-Noorhoff Publishing, 1971.

Tabelul 8-2

Evaluările maturizării sexuale la bărbați

A Dezvoltarea pubertală a dimensiunii organelor genitale la bărbați
- Stadiul 1: Prepubertal. Penisul, testiculele și scrotul au dimensiunile din copilărie.
- Stadiul 2: Scrotul și testiculele cresc, ajungând la mai mult de 2,5 cm în lungime (volumul testicular 4-7 ml). La nivelul penisului nu se observă de obicei nici o creștere. Tegumentul scrotal se înroșește sau are o nuanță mai întunecată.
- Stadiul 3: Continuarea creșterii testiculelor (volumul testicular 8-10 ml) și a scrotului cu mărirea, în special în lungime, a penisului.
- Stadiul 4: Continuarea creșterii testiculelor (volumul testicular 10-15 ml) și a scrotului, cu creșterea dimensiunilor penisului, în special în grosime.
- Stadiul 5: Adult. Organele genitale au dimensiunile (volum testicular, 20-25 ml) și formele existente la adult.

B Dezvoltarea pubertală a părului pubian la bărbați
- Stadiul 1: Prepubertal. Părul pubian este absent.
- Stadiul 2: Creșterea unui păr pubian rar, lung, ușor pigmentat, pufos, drept sau ușor încrețit, inițial la baza penisului.
- Stadiul 3: Părul este semnificativ mai închis la culoare, mai aspru și mai creț. Părul se extinde, mai rarefiat, spre joncțiunea pubisului.
- Stadiul 4: Părul, de acum de tip adult, acoperă o regiune mai mică decât la adult și nu se extinde la nivelul suprafeței mediale a coapselor.
- Stadiul 5: Adult. Părul este de tipul și în cantitatea de la adult, cu extindere la nivelul coapselor.

SURSA: Modificat după van Wieringen JC et al: *Growth Diagrams*. Gronigen, Neth. Woplter-Noorhoff Publishing, 1971.

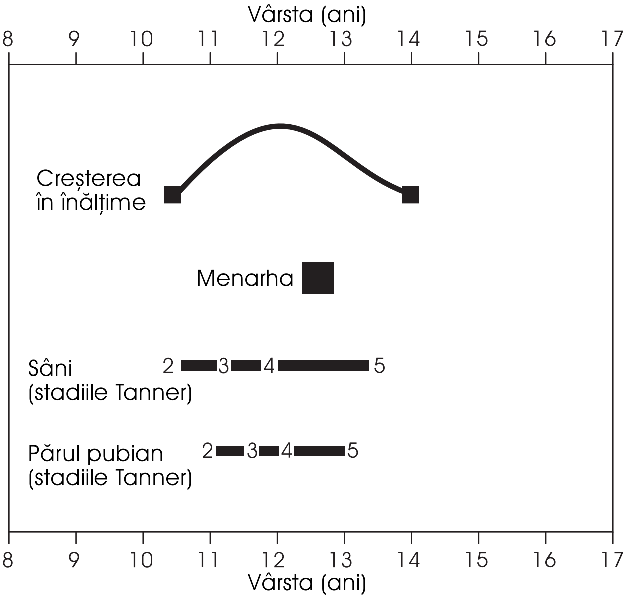


FIGURA 8-1 Evenimentele pubertății la femei.

apariție a menarhei este de 13,3±1,3 ani în Statele Unite, iar vârsta medie de apariție a spermatogenezei este cuprinsă între 13,5 și 14,5 ani. Durata medie a pubertății este de 4 ani la fete, cu limite între 1,5 și 8 ani, iar la băieți durata medie a pubertății este de 3 ani, cu limite între 2 și 5 ani. Chiar dacă există variații ale sincronizării și duratei evenimentelor, fiecare adolescent are o secvențialitate caracteristică a creșterii somatice și a dezvoltării (figurile 8-1 și 8-2). Monitorizarea acestor evenimente printr-o anamneză atentă și prin examenul fizic este de ajutor pentru determinarea afecțiunilor care devin manifeste în timpul adolescenței (tabelul 8-3).

DEZVOLTAREA SCHELETULUI (vezi și capitolul 329) Explozia creșterii taliei din perioada de pubertate este responsabilă pentru aproximativ 25% din înălțimea finală a adultului și apare la o vârstă medie de 12 ani la fete (EMS 2-3) și 14 ani la băieți (EMS 3-4). În timpul acestei explozii, la femei se produce o creștere de 9,0±1,03 cm pe an, înălțimea medie la adult ajungând la 163 cm la 16 ani; la bărbați se produce o creștere de 10,3±1,54 cm pe an, înălțimea medie la adult ajungând la 177 cm la 18 ani. Aprecierea dezvoltării scheletului

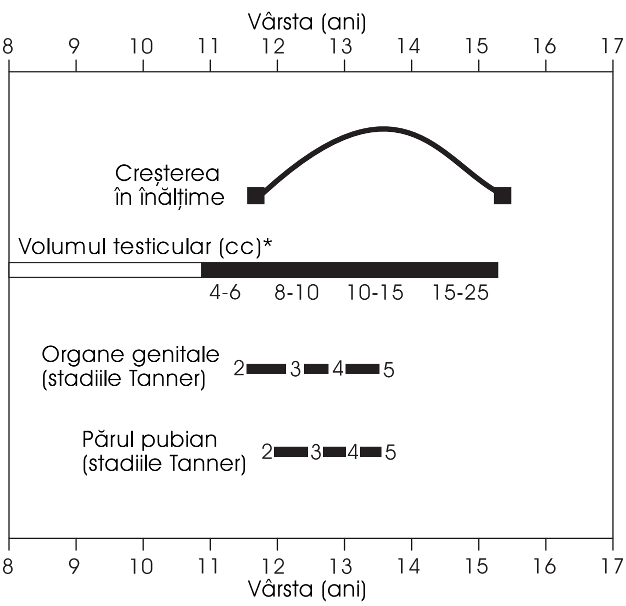


FIGURA 8-2 Evenimentele pubertății la bărbați.

Tabelul 8-3

Relația dintre dezvoltarea caracteristicilor maturizării și ratele maturizării sexuale (SMR)*

Manifestări clinice	SMR
Creșterea hematocritului (bărbat)	2-5
Nivelul maxim al fosfatazei alcaline(bărbat)	3
Nivelul maxim al fosfatazei alcaline (femeie)	2
Nivelurile hormonilor în adolescență (creșterea estrogenului la femei și a testosteronului la bărbați)	2-5
Nivelul maxim al vitezei creșterii în înălțime (bărbat)	3-4
Nivelul maxim al vitezei creșterii în înălțime (femeie)	2-3
Momentul obișnuit al apariției menarhei	3-4
Deplasarea capului epifizei femurale	2-3
Înrăutățirea acută a scoliozei idiopatice a adolescentului	2-4
Boala Osgood-Schlatter	3
Apariția ginecomastiei „normale“	2-3
Apariția obișnuită a acneei vulgaris	2-3
Creșterea nivelului seric al acidului uric la bărbați	2-5

* După Daniel.

în timpul adolescenței se efectuează prin curba vitezei de creștere a înălțimii în funcție de rata de maturare sexuală. Vârsta osoasă poate fi determinată prin utilizarea unor roentgenograme ale mâinii.

MODIFICĂRILE COMPOZIȚIEI ORGANISMULUI Sporul ponderal în timpul exploziei creșterii este responsabil pentru 40% din greutatea corporală ideală. Masa musculară a organismului crește la băieți de la 80 la 90% și scade la fete de la 80 la 75%. La băieți, cantitatea medie a grăsimii organismului crește de la 4,3 la 11,2% în pubertatea tardivă și se distribuie în special la nivelul trunchiului. La fete, cantitatea medie de grăsime corporală crește de la 15,7 la 26,7% și se depozitează la nivelul pelvisului, glandelor mamare, regiunii superioare a toracelui și brațelor. La puțin timp după ce explozia creșterii s-a completat, se atinge vârful creșterii masei musculare, care este mai mare la băieți decât la fete.

MODIFICĂRILE CARDIORESPIRATORII La pubertate, frecvența cardiacă scade, iar volumul bătaie, debitul cardiac și presiunea arterială cresc. Dimensiunea plămânilor crește. La bărbat sub influența androgenilor, la nivelul laringelui se formează rapid un unghi de 90^0 în cartilajul tiroidian anterior, iar corzile vocale ale bărbatului devin de trei ori mai lungi decât la femei. Aceste modificări sunt responsabile pentru îngroșarea vocii.

Dezvoltarea psihologică Adolescența este frecvent considerată o perioadă tumultuoasă (tabelul 8-4). Totuși, majoritatea adolescenților trec prin pubertate fără a suferi vreo perturbare în viața lor. Medicul trebuie să aprecieze dacă dezvoltarea psihosocială a adolescentului este normală. Adolescentul este confruntat cu o serie de schimbări care, dacă sunt depășite, permit apariția comportamentului de adult. Aceste modificări cuprind separarea de familie, maturarea identității sexuale, planificarea studiilor și a carierei și dezvoltarea capacității de intimitate. Adolescenții suportă de asemenea modificări cognitive cu sechele de comportament și sociale. Modificările funcționale și cognitive nu sunt obligatoriu corelate cu maturizarea fizică. În adolescența timpurie (10-13 ani) există tendința focalizării asupra modificărilor fizice ale corpului, adolescentul putând fi îngrijorat de procesul de maturizare.

Adolescența mijlocie (14-16 ani) este perioada de creștere cognitivă rapidă, când apare gândirea formal-operațională. Adolescenții încep să înțeleagă concepte abstracte și pot pune la îndoială judecata adulților. Individul trece apoi de la lumea egocentrică din adolescența timpurie la lumea sociocentrică din adolescența mijlocie și târzie și începe să-și moduleze comportamentul impulsiv.

Adolescența târzie (17-21 ani) este perioada stabilirii identității personale și a relațiilor intime și începutul atribuirii unei funcții în societate. În această perioadă, adolescentul are o viziune mai sociocentrică asupra vieții, caracteristică adultului. Adolescentul poate fi altruist, iar conflictele cu

Tabelul 8-4

Dezvoltarea biopsihosocială în timpul adolescenței

Caracteristici	Impact
ADOLESCENȚA TIMPURIE (10-13 ani)	
Debutul pubertății, începerea îngrijorării asupra dezvoltării corpului	Problemele majore privind normalitatea maturizării fizice; deseori, îngrijorare asupra stadiului dezvoltării sexuale și preocupare asupra evoluției procesului la egalii de același sex. Începerea masturbării.
Începe extinderea razei sociale dincolo de familie și concentrarea asupra relațiilor cu alți adolescenți	Încurajarea unor responsabilități exterioare doar după consultarea părinților, de ex. vizite la medic, contacte cu consilierii școlii.
Procesul cunoașterii este de obicei concret	Gândirea concretă necesită tratarea celor mai multe situații de sănătate într-un mod simplu, explicit, utilizând instrucțiuni vizuale sau verbale.
ADOLESCENȚA MIJLOCIE (14-16 ani)	
Dezvoltarea puberală se completează de obicei și apare canalizarea sexuală	Explorarea abilității atragerii sexului opus. Începe comportamentul sexual și experimentările (cu același sex și cu sexul opus). Masturbația se amplifică.
Grupurile de adolescenți își formează standarde de comportament, însă unele valori familiale persistă	Grupurile de adolescenți afișează bunăvoința, sprijinul fiind oferit mai curând de alți adolescenți decât de părinți.
Conflicte în privința independenței	Creșterea asumării unor acțiuni independente laolaltă cu continuarea necesității sprijinului părinților și a ghidării; capacitate de a discuta și de a negocia modificarea regulilor; ambivalența din partea adolescentului în discuții și negocieri.
Gândirea începe să fie abstractă	Începerea considerării întregii game de posibilități, cu o slabă capacitate de a le integra în viața reală din cauza imaturității și dezvoltării cognitive incomplete.
ADOLESCENȚA TÂRZIE (17-21 ani)	
Completarea maturizării fizice. Aspectul corpului și definirea sexului sunt bine fixate	Apariția siguranței în relații și decizii privind sexualitatea și preferințele. Relațiile individuale devin mai importante decât cele de grup.
Narcisismul scade; există un proces de dăruire și împărtășire	Creșterea deschiderii în privința problemelor comportamentului.
Idealism	Idealismul poate duce la conflicte cu familia și autoritățile.
Emanciparea este aproape completă	Cu emanciparea, apare creșterea conștientizării asupra consecințelor propriilor acțiuni.
Dezvoltarea gândirii este completă	Majoritatea sunt capabili să înțeleagă toată gama de opțiuni asupra problemelor de sănătate.
Rolul funcțional începe să fie definit	Deseori interes asupra discuțiilor semnificative privind țelurile în viață, deoarece aceasta este funcția principală în acest stadiu.

SURSA: După Shafer și Irwin.

familia și societatea se pot concentra mai curând asupra problemelor morale decât asupra judecăților egocentrice.

Familia poate ajuta adolescentul prin asigurarea unei creșteri progresive a independenței și responsabilităților sale. Adolescenții au nevoie atât de individualitate, cât și de implicare familială și socială pentru a fi facilitată dezvoltarea identității și a competenței raționamentului. Medicul trebuie să sprijine acest proces prin încurajarea adolescentului de a-și face propriile lor programări, prin ajutarea adolescentului bolnav cronic în asumarea mai multor responsabilități în îngrijirea sănătății lui/ei și prin încurajarea părinților în a-și reduce rolul în problemele tratamentului.

Modificările psihologice asociate cu pubertatea *HORMONII ȘI COMPORTAMENTUL* Modificările specifice ale comportamentului sunt asociate cu pubertatea și coordonarea ei. În acest proces au fost implicați androgenii. În timpul vitezei maxime a creșterii (stadiile 3-4), băieții au tendința de a avea mai multe conflicte cu mamele, iar spre sfârșitul pubertății mamele au tendința de a ceda mai mult în fața fiilor lor. Și fetele au tendința de a avea mai multe conflicte cu mamele lor și de a scădea dependența față de tați. Alte activități asociate cu modificările androgenilor sunt legate de comportamentul heterosexual și heterosocial. Băieții la care nivelul de testosteron este în creștere au tendința de a iniția relații sexuale și devin mai nerăbdători, iritabili și agresivi. Nivelul în creștere al androgenilor suprarenali se corelează cu creșterea masturbării și cu comportamentul heterosocial al fetelor.

RITMUL MATURIZĂRII Ritmul pubertății se asociază cu sechele psihologice și de comportament. Maturizarea fizică apărută prea devreme la fete se asociază cu nemulțumirea asupra corpului lor, cu scăderea încrederii în sine și, în general, cu nefericirea. Fetele care se dezvoltă timpuriu suferă, de asemenea, de o lipsă de ajutor de la semenii de aceeași vârstă și încearcă asocierea cu adolescenți mai mari. Fetele care se dezvoltă mai repede încep comportamentul sexual mai devreme decât majoritatea celor de aceeași vârstă, suferă mai devreme crizele de identitate, au mai mare interes pentru independență și luarea de decizii și au tendința de a avea mai multe probleme de comportament și mai puțin interes pentru studiu. La băieți, o maturizare fizică timpurie se asociază, de asemenea, cu inițierea mai devreme a comportamentului sexual, însă întârzierea maturizării se pare că se asociază mai frecvent cu sechele psihologice negative. Băieții cu o întârziere a maturizării au tendința de a avea o imagine negativistă asupra eului și asupra corpului lor și o frecvență mai mare a crizelor de identitate.

Modificările mediului *MEDIUL SOCIAL* Modificările mediului social în a doua decadă a vieții pot afecta starea de sănătate. Familia are tendința de a scădea supravegherea și de a da mai multă libertate în alegerea activităților din timpul liber, uneori existând posibilitatea ca adolescentul să fie angrenat în activități periculoase. Școlile se transformă din școli elementare în medii mai mari, impersonale și nestructurate – gimnaziu, licee și colegii. Mediile de la locurile de muncă asigură o și mai mică supraveghere asupra orientării pe teren a adolescentului. Prin restructurarea în curs de desfășurare a programelor sociale din anii '90 sunt disponibile mai puține programe de educație postșcolară pentru tineri. Creșterea sărăciei a avut un rol negativ asupra stării de sănătate a copiilor și adolescenților.

MEDIUL LEGAL În majoritatea statelor, legea impune consimțământul părinților pentru îngrijirea medicală a copiilor sub 18 ani. În general, implicarea părinților nu este o barieră în asigurarea serviciilor de sănătate, însă problemele mai delicate de sănătate (de ex., comportamentul sexual și utilizarea diferitelor substanțe) pot interfera cu accesul adolescenților la îngrijirea sănătății. „Doctrina minorului matur" permite în general adolescenților să-și asigure îngrijirea independentă a sănătății,

indiferent dacă sunt capabili să înțeleagă riscurile și beneficiile tratamentelor propuse și să-și dea astfel un consimțământ în cunoștință de cauză. În general, există un risc mai mic de susceptibilitate în asigurarea îngrijirii medicale a minorului matur mai mare (14 ani sau peste) dacă îngrijirea este în beneficiul adolescentului sau este o urgență. În multe state adolescenții își pot asigura îngrijirea medicală fără a fi necesar acordul părinților în probleme mai delicate precum bolile transmise sexual, contracepția, sarcina, utilizarea de substanțe și unele probleme mentale de sănătate. Adolescenții pot fi de asemenea tratați fără necesitatea acordului părinților în condiții de urgență, când o întârziere a tratamentului poate afecta starea pacienților. Minorii emancipați (adolescenți care trăiesc departe de casă, nu mai sunt sub controlul părinților, se întrețin singuri, sunt căsătoriți sau fac parte din serviciile medicale) pot de asemenea consimți asupra propriei lor îngrijiri a sănătății.

MORBIDITATEA ȘI MORTALITATEA

Conceptul conform căruia adolescența este perioada cea mai sănătoasă din timpul vieții se bazează pe determinarea mortalității și morbidității, care nu includ aprecierea funcțională a stării de sănătate sau efectele comportamentului inițiat în timpul adolescenței asupra mortalității și morbidității adultului.

MORTALITATEA Ratele mortalității sunt scăzute, însă, din 1985 s-a observat o creștere a mortalității adolescenților și adulților tineri. Mortalitatea (la 100.000) crește de la 26, între10 și 14 ani, la 88, între 15 și 19 ani și la 110, între 20 și 24 ani. Mortalitatea adolescenților este determinată în special de violență, mai ales accidente de circulație, omucideri și sinucideri. În 1990, accidentele responsabile pentru majoritatea deceselor între 10 și 24 ani și ratele de mortalitate au fost de două ori mai mari pentru bărbați decât pentru femei. Cauzele de deces diferă în funcție de grupurile etnice și rasiale: la bărbații negri între 15 și 19 ani rata omuciderilor este de nouă ori mai mare, iar speranța de viață este cea mai mică în comparație cu toți adolescenții. În schimb, adolescenții albi de sex masculin prezintă rate mai mari ale sinuciderilor și accidentelor de circulație. Rănile provocate neintenționat sunt responsabile pentru mai mult de jumătate din decesele din decada a doua de viață. Comportamentul riscant la volan este responsabil pentru jumătate din accidentele fatale, conducătorii adolescenți și adulții tineri (15-24 ani) având cele mai mari rate de accidente de circulație. De asemenea, alcoolul este implicat în alte accidente fatale, cum ar fi cele de bicicletă, navigație, skateboard sau înot. Sinuciderile sunt responsabile pentru 13% din decesele între 15 și 24 ani. La bărbații americani nativi rata de sinucideri este mai mare, iar la adolescenții negri rata este mai mică. Între 15 și 24 de ani sinuciderea este responsabilă pentru 14% dintre decese. Omuciderile reprezintă cauza principală de deces la adolescenții negri de sex masculin și la tinerii adulți negri, fiind responsabile pentru 58 și, respectiv, 54% din decese. Adolescenții din marile metropole sunt mai frecvent victimele omuciderilor. Bolile cardiovasculare sunt responsabile pentru 1,4-4,1 decese, iar bolile maligne pentru 3,1-5,5 decese la 100.000 persoane între 10 și 24 ani.

MORBIDITATEA Morbiditatea în timpul adolescenței se datorează în principal abuzului de substanțe, activității sexuale și accidentelor. Alte cauze sunt problemele de sănătate mentală și cele asociate cu modificările scheletului și aparatului de reproducere.

Scheletul (vezi și capitolul 329) Creșterea rapidă a oaselor lungi și osificarea epifizelor sunt asociate cu afecțiuni ortopedice severe. Deplasarea epifizei capului femural apare în special în timpul exploziei creșterii rapide și este mai frecventă la obezi. Boala Osgood-Schlatter (osteocondroza tuberozității tibiale) și scolioza idiopatică sunt afecțiuni ale adolescenței, iar nivelul maxim al afecțiunilor neoplazice de origine osoasă se atinge în adolescență. De asemenea, în timpul adolescenței sunt frecvente fracturile datorate accidentelor.

Problemele de sănătate ale aparatului reproducător feminin Problemele de sănătate ale aparatului reproducător sunt o cauză frecventă de morbiditate la femeile tinere.

Ciclurile anovulatorii (vezi și capitolul 337) Sângerarea uterină disfuncțională (SUD) este caracterizată prin menstre dureroase, neregulate și frecvente. SUD primară este determinată de ciclurile anovulatorii, adică de oscilațiile nivelului de estrogen, care aplatizează curba caracteristică a hormonului luteinizant și, în consecință, dezvoltarea corpului luteal, producția de progesteron și maturarea endometrului necesară pentru un ciclu matur. Fără progesteron, peretele endometrial devine mai subțire și mai fragil, determinând o exfoliere intermitentă și neregulată și frecvent o sângerare menstruală excesivă. Diagnosticul diferențial cuprinde sarcina, stressul, modificările rapide ale greutății corporale, boli cronice, abuzul de droguri, tulburările de coagulare, precum și disfuncții ale vaginului, colului uterin, uterului și ovarelor. Ciclurile anovulatorii pot persista timp de 5 ani după menarhă.

Dismenoreea Dismenoreea, atât cea primară, cât și cea secundară, este o problemă majoră a adolescentelor după menarhă și o cauză majoră a absenteismului școlar. Dismenoreea primară este determinată de contracțiile miometrului, stimulate de prostaglandină, în timpul ciclurilor ovulatorii. Dismenoreea secundară se asociază cu infecțiile pelviene, sarcinile intrauterine sau extrauterine, dispozitivele intrauterine și anomaliile congenitale. Dismenoreea primară se tratează prin supresia producției de prostaglandine și/sau inhibarea ovulației. Dacă pacientele nu răspund la contraceptivele orale și la inhibitorii prostaglandinei, sunt necesare alte investigații.

Bolile transmise sexual (BTS) (vezi și capitolul 129) Adolescenții activi sexual au cea mai are rată de boli transmise sexual dintre toate grupele de vârstă din Statele Unite. Complicațiile cuprind neoplasmele cervicale intraepiteliale, afecțiunile inflamatorii pelviene, sarcinile ectopice, infertilitatea, cancerele genitale, infecții neonatale și SIDA. În iunie 1995 au fost diagnosticate 2184 cazuri de SIDA la adolescenți între 13 și 19 ani și 17745 cazuri la cei între 20 și 24 ani. Extensia prevalenței infecției cu HIV la adolescenți nu este cunoscută. Când se diagnostichează o BTS, medicul trebuie să cerceteze și existența altora.

Problemele de sănătate ale aparatului reproducător masculin (vezi și capitolul 336) Tumorile testiculare și varicocelul pot deveni evidente în timpul pubertății și sunt de obicei descoperite la un examen clinic de rutină. Intervențiile chirurgicale pot fi indicate pentru creșterea fertilității și în următoarele situații: disconfort genital, scăderea volumului testicular, anomalii la analiza spermei sau eliberarea anormală a hormonului luteinizant la testul de stimulare hormonală. Cancerul testicular este rar la adolescenți, însă educația tinerilor adulți pentru a realiza singuri examinarea testiculelor poate crește rata de identificare timpurie a tumorilor.

COMPORTAMENTE DE RISC

UTILIZAREA ȘI ABUZUL DE SUBSTANȚE TOXICE

Din 1991 a avut loc o inversare a caracterului descendent al consumului de substanțe toxice, apărut în anii ’80. Această creștere a abuzului de substanțe toxice a fost însoțită de o scădere a percepției răului generat de un asemenea comportament. În 1994, 45,6% dintre elevii claselor mai mari din licee au folosit ilicit asemenea substanțe la un moment dat. Ratele de utilizare a LSD-ului și heroinei printre elevii claselor mari de liceu au crescut la 10,5 și respectiv 1,2, iar 3% dintre acești elevi au consumat cocaină cu grad înalt de purificare. Consumul de tutun și alcool a atins 87% și respectiv 62%

printre elevii claselor mari de liceu în anul 1994. Consumul excesiv de alcool (consumarea a cel puțin cinci băuturi la rând, cel puțin o dată, în ultimele două săptămâni) a fost de 31% printre elevii din clasele mari de liceu și de 40% printre studenți. Abuzul de substanțe toxice în adolescență are consecințe negative majore asupra sănătății la adulți, incluzând obișnuința. Se observă o utilizare mai mare a tutunului de către fete, în timp ce consumul de alcool este mai mare la băieți. Aproximativ 19% dintre adolescenți termină liceul ca fumători, iar 21% dintre adulții tineri sunt fumători constanți. Scăderea ratei de fumător de țigarete în rândul băieților poate fi determinată de o creștere a folosirii tutunului prizat sau mestecat.

Sondajele de opinie pot subestima adevărata prevalență a consumului de substanțe toxice, însă este clar că tipul de substanță utilizat diferă cu regiunea, vârsta, sexul și grupul etnic. Consumul de substanțe toxice crește de obicei cu vârsta. Adolescenții indieni americani au cele mai mari rate de prevalență a fumatului, consumului de alcool și a majorității drogurilor, urmați de albi, hispanici, afro-americani și americani de origine asiatică.

LEZIUNI NEINTENȚIONATE Accidentele, în special cele de circulație, sunt responsabile pentru mai mult de jumătate din decesele adolescenților, iar spitalizarea accidentaților este responsabilă pentru cel mai mare număr de zile de spitalizare. Consumul de alcool, viteza excesivă și comportamentul nechibzuit joacă un rol important în aceste accidente și în accidentele de bicicletă, skateboard, înot și navigație. Raportul accidentelor la bărbați și femei este de 2 la 1 în toate tipurile de accidente.

COMPORTAMENTUL SEXUAL În prezent, adolescenții își încep mai devreme viața sexuală decât cei din generațiile anterioare. La vârsta de 15 ani, 26% din fetele și băieții albi, 24% din fetele negre și 69% din băieții negrii își încep viața sexuală. Aceste cifre cresc la vârsta de 19 ani, la 76% din fetele albe, 85% din băieții albi, 83% din fetele negre și 96% din băieții negri. Adolescentele albe au mai multe relații sexuale și mai mulți parteneri decât cele de culoare, de aceeași vârstă. Adolescentele la care menarha apare mai devreme își încep viața sexuală mai devreme decât cele cu o menarhă tardivă. Adolescenții care își încep viața sexuală mai devreme au tendința de a avea mai mulți parteneri sexuali și sunt mai expuși la boli transmise sexual sau la sarcini. Mai puțin de jumătate din adolescenții cu activitate sexuală utilizează prezervative. Ratele raportate de acte sexuale anale heterosexuale neprotejate sunt între 12% și 26%. Nu sunt disponibile date clare despre homosexualitatea în timpul adolescenței, însă rata poate fi aproximată între 5 și 10%. Datele retrospective obținute de la adulții homosexuali sau bisexuali indică faptul că aceștia și-au început activitatea sexuală cu parteneri de același sex în jurul vârstei de 16 ani.

Rata totală a nașterilor a scăzut în ultimul deceniu; totuși, numărul de nașteri la adolescente nemăritate a crescut. În plus, există o estimare de 412.275 avorturi la adolescente în 1992. Rata sarcinilor, a nașterilor și a avorturilor diferă în funcție de rasă și apartenență etnică.

VARIAȚIA COINCIDENTĂ A COMPORTAMENTELOR DE RISC Practicare unui comportament de risc este asociată cu o probabilitate mai mare de inițiere a altuia în viitorul apropiat. Asocierea dintre abuzul de alcool și accidente este bine stabilită. Alte activități care predispun la accidente sunt șofatul nechibzuit și neutilizarea centurilor de siguranță și a căștilor de protecție.

Cea mai puternică legătură se realizează între abuzul de substanțe toxice, activitatea sexuală și delincvență. Riscul major pentru începerea fumatului, consumului de alcool sau marijuana este în jurul vârstei de 20 de ani, iar pentru substanțele ilegale, în jurul vârstei de 21 ani. La adulții tineri care nu au folosit aceste substanțe, probabilitatea de a le utiliza mai târziu este mică. În timpul adolescenței timpurii și medii, utilizarea unor substanțe mai slabe predispune la utilizarea mai târziu a unor substanțe mai periculoase. Consumul de alcool precedă utilizarea de marijuana, iar consumul de marijuana precedă utilizarea altor substanțe ilegale (psihedelice, cocaină, heroină și stimulente neprescrise, sedative și tranchilizante). La fete, consumul de țigarete este predictibil pentru utilizarea ulterioară a diferitelor substanțe. Influența consumului de alcool și a fumatului asupra utilizării ulterioare a marijuanei nu are legătură cu vârsta. În adolescența timpurie este mai probabil consumul de marijuana decât al altor substanțe ilegale. Consumul de substanțe toxice se corelează, de asemenea, cu delincvența, debutul timpuriu al vieți sexuale, utilizarea inadecvată a contraceptivelor, comportament violent, sinucidere și omucidere.

PROBLEME PRIVIND SĂNĂTATEA MENTALĂ

Aproximativ 10% dintre adolescenți au simptomele unei suferințe psihologice. Afecțiunile psihice care pot începe în copilărie sunt tulburările anxioase și de panică, tulburări de personalitate, schizofrenia, sinuciderea și tulburările de alimentație. Cele trei probleme majore cu care se confruntă medicul în cazul adolescenților sunt suicidul, depresia și tulburările de alimentație.

SUICIDUL Sinuciderea este a patra cauză de deces în adolescența timpurie (10-14 ani) și a treia cauză de deces în adolescența târzie și la adulții tineri. Cea mai mare creștere a ratei de sinucideri din 1970 a fost la bărbați cu vârste cuprinse între 15 și 24 ani. Sinuciderea are o frecvență relativ scăzută înainte de pubertate și crește după vârsta de 16 ani, cu frecvența maximă între 18 și 24 ani, în special la adolescenții mari și la adulții tineri albi și indieni americani de sex masculin. Relația dintre sexul masculin și abuzul de substanțe toxice și tulburările de comportament poate fi responsabilă pentru această predominanță. Pentru fiecare sinucidere reușită pot exista între 20 și 50 încercări de suicid, cu preponderență la femei. Diferențele între sinuciderile reușite și încercările de suicid între sexe pot fi determinate de metodele diferite utilizate. Metodele de sinucidere cuprind armele de foc, spânzurarea și săriturile de la înălțime. Ingestia de medicamente, rareori fatală, este cea mai frecventă metodă de sinucidere încercată de adolescenți.

Etiologia suicidului Factorii comuni prezenți la adolescenții care încearcă să se sinucidă sunt un istoric de sinucideri în cadrul membrilor familiei, abuzul de alcool și droguri, tulburări de atenție, tulburări de comportament, afecțiuni depresive, stările anxioase și cunoașterea cuiva care a încercat sau s-a sinucis. Factorii precipitanți sunt stressul acut, probleme cu legea, probleme la școală, precum copiatul sau absenteismul, abuzul de substanțe toxice, sarcina sau frica de sarcină, ipohondria, izolarea socială și anxietatea. La unele fete poate fi determinat și de dorința de perfecțiune și frica de insuccese școlare (la o inteligență medie) sau modificările de mediu. Multe victime ale suicidului sunt în stare de beție în momentul decesului.

Recunoașterea adolescenților cu risc de suicid Recunoașterea adolescenților cu risc de suicid poate fi dificilă. Cel mai frecvent factor psihiatric remarcat în suicidul adolescenților este depresia manifestată prin simțământul lipsei de speranță, subapreciere, disperare și simptome somatice. La adolescenții tineri, echivalentele depresiei, legate de probleme școlare și comportamentul teatral, pot cuprinde probleme legale. Adolescenții tineri pot avea, de asemenea, dificultăți în caracterizarea sentimentelor lor. La adolescenții mai mari, este frecvent abuzul de substanțe toxice. Adolescenții răniți trebuie chestionați asupra cauzelor leziunilor, pentru a exclude comportamentul suicidar. Adolescenții cu istoric familial de sinucideri, cu

istoric de afecțiuni psihice sau cu un istoric de comportament suicidar trebuie investigați pentru determinarea riscului de suicid. Un adolescent cu depresie care plănuiește suicidul întâmpină de obicei cu bunăvoință oportunitatea de a-și comunica sentimentele.

Odată ce adolescentul cu risc suicidar a fost identificat, este necesară o evaluare amănunțită pentru a se aprecia problema. O abordare cuprinzătoare trebuie să includă evaluarea adolescentului, familiei și a familiei laolaltă cu adolescentul. Confidențialitatea nu este importantă în fața potențialului suicidar și părinții și/sau tutorele trebuie să fie informați imediat asupra comportamentului suicidar. Intenția suicidară este la fel de importantă ca și letalitatea metodei. Mulți adolescenți au puține cunoștințe despre letalitate. Evaluarea trebuie canalizată asupra tulburărilor sănătății mentale din familie, asupra istoricului de tulburări ale sănătății mentale ale adolescentului, asupra existenței abuzurilor sexuale și asupra comportamentului sexual, incluzând homosexualitatea, deoarece adolescenții homosexuali par a avea un risc mai mare de suicid. Toți adolescenții cu risc de suicid trebuie evaluați de către un psihiatru cât mai curând posibil.

În urgențe, medicul trebuie să decidă dacă este necesară internarea sau tratamentul ambulator. Dacă este necesar un tratament imediat, consultul psihiatric se efectuează atunci când pacientul este stabil din punct de vedere medical. Dacă pacientul este stabil din punct de vedere medical, medicul trebuie să decidă dacă el sau ea prezintă un risc suicidar continuu. Unele programe recomandă spitalizarea tuturor adolescenților cu tentative de suicid, spitalizarea fiind totdeauna recomandată pentru următorii pacienți: (1) cei care încă intenționează să se sinucidă; (2) cei cu tentative precedente de suicid; (3) toți bărbații; (4) toți pacienții cu depresie severă; (5) cei afectați de abuz de substanțe toxice; (6) cei a căror tentativă a fost realizată printr-o metodă letală (de ex., cu arme de foc, spânzurare sau săritură de la înălțime) și (7) cei care nu au un mediu de susținere psihică acasă.

Când pacientul este externat, medicul trebuie să monitorizeze complianța programului de tratament psihiatric și să chestioneze familia asupra existenței armelor de foc la domiciliu. Adolescenții cu depresii sau cu tentative de suicid sunt dificil de angrenat în programe de tratament și o programare periodică la medicul de familie este cea mai bună metodă pentru monitorizarea complianței. Dacă adolescentul nu se prezintă la o programare, medicul trebuie să telefoneze și să îl reprogrameze.

Depresia (vezi și capitolul 385) Depresia este cea mai frecventă manifestare la pacienții cu tentative de suicid. Prevalența tulburărilor depresive majore în adolescență este de 4-6%, cu o ușoară preponderență a femeilor față de bărbați. Criteriile de diagnostic ale depresiei în timpul adolescenței sunt aceleași ca la adult (tabelul 8-5) și includ modificări ale dispoziției și relațiilor, ale funcționalității cognitive și a organismului. Echivalentele depresiei la adolescenți sunt ipohondria, abuzul de substanțe toxice, scăderea activității școlare, probleme cu legea și conflictele familiale majore.

TULBURĂRI DE ALIMENTAȚIE (vezi și capitolul 76) Tulburările alimentației au în general debutul în perioada de adolescență postpuberală, adolescenții putând îndeplini criteriile DSM-IV pentru anorexia nervoasă sau bulimia nervoasă înainte de încheierea pubertății (tabelele 76-1 și 76-2). Adolescenții cu tulburări subclinice ale alimentației pot necesita același tratament cu cei care au afecțiuni complet manifeste. Deoarece modalitatea de alimentație a multor adolescenți pare anormală, adolescentele au frecvent nemulțumiri privind greutatea și forma corpului, iar unele se tem de creșterea în greutate, aceste sentimente și temeri sunt extreme la adolescenții cu tulburări de alimentație.

Tabelul 8-5

Criteriile DSM-III-R pentru diagnosticul depresiei majore

Diagnosticarea necesită existența simptomelor 1 și 2 sau cel puțin asocierea a minim patru alte simptome pentru o perioadă de minim 2 săptămâni:

1 Dispoziție depresivă sau iritabilă
2 Scăderea interesului sau a plăcerii
3 Scădere sau creștere în greutate
4 Insomnie sau hipersomnie
5 Agitație sau retard psihomotor
6 Astenie sau pierderea energiei
7 Sentimente de inutilitate sau de vinovăție excesivă
8 Scăderea concentrării sau indecizie
9 Gânduri despre moarte, ideație suicidară sau tentative de suicid

SURSA: După American Psychiatric Association, p 217.

EXAMINAREA CLINICĂ A ADOLESCENTULUI

CHESTIONAREA PRELIMINARĂ Stabilirea unei relații eficiente doctor-pacient cu adolescentul este o încercare delicată pentru medicul care-și desfășoară de obicei activitatea cu adulții. Chestionarea preliminară a adolescentului și familiei ajută la definirea relației dintre medic și viitorul adult. Datorită delicateței problemelor abordate și regiunilor examinate este necesară chestionarea și examinarea privată a adolescentului, fiind util ca pacientul să pună propriile întrebări, incluzând inițierea programărilor viitoare. Trebuie discutate probleme privind adolescența normală și necesitatea continuă ca unele decizii să fie luate cu sprijinul și sfatul familiei. Trebuie clarificate mecanismele de plată și responsabilitatea pentru plata onorariului. În timpul acestei chestionări, medicul trebuie să se informeze despre precedenta formă de îngrijire a adolescentului și să ceară autorizația de a contacta precedentul medic.

CONFIDENȚIALITATEA Pentru orice relație doctor-pacient, confidențialitatea este fundamentală. Toți adolescenții au nevoie să poată discuta deschis, cinstit și confidențial despre orice subiect cu medicul, iar medicul trebuie să dea asigurări asupra naturii confidențiale a informației. Înainte de problemele legate de viața sexuală sau de utilizarea substanțelor toxice poate fi de ajutor reafirmarea naturii confidențiale a discuțiilor. În cazul comportamentele sau afecțiunile ce amenință viața (de ex. comportamentul suicidar sau tratamentul bolilor cronice) medicul are în general dreptul de a interveni incluzând implicarea unui părinte, tutore sau adult care întreține adolescentul în asistarea tratamentului.

OBȚINEREA ANAMNEZEI Efectuarea anamnezei trebuie să se ghideze după stadiul de dezvoltare al pacientului (tabelul 8-4). Adolescentul poate să nu-și dezvăluie temerile de la început, până când nu se stabilește o relație sigură și confidențială. Screeningul general trebuie realizat cu privire la comportamentele adolescenței cu afectare majoră a sănătății, cuprinzând activitatea sexuală, consumul de substanțe toxice, condusul, depresia și echivalentele ei și modificările dietei, sugestive pentru o tulburare a alimentației. Trebuie realizată distincția între comportamentele temporare cu risc, chiar dacă sunt periculoase, de cele patologice. Acest raționament necesită aprecierea efectelor comportamentelor de risc asupra stării de sănătate și motivația pentru realizarea lor și determinarea afectării dezvoltării psihosociale. Figura 8-3 rezumă factorii biopsihosociali și de mediu care cresc vulnerabilitatea pentru inițierea comportamentelor cu risc. Sexul masculin, atitudinea pozitivă în privința comportamentelor de risc, lipsa supravegherii părinților, contacte cu semeni cu comportament cu risc și schimbarea școlilor se asociază cu creșterea propensiunii pentru comportamentele cu risc. Medicul trebuie să chestioneze în mod specific comportamentele de risc individuale, incluzând frecvența și intensitatea lor. Un obicei poate servi ca semnal de alarmă pentru un alt comportament de risc. De exemplu,

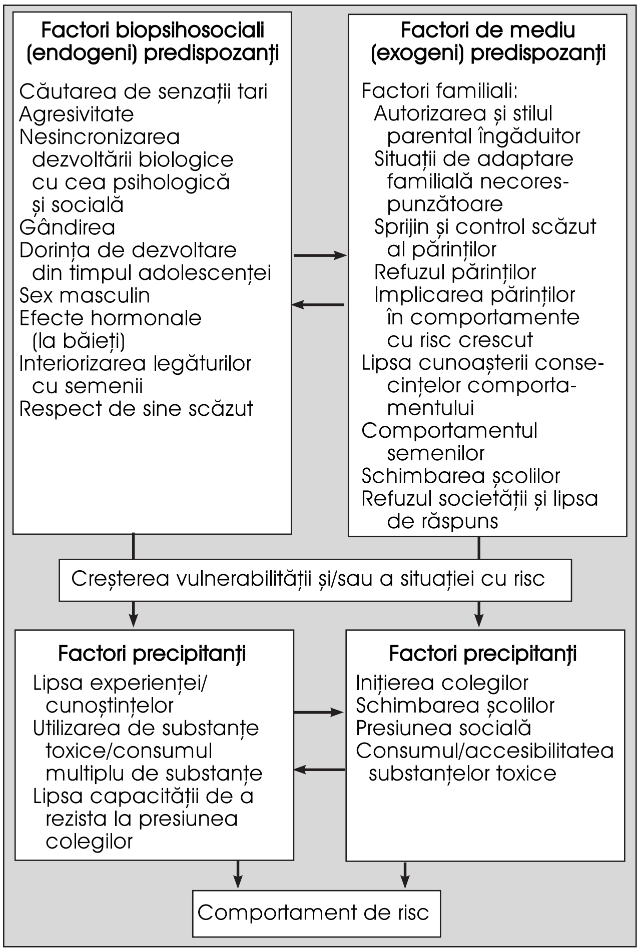


FIGURA 8-3 Principalii factori implicați în comportamentele cu risc (Adaptat după Irwin și Millstein.)

abuzul timpuriu de substanțe toxice se corelează cu un debut precoce al vieții sexuale. Ghidurile medicale s-au dezvoltat în vederea ajutării medicului în screeningul adolescenților cu risc și includ *Viitor luminos* (Green 1995) și *Ghid pentru asistarea preventivă a adolescentului* (Elster and Kuznets, 1994) (vezi „Bibliografia“).

În mod frecvent, adolescenții nu vor să recunoască unele comportamente de risc curente, iar medicul poate să pună întrebări legate de comportamentele în general cu risc, precum și de cele ale prietenilor. Semnele fizice și simptomele asociate cu comportamentele cu risc sunt similare cu semnele și simptomele pacienților adulți, însă consecințele comportamentelor cu risc pot avea un efect mai puternic asupra adolescenților, cum ar fi conflicte familiale mai frecvente, scăderea performanțelor școlare, realizarea unor relații și activități greșite cu semenii și modificări ale activităților extrașcolare.

Istoricul imunizării trebuie să fie revăzut. Adolescenții imunizați anterior, care au primit serii complete de vaccinuri înaintea vârstei de 5 ani, trebuie să fie vaccinați a doua oară doar pentru pojar sau pentru pojar, oreion și rubeolă. Adolescenții care nu au fost niciodată imunizați și cei la care istoricul imunizărilor nu este disponibil trebuie să primească serii primare alcătuite din trei doze de imunizare pentru tetanos, difterie și poliomielită și două doze pentru pojar, oreion, rubeolă și hepatita B. Vaccinul antihepatită A trebuie administrat la adolescenții cu activitate sexuală.

Examenul clinic și investigațiile de laborator se ghidează după simptomele generale și stigmatul fizic asociat comportamentelor cu risc.

BIBLIOGRAFIE

Adams LB, Shafer MA: Early manifestations of eating disorders in adolescents: Defining those at risk. J Nutr Ed 20:307, 1988

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC, The American Psychiatric Association, 1994

Bachman JAG et al: Racial/ethnic differences in smoking, drinking and illicit drug use among American high school seniors, 1976-89. Am J Public Health 81:372, 1991

Blumenthal SJ, Kupfer DJ: *Suicide over the Life Cycle*. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1990

Centers for Disease Control: *HIV/AIDS Surveillance Report, 1995*, 7(No. 1). Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention. 1995

Centers for Disease Control: Premarital sexual experience among adolescent women–United States, 1970-1988. MMWR 39:929, 1991

Copeland KC et al: Assessment of pubertal development. Ross Laboratories PREP series. Columbus, Ross Laboratories, 1986

Daniel WA: Growth at adolescence: Clinical correlates. Semin Adolesc Med 1:15, 1985

Elster AB, Kuznets NJ: AMA Guidelines for Adolescent Preventive Services (GAPS): Recommendations and Rationale. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994

English A: Treating adolescents: Legal and ethical considerations. Med Clin North Am 74:1097, 1990

Feldman SS, Elliott GR: *At the Threshold: The Developing Adolescent*. Cambridge, Harvard University, 1990

Friedman SB et al (eds): *Comprehensive Adolescent Health Care*. St. Louis, Quality Medical Publishing, 1992

Green M: Bright Futures. Arlington, VA, National Center for Education in Maternal and Child Health, 1995

Greulich WW, Pyle SI: *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist*, 2d ed. Stanford, Stanford University, 1959

Irwin CE Jr: The theoretical concept of at-risk adolescents. Adolesc Med: State Art Rev 1:1, 1990

Irwin CE Jr, Millstein SG: Biopsychosocial correlates of risk taking behavior during adolescence: Can the physician intervene? J Adolesc Health Care 7:82S, 1986

Irwin CE Jr, Shafer MA: Adolescent sexuality: Negative outcomes of a normative behavior, in *Adolescents at Risk: Medical and Social Perspectives*, DE Rogers, E Ginzberg (eds). Boulder, Westview Press, 1992, pp 35-79

Johnston LD et al: *National Survey Results on Drug Use from the Monitoring the Future Study, 1975-94*. Vol 1, *Secondary Students*. Rockville, MD, NIH Publication No. 95-4026, 1995

Kass EJ: Adolescent varicocele: Current concepts. Semin Urol 6:140, 1988

Marshall W, Tanner JM: Variation in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child 45:13, 1970

Marshall W, Tanner JM: Variation in the pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 44:291, 1969

McAnarney ER et al: *Textbook of Adolescent Medicine*. Philadelphia, Saunders, 1992

Millstein SG et al: Health risk behaviors among young adolescents. Pediatrics 89:422, 1992

Millstein SG et al: *Promoting the Health of Adolescents* . New York, Oxford University, 1994

National Center for Health Statistics: *Vital Statistics of the United States, 1990*, vol 2, *Mortality, part A*. DHHS publication no (PHS) 95-1101, 1994, pp 14-39

Newacheck PW et al: Health insurance coverage of adolescents: A current profile and assessment of trends. Pediatrics 90:589, 1992

Nottelmann ED et al: Developmental processes in early adolescence: Relations between adolescent adjustment problems and chronologic age, pubertal stage and puberty-related hormones. J Pediatr 110:473, 1987

Shafer MAB, Irwin CE Jr: The adolescent patient, in *Rudolph's Pediatrics*, 20th ed, A Rudolph (ed). Norwalk, Appleton and Lange, 1995

Shaffer D et al: Preventing teenage suicide: A critical review. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 27:675, 1988

Singer MI et al: *Handbook for Screening Adolescents at Psychosocial Risk*. New York, Lexington Books, 1993

Styne D, Grumbach MM: Disorders of puberty in males and females, in *Reproductive Endocrinology*, SS Yen, RB Jaffee (eds). Philadelphia, Saunders, 1991, pp 511-54

Substance Abuse and Mental Health Services Administration, US DHHS: *Preliminary Estimates from the 1993 National Household Survey on Drug Abuse*, 1993

Tanner JM, Davies PSW: Clinical longitudinal standards for height and weight velocity for North American Children. J Pediatr 107:317, 1985

UDRY JR: Biological predispositions and social control in adolescent sexual behavior. Am Soc Rev 53:709, 1988
US DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (PHS), DIVISION OF STD PREVENTION: *Sexually Transmitted Disease Surveillance, 1994*. Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention, 1995
US OFFICE OF TECHNOLOGY ASSESSMENT: *Adolescent Health*, vol III, *Crosscutting Issues in the Delivery of Health and Related Services*, OTA-H-467, Washington, DC, 1991
US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE: *Guide to Clinical Preventive Services: An Assessment of the Effectiveness of 169 Interventions*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989

9

Neil M. Resnick

MEDICINA GERIATRICĂ

Dintre toți oamenii care au trăit de-a lungul timpului până la vârsta de 65 de ani, mai mult de jumătate sunt acum în viață. Această statistică are implicații demografice și economice importante, iar impactul său asupra îngrijirii medicale este de asemenea important.

BIOLOGIA ÎMBĂTRÂNIRII

Au fost descrise numeroase afectări moleculare concomitente în cadrul îmbătrânirii. De exemplu, este prezentă o creștere a anomaliilor structurale cromozomiale, legarea încrucișată a ADN-ului și frecvente rupturi ale unui singur capăt, o scădere a metilării ADN-ului și o pierdere a secvențelor telomerice a ADN. Structura principală a proteinelor este nealterată, dar modificările posttranslaționale, cum ar fi deamidarea, oxidarea, legarea încrucișată și glicozilarea neenzimatică sunt crescute. Structurile mitocondriale nu sunt deteriorate peste tot.

Totuși, modificările biologice sunt mai evidente decât mecanismele care le mediază. De fapt, deși fenotipul senescent pare a fi ubicuitar, biologii nu sunt de acord cu faptul că nu există nici o diferență între senescența apărută la nivelul societăților civilizate și cea care apare la nivelul tuturor speciilor. Există o mică gândire evoluționistă pentru un proces care se întâmplă după ce reproducerea este completă, în special pentru cel asociat cu o evoluție atât de lungă și complexă. În natură, senescența este cea mai notabilă prin absența ei; aproape toate animalele mor prin atacul altor animale, boală sau evenimente din mediul înconjurător, mai degrabă decât prin îmbătrânire. Argumentul pentru care specii diferite au o durată diferită de supraviețuire poate fi explicat fără a invoca un proces specific de îmbătrânire: pe când creșterea și dezvoltarea se bazează pe date genetice, îmbătrânirea poate reflecta mai degrabă acumularea de diverse injurii, decât un mecanism specific.

Dacă îmbătrânirea există ca proces distinct, este vorba de un consens al faptului că mecanismele sunt mai degrabă multifactoriale și specifice fiecărei specii, dacă nu chiar specifice organelor și celulelor, făcând ca puținătatea datelor disponibile în cazul oamenilor să devină în mod particular problematică. Ca rezultat, există tot atât de multe teorii despre îmbătrânire, cât sunt și investigatorii. Cele mai multe teorii se suprapun sau nu se exclud reciproc, dar nici una nu este compatibilă perfect cu lipsa de date. Privite ca un grup, teoriile pot fi împărțite în două mari categorii, unele bazate pe atribuirea unui program genetic, iar altele pe injurii progresive și întâmplătoare ale unor sisteme homeostatice. Printre teoriile genetice, „antagonismul pleiotropic" este singura viabilă și compatibilă cu selecția evoluționistă limitată prezentă după completarea reproducerii. Propusă în urmă cu 35 de ani și încă neinvestigată complet, teoria sugerează faptul că îmbătrânirea poate fi determinată prin efecte vătămătoare și întârziate asupra genelor care sunt păstrate din cauza efectelor lor benefice, anterioare, asupra reproducerii. Teoriile „injuriei la întâmplare" se bazează pe posibilitatea că balanța dintre injuria continuă și repararea ei este stricată. Teoriile diferă în funcție de locurile care sunt afectate mai mult (de exemplu, prin radicali liberi, oxidare și glicozilare) față de o reparare cu defect și în funcție de mecanismele care ar putea media pe fiecare dintre ele. Deși asemenea teorii sunt atractive, rămâne neclar dacă anomaliile descrise sunt cauza sau rezultatul senectuții.

Multe mecanisme postulate anterior în medierea îmbătrânirii nu au fost excluse, inclusiv teoria mutației somatice (în care îmbătrânirea ar rezulta prin mutații spontane cumulative), teoria greșelii catastrofale (în care îmbătrânirea se reproduce prin greșeli în sinteza proteinelor critice pentru sinteza materialului genetic sau a mecanismului de sintetizare a proteinelor) și teoria mutagenezei intrinseci (în care îmbătrânirea este rezultatul unor rearanjări continue ale ADN-ului intrinsec).

Conform datelor, singura intervenție cunoscută a întârzia îmbătrânirea este restricția calorică. Efectul ei salutar a fost documentat la mai multe specii, de la organismele unicelulare, la rozătoare. La rozătoare nu este crescută numai durata medie de supraviețuire și vârsta maximă, dar este întârziat și debutul unor boli asociate tipic cu vârsta înaintată, ca și deteriorarea simptomelor fiziologice (de exemplu, răspunsul imun, metabolismul glucozei, atrofia musculară). Mecanismul nu este încă determinat, dar este specific pentru restricția calorică mai degrabă decât pentru reducerea oricărui component din dietă (de exemplu, aportul de lipide) sau suplimentarea cu vitamine și antioxidante. Din păcate, date adecvate de la primate nu sunt încă disponibile, iar impactul restricției calorice la oameni nu este încă cunoscut.

PRINCIPIILE MEDICINEI GERIATRICE

În ciuda controversei biologice, din punct de vedere fiziologic, procesul de îmbătrânire poate fi descris ca scăderea progresivă a rezervei homeostatice a fiecărui organ. Această scădere, deseori denumită *homeostenoză*, este evidentă din a treia decadă și este graduală și progresivă, deși rata acestei descreșteri variază. Declinul fiecărui organ (tabelul 9-1) pare a fi independent de modificările celorlalte organe și este influențat de dietă, mediu și obiceiurile personale, ca și de factorii genetici.

Din aceste fapte se deduc câteva principii importante: (1) Indivizii se modifică odată cu înaintarea în vârstă, eliminând astfel orice stereotip al îmbătrânirii; (2) o scădere *rapidă* în funcționarea oricărui sistem se datorează întotdeauna unei afecțiuni și nu „procesului normal de îmbătrânire"; (3) „procesul normal de îmbătrânire" poate fi atenuat prin modificarea factorilor de risc (de ex., creșterea tensiunii arteriale, fumatul, stilul de viață sedentar); (4) „vârstnicul sănătos" nu este un oximoron. *De fapt, în absența vreunei afecțiuni, scăderea rezervei homeostatice nu determină simptome, impunând doar câteva restricții ale activității zilnice indiferent de vârstă.*

Aprecierea acestor fapte poate face mai ușor de înțeles creșterea semnificativă a speranței de viață. Speranța medie de viață este acum de 17 ani la vârsta de 65 ani, 11 ani la vârsta de 75 ani, 6 ani la vârsta de 85 ani, 4 ani la vârsta de 90 ani și 2 ani la vârsta de 100 ani. Mai mult, volumul acestor ani este caracterizat prin lipsa unei deteriorări semnificative (tabelul 8-2), doar la 35% din populația de peste 85 ani existând incapacitatea efectuării activităților zilnice și doar 20% având nevoie de îngrijire la domiciliu. Totuși, vârstele înaintate sunt mai expuse la diferite afecțiuni, incapacități și la efectele adverse ale medicamentelor, care, asociate cu scăderea rezervelor fiziologice, fac persoanele vârstnice mai vulnerabile la factorii de mediu, patologici și farmacologici.

Următoarele concepte stau la baza a ceea ce a rămas din acest capitol:

1. Debutul unei noi afecțiuni la vârste înaintate (definite de obicei ca vârste peste 75-80 ani) afectează în general un organ mult mai vulnerabil, prin modificări anterioare fiziologice și patologice. Deoarece acest organ diferă deseori de organul afectat mai nou de boală, modul de prezentare a bolilor la vârstnici este adesea atipic. De exemplu, mai puțin de 25% dintre pacienții vârstnici cu hipertiroidism se prezintă cu gușă, tremor și exoftalmie; mai probabile sunt fibrilația atrială, starea de confuzie, depresia, sincopele și astenia fizică. În mod semnificativ, deoarece „veriga cea mai slabă“ este frecvent creierul, tractul urinar inferior sau sistemul cardiovascular sau musculo-scheletal, predomină un număr limitat de simptome de prezentare – confuzie acută, depresie, incontinență, căderi și sincope – indiferent de afecțiunea de bază. De aceea, pentru majoritatea sindroamelor geriatrice, în ceea ce privește simptomul de prezentare, diagnosticul diferențial este de obicei similar, în mare măsură. Corolarul este la fel de important: organele asociate de obicei cu un anumit simptom sunt mai puțin probabil sursa acelui simptom la pacienții vârstnici față de cei tineri. Comparativ cu indivizii de vârstă medie, de exemplu, confuzia acută la pacienții vârstnici este mai rar datorată unei noi leziuni cerebrale, depresia – unei afecțiuni psihiatrice, incontinența – unei disfuncții vezicale, căderile – unei neuropatii sau sincopele – unei afecțiuni cardiace.

2. Din cauza alterării rezervei fiziologice, pacienții vârstnici prezintă simtome într-un stadiu timpuriu al afecțiuni lor. De exemplu, insuficiența cardiacă poate fi precipitată de hipertiroidismul ușor, disfuncțiile cognitive – de un hiperparatiroidism ușor, retenția urinară – de o mărire ușoară a prostatei și coma

Tabelul 9-1

Modificările selectate legate de vârstă și consecințele lor

Organ/sistem	Modificare fiziologică legată de vârstă*	Consecințe ale modificării fiziologice	Consecințe ale bolii, nu legate de vârstă
General	↑ Lipidele din organism	↑ Volumul de distribuție pentru medicamentele solubile în lipide	Obezitate
	↓ Lichidele totale din corp	↓ Volumului de distribuție pentru medicamentele hidrosolubile	Anorexie
Ochi/Urechi	Presbiopie	↓ Acomodării	
	Opacifierea cristalinului	↑ Susceptibilitatea pentru cataractă	Cecitate
	↓ Acuitatea pentru frecvențe înalte	Nevoia de iluminare crescută	Surditate
Endocrin	Perturbarea homeostaziei glucozei	Dificultăți în auzirea cuvintelor în prezența zgomotului de fond	Diabet zaharat
	↓ Clearance-ul (și producția) tiroxinei	↑ Nivelul glucozei ca răspuns la afecțiuni acute	Disfuncție tiroidiană
	↑ ADH, ↓ renina și ↓ aldosteronul	↓ Doza de T_4 necesară în Hipotiroidism	↓ Na^+, ↑ K^+
	↓ Testosteronul		Impotență
	↓ Absorbția și activarea vitaminei D	Osteopenie	Osteomalacie, fractură
Aparat respirator	↓ Elasticitatea pulmonară și ↑ rigiditatea cutiei toracice	Alterarea raportului ventilație/perfuzie și ↓ P_{O_2}	Dispnee, hipoxie
Aparat cardiovascular	↓ Complianța arterelor și ↑ TA sistolică →HVS	Răspuns hipotensiv la ↑ FC, reducerea volumului lichidian sau pierderea contracției atriale	Sincopă
	↓ Responsivitatea la β-adrenergice	↓ Debitul cardiac și răspunsul FC la stres	Insuficiență cardiacă
	↓ Sensibilitatea baroreceptorilor și ↓ Automatismul nodului sinoatrial	Alterarea răspunsului tensiunii arteriale la ortostatism, depleție lichidiană	Bloc cardiac
Aparat digestiv	↓ Funcția hepatică	Întârzierea metabolizării unor medicamente	Ciroză
	↓ Aciditatea gastrică	↓ Absorbția Ca^{++} pe stomacul gol	Osteoporoză, deficit de B_{12}
	↓ Motilitatea colonului	Constipație	Alterarea scaunului
	↓ Funcționalitatea anorectală		Incontinență fecală
Sistem hematologic/imunitar	↓ Rezerva de măduvă osoasă (?)		Anemie
	↓ Funcția celulelor T	Răspuns fals-negativ la PPD	
	↑ Autoanticorpii	Răspuns fals-pozitiv la factorul reumatoid și anticorpii antinucleari	Afecțiuni autoimune
Aparat renal	↓ RFG	Alterarea excreției unor medicamente	↑ creatina serică
	↓ Concentrarea/diluarea urinei (vezi și „Endocrinologie“)	Întârzierea răspunsului la restricția/excesul de sare sau lichide, nicturie	↓↑ Na^+
Aparat urogenital	Atrofia mucoasei vaginale/uretrale	Dispareunie, bacteriurie	ITU simptomatice
	Mărirea prostatei	↑ Volumul urinar rezidual	Incontinență urinară; retenție urinară
Sistem musculoscheletic	↓ Masa musculară		Alterare funcțională
	↓ Densitatea osoasă	Osteopenie	Fracturi de șold
Sistem nervos	Atrofie cerebrală	Reducerea benignă senescentă a memoriei	Demență, delir
	↓ Sinteza de catecolamine cerebrale		Depresie
	↓ Sinteza dopaminergică cerebrală	Mers rigid	Boală Parkinson
	↓ Reflexele	Balansarea corpului	Căderi
	↓ Stadiul 4 al somnului	Trezire devreme, insomnie	Apnee în somn

* Modificările observate în general la subiecții în vârstă, sănătoși, fără simptome și afecțiuni detectabile la nivelul organelor studiate. Modificările sunt de obicei importante doar în condiții de stres sau la intervenția altor factori (de ex.: medicamente, afecțiuni sau modificări ale factorilor de mediu); rareori pot exista simptome în alte situații. Abrevieri T_4 = tiroxină; TA = tensiune arterială; FC = frecvența cardiacă, ADH = hormon antidiuretic; RFG = rata filtrării glomerulare.

Tabelul 9-2

Speranța de viață și numărul anilor rămași fără incapacitate în activitățile zilnice

Vârsta	Speranța de viață*, medie		Anii de viață rămași fără incapacitate în activitățile zilnice	
	Bărbați	Femei	Bărbați	Femei
65-69	13	20	9	11
70-74	12	16	8	8
75-79	10	13	7	7
80-84	7	10	5	5
≥ 85	7	8	3	3

* Pentru vârstnicii independenți neinstituționalizați (bărbați și femei) din Massachusetts. Longevitatea și longevitatea fără incapacitate sunt surprinzător de mari și de ele trebuie să se țină seama în deciziile de tratament. Toate cifrele sunt rotunjite la anul apropiat. Vezi textul pentru date mai recente doar asupra longevității.

SURSA: Katz et al, N Engl J Med 309:1218, 1983.

hiperosmolară necetozică – de o intoleranță ușoară la glucoză. De aceea, paradoxal, tratamentul afecțiunii de bază poate fi mai ușor, deoarece aceasta este mai puțin avansată în momentul prezentării la medic. Un corolar este faptul că efectele adverse ale medicamentelor pot apărea la medicamente sau la doze care de obicei nu produc efecte adverse la pacienții mai tineri (capitolul 69). De exemplu, un antihistaminic poate determina confuzie, diureticele pot precipita incontinența urinară, digoxinul poate induce depresie chiar la un nivel seric normal, iar simpatomimeticele pot precipita retenția urinară la bărbații cu o ușoară obstrucție prostatică.

Din păcate, predispoziția pentru dezvoltarea simptomelor într-un stadiu precoce de boală este deseori contrabalansată de modificările apărute în comportamentul bolii care se întâlnesc la vârste înaintate. Conceptul de îmbătrânire a fost dezvoltat în timpul în care simptomele și debilitatea erau acceptate ca și consecințe normale ale acestuia și, mai mult, simptomele nu atrăgeau atenția decât atunci când deveneau invalidante. Deci, orice simptom, în special cele asociate cu modificări ale statusului funcțional, trebuie luat în serios și evaluat atent.

3. Deoarece multe dintre mecanismele homeostatice pot fi compromise în același timp, există de obicei anomalii multiple care trebuie tratate, iar mici îmbunătățiri pentru fiecare pot determina în general beneficii semnificative. De exemplu, alterarea cognitivă la pacienții cu boală Alzheimer poate fi exacerbată de tulburările vederii sau auzului, de depresie, insuficiență cardiacă și dezechilibrul electrolitic. În mod similar, incontinența urinară poate fi înrăutățită de modificările tranzitului intestinal, de medicamente și de excesul de eliminare de urină. În fiecare caz, prin tratarea factorilor implicați se pot produce îmbunătățiri substanțiale, chiar dacă – la fel ca în boala Alzheimer – tratarea specifică nu este posibilă.

4. Multe modificări, anormale la pacienții mai tineri, sunt relativ frecvente la pacienții vârstnici – de ex. bacteriuria, extrasistolele ventriculare, scăderea densității minerale osoase, alterarea toleranței la glucoză și contracțiile neinhibate ale vezicii urinare. Totuși, ele pot să nu producă un simptom specific și pot fi doar descoperiri întâmplătoare, care determină un diagnostic greșit și un tratament rău direcționat. De exemplu, descoperirea bacteriuriei nu trebuie să stopeze căutarea unei surse pentru febră, la un pacient vârstnic cu o afecțiune acută, așa cum nici o valoare crescută, întâmplătoare, a glucozei – în special la un pacient cu o afecțiune acută – nu trebuie incriminată drept cauză a neuropatiei. Pe de altă parte, alte anumite anomalii nu trebuie înlăturate ca fiind datorate vârstei, de exemplu inexistența anemiei, impotența, depresia sau confuzia.

5. Deoarece simptomele pacienților vârstnici se datorează frecvent mai multor cauze, diagnosticul de „lege a zgârceniei" deseori nu se aplică. De exemplu febra, anemia, embolia retiniană și un suflu cardiac diagnostichează prompt în cele mai multe cazuri o endocardită infecțioasă la un pacient tânăr, însă pot reflecta o pierdere de sânge determinată de aspirină, un embol colesterolic, o scleroză neimportantă a aortei sau o afecțiune virală la un pacient mai vârstnic.

6. Deoarece pacientul vârstnic suferă mai ușor consecințele adverse ale bolii, tratamentul – și chiar prevenirea – trebuie să fie echivalent sau chiar mai eficient. De exemplu, beneficiile trombolizei și tratamentului cu beta-blocante după infarctul miocardic sunt la fel de impresionante la pacienții vârstnici ca și la cei mai tineri; tratamentul hipertensiunii arteriale și al atacurilor ischemice tranzitorii la fel ca și imunizarea împotriva gripei și pneumoniei pneumococice sunt mai eficiente la pacienții vârstnici. În plus, prevenirea trebuie avută în vedere într-un context mai larg, la pacienții vârstnici. De exemplu, deși eforturile pentru creșterea densității osoase pot fi limitate la pacienții vârstnici, fracturile pot fi încă prevenite prin intervențiii care îmbunătățesc echilibrul, creșterea forței picioarelor, reducerea edemelor periferice, tratamentul altor afecțiuni medicale, înlăturarea deficitelor nutriționale, înlăturarea medicamentelor cu efecte negative și reducerea riscurilor din mediu – nu atât de mult cele care afectează metabolismul osos, cât cele care induc ortostază, confuzie și tulburări extrapiramidale.

ANAMNEZA LA PACIENȚII VÂRSTNICI Majoritatea pacienților vârstnici sunt capabili de a furniza o anamneză pertinentă; totuși, o mulțime de acuze pot face obținerea anamnezei mai dificilă și trebuie acordat un timp adecvat. Dacă pacientul este incapabil de a înțelege sau de a comunica, datele trebuie obținute de la familie, prieteni sau îngrijitori. Anamneza trebuie de asemenea să cuprindă tratamentul efectuat, alimentația, existența căderilor, incontinenței, depresiei și anxietății.

Indicații pentru efectuarea anamnezei Toți pacienții vârstnici trebuie chestionați dacă au proiecte cu indicații pentru îngrijirea sănătății lor în viitor, iar dacă au, trebuie anexată o copie cu acestea la dosarul lor. Aceste indicații pot fi o procură privind îngrijirea sănătății sau împuternicirea unui avocat privind îngrijirea sănătății, prin care pacienții desemnează un locțiitor în luarea deciziilor care va asigura deciziile privind îngrijirea sănătății pentru cazul în care pacientul nu este capabil, și/sau un testament sau indicații medicale, în care pacienții își specifică dorințele de tratament în situații critice în care nu vor putea comunica.

Indiferent dacă pacientul a înregistrat sau nu oficial aceste indicații, este util să fie menționată în dosar persoana care să ia deciziile medicale, dacă pacientul nu va mai fi capabil să facă acest lucru. Pacienții trebuie să fie apoi încurajați de a discuta cu medicul lor părerea lor despre resuscitare, intubație, tuburile de alimentație, spitalizare etc., pentru starea lor de sănătate din acel moment sau pentru afecțiunile posibile din viitor. Chestionarea din timp asupra preferințelor și valorilor pacientului poate deseori ajuta atât medicul, cât și familia în luarea unor decizii dificile, prin explicarea dorințelor pacientului către împuternicitul său în luarea deciziilor.

EXAMENUL CLINIC Câteva caracteristici ale examinării trebuie să fie tratate cu atenție, în funcție de simptomele descrise în anamneză. La fiecare vizită trebuie măsurate greutatea și tensiunea arterială posturală. Trebuie verificate vederea și auzul; dacă auzul este afectat, trebuie înlăturat cerumenul în exces de la nivelul canalelor auditive externe. Trebuie investigate calitatea danturii și cavitatea bucală după înlăturarea protezei dentare. Deși afecțiunile tiroidiene devin mai frecvente o dată cu vârsta, sensibilitatea și specificitatea simptomelor sunt substanțial mai reduse decât la pacienții mai tineri; în consecință, examenul clinic poate rareori diagnostica sau exclude o disfuncție tiroidiană la pacienții vârstnici. Nu trebuie scăpate

din vedere glandele mamare, deoarece la femeile vârstnice cancerul mamar are o frecvență mai mare, iar autoexaminarea nu prea este practicată. Suflul sistolic de scleroză aortică este frecvent și poate fi dificil de diferențiat de stenoza aortică, în mod special datorită faptului că prezența unui zgomot cardiac Z_4 la persoane mai în vârstă nu presupune o boală cardiacă semnificativă iar debitul carotidian crește în mod normal datorită rigidității arteriale legată de vârstă.

La pacienții inactivi și la cei cu incontinență fecală sau urinară trebuie verificată existența fecaloamelor. La pacienții cu incontinență urinară – în special la bărbați – trebuie verificată existența distensiei vezicale, deoarece acest semn poate fi unic în retenția urinară; de asemenea, trebuie investigate senzația de apăsare perineală și reflexul bulbocavernos. Pacienții care cad trebuie examinați în picioare, stând pe un scaun, în mers (10 pași), la întoarceri, răsuciri și reașezare pe scaun. Anomaliile mersului și nesiguranța în ortostatism vor fi evaluate cu pacientul cu ochii deschiși și trebuie examinat răspunsul la o ușoară împingere sternală. Trebuie apreciat dacă „semnele de eliberare frontală“ (de ex. reflexul „botului“, „glabelar“ sau reflexul palmomentonier) și absența reflexului ahilian și a sensibilității la vibrații la nivelul membrelor inferioare pot fi normale la vârstnici.

EXAMINAREA STĂRII MENTALE În completare la evaluarea dispoziției și afectivității, la toți pacienții vârstnici sunt necesare anumite forme de teste cognitive, chiar dacă implică doar verificarea diferitelor afirmații din cadrul anamnezei pentru consecvență. Cei cu grade ușoare de demență își mențin de obicei abilitatea socială și pot masca tulburările intelectului într-o manieră binevoitoare și de conlucrare. De aceea, examinatorul trebuie să evalueze întotdeauna conținutul. Pacienții care urmăresc știrile pot fi întrebați ce povestiri îi interesează în special și de ce; aceeași modalitate se aplică pentru lecturi, evenimente sociale – chiar și „seriale ușoare“ de la televiziune.

Dacă există cea mai mică suspiciune de deficit cognitiv după acest tip de conversație este indicată o chestionare suplimentară. O examinare care testează doar orientarea, referitoare la persoane, locuri sau timp este insuficientă pentru a detecta o afectare a intelectului ușoară sau medie. Ca screening rapid, simpla apreciere a stării de orientare și solicitarea pacientului să schițeze cu mâinile, un ceas la o oarecare oră (de exemplu 1h 50 min) poate conține informații prețioase asupra statusului cognitiv, deficitelor de vizualizare în spațiu, capacității de a înțelege și de a executa instrucțiuni într-o secvență logică și prezenței sau absenței perseverenței. Pentru o examinare puțin mai detaliată sunt disponibile multe teste ale stării mentale. Cea mai răspândită este examinarea stării Mini-Mentale a lui Folstein (capitolul 24), care furnizează un scor numeric, ce poate fi obținut în 5-10 min. Indiferent de testul utilizat, scorul total este mai puțin util pentru diagnostic față de cunoașterea domeniului deficitar specific. Ca o regulă generală, o dificultate disproporționată cu amintirea imediată (ex. listei cu trei articole) sugerează depresia, în timp ce o dificultate permanentă cu amintirea articolelor 5 min mai târziu sugerează demența. Pentru pacienții cu deficit al atenției – recunoscuți prin incapacitatea de a rosti invers cuvinte simple, de a repeta cele cinci degete sau de a numi lunile anului invers – delirul este probabil prezent, iar acuratețea restului testului este dubioasă. Totuși, testul poate fi interpretat cu acuratețe doar în contextul unei evaluări mai ample.

EVALUAREA CAPACITĂȚII FUNCȚIONALE Este esențială o descriere clară a gradului incapacității funcționale a pacientului, bazată atât pe investigații medicale, cât și psihosociale. Aprecierea funcționalității cuprinde capacitatea pacientului de a efectua activități obișnuite ale vieții zilnice (AVZ), care sunt cele necesare pentru îngrijirea proprie, ca și capacitatea de a îndeplini sarcini mai complexe, necesare pentru a trăi independent, utilizând instrumentele necesare în activitățile vieții zilnice (IAVZ). AVZ cuprind spălatul, îmbrăcatul, toaleta, alimentația, ridicarea și așezarea pe scaun și pat și mersul. IAVZ cuprind efectuarea de cumpărături, gătitul, folosirea banilor, munca prin casă, utilizarea telefonului și drumurile în afara domiciliului. Pentru pacienții la care medicul nu s-a convins, poate fi necesară o apreciere de către un observator antrenat, la domiciliu, însă pentru majoritatea pacienților poate fi completat de către familie sau de pacient un chestionar legat de îndeplinirea acestor activități. În fiecare caz, medicul trebuie să determine cauza oricărei tulburări și posibilitatea de a fi tratată. Aprecierea trebuie să se încheie cu determinarea circumstanțelor socioeconomice și sistemelor de sprijin social.

Deoarece bolile pot fi atipice la bătrâni, o scădere rapidă a funcționalității organismului poate reprezenta primul semn al unei afecțiuni acute grave. De aceea, *scăderea rapidă a funcționalității, care se prezintă ca debutul sau înrăutățirea unor lipotimii, confuzii, depresii sau incontinență, trebuie imediat evaluată medical.*

TRATAREA AFECȚIUNILOR GERIATRICE FRECVENTE

Afecțiunile cele mai frecvente ale vârstnicilor sunt tratate în altă parte a cărții. Problemele medicale discutate mai jos nu se prezintă de obicei ca diagnostice medicale distincte și sunt mult mai frecvente la pacienții sensibili, mai în vârstă, în special la cei de peste 80 ani.

AFECTAREA INTELECTULUI Alterarea stării mentale la pacienții vârstnici are drept cauze predominante prin delirul, demența și depresia. Fiecare tulburare este tratată detaliat în text (capitolele 24 și 367), însă aici este discutat tratamentul lor la vârstnici.

Diferențierea cauzelor de afectare mentală este importantă, dar la pacienții în vârstă ele coexistă deseori. Astfel, cel mai important pas este investigarea și corectarea tuturor factorilor care pot contribui la alterarea gândirii, chiar la pacienții cu demență. Trebuie cercetată, de asemenea, prezența unor comportamente periculoase (de exemplu, uitarea deschisă a ușii sobei, hoinăritul, rătăcirile) și trebuie realizate planuri de acțiune împotriva lor. Faptul că boala Alzheimer nu are nici un tratament farmacologic specific, iar agenți ca tacrina sunt cu eficacitate și tolerabilitate limitată, nu înseamnă că medicul nu are nici un rol în tratarea pacientului și a familiei. În afară de întreruperea tuturor medicamentelor neesențiale și tratarea afecțiunilor noi intercurente, medicul trebuie să ajute familia și pacientul să prevadă și să se lupte cu boala; într-adevăr, familia are nevoie de ajutorul medicului mai mult decât pacientul însuși.

Rx TRATAMENT

Serviciile comunitare sunt utile și includ vizitarea pacienților de către un asistent social, ajutor în asistența igienei personale la domiciliu, o menajeră care să ajute la treburile în casă, servicii de livrare și transport a hranei, secții de zi pentru asistența medicală, ușurarea îngrijirii acestor persoane prin scăderea responsabilității membrilor familiei. Grupurile de sprijin cum ar fi Asociația Alzheimer sunt deseori de ajutor pentru familie, ajutând-o să anticipeze problemele. Trebuie urmărite semnele de abuz la care bolnavul poate fi supus de către un îngrijitor stresat. Consilierea legală trebuie recomandată pentru a ajuta pacientul și familia să facă planuri pentru continuarea tratamentului și pentru dispozițiile finale asupra bunurilor.

În sfârșit, alterarea bruscă a proceselor cognitive sau debutul unui comportament dizarmonic trebuie investigată prompt apariția unei afecțiuni noi sau efectul vreunei medicații. Exacerbarea disfuncției cognitive poate apărea în infecții ușoare (de exemplu, abcese subunghiale, vaginite sau ulcerații

de presiune), la niveluri „terapeutice“ ale multor medicamente, la utilizarea unor medicamente neprescrise sau consumul de alcool, la anomalii moderate ale sodiului, calciului sau tiroxinei serice, în hipoxia ușoară, în deficite nutritive de graniță și chiar odată cu apariția unui fecalom, retenției urinare, durerilor sau modificărilor mediului, în special la pacienții vârstnici fragili. Totuși, dacă nu se găsește o cauză și comportamentul nu răspunde la modificarea factorilor de mediu, pot fi de ajutor doze mici de medicamente antipsihotice (de exemplu 0,25-2 mg haloperidol pe zi, oral; vezi mai jos).

DEPRESIA Un grad semnificativ de depresie apare la 5-10% dintre vârstnicii care locuiesc în comunități, însă frecvent procesul este subapreciat. Cu risc crescut sunt indivizii cu afecțiuni medicale recente (de exemplu accidente vasculare cerebrale acute), conflicte, lipsa sprijinului social, instituirea recentă a unei îngrijiri la domiciliu, istoric de afecțiuni psihice (inclusiv abuzul de alcool). Diagnosticarea necesită prezența unei stări de depresie pentru cel puțin două săptămâni consecutive plus cel puțin patru din următoarele opt semne: tulburări de somn, lipsa interesului, sentimente de vinovăție, scăderea energiei, scăderea concentrației, scăderea apetitului, agitație/retard psihomotor și ideație suicidară. Pentru diagnostic sunt de asemenea de ajutor un istoric personal sau familial de depresie, anhedonie (lipsa plăcerii) și răspuns în trecut la un antidepresiv. Este necesară luarea în considerație a faptului că depresia la pacienții vârstnici este deseori provocată sau precipitată de medicamente sau afecțiuni sistemice.

Rx TRATAMENT

La pacienții spitalizați la care întârzie recuperarea și reabilitarea după depresii acute – când corectarea factorilor predispozanți medicali sau farmacologici este ineficientă și nu există istoric de tulburări maniaco-depresive – este deseori foarte eficientă administrarea de metilfenidat, 5-10 mg la 8 a.m. și la prânz (pentru a evita insomnia), având beneficii vizibile în câteva zile. Pentru mulți pacienți cu depresii majore nu există un medicament antidepresiv ideal. Toate sunt la fel de eficiente, dar efectele adverse diferă (vezi mai jos și capitolul 385). Totodată, trebuie folosiți și alți agenți la pacienții cu retard psihomotor (de exemplu, desipramin, sertralin) și la cei cu agitație (de exemplu, nortriptilină sau trazodon). Din cauza efectului său puternic anticolinergic și efectelor adverse în ortostatism, amitriptilina trebuie evitată, în limita posibilităților, la pacienții vârstnici. La început trebuie folosite doze mici, crescute încet, pentru a preîntâmpina efectele adverse serioase; dozele mici din fiecare medicament (de exemplu, nortriptilină 10-50 mg/zi, desipramină 25-75 mg/zi sau sertralină 50-150 mg/zi) sunt deseori eficiente la vârstnici. Este necesară realizarea unei urmăriri atente pentru anticiparea și minimalizarea efectelor adverse anticolinergice, hipotensiunii ortostatice, efectelor de sedare, confuziei, simptomelor psihice bizare, complicații cardiovasculare și supradozării de medicamente în scop suicidar. Reacțiile adverse ale medicamentelor nu trebuie considerate a fi datorate procesului de îmbătrânire.

Când alte antidepresive sunt ineficiente, uneori poate fi de ajutor utilizarea cu atenție a inhibitorilor de monoaminoxidază. Inhibitorii de monoaminoxidază nu trebuie utilizați în asociere cu componenții ciclici. Tratamentul cu electroșocuri a fost utilizat cu succes și este de obicei bine tolerat de către pacienții vârstnici cu depresie severă, în ciuda tratamentului medicamentos, în special dacă au halucinații.

INCONTINENȚA URINARĂ **Incontinența tranzitorie** (tabelul 9-3) Deoarece continența urinară necesită o mobilitate adecvată, procese cognitive, motivație și dexteritate manuală – în plus față de controlul complet al tractului urinar inferior – probleme care nu implică vezica urinară pot determina apariția incontinenței.

1. *Delir* Afectarea proceselor senzoriale împiedică recunoașterea atât a nevoii de micțiune, cât și localizarea unei toalete apropiate; cu rezolvarea delirului, incontinența se rezolvă.
2. *Infecții* Infecțiile simptomatice ale tractului urinar determină sau contribuie frecvent la producerea incontinenței; infecțiile asimptomatice nu produc incontinență.
3. *Uretrită/vaginită atrofică* Uretrita/vaginita atrofică, caracterizate prin prezența de telangiectazii vaginale, peteșii, eroziuni, eritem sau friabilitate, contribuie frecvent la producerea incontinenței la femei și răspunde la o cură scurtă de estrogen în doze mici sau la unguente estrogenice locale.
4. *Agenți farmacologici* Medicamentele implicate cel mai frecvent în incontinența tranzitorie sunt enumerate în tabelul 9-4.
5. *Factori psihologici* Depresia și psihoza sunt cauze puțin frecvente, dar tratabile.
6. *Poliuria* Eliminarea excesivă de urină poate depăși capacitatea de a găsi o toaletă în timp util. Cauzele sunt diureticele, aportul excesiv de lichide și anomaliile metabolice (de exemplu, hiperglicemia, hipercalcemia, diabetul insipid); incontinența nocturnă poate fi determinată de mobilizarea edemelor periferice.
7. *Restricția mobilității* Dacă mobilitatea nu poate fi îmbunătățită, continența poate fi redată folosindu-se o ploscă (vezi în continuare „Imobilizarea“).
8. *Formarea de fecaloame* Aceasta este o cauză frecventă de incontinență urinară, în special la pacienții spitalizați sau imobilizați. Deși mecanismul este necunoscut, un semn al prezenței sale este coexistența incontinenței urinare și a incontinenței fecale. Înlăturarea fecalomului reface continența.

Incontinența instalată (tabelul 9-3) Cauzele de incontinență instalată cuprind deficitele funcționale ireversibile, precum boala Alzheimer în *stadiul terminal* și disfuncții intrinseci ale tractului urinar inferior. Disfuncțiile tractului urinar inferior trebuie luate în considerare după excluderea cauzelor tranzitorii.

Hiperactivitatea detrusorului Această tulburare (contracție vezicală involuntară) este responsabilă pentru două treimi din incontinențele geriatrice ale ambelor sexe, indiferent dacă pacientul suferă sau nu de demență. Hiperactivitatea detrusorului poate fi diagnosticată prezumtiv la o femeie când incontinența apare în absența unor manevre stresante sau retenției urinare și este precedată de apariția bruscă a unei nevoi imperioase de micțiune, care nu poate fi controlată. La bărbați, simptomele sunt similare, însă, deoarece hiperactivitatea detrusorului coexistă cu obstrucția uretrală, testele urodinamice trebuie efectuate dacă este planificată prescrierea unui relaxant

Tabelul 9-3

Clasificarea incontinenței
TRANZITORIE
Stări de delir/confuzionale
Infecții – urinare (simptomatice)
Uretrită/vaginită atrofică
Substanțe farmaceutice
Factori psihologici, în special depresia
Poliuria (de exemplu ICC, hiperglicemie)
Restrângerea mobilității
Formarea de fecaloame
INSTALATĂ
Hiperactivitate a detrusorului
Hipoactivitate a detrusorului
Obstrucție uretrală
Incompetență uretrală

SURSĂ: Adaptat după NM Resnick, Medical Grand Rounds 3:281, 1984.

Tabelul 9-4

Medicamente care pot afecta continența urinară

Tipul medicației	Exemple	Efecte potențiale asupra continenței
Sedative/hipnotice	Diazepam, flurazepam (benzodiazepine cu acțiune lungă)	Sedare, delir, imobilitate
Alcool		Poliurie, polakiurie, micțiuni urgente, sedare, delir, imobilitate
Anticolinergice	Antihistaminice, diciclomină, disopiramidă	Retenție urinară, incontinență prin debit crescut, delir, formare de fecaloame
Antipsihotice	Tioridazin, haloperidol	Acțiuni anticolinergice, sedare, rigiditate, imobilitate
Antidepresive	Amitriptilină, desipramină	Acțiuni anticolinergice, sedare
Antiparkinsoniene	Trihexifenidil, mesilat de benzotropină (nu L-dopa/selegilină)	Acțiuni anticolinergice, sedare
Analgezice narcotice	Opiacee	Retenție urinară, formare de fecaloame, sedare, delir
Antagoniști alfa-adrenergici	Prazosin, terazosin, doxazosin	Relaxare uretrală (incontinența de stres la femei)
Agoniști alfa-adrenergici	Decongestive nazale	Retenție urinară la bărbați
Blocanți ai canalelor de calciu	Toate dihidropiridinele*	Retenție urinară; diureză nocturnă prin retenția fluidelor
Diuretice puternice	Furosemid, bumetanid	Poliurie, polakiurie, micțiuni urgente
Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei	Captopril, enalopril, lisinopril	Tusea indusă de medicament poate precipita incontinența de stres la femei și la unii bărbați cu prostatectomie anterioară
Vincristină		Retenție urinară

* Exemplele includ nifedipină, nicardipină, isradipină, felodipină, nimodipină.

SURSA: Adaptat din NM Resnick, în Current Medical Diagnosis and Treatment, LT Tierney et al (eds). Norwalk, Appleton & Lange, 1993.

vezical. Deoarece hiperactivitatea detrusorului poate fi datorată și litiazei vezicale sau tumorilor, la apariția bruscă a unei incontinențe inexplicabile – în special dacă este asociată cu disconfort perineal, suprapubian sau hematurie sterilă – trebuie efectuate prompt cistoscopie și examen citologic.

TRATAMENT

Punctul cel mai important al tratamentului este terapia comportamentală. Pacienții fără demență trebuie educați să urineze la fiecare 1-2 h în timpul zilei (numai în timp ce este treaz) și să-și suprime caracterul imperios de micțiune între aceste intervale; o dată ce continența din timpul zilei a fost restabilită, intervalul dintre micțiuni poate fi crescut progresiv. Pacienții cu demență sunt „îndemnați“ să aibă același comportament. Când este necesar tratamentul medicamentos, medicamentele trebuie adăugate acestui regim de viață și monitorizate pentru a nu se produce retenția de urină. Medicamentele eficiente sunt anticolinergicele (de exemplu, propantelină, 7,5-30 mg de 4-5 ori/zi), oxibutinina (2,5-5 mg de 3-4 ori /zi), imipramina sau doxepinul (25-100 mg la culcare), diciclomina (10-30 mg de trei ori pe zi).

Cateterizarea uretrală este rareori indicată pentru hiperactivitatea detrusorului. Dacă toate măsurile eșuează, pot fi necesare dispozitive pentru colectarea externă, tampoane de protecție sau folosirea lenjeriei de protecție.

Incontinența de stres Această tulburare, a doua cauză a incontinenței instalate la femeile vârstnice (este rară la bărbați), se caracterizează prin simptome și dovezi de eliminare *instantanee* a urinei, ca răspuns la stres. Incontinența este agravată sau apare doar în timpul zilei, numai dacă nu există și altă anomalie (de ex. hiperactivitatea detrusorului). La examinarea cu vezica plină și perineul relaxat, eliminarea instantanee a urinei după tuse este un semn puternic sugestiv de incontinență de stres, în special dacă simptomele apar și cu alte ocazii și dacă a fost exclusă retenția urinară printr-o determinare a reziduului postmicțional; o întârziere de câteva secunde sugerează faptul că incontinența este mai curând determinată de o contracție vezicală neinhibată, indusă de tuse.

TRATAMENT

Cel mai eficient tratament este intervenția chirurgicală, cu o rată curativă de aproximativ 75-85%. Pentru femeile care nu-și dau acordul pentru intervenție chirurgicală, o opțiune pentru incontinența ușoară sau moderată de stres pot fi exercițiile musculaturii pelviene; dacă nu sunt contraindicații, agoniștii alfa-adrenergici (de ex. fenilpropanolamina) pot fi de asemenea de ajutor în astfel de cazuri, în special dacă se asociază cu estrogen. Uneori, o oarecare îmbunătățire se asigură prin utilizarea unui pesar sau chiar a unui tampon (la femeile cu stenoză vaginală).

Obstrucția uretrală Rareori prezentă la femei, obstrucția uretrală (determinată de mărirea prostatei, stricturi uretrale, contracția regiunii inferioare a vezicii sau de cancerul prostatic) este a doua cauză, ca frecvență, de incontinență instalată la bărbații vârstnici. Se poate manifesta printr-o incontinență cu scurgerea de picături postmicțiune, necesitate imperioasă de urinare determinată de hiperactivitatea detrusorului (care coexistă în două treimi din cazuri) sau incontinență prin prea-plin determinată de retenția urinară. La bărbații cu volum rezidual postmicțional de peste 100-200 ml se recomandă efectuarea unei ecografii renale pentru excluderea hidronefrozei; la bărbații vârstnici candidați la intervenția chirurgicală este de obicei necesară confirmarea urodinamică a obstrucției.

TRATAMENT

Cel mai eficient tratament al obstrucției este decompresia chirurgicală, în special dacă există retenție de urină. La un candidat care nu poate fi operat se utilizează cateterizarea uretrală permanentă sau intermitentă; cateterul prezervativ este contraindicat când este prezentă retenția de urină. La un bărbat cu obstrucție prostatică fără retenție, tratamentul cu antagoniști alfa-adrenergici (terazosin, 5-10 mg/zi) poate ameliora simptomele la o treime sau mai mult dintre pacienți, dar impactul e modest și nu apare pentru mai multe luni. Tratamentul combinat cu cele două medicamente nu s-a dovedit mai bun decât cu un singur alfa-blocant.

Hipoactivitatea detrusorului Indiferent dacă este idiopatică sau determinată de o afectare a nervilor motori sacrali inferiori, aceasta este cea mai puțin frecventă cauză a incontinenței (< 10% dintre cazuri). Când determină incontinență, hipoactivitatea detrusorului este asociată cu polakiurie, nicturie și eliminare frecventă de cantități mici de urină. Volumul rezidual postmicțional crescut (în general peste 450 ml) o distinge de hiperactivitatea detrusorului și de incontinența de stress, însă

diferențierea de obstrucția uretrală la bărbați se realizează doar prin teste urodinamice (mai curând decât cistoscopia sau urografia intravenoasă); asemenea investigații nu sunt de obicei necesare la femei, la care obstrucția este rară.

TRATAMENT

La pacienții cu o vezică urinară cu contractilitate scăzută sunt deseori eficiente tehnicile de intensificare a micțiunii (de ex. dubla micțiune sau aplicare de presiune suprapubiană); agenții farmacologici (de ex. betanecol) sunt rareori eficienți. Dacă este necesară o golire vezicală suplimentară, sau la pacienții cu o vezică acontractilă, unica opțiune este cateterizarea uretrală intermitentă sau permanentă. Antibioticele trebuie utilizate pentru infecțiile simptomatice de tract urinar superior sau ca profilaxie pentru infecțiile simptomatice recurente, doar la pacienții cateterizați intermitent; ele nu trebuie folosite ca profilaxie în cateterizarea permanentă.

CĂDERILE Căderile sunt o problemă majoră pentru vârstnici, în special pentru femei. 30% dintre vârstnicii ce locuiesc în cadrul comunității cad în fiecare an, iar proporția crește cu vârsta. Cu toate acestea, căderile *nu* trebuie privite ca accidentale, inevitabile sau netratabile.

Cauze de căderi Menținerea echilibrului și deplasarea necesită o relație complexă între funcția cognitivă, neuromusculară și cardiovasculară și capacitatea de adaptare rapidă la provocările din mediu. Menținerea echilibrului este afectată și dezechilibrarea crește cu vârsta. Vulnerabilitatea care rezultă face ca persoanele vârstnice să fie predispuse la căderi când se produce o afectare suplimentară la nivelul *oricăruia* din aceste sisteme. De aceea, o cădere aparent fără importanță poate fi determinată de o problemă serioasă, cum ar fi pneumonia sau infarctul miocardic.

Totuși, mult mai frecvent, căderile sunt determinate de interacțiunea complexă dintre un pacient cu tulburări variabile și provocările mediului. În timp ce un teren accidentat poate pune puține probleme pentru o persoană activă, viguroasă, neaflată sub tratament medicamentos, el poate fi suficient pentru a precipita căderile și o fractură de șold la un pacient cu alterarea vederii, forței fizice, echilibrului, și percepției. De aceea, căderile la vârstnici sunt determinate rareori de o cauză unică, iar o prevenire eficientă necesită o apreciere comprehensivă a deficitelor intrinseci ale pacientului (de obicei boli și medicamente), a activității de rutină și a obstacolelor din mediu.

Deficitele intrinseci sunt cele care alterează procesele senzoriale, raționamentul, reglarea tensiunii arteriale, timpul de reacție, echilibrul și mersul (tabelul 9-5). Tratamentul medicamentos și consumul de alcool sunt printre cele mai comune, importante și reversibile cauze ale căderilor. Alți factori tratabili implicați sunt hipotensiunea arterială postprandială (care atinge nivelul maxim la 30-60 min după masă), insomnia, nevoia imperioasă de micțiune și edemele periferice (care pot îngreuna suplimentar picioarele și mersul cu încă 2-4 kg).

Obstacolele din mediu sunt enumerate în tabelul 9-6. Deoarece majoritatea căderilor se produc în jurul casei, efectuarea de vizite la domiciliu de către asistente, fizioterapeuți sau medici aduce deseori beneficii importante.

Complicațiile căderilor și tratamentul Una din patru persoane care cade suferă leziuni serioase. 5% dintre căzături determină fracturi și într-o proporție egală provoacă afectare serioasă a țesutului moale. Căderile sunt a șasea cauză principală de deces la vârstnici și un factor ce contribuie în 40% dintre cazuri la admiterea în cămine. Problemele apărute la nivelul șoldurilor și frica de a cădea sunt cauze majore de pierdere a independenței.

Hematomul subdural este o complicație tratabilă, dar ușor trecută cu vederea, a căderilor, de care trebuie ținut seama la vârtsnicii cu semne neurologice recent apărute, inclusiv existența doar a confuziei, chiar în absența cefaleei. Pot apărea de asemenea deshidratare, dezechilibre electrolitice, dureri și hipotermie, care pun în pericol viața pacientului după cădere.

Riscul de cădere și leziuni, incapacitatea și necesitatea instituționalizării pot fi reduse prin modificarea, acolo unde este posibil, a factorilor enumerați mai sus și în tabelele 9-5 și 9-6. Antrenarea mersului de către un fizioterapeut îndepărtează adeseori teama de a merge. Asigurarea disponibilității unor telefoane la fiecare etaj al blocului, a unui telefon portabil sau a unui sistem radio de emisie-recepție care să cântărească puțin reprezintă de asemenea un element important.

IMOBILIZAREA Principalele cauze ale imobilizării sunt slăbiciunea, rigiditatea, durerea, pierderea echilibrului și problemele psihologice. Slăbiciunea poate fi determinată de afecțiuni musculare, malnutriție, dezechilibre electrolitice, anemie, afecțiuni neurologice sau miopatii. Cea mai frecventă cauză de rigiditate la vârstnici este osteoartrita; totuși, pot contribui și boala Parkinson, artrita reumatoidă, guta, pseudoguta și utilizarea medicamentelor antipsihotice, cum ar fi haloperidolul. Durerea de natură osoasă (de ex.: osteoporoza, osteomalacia, boala Paget, metastazele osoase, traumatismele), articulară (de ex.: osteoartrita, artrita reumatoidă, guta), de la nivelul burselor sau musculară (de ex.: polimialgia reumatică, claudicația intermitentă sau „pseudoclaudicația“) sau probleme ale picioarelor pot imobiliza pacientul.

Cauzele majore de imobilizare sunt pierderea echilibrului și frica de a cădea. Dezechilibrările pot fi produse de slăbirea generală, de cauze neurologice (de ex.: accidente vasculare cerebrale, diminuarea reflexelor posturale; neuropatie periferică determinată de diabetul zaharat, alcool sau malnutriție și anomalii vestibulocerebeloase), de hipotensiune arterială ortostatică sau postprandială, de medicamente (de ex.: diuretice, antihipertensive, neuroleptice și antidepresive) sau pot apărea după repaus prelungit la pat. Tulburările psihice, cum ar fi anxietatea severă sau depresia, pot contribui de asemenea la imobilizare.

Consecințe În afara tromboflebitelor și a emboliei pulmonare, multe riscuri ale repausului prelungit în pat la vârstnici. Decompensarea aparatului cardiovascular apare în câteva zile și este produsă de supraîncărcarea cu lichide, pierderea de lichide, scăderea debitului cardiac, scăderea capacității maxime de captare a oxigenului și creșterea frecvenței cardiace în repaus. Probabil că la nivelul mușchilor scheletici apar modificări mult mai importante. La nivel celular se produc scăderea concentrației intracelulare de ATP și glicogen, creșterea ratei de degradare a proteinelor, scăderea vitezei de contracție și a forței musculare, în timp ce la nivelul întregului mușchi se observă atrofie, slăbiciune și scurtare. Escarele de decubit sunt a treia complicație serioasă, la apariția lor contribuind presiunea mecanică, umezeala, frecările și forțele de forfecare. Ca rezultat, după câteva zile de repaus la pat, riscul de hipotensiune posturală, căderi și alterări tegumentare crește. Mai mult, aceste modificări se normalizează în săptămâni sau luni.

TRATAMENT

Cel mai important pas este prevenirea – pentru a evita repausul la pat atunci când este posibil. Dacă acesta nu poate fi evitat, pot fi luate mai multe măsuri pentru a reduce consecințele. Pacienții trebuie așezați cât mai aproape de poziția ridicată, dacă se poate, de mai multe ori pe zi. Exercițiile de mișcare trebuie începute imediat, iar zonele de presiune la nivelul tegumentului trebuie des inspectate. Exercițiile izometrice și izotonice trebuie efectuate cu pacientul în pat și, când este posibil, pacientul trebuie să participe la propria poziționare, mutare și îngrijire. Când se poate realiza mobilizarea, trebuie începute mișcări gradate. Pentru indivizii care sunt imobilizați într-un scaun cu rotile, folosirea unor dispozitive de formă inelară („colac“) nu este indicată pentru prevenirea escarelor, deoarece determină congestie venoasă și edem și, în realitate, crește riscul de escară.

Dacă se dezvoltă o escară, terapia depinde de stadiul acesteia. Escarele în stadiul 1 sunt caracterizate prin eritem persistent la nivelul tegumentului intact; leziunea în stadiul 2 implică un ulcer al epidermului, dermului sau al amândurora; escara în stadiul 3 se extinde la țesutul celular subcutanat; iar în stadiul 4 implică mușchii, oasele și/sau țesutul de susținere. Pentru escara în stadiul 1 eliminarea excesului de presiune și asigurarea unei nutriții și igiene adecvate sunt suficiente. Pentru celelalte stadii, medicul trebuie să se asigure că rana rămâne curată și umedă; astfel, dacă este folosit pansamentul salin, acesta trebuie schimbat mai degrabă când este umed decât când este uscat. Pansamentele sintetice sunt mult mai scumpe decât cele saline, dar sunt mult mai eficiente deoarece necesită a fi schimbate de mai puține ori (cu o afectare mai mică a reepitelizării) și protejează împotriva contaminării. Deoarece colonizarea bacteriană a escarelor este universală, cultura de la nivelul escarei nu este necesară, iar tratamentul topic ar trebui luat în considerare numai pentru pacienții ale căror escare nu s-au vindecat după 2 săptămâni de tratament. În contrast, asocierea celulitei, osteomielitei sau sepsisului necesită terapie sistematică după ce s-au obținut hemoculturi și culturi de la nivelul escarei (prin aspirație sau biopsie). Debridarea chirurgicală sau enzimatică este necesară pentru stadiile 3 și 4 ale escarei. În afara unei terapii zilnice cu multivitamine, prescrierea vitaminei C (500 mg de două ori pe zi) este de asemenea utilă. Pentru pacienții debili, saltelele speciale sunt benefice, inclusiv cele care scad presiunea (de exemplu, saltelele cu aer sau spumă) sau cele care o îmbunătățesc (de exemplu, elemente dinamice care se umflă și dezumflă secvențial).

În plus față de tratarea tuturor factorilor care pot contribui la imobilizare, trebuie solicitat sfatul unui fizioterapeut. Instalarea de balustrade, coborârea patului și asigurarea de scaune de înălțime adecvată, prevăzute cu brațe și apărători antiderapante din cauciuc pot permite deplasarea în siguranță a pacientului prin casă. Un baston sau un cadru pot fi de ajutor.

REACȚIILE MEDICAMENTOASE IATROGENE Din mai multe motive, pacienții vârstnici sunt de 2-3 ori mai susceptibili la reacții adverse la medicamente (capitolul 69) față de populația generală. Clearance-ul medicamentelor este deseori mult redus. Aceasta se datorează scăderii debitului plasmatic renal și ratei filtrării glomerulare și reducerii clearance-ului hepatic. Acesta din urmă se produce din cauza scăderii activității enzimelor microzomale ce metabolizează medicamentele și reducerii generale a debitului sanguin la nivel hepatic, odată cu înaintarea în vârstă. De asemenea, este afectat și volumul de distribuție al medicamentelor, deoarece la vârstnici există o scădere a cantității totale de lichide din

Tabelul 9-5

Factori de risc intrinseci pentru căderi și intervenții posibile

	Intervenții	
Factor de risc	**Medicale**	**De reabilitare sau asupra mediului**
Scăderea acuității vizuale, adaptării la întuneric și percepției	Utilizarea ochelarilor, tratarea cataractei	Aprecierea siguranței domiciliului
Reducerea auzului	Îndepărtarea cerumenului, evaluarea auzului	Proteză auditivă, dacă este posibil (cu antrenament); reducerea zgomotului de fond
Disfuncție vestibulară	Evitarea medicamentelor care afectează sistemul vestibular, investigarea neurologică, a urechilor, nasului și gâtului dacă este indicată	Exerciții de deprindere
Disfuncții proprioceptive, afecțiuni degenerative cervicale și neuropatii periferice	Screening pentru deficitul de vitamină B_{12} și spondiloză cervicală	Exerciții de menținere a echilibrului, ajutor adecvat pentru mers, folosirea de încălțăminte adecvată cu talpă solidă; aprecierea siguranței domiciliului
Demență	Detectarea cauzelor reversibile; evitarea sedativelor și a medicamentelor cu efect la nivel central	Supravegherea exercițiilor și a mersului; aprecierea siguranței domiciliului
Afecțiuni musculoscheletice	Investigare adecvată în scop de diagnostic	Antrenament pentru mers și menținerea echilibrului; exerciții pentru întărirea musculaturii; ajutor adecvat pentru mers; aprecierea siguranței domiciliului
Afecțiuni ale piciorului (calus, bursită, deformări, edem)	Extirparea calusului și a bătăturilor, tratamentul edemelor	Îngrijirea unghiilor; utilizare de încălțăminte adecvată
Hipotensiune posturală	Aprecierea tratamentului medicamentos; rehidratare; modificarea unor factori situaționali (de ex. alimentație, schimbarea poziției)	Exerciții de dorsoflexie; folosirea de ciorapi elastici; ridicarea capului patului; utilizarea unei mese înclinate dacă afectarea este severă
Utilizarea de medicamente (sedative: benzodiazepine, fenotiazide, antidepresive; antihipertensive; altele: antiaritmice, anticonvulsivante, diuretice, alcool	Măsurile ce trebuie luate: 1. Încercarea reducerii numărului total de medicamente administrate 2. Aprecierea riscurilor și beneficiilor fiecărui medicament 3. La nevoie, selectarea medicamentelor cu cea mai mică acțiune centrală, asociate cel mai puțin cu hipotensiune posturală și cu cea mai scurtă acțiune. 4. Prescrierea celor mai mici doze eficiente 5. Reevaluarea frecventă a riscurilor și beneficiilor	

SURSĂ: După ME Tinetti și M Speechley, N Engl J Med 320:1055, 1989.

Tabelul 9-6

Factorii de mediu ce influențează riscul căderilor la domiciliu

Regiunea sau factorul de mediu	Obiectiv și recomandări
Toate regiunile	
Iluminarea	Iluminarea adecvată (oamenii mai în vârstă au nevoie de o cantitate de două ori mai mare decât cei mai tineri); absența strălucirilor și umbrelor; întrerupătoare accesibile la intrările în camere; existența unei iluminări nocturne în dormitor, hol, baie
Podelele	Covoare care nu alunecă; marginile covoarelor pliate în jos; covoare cu peri scurți; podea ceruită cu ceară care nu alunecă; îndepărtarea frânghiilor din drum; înlăturarea obiectelor mici (de ex. haine, pantofi) de pe podea
Scările	Iluminare suficientă, cu întrerupătoare la baza și în capătul scărilor; fixarea sigură bilaterală a balustradei în afara peretelui; prima și ultima treaptă marcate cu benzi luminoase; înălțimea treptelor sub 15 cm; trepte fără defecte; înlăturarea obiectelor de pe trepte
Bucătăria	Depozitarea articolelor în așa fel încât să nu fie necesară întinderea sau aplecarea după ele; disponibilitatea unor scaune sigure dacă este necesară urcarea la înălțime; existența unei mese fixe
Baia	Bare de sprijin la nivelul căzii, dușului și toaletei; covorașe fixe sau antiderapante în cadă sau duș; scaun pentru duș și duș de mână; carpete antiderapante; capac de toaletă ridicat; înlăturarea încuietorilor pentru a asigura accesul în cazuri de urgență
Grădina și intrările	Repararea defectelor asfaltului, astuparea găurilor din peluză; înlăturarea pietrelor, uneltelor și a altor posibile obstacole; locuri de trecere bine luminate, fără gheață sau apă; scări și trepte ca mai sus
Instituții	Toate de mai sus; paturi la o înălțime potrivită (nu prea înalte sau prea joase); curățarea rapidă a substanțelor vărsate pe podea; folosirea adecvată a susținătorilor pentru mers și a cărucioarelor
Încălțămintea	Pantofi cu talpă tare, nederapantă, fără neregularități; tocuri joase (în afara persoanelor obișnuite cu tocuri înalte); evitarea mersului în șosete sau pierderii papucilor

SURSA: După ME Tinetti și M Speechley, N Engl J Med 320:1055, 1989.

organism și o creștere relativă a lipidelor. De aceea, medicamentele hidrosolubile devin mai concentrate, iar medicamentele liposolubile au un timp de înjumătățire mai lung. În plus, nivelul seric al albuminei scade în special la persoanele bolnave, astfel încât există o reducere a proteinelor care leagă unele medicamente (de ex.: warfarina, fenitoina), lăsând disponibilă o cantitate mai mare de substanță liberă (activă).

Alături de alterarea clearance-ului medicamentelor, care influențează farmacocinetica, la pacienții vârstnici există o alterare a răspunsului la niveluri serice similare de medicamente, un fenomen cunoscut ca farmacodinamică alterată. Ei sunt mai sensibili la unele medicamente (de ex.: opiacee, anticoagulante) și mai puțin sensibili la altele (de ex.: agenții beta-blocanți). În sfârșit, la pacienții vârstnici cu afecțiuni cronice multiple există posibilitatea unui tratament cu mai multe medicamente, inclusiv agenți neprescriși. De aceea, reacțiile adverse la medicamente și erorile de dozare sunt mai frecvente, în special dacă pacienții au deficite vizuale, auditive sau de memorie.

Precauții pentru evitarea toxicității medicamentelor
Selectarea și administrarea medicamentelor Înainte de inițierea tratamentului, medicul trebuie să se asigure de faptul că simptomele ce necesită terapie nu se datorează altor medicamente. De exemplu, agenții antipsihotici pot produce simptome care mimează depresia (aplatizarea afectivității, agitație) și la apariția acestor simptome trebuie prompt reduse dozele, mai degrabă decât instituirea unui tratament antidepresiv. În plus, tratamentul medicamentos trebuie instituit numai după ce au fost încercate metodele nefarmacologice adecvate și doar dacă efectele benefice depășesc clar riscurile.

Odată ce a fost decisă instituirea tratamentului medicamentos, trebuie inițial administrate doze mai mici decât dozajul obișnuit utilizat la adult și dozele trebuie crescute progresiv. Totuși, datorită variabilității mari a farmacocineticii și farmacodinamicii la vârstnici, creșterea dozelor ar trebui să continue până când fie se realizează reacția benefică a medicamentului, fie apare o reacție adversă intolerabilă. Programul final al administrării medicamentelor trebuie să fie cât se poate de simplu, iar numărul de medicamente administrate trebuie să fie cât mai scăzut. Evaluarea nivelului seric al medicamentelor este deseori de ajutor la pacienții vârstnici, în special pentru monitorizarea medicamentelor cu indici terapeutici înguști, cum sunt fenitoina, teofilina, chinidina, aminoglicozidele, litiul și agenții psihotropi, precum nortriptilina. Totuși, toxicitatea poate apărea chiar și la niveluri terapeutice „normale", la câteva medicamente (de ex., digoxin, fenitoină).

Medicamente neprescrise pe rețete Aproape trei sferturi dintre persoanele în vârstă folosesc curent medicamente neprescrise, multe dintre ele determinând simptome semnificative. Medicamentele care determină frecvent diverse reacții sunt acelea pentru insomnie neprescrise (toate sunt anticolinergice) și antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), care pot afecta controlul hipertensiunii și în plus să determine afectarea funcției renale și sângerarea gastrointestinală. Deoarece pacienții în vârstă consideră deseori aceste medicamente ca fiind „panacee", mai degrabă decât medicamente, medicul trebuie să întrebe despre ele cât mai direct.

Sedativ-hipnotice Dacă tratamentul nefarmacologic al insomniei este ineficient, poate fi de ajutor folosirea pe termen scurt a unui agent cu acțiune intermediară, al cărui metabolism nu este afectat de vârstă (de ex., oxazepam, 10-30 mg/zi). Datorită riscului crescut de confuzie și de alte efecte adverse, atât agenții cu acțiune lungă (de ex., flurazepam și diazepam); cât și benzodiazepinele cu acțiune mai scurtă (de ex., triazolam) trebuie evitate. Un antidepresiv nu trebuie prescris pentru insomnie decât dacă pacientul e depresiv.

Antibiotice Creatinina serică nu este un indicator bun pentru activitatea renală la vârstnici; totuși, când sunt valori mari, trebuie avută o grijă specială la administrarea medicamentelor excretate în mod normal prin urină. Concentrațiile antibioticelor importante trebuie măsurate direct.

Medicamente cardiotrope La pacienții vârstnici digitalicele, procainamida și chinidina au un timp de înjumătățire prelungit și ferestre terapeutice înguste; toxicitatea apare frecvent la doze obișnuite. De exemplu, toxicitatea digoxinului – în special anorexia, confuzia sau depresia – poate apărea chiar la un nivel terapeutic.

Antagoniștii receptorilor H_2 Mulți dintre acești agenți interferă cu metabolismul hepatic al altor medicamente și toți pot produce confuzie la persoanele în vârstă. Deoarece ei sunt excretați renal, ar trebui folosite doze mai mici pentu a scădea riscul toxicității la persoanele în vârstă.

Antidepresive și antipsihotice Acești agenți pot produce efecte adverse anticolinergice la vârstnici (de ex.: confuzie, retenție de urină, constipație, uscăciunea gurii). Acestea pot fi reduse prin înlocuirea cu un agent nonanticolinergic (de exemplu, sertralin sau trazodon) sau cu unul cu efect anticolinergic mai slab (de exemplu, desipramin). În general, cei mai slabi agenți antipsihotici (de exemplu, clorpromazina) au cel mai mare efect sedativ și anticolinergic și determină cel mai frecvent hipotensiune posturală. Spre deosebire de aceștia, cei mai puternici agenți antipsihotici (de exemplu, haloperidol) au cele mai mici efecte adverse – sedative,

anticolinergice și hipotensive –, însă determină efecte adverse extrapiramidale, precum distonie, acatisie, rigiditate și diskinezie tardivă. De aceea, toți acești agenți au potențial toxic. Mai mult, deoarece atât depresia cât și agitația se remit deseori spontan, trebuie luată în considerare întreruperea periodică, atentă, a acestor medicamente.

Medicația glaucomului Atât beta-blocantele topice, cât și inhibitorii anhidrazei carbonice pot determina efecte adverse sistemice. Ultimii pot determina indispoziție și anorexie, independent de acidoza metabolică indusă.

Anticoagulante Pacienții vârstnici beneficiază de tratament anticoagulant în aceeași măsură cu cei mai tineri, însă sunt mai vulnerabili la hemoragii serioase. De aceea, este necesară o monitorizare atentă și utilizarea unor anticoagulante mai puțin agresive.

Evitarea tratamentului excesiv În multe situații clinice nu este necesar un tratament medicamentos. De exemplu, în bacteriuria asimptomatică nu trebuie administrate antibiotice, cu excepția existenței unei uropatii obstructive, a altor anomalii anatomice sau a litiazei. Edemele gambiere se datorează deseori insuficienței venoase, medicamentelor precum AINS sau unor antagoniști ai calciului sau chiar inactivității sau malnutriției la pacienții imobilizați în cărucioare. Diureticele nu se utilizează de obicei în afara asocierii edemului cu insuficiența cardiacă. Purtarea unor ciorapi elastici este deseori de ajutor. Exercițiul fizic regulat este mult mai util pentru claudicație decât pentoxifilina. În sfârșit, deoarece pacienții vârstnici tolerează în general mai puțin bine aspirina și alți AINS decât cei tineri, durerile localizate trebuie tratate, atunci când este posibil, prin măsuri locale cum ar fi injecții, fizioterapie, căldură, ultrasunete sau stimulări electrice percutante (vezi capitolul 12).

PROFILAXIA

O atenție deosebită trebuie acordată prevenirii progresiei și chiar apariției afecțiunilor la vârstnici. La vârstnici trebuie corectată dieta. Ingestia zilnică de calciu trebuie să fie de aproximativ 1500 mg, iar cele mai multe persoane în vârstă ar trebui să aibă un aport zilnic de 400-800 UI de vitamina D (conținută în una sau două tablete de multivitamine). Trebuie redus fumatul și consumul de alcool, deoarece beneficiul întreruperii crește chiar și la indivizii de peste 65 ani. Este foarte importantă revederea întregii medicații a pacientului și întreruperea ei atunci când este posibil.

Beneficiile tratării atât a hipertensiunii arteriale sistolice izolate, cât și a celei sistolo-diastolice la vârstnicii în ambulator a fost bine documentată. Tratamentul reduce riscul de accidente vasculare cerebrale și riscul deceselor determinate de afecțiuni cardiovasculare la acest grup de vârstă. S-a ajuns la rezultate concludente prin utilizarea *dozelor mici* de diuretice tiazidice (de exemplu, clortalidonă 12,5-25 mg/zi) ca prim pas (eficient singur la aproape jumătate dintre pacienți) și adăugarea de doze mici de rezerpină (0,05-0,1 mg/zi) sau atenolol (25-50 mg/zi), doar la nevoie. Beneficiile au fost extrem de importante, efectele adverse au fost minime, costul neînsemnat, iar îngrijorările în legătură cu potențiala toxicitate nu au fost confirmate.

Din cauza prevalenței, impactului funcțional și tratării cu ușurință trebuie efectuat un screening pentru glaucom și trebuie corectate tulburările vizuale și auditive. Trebuie apreciată potrivirea protezelor dentare și trebuie detectată existența leziunilor cavității bucale.

Din cauză că disfuncția tiroidei este mult mai frecventă la persoanele în vârstă, datorită dificultății detectării clinice și a tratamentului, nivelurile serice ale TSH-ului ar trebui măsurate cel puțin o dată la persoanele în vârstă asimptomatice. Colesterolul seric este bine să fie măsurat la persoanele cu boală coronariană stabilită, dar, la cei fără boală aparentă, screeningul pentru hipercolesterolemie este controversat. Pare rezonabil să se evalueze persoanele care sunt dispuse la o terapie hipocolesterolemiantă, a căror calitate a vieții este bună (din punctul de vedere al pacientului), a căror speranță de viață depășește câțiva ani (suficient de mult pentru a beneficia de efectul terapiei) și ai căror alți factori de risc – pentru care a fost bine stabilit tratamentul – sunt deja sub tratament. Testul Papanicolau trebuie efectuat la toate femeile la care nu a fost încă realizat, deoarece incidența carcinoamelor de col uterin, care pot fi prevenite și care determină decesul, crește cu vârsta, în special la acest grup; testul trebuie repetat o dată la 3 ani la toate femeile mai în vârstă, numai dacă două teste anterioare au fost normale. Imunizările pentru gripă, pneumonie pneumococică, tetanos trebuie să fie frecvente. La pacienții aflați în unități de îngrijire și la cei cu risc crescut de tuberculoză trebuie efectuat testul la PPD; cei cu o conversie recentă trebuie, probabil, tratați. Deoarece răspunsul scade cu vârsta, dacă testul este negativ, se va repeta după o săptămână pentru a crește șansa depistării tuturor pacienților expuși. Deaorece femeile mai în vârstă cu cancer de sân au o probabilitate mai mare de a muri *din cauza* lui decât *cu* el, mamografia screening este indicată cel puțin la fiecare 1-2 ani până la vârsta de 75 ani și peste, dacă după descoperirea unor semne pozitive s-a intervenit terapeutic. Riscul relativ și beneficiile dozelor mici de aspirină și substituției cu estrogen (la femei) nu au fost încă stabilite pentru a recomanda utilizarea de rutină, însă acestea trebuie avute în vedere pentru fiecare caz în parte.

Exercițiile fizice trebuie încurajate nu doar pentru efectul pozitiv asupra tensiunii arteriale, stării aparatului cardiovascular, homeostaziei glucozei, densității osoase și stării funcționale, dar și datorită faptului că pot îmbunătăți dispoziția și relațiile sociale, pot reduce insomnia și constipația și pot preveni căderile. Exercițiile de flexie a coloanei vertebrale trebuie evitate la pacienții cu osteopenie; poate fi de ajutor sfatul unui fizioterapeut.

Pentru prevenirea căderilor trebuie luate măsurile enumerate în tabelele 9-5 și 9-6. Sfatul în privința conducerii auto este important, în special la pacienții cu tulburări cognitive. Probabil cea mai valoroasă tehnică de prevenire a afecțiunilor la vârstnici este efectuarea unei anamneze atente, focalizarea nu numai asupra „plângerilor principale“, dar și a unor tulburări frecvente și deseori ascunse, precum căderile, confuzia, depresia, disfuncțiile sexuale și incontinența. În plus, trebuie întotdeauna identificat riscul pacienților pentru diferite complicații și luarea de măsuri pentru preîntâmpinarea lor. De exemplu, la un pacient cu tulburări cognitive, care fumează, există riscul nu doar al cancerului pulmonar, dar și al izbucnirii unui incendiu, iar la pacientul care necesită administrare de narcotice există risc de formare de fecaloame, delir, retenție de urină și confuzie. Pacienții care locuiesc în comunități, cu un risc crescut de deteriorare rapidă și instituționalizare și care trebuie monitorizați mai atent sunt cei de peste 80 ani, cei care trăiesc singuri, cei care sunt îndoliați sau au depresii și cei cu tulburări ale intelectului.

BIBLIOGRAFIE

BIOLOGIA ÎMBĂTRÂNIRII

MASORO EJ (ed): *Handbook of Physiology* . Section 11: *Aging*. New York: Oxford Univ Press (for the American Physiological Society), 1995

RUSTING RL: Why do we age? Sci Am 267:130, 1992

VIJG J, WEI JY: Understanding the biology of aging: The key to prevention and therapy. J Am Geriatr Soc 43:426, 1995

WEINDRUCH R: Caloric restriction and aging. Sci Am 274(1):46, 1996

EVALUARE FUNCȚIONALĂ

CORTI M-C et al: Serum albumin and physical disability as predictors of mortality in older persons. JAMA 272:1036, 1994

GURALNIK JM et al: Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. N Engl J Med 332:556, 1995

IKEGAMI N: Functional assessment and its place in health care. N Engl J Med 332:598, 1995

LACHS MS et al: A simple procedure for general screening for functional disability in elderly patients. Ann Intern Med 112:699, 1990

DEMENȚĂ, DELIR, DEPRESIE

CARLSON DL et al: Management of dementia-related behavioral disturbances: A nonpharmacologic approach. Mayo Clin Proc 70:1108, 1995

FLEMING KC, EVANS MD: Pharmacologic therapies in dementia. Mayo Clin Proc 70:1116, 1995

INOUYE SK: The dilemma of delirium: Clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. Am J Med 97:278, 1994

NIH CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL: Diagnosis and treatment of depression in late life. JAMA 268:1018, 1992

RUMMANS TA et al: Delirium in elderly patients: Evaluation and management. Mayo Clin Proc 70:989, 1995

INCONTINENȚA URINARĂ

OUSLANDER JG, SCHNELLE JF: Incontinence in the nursing home. Ann Intern Med 122:438, 1995

RESNICK NM: Urinary incontinence. Lancet 346:94, 1995

CĂDERI/IMOBILIZARE/ESCARE

BERGSTROM N et al: *Treatment of Pressure Ulcers*. Clinical Practice Guideline, No. 15. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) publication NO. 95-0652. December 1994

RUBENSTEIN LZ et al: Falls in the nursing home. Ann Intern Med 121:442, 1994

TINETTI ME et al: A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. N Engl J Med 331:821, 1994

FARMACOLOGIE GERIATRICĂ

AVORN J, GURWITZ JH: Drug use in the nursing home. Ann Intern Med 123:195, 1995

NIH CONSENSUS CONFERENCE: Optimal calcium intake. JAMA 272:1942, 1994

ROCHON PA, GURWITZ JH: Drug therapy. Lancet 346:32, 1995

PROFILAXIE

DENKE MA, WINKER MA: Cholesterol and coronary heart disease in older adults: No easy answers. JAMA 274:575, 1995

FABACHER D et al: An in-home preventive assessment program for independent older adults: A randomized controlled trial. J Am Geriatr Soc 42:630, 1994

FIATARONE MA et al: Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very old people. N Engl J Med 330:1769, 1994

FLAHERTY JH: Driving and older persons. Clin Geriat 3(3):44, 1995

KERLIKOWSKE K et al: Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. JAMA 273:149, 1995

MARTINEZ R: Older drivers and physicians. JAMA 274:1060, 1995

MULROW CD et al: Hypertension in the elderly. JAMA 272:1932, 1994

US PREVENTIVE SERVICE TASK FORCE: Guide to Clinical Preventive Services, 2d ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996

DIVERSE

HARRIS J: The treatment of cancer in an aging population. JAMA 268:96, 1992

JANSEN REMM, LIPSITZ LA: Postprandial hypotension: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. Ann Intern Med 122:286, 1995

LIBOW LS, STARER P: Care of the nursing home patient. N Engl J Med 321:93, 1989

WEBER DC et al: Rehabilitation of geriatric patients. Mayo Clin Proc 70:1198, 1995

10

Maureen T. Connelly, Thomas S. Inui

PRINCIPIILE PROFILAXIEI BOLILOR

PERSPECTIVELE PROFILAXIEI

Obiectivele principale ale prevenirii în medicină sunt prelungirea duratei de viață, scăderea morbidității și îmbunătățirea calității vieții – toate acestea cu resurse disponibile. Lucrând în colaborare cu pacienții, medicii au roluri cruciale ca educatori, manageri ai accesului la serviciile de screening și la cele intervenționale și ca interpreți ai recomandărilor divergente pentru promovarea stării de sănătate. În ciuda dovezilor asupra eficacității multor servicii de prevenire în prelungirea duratei vieții și în scăderea costurilor medicale, medicii, în mod frecvent, nu includ practici profilactice adecvate în îngrijirea acordată. Obstacolele care împiedică asistența preventivă corectă cuprind lipsa pregătirii adecvate, dubiile asupra eficacității intervențiilor preventive, scepticismul privind dorința de schimbări a pacientului, rambursările și timpul limitate, recomandările profesionale contradictorii. Succesele obținute la nivel de populație pot să nu fie vizibile la nivel de individ, iar medicii pot să nu fie conștienți de beneficiile cumulate ale eforturilor lor. În ciuda succesului considerabil în unele arii, cum ar fi reducerea numărului de fumători din rândul adulților din SUA de la 40 la sută la 25 la sută în ultimii 30 de ani, modificările comportamentale eficiente în alte domenii sunt deseori neconcludente, pun la încercare și sunt frustrante pentru medici și pacienți laolaltă.

DEFINIȚII Acest capitol este dedicat discutării profilaxiei *primare* și *secundare*. Profilaxia primară, cuprinzând diferite forme de promovare a stării de sănătate și vaccinările, este îngrijirea orientată spre minimalizarea factorilor de risc și implicit a incidenței bolilor. Profilaxia secundară constă în screeningul pentru detectarea bolilor în stări timpurii, de exemplu folosirea mamografiei pentru detectarea cancerului de sân în stadiul preclinic. În timp ce termenul de *profilaxie secundară* este, de asemenea, uneori utilizat pentru prevenirea episoadelor recurente ale unei boli existente, majoritatea consideră această activitate ca fiind *profilaxie terțiară*, îngrijire care intenționează ameliorarea evoluției unei boli instalate.

Stabilirea tipurilor de îngrijire profilactică primară sau secundară pe care medicii trebuie să le ofere pacienților nu este o chestiune lipsită de însemnătate. United States Preventive Services Task Force (USPTF), Canadian Task Force on the Periodic Health Examination și American College of Physicians, printre alte organizații, au analizat critic valabilitatea dovezilor disponibile privind practicile de prevenire și au făcut recomandări. Adoptarea unui abord bazat pe evidențe pentru dezvoltarea unei politici a practicilor de prevenire constituie un pas esențial spre a diminua preocuparea celor care oferă aceste servicii privind validitatea anumitor recomandări, pentru identificarea bazelor controverselor din profilaxie și pentru reasigurarea pacienților că anumite intervenții vor face mai mult bine decât rău.

PROFILAXIA PRIMARĂ

MODIFICAREA RISCURILOR Din cele peste 2 milioane de decese care se produc în Statele Unite în fiecare an, o jumătate se pot datora unor cauze care pot fi prevenite (tabelul 10-1). Stilul de viață și comportamentul joacă un rol central în principalele cauze de morbiditate și mortalitate la adulți – boala cardiacă coronariană, cancerul și traumatismele.

Tutunul Probabil că cel mai mare risc potențial modificabil pentru sănătate este abuzul de tutun. Responsabil pentru mai mult de 400.000 de decese în fiecare an și un cost anual pentru societate estimat la 50 de miliarde de $, abuzul de tutun contribuie la o proporție importantă din morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară, pulmonară și prin cancer. Date recente sugerează, de asemenea, că expunerea pasivă la fumul de tutun pentru unii adulți are ca rezultat boli pulmonare cronice și, în aceeași măsură, cancerul pulmonar. Datorită capacității nicotinei de a da dependență, intervenția profilactică de elecție pentru controlul asupra tabagismului este prevenirea inițierii consumului de tutun. Majoritatea fumătorilor adulți au căpătat obiceiul ca adolescenți și eforturile principale pentru a descuraja inițierea consumului de tutun trebuie să angajeze o audiență mai tânără.

Sfaturile privind riscurile consumului de tutun asupra sănătății și despre metodele de a renunța la fumat se află pe toate panourile de popularizare a profilaxiei. O atenție specială trebuie acordată grupurilor cu risc crescut pentru consumul de tutun, cum ar fi

Tabelul 10-1

Cauzele reale de deces care pot fi prevenite în Statele Unite în 1990

	Decese	
Cauze	**Nr. estimat***	**Procentul din totalul deceselor**
Tutunul	400.000	19
Dieta/modele de activitate	300.000	14
Alcoolul	100.000	5
Agenții microbieni	90.000	4
Agenți toxici	60.000	3
Armele de foc	35.000	2
Practici sexuale	30.000	1
Vehicule motorizate	25.000	1
Consumul ilegal de droguri	20.000	<1
TOTAL	1.060.000	50

* Aproximare complexă extrasă, din studii care au folosit diverse metode de a extrage estimările, de la calculul real al numărului efectiv (de ex., arme de foc) până la calcularea riscului atribuit populației (de ex., tutunul). Cifrele mai mari de 100.000 sunt rotunjite până la cel mai apropiat multiplu de 100.000, cele de peste 50.000 sunt rotunjite până la cel mai apropiat multiplu de 10.000, cele de sub 50.000 sunt rotunjite până la cel mai apropiat multiplu de 5.000.

SURSA: McGinnis JM Foege WH: Actual causes of death in the United States. JAMA 270:2207, 1993.

bărbații, negrii și cei cu nivel educațional limitat la o singură clasă de liceu sau mai puțin. Deoarece 70 la sută dintre fumători intră în contact cu cadre medicale în fiecare an, aceste contacte reprezintă o oportunitate de a comunica implicațiile asupra sănătății ale abuzului de tutun. Nouăzeci la sută dintre cei care renunță cu succes la fumat o vor face fără ajutorul intervențiilor programatice. O analiză a obiceiurilor legate de fumat, recomandarea de a înceta și suportul din partea unui cadru medical pot genera impulsul pentru un individ de a face un efort pentru a se lăsa de fumat. Au fost sugerate ca mijloace de a angaja pacientul în acest proces întrebări care iau în considerare disponibilitatea pacientului, cum ar fi: „Ce înțelegeți despre consecințele fumatului asupra sănătății?", „Sunteți gata să vă lăsați?", „Ce vă poate face să renunțați la fumat?". Stabilirea unei date de renunțat la fumat, programarea de vizite ulterioare sau de convorbiri telefonice în timpul perioadei inițiale de renunțare, oferirea de literatură de specialitate și evaluarea nevoii de a folosi sisteme de substituție cu nicotină în cazul acelora care încetează complet consumul de alte produse tabagice, toate acestea sunt intervenții care pot îmbunătăți rata de succes a abandonării fumatului.

Alcoolul și drogurile Consumul de alcool și droguri contribuie la mai mult de 100.000 decese anual. Deși nu a fost dovedită capacitatea cadrelor medicale de a împiedica inițierea unor astfel de comportamente, screeningul pentru expunere și dependență ar putea direcționa în mod potențial eforturile medicale spre a preveni problemele asociate cu alcoolul și drogurile, cum ar fi traumatismele, violența și complicațiile medicale ale abuzului de droguri. Deși instrumente cum ar fi chestionarul CAGE s-au dovedit a fi valoroase în detectarea consumului abuziv de alcool, nu este disponibilă nici o strategie comparabilă de screening concis pentru identificarea de rutină a abuzului ilicit de droguri. Screeningul practicat de cadrele medicale este inadecvat în cazul ambelor tulburări, în ciuda dovezilor de eficacitate a tratamentului timpuriu asupra dependenței și complicațiilor ei. Date recente sugerează faptul că ingestia moderată de alcool poate preveni bolile cardiace la unii indivizi și lipsa unor criterii biologice care să alcătuiască un „standard de aur" pentru alcoolism duce la dificultăți în diagnosticarea abuzului de alcool. Implicațiie legale ale consumului ilicit de droguri pot împiedica detectarea acestei probleme. Când screeningul pentru aceste tulburări este realizabil, intervențiile care s-au dovedit eficace cuprind scurte consultanțe, trimiterea la programe de tratament ambulatoriu și în spital, folosirea organizațiilor comunitare de genul „celor 12 trepte" și a altora și folosirea adecvată a medicației, cum ar fi metadona pentru abuzul de heroină.

Dieta Din ce în ce mai multe dovezi sugerează că modificările aportului caloric, atât cantitative, cât și calitative, pot avea ca rezultat o scădere a morbidității și mortalității prin boli cardiovasculare, cancer și diabet. Greutatea în exces constituie un factor de risc independent pentru boala coronariană, în plus față de contribuția sa la incidența diabetului, hiperlipidemiei și a hipertensiunii. Între 20 și 30 la sută dintre americani suferă de supraponderabilitate, definită ca fiind cu peste 20 la sută peste indexul de masă corporală (kg/m^2) acceptat, iar mai mult de 40 la sută din anumite subpopulații, cum ar fi negrii, indienii americani și femeile mexicano-americane, sunt supraponderali.

Americanii își extrag excesul de calorii mai mult din grăsimi, în special din grăsimi saturate, decât din surse mult mai benefice, cum ar fi hidrații de carbon complecși și fibrele. Din moment ce aportul de grăsimi saturate se corelează cu nivelul de colesterol și bolile cardiace coronariene scad cu 2-3 procente pentru fiecare reducere de 1 procent a nivelului plasmatic de colesterol, modificările dietei vor juca un rol central în scăderea principalei cauze de mortalitate în America. Aportul prin dietă de grăsimi în exces a fost asociat, de asemenea, în studiile epidemiologice cu cancerul de sân, colon, prostată și pulmonar. Scopurile larg acceptate sunt reducerea numărului de calorii provenite din toate grăsimile la 30 la sută și din grăsimile saturate la 10 la sută. Crescând aportul de fibre în dietă, cum ar fi cele din plante, legume și cereale, se poate contribui în mod specific la o scădere a incidenței cancerului de colon.

De restricția alimentară de sodiu pot beneficia cei cu hipertensiune care răspunde la restricția de sodiu, deși necesitatea unei astfel de restricții în rândul populației generale nu este clară. Calciul și vitamina D sunt protectoare împotriva osteoporozei, în special la femeile tinere anterior ajungerii la menopauză, iar datele sugerează că femeile de toate vârstele au un aport inadecvat. Femeile aflate în perioada menstruală au un risc de anemie feriprivă. Pentru a obține aportul zilnic recomandat de vitamine și minerale este recomandată mai degrabă o dietă variată, cuprinzând pește, carne slabă, produse lactate, cereale nedecorticate și cinci până la șase porții de fructe și vegetale decât administrarea suplimentară de vitamine. În timp ce datele care să susțină administrarea antioxidanților cum ar fi vitaminele E și C sunt încă incomplete, cantitățile recomandate din aceste micronutrimente pot fi obținute dintr-o dietă echilibrată.

Medicii joacă un rol crucial în efectuarea modificărilor alimentare la pacienții lor. Nu poate fi subliniată suficient valoarea oferirii de sfaturi și de literatură de specialitate, a trimiterii la grupurile comunitare adecvate și nutriționiștii profesioniști și a ajutorului dat pacientului spre a-și stabili țeluri și limite ale modificărilor dietei. În ciuda preocupărilor pentru riscul evoluției ciclice a greutății, riscul pentru sănătate al obezității pare să depășească nocivitatea potențială a scăderilor și creșterilor în greutate repetate.

Activitatea fizică Cheia completării scăderii aportului caloric este creșterea consumului de energie. Nu numai că activitatea fizică intensă scade obezitatea, dar evitarea unui stil de viață sedentar poate, de asemenea, să scadă incidența bolilor cardiace, a hipertensiunii, diabetului și a osteoporozei. Se estimează că numai 22 la sută dintre adulții din SUA practică activitate fizică cel puțin ușoară până la moderată, cum ar fi mersul pe jos timp de 30 de minute, de trei până la cinci ori pe săptămână. Un sfert de populație nu efectuează deloc activitate fizică riguroasă. Amploarea beneficiilor produse de activitatea fizică în reducerea bolilor coronariene cardiace poate ajunge până la 35 la sută și chiar și exercițiile ușoare sunt de preferat

lipsei totale de activitate. Deși scopul final pentru activitatea fizică cardioprotectoare optimă este de 20 până la 30 de minute de activitate susținută în majoritatea zilelor săptămânii, pacienții trebuie încurajați să ajungă la acest nivel gradat. Începerea bruscă a activității susținute la un neantrenat poate crește riscul de infarct de miocard și de moarte subită. Pacienții trebuie informați că în ciuda inactivității fizice anterioare adoptarea gradată a unui program de antrenament regulat poate scădea riscul de boli cardiovasculare și de alte boli până la nivelul celor care s-au antrenat toată viața. Programele de antrenament de succes sunt integrate în rutina zilnică, sunt autocontrolate și lipsite de traumatisme.

Comportamentul sexual Datorită riscurilor substanțiale de boli infecțioase și de sarcini nedorite datore activității sexuale neprotejate, pacienții trebuie sfătuiți cu tărie să folosească metode de protecție în cazul tuturor practicilor cu risc crescut, cum ar fi contactele orale, anale și vaginale, ca și folosirea de metode contraceptive suplimentare atunci când sarcina nu ar fi binevenită.

Mediul înconjurător Medicii trebuie să adopte o largă interpretare a riscurilor ambientale pentru sănătate, luând în calcul mediile fizice, sociale și ocupaționale ale pacienților lor. Luarea unei anamneze complete, focalizată asupra locuinței, slujbei, vecinătăților, pasiunilor și asupra obiceiurilor alimentare, poate ajuta intervențiile directe și stabilirea recomandărilor. În timp ce circumstanțele locale vor duce la riscuri specifice de care pacienții trebuie să fie avizați, cum ar fi boli infecțioase existente în zonă sau anumite expuneri la toxice produse de industria locală, anumite recomandări generale trebuie adoptate în mod universal pentru promovarea stării de sănătate.

Din moment ce cancerele de piele, în marea lor majoritate secundare expunerii la soare, constituie cea mai frecventă formă de malignitate, toți pacienții trebuie sfătuiți să evite supraexpunerea la soare și să folosească substanțe ecran. Pacienții trebuie încurajați să țină seama de potențialele expuneri la toxice, cum ar fi cele datorate poluării aerului, fumatului în casă sau datorate gazelor ca monoxidul de carbon sau radon, și trebuie să fie avizați asupra simptomelor medicale și asupra consecințelor unor astfel de expuneri. Prepararea și depozitarea adecvată a alimentelor scade incidența bolilor infecțioase cu origine alimentară.

Traumatismele involuntare constituie o cauză semnificativă de morbiditate și mortalitate ce poate fi prevenită și sunt principala cauză de deces în populația generală cu vârsta sub 40 de ani. Accidentele de automobil sunt principala cauză de traumatisme involuntare. Riscul de a fi implicat într-un accident de circulație invalidant poate fi de până la 30 la sută pe durata vieții unui individ, iar 50 la sută din decesele prin accidente de automobil ar putea fi prevenite prin folosirea regulată a centurilor de siguranță. Medicii trebuie să recomande folosirea centurii de siguranță, la fel ca și folosirea căștii la motocicliști și bicicliști, din moment ce datele arată o mai mare probabilitate de folosire a lor în rândul pacienților care au primit astfel de sfaturi. Clinicienii trebuie, de asemenea, să dea sfaturi împotriva folosirii unui vehicul motorizat după consumul de alcool, din moment ce alcoolul (și drogurile ilicite) constituie un cofactor de risc cert.

Detectoarele de fum sunt subutilizate, găsindu-se în numai 80 la sută din locuințe. Din moment ce majoritatea deceselor datorate focului apar în locuințe, pacienții trebuie încurajați să instaleze măcar unul pe fiecare etaj al locuinței lor.

Acordarea atenției expunerilor de la locul de muncă poate identifica pe cele cu risc și poate preveni consecințele pe termen lung. Evaluarea mediului ocupațional trebuie să cuprindă întrebări despre expuneri la metale, prafuri, substanțe chimice, fumuri, radiații, zgomot puternic, temperaturi extreme și agenți biologici.

Violența în societate și în familie, în special cea prin întrebuințarea eronată a armelor de foc, este a doua cauză de deces prin traumatisme involuntare. Armele de foc, în special cele care se folosesc cu o singură mână, au o probabilitate mult mai mare de a răni un membru al familiei decât un intrus și sunt asociate cu rate crescute de suicid și de traumatisme la copii. Pacienții trebuie încurajați să-și îndepărteze armele din locuință și trebuie informați asupra riscurilor asociate cu securitatea și depozitarea improprie a armelor de foc. Deși violența în societate și în familie are proporții epidemice în Statele Unite, modalitățile de intervenții pentru diminuarea comportamentului violent nu sunt bine stabilite. Screeningul pentru expunerea la relații violente, dezvoltarea de planuri pentru adăposturi sigure și trimiterea spre agenții adecvate, comunitare și guvernamentale, pot preveni continuarea abuzurilor.

IMUNIZAREA Până la 70.000 de decese se datorează anual în Statele Unite gripei, infecțiilor pneumococice și hepatitei B. În ciuda unei bune accesibilități a dovezilor de cost – eficacitate a vaccinurilor recomandate pentru adulți, numai 40 la sută sau mai puțin din populația țintă este imunizată. Factorii care explică slaba aderență la directivele de imunizare a adulților cuprind lipsa de încredere asupra eficacității vaccinului în rândul celor care îl pot oferi și în rândul pacienților, subestimarea severității bolii vizate, rambursarea incompletă, carența sistemului privind identificarea și vaccinarea populațiilor cu risc crescut și absența unui program de vaccinare a adulților echivalent cu politica de vaccinare pentru copiii de vârstă școlară. Tabelul 10-2 enumeră imunizările recomandate la adulți.

CHIMIOPROFILAXIA Există dovezi semnificative care susțin folosirea anumitor medicamente în profilaxia primară. Terapia de această natură la persoane de altfel sănătoase nu este totuși lipsită de riscuri. Folosirea aspirinei pentru prevenirea bolilor cardiovasculare sau a cancerului colorectal de exemplu, este susținută de date din studii pe cohorte și, în cazul bolilor cardiovasculare, din trialuri controlate randomizate. Totuși, riscul potențial de hemoragie cerebrală și de intoleranță gastrointestinală trebuie cântărit în comparație cu riscul individual al pacientului privind boala țintă. Deși nici un trial randomizat nu i-a măsurat impactul asupra mortalității, terapia hormonală de substituție în postmenopauză este un alt tratament care se aplică femeilor sănătoase pentru prevenirea unor viitoare boli (boala cardiacă coronariană și osteoporoza), ca și pentru controlul asupra simptomelor menopauzei. Aceste beneficii trebuie cântărite împotriva riscurilor de posibile carcinoame de sân și endometriale. Implicarea pacientului în procesul de luare a deciziei, poate chiar consimțământul în cunoștință de cauză, este recomandată pentru a asigura complianța, folosirea adecvată a medicației și monitorizarea susținută pentru efecte adverse.

PROFILAXIA SECUNDARĂ

SCREENING Screeningul larg răspândit pentru prezența bolilor existente trebuie să îndeplinească următoarele criterii:

1. Boala vizată trebuie să fie suficient de importantă pentru populație încât un screening să fie justificat. Modificările minore ale riscului relativ trebuie să aibă un impact substanțial asupra riscului absolut în rândul populației.
2. Boala vizată trebuie să aibă o evoluție naturală binecunoscută, cu o perioadă lungă de latență preclinică.
3. Metodele de screening trebuie să aibă parametri acceptabili ai performanțelor tehnice, detectând boala într-un stadiu mai timpuriu față de cel posibil fără screening și minimalizând rezultatele fals-pozitive și fals-negative.
4. Să fie disponibil un tratament eficace pentru boala vizată.
5. Detectarea timpurie trebuie să îmbunătățească prognosticul bolii.
6. Costul, posibilitatea de realizare și acceptabilitatea screeningului și ale tratamentului timpuriu să fie bine stabilite.

În timp ce medicii nu oferă la maximum anumite servicii de screening care îndeplinesc aceste criterii (de exemplu, mamo-

Tabelul 10-2

Recomandări pentru asistența medicală preventivă

Screening
- Presiunea sanguină
- Înălțimea și greutatea
- Frotiu Papanicolau
- FOBT.și/sau sigmoidoscopie*
- Mamografie ± examenul sânului†
- Evaluarea consumului de alcool
- Colesterolul sanguin total (la bărbații între 35 și 64 de ani, la femeile între 45 și 64 de ani)
- Screening oftalmologic‡
- Evaluarea diminuării auzului‡

Educație sanitară
- Întreruperea fumatului
- Evitarea alcoolului și a drogurilor în timpul condusului, înotului, vâslitului
- Limitarea grăsimii, a colesterolului
- Menținerea unui echilibru caloric
- Accentul în alimentație pe cereale, fructe, legume
- Aportul adecvat de calciu
- Activitate fizică
- Sutiene/centuri pentru umeri
- Căști de motociclism și ciclism
- Detectoare de fum
- Depozitarea sau îndepărtarea armelor de foc
- Prevenirea bolilor cu transmitere sexuală
- Examen stomatologic, folosirea fluorurilor, spălatul pe dinți
- Contracepția
- Prevenirea căderilor‡
- Învățarea colocatarilor de a practica resuscitarea cardiorespiratorie‡
- Încălzitorul de apă la mai puțin de 120°‡

Imunizări
- Tetanos-difterie (Td).
- Vaccin pneumococic‡
- Vaccin gripal‡

Chimioprofilaxie
- Discutarea terapiei hormonale de substituție cu femeile aflate în perimenopauză

* După 49 de ani
† După 49 de ani, înainte de 70 de ani
‡ Peste 65 de ani.

SURSA: Adaptat după U.S. Preventive Services Task Force *Guide to Clinical Preventive Services*. Consultați întregul raport pentru detalii și recomandări pentru indivizii cu risc crescut.

grame la intervale regulate pentru femeile cu vârsta peste 50 de ani), alte servicii de screening practicate cu prevalență astăzi nu își au rădăcina în date solide. Teste de screening cum ar fi măsurarea antigenului prostatic specific și mamografia la femeile sub 50 de ani au fost adoptate de mulți clinicieni în ciuda lipsei de date curente complete că aceste servicii vor scădea riscul de morbiditate sau de mortalitate sau vor îmbunătăți calitatea vieții. Vezi în tabelul 10-2 recomandările USPSTF de screening pentru adulții care au un risc mediu pentru afecțiunile vizate. Recomandările pentru populațiile cu riscuri speciale și vulnerabile sunt disponibile în *Ghidul* USPSTF.

CONSULTANȚA COMUNITARĂ PRIVIND SĂNĂTATEA

În plus față de asigurarea directă a serviciilor de prevenire și de promovare a stării de sănătate, medicii își pot folosi cunoștințele, expertiza experiența clinică, capacitatea de evaluare și influența pentru a răspândi la nivelul comunității promovarea stării de sănătate. Militând pentru renunțarea la fumat sau oferind date despre riscul pentru sănătate al incineratoarelor locale, medicii constituie sursele importante de informare și ajutor pentru îmbunătățirea stării de sănătate dincolo de cabinetul medical. Astfel de activități sunt concordante cu obiectivul global de îngrijire al pacienților și pot avea un impact substanțial asupra scăderii prevalenței cauzelor primordiale ale bolilor.

BIBLIOGRAFIE

AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS: Preventing firearm violence: A public health imperative. Ann Intern Med 122:311, 1995
FEDSON DS: Adult immunization: Summary of the National Vaccine Advisory Committee Report. JAMA 272:1133, 1994
Healthy People 2000: National Health Promotion and Disease Prevention Objectives. Department of Health and Human Services Publication (PHS) 91-50213, 1991
HELZLSOUER KJ et al: Summary of the round table discussion on strategies for cancer prevention: Diet, food, additives, supplements, and drugs. Cancer Res 54:2044s, 1994
MCCORMICK WC, INUI TS: Geriatric preventive care: Counseling techniques in practice settings. Clin Geriat Med 8:215, 1992
POPE AM, RALL DP (eds): *Environmental Medicine: Integrating a Missing Element into Medical Education*. Washington, DC, National Academy Press, 1995
SCHWARTZ JS et al: Internists' practices in health promotion and disease prevention. Ann Intern Med 114:46, 1991
SOX HC: Preventive health services in adults. N Engl J Med 330:1589, 1994
U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE: *Guide to Clinical Preventive Services,* 2d ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995
WILLIAMS GC et al: "The facts concerning the recent carnival of smoking in Connecticut" and elsewhere. Ann Intern Med 115:59, 1991

11

Lee Goldman

APRECIEREA COSTURILOR ÎN ASISTENȚA SANITARĂ

COSTURILE ÎNGRIJIRII SĂNĂTĂȚII ÎN STATELE UNITE

În anii '80 și la începutul anilor '90 aceste cheltuieli au crescut în Statele Unite cu o rată mai mare de 10% pe an, depășind ratele inflației și creșterii produsului intern brut (PIB). În consecință, procentajul din PIB necesar pentru îngrijirea sănătății a crescut de la 7% în 1970 la 9% în 1980 și s-a apropiat de 12% la începutul anilor '90. Această creștere o depășește pe cea din alte state vestice, cum ar fi Marea Britanie și Canada. O mare parte din diferența dintre Statele Unite și Canada se explică mai degrabă prin onorariile mai mari ale medicilor decât printr-o utilizare mai mare a serviciilor per capita. De asemenea, în Statele Unite, costurile administrative sunt substanțial mai mari decât în Canada sau Marea Britanie.

Motivele creșterii costurilor îngrijirii sănătății sunt multiple. Îmbătrânirea populației și progresele noi efectuate în diagnosticare și tratament au crescut cererea pentru îngrijirea sănătății. Mai mult, numărul de medici din Statele Unite a crescut în mod dramatic, asigurând un acces mai ușor al americanilor la serviciile medicale avansate, însă crescând riscul ca numărul excesiv de medici în anumite regiuni ale țării să poată contribui la o creștere excesivă a costurilor. Costurile îngrijirii sănătății sunt influențate în special prin deciziile privind spitalizarea și intervențiile chirurgicale și prin deciziile care implică utilizarea unităților de terapie intensivă, tratamentele pentru susținerea vieții și facilitățile de îngrijire pe termen lung. Eforturile pentru stoparea creșterii costurilor au cuprins identificarea serviciilor inutile, cum ar fi efectuarea de rutină preoperator a electrocardiogramei la pacienții tineri sănătoși, sau situațiilor în care apar cheltuieli excesive, cum ar fi ultimele 6 luni ale vieții. Încercările de reducere a „încărcării" sistemului de îngrijire a sănătății pot fi contrabalansate, cel puțin în parte, prin creșterea numărului și prelungirea vieții populației și prin progresul continuu al tehnologiei.

În ciuda acestor costuri în creștere, un număr de aproximativ 40 milioane de americani, sau circa 15% din populație, nu au asigurări de sănătate de nici un fel, chiar dacă aproape

jumătate sunt din familii în care cineva este angajat. Această lipsă a acoperirii prin asigurări de sănătate și accesul la îngrijire sunt deseori considerate o cauză a faptului că Statele Unite, în ciuda marilor cheltuieli pentru îngrijirea sănătății, se situează aproximativ pe al douăzecilea loc în lume în ceea ce privește mortalitatea infantilă și nu sunt între primele 10 țări în ceea ce privește speranța de viață.

ASIGURAREA DE SĂNĂTATE Tradiționala asigurare de recompensare a serviciilor plătește spitalul și medicul pentru serviciile efectuate, dar, deseori, nu acceptă asistența medicală preventivă. Chiar și atunci când asigurarea oferă acoperire pentru un serviciu medical, pacientul poate să fie responsabil pentru o „deducere" inițială și o coplată, care reprezintă de obicei un procent fix din întreaga sumă.

Pacienții care trebuie să plătească din buzunar pentru unele acte medicale caută să aibă parte de acte medicale mai puține decât cei care sunt complet asigurați. Aceasta poate determina scăderea utilizării serviciilor medicale și creșterea prevalenței afecțiunilor grave în cazul celor săraci. Atunci când adulți din toate clasele socioeconomice pierd asigurarea de sănătate, ei mai pot beneficia doar de câteva servicii medicale; ca urmare, starea lor de sănătate tinde să se înrăutățească.

Cele mai multe alternative la serviciile medicale tradiționale cu plată necesită o listă de persoane care au plătit anticipat o primă de asigurare, care, cu excepția cazului în care mai este nevoie de o mică plată, acoperă de obicei asistența medicală acută, cronică și preventivă și uneori acoperă chiar și medicația și alte aspecte ale asistenței medicale. Planurile de plată anticipată sunt propuse de diverse structuri organizatorice și financiare. Modelul de conducere a organizațiilor de menținere a sănătății (OMS) era printre cele mai populare, la început. În acest model, un grup de medici salariați promovau împreună, în unul sau câteva centre de sănătate, facilități de furnizare a plății anticipate a serviciilor medicale. Recent, asociațiile practicienilor independenți (API) au luat un avânt puternic. API oferă pacienților servicii medicale cu plată anticipată, prin contracte încheiate cu practicieni cu cabinet, care sunt de acord să îngrijească pacienții pe baza unor plăți prenegociate sau a unei plăți fixe lunare pe cap de pacient. Pentru a compensa stimulente normale ale serviciilor medicale cu plată și utilizarea controlului, API folosește forme variate de control administrativ și revizuire. Numărul zilelor de spitalizare a fost mult redus printre cei care aparțin listelor OMS, iar OMS este printre liderii în încercarea de a reduce costurile suplimentare și durata internării.

PLATA CĂTRE SPITALE ȘI MEDICI În 1983, Medicare a introdus un sistem prospectiv de plată, folosind grupuri de pacienți cu boli asemănătoare (GPBA), pentru care spitalele au fost plătite cu o sumă predeterminată, bazată pe diagnosticul principal al pacientului, pe proceduri, complicații și factor comorbizi, fără să ia în considerare costurile generate de spitalizare. Acest sistem de plată a fost destinat spitalelor, pentru a fi mai eficiente, iar spitalele ar putea în prezent să fie plătite mai mult decât costurile acestora. Pe când acest sistem de plată prospectiv a stimulat fără îndoială eficiența, s-au ridicat totuși întrebări asupra practicilor de externare precoce sau de transferare a pacienților în alte spitale, dacă costurile asistenței lor depășesc plata așteptată.

De la introducerea plății federale prospective, numărul de zile de spitalizare a scăzut. Această scădere a fost însoțită de o creștere marcată a serviciilor ambulatorii, incluzând o deplasare către scena ambulatorie a serviciilor medicale care erau destinate anterior numai pacienților internați. Această deplasare ar trebui să scadă costul unei unități de servicii medicale individuale, cum ar fi costul unei biopsii de sân, dar costul global al asistenței medicale va crește dacă, de exemplu, biopsia de sân este efectuată ambulator *și* sursele financiare pentru pacienta internată, care erau destinate biopsiei de sân, sunt consumate acum de servicii medicale noi, cum ar fi tratamentul cancerului de sân prin transplant medular.

Metodele de plată ale medicilor au fost de asemenea revizuite. Plata medicilor în Statele Unite, fie prin Medicare, fie prin case particulare de asigurări, a fost tradițional o plată directă, având la bază taxa „obișnuită" a medicului. Medicare a schimbat această abordare atunci când a adoptat *scara relativă a valorilor*, care se bazează pe conceptul că ratele plăților pentru serviciile medicale ar trebui să reflecte, ca și alte „bunuri" economice, costurile de producție ale acestor servicii. Această modificare sugerează faptul că serviciile procedurale erau plătite în rate ce depășeau pe cele nonprocedurale, care necesită timp, îndemânare și experiență comparabilă. Ratele relative ale Medicare sunt similare cu formele de plată preexistente din Canada.

CONTROLUL COSTURILOR ASISTENȚEI MEDICALE Au fost sugerate două abordări diferite pentru a controla costurile asistenței medicale: reglarea și competiția. Regulamentele, cum ar fi stabilirea valorii ratei zilnice, încearcă să controleze costurile prin stabilirea și impunerea standardelor practicii și rambursării. Alte măsuri de reglare ce au încercat să scadă costurile includ o a doua opinie autorizată în ceea ce privește spitalizarea sau intervenția chirurgicală selectivă, dar acest program de obicei nu salvează mai mult decât costurile administrării programelor în sine.

Abordarea competitivă încurajează spitalele și furnizorii să lucreze în condițiile unei economii de piață, în care pacienții vor face probabil alegeri bazate pe costul perceput și calitatea alternativelor disponibile. Planurile de asigurări care utilizează plăți deductibile și coplăți reflectă această abordare. S-a propus, de asemenea, ca medicii care nu practică o medicină scumpă să fie răsplătiți financiar, dar dacă medicii sunt plătiți pentru a realiza mai puține acte medicale, calitatea actului medical poate suferi. În absența unei reforme legislative, sistemul asistenței medicale din S.U.A. s-a schimbat rapid ca răspuns la forțele competitive. În unele părți ale țării, angajații s-au unit pentru a cere prime de asigurare mai mici sau pentru a încheia contracte directe cu spitalele și medicii. În alte zone, spitalele, medicii sau medicii împreună cu spitalele lor au încheiat contracte cu casele de asigurări medicale, pentru a stabili un sistem comprehensiv, ce poate să realizeze servicii medicale la cel mai înalt nivel, pentru marea majoritate a populației. Casele de asigurări și spitalele se află deseori în competiție activă cu unele entități non-profit.

Mult din această nouă competiție se află în cadrul „conducerii asistenței medicale", prin care medicii și instituțiile sunt de acord să ofere servicii pentru un preț predeterminat. Acest preț poate să însemne o scădere a tradiționalei plăți pentru servicii sau poate să fie negociat pentru anumite servicii în interesul multiplilor furnizori, cum ar fi atunci când medicii și spitalele acestora sunt de acord să realizeze un transplant renal, la fel ca și serviciile pre- și posttransplant, pentru un anumit preț. În cadrul acestei înțelegeri, diverși furnizori împart plata totală în conformitate cu o formulă internă negociată. Din ce în ce mai mult, totuși, medicii, deseori împreună cu spitalele lor, negociază contractele per capita cu risc maxim împreună cu angajații și casele de asigurări. Conform acestui aranjament, furnizorii sunt de acord cu servicii medicale extinse, incluzând de obicei medicina preventivă și pe termen lung, unui anumit număr de persoane, pentru o plată negociată pe membrii și pe lună. Furnizorii care au responsabilitatea îngrijirii medicale a acestor persoane nu vor fi plătiți mai mult dacă cheltuielile depășesc prețul per capita din contract, dar sunt capabili să rețină orice preț prenegociat care este în exces față de costurile serviciilor oferite de ei. În multe situații de capitație, contractele pentru situații de risc sunt folosite pentru a nu permite medicilor să utilizeze mai multe teste sau proceduri decât cele prevăzute de către sistemul asigurărilor medicale. De exemplu, o parte a unei sume câștigate de un medic, fie sub forma unui aranjament modificat a plății pentru servicii, fie ca o parte a unei plăți lunare per capita, poate fi „reținută"

până când performanța financiară a sistemului se dovedește a nu fi în deficit. Din 1995, aproape 20% din populația S.U.A. a fost introdusă în planurile de conducere a asistenței medicale, iar în unele zone ale S.U.A., înscrierea în aceste planuri a fost peste 50%. Este proiectat ca 70% sau mai mult din populație să fie în cadrul acestor planuri până la sfârșitul secolului.

Mecanismele de plată care-l determină pe medic să raționalizeze serviciile medicale sau care realizează o legătură directă între stabilitatea financiară a patronului medicului și abilitatea de a reduce costurile creează un inerent conflict de interese. Desigur, există un tip diferit de interese în ceea ce privește plata tradițională pentru servicii, prin care medicul este plătit mai mult ca să facă mai mult.

În sisteme de conducere a asistenței medicale, utilizarea serviciilor de sănătate, în principal a celor de specialitate, tinde să fie din ce în ce mai mică. Ca rezultat, previziunea curentă sugerează un exces substanțial de medici specialiști și paturi de spital. Medicii de medicină generală se consideră că sunt distribuiți inechitabil în întreaga țară și numai puțin, dacă nu deloc, insuficienți ca număr.

În prezența competiției și a suprapopulării paturilor de spital, precum și a numărului crescut de medici specialiști, casele de asigurări pot negocia cele mai mici prețuri. Ca rezultat, prima de asigurare scade în multe părți ale SUA, chiar dacă toate casele de asigurări opresc un procent mai mare din această primă și distribuie un procent mai mic medicilor și spitalelor. Plata totală către toți medicii și toate spitalele este proiectată să scadă cu 25% în următorii ani.

COSTURI ȘI EFICIENȚĂ

Costurile asistenței medicale includ costuri directe, cum sunt salariile personalului medical, și costuri indirecte, cele destinate utilitarelor, întreținerii și plăților ipotecare. Unele costuri sunt fixe (adică ele nu variază cu volumul serviciilor furnizate), iar altele sunt variabile (adică ele depind de volum). De exemplu, se poate considera o situație în care un aparat nou de evaluare biochimică a sângelui costă 1000 $ și care durează 1 an. De asemenea, se presupune că fiecare analiză chimică individuală va costa 10 $, reflectând costul reactivilor, timpul personalului medical și alte surse de cost. Dacă laboratorul utilizează aparatul pentru a analiza 100 de probe pe an, media costului pentru fiecare probă este de 20 $ (10 $ fiecare cost fix și cost variabil), dar dacă se analizează 10000 de probe, media costului pentru fiecare probă este de 10,10 $ (0,10 $ pentru costurile fixe și 10,00 pentru costurile variabile), deoarece costurile fixe se împart la mai multe probe.

Plata pentru serviciile medicale nu corespunde întotdeauna cu costurile adevărate ale serviciilor furnizate. Aceasta se datorează, în parte, faptului că aceste costuri sunt dificil de apreciat și, în parte, faptului că plățile sunt fixate de obicei fără să se țină seama de volum, pe când acestea variază cu volumul. Multe analize ale costului și eficienței în medicină se bazează pe plăți, mai degrabă decât pe costurile adevărate.

Costurile nete pentru un program de asistență medicală includ costurile pentru realizarea programului, costuri care sunt generate de efectele adverse ale tratamentului și costurile pentru tratarea bolilor care nu ar fi apărut dacă pacientul nu ar fi trăit mai mult ca urmare a rezultatului tratamentului inițial. Din aceste costuri, economiile pentru asistența medicală, pentru reabilitare sau costurile de custodie, datorate prevenirii sau alinării bolii, sunt sustrase pentru a determina costul net. De exemplu, considerăm un program de efectuare a mamografiei la o femeie de 40 de ani. Programul ar trebui să aibă costurile sale directe legate de publicitate, screening, mamografie, vizitele la medic, biopsia de sân etc. Unele femei ar putea avea mamografii fals pozitive și ar fi supuse biopsierii inutile a sânului. Alte femei ar putea să trăiască mai mult ca rezultat al unui diagnostic precoce și al tratamentului cancerului de sân, dar ele ar putea să dezvolte între timp alte afecțiuni, cum ar fi o boală coronariană. Dacă ele dezvoltă afecțiuni ca boala Alzheimer, costurile pentru custodie pot fi substanțiale. Totuși, aceste costuri ar trebui să fie scăzute din cele salvate de la spitalizarea pentru cancerul avansat și printr-o creștere potențială a anilor de viață productivă.

În toate analizele costurilor este important să se considere *când* costurile nu pot fi recuperate și *când* realizează efecte benefice. Prezența banilor, atunci când e nevoie, sau a beneficiilor sănătății sunt considerate a avea o importanță mai mare decât banii promiși sau benefici sănătății din câteva motive. Pot interveni diverse evenimente și astfel un proiect de viitor în ceea ce privește costul și beneficiul poate să nu se îndeplinească niciodată și este întotdeauna posibil ca banii cheltuiți acum să nu mai aibă efectul dorit cândva, în viitor. Mai mult, pot interveni alte boli sau pot exista căi mai bune pentru cheltuirea banilor în viitor. Principiul conform căruia banii și beneficiile viitoare sunt mai puțin valoroase decât costurile și beneficiile cunoscute imediat este denumit *„principiul de reducere a cheltuielilor"*. Este independent de inflația monetară. Conform acestui concept, este de preferat să cheltuiești 1000 $ astăzi, pentru a împiedica pe cineva să moară astăzi, decât să cheltuiești 1000 $ astăzi, în speranța că acel cineva nu va muri 10 ani de aici înainte.

Este neobișnuit pentru orice program să atingă simultan efectul benefic maxim posibil și să aibă costul cel mai scăzut. În schimb, fie se determină beneficiul dorit, și apoi se caută ca acesta să coste cel mai puțin, fie se determină resursele disponibile, și apoi se caută cel mai mare beneficiu posibil care poate fi atins.

Analizele pentru cost-eficiență examinează de obicei raportul dintre cost și eficiență, adică numărul dolarilor necesari pentru a salva un an de viață sau pentru a îmbunătăți un an de viață, în care analiza ia în considerare nu numai cantitatea, dar și calitatea oferită pacientului de către beneficiile stării de sănătate. Asemenea analize sunt relevante pentru medicină, pentru că diversele manevre rareori salvează vieți și au prețuri reduse. Totuși, este important să se estimeze raportul dintre cost și eficiență în ceea ce privește sănătatea. Două strategii cu același raport cost-eficiență pot avea costuri și beneficii absolute diferite. De exemplu, un program care salvează 100 de vieți pentru 100000 $ are același raport cost-eficiență cu un altul care salvează 1000 de vieți pentru 1 milion $, dar costurile și beneficiile absolute sunt mai mici de 10 ori. Alegerea între aceste două programe poate să depindă de câți bani sunt disponibili. În evaluarea fiecărui program, este important să se măsoare costurile și eficiența crescute, mai degrabă decât media acestora. De exemplu, putem considera două programe de scădere a deceselor prin cancer pulmonar. Dacă, în medie, costurile programului A sunt de 100 milioane $ pentru a salva 100000 de ani de viață (media este de 1000 $ pentru un an de viață) și programul B costă 200 milioane $ pentru a salva 100100 ani de viață (aproximativ 2000 $ pentru un an de viață) costul *crescut* al programului B față de programul A este de 1 milion $ pentru 1 an de viață salvată.

Raportul cost-eficiență al unui act medical depinde de propriul său cost, de costurile pe care le poate înlătura sau induce și de riscurile pacientului. Raportul cost-eficiență al unei intervenții medicale va varia în mod dramatic în funcție de tipul pacientului căruia i se adresează (tabelul 11-1).

PROBLEME SOCIALE TRANSPUSE ÎN COSTURI

Este greu de găsit un act medical, cum ar fi programul de vaccinare antirujeolică, care nu numai că salvează vieți, dar și reduce costurile globale, deoarece economiile obținute prin prevenirea bolii întrec cu mult cheltuielile tratamentului însuși. Mult mai frecvent, practicile medicale care au într-adevăr un beneficiu cresc și costurile asistenței medicale. Printre exemplele cu raportul cel mai mare cost-eficiență se află bypass-ul arterelor coronare la pacienții cu afecțiune a trunchiului coronarei stângi, ale cărui costuri se ridică la 10000 $ pe an de viață salvată.

Schimbarea raportului între serviciile medicale pentru pacientul internat și pentru cel ambulator în favoarea celui din urmă scade în general cheltuielile pentru acest aspect al asistenței medicale. De exemplu, dializa la domiciliu este mai puțin costisitoare decât dializa dintr-un centru ambulator specializat, care, în schimb, este mai puțin costisitoare decât dializa în spital. În mod similar, administrarea unei alimentații parenterale și a antibioticelor intravenoase la domiciliu și asistența medicală la domiciliu pentru pacienții cu SIDA a redus mult nevoia de spitalizare pentru situațiile în care nu sunt necesare asistente specializate. Totuși, un produs derivat din această strategie constă în creșterea procentului de pacienți spitalizați, care necesită asistență medicală mult mai intensivă și mult mai costisitoare, față de pacienții mai puțin bolnavi, care altfel ar fi ocupat paturile de spital.

Chiar și acum, societatea se opune să ia decizii etice în ceea ce privește costul adecvat pentru fiecare beneficiu net. Nici medicina și nici societatea nu sunt obișnuite să echivaleze dolarii cu viața sau cu un an din viața unei perosane. Totuși, în multe analize, costurile anuale proiectate la aproximativ 35000-45000 $ (în dolarii din 1997) pentru dializa renală pentru 1 an de viață utilă au fost folosite ca și cotă de nivel pentru cât de mult sunt dispuse SUA să cheltuiască pentru a salva un an de viață, deoarece un asemenea program este suportat din taxe și reprezintă probabil o reflecție rezonabilă a priorităților naționale.

SCREENINGUL STĂRII DE SĂNĂTATE *Screeningul* este efectuarea periodică a unor investigații și/sau a unor teste diagnostice la persoanele asimptomatice, în speranța că o diagnosticare timpurie va determina îmbunătățirea prognosticului. Acest subiect important este discutat în capitolul 10.

PROMOVAREA SĂNĂTĂȚII ȘI PREVENIREA BOLILOR Promovarea sănătății și prevenirea bolilor necesită investire de timp, energie și resurse, în speranța determinării unei îmbunătățiri a sănătății, care să merite această investiție. Din păcate, există o informare limitată asupra eficacității promovării sănătății și eforturilor pentru prevenirea bolilor. Intervențiile care determină o reducere *relativă* specifică a consecințelor negative are un efect *absolut* mai mare la populațiile cu risc crescut. De exemplu, aceeași reducere relativă a valorii colesterolului seric are un efect benefic absolut mai mare la persoanele cu un nivel seric mai mare al colesterolului sau la cei cu alți factori de risc asociați. În general, intervențiile pentru modificarea factorilor de risc au un efect mai mic odată cu scăderea acțiunii acestora.

Atât pacienții, cât și societatea așteaptă ca medicul să aibă un rol de conducere în promovarea sănătății și prevenirea bolilor. Pacienții așteaptă și doresc ca medicii lor să le facă recomandări privind activitatea fizică, dieta și asupra altor probleme ale stilului de viață, iar medicii uită de multe ori aceste probleme. Dacă medicii nu se implică, pacienții caută sfatul în altă parte, existând riscul să îi influențeze surse eronate.

Când medicii se implică activ în promovarea sănătății, pacienții răspund frecvent și își modifică adecvat comportamentul. De exemplu, încurajarea de către medic de a intensifica activitatea fizică, în special dacă se asociază cu sugestii clare, va determina probabil modificări ale comportamentului, de aceea timpul consumat de către medic pare a fi eficient. Sfătuirea de către medic a unui pacient de a scădea în greutate sau de a întrerupe fumatul este încununată cu succes la o mică parte din cazuri, însă este un prim pas excelent privind promovarea sănătății și prevenirea bolilor (capitolul 389).

Intervențiile directe ale medicului asupra dietei reduc de obicei nivelul colesterolului seric cu aproximativ 8%. Tratamentul medicamentos poate fi mai eficient, însă este mai scump. De exemplu, tratamentul cu lovastatin la bărbați, pentru prevenirea primară a bolilor coronariene, costă peste 50.000 dolari pe an de viață salvată, exceptând persoanele cu risc foarte mare. Strategiile de tratament pentru hipertensiunea arterială sunt mai eficiente; costul aproximativ al screeningului și tratamentului hipertensiunii arteriale, luând în calcul ratele medii de complianță de medicație și tratarea cu un antagonist beta-adrenergic variază de la aproximativ 15.000 dolari pe an de viață salvată la un pacient cu tensiune arterială diastolică de 105 mmHg sau mai mare până la aproximativ 25.000-30.000 de dolari pentru o persoană cu tensiune arterială diastolică cuprinsă între 95 și 104 mmHg. Costurile vor fi mai mari prin utilizarea unor medicamente mai scumpe, deși costul este justificat dacă o reducere a efectelor adverse detemină o îmbunătățire a calității vieții.

Imunizarea, inclusiv vaccinarea antipneumococică și antigripală la vârstnici și la pacienții cu risc crescut, este o metodă eficientă de a reduce numărul de îmbolnăviri și cheltuielile pentru ele (vezi și capitolul 122).

TESTE-DIAGNOSTIC După cum s-a detaliat în capitolul 3, testele-diagnostic sunt valoroase doar în măsura în care asigură informații noi, *importante*, care nu pot fi obținute cu cheltuieli mai mici din anamneză, examen clinic sau alte investigații mai puțin costisitoare. Deși aceste teste pot avea un beneficiu psihologic în liniștirea medicului sau a pacientului, ele generează de obicei informații inutile, determinând frecvent cheltuieli fără rost și pot fi riscante. De exemplu, pentru evaluarea funcției ventriculului stâng, medicul trebuie să decidă dacă efectuarea unei ecografii bidimensionale este suficientă sau sunt necesare determinări mai precise, dar mai scumpe, prin ventriculografia cu radioizotopi. Medicul trebuie să decidă dacă este necesară efectuarea atât a unei ecografii abdominale, cât și a unei TC abdominale sau, în alt caz, dacă sunt necesare atât o TC, cât și o RMN la nivelul capului.

În mod ideal, fiecare test ar trebui solicitat în funcție de măsura în care poate adăuga informații suplimentare la datele existente. Totuși, acest tip de abordare poate fi scump pentru

Tabelul 11-1

Exemple de costuri, eficiență și raportul cost-eficiență pentru o intervenție medicală ipotetică la 10000 pacienți, pe parcursul a 5 ani* (Pacienții cu risc crescut comparați cu cei cu risc scăzut)

	Risc crescut		Risc scăzut	
	Netratați	Tratați	Netratați	Tratați
Rata anuală a deceselor	10%	5%	1%	0,5%
Anii de viață salvată†	0	5209	0	614
Costul tratamentului (în milioane de $) la 2000 $ pe an	0	90,5	0	99,0
Rata anuală a BAC	6%	3%	0,6%	0,3%
Costul BAC	20.000$	20.000$	20.000$	20.000$
Rata anuală a IM	4%	2%	0,4%	0,2%
Costul IM	10.000$	10.000$	10.000$	10.000$
Rata anuală a altor evenimente	4%	2%	0,4%	0,2%
Costul pentru fiecare alt eveniment	5.000$	5.000$	5.000$	5.000$
Costurile medicale (în milioane $)	70,0	39,7	8,8	4,4
Costul total (în milioane $)	70,0	130,2	8,8	103,4
Diferența de cost total (în milioane $)		60,2		94,8
Costul aproximativ pentru un an de viață salvată		11.500$*		155.000$*

* Simplificat, astfel încât intervenția scade toate riscurile la 50%, nu sunt micșorate nici costurile, nici efectele benefice, toți pacienții se presupune că decedează la jumătatea anului, iar analiza ia în considerare numai primii 5 ani.

† După analizele unor tabele de supraviețuire.

NOTĂ: BAC = bypass al arterelor coronare; IM = infarct miocardic

pacienții spitalizați, unde secvențializarea investigațiilor poate determina întârzieri în programarea și efectuarea lor. În aceste situații, cheltuielile pentru numărul suplimentar de zile de așteptare pot depăși economiile provenite din renunțarea la anumite teste. De obicei, judecarea cu atenție a acestor probleme de către medic este una dintre cele mai eficiente metode pentru evaluarea pacienților. Consultarea unui expert poate fi mai eficientă și mai utilă decât efectuarea mai multor investigații. Deși intervențiile planificate pentru reducerea numărului de investigații pot avea un succes variabil, cele care au avut succes au inclus în general componente educaționale, sprijinul acordat de către organele de conducere locale, o reinformare frecventă și încercări de modificare a sistemului de acordare a îngrijirii sănătății.

ALEGEREA TRATAMENTULUI În alegerea diferitelor moduri de tratament, medicul încearcă să crească posibilitatea obținerii rezultatelor optime. Este importantă încercarea obținerii unui rezultat echivalent cu o cheltuială mai mică. De exemplu, medicamentele obișnuite pot fi înlocuite de unele similare mai scumpe. În mod similar, rezultatul nu este de obicei compromis de intervenții planificate pentru a încuraja utilizarea unor regimuri cu antibiotice mai puțin costisitoare. Susținerea de către medic a indicațiilor restrictive pentru proceduri precum implantul de pacemaker și amigdalectomie a determinat scăderea utilizării lor, fără a se detecta vreo scădere a speranței de viață sau a calității vieții. Atunci când este posibil, opțiunile pentru diagnosticare și tratament trebuie supuse unei stricte evaluări atât a beneficiului, cât și a eficienței, iar medicul are responsabilitatea de a ajuta la efectuarea acestor evaluări și să învețe din rezultatele lor.

INDIVIDUALIZAREA

Medicul are o responsabilitate unică. Pe de o parte, medicul trebuie să servească drept susținător al fiecărui pacient în cadrul limitelor fixate de societate și să recomande calea de acțiune cu cea mai mare probabilitate de a fi benefică pacientului. Natura relației pacient-medic este piatra de temelie a îngrijirii medicale umane pentru fiecare pacient. Pe de altă parte medicul trebuie să cunoască la fel de bine atât costurile, cât și beneficiile intervențiilor medicale, astfel încât să poată alege din marea varietate de opțiuni. Medicul trebuie să servească ca avocat în furnizarea celei mai bune opțiuni pentru fiecare pacient și ar trebui să știe care dintre opțiuni sunt fie cu valoare mică sau fără valoare, fie fac mai mult rău decât bine. Medicul trebuie, cu acordul și asistența familiei și a pacientului, să stabilească elementele prioritare ale tratamentului pacientului, în limitele și restricțiile impuse de societate; asemenea limite pot fi exprimate, de exemplu, într-un număr finit de dolari disponibili pentru tratamentul afecțiunii specifice.

În plus, medicul are un rol însemnat în determinarea costurilor asistenței medicale. Individual sau prin intermediul organizațiilor profesionale, medicii au responsabilitatea să ajute la stabilirea priorităților naționale, pe baza aprecierii lor asupra resurselor limitate disponibile pentru asistența medicală și a beneficiilor și costurilor relative ale diverselor diagnostice și pe baza opțiunilor terapeutice pentru diferiți pacienți. Stimulentele financiare ale capitației, prin care medicii sunt plătiți cu o sumă fixă pe pacient și pe lună, neținând cont de serviciile medicale furnizate, prezintă serii noi de modificări etice, pentru ca medicii să evite multitudinea de servicii medicale. Aceste modificări sunt amplificate de către presiunea caselor de asigurări și a sistemelor de îngrijire a sănătății pentru reducerea costurilor. Încercările inadecvate de a scădea costurile, exemplificate prin limitarea plăților Medicaid-ului pentru medicația eficientă, sunt neproductive, ducând la înrăutățirea stării de sănătate și, în final, conducând la creșterea costurilor globale.

O atenție deosebită trebuie acordată folosirii unor investigații costisitoare pentru îngrijirea sănătății, cum ar fi transplantele de ficat, cord și măduvă osoasă. În aceste situații, disponibilitatea redusă de donori face necesară alegerea celor mai potriviți candidați din masa largă de candidați potențiali și „raționalizarea“. Deși raționalizarea nu este plăcută, medicii au reacționat frecvent bine în situații cu resurse limitate. De exemplu, confruntați cu o reducere a disponibilității unităților de terapie intensivă, medicii mențin de obicei cu succes rata normală a admiterii pacienților care necesită cel mai mult terapia intensivă, astfel încât să apară foarte puține sau chiar să nu apară efecte adverse la cei excluși de la terapia intensivă.

Există o variabilitate marcată a ratelor cu care sunt utilizate diverse proceduri în zone geografice diferite, chiar dacă nu există diferențe evidente între tipurile sau vârstele de pacienți. În prezent, s-a observat o diferență mică între rezultatele îngrijirii sănătății în ciuda marilor diferențe între ratele de utilizare ale diferitelor proceduri, sugerând faptul că ratele de utilizare scăzute, de obicei, nu afectează negativ calitatea îngrijirii medicale. Totuși, în unele circumstanțe, ratele scăzute ale procedurilor scumpe și potențial riscante au fost asociate cu un status funcțional mai sărac, indicând faptul că variațiile pot fi legate în parte de preferințele pacienților și în parte de părerile diferite în rândul medicilor cu privire la alegerile optime de îngrijire medicală. Aceste variații se pot datora parțial preferințelor pacienților și opiniilor diferite în rândul medicilor în ceea ce privește alegerea potrivită a metodelor de tratament. Când au fost revăzute dosarele pacienților la care s-au efectuat asemenea proceduri, pentru o comparație între indicațiile pentru care ele s-au efectuat și standardele recomandate de experți, s-a observat o proporție substanțială de proceduri inadecvate. Totuși, până acum nu s-a realizat o corelație strânsă între procentajul de cazuri tratate inadecvat și ratele cu care aceste proceduri au fost efectuate în anumite regiuni. Nu există o dovadă clară că ratele mai mari de utilizare a procedurilor pot fi echivalente cu o rată mai mare a utilizării inadecvate.

Variațiile în ratele utilizării, proporția de cazuri la care unele proceduri par a nu fi utile și capacitatea medicilor de a răspunde la situații în care este necesară o raționalizare sugerează faptul că în multe situații calitatea îngrijirii medicale și probabilitatea obținerii unor rezultate favorabile pot fi menținute concomitent cu o reducere a costurilor. Societatea, cu avizul medicilor, trebuie să-și exercite acest rol fără a compromite responsabilitatea medicului asupra fiecărui pacient și fără a restrânge accesul în funcție de sex, statut economicosocial sau etnie.

BIBLIOGRAFIE

Barr DA: The effects of organizational structure on primary care outcomes under managed care. Ann Intern Med 122:353, 1995

Council on Ethical and Judicial Affairs, American Medical Association: Ethical issues in managed care. JAMA 273:330, 1995

Epstein AM: US teaching hospitals in the evolving health care system. JAMA 273:1203, 1995

Golberg MA et al: The relation between universal health care insurance and cost control. N Engl J Med 332:742, 1995

Goldman L: Cost-effective strategies in cardiology, in *Heart Disease*, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, pp 1741-1756

Hyams AL et al: Practice guidelines and malpractice litigation: A two-way street. Ann Intern Med 122:450, 1995

Iglehart JK: Recent changes for academic medical centers. N Engl J Med 332:407, 1995

Kupersmith J et al: Cost effectiveness analysis in heart disease. Part III: Ischemia, congestive heart failure, and arrhythmias. Prog Cardiovasc Dis 37:307, 1995

Lindfors KK et al: The cost-effectiveness of mammographic screening strategies. JAMA 274:881, 1995

Lubitz J et al: Longevity and medicare expenditures. N Engl J Med 332:999, 1995

McGlynn EA et al: Comparison of the appropriateness of coronary angiography and coronary artery bypass graft surgery between Canada and New York state. JAMA 272:934, 1994

Pilote L et al: Regional variation across the United States in the management of acute myocardial infarction. N Engl J Med 333:565, 1995

Rasell ME: Cost-sharing in health insurance–a reexamination. N Engl J Med 332:1164, 1995

Schroeder SA: The latest forecast. Managed care collides with physician supply. JAMA 272:239, 1994

PARTEA A DOUA

FORME DE PREZENTARE ȘI MANIFESTARE ALE BOLILOR

SECȚIUNEA 1

DUREREA

12 *Howard L. Fields, Joseph B. Martin*

DUREREA: FIZIOPATOLOGIE ȘI ABORDARE TERAPEUTICĂ

Responsabilitatea medicinei este de a păstra și reda sănătatea și de a alina suferința. Înțelegerea durerii este esențială pentru cele două scopuri. Deoarece durerea este universal percepută ca un semnal al bolii, este cel mai obișnuit simptom ce aduce pacientul în atenția medicului. Funcția sistemului senzorial al durerii este de a detecta, localiza și identifica procesele vătămării țesuturilor. Deoarece diferite boli produc tipuri caracteristice de leziuni tisulare, calitatea, durata în timp și localizarea durerii pacientului, precum și localizarea sensibilității, furnizează importante puncte de reper ale diagnosticului și sunt folosite pentru a evalua răspunsul la tratament.

SISTEMUL SENZORIAL AL DURERII

Durerea este o senzație neplăcută, localizată într-o regiune a organismului. Este adeseori descrisă ca fiind un proces de distrugere sau penetrare tisulară (ex.: junghi, arsură, rupere, torsiune, compresiune) și/sau ca o reacție fizică sau emoțională (ex.: înfricoșătoare, emetizantă, dezgustătoare). Mai mult decât atât, orice durere de intensitate moderată sau mare este însoțită de anxietate și de impulsul de a îndepărta sau de a limita senzația. Aceste proprietăți ilustrează dualitatea durerii: atât senzație, cât și emoție. Când este acută, durerea este asociată în mod caracteristic cu o modificare a comportamentului și cu o replică la stres, constând în creșterea tensiunii arteriale, creșterea frecvenței cardiace, a diametrului pupilei și niveluri crescute de cortisol plasmatic. În plus, sunt frecvent întâlnite contracții musculare locale (ex., flexia membrului, rigiditatea peretelui abdominal).

NOCICEPTORUL AFERENT PRIMAR Un nerv periferic se compune din axonii a trei tipuri diferite de neuroni: aferenți senzoriali primari, neuroni motori și neuroni postganglionari simpatici (figura 12-1). Corpurile celulare ale aferenților primari sunt localizate în ganglionii spinali de pe rădăcinile posterioare ale nervilor spinali, aflate în găurile vertebrale. Axonul aferent primar se bifurcă pentru a trimite o prelungire către măduva spinării și o alta pentru a inerva țesuturile. Aferențele primare sunt clasificate după diametrul lor, gradul de mielinizare și viteza conducerii. Fibrele cu cel mai mare diametru, A-beta, reacționează maximal la atingere ușoară și/sau la stimulii de mișcare; ele sunt prezente în principal în nervii ce inervează pielea. La persoanele normale, activitatea acestor fibre nu produce durere. Mai există alte două clase de aferențe primare: axonii mielinizați cu diametru mic (A-delta) și axonii nemielinizați (fibra C) - vezi figura 12-1. Aceste fibre sunt prezente în nervii cutanați și în structurile viscerale și somatice profunde. Anumite țesuturi, precum corneea, sunt inervate doar de aferențe A-delta și C. Majoritatea aferențelor A-delta și C reacționează maximal la stimulii intenși (dureroși) și produc senzația subiectivă de durere când sunt stimulați electric; aceasta îi definește ca *nociceptori aferenți primari (receptori de durere)*. Detectarea stimulilor dureroși este complet abolită când axonii A-delta și C sunt blocați.

Nociceptorii aferenți primari individuali pot răspunde câtorva tipuri diferite de stimuli nocivi. De exemplu, majoritatea nociceptorilor răspund la arsură, stimuli mecanici intenși, cum ar fi o ciupitură, și la aplicarea iritanților chimici.

Sensibilizarea Când sunt aplicați stimuli intenși, repetați și prelungiți, dacă țesutul este vătămat sau dacă inflamația este prezentă, pragul pentru activarea nociceptorilor aferenți primari este mai scăzut și frecvența declanșării este mai înaltă pentru toate intensitățile stimulului. Mediatorii inflamației, cum sunt bradichinina, unele prostaglandine și leucotrienele contribuie la acest proces numit *sensibilizare*. În țesuturile sensibilizate, stimuli de obicei inofensivi pot produce durere. Sensibilizarea este un important proces clinic ce contribuie la sensibilitate, inflamație și hiperalgezie. Un exemplu frapant de sensibilizare este pielea arsă de soare, în care durerea severă poate fi produsă printr-o palmă ușoară pe spate sau printr-un duș cald.

Comparativ cu structurile superficiale (ex.: pielea, corneea), viscerele sunt relativ insensibile în condiții normale la stimulii nociceptivi. În contrast, când sunt afectate de un proces patologic cu o componentă inflamatorie, structurile profunde ca articulațiile

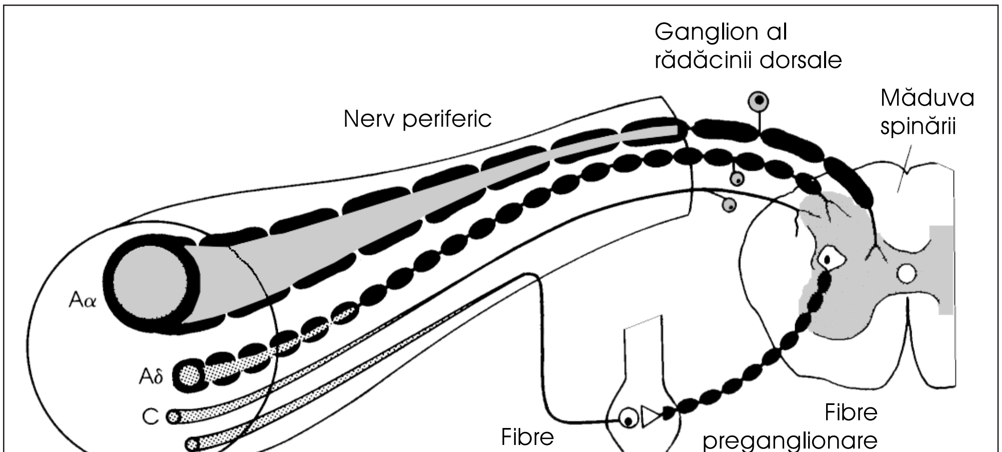


FIGURA 12-1 Componentele unui nerv cutanat tipic. Există două categorii funcționale distincte de axoni: aferențe primare cu corpul celular în ganglionul rădăcinii dorsale și fibrele postganglionare simpatice, cu corpi celulari în ganglionul simpatic. Aferențele primare includ acei axoni mielinizați cu diametrul mare(A-β), mielinizați cu diametrul mic (A-δ) și axoni nemielinizați (C). Toate fibrele postganglionare simpatice sunt nemielinizate.

sau viscerele cavitare devin în mod caracteristic deosebit de sensibile la stimularea mecanică.

Majoritatea aferențelor A-delta și C care inervează viscerele sunt complet insensibile în țesuturile normale, nelezate și neinflamate. Așadar, ele nu pot fi activate prin stimulii mecanici sau termici cunoscuți și nu sunt active în mod spontan. Totuși, în prezența mediatorilor inflamației, aceste aferențe devin sensibile la stimulii mecanici. Astfel de aferențe au fost denumite *nociceptori silențioși*, iar proprietățile lor caracteristice pot explica motivul pentru care, în situații patologice, structurile profunde relativ insensibile pot deveni sursa unor dureri și sensibilități severe și invalidante.

Inflamația indusă de nociceptor Un concept important apărut în ultimii ani este acela că nociceptorii aferenți au, de asemenea, o funcție neuroefectoare. Majoritatea nociceptorilor conțin mediatori polipeptidici ce sunt eliberați din terminațiile lor periferice când sunt activați (figura 12-2). Un exemplu este substanța P, un peptid format din 11 aminoacizi. Substanța P este eliberată din nociceptorii aferenți primari și are multiple funcții biologice. Este un vasodilatator puternic, degranulează mastocitele, are funcție chemotactică pentru leucocite și sporește producția și eliberarea mediatorilor

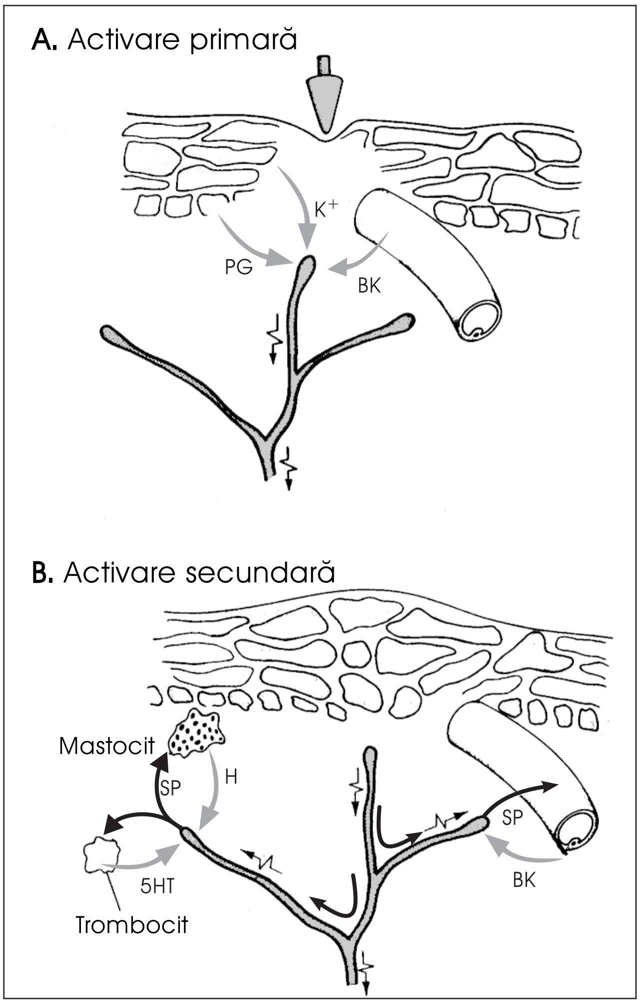


FIGURA 12-2 Etapele ce determină activarea, sensibilizarea și extinderea sensibilizării terminațiilor nociceptorului aferent primar. *A*. Activare directă prin presiune intensă și leziuni celulare consecutive. Lezarea celulei conduce la eliberarea potasiului (K^+) și la sinteza prostaglandinelor (PG) și bradikininei (BK). Prostaglandinele cresc sensibilitatea terminațiilor la bradikinină și la alte substanțe generatoare ale durerii. *B*. Activarea secundară. Impulsurile generate în terminațiile stimulate se propagă nu doar la măduva spinării, ci și în alte ramificații terminale, unde determină eliberarea peptidelor, incluzând substanța P (SP). Substanța P determină vasodilatație și edem neurogen, cu acumulare ulterioară de bradikinină. Substanța P determină, de asemenea, eliberarea histaminei (H) din mastocite și a serotoninei (5 HT) din trombocite.

inflamației. S-a observat că depleția de substanță P din articulații reduce severitatea artritei experimentale. Nociceptorii aferenți primari nu sunt numai simpli mesageri pasivi ai pericolelor leziunilor tisulare; ei au un rol activ în protejarea țesutului prin aceste funcții neuroefectoare.

CĂILE CENTRALE ALE DURERII Măduva spinării și durerea iradiată Axonii nociceptorilor aferenți primari pătrund în măduva spinării prin rădăcina dorsală. Ei ajung în cornul dorsal al substanței cenușii medulare (figura 12-3). Terminațiile axonilor aferenți primari se conectează cu neuronii spinali, ce transmit semnalul durerii în ariile cerebrale implicate în percepția durerii. Axonul fiecărui aferent primar contactează mai mulți neuroni spinali, iar fiecare neuron spinal primește stimuli convergenți din mai mulți aferenți primari.

Din punct de vedere clinic, convergența multor stimuli senzoriali către un singur neuron spinal transmițător al durerii este de mare importanță, deoarece stă la baza fenomenului durerii iradiate. Toți neuronii spinali ce primesc stimuli din viscere și din structurile musculoscheletice profunde primesc, de asemenea, stimuli din piele. Convergența căilor are loc în segmentul spinal al rădăcinii dorsale ce asigură inervația ascendentă a unei structuri. De exemplu, aferențele de la nivelul diafragmei centrale sunt derivate din al treilea și al patrulea ganglion cervical al rădăcinii dorsale. Aferențele primare cu corpul celular în aceiași ganglioni primesc impulsuri de la nivelul pielii umărului și a părții inferioare a gâtului. Astfel, atât impulsurile senzoriale din pielea umărului, cât și cele din diafragma centrală converg la nivelul neuronilor care transmit durerea în segmentele spinale cervicale al treilea și al patrulea. *Din cauza acestei convergențe și a faptului că neuronii spinali sunt cel mai des activați prin stimuli de la nivelul pielii, activitatea declanșată în neuronii spinali prin stimulii din structurile profunde este localizată eronat de către pacient într-o zonă ce este extinsă în mod grosier la regiunea pielii inervate de către același segment spinal.* Astfel, o inflamație în apropierea diafragmei centrale este descrisă de obicei ca un disconfort în zona umărului. Această deplasare spațială a senzației durerii din zona leziunii ce o produce este cunoscută ca *durere iradiată*.

Căile ascendente ale durerii Majoritatea neuronilor spinali contactați prin nociceptorii aferenți primari trimit axonii lor în talamusul contralateral. Acești axoni formează tractul spinotalamic contralateral, care se întinde în substanța albă anterolaterală a măduvei spinării, în marginea laterală a măduvei, în partea laterală a punții și în mezencefal. Calea spinotalamică este esențială pentru senzația de durere în cazul ființelor umane. Întreruperea acestei căi produce deficite permanente în percepere a durerii și a temperaturilor.

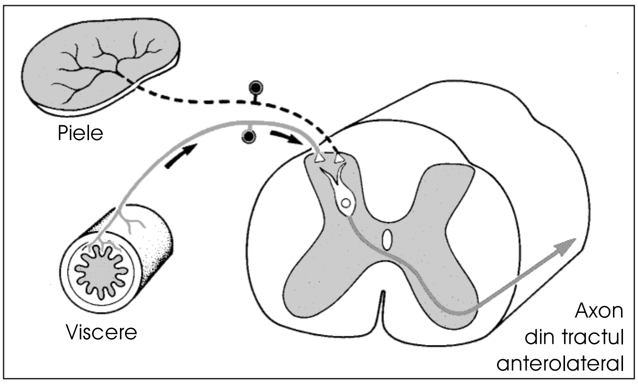


FIGURA 12-3 Ipoteza proiecției convergente a durerii iradiate. Conform acestei ipoteze, nociceptorii aferenți viscerali (S) converg către aceiași centri ai proiecției durerii ca și aferențele din structurile somatice în care durerea este percepută. Creierul nu are altă cale de a cunoaște sursa reală a durerii și, din greșeală, „proiectează“ senzația la nivelul structurii somatice.

Axonii tractului spinotalamic se conectează cu neuronii talamici ce se proiectează în cortexul somatosenzorial (figura 12-4). Această cale din măduva spinării la talamus și la cortexul somatosenzorial pare a fi extrem de importantă pentru aspectele senzoriale ale durerii, adică localizarea, intensitatea și calitatea. Axonii tractului spinotalamic se conectează, de asemenea, cu regiunile talamice și corticale legate de răspunsul emoțional, cum sunt girusul cingulat și lobul frontal. Această cale este menită să contribuie la dimensiunea afectivă sau emoțională neplăcută a durerii.

MODULAREA DURERII Durerea produsă de leziuni similare variază mult în situații diferite și la persoane diferite. De exemplu, este cunoscut că sportivii pot avea fracturi severe însoțite de durere mică, iar după cum s-a văzut în studiul Beecher din al Doilea Război Mondial, unele răni produse soldaților au fost suportate cu ușurință, deși acestea ar fi produs o durere insuportabilă pacienților civili. Mai mult decât atât, chiar sugestia alinării (placebo) are un efect analgezic semnificativ. Pe de altă parte, mulți pacienți găsesc chiar leziunile minore (puncția venoasă, de exemplu) insuportabile, și s-a demonstrat că anticiparea unei dureri induce apariția senzației dureroase chiar *în absența unui stimul nociv.*

Efectul puternic al anticipării și al altor variabile psihologice asupra intensității percepute a durerii implică existența circuitelor creierului, ce pot modula activitatea căilor de transmitere a durerii. Deși există probabil mai multe circuite ce pot modula durerea, numai unul a fost studiat detaliat. Acest circuit are conexiuni în hipotalamus, mezencefal și bulb și controlează în mod selectiv neuronii spinali de transmitere a durerii printr-o cale descendentă (vezi figura 12-4).

Este dovedit că acest circuit de modulare a durerii contribuie la efectul de atenuare a durerii exercitat de analgezice narcotice. Fiecare dintre structurile componente ale căii conține receptori opioizi și este sensibilă la aplicarea directă a medicamentelor opioide. Mai mult decât atât, leziunile sistemului reduc efectul analgezic al opioidelor administrate sistemic, precum morfina. Odată cu receptorul opioid, nucleii componenți ai acestui circuit de modulare a durerii conțin peptide opioide endogene, cum sunt enkefalinele și beta-endorfina.

Cea mai sigură cale pentru a activa acest sistem de modulare mediat prin opioide endogene este de a prelungi durerea și/sau frica. Este clar că opioidele endogene care ameliorează durerea sunt eliberate în urma intervențiilor chirurgicale, precum și la pacienții cărora li se administrează un placebo pentru ameliorarea durerii.

Modularea durerii este bidirecțională. Circuitele de modulare a durerii nu produc doar analgezie, ci sunt capabile de asemenea să și sporească durerea. Atât neuronii de facilitare a durerii, cât și cei de inhibare a durerii din bulbul cerebral se proiectează pe/și controlează neuronii spinali de transmitere a durerii. Deoarece neuronii de transmitere a durerii pot fi activați prin neuroni modulatori, teoretic este posibil să genereze un semnal dureros fără stimul nociv periferic. Un astfel de mecanism ar putea lămuri faptul că durerea poate fi indusă prin autosugestie și poate furniza un cadru pentru a înțelege cum factorii psihologici pot contribui la durerea cronică.

DUREREA NEUROPATICĂ Sistemul nervos normal transmite semnale codificate ce au ca rezultat durerea. Astfel, leziunile sistemului nervos central sau periferic pot determina o pierdere sau o deteriorare a senzației de durere. Paradoxal, lezarea sau disfuncția sistemului nervos poate produce durere. De exemplu, leziunile nervilor periferici, cum sunt cele din neuropatia diabetică, sau ale aferențelor primare, ca în herpes zoster, pot determina durere ce este proiectată către regiunea corpului inervată de nervii afectați. Deși rar, durerea poate fi produsă, de asemenea, prin leziuni ale sistemului nervos central, în special ale tractului spinotalamic sau talamusului. Astfel de dureri neuropatice sunt adeseori severe și sunt cunoscute ca refractare la tratamentele standard antialgice.

Durerile neuropatice dau în mod tipic senzația de arsură neobișnuită, furnicături, șoc electric și pot fi declanșate printr-o atingere foarte ușoară. Aceste caracteristici sunt rare în celelalte tipuri de durere. La examinare, este caracteristică prezența unui deficit senzorial în zona dureroasă a pacientului.

O varietate de mecanisme contribuie la durerea neuropatică. Aferențele primare lezate, inclusiv nociceptorii, devin hipersensibile la stimularea mecanică și încep să genereze impulsuri în absența stimulării. Aferențele primare lezate pot de asemenea dezvolta sensibilitate la norepinefrină. S-a observat că neuronii spinali implicați în transmiterea durerii, după secționare, pot deveni în mod spontan activi. Astfel, atât modificările sistemului

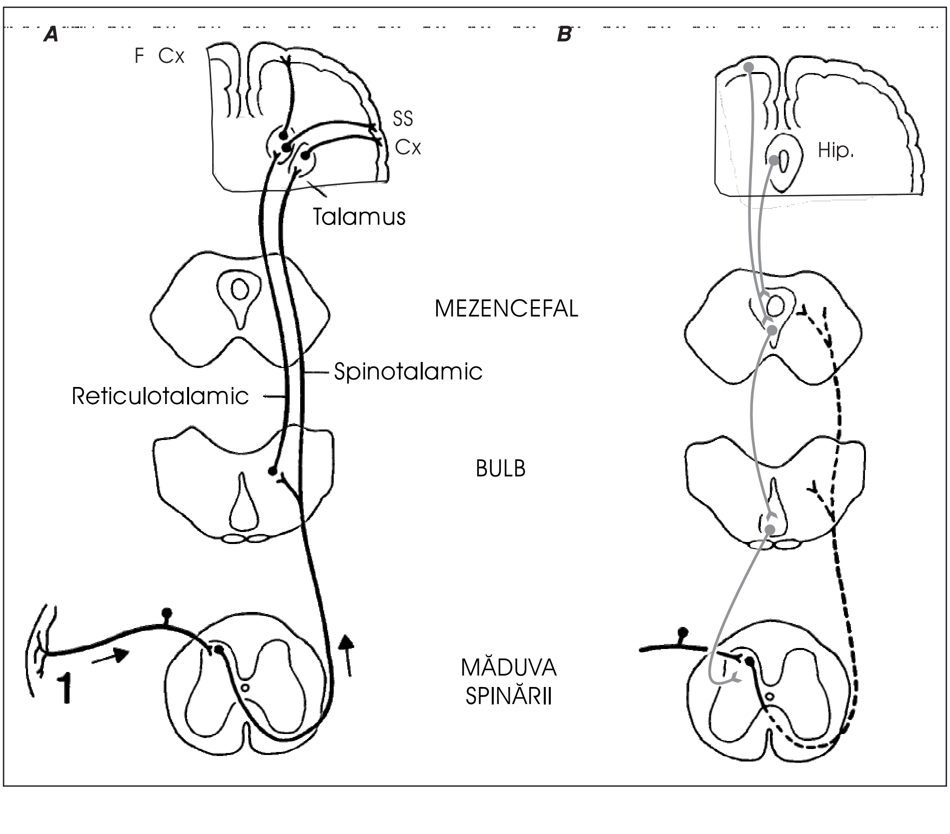


FIGURA 12-4 *A.* Sistemul de transmitere a mesajelor nociceptive. Stimulii nocivi activează terminația periferică senzitivă a nociceptorului aferent primar prin procesul transducției (1). Mesajul este transmis apoi prin intermediul nervului periferic la măduva spinării, unde există sinapse cu celulele de origine ale celor două căi ascendente majore ale durerii, cea spinotalamică și cea spinoreticulotalamică. Mesajul este retransmis din talamus atât cortexului frontal, cât și celui somatosenzorial. (F Cx și SS Cx). *B.* Rețeaua de modulare a durerii. Stimulii din cortexul frontal și hipotalamus (Hip) activează celulele din mezencefal, care controlează celulele implicate în transmiterea durerii prin celulele din trunchiul cerebral.

nervos central, cât și cele ale sistemului nervos periferic pot contribui la durerea neuropatică.

Durerea mediată de simpatic Un anumit procent de pacienți cu lezare de nerv periferic dezvoltă o durere cu caracter de arsură severă (cauzalgia) în regiunea inervată de către nervul respectiv. Durerea începe în mod tipic cu o întârziere de ore, zile sau chiar săptămâni. Durerea este însoțită de inflamarea extremității, osteoporoză periarticulară și modificări artritice în articulațiile distale. Un sindrom similar numit *distrofia simpatică reflexă* poate fi produs fără lezare evidentă a nervului printr-o varietate de leziuni, incluzând fracturi ale osului, traumatisme ale țesuturilor moi, infarctul miocardic și accidente vasculare cerebrale (vezi capitolul 371). Cu toate că fiziopatologia acestei perturbări este insuficient înțeleasă, durerea se poate remite în minute prin blocarea sistemului nervos simpatic. Aceasta implică faptul că activitatea simpatică stimulează nociceptorii, chiar dacă ei nu sunt lezați în mod evident. Aceste rezultate sugerează, de asemenea, că sistemul nervos simpatic poate, în anumite circumstanțe, să joace un rol activ în inflamație.

Rx TRATAMENT

Tratamentul ideal pentru orice durere este înlăturarea cauzei. Uneori aceasta este posibil, dar adesea, după diagnosticare și începerea tratamentelor corespunzătoare pentru cauză, există o perioadă de latență înainte ca durerea să scadă în intensitate. Mai mult decât atât, unele afecțiuni sunt atât de dureroase încât analgezia rapidă și eficientă este esențială (ex., starea postoperatorie, arsuri, traumatisme, cancer, criza de siclemie). Medicația analgezică este tratamentul de primă linie în aceste cazuri și utilizarea unor astfel de medicamente trebuie să fie cunoscută de către toți medicii.

Aspirina, acetaminofenul și antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) Aceste droguri sunt tratate împreună, deoarece ele sunt folosite pentru probleme similare și pot avea mecanism similar de acțiune (tabelul 12-1). Toate acestea inhibă ciclooxigenaza și, cu excepția acetaminofenului, toate au acțiuni antiinflamatorii, mai ales la doze ridicate. Ele sunt eficace în mod deosebit pentru îndepărtarea cefaleei ușoare și moderate și pentru durerea osteomusculară.

Deoarece sunt eficienți pentru aceste tipuri obișnuite de durere și sunt disponibili fără prescripție, inhibitorii ciclooxigenazei sunt de departe cei mai utilizați ca analgezice. Ei sunt bine absorbiți din tractul gastrointestinal și, folosiți ocazional, efectele lor adverse sunt minime. În utilizarea cronică, iritația gastrică este un efect secundar frecvent al aspirinei și AINS, fiind problema care limitează frecvent doza ce poate fi prescrisă. Iritația gastrică este mult mai severă în cazul aspirinei, ce poate cauza eroziunea mucoasei gastrice și, deoarece acetilează ireversibil trombocitele și interferează cu coagularea sângelui, sângerarea gastroin-

Tabelul 12-1

Medicamente pentru îndepărtarea durerii

ANALGEZICE NON-NARCOTICE; DOZE UZUALE ȘI INTERVALE

Nume generic	Doza, mg	Interval	Comentarii
Acid acetilsalicilic	650 p.o.	la 4 h	Preparate disponibile cu absorbție enterică
Acetaminofen	650 p.o.	la 4 h	Efecte secundare rare
Ibuprofen	400 p.o.	la 4-6h	Disponibil fără prescripție
Naproxen	250-500 p.o.	la 12 h	Efecte tardive pot fi cauzate de o perioadă lungă de înjumătățire
Fenoprofen	200 p.o.	la 4-6 h	pa
Indometacin	25-50 p.o.	la 8 h	Frecvent efecte secundare gastrointestinale
Ketorolac	15-60 im.	la 4-6 h	Disponibil pentru uz parenteral (im.)

ANALGEZICE NARCOTICE: DOZE UZUALE ȘI INTERVALE

Nume generic	Doză parenterală, mg	Doză p.o., mg	Comentarii
Codeină	30-60 la 4 h	30-60 la 4 h	Frecvent greață
Oxicodon	–	5-10 la 4-6 h	Disponibil de obicei cu acetaminofen sau aspirină
Morfină	10 la 4 h	60 la 4 h	
Morfină cu efect prelungit	pa	60-180 de 2-3 ori/zi	Preparate orale cu eliberare lentă
Hidromorfonă	1-2 la 4 h	2-4 la 4 h	Acțiune mai scurtă decât sulfatul de morfină
Levorfanol	2 la 6-8 h	4 la 6-8 h	Acțiune mai lungă decât sulfatul de morfină; oral, bine absorbit
Metadonă	10 la 6-8 h	20 la 6-8 h	Sedare întârziată datorită timpului de înjumătățire lung
Meperidină	75-100 la 3-4 h	300 la 4 h	Oral slab absorbit; normeperidină, metabolit toxic
Butorfanol	–	1-2 la 4 h	Spray intranazal
Fentanyl	–	–	Plasture transdermal

ANTICONVULSIVANTE ȘI ANTIARITMICE

Nume generic	Doză p.o., mg	Interval
Fenitoin	300	zilnic/qhs
Carbamazepină	200-300	la 6 h
Clonazepam	1	la 6 h
Mexiletină	150-300	la 6-12 h

ANTIDEPRESIVE TRICICLICE

Nume generic	Blocada absorbției		Potență sedativă	Potență anti-colinergică	Hipotensiune ortostatică	Aritmie cardiacă	Doză medie, mg/zi	Limite, mg/zi
	5HT	NE						
Doxepin	++	+	Înaltă	Moderată	Moderată	Mai puțin	200	75-400
Amitriptilină	++++	++	Înaltă	Cea mai înaltă	Moderată	Da	150	25-300
Imipramină	++++	++	Moderată	Moderată	Înaltă	Da	200	75-400
Nortriptilină	+++	++	Moderată	Moderată	Scăzută	Da	100	40-150
Desipramină	+++	++++	Scăzută	Scăzută	Scăzută	Da	150	50-300

testinală este un risc. AINS sunt mai puțin problematice în această privință. Deși toxic pentru ficat când este luat în doze mari, acetaminofenul rareori produce iritație gastrică și nu interferează cu funcția trombocitelor. Tabelul 12-1 arată dozele și duratele de acțiune ale drogurilor frecvent folosite ale acestei clase.

Introducerea formei parenterale ale AINS, ketorolac, extinde utilitatea acestei clase de compuși în tratamentul durerii severe acute. Ketorolacul este suficient de puternic și rapid pentru a înlocui opioidele în cazul multor pacienți cu cefalee acută severă și durere osteomusculară.

Analgezice opioide Opioidele sunt cele mai puternice droguri analgezice disponibile în mod curent. Mai mult decât atât, dintre toate analgezicele, ele au cel mai larg grad de eficacitate, furnizând cea mai sigură metodă pentru alinarea rapidă a durerii. Cu toate că efectele secundare sunt frecvente, exceptând depresia respiratorie, ele nu sunt de obicei severe și pot fi îndepărtate rapid cu ajutorul naloxonei, antagonist narcotic. Medicul nu va ezita în cazul pacienților cu durere severă acută să folosească analgezicele opioide. Tabelul 12-1 cuprinde cele mai larg utilizate analgezice opioide.

Opioidele produc analgezia prin acțiuni asupra sistemului nervos central. Ele activează neuronii inhibitori ai durerii și inhibă în mod direct neuronii de transmitere a durerii. Majoritatea analgezicelor opioide disponibile în comerț acționează asupra aceluiași receptor opioidic (receptor mu), diferind îndeosebi în potență, viteză de reacție, durată de acțiune și cale optimă de administrare. Cu toate că efectele secundare asociate dozei (sedare, depresie respiratorie, prurit, constipație) sunt similare între diferitele opioide, unele efecte secundare sunt produse de acumularea de metaboliți nonopioidici, ce sunt specifici pentru anumite droguri. Un exemplu clar în acest sens este normeperidina, un metabolit al meperidinei. Normeperidina produce hiperexcitabilitate și convulsii ce nu sunt reversibile cu naloxonă. Acumularea de normeperidină este mult mai mare la pacienții cu insuficiență renală.

Cel mai rapid efect al opioidelor este obținut prin administrarea intravenoasă; după administrare orală efectul este semnificativ mai lent. Efectele secundare acute frecvente includ greață, vărsătură și sedare. Aceste efecte sunt în funcție de doză și există o mare variabilitate între pacienți în privința dozelor eficiente și a celor ce produc efecte secundare. Datorită acestui lucru, inițierea terapiei necesită determinarea dozei optime și a intervalului de administrare. Principiul cel mai important este reducerea durerii. Aceasta necesită chestionarea pacientului privind eficiența medicamentului și momentul atenuării durerii. *Cea mai frecventă eroare făcută de medici în tratarea durerii severe cu opioide este prescrierea unei doze inadecvate. Deoarece mulți pacienți evită a se plânge, această practică conduce la suferințe inutile.* În absența sedării în momentul anticipat al efectului maxim, medicul nu ar trebui să ezite să repete doza inițială, până la diminuarea satisfăcătoare a durerii.

O abordare nouă a problemei îndepărtării eficiente a durerii este folosirea analgeziei controlate de pacient (ACP). ACP necesită un dispozitiv ce eliberează o doză programată anterior a unui drog opioid când pacientul apasă un buton. Dispozitivul poate fi programat să limiteze doza totală pe oră, așa că supradozarea este imposibilă. Pacientul poate apoi regla doza la nivelul optim. Această abordare este folosită mai frecvent în durerea postoperatorie, dar nu există motiv pentru ca ea să nu fie utilizată pentru orice pacient spitalizat cu durere severă persistentă. ACP este de asemenea utilizată pentru îngrijirea la domiciliu a pacienților cu dureri severe, de ex., cancere metastazate.

Mulți medici, asistente și pacienți nutresc o anumită îngrijorare asupra folosirii opioidelor, ce este bazată pe frica exagerată ca pacienții să nu devină dependenți. De fapt, există o șansă mică, aproape inexistentă, ca pacienții să devină dependenți de narcotice ca rezultat al unei medicații adecvate.

Disponibilitatea noilor căi de administrare a extins utilitatea analgezicelor opioide. Foarte importantă este disponibilitatea administrării spinale. Opioidele pot fi perfuzate printr-un cateter spinal situat intratecal sau epidural. Prin introducerea directă a opioidelor în măduva spinării, analgezia regională poate fi obținută la o doză totală relativ mică. În acest fel, anumite efecte secundare cum sunt sedarea, greața și depresia respiratorie pot fi reduse la minim. Această administrare a fost utilizată extensiv în procedurile obstetricale și pentru durerea postoperatorie din partea inferioară a corpului. Opioidele pot fi administrate, de asemenea, intranazal (butorfanol), intrarectal și transdermal (fentanyl), evitându-se astfel disconfortul injecțiilor frecvente la pacienții cărora nu li se poate administra medicație orală.

Combinații între opioide și inhibitori ai ciclooxigenazei Când sunt folosite în combinație, opioidele și inhibitorii ciclooxigenazei au efecte aditive. Aceste combinații pot fi utilizate pentru a scădea severitatea efectelor adverse legate de doză, deoarece este necesară o doză mai mică din fiecare pentru a atinge același grad de diminuare a durerii și pentru că efectele lor adverse nu sunt aditive. Combinațiile fixe dintre un opioid cu acetaminofen prezintă un risc special. Mărirea dozei ca rezultat al creșterii severității durerii sau descreșterii efectului opioid ca rezultat al toleranței poate duce la niveluri ale acetaminofenului ce sunt toxice pentru ficat.

DUREREA CRONICĂ

EVALUAREA PACIENTULUI Tratarea pacienților cu durere cronică este solicitantă din punct de vedere intelectual și emoțional. Problema pacientului este adeseori dificil de diagnosticat. Astfel de pacienți solicită mult din timpul medicului și deseori par tulburați emoțional. Abordarea medicală tradițională pentru depistarea unei patologii organice obscure este de obicei nefolositoare. Pe de altă parte, evaluarea psihologică și metodele de tratament comportamentale sunt frecvent folosite în realizarea de centre multidisciplinare de abordare a durerii.

Există o mulțime de factori ce pot determina, perpetua sau exacerba durerea cronică. În primul rând, desigur, pacientul poate avea pur și simplu o boală ce este caracteristic dureroasă, pentru care nu există un tratament imediat. Artrita, cancerul, migrena, fibromialgia și neuropatia diabetică sunt astfel de exemple. În al doilea rând, pot exista factori secundari de întreținere, care sunt inițiați de o boală fizică și pot persista după ce boala a fost tratată. Exemplele includ leziuni ale nervilor senzitivi, activitatea eferentă simpatică și contracția musculară reflexă dureroasă. În final, o varietate de condiții psihologice pot exacerba sau chiar produce durerea.

Există anumite aspecte cărora li se va acorda o atenție specială în anamneza medicală. Deoarece depresia este cea mai comună tulburare emoțională la pacienții cu durere cronică, ei vor fi chestionați asupra dispoziției lor, apetitului, felului somnului și activității zilnice. Un chestionar standardizat simplu, cum este Inventarul Depresiei Beck, poate fi un instrument de screening folositor. Este important de amintit că depresia majoră este o boală frecventă, tratabilă, dar potențial fatală.

Alte puncte de reper care pot arăta că o tulburare emoțională semnificativă contribuie la cronicizarea durerii unui pacient sunt: durerea ce apare în zone diferite, necorelate; probleme dureroase recurente, dar separate, cu debut în copilărie sau adolescență; durerea începută într-un moment de traumă emoțională, cum ar fi pierderea unui părinte sau a soțului; antecedente de abuz sexual sau agresiune fizică; abuzul, în trecut sau în prezent, de substanțe toxice.

La examinare, se va observa cu atenție dacă pacientul protejează zona dureroasă și dacă anumite mișcări sau poziții sunt evitate din cauza durerii. A descoperi o componentă mecanică în cazul durerii poate fi folositor atât din punct de vedere al diagnosticului, cât și al tratamentului. Zonele dureroase trebuie examinate pentru sensibilitatea profundă, notând dacă este localizată la mușchi, structuri ligamentare sau articulații. Durerea miofascială cronică este foarte frecventă, iar la acești pacienți palparea profundă poate dezvălui puncte de declanșare localizate, ce sunt benzi dure sau formațiuni nodulare în mușchi. Dacă injecția cu anestezice locale în aceste puncte de declanșare îndepărtează durerea, diagnosticul este demonstrat. O componentă neuropatică a durerii este indicată de evidențierea leziunii nervului, cum ar fi deteriorarea senzorială, pielea deosebit de sensibilă, slăbiciune și atrofie musculară sau pierderea reflexelor tendinoase profunde. Proba ce sugerează implicarea sistemului nervos simpatic este prezența inflamației difuze, schimbările în colorația și temperatura pielii și hipersensibilitatea tegumentară și articulară comparativ cu partea neafectată. Alinarea durerii prin blocaj simpatic este diagnostică.

Un principiu călăuzitor în evaluarea pacienților cu durere cronică este stabilirea atât a factorilor emoționali, cât și a celor organici înaintea inițierii terapiei. Încercarea de a rezolva cauza din ambele puncte de vedere, mai degrabă decât de a aștepta „să se elimine“ cauzele organice ale durerii, determină creșterea complianței, deoarece printre altele îi asigură pe pacienți că o evaluare psihologică nu înseamnă că medicul pune în discuție validitatea problemei lor. Chiar și atunci când o cauză organică a durerii unui pacient poate fi identificată, este totuși înțelept să se urmărească și alți factori. De exemplu, pacienții cu cancer cu metastaze osoase dureroase pot, de asemenea, să aibă dureri cauzate de leziuni nervoase și depresie semnificativă. Terapia optimă necesită ca fiecare dintre acești factori să fie depistați și tratați.

Rx TRATAMENT

Odată ce procesul de evaluare a fost terminat și factorii etiologici probabili și cei de exacerbare au fost identificați, va fi dezvoltat un plan de tratament explicit. O parte importantă a acestui proces este de a identifica scopuri funcționale realiste și specifice pentru terapie, cum ar fi un somn bun de noapte, posibilitatea de a merge la cumpărături sau reluarea activității. O abordare multidisciplinară, care utilizează medicamente, consiliere, terapie fizică, blocaje nervoase și chiar chirurgie poate fi necesară pentru a îmbunătăți calitatea vieții pacientului. Aceasta poate necesita trimiterea la o clinică specializată în tratamentul durerii ; totuși, demersul nu e necesar pentru toți pacienții cu durere cronică. Pentru unii, tratamentul farmacologic necombinat cu alte metode poate aduce un ajutor semnificativ.

Medicamente antidepresive Antidepresivele triciclice (vezi tabelul 12-1) sunt extrem de folositoare pacienților cu durere cronică. Deși dezvoltate pentru tratamentul depresiei, acestea au un spectru de activitate biologică în funcție de doză, ce include inducere analgeziei într-o varietate de afecțiuni clinice. Deși mecanismul este necunoscut, efectul analgezic al antidepresivelor triciclice are un început mai rapid și se produce la o doză mai scăzută decât cea necesară tipic pentru tratamentul depresiei. Mai mult decât atât, pacienții cu durere cronică ce nu sunt deprimați obțin reducerea durerii cu antidepresive. Există dovezi că medicamentele triciclice potențează analgezia opioidă, deci ele sunt adjuvanți utili pentru tratamentul durerilor persistente severe, cum sunt cele din tumorile maligne. Tabelul 12-2 prezintă unele dintre afecțiunile dureroase ce răspund la antidepresive triciclice. Acestea sunt utile în special în stăpânirea durerilor neuropatice, precum neuropatia diabetică dureroasă și nevralgia postherpetică, pentru care există puține opțiuni terapeutice.

Antidepresivele triciclice despre care se știe că reduc durerea au efecte secundare semnificative. Din nefericire, la unele dintre cele mai noi antidepresive, precum fluoxetina (Prozac), ce au mai puține efecte secundare, care nu sunt atât de severe comparativ cu alți agenți, nu s-a demonstrat efectul de reducere a durerii.

Anticonvulsivante și antiaritmice (vezi tabelul 12-1) Aceste droguri sunt folositoare în special pentru pacienții cu durere neuropatică. Fenitoina (Dilantin) și carbamazepina (Tegretol) au fost primele observate a reduce durerea în nevralgia trigeminală. Această durere este caracteristică: scurtă, înțepătoare, asemănătoare șocului electric. De fapt, anticonvulsivantele par a fi folositoare pe scară largă pentru dureri lancinante.

Medicamentele antiaritmice, precum lidocaina în doză mică și mexiletina (Mexitil), sunt de asemenea eficiente pentru durerea neuropatică. Aceste medicamente blochează activitatea spontană a nociceptorilor aferenți primari, ce apare când sunt lezați.

Medicația opioidă cronică Folosirea pe termen lung a opioidelor este acceptată în cazul pacienților cu durere datorată bolilor maligne. Deși folosirea sa pentru durerea cronică de origine non-malignă este foarte controversată, este clar că pentru mulți astfel de pacienți analgezicele opioide sunt singura opțiune disponibilă pentru obținerea unei ameliorări eficiente. Acest lucru este de înțeles, deoarece opioidele sunt cele mai puternice și au cea mai largă gamă de eficacitate comparativ cu alte analgezice. Deși dependența este rară la pacienții care folosesc pentru prima oară opioide în ameliorarea durerii, un anumit grad de toleranță și de dependență fizică apare probabil, prin folosirea pe termen lung. De aceea, înainte de inițierea unei terapii opioide vor fi încercate alte posibilități, iar restricțiile și riscurile opioidelor vor fi explicate pacientului. Este, de asemenea, important faptul că unele medicamente analgezice opioide au proprietăți mixte agonist-antagoniste (de ex., pentazocina și butorfanolul). Din punct de vedere practic, aceasta înseamnă că ele pot agrava durerea, prin inducerea unui sindrom de abstinență la pacienții ce sunt dependenți fizic de alte opioide analgezice.

Pentru utilizarea pe termen lung de către pacienții nespitalizați a opioidelor administrate pe cale orală, este de dorit a se folosi compuși cu acțiune îndelungată, precum levorfanolul, metadona sau morfina cu eliberare lentă (vezi tabelul 12-1). Profilul farmacocinetic al acestor medicamente permite reducerea prelungită a durerii, minimalizează efectele secundare, cum ar fi sedarea, ce sunt asociate cu nivelurile plasmatice de vârf și este posibil să reducă probabilitatea durerii de rebound, asociată cu o reducere rapidă în concentrația plasmatică a opioidelor. Constipația este un efect secundar universal al utilizării opioidelor și trebuie să fie tratată cu atenție.

În concluzie, merită accentuat faptul că mulți pacienți, în special aceia cu durere cronică, solicită asistență medicală în primul rând deoarece se află în suferință și deoarece doar medicii pot oferi medicamentele necesare pentru alinarea ei. În mod clar, este o responsabilitate de prim ordin a tuturor

Tabelul 12-2

Afecțiuni dureroase ce răspund la antidepresive triciclice

Nevralgia postherpetică*
Neuropatia diabetică*
Cefalee datorată tensiunii*
Cefalee migrenoasă*
Artrita reumatoidă†*
Durere lombară cronică†
Cancer

*Studii controlate demonstrează analgezia
† Studii controlate indică beneficii, dar nu analgezie
SURSA: Fields, 1987, p. 291

medicilor să încerce să minimalizeze disconfortul fizic și emoțional al pacienților. Familiarizarea cu mecanismele durerii și medicațiile analgezice este un pas important spre îndeplinirea acestui obiectiv.

BIBLIOGRAFIE

Basbaum AI, Fields HL: Endogenous pain control systems: Brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. Ann Rev Neurosci 7:309, 1984

Fields HL (ed): *Pain Syndromes in Neurology*. London, Butterworth, 1990

Fields HL: *Pain*. New York, McGraw-Hill, 1987

Fields HL, Liebeskind JC (eds): *Pharmacological Approaches to the Treatment of Chronic Pain: New Concepts and Critical Issues*. Seattle, IASP Press, 1994

Galer BS: Neuropathic pain of peripheral origin: Advances in pharmacologic treatment. Neurology 45:517, 1995

Melzack R, Casey KL: Sensory, motivational, and central control determinants of pain, in *International Symposium on the Skin Senses*, DR Kenshalo (ed). Springfield, Ill, Charles C Thomas, 1968, p 423

Rowbotham MC: Chronic pain: From theory to practical management. Neurology 45:5, 1995

Stein C: The control of pain in peripheral tissue by opioids. N Engl J Med 332:1685, 1995

Wall PD, Melzack R (eds): *Textbook of Pain* 3d ed. New York, Churchill Livingstone, 1994

Willis WD (ed): *Hyperalgesia and Allodynia*. New York, Raven Press, 1992

Willis WD, Coggeshall RE: *Sensory Mechanism of the Spinal Cord*. New York, Plenum Press, 1991

13

Lee Goldman

DISCONFORTUL TORACIC ȘI PALPITAȚIILE

DISCONFORTUL TORACIC

Disconfortul toracic este una dintre cele mai frecvente probleme pentru care pacienții solicită asistența medicală. Beneficiul potențial (sau efectele nocive) rezultat din evaluarea și abordarea adecvată (sau inadecvată) a pacientului cu această problemă este enorm. Nerecunoașterea unei afecțiuni serioase, precum boala cardiacă ischemică, poate conduce la o întârziere periculoasă a tratamentului absolut necesar, în timp ce diagnosticul incorect al unei situații potențial periculoase, precum angina pectorală, este foarte probabil să aibă consecințe psihologice și economice serioase și poate duce la o inutilă cateterizare cardiacă. Există o proporționalitate redusă între severitatea disconfortului toracic și gravitatea cauzei sale. De aceea, o problemă frecventă la pacienții care se plâng de disconfort toracic sau de durere este diferențierea afecțiunilor minore de boala coronariană și alte tulburări serioase (tabelul 13-1).

CAUZE DE DISCONFORT TORACIC **Disconfortul datorat ischemiei miocardice** Disconfortul cauzat de ischemia miocardică apare când aportul de oxigen către inimă este deficitar față de necesar. Fluxul sanguin prin arterele coronare este direct proporțional cu gradientul de presiune dintre aortă și miocardul ventricular (în timpul sistolei) sau cavitatea ventriculară (în timpul diastolei). Totuși, în prezența stenozelor critice, mai este proporțional și cu pătratul razei arterelor coronare. O alterare relativ neînsemnată a diametrului lumenelor coronariene sub un nivel critic poate produce o descreștere importantă în fluxul coronarian, cu condiția ca ceilalți factori să rămână constanți. Irigarea sanguină coronariană are loc în principal în timpul diastolei, când curgerea sângelui nu este împiedicată prin compresia miocardică sistolică a vaselor coronare.

Când arterele coronare epicardice sunt îngustate în mod critic (>70% stenozare a diametrului luminal), arteriolele coronare intramiocardice se dilată în efortul de a menține fluxul total la un nivel ce va evita ischemia miocardică de repaus. Dilatarea ulterioară, care în mod normal se produce în timpul eforturilor fizice, este de aceea imposibilă. Prin urmare, orice situație care crește frecvența cardiacă, presiunea arterială sau contractilitatea miocardică și apare în prezența obstrucției coronariene are tendința să precipite criza anginoasă, prin creșterea necesarului de oxigen miocardic, în situația în care se poate furniza doar o cantitate fixă de oxigen.

De departe, cea mai frecventă cauză a ischemiei miocardice este îngustarea organică a arterelor coronare, secundară aterosclerozei coronariene (vezi și capitolul 244). Tromboza acută constituită pe o placă aterosclerotică este frecvent cauza anginei instabile și a infarctului miocardic acut (vezi capitolele 243 și 244).

Cu excepția afecțiunilor ce micșorează lumenul arterelor coronare, singurele alte cauze frecvente ale ischemiei miocardice sunt afecțiuni precum stenoza aortică valvulară (capitolul 237) sau cardiomiopatia hipertrofică (capitolul 239), ce produc o disproporție marcată între presiunea de perfuzie coronariană și necesitățile de oxigen ale inimii. În aceste condiții, creșterea

Tabelul 13-1

Unele cauze de disconfort toracic și tipurile de disconfort asociate lor

Cauze	Recent, acut, adesea în desfășurare	Recurent, episodic	Persistent, uneori chiar zile
CARDIACE			
Boala coronariană	+	+	–
Stenoza aortică	–	+	–
Cardiomiopatia hipertrofică	–	+	–
Pericardita	+	+	+
VASCULARE			
Disecția aortică	+	–	–
Embolia pulmonară	+	+	–
Hipertensiunea pulmonară	+	+	–
Insuficiență ventriculară dreaptă	+	+	–
PULMONARE			
Pneumonia sau pleurita	+	+	+
Traheobronșita	+	+	+
Pneumotoraxul	+	–	+
Tumora	–	–	+
Mediastinita sau emfizemul mediastinal	+	–	+
GASTROINTESTINALE			
Refluxul esofagian	+	+	+
Spasmul esofagian	+	+	+
Fisura Mallory-Weiss	+	–	–
Boala peptică ulceroasă	+	+	–
Afecțiuni biliare	+	+	–
Pancreatita		+	+
MUSCULOSCHELETALE			
Spondiloza cervicală	–	+	+
Artrita umărului sau coloanei	–	+	+
Costocondrita	+	+	+
Crampe musculare intercostale	+	+	+
Sindrom de hiperabducție sau de interscalenic	–	+	+
Bursita subacromială	+	+	+
ALTELE			
Afecțiuni ale glandei mamare	–	+	+
Tumori ale peretelui toracic	–	–	+
Herpes zoster	+	–	+
Psihogenă	+	+	+

presiunii sistolice în ventriculul stâng nu este, ca în stările hipertensive, echilibrată printr-o creștere similară a presiunii perfuziei aortice. Studii epidemiologice indică faptul că durerea toracică nu este mai frecventă la pacienții cu prolaps al valvei mitrale decât la cei fără prolaps.

Disconfortul toracic al ischemiei miocardice, cel mai frecvent datorat bolii arteriale coronariene, dar ocazional având la bază alte cauze ale ischemiei amintite anterior, reprezintă angina pectorală. Ischemia miocardică din ateroscleroza coronariană este de obicei mai des întâlnită la adulți, în special la vârstnicii care au hipercolesterolemie, diabet zaharat, hipertensiune, obezitate sau sunt fumători (capitolul 242). Toxicele, incluzând ingestia cocainei sau sevrajul expunerii cronice la nitroglicerină, pot cauza vasoconstricție coronariană suficientă pentru a genera ischemie miocardică, iar cocaina poate produce de asemenea infarct miocardic.

Angina pectorală (vezi capitolul 244) este de obicei descrisă ca o greutate, presiune, compresiune sau ca o senzație de strângere sau constricție în torace, dar poate fi descrisă, de asemenea, ca o durere vie, arsură sau chiar indigestie. Unii pacienți neagă durerea, dar descriu un disconfort sau o senzație neobișnuită sau se plâng de dificultate în respirație.

În mod tipic, angina pectorală se dezvoltă treptat în timpul efortului, după mese copioase, supărare, agitație, frustrare sau alte stări emoționale; nu este precipitată prin tuse, mișcări respiratorii sau alte mișcări. Când angina este determinată de mers, adeseori forțează pacientul să se oprească sau să reducă viteza. Durerea anginoasă tipică trece în 5'-30'. O ischemie miocardică mai prelungită reprezintă frecvent infarct miocardic, în timp ce o durere prelungită fără alte dovezi de ischemie miocardică sugerează o etiologie necoronariană.

Diagnosticul corect al anginei pectorale poate fi ajutat prin faptul că durerea dispare mult mai rapid (de obicei în decursul a 5 minute) și mult mai complet când este folosită nitroglicerina sublingual. Demonstrarea faptului că timpul necesar pentru apariția durerii după efectuarea unor exerciții este considerabil și consecvent mai lung după ce s-a administrat cu câteva minute înainte nitroglicerină sublingual, comparativ cu administrarea unui placebo, reprezintă în anumite cazuri dovada clinică cea mai puternică pentru diagnosticul anginei pectorale. Angina este rareori ameliorată în decursul a câtorva secunde de repaus culcat. Ea nu este precipitată prin aplecarea înainte sau de palparea toracică, respirația adâncă sau simpla schimbare de poziție.

Angina apare cel mai frecvent în regiunea retrosternală, în regiunea mediotoracică anterioară; poate iradia spre regiunea interscapulară, în brațe, umeri, uneori dinți și abdomen, iar rar poate apărea doar în respectivele regiuni. Rareori iradiază în regiunea subombilicală, în regiunea cefei sau occipitală. Deși iradierea disconfortului toracic către brațul stâng sporește probabilitatea prezenței ischemiei miocardice sau infarctului, impulsurile din piele și din structurile viscerale, cum sunt esofagul și inima, converg către un trunchi comun de neuroni în cornul posterior al măduvei spinării. Originea lor poate fi confuză în cortexul cerebral.

Creșterea frecvenței cardiace este dăunătoare în special pentru pacienții cu ateroscleroză coronariană sau stenoză aortică, deoarece în ambele crește consumul miocardic de oxigen și se scurtează diastola (mai mult decât sistola) și prin aceasta scade perfuzia totală disponibilă pe minut. Tahicardia, scăderea tensiunii arteriale, tireotoxicoza și scăderea conținutului arterial de oxigen (cum se întâmplă în anemie sau hipoxia arterială) sunt mai degrabă factori precipitanți sau agravanți ai anginei, decât factori declanșatori.

Pacienții cu *hipertensiune ventriculară dreaptă* importantă pot avea durere de efort ce este absolut similară cu cea a anginei. Disconfortul rezultă probabil din ischemia relativă a ventriculului drept determinată de necesitățile crescute de oxigen și de rezistența intramurală crescută, cu reducerea gradientului de presiune sistolică, mare în condiții normale, ce perfuzează această cameră.

Infarctul miocardic este de obicei însoțit de un disconfort similar în caracteristici și repartizare cu cel al anginei, dar care este de durată mai mare (de obicei 30 min) și de obicei de o intensitate mai mare. În contrast cu angina, durerea infarctului miocardic nu este ameliorată rapid prin repaus sau prin medicamentele coronarodilatatoare și poate necesita doze mari de narcotice. Poate fi însoțită de diaforeză, greață și hipotensiune (vezi capitolul 243).

Examenul fizic Rezultatele examenului fizic pot fi normale la pacienții cu ischemie miocardică determinată de ateroscleroză coronară. Totuși, ischemia miocardică poate cauza un al treilea sau al patrulea zgomot cardiac datorită unei deteriorări a contracției sau a relaxării miocardice. Disfuncția mușchiului papilar ischemic poate cauza regurgitarea mitrală tranzitorie și suflul asociat ei. Infarctul miocardic și, mai puțin obișnuit, ischemia generalizată și severă pot cauza insuficiența cardiacă congestivă.

Disconfortul toracic din ischemia miocardică ce este cauzat de stenoza aortică, cardiomiopatia hipertrofică și boala arterelor coronare de etiologie neaterosclerotică este în general similar cu acela al anginei pectorale din ateroscleroza coronariană. Cu toate acestea, în situațiile enumerate, examinarea fizică va releva de obicei constatările clasice ale unui suflu sistolic aortic la pacienții cu stenoză aortică (vezi capitolul 237) și va releva obstrucția dinamică a fluxului sanguin în cazul multor pacienți cu cardiomiopatie hipertrofică (vezi capitolul 239).

Durerea toracică datorată pericarditei Suprafața viscerală a pericardului este în mod obișnuit insensibilă la durere, ca și suprafața parietală, exceptând porțiunea inferioară, care are un număr relativ mic de fibre nociceptive care ajung în nervii frenici. Durerea asociată cu pericardita se crede a fi produsă de inflamația pleurei parietale adiacente. Aceste observații explică de ce pericardita neinfecțioasă (de ex., cea asociată cu uremia și cu infarctul miocardic) și tamponada cardiacă cu inflamație relativ blândă sunt de obicei nedureroase sau însoțite doar de o durere ușoară, pe câtă vreme pericardita infecțioasă, fiind aproape întotdeauna mai intensă și întinzându-se către pleura din vecinătate, este de obicei însoțită de durere (capitolul 240).

Pericardita poate produce durere în câteva localizări (vezi capitolul 240). Deoarece partea centrală a diafragmei primește terminații nervoase senzoriale din nervul frenic (care ia naștere din al treilea până în al cincilea segment cervical al măduvei spinării), durerea apărută din pericardul parietal inferior și pilierul central al diafragmei este simțită în mod caracteristic în umăr, marginea trapezului și gât. Implicarea porțiunii laterale a pleurei diafragmatice, care primește fibre din nervii intercostali, de la al șaselea la al noulea, determină durere nu doar în partea anterioară a toracelui, ci și în partea superioară a abdomenului sau a regiunii corespunzătoare a spatelui, uneori simulând durerea din colecistita acută sau pancreatită.

Durerea pericardică are de obicei o componentă pleuritică; de exemplu, este proporțională cu mișcările respiratorii și agravată de tuse și/sau inspirație adâncă, datorită iritației pleurale. În anumite cazuri este pricinuită de înghițire, deoarece esofagul este situat chiar în spatele regiunii posterioare a inimii, și este adesea intensificată de o schimbare a poziției corpului, devenind mai ascuțită și localizându-se în partea stângă în poziția culcat și reducându-se când pacientul stă în șezut, aplecându-se înainte.

La anumiți pacienți, totuși, durerea pericardică poate fi descrisă ca un disconfort retrosternal persistent, ce poate mima durerea infarctului miocardic acut. Mecanismul acestei dureri retrosternale persistente nu este sigur, dar se poate datora inflamației marcate a suprafeței parietale interioare a pericardului, relativ insensibile, sau iritației fibrelor nervoase cardiace

aferente, aflate în straturile periadventiciale ale arterelor coronare superficiale. Ocazional, durerea pleuritică și cea persistentă pot fi prezente în mod simultan.

Cauze vasculare ale durerii toracice *Disecția aortică* se dezvoltă ca rezultat al unui hematom subintimal, ce se poate datora unei fisuri apărute în intima aortei sau datorită sângerării în vasa vasorum. Deplasarea anterogradă a acestui hematom poate compromite ramurile principale ale aortei, în timp ce deplasarea retrogradă poate bloca o arteră coronară, poate deteriora inelul valvei aortice sau se poate rupe în spațiul pericardic.

Durerea cauzată de *disecția acută a aortei* (capitolul 210) sau de un anevrism aortic în expansiune rezultă din stimularea terminațiilor nervoase din adventice. Durerea începe de obicei brusc, atinge rapid o limită maximă, este simțită în centrul toracelui și/sau în spate, în funcție de localizarea disecției, durează ore și necesită de obicei cantități mari de analgezice pentru reducerea ei. Pacienții relatează de obicei o durere reală, mai degrabă decât un disconfort vag ce este uneori descris în cazuri de ischemie miocardică. Durerea nu este agravată de schimbările poziției sau respirației.

Durerea toracică datorată emboliei pulmonare Durerea acută din *embolismul pulmonar* masiv (capitolul 261) se pare că este asociată hipertensiunii pulmonare și distensiei arterei pulmonare. Infarctizarea unui segment al plămânului adiacent pleurei irită de obicei suprafața pleurei și produce disconfort toracic, ore sau chiar zile mai târziu. Durerea rezultată din embolia pulmonară se poate asemăna cu aceea a infarctului miocardic acut, iar în embolismul masiv este localizată retrosternal. La pacienții cu emboli mici, durerea este cauzată de infarctul pulmonar focal și este de obicei localizată mai lateral, este de natură pleuretică și poate fi asociată uneori cu hemoptizia.

Alte cauze pulmonare ale disconfortului toracic O varietate de boli ale plămânului pot produce disconfort toracic. Durerea pleurală, ce este de obicei scurtă, ascuțită, ca un junghi și care este precipitată de inspir sau tuse, este foarte frecventă și rezultă, în general, din întinderea pleurei parietale, inflamată prin pleurezie fibrinoasă sau orice proces pneumonic (vezi capitolul 262).

Cauze gastrointestinale de disconfort toracic *Durerea esofagiană* se prezintă de obicei ca un disconfort toracic profund, cu caracter de arsură, ceea ce constituie marca durerilor induse de iritația acidă. Ingestia de aspirină, alcool sau anumite alimente exacerbează în mod caracteristic senzația de arsură, iar disconfortul poate fi ameliorat prompt de antiacide sau chiar de una sau două înghițituri de mâncare sau apă. Pacienții pot avea simultan disfagie, regurgitare a hranei nedigerate sau scădere în greutate. Simptomele unei hernii hiatale tind să fie exacerbate de clinostatism, iar toate simptomele de boală acidopeptică pot fi accentuate dimineața, când secrețiile acide nu sunt neutralizate de alimente. Spasmul esofagian, care poate fi determinat de refluxul acidului gastric într-un esofag în care mucoasa a fost anterior iritată, poate cauza o senzație de compresiune ce nu poate fi diferențiată de cea din ischemia miocardică și care poate chiar iradia similar. Durerea rezultată din lezarea esofagului, cum este cazul sindromului Mallory-Weiss ce apare prin vărsături severe, se poate manifesta ca o durere toracică acută (capitolul 283).

Ocazional, alte boli gastrointestinale, incluzând *boala ulceroasă peptică, afecțiunile biliare* și *pancreatita*, pot fi însoțite de disconfort toracic și abdominal. Durerea din ulcerul gastric sau duodenal (capitolul 284) este epigastrică sau retrosternală, începe de obicei la circa 1-1,5 h după masă și este ameliorată de obicei în câteva minute de antiacide sau lapte.

Disconfortul cauzat de colecistita acută este în mod obișnuit descris ca o durere continuă, care poate fi epigastrică sau retrosternală. În mod obișnuit, apare cam la o oră după masă și nu are legătură cu efortul. Prezența unei afecțiuni abdominale, precum hernia hiatală sau ulcerul duodenal, nu constituie dovada că durerea toracică a pacientului are legătură cu acestea. Astfel de afecțiuni sunt frecvent asimptomatice și nu sunt deloc neobișnuite la pacienții care au și ischemie miocardică.

Cauze neuromusculoscheletale ale disconfortului toracic Disconfortul toracic neuromusculoscheletic poate fi cauzat de *boala discului cervical* datorată compresiei rădăcinilor nervoase, de *artrita umărului sau coloanei* sau de *costocondrită*, care este o inflamație a articulațiilor costocondrale. Inflamația bursei subacromiale sau, mai puțin obișnuit, a tendonului deltoid sau supraspinos, poate produce durere ce iradiază în torace. *Crampele mușchilor intercostali* pot apărea oriunde la nivelul toracelui. Sindroamele de hiperabducție și de mușchi scalen anterior pot, de asemenea, produce disconfort toracic.

Articulațiile costocondrale și condrosternale sunt cele mai frecvente localizări ale durerii toracice anterioare. Semnele obiective, adică inflamația (sindromul lui Tietze), roșeața și căldura locală sunt rare, dar sensibilitatea bine localizată este des întâlnită. Durerea poate fi săgetătoare, cu durată doar de câteva secunde, sau poate fi o durere surdă de ore sau zile. O senzație asociată de tensiune cauzată de spasmul muscular (vezi mai jos) este frecventă. *Presiunea pe articulațiile condrosternale și costocondrale și pe mușchii pectorali este o parte esențială a examinării fiecărui pacient cu durere toracică* și va reproduce durerea ce-și are originea în aceste țesuturi.

Cauzele psihogene ale durerii toracice Tulburările emoționale sunt, de asemenea, asociate în mod frecvent cu durerea toracică. De obicei, disconfortul este simțit ca un fel de „încordare", uneori numit „nevralgie", iar ocazional poate fi suficient de sever pentru a fi descris ca o durere de o intensitate considerabilă. Deoarece disconfortul poate fi descris ca încordare sau constricție și este adesea localizat în partea inferioară a sternului, nu este deloc surprinzător faptul că acest tip de disconfort este frecvent confundat cu cel din ischemia miocardică. În mod normal, durează o jumătate de oră sau chiar mai mult, nu are legătură cu efortul și are o fluctuație lentă a intensității. Asocierea cu oboseala sau încordarea emoțională este de obicei evidentă, deși s-ar putea să nu fie recunoscută de către pacient. Hiperventilația asociată poate cauza modificări inofensive ale undei T și segmentului ST, ce pot fi confundate cu boala arterială coronariană. Alteori, durerea toracică asociată cu tulburările emoționale poate fi ascuțită și foarte scurtă, localizată lângă mamelonul stâng.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL DISCONFORTULUI TORACIC Esențial în evaluarea pacientului cu disconfort toracic este de a distinge afecțiunile ce pot pune în pericol viața, cum sunt boala coronariană, disecția aortică și embolia pulmonară, de alte cauze ale disconfortului toracic. Chiar pacienții care au avut episoade scurte de durere și sunt aparent perfect sănătoși pot avea ischemie miocardică intermitentă sau embolism pulmonar recurent. O abordare utilă a pacientului cu durere toracică constă în a determina dacă durerea este nouă, acută, prezentă în timpul examinării, dacă este episodică, recurentă, sau dacă e persistentă, poate chiar de zile (figura 13-1). Diferitele cauze ale durerii toracice (tabelul 13-1) pot fi, parțial, diferențiate prin posibilitatea lor de a se prezenta în cele 3 moduri diferite descrise mai sus.

Durerea nouă, acută, adesea prezentă la examinare La un pacient care prezintă acest sindrom, medicul trebuie să diferențieze imediat dacă durerea este asociată unei afecțiuni cu risc crescut de insuficiență circulatorie sau respiratorie acută (figura 13-2). Stabilizarea imediată și tratamentul trebuie să preceadă evaluarea diagnostică detaliată.

La pacientul cu disconfort toracic acut, evaluarea diagnostică începe cu o anamneză țintită și un examen fizic destinate depistării unor afecțiuni cum este infarctul miocardic acut, disecția de aortă sau embolia pulmonară; acestea pot pune în pericol viața chiar la un pacient care pare stabil. Studiul

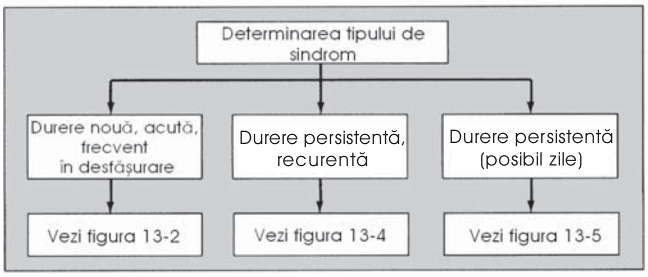


FIGURA 13-1 Abordarea pacientului cu durere toracică

datelor acumulate de la un număr mare de bolnavi care s-au prezentat la camera de gardă cu durere toracică acută poate ajuta la stabilirea probabilității ca acesta să aibă infarct miocardic acut. Pentru aceasta, o electrocardiogramă de urgență este cel mai bun test diagnostic (figura 13-3). La pacienții la care electrocardiograma arată unde Q de minim 0,04 sec sau supradenivelare de segment ST ce nu erau cunoscute dinainte în minim 2 derivații, probabilitatea infarctului miocardic acut este de 75%. La pacienții la care electrocardiograma arată subdenivelarea segmentului ST de minim 1 mm sau inversarea undei T, care nu erau cunoscute dinainte, în minim 2 derivații – probabilitatea de infarct miocardic acut este de aproximativ 20%. Pe baza acestor substanțiale date empirice, pacienții cu una dintre aceste modificări electrocardiografice și sindrom clinic ce ridică suspiciunea de ischemie miocardică acută necesită internare urgentă într-o secție de terapie intensivă, în parte pentru evaluare ulterioară, dar în principal din cauza riscului considerabil de a dezvolta în timp scurt complicații cu pericol vital (vezi capitolul 243). Pentru pacienții cu supradenivelare a segmentului ST, posibilitatea unei obstrucții coronare corelată cu infarct necesită reperfuzia urgentă, în afara contraindicațiilor sau al unui alt diagnostic mult mai probabil decât infarctul miocardic acut. Pentru pacienții cu modificări sugestive de ischemie, dar fără supradenivelare de ST, tratamentul este ca pentru angină instabilă (vezi capitolul 244).

Pentru pacienții fără modificări electrocardiografice de ischemie sau infarct noi (sau presupuse noi), în prezența datelor clinice care totuși indică o posibilitate rezonabilă de infarct sau ischemie miocardică acută, observarea ulterioară cu electrocardiograme seriate și determinări repetate de enzime cardiace este utilă. În această evaluare trebuie luați în considerare mai mulți factori, în special la pacienții care nu au modificări evidente pe electrocardiograma inițială. De exemplu, un pacient e mai probabil să aibă ischemie miocardică acută dacă durerea este în mod clar similară unei angine cunoscute, dar înrăutățită în ceea ce privește intensitatea, durata sau răspunsul la măsurile obișnuite. La pacienții fără istoric de boală cardiacă ischemică, mai mulți factori, incluzând vârsta și sexul, localizarea și descrierea durerii, sunt analizați pentru stabilirea necesității observării ulterioare. Noile măsuri de abordare ale acestor pacienți includ internarea în unități de observare a durerilor toracice, în care bolnavii sunt supravegheați de la 6 la 12 ore, cu testări seriate. După această perioadă de observare, alte teste cardiace, cu test de efort electrocardiografic, scintigramă miocardică de perfuzie sau test de stres ecocardiografic, ajută la stabilirea diagnosticului. La pacienții la care nu se evidențiază o cauză miocardică, o evaluare osteomusculară și/sau gastrointestinală poate fi de ajutor, dar asemenea teste pot fi făcute și dacă pacientul nu este internat.

Disecția aortică (vezi capitolul 247) este de obicei sugerată de instalarea bruscă a simptomelor, de asimetria pulsului și de antecedente de hipertensiune sau de sindrom Marfan. Radiografia toracică de rutină poate arăta dilatarea rădăcinii aortei, ce sugerează sau susține acest diagnostic, ce va fi apoi confirmat prin ecocardiografia transesofagiană, tomografie computerizată sau prin rezonanță magnetică. Aortografia era în mod clasic testul definitiv, dar, datorită caracterului său invaziv, este acum înlocuită din ce în ce mai mult de rezonanța magnetică, la pacienții stabili hemodinamic, fiind precedată de ecocardiografie transesofagiană de screening la pacienții instabili.

Embolia pulmonară acută (capitolul 261) poate fi sugerată de prezența simptomelor respiratorii, hemoptizie, disconfort toracic pleural sau istoric de tromboză venoasă profundă sau anomalii de coagulare. Evaluarea necesită de obicei o scintigramă pulmonară și/sau arteriografie pulmonară pentru aprecierea perfuziei pulmonare.

Dintre variatele cauze gastrointestinale de disconfort toracic, cele mai îngrijorătoare cuprind fisurile esofagiene din sindromul Mallory-Weiss, colecistita acută, pancreatita și ulcerul gastric

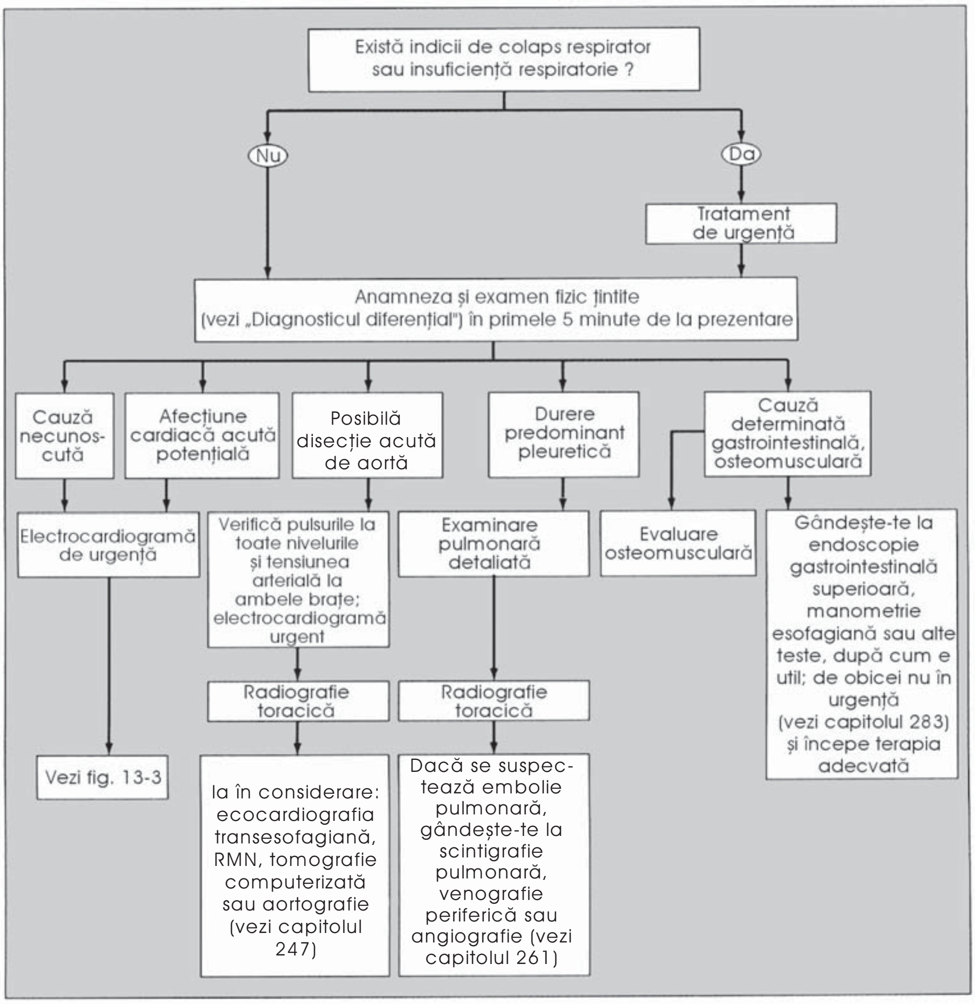


FIGURA 13-2 Abordarea pacientului cu durere nouă, acută, în desfășurare

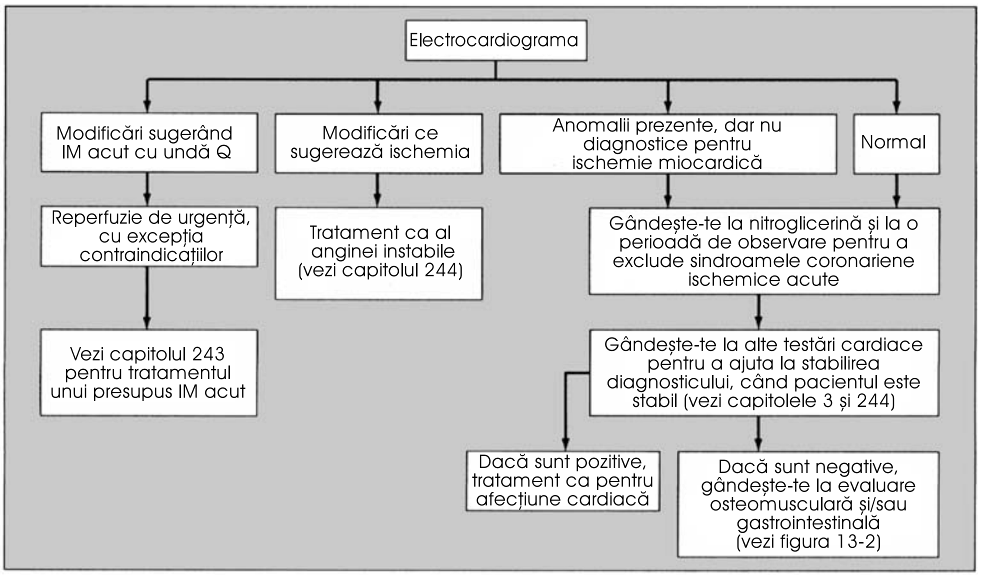


FIGURA 13-3 Abordarea pacientului cu durere nouă, acută, în desfășurare, cu etiologie potențial cardiacă sau de cauză nesigură. (IM, infarct miocardic.)

sau duodenal perforat. Pentru boala ulceroasă peptică, colecistită și pancreatită, examinarea abdomenului este crucială pentru diagnostic. Sindromul Mallory-Weiss este frecvent asociat cu hematemeză. În cazurile acute, boala esofagiană poate fi diagnosticată prin excludere la pacienții care nu au probe pentru o cauză vasculară, cardiacă sau pulmonară. Endoscopia gastrointestinală înaltă sau examinarea radiologică gastrointestinală pot diagnostica boala esofagiană sau peptică ulceroasă. Manometria esofagiană și măsurarea presiunii sfincterului esofagian inferior sunt folositoare în identificarea spasmului esofagian. Testul cu perfuzie acidă Bernstein în care se încearcă reproducerea durerii prin infuzare de acid clorhidric în esofag poate ajuta în a stabili refluxul de acid drept cauză a durerii toracice (vezi capitolul 283).

Durerea episodică recurentă La pacientul cu durere recurentă, episodică, algoritmul diagnostic și terapeutic este diferit față de pacientul cu durere nouă, acută, în desfășurare. Deși situații cu pericol vital, cum este infarctul miocardic acut, embolismul pulmonar recurent sau chiar disecția de aortă, se pot prezenta uneori în acest fel, durerea episodică este mai probabil să se asocieze cu diagnostice mai puțin critice (tabelul 13-1).

În această situație, o anamneză detaliată și meticuloasă a comportamentului durerii este piatra de temelie a evaluării (figura 13-4). O abordare utilă este diviziunea durerii recurente, episodice în: sindroame ce au o mare probabilitate de a fi angină, sindroame ce sunt atipice, dar pot reprezenta o angină și sindroame care sunt foarte puțin probabil asociate cu angină sau ischemie miocardică. Anamneza, examenul fizic și testele diagnostice ulterioare pot fi conduse după acest tip de abordare.

Anamneza trebuie focalizată asupra comportamentului durerii, ce va sta la baza evaluării. Localizarea, iradierea, caracterul, intensitatea și durata episoadelor sunt importante. Chiar mai importantă este descrierea factorilor de agravare și de atenuare. O anamneză a intensificării durerii prin respirație, tuse sau alte mișcări respiratorii va evidenția o localizare pleurală, pericardică sau mediastinală, deși durerea peretelui toracic este afectată în același mod de mișcarea respiratorie. În mod similar, o durere ce apare de obicei la mersul rapid sau la alt efort, precum activitatea sexuală, și care dispare la câteva minute după întrerupere, sugerează diagnosticul de angină pectorală, deși o evoluție similară pot prezenta ocazional pacienții cu afecțiuni scheletice.

Un *examen fizic* complet poate furniza importante puncte de reper ale cauzei disconfortului toracic. Presiunea sanguină trebuie verificată la ambele brațe, dacă este suspectată disecția aortei. Examinarea pielii poate releva cianoza, ce sugerează hipoxemia datorată fie scăderii debitului cardiac, fie alterării funcției respiratorii, sau xantelasma, care va sugera hiperlipidemia și boala coronariană asociată. Descoperirea limfadenopatiei sugerează o tumoră. Examinarea peretelui toracic trebuie să includă atât inspecția, cât și palparea, pentru a depista costocondrita și alte afecțiuni musculo-

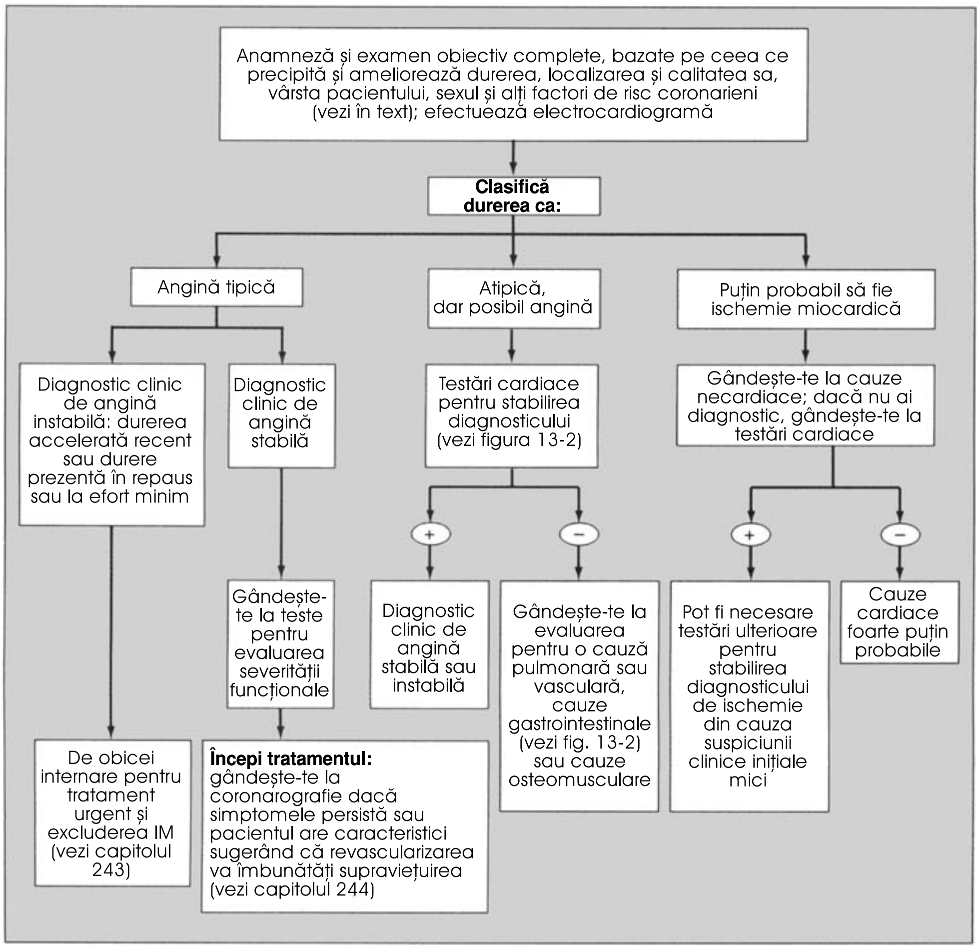


FIGURA 13-4 Abordarea pacientului cu durere episodică, recurentă. (IM, infarct miocardic.)

scheletice. Examinarea plămânului poate releva o frecătură pleurală, semne de condensare pulmonară sau dovezi de insuficiență cardiacă congestivă. Examinarea fizică poate fi în întregime normală la persoanele cu ischemie miocardică severă, dar poate evidenția perturbări ale semnelor vitale, un al treilea sau un al patrulea zgomot cardiac, sau regurgitarea mitrală datorată disfuncției mușchilor papilari. Stenoza aortică va fi însoțită de un suflu tipic (capitolul 237). La examinarea cardiacă trebuie să se cerceteze existența intensificării zgomotului doi pulmonar, ce poate indica presiunea arterială pulmonară crescută, cum este în embolia pulmonară, și frecătura pericardică, ce este sugestivă pentru pericardită. O examinare abdominală superioară atentă poate fi primul punct de reper al depistării ulcerului sau colecistitei.

Informații importante pot fi adeseori obținute prin încercările de a produce sau a ușura durerea, cum e proba cu nitroglicerină. Palparea atentă a peretelui toracic, bursei subacromiale, tendonului deltoidului, abdomenului și a altor structuri poate fi de foarte mare folos dacă reproduce disconfortul toracic. Mișcarea umărului și brațului reproduce în mod obișnuit durerea asociată acestor structuri. Evaluarea pacientului într-un moment al episodului spontan, cum ar fi electrocardiograma în timpul durerii, este de asemenea extrem de folositoare.

Disconfortul toracic persistent Durerea care persistă neschimbată mai multe ore sau zile are cel mai probabil o cauză necoronariană, cum ar fi: pericardita, afecțiuni osteomusculare, anomalii pulmonare sau una din cele câteva afecțiuni gastrointestinale. Din nou, o anamneză completă și examenul fizic sunt obligatorii, iar testele ulterioare sunt ghidate de elementele găsite (tabelul 13-2). Dacă se suspectează pericardita, o electrocardiogramă, radiografie toracică și ecocardiografie pot confirma sau exclude diagnosticul. Potențialele etiologii pulmonare sunt în mod curent evaluate prin radiografie toracică. Posibilele anomalii osteomusculare pot fi confirmate, dacă e necesar, de examene radiologice și/sau răspuns la terapie țintită, inclusiv injectarea locală de lidocaină. Potențialele cauze gastrointestinale pot fi evaluate printr-o varietate de teste, cum sunt cele descrise mai sus. Deși infarctul miocardic acut, embolia pulmonară și disecția de aortă rareori se prezintă ca durere persistentă, aceste diagnostice trebuie de asemenea luate în considerare la pacienții la care cauzele obișnuite de durere persistentă nu au fost găsite.

În ceea ce privește testele diagnostice pentru cauzele disconfortului toracic, clinicianul trebuie să-și reamintească faptul că un test util este cel care mută probabilitatea de diagnostic peste un prag, astfel încât rezultatul testului va conduce la o schimbare în conduită, fie influențând decizia de a cere teste suplimentare, fie modificând tratamentul. În cazul disconfortului toracic, decizia nu se poate baza pe un prag de 50%. Probabilitatea de boală coronariană, embolie pulmonară sau disecție de aortă este mult sub 50%, dar tot cere evaluări ulterioare, din cauza consecințelor înspăimântătoare ale omiterii unuia dintre aceste diagnostice importante. Medicul trebuie să fie pregătit să înceapă o evaluare adecvată când anamneza și examenul fizic nu pot exclude aceste diagnostice cu un anumit grad de certitudine. Gradul de certitudine trebuie să fie determinat de particularitățile pacientului și de afecțiunile individuale, tipic după o discuție suficient de lungă și de sinceră între medic și bolnav.

Tabelul 13-2

Abordarea pacientului cu durere persistentă (cu durata probabilă de zile)

1. Anamneza și examen fizic complete
2. Testele, ghidate de datele culese, pot include:
   - Electrocardiogramă
   - Radiografie toracică
   - Tomografie computerizată toracică
   - Evaluare gastrointestinală (vezi figura 13-2)
   - Radiografii de coloană, umăr, coaste
   - Ecocardiografie

Aplicarea principiilor raționamentului clinic Stabilirea probabilității cauzelor variate de durere toracică necesită integrarea multiplelor fragmente de date, deoarece nici o caracteristică singulară nu poate fi considerată decisivă. Fiecare din situațiile ce pot cauza disconfort toracic poate avea manifestări variate, iar testele diagnostice pe care se bazează medicii pot avea, de asemenea, rezultate fals-pozitive sau fals-negative. Aceste principii ale raționamentului clinic (capitolul 3) trebuie să fie aplicate în evaluarea pacientului cu disconfort toracic.

Informațiile obținute dintr-o anamneză medicală atentă și examen fizic pot fi folosite pentru a dezvolta un diagnostic diferențial al cauzelor disconfortului toracic la un pacient, a ordona aceste posibilități diagnostice și adeseori a le conferi o probabilitate aproximativă. Cu toate că diferitele cauze ale disconfortului toracic au caracteristici tipice, acestea trebuie interpretate în lumina probabilității anterioare ca persoana de un anumit sex, vârstă și cu un anumit istoric medical să aibă o anumită cauză de disconfort toracic. De exemplu, posibilitatea ca angina pectorală să fie cauza unui disconfort precordial sau retrosternal trebuie serios avută în vedere în cazul unui pacient de vârstă medie, cu factori de risc coronarian cum ar fi hipercolesterolemia și fumatul, chiar dacă descrierea disconfortului nu este perfect tipică pentru angina pectorală. Dimpotrivă, când o femeie de 20 de ani descrie debutul unui disconfort într-o manieră ce pare clasică pentru angina pectorală, un astfel de diagnostic este relativ puțin probabil, pentru că probabilitatea existenței unei boli cardiace ischemice este foarte mică, dată fiind vârsta și sexul.

Cu toate că nu este întotdeauna posibilă aprecierea probabilităților diferitelor cauze ale disconfortului toracic la un singur pacient, clinicienii experimentați conferă, fie explicit, fie implicit, probabilități relative diferitelor explicații potențiale pentru orice sindrom de disconfort toracic, care să-i ghideze ulterior în evaluarea diagnostică și instituirea terapiei. De exemplu, un bărbat în vârstă sau de vârstă medie cu caracteristici tipice ale anginei pectorale are în jur de 85% probabilitate de a avea boală arterială coronariană semnificativă hemodinamic. Prin comparație, același bărbat cu un istoric al disconfortului toracic ce prezintă unele caracteristici tipice pentru angina pectorală, dar și alte caracteristici care sunt atipice, va avea o probabilitate de boală coronariană importantă, oscilând între 30 și 60%. Chiar și persoanele cu dureri toracice care în mod clar nu reprezintă o boală coronariană au, totuși, posibilități certe pentru boala coronariană, care pot oscila de la un procent extrem de mic pentru femei tinere, până la 10% la un bărbat de vârstă medie, cu mulți factori de risc coronarian.

Teste de diagnostic Cu toate că în mod frecvent ischemia miocardică este asociată cu modificări electrocardiografice (capitolul 244), mulți pacienți prezintă înregistrări normale între atacuri, iar unele dintre ele pot fi normale chiar în timpul episodului dureros. Cu toate acestea, subdenivelarea segmentelor ST, cauzată de ischemia miocardică, apare în mod tipic în timpul efortului și este însoțită de disconfort anginos; mai mult decât atât, dovezi electrocardiografice ale ischemiei miocardice pot apărea în repaus, însoțite sau nu de disconfort toracic. Aplatizarea sau subdenivelarea unui segment ST cu 0,1 mV sau mai mult în timpul unui atac de durere crește substanțial probabilitatea ca această durere să fie angină la origine. Electrocardiografia de efort va indica modificări ischemice la aproximativ 50-80% dintre persoanele cu boală coronariană simptomatică, dar și la 10-15% la pacienții ce nu au boală coronariană. Acuratețea monitorizării ambulatorii a ischemiei în populația generală este mai puțin clară.

Cu toate că electrocardiografia de efort și scintigrafia cu taliu în efort sunt importante în a distinge între cauze cardiace și non-cardiace ale disconfortului toracic, rezultatele pot fi interpretate în lumina unei probabilități anterioare de boală arterială coronariană, care reprezintă posibilitatea ca pacientul să aibă o boală coronariană pe baza caracteristicilor clinice la prezentare, vârstei și sexului (vezi figura 3-2). Deoarece scintigrafia de perfuzie în efort pare a oferi informații care sunt corelate cu electrocardiograma standard de efort mai mult întâmplător, ea poate furniza informații adiționale independente (capitolul 3) și ulterior schimba probabilitatea bolii arteriale coronariene (figura 13-1). Dacă este necesară cunoașterea unui diagnostic absolut, atunci cateterizarea cardiacă cu angiografie coronariană este considerată standard de aur, adică testul care este considerat definitiv în privința certitudinii prezenței sau absenței bolii coronariene. Chiar dacă anatomic boala este prezentă, aceasta nu garantează faptul că stenozele coronariene sunt cauzele disconfortului toracic.

O secvență de rezultate ale testelor cardiologice constant negative reduce probabilitatea bolii arteriale coronariene sub 10% la pacienții cu disconfort toracic atipic. Cu toate acestea, chiar și după o electrocardiogramă de efort sau scintigramă de perfuzie de efort normale, probabilitatea bolii coronariene va exista încă în procent de 30% la pacienții de vârstă medie sau în vârstă, cu un istoric tipic de angină pectorală (figura 13-2). Recunoașterea modificării potențiale a probabilităților ce pot fi obținute datorită rezultatelor pozitive sau negative ale testelor-diagnostic planificate dă posibilitatea doctorului să decidă dacă aceste modificări potențiale ale probabilității sunt suficiente pentru a garanta testul. De exemplu, doctorul trebuie să decidă, în mod normal, că un pacient cu angină pectorală tipică și electrocardiogramă de efort pozitivă nu necesită o scintigramă de efort cu taliu pentru a *diagnostica* boala coronariană, deși în anumite condiții această examinare poate ajuta la estimarea prognosticului.

PALPITAȚIILE

Palpitațiile sunt un simptom frecvent, dezagreabil, ce poate fi definit ca fiind starea de conștientizare a bătăilor inimii, cauzată de schimbări în ritmul sau frecvența cardiacă sau de o creștere a contractilității sale. Palpitația nu este patognomonică unui anume grup de tulburări; într-adevăr, de multe ori ea nu semnifică o tulburare fizică primară, ci mai degrabă o tulburare psihologică. Chiar și atunci când apare mai mult sau mai puțin ca o suferință evidentă, diagnosticul bolii de fond este pus în mare măsură asociind alte simptome și informații. Cu toate acestea, palpitația este considerată importantă de pacienți, care se tem că poate indica o boală de inimă. Teama este mai mare în cazul pacienților cărora li s-a comunicat că *este posibil* să aibă o boală de inimă; pentru ei, palpitația apare ca un semn al unui dezastru iminent. Întrucât anxietatea care rezultă poate fi asociată cu activitatea crescută a sistemului nervos vegetativ, cu creșterea în consecință a frecvenței cardiace, a ritmului și a intensității contracției, faptul că pacientul este conștient de aceste modificări poate duce la un cerc vicios, care în ultimă instanță poate fi responsabil de invaliditate.

Palpitațiile pot fi descrise de pacient în diferite moduri, cum ar fi „strivire“, „zbatere“ sau „săritură“, iar în majoritatea cazurilor va fi evident că acuzele constau într-o senzație de tulburare a bătăilor inimii. Sensibilitatea la modificările activității cardiace a diferiților indivizi diferă foarte mult. Unii pacienți par a nu fi conștienți de aritmiile cele mai serioase și haotice; alții sunt profund îngrijorați de extrasistole ocazionale. Pacienții cu stări de anxietate adeseori prezintă un prag mai scăzut la care tulburările de frecvență și ritm apar ca palpitații. Conștientizarea bătăilor inimii tinde să fie mai frecventă noaptea sau în momentele de introspecție și mai puțin marcantă în timpul activității. Pacienții cu boli cardiace organice și cu tulburări cronice ale frecvenței cardiace, ritmului sau volumului-bătaie tind să se obișnuiască cu aceste anomalii și adeseori sunt mai puțin sensibili în asemenea situații decât pacienții normali. Tahicardia persistentă și/sau fibrilația atrială pot să nu fie însoțite de palpitație continuă, în contrast cu o modificare bruscă, scurtă în frecvența sau ritmul cardiac, care adeseori cauzează pacientului disconfort considerabil. Palpitația este evidentă în mod deosebit când cauzele ce precipită creșterea frecvenței cardiace, contractilității sau aritmiei sunt recente, tranzitorii și episodice. Dimpotrivă, în cazul indivizilor echilibrați emoțional, palpitația devine progresiv mai puțin sesizabilă, pe măsură ce se cronicizează.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL Cel mai important indiciu pentru etiologie este descrierea palpitațiilor de către pacient (figura 13-5). Trebuie făcut tot posibilul pentru a cere pacientului să-și verifice pulsul radial în timpul episoadelor de palpitații, pentru a ajuta diagnosticul. Dacă ritmul este stabil și regulat iar frecvența normală, pacientul își percepe ritmul cardiac datorită unui volum-bătaie anormal, cum este în insuficiența aortică, dar mai probabil el își îndreaptă atenția în mod excesiv asupra unei funcții cardiace normale, uneori ca răspuns la stresul cotidian. Invers, dacă ritmul este stabil și regulat, dar frecvența e în mod clar crescută, în special peste 120 bătăi pe minut la un moment când activitatea sau stresul nu justifică o tahicardie, palpitațiile pot reprezenta foarte bine o tahicardie supraventriculară sau chiar ventriculară.

Un puls neregulat găsit în timpul unui episod de palpitații aproape întotdeauna reprezintă o aritmie adevărată. Aritmia poate fi simplă, ca o extrasistolă izolată. Contracția prematură și bătaia post-prematură după o extrasistolă sunt frecvent descrise ca „izbitură“, sau pacientul poate spune că simte că „i s-a întors inima“. Pauza care urmează după o contracție prematură poate fi simțită ca o oprire temporară a bătăilor inimii. Prima contracție ventriculară după pauză poate fi simțită ca neobișnuit de puternică și descrisă deseori ca „o zvâcnire“ sau ca o „bubuitură“. Contabilizate numai de numărătoarea pacientului, extrasistolele numeroase pot fi greu de diferențiat de fibrilația atrială (capitolul 231). Lambourile de bătăi pot reprezenta fibrilație atrială sau scurte episoade de tahicardie supraventriculară sau ventriculară.

Tahicardiile ectopice în mod obișnuit încep și se opresc brusc, fiind uneori urmate de o pauză până la reluarea ritmului sinusal. Pacienții de obicei sunt conștienți atât de începutul cât și de sfârșitul aritmiei. Mai multe manevre vagale (capitolul 231) sunt utilizate deja de pacient sau au fost sugerate de medic pentru a ajuta la oprirea aritmiilor ectopice.

Toate cauzele aritmice ale palpitațiilor pot fi mai frecvente în prezența tireotoxicozei (capitolul 331), hipoglicemiei (capitolul 335), feocromocitomului (capitolul 333), febrei (capitolul 17) și al anumitor medicamente. Aceste aritmii pot fi, de asemenea, precipitate de tutun, cafea, ceai, alcool, epinefrină, efedrină, aminofilină, atropină sau medicație tiroidiană. Examenul fizic trebuie să includă cercetarea pentru semne de boală cardiacă valvulară, hipertiroidism și boală pulmonară.

SIMPTOME DE ÎNSOȚIRE În timp ce palpitațiile sunt foarte frecvente la oamenii sănătoși, indiferent de faptul că

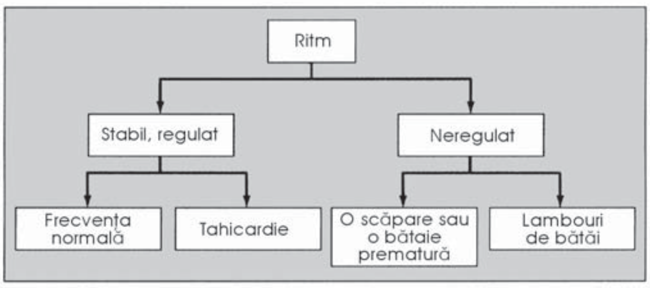


FIGURA 13-5 Algoritm pentru descrierea palpitațiilor.

ele sunt sau nu cauzate de o aritmie adevărată, prezența semnelor asociate, simptomelor sau altor afecțiuni ajută la determinarea potențialului de severitate al palpitațiilor. Palpitațiile asociate cu amețeli, dispnee sau disconfort toracic, sau care apar la un pacient cu istoric de boală cardiacă, necesită frecvent evaluări ulterioare. La asemenea indivizi, palpitațiile pot fi o manifestare de aritmie importantă ce influențează prognosticul și, în unele situații, necesită tratament (capitolul 231).

Abordarea pacientului

Cea mai utilizată metodă inițială de evaluare a unui pacient cu palpitații este monitorizarea continuă (Holter), în special dacă palpitațiile apar zilnic. Pentru indivizii cu simptome mai puțin frecvente, o varietate de aparate pot fi purtate mai multe zile și activate de pacient în momentul când resimte palpitațiile. Trebuie reamintit că mulți pacienți au neregularități asimptomatice ale ritmului cardiac.

În plus față de monitorizarea electrocardiografică ambulatorie, testul de efort este uneori de valoare, pentru a reasigura atât pacientul, cât și medicul că efortul susținut nu produce o aritmie îngrijorătoare. În general, aritmiile care dispar în timpul efortului sunt mai probabil să fie benigne față de cele care apar la efort.

Tratamentul palpitațiilor are în vedere tratamentul specific al aritmiilor diagnosticate, eliminarea factorilor precipitanți (medicamente, tutun, cafea, ceai, alcool) sau recunoașterea sindroamelor asociate, inclusiv hipertiroidia, feocromocitomul, hipoglicemia, simptomele de menopauză sau stările de anxietate.

Ca o regulă, palpitațiile în sine produc frecvent anxietate și teamă disproporționate față de gravitatea afecțiunii care le-a produs. Când cauza a fost determinată exact și semnificația ei a fost explicată pacientului, îngrijorarea acestuia este frecvent ameliorată sau dispare. La pacienții care nu au o cauză importantă, evaluarea și securizarea adecvată pot fi cruciale în ajutarea pacientului de a-și regăsi încrederea și a se reîntoarce la o viață normală.

BIBLIOGRAFIE

ACC/AHA TASK FORCE: Guidelines for clinical use of cardiac radioneclide imaging. J. Am. Coll. Cardiol 25:251, 1995

BASKY A J et al: The clinical course of palpitations in medical outpatients, Arch Intern Med 155:1782, 1995

GERSH B et al: Chronic ischaemic heart disease, in *Heart Disease*, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, pp. 1289-1365

LAM HGT et al: Acute noncardiac chest pain in a coronary care unit: Evaluation by a 24 hour pressure and pH recording of the esophagus. Gastroenterology 102:453, 1992

NIENABER CA et al: The diagnostic of thoracic aortic dissection by noninvasive imaging procedures. N Engl J Med 328:1, 1993

SINGH S ET AL: The contribution of gastroesophageal reflex to chest pain in patients with coronary artemy disease. Ann Intern Med 117:824, 1992

WOLF MA: Palpitations and disturbances of cardiac rhythm, in *Office Practice of Medicine*, 3rd ed, WT Branch Jr (ed). Philadelphia, Saunders, 1994

14

William Silen

DUREREA ABDOMINALĂ

Interpretarea corectă a durerii abdominale acute constituie una dintre cele mai considerabile provocări pentru fiecare medic. Deoarece terapia corespunzătoare necesită acțiune urgentă, abordarea calmă, adecvată pentru studiul unor alte afecțiuni este uneori imposibilă. Puține alte situații clinice necesită o mai mare experiență și raționament, deoarece evoluții dintre cele mai catastrofale pot fi anunțate doar prin simptome și semne foarte subtile. În nici o altă ramură a medicinei

Tabelul 14-1

Câteva cauze importante ale durerii abdominale

DUREREA CU ORIGINE ÎN ABDOMEN

1. Inflamația peritoneului parietal
   a. Contaminare bacteriană, de ex., apendice perforat, boala inflamatorie pelviană
   b. Iritație chimică, de ex., ulcer perforat, pancreatită, durerea la ovulație
2. Obstrucția mecanică a viscerelor cavitare
   a. Obstrucția intestinului subțire sau gros
   b. Obstrucția arborelui biliar
   c. Obstrucția ureterului
3. Tulburări vasculare
   a. Embolia sau tromboza
   b. Ruptură vasculară
   c. Ocluzia prin compresie sau torsiune
   d. Siclemia
4. Perete abdominal
   a. Răsucirea sau tracțiunea mezenterului
   b. Traumatismul sau infecția musculară
5. Distensia suprafețelor viscerale, de ex., capsulele renale sau hepatică.

DUREREA IRADIATĂ DE LA O SURSĂ EXTRAABDOMINALĂ

1. Torace, de ex., pneumonia, durerea iradiată de la o ocluzie coronariană
2. Coloana vertebrală, de ex., radiculita din artrită
3. Genitală, de ex., torsiunea testiculului

CAUZE METABOLICE

1. Exogene
   a. Mușcătura păianjenului Văduva neagră
   b. Intoxicație cu plumb și altele
2. Endogene
   a. Uremia
   b. Cetoacidoza diabetică
   c. Porfiria
   d. Factorii alergici (deficiența inhibitorului de esterază C'1)

CAUZE NEUROLOGICE

1. Organice
   a. Tabes dorsalis
   b. Herpes zoster
   c. Cauzalgia și altele
2. Funcționale

anamneza detaliată și examinarea fizică nu sunt de o mai mare importanță. Clasificarea etiologică din tabelul 14-1, deși nu completă, formează un cadru folositor de referință pentru evaluarea pacienților cu durere abdominală.

Diagnosticul „abdomenului acut sau chirurgical“, atât de des auzit în cazurile de urgență, nu este unul acceptabil datorită conotației eronate și înșelătoare. Cele mai evidente „abdomene acute“ pot să nu necesite intervenție chirurgicală, iar cele mai ușoare dureri abdominale pot vesti apariția unei leziuni corectabile de urgență. Orice pacient cu durere abdominală recent apărută necesită o evaluare precoce și meticuloasă, cu încercările specifice de diagnosticare corectă.

CÂTEVA MECANISME ALE DURERII CU ORIGINE ABDOMINALĂ **Inflamația peritoneului parietal** Durerea datorată inflamației peritoneului parietal este continuă și surdă și este localizată direct deasupra regiunii inflamate, localizarea sa exactă fiind posibilă pentru că este transmisă prin nervii somatici ce inervează peritoneul parietal. Intensitatea durerii este dependentă de tipul și cantitatea de substanță străină la care sunt supuse suprafețele peritoneale într-o anumită perioadă de timp. De exemplu, eliberarea bruscă în cavitatea peritoneală a unei mici cantități de suc gastric acid *steril* cauzează mai multă durere decât aceeași cantitate de materii fecale neutre, contaminate masiv. Sucul pancreatic activ enzimatic provoacă mai multă durere și inflamație decât aceeași cantitate de bilă sterilă, ce nu conține enzime puternice. Sângele și urina sunt

în general nedetectabile, dacă revărsarea lor în cavitatea peritoneală nu este bruscă și masivă. În cazul contaminării bacteriene, cum se întâmplă în boala inflamatorie pelvină, durerea este în mod frecvent de intensitate redusă la început, până când înmulțirea bacteriilor determină elaborarea de substanțe iritante.

Foarte importantă este viteza cu care materialul iritant ajunge în peritoneu, astfel încât cazurile de ulcer peptic perforat pot fi asociate cu un aspect clinic diferit, în funcție doar de rapiditatea cu care sucul gastric pătrunde în cavitatea peritoneală.

Durerea din inflamația peritoneală este accentuată invariabil de presiune sau de modificările tensionării peritoneului, produse prin palpare sau prin mișcare, în tuse sau strănut. Prin urmare, pacientul cu peritonită stă întins liniștit în pat, preferând să evite mișcarea, în contrast cu pacientul cu colici, care se va zvârcoli neîncetat.

O altă trăsătură caracteristică a iritației peritoneale este spasmul tonic reflex al musculaturii abdominale, localizat la regiunea implicată. Intensitatea spasmului muscular tonic ce însoțește inflamația peritoneală depinde de localizarea procesului inflamator, modul în care se dezvoltă și integritatea sistemului nervos. Spasmul pe un apendice perforat retrocecal sau ulcer perforat în sacul peritoneal inferior poate fi minim sau absent, datorită efectului protector al viscerelor supraiacente. Un proces cu dezvoltare lentă adeseori atenuează major gradul spasmului muscular. Urgențele abdominale majore, cum ar fi un ulcer perforat, au fost în mod repetat asociate cu durere minimă sau ocazional indetectabilă sau cu spasm muscular la pacienții obnubilați vârstnici debilitați, grav bolnavi sau la pacienții psihotici.

Obstrucția viscerelor cavitare Durerea obstrucției viscerelor abdominale cavitare este descrisă în mod clasic ca intermitentă sau colicativă. Totuși, lipsa caracterului de crampă nu trebuie să inducă în eroare, deoarece distensia viscerelor cavitare poate determina o durere continuă, exacerbată ocazional. Deși nu este atât de bine localizată ca durerea din inflamața peritoneului parietal, pot fi făcute unele generalizări folositoare cu privire la distribuția sa.

Durerea colicativă a obstrucției intestinului subțire este de obicei periombilicală sau supraombilicală și este slab localizată. Pe măsură ce intestinul se dilată, cu pierderea tonusului muscular, natura colicativă a durerii poate deveni mai puțin evidentă. Dacă se suprapune obstrucție cu strangulare, durerea se poate întinde spre regiunea lombară inferioară, dacă rădăcina mezenterului este tracționată. Durerea colicativă a obstrucției colonice este de mai mică intensitate decât cea a intestinului subțire și este adesea localizată în regiunea infraombilicală. Iradierea lombară a durerii este frecventă în obstrucția colonică.

Dilatarea *bruscă* a arborelui biliar produce mai curând un tip de durere continuă decât colici; așadar, termenul *colică biliară* este înșelător. Dilatarea acută a veziculei biliare cauzează de obicei durere în cadranul superior drept, cu iradiere la regiunea posterioară dreaptă a toracelui sau în vârful scapulei drepte, iar distensia ductului biliar comun este adeseori asociată cu durerea epigastrică ce iradiază către partea superioară a regiunii lombare. Variații considerabile sunt frecvente, asfel încât diferențierea dintre acestea poate fi imposibilă. Durerea subscapulară tipică sau iradierea lombară este frecvent absentă. Dilatarea gradată a arborelui biliar, ca în carcinomul capului de pancreas, poate să nu producă durere, ci doar o senzație dureroasă ușoară în epigastru sau cadranul superior drept. Durerea distensiei canalelor pancreatice este similară cu cea descrisă la dilatarea canalului biliar comun, dar, în plus, este foarte frecvent accentuată în poziție orizontală și alinată în poziție verticală.

Obstrucția vezicii urinare are ca rezultat o durere suprapubiană surdă, de obicei slabă în intensitate. Neliniștea, fără apariția specifică a durerii, poate fi singurul semn al unei vezici urinare dilatate la un pacient obnubilat. În contrast, obstrucția acută a porțiunii intravezicale a ureterului este caracterizată prin durere severă suprapubiană și pe flancuri, ce iradiază la penis, scrot sau zona supero-internă a coapsei. Obstrucția joncțiunii ureteropelvice este simțită ca o durere în unghiul costovertebral, pe câtă vreme obstrucția restului ureterului este asociată cu durere în flancuri, care adeseori se extinde în partea corespunzătoare a abdomenului.

Tulburări vasculare O concepție greșită frecventă, în ciuda exemplelor care demonstrează contrariul, este că durerea asociată cu tulburările vasculare intraabdominale este bruscă și cumplită. Durerea emboliei sau trombozei arterei mezenterice superioare sau cea datorată unei rupturi iminente a unui anevrism aortic abdominal în mod sigur este severă și difuză. În mod frecvent, pacientul cu ocluzia arterei mezenterice superioare are doar durere difuză continuă, blândă, timp de 2 sau 3 zile înaintea colapsului vascular sau constatărilor prezenței inflamației peritoneale. Disconfortul precoce și aparent nesemnificativ este cauzat mai degrabă de hiperperistaltică decât de inflamația peritoneală. Desigur, absența sensibilității și rigidității în prezența durerii difuze și continue la un pacient ce are probabil boală vasculară este caracteristică ocluziei arterei mezenterice superioare. Durerea abdominală cu iradiere în regiunea sacrală, flancuri sau organele genitale va semnala întotdeauna prezența posibilă a unui anevrism aortic abdominal rupt. Această durere poate persista în decursul unei perioade de câteva zile înainte de producerea rupturii și apariția colapsului.

Peretele abdominal Durerea cu origine în peretele abdominal este de obicei constantă și persistentă. Mișcarea, ortostatismul prelungit și presiunea accentuează disconfortul și spasmul muscular. În cazul hematomului tecii mușchilor drepți abdominali, frecvent întâlnit în prezent în asociere cu terapia anticoagulantă, se poate palpa o formațiune în zona inferioară a abdomenului. Implicarea simultană a mușchilor altor părți ale corpului ajută de obicei la diferențierea miozitei peretului abdominal de un proces intraabdominal ce poate cauza durere în aceeași regiune.

IRADIEREA DURERII ÎN BOLILE ABDOMINALE Durerea iradiată abdominal din torace, măduva spinării sau organele genitale poate fi o problemă de diagnostic dificilă, deoarece bolile regiunii superioare a cavității abdominale, precum colecistita acută sau ulcerul perforat, sunt asociate frecvent cu complicații intratoracice. Un punct de vedere foarte important, acum adesea uitat, este că posibilitatea bolii intratoracice trebuie luată în considerare în cazul fiecărui pacient cu durere abdominală, în special dacă durerea este în partea superioară a abdomenului. Chestionarea sistematică și examinarea directă pentru detectarea prezenței sau absenței infarctului miocardic sau pulmonar, pneumoniei, pericarditei sau bolii esofagiene (bolile intratoracice care cel mai adesea iau forma mascată a urgențelor abdominale) vor furniza deseori suficiente puncte de reper pentru a stabili diagnosticul adecvat. Pleurita diafragmatică rezultată din pneumonie sau infarct pulmonar poate cauza durere în cadranul superior drept și în zona supraclaviculară, cea de-a doua iradiere fiind clar evidențiată de durerea iradiată subscapular, cauzată de distensia acută a arborelui biliar extrahepatic. Decizia finală pentru stabilirea cauzelor durerii abdominale poate necesita o observație deliberată și planificată pe o perioadă de câteva ore, în timpul căreia chestionarea repetată și examinarea vor furniza explicația adecvată.

Durerea iradiată de origine toracică este adesea însoțită de imobilitatea hemitoracelui implicat, cu reducerea mișcărilor respiratorii mai pronunțată decât cea observată în prezența bolii intraabdominale. În plus, spasmul muscular abdominal aparent cauzat de durerea iradiată se va diminua în timpul fazei inspiratorii a respirației; persistența de-a lungul ambelor faze respiratorii demonstrează originea abdominală. Palparea zonei cu durere iradiată a abdomenului nu va accentua de obicei durerea și, în multe situații, chiar pare să o aline.

Coexistența frecventă a bolii toracice și a celei abdominale poate fi înșelătoare și confuză, astfel că diferențierea poate fi dificilă sau imposibilă. De exemplu, pacientul cu boală cunoscută a tractului biliar are adesea durere epigastrică în timpul infarctului miocardic, sau colica biliară poate fi iradiată către regiunea precordială sau umărul stâng în cazul unui pacient ce a suferit anterior de angină pectorală. → ***Pentru explicarea iradierii durerii într-o zonă afectată anterior, vezi capitolul 12.***

Durerea iradiată din coloana vertebrală, care implică de obicei comprimarea sau iritarea rădăcinilor nervoase, este intensificată în mod caracteristic prin anumite mișcări, precum tusea, strănutul sau încordarea, și este asociată cu hiperestezia dermatoamelor implicate. Durerea iradiată în abdomen din testicule sau veziculele seminale este accentuată în general de cea mai neînsemnată presiune pe fiecare din aceste organe. Disconfortul abdominal are un caracter dureros și nu este bine localizat.

CRIZELE ABDOMINALE METABOLICE Durerea de origine metabolică poate simula aproape orice alt tip de boală intraabdominală. Aici pot fi activate o mulțime de mecanisme. În situații concrete, precum hiperlipemia, boala metabolică însăși poate fi însoțită de un proces intraabdominal cum ar fi pancreatita, ce poate duce la o inutilă laparotomie în cazul în care nu este recunoscută. Deficiența esterazei C'1, asociată cu edemul angioneurotic, este de asemenea adeseori asociată cu episoade de durere abdominală severă. Ori de câte ori cauza durerii abdominale este obscură, trebuie luată în considerare o origine metabolică. Durerea abdominală este, de asemenea, emblema febrei mediteraneene familiale (capitolul 288).

Problema diagnosticului diferențial adeseori nu este ușor de rezolvat. Durerea din porfirie și cea din colica saturnină este de obicei dificil de deosebit de cea a ocluziei intestinale, deoarece hiperperistaltismul sever este o caracteristică importantă a ambelor. Durerea din uremie sau diabet nu este specifică, iar durerea și sensibilitatea se schimbă în mod frecvent în localizare și intensitate. Acidoza diabetică poate fi precipitată de apendicita acută sau ocluzia intestinală, așa încât dacă nu se obține o rezoluție promptă a durerii abdominale prin corectarea perturbărilor metabolice, trebuie suspectată o problemă organică subiacentă. Înțepăturile păianjenului Văduva neagră produc durere intensă și rigiditatea mușchilor abdominali și ai spatelui, o zonă rar implicată într-o durere de origine intraabdominală.

CAUZE NEUROGENE Durerea de tip cauzalgic poate apărea în cazul bolilor cu leziuni ale nervilor senzoriali. Are un caracter de arsură și este limitată de obicei la teritoriul de distribuție al unui nerv periferic. Stimulii normali, precum atingerea sau modificările de temperatură, pot fi transformați în acest tip de durere, ce este de asemenea prezentă la un pacient în repaus. O constatare folositoare este demonstrarea faptului că ariile de durere cutanată sunt dispuse neregulat, aceasta putând fi singura indicație a unei leziuni nervoase vechi, subiacentă cauzalgiei. Cu toate că durerea poate fi precipitată printr-o palpare blândă, rigiditatea mușchilor abdominali este absentă, iar respirația nu este influențată. Distensia abdomenului este neobișnuită, iar durerea nu are legătură cu consumul alimentar.

Durerea cu origine în nervii spinali sau rădăcini apare și dispare brusc și este de tip lancinant (vezi capitolul 16). Poate fi cauzată de herpes zoster, favorizată de artrită, tumori, hernierea nucleului pulpos, diabet sau sifilis. Din nou, nu este asociată cu consumul alimentar, distensia abdominală sau modificări în respirație. Spasmul muscular sever, precum în crizele gastrice de tabes dorsalis, este comun, dar este ameliorat sau nu este accentuat prin palparea abdominală. Durerea se accentuează prin mișcarea coloanei și este limitată la câteva dermatoame. Hiperestezia este foarte frecventă.

Durerea psihogenă nu se conformează nici unuia dintre modelele anterior menționate ale bolii. În acest caz, mecanismul este greu de definit. Cea mai frecventă problemă este isteria tânărului sau adolescentului, care acuză durere abdominală și care pierde frecvent un apendice sau alte organe datorită ei. Ovulația sau oricare alt fenomen natural ce cauzează un disconfort abdominal blând poate fi uneori percepută ca o catastrofă abdominală.

Durerea psihogenă variază enorm ca tip și localizare, dar nu are de obicei legătură cu mesele. La început, este adesea profund accentuată în timpul nopții. Greața și vărsătura rareori sunt observate, deși ocazional pacientul menționează aceste simptome. Spasmul este rareori indus în musculatura abdominală și, dacă este prezent, nu persistă, în special dacă atenția pacientului poate fi distrasă. Sensibilitatea localizată persistentă este rară și, dacă există, spasmul muscular din zonă este inconsistent și adesea absent. Limitarea profunzimii respirației este cea mai obișnuită anomalie respiratorie, dar face parte din senzația de sufocare și înecare, fiind o parte a stării de anxietate. Are loc în absența imobilizării toracice sau schimbării în frecvența respiratorie.

Abordarea pacientului

Există numai câteva circumstanțe abdominale ce necesită intervenție chirurgicală de urgență, astfel că o abordare chirurgicală sistematică trebuie abandonată, indiferent de cât de bolnav este pacientul. Doar acei pacienți cu hemoragie cu exsanghinare trebuie trimiși imediat către sala de operație dar, în astfel de cazuri, sunt necesare doar câteva minute pentru a stabili natura critică a problemei. În aceste circumstanțe, toate obstacolele trebuie înlăturate, trebuie realizat accesul potrivit pentru înlocuirea intravenoasă a fluidului pierdut și operația trebuie începută. Mulți astfel de pacienți au decedat în sectorul radiologic sau în camera de gardă în așteptarea unor examinări deloc necesare, precum electrocardiogramele sau radiografiile abdomenului. *Nu există contraindicații de operație când este prezentă hemoragia masivă.* Deși extrem de importantă, această situație este din fericire relativ rară.

Nimic nu va înlocui o *anamneză detaliată*, elaborată și ordonată, care este de departe mult mai valoroasă decât orice examinare radiografică sau de laborator. Acest fel de anamneză este laborioasă și necesită mult timp, nefiind foarte agreată, deși un diagnostic rezonabil poate fi făcut doar pe baza anamnezei în majoritatea cazurilor. Studii recente ale diagnosticului computerizat al durerii abdominale indică faptul că această tehnică nu furnizează nici un avantaj asupra evaluării clinice. În cazurile de durere abdominală *acută*, diagnosticul este stabilit clar în majoritatea situațiilor, pe câtă vreme succesul nu este atins atât de frecvent la pacienții cu durere *cronică*. Deoarece sindromul intestinului iritabil este una dintre cele mai obișnuite cauze ale durerii abdominale, posibilitatea acestui diagnostic trebuie întotdeauna avută în vedere (vezi capitolul 287). *Succesiunea cronologică a evenimentelor* în anamneza pacientului este adeseori mai importantă decât accentul pus pe localizarea durerii. Dacă cel ce examinează este suficient de inteligent și calm, pune întrebările adecvate și ascultă, pacientul va furniza de obicei diagnosticul. O atenție deosebită trebuie acordată regiunilor extraabdominale ce pot fi responsabile de durerea abdominală. Anamneza menstruală exactă la o pacientă este esențială. Narcoticele sau analgezicele trebuie oprite până când un diagnostic definitiv sau un plan definitiv a fost formulat, deoarece acești agenți fac mult mai dificil de realizat și de interpretat anamneza și examenul fizic.

La examinare, inspecția simplă a pacientului, de exemplu faciesul, poziția în pat și activitatea respiratorie, poate furniza repere valoroase. Cantitatea de informație obținută este direct proporțională cu *blândețea* și meticulozitatea examinatorului. Dacă un pacient cu inflamație peritoneală a fost examinat fără delicatețe, evaluarea corectă de către următorul examinator devine aproape imposibilă. De exemplu, declanșarea durerii

de rebound prin palparea profundă cu îndepărtarea bruscă a mâinii în cazul unui pacient suspectat de peritonită este brutală și deloc necesară. Aceeași informație poate fi obținută prin percuția blândă a abdomenului (sensibilitate la decompresiune la o scară miniaturală), o manevră care poate fi de departe mult mai precisă și localizantă. Cerând pacientului să tușească, se va evidenția adevărata sensibilitate la decompresiune fără necesitatea de a plasa o mână pe abdomen. Mai mult decât atât, demonstrarea energică a sensibilității la decompresiune va surprinde și va induce spasmul de apărare la un pacient nervos sau îngrijorat, la care adevărata sensibilitate de decompresiune nu este prezentă. O veziculă biliară palpabilă nu va fi remarcată dacă palparea este atât de bruscă, încât spasmul muscular voluntar se suprapune rigidității musculare involuntare.

La fel ca în anamneză, timpul petrecut cu examinarea fizică este foarte folositor. Este important de reamintit că semnele abdominale pot fi minime, dar cu toate acestea, dacă sunt însoțite de simptome puternice, pot fi excepțional de semnificative. Semnele pot fi minime sau chiar total absente în cazurile de peritonită pelviană, astfel că *examinările rectale și pelviene atente sunt obligatorii în cazul pacienților cu durere abdominală.* Prezența sensibilității la examinarea pelviană sau rectală în absența altor semne abdominale trebuie să-l conducă pe examinator la luarea în considerare a unor indicații chirurgicale importante, ca apendicita perforată, diverticulită, chistul ovarian torsionat și multe altele.

Multă atenție a fost acordată prezenței sau absenței zgomotelor peristaltice, calității și frecvenței lor. Auscultarea abdomenului este probabil unul dintre cele mai puțin răsplătite aspecte ale examinării fizice a unui pacient cu durere abdominală. Complicațiile severe, precum ocluzia intestinului subțire cu strangulare sau apendicita perforată, se pot produce în prezența peristaltismului normal. Invers, când partea proximală a intestinului de deasupra unei ocluzii devine pronunțat destinsă și edemațiată, sunetele peristaltice pot pierde caracterul de borborisme și devin slabe sau absente, chiar când peritonita nu este prezentă. De obicei, peritonita chimică severă cu debut brusc este asociată cu abdomenul silențios. Este importantă evaluarea stării de hidratare a pacientului. Hematocritul și analiza urinei permit o estimare corectă a severității deshidratării, astfel că poate fi realizată o substituire adecvată.

Examinările de laborator pot fi de o valoare enormă în evaluarea pacientului cu durere abdominală, deși, cu puține excepții, ele rar stabilesc diagnosticul. Leucocitoza nu trebuie să fie niciodată singurul factor de decizie asupra indicației intervenției chirurgicale. Un număr de leucocite mai mare de 20 000/mm^3 poate fi observat în cazul perforării unui viscer, dar pacreatita, colecistita acută, boala inflamatorie pelviană și infarctul intestinal pot fi asociate cu leucocitoză marcată. Valori normale la numărătoarea leucocitelor pot exista în cazuri rare de perforare a unui viscer abdominal. Diagnosticul unei anemii poate fi mai folositor decât numărătoarea leucocitelor, în special când este combinat cu anamneza.

Analiza urinei este, de asemenea, de o mare valoare în reflectarea în anumită măsură a stării de hidratare sau în eliminarea bolilor renale severe, diabetului sau infecției urinare. Determinarea ureei din sânge, glicemiei și nivelurilor de bilirubină din ser pot fi, de asemenea, folositoare. Determinarea amilazei este supraestimată. Deoarece multe boli, altele decât pancreatita, de exemplu, ulcerul perforat, ocluzia intestinală prin strangulare și colecistita acută, pot fi asociate cu creșterea marcată a amilazei serice, trebuie acordată mare atenție în cazul întârzierii unei operații la un pacient, numai pe baza unui nivel ridicat de amilază serică. Determinarea lipazei serice poate avea ceva mai mare acuratețe decât a amilazei serice.

Examinarea radiologică simplă în ortostatism sau decubit lateral a abdomenului poate fi de cea mai mare valoare. Ea nu este de obicei necesară la pacienții cu apendicită acută sau hernie externă strangulată. Cu toate acestea, în cazurile ocluziei intestinale, ulcerului perforat și a unei diversități de alte situații, radiografiile pot fi diagnostice. În rare situații, examinarea cu bariu sau mediu hidrosolubil a părții superioare a tractului gastrointestinal poate evidenția ocluzia intestinală parțială, ce poate eluda diagnosticul prin alte mijloace. Dacă există orice îndoială cu privire la obstrucția colonului, administrarea orală a sulfatului de bariu trebuie evitată. Pe de altă parte, clisma cu bariu este deosebit de folositoare în cazurile ocluziei colonice și trebuie să fie folosită mai frecvent, când nu există posibilitatea perforației.

Lavajul peritoneal este o manevră de diagnostic sigură și eficientă în cazul pacienților cu durere abdominală acută. Este de o valoare specială la pacienții cu traumatisme abdominale deschise, în cazul cărora evaluarea abdomenului poate fi dificilă datorită multiplelor leziuni la coloană, pelvis sau coaste și în cazul cărora sângele din cavitatea peritoneală produce doar o foarte blândă reacție peritoneală. În absența traumatismului, lavajul peritoneal a fost înlocuit cu ecografie, tomografie computerizată (TC) și laparoscopie. Ultrasonografia s-a dovedit folositoare în detectarea unei vezicule biliare mărite sau a unui pancreas mărit, prezenței calculilor veziculari, a unui ovar mărit sau unei sarcini tubare. Laparoscopia este în mod special de mare ajutor în diagnosticarea afecțiunilor pelviene, cum ar fi chisturile ovariene, sarcinile tubare sau salpingita și apendicita acută. Scintigrafia (HIDA) poate ajuta diferențierea colecistitei acute de pancreatita acută. O tomografie computerizată poate evidenția un pancreas mărit, ruptură de splină sau peretele colonului îngroșat și aspectul striat al mezocolonului, caracteristic diverticulitei.

Uneori, chiar în cele mai bune circumstanțe, cu tot ajutorul auxiliar disponibil și cu cea mai mare îndemânare clinică, un diagnostic definitiv nu poate fi stabilit în timpul examinării inițiale. Cu toate acestea, în ciuda lipsei unui diagnostic anatomic clar, poate fi absolut evident unui medic meticulos și experimentat sau unui chirurg că operația este o necesitate, chiar numai pe baze clinice. În cazurile în care această decizie este pusă sub semnul întrebării, așteptarea precaută, cu chestionarea și examinarea repetată, vor elucida adesea adevărata natură a bolii și vor indica cursul potrivit al acțiunii.

BIBLIOGRAFIE

Attard AR et al: Safety on early pain relief for acute abdominal pain. BMJ 305:554, 1992
Bugliosi TF et al: Acute abdominal pain in the elderly. Ann Emerg Med 19:1383, 1990
Davies AH et al: Ultrasonography in the acute abdomen. Br J Surg 78:1178, 1991
Gatzen C et al: Management of acute abdominal pain: Decision making in the accident and emergency department. J R Coll Surg Edinb 36:121, 1991
Leek BF: Abdominal and pelvic visceral receptors. Br Med Bull 33:163, 1977
Scott HJ, Rosin RD: The influence of diagnostic and therapeutic laparoscopy on patients presenting with an acute abdomen. J R Soc Med 86:699, 1993
Taourel P et al: Acute abdomen of unknown origin: Impact of CT on diagnostis and management. Gastrointest Radiol 17:287, 1992

15 CEFALEEA

Neil H. Raskin

Puțini dintre noi n-au trecut prin experiența unei dureri de cap în timpul vieții. Într-adevăr, cefaleea severă, invalidantă, este raportată cel puțin anual la 40% din indivizii din lumea întreagă. Această incidență apare și la subiecții din mari

aglomerări urbane, și la cei din așezări rurale. La unii indivizi, stress-ul și anxietatea pot declanșa cefaleea „benignă", dar factorii emoționali nu sunt necesari pentru ca simptomul să se producă. Cu cât este mai severă cefaleea, cu atât mai probabil este ca ea să fie asociată cu greața și să fie simțită ca un disconfort pulsatil și agasant; hiperacuzia și fotofobia sunt adeseori prezente. Mai mult decât atât, cefaleea pare să nu aibă nici o „utilitate" pentru pacienți, cei mai mulți afirmând contrariul. O clasificare utilă a multor cauze de cefalee, adaptată după recomandările Societății Internaționale de Cefalee, este arătată în tabelul 15-1.

Cefaleea este de obicei un simptom benign și doar ocazional este manifestarea unei boli severe, precum tumoră cerebrală, hemoragie subarahnoidiană, meningită sau arterita cu celule gigante. Chiar în situații de urgență, doar 5% din pacienții cu cefalee sunt găsiți a avea o boală neurologică severă. Totuși, este absolut necesar ca aceste afecțiuni severe să fie recunoscute și tratate adecvat. Primul punct ce trebuie rezolvat în cazul pacientului ce acuză o durere de cap este de a face distincția între cauzele benigne și cele potențial periculoase.

CONSIDERAȚII GENERALE

Calitatea, localizarea, durata și momentul apariției durerii de cap și condițiile ce o produc, o exacerbează și o ameliorează trebuie să fie atent revăzute.

Stabilirea *calității* durerii cefalice este ocazional utilă. Majoritatea durerilor de cap sunt surde, profund localizate și au un caracter continuu. Suprapuse pe o astfel de durere neclară pot exista elemente ale altor tipuri de durere, ce au valori diagnostice mai mari. Sunt util de identificat *toate* tipurile de durere ce au fost trăite de pacient, independent de frecvența și intensitatea lor. Senzația de pulsatilitate și tensiunea musculară la nivelul capului, gâtului și centurii scapulare însoțesc nespecific și frecvent cefaleea. Se credea odinioară că durerile de cap „în bandă" indică stress, anxietate sau depresie, dar investigațiile nu au susținut acest punct de vedere. Durerea de cap ascuțită, scurtă, ca o împunsătură, adesea multifocală, este certitudinea unei tulburări benigne.

Intensitatea durerii are rareori valoare diagnostică – la cap sau în oricare altă localizare somatică. Din perspectiva pacientului, este, desigur, aspectul cel mai important al durerii. Medicii trebuie să fie precauți în ceea ce privește stabilirea intensității durerii prin inspectarea vizuală a pacientului. Oamenii răspund la durere într-o diversitate de moduri, de la comportamentul teatral deschis, la stoicism. Cercetarea modului în care durerea tulbură activitatea de zi cu zi poate extrage mai multe informații folositoare. *Răspunsul la medicația și procedurile placebo nu oferă informații utile*, diagnostice sau terapeutice. Se identifică pur și simplu „cei ce răspund la placebo", adică circa 30% din populație. Nu există nici o dovadă că persoanele care răspund la placebo au niveluri de durere mai scăzute decât cei ce nu răspund sau nu au într-adevăr

Tabelul 15-1

Clasificarea cefaleelor

1. **Migrena**
   - Migrena fără aură
   - Migrena cu aură
   - Migrena oftalmoplegică
   - Migrena retiniană
   - Sindroame periodice în copilărie ce pot constitui precursori sau se pot asocia cu migrena
   - Tulburări migrenoase ce nu se pot încadra după criteriile de mai sus
2. **Cefaleea tip tensiune**
   - Cefaleea tip tensiune episodică
   - Cefaleea tip tensiune cronică
3. **Cefaleea cluster și hemicrania paroxistică cronică**
   - Cefaleea cluster
   - Hemicrania paroxistică cronică
4. **Cefalee diverse neasociate cu leziuni structurale**
   - Cefaleea lancinantă idiopatică
   - Cefaleea prin compresie externă
   - Cefaleea la temperaturi scăzute
   - Cefaleea benignă de tuse
   - Cefaleea benignă de efort
   - Cefaleea asociată actului sexual
5. **Cefaleea asociată cu traumatisme cefalice**
   - Cefaleea acută posttraumatică
   - Cefaleea cronică posttraumatică
6. **Cefaleea asociată cu tulburări vasculare**
   - Tulburarea cerebrovasculară acută ischemică
   - Hematomul intracranian
   - Hemoragia subarahnoidiană
   - Malformații vasculare nerupte
   - Arterite
   - Durere carotidiană sau a arterei vertebrale
   - Tromboza venoasă
   - Hipertensiunea arterială
   - Alte tulburări vasculare
7. **Cefaleea asociată cu tulburări intracraniene nevasculare**
   - Hiperpresiunea LCR
   - Hipopresiunea LCR
   - Infecții intracraniene
   - Sarcoidoza și alte afecțiuni inflamatorii neinfecțioase
   - Asociată cu injecții intratecale
   - Neoplasm intracranian
   - Asociată cu alte tulburări intracraniene
8. **Cefaleea asociată cu diverse substanțe sau sevrajul acestora**
   - Cefaleea indusă de expunerea sau administrarea imediată a unei substanțe
   - Cefaleea indusă de expunerea sau administrarea cronică a unei substanțe
   - Cefaleea indusă de întreruperea administrării unei substanțe (uz momentan)
   - Cefaleea indusă de întreruperea uzului cronic unei substanțe
9. **Cefaleea asociată cu infecții necraniene**
   - Infecții virale
   - Infecții bacteriene
   - Alte infecții
10. **Cefaleea asociată cu tulburări metabolice**
    - Hipoxia
    - Hipercapnia
    - Hipoxia și hipercapnia mixte
    - Hipoglicemia
    - Dializa
    - Alte anomalii metabolice
11. **Cefaleea sau durerea facială asociate cu afecțiuni ale structurilor faciale sau craniene**
    - Oasele craniului
    - Ochi
    - Urechi
    - Nas și sinusuri
    - Dinți, maxilare și structurile vecine
    - Afecțiuni ale articulației temporomandibulare
12. **Nevralgii craniene, algii ale trunchiurilor nervoase și durerea de deaferentare**
    - Durerea persistentă (în contrast cu cea asemănătoare ticurilor) a originii nervilor cranieni
    - Nevralgia trigeminală
    - Nevralgia glosofaringiană
    - Nevralgia de nerv intermedius
    - Nevralgia laringelui superior
    - Nevralgia occipitală
    - Cauze centrale de cefalee și durere facială, altele decât ticurile dureroase
13. **Cefaleea neclasificabilă**

SURSA: După Olesen și Dalessio.

durere. Pacienții ce ajung în clinicile de urgență cu dureri de cap severe au de obicei migrenă. Meningita, hemoragia subarahnoidiană și cefaleea cluster (localizată) produc, de asemenea, durere craniană intensă. Contrar ideilor obișnuite, durerea produsă de o tumoră cerebrală nu este de obicei distinctivă sau severă în mod special.

Localizarea cefaleei poate furniza informații utile. Dacă sursa este o structură extracraniană, ca în arterita cu celule gigante, corespondența cu locul durerii este relativ precisă. Inflamația unei artere extracraniene cauzează durere și o sensibilitate ascuțită, localizată la nivelul vasului. Leziunile sinusurilor paranazale, dinților, ochilor și vertebrelor cervicale superioare induc o durere cu localizare mai puțin precisă, dar care de obicei iradiază în mod constant în același teritoriu. Leziunile intracraniene din fosa posterioară produc durere ce este de obicei occipitonucală, iar leziunile supratentoriale induc cel mai adesea durere frontotemporală.

Curbele de *durată* și de *intensitate-timp* ale durerii de cap sunt în anumite cazuri folositoare. Un anevrism rupt are ca rezultat o cefalee ce atinge apogeul instantaneu, ca un trăznet, iar mai rar, anevrismele care nu s-au rupt își pot semnala prezența în același mod. Atacurile de cefalee cluster ating apogeul în circa 3-5 minute, rămân la nivelul maxim în jur de 45 minute și apoi se diminuează. Durerea din migrenă se intensifică de-a lungul orelor, se menține câteva ore sau zile și este în mod caracteristic ameliorată de somn. Perturbarea somnului este caracteristică durerilor de cap produse de tumorile cerebrale.

Cefaleea recurentă poate avea o legătură cu anumite evenimente biologice sau schimbări de mediu fizic. Următoarele fenomene de exacerbare conferă foarte probabil o etiologie benignă sindromului: provocarea cu vin roșu, efort susținut, mirosuri organice, foame, lipsa somnului, schimbările de vreme și menstruații. Asocierea acceselor cu diareea și ameliorarea ei în timpul sarcinii, în special în trimestrele al doilea și al treilea, sunt patognomonice pentru migrenă. Pacienții cu cefalee benignă continuă observă adesea un interludiu fără durere de câteva minute, la trezire, înainte ca durerea de cap să reapară. Acest fenomen apare împreună cu alte sindroame dureroase, cum ar fi durerea talamică, dar nu apare când cauza durerii este inflamația (meningită sau arterită cu celule gigante). În încercarea de a obține această informație, pacienții răspund în mod obișnuit negativ la examinările inițiale, deoarece stimulii declanșatori sau tipul durerii pot fi variabile sau neconcordante. Activarea mecanismului prin consumul de vin roșu sau prin foame, de exemplu, este *întotdeauna* inconsistentă, pentru motive ce sunt neclare. Este important ca pacienții să înțeleagă că reamintirea unor factori declanșatori chiar pentru unele din situațiile când au apărut crizele poate avea valoare diagnostică și poate evita proceduri neuroimagistice inutile.

O anamneză cu amenoree sau galactoree trebuie să ridice întrebarea dacă sindromul de ovar polichistic sau un adenom pituitar ce secretă prolactină este sursa durerii. Cefaleea apărută de novo la un pacient cu afecțiuni maligne cunoscute sugerează sau metastaze cerebrale și/sau meningită carcinomatoasă. Când există o accentuare izbitoare a durerii cu mișcările ochiului, o infecție sistemică și mai ales meningita trebuie luate serios în considerare. Cefaleea apărută brusc după aplecare, ridicare sau tuse poate evidenția existența unei mase tumorale în fosa posterioară sau a malformației Arnold-Chiari. Cefaleea ortostatică apare după puncția lombară și, de asemenea, când există un hematom subdural sau o hipertensiune intracraniană benignă. Ochiul însuși este rareori cauza durerii orbitale acute, dacă sclerele sunt albe și nu sunt injectate; un „ochi roșu" este semnul unei boli oftalmologice. În nevrita optică, durerea este localizată tipic la ochi sau regiunea supraorbitală și este exacerbată de mișcările ochiului. În mod similar, sinuzita acută se poate diagnostica aproape întotdeauna printr-un exsudat nazal purulent, verde închis.

Analiza durerii faciale necesită o abordare separată. Nevralgia glosofaringiană și, mai ales, cea trigeminală, sunt cauze obișnuite ale durerii faciale (vezi capitolul 372). „Nevralgiile" sunt tulburări dureroase caracterizate prin episoade paroxistice, trecătoare, similare unor șocuri electrice, ce sunt cauzate de leziunile demielinizante ale nervilor (nervii trigemen sau glosofaringian din nevralgiile craniene). Anumite manevre declanșează în mod caracteristic paroxismul durerii. Cu toate acestea, cea mai obișnuită cauză a durerii faciale este de departe cea dentară; provocarea prin alimente fierbinți, reci sau dulci este tipică. Aplicarea unui stimul rece va determina în mod repetat durerea dentară, pe câtă vreme în modificările nevralgice, după răspunsul inițial apare de obicei o perioadă refractară, astfel că durerea nu poate fi indusă în mod repetat. Prezența perioadelor refractare poate fi aproape întotdeauna evidențiată în anamneză, astfel încât nu este nevoie ca pacienții să treacă printr-o experiență dureroasă.

Efectul ingestiei alimentare asupra durerii faciale poate oferi date asupra cauzei. Mestecatul, înghițitul sau gustul mâncării declanșează durerea? Mestecatul reliefează în mod clar nevralgia trigeminală, disfuncția articulației temporomandibulare sau arterita cu celule gigante („claudicația maxilarului"), în timp ce declanșarea prin degluție *și* gust evidențiază nevralgia glosofaringiană. Durerea în timpul degluției este frecventă la pacienții cu carotidinie (vezi capitolul 364), deoarece artera carotidă inflamată și sensibilă se învecinează cu esofagul în timpul deglutiției.

Mulți pacienți ce acuză durere facială nu descriu nevralgii stereotipe; în aceste situații este folosită expresia de *durere facială atipică*. Durerea facială continuă, slab localizată și vagă este *caracteristică* carcinomului nazofaringian. O durere sub formă de arsură apare pe parcursul dezaferentării și apariției dovezilor de neuropatie craniană. Durerea facială ca o arsură mai poate apare în tumorile nervului cranian V (meningiom sau schwannom) ori în leziunile punții ce întrerup zona de intrare a rădăcinii posterioare a nervului (scleroza multiplă). La pacienții cu durere facială, depistarea unor deficiențe senzoriale este un indiciu important al unei afecțiuni subiacente serioase. Uneori, cauza apariției unei dureri nu poate fi rezolvată prompt, necesitând supraveghere periodică până la apariția reperelor suplimentare.

STRUCTURI ALE CAPULUI SENSIBILE LA DURERE

Durerea se datorează cel mai frecvent leziunii tisulare, ceea ce are ca rezultat stimularea nociceptorilor periferici într-un sistem nervos intact, așa cum este durerea din arsurile pielii sau apendicita. Un alt tip de durere este rezultatul leziunilor sau activării anormale a căilor sensibilității dureroase ale sistemului nervos central sau periferic. Cefaleea poate avea la bază oricare mecanism. Următoarele structuri craniene sunt sensibile la stimularea mecanică: scalpul și aponevrotica, artera meningeală medie, sinusurile durale, coasa creierului și segmentele proximale ale arterelor piale mari. Ependimul ventricular, plexul coroid, venele piale și o mare parte din parenchimul creierului sunt insensibile la durere. Stimularea electrică a celulelor din apropierea rafeului dorsal al mezencefalului determină dureri de cap asemănătoare cu migrena. Astfel, cea mai mare parte a creierului este insensibilă la electrostimulare, dar o anumită zonă a mezencefalului poate fi totuși o posibilă sursă a generării cefaleei.

Stimulii senzoriali de la nivelul capului sunt transmiși către sistemul nervos central via nervii trigemeni pentru structurile de deasupra tentoriumului, în fosele mijlocie și anterioară ale craniului, și via primii trei nervi cervicali, pentru cele din fosa posterioară și suprafața inferioară a tentoriumului. Nervii cranieni al nouălea și al zecelea inervează o parte din fosa posterioară și iradiază durerea la urechi și gât.

Cefaleea se poate produce ca rezultat al 1) distensiei, tracțiunii sau dilatării arterelor intracraniene sau extracraniene; 2) tracțiunii sau deplasării venelor intracraniene mari sau învelișului lor dural; 3) compresiunii, tracțiunii sau inflamației nervilor cranieni sau spinali; 4) spasmului, inflamației și traumatismelor mușchilor cranieni și cervicali; 5) iritației meningiene și creșterii presiunii intracraniene; și 6) posibil, perturbării proiecțiilor serotoninergice intracerebrale. În funcție de cât sunt de voluminoase, masele intracraniene pot cauza durere de cap când deformează, deplasează sau exercită tracțiune pe vase, structuri durale sau nervii cranieni de la baza creierului; aceasta se întâmplă adeseori cu mult timp înaintea creșterii presiunii intracraniene. Astfel de mecanisme mecanice de deplasare nu explică durerile de cap rezultate din ischemia cerebrală sau din hipertensiunea intracraniană benignă după ce presiunea se reduce, sau cefaleele frecvente în bolile febrile sau în lupusul eritematos sistemic. Perturbarea proiecțiilor serotoninergice intracerebrale a fost sugerată ca un posibil mecanism pentru aceste fenomene.

PRINCIPALELE TIPURI DE CEFALEE

În mod normal, există dificultăți minore în diagnosticarea cefaleei caracteristice glaucomului, sinuzitei purulente, meningitei bacteriene și tumorii cerebrale, datorită reperelor furnizate de simptomele și semnele asociate. Durerea de cap singură nu definește aceste entități. Când durerea de cap este cronică, recurentă și neînsoțită de alte semne importante de boală, medicul este pus în fața unei probleme de diagnostic dificile, dar răsplătitoare ulterior. Sindroamele de cefalee descrise mai jos trebuie avute în vedere (vezi tabelul 15-2)

MIGRENA O definiție practică a migrenei este cea a unui sindrom benign și recurent cu cefalee, greață, vărsături și/sau alte simptome de disfuncție neurologică în diferite asocieri. Migrena poate fi adesea recunoscută prin declanșatorii ei (vin roșu, menstre, foame, privarea de somn, lumină puternică, estrogeni, îngrijorare, parfumuri, perioade de depresie) și prin factorii care o elimină (somn, sarcină, bucurie, sumatriptan). → ***Migrena, de departe cea mai frecventă cauză de cefalee, este descrisă detaliat în capitolul 364***.

CEFALEEA CLUSTER (localizată) Cea mai comună formă a acestui sindrom este manifestată prin 1-3 atacuri scurte de durere periorbitală, zilnice, pe un interval de 4-8 săptămâni, urmate de intervale fără durere de cap de până la un an. Atacurile dureroase sunt frecvent asociate cu înroșirea homolaterală a ochiului, lăcrimare, ptoză și obstrucție nazală → ***Acest subiect va fi discutat în capitolul 364***.

CEFALEEA DE TENSIUNE Termenul de *cefalee de tensiune* este încă frecvent utilizat pentru a descrie un sindrom cronic de durere de cap, caracterizat prin disconfort asemănător strângerii puternice a unui bandaj. Pacienții pot spune că se simt ca și cum capul ar fi într-o menghină sau mușchii posteriori ai gâtului ar fi încordați. Durerea apare tipic lent, fluctuează în severitate și poate persista mai mult sau mai puțin continuu pentru mai multe zile. La unii pacienți anxietatea sau depresia coexistă cu cefaleea de tensiune. Mulți investigatori cred că cefaleea de tensiune periodică nu se distinge biologic de migrenă (capitolul 364).

CEFALEEA DATORATĂ PUNCȚIEI LOMBARE Cefaleea ulterioară puncției lombare (capitolul 360) începe de obicei în decurs de 48 h, dar poate fi întârziată până la 12 zile. Incidența ei este între 10 și 30%. Durerea de cap este strict pozițională: începe când pacientul stă în șezut sau se

Tabelul 15-2

Tipuri frecvente de dureri de cap

Tipul	Localizarea obișnuită	Vârstă și sex	Caracteristici clinice	Profil de viață
Migrenă, cu sau fără aură	Frontotemporal, uni- sau bilateral	Toate vârstele; incidență mare la copii și adulți tineri Femei>bărbați la adulți Fete = băieți la copii	Apare după trezire; îndepărtată prin somn Provocată de menstruații, mirosuri, hrană Se oprește după al doilea trimestru al sarcinii Durata: 6 ore – 2 zile	Cicluri de câteva luni – ani Mai puțin frecventă și mai puțin severă cu înaintarea în vârstă
Cefaleea localizată	Lateralizată, orbitală sau temporală	Toate vârstele peste 10 ani; apogeuri la 30-50 de ani În principal la bărbați (90%) Provocată de alcool	Atacuri periodice. 1-2 atacuri pe zi, de obicei la trezirea din somn Durata: 45 minute Asociată cu ochi roșii și nas înfundat homolateral	Atacuri zilnice timp de 6 săptămâni, cu recurențe anuale
Cefalee de tensiune	Generalizată	Toate vârstele; în principal adulții tineri. Preponderență feminină	Dificil de definit, durere „în bandă", continuă Exacerbări provocate de factori similari migrenei	Cicluri de câțiva ani
Tumora cerebrală	Variabilă	Toate vârstele, ambele sexe	Întrerupe somnul, neameliorată prin somn Exacerbată de schimbări ortostatice Durere înrăutățită constant; poate fi precedată de zile sau săptămâni de greață și vomă	Boală monofazică, durând săptămâni până la luni de zile
Arterita cu celule gigante	Lateralizată, temporală sau occipitală	Peste 55 de ani, ambele sexe	Sensibilitatea marcată a scalpului, durere suprapusă, cu caracter de împunsătură sau zgâlțâitură Pulsații intermitente, profunde Asociată cu stare de rău general, rigiditate matinală și durere în umeri și șolduri	Boală monofazică, durând săptămâni până la luni de zile
Cefalee provocată de puncția lombară	Bifrontal și/sau bioccipital	Peste 10 ani, ambele sexe	Ortostatică; durerea de cap prezentă în timp ce pacientul stă în picioare sau așezat și dispare în decubit	Apare la 1-2 zile după puncția lombară și persistă timp de 3-4 zile

ridică în picioare și se reduce în clinostatism sau la compresia abdominală. Cu cât pacientul este mai mult timp în poziție verticală, cu atât mai lungă este latența înaintea apariției cefaleei. Este înrăutățită prin clătinarea capului și compresia venei jugulare. Durerea este de obicei surdă, dar poate fi pulsatilă; localizarea sa este occipitofrontală. Greața și rigiditatea gâtului însoțesc adesea durerea de cap și, ocazional, pacienții menționează estomparea vederii, fotofobie, tinitus și vertij. Simptomele se remit după câteva zile, dar pot uneori să persiste timp de săptămâni sau luni.

Reducerea volumului de lichid cefalorahidian (LCR) scade suportul cerebral, astfel că atunci când pacientul este în poziție verticală, structurile de susținere a creierului sunt probabil dilatate și tensionează sinusurile durale sensibile la durere, lucru ce are ca rezultat apariția cefaleei. Hipotensiunea intracraniană se produce adesea, dar cefaleea severă după puncția lombară poate fi prezentă chiar la pacienții care au presiunea LCR normală.

Tratamentul cu benzoat sodic de cafeină administrat intravenos în doză de 500 mg va stopa după câteva minute durerea de cap la 75% din pacienți; o a doua doză administrată la o oră aduce rata succesului la 85%. O suplinire vasculară epidurală, realizată prin injectarea a 15 ml de sânge integral autolog, este rareori ineficientă la persoanele care nu răspund la cafeină. Mecanismul acestor efecte ale tratamentului nu este clarificat complet. Suplinirea vasculară are un efect *imediat*, făcând greu de crezut faptul că obstrucția orificiului dural cu un cheag de sânge este mecanismul ei de acțiune.

CEFALEEA POSTTRAUMATICĂ Ulterior traumatismelor craniene aparent simple, în special celor de după coliziunile rutiere, mulți pacienți acuză diverse simptome: cefalee, amețeală și tulburări de memorie. Anxietatea, iritabilitatea și dificultățile de concentrare sunt alte caracteristici ale sindromului. Simptomele se pot remite după câteva săptămâni sau pot persista luni sau chiar ani. Cefaleea posttraumatică poate apare chiar dacă persoana nu descrie pierderea conștienței datorită traumatismului cranian. Tipic, examenul neurologic este normal, cu excepția tulburărilor comportamentale, iar tomografia computerizată (TC) sau imaginile de rezonanță magnetică (RMN) sunt nerevelatoare. Hematomul subdural cronic poate mima câteodată această tulburare. Deși cauza tulburării aferente cefaleei posttraumatice nu este cunoscută, nu trebuie privită în general ca o perturbare psihologică primară. Sindromul persistă de obicei mult după stabilizarea proceselor evolutive. Tratamentul este simptomatic. Încurajarea repetată că sindromul se va remite în cele din urmă este importantă.

ARTERITA TEMPORALĂ (vezi și capitolele 28 și 319) Arterita temporală (cu celule gigante) este o boală inflamatorie arterială ce implică frecvent circulația carotidiană extracraniană. Este o boală frecventă la vârstnici; incidența sa anuală medie este de 77:100 000 de indivizi cu vârstă de la 50 de ani în sus. Media de vârstă a debutului este de 70 de ani, iar femeile însumează 65% din cazuri. 50% din pacienții cu arterită temporală netratată vor orbi din cauza afectării arterei oftalmice și a ramurilor sale; într-adevăr, neuropatia optică ischemică indusă de arterita cu celule gigante este cauza principală de orbire bilaterală cu evoluție rapidă la pacienții peste 60 de ani. Recunoașterea promptă a bolii este importantă, deoarece tratamentul cu glucocorticoizi este eficient în prevenirea acestei complicații a arteritei temporale.

Simptomele inițiale tipice includ cefaleea, polimialgia reumatică (capitolul 319), claudicația maxilară, febra și scăderea ponderală. Cefaleea este simptomul dominant și apare adeseori odată cu starea de rău generalizat și durerile musculare. Durerea de cap poate fi unilaterală sau bilaterală și este localizată temporal la 50% din pacienți, dar poate implica oricare și toate regiunile craniului. Durerea apare de obicei gradat, cu câteva ore înainte ca intensitatea maximă să fie atinsă; ocazional, este explozivă în apariție. Durerea este rareori pulsatilă; este aproape invariabil descrisă ca profundă și supărătoare, cu episoade fulgerătoare, lancinante, similare durerilor din migrenă. Majoritatea pacienților pot recunoaște că originea durerii lor de cap este superficială, în zona externă a craniului, mai curând decât profundă (locul durerii pentru persoanele cu migrenă). Sensibilitatea scalpului este prezentă, adesea într-un grad pronunțat: perierea părului sau odihnirea capului pe o pernă pot fi imposibile din cauza durerii. Cefaleea este de obicei înrăutățită noaptea și este adeseori agravată prin expunerea la frig. Nodulii roșii sensibili sau înroșirea pielii de-a lungul arterelor temporale apar frecvent la pacienții cu cefalee, precum și sensibilitatea la nivelul arterelor temporale sau, mai puțin obișnuit, la arterele occipitale.

Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) este adesea, dar nu întotdeauna ridicată; un VSH normal nu exclude arterita cu celule gigante. O biopsie a arterei temporale și tratamentul cu prednison, 80 mg zilnic pentru primele 4-6 săptămâni, trebuie să fie inițiat când suspiciunea clinică este mare. Prevalența migrenei printre vârstnici este importantă, mult mai mare decât cea a arteritei cu celule gigante. Pacienții cu migrenă prezintă adesea ameliorarea cefaleei cu prednison, astfel că interpretarea răspunsului terapeutic trebuie efectuată cu precauție.

CEFALEEA PROVOCATĂ DE TUSE Constituie unul din sindroamele cu predominanță masculină (4:1) și este caracterizată prin cefalee tranzitorie, severă, după tuse, aplecare, ridicare, strănut sau flexia capului. Cefaleea persistă câteva secunde până la câteva minute. Mulți pacienți asociază apariția sindromului cu o infecție respiratorie de tract inferior însoțită de tuse severă, sau programelor intensive de culturism. Durerea de cap este de obicei difuză, dar este lateralizată la aproape o treime din pacienți. Incidența anomaliilor structurale intracraniene serioase ce stau la baza acestei tulburări este de 25%; malformația Arnold-Chiari (capitolul 373) este o cauză frecventă. Imagistica RMN este indicată pentru majoritatea acestor pacienți. Perturbări benigne pot persista timp de câțiva ani; este ameliorată remarcabil prin doze de indometacin variind între 50 și 200 mg zilnic. Aproximativ o jumătate din pacienți va răspunde la puncție lombară terapeutică, cu extragerea de 40 ml de LCR.

Mulți pacienți cu migrenă constată că atacurile de cefalee pot fi provocate prin efort fizic *susținut*, cum se întâmplă în timpul alergării celui de-al cincilea kilometru dintr-o alergare de 8 kilometri. Astfel de dureri de cap constituite în decurs de ore sunt diferite de sindromul cefaleei provocate de tuse. Termenul *migrenă de efort* a fost folosit pentru acest sindrom pentru a ocoli termenul ambiguu *cefalee de efort*.

CEFALEEA DIN TIMPUL ACTULUI SEXUAL Acesta este un alt sindrom cu prevalență masculină (4:1). Atacurile se produc periorgasmic, cu izbucnire bruscă, și scad în câteva minute dacă actul sexual este întrerupt. Acestea sunt aproape întotdeauna fenomene benigne și de obicei au loc sporadic; dacă ele persistă ore sau sunt însoțite de vărsături, trebuie exclusă hemoragia subarahnoidiană (capitolul 366).

CEFALEEA DIN TUMORILE CEREBRALE Circa 30% din pacienții cu tumori cerebrale consideră durerea de cap a fi acuza lor principală. Sindromul cefaleei este greu de definit; este surd și profund, de intensitate moderată, apare intermitent, este înrăutățit prin efort sau schimbarea poziției și asociat cu greață și vărsături. Acest model de simptome este mai degrabă specific migrenei decât tumorii cerebrale. Durerea de cap tulbură somnul la circa 10% din pacienți. Vărsătura ce precede cu câteva săptămâni apariția durerii de cap este caracteristică tumorilor cerebrale ale fosei posterioare → ***O discuție detaliată despre tumorile cerebrale poate fi găsită la capitolul 375.***

PSEUDOTUMOR CEREBRI Cefaleea, asemănătoare clinic celei din tumorile cerebrale, este simptomul obișnuit

al sindromului pseudotumor cerebri, o afecțiune neobișnuită însoțită de creșterea presiunii intracraniene, probabil prin absorbția deficitară a LCR de către vilozitățile arahnoidiene. Manifestări adiționale sunt estomparea temporară a vederii, edemul papilar cu lărgirea zonelor oarbe și pierderea vederii în câmpurile vizuale periferice. Cei mai mulți pacienți sunt femei tinere și obeze → ***Tratamentul pseudotumorii cerebrale este tratat în capitolul 28***

CEFALEEA PRODUSĂ DE BOLI SISTEMICE Sunt puține boli care nu se manifestă niciodată prin cefalee; cu toate acestea, unele boli sunt *caracteristic* asociate cu durerea de cap. Acestea includ mononucleoza infecțioasă, lupusul eritematos sistemic, insuficiența pulmonară cronică cu hipercapnie (durerile de cap matinale), tiroidita Hashimoto, boala inflamatorie intestinală, multe din bolile asociate HIV și creșterile bruște ale presiunii sanguine ce au loc în feocromocitom și în hipertensiunea malignă. Ultimele două exemple sunt excepțiile de la generalizarea faptului că hipertensiunea per se este o cauză foarte neobișnuită de cefalee; presiuni diastolice de cel puțin 120 mmHg sunt necesare pentru apariția cefaleei în hipertensiune. Anumite medicamente și sindroame de sevraj, de ex. contraceptivele orale, medicația care induce ovulația și sevrajul glucocorticoid se asociază de asemenea cu cefalee la unii indivizi.

Abordarea pacienților

Posibilitățile diagnostice sunt complet diferite la un pacient care prezintă cea dintâi cefalee severă și la un pacient care a avut cefalee recurentă timp de mulți ani. În primul caz, probabilitatea găsirii unei cauze potențial serioase este considerabil mai mare decât în al doilea; unele cauze ce trebuie luate în considerare includ meningita, hemoragia subarahnoidiană, hematomul epidural sau subdural, glaucomul și sinuzita purulentă. În general, durerea de cap severă, acută, cu rigiditate la nivelul gâtului și febră semnifică meningită, iar fără febră semnifică hemoragie subarahnoidiană; în primul caz puncția lombară este obligatorie, în timp ce în al doilea caz este de ales o procedură neuroimagistică. Durerea de cap persistentă, acută și febra sunt adeseori manifestări ale unei infecții virale sistemice acute; dacă gâtul nu este rigid la un astfel de pacient, puncția lombară poate fi amânată. Există întotdeauna posibilitatea unui prim atac de migrenă, dar febra va fi o caracteristică rar asociată. Manifestările clinice care indică o etiologie posibil gravă a unei cefalei sunt rezumate în tabelul 15-3.

O examinare neurologică completă este un prim pas esențial în evaluarea unei unei cefalei cronice. În cele mai multe cazuri, un examen clinic anormal trebuie urmat de TC sau RMN. La pacienții cu migrenă recurentă și examen clinic normal nu sunt indicate procedurile neuroimagistice. La alte tipuri de cefalee cu examinare normală studiile imagistice pot fi indicate, deși informațiile obținute sunt reduse. În aceste cazuri, ca examen screening de patologie intracraniană, TC și RMN par a fi la fel de sensibile.

O evaluare generală a cefaleei recurente trebuie să cuprindă investigarea renală și cardiovasculară prin monitorizarea presiunii sanguine și examenul urinei, examinarea fundului de ochi, măsurarea presiunii intraoculare și a refracției; arterele craniene se examinează prin palpare, coloana cervicală prin mișcări pasive ale capului și imagistică, la care se adaugă evaluarea psihologică a pacientului.

Adolescentul cu cefalee cronică holocefalică sau frontală zilnică reprezintă un tip special al problemei. Bateriile diagnostice extensive sunt adesea nerelevante, incluzând evaluarea psihiatrică. Din fericire, durerile de cap tind să înceteze după câtiva ani, astfel că suportul analgezic poate fi util acestor adolescenți pentru a termina liceul și a intra la facultate. În ultimii ani ai adolescenței, cefaleea de obicei încetează.

Tabelul 15-3

Simptomele asociate cefaleei care sugerează o afecțiune subiacentă severă
Prim episod de cefalee severă
Agravarea subacută în zile sau săptămâni
Tulburări de somn sau cefalee apărută imediat după trezire
Examen neurologic cu anomalii
Febră sau alte semne sistemice inexplicabile
Vărsături precedând cefaleea
Declanșarea prin aplecare, ridicare, tuse
Afecțiuni sistemice cunoscute (de ex., cancer, boli vasculare de colagen)
Debut după 55 de ani

Relația dintre cefalee și depresie nu este directă. Mulți pacienți cu cicluri de cefalee zilnică, cronică, devin depresivi, aceasta fiind o posibilă secvențializare a fenomenelor; în plus, este mai mult decât întâmplătoare asocierea migrenei cu tulburările depresive bipolare (maniaco-depresive) și cu cele depresive majore unipolare. Studiile pe populații largi de pacienți cu depresie nu dezvăluie rate de prevalență ale durerii de cap diferite de populația generală; prevalența înaltă a cefaleei în populația generală poate explica acest paradox. Medicul trebuie să fie prudent când consideră că depresia reprezintă cauza durerii de cap recurente; medicamentele cu acțiune antidepresivă sunt eficiente, de asemenea, în migrenă.

În final, o observație privind durerea de cap recurentă ce poate fi orientativă. Disfuncția articulației temporomandibulare este un exemplu; în general, produce durere preauriculară asociată cu mestecarea hranei. Durerea poate iradia la cap, dar nu este ușor de confundat cu durerea de cap per se. Pe de altă parte, pacienții cu cefalee în decubit ventral pot observa că durerile de cap sunt mult mai frecvente și severe în prezența unei probleme dureroase a articulației temporomandibulare. În mod similar, cefaleea poate fi activată de către durerea ce însoțește procedurile chirurgicale otologice sau endodontice. Tratamentul cefaleei este în general ineficient până când cauza problemei primare a durerii este îndepărtată. Astfel, durerea la nivelul capului ca rezultat al unor afecțiuni somatice sau traumatisme poate reactiva un mecanism al migrenei, care anterior fusese în regresie.

BIBLIOGRAFIE

COUCH JR: Headache to worry about. Med Clin North Am 77:141, 1993
DALESSIO DJ: Diagnosing the severe headache. Neurology 44(Suppl 3): 56,1994
FRISHBERG BM: The utility of neuroimaging in the evaluation of headache in patients with normal examination. Neurology 44:1191, 1994
JOHNS D: Benign sexual headache within a family. Arch Neurol 43:1158, 1986
LANCE JW: *Mechanism and Management of Headache*, 5th ed. London, Butterworth Scientific, 1993
OLESEN J: Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia, and facial pain. Cephalalgia 8(Suppl 7): 1, 1988
PASCUAL J, IGLESIAS F, OTERINO A, VAZQUEZ-BARQUERO A, BERCIANO J: Cough, exertional, and sexual headaches: An analysis of 72 benign and symptomatic cases. Neurology 46:1520, 1996
RASKIN NH: Lumbar puncture headache: A review. Headache 30:197, 1990
RASKIN NH: The cough headache syndrome: Treatment. Neurology 45:1784, 1995
RASKIN NH: *Headache*, 2d ed. New York, Churchill Livingstone, 1988
RASMUSSEN BK, OLESEN J: Symptomatic and nonsymptomatic headaches in a general population. Neurology 42:1225, 1992

16

John W. Engstrom, David S. Bradford

DURERILE CERVICALE ȘI DORSOLOMBARE

Importanța durerilor cervicale și dorsolombare în societatea noastră este subliniată de următoarele: (1) costul social anual al durerii dorsolombare în Statele Unite este estimat între 20 și 50 miliarde de dolari, (2) durerile dorsolombare sunt cea mai frecventă cauză de incapacitate la pacienții sub 45 de ani, (3) într-un studiu, 50% din adulții care muncesc recunosc faptul că au suferit anual un traumatism la nivelul spatelui și (4) aproximativ 1% din populația Statelor Unite are incapacitate permanentă de muncă din cauza durerilor dorsolombare.

Există o presiune economică enormă pentru a asigura o îngrijire eficientă și rațională pacienților cu dureri dorsolombare. Ca urmare, guideline-urile de practică clinică (GPC) pentru pacienții cu dureri dorsolombare se modifică rapid. GPC sunt definite ca algoritmi de evaluare sau tratament bazați pe indicații de investigare sau tratament, într-o succesiune de etape parcurse în îngrijirea pacientului. GPC pentru *durerea dorsolombară acută* se bazează pe evaluarea incompletă (vezi algoritmii, figura 16-7), dar reflectă practica medicală curentă. În viitor se anticipează revizuiri majore ale acestor GPC. Abordarea pacienților cu *lombalgie cronică* (LC) este complexă și nu poate fi încă supusă unui simplu algoritm.

O înțelegere clară a anatomiei coloanei, o prezentare pertinentă a anamnezei și examinării, studii de laborator relevante, decelarea cauzelor durerii dorsolombare și abordarea terapeutică vor îmbunătăți îngrijirea pacientului.

ANATOMIA RELEVANTĂ A COLOANEI VERTEBRALE

Partea anterioară a coloanei este formată din corpurile vertebrale cilindrice, separate de discuri intervertebrale și legate prin ligamentele longitudinale anterior și posterior. Discurile intervertebrale sunt alcătuite dintr-un nucleu pulpos central, gelatinos, înconjurat de un inel cartilaginos dur, inelul fibros; ele constituie un sfert din lungimea coloanei vertebrale (figura 16-1 și 16-2). Discurile au grosimea cea mai mare în regiunile cervicală și lombară, unde mișcările coloanei vertebrale au cea mai mare amplitudine. La tineri, discurile sunt elastice și permit corpurilor vertebrale să se miște ușor unul față de celălalt. Elasticitatea se pierde cu vârsta. Rolul părții anterioare a coloanei este de a absorbi șocurile mișcărilor corpului care alcătuiesc activitățile motorii ale vieții de zi cu zi (mers, alergat).

Partea posterioară a coloanei este alcătuită din arcurile vertebrale și șapte apofize. Fiecare arc este alcătuit dintr-o pereche de pediculi cilindrici anterior și o pereche de lamine posterior. (figura 16-1). Arcul vertebral dă naștere la două apofize transversale laterale, o apofiză spinoasă posterioară și la două fațete articulare superioare și două inferioare. Funcțiile părții posterioare ale coloanei sunt de a proteja măduva spinării și nervii din canalul vertebral și de a stabiliza coloana, oferind puncte de inserție mușchilor și ligamentelor. Contracția mușchilor inserați pe apofizele spinoase și transverse formează un sistem de scripeți și pârghii care vor permite flexia, extensia și mișcările laterale ale coloanei. La om, poziția ortostatică normală plasează centrul de greutate anterior de coloana vertebrală. Contracția gradată a musculaturii paravertebrale bine dezvoltate, inserate pe lamine, apofize transverse și spinoase este necesară pentru menținerea poziției ortostatice normale.

Anumite trăsături anatomice au o importanță clinică foarte mare. Rădăcinile nervoase ies la un nivel mai sus de corpurile vertebrale respective în regiunea cervicală (rădăcina nervoasă C7 iese la nivelul C6 – C7) și sub corpurile vertebrale respective în regiunile toracică și lombară (rădăcina nervoasă L_4 iese la nivelul L4 – L5). Măduva spinării se termină la nivelul L_1 sau L_2 al coloanei. Ca urmare, rădăcinile nervoase lombare urmează un traiect lung prin canalul vertebral lombar și pot fi lezate oriunde de la măduva lombară superioară până la ieșirea prin gaura intervertebrală. De exemplu, în mod frecvent hernierea discului la nivel L4 – L5 produce compresia rădăcinii nervoase S1 (figura 16-3). În opoziție cu aceasta, rădăcinile nervoase cervicale urmează un traiect scurt intravertebral și ies la nivelul segmentelor medulare respective (cervical superior) sau un segment sub nivelul corespunzător (măduvă cervicală inferioară). Patologia coloanei cervicale poate avea drept rezultat compresie medulară, ceea ce nu se întâmplă în patologia coloanei lombare. Structurile coloanei sensibile la durere cuprind periostul corpurilor vertebrale, dura mater, fațetele, inelul fibros al discului intervertebral, venele epidurale și ligamentul longitudinal posterior. Lezarea acestor structuri aneuronale poate fi cauza durerilor dorsolombare ce iradiază. Nucleul pulpos

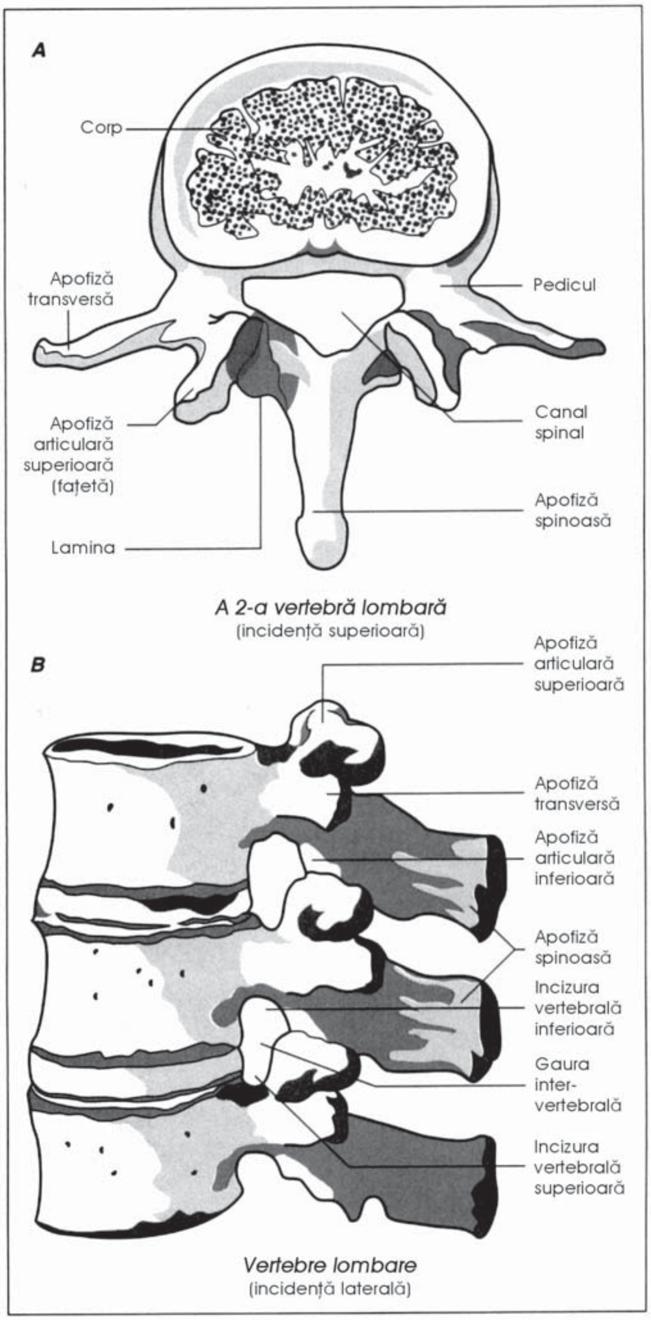


FIGURA 16-1 Anatomia vertebrală. *(Copyright 1983. Novartis. Retipărit cu permisiunea Colecției Ciba de Ilustrații Medicale, vol.1, partea I, ilustrată de dr. Frank H. Netter, MD. Toate drepturile rezervate).*

al discului intervertebral nu e sensibil la durere. Senzația de durere este dată de nervul sino-vertebral, ce provine din nervul vertebral al fiecărui segment vertebral și care reintră în canalul medular prin găurile intervertebrale de la același nivel. Afectarea acestor structuri vertebrale sensibile la durere poate explica în multe cazuri durerile dorsolombare ce apar când nu există compresie a rădăcinii nervoase. Coloana cervicală și lombară are cel mai mare potențial de deplasare și de lezare.

CONSIDERAȚII CLINICE GENERALE

TIPURI DE DURERE LOMBARĂ Există cinci tipuri de lombalgie: locală, iradiată la coloană, durere de origine vertebrală iradiată în picioare sau fese, durere radiculară și spasm muscular. Anamneza are cea mai mare importanță pentru descoperirea factorilor de risc pentru o boală subiacentă gravă, ce necesită evaluare specifică prin examen obiectiv sau teste de laborator. Caracteristicile durerii dorsolombare variază considerabil, dar există câteva trăsături ce ajută la diferențierea cauzelor anatomice și a etiologiei sale.

Durerea locală e cauzată de procese care comprimă sau irită terminațiile nervoase senzitive. Este de obicei datorată fracturilor ce rup sau întind structurile sensibile la durere. Sediul durerii este lângă porțiunea vertebrală afectată. Durerea locală care nu variază cu schimbarea de poziție sugerează o tumoră sau o infecție la nivelul coloanei vertebrale.

Durerea iradiată la coloană poate lua naștere din viscerele abdominale sau pelviene. Este descrisă de obicei ca durere abdominală sau pelvină, precum și ca durere vertebrală și deseori nu este influențată de poziția coloanei. Acest tip de durere poate fi descris uneori doar ca durere lombară.

Durerea de origine vertebrală poate iradia în fese sau coapse. Afecțiunile coloanei lombare superioare pot declanșa durerea ce iradiază în regiunea lombară, în regiunea inghinală sau în partea anterioară a coapselor. Bolile ce afectează coloana lombară inferioară pot declanșa durerea ce iradiază în fese, în coapse posterior sau, rareori, în gambe sau în picioare. Injecțiile cu substanțe de contrast în structurile sensibile la durere ale coloanei (discografia) pot produce dureri în membrele inferioare, ce nu au distribuție metamerică. Patogia exactă a acestor dureri „sclerotomale“ e neclară.

Durerea lombară radiculară clasică e de obicei ascuțită și iradiază de la coloană în membrul inferior, pe teritoriul unei rădăcini nervoase (vezi „Discopatia lombară“). Tusea, strănutul sau contracția voluntară a musculaturii abdominale (ridicatul greutăților sau efortul de defecație) produc frecvent durere iradiată. Pacientul observă accentuarea durerii în poziții care întind nervii și rădăcinile nervoase. Poziția șezândă întinde nervul sciatic (rădăcinile L5 și S1), deoarece nervul trece posterior de șold. Nervul femural (rădăcinile L2, L3 și L4) trece anterior de șold și nu este întins în poziția șezând. Numai descrierea izolată a durerii nu poate diferenția clar o durere de origine vertebrală de o radiculopatie.

Durerea asociată cu spasm muscular, deși de origine neclară, este frecvent asociată cu multe afecțiuni ale coloanei. Spasmele sunt însoțite de posturi anormale, contractura mușchilor paravertebrali și durere surdă.

Durerea lombară de repaus sau nelegată de postură poate ridica suspiciunea de tumoră vertebrală subiacentă, fractură, infecție sau durere iradiată din structuri viscerale. Durerea în membrul inferior provocată de mers sau ortostatism și ameliorată în poziția șezândă sau clinostatism este sugestivă pentru stenoză vertebrală. Cunoașterea circumstanțelor în care apare durerea de spate este importantă când se suspicionează o cauză subiacentă gravă a durerii. Utilitatea diagnostică a simptomelor și semnelor sugestive

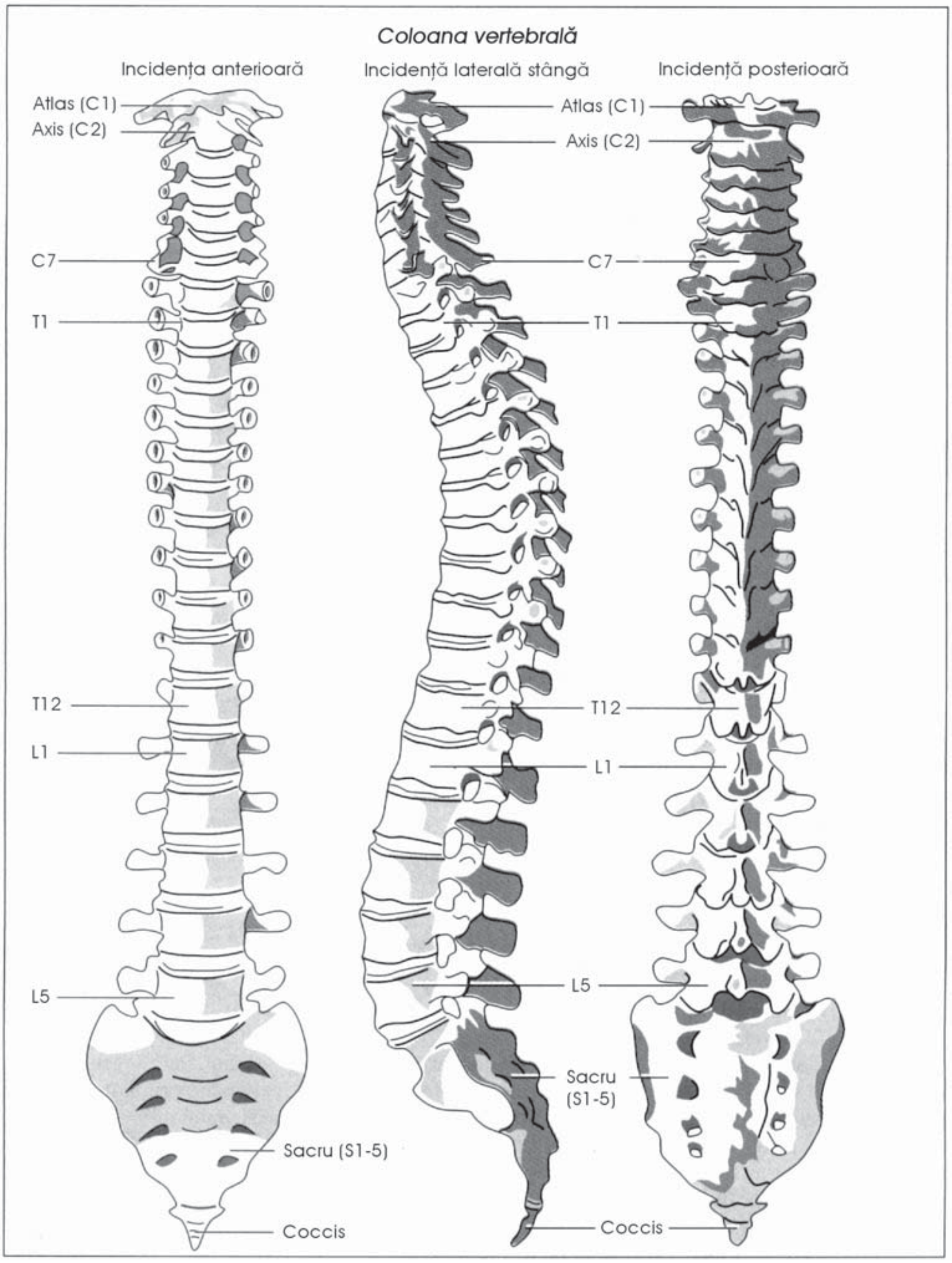


FIGURA 16-2 Coloana vertebrală (*Copyright 1983. Novartis. Retipărit cu acordul Colecției Ciba de Ilustrații Medicale, vol.1, partea I, ilustrată de dr. Frank H. Netter, MD. Toate drepturile rezervate*).

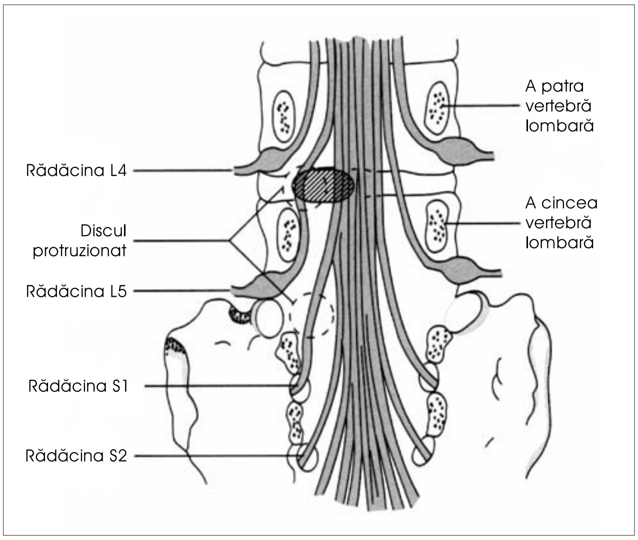


FIGURA 16-3 Localizarea compresiilor rădăcinilor lombare și sacrale ale herniilor de disc. *(Din R.D. Adams, M. Victor, A. Ropper, Principiile neurologiei, ed. a 7-a, New York, McGraw-Hill, 1997, cu permisiunea autorilor).*

pentru o cauză subiacentă gravă a durerilor dorsolombare este discutată la tratament. Unii pacienți care au suferit accidente sau răniri ușoare la locul de muncă pot exagera durerea pentru a obține despăgubiri sau din motive psihologice.

EXAMINAREA REGIUNII LOMBARE Este recomandabil să se facă un examen fizic general care să includă rectul și abdomenul. Durerea lombară ce iradiază de la viscere poate fi reprodusă prin palparea abdomenului (pancreatită, anevrism de aortă abdominală) sau prin percuția unghiurilor costovertebrale (pielonefrită, boală suprarenală, fractura apofizei transverse L1 – L2).

Inspecția coloanei normale (figura 16-2) arată cifoză toracală, lordoză lombară și lordoză cervicală. Exagerarea acestor curburi poate duce la hipercifoza (cocoașa) sau hiperlordoza (spate curbat) coloanei. Spasmul musculaturii lombare paravertebrale conduce la aplatizarea lordozei normale lombare. Inspecția poate arăta devierea laterală a coloanei (scolioză) sau aspectul asimetric al musculaturii paravertebrale, sugerând spasm muscular. Contractura mușchilor paravertebrali limitează mișcările coloanei vertebrale în plan sagital și frontal. Durerea locală de spate este adeseori reprodusă prin palparea sau percuția apofizelor spinoase ale vertebrelor lezate.

Aplecarea înainte este deseori limitată prin contractura mușchilor paravertebrali ce însoțește afectarea structurilor sensibile la durere ale coloanei. Flexia șoldurilor e normală la pacienții cu afecțiuni ale coloanei lombare (spondiloză), în timp ce flexia coloanei lombare e limitată și, uneori, dureroasă. Aplecarea laterală de partea opusă structurii vertebrale lezate poate întinde țesuturile afectate, agravând durerea și producând limitarea mișcării. Hiperextensia coloanei (cu pacientul în decubit ventral sau în ortostatism) este limitată când există compresie pe rădăcina nervoasă sau afectarea coloanei vertebrale.

Durerea din afecțiunile șoldului poate mima durerea din bolile coloanei lombare. Prima mișcare limitată este rotația internă a șoldului. Rotația manuală internă și externă a șoldului cu gamba și coapsa flectate poate produce durere, la fel și percuția cu palma a călcâiului pacientului.

Flexia pasivă a coapsei pe abdomen când gamba se află în extensie produce întinderea rădăcinilor nervoase L5 și S1 și a nervului sciatic. Nervul sciatic trece posterior de șold. Dorsiflexia pasivă a labei piciorului în timpul manevrei accentuează întinderea. În mod normal, este posibilă flexia la minim 80^0 fără apariția durerii, dar tendoanele mușchilor ce se inseră pe coapsă pot limita mișcarea. Acest *semn al ridicării piciorului întins* (RPI) este pozitiv dacă manevra produce durere. Semnul RPI poate fi efectuat și în poziția șezând pentru a determina dacă rezultatul este reproductibil. Pacientul poate descrie durere în partea inferioară a spatelui, în fese, în partea posterioară a coapsei sau în partea inferioară a membrului inferior. *Semnul RPI încrucișat* este pozitiv când efectuarea acestei manevre la un picior provoacă durere în piciorul sau fesa contralaterală. Nervul lezat sau rădăcina nervoasă afectată sunt întotdeauna în partea dureroasă. *Semnul RPI inversat* se obține punând pacientul în decubit ventral și producând extensia pasivă a coapsei. Această manevră întinde rădăcinile L2 – L4 și nervul femural, ce trece anterior de șold. Testul RPI inversat este pozitiv dacă manevra produce durere pacientului.

Examenul neurologic cuprinde și căutarea atoniei musculare, atrofiei, reflexelor asimetrice sau neadecvate vârstei, diminuării sensibilității la membrele inferioare și semnelor de lezare a măduvei spinării. Rezultatele examenului sunt arătate în tabelele 16-1 și 16-2 și vor fi discutate mai departe, în capitolele destinate bolii discale cervicale și lombare.

Tabelul 16-1

Radiculopatiile cervicale – Elemente neurologice

Rădăcina nervoasă cervicală	**Modificări**			**Distribuția durerii**
	Reflexe	**Senzitive**	**Motorii**	
C5	Biceps	Deasupra deltoidului, +/– police, index	Supraspinos* (abducția inițială a brațului) Infraspinos* (rotația externă a brațului) Deltoid* (abducția brațului) Biceps (flexia brațului)	Partea laterală a brațului, partea medială a scapulei
C6	Biceps	Police, index, Partea radială a mâinii/antebrațului	Biceps (flexia brațului) Rotundul pronator (rotație internă a antebrațului)	Partea laterală a antebrațului, police și index
C7	Triceps	Degetul mijlociu Partea dorsală a antebrațului	Triceps* (extensia brațului) Extensorii pumnului* Extensorii degetelor* (extensia degetelor) Rotundul pronator (rotația internă a antebrațului)	Partea posterioară a brațului, antebrațului, partea laterală a mâinii
C8	Flexor al degetelor	Degetul mic Partea medială a mâinii și antebrațului	Abductorul scurt al policelui (abducție D2) Primul interosos dorsal (abducția D1) Abductorul degetului mic (abducție D5)	Degetele 4 și 5, partea medială a antebrațului
T1	Flexor al degetelor	Axila și partea medială a brațului	Abductorul scurt al policelui (abducție D2) Primul interosos dorsal (abducția D1) Abductorul degetului mic (abducție D5)	Partea medială a brațului, axila, umărul (profund)

* Acești mușchi primesc majoritatea fibrelor nervoase din rădăcina de la același nivel.

Tabelul 16-2

Radiculopatii lombosacrale – Elemente neurologice

Rădăcini nervoase lombosacrate	Modificări: Reflexe	Modificări: Senzitive	Modificări: Motorii	Distribuția durerii
L2**	–	Coapsă antero-superior	Psoas (flexia șoldului)	Coapsă anterior
L3**	–	Coapsă antero-inferior Genunchi anterior	Psoas (flexia șoldului) Cvadriceps (extensia genunchiului) Adducția coapsei	Coapsă anterior, genunchi
L4**	Cvadriceps (genunchi)	Partea medială a gambei	Cvadriceps (extensia genunchiului)* Adducția coapsei Tibial anterior (dorsiflexia piciorului)	Genunchi, gambă medial Genunchi, gambă medial
L5***	–	Fața dorsală a piciorului Partea laterală a gambei	Peronieri (eversia piciorului)* Tibialul anterior (dorsiflexia piciorului) Gluteal mediu (abducția șoldului) Flexorii dorsali ai halucelui	Partea laterală a gambei, partea dorsală a piciorului, partea posterolaterală a coapsei, fesele
S1***	Gastrocnemian/ solear (gleznă)	Suprafața plantară a piciorului Fața laterală a piciorului	Gastrocnemian/solear (flexia plantară a piciorului)* Abductorul halucelui (flexia halucelui) Gluteal mare (extensia coapsei)	Plante, partea posterioară a gambei, a coapsei, fesele

* Acești mușchi primesc majoritatea fibrelor nervoase de la rădăcina de la același nivel orizontal.
** Semnul „ridicării piciorului întins“ inversat prezent – vezi examinarea coloanei.
*** Semnul „ridicării piciorului întins“ prezent – vezi examinarea coloanei.

EXAMENE DE LABORATOR Studiile de laborator „de rutină“ sunt rareori necesare pentru evaluarea inițială (<3 luni) a durerii lombare acute, nespecifice. Dacă există factori de risc pentru o boală subiacentă gravă (vezi „Tratament“ și algoritmi, figura 16-7), atunci examenele de laborator pot fi de folos (ghidate de anamneză și examinare). Testele simple de screening utilizate în situația când suspectăm o neoplazie sau o infecție cuprind hemoleucograma completă, viteza de sedimentare a hematiilor și examenul urinii.

Radiografiile coloanei lombare sau cervicale pot fi de ajutor când există factori de risc pentru fracturi vertebrale (traumatisme, consum cronic de steroizi). *În absența factorilor de risc, examinarea radiologică de rutină a coloanei lombare în prezența unei dureri acute, nespecifice este costisitoare și inutilă.* Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) și mielografia TC par testele de elecție pentru evaluarea majorității bolilor coloanei vertebrale; indicațiile specifice vor fi enunțate mai jos.

CAUZE DE DURERE LOMBARĂ INVALIDANTĂ

ANOMALII CONGENITALE ALE COLOANEI LOMBARE *Spondiloliza* constă dintr-un defect osos produs probabil de o fractură în porțiunea interarticulară a vertebrei unui segment anormal congenital (un segment lângă joncțiunea pediculului cu lamina). Defectul (de obicei bilateral) este cel mai bine vizualizat în proiecții radiologice oblice sau prin tomografie computerizată (TC) și apare după o lezare unică, traumatisme minore repetate sau creștere. Corpul vertebral, pediculii și fațetele articulare superioare pot aluneca anterior și lăsa în urmă elementele posterioare. Această ultimă anomalie (*spondilolistesis*) este mai frecvent simptomatică. Pacientul poate acuza durere lombară iradiată în membrele inferioare și poate apare sensibilitatea lângă segmentul care a „alunecat“ anterior (cel mai frecvent L5 pe S1 sau, mai rar, L4 pe L5). Palparea profundă a elementelor posterioare ale segmentelor de deasupra articulației cu spondilolistezis poate evidenția o deplasare „în treaptă“. Trunchiul poate fi scurtat, iar abdomenul poate deveni proeminent ca rezultat al deplasării anterioare extreme a lui L5 pe S1, în cazurile severe de spondilolistezis. În aceste cazuri poate apare sindrom de coadă de cal (capitolul 373).

TRAUMATISMELE LOMBARE ȘI CERVICALE Traumatismele constituie o cauză importantă de durere acută lombară sau cervicală. Acești pacienți necesită o evaluare inițială atentă. Un pacient care acuză durere de spate sau de gât și nu își poate mișca picioarele poate avea fractură de coloană. În leziunile acute ce pot implica fracturi sau dislocări de segmente vertebrale, medicul examinator trebuie să fie atent să evite alte leziuni ale măduvei spinării sau rădăcinilor nervoase. Gâtul sau spatele (depinde de localizarea traumatismului) trebuie imobilizate până la radiografia efectuată, pentru a exclude prezența unei fracturi sau unei dislocări.

Întinderile și luxațiile Termenii de *întindere* și *luxație lombosacrată* sunt utilizați mult de medici și pacienți și nu descriu clar o leziune anatomică specifică. Termenii de *întindere, luxație sau spasm muscular lombar indus mecanic* sunt folosiți pentru leziuni minore, autolimitate, asociate cu ridicarea de obiecte grele, o cădere sau decelerarea bruscă ce apare în accidentele auto. Pacienții cu durere lombară deseori iau poziții neobișnuite din cauza spasmului muscular paravertebral. Durerea este de obicei localizată în partea inferioară a spatelui și nu există iradiere spre fese sau membrele inferioare.

Fracturile vertebrale Cele mai multe fracturi traumatice ale corpilor vertebrali lombari sunt rezultatul compresiei sau flexiei și constau din despicare sau compresia anterioară. În traumatismele mai severe, pacientul poate avea o fractură cu dislocare sau cominutivă, implicând nu numai corpul vertebral, ci și elementele posterioare. Fracturile vertebrale sunt cauzate de căderea de la înălțime (e frecventă fractura porțiunii interarticulare a vertebrei L5), de decelerarea bruscă în accidentele de mașină sau de traumatismul direct. Alterările neurologice sunt frecvent asociate cu aceste traumatisme, iar tratamentul precoce asigură o evoluție mai bună. Când fracturile sunt produse de traume minore sau în absența traumelor, se presupune că osul este afectat de un proces patologic. Cauza este de obicei osteoporoza de climacteriu (tipul 1) sau de senescență (tipul 2) (vezi capitolul 355), dar corpurile vertebrale pot fi afectate și de boli sistemice, cum ar fi osteomalacia, hiperparatiroidismul, hipertiroidismul, mielomul multiplu, metastazele carcinomatoase sau tratamentul cu glucocorticoizi. Contextul clinic (traumatism, vârsta pacientului, consumul de steroizi), elementele examenului fizic (deficit neurologic, spasm muscular paravertebral) și aspectul radiologic al coloanei vor stabili diagnosticul.

Fracturile apofizelor transverse sunt asociate cu leziuni severe ale musculaturii paravertebrale – în principal psoasul. Hemoragia retroperitoneală asociată poate conduce la scăderea hematocritului și șoc hipovolemic. Asemenea leziuni pot produce sensibilitate profundă la locul lezării și limitarea tuturor mișcărilor lombare. TC și RMN stabilesc diagnosticul.

Discopatia lombară Această maladie e o cauză frecventă de durere cronică sau recurentă lombară sau de membru inferior. Boala discală apare mai frecvent la nivelurile L4 – L5 și L5 – S1, dar și nivelurile superioare pot fi implicate uneori. Cauza bolii discale este adesea necunoscută. Degenerarea

nucleului pulpos și a inelului fibros, ce se accentuează odată cu vârsta, pot fi asimptomatice sau dureroase. Strănutul, tusea sau o mișcare fără importanță pot determina prolapsul nucleului pulpos și împingerea inelului fibros slăbit și friabil posterior. În discopatia severă, nucleul poate trece prin inel (herniere) sau poate fi eliminat și ajunge ca fragment liber în canalul vertebral.

Simptomele unui disc intervertebral rupt sunt durerea, poziția anormală și limitarea mișcărilor coloanei (în special flexia) sau durere radiculară. Aspectul durerii radiculare poate sugera implicarea uneia sau mai multor rădăcini. O tulburare de sensibilitate cu localizare pe un dermatom (parestezie, hiper- sau hiposensibilitate) sau reducerea sau pierderea asimetrică a reflexelor tendinoase profunde sunt mai sugestive pentru o leziune radiculară specifică decât aspectul durerii. Anomaliile motorii (slăbiciune musculară focală sau fasciculații, atrofie musculară) apar mai puțin frecvent, dar apariția unui patern miotomal de afectare poate sugera implicarea specifică a unei rădăcini nervoase. Discopatia lombară este de obicei unilaterală (figura 16-4), dar implicarea bilaterală poate fi întâlnită în hernii de disc centrale mari, ce comprimă câteva rădăcini nervoase la același nivel. Elementele reflexe, senzitive, motorii și de distribuție a durerii legate de leziunile specifice ale rădăcinilor nervilor lombosacrați sunt sintetizate în tabelul 16-2.

Examinatorul trebuie să fie atent să nu supraevalueze elementele neurologice individuale. Faptul că anamneza și examenul fizic sugerează o leziune a unei rădăcini nervoase nu specifică și cauza subiacentă. Abcesele sau tumorile epidurale pot produce un sindrom similar herniei de disc. Febra, durerea constantă și neinfluențată de poziție, anomaliile sfincteriene sau semnele de suferință medulară sugerează altă etiologie decât discopatia lombară. Absența bilaterală a reflexului ahilean se poate întâlni normal la vârstnici sau poate fi semn de radiculopatie S1 bilaterală. Absența unui reflex osteotendinos profund sau pierderea locală a sensibilității poate fi datorată lezării unei rădăcini nervoase, dar nu este exclusă o leziune la alte niveluri de-a lungul nervului. De exemplu, absența reflexului rotulian pot fi datorate mai degrabă unei neuropatii femurale decât unei leziuni a rădăcinii nervului L4. O diminuare a sensibilității localizată la nivelul labei piciorului sau în porțiunea laterală distală a gambei se poate datora mai curând unei neuropatii peroniere, decât unei leziuni a rădăcinii nervului L5. Când este prezentă, parestezia poate exista pe întreg teritoriul de distribuție al rădăcinii sau numai într-o porțiune distală a teritoriului rădăcinii nervoase. „Slăbiciunea“ se poate datora antrenamentului slab (slăbiciune la alergare) asociat cu durere radiculară, asteniei adevărate sau ambelor. Electromiografia (EMG) poate diferenția slăbiciunea adevărată de cea cauzată de lipsa antrenamentului. Atrofia musculară asimetrică poate reflecta pierderi cronice de axoni motori, asociate cu leziunea rădăcinii nervoase, a nervului sau cu scoaterea din uz a mușchiului.

Există 5 indicații pentru intervenția chirurgicală: (1) deficit motor progresiv prin leziune a rădăcinii nervoase; (2) deteriorare progresivă demonstrată prin EMG și studii de conducere nervoasă; (3) funcție alterată a colonului sau vezicii urinare sau alte semne de boală medulară; (4) durere radiculară invalidantă prezentă în ciuda tratamentului conservator de minim 4 săptămâni și (5) durere invalidantă recurentă în ciuda tratamentului conservator. Ultimele două indicații sunt mai mult subiective și mai puțin bine stabilite decât primele trei.

Degenerarea discului intervertebral fără expulzia francă a țesutului discului poata da naștere la durere joasă dorsolombară, cu durere în membrul inferior foarte mică sau chiar absentă sau, uneori, durere în membrul inferior, cu disconfort lombar mic sau absent. Nu există semne de implicare a rădăcinii nervoase,

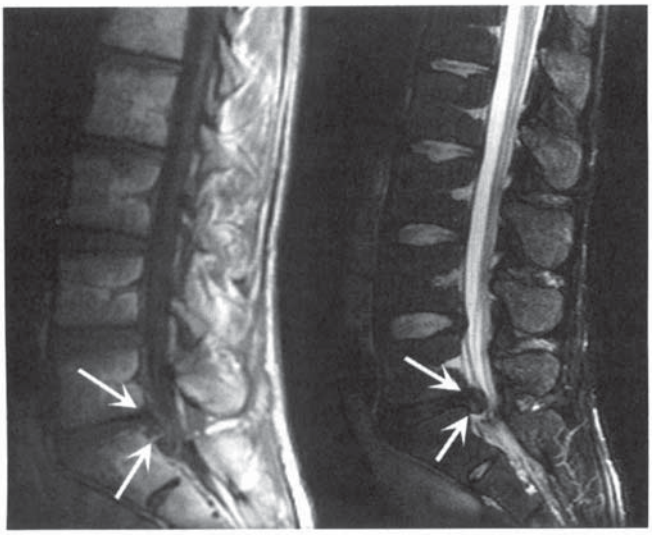


FIGURA 16-4 Hernie lombară de disc; radiculopatie S1 stângă. Imagine sagitală T1, la stânga, cu săgețile delimitând marginile discului. Imaginea sagitală T2 din dreapta arată un disc ce protruzionează la nivelul L5–S1 (*săgețile*) și care deplasează sacul tecal central.

dar durerea lombară poate iradia în coapsă sau membrul inferior. Sindroamele discale lombare sunt de obicei unilaterale, dar herniile de disc centrale mari (cu sau fără expulzia unui fragment mare, liber în canalul vertebral) pot determina simptome și semne bilaterale. Hernierile de disc centrale și mari pot determina sindrom de coadă de cal, cu semne și simptome bilaterale prin implicarea rădăcinilor lombosacrate.

Diagnosticul e cert când sunt prezente toate semnele și simptomele ce indică suferință discală cu radiculopatii. Când este prezent un singur simptom (în mod special durerea lombară), diagnosticul specific poate fi dificil. Investigarea prin RMN a coloanei vertebrale furnizează imagini excelente intravertebrale și ale anatomiei țesuturilor moi adiacente și sunt mult mai adecvate pentru un diagnostic specific sau pentru „cartografierea“ rădăcinilor nervoase în vederea tratamentului chirurgical decât radiografiile sau mielografiile. Unele recesusuri laterale sau leziuni ale găurilor osoase intervertebrale pot fi vizualizate cu suficientă claritate în studii mielografice TC.

ALTE CAUZE DE LOMBALGIE Stenozele vertebrale, hipertrofia fațetelor, arahnoidita adezivă lombară și sindromul de cădere pe spate sunt alte cauze de durere lombară.

Stenoza vertebrală este determinată de un canal vertebral îngustat. Simptomele includ durere dorsolombară și în membrul inferior provocate de mers sau ortostatism (pseudoclaudicație) și ameliorate de pozițiile șezând sau decubit dorsal. Simptomele de la membrele inferioare sunt de obicei bilaterale. Pot apare slăbiciunea localizată, pierderea sensibilității sau modificările reflexelor. Spre deosebire de claudicația vasculară, simptomele sunt de obicei provocate de ortostatism, fără mers. Spre deosebire de boala discală, simptomele sunt ameliorate de obicei în poziția șezând. La un număr mic de pacienți apar deficite neurologice severe, incluzând paralizie și incontinență urinară. Stenoza vertebrală este dobândită (75%), congenitală sau apare prin asociația dintre factorii congenitali și dobândiți. Formele congenitale (acondroplazia, idiopatică) sunt caracterizate prin pediculi scurți și groși, ce produc atât stenoză anteroposterioară (centrală) a canalului vertebral, cât și stenoză a recesusurilor laterale. Factorii dobândiți ce pot contribui la stenoza vertebrală includ boli degenerative (spondiloză, spondilolisteză, scolioză), traumatisme, chirurgie vertebrală (postlaminectomie, sudare), boli metabolice sau endocrine (lipomatoză epidurală, osteoporoză, acromegalie, osteodistrofia renală, hipoparatiroidism) și boala Paget. RMN și mielografia TC oferă cea mai bună descriere a modificărilor anatomice (figura 16-5).

Tratamentul conservator cuprinde medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), programe de exerciții și

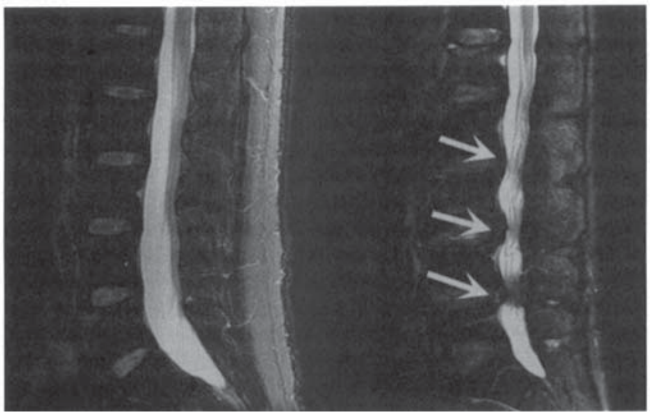


FIGURA 16-5 Stenoză vertebrală; durere dorsolombară și claudicație a membrului inferior induse de mers și ameliorate de poziția șezând. Ecou de spin rapid sagital T2 la RMN pentru o coloană lombară normală (stânga) și stenotică (dreapta), ce arată îngustări multiple ale spațiului LCR, ce înconjoară rădăcinile nervoase în interiorul sacului tecal.

tratament simptomatic al exacerbărilor durerii. Tratamentul chirurgical este luat în considerare când tratamentul medical nu ameliorează suficient durerea pentru a permite activitățile zilnice sau când sunt prezente semne neurologice de focar. Dintre cei 65-80% de pacienți tratați chirurgical, mai mult de 75% au o ameliorare a durerii lombare sau în membrul inferior. Până la 25% vor dezvolta stenoze recurente la același nivel vertebral sau la unul adiacent, la 5 ani după intervenția inițială; simptomele recurente răspund de obicei la o a doua decompresiune chirurgicală.

Hipertrofia unilaterală a fațetei articulare poate produce durere radiculară exacerbată și ameliorată de mulți din factorii care influențează și radiculopatiile discale. Pacieții au deseori dureri lombare și semn RPI. Pot apare slăbiciune musculară localizată, hiporeflexie și pierderea sensibilității. RMN, TC-mielografia și explorarea chirurgicală pot vizualiza hipertrofia fațetelor superioare și inferioare. Foraminotomia și fațetectomia pot ameliora durerea de spate și în membrul inferior pe termen lung la 80–90% din pacienți.

Arahnoidita adezivă lombară cu radiculopatie este rezultatul unui proces de fibroză ce urmează unui răspuns inflamator local tisular la lezarea spațiului subarahnoidian. Fibroza va produce adeziuni ale rădăcinilor nervoase, care vor determina durere lombară și în membrul inferior, asociată cu deficite reflexe, motorii și senzitive. Tabloul clinic clasic apare la un pacient cu multiple intervenții chirurgicale lombare sau după mielografie cu substanțe uleioase (Pantopaque). Arahnoiditele induse de mielografie au devenit rare odată cu abandonarea substanțelor de contrast uleioase și cu dezvoltarea tehnicilor imagistice neinvazive (TC și RMN). Alte cauze de arahnoidită sunt infecțiile vertebrale cronice, leziunile măduvei spinării, hemoragiile intratecale, injectarea intratecală de steroizi sau anestezice și corpii străini. RMN este metoda de elecție pentru demonstrarea arahnoiditei. Rădăcinile nervoase pot să adere toate central sau să adere de dura mater la periferie sau pot determina acumulări ale lichidului cefalorahidian (LCR) în sacul tecal, ce pot impiedica vizualizarea rădăcinilor. Tratamentul nu e satisfăcător. Liza microchirurgicală a aderențelor, rizotomia dorsală și ganglionectomia rădăcinii posterioare au dat rezultate slabe. Stimularea tractului posterior pentru ameliorarea durerii a dat rezultate variabile. Injectările epidurale de steroizi au o valoare limitată.

Uneori, cauza durerii lombare rămâne necunoscută. Unii pacienți au suferit multiple intervenții pentru boala discală, dar continuă să aibă durere și invaliditate. Indicația inițială pentru operație în boala discală e discutabilă când există numai durere lombară, fără semne clare neurologice și o tumefiere minoră a discului, evidențiată la TC sau RMN. Scorurile bazate pe semne neurologice, factori psihologici, studii fizologice și studii imagistice au fost alcătuite pentru a minimaliza posibilitatea unei intervenții chirurgicale nereușite și pentru a evita selectarea pacienților cu profil psihologic ce predispune la rezultate funcționale slabe.

Tratamentul chirurgical trebuie luat în considerare dacă durerea și/sau elementele neurologice nu dispar sau nu se îmbunătățesc substanțial în 3-4 săptămâni și la pacienții la care simptomele se agravează. Intervenția trebuie precedată de TC sau RMN lombară, pentru a determina localizarea și tipul leziunii (hernie de disc sau, rar, tumoră intra- sau extradurală). Procedeul chirurgical uzual este hemilaminectomia parțială cu excizia discului intravertebral herniat. Artrodeza segmentelor implicate e rareori indicată și trebuie luată în considerare numai în prezența unei instabilități vertebrale semnificative, cum sunt spondilolisteza degenerativă sau spondiloliza istmică. La nivelul coloanei cervicale, discurile herniate au abord chirurgical anterior. Discotomia este de obicei urmată de o fuziune anterioară a corpurilor vertebrale.

ARTRITA Artrita coloanei vertebrale este o cauză majoră de durere cervicală și dorsolombară.

Spondiloza Osteoartrita coloanei vertebrale apare spre bătrânețe și implică în primul rând coloana cervicală și lombosacrată. Pacienții acuză adesea dureri ce pornesc de la coloană, accentuate de mișcare și asociate cu rigiditate și limitarea mișcărilor. Relația dintre simptomele clinice și elementele radiologice adesea nu este concordantă; dureri intense pot exista când elementele de diagnostic radiologic sunt minime, iar osteofite mari pot fi vizualizate la pacienți asimptomatici de vârstă medie sau vârstnici. Fațetele hipertrofiate și osteofitele pot comprima rădăcinile nervoase în recesurile laterale sau găurile intervertebrale. Osteofitele ce iau naștere din corpul vertebral pot determina stenoză centrală a canalului vertebral. Diminuarea înălțimii discului intervertebral micșorează dimensiunile verticale ale găurii intervertebrale, determinând comprimarea rădăcinii nervoase de la acel nivel de către pediculul coborât. Modificările osteoartritice ale coloanei lombare pot determina uneori compresia cozii de cal. Spondilolisteza degenerativă (alunecarea unui corp vertebral pe vertebra subiacentă) apare cel mai adesea la nivelul L5 – S1 și poate contribui suplimentar la compresia rădăcinii. Procedurile chirurgicale trebuie luate în considerare numai după eșecul tratamentului conservator.

Spondilita anchilozantă (vezi și capitolul 317) Această formă distinctă de boală artritică vertebrală se prezintă tipic cu dureri lombare și fesiere instalate insidios la un bărbat sub 40 de ani și se asociază cu redoare matinală lombară, dureri lombare nocturne, dureri neameliorate de repaus, creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor și prezența antigenului de histocompatibilitate HLA–B27. În stadiile inițiale, diagnosticul diferențial include tumori și infecții, dar durerea dorsolombară din spondilita anchilozantă se ameliorează caracteristic cu exercițiul fizic. Odată cu evoluția bolii de observă pierderea lordozei lombare normale și exagerarea cifozei toracale. Inflamația și eroziunile fibrelor periferice ale inelului fibros la punctul de contact cu corpul vertebral sunt urmate de osificare și creștere osoasă. Aceste excrescențe osoase (sindesmofite) leagă corpii vertebrali adiacenți și produc scăderea mobilității coloanei vertebrale pentru flexia anterioară, flexia laterală și extensie. Caracteristicile radiologice ale bolii sunt distrucțiile periarticulare, scleroza ulterioară a articulațiilor sacroiliace și unirea corpurilor vertebrale prin excrescențe osoase, rezultând „coloana de bambus“ caracteristică, imobilă și sudată. Modele similare de limitare a mișcărilor pot însoți sindromul Reiter, artrita psoriazică și boala inflamatorie cronică a colonului. Fracturile de stres ale elementelor osoase posterioare anchilozate spontan ale coloanei rigide și osteoporotice pot produce durere vertebrală focală și compresie medulară sau sindrom de coadă

de cal. Uneori apare subluxația atlanto-axială cu compresie medulară. Anchiloza bilaterală a coastelor de coloana vertebrală și o scădere a înălțimii vertebrelor toracale pot fi cauze de disfuncție respiratorie severă.

ALTE BOLI DISTRUCTIVE **Neoplasmul** (vezi și capitolul 373) Durerea dorsolombară a fost cel mai frecvent simptom neurologic la pacienții cu neoplasm sistemic, într-un studiu extins. O treime dintre pacienții cu durere dorsolombară sau cervicală nediagnosticată și cancer sistemic au avut extensie epidurală sau metastaze și o treime au avut dureri asociate numai cu metastaze vertebrale. 11% au avut durere dorsolombară nelegată de metastaze. Metastazele carcinoamelor (sân, plămâni, prostată, tiroidă, rinichi, tract gastrointestinal), mielomul multiplu și limfomul Hodgkin și non-Hodgkin sunt tumori maligne ce implică frecvent coloana. Durerea dorsolombară poate fi primul simptom, deoarece locul tumorii primare poate fi trecut cu vederea sau asimptomatic. Durerea tinde să fie constantă, surdă, neameliorată de repaus și accentuată noaptea. Invers, lombalgia mecanică este de obicei ameliorată de repaus. Modificările radiologice sunt de obicei leziuni distructive în una sau câteva corpuri vertebrale, fără implicarea discului. Implicarea discului crește posibilitatea unui proces infecțios. RMN sau mielografia TC sunt studiile de elecție în cazul suspiciunii unor metastaze vertebrale. Discuțiile asupra cărei investigații este de preferat continuă, dar pe baza rezultatelor obținute se preferă RMN. Din punct de vedere practic, se alege testul cel mai rapid disponibil, din cauza faptului că starea pacientului se poate înrăutăți cu întârzierea diagnosticului.

Infecțiile *Osteomielita vertebrală* este de obicei stafilococică, dar și alte bacterii sau bacilul Koch (boala Pott) pot fi agenți patogeni. La 40% din pacienți poate fi identificată o sursă primară de infecție, cel mai adesea din tractul urinar, tegumente sau plămâni. Administrarea intravenoasă a medicamentelor este un factor de risc recunoscut. Durerea dorsolombară exacerbată de mișcare și neameliorată de repaus, sensibilitatea vertebrală a segmentului implicat și creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor sunt elementele cele mai întâlnite. Febra este prezentă doar într-un sfert din cazuri, iar leucocitoza la o treime din pacienți. Radiografiile convenționale pot evidenția îngustarea unui spațiu discal, cu eroziuni și distrucția vertebrelor adiacente, dar aceste modificări diagnostice pot apare după săptămâni sau chiar luni. RMN este foarte sensibilă și specifică pentru osteomielită; identificarea detaliilor țesuturilor moi este excelentă. TC este și ea sensibilă și specifică și, comparativ cu RMN, poate fi mai ușor disponibilă și mai bine tolerată de unii pacienți cu dureri dorsolombare severe.

Abcesul epidural vertebral (discutat în capitolul 373) se manifestă prin durere dorsolombară (agravată de mișcare sau palpare) și febră. Pacientul poate avea acuze radiculare, ce pot evolua către compresie medulară, cu pierderea locală a sensibilității, slăbiciune locală, incontinență și paraplegie. RMN de coloană apreciază extensia leziunii, ce poate cuprinde mai multe vertebre.

Osteoporoza și osteoscleroza O pierdere importantă de masă osoasă poate apare, cu sau fără simptome, în multe afecțiuni, incluzând hiperparatiroidia, consumul cronic de steroizi sau imobilizarea. Fracturile prin compresiune apar la mai mult de jumătate din pacienții cu osteoporoză severă. Singura manifestare a unei fracturi prin compresiune poate fi durerea locală (frecvent după o leziune minimă) la nivel toracal sau lombar, exacerbată de mișcări. Alți pacienți pot avea durere radiculară toracică sau lombară superioară. Este frecventă sensibilitatea vertebrală locală. Când sunt depistate fracturi prin compresiune, trebuie evaluate atent cauzele subiacente posibile și factorii de risc tratabili pentru alte fracturi. Fracturile prin compresiune deasupra regiunii mediotoracice sunt sugestive de malignitate. Boala Paget a coloanei este ușor identificată ca osteoscleroză la examinările radiologice de rutină și poate produce durere dorsolombară (legată de implicarea structurilor sensibile la durere sau secundară distorsiunii anatomice a acestora) sau poate fi nedureroasă. Compresia medulară sau a rădăcinii nervoase poate apare prin îngroșarea osoasă a canalului vertebral sau a găurilor intervertebrale. Absorbimetria cu flux dual de fotoni sau TC cantitativă sunt singurele metode care pot fi folosite pentru a detecta schimbări minore în densitatea minerală a osului.

→ ***Pentru alte discuții ale acestor maladii osoase, vezi capitolele 354, 355 și 358.***

DUREREA IRADIATĂ DIN BOLILE VISCERALE Bolile pelvine, abdominale sau toracice pot produce durere locală sau iradiată în porțiunea posterioară a segmentelor măduvei ce inervează organele afectate. Uneori, durerea dorsolombară poate fi primul și singurul semn. În general, bolile pelvine au durere iradiată în regiunea sacrată, bolile abdominale joase, în regiunea lombară (între vertebrele a doua și a patra lombară), iar cele abdominale înalte, în partea inferioară toracică sau cea lombară superioară a coloanei (de la vertebra a opta toracală la prima și cea de-a doua vertebră lombară). Semnele locale (durere la palparea coloanei, spasmul musculaturii paravertebrale) lipsesc și mișcările normale ale coloanei nu sunt însoțite de durere sau determină o durere foarte mică.

Durerea toracală inferioară și lombară superioară din bolile abdominale Ulcerul peptic sau tumorile peretelui posterior al stomacului sau duodenului dau caracteristic durere epigastrică (vezi capitolele 92 și 284) dar, dacă există extensie retroperitoneală, poate apare durere vertebrală. Durerea poate fi mediană, paravertebrală sau în ambele locuri. Alte caracteristici ale durerii pot oferi indicii asupra originii ei. De exemplu, durerea dorsolombară datorată bolii ulceroase poate fi declanșată de ingestia de portocale, alcool sau cafea și ameliorată de alimente sau antiacide. Mâncărurile grase produc mai degrabă durere dorsolombară asociată bolilor biliare. Bolile pancreasului (pancreatite, chiști sau tumori) pot determina durere dorsolombară la dreapta coloanei (dacă este implicat capul pancreasului) sau la stânga (dacă sunt implicate corpul sau coada). Bolile structurilor retroperitoneale (hemoragii, tumori, pielonefrite) pot determina durere paravertebrală cu iradiere în partea inferioară a abdomenului, perineu sau partea anterioară a coapsei. O formațiune în regiunea iliopsoasului produce frecvent durere lombară unilaterală cu iradiere spre perineu, labii sau testicule. Apariția bruscă a durerii lombare la un pacient ce primește anticoagulante ridică suspiciunea hemoragiei retroperitoneale.

Durerea lombară izolată apare la 15–20% din pacienții cu ruptură de anevrism al aortei abdominale. Triada clasică cu durere abdominală, șoc și durere dorsolombară la un vârstnic apare la mai puțin de 20% din pacienți. Două din trei elemente clinice sunt prezente la două treimi din pacienți; hipotensiunea este prezentă la jumătate din ei. Această afecțiune are o mortalitate mare dacă nu este tratată, de aceea este esențial să luăm în considerare posibilitatea unei rupturi de anevrism într-un context clinic adecvat. Diagnosticul este omis inițial la o treime din pacienți, în parte din cauza faptului că semnele și simptomele pot fi nespecifice. Confuziile diagnostice frecvente se fac cu durerea dorsolombară nespecifică, diverticulita, colica renală, sepsis-ul și infarctul miocardic. O examinare abdominală atentă ce arată prezența unei formațiuni pulsatile (prezentă la 50–75% din pacienți) este cel mai important element al examenului fizic.

Durerea lombară din boli abdominale inferioare Bolile inflamatorii ale colonului (colita, diverticulita) sau neoplasmul de colon pot determina durere abdominală inferioară (între ombilic și pubis) și/sau durere în regiunea coloanei mediolombare. Durerea poate avea o dispoziție în bandă în jurul corpului. O leziune a colonului transvers sau a primei părți a colonului descendent poate determina durere mediană sau în flancul stâng, iradiată spre spate la nivelul L2 – L3.

Afecțiunile colonului sigmoid se pot însoți de durere iradiată în regiunea sacrată superioară, suprapubiană mediană sau în fosa iliacă stângă.

Durerea sacrată din bolile ginecologice și urologice Organele pelvine sunt rareori cauză de dureri lombare, deși afecțiunile ginecologice ce implică ligamentele uterosacrate sunt o cauză importantă de durere lombară cronică. Endometrioza sau carcinomul uterin (de cap sau de col) pot invada ligamentele uterosacrate, în timp ce malpoziția uterului poate determina tracțiunea ligamentelor uterosacrate. Durerea iradiază în regiunea sacrată. În endometrioză, durerea începe în timpul perioadei premenstruale și se continuă uneori cu durerea menstruală. Malpoziția uterului (retroversia, coborârea sau prolapsul) pot determina durere sacrată după câteva ore de ortostatism.

Durerea menstruală poate fi resimțită în regiunea sacrată. Este slab localizată, colicativă și poate iradia spre membrele inferioare. Alte surse pelvine ale durerii dorsolombare inferioare includ invazia neoplazică a nervilor pelvini, necroza de iradiere și sarcina. Durerea cauzată de infiltrarea neoplazică a nervilor este tipic continuă, cu severitate progresivă și neameliorată de repausul nocturn. Radioterapia tumorilor pelvine poate determina durere sacrată prin necroză tardivă de iradiere a țesuturilor și nervilor. Durerea inferioară de spate cu iradiere în una sau amândouă coapsele este frecventă în ultimele săptămâni de sarcină.

Cauzele urologice de durere sacrată cuprind prostatita cronică, carcinomul de prostată cu metastaze vertebrale și afecțiunile renale sau ureterale. Leziunile vezicii urinare și ale testiculelor nu produc de obicei durere lombară. Diagnosticul de metastază a unui carcinom de prostată este pus prin tușeu rectal, examinări imagistice vertebrale (RMN sau TC) și măsurarea antigenului specific al prostatei (PSA) (capitolul 97). Infecția, inflamația sau boala renală neoplazică pot determina durere lombară ipsilaterală, la fel ca și tromboza de arteră sau venă renală. Obstrucția ureterului cauzată de calculi poate produce durere lombară paravertebrală.

Durerea lombară posturală Există un grup de pacienți cu durere lombară cronică nespecifică la care nu pot fi găsite modificări anatomice sau patologice, în ciuda investigațiilor complete. Unii din acești pacienți acuză durere dorsolombară difuză, vagă, după ședere prelungită pe scaun sau în ortostatism și ameliorarea ei în repaus. Examenul fizic nu este relevant, cu excepția „poziției vicioase". Studiile imagistice și investigațiile de laborator sunt normale. Exercițiile de întărire a musculaturii paravertebrale și abdominale reprezintă uneori rezolvarea terapeutică.

Bolile psihiatrice Durerea lombară cronică poate fi întâlnită la pacienți cu isterie de compensație, la simulanți, abuz de substanțe, stări de anxietate cronică sau depresie. Mulți pacienți cu durere lombară cronică tratați medicamentos sau cu intervenții chirurgicale nereușite au un istoric de afecțiuni psihiatrice (depresii, anxietate, abuz de medicamente) sau de traume psihice în copilărie (abuz psihic sau sexual) ce preced instalarea durerii. Evaluarea psihică preoperatorie este folosită pentru a exclude pacienții cu tulburări psihice importante, ce au risc mare pentru evoluție postoperatorie nefavorabilă. Aceste considerente nu exclud intervenția, dar este important să existe certitudinea că durerea dorsolombară la acești pacienți nu reprezintă o patologie vertebrală sau viscerală gravă, pe lângă tulburările psihice.

DUREREA CERVICALĂ ȘI DE UMĂR

Durerea cervicală apare în mod obișnuit în afecțiuni ale coloanei cervicale și ale țesuturilor moi ale gâtului. Durerea cervicală și lombagia au multe trăsături clinice comune. Durerea ce apare la nivelul coloanei cervicale poate fi declanșată de mișcările gâtului și poate fi însoțită de sensibilitate vertebrală locală și de limitarea mișcărilor. Durerea ce apare în plexul brahial, umăr sau nervii periferici poate fi uneori confundată cu boala vertebrală cervicală, dar anamneza și examenul clinic identifică de obicei un loc de origine al durerii situat distal.

TRAUMATISMELE COLOANEI CERVICALE Spre deosebire de leziunile lombare, traumatismele coloanei cervicale (fracturi, subluxații) au risc de comprimare a măduvei spinării. Disfuncțiile vezicii urinare, tetrapareza și insuficiența respiratorie care rezultă prin compresia măduvei cervicale superioare (vezi capitolul 373) pot fi foarte grave. Imobilizarea gâtului este o prioritate supremă pentru a minimaliza lezări medulare ulterioare, cauzate de deplasările segmentelor cervicale vertebrale instabile. Pacientul poate prezenta, de asemenea, elemente medulare și radiculare combinate (mieloradiculopatie).

Leziunea flexie–extensie („whiplash") este cauzată de traumatisme (de obicei accidente de mașină), ce determină luxații și întinderi cervicale musculoligamentare datorate hiperflexiei sau hiperextensiei. Acest diagnostic exclude pacienții cu fracturi, hernie de disc, leziuni cefalice sau alterarea stării de conștiență. Un studiu prospectiv al pacienților cu leziune de acest tip a găsit că 18% au avut simptome persistente legate de traumatism la 2 ani după accidentul de mașină. Acești pacienți au fost în general mai în vârstă, au avut o mai mare incidență a poziției înclinate sau rotate a capului la impact, o mai mare intensitate a durerii inițiale cefalice și cervicale, un număr mai mare de simptome inițiale și mai multe modificări radiologice osteoartritice de fond ale coloanei cervicale, comparativ cu pacienții în remisiune. Lipsesc datele obiective ale modificărilor anatomopatologice ale țesuturilor moi. În general, pacienții cu leziune inițială severă au risc crescut pentru o evoluție proastă pe termen lung.

DISCOPATIA CERVICALĂ Hernia de disc cervicală inferioară acută sau subacută este o cauză frecventă de durere cervicală, de umăr, de braț și de mână. De regulă există durere cervicală (accentuată de mișcările gâtului), rigiditate și limitarea amplitudinii mișcărilor. Compresia rădăcinilor nervoase poate determina iradierea durerii în umăr sau în braț. Extensia și rotația laterală a gâtului (semnul lui Spurling) pot îngusta orificiul neural și pot reproduce simptomele radiculare. Compresia acută a rădăcinii nervoase cervicale de către un disc herniat este deseori posttraumatică la tineri și este mai puțin frecventă decât compresia acută a rădăcinii nervoase lombare. Radiculopatia subacută este mai puțin probabil să fie legată de un incident traumatic și poate implica atât boala discală cervicală, cât și spondiloza. Herniile de disc cervicale sunt de obicei posterolaterale, lângă recesusul lateral și gaura intervertebrală. Modelul obișnuit al modificărilor reflexe, senzitive și motorii, precum și distribuția durerii în leziunile cele mai frecvente ale rădăcinilor nervoase cervicale sunt enumerate în tabelul 16-2. Funcția rădăcinii nervoase variază de la pacient la pacient în mod normal, iar suprapunerea funcțiilor diferitelor rădăcini nervoase este frecventă. Distribuția anatomică a durerii este cel mai variabil element clinic. Distribuția semnelor și simptomelor ocupă frecvent numai o parte din teritoriul rădăcinii nervoase afectate.

SPONDILOZA CERVICALĂ Artroza coloanei cervicale poate determina durere cervicală ce iradiază occipital, în umeri și în brațe. Artrita sau alte condiții patologice ale coloanei cervicale superioare pot determina cefalee în regiunea occipitală (inervată de rădăcinile nervoase C2–C4). Spondiloza cervicală cu formare de osteofite în recesul lateral sau hipertrofia fațetelor articulare poate determina monoradiculopatie (figura 14-6). Îngustarea canalului vertebral prin formarea de osteofite, osificarea ligamentului longitudinal posterior sau hernierea unui disc central mare pot determina compresie medulară, cu simptome la nivelul vezicii urinare și modificări senzitive, motorii și reflexe. O senzație de electrocutare provocată de flexia gâtului care iradiază în jos pe coloană (simptomul lui

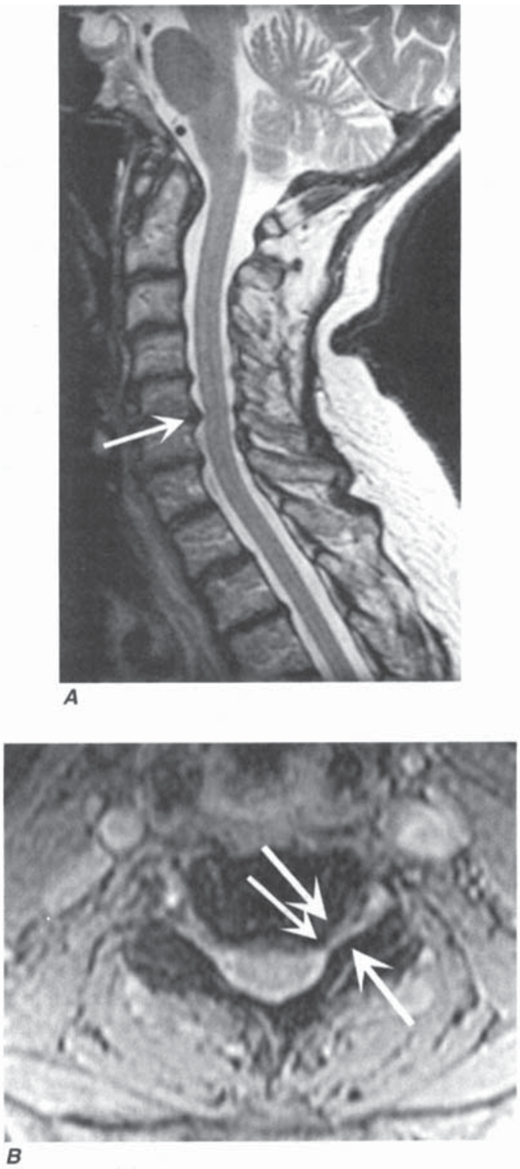


FIGURA 16-6 Spondiloză cervicală; radiculopatie C6 stângă. *A.* Ecou rapid de spin sagital T_2 la RMN ce arată un osteofit hipointens ce pătrunde de la nivelul C5–C6 în sacul tecal, deplasând măduva spinării posterior (*săgeata albă*). *B.* Secțiune axială de 2 mm dintr-o secvență gradient ecou tridimensional al coloanei cervicale. Semnalul înalt al găurii intervertebrale drepte C5–C6 e în opoziție cu semnalul înalt îngust al găurii intervertebrale stângi C5–C6 produs de osteofite în formă de pinten (*săgeți*).

Lhermitte) arată afectarea medulară. Când durerea care însoțește compresiunea medulară e mică sau absentă, diagnosticul poate fi confundat cu scleroza laterală amiotrofică (capitolul 373), scleroza multiplă (capitolul 376), tumori ale măduvei spinării (capitolul 373) sau siringomielie (capitolul 373). Trebuie avută în vedere posibilitatea unei maladii medulare cervicale tratabile chiar atunci când pacienții prezintă simptome numai la membrele inferioare. La unii pacienți, o combinație a modificărilor de spondilită determină stenoză vertebrală cervicală cu mieloradiculopatie. Stenoza vertebrală lombară poate masca elemente asociate unei mielopatii cervicale coexistente. RMN sau mielografia TC vor arăta toate anomaliile anatomice din spondiloza cervicală și discopatia cervicală. EMG și studiile de conducere nervoasă sunt utile pentru cuantificarea severității și pentru a localiza nivelul leziunii rădăcinii nervoase.

ALTE CAUZE DE DURERE CERVICALĂ *Artrita reumatoidă* (AR) (vezi capitolul 313) a articulațiilor apofizelor cervicale determină durere cervicală, redoare și limitarea mișcărilor. Diagnosticul de AR este sigur în cazurile tipice, cu poliartrită inflamatorie simetrică. În AR avansată, sinovita articulației atlanto-axiale (C1–C2; vezi figura 16-2) poate afecta ligamentul transvers al atlasului, producând deplasarea anterioară a atlasului pe axis (subluxația atlanto-axială). Subluxația atlanto-axială apare radiografic la 30% din pacienții cu AR, iar gradul subluxației se corelează cu severitatea leziunilor erozive. Când există subluxație, examenele neurologice, RMN și TC sunt utile pentru evaluarea prezenței și importanței clinice a compresiei medulare asociate. Unii pacienți dezvoltă compresiune medulară înaltă, soldată cu tetrapareză, insuficiență respiratorie și moarte. Deși lombagia e frecventă la pacienții cu AR, frecvența afectării fațetelor, fracturile și spondilolistezisul nu este mai mare decât la pacienții cu aceeași vârstă și sex cu lombalgii mecanice.

Spondilita anchilozantă poate determina dureri cervicale și uneori subluxație atlanto-axială cu compresiune medulară. Herpesul zoster poate da durere cervicală și occipitală posterioară în teritoriul C2–C3 înainte de apariția veziculelor. Metastazele neoplazice în coloana cervicală, infecțiile (osteomielita și abcesul epidural) și bolile osoase metabolice pot determina, de asemenea, durere cervicală. Considerațiile diagnostice sunt similare acelora descrise anterior pentru lombalgie. Durerea cervicală poate fi iradiată de la cord în ischemia coronariană (sindromul de angină cervicală).

APERTURA TORACICĂ Apertura toracică este o regiune anatomică ce conține prima coastă, artera și vena subclavie, plexul brahial, clavicula și apexul pulmonar. Lezarea acestor structuri poate produce sindromul de apertură toracică (SAT), caracterizat prin durere în jurul umărului și a regiunii supraclaviculare, indusă de anumite mișcări și poziții. Există cel puțin trei subtipuri de SAT. *Sindromul neurogen de apertură toracică* este rezultatul compresiei trunchiului inferior al plexului printr-o bandă anormală de țesut ce unește apofiza transversă alungită a lui C7 cu prima coastă. Deficitele neurologice cuprind slăbiciunea mușchilor intrinseci ai mâinii și diminuarea sensibilității pe fața palmară a degetelor 4 și 5. Diagnosticul este confirmat de EMG și studiile de conducere nervoasă. *Sindromul arterial de apertură toracică* rezultă prin compresia arterei subclavii de către o coastă cervicală; compresia determină o dilatație poststenotică a arterei și formare de trombuși. Scăderea tensiunii arteriale la membrul afectat poate fi însoțită de semne de embolie la nivelul mâinii. Lipsesc semnele neurologice. Diagnosticul este confirmat prin tehnicile Doppler neinvazive. *Sindromul discutabil de apertură toracică superioară* include un număr mare de pacienți cu durere cronică de braț sau de umăr de origine necunoscută. Lipsa sensibilității și a specificității modificărilor examenului obiectiv sau ale rezultatelor de laborator conduc adesea la diagnostic incert, iar tratamentul acestei forme de SAT este frecvent fără rezultat.

NERVII ȘI PLEXUL BRAHIAL Durerea prin lezarea plexului brahial sau nervilor periferici poate fi uneori confundată cu durerea de origine cervicală. Infiltrarea neoplazică a nervilor periferici poate apare la nivelul trunchiului inferior al plexului brahial și produce durere de umăr iradiată de-a lungul brațului, paralizia degetelor 4 și 5 și slăbiciunea mușchilor intrinseci ai mâinii inervați de nervul ulnar și radial. Elemente similare pot fi produse prin fibroză postiradiere (cel mai frecvent în carcinomul de sân) sau tumora pulmonară Pancoast (capitolul 90). Sindromul Horner e prezent la două treimi din pacienții cu tumoră Pancoast. Neuropatia suprascapulară poate produce durere de umăr severă, slăbiciune și atrofia mușchilor supraspinos și infraspinos. Nevrita acută brahială e frecvent confundată cu radiculopatia. Debutul acut al unei dureri severe de umăr sau scapulare este urmată în câteva zile sau săptămâni de slăbiciunea părții proximale a brațului și a centurii scapulare, corespunzător musculaturii inervate de trunchiul superior al plexului. Infecțiile sau vaccinările anterioare au fost asociate cu nevrita brahială acută, dar legătura cauzală e întâmplătoare. Identificarea acestui sindrom e importantă, deoarece recuperarea lentă, completă apare la 75% din pacienți după 2 ani și la

89% după 3 ani. Unele cazuri de sindrom de tunel carpian produc dureri și parestezii extinse la antebraț, braț și umăr, asemănătoare lezării rădăcinilor C5 sau C6. Leziunile nervului ulnar sau radial pot mima o radiculopatie C7, respectiv C8. EMG și studiile de conducere nervoasă pot localiza cu precizie leziunile rădăcinilor nervoase, ale plexului brahial sau ale nervilor. Patologia nervoasă periferică este discutată mai detaliat în capitolul 381.

UMĂRUL Durerea în regiunea umărului poate fi greu de separat net de durerea cervicală. Dacă lipsesc semnele și simptomele de radiculopatie, atunci diagnosticul diferențial include durerea mecanică (tendinită, bursită, leziuni ale tecii mușchilor rotatori, leziuni parțiale de teci, capsulită aderentă și prinderea tecii sub acromion) și durerea iradiată (iritație subdiafragmatică, tumora Pancoast). Durerea mecanică adesea se agravează noaptea, este asociată cu sensibilitate locală a umărului și este agravată de abducția, rotația internă sau extensia brațului. Durerea din afecțiunile umărului poate iradia uneori pe braț sau antebraț, dar lipsesc modificările reflexe, cele motorii și ale sensibilității ce indică afectarea rădăcinilor nervoase, a plexului sau a nervilor periferici.

Rx TRATAMENT

Lombalgia acută O abordare practică a tratamentului durerii dorsolombare joase este de a considera separat durerea acută și cea cronică. Lombalgia acută este definită ca durere cu durata mai mică de 3 luni. Restabilirea completă poate fi așteptată la 85% din pacienții cu lombalgie acută, neînsoțită durere de membru inferior. Cei mai mulți din acești pacienți au simptome „mecanice“ – durere agravată de mișcare și ameliorată de repaus. În profida costurilor anuale foarte mari ale durerii dorsolombare pentru societate, există puține studii clinice bine controlate în acest domeniu.

Studii recente, bazate pe observații populaționale („North Carolina Back Pain Project“) au fost folosite pentru a justifica o abordare minimală a îngrijirii individuale a pacienților. Aceste studii au anumite limite: (1) compararea grupurilor de tratament nu are adesea un grup de control placebo, (2) se presupune că pacienții care consultă medici de specialități diferite (generaliști, ortopezi, neurologi) au etiologii similare ale durerii lor dorsolombare (3) nu există informații despre detaliile tratamentului în cadrul unui grup de asistență medicală sau între grupuri și (4) nu a fost încercată catalogarea cauzelor grave de lombalgii. Metodele corespunzătoare de diagnostic și tratament specific pentru lombalgie nu pot fi stabilite prin aceste studii.

Competiția de pe piața de produse medicale a încurajat dezvoltarea rapidă a ghidurilor de practică clinică pentru tratamentul durerii dorsolombare. În decembrie 1994, Agenția pentru Politica Îngrijirilor de Sănătate și Cercetare (Agency for Health Care Policy and Research – AHCPR) a publicat un ghid sumar, numit „Problemele lombare acute ale adultului“. În alcătuirea ghidurilor au fost luate în considerare următoarele caracteristici: calitatea și cantitatea dovezilor de eficacitate, ponderea unui efect pentru metoda terapeutică sau diagnostică, consecvența constatărilor între studii, când au fost disponibile mai multe studii, aplicabilitatea clinică a dovezilor la pacienții adulți și datele asupra costului și a complicațiilor.

Prima fază în ghidul AHCPR începe cu adulții (pacienții care au mai mult de 18 ani) care au mai puțin de 3 luni de intoleranță la activitate datorată durerii lombare și/sau simptomelor de la nivelul membrului inferior. Termenul de *probleme dorsolombare* a fost definit ca durere de amplitudine suficientă pentru a limita o revenire la activitățile funcționale. Următoarea fază în ghid se concentrează pe utilizarea anamnezei și a examenului obiectiv, ce împarte pacienții în subcategorii de tratament. Au fost folosite „stegulețe roșii“ pentru a identifica trăsăturile care sugerează posibilitatea unei boli subiacente grave, ce necesită evaluare rapidă și tratament. Elementele examenului neurologic au mare greutate în evaluarea inițială. Dacă anamneza, examenul fizic și examinarea neurologică de rutină nu evidențiază „stegulețe roșii“, atunci pacienții sunt tratați simptomatic. Nu sunt socotite necesare teste diagnostice. Etiologiile grave frecvente considerate ca „steaguri roșii“ sunt metastazele vertebrale, fractura de coloană și infecțiile medulare.

Ghidurile încearcă să utilizeze literatura medicală disponibilă pentru a crea recomandări de atitudine și adesea apreciază valoarea specifică de sensibilitate și specificitate (SAS) a anumitor teste. Totuși, aplicabilitatea acestor aprecieri la situațiile clinice curente din ambulator este limitată din numeroase motive: (1) multe studii utilizate pentru a calcula SAS au fost retrospective și au cuprins pacienți la care în cele din urmă s-a intervenit chirurgical și au exclus pacienții neoperați cu elemente anormale la examinare (de ex., RPI); (2) pacienții au fost selectați pe baza prezentării lor la chirurgii ortopezi și astfel nu reflectă populația generală; (3) în diferite studii au fost utilizate diferite criterii de intrare și protocoale de evaluare; (4) multe studii au fost făcute înainte de era modernă de neuroimagistică; (5) rezultatele chirurgicale au fost evaluate pe criterii anatomice (compresia rădăcinilor nervoase) și nu starea funcțională după și (6) nici unul din studii nu a urmărit evoluția naturală a leziunilor de disc asociate cu un deficit neurologic focal. Aceste limite subliniază faptul că utilizarea ghidurilor curente pentru tratamentul durerii lombare nu trebuie să înlocuiască judecata clinică serioasă, în circumstanțe specifice.

Algoritmii propuși (figura 16-7) pentru atitudinea în fața durerii dorsolombare acute variază considerabil între ghidurile publicate. Evaluarea inițială trebuie să excludă cauze grave de boli vertebrale ce necesită intervenție urgentă, incluzând infecțiile, cancerul și traumatismele. Factorii de risc pentru o cauză gravă a durerii dorsolombare includ: vârsta peste 50 de ani, preexistența unui diagnostic de cancer sau altă boală gravă, repausul la pat fără ameliorarea durerii, durata durerii mai mare de 1 lună, incontinența urinară sau nocturia recentă, slăbiciune sau hipoestezie locală în membrul inferior, iradierea durerii din spate spre membrele inferioare, utilizarea cronică de droguri intravenoase, infecții cronice (pulmonare sau urinare), durere accentuată de ortostatism și ameliorată de poziția șezând, istoric de traumatism al coloanei sau de utilizare a glucocorticoizilor. Semnele clinice asociate cu o etiologie posibil gravă includ febră inexplicabilă, scădere în greutate bine documentată și neexplicată, semnul RPI, semnul RPI inversat și semnul RPI încrucișat pozitive, sensibilitate la percuție pe coloană sau în unghiul costovertebral, prezența unei formațiuni abdominale (pulsatilă sau nepulsatilă) sau rectale, pierderea sensibilității focale (anestezie în șa sau pierdere focală a sensibilității la un membru), slăbiciune, spasticitate și reflexe asimetrice în membrul inferior. Elementele de laborator nu sunt necesare în acest moment decât dacă pe baza simptomelor și semnelor este bănuită o cauză gravă (figura 16-7, algoritmii 1 și 2). Radiografiile de coloană sunt rareori indicate în prima lună de simptome, cu excepția suspectării unei fracturi de coloană.

Rolul repausului la pat, al exercițiilor precoce și al tracțiunilor în tratamentul lombalgiilor acute la pacienții care nu au semne clinice sugestive pentru o boală gravă au fost subiectul studiilor recente. Studiile clinice nu a putut demonstra nici un beneficiu al repausului prelungit la pat (mai mult de 2 zile). Avantajele teoretice ale activității precoce după apariția lombalgiei acute includ menținerea antrenamentului cardiovascular, îmbunătățirea nutriției discului și a cartilagiului, îmbunătățirea rezistenței osoase și a forței musculare și creșterea nivelurilor de endorfine. Un studiu recent a arătat

că nu există nici un beneficiu al programului precoce de exerciții fizice *viguroase*, dar avantajele unor exerciții mai puțin susținute sau a altor programe de antrenament rămân necunoscute. Efectele repausului la pat la pacienții cu sciatică sau lombalgie acută și semne neurologice focale sunt, de asemenea, necunoscute. Reluarea precoce a activității fizice normale (fără muncă manuală grea) este benefică. Studii clinice bine concepute ale tracțiunilor, ce include grupe de tracțiuni simulate, au eșuat în a arăta beneficiul acestui tratament pentru lombalgia acută. În pofida acestor cunoștințe, un studiu recent al eficacității terapeutice așa cum este ea percepută de medic a arătat că repausul strict la pat pentru mai mult de 3 zile, injecțiile în punctele țintă (vezi mai jos) și terapia fizică sunt benefice la mai mult de 50% din pacienții cu lombalgie acută. O mare variabilitate în perceperea eficacității terapeutice a fost prezentă între medicii din aceeași specialitate. În multe situații, conduita terapeutică a medicului curant nu reflectă literatura medicală curentă.

Lipsesc dovezile în sprijinul tratamentului lombalgiei și al durerii cervicale acute prin acupunctură, stimulare nervoasă electrică transcutanată, masaj, ultrasunete, diatermie sau stimulare electrică. Gulerele cervicale pot limita mișcările cervicale spontane sau reflexe ce exacerbează durerea. Lipsesc dovezile privind eficiența autoaplicării de gheață și căldură sau folosirea talonetelor. Aceste metode rămân ca opțiuni terapeutice datorită lipsei reacțiilor negative, a costului scăzut și riscului scăzut. Nu a fost riguros studiat biofeed-back-ul. Injecțiile în articulațiile fațetelor, în punctele dureroase sau în ligamente nu sunt recomandate pentru tratamentul lombalgiei acute.

Rolul benefic al exercițiilor specifice sau al modificărilor posturale nu a fost validat de studii clinice riguroase. Din punct de vedere practic poate fi utilă suspendarea temporară a activităților cunoscute că ar crește stresul mecanic pe coloană, cum ar fi ridicarea de greutăți, șezutul prelungit, aplecarea sau răsucirea sau defecația dificilă.

Educația pacientului este o parte importantă a tratamentului. Studiile clinice arată că satisfacția pacientului și posibilitatea de urmărire crește când pacienții sunt instruiți asupra prognosticului, a metodelor de tratament, a modificărilor de activitate și a strategiilor de prevenire a exacerbărilor ulterioare. Într-un studiu, pacienții care au simțit că nu au primit explicații adecvate pentru simptomele lor au vrut mai multe teste diagnostice. Dovezile despre eficacitatea programelor educaționale structurate pentru durerea dorsolombară („educația pentru spate") nu sunt relevante; într-un studiu controlat, pacienții care au frecventat programele educaționale au avut o durată mai mică de boală în cursul primului episod, dar nu și la episoadele următoare.

Medicamentele utilizate în tratamentul lombalgiei acute includ AINS, acetaminofen, miorelaxante și opioide. AINS

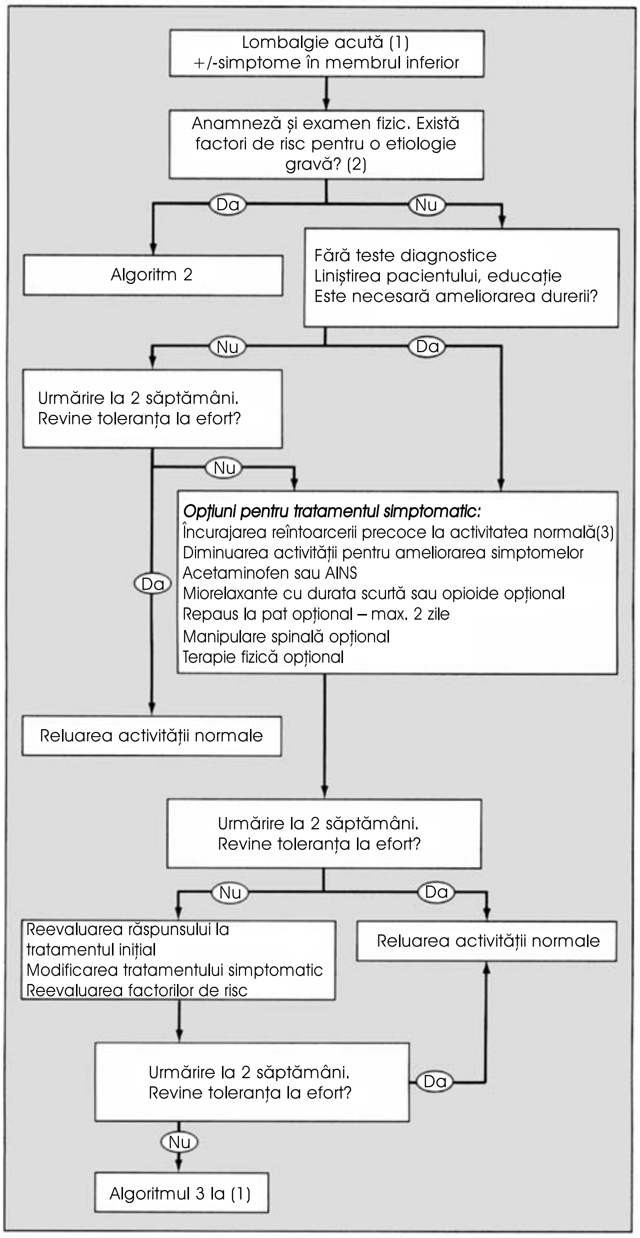


FIGURA 16-7 Algoritmi de abordare a lombalgiei acute. Algoritm 1: primele 4 săptămâni; (1), adulți ≥ 18 ani, simptome < 3 luni; (2), vezi Algoritm 2; (3), excluderea muncii manuale grele.

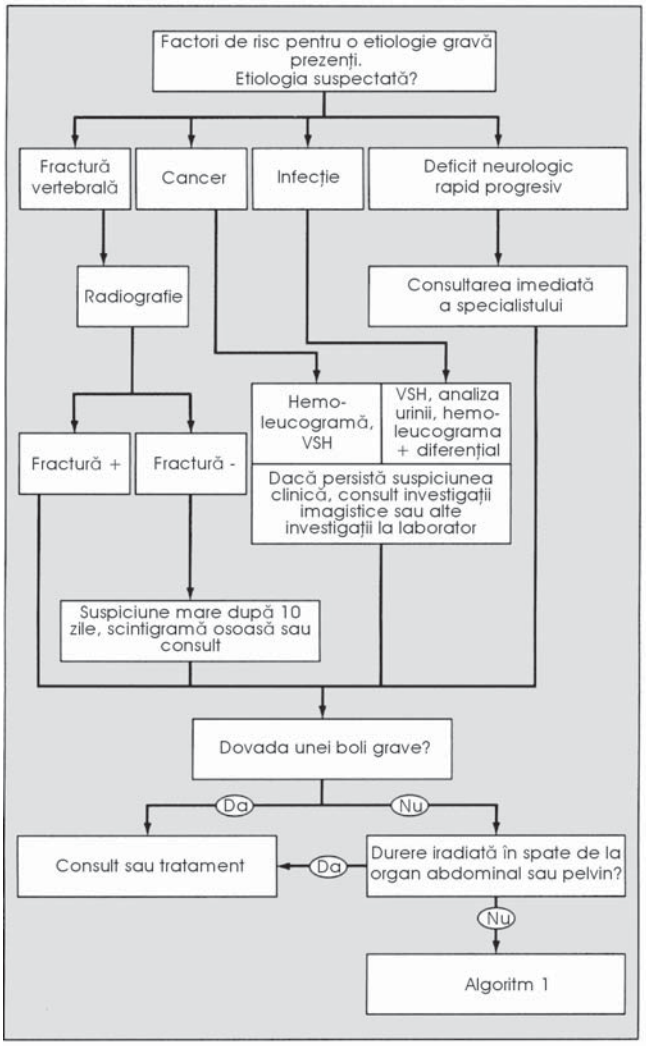
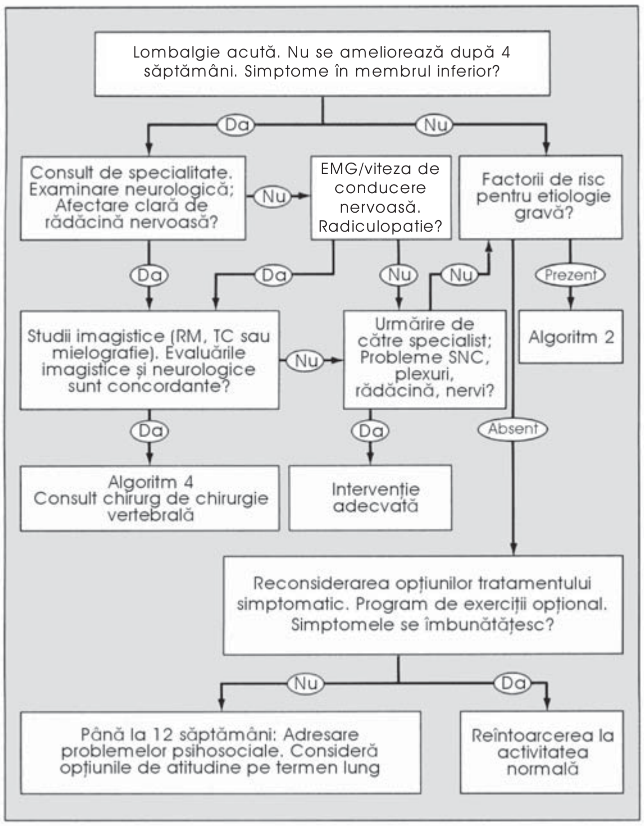


FIGURA 16-7 (*continuare*) Algoritm 2: lombalgie de etiologie posibil gravă.

au eficacitate mai mare decât placebo pentru lombalgia acută. Acetaminofenul este mai eficient decât placebo în tratamentul altor tipuri de durere, dar nu a fost comparat cu placebo în tratamentul durerilor dorsolombare. Miorelaxantele aduc beneficiu pe termen scurt (4-7 zile) comparativ cu placebo, dar somnolența limitează utilizarea lor. Este neclară eficiența miorelaxantelor comparativ cu AINS sau în combinație cu AINS. Analgezicele opioide nu sunt mai eficiente decât AINS sau acetaminofenul pentru ameliorarea lombalgiei acute sau a posibilității de reîntoarcere la muncă. Utilizarea pe termen scurt a opioidelor la pacienți selectați care nu răspund sau nu pot folosi acetaminofen sau AINS poate fi utilă. Nu există dovezi în sprijinul utilizării glucocorticoizilor orali sau a antidepresivelor triciclice în tratamentul lombalgiei acute. Date echivoce sugerează că steroizii epidural pot produce ameliorarea pe termen scurt a durerii la pacienții cu lombalgii acute sau radiculopatie, dar lipsesc dovezile în sprijinul unui efect mai lung de o lună. Anestezicele, steroizii sau opioidele administrate epidural nu sunt indicate ca tratament inițial pentru pacienții cu lombalgie acută ce nu se însoțește de radiculopatie.



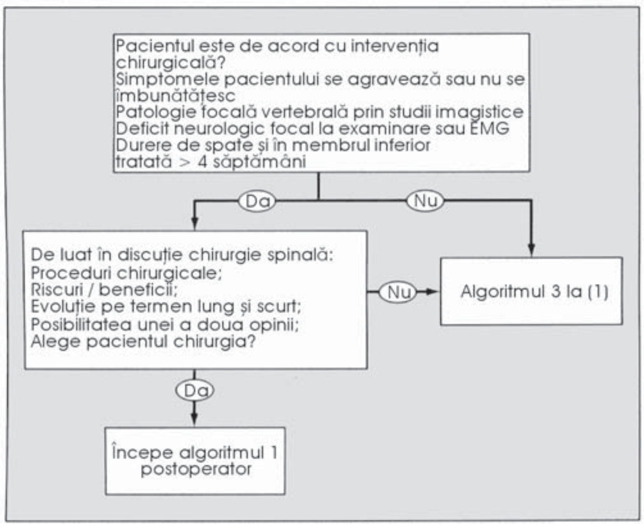


FIGURA 16-7 (*continuare*) *Sus.* Algoritm 3: atitudinea între săptămânile 4–12; (1), punctul de intrare din Algoritmul 4 postoperator sau dacă pacientul refuză intervenția chirurgicală. *Jos.* Algoritmul 4: opțiuni chirurgicale.

O opțiune ar fi o perioadă scurtă de manipulare a coloanei vertebrale pentru ameliorarea simptomelor lombalgiilor acute necomplicate. Un ușor beneficiu al masajului este întâlnit numai în primele 2 săptămâni după inițierea tratamentului, dar poate diminua durerea și poate îmbunătăți activitatea zilnică în această situație. Tratamentul mai lung de 1 lună sau tratamentul pacienților cu radiculopatie are o valoare necunoscută și posibile riscuri. Frecvența și durata optimă a manipulării coloanei vertebrale nu au fost adecvat stabilite.

Lombalgia cronică Durerea lombară cronică (DLC) este definită ca durere cu durata mai mare de 12 săptămâni. Pacienții cu DLC cuprind 5% din toți pacienții cu dureri dorsolombare, dar consumă 50% din costurile totale. Abordarea inițială a acestor pacienți este similară cu cea a pacienților cu lombalgie acută. Diagnosticul diferențial al lombalgiei cronice include majoritatea afecțiunilor descrise în acest capitol. Tratamentul acestui grup eterogen de pacienți se bazează pe identificarea cauzei subiacente.

Multe boli ce determină lombalgia cronică pot fi diagnosticate prin combinarea studiilor neuroimagistice cu cele electrofiziologice. RMN, TC sau mielografia TC nu sunt indicate în primele luni ale simptomelor dureroase lombare în absența factorilor de risc pentru o etiologie gravă. RMN de coloană sau mielografia TC sunt tehnicile de elecție; sensibilitatea și specificitatea lor în diagnosticul de discopatie lombară și de stenoză vertebrală lombară sunt echivalente, dar RMN nu expune pacientul la radiații ionizante iar identificarea structurilor țesuturilor moi este superioară prin RMN. Ambele tehnici sunt neinvazive. Mielografia TC oferă imagini optime ale leziunilor osoase din regiunea recesusului lateral și a găurii intervertebrale și este tolerată de pacienții cu claustrofobie. Cu rare excepții, mielografia convențională și scintigrafia osoasă sunt inferioare RMN și mielografiei TC. Selectarea procedurilor de diagnostic pentru fiecare pacient este frecvent înlesnită de consulturi neurologice, chirurgicale sau medicale adecvate. Studiile imagistice trebuie executate numai în cazurile în care rezultatele pot influența tratamentul chirurgical sau medical.

Discografia are valoare discutabilă în evaluarea durerii dorsolombare. Nu aduce informații anatomice adiționale față de cele aduse de RMN. Reproducerea durerii tipice a pacientului prin injectare dovedește faptul că durerea are originea în disc, dar există controverse în ceea ce privește utilitatea acestei informații pentru a decide dacă să se intervină chirurgical sau nu. Termografia nu are un rol dovedit în evaluarea radiculopatiilor.

Studiile de conducere nervoasă în nervii senzitivi și motori și EMG cu ac (capitolul 361) sunt utilizate pentru evaluarea integrității funcționale a sistemului nervos periferic în cazul durerii dorsolombare. Studiile de conducere pe nervii senzitivi sunt normale când pierderea sensibilității circumscrise este cauzată de leziunea rădăcinii nervoase proximal de ganglionul rădăcinilor posterioare (GRP). Amplitudinea potențialelor de acțiune ale componentei nervoase motorii (PACM) poate fi scăzută când există pierdere semnificativă de axoni într-o rădăcină nervoasă lezată. Diagnosticul obținut prin EMG cu ac este superior celor ale studiilor de conducere nervoasă în radiculopatii. Modificările de denervare cu distribuție miotomală (segmentară) sunt detectate prin testarea mai multor mușchi inervați de diferite rădăcini nervoase și nervi; patern-ul implicării musculare indică rădăcina/rădăcinile responsabile de leziune. EMG cu ac poate aduce, de asemenea, informații obiective despre lezarea fibrelor nervoase motorii când evaluarea clinică a slăbiciunii musculare e limitată de durere sau prin lipsa de efort a pacientului. EMG și

studiile de conducere nervoasă vor fi normale când sunt prezente numai durere în membru sau o leziune sau iritație a rădăcinii nervoase senzitive. Potențialele nervoase somatosenzoriale mixte evocate și studiile undei F au valoare incertă în evaluarea leziunilor rădăcinilor nervoase.

Diagnosticul de leziune radiculară este mult mai sigur când există concordanță între anamneză, rezultatele examenului fizic, ale studiilor imagistice și EMG. Corelația dintre TC și EMG pentru localizarea radiculopatiei este între 65 și 73%. Până la 25% din pacienții asimptomatici au o hernie de disc vizibilă la TC sau RMN. Astfel, intervenția chirurgicală bazată numai pe elemente radiologice și durere crește posibilitatea unei evoluții nefavorabile.

Lombalgia cronică poate fi tratată prin mai multe măsuri conservatoare. Exacerbările acute și subacute sunt tratate cu AINS și măsuri privind confortul pacientului. Repausul la pat nu trebuie să depășească 2 zile. Obiectivul principal este toleranța la efort, în timp ce ameliorarea durerii este al doilea. Programele de exerciții pot ameliora atrofia fibrelor musculare tip II din musculatura paravertebrală și determină îmbunătățirea forței de extensie a trunchiului. Exercițiile fizice intensive supravegheate sau regimurile „de muncă grea" (sub ghidarea unui fizioterapeut) sunt eficiente pentru reîntoarcerea pacienților la lucru, pentru îmbunătățirea distanțelor de mers și diminuează durerea. Beneficiul este susținut la pacienții care urmează antrenamente și acasă. Complianța la regimurile de exerciții influențează mult evoluția. Reducerea zilelor de boală, îngrijirea medicală pe termen lung și cheltuielile de pensionare pot compensa cheltuielile inițiale ale programelor multidisciplinare de tratament. Hidroterapia produce diminuarea duratei și intensității durerii lombare, scăderea consumului de analgezice, creșterea mobilității vertebrale și a scorului funcțional într-un studiu ce a comparat 3 săptămâni de hidroterapie cu îngrijirea ambulatorie de rutină. Scorul funcțional a revenit la inițial în a 9-a lună de urmărire, dar toate celelalte avantaje au persistat.

BIBLIOGRAFIE

Agency For Health Care Policy And Research (AHCPR): *Acute Low Back Problems in Adults*. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. ACHPR Publication No. 95-0642. Rockville, MD

Aminoff MJ et al: Electrophysiologic evaluation of lumbosacral radiculopathies: Electromyography, late responses, and somatosensory evoked potentials. Neurology 35:1514, 1985

Amundsen T et al: Lumbar spinal stenosis. Clinical and radiologic features. Spine 20:1178, 1995

Bateman JL, Pevzner MM: Spinal osteomyelitis: A review of 10 years' experience. Orthopedics 18:561, 1995

Beurskens AJ et al: Efficacy of traction for non-specific low back pain: A randomised clinical trial. Lancet 346:1596, 1995

Boden SD et al: Abnormal magnetic-resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects. J Bone Joint Surg 72A:403, 1990

Caputy AJ, Luessenhop AJ: Long-term evaluation of decompressive surgery for degenerative lumbar stenosis. J Neurosurg 77:669, 1992

Carey TS et al: The outcomes and costs of care for acute low back pain among patients seen by primary care practitioners, chiropractors, and orthopedic surgeons. N Engl J Med 333:913, 1995

Clouston PD et al: The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. Ann Neurol 31:268, 1992

Darouiche RO et al: Bacterial spinal epidural abscess. Medicine 71:369, 1992

Deyo RA et al: How many days of bed rest for acute low back pain? A randomized clinical trial. N Engl J Med 315:1064, 1986

Elam KC et al: How emergency physicians approach low back pain: Choosing costly options. J Emerg Med 13:143, 1995

Frost H et al: Randomised controlled trial for evaluation of fitness programme for patients with chronic low back pain. BMJ 310:151, 1995

Heller JG: The syndromes of degenerative cervical disease. Orthop Clin North Am 23:381, 1992

Kori SH et al: Brachial plexus lesions in patients with cancer: 100 cases. Neurology 31:45, 1981

Malmivaara A et al: The treatment of acute low back pain – bed rest, exercises, or ordinary activity? N Engl J Med 332:351, 1995

Marston WA et al: Misdiagnosis of ruptured abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg 16:17, 1992

Martin RJ, Yuan HA: Neurosurgical care of spinal epidural, subdural, and intramedullary abscesses and arachnoiditis. Orthop Clin North Am 27:125, 1996

Pearson SD et al: Critical pathways as a strategy for improving care: Problems and potential. Ann Intern Med 123:941, 1995

Sturzenegger M et al: Presenting symptoms and signs after whiplash injury: The influence of accident mechanisms. Neurology 44:688, 1994

Tsairis P et al: Natural history of brachial plexus neuropathy: Report on 99 patients. Arch Neurol 27:109, 1972

SECȚIUNEA 2

MODIFICĂRI ALE TEMPERATURII CORPULUI

17

Jeffrey A. Gelfand, Charles A. Dinarello

FEBRA ȘI HIPERTERMIA

Febra este o creștere a temperaturii corporale depășind intervalul circadian normal, ca urmare a unei modificări în centrul termoreglării, localizat în hipotalamusul anterior. O temperatură corporală normală este menținută în mod obișnuit, în ciuda variațiilor mediului, prin capacitatea centrului termoreglării de a echilibra producția de căldură a țesuturilor (în special a mușchilor și a ficatului), cu pierderea de căldură. În cazul febrei, echilibrul este deplasat în sensul creșterii temperaturii centrale. *Hipertermia* este o creștere a temperaturii corporale peste pragul hipotalamic, datorată disipării insuficiente de căldură (de exemplu, în asociere cu exercițiul fizic, cu medicamentele ce inhibită transpirația sau cu un mediu foarte cald).

În timp ce temperatura „normală" la oameni se consideră a fi 37°C (98,6°F) pe baza observațiilor originale ale lui Wunderlich făcute în urmă cu mai mult de 120 de ani, temperatura orală medie globală a indivizilor sănătoși, cu vârsta cuprinsă între 18 și 40 de ani, este de fapt 36,8±0,4°C (98,2±0,7°F), cu o limită inferioară la 6 a.m. și o limită superioară între 4 și 6 p.m. Temperatura orală normală maximă la 6 a.m. este 37,2°C (98,9°F) și temperatura orală normală maximă la 4 p.m. este 37,7°C (99,9°F), ambele definind 99% din indivizii normali. Fiind date aceste criterii, *o temperatură măsurată dimineața, mai mare de 37,2°C (98,9°F) sau o temperatură măsurată după-amiaza, mai mare de 37,7°C (99,9°F) vor defini o febră*. Temperaturile rectale sunt în general mai mari cu 0,6°C (1°F). Temperaturile din esofagul inferior reflectă îndeaproape temperatura centrală. Temperatura unui eșantion recent recoltat de urină este apropiată de valorile rectale. Ritmul circadian normal de 24 de ore al temperaturii este asociat cu temperaturi variind caracteristic cu 0,5°C (0,9°F), și uneori chiar cu 1°C, între valoarea minimă de dimineața și cea maximă de după-amiaza. Acest aspect de minimă matinală și maximă spre seară este păstrat de obicei în bolile febrile, dar nu și în hipertermie. La femeile având menstruație, temperatura matinală este în general mai scăzută în cele 2 săptămâni care precedă ovulația, crescând cu aproximativ 0,6°C (1°F) la ovulație și rămânând la acest nivel până când apare menstra.

În plus, poate exista o variație sezonieră a temperaturii corpului. În sfârșit, factori fiziologici precum statusul postprandial, sarcina, modificări endocrine și vârsta pot influența temperaturile bazale.

PIROGENII Substanțele care produc febră sunt numite *pirogene* și pot fi fie exogene fie endogene. *Pirogenii exogeni* provin din afara gazdei, în timp ce pirogenii endogeni sunt produși de gazdă, în general ca răspuns la stimuli provocatori, care sunt de obicei declanșați de infecție sau inflamație. Majoritatea pirogenilor exogeni sunt microorganisme, produsele lor sau toxine. Cel mai bine cunoscut tip de pirogen exogen constă dintr-un grup heterogen de molecule care este comun tuturor bacteriilor gram-negative și care este denumit *endotoxină* (lipopolizaharid, LPZ). LPZ, care se găsește în membrana externă a tuturor bacteriilor gram-negative, cuprinde lipidul A și un miez polizaharidic, legate de un lanț lateral de polizaharid O, compus din unități repetitive de zaharuri care variază cu fiecare microorganism gram-negativ. Microorganismele gram-pozitive sunt, de asemenea, surse de pirogeni puternici. Aceștia includ acidul lipoteichoic, derivat din peretele celular, și peptidoglicani. Câteva exo- și enterotoxine produse de tulpini patologice de streptococi și stafilococi se comportă ca superantigeni bacterieni – activatori policlonali de limfocite T care se leagă mai degrabă de regiunea variabilă a receptorului celulei T decât de zona-buzunar care leagă antigeni a receptorului. Această cuplare duce la activarea multor tipuri de celule, rezultând eliberare de mediatori și lezare de țesuturi. Se crede că aceste toxine contribuie atât la șocul toxic stafilococic, cât și la cel streptococic. In vivo, o cantitate minimă de 1 ng de LPZ/kg este capabilă să producă febra la oameni; deși nu există date in vivo pentru oameni, constituenții peretelui celular al bacteriilor gram-pozitive necesită, în general, o cantitate de 2 până la 3 ori mai mare de material pentru a induce producția de pirogeni endogeni in vitro.

În general, pirogenii exogeni acționează în principal prin inducerea formării pirogenilor endogeni pe calea stimulării celulelor gazdei – de obicei monocite și macrofage. Cu toate acestea, distincția între pirogenii exogeni și cei endogeni este uneori neclară. De exemplu, LPZ poate acționa direct asupra celulelor endoteliale din creier pentru a genera febra, în timp ce mulți produși exogeni duc la eliberarea de pirogeni endogeni, astfel producând febră. Astfel de substanțe endogene includ complexe antigen-anticorp cu complementul, produși de scindare ai complementului, metaboliți ai hormonilor steroizi, acizi biliari și unele citokine.

Pirogenii endogeni sunt polipeptide produse de o varietate de celule ale gazdei, în special monocite/macrofage. Pirogenii endogeni, produși fie sistemic, fie local, pătrund în circulație și produc febră prin acțiune la nivelul centrului termoreglării din hipotalamus.

Inițial s-a crezut că există un singur pirogen endogen. Modelul experimental standard utilizează injectarea de supernatanți leucocitari sau seruri de la iepuri febrili la iepuri normali. Ulterior s-a descoperit că există doi pirogeni endogeni leucocitari: interleukina (IL) 1α și 1β. Aceste două interleukine au o greutate moleculară comună de aproximativ 17,5 kDa, au o secvență omoloagă de aminoacizi de doar 26% și se leagă de aceiași receptori. Inițial presupuse a fi produse doar de celulele fagocitare, IL-1α sau IL-1β sunt de asemenea produse și de celule endoteliale, limfocite B, celule „natural killer“, fibroblaști, celule musculare netede, keratinocite și celule gliale. Din cauza producției ubicuitare a acestora și a altor interleukine, a polipeptidelor inflamatoare derivate din celule și a peptidelor promotoare ale creșterii, un termen mai generic de *citokine* a fost adoptat cu referire la aceste substanțe. Citokinele sunt polipeptide reglatoare produse de o mare varietate de celule nucleate. În mod specific, citokinele sunt produse de monocite/macrofage, limfocite, celule endoteliale, hepatocite, celule epiteliale, keratinocite și fibroblaști, precum și de alte celule. Citokinele acționează în mod caracteristic local, declanșând efecte autocrine (autostimulante) sau paracrine (stimulare în vecinătate). Atunci când se găsesc în circulație, citokinele sunt de obicei prezente în concentrații de picograme pe mililitru.

Citokinele pirogene majore par a fi IL-1α, IL-1β, factorul de necroză tumorală α (TNFα), interferonul (IFN) α și IL-6. Când oricare dintre aceste citokine este administrată intravenos la oameni, în decurs de o oră apar frisoane și febră. IL-1α și 1β sunt cele mai pirogene, cu temperaturi de 39°C apărând ca răspuns la doze de 1 până la 10 ng/kg de masă corporală. Doze de 100 ng/kg au cauzat febre mai mari și rigiditate. TNFα produce frisoane și o temperatură de 39°C la doze ceva mai mari (50 până la 100 ng/kg). IL-6 este cea mai puțin pirogenă dintre aceste citokine, producând o temperatură de 39°C la 10 μg/kg. IFNα și IFNγ au fost administrați în principal pe cale subcutană; prin urmare frisoanele și febra se dezvoltă după 3 până la 4 ore. Pe baza criteriului cantitativ, interferonii sunt mai puțin potenți decât IL-1 sau TNFα și similari cu IL-6. Mai mult, s-au înregistrat scăderi ale gradului de febră la injecții repetate cu interferon. Studii pe șoareci modificați genetic au relevat că IL-1 și TNFα produc febră prin inducere de IL-6 în creier.

CONTROLUL HIPOTALAMIC AL TEMPERATURII Temperatura corpului este controlată de către hipotalamus. Neuronii, atât din hipotalamusul anterior preoptic, cât și din hipotalamusul posterior, primesc două tipuri de semnale – unul de la nervii periferici, care reprezintă receptorii pentru cald sau rece și celălalt de la temperatura sângelui care irigă zona. Aceste două semnale sunt integrate de centrul termoreglării din hipotalamus, în vederea menținerii temperaturii normale. Într-un mediu neutru, rata metabolică a oamenilor produce considerabil mai multă căldură decât este necesară pentru a menține temperatura centrală a corpului la 37°C. De aceea, hipotalamusul controlează temperatura prin mecanismele pierderii de căldură.

Grupuri de neuroni din hipotalamusul preoptic/anterior sunt irigați de o rețea vasculară bogată și permeabilă, cu o funcție limitată de barieră hematoencefalică. Rețeaua vasculară specializată este denumită *organum vasculosum laminae terminalis*. Este probabil ca celulele endoteliale ale acestei rețele să elibereze metaboliți ai acidului arahidonic, atunci când sunt expuse la citokinele pirogene endogene din circulație. Metaboliții acidului arahidonic – în principal prostaglandina E_2 (PGE_2) – probabil difuzează apoi în regiunea hipotalamică preoptică/anterioară și declanșează febra. Este de asemenea posibil ca PGE_2 sau alți produși ai acidului arahidonic să inducă un mesager secund precum AMP ciclic, care la rândul lui crește pragul de termoreglare. PGE_2 este cea mai puternică dintre derivatele acidului arahidonic care produc febră când este injectată direct în hipotalamus și se crede că mediază creșterea pragului de termoreglare. Cu noua „valoare de termostat“ mai ridicată, semnalele merg către diverși nervi eferenți, în special acele fibre simpatice care inervează vasele sanguine periferice, care la rândul lor inițiază vasoconstricția și contribuie la conservarea căldurii. Centrul termoreglării trimite de asemenea semnale cortexului cerebral, inițiind modificări comportamentale cum ar fi căutarea unui mediu cald, îmbrăcarea mai multor haine groase sau posturi speciale. Odată cu șuntarea circulației sanguine de la periferie și aceste modificări comportamentale, temperatura corpului crește de obicei cu 2 până la 3°C; dacă hipotalamusul cere mai multă căldură, se declanșează tremorul (contracție musculară involuntară) pentru a crește producția de căldură. Combinarea conservării de căldură cu producerea crescută a căldurii continuă până când temperatura sângelui care irigă neuronii din hipotalamusul anterior coincide cu noul „prag de reglaj“. În acel moment, hipotalamusul menține noua temperatură febrilă (Figura 17-1).

Pragul de reglaj hipotalamic coboară odată cu dispariția citokinelor pirogene stimulatoare sau cu inhibarea sintezei locale de prostaglandine de către inhibitori de ciclooxigenază, cum ar fi aspirina și ibuprofenul. Reducerea febrei cu acetaminofen implică metabolizarea medicamentului de către citocromii din creier și inhibarea ulterioară a ciclooxigenazei din creier de către metaboliți. Vasodilatația și transpirația disipează căldura din tegument prin radiație și conducție. Se pot declanșa modificări comportamentale, cum ar fi îndepărtarea hainelor groase sau mobilizarea de la pat. Există de asemenea substanțe endogene antipiretice. Acestea includ arginin-vasopresina, adrenocorticotropină, hormonul stimulator α-melanocitar și hormonul eliberator de corticotropină, fiecare din ei părând să modifice capacitatea pirogenilor endogeni de a stimula producția de prostaglandine.

Antagoniști specifici ai citokinelor și citokinele inhibitorii pot juca un rol în modularea febrei. Antagonistul receptorului IL-1 (IL-1Ra) este o proteină de 23 până la 25 kDa, proteină care blochează legarea IL-1 de receptorii săi. În timp ce IL-1Ra blochează efectele hipotensoare ale IL-1 și bacteriemiile gram-negativă și gram-pozitivă la animalele de experiență, la voluntarii umani nu a reușit să prevină febra apărută ca răspuns la doze mici intravenoase de LPZ. Concentrațiile molare de vârf ale IL-1Ra le pot depăși pe cele ale IL-1β de 100 de ori, dar aceste niveluri tind să fie atinse la o oră după vârful de concentrație al IL-1β și pot fi parte a procesului de vindecare.

Proteine endogene de legătură pentru TNFα rezultă prin clivarea domeniilor extracelulare ale celor doi receptori ai TNFα. Nivelurile circulante ale acestor două fragmente solubile ale receptorului TNFα (tip I și tip II) sunt mai mari decât nivelurile circulante ale TNFα. În plus, citokinele care inhibă producția pirogenilor majori IL-1 și TNFα includ factorul transformator de creștere β, IL-4 și IL-10. Există puține informații privind rolul acestor citokine în modularea răspunsului febril.

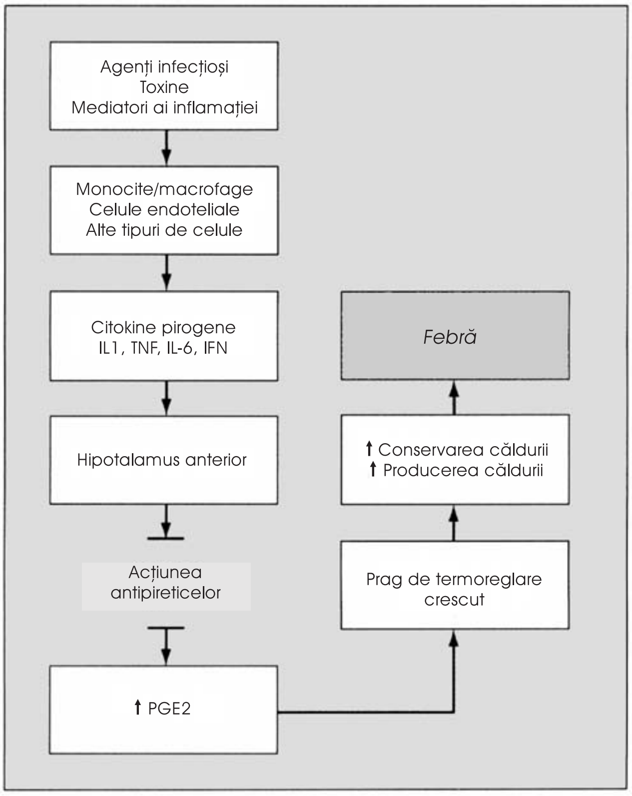


FIGURA 17-1 Cronologia evenimentelor necesare pentru apariția febrei.

ACTIVITĂȚILE BIOLOGICE ALE IL-1, TNFα ȘI IL-6 Este important să se facă distincția între rolurile fiziologice critice ale IL-1 și TNFα locale și nivelurile sanguine sistemice înalte ale acestor citokine, care sunt întâlnite frecvent în boli severe și cu risc vital. IL-1 și TNFα mediază migrarea și activarea locală a celulelor fagocitare, precum și eliberarea mediatorilor derivați din lipide ca PGE_2, tromboxan (Figura 17-1) și factorul activator plachetar. IL-1 induce sinteza IL-8, care la rândul ei este un factor chemotactic puternic pentru neutrofile și monocite. IL-8 stimulează eliberarea enzimelor din neutrofile, sporind suplimentar atacul gazdei asupra microbilor invadatori. Vasodilatația, inducerea de glicoproteine adezive, activarea limfocitelor T și B și intensificarea activității celulelor fagocitare sunt direct sau indirect mediate de aceste citokine pirogene. Răspunsul de fază acută este stimulat, ducând la modificări ale sintezei proteice din ficat. Nivelurile de albumină serică scad, iar producția de proteine de fază acută, incluzând antiproteaze, componente ale complementului, fibrinogen, ceruloplasmină, feritină și haptoglobină este crescută. Nivelurile proteinei C-reactive, care se leagă de celule afectate și necrotice, ca și de unele microorganisme, poate crește de 1000 de ori. Concentrațiile serice ale proteinei A de tip amiloid pot de asemenea crește marcat și aceasta poate fi depozitată în diverse organe, producând amiloidoză secundară. Scăderile nivelurilor serice de fier și zinc privează microbii invadatori de acești factori de creștere esențiali. Cu toate că IL-1 și TNFα pot produce aceste modificări hepatice, IL-6 este considerată a fi mediatorul primar al răspunsului de fază acută.

IL-1 și TNFα acționează sinergic pentru a media efectele inflamatorii locale și sistemice. Cantități din fiecare citokină care individual produc o inflamație minoră, în combinație produc hipotensiune refractară sau insuficiență multiplă de organe și sisteme. Supresia oricăreia dintre aceste două citokine poate avea un efect terapeutic semnificativ, prin blocarea acestei toxicități sinergice. Mai mult, activarea celulelor T și B indusă de IL-1 este mai puternică la 39°C decât la 37°C. Atât IL-1, cât și TNFα cresc pierderea de masă corporală medie și cauzează anorexie, contribuind la cașexia din stările febrile cronice. IL-1 și TNFα se găsesc în circulație doar pentru perioade scurte, dar cu toate acestea induc IL-6. Nivelurile de IL-6 se corelează mai bine cu gradul febrei și cu alte date patologice dintr-o varietate de boli infecțioase decât nivelurile de IL-1 sau TNFα, din cauza persistenței IL-6 în circulație. Totuși, dovezile că IL-6 este – asemeni IL-1 și TNFα – o citokină letală sunt minore sau absente.

DE CE FEBRA? Dintr-o perspectivă evoluționistă, fenomenul de febră a fost prezent de sute de milioane de ani. Peștii, amfibienii și reptilele fac febră. Când peștilor li se injectează endotoxină bacteriană sau bacterii gram-negative, ei își cresc temperatura corporală înotând spre ape mai calde. Când șopârlele sunt injectate cu bacterii sau pirogeni, generează febră stând la soare pentru a-și crește temperatura centrală la niveluri „febrile“. În multe situații, creșterea temperaturii corporale ameliorează supraviețuirea. Creșterea și virulența câtorva specii bacteriene este afectată la temperaturi înalte; astfel, terapia prin febră a fost utilizată de exemplu pentru a trata neurosifilisul, înainte de perioada introducerii antibioticelor. Pneumococii de tip III au o sensibilitate particulară la temperaturi mari și la 41°C cresc lent și se pot autoliza. Înhibarea febrei la iepurii infectați cu pneumococi de tip III crește rata mortalității. Valorile temperaturii din plaja febrilă par să crească activitatea fagocitică și bactericidă a neutrofilelor și efectele citotoxice ale limfocitelor. Astfel, probabil că febra crește capacitatea de a supraviețui unei infecții. Faptul că există o redundanță a pirogenilor (IL-1β, IL-1α, TNFα, IL-6, interferonii) sugerează că este benefic să se mențină un număr de căi de activare a acestui răspuns.

Cu toate acestea, febra implică numeroase „costuri“ ale gazdei, pe lângă disconfort. Pentru fiecare creștere cu 1°C a temperaturii corporale, apare o creștere a consumului de O_2

cu 13% și necesități calorice și lichidiene crescute. Necesitățile metabolice crescute pot afecta feții în cursul sarcinii, precum și pacienții cu afectare la limită a circulației cardiace sau cerebrale. IL-1 și TNFα accelerează catabolismul muscular, ducând la o scădere a greutății corporale și la o balanță azotată negativă. În esență, mușchiul scheletic este utilizat ca o sursă de energie, cu eliberarea de aminoacizi pentru gluconeogeneză și pentru sinteza de proteine de fază acută și formarea clonelor de celule imune. Febra reduce acuitatea psihică și poate produce delir sau stupoare. Copiii prezintă un risc crescut de a face crize convulsive în cursul febrei, mai ales dacă există un istoric de astfel de convulsii. Un singur episod de febră ≥37,8°C (100°F) în primul trimestru al sarcinii dublează riscul de apariție al defectelor tubului neural la făt.

SIMPTOME ASOCIATE FEBREI Conform așteptărilor, multe dintre simptomele asociate febrei, incluzând durerea dorsolombară, mialgiile generalizate, artralgiile, anorexia și somnolența, pot fi reproduse prin infuzii de citokine purificate. Aceste simptome pot fi ameliorate de către inhibitorii de ciclooxigenază. *Frisoanele*, o senzație de frig apărând în timpul majorității stărilor febrile, fac parte din răspunsul sistemului nervos central (SNC) la „pragul“ de termoreglare, care cere mai multă căldură. *Rigorul*, un frison profund, cu piloerecție („piele de găină“), asociat cu clănțănitul dinților și tremor sever este frecvent în infecțiile bacteriene, infecțiile cu rickettsii și cu protozoare și în gripă (dar nu și în alte infecții virale). Stările septice, infecțiile sistemice ca leptospiroza, bruceloza, febra prin mușcătură de șobolan, endocardita, malaria și starea septică intermitentă observată în abcese pot produce rigor, ca și limfoamele, leucemiile, carcinomul celular renal și hepatomul. Rigorul este, de asemenea, frecvent în febrele induse de medicamente. *Transpirația* apare prin activarea mecanismelor de pierdere a căldurii, prin tratament antipiretic, prin atingerea noului „plafon termic“, sau prin eliminarea stimulului febril. Administrarea intermitentă de antipiretice poate exagera oscilațiile temperaturii, astfel determinând senzație de frig, disconfort și epuizare. Reflexele hipotalamice declanșează transpirația, permițând disiparea rapidă a căldurii prin evaporare.

Modificările statusului mental și convulsiile sunt frecvente la cei foarte tineri și la cei foarte bătrâni și la pacienții cu demență, insuficiență hepatică și insuficiență renală cronică. Progresia de la iritabilitate la delir și la obnubilare francă dispare de obicei o dată cu cedarea febrei.

Convulsiile apar tipic la sugarii și la copiii febrili sub 5 ani, fiind frecvente în special la debutul unor boli febrile și la temperaturi mai înalte (> 40°C). Convulsiile febrile la copii nu sunt în mod obligatoriu un semn de boală cerebrală semnificativă, dar o afecțiune a SNC trebuie exclusă în aceste cazuri. De asemenea, febra poate precipita atacurile convulsive la pacienții epileptici adulți.

Abordarea pacientului

Anamneza Știința și arta medicinei se îmbină în diagnosticul unei boli febrile. În nici o altă situație clinică, o anamneză meticuloasă nu este mai importantă. Atenție extremă trebuie acordată cronologiei simptomelor în relație cu folosirea medicamentelor (incluzând medicamente ce au putut fi administrate fără prescripția medicului) sau tratamente cum ar fi procedurile chirurgicale sau stomatologice. Este necesară evaluarea exactă a naturii oricărui material protetic și/sau implant. O anamneză ocupațională atentă trebuie să includă expunerea la animale, gaze toxice, agenți infecțioși potențiali, posibili antigeni, sau contact cu alți indivizi febrili sau infectați acasă, la locul de muncă sau la școală. Un istoric al zonelor geografice în care pacientul a locuit și un istoric al călătoriilor trebuie să includă deplasările în timpul serviciului militar. Trebuie determinate obiceiuri neobișnuite, particularități ale dietei (precum carne crudă sau „în sânge“, pește crud, lapte sau brânzeturi nepasteurizate) sau contactul cu animale de casă, trebuind stabilite și practicile și orientarea sexuală, inclusiv precauțiile utilizate sau omise. Atenția trebuie îndreptată spre utilizarea de tutun, marijuana, droguri intravenoase sau alcool; traumatisme, mușcături de animale, mușcături de căpușă sau alte insecte, transfuzii anterioare, imunizări, alergii medicamentoase sau hipersensibilități. Un istoric familial atent trebuie să cuprindă date despre membri ai familiei care au contractat tuberculoză, alte boli febrile sau infecțioase, artrită sau boli de colagen, sau simptomatologie familială neobișnuită, cum ar fi surditate, urticarie, febră și poliserozite, dureri osoase sau anemie. Originea etnică poate fi esențială. De exemplu, negrii au un risc mai mare decât persoanele de alte rase de a prezenta hemoglobinopatii. Turcii, arabii, armenii și evreii au în special un risc mai mare de a avea febră familială mediteraneană.

Tipuri de febră Utilizarea largă a antipireticelor, glucocorticoizilor și antibioticelor poate modifica tipul febrei, astfel încât febra „clasică“ să nu mai fie observată. Cu toate acestea, unele tipuri sunt clinic utile. În timp ce variația circadiană a temperaturii este păstrată și accentuată în cele mai multe stări febrile, o inversare a acestei variații poate fi observată în febra tifoidă și în tuberculoza diseminată. Disocierea temperatură-puls (bradicardie relativă) este întâlnită în febra tifoidă, ca și în bruceloză, leptospiroză, unele stări febrile medicamentoase și multe stări febrile provocate. Bradicardia în prezența febrei poate semnifica, de asemenea, tulburări de conducere cardiacă, ca în cazul reumatismului articular acut, bolii Lyme, miocarditei virale sau abceselor inelelor valvulare ce pot complica endocardita bacteriană.

Febra poate fi susținută, intermitentă, remitentă sau recurentă. O febră *susținută* este cea în care creșterea de temperatură este persistentă, cu variații minime. În febra *intermitentă* există o exagerare a ritmului circadian normal; când această variație este extrem de accentuată, febra este denumită *hectică* sau *septică*. Tipurile intermitent, hectic și septic sunt frecvente în infecțiile profunde sau sistemice, în stări maligne și febre medicamentoase. Când febra hectică apare zilnic, se utilizează uneori termenul de *cotidiană*.

Febra *remitentă*, în care temperatura scade în fiecare zi, dar nu până la valori normale, este tipică tuberculozei, bolilor virale, multor infecții bacteriene și unor stări febrile neinfecțioase. La nou-născuți, bătrâni, pacienți cu insuficiență renală sau hepatică cronică, pacienți aflați în tratament cu glucocorticoizi sau cu șoc bacteriemic, *hipotermia* poate fi un semn infecție severă, aceste persoane nereușind să genereze febră.

În febra *recurentă*, episoadele febrile sunt separate de intervale de temperatură normală; când paroxismele apar în prima și a treia zi, febra se numește *terțiară*. *Plasmodium vivax* produce febră terțiară. Febra *cuaternară* este asociată cu paroxisme în prima și a patra zi și se întâlnește în infecții cu *Plasmodium malariae*. Alte stări febrile recurente apar în infecțiile cu *Borrelia* și în febra dată de mușcătura de șobolan, ambele fiind asociate cu perioade de febră, urmate de perioade afebrile de mai multe zile și apoi de reapariția zilelor febrile. Febra Pel-Ebstein, cu perioade febrile de 3-10 zile, urmate de perioade afebrile de 3-10 zile, este clasică pentru boala Hodgkin și alte limfoame. Alt tip de febră este cea din neutropenia ciclică, în care febra apare la fiecare 21 de zile și este însoțită de neutropenie.

Examen fizic Un examen fizic meticulos trebuie repetat la intervale regulate. Toate semnele vitale sunt relevante. Temperatura poate fi măsurată oral sau rectal, dar trebuie menținut același loc de măsurare. Temperatura axilară este cunoscută ca fiind înșelătoare, la fel ca și temperatura orală după ingestia de băuturi reci sau calde, fumat sau hiperventilație.

În unele cazuri, pacienții sunt examinați cu atenție în momentul evaluării inițiale, dar apoi accentul este deplasat spre datele de laborator și alte proceduri diagnostice. Trebuie

acordată o atenție particulară unei examinări fizice zilnice (uneori chiar mai frecvent), până când diagnosticul este cert și răspunsul anticipat a fost obținut. Trebuie acordată o atenție specială tegumentelor, ganglionilor limfatici, ochilor, paturilor unghiale, aparatului cardiovascular, toracelui, abdomenului, aparatului musculoscheletic și sistemului nervos. Examinarea rectală este obligatorie. Penisul, prostata, scrotul și testiculele trebuie examinate atent, iar prepuțul, dacă există, trebuie retractat. Examinarea pelvină trebuie să fie parte a oricărui examen fizic complet, în cazul femeilor.

Investigații de laborator Există puține semne și simptome în medicină care să ridice atâtea posibilități diagnostice ca febra. Dacă anamneza, circumstanțele epidemiologice sau examenul fizic sugerează mai mult decât o simplă infecție virală sau o faringită streptococică, sunt recomandate investigații de laborator. Ritmul și complexitatea testelor cerute vor fi influențate de evoluția afecțiunii, considerentele diagnostice și statusul imun al gazdei. Dacă semnele sunt focale sau dacă anamneza, datele epidemiologice și examenul clinic sugerează un anumit diagnostic, atunci investigațiile de laborator pot fi țintite. Dacă febra este nediferențiată, „plaja diagnostică" trebuie lărgită și este necesară urmărirea anumitor recomandări, prezentate în continuare.

Patologia clinică Bateria de teste trebuie să includă o numărătoare completă a elementelor figurate; o numărătoare diferențiată trebuie efectuată manual sau cu un instrument sensibil pentru identificarea eozinofilelor, formelor imature sau în bandă, granulațiilor toxice și corpilor Döhle, ultimii trei fiind sugestivi pentru infecții bacteriene. Neutropenia poate fi observată în unele infecții virale, în special infecția cu parvovirus B19; în reacții medicamentoase; în lupus eritematos sistemic (LES); în febră tifoidă; bruceloză; boli infiltrative ale măduvei osoase, incluzând limfoame, leucemii, tuberculoză și histoplasmoză. Limfocitoza poate fi întâlnită în febră tifoidă, bruceloză, tuberculoză și infecții virale. Limfocitele atipice sunt observate în multe boli virale, cuprinzând infecția cu virusul Epstein-Barr, citomegalovirusul, virusul imunodeficienței umane; febra denga; rubeolă; varicelă; pojar; hepatită virală. Această anomalie apare, de asemenea, în boala serului și toxoplasmoză. Monocitoza se întâlnește în febra tifoidă, tuberculoză, bruceloză și în limfoame. Eozinofilia se întâlnește în reacții de hipersensibilitate la medicamente, boala Hodgkin, insuficiență suprarenală, anumite infecții cu metazoare. Dacă afecțiunea febrilă pare a fi severă sau prelungită, frotiul trebuie examinat cu atenție și trebuie efectuată o viteză de sedimentare a hematiilor. Analiza urinei, cu examinarea sedimentului urinar este indicată. Este obligatoriu ca orice acumulare anormală de fluide (pleurală, peritoneală, articulară), chiar dacă a fost testată anterior, să fie reexaminată în prezența febrei nediagnosticate. Lichidul articular trebuie examinat în vederea prezenței cristalelor. Biopsia de măduvă osoasă (nu doar simplul aspirat) pentru analiza histopatologică (precum și pentru cultură) este indicată atunci când e posibilă o infiltrație medulară de către agenți patogeni sau celule tumorale. Materiile fecale trebuie inspectate pentru determinarea sângerărilor oculte; poate fi indicată și examinarea pentru evidențierea leucocitelor fecale, ouălor sau paraziților.

Biochimia Trebuie efectuate determinări ale nivelurilor electroliților, glucozei, ureei sanguine și creatininei. Testele funcționale hepatice sunt indicate de obicei când eforturile de identificare ale etiologiei febrei par să nu țină de implicarea unui alt organ. Teste biochimice adiționale (de exemplu, măsurarea creatin fosfokinazei) pot fi efectuate pe măsură ce investigațiile progresează.

Microbiologia Frotiurile și culturile realizate după recoltări din faringe, uretră, anus, cervix și vagin trebuie obținute în situații adecvate. Examenul sputei (colorație Gram, colorație pentru bacili acid-alcool rezistenți, culturi) este indicat pentru orice pacient cu febră și tuse. Hemoculturile și culturile din colecții lichidiene anormale sau urină sunt indicate atunci când se consideră că febra este rezultatul unei afecțiuni mai importante decât o simplă infecție virală. Este indicată analiza și cultura lichidului cefalorahidian, dacă se observă prezența meningismului, cefaleei severe sau a unei modificări a statusului psihic.

Radiologia O radiografie toracică face parte de obicei din evaluarea de rutină a oricărei boli febrile semnificative.

Rezultatul eforturilor diagnostice În majoritatea cazurilor de febră, fie pacientul are o remisiune spontană, fie anamneza, examenul fizic și testele inițiale de laborator conduc la diagnostic. În primul caz se consideră de obicei că o infecție virală a fost cauza febrei. Atunci când febra continuă pentru 2 sau 3 săptămâni, perioadă în care examenele fizice repetate și testele de laborator sunt echivoce, pacientului i se pune diagnosticul provizoriu de febră de origine neprecizată (vezi capitolul 125).

Rx TRATAMENT

Când se tratează febra Este îngrijorător cât de frecvent în spitale se apelează la prescripții „de rutină", „obișnuite" pentru antipiretice (cum ar fi acetaminofen), în cazul unei temperaturi ce depășește un nivel arbitrar; se întâlnesc, de asemenea, frecvent, pacienți conștienți, alerți, dar cu disconfort accentuat și cu frisoane puternice. Astfel de terapii au indicațiile lor adecvate, dar sunt frecvent utilizate fără un raționament terapeutic. Prima decizie ce trebuie luată este aceea de a stabili dacă o temperatură ridicată este *febră* sau *hipertermie*.

Hipertermia este o creștere a temperaturii centrale, *fără creșterea pragului de reglare hipotalamică*. Hipotermia este datorată cel mai frecvent disipării inadecvate a căldurii, deși mult mai rar cauza primară este producția excesivă de căldură, cu o disipare inadecvată pentru a o compensa. Diferitele sindroame de hipertermie, pentru diferențierea de adevărata creștere a pragului de reglare hipotalamic, sau de febră, sunt incluse în Tabelul 17-1.

Atacul de căldură, cauzat de insuficiența termoreglării, în asociere cu un mediu înconjurător cald, poate fi constatat în efort sau fără efort. *Atacul de căldură de efort* apare la indivizii tineri, care fac eforturi la temperaturi ambiante și/sau la umidități care sunt mai mari decât cele normale. Chiar la indivizii normali, deshidratarea sau folosirea medicamentelor obișnuite (de exemplu, antihistaminice în exces cu efecte secundare anticolinergice) pot ajuta la precipitarea atacului de căldură de efort.

Atacul de căldură clasic în lipsa efortului apare tipic la indivizii în vârstă, în special în timpul valurilor de căldură. De exemplu, în Chicago, în iulie 1995, un număr total de 465 de morți a fost cu certitudine legat de căldură. Persoanele vârstnice, cele țintuite la pat, cele ce iau medicamente anticolinergice, antiparkinsoniene sau diuretice și indivizii cu o ventilație deficitară sau cei din mediile cu aer condiționat sunt cei mai susceptibili.

Hipertermia indusă de medicamente a devenit din ce în ce mai obișnuită ca rezultat al folosirii crescute a medicamentelor psihotrope prescrise sau a celor ilegale. Hipertermia indusă de medicamente poate fi cauzată de inhibitorii de monoaminooxidază, antidepresivele triciclice, de amfetamine și de folosirea în afara legii a fenciclidinei, acidului lisergic dietilamidic (LSD), sau a cocainei.

Hipertermia malignă este o anomalie moștenită a reticulului sarcoplasmic din mușchiul scheletic, care duce la o creștere rapidă a nivelurilor calciului intracelular, ca răspuns la halotan și alte anestezice inhalatorii sau la succinilcolină. Temperatura ridicată, metabolismul muscular crescut, rigiditatea, rabdomioliza, acidoza și instabilitatea cardiovasculară apar rapid. Încetarea anesteziei și administrarea de dantrolen sodic sunt terapiile cu indicație imediată. *Sindromul neuroleptic malign*

poate apărea la administrarea de fenotiazine și alte medicamente, cum ar fi haloperidol, și se caracterizează prin rigiditate musculară, disfuncție autonomă și hipertemie. Această tulburare pare să se datoreze inhibiției receptorilor centrali dopaminergici din hipotalamus, ducând la creșterea producerii de căldură și la scăderea disipării de căldură. Tireotoxicoza și feocromocitomul pot, de asemenea, determina creșterea termogenezei.

O temperatură centrală crescută la un pacient cu risc de hipertermie (datorată expunerii în mediu sau tratamentului cu medicamente anticolinergice sau neuroleptice, antidepresive triciclice, succinilcolină sau halotan), împreună cu semne clinice adecvate (tegumente uscate, halucinații, delir, dilatație pupilară, rigiditate musculară și/sau creșteri ale nivelurilor de creatin fosfokinază) este caracteristică pentru hipertermie. Încercarea de a coborâ pragul de reglare deja normal al hipotalamusului are o eficiență mică. Răcirea fizică prin udare, frecții, pături umede și reci și chiar băi de gheață trebuie realizată imediat, împreună cu administrarea de agenți farmacologici adecvați (cum ar fi dantrolen în cazul hipertermiei maligne sau a sindromului neuroleptic malign sau fiziostigmină pentru supradozele de antidepresive triciclice). Dacă răcirea prin mijloace externe este insuficientă, răcirea internă poate fi obținută prin lavaj gastric sau peritoneal cu soluții saline cu gheață. În circumstanțe extreme, se poate face hemodializă sau chiar bypass cardiopulmonar, cu răcirea sângelui.

Hipertermia malignă trebuie tratată imediat cu dantrolen intravenos. Doza recomandată de dantrolen este de 1 până la 2,5 mg/kg greutate corporală, administrată intravenos la fiecare 6 h, pentru cel puțin 24 până la 48 h – până când se poate administra dantrolen oral, dacă este necesar. Procainamida trebuie, de asemenea, administrată pacienților cu hipertermie malignă, din cauza probabilității apariției fibrilației ventriculare în acest sindrom. Dantrolenul la doze similare este indicat în sindromul neuroleptic malign și hipertermia indusă medicamentos și poate fi chiar folositor în hipertermia din tireotoxicoză. Sindromul neuroleptic malign poate, de asemenea, fi tratat cu bromocriptină, levodopa, amantadină sau nifedipină, sau prin inducerea unei paralizii musculare cu curara sau pancuroniu.

În *hiperpirexie* (temperatură $\geq 41°C$), tratamentul cu antipiretice este clar indicat și răcirea fizică în timpul restabilirii pragului de reglaj hipotalamic prin antipiretice va accelera procesul. Antipireticele suprimă, de asemenea, și simptomele constituționale care însoțesc febra (mialgii, frisoane, cefalee). Cu toate acestea, pentru febra mică sau moderată, există puține date care să arate că este dăunătoare sau că terapia antipiretică este benefică, cu excepțiile menționate anterior ale copiilor cu crize convulsive febrile, femeilor gravide și pacienților cu funcție cardiacă, pulmonară sau cerebrală alterată. Temperatura este de multe ori scăzută inutil și prescripțiile antipiretice „de rutină“ pot masca informațiile clinice importante obținute din urmărirea variației crescătoare și descrescătoare a curbei febrile a pacientului. Medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) și glucocorticoizii pot masca caracterele inflamatorii ale unei infecții localizate, împiedicând astfel detectarea ei și chiar provocând diseminarea. În plus, medicamentele însele pot da reacții adverse. Administrarea aspirinei trebuie evitată la copiii cu infecții virale, datorită posibilității apariției sindromului Reye, care apare în asociere cu gripa, varicela și, uneori, cu infecțiile enterovirale. Efectele antiplachetare și chiar antifagocitice ale aspirinei au dus la o utilizare pe scară largă a acetaminofenului. Acetaminofenul este un inhibitor slab de ciclooxigenază la nivelul țesuturilor periferice și din această cauză nu are acțiune antiinflamatorie; la nivelul SNC, acetaminofenul prin oxidare este convertit într-un inhibitor activ de ciclooxigenază – transformare care explică efectul antipiretic. Ibuprofenul pare a fi sigur la copii, realizând o reducere mai mare și de mai lungă durată a temperaturii decât acetaminofenul, la doze similare. Ibuprofenul nu prezintă riscul de a produce sindrom Reye, dar riscul unei infecții bacteriene rămâne. Alte AINS, în special indometacinul și naproxenul, sunt de asemenea antipiretice utile.

Tabelul 17-1

Cauzele sindroamelor de hipertermie

Atacul de căldură
- De efort: exercițiu în căldură și/sau umiditate mai mare decât normal
- Fără efort: anticolinergice, inclusiv antihistaminice; droguri antiparkinsoniene; diuretice; fenotiazine

Hipertermia indusă de medicamente
- Amfetamine; inhibitori de monoaminooxidază; cocaină; fenciclidină; antidepresive triciclice; LSD

Sindromul neuroleptic malign
- Fenotiazine; butirofenone, inclusiv haloperidol și bromperidol; fluoxetin; loxapin; dibenzodiazepine triciclice; metoclopramid; domperidon; tiotixen; molindon

Hipertermia malignă
- Anestezice inhalatorii; succinilcolină

Endocrinopatie
- Tireotoxicoză
- Feocromocitom

SURSA: după F.J. Curley, R.S. Irwin

Glucocorticoizii sunt antipiretice puternice. Ei inhibă sinteza PGE_2 prin inhibarea fosfolipazei A_2 și blochează atât transcripția ARNm pentru IL-1 și TNFα, cât și translația acestor citokine. Efectele imunosupresive și antifagocitice puternice ale glucocorticoizilor limitează utilizarea acestora ca antipiretice în stările febrile în care inflamația este principalul factor patogenic – cum ar fi în meningita bacteriană, pericardita tuberculoasă și vasculitele. Frisoanele severe care însoțesc unele stări febrile pot fi tratate cu meperidină, sulfat de morfină, proclorperazină sau clorpromazină. Aceste două clase de agenți, combinate, au un efect aditiv supresor asupra frisoanelor; cu toate acestea, este necesară precauție pentru a evita hipotensiunea la administrarea izolată sau asociată a lor.

Terapia specifică Avantajele și dezavantajele terapiei antipiretice au fost discutate mai devreme în acest capitol. O terapie mai specifică se bazează pe diagnosticul diferențial în cazul unui anumit pacient, inclusiv pe probabilitățile relative ale sindroamelor amenințătoare de viață, ale riscului de a nu trata și ale riscului tratamentului în sine. Considerația principală în determinarea necesității tratamentului este reprezentată de starea septică de diferite etiologii.

Starea septică se definește ca dovada unei infecții cu un răspuns sistemic. *Sindromul septic* se referă la un răspuns sistemic suficient pentru a produce disfuncția unui organ, iar *șocul septic* este sindromul septic asociat cu hipotensiune. La un adult non-imunocompromis cu stare septică, infecția cu bacterii gram-pozitive, infecția cu o tulpină gram-negativă și infecția meningococică, pot fi „acoperite“ de o varietate de combinații antibiotice, incluzând imipenem, ticarcilină/clavulanat sau cefalofalosporină de generația a III-a. Suspiciunea implicării unei tulpini de *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină duce la suplimentarea tratamentului cu vancomicină. Dacă pacientul a avut o splenectomie, este indicată terapia cu ampicilină/sulbactam, ceftriaxonă, cefotaxim sau cefuroxim. Suspiciunea de *Legionella* duce la adăugarea eritromicinei (posibil cu rifampicină) sau, alternativ, a claritromicinei sau azitromicinei. În anumite contexte, trebuie suspicionată prezența rickettsiei și atunci se indică administrarea fie a doxicilinei, fie a cloramfenicolului. Dacă este prezent șocul septic fără o cauză evidentă, diagnosticul diferențial trebuie să includă meningococemia, sindroamele

de șoc toxic cu stafilococ sau streptococ și o bacteriemie gram-negativă (rar). O combinație de penicilină în doză mare și peniciline sintetice penicilinazo-rezistente (nafcilină, oxacilină) ar putea acoperi acești coci. În cazurile de șoc toxic streptococic, trebuie avută în vedere clindamicina și fasciotomia precoce a oricărei leziuni de țesut moale suspecte; în șocul toxic stafilococic trebuie căutate tampoanele sau rănile. Bacteriemia gram-negativă poate fi tratată numai cu o cefalosporină de generația a III-a. Ticarcilina/clavulanat sau piperacilină/tazobactam reprezintă o alternativă. Dacă se suspicionează, un sindrom tifoidic, atunci este indicată terapia cu o fluorochinolonă ca ciprofloxacin sau ofloxacin. Dacă se suspectează o leptospiroză, se va utiliza penicilina intravenoasă. Pesta este luată în considerare în zonele geografice corespunzătoare; tratamentul cu un aminoglicozid sau cu cloramfenicol este indicat în această situație. Endocardita suspectată trebuie tratată cu o combinație de penicilină, oxacilină/nafcilină sau vancomicină și gentamicină, în funcție de tipul pacientului și de etiologia suspectată a infecției. La cei care folosesc droguri intravenoase trebuie luată în considerare, de asemenea, prezența *S. aureus* meticilin-sensibil sau rezistent, precum și a bacililor gram-negativi.

Un pacient febril cu cefalee, mialgie, tuse, durere abdominală, greață sau vărsături care dezvoltă infiltrate interstițiale și/sau disfuncție respiratorie poate fi infectat cu hantavirus. O dozare controlată a ribavirinei intravenoase, făcută în China, în forma coreeană a bolii, sugerează beneficiul de pe urma terapiei.

Trebuie, de asemenea, luate în considerare afecțiunile febrile acute, în care prevenirea afectării tisulare impune intervenție terapeutică imediată cu alți agenți decât cei antiinfecțioși. Exemplele includ aspirina pentru febra reumatismului acut, gama globuline intravenoase pentru sindromul Kawasaki și glucocorticoizi și/sau ciclofosfamidă pentru diferite forme de vasculite acute.

În cele din urmă, sarcina medicului în raport cu aceste posibilități diagnostice și terapeutice diverse este de a extrage din datele dobândite prin luarea meticuloasă a anamnezei, a examenului fizic și a studiilor de laborator; de a limita posibilitățile și de a face o estimare beneficiu-risc cu privire la terapia empirică. În „arta" medicală, această îndemânare este cunoscută drept „raționament". Nu există nici o formulă pentru acest tip de raționament în nici o carte.

BIBLIOGRAFIE

Atkins E: Fever: Historical aspects, in *Interleukin-1, Inflammation, and Disease,* R Bomford, B Henderson (eds). New York, Elsevier Science Publishers, 1989, pp 3-15

Cannon JG et al: Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. J Infect Dis 161:79, 1990

Centers For Disease Control And Prevention: Heat-related mortality–Chicago. MMWR 44:577, 1995

Curley FJ, Irwin RS: Disorders of temperature control. Hyperthermia, in *Intensive Care Medicine*, 3d ed, JM Rippe et al (eds). Boston, Little, Brown, 1996, pp 859-873

Dinarello CA: Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. Blood 77: 1627, 1991

Dinarello CA: Pathogenesis of fever, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3d ed, GL Mandell et al (eds). New York, Wiley, 1990, pp 462-467

Dinarello CA et al: New concepts on the pathogenesis of fever. Rev Infect Dis 10:168, 1988

Hecker RB et al: Bayesian analysis of noninvasive versus oral temperature measurements to determine hypothermia in postoperative patients. South Med J 89:71, 1996

Mackowiak PA et al: A critical appraisal of 98.6° F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. JAMA 268:1578, 1992

Mackowiak PA: Carl Reinhold August Wunderlich and the evolution of clinical thermometry. Clin Infect Dis 18:458, 1994

Mileno MD et al: Coagulation of whole blood stimulates interleukin-1b gene expression. J Infect Dis 172:308, 1995

Milunsky A et al: Maternal heat exposure and neural tube defects. JAMA 268:882, 1992

Steinmetz HT et al: Increase in interleukin-6 serum level preceding fever in granulocytopenia and correlation with death from sepsis. J Infect Dis 171:225, 1995

18

Elaine T. Kaye, Kenneth M. Kaye

FEBRA ȘI RASH-UL

Pacientul cu boală acută cu febră și rash reprezintă adeseori o provocare diagnostică pentru medici. Apariția distinctă a unei erupții în concordanță cu un sindrom clinic poate facilita o diagnosticare promptă și instituirea unei terapii salvatoare sau a unor intervenții pentru controlul infecțiilor.

Abordarea pacientului

O anamneză amănunțită a pacienților cu febră și rash include următoarele informații importante: statusul imun, medicamentele luate în cursul lunii precedente, istoricul detaliat al călătoriilor, starea de imunizare, contactul cu animale de casă sau cu alte animale, mușcături de animale sau artropode în antecedente, existența anomaliilor cardiace, prezența materialelor protetice, contactul recent cu indivizi bolnavi, și expunerea la boli cu transmitere sexuală. Anamneza trebuie să includă, de asemenea, locul de debut al rash-ului, direcția lui și viteza de răspândire.

O examinare fizică minuțioasă acordă atenție sporită rash-ului, cu evaluarea și definirea precisă a trăsăturilor lui caracteristice. Întâi, este decisiv să se determine *tipul* leziunilor care formează erupția. *Maculele* sunt leziuni netede, definite ca o zonă de culoare modificată (adică, un eritem dispărând la vitropresiune). *Papulele* sunt leziuni reliefate, solide, cu diametru < 5 mm, *plăcile* sunt leziuni > 5 mm în diametru, cu o suprafață netedă, în platou, iar *nodulii* sunt leziuni > 5 mm în diametru, cu o configurație mai rotundă. *Plăcile* (urticaria, „blânda") sunt leziuni de tip papule roz-pal și pot apărea rotunde (ca un inel), pe măsură ce se măresc; plăcile clasice (nevasculare) sunt tranzitorii, persistând doar 24-48h în orice zonă ar apărea. *Veziculele* (< 5 mm) și *bulele* (> 5 mm) sunt leziuni circumscrise, reliefate, ce conțin lichid. *Pustulele* sunt leziuni reliefate conținând exudat purulent; infecțiile veziculare precum varicela sau herpes-ul simplex pot evolua spre pustule. *Purpura nepalpabilă* este o leziune netedă, care este datorată sângerării din interiorul tegumentului; dacă diametrul este de < 3 mm, leziunile purpurice sunt denumite *peteșii*; dacă diametrul este > 3 mm, ele sunt denumite *echimoze*. *Purpura palpabilă* este o leziune reliefată, care se datorează inflamației peretelui vascular (vasculită) cu hemoragie ulterioară.

Alte trăsături caracteristice ale rash-urilor includ *forma* lor (respectiv, inelară sau în țintă), *dispunerea* leziunilor și *distribuția* lor (respectiv, central sau periferic). → ***Pentru discuții suplimentare, vezi capitolele 54 și 57***.

CLASIFICAREA RASH-URILOR Acest capitol trece în revistă rash-urile care reflectă boli sistemice, dar nu include erupțiile tegumentare localizate (de ex., celulita, impetigo), care pot fi de asemenea asociate cu febră (vezi capitolul 133). Rash-urile sunt clasificate aici pe baza morfologiei și distribuției leziunilor. În scopuri practice, acest sistem de clasificare se bazează pe aspectele clinice ale celor mai tipice boli. Cu toate acestea, morfologia poate varia pe măsură ce rash-urile evoluează și aspectul bolilor cu rash-uri este supus multor modificări (vezi capitolul 57). De exemplu, rash-ul peteșial clasic al febrei pătate a Munților Stâncoși (FPMS) poate fi format inițial din macule eritematoase dispărând la vitropresiune,

pe mâini și picioare; în timp, rash-ul asociat cu FPMS poate să nu predomine acral, sau poate să nu apară deloc.

Bolile febrile cu rash pot fi clasificate după tipul erupției: maculopapular distribuită central, eritematoasă descuamativă confluentă, veziculobuloasă, urticariană, nodulară și purpurică distribuite periferic (tabelul 18-1). Pentru o cunoaștere mai detaliată a fiecărei boli asociate cu un rash, cititorul va consulta capitolul care abordează acea boală specifică. (Capitolele de referință sunt citate în text și înscrise în tabelul 18-1).

Erupțiile maculopapulare distribuite central Rash-urile distribuite central, în care leziunile apar în primul rând pe trunchi, sunt cele mai obișnuite tipuri de erupție. Rash-ul din *pojar* (rujeola) începe la linia de demarcație a părului după 2-3 zile de boală și se extinde inferior pe tot corpul, evitând palmele și plantele (vezi capitolul 196). Inițial apar leziuni discrete eritematoase, care devin confluente pe măsură ce rash-ul se extinde. Petele lui Koplik (leziuni albe sau albăstrui de 1-2 mm cu un halou eritematos ce apar pe mucoasa bucală) sunt patognomonice pentru pojar și sunt în general observate în timpul primelor 2 zile de simptome. Ele nu trebuie confundate cu petele lui Fordyce (glande sebacee ectopice), care nu au halouri eritematoase și se găsesc în cavitățile bucale ale indivizilor sănătoși. Petele lui Koplik pot fi acoperite parțial de exantemul din pojar.

Rubeola se extinde inferior de la linia de demarcație a părului; totuși, spre deosebire de pojar, rash-ul rubeolei tinde să dispară din zonele afectate inițial pe măsură ce migrează și poate fi pruriginos (vezi capitolul 197). Petele Forchheimer (peteșii palatine) pot apărea, dar sunt nespecifice, deoarece ele pot apărea și în mononucleoză (capitolul 186) și în scarlatină (capitolul 143). Adenopatia retroauriculară și suboccipitală și artrita apar frecvent la adulții cu rubeola. Contactul femeilor gravide cu indivizii bolnavi trebuie evitat, întrucât rubeola determină malformații congenitale severe. Numeroase tulpini de enterovirusuri (capitolul 195), în principal echovirusuri și coxsackievirusuri, determină sindroame nespecifice cu febră și erupții, care pot mima rubeola și pojarul. Atât mononucleoza infecțioasă, cauzată de virusul Epstein-Barr, cât și infecția primară cu virusul imunodeficienței umane (HIV; capitolul 308) pot prezenta, de asemenea, faringită, limfadenopatie, și un exantem nespecific maculopapular.

Rash-ul din *eritemul infecțios* (boala a cincea), care este determinat de parvovirusul uman B19, afectează în primul rând copiii în vârstă de 3 până la 12 ani; el apare după rezoluția febrei ca un eritem decolorabil strălucitor pe obraji („obraji pălmuiți”), cu paloare periorală (capitolul 189). Un rash mai difuz (adesea pruriginos) apare în ziua următoare pe trunchi și extremități și apoi se transformă rapid într-o erupție reticulară dantelată, care se poate mări sau se poate micșora (în special cu variația temperaturii) mai mult de 3 săptămâni. Adulții cu boala a cincea au frecvent artrită; hidropsul fetal poate apărea în asociere cu această condiție la femeile gravide.

Exantemul subit (roseola) este foarte frecvent printre copiii cu vârste sub 3 ani (capitolul 187). Ca în eritemul infecțios, rash-ul apare de obicei după ce febra a scăzut. El constă din macule roz-trandafirii de 2-3 mm și din papule care rar fuzionează, apărând inițial pe trunchi și uneori pe extremități (ocolind fața) și care se decolorează în 2 zile.

Deși reacțiile la medicamente au multe manifestări, inclusiv urticarie, *erupțiile* exantematoase *induse medicamentos* (capitolul 56) sunt foarte frecvente și deseori dificil de diferențiat de exantemele virale. Erupțiile provocate de medicamente sunt de obicei mai intens eritematoase și pruriginoase decât exantemele virale, dar nu ne putem baza pe această diferențiere. O anamneză menționând medicații noi și absența prostrației poate ajuta la distingerea rash-ului medicamentos de o erupție de o altă etiologie. Rash-ul poate persista până la 2 săptămâni după ce administrarea agentului cauzator este întreruptă. Anumite populații sunt mai predispuse la dezvoltarea rash-urilor medicamentoase decât altele. Dintre pacienții infectați cu HIV, 50 până la 60% dezvoltă un rash ca răspuns la medicamentele cu sulf; 50 până la 100% din pacienții cu mononucleoză cauzată de virusul Epstein-Barr dezvoltă rash la administrarea ampicilinei.

Bolile cauzate de rickettsii (capitolul 179) trebuie luate în considerare la evaluarea indivizilor cu erupții maculopapulare distribuite central. Contextul obișnuit pentru *tifosul epidemic* este o zonă de război sau de dezastru natural, în care oamenii sunt expuși păduchilor. Un diagnostic de tifos recurent trebuie luat în considerare la emigranții europeni din Statele Unite. Totuși o formă indigenă de tifos, presupusă a fi transmisă de veverițele zburătoare, a fost raportată în partea de sud-est a Statelor Unite. *Tifosul endemic* sau *leptospiroza* (cauzată de o spirochetă; vezi capitolul 176) poate fi întâlnit în mediile urbane, unde rozătoarele se înmulțesc. În afara Statelor Unite, alte boli rickettsiale determină sindromul febrei pătate, care trebuie luat în considerare la cei care locuiesc sau călătoresc în zonele endemice. În mod similar, *febra tifoidă*, o boală nerickettsială cauzată de *Salmonella typhi* (capitolul 158), este de obicei contractată în timpul călătoriilor în afara Statelor Unite.

Unele erupții maculopapulare distribuite central au caracteristici distinctive. Eritemul cronic migrator (ECM), rash-ul din boala Lyme (capitolul 178), se manifestă tipic ca plăci inelare singulare sau multiple. Leziunile netratate de ECM de obicei dispar într-o lună, dar pot persista mai mult de un an. *Eritemul marginat*, rash-ul reumatismului articular acut (capitolul 236), are o evoluție distinctivă cu mărirea și mutarea leziunilor inelare tranzitorii.

Bolile vasculare de colagen pot determina febră și rash. Pacienții cu *lupus eritematos sistemic* (capitolul 312) dezvoltă în mod tipic o erupție eritematoasă, bine conturată cu o distribuție în fluture pe obraji (rash malar), precum și multe alte manifestări tegumentare. *Boala Still* (capitolul 326) se manifestă ca un rash trecător de culoare roz-portocalie pe torace, care coincide cu vârfurile febrile.

Erupțiile periferice Aceste rash-uri seamănă prin aceea că sunt mai proeminente la periferie sau încep în zonele periferice (acrale) înainte de a se extinde centripet. Diagnosticul și terapia precoce sunt esențiale în FPMS (capitolul 179), din cauza prognosticului grav ce survine în lipsa tratamentului. Leziunile evoluează de la maculare la peteșiale, încep de la încheieturile mâinilor și ale gleznelor, se extind centripet și apar pe palme și plante doar mai târziu în cursul bolii. Rash-ul din *sifilisul secundar* (capitolul 174), care poate fi difuz dar este proeminent pe palme și plante, trebuie luat în considerare ca diagnostic diferențial cu pitiriazis-ul rozat, în special la pacienții activi sexual. *Pojarul atipic* (capitolul 196) este observat la indivizii cu pojar, care au primit vaccinul cu virus mort între 1963 și 1967 în Statele Unite și care nu au fost ulterior protejați cu vaccinul viu. *Boala mână-picior-și-gură* (capitolul 195) se distinge prin vezicule fragile distribuite periferic și în gură; accesele apar frecvent familial. Leziunile clasice în țintă ale *eritemului multiform* apar simetric pe coate, genunchi, palme și plante. În cazuri relativ severe, aceste leziuni se pot extinde difuz și pot implica suprafețele mucoase. Leziunile pot apărea pe mâini și picioare în *endocardită* (capitolul 126).

Eritemele descuamative confluente Aceste erupții constau din eritem difuz, frecvent urmat de descuamare. Erupțiile cauzate de *Streptoccocus* grup A sau de *Staphylococcus aureus* sunt mediate de toxine. Anumite trăsături ale bolii pot fi sugestive pentru diagnostic. *Scarlatina* (capitolul 143) de obicei urmează faringitei; pacienții au fața roșie, limba zmeurie și peteșii accentuate în plicile corpului (liniile Pastia). *Boala Kawasaki* (capitolele 57 și 319) se prezintă în populația pediatrică cu fisuri ale limbii, limbă zmeurie, conjunctivită, adenopatie și uneori anomalii cardiace. *Sindromul de șoc toxic streptococic*

Tabelul 18-1

Boli asociate cu febră și rash

Boala	Etiologia	Descrierea	Grupul afectat / Factorii epidemiologici	Sindromul clinic	Capitolul de referință
ERUPȚII MACULOPAPULARE DISTRIBUITE CENTRAL					
Pojarul (rujeola, prima boală)	Paramixovirus	Leziuni discrete, care devin confluente pe măsură ce rash-ul se extinde de la linia de demarcație a părului în jos, ocolind palmele și plantele; durează ≥ 3 zile; pete Koplik	Indivizi neimunizați	Tuse, conjunctivită, coriză, prostație severă	196
Pojarul nemțesc (rubeola, a treia boală)	Togavirus	Se extinde de a linia de demarcație a părului în jos, dispărând pe măsură ce se extinde; petele Forchheimer	Indivizi neimunizați	Adenopatie, artrită	197
Eritemul infecțios (boala a cincea)	Parvovirusul uman B19	Aspect de „obraz pălmuit" roșu strălucitor, urmat de rash reticular dantelat, care apare și dispare timp de trei săptămâni	Foarte frecvent la copiii cu vârste cuprinse între 3 – 12 ani; apare iarna și primăvara	Febră ușoară; artrită la adulți	189
Exantemul subit (roseola, boala a șasea)	Herpesvirusul uman 6	Erupție maculopapulară difuză (ocolind fața); rezoluție în 2 zile	De obicei afectează copii cu vârste < 3 ani	Rash-ul urmează rezoluției febrei; asemănător cu exantemul Boston (echovirusul 16)	187
Infecția HIV primară	HIV	Macule și papule difuze nespecifice; pot fi de tip urticarian; ulcere palatine în unele cazuri	Indivizi recent infectați cu HIV	Faringită, adenopatie, artragii	308
Mononucleoza infecțioasă	Virusul Epstein-Barr	Erupție maculopapulară difuză (în 10 – 15% din cazuri; în 90% dacă se administrează ampicilină); urticarie în unele cazuri; edem periorbital (50%); peteșii palatine (25%)	Adolescenți, adulți tineri	Hepatosplenomegalie, faringită, limfadenopatie cervicală, limfocitoză atipică, anticorpi heterofili	186
Alte exanteme virale	Echovirusurile 2, 4, 9, 11, 16, 19 și 25; coxsackievirusurile A9, B1 și B5	Erupții tegumentare imitând rubeola sau pojarul	Afectează copiii mai frecvent decât adulții	Sindroame virale nespecifice	195
Erupție exantematoasă indusă medicamentos	Medicamente (antibiotice, anticonvulsivante, diuretice, etc)	Macule și papule intens pruriginoase, roșii-strălucitoare, simetrice pe trunchi și extremități; pot deveni confluente	Apar la 2 – 3 zile după expunere, la persoanele sensibilizate anterior; altfel, după 2 – 3 săptămâni (dar pot apărea oricând, chiar după ce medicamentul este întrerupt)	Date variabile: febră și eozinofilie	56
Tifosul epidemic	*Rickettsia prowazekii*	Erupție maculopapulară ocolind de obicei fața, palmele și plantele; evoluează de la macule decolorabile la erupția confluentă cu peteșii; rash trecător în tifosul recurent (boala Brill-Zinsser)	Expunere la păduchii de corp; apariția tifosului recurent ca recădere după 30 – 50 de ani	Cefalee, mialgii; dacă nu este tratat are mortalitate de 10 – 40%; forma recurentă se manifestă mai ușor	179
Tifosul endemic (murin)	*Rickettsia typhi*	Erupție maculopapulară de obicei ocolind palmele, plantele	Expunere la purici de șobolan sau de pisică	Cefalee, mialgii	179
Tifosul de arbuști	*Rickettsia tsutsugamushi*	Rash macular difuz, începând pe trunchi; escară la locul mușcăturii căpușei	Endemic în Pacificul de Sud, Australia, Asia; transmis de căpușe	Cefalee mialgii, adenopatie regională, mortalitate până la 30% dacă nu e tratat	179
Febrele pătate rikettsiene	*Rickettsia conorii* (febra butonoasă), *Rickettsia australis* (tifosul de căpușă North Queensland), *Rickettsia sibirica* (tifosul de căpușă siberian)	Escară la locul mușcăturii; erupție maculopapulară (rar veziculară și peteșială) pe extremitățile proximale, extinzându-se pe trunchi și față	Expunere la căpușe; *R. conorii* în regiunea mediteraniană, India, Africa; *R. australis* în Australia; *R sibirica* în Siberia, Mongolia	Cefalee, mialgii, adenopatie regională	179
Erlichioza	Specii de *Ehrlichia*	Erupție maculopapulară (în 40% din cazuri) ocolind extremitățile, palmele, plantele; trăsătura distinctivă față de FPMS este distribuția centrală cu *ocolirea* periferiei	Purtători de căpușe; foarte frecvent în partea sud-estică a Statelor Unite și sudică a Vestului Mijlociu	Cefalee, mialgii leucopenie	179

continuare

Tabelul 18-1 *(continuare)*

Boli asociate cu febră și rash

Boala	Etiologia	Descrierea	Grupul afectat / Factorii epidemiologici	Sindromul clinic	Capitolul de referință
Leptospiroza	*Leptospira interrogans*	Erupție maculopapulară; conjunctivită; hemoragie sclerală în unele cazuri	Contact cu apa contaminată cu urina animalelor	Mialgii; meningită aseptică; *forma fulminantă*: febra icterohemoragică (boala Weil)	176
Boala Lyme	*Borrelia burgdorferi*	Papule întinzându-se ca leziuni inelare eritematoase cu centrul clar (ECM; diametru mediu de 15 cm), uneori cu inele concentrice, alteori cu centru indurat sau veziculos; în unele cazuri leziuni ECM secundare multiple	Vectorul este căpușa (prin mușcătura ei)	Cefalee, mialgii, frisoane, fotofobie cu debut acut; boală SNC, boală miocardică, artrită, cu săptămâni sau luni întârziere, în unele cazuri	178
Febra tifoidă	*Salmonella typhi*	Macule și papule eritematos-decolorabile, de 2-4 mm, de obicei pe trunchi (pete trandafirii)	Ingestia de hrană sau apă contaminată (rară în Statele Unite)	Diaree și durere abdominală variabile; cefalee, mialgii, hepato-splenomegalie	158
Febra mușcăturii de șobolan (sodoku)	*Spirillum minus*	Escară la locul mușcăturii; apoi rash central cu pete violacee sau roșu-maronii	Mușcătura de șobolan; inițial descoperită în Asia; rară în Statele Unite	Adenopatie regională, febră recurentă în lipsa tratamentului	135
Febra recurentă	Specii de *Borrelia*	Rash central la sfârșitul episodului febril; peteșii în unele cazuri	Expunere la căpușe sau la păduchi de corp	Febră recurentă, cefalee, mialgii, hepatosplenomegalie	177
Eritemul marginat (reumatism articular acut)	*Streptococcus* grup A	Papule și plăci inelare eritematoase apărând ca leziuni policiclice, în valuri pe trunchi și extremități proximale; evoluează și dispar în decurs de ore	Pacienți cu reumatism articular acut	Faringită precedând poliartrita, cardita, nodulii subcutanați, coreea	236
Lupusul eritematos sistemic	Boala autoimună	Eritem macular și papular, frecvent în zonele expuse la soare; leziuni de lupus discoid (atrofie locală, scuame, modificări pigmentare); telangiectazii periunghiale; rash malar; vasculită determinând uneori urticarie, purpură palpabilă; eroziuni orale în unele cazuri	Foarte frecvent de la femeile tinere la cele de vârstă mijlocie; leziuni precipitate de expunerea la soare	Artrită; boala cardiacă, pulmonară, renală, hematologică și vasculitică	312
Boala Still a adulților	Boala autoimună	Papule eritematoase tranzitorii, de la 2 la 5 mm, apărând în perioada de febră înaltă pe trunchi și extremități proximale; leziuni trecătoare	Adulți tineri; mai frecventă la femei	Febră cu vârfuri înalte, poliartrită, splenomegalie; viteza de sedimentare a hematiilor > 100 mm/h	326
ERUPȚII PERIFERICE					
Meningococemie cronică, infecție gonococică diseminată*	–	–	–	–	149, 150
FPMS	*Rickettsia rickettsii*	Rash începând pe încheieturile mâinilor și pe glezne și extinzându-se centripet; apare pe palme și plante târziu în cursul bolii; evoluția leziunilor de la macule decolorate la peteșii	Vectorul este căpușa; larg răspândită, dar mai frecventă în partea sud-estică și central sud-vestică a Statelor Unite	Cefalee, mialgii, durere abdominală; mortalitate până la 40% în lipsa tratamentului	179
Sifilisul secundar	*Treponema pallidium*	În 10% din cazuri coincide cu șancrul primar; culoare arămie, erupție papulară scuamoasă, difuză dar proeminentă pe palme și plante; la adulți, rash-ul nu este niciodată vezicular; condiloma latum, peteșii pe mucoasă, și alopecie în unele cazuri	Transmitere sexuală	Febra, simptome constituționale	174

continuare

Tabelul 18-1 *(continuare)*

Boli asociate cu febră și rash

Boala	Etiologia	Descrierea	Grupul afectat / Factorii epidemiologici	Sindromul clinic	Capitolul de referință
Pojar atipic	Paramixovirus	Erupție maculopapuloasă începând pe extremitățile distale și extinzându-se centripet; poate evolua către vezicule sau peteșii; edem al extremităților, absența petelor lui Koplik	Indivizii care contractează pojar sunt cei care au primit vaccin cu virus mort, între 1963 și 1967 în Statele Unite	Cefalee, pneumonie nodulară	196
Boala mână-picior-și-gură	Coxsackievirus A16	Vezicule sensibile, eroziuni în gură; papule de 0,25 cm pe mâini și picioare cu marginea eritematoasă evoluând către veziculele fragile	Vară și toamnă; mai ales la copiii sub 10 ani; membrii familiilor multiple	Febră tranzitorie	195
Eritemul multiform	Medicamente, infecții și cauze idiopatice	Leziuni în țintă (eritem central înconjurat de o zonă clară și o altă margine de eritem) până la 2 cm; simetrice pe genunchi, coate, palme și plante; poate deveni difuz; poate implica suprafețe mucoase	Consum de medicamente (respectiv sulfați, fenitoină, penicilină); infecție cu herpes simplex sau cu *Mycoplasma pneumonie*	Variază cu factorii predispozanți	– **
Febra mușcăturii de șobolan (febra Haverhill)	*Streptobacillus moniliformis*	Rash maculopapular, cuprinzând palmele, plantele, extremitățile; poate fi purpuric; se poate descuama	Mușcătură de șobolan	Mialgii, artrită (50%); febră recurentă în unele cazuri	135
Endocardita bacteriană	*Streptococcus Staphyloccocus* etc.	*Evoluție subacută*: nodulii Osler (noduli sensibili de culoare roz pe buricele degetelor de la mâini sau de la picioare); peteșii pe piele și mucoase; hemoragii în așchie. *Evoluție acută (S. aureus)*: leziuni Janeway (macule eritematoase sau hemoragice nedureroase pe palme sau plante)	Valve cardiace anormale, folosirea de droguri intravenoase	Suflu cardiac de novo	126
ERITEME DESCUAMATIVE CONFLUENTE					
Scarlatina (boala a doua)	*Streptococcus* grup A (exotoxinele pirogene A, B, C)	Eritem decolorabil difuz începând cu fața și extinzându-se pe trunchi și pe extremități; paloare periorală; pielea cu structură ca „glaspapirul"; accentuarea eritemului linear în cutele pielii (liniile Pastia); enantem evoluând de la limbă albă la limbă roșie zmeurie; descuamare în a doua săptămână	Foarte frecvent la copiii în vârstă de 2 – 10 ani; de obicei urmează după o faringită cu streptococ de grup A	Febră, faringită, cefalee	143
Boala Kawasaki	Cauze idiopatice	Rash similar celui din scarlatină (scarlatiniform) sau eritem multiform; crăpături ale buzelor, limbă zmeurie; conjunctivită; edeme ale mâinilor, picioarelor; descuamarea apare mai târziu în cursul bolii	Copii sub 8 ani	Adenopatie cervicală, faringită, vasculita arterelor coronare	57, 319
Sindromul de șoc toxic streptococic	*Streptococcus* grup A (asociați cu exotoxina pirogenă A sau anumite tipuri M)	Când e prezent, rash-ul este adesea scarlatiniform	Poate apărea în condițiile unor infecții severe cu streptococi de grup A, precum fasceită necrozantă, bacteriemia, pneumonia	Insuficiență pluriorganică, hipotensiune; rata mortalității este de 30%	143
Sindrom de șoc toxic stafilococic	*S. aureus* (sindromul de șoc toxic cu toxină 1, enterotoxină B sau C)	Eritem difuz interesând palmele; eritem pronunțat al suprafețelor mucoase, conjunctivită; descuamare 7 – 10 zile în cursul bolii	Colonizarea cu *S. aureus* producător de toxine	Febră > 39^0C, hipotensiune, disfuncții pluriorganice	142
Sindromul stafilococic al pielii opărite	*S. aureus*, fag de grup II	Eritem sensibil difuz, frecvent cu bule și descuamare; semnul Nikolski	Colonizare cu *S. auriu* producător de toxine; apare la copiii sub 10 ani (denumită boala Ritter la nou-născuți) sau la adulții cu disfuncție renală	Iritabilitate; secreții nazale sau conjunctivale	142

Tabelul 18-1 *(continuare)*

Boli asociate cu febră și rash

Boala	Etiologia	Descrierea	Grupul afectat / Factorii epidemiologici	Sindromul clinic	Capitolul de referință
Sindromul eritrodermic exfoliativ	Psoriazis subiacent, eczemă, erupție medicamentoasă, mycosis fungoides	Eritem difuz (adesea descuamativ, diseminat printre leziunile bolii subiacente)	De obicei apare la adulți peste 50 de ani; mai frecvent la bărbați	Febră, frisoane (respectiv dificultăți în termoreglare); limfodenopatie)	55,56
Necroliza toxică epidermică	Medicamente, alte cauze (infecție, neoplasm, boala rejetului de grefă)	Eritem difuz sau leziuni în țintă progresând către bule, cu descuamarea și necroza întregului epiderm; semnul Nicolski	Rară la copii, mai frecventă la pacienții cu infecție HIV, sau boala rejetului de grefă	Deshidratare, sepsis uneori rezultând din cauza lipsei integrității normale a pielii; mortalitatea 25%	56, 308
ERUPȚII VEZICULOBULOASE					
Sindromul de mână-picior-și-gură***; sindromul stafilococic al pielii opărite. necroliza epidermică toxică ****	–	–	–	–	– **
Varicela (vărsatul de vânt)	V. varicelo-zosterian	Macule (2 – 3 mm) evoluând către papule, apoi către vezicule, (uneori ombilicate), pe o bază eritematoasă („picături de rouă pe petale de trandafir"); se formează apoi pustule care capătă cruste; leziunile apar în număr mare; pot implica scalpul, gura; sunt intens pruriginoase	De obicei afectează copiii; 10% din adulți sunt susceptibili; mai frecvent la sfârșitul iernii și primăvara	Indispoziție; formă blândă la copiii sănătoși; formă mai severă cu complicații la adulți și la copiii imunodeprimați	185
Vărsatul rickettsial	*Rickettsia akari*	Escară găsită la locul mușcăturii de căpușă; rash difuz interesând fața, trunchiul, extremitățile; papule și plăci de la 2 la 10 mm evoluând către vezicule și apoi către cruste	Întâlnită în așezările urbane; transmisă prin căpușele de la șoareci	Cefalee, mialgii, adenopatie regională; boală ușoară	179
Infecție diseminată cu *Vibrio vulnificus*	*V. vulnificus*	Leziuni eritematoase evoluând către bule hemoragice și apoi către ulcere necrotice	Pacienții cu ciroză; expunere prin ingestie de hrană de mare din apă sărată contaminată	Hipotensiune; mortalitate 50%	161
Ectima gangrenosum	*Pseudomonas aeruginosa*, alte tulpini gram-negative, fungi	Plăci indurate evoluând către bule sau pustule hemoragice care se încrustează, rezultând formare de escare; halou eritematos; mai frecvent în regiunile axilară, abdominală și perianală	De obicei afectează pacienții cu neutropenie; apare în procent de până la 28% din indivizii cu bacteriemie cu *Pseudomonas*	Semne clinice de sepsis	157
ERUPȚII URTICARIENE					
Vasculita uritcariană	Boala serului, boală de țesut conjunctiv, infecție, cauze idiopatice	Arii eritematoase, circumscrise, de edem, uneori indurat; pruriginos sau gen arsură; leziuni individuale durând până la 5 zile	În boala serului apare la 8 – 14 zile după expunerea la antigen a indivizilor nesensibilizați; poate apărea în 36 de ore la indivizii sensibilizați	Indispoziție, limfadenopatie, mialgii, artralgii	319**
ERUPȚII NODULARE					
Infecție diseminată	Fungi (de ex., candidoză, histoplasmoză, criptococoză, sporotricoză, coccidioidomicoză); micobacterii	Noduli subcutanați (până la 3 cm); fluctuență, drenaj frecvente pentru micobacterii; noduli necrotici (la extremități, în regiunile periorbitale și nazale) frecvenți pentru *Aspergillus Mucor*	Gazde imunocompromise (respectiv cei cu transplant de măduvă osoasă, pacienți aflați în tratament chimioterapic, pacienți cu infecție HIV, alcoolici)	Caracteristicile variază în funcție de microorganism	–**
Eritemul nodos (paniculita septală)	Infecții (de exemplu streptococice, fungice, micobacteriene, yersinice); medicamente (de exemplu sulfați, peniciline, contraceptive orale); sarcoidoză; cauze idiopatice	Noduli mari, violacei, nonulcerativi, subcutanați; extrem de sensibili; de obicei în partea de jos a membrelor inferioare și de asemenea pe extremitățile superioare	Mai frecvent la femeile între 15 – 30 de ani	Artralgii (50%) caracteristicile variază în funcție de condițiile asociate	–**

continuare

Tabelul 18-1 *(continuare)*

Boli asociate cu febră și rash

Boala	Etiologia	Descrierea	Grupul afectat / Factorii epidemiologici	Sindromul clinic	Capitolul de referință
Sindromul Sweet (dermatoză neutrofilică acută febrilă)	Infecție yersinică; afecțiuni limfoproliferative; cauze idiopatice	Noduli edematoși sensibili dând impresia de veziculare; de obicei pe față, gât, extremități superioare; când sunt pe extremitățile inferioare pot imita eritemul nodos	Mai frecvent la femei și la persoanele între 30 – 60 de ani	Cefalee, artralgii, leucocitoză	57
ERUPȚII PURPURICE					
FPMS, febra mușcăturii de șobolan, endocardita***; tifosul epidemic*****	–	–	–	–	– **
Meningococemia acută	*Neisseria meningitidis*	Peteșii înmulțindu-se rapid, uneori mărindu-se și devenind veziculare; cel mai frecvent interesate sunt trunchiul și extremitățile; pot apărea pe față, mâini, picioare; pot include purpura fulminans reflectând CID (vezi nota de mai jos)	Foarte frecvent la copii, la indivizi cu asplenie sau cu deficiențe ale componentelor finale ale complementului (C5 – C8)	Hipotensiune, meningită (uneori precedată de infecția tractului respirator superior)	149
Purpura fulminans	CID sever	Echimoze mari cu forme ascuțite neregulate, evoluând către bule hemoragice și apoi către leziuni necrotice negre	Indivizi cu sepsis (de ex., implicând *N. meningitidis*), stări maligne sau traumatisme masive; pacienți asplenici cu risc mare de sepsis	Hipotensiune	124, 149
Meningococemie cronică	*N. meningitidis*	Varietate de erupții recurente incluzându-le pe cele maculo-papulare roz; nodulare (de obicei pe extremitățile inferioare); peteșiale (uneori dezvoltând centrii veziculari); zone purpurice, cu centrii palizi gri-albăstrui	Indivizi cu deficite ale complementului	Febră, uneori intermitentă; artrită, mialgii, cefalee	149
Infecția gonococică diseminată	*Neisseria gonorrhoeae*	Papule (1 – 5 mm) evoluând în 1 – 2 zile către pustule hemoragice cu centri necrotici gri; bule hemoragice apărând rar; leziuni (de obicei mai puține de 40) distribuite periferic pe lângă articulații (mai frecvent pe extremitățile superioare)	Indivizi activi sexual (mai frecvent femei), unele cu deficiențe ale complementului	Febră joasă, tenosinovită, artrită	150
Rash enteroviral peteșial	De obicei echovirus 9 sau coxsackievirus A9	Leziuni diseminate peteșiale (pot fi de asemenea maculopapulare, veziculare sau urticariene)	Frecvent apar în epidemii	Faringită, cefalee; meningită aseptică cu echovirus 9	195
Febră virală hemoragică	Arbovirusuri și arenavirusuri	Rash peteșial	Cei ce locuiesc sau cei care călătoresc în zonele endemice	Triada febră, șoc, hemoragie din mucoasa sau tractul gastrointestinal	200, 201
Purpura trombotică trombocitopenică	Cauze idiopatice	Peteșii	De obicei afectează adulții tineri; mai frecventă la femei; sindrom hemolitic-uremic întâlnit la copii după gastroenterită cauzată de *Escherichia coli* O157:H7	Febră, anemie hemolitică, trombocitopenie, disfuncție neurologică și renală; examene de coagulare normale	57, 109, 117

* Vezi „Erupții purpurice".
** Vezi capitolele specifice pentru etiologie.
*** Vezi „Erupții periferice".
**** Vezi „Eriteme confluente descuamative".
***** Vezi „Erupții maculopapulare distribuite central".
NOTĂ: CID, coagulare diseminată intravasculară; ECM, eritema chronicum migrans; HIV, virusul imunodeficienței umane; FPMS, febra pătată a Munților Stâncoși.

(capitolul 143) se manifestă cu hipotensiune, insuficiență pluriorganică și, frecvent, cu o infecție severă streptococică de grup A (de exemplu, fasceita necrozantă). *Sindromul de șoc toxic stafilococic* (capitolul 142) se prezintă de asemenea cu hipotensiune și insuficiență pluriorganică, dar se înregistrează de obicei numai o colonizare cu *S. aureus* – nu o infecție severă cu *S. aureus*. *Sindromul stafilococic al pielii opărite* (capitolul 142) este observat în primul rând la copii și la adulții imunocompromiși. Eritemul generalizat este adeseori evident în timpul prodromului de febră și indispoziție; sensibi-

litatea profundă a pielii este păstrată. În stadiul exfoliativ, pe piele poate fi indusă formarea bulelor prin presiune laterală ușoară (semnul Nikolski). Într-o formă ușoară, o erupție scarlatiniformă imită scarlatina, dar pacientul nu prezintă limbă zmeurie sau paloare periorală. În contrast cu sindromul stafilococic al pielii opărite, în care planul de clivare este superficial în epiderm, *necroliza epidermică toxică* (capitolul 56) implică descuamarea întregului epiderm, rezultând o boală severă. Această boală este neobișnuită printre copii și relativ frecventă printre pacienții infectați cu HIV (capitolul 308). *Sindromul eritrodermic exfoliativ* (capitolele 55 și 56) este o reacție serioasă asociată cu toxicitate sistemică, care este adeseori cauzată de eczeme, psoriazis, micoză fungoidă sau de o reacție medicamentoasă severă.

Erupțiile veziculobuloase *Varicela* (capitolul 185) este foarte contagioasă, apărând frecvent iarna sau primăvara. Leziunile de varicelă sunt în diferite stadii de dezvoltare, la un anumit moment, într-o anumită regiune a corpului. La gazdele imunodeprimate, veziculelor de varicelă le poate lipsi baza eritematoasă caracteristică sau pot apărea hemoragice. Erupția dată de rickettsii (capitolul 179) este frecvent întâlnită în așezările urbane și se caracterizează prin vezicule și pustule. Poate fi deosebită de varicelă printr-o escară la locul mușcăturii căpușei de șoarece. *Infecția diseminată cu Vibrio vulnificus* (capitolul 161) sau *ectima gangrenosum* cauzată de *Pseudomonas aeruginosa* (capitolul 157) trebuie luată în considerare la indivizii imunodeprimați cu sepsis și bule hemoragice.

Erupțiile urticariene Indivizii cu urticarie clasică („blândă”) au de obicei o reacție de hipersensibilitate fără febră asociată. În prezența febrei, erupțiile urticariene sunt de obicei datorate *vasculitei urticariene* (capitolul 319). Spre deosebire de leziunile de urticarie clasică care dispar în 48h, aceste leziuni pot dura până la 5 zile. Etiologiile includ boala serului (frecvent indusă de medicamente precum peniciline, sulfați, salicilați sau barbiturice), boli ale țesutului conjunctiv (de exemplu, lupus eritematos sistemic sau sindrom Sjögren) și infecții (de exemplu, cu virusul hepatitic B, virus coxsackie A9 sau paraziți). Stările maligne pot fi asociate cu febră și urticarie cronică (capitolul 57).

Erupțiile nodulare La gazdele imunodeprimate, leziunile nodulare reprezintă frecvent o infecție diseminată. Pacienții cu *candidoză* diseminată (frecvent cauzată de *Candida tropicalis*) pot prezenta o triadă cu febră, mialgii și noduli eruptivi (capitolul 207). Leziunile diseminate de *criptococoză* (capitolul 206) pot semăna cu molluscum contagiosum. Necroza nodulilor trebuie să ridice suspiciunea de *aspergiloză* (capitolul 208) sau *mucormicoza* (capitolul 209). *Eritemul nodos* se manifestă ca noduli extrem de sensibili pe extremitățile inferioare. *Sindromul Sweet* (capitolul 57) trebuie luat în considerare la indivizii ce au plăci și noduli multipli, frecvent atât de edemațiați încât au aspectul unor vezicule sau bule. Sindromul Sweet poate afecta fie indivizi sănătoși, fie persoane cu boală limfoproliferativă.

Erupțiile purpurice *Meningococemia acută* (capitolul 149) se prezintă clasic la copii ca o erupție peteșială, dar leziunile inițiale pot apărea sub formă de macule albicioase sau de urticarie. FPMS trebuie considerată în diagnosticul diferențial al meningococemiei acute. *Infecția cu echovirus 9* (capitolul 195) poate imita meningococema acută; pacienții trebuie tratați ca și cum ar avea stare septică bacteriană, întrucât diferențierea clară a acestor situații poate fi imposibilă. Zone echimotice mari de *purpura fulminans* reflectă o coagulare diseminată intravasculară severă preexistentă, care poate fi datorată unor cauze infecțioase sau neinfecțioase. Leziunile de *meningococemie cronică* (capitolul 149) pot avea o diversitate de morfologii, inclusiv cea peteșială. Nodulii purpurici se pot dezvolta pe picioare și pot semăna cu eritemul nodos, dar le lipsește sensibilitatea extremă. Leziunile de *gonococemie diseminată* (capitolul 150) sunt pustule hemoragice distincte, rare, ce pot fi numărate, de obicei localizate periarticular. Leziunile de meningococemie cronică și cele de gonococemie

nu pot fi distinse din punct de vedere al aspectului și distribuției. *Febra hemoragică virală* (capitolele 200 și 201) trebuie luată în considerare la pacienții cu un istoric corespunzător de călătorii și cu un rash peteșial. *Purpura trombotică trombocitopenică* (capitolele 57, 109 și 117) este o cauză neinfecțioasă a febrei și peteșiilor.

BIBLIOGRAFIE

Cherry JD: Contemporary infectious exanthems. Clin Infect Dis 16:199, 1993

Cherry JD: Cutaneous manifestations of systemic infections, in *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, vol. 1, 3d ed, RD Feigin and JD Cherry (eds). Philadelphia, Saunders, 1992, pp 755-782

Fitzpatrick TB et al (eds): *Dermatology in General Medicine*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 1993

Hurwitz S (ed): *Clinical Pediatric Dermatology*. Philadelphia, Saunders, 1981

Levin S, Goodman LJ: An approach to acute fever and rash (AFR) in the adult. Curr Clin Top Infect Dis 15:19, 1995

Weber DJ, Cohen MS: The acutely ill patient with fever and rash, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, vol 1, 4th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone 1995, pp 549-561

Wenner HA: Virus diseases associated with cutaneous eruptions. Prog Med Virol 16:269, 1973

19

Kevin J. Petty

HIPOTERMIA

Hipotermia este definită arbitrar ca fiind o temperatură corporală centrală de 35^{0}C sau mai mică și este clasificată ca ușoară (de la 35 la 32^{0}C), moderată (< 32 până la 28^{0}C), sau severă (< 28^{0}C). Hipotermia poate avea câteva cauze și are de obicei origine multifactorială. Estimări precise ale incidenței sunt dificil de obținut, pentru că hipotermia nefatală este adesea nedetectată sau neraportată și hipotermia fatală este probabil subraportată. Între 1979 și 1991 aproximativ 770 de decese pe an au apărut în Statele Unite din cauza hipotermiei mediului. Dintre aceste decese, 67% erau bărbați, 61% erau albi și mai mult decât jumătate aveau peste 65 de ani. Majoritatea cazurilor apar în lunile de iarnă, în zone cu climate reci, dar hipotermia poate apărea în zone cu climate blânde, în orice sezon. Factorii de risc includ vârstele extreme (în special persoanele în vârstă), cei fără locuință, consumatorii de etanol, malnutriția, sărăcia, bolile psihice, folosirea de neuroleptice și hipotiroidismul. Un context obișnuit este expunerea cronică la frigul din casă, la o persoană vârstnică săracă, cu o boală preexistentă și imobilitate. Un risc mare îl au bărbații alcoolici fără locuință.

TERMOREGLAREA Căldura este generată în majoritatea țesuturilor corpului și se pierde prin radiație (55%), evaporare (5% prin căile respiratorii, 25% prin piele), conducție (15%) și convecție (5%). Imersia în apă determină hipotermie mai rapid întrucât conductivitatea termică a apei este de 20 până la 30 de ori mai mare decât cea a aerului. Echilibrul între producția și pierderea de căldură din organism este reglat de hipotalamus (regiunile preoptică și posterioară). Expunerea la frig activează receptorii cutanați pentru rece care transmit semnalul prin tracturile spinotalamice laterale către nucleii preoptici din hipotalamus. Hipotalamusul posterior activează sistemul nervos simpatic pentru a crește tonusul muscular și determină tremuratul, care la rândul lui crește rata metabolică de la un nivel normal de 40 - 60 kcal/h până la o valoare de 300 kcal/h. Chiar la rate metabolice maximale, pierderea de căldură din organism poate depăși producția de căldură. Pe

Tabelul 19-1

Cauzele hipotermiei

I. Pierdere excesivă de căldură
- A. Expunere la mediul înconjurător
  1. Accidentală
  2. Iatrogenă
- B. Flux sangvin cutanat crescut – arsuri, psoriazis, necroliza epidermică toxică

II. Producție inadecvată de căldură
- A. Metabolism scăzut
  1. Malnutriție
  2. Hipotiroidism
  3. Insuficiența suprarenaliană
  4. Insuficiență hepatică
  5. Hipoglicemie
  6. Cetoacidoza diabetică
- B. Termoreglare modificată
  1. Stare septică
  2. Uremie
  3. Disfuncție hipotalamică
  4. Lezarea măduvei spinării – T1 sau deasupra
  5. Hipotermie episodică spontană cu hiperhidroză
- C. Indusă medicamentos
  1. Fenotiazine
  2. Barbiturice
  3. Etanol
  4. Opiacee
  5. Clonidina
  6. Litiu
  7. Benzodiazepine

măsură ce temperatura corporală scade sub 30⁰C, procesele metabolice încetinesc și tremuratul se oprește, astfel accelerându-se procesul de dezvoltare a hipotermiei.

CAUZE Condiții extreme de mediu pot determina hipotermie la indivizii sănătoși, dar aceasta necesită rareori îngrijire medicală. Cea mai severă hipotermie apare la persoanele cu probleme medicale preexistente, care duc la pierdere excesivă de căldură (de obicei implicând expunere la mediul înconjurător) sau la producere inadecvată de căldură sau sunt de obicei implicate ambele procese (tabelul 19-1). Merită de reținut faptul că temperatura corporală nu scade niciodată sub temperatura mediului.

Majoritatea expunerilor la mediu sunt accidentale. Hipotermia iatrogenă poate apărea când pacienții obnubilați sunt lăsați neînveliți în rezerve sau în timpul procedurilor chirurgicale, când zone corporale mari sunt expuse pentru perioade lungi în sala de operație. Răspunsul constând din tremurat este inhibat de anestezie, crescând riscul de hipotermie. Singura manifestare în această situație poate fi dificultatea obținerii hemostazei din cauza inactivării factorilor coagularii la temperaturile joase. Fluxul sangvin crescut către piele (arsuri, psoriazis) poate produce de asemenea hipotermie în prezența unei modificări minime a mediului înconjurător, deoarece conservarea căldurii prin vasoconstricție periferică este inadecvată.

Producția scăzută de căldură poate contribui la apariția hipotermiei. Malnutriția și/sau inaniția scad depozitele de glicogen și grăsimi necesare pentru producția efectivă de căldură. Hipotermia apare la mai multe de 10% din pacienții cu sepsis (de obicei bacterian) și este adesea asociată cu un prognostic sever. Aproximativ 40% din consumul de oxigen în stare de repaus este reglat de hormonii tiroidieni și hipotermia este frecventă în hipotiroidismul sever, când rata metabolică poate fi redusă până la 40% sub normal. Hipotermia din insuficiența hepatică este frecvent datorată unei combinații între hipoglicemia din gluconeogeneza hepatică inadecvată și funcția hipotalamică modificată (scăderea tremuratului). Hipoglicemia de orice cauză (deficit de glucocorticoizi, consum de alcool, hiperinsulinism), uremia și cetoacidoza diabetică de asemenea predispun la hipotermie.

Leziunile hipotalamice (tumori, inflamații) pot cauza instabilitate termoreglatorie și hipotermie. Leziunile măduvei spinării la nivelul primei rădăcini a nervului toracic sau deasupra acesteia pot duce la hipotermie prin blocarea tremuratului și întreruperea reflexelor compensatorii induse de frig, mediate prin tracturile spinotalamice laterale. Hipotermia episodică spontană cu hiperhidroză este o afecțiune rară asociată cu sudorație excesivă în absența tremuratului; aproape jumătate din acești pacienți au agenezie de corp calos (sindromul Shapiro), sugerând o etiologie de sistem nervos central (SNC).

Câteva medicamente pot contribui la hipotermie. Fenotiazinele, barbituricele, opiaceele, benzodiazepinele și etanolul inhibă tremuratul prin efectele lor asupra SNC. Etanolul inhibă tremuratul, afectează gluconeogeneza hepatică și accentuează pierderea de căldură inducând vasodilatație periferică. Clonidina inhibă eferențele centrale simpatice.

EFECTELE PE DIFERITE ORGANE Expunerea acută la frig cauzează tahicardie, activitatea cardiacă crescută, vasoconstricție periferică și rezistență vasculară periferică crescută secundar stimulării simpatice. Pe măsură ce temperatura corpului scade sub 32⁰C, conducerea cardiacă este alterată și frecvența și debitul cardiac scad. Fibrilația atrială cu răspuns ventricular scăzut este frecventă sub 32⁰C și fibrilația ventriculară poate apărea sub 28⁰C. Modificările electrocardiografice includ unda caracteristică Osborn (J) (o deflexiune pozitivă, apărând la joncțiunea complexului QRS cu segmentul ST).

Vasoconstricția periferică șuntează sângele către circulația centrală și crește volumul sangvin central; apare diureza (diureza de frig) tinzând să scadă volumul intravascular într-o manieră compensatorie. Printr-o expunere prelungită la frig, combinația dintre diureza la frig, pierderile adiționale de volum datorate rezorbției alterate a sodiului și a apei de către rinichi (din cauza funcției necorespunzătoare a mecanismelor epiteliale de transport) și schimburilor lichidului intravascular cu cel intracelular și edemele periferice poate cauza depleție severă de volum și hipotensiune. La rândul ei depleția de volum duce la hemoconcentrație și vâscozitate sangvină crescută care predispun la tromboză. Dimpotrivă, sângerarea datorată coagulării ineficiente la temperaturi joase, trombocitopenia și coagularea intravasculară diseminată pot chiar cauza traume minore, rezultând pierderi semnificative de sânge.

Dezechilibrele acido-bazice și electrolitice depind de durata expunerii la frig. Acidoza lactică, datorată scăderii perfuziei țesutului periferic, poate duce la o alcaloză respiratorie compensatorie. În caz de hipotermie severă, depresia respirației poate cauza acidoză respiratorie. Nivelurile electroliților din ser sunt de obicei normale, dar intrarea potasiului în celule poate cauza hipokaliemia în absența traumatismului sau a rabdomiolizei.

Expunerea la frig poate induce bronhoree și bronhospasm. Tahipneea precoce este urmată de hipoventilație pe măsură ce hipotermia devine mai severă. Scăderea statusului mental predispune la aspirație din cauza pierderii reflexului de tuse și eructație și poate apărea edemul pulmonar. Deplasarea curbei de disociere a oxigenului de hemoglobină la stânga la temperaturi joase afectează aportul de oxigen la țesuturile hipotermice, afectare diminuată prin scăderea necesităților tisulare de oxigen datorată metabolismului scăzut.

Manifestările sistemului nervos sunt variate. Fluxul sangvin cerebral scade și viteza de conducere nervoasă este încetinită pe măsură ce metabolismul neuronal scade. Manifestările includ disartrie, ataxie, amnezie, halucinații, confuzie, reflexe pupilare încetinite și reflexele tendinoase profunde întârziate; ultimul fenomen poate face greu de recunoscut hipotiroidismul în prezența hipotermiei. Hipotermia cronică poate fi primară sau o cauză care contribuie la modificarea statusului mental la persoanele în vârstă. Indivizii hipotermici își pot da hainele jos din cauză că se simt încălziți („dezbrăcare paradoxală"). Coma din

hipotermia severă poate fi asociată cu o electroencefalogramă izoelectrică (EEG); în această situație EEG izoelectric nu indică moartea creierului și poate fi reversibilă.

Secreția crescută de hormoni hipotalamici eliberatori prin expunere la frig determină o secreție crescută de ACTH și hormon stimulator tiroidian (TSH). Nivelurile cortizolului seric și ale catecolaminelor cresc împreună cu alte modificări acute. Eliberarea acută de vasopresină prin creșterea volumului sanguin central contribuie la diureza la frig. Nivelurile serice ale hormonilor tiroidieni nu cresc decât lent și nivelurile de tiroxina liberă serică rămân normale la indivizii eutiroidieni. Hipotermia moderată până la severă inhibă acțiunea insulinei și duce la utilizarea scăzută a glucozei și hiperglicemie, cu excepția situației când hipoglicemia este o cauză a hipotermiei. Hipotermia severă inhibă eventual eliberarea și acțiunea ACTH și a hormonilor steroizi.

Hipomotilitatea intestinală este frecventă în hipotermia moderată. Metabolismul hepatic scăzut poate prelungi timpul de înjumătățire seric al componentelor în mod normal epurate de ficat. Pancreatita și hiperamilazemia apar la jumătate din pacienți după reîncălzire. Este neclar dacă hipotermia în sine cauzează pancreatită din cauza abuzului de etanol, un factor obișnuit în hipotermie, sau este o cauză independentă de pancreatită.

DIAGNOSTIC Termometrele orale sunt frecvent calibrate până la minimum 34,4^{0}C. Măsurarea corespunzătoare a temperaturilor joase necesită folosirea unui termometru capabil de a citi valori de până la 15^{0}C sau, preferabil, o sondă cu un termocuplu rectal introdus cel puțin 15 cm. Credibilitatea unei termografii timpanice în infraroșu în această situație nu a fost stabilită. Prin urmare, când se obține o temperatură corporală inițială de 35^{0}C sau mai puțin, este important să măsurăm din nou în mod corespunzător temperatura centrală.

Date de istoric, când sunt disponibile, ajută frecvent la determinarea cauzei și duratei hipotermiei. Condițiile medicale preexistente, tratamentele urmate, mediul de acasă și durata și severitatea expunerii trebuie să fie cunoscute în mod cert. Din cauza vasoconstricției, tensiunea arterială poate fi greu de obținut în lipsa ecografiei Doppler. Puls oximetria are valoare mică din aceleași motive. Dovezile unor traumatisme și ale unor condiții medicale coexistente trebuie căutate cu atenție. Ingestia de alcool (care poate fi detectat în respirație) este un factor adițional frecvent. Funcția neurologică poate varia de la starea de alertă la cea de obnubilare și se corelează cu severitatea hipotermiei. Semne focale găsite la examinarea neurologică trebuie să îndemne la începerea unor investigații pentru leziuni specifice intracraniene.

Evaluarea inițială de laborator trebuie să includă un profil biochimic complet [electroliți, uree sanguină (US), creatinină, calciu, fosfor, magneziu, glucoză, funcție hepatică], măsurarea nivelurilor amilazei, hemoleucograma completă, timpul de protrombină și timpul parțial de tromboplastină (PT/PTT), electrocardiograma, radiografia toracică, sumarul de urină, analiza gazelor sanguine arteriale și screening-ul toxicologic. Hemo- și urocultura trebuie obținute din cauza prevalenței relativ mari a bacteriemiei și sepsis-ului la pacienții hipotermici (aproximativ 40% într-un spital urban). TSH-ul seric trebuie măsurat la majoritatea, dacă nu la toți, pacienții hipotermici, pentru estimarea hipotiroidiei. Studii imagistice corespunzătoare (tomografie computerizată, rezonanța magnetică nucleară) trebuie obținute când se suspectează un traumatism sau o leziune cerebrală. Concentrația gazelor sanguine arteriale este de obicei analizată la 37^{0}C și nu trebuie corectată în funcție de temperatura corpului.

Rx TRATAMENT

Tehnicile de reîncălzire pot fi active sau pasive, interne sau externe. Reîncălzirea pasivă externă cuprinde acoperirea pacientului cu pături și haine într-un mediu cald pentru a permite producției endogene de căldură să corecteze hipotermia; este important să se țină capul acoperit deoarece până la 30% din căldura corporală poate fi pierdută la nivelul capului. Aceasta este metoda cea mai ușoară și cea mai sigură și trebuie folosită prima la majoritatea pacienților cu hipotermie ușoară. Poate fi așteptată o creștere a temperaturii corporale de 0,5 până la 2,0^{0}C/h.

Reîncălzirea activă externă implică aplicarea directă a surselor de căldură (pături de încălzire, radiatoare, imersie în apă caldă) pe suprafețele corporale externe. Această procedură poate înrăutăți situația în două moduri, dacă nu este aplicată corect. Întâi, aplicarea directă a căldurii pe piele poate produce șoc prin ameliorarea vasoconstricției indusă de frig, astfel înlăturând un factor important pentru susținerea tensiunii arteriale la pacientul cu depleție de volum. În al doilea rând, ameliorarea vasoconstricției periferice permite sângelui periferic mai rece să intre în circulația centrală și poate cauza căderea temperaturii centrale chiar mai mult (ne referim la acest fenomen ca fiind „căderea ulterioară"). Există un risc de lezare prin arsură când sursele de căldură sunt aplicate direct pe piele. Căldura directă trebuie aplicată numai pe torace dacă este folosită reîncălzirea activă externă.

Reîncălzirea activă internă poate fi obținută prin câteva tehnici. Cea mai simplă metodă este reîncălzirea căilor respiratorii, în care pacientul inspiră oxigen umidificat încălzit la 42^{0}C printr-o mască facială sau tub endotraheal. Ratele de reîncălzire de 1 până la 2^{0}C/h pot fi obținute prin reîncălzirea căilor aeriene. Lichidele administrate intravenos trebuie încălzite până la 40^{0}C, dar folosirea lor are efecte minime pe reîncălzirea centrală. Lavajul stomacului, vezicii urinare sau a colonului cu fluide încălzite produce încălzirea limitată și în general nu este folosit dacă este necesară reîncălzirea rapidă. Lavajul peritoneal și pleural induce rate de încălzire de 2 până la 4^{0}C/h, dar trebuie folosit numai în hipotermii moderate până la severe, când există instabilitate cardiovasculară sau când reîncălzirea externă este ineficientă.

Cea mai eficientă tehnică de reîncălzire este încălzirea sanguină extracorporală prin hemodializă sau bypass cardiopulmonar. Ambele metode implică îndepărtarea continuă a sângelui, care este circulat și încălzit în exterior înainte de a fi reintrodus în corp. Bypass-ul cardiopulmonar este cea mai eficientă tehnică și poate crește temperatura centrală cu 1 până la 2^{0}C la fiecare 3 până la 5 minute. Aceste proceduri sunt rezervate pentru cele mai severe cazuri de hipotermie (de exemplu, stopul cardiac) și când lavajul peritoneal și/sau pleural sunt ineficiente.

Depleția de volum trebuie corectată cu fluide izotone. Serul fiziologic încălzit (sau glucoză 5%/ser fiziologic) trebuie administrat intravenos. Soluția Ringer lactat trebuie evitată din cauză că metabolismul lactaților este afectat de hipotermie. Manipularea pacientului trebuie să fie minimă, iar liniile venoase centrale, sondele nasogastrice și tuburile endotraheale trebuie puse cu atenție, din cauza posibilității de aritmie cardiacă. De obicei, tratamentul acidozei nu este necesar de vreme ce reîncălzirea corectează majoritatea anomaliilor, iar medicamentele trebuie administrate cu prudență, întrucât eficacitatea lor poate fi afectată la temperaturi corporale joase și deoarece clearance-ul lor metabolic este prelungit. Dacă există posibilitatea apariției sepsis-ului, este necesară administrarea empirică a antibioticelor cu spectru larg, până când rezultatele culturilor sanguine sunt disponibile (vezi capitolul 124).

Reîncălzirea adesea corectează hiperglicemia. Insulina este inactivă la temperaturi corporale sub 32^{0}C și excesul de insulină poate produce hipoglicemie tardivă, când temperatura corporală

crește. Mai mult, tremuratul prelungit poate cauza depleție de glicogen muscular și poate predispune la hipoglicemie. Astfel, insulina nu trebuie administrată până nu este clar că hiperglicemia persistă după reîncălzire. Hipokaliemia se poate corecta numai prin reîncălzire, pe măsură ce potasiul trece către spațiul extracelular, dar nivelurile potasiului seric trebuie monitorizate în timpul reîncălzirii. Apariția hiperkaliemiei în timpul hipotermiei sugerează necroză tisulară semnificativă (rabdomioliză) cu sau fără insuficiență renală.

Monitorizarea cardiacă continuă este esențială. Aritmiile atriale sunt frecvente și de obicei reversibile numai prin reîncălzire. Medicamentele antiaritmice sau vasopresoare nu trebuie administrate până când temperatura corporală nu este normală. Aritmiile ventriculare la pacientul hipotermic tind să fie refractare la medicamente și la defibrilare. Tosilatul de bretiliu este medicamentul de elecție pentru fibrilația ventriculară. Când temperatura centrală este sub 30^0C, trebuie să se facă o singură încercare de defibrilare. Când există stop cardiac, trebuie inițiate simultan reîncălzirea activă internă și resuscitarea cardiopulmonară.

Uneori este dificil de a distinge hipotermia reversibilă de cea ireversibilă. Apneea, asistolia și absența activității cerebrale sunt semne obișnuite ale decesului, dar pot fi de asemenea prezente în hipotermia reversibilă severă, în special la victimele hipotermiei prin imersie și aproape înecate. Cea mai joasă temperatură corporală înregistrată la un pacient care a fost resuscitat cu succes a fost $15,2^0$C, la un sugar de 23 de zile. În general, resuscitarea cardiopulmonară a pacienților hipotermici trebuie continuată până când temperatura corporală centrală a fost crescută până la cel puțin 32^0C sau până când statusul cardiovascular s-a stabilizat.

Odată ce temperatura corporală este corectată și pacientul este stabilizat, trebuie făcută o investigare pentru a identifica cauzele precipitante. Terapia empirică cu antibiotice cu spectru larg poate fi administrată, deoarece manifestările uzuale ale infecției sunt mascate. Trebuie efectuat un examen neurologic atent. Condițiile medicale coexistente (infarct miocardic, cetoacidoza diabetică, insuficiență renală, insuficiență hepatică, sângerare gastrointestinală, pancreatită, rabdomioliză, hipotiroidism), dacă sunt prezente, trebuie tratate cu promptitudine.

Măsurile de profilaxie la indivizii cu risc crescut, precum persoanele în vârstă, includ folosirea mai multor rânduri de haine și pălărie, adăpost adecvat, aport caloric crescut și evitarea etanolului.

BIBLIOGRAFIE

Danzl Df, Pozos RS: Accidental hipothermia. N Engl J Med 331:1756, 1994

Harchelroad F: Acute termoregulatory disorders. Clin Geriatr Med 9:621, 1993

Jolly B, Ghats K: Accidental hipotermia. Emerg Med Clin North Am 10:311, 1992

Kolodzik PW: Hipothermia, in *Presenting Signs and Symptoms in the Emergency Department*, GC Hamilton (ed). Baltimore, Williams & Wilkins, 1993, p 248

SECȚIUNEA 3

TULBURĂRI ALE SISTEMULUI NERVOS

20 LIPOTIMIA, SINCOPA, AMEȚEALA ȘI VERTIJUL

Robert B. Daroff, Joseph B. Martin

Sincopa este definită ca o pierdere tranzitorie a stării de conștiență cu colaps postural, cauzat de o scădere a fluxului sanguin cerebral. Deși este adesea precedată de stare de leșin și amețeală (presincopă), poate să nu prezinte drept cauză asistola cardiacă sau tahicardia ventriculară. Simptomele de presincopă se pot manifesta ca „amețeală“, întotdeauna fără vertij adevărat, sau pot fi simulate de un avertisment (aură) anterior de atac. Secvența simptomelor este stereotipică și include amplificarea amețelii, vedere încețoșată ce precede orbirea, diaforeză și senzație de greutate în membrele inferioare progresând către balansare posturală. Aceste simptome cresc în severitate până când conștiența este pierdută sau ischemia este corectată frecvent prin așezarea în clinostatism. O problemă diagnostică importantă, uneori dificilă, este diferențierea sincopei de convulsie.

În acest capitol sincopa și amețeala sunt luate în considerare din punctul de vedere particular al manifestărilor clinice, diagnosticului diferențial și tratamentului.

SINCOPA

La începutul unui atac sincopal, pacientul este aproape întotdeauna în poziție verticală, fie ortostatică fie șezând. O etiologie cardiacă, precum criza Adams-Stokes este deosebită din acest punct de vedere (vezi capitolul 230). Pacientul este prevenit de lipotimia iminentă printr-o senzație de „stare proastă“, de amețeală și de mișcarea sau balansarea podelei sau a obiectelor din jur. Pacientul devine confuz și poate căsca, pot apărea pete vizuale, vederea se încețoșază și în urechi se aud țiuituri. Greața și uneori voma însoțesc aceste simptome. Apare o paloare evidentă sau o culoare gri-cenușie a feței și apare și transpirație generalizată. La unii pacienți, un debut cu simptome presincopale poate permite timpul necesar pentru protecția împotriva unei injurii; la alții, apariția sincopei este bruscă și fără simptome premonitorii. Debutul variază de la instantaneu la 10 până la 30 s, rareori mai lung.

Profunzimea și durata stării de inconștiență este variabilă. Uneori, pacientul nu este complet rupt de mediul înconjurător, alteori este prezentă o comă profundă. Pacientul poate rămâne în această stare câteva secunde sau minute și chiar până la o jumătate de oră. De obicei, pacientul este întins, nemișcat, cu musculatura scheletică relaxată, dar uneori pot apărea câteva contracții clonice ale membrelor și feței, imediat după începutul stării de inconștiență. În unele situații, poate apărea o scurtă criză tonico-clonică. Controlul sfincterian este de obicei menținut. Pulsul este slab sau aparent absent, tensiunea arterială este joasă până la nedetectabilă și respirația poate fi aproape imperceptibilă. Odată ce pacientul este într-o poziție orizontală, gravitația nu mai împiedică fluxul sanguin spre creier. Amplitudinea pulsului poate apoi crește, culoarea revine la nivelul feței, respirația devine mai rapidă și mai profundă și bolnavul își recapătă conștiența. Există de obicei o revenire imediată a stării de conștiență. Cu toate acestea, unii pacienți pot să nu realizeze starea de slăbiciune fizică și ridicarea prea rapidă poate precipita o altă lipotimie. La alți pacienți, în special cei cu tahiaritmii tranzitorii, pot să nu existe simptome reziduale după sincopa inițială. Cefaleea și somnolența, care, împreună

Tabelul 20-1

Cauze de lipotimie și tulburări de conștiență

I. Circulatorii (flux sanguin cerebral redus)
  A. Mecanisme vasoconstrictorii inadecvate
    1. Vasovagale (vasodepresoare)
    2. Hipotensiune ortostatică
    3. Insuficiență vegetativă primară
    4. Simpatectomie (farmacologică, datorată medicației antihipertensive, cum ar fi metildopa sau hidralazină, sau chirurgicală)
    5. Boli ale sistemului nervos central sau periferic, incluzând nervii autonomi (capitolele 371 și 381).
    6. Sincopa sinusului carotidian (vezi și „Bradiaritmiile“, mai jos)
    7. Hiperbradikininemia
  B. Hipovolemia
    1 Pierdere sanguină – hemoragie gastrointestinală
    2 Boala Addison
  C. Reducere mecanică a întoarcerii venoase
    1. Manevră Valsalva
    2. Tuse
    3. Micțiuni
    4. Mixom atrial, trombus valvular sferic
  D. Debit cardiac redus
    1. Obstrucție în tractul de ejecție al ventriculului stâng: stenoza aortică, stenoza subaortică hipertrofică.
    2. Obstrucție a fluxului pulmonar: stenoză pulmonară, hipertensiune pulmonară primară, embolism pulmonar
    3. Miocardic: infarct miocardic masiv cu insuficiență de pompă
    4. Pericardic: tamponadă cardiacă
  E. Aritmii (capitolele 230 și 231)
    1. Bradiaritmii
      a. Bloc (gradul II și III) atrioventricular (AV), cu crize Adams-Stokes
      b. Asistola ventriculară
      c. Bradicardie sinusală, bloc sinoatrial, oprire sinusală, boala de nod sinusal
      d. Sincopa sinusului carotidian (vezi și mecanisme vasoconstrictoare inadecvate, de mai sus)
      e. Nevralgia glosofaringiană (și alte stări algice)
    2. Tahiaritmii
      a. Tahicardie ventriculară episodică, cu sau fără bradiaritmii asociate
      b. Tahicardia supraventriculară fără bloc AV
II. Alte cauze de tulburări ale conștienței
  A. Alterarea statusului sanguin cerebral
    1. Hipoxie
    2. Anemie
    3. Dioxid de carbon diminuat prin hiperventilație (lipotimie frecventă, dar sincopa apare rar)
    4. Hipoglicemie (slăbiciune episodică frecventă, lipotimie ocazională, sincopă rară)
  B. Cerebrale
    1. Tulburări cerebrovasculare (atacuri ischemice cerebrale, vezi capitolul 366)
      a. Insuficiență vasculară extracraniană (vertebro-bazilară, carotidiană)
      b. Spasm difuz al arteriolelor cerebrale (encefalopatie hipertensivă)
    2. Tulburări emoționale, crize de anxietate, atacuri de isterie

cu confuzia mentală, sunt sechelele obișnuite ale convulsiilor, nu urmează unui atac sincopal.

ETIOLOGIE Lista de cauze din tabelul 20-1 se bazează pe mecanisme fiziologice stabilite sau presupuse. Cele mai obișnuite tipuri de lipotimie se pot reduce la câteva mecanisme simple. Sincopa rezultă dintr-o afectare bruscă a metabolismului cerebral, de obicei produsă prin hipotensiune, cu reducere a fluxului sanguin cerebral.

Câteva mecanisme realizează adaptări circulatorii în poziția verticală. Aproximativ trei pătrimi din volumul sanguin sistemic este conținut în patul venos și orice interferență cu întoarcerea venoasă poate produce reduceri ale debitului cardiac. Fluxul sanguin cerebral poate fi încă menținut atât timp cât se realizează vasoconstricția arterială sistemică, dar când acest mecanism adaptiv încetează, hipotensiunea severă cu hipoperfuzie cerebrală rezultantă duce la apariția sincopei la mai puțin de jumătate din pacienții normali. În mod normal, acumularea sângelui în jumătatea inferioară a corpului este prevenită de (1) reflexe presoare care induc constricția arteriolelor și venulelor periferice, (2) accelerarea reflexă a frecvenței cardiace prin reflexe aortice și carotidiene și (3) ameliorarea întoarcerii venoase la inimă prin activitatea mușchilor membrelor. Plasarea unei persoane normale pe o masă în poziție orizontală pentru a realiza relaxarea musculară și apoi înclinarea lentă în sus a mesei duce la diminuarea debitului cardiac și permit o acumulare ușoară a sângelui în membrele inferioare; aceasta poate fi urmată ulterior de o scădere tranzitorie ușoară a tensiunii arteriale sistolice și, la pacienții cu reflexe vasomotorii deficitare, poate produce lipotimii.

TIPURI DE SINCOPĂ **Sincopa vasodepresoare (vasovagală) sau neurocardiogenă** Această formă de sincopă este reprezentată de leșinul obișnuit care poate fi întâlnit la persoane normale și este răspunzătoare de aproximativ 50% din toate cazurile de sincopă. De multe ori este recurentă și poate fi declanșată frecvent de stres emoțional (în special într-o încăpere aglomerată, cu temperatură ridicată), frică (de exemplu, la dentist), oboseală extremă, traumatisme sau durere. Cu toate acestea, multe episoade apar fără cauze antecedente evidente. În forma sa clasică, sincopa vasodepresoare cuprinde o constelație de simptome ce includ hipotensiune, bradicardie, greață, paloare și diaforeză. Sincopa apare în mod caracteristic în stările cu întoarcere venoasă diminuată, care duc la un volum bătaie redus și la o creștere reflexă a activității simpatice. La indivizii cu sensibilitate, această creștere a activității simpatice duce la hipercontractilitate cardiacă și la stimulare excesivă a mecanoreceptorilor ventriculari (fibre vagale aferente tip C), care, la rândul lor, duc la o diminuare a statusului simpatic și la activarea sistemului nervos parasimpatic printr-un reflex vasomotor mediat central. Rezultatul global este un cerc vicios de *vasodilatație periferică inadecvată* și *bradicardie relativă*, care provoacă hipotensiune progresivă și sincopă, ce pot fi remise prin plasarea în poziție culcată și ridicarea membrelor inferioare. Stresul ortostatic indus de testul prelungit al mesei înclinate la 60-80^o este o tehnică sensibilă pentru reproducerea sincopei la mulți pacienți care prezintă acest sindrom. Utilizarea unei perfuzii cu doze mici de izoproterenol crește sensibilitatea testului mesei înclinate, dar poate duce la teste fals-pozitive când sunt utilizate doze mai mari. Sincopa vasodepresoare poate apărea cu durere bruscă severă, în special dacă are origine în viscere, și poate de asemenea însoți rar o migrenă severă.

Hipotensiunea posturală (ortostatică) cu sincopă Acest tip de sincopă afectează persoanele care au un defect cronic sau o instabilitate variabilă a reflexelor vasomotorii. Scăderea tensiunii arteriale în momentul luării poziției ortostatice se datorează unei pierderi a reflexelor vasoconstrictoare în vasele de rezistență și capacitanță ale membrelor inferioare. Cu toate că criza sincopală diferă puțin de sincopa vasodepresoare, efectul poziției este esențial. Ridicarea bruscă dintr-o poziție culcată sau o poziție ortostatică prelungită sunt factori precipitanți.

Sincopa posturală poate să apară în următoarele situații:

1. La persoane altfel normale, care au reflexe posturale deficiente. La astfel de indivizi, pierderea conștienței poate apărea la înclinarea mesei pe care sunt așezați. În aceste circumstanțe, s-a observat o scădere inițială ușoară a tensiunii arteriale și apoi o stabilizare la un nivel inferior. Ulterior, la scurt timp, reflexele compensatorii cedează brusc și tensiunea arterială se prăbușește rapid. Această situație este frecvent familială.
2. În *insuficiența autonomă vegetativă primară* și în *disautonomii*. Au fost delimitate trei sindroame:

Disautonomia acută sau subacută În această afecțiune rară, un adult sau un copil altfel sănătoși dezvoltă pe o perioadă

de câteva zile sau săptămâni o paralizie completă sau parțială a sistemelor nervoase simpatic și parasimpatic. Reflexele pupilare sunt abolite și lacrimația, salivația și transpirația sunt absente sau diminuate. Impotența, pareza musculaturii vezicale și intestinale și hipotensiunea ortostatică sunt prezente. Proteinele din lichidul cefalorahidian (LCR) sunt frecvent crescute. Fibrele nervoase motorii și senzoriale sunt integre, dar cele autonome nemielinizate prezintă degenerare. Se crede că această afecțiune este o variantă a sindromului Guillain-Barré și recuperarea apare de obicei în câteva luni.

Insuficiența autonomă postganglionară cronică Este o afecțiune a persoanelor de vârstă mijlocie și înaintată, care dezvoltă progresiv hipotensiune ortostatică cronică, uneori în asociere cu impotență și tulburări sfincteriene. Tipic, după menținerea poziției ortostatice pentru 5-10 minute, tensiunea arterială scade cu cel puțin 35 mmHg, presiunea pulsului scade și nu există tahicardie compensatorie, paloare sau greață. Bărbații sunt afectați mai frecvent decât femeile.

Insuficiența autonomă preganglionară cronică În această afecțiune, hipotensiunea ortostatică împreună cu anhidroză, impotență și tulburări sfincteriene, se asociază cu o tulburare a sistemului nervos central (SNC). Aceste afecțiuni, desemnate drept *atrofii multisistemice* includ sindroame care se manifestă prin (1) tremor, rigiditate extrapiramidală și akinezie (sindrom Shy-Drager), (2) degenerescența cerebeloasă progresivă, în unele cazuri cu caracter familial și (3) o tulburare mult mai variabilă extrapiramidală și cerebeloasă (degenerescența striatonigrică). Aceste sindroame duc la afecțiune severă și frecvent la exitus în câțiva ani (vezi capitolele 368 și 371).

Diagnosticul diferențial între insuficiența cronică periferică postganglionară și insuficiența centrală preganglionară se bazează pe date anatomopatologice și farmacologice. În tipul postganglionar apare degenerescența neuronilor din ganglionii simpatici, în timp ce în tipul central apare degenerescența celulelor preganglionare din cornul intermediar lateral al măduvei toracale. În tipul periferic postganglionar, nivelurile de repaus ale norepinefrinei sunt sub normal, datorită insuficienței de eliberare a norepinefrinei din terminațiile postganglionare și există o hipersensibilitate la norepinefrina injectată. În tipul central, nivelurile de repaus ale norepinefrinei sunt normale. La ridicarea în picioare, spre deosebire de reacția individului normal, în ambele tipuri există o creștere minimă sau absentă a nivelurilor de norepinefrină. Și în ambele tipuri, nivelurile plasmatice de dopamină β-hidroxilază (enzima care convertește dopamina în norepinefrină) sunt subnormale.

Alte cauze de sincopă posturală (1) După pierderea antrenamentului fizic, de exemplu după o boală prelungită cu repaus la pat, mai ales la persoanele în vârstă cu tonus muscular redus sau după imponderabilitate prelungită, ca în zborurile în spațiul cosmic. (2) După o simpatectomie care a abolit reflexele vasopresoare. (3) În neuropatiile diabetică, alcoolică sau de altă etiologie. Cea mai frecventă formă de hipotensiune ortostatică neurogenă este cea care însoțește bolile sistemului nervos periferic. Exemplele constau în polineuropatia diabetică, beri-beri, polineuropatia din amiloidoză și sindromul Adie. De obicei, hipotensiunea ortostatică se asociază cu tulburări de transpirație, impotență și afectare sfincteriană. Probabil că leziunile implică fibrele postganglionare nemielinizate din nervii periferici. (4) La pacienții care primesc medicamente antihipertensive și vasodilatatoare, ca și la cei care pot avea hipovolemie din cauza diureticelor, transpirației excesive sau insuficienței suprarenaliene.

Sincopa micțională, o tulburare întâlnită de obicei la bărbații în vârstă și care apare în timpul sau după micțiune, în special după scularea din somn, este probabil un tip special de sincopă vasodepresoare. Scăderea presiunii intravezicale poate declanșa vasodilatație bruscă și bradicardie mediată vagal.

Sincopa cardiacă Sincopa cardiacă apare printr-o scădere bruscă a debitului cardiac, produsă cel mai frecvent de o aritmie cardiacă. La indivizii normali, frecvențele ventriculare joase, dar peste 35-40 de bătăi pe minut, precum și cele rapide, dar fără să depășească 180 de bătăi pe minut, nu reduc fluxul sanguin cerebral, mai ales dacă persoana este în clinostatism. Cu toate acestea, variații ale frecvenței pulsului în afara acestor limite pot afecta circulația și funcția cerebrală. Ortostatismul, bolile cerebrovasculare, anemia și afecțiunile coronariene, miocardice sau valvulare, toate reduc toleranța la variații ale frecvenței.

Blocul atrioventricular Blocul atrioventricular de grad înalt este asociat frecvent cu lipotimii (*sindrom Stokes-Adams-Morgagni*, vezi capitolul 230). La pacienții care prezintă aceste crize, blocul poate fi permanent sau intermitent. Atunci când blocul este de grad înalt sau complet și un pacemaker inferior blocului nu intră în funcțiune sau funcționează la o frecvență prea joasă, apare sincopa. Crizele Stokes-Adams apar brusc, de obicei fără simptome premonitorii. Dacă o oprire cardiacă persistă mai mult de 8 până la 10 s, pacientul devine palid, inconștient și poate prezenta câteva contracții clonice. Într-o asistolă prelungită apar cianoza, respirația neregulată, pupilele fixe, incontinența, iar semnele Babinski bilaterale pot fi prezente. În timp ce revenirea după o criză Stokes-Adams este de obicei rapidă și completă, uneori pot apărea la unii pacienți confuzie prelungită și semne neurologice datorate ischemiei cerebrale, ocazional rezultând afectare permanentă a funcțiilor mentale, deși semnele neurologice de focar sunt rare. Pacienții de obicei nu-și amintesc de simptomele presincopale. Sincopele cardiace de acest tip se pot repeta de mai multe ori în cursul unei zile. De obicei, blocul cardiac este tranzitor și electrocardiograma (ECG) efectuată mai târziu poate să nu arate nici o aritmie. Perioada de asistolă poate fi urmată de o tahicardie sau fibrilație ventriculară, cauzând comă prelungită sau moarte subită.

Tulburări ale nodului sinusal Tulburări ale automatismului nodului sinusal sau ale conducerii sinoatriale pot provoca asistolă sau bradicardie de o severitate suficientă pentru a cauza o presincopă sau o sincopă. Aceste tulburări sunt detectate cel mai frecvent prin monitorizare ECG în ambulator. Date care să sugereze diagnosticul de boală de nod sinusal includ pauze sinusale simptomatice (>3 s) rezultate din opriri sinusale sau bloc sinoatrial și bradicardie sinusală severă neexplicată (< 40 bătăi pe minut). *Sindromul bradicardie-tahicardie* este o formă frecventă de disfuncție a nodulului sinusal, în care sincopa apare în general ca rezultat al pauzelor sinusale prelungite, ce urmează sfârșitului unei tahicardii paroxistice supraventriculare. La pacienții cu sincope și suspiciune de boală de nod sinusal, la care diagnosticul nu este stabilit prin monitorizare ECG în ambulator, testele electrofiziologice pot fi utile în evidențierea anomaliilor diagnostice.

Tahiaritmiile *Tahiaritmiile paroxistice recurente* pot cauza de asemenea presincope și sincope, ca urmare a reducerii bruște a debitului cardiac. Importanța hipotensiunii induse de tahicardie depinde de interacțiunea mai multor variabile, incluzând frecvența și mecanismul tahicardiei, tipul și severitatea bolii cardiace de bază, poziția și nivelul de activitate al pacientului la debutul tahicardiei, sensibilitatea tahicardiei la catecolamine endogene și integritatea reflexelor compensatorii autonome. *Tahiaritmiile supraventriculare* nu sunt asociate în mod obișnuit cu sincopa. Cu toate acestea, chiar în absența unei boli cardiace structurale, frecvențele cardiace extrem de înalte pot afecta umplerea și debitul cardiac, suficient pentru a cauza pierderea conștienței. Aceste tahicardii sunt reprezentate cel mai frecvent de apariția flutter-ului atrial paroxistic, a fibrilației atriale sau a reintrării la nivelul nodului atrioventricular (AV) sau a unor căi accesorii care scurtcircuitează o parte sau întregul sistem de conducere atrioventricular (AV) (vezi capitolul 230). Pacienții cu sindrom Wolff-Parkinson-White prezintă un risc crescut de a face mai multe forme de tahicardii supraventriculare, dintre care cea mai periculoasă este fibrilația

atrială cu conducere anterogradă rapidă către ventriculi printr-o cale de conducere atrioventriculară accesorie și care poate duce la sincopă sau, mai rar, la moarte subită. Atunci când se bănuiește că o conducere anormală printr-un șunt accesor AV sau un ritm de reintrare modal AV sunt cauza sincopei, se indică studiul electrofiziologic pentru a defini mecanismul și calea tahicardiei și pentru a facilita alegerea unei intervenții terapeutice eficiente (vezi și capitolul 230).

Tahicardia ventriculară paroxistică este o cauză relativ frecventă a sincopelor, în special la pacienții cu boli cardiace organice. În mod obișnuit, tahicardiile sunt rapide și asociate cu pierderea bruscă a conștienței, fără simptome premonitorii. De obicei, pacientul nu acuză palpitații și revenirea după un episod este rapidă și completă, fără sechele reziduale cardiace sau neurologice. Apariția unei sincope neexplicate la un pacient cu boală cardiacă organică este un episod cu potențial de prognostic sever și merită o evaluare atentă. Prezența pe ECG a undelor Q patologice ce indică un infarct miocardic transmural în antecedente este frecvent asociată cu tahicardia ventriculară ca etiologie a sincopelor, în cazul pacienților cu boală cardiacă ischemică. Alte forme de boli cardiace, ca de exemplu cardiomiopatia hipertrofică sau dilatativă, displazia de ventricul drept și sindromul intervalului QT lung, sunt de asemenea frecvent asociate cu tahicardia ventriculară paroxistică și sincopă (vezi capitolul 231).

Blocul cardiac reflex În altă formă de sincopă cardiacă, blocul cardiac este reflex și este dat de iritarea nervului vag. Exemple ale acestui fenomen s-au observat în cazul unor pacienți cu diverticuli esofagieni, tumori mediastinale, afectări ale colecistului, boală de sinus carotidian, nevralgie glosofaringiană și iritație pleurală și pulmonară. În aceste circumstanțe, bradicardia reflexă este mai frecvent de tip sinoatrial decât atrioventricular.

Alte cauze Sincopa cardiacă poate rezulta de asemenea în urma unui *infarct miocardic masiv acut*, în special dacă se asociază cu șoc cardiogen. *Stenoza aortică* provoacă frecvent sincopă la efort, cel mai des prin limitarea debitului cardiac în condiții de vasodilatație periferică, cu ischemie miocardică și cerebrală rezultantă și uneori aritmii. *Stenoza subaortică hipertrofică idiopatică* poate provoca de asemenea sincope de efort, prin accentuarea obstrucției sau prin aritmii ventriculare sau ambele (capitolul 239). În *hipertensiunea pulmonară primară*, un debit cardiac relativ fix și accese de insuficiență ventriculară dreaptă pot fi asociate cu sincopa (capitolul 238). Cu toate acestea, reflexele vagale pot fi implicate în această situație, ca și în sincopele care apar în *embolia pulmonară*. Trombii valvulari sferici în atriul stâng, mixomul atrial stâng, tromboza sau disfuncția protezelor valvulare pot produce obstrucție circulatorie mecanică bruscă și sincopă. Malformația congenitală cardiacă cel mai frecvent răspunzătoare de sincopă este *tetralogia Fallot*. În această afecțiune, vasodilatația sistemică, probabil asociată cu spasm infundibular, crește mult riscul de șunt dreapta-stânga și produce hipoxie arterială ce poate conduce la sincopă (capitolul 235).

Sincopa sinusului carotidian Sinusul carotidian este în mod normal sensibil la stimuli mecanici și dă naștere unor impulsuri senzoriale transmise prin nervul Hering, o ramură a nervului glosofaringian, la trunchiul cerebral. Masajul unuia sau ambelor sinusuri carotidiene, mai ales la persoane în vârstă produce (1) o încetinire reflexă a frecvenței cardiace (bradicardie sinusală, oprire sinusală sau chiar bloc atrioventricular), așa-numitul răspuns de tip vagal și (2) o scădere a tensiunii arteriale fără scăderea frecvenței cardiace, așa-numitul răspuns de tip depresor. Ambele tipuri de răspuns carotidian pot coexista.

Sincopa datorată sensibilității sinusului carotidian este extrem de neobișnuită și se spune că poate fi declanșată prin întoarcerea capului într-o parte, de un guler strâns sau prin bărbierirea în zona sinusului. În cazul unui pacient cu lipotimie la compresia unui sinus carotidian, este important să se facă diagnosticul diferențial între o afectare benignă (hipersensibilitate de sinus carotidian) și una cu consecințe mult mai serioase precum stenoza arterei carotide contralaterale (vezi capitolul 366). Astfel, compresia caotidei este o manevră riscantă care poate conduce la ischemie cerebrală.

Nevralgia glosofaringiană Această afecțiune dureroasă poate induce o lipotimie de tip reflex. Secvența este întotdeauna de durere urmată de sincopă. Durerea este localizată la maxilar, la baza limbii, în faringe sau laringe, zona amigdaliană și ureche. Efectele cardiovasculare sunt atribuite stimulării nucleului motor dorsal al vagului prin fibre colaterale din nucleul tractului solitar. Tratamentul nevralgiei cu carbamazepină este frecvent eficient pentru sincopă, precum și pentru durere.

Sincopa prin tuse Este o situație rară, care urmează unui paroxism de tuse, de obicei în bronșita cronică. După o tuse puternică, pacientul are brusc o stare de slăbiciune și își pierde temporar conștiența. Tusea crește presiunea intratoracică și presiunea crescută este transmisă prin marile vene către compartimentul intracranian, cauzând creșterea presiunii intracraniene și secundar scăderea fluxului cerebral. Sincopa apare la un flux sanguin critic scăzut.

Sincopa mecanică Este o categorie rară care apare la adolescenții altfel normali. Manevra de provocare este extensia simultană a gâtului și întinderea membrului superior. Mecanismul pare a fi compresia arterelor vertebrale la nivelul gâtului.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL Crizele de anxietate și sindromul de hiperventilație Anxietatea, așa cum apare în atacurile de panică, este frecvent interpretată ca o senzație de leșin sau amețeală, fără pierderea conștienței. Aceste simptome nu sunt însoțite de paloare facială și nu sunt ameliorate prin clinostatism. Diagnosticul se face pe baza simptomelor asociate și atacul poate fi reprodus prin hiperventilație. Hiperventilația duce la hipocapnie, alcaloză, rezistență cerebrovasculară crescută și flux sanguin cerebral scăzut. Eliberarea epinefrinei în stările de anxietate contribuie de asemenea la simptome.

Hipoglicemia Hipoglicemia severă este de obicei urmarea unei afecțiuni serioase, cum ar fi o tumoră a insulelor Langerhans, boala avansată a suprarenalei, a glandei hipofize sau boală hepatică; sau a unei administrări excesive de insulină; aceasta duce la stare de confuzie sau chiar pierdere a conștienței. Hipoglicemia ușoară este adesea de tip reactiv, apărând la 2-5 ore după masă și nu se asociază de obicei cu o tulburare a conștienței.

Hemoragia acută Hemoragia acută, de obicei la nivelul tractului gastrointestinal, este o cauză ocazională de sincopă. În absența durerii și hematemezei, cauza slăbiciunii, lipotimiei sau chiar a pierderii conștienței poate rămâne obscură până la apariția melenei.

Atacul ischemic tranzitor cerebral (AIT) AIT apar la pacienți cu stenoze aterosclerotice, ocluzii sau embolii ale arterelor mari ale creierului. Simptomele sunt variate (vezi capitolul 366). Crizele cu cădere bruscă pot mima sincopa. Pierderea izolată a conștienței este rară.

Lipotimia isterică Atacul nu este de obicei precedat de nici o manifestare exterioară de anxietate. Lipsa oricărei modificări de puls, tensiune arterială sau de culoare a tegumentelor și membranelor mucoase o diferențiază de lipotimia vasodepresoare.

Abordarea pacientului

Tipul debutului (vezi figura 20-1) Localizarea temporală și tipul debutului pot ajuta în determinarea cauzei. Sincopa care începe în câteva secunde este foarte probabil datorată hipotensiunii ortostatice, blocului atrioventricular instalat brusc, asistoliei sau tahicardiei ventriculare. Când simptomele apar progresiv într-o perioadă de câteva minute, hiperventilația sau hipoglicemia trebuie luate în considerare. Instalarea sincopei în cursul sau imediat după efort, sugerează stenoza aortică,

stenoza subaortică hipertrofică idiopatică sau bradicardia extremă și, la pacienții în vârstă, hipotensiune ortostatică. Sincopa de efort este întâlnită ocazional și la persoane cu insuficiență aortică. La pacienții cu stop cardiac sau fibrilație ventriculară, pierderea conștienței apare cu 8-10 s mai târziu și frecvent este urmată de contracții musculare clonice scurte.

Poziția la debutul atacului Epilepsia și atacurile sincopale datorate hipoglicemiei, hiperventilației sau blocului cardiac sunt probabil independente de poziție. Lipotimia asociată cu o scădere a tensiunii arteriale și cu tahicardie ectopică, apare de obicei numai în poziție șezând sau ortostatică, în timp ce pierderea conștienței rezultată din hipotensiunea ortostatică apare rapid după schimbarea poziției din clino- în ortostatism.

Simptome asociate Simptome ca palpitațiile pot fi prezente atunci când atacul se datorează anxietății sau hiperventilației, tahicardiei ectopice sau hipoglicemiei. Senzații de amorțeală și furnicături la nivelul mâinilor și feței însoțesc frecvent hiperventilația. Convulsii adevărate în cursul unui atac pot apărea ocazional în blocul cardiac, asistolă sau tahicardie ventriculară.

La pacienții cu sincopă recurentă încercarea de a reproduce un atac este utilă pentru diagnostic.

Simptomele induse de hiperventilație pot fi ușor reproduse, rugând subiectul să respire rapid și profund pentru 2-3 minute. Atacurile de anxietate induse de hiperventilație tind să fie diminuate atunci când pacientul află că simptomele pot fi reproduse sau înlăturate voluntar, simplu, doar prin controlul respirației.

Alte situații în care diagnosticul este lămurit frecvent prin reproducerea atacului sunt hipotensiunea ortostatică și tahicardia ortostatică (observarea frecvenței pulsului, tensiunii arteriale și simptomelor în poziție clino- și ortostatică) și sincopa prin tuse (prin inducerea manevrei Valsalva). În toate aceste situații, elementul esențial nu este producerea simptomelor (procedurile menționate induc frecvent simptome și la persoane sănătoase) ci dacă caracterele exacte ale simptomelor care apar în atacul spontan sunt reproduse în cel indus artificial. Monitorizarea ECG continuă în ambulator este esențială în identificarea unei aritmii responsabile de episoadele sincopale, mai ales la pacienții cu simptome recurente frecvente. Monitorizarea este diagnostică dacă arată episoade de asistolă, bradicardie extremă sau tahiaritmie.

În cazul unor sincope recurente de origine necunoscută, la care monitorizarea ECG în ambulator este echivocă și există o boală cardiacă de fond, în special ischemică și infarct miocardic în antecedente, utilizarea tehnicilor intracardiace electrofiziologice cu stimulare programată poate fi utilă în detectarea tulburărilor de ritm cardiac și în stabilirea tratamentului eficient. În timpul stimulării, până la două treimi din acești pacienți pot prezenta tahicardie ventriculară cu ritm rapid. Uneori, studiile electrofiziologice ajută la identificarea întârzierilor semnificative de conducere ale fasciculului His sau ale bolii de nod sinusal. Aria diagnostică a testării electrofiziologice intracardiace este mai mică la pacienții cu boală de inimă nonischemică și la pacienții cu inimi structural normale, decât la pacienții cu boală ischiemică cardiacă. De curând, electrocardiograma de semnal mediu s-a dovedit utilă în identificarea pacienților cu sincope neexplicate la care există riscul de a prezenta tahicardii ventriculare induse de testarea electrofiziologică.

Testul mesei înclinate cu capul în sus este o tehnică de provocare utilă pentru diagnosticul sincopei vasodepresoare. Înclinarea verticală la un maxim de 60-70^0 de obicei precipită hipotensiunea simptomatică sau sincopa în 10-30 minute la pacienții cu acest sindrom. La subiecții normali, înclinarea pasivă la 60^0 produce o ușoară scădere a tensiunii arteriale sistolice și o creștere a tensiunii diastolice și a frecvenței cardiace. Recent, testul mesei înclinate a fost utilizat împreună cu testarea electrofiziologică pentru a evalua eficacitatea pacing-ului profilactic la pacienți selectați cu sincopă vasodepresoare și a evalua influența poziției asupra consecințelor hemodinamice ale unor tahiaritmii. Nitroglicerina administrată sublingual în timpul testului mesei înclinate poate demasca anumite cauze de sincopă induse vasovagal.

Sincopa trebuie distinsă de tulburările funcției cerebrale cauzate de convulsii. O convulsie poate apărea ziua sau noaptea, indiferent de poziția pacientului; sincopa apare rar când pacientul este în clinostatism, singura excepție frecventă fiind criza Stokes-Adams. Culoarea pacientului poate să nu se schimbe în convulsii, deși poate apărea cianoză; paloarea este o caracteristică precoce și invariabilă în toate tipurile de sincopă, cu excepția hipotensiunii cronice ortostatice și a isteriei și precede pierderea conștienței. Convulsiile sunt adesea anunțate de o aură, care este determinată de o descărcare focală a convulsiei și prin urmare are semnificație de localizare în creier. Aura este de obicei urmată de întoarcerea rapidă la normal sau de pierderea conștienței. Debutul sincopei este de obicei mai lent și fără aură. Lovirea prin cădere este frecventă într-o convulsie și rară în sincopă pentru motivul că doar în convulsii reflexele protectoare sunt abolite instantaneu. Mișcările tonico-convulsive sunt o caracteristică a convulsiilor și de obicei nu apar în sincopă deși, cum am afirmat mai sus, episoadele de lipotimie pot fi însoțite de o scurtă activitate convulsională tonico-clonică. Devierea în sus a globilor oculari apare în ambele condiții. Perioada de inconștiență tinde să fie mai lungă în convulsii decât în sincopă. Incontinența urinară este frecventă în convulsii și rară în sincopă. Recăpătarea conștienței este promptă în sincopă și lentă după convulsie. Confuzia mentală, cefaleea și somnolența sunt sechele frecvente ale convulsiilor; slăbiciunea fizică cu senzoriu păstrat caracterizează starea presincopală. Intervale repetate de pierdere a conștienței la o persoană tânără, cu o frecvență de câteva ori pe zi sau pe lună, sunt mai sugestive pentru epilepsie decât pentru sincopă.

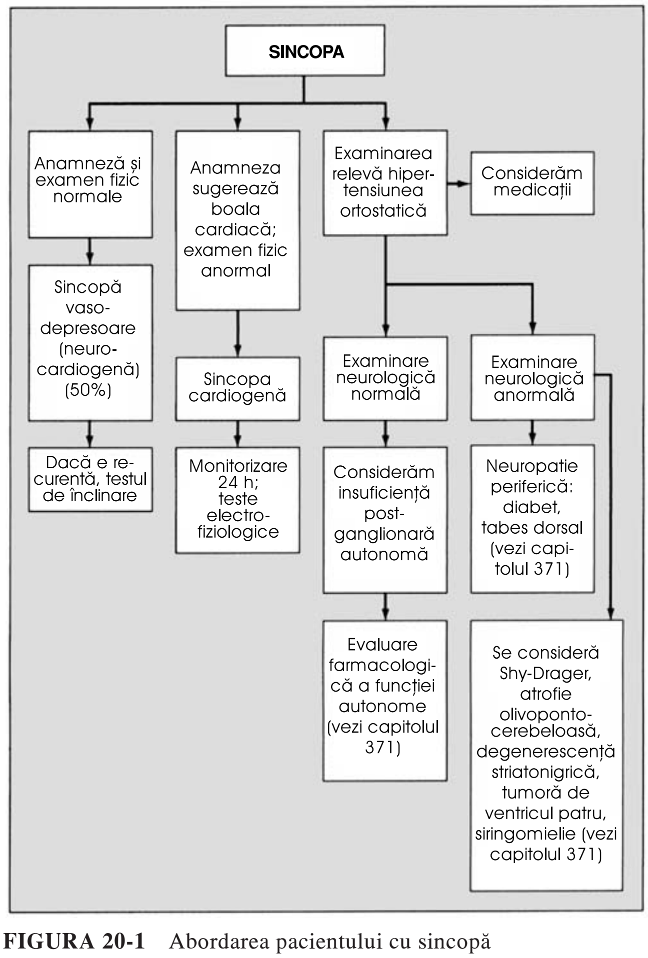


FIGURA 20-1 Abordarea pacientului cu sincopă

Electroencefalograma (EEG) poate fi utilă în diferențierea sincopelor de crizele epileptice. În intervalele dintre crizele epileptice, ea poate arăta anomalii de diverse grade până la 80% din pacienți. În intervalul dintre atacurile sincopale, electroencefalograma trebuie să fie normală.

℞ TRATAMENT

Tratamentul aritmiilor cardiace este descris în capitolul 230. De cele mai multe ori, pierderea conștienței este relativ benignă. În abordarea acestor pacienți care au leșinat, medicul trebuie să se gândească întâi la acele cauze de leșin care constituie o urgență terapeutică. Între ele se numără hemoragia internă masivă și infarctul miocardic, care poate fi nedureros, și aritmiile cardiace. La persoanele în vârstă, o lipotimie bruscă, fără cauze evidente, trebuie să ridice suspiciunea unui bloc cardiac complet sau a unei tahiaritmii, în ciuda datelor negative obținute la examinarea pacientului.

Pacienții surprinși în stadiile inițiale ale unei pierderi de conștiență sau după pierderea acesteia, trebuie plasați într-o poziție care să permită un flux cerebral maxim, adică cu capul aplecat între genunchi dacă sunt în poziție șezând, sau preferabil în clinostatism. Îmbrăcămintea strâmtă și alte constricții trebuie desfăcute și capul întors într-o parte, astfel încât limba să nu fie înghițită, blocând căile respiratorii. Stimularea periferică, cum ar fi stropirea sau umezirea cu apă rece a feței și gâtului sau aplicarea de prosoape reci, umede, este utilă. Dacă temperatura este subnormală, corpul trebuie acoperit cu o pătură călduroasă. Deoarece vărsăturile sunt frecvente, trebuie prevenită aspirația. Capul trebuie întors într-o parte și nu se va administra nimic pe cale orală până când pacientul nu și-a recăpătat conștiența. Pacientului nu i se va permite să se ridice până când senzația de slăbiciune fizică nu a trecut și va fi urmărit atent pentru câteva minute după ridicare.

Din cauza rolului critic al stimulării beta-adrenergice și a hipercontractilității într-un sindrom sincopal vasovagal, profilaxia eficientă poate fi de obicei realizată prin folosirea agenților de blocare a receptorilor beta-adrenergici sau cu disopiramidă. Deoarece sincopa vasovagală apare de obicei la pacienții cu funcție sistolică ventriculară stângă normală, folosirea acestor agenți este de obicei bine tolerată. Alți agenți famacologici care au fost folosiți pentru a trata acest tip de sincopă includ teofilina, scopolamina și efedrina. Stimulatorul cardiac singur este rar indicat sau eficient în prevenirea acestui tip de sincopă, dar poate fi necesar pentru o mică majoritate de pacienți la care bradicardia profundă sau asistola predomină față de vasodilatația periferică ca mecanism primar de sincopă.

Prevenirea pierderii conștienței depinde de mecanismele implicate. În sincopa vasovagală obișnuită a adolescenților, care tinde să apară în perioade de stimulare emoțională, oboseală, foame etc., este suficient ca pacientul să fie sfătuit să evite astfel de situații.

În hipotensiunea ortostatică, pacientul trebuie prevenit să evite ridicarea bruscă din pat. În loc de aceasta, ei trebuie să-și miște picioarele pentru câteva secunde și apoi să stea la marginea patului și să se asigure că nu au senzație de amețeală ușoară sau vertij înainte de a începe să meargă. Adesea este utilă înălțarea picioarelor de la capul patului folosind bucăți de lemn cu înălțime de 20-30 cm și purtarea unei centuri elastice abdominale confortabile și a ciorapilor elastici. Distincția făcută între diferite tipuri de hipotensiune ortostatică are semnificație terapeutică. În tipul periferic postganglionar, cel mai eficient tratament este 9α-fluorohidrocortizonul (doză orală de 0,1 până la 0,2 mg/zi) și încărcarea sodată pentru a crește volumul sanguin, suplimentate cu dispozitive de compresie, pentru a preveni acumularea sângelui în membrele inferioare și trunchiul inferior (conform gravitației). Totuși, sarea împreună cu mineralocorticoizii pot induce hipertensiune serioasă în clinostatism și doza de medicament trebuie ajustată pentru aceasta. Pentru tipul central preganglionar a existat un succes mai mare cu folosirea aminelor simpatomimetice, precum tiramina (care eliberează norepinefrină din terminațiile postganglionare intacte) suplimentată cu un inhibitor de monoaminooxidază (pentru a preveni distrucția aminelor) și posibil cu propranolol. Levodopa a fost eficientă în unele cazuri. În tipul postganglionar, folosirea judicioasă a fenilefrinei sau efedrinei poate fi benefică, dacă ele nu cauzează insomnie. Dacă nu există contraindicații, o doză mare de clorură de sodiu, care crește volumul lichid extracelular, poate fi administrată.

Tratamentul sincopei sinusului carotidian implică, înainte de toate, instruirea pacientului asupra măsurilor care reduc riscul unei căderi (vezi mai jos). Gulerele trebuie să fie largi și pacientul trebuie învățat să se întoarcă cu întregul corp, mai degrabă decât doar cu capul, atunci când privește într-o parte. Trebuie utilizate medicamente din clasa atropinei sau respectiv efedrinei la pacienții cu bradicardie pronunțată sau hipotensiune în cursul atacurilor. Tratamentul diverselor aritmii cardiace care pot induce sincope este discutat în capitolul 230. Tratamentul hipoglicemiei este menționat în capitolul 335.

Riscul major al unei pierderi de conștiență la majoritatea persoanelor în vârstă nu este boala de fond, ci o fractură sau alt tip de traumatism produs de cădere. În consecință, pacienții care prezintă sincope recurente trebuie să acopere podeaua sălii de baie și cada cu materiale moi, cauciucate și trebuie să-și mocheteze cât mai mult posibil din locuință. Foarte important este spațiul dintre pat și baie, deoarece sincopele sunt frecvente la persoane vârstnice care merg din pat la toaletă. Plimbările exterioare trebuie să se facă mai degrabă pe pământ mai moale decât pe suprafețe dure și pacientul trebuie să evite să stea mult timp în picioare, situație care induce cu probabilitate mai mare un atac față de mers.

AMEȚEALA ȘI VERTIJUL

Amețeala este un simptom frecvent și adesea supărător. Pacienții folosesc acest termen pentru a descrie o varietate de senzații, inclusiv pe cele care par semantic apropiate (de ex., senzație de instabilitate, slăbiciune, învârtire, dezechilibru etc) și pe cele care pot fi înșelătoare, cum ar fi confuzie psihică, vedere întunecată, cefalee, zgomote în urechi sau „mers pe bumbac“. Mai mult, unii pacienți cu tulburări ale mersului și fără senzații cefalice anormale vor descrie problema lor drept „amețeală“. O anamneză atentă este necesară pentru a determina exact ce simte un pacient care declară „Doctore, sunt amețit“.

După eliminarea simptomelor înșelătoare precum confuzia, „amețeala“ înseamnă de obicei fie *leșin* (analoagă senzației care precede sincopa) sau *vertij* (o senzație de tip iluzie sau halucinație asupra mediului înconjurător sau mișcării proprii). În alte situații, nici unul dintre acești termeni nu descriu exact simptomele pacientului și explicația poate deveni aparentă doar după ce examenul neurologic arată spasticitate, parkinsonism sau alte tulburări de mers drept cauză a acuzelor. Operațional, amețeala este clasificată în patru categorii: (1) leșin, (2) vertij, (3) senzații cefalice diverse și (4) tulburări ale mersului.

LEȘINUL Leșinul (sincopa) este o pierdere a conștienței secundară ischemiei cerebrale, mai specific ischemiei trunchiului cerebral. Înainte de sincopa propriu-zisă, există frecvent simptome prodromale (leșin) ce reflectă ischemie într-un grad insuficient pentru a afecta conștiența (vezi anterior).

VERTIJUL Vertijul este o halucinație a mișcării proprii sau a mediului înconjurător, cel mai frecvent o senzație de

rotație, datorată de obicei unei tulburări a sistemului vestibular. Organele terminale ale acestui sistem situat în labirintul osos al urechii interne constau din trei canale semicirculare și un aparat otolitic (utricula și sacula) de fiecare parte. Canalele recepționează accelerația angulară, în timp ce otoliții recepționează accelerația liniară și forțele gravitaționale statice, ultimele asigurând controlul poziției capului în spațiu. Impulsurile neurale ale organelor terminale sunt transmise nucleilor vestibulari din trunchiul cerebral prin a opta pereche de nervi cranieni. Principalele proiecții ale nucleilor vestibulari sunt către nucleii nervilor cranieni III, IV, și VI, măduva spinării, cortexul cerebral și cerebel. Reflexul vestibulo-ocular (RVO) servește la menținerea stabilității vizuale în cursul mișcărilor capului și depinde de proiecțiile directe de la nucleii vestibulari către nervul cranian șase (abducens) din punte și, prin fasciculul longitudinal medial, către nucleii nervilor cranieni trei (oculomotor) și patru (trohlear) din mezencefal. Aceste conexiuni sunt responsabile de nistagmus (oscilație a globilor oculari), care este o trăsătură aproape invariabilă a disfuncției vestibulare. Căile vestibulospinale sunt responsabile de menținerea stabilității posturale. Proiecțiile către scoarța cerebrală, prin intermediul talamusului, asigură conștientizarea poziției capului și a mișcărilor. Nervii și nucleii vestibulari proiectează către arii cerebeloase (inițial flocculus și nodulus) care modelează RVO.

Sistemul vestibular este unul din cele trei sisteme senzoriale care deservesc orientarea spațială și postura; celelalte două sunt sistemul vizual (retina până la cortexul occipital) și sistemul somatosenzorial, care transmite informațiile periferice de la receptorii tegumentari, articulari și musculari. Cele trei sisteme stabilizatoare se suprapun suficient pentru a compensa (parțial sau complet) deficiența unuia dintre ele. Vertijul poate reprezenta fie o stimulare fiziologică, fie o disfuncție patologică în oricare din cele trei sisteme.

Vertijul fiziologic Acesta apare când (1) creierul se confruntă cu o desincronizare între cele trei sisteme senzoriale stabilizatoare, (2) sistemul vestibular este supus unor mișcări neobișnuite ale capului, la care nu s-a adaptat niciodată, cum ar fi în cazul răului de mare, sau (3) există poziții neobișnuite ale capului/gâtului, ca în extensia extremă din timpul vopsirii unui tavan. Desincronizarea intersenzorială explică răul de mașină, vertijul de înălțime și vertijul vizual cel mai frecvent întâlnit în cursul vizionării scenelor de urmărire din filme; în ultimul caz, senzația vizuală de mișcare a mediului înconjurător nu este însoțită de informații concomitente vestibulare și somatosenzoriale de mișcare. *Răul de spațiu*, un efect tranzitoriu frecvent al mișcărilor active ale capului într-un mediu fără greutate cu gravitație zero, este un alt exemplu de vertij fiziologic.

Vertijul patologic Acesta rezultă în urma unor leziuni ale sistemului vizual, somatosenzorial sau vestibular. Vertijul vizual poate fi cauzat de ochelari noi sau nepotriviți sau de debutul brusc al unei pareze musculare extraoculare cu diplopie; în ambele situații, compensarea de către SNC contracarează rapid vertijul. Vertijul somatosenzorial, rar izolat, este de obicei datorat unei neuropatii periferice care reduce aportul senzorial necesar pentru compensarea centrală atunci când există o disfuncție a sistemului vestibular sau vizual.

Cea mai frecventă cauză de vertij patologic este disfuncția vestibulară. Vertijul este frecvent însoțit de greață, nistagmus, tulburări posturale și mers ataxic. Deoarece vertijul se accentuează cu mișcările rapide ale capului, pacienții au tendința să-și țină capul nemișcat.

Disfuncția labirintică Aceasta cauzează vertij rotațional sau liniar sever. Atunci când este rotațională, halucinația mișcării, fie a mediului fie a mișcării proprii, este direcționată opus față de partea lezată. Fazele rapide ale mișcării nistagmusului se îndreaptă în direcție opusă față de partea leziunii și tendința de a cădea este spre partea lezată.

Când capul este ridicat și imobil, organele vestibulare terminale generează o frecvență de descărcare tonică de repaus, care este egală în ambele părți. La orice accelerație rotațională, pozițiile anatomice ale canalelor semicirculare de fiecare parte necesită o ajustare în sensul creșterii frecvenței de descărcare de o parte și o scădere corespunzătoare de cealaltă parte. Această modificare a activității neuronale este în final proiectată la nivelul cortexului cerebral unde se însumează cu impulsuri de la sistemele vizual și somatosenzorial, pentru a produce starea de conștiență adecvată mișcării de rotație. După încetarea mișcării, frecvențele de descărcare ale celor două organe terminale se inversează; partea cu frecvență inițial crescută acum scade, iar de cealaltă parte crește frecvența. Se poate simți o senzație de rotație în direcția opusă; deoarece nu există mișcare reală a capului, această senzație halucinatorie se numește *vertij*. Orice stare patologică ce modifică secvența de descărcare a organului terminal, producând un influx neural inegal la nivelul trunchiului cerebral și în final la nivelul cortexului cerebral, cauzează vertij. Simptomul poate fi interpretat ca o integrare inadecvată corticală a unor impulsuri neuronale anormale provenind din trunchiul cerebral, așa cum indică adevărata rotație a capului. Anomaliile tranzitorii produc simptome de scurtă durată. În cazul unui deficit unilateral fix, mecanismele compensatorii centrale diminuează în final vertijul. Deoarece compensarea depinde de plasticitatea conexiunilor dintre nucleii vestibulari și cerebel, pacienții cu afecțiuni ale trunchiului cerebral sau ale cerebelului au o capacitate adaptivă diminuată, iar simptomele pot persista pentru o perioadă nedefinită. Compensarea este întotdeauna inadecvată în leziuni bilaterale fixe severe în ciuda unor conexiuni cerebeloase normale; acești pacienți sunt permanent simptomatici.

Disfuncția acută unilaterală a labirintului este cauzată de infecții, traumatisme și ischemie. Deseori, nu se depistează o etiologie specifică și pentru a descrie situația se folosesc termenii nespecifici de *labirintită acută, vestibulopatie periferică acută* sau *neuronită vestibulară*. Este imposibil de a prezice dacă un pacient care se află în perioada de recuperare după un prim atac de vertij va avea episoade recurente.

Disfuncția acută bilaterală a labirintului este de obicei rezultatul acțiunii unor toxice, ca medicamentele sau alcoolul.

Tabelul 20-2

Diferențierea vertijului de origine periferică sau centrală

Semn sau simptom	Periferic (labirintic)	Central (trunchi cerebral sau cerebel)
Direcția nistagmusului asociat	Unidirecțional; faza rapidă cu leziune opusă*	Bidirecțional sau unidirecțional
Nistagmus pur orizontal fără component de torsiune	Rar	Frecvent
Nistagmus vertical sau pur torsional	Întotdeauna absent	Poate fi prezent
Fixație vizuală	Inhibă nistagmusul și vertijul	Fără inhibiții
Severitatea vertijului	Sever	Frecvent ușor
Direcția rotației	Spre faza rapidă	Variabilă
Direcția căderii	Spre faza lentă	Variabilă
Durata simptomelor	Precizată (minute, zile, săptămâni), dar recurentă	Poate fi cronic
Tinitus și/sau surditate	Frecvent prezentă	De obicei, absentă
Anomalii centrale asociate	Fără	Foarte frecvent
Cauze frecvente	Infecții (labirintită), sindrom Menière, neuronită, ischemie, traumatism, toxice	Vasculare, demielinizare, neoplasm

* În boala Menière, direcția fazei rapide este variabilă.

Cele mai obișnuite medicamente agresive sunt antibioticele aminoglicozidice.

Schwanoamele care implică nervul cranian opt (*neurinom acustic*) au o dezvoltare lentă și produc o reducere atât de lentă a fluxului de impulsuri din labirint, încât mecanismele compensatorii centrale pot împiedica sau minimaliza vertijul; simptomele auditive de pierdere a auzului și tinitusul sunt cele mai frecvente manifestări. În timp ce leziunile trunchiului cerebral sau ale cerebelului pot provoca vertij acut, semnele și simptomele asociate permit de obicei deosebirea de o etiologie labirintică (tabelul 20-2). Totuși, ischemia labirintică poate fi singura manifestare a insuficienței vertebro-bazilare. Ocazional, o leziune acută vestibulocerebeloasă poate prezenta un vertij monosimptomatic care nu poate fi deosebit de o labirintopatie.

Disfuncția recurentă unilaterală a labirintului, în asociere cu semne și simptome de boală cohleară (surditate progresivă și tinitus), se datorează de obicei bolii Menière. Când manifestările auditive sunt absente, se utilizează termenul de *neuronită vestibulară* pentru a desemna vertijul recurent monosimptomatic. Atacurile ischemice tranzitorii în teritoriul circulației cerebrale posterioare (insuficiența vertebro-bazilară) produc foarte rar vertij recurent fără semne concomitente motorii, senzoriale, vizuale, de nervi cranieni sau cerebeloase.

Vertijul pozițional este precipitat de o poziție orizontală a capului, fie spre dreapta, fie spre stânga. Vertijul paroxistic pozițional benign (VPPB) este foarte frecvent. Cu toate că această condiție se poate datora unei traume craniene, de obicei nu se pot identifica factori precipitanți. În general se remite spontan după săptămâni sau luni. Vertijul și nistagmusul de însoțire au un caracter particular de latență, fatigabilitate și obișnuință care diferă de vertijul pozițional central, mai rar (tabelul 20-3), datorat leziunilor din interiorul și din jurul ventriculului al patrulea. Mai mult, tipul de nistagmus în VPPB este deseori caracteristic. Ochiul din partea de jos prezintă un nistagmus torsional cu amplitudine mare, iar ochiul din partea superioară are un grad mai mic de torsiune combinat cu un nistagmus cu mișcare dirijată în sus. Dacă ochii sunt îndreptați spre urechea superioară, nistagmusul vertical din ochiul superior crește în amplitudine.

Epilepsia vestibulară sau vertijul secundar unei activități epileptice a lobului temporal este rar și aproape întotdeauna intercalat cu alte manifestări epileptice.

Vertijul psihogen, de obicei asociat agorafobiei (frică de spații largi, deschise, aglomerație sau de părăsirea securității locuinței), trebuie suspectat la pacienții atât de „disfuncționali“ din cauza acestor simptome, încât stau în casă pentru o perioadă prelungită. În ciuda disconfortului, cei mai mulți pacienți cu vertij organic încearcă să ducă o viață normală. Vertijul organic este însoțit de nistagmus; etiologia psihogenă este aproape sigură când nistagmusul este absent în cursul unui episod vertiginos.

Evaluarea pacienților cu vertij vestibular patologic Evaluarea depinde de suspicionarea unei etiologii centrale (vezi tabelul 20-2). Dacă este așa, rezonanța magnetică nucleară a capului este obligatorie. O astfel de examinare este rareori utilă în cazuri de vertij monosimptomatic recurent cu un examen neurologic normal. VPPB tipic nu necesită alte investigații după ce diagnosticul a fost pus (vezi tabelul 20-3).

Testele de funcție vestibulară servesc pentru (1) a demonstra o anomalie atunci când diferențierea între organic și psihogen este neclară, (2) a stabili partea pe care se află anomalia și (3) a distinge între etiologiile periferică și centrală. Testul standard este electronistagmografia, în care se aplică apă caldă și rece (sau aer), într-o manieră stabilită, pe membranele timpanice și sunt comparate velocitățile de fază lentă ale nistagmusului rezultant din urechile stângă și dreaptă. O scădere a velocității de o parte indică hipofuncție („pareză de canal“). Imposibilitatea de a induce nistagmus cu apă cu gheață arată un „labirint mort“. Unele instituții spitalicești au posibilitatea să determine cantitativ diversele aspecte ale reflexului vestibulo-ocular folosind scaune rotative dirijate prin calculator și înregistrări oculografice precise ale mișcărilor oculare.

Tabelul 20-3

Vertijul paroxistic pozițional benign (VPPB) și vertijul pozițional central

Caracteristici	VPPB	Central
Latența*	3-40 secunde	Fără; vertij și nistagmus imediate
Fatigabilitate†	Da	Nu
Obișnuință‡	Da	Nu
Intensitatea vertijului	Sever	Ușor
Reproductibilitate§	Variabilă	Bună

* Timp între poziționarea capului și debutul simptomelor.
† Dispariția simptomelor odată cu menținerea poziției provocatoare.
‡ Scăderea intensității simptomelor la repetarea manevrei.
§ Probabilitatea producerii simptomelor în timpul oricărei ședințe de examinare.

Rx TRATAMENTUL

Tratamentul în vertijul acut constă în repaus la pat și administrare de medicamente supresoare vestibulare, ca antihistaminicele (meclizină, dimenhidrinat, prometazină), anticolinergice cu acțiune centrală (scopolamină) sau tranchilizante cu efecte GABA-ergice (diazepam). Dacă vertijul persistă mai mult de câteva zile, cei mai mulți specialiști sugerează mobilizarea, într-o încercare de a induce mecanismele compensatorii centrale, în ciuda disconfortului pe termen scurt al pacientului. Vertijul cronic de origine labirintică poate fi tratat cu un program sistematizat de exerciții pentru a facilita compensarea.

Măsurile profilactice pentru prevenirea vertijului recurent au o eficacitate variabilă. Antihistaminicele sunt utilizate frecvent. Boala Ménière poate răspunde la o dietă desodată (1g/zi). Exemplele rare de VPPB persistent (peste 4-6 săptămâni) răspund dramatic la programe specifice de exerciții.

Există o diversitate de proceduri chirurgicale ale urechii interne pentru toate formele de vertij cronic refractar sau recurent, dar acestea sunt rareori necesare.

Alte tipuri de senzații la nivelul capului Acest termen este folosit în principal în scopul unei clasificări inițiale, pentru a descrie amețeli care nu sunt nici leșinuri, nici vertij. Ischemia cefalică sau disfuncția vestibulară pot avea o intensitate suficient de redusă pentru ca simptomatologia obișnuită să nu fie identificată cu precizie. De exemplu, o scădere ușoară a tensiunii arteriale sau un dezechilibru vestibular ușor pot cauza senzații diferite de la leșinul distinct la vertij, dar care poate fi identificat exact în cursul tehnicilor testelor de provocare. Alte cauze de amețeală din această categorie sunt sindromul de hiperventilație, hipoglicemia și simptomele somatice ale unei depresii clinice; acești pacienți ar trebui să aibă examene neurologice și teste funcționale vestibulare în limite normale.

Tulburări ale mersului Unele persoane cu tulburări ale mersului acuză amețeală, în ciuda absenței vertijului sau altor senzații cefalice anormale. Cauzele cuprind neuropatia periferică, mielopatia, spasticitatea, rigiditatea parkinsoniană și ataxia cerebeloasă. În acest context, termenul de *amețeală* este utilizat pentru a descrie o mobilitate afectată. Poate exista o ușoară instabilitate asociată, în special în cazul afectării senzațiilor de la nivelul membrelor inferioare sau tulburărilor de vedere; aceasta este cunoscută ca *amețeală prin defecte senzoriale multiple* și apare la persoane în vârstă care se plâng de amețeli doar în timpul mersului. Un simț al poziției diminuat (secundar neuropatiei sau mielopatiei) și o vedere diminuată (cataractă sau degenerare retiniană) duc la o supraútilizare a aparatului

vestibular, aflat în uzură. Un termen mai puțin precis, dar uneori liniștitor este cel de *dezechilibru benign al vârstnicului*.

Abordarea pacientului

Cel mai important mijloc de diagnostic este o anamneză atentă, focalizată asupra înțelesului pe care îl atribuie pacientul termenului de „amețeală". Este o slăbiciune? Este o senzație de învârtire? Dacă una din acestea este confirmată și examinarea neurologică este normală, se trece la realizarea investigațiilor adecvate pentru multiplele etiologii ale ischemiei cefalice sau disfuncției vestibulare.

Când termenul de „amețeală" este neclar, testele de provocare pot fi utile. Aceste proceduri de cabinet simulează fie ischemia cefalică, fie disfuncția vestibulară. Ischemia cefalică este evidentă dacă amețeala este dublată în timpul hipotensiunii ortostatice. Alte teste suplimentare de provocare cuprind manevra Valsalva, care scade fluxul sanguin cerebral și ar trebui să reproducă simptomele ischemice.

Testul de provocare cel mai simplu pentru disfuncție vestibulară este rotația rapidă și întreruperea bruscă a mișcării într-un scaun rotativ. Aceasta produce întotdeauna vertij, pe care pacienții îl pot compara cu amețeala lor simptomatică. Vertijul indus intens poate fi diferit de simptomele spontane, dar la scurt timp după remisiunea vertijului poate apărea o senzație de instabilitate care poate fi identificată ca „amețeala proprie". Când aceasta se întâmplă, pacientul cu amețeală, diagnosticat inițial ca suferind de „senzații cefalice diverse", este acum corect diagnosticat ca prezentând vertij ușor secundar unei vestibulopatii.

Pacienții cu simptome de vertij pozițional trebuie testați adecvat (vezi tabelul 20-3); testarea pozițională este mai sensibilă cu ochelari speciali care împiedică fixația vizuală (lentile Frenzel).

Un test de provocare final, care necesită utilizarea lentilelor Frenzel, constă în scuturarea viguroasă a capului în plan orizontal pentru aproximativ 10 secunde. Dacă la oprirea mișcării apare nistagmusul, chiar în absența vertijului, este demonstrată disfuncția vestibulară. Manevra poate fi repetată ulterior în planul vertical. Dacă testele de provocare stabilesc amețeala ca fiind un simptom vestibular, se trece la evaluarea descrisă anterior a vertijului vestibular.

Hiperventilația este cauza amețelii la mulți indivizi anxioși; paresteziile la nivelul mâinilor și feței pot fi absente. Hiperventilația forțată pentru 1 minut este indicată la pacienții cu amețeală neexplicată și examene neurologice normale. Similar, simptomele depresive (asupra cărora pacienții insistă ca fiind „secundare" amețelilor) trebuie să alerteze examinatorul asupra unei depresii clinice ca și *cauză*, mai degrabă decât ca efect, al amețelilor.

Bolile SNC pot produce senzații de amețeală de toate tipurile. În consecință, o examinare neurologică este întotdeauna necesară, chiar dacă anamneza sau testele de provocare sugerează o etiologie cardiacă, periferică vestibulară sau psihogenică. Orice anomalie a examenului neurologic trebuie să grăbească investigațiile neurodiagnostice adecvate.

BIBLIOGRAFIE

BALOH RW: Approach to the evaluation of the dizzy patient. Otolaryngol Head Neck Surg 112:3, 1995

BRANDT T et al: Therapy for benign paroxysmal positioning vertigo, revisited. Neurology 44:796, 1994

BRIGNOLE M et al: Mechanisms of syncope caused by transient bradycardia and the diagnostic value of electrophysiologic testing and cardiovascular reflexivity maneuvers. Am J Cardiol 76:273, 1995

BRUNI J: Episodic impairment of consciousness, in *Neurology in Clinical Practice*, WG Bradley et al (eds). Boston, Butterworth-Heinemann, 1996, chap 2

CALKINS H et al: Clinical presentation and long-term follow-up of athletes with exercise-induced vasodepressor syncope. Am Heart J 129:1159, 1995

CALKINS H et al: The value of the clinical history in the differentiation of syncope due to ventricular tachycardia, atrioventricular block, and neurocardiogenic syncope. Am J Med 98:365, 1995

EVANS RW: Neurologic aspects of hyperventilation syndrome. Semin Neurol 15:115, 1995

FERRANTE L et al: Glossopharyngeal neuralgia with cardiac syncope. Neurosurgery 36:58, 1995

GOMEZ CR et al: Isolated vertigo as a manifestation of vertebrobasilar ischemia. Neurology 47:94, 1996

KLEIN GJ et al: Electrophysiological testing: The final court of appeal for diagnosis of syncope? Circulation 92:1332, 1995

KUSUMOTO FM, GOLDSCHLAGER N: Cardiac pacing. N Engl J Med 334:89, 1996

LANDAU WM: Neuroskepticism: Sovereign remedy for the carotid sinus syndrome. Neurology 44:1570, 1994

LANDAU WM, NELSON DA: Feinting science: Neurocardiogenic syncope and collateral vasovagal confusion. Neurology 46:609, 1996

LANDAU WM et al: Benign positional vertigo: Recognition and treatment. BMJ 311:489 and 799, 1995

LEMPERT T et al: Syncope: A videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. Ann Neurol 36:233, 1994

LEMPERT T et al: The eye movements of syncope. Neurology 46:1086, 1996

LIPPMAN N et al: Failure to decrease parasympathetic tone during upright tilt predicts a positive tilt-table test. Am J Cardiol 75:591, 1995

LOW PA: Update on the evaluation, pathogenesis, and management of neurogenic orthostatic hypotension. Neurology 45:suppl 5, 54-532, 1995

MATHIAS CJ: Disorders of the autonomic nervous system, in *Neurology in Clinical Practice*, WG Bradley et al (eds). Boston, Butterworth-Heinemann, 1996, chap 82

MATTLE HP et al: Transient cerebral circulatory arrest coincides with fainting in cough syncope. Neurology 45:498, 1995

NADOL JB: Vestibular neuritis. Otolaryngol Head Neck Surg 112:162, 1995

SHARPE JA: Neuro-ophthalmic implications of vestibular disorders, in *Neuro-Ophthalmological Disorders*, RJ Tusa, SA Newman (eds). New York, Dekker, 1995, chap 18

STURZENEGGER M et al: Transcranial Doppler and angiographic findings in adolescent stretch syncope. J Neurol Neurosurg Psychiatry 58:367, 1995

TROOST BT: Dizziness and vertigo, in *Neurology in Clinical Practice*, WG Bradley et al (eds). Boston, Butterworth-Heinemann, 1996, chap 18

21

Richard K. Olney, Michael J. Aminoff

SLĂBICIUNEA MUSCULARĂ, MIȘCĂRILE ANORMALE ȘI DEZECHILIBRUL

Disfuncția motorie poate rezulta din slăbiciune, mișcări dezordonate, ataxie, dezechilibru și alte tulburări în inițierea sau coordonarea mișcării. În acest capitol descriem anatomia și fiziologia normală a structurilor neurale care deservesc aceste funcții, revedem modul în care această fiziologie este modificată pentru a produce simptome și prezentăm o abordare clinică pentru diagnosticul acestor tipuri variate de disfuncție motorie.

SLĂBICIUNEA MUSCULARĂ

Slăbiciunea musculară este o scădere a forței normale a unuia sau a mai multor mușchi. Pacienții pot utiliza termenul diferit; astfel, unul sau mai multe exemple specifice de slăbiciune trebuie evidențiate în cursul anamnezei. Oboseala crescută sau limitarea mișcării din cauza durerii sunt frecvent confundate cu slăbiciunea de către pacienți. Oboseala crescută este incapacitatea de a desfășura o activitate susținută care ar trebui să fie normală pentru o persoană de aceeași vârstă, sex și greutate.

Slăbiciunea este frecvent descrisă prin severitate și distribuție. Paralizia și sufixul „-plegia" indică slăbiciunea care este atât de severă, încât este completă sau aproape completă. „Pareza"

se referă la slăbiciunea care este ușoară. Prefixul „hemi-“ se referă la o jumătate a corpului, „para-“ la ambele picioare, și „cvadri-“ la toate cele patru membre.

Recunoașterea tonusului modificat este importantă pentru localizarea cauzei slăbiciunii. *Tonusul* este rezistența unui mușchi la întinderea pasivă. Anomaliile sistemului nervos central care cauzează slăbiciune produc în general *spasticitate*, o creștere a tonusului datorată bolii de neuron motor central. Spasticitatea depinde de velocitate, are o relaxare bruscă după ce ajunge la maxim (fenomenul „briceag“) și afectează predominant mușchii antigravitaționali (de exemplu, flexorii membrului superior mai mult decât extensorii și extensorii membrului inferior mai mult de cât flexorii). Spasticitatea este distinctă de rigiditate și paratonie, alte două tipuri de tonus crescut. *Rigiditatea* este tonusul crescut care este prezent în toate felurile de mișcare (un „tub de plumb“ sau rigiditate „plastică“) și afectează flexorii și extensorii în mod egal. La unii pacienți, rigiditatea este de tip roată dințată, adică este accentuată de mișcarea voluntară a membrului contralateral (consolidare). Rigiditatea apare în anumite afecțiuni extrapiramidale. *Paratonia*, la care ne referim și ca rezistență la mișcările pasive (*gegenhalten*), este tonusul crescut care variază neregulat într-o manieră ce poate părea legată de gradul relaxării, este prezentă pe parcursul tuturor felurilor de mișcare și afectează flexorii și extensorii în mod egal. Paratonia rezultă de obicei din boala lobilor frontali. Slăbiciunea cu tonus scăzut (flascitate) sau tonus normal apare în afecțiunile *unității motorii*, adică a unui singur neuron motor periferic și a tuturor fibrelor musculare pe care acesta le inervează.

Trei tipuri de bază de slăbiciune pot fi de obicei recunoscute pe baza semnelor cuprinse în tabelul 21-1. Unul rezultă din patologia de neuron motor central, și celelalte două din afecțiunile unității motorii (neuronul motor periferic și slăbiciunea miopatică). Fasciculațiile și prezența precoce a atrofiei ajută la distingerea slăbiciunii neuronului motor periferic (neurogenă) de cea miopatică. O *fasciculație* este un spasm vizibil sau palpabil al unui singur mușchi din cauza descărcării spontane a unei unități motorii. Slăbiunea neurogenă produce, de asemenea, o hipotonie mai proeminentă și o depresie mai mare a reflexelor tendinoase decât afectarea miopatică.

PATOGENEZA SLĂBICIUNII MUSCULARE **Slăbiciunea datorată neuronului motor central** Acest tip de disabilitate rezultă din afecțiuni ale neuronilor motori centrali sau ale axonilor lor din contextul cerebral, substanța albă subcorticală, capsula internă, trunchiul cerebral sau măduva spinării.

Neuronii motori centrali au corpii celulari în stratul V al cortexului cerebral. Majoritatea sunt conținuți în cortexul motor primar (girusul precentral sau aria 4 Brodmann) și în cortexul premotor și suplimentar motor (aria 6). O minoritate semnificativă este în cortexul primar senzitiv (ariile 3, 1, și 2) și lobul parietal superior (ariile 5 și 7). Neuronii motori centrali din cortexul primar motor sunt organizați somatotopic. Cei ce activează mușchii feței se află la capătul inferior al girusului precentral, cei ce activează mușchii brațului și mâinii se află mai sus în acest girus și cei ce activează mușchii picioarelor sunt în lobul paracentral pe suprafața medială a emisferelor cerebrale. Organizarea somatotopică a neuronilor motori centrali este de asemenea păstrată și în alte arii corticale motorii (de exemplu, cortexurile premotor și motor suplimentar).

Tabelul 21-1

Semne care disting tipurile de slăbiciune

Semn	Neuron motor central	Neuron motor periferic	Miopatie
Atrofie	Nici una	Severă	Ușoară
Fasciculații	Nici una	Obișnuit	Nici una
Tonus	Spastic	Scăzut	Normal/Scăzut
Distribuția afectării	Piramidală/ regională	Distală/ segmentară	Proximală
Reflexe tendinoase	Hiperactive	Hipoactive/ absente	Normale/ hipoactive
Semnul Babinski	Prezent	Absent	Absent

Axonii neuronilor motori centrali coboară prin substanța albă subcorticală și prin limbul posterior al capsulei interne. Acei axoni care cuprind *sistemul piramidal* sau *corticospinal* coboară prin trunchiul cerebral în pedunculii cerebrali ai mezencefalului, la baza punții și în piramidele medulare (figura 21-1). La joncțiunea cervicomedulară, majoritatea axonilor piramidali se încrucișează în tractul corticospinal contralateral al cordonului medular lateral, dar 10 până la 30% rămân ipsilaterali în cordonul medular anterior. Neuronii piramidali includ atât neuronii corticomotori mari, cât și neuronii corticospinali mai mici. Neuronii corticomotori sunt glutamatergici și fac conexiuni directe monosinaptice cu neuronii motori periferici. Ei inervează foarte dens neuronii motori

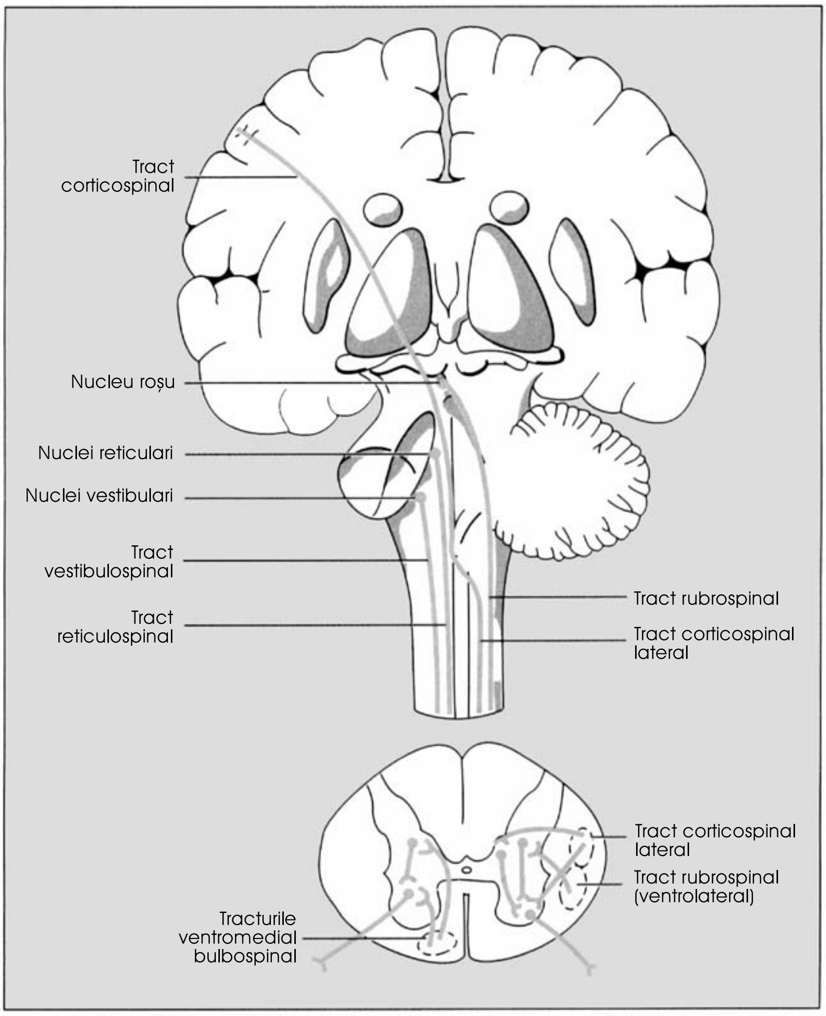


FIGURA 21-1 Fasciculele corticospinale și bulbospinale ale neuronului motor central. Axonii neuronilor bulbospinali sunt continuți atât în tracturile ventromediale, cât și în cele ventrolaterale. În toate figurile sunt arătați corpii celulelor nervoase și axonii terminali drept cercuri închise și respectiv, bifurcații.

periferici ai mușchilor mâinii și sunt implicați în execuția mișcărilor învățate, fine. Neuronii corticospinali sunt de asemenea glutamatergici, dar fac sinapsă cu neuronii din cornul posterior și cu interneuronii din zona intermediară a măduvei spinării pentru a facilita mișcările inițiate cortical. Neuronii corticobulbari sunt neuroni motori centrali care sunt similari cu neuronii corticospinali, dar inervează nucleii motori ai trunchiului cerebral. Neuronii corticobulbari, deși analogi ca funcție și adeseori desemnați ca piramidali în contexte generale, nu sunt parte strictă a sistemului piramidal, întrucât axonii lor nu traversează niciodată piramidele medulare.

Neuronii motori centrali bulbospinali influențează forța și tonusul, dar nu sunt parte a sistemului piramidal (figura 21-1). Fasciculele corticorubral, corticoreticular, corticopontin, și alte fascicule cortex–trunchiul cerebral contribuie la activitățile neuronului motor periferic, indirect prin aceste căi. Neuronii corticali influențează nucleul roșu și coliculul superior al mezencefalului și nucleii vestibulari, nucleul olivar inferior și formațiunea reticulată a punții și măduvei. *Fasciculele bulbospinale ventromediale* descendente au originea în tectum-ul mezencefalic (fascicul tectospinal), în nucleii vestibulari lateral și medial (fascicul vestibulospinal) și în formațiunea reticulată (fascicul reticulospinal). Aceste fascicule influențează mușchii axiali și proximali și sunt implicate în menținerea posturii și integrarea mișcărilor membrelor și trunchiului. *Fasciculele bulbospinale ventrolaterale* descendente, care au originea predominant în porțiunea magnocelulară a nucleului roșu (fascicul rubrospinal) influențează mușchii distali ai membrelor. Sistemul bulbospinal este uneori desemnat ca *sistemul extrapiramidal al neuronului motor superior*.

Căile piramidale și bulbospinale contribuie la menținerea în limite normale a forței, tonusului, coordonării și mersului. Leziunile clinice afectează în general atât căile piramidale, cât și pe cele bulbospinale și sunt rar pur piramidale. Leziunile pur piramidale la animale produc o hemiplegie acută flască contralaterală care respectă fața și este asociată cu un răspuns extensor plantar (Babinski); puterea este recăpătată în săptămâni până la luni și spasticitatea și hiperreflexia nu apar. La oameni, în slăbiciunea datorată neuronului motor central, dezvoltarea spasticității și a hiperreflexiei a fost raportată în cazuri rare, de infarct bilateral piramidal pur.

Leziunile de neuron motor central produc slăbiciune prin activarea scăzută a neuronilor motori periferici, care inervează mușchii dintr-una sau mai multe regiuni ale corpului. Slăbiciunea datorată neuronului motor central vizează întotdeauna mai mult de un grup muscular și rareori afectează toți mușchii unui membru. În general, grupurile musculare distale sunt afectate mai sever decât cele proximale și mișcările axiale sunt conservate dacă leziunea nu este severă și bilaterală. În afectarea corticobulbară, slăbiciunea este observată numai la nivelul feței și limbii; mușchii extraoculari, faciali superiori, faringieni și ai maxilarului sunt aproape întotdeauna neafectați. În leziunile corticobulbare bilaterale, apare frecvent *paralizia pseudobulbară*, în care disartria, disfagia, disfonia și labilitatea emoțională însoțesc slăbiciunea facială bilaterală. Tonusul spastic însoțește afectarea de neuron motor central, dacă aceasta nu e acută. Leziunile acute de sub gaura mare produc de obicei *șoc spinal* dacă slăbiciunea este severă. În timpul șocului spinal, reflexele tendinoase sunt absente și tonusul este flasc. Spasticitatea ulterioară apare în zile până la săptămâni.

Leziunile de neuron motor central cauzează de asemenea incoordonare, care se manifestă ca mișcări încete, grosiere pentru care se menține ritmicitatea normală. Mișcările deget-nas-deget și călcâi-genunchi-tibie sunt realizate încet, dar corespunzător. Lipsa coordonării este mai evidentă în mișcările rapid repetate, cum ar fi bătaia ușoară a indexului pe police.

Slăbiciunea datorată neuronului motor periferic Acest tip rezultă din dereglările corpilor celulari ai neuronilor motori inferiori din nucleii motori ai trunchiului cerebral și din cornul anterior al măduvei spinării sau din disfuncția axonilor acestor neuroni pe traiectul lor spre mușchiul scheletic.

Neuronii motori periferici se împart în tipurile alfa și gama (figura 21-2). Neuronii motori gama sunt mai mici decât neuronii motori alfa și inervează fibrele musculare intrafusale ale fusului muscular. Activarea neuronului motor gama crește tensiunea în fusurile musculare și facilitează reflexele de întindere și alte mecanisme locale reflexe, care activează mușchiul prin neuronii motori alfa. Fiecare mușchi este inervat de mai mulți neuroni motori alfa (de obicei câteva sute). Fiecare neuron motor alfa activează mai multe fibre musculare extrafusale, câteva sute pentru mușchii unui membru și mușchii axiali sau mai puțin de douăzeci pentru mușchii extraoculari, prin eliberarea acetilcolinei.

Axonii neuronilor motori periferici părăsesc trunchiul cerebral prin anumiți nervi cranieni și măduva spinării prin rădăcinile anterioare. Rădăcinile anterioare fuzionează cu cele posterioare la nivelul găurii intervertebrale pentru a forma nervii spinali. Pentru inervarea mușchilor membrelor, câțiva nervi spinali adiacenți fuzionează pentru a forma plexuri, înainte de a se divide în nervi periferici. Majoritatea nervilor periferici se ramifică o dată sau de mai multe ori, pe măsură ce inervează diferiți mușchi. Fiecare axon motor alfa dă ramuri multiple chiar înainte de a ajunge la fibrele musculare numeroase pe care le inervează.

Neuronul motor alfa primește impulsuri directe excitatorii, glutamatergice, de la neuronii corticomotori și fusurile musculare primare aferente. Neuronii motori alfa și gama primesc de asemenea impulsuri excitatorii directe sau indirecte de la alte căi descendente ale neuronilor motori centrali, impulsuri segmentare senzitive și impulsuri interneuronale. Neuronii motori alfa din măduva spinării primesc impulsuri inhibitorii directe postsinaptice de la interneuronii celulari Renshaw, care eliberează glicină. Alți interneuroni produc inhibiție presinaptică a neuronilor coarnelor posterioare prin eliberarea acidului gama-aminobutiric (GABA); acesta inhibă indirect neuronii motori alfa și gama. Alte căi descendente ale neuronilor motori centrali și impulsuri segmentare senzitive produc de asemenea inhibiție directă sau indirectă a neuronilor motori alfa și gama.

Când echilibrul impulsurilor descendente ale neuronilor motori centrali și al celor segmentare este de partea excitației, totalitatea neuronilor motori periferici care inervează un mușchi este activată într-o manieră ordonată. Neuronii motori periferici cu cele mai mici corpuri celulare sunt activați primii. La un efort crescut, aceste unități motorii se descarcă mai rapid și

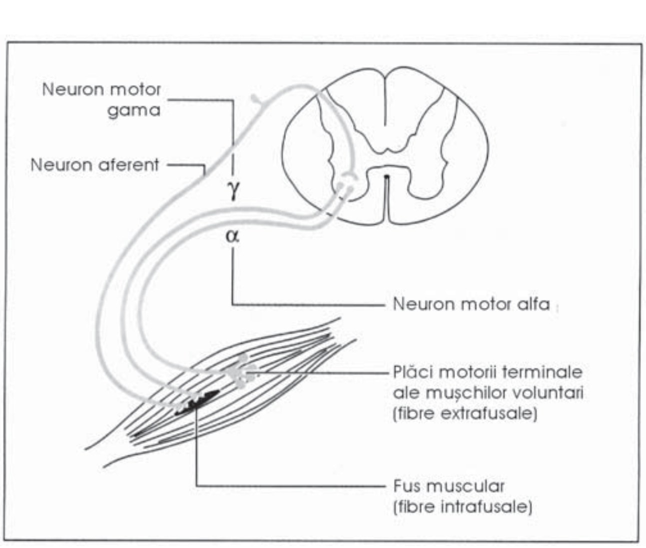


FIGURA 21-2 Neuronii motori alfa și gama și neuronul aferent al fusului primar.

unitățile motorii mai mari sunt apoi recrutate treptat. La un efort maxim, toate rezervele neuronului motor periferic sunt activate pentru a produce putere maximă.

Slăbiciunea motorie periferică este produsă printr-o scădere a numărului de unități motorii care pot fi activate, datorată unei pierderi a neuronilor motori alfa sau a întreruperii conexiunilor lor cu mușchiul. Cu scăderea numărului de unități motorii, mai puține fibre musculare sunt activate la un efort total și puterea maximă este redusă. Pierderea neuronilor motori gama nu cauzează slăbiciune, dar scade tensiunea în fusurile musculare. Tonusul muscular și reflexele tendinoase depind de neuronii motori gama, de fusurile musculare, de fibrele lor aferente și de neuronii motori alfa. O lovire ușoară a tendonului întinde fusurile musculare și activează fibrele aferente fusului primar. Acestea stimulează monosinaptic neuronii motori alfa din măduva spinării prin eliberarea de glutamat. Neuronii motori alfa activați produc o contracție musculară scurtă, care este familiarul reflex tendinos. Pierderea impulsurilor neuronilor motori gama către fibrele musculare intrafusale scad atât descărcările continue ale fusurilor aferente (care cresc tonusul muscular), cât și descărcările fazice ale fusurilor aferente ca răspuns la întindere (care produce reflexul tendinos).

Când o unitate motorie este afectată, în special în bolile neuronilor cornului anterior, ea se poate descărca spontan, producând o fasciculație, fără o recrutare în manieră normală. Aceste spasme mici, izolate, pot fi văzute sau simțite clinic sau înregistrate prin electromiografie (EMG) (vezi capitolul 361). Când neuronii motori alfa sau axonii lor degenerează, fibrele musculare denervate descarcă spontan, într-o manieră care nu poate fi văzută sau simțită, dar care poate fi înregistrată cu EMG. Aceste descărcări mici, singulare ale fibrelor musculare sunt denumite *potențiale de fibrilație*. Recrutarea unităților motorii restante poate fi estimată cu EMG. Dacă este prezentă afectarea importantă a neuronului motor periferic, recrutarea unităților motorii este întârziată sau redusă, însemnând faptul că mai puține unități motorii decât normal sunt activate la o frecvență de descărcare dată. Aceasta contrastează cu slăbiciunea datorată neuronului motor central, în care un număr normal de unități motorii sunt activate la o frecvență dată, dar în care frecvența maximă de descărcare este scăzută.

Slăbiciunea de tip miopatic Acest fel de slăbiciune este produsă de afecțiuni în cadrul unității motorii care vizează fibrele musculare sau joncțiunile neuromusculare.

Există două tipuri de fibre musculare. Fibrele musculare de tip I sunt bogate în mitocondrii și enzime oxidative, produc o forță relativ scăzută, dar au necesități energetice joase, care pot fi suplinite prin metabolism aerob continuu. Ele realizează mișcări posturale susținute și care nu necesită forță. Tipul II de fibre musculare sunt bogate în enzime glicolitice, pot produce o forță relativ mare, dar au necesități energetice crescute care nu pot fi suplinite pentru mult timp printr-un metabolism aerob continuu. Astfel, aceste unități pot fi activate maximal numai pe perioade scurte de timp, pentru a produce mișcări care implică o forță mare.

Pentru mișcări progresive voluntare, fibrele musculare de tip I sunt activate cel mai precoce în recrutare. Pentru fiecare fibră musculară, dacă nervul terminal eliberează presinaptic un număr normal de molecule de acetilcolină și sunt „deschiși" un număr suficient de receptori postsinaptici de acetilcolină, placa terminală atinge pragul și astfel generează un potențial de acțiune care se răspândește de-a lungul membranei fibrei musculare și în sistemul tubular transvers. Această excitație electrică activează evenimentele intracelulare care produc o contracție dependentă de energie a fibrei musculare (cuplaj excitație-contracție).

Slăbiciunea miopatică este produsă de o scădere a numărului sau a forței contractile a fibrelor musculare activate în cadrul unității motorii. În distrofiile musculare, miopatiile inflamatorii sau miopatiile cu necroza fibrei musculare, un număr scăzut de fibre musculare supraviețuiește în cadrul multor unități motorii. Așa cum s-a demonstrat cu EMG, mărimea potențialului de acțiune al fiecărei unități motorii este scăzută, astfel încât unitățile motorii trebuie să fie recrutate mai rapid decât în mod normal pentru a produce forța necesară unei anumite mișcări. Bolile joncțiunii neuromusculare produc slăbiciune într-o manieră similară, deși pierderea fibrelor musculare dintr-o unitate motorie este mai degrabă funcțională decât reală. Mai mult, numărul fibrelor musculare activate poate varia în timp, depinzând de starea în repaus a joncțiunilor neuromusculare. Unele miopatii produc slăbiciune prin pierderea forței contractile a fibrelor musculare. Acestea pot să nu afecteze mărimea potențialului de acțiune al unității motorii și sunt detectate prin discrepanța între activitatea electrică și forța musculară.

Afecțiunile neparalitice ale mișcării Apar alte afecțiuni ale mișcării care nu cauzează slăbiciune. Cele care sunt clasificate drept disfuncții ale mișcării sau ca dezechilibre și ataxie vor fi discutate mai târziu în acest capitol. Altele sunt cauzate de afecțiuni în inițierea sau integrarea mișcării. Astfel de disfuncții sunt produse de boli care afectează emisferele cerebrale, fără a cauza slăbiciune evidentă de neuron motor central.

Multe mișcări funcționale necesită coordonare integrată din partea multor grupe musculare. De exemplu, să considerăm o mișcare simplă, precum prinderea unei mingi. Mișcarea inițială este flexia policelui și degetelor unei mâini, cu opoziția policelui și degetului mic. Aceasta necesită contracția diferiților mușchi, incluzând flexorul digital superficial, flexorul digital profund, flexorul lung al policelui, flexorul scurt al policelul, oponentul policelui și oponentul degetului mic. Acești primi mușchi care realizează această acțiune se cheamă *agoniști*. Pentru ca prinderea să fie lină și puternică, extensorii policelui și degetelor trebuie să se relaxeze cu aceeași viteză cu care flexorii se contractă. Mușchii care se comportă într-o manieră franc opusă agoniștilor se numesc *antagoniști*. O acțiune secundară a flexorilor policelui și ai degetului este de a flecta încheietura; întrucât flexia încheieturii tinde să slăbească flexia degetelor, dacă ambele apar, activarea extensorilor încheieturii ajută mișcarea de prindere. Mușchii care produc astfel de mișcări complementare sunt *sinergici*. În final, brațul trebuie să fie ținut într-o poziție stabilă pe măsură ce începe prinderea, pentru ca mingea să nu fie scăpată înainte de a fi prinsă bine. Mușchii care stabilizează poziția brațului sunt *fixatori*.

Coordonarea activității prin agoniști, antagoniști, sinergiști și fixatori este reglată printr-o ierarhie pe trei niveluri de control motor. Cel mai jos nivel de control este mediat prin reflexe segmentare în măduva spinării. Aceste reflexe stimulează agoniștii și inhibă reciproc antagoniștii. Segmentele spinale controlează de asemenea tipurile ritmice de mișcare care implică mai mult decât o singură pereche de agoniști și antagoniști. De exemplu, măduva lombosacrată conține programarea de bază pentru mișcările ciclice în trepte, care implică activare sinergică a diferitelor grupe musculare în timp. Nivelul intermediar de control este mediat prin căi descendente bulbospinale, care integrează feedback-ul vizual, proprioceptiv și vestibular pentru execuția unei acțiuni (discuție ulterioară). De exemplu, centrului locomotor din mezencefal i se cere să modifice mișcările ciclice în trepte, pentru ca echilibrul să fie menținut și să apară mișcarea în continuare. Cel mai înalt nivel de control este mediat de cortexul cerebral. Suprapunerea acestui nivel de control superior este necesară pentru ca activitățile, precum mersul, să fie direcționate de un scop. Mișcările precise, care sunt învățate și perfecționate prin practică, sunt de asemenea inițiate și controlate de cortexul motor. Deși numai agoniștii sunt activați direct în cursul unei secvențe complexe de acțiuni, precum cântatul la pian, activarea secvențială a diferitelor grupe de agoniști pentru fiecare notă sau coardă este parte a unui program motor învățat. Mai mult, executarea acestor

acțiuni implică de asemenea impulsuri din ganglionii bazali și emisferele cerebeloase, pentru a facilita agoniștii, sinergiștii și fixatorii și pentru a inhiba antagoniștii nedoriți.

Apraxia este o afecțiune a inițierii și planificării mișcării (vezi de asemenea capitolul 25). Apraxia unilaterală a mâinii drepte poate fi datorată unei leziuni a lobului frontal stâng (în special anterior sau inferior), a regiunii temporoparietale stângi (în special girusul supramarginal) sau a conexiunilor lor. Apraxia corporală stângă este produsă de leziuni ale acestor regiuni din emisfera dreaptă sau de leziuni în corpul calos, care deconectează regiunile drepte temporoparietală sau frontală de cele din stânga. Apraxia bilaterală este frecvent datorată leziunilor bilaterale ale lobului frontal sau unor boli difuze emisferice bilaterale.

ABORDAREA DIAGNOSTICĂ ȘI DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL PENTRU PREZENTĂRILE CLINICE FRECVENTE ALE SLĂBICIUNII MUSCULARE **Evaluarea clinică a slăbiciunii** Când există o discrepanță între datele de anamneză și examenul fizic, aceasta apare de obicei fiindcă pacientul acuză slăbiciune, în timp ce simptomele sunt datorate de fapt altor cauze, precum incoordonarea. Abordarea adecvată a slăbiciunii necesită ca modul de debut, distribuția și trăsăturile asociate să fie definite cu atenție, cu scopul de a identifica leziunea anatomică responsabilă și etiologia probabilă.

Forța poate fi examinată în diferite moduri. Testarea directă este frecvent folosită pentru a determina dacă slăbiciunea este prezentă și a-i evalua distribuția. Pacientul este rugat să împingă sau să tragă într-o anumită direcție, împotriva rezistenței opuse de medic, și forța fiecărui grup muscular este gradată de la 0 la 5 pe o scală realizată de Consiliul de Cercetări Medicale (tabelul 21-2). O a doua metodă este testarea indirectă prin observarea performanței la o sarcină cum ar fi ținerea brațelor întinse. Aceasta este îndeosebi folositoare în detectarea slăbiciunii ușoare, asimetrice, de neuron motor central, prin observarea unei mișcări în jos cu pronația antebrațului pe o parte. O a treia metodă este testarea funcțională care implică activități măsurate cantitativ. Testele frecvente includ înregistrarea numărului de aplecări până la genunchi sau de urcări pe un taburet sau scăunel, sau cronometrarea duratei de timp cât brațele pot fi ținute în abducție la 90^0. Testele funcționale pentru slăbiciune consumă timp și orice slăbiciune este dificil de a fi localizată la un mușchi sau grup specific de mușchi; totuși, asigură date reproductibile pentru evaluarea modificărilor statusului pacieților în timp.

Alte date esențiale ale examinării motorii includ evaluarea masei musculare, inspecție pentru fasciculații și estimareaa tonusului în cele patru membre. Prezența fasciculațiilor este cel mai ușor determinată prin observarea membrelor relaxate, care sunt iluminate din spate. Fasciculațiile pot fi de asemenea palpate ca spasme neregulate de amplitudine mică în cadrul mușchiului. Tonusul este evaluat prin mișcarea pasivă a fiecărui membru în diferite articulații și la câteva viteze diferite. În contextul clinic al slăbiciunii, tonusul poate fi spastic sau scăzut. Prezența rigidității în roată dințată, în tub de plumb sau a paratoniei sugerează afectare neparalitică a mișcării.

Tabelul 21-2

Gradele de forță după Consiliul de Cercetări Medicale

Gradul	Definiție
5	Forță normală
4	Mișcare activă împotriva gravitației și a rezistenței
3	Mișcare activă împotriva gravitației (fără rezistență din partea medicului)
2	Mișcare activă cu eliminarea gravitației (fără rezistență din partea medicului)
1	Tremor sau urmă de contracție
0	Contracție nevizibilă sau nepalpabilă

Hemipareza Hemipareza rezultă dintr-o leziune de neuron motor central deasupra măduvei cervicale mijlocii; majoritatea leziunilor care produc hemipareză sunt localizate deasupra lui foramen magnum. Localizarea mai precisă a leziunii este realizată prin recunoașterea semnelor asociate. Afectarea limbajului, tulburările corticale senzoriale, tulburările cognitive, afectarea integrării vizual-spațiale, apraxia și convulsiile identifică o leziune corticală. Defectele omonime ale câmpului vizual reflectă fie o leziune emisferică corticală, fie una subcorticală. O hemipareză a feței, brațului și piciorului fără semne asociate indică o leziune mică, discretă în limbul posterior al capsulei interne, în pedunculul cerebral sau în partea superioară a punții. Unele leziuni de trunchi cerebral produc manifestările clasice ale semnelor de nerv cranian ipsilateral și de hemipareză contralaterală. Aceste „paralizii încrucișate“ sunt discutate suplimentar în capitolul 366. Absența semnelor de nerv cranian sau de slăbiciune facială sugerează că hemipareza este datorată unei leziuni în măduva cervicală superioară, în special dacă este asociată cu pierderea proprioceptivității ipsilaterale și cu pierderea contralaterală a simțului durerii și a temperaturii (sindromul Brown-Séquard). Totuși, majoritatea leziunilor măduvei spinării produc cvadripareză sau parapareză.

Hemipareza acută are de obicei o patogeneză vasculară (capitolul 366). Mai puțin obișnuit, hemoragia poate apărea în tumorile cerebrale primare sau metastatice (capitolul 375) sau în ruptura vaselor normale datorată traumatismelor (capitolul 374); traumatismul poate fi obișnuit la pacienții care sunt pe tratament anticoagulant sau la cei în vârstă. Posibilități mai rare includ o leziune focală inflamatorie a sclerozei multiple sau a sarcoidozei (capitolul 376), sau un abces bacterian acut (capitolul 377). Abordarea diagnostică începe imediat cu o tomografie computerizată (TC) a creierului și deciziile ulterioare se bazează pe rezultatul acesteia (figura 21-3). Dacă TC a creierului este normală și nu e probabil un accident cerebral ischemic, rezonanța magnetică nucleară (RMN) a creierului sau a coloanei cervicale poate fi cerută.

Hemipareza subacută are un diagnostic diferențial lung. Hematomul subdural subacut este o cauză obișnuită de hemipareză care se dezvoltă în zile până la câteva săptămâni; această afecțiune ce necesită tratament prompt trebuie întotdeauna luată în considerare, în special la pacienții în vârstă sau la cei care sunt pe tratament anticoagulant, chiar în absența unui istoric de traumatism (capitolul 374). Posibilitățile de infecție includ abcesele bacteriene cerebrale (capitolul 377), granuloamele fungice sau meningita (capitolul 378) și infecția parazitară. Slăbiciunea din neoplasmele maligne primare și metastatice poate evolua de la zile la săptămâni (capitolul 375). SIDA (capitolul 308) se poate prezenta cu hemipareză subacută dată de toxoplasmoză sau de limfomul primar al sistemului nervos central. Procesele inflamatorii neinfecțioase, precum scleroza multiplă (capitolul 376) sau, mai puțin obișnuit, sarcoidoza, sunt considerații suplimentare. Abordarea diagnostică este rezumată în figura 21-3; dacă RMN cerebral este normal, poate fi necesar RMN de coloană cervicală.

Hemipareza cronică care se dezvoltă în luni (opusă celei care se dezvoltă acut și apoi persistă luni de zile) este de obicei datorată unui neoplasm histologic benign (capitolul 375), unei malformații arteriovenoase integre (capitolul 366), unui hematom cronic subdural (capitolul 374) sau unei boli degenerative (de la capitolul 368 până la capitolul 371). Testul diagnostic inițial este frecvent un RMN cerebral, în special dacă datele clinice sugerează patologie de trunchi cerebral. Dacă RMN cerebral este normal, există posibilități mai puțin probabile de a lua în considerare o leziune de foramen magnum sau de coloană cervicală superioară (figura 21-3).

Parapareza Parapareza rezultă cel mai frecvent dintr-o leziune intraspinală la nivelul sau sub nivelul coloanei toracice superioare. Un nivel senzorial pe trunchi identifică nivelul

aproximativ al leziunii spinale. Alte cauze de parapareză includ alte leziuni de neuron motor central (leziuni parasagitale și hidrocefalia) și leziuni de neuron motor periferic (afecțiuni ale celulelor cornului anterior, sindromul de coadă de cal și neuropatii atipice periferice).

Parapareza acută datorată unei boli a măduvei spinării poate fi dificil de distins de afecțiuni vizând neuronii motori periferici sau emisferele cerebrale. În parapareza sau paraplegia din boala acută a măduvei spinării, deficitul de neuron motor central este de obicei asociat cu incontinența urinară și fecală și adeseori cu amorțeala membrului inferior, care se extinde cranial până la un anumit nivel al trunchiului; tonusul e tipic flasc și reflexele tendinoase absente. Cu un nivel senzorial și cu implicarea sfincteriană, abordarea diagnostică începe cu un studiu imagistic al măduvei spinării (figura 21-3). Posibilitățile de diagnostic includ metastazele epidurale, hematomul epidural și ischemia măduvei spinării din cauza unei fistule arteriovenoase durale sau a altei anomalii vasculare, fiecare dintre ele necesitând intervenție imediată. Acestea trebuie să fie diferențiate de mielita transversă și de leziunile din afara coloanei vertebrale (capitolul 373). Bolile emisferelor cerebrale care determină parapareză acută includ ischemia arterei cerebrale anterioare, tromboza sinusului sagital superior, tromboza venoasă corticală sau hidrocefalia acută. Dacă semnele de neuron motor central sunt asociate cu somnolență, confuzie, convulsii sau alte semne corticale, dar nu cu un nivel senzorial deasupra trunchiului, abordarea diagnostică începe cu un RMN cerebral. Parapareza este parte a sindromului de coadă de cal care poate rezulta din traumatismele coloanei inferioare, a unei hernii de disc de linie mijlocie sau a metastazelor intraspinale lombare; deși sfincterele sunt afectate, flexia șoldului este frecvent resimțită ca o senzație pe fața anterolaterală a coapselor. Parapareza este rar cauzată de polineuropatia acută demielinizantă (cea mai obișnuită formă a sindromului Guillain-Barré) sau rar de o miopatie. În astfel de cazuri, studiile electrofiziologice ajută diagnosticul și reorientează evaluarea ulterioară (capitolele 381 și 383).

Parapareza subacută sau *cronică* cu spasticitate este cauzată de boala de neuron motor central. Când parapareza se dezvoltă în săptămâni sau luni, cu pierderea sensibilității membrelor inferioare și cu interesare sfincteriană, afecțiunile posibile ale măduvei includ scleroza multiplă, tumori intraparenchimatoase, compresia cronică a măduvei spinării din cauza bolii degenerative a măduvei, degenerescența combinată subacută din cauza deficitului de vitamină B_{12} și bolile ereditare. Scleroza multiplă cronică progresivă apare de obicei în decada a patra sau a cincea, cu parapareză progresivă (capitolul 376). Glioamele primare al măduvei spinării produc tipic o mielopatie progresivă, care este dureroasă (capitolul 375). Abordarea clinică începe cu un RMN sau o mielografie pentru vizualizarea măduvei spinării. Dacă studiul imagistic este normal și spasticitatea este prezentă, RMN cerebral poate fi de asemenea indicat. Dacă semnele corticale sunt prezente, meningiomul parasagital sau hidrocefalia cronică sunt probabile și RMN cerebral este testul inițial. Progresia de luni până la ani poate fi de asemenea datorată afecțiunilor degenerative, precum scleroza laterală primară (capitolul 370) sau afecțiunilor ereditare, cum ar fi parapareza spastică familială și adrenomieloneuropatia (capitolul 373). În situații rare în care parapareza cronică se datorează disfuncțiilor de neuron motor periferic sau slăbiciunii miopatice, localizarea este suspectată de obicei pe baza semnelor clinice și confirmată prin EMG și prin teste de conducere nervoasă.

Cvadripareza Cvadripareza poate rezulta din boala de neuron motor central (localizată la măduva spinală cervicală superioară sau deasupra), din boala difuză de neuron motor periferic sau dintr-o miopatie.

Cvadripareza acută Diagnosticul diferențial pentru cvadripareza acută cu debut în câteva minute include multe boli de neuroni motori centrali (de exemplu, anoxia, hipotensiunea, ischemia de trunchi cerebral sau măduvă cervicală, traumatisme și anomali sistemice metabolice) și de asemenea forme rare de slăbiciune miopatică (toxine sistemice sau paralizii periodice). Debutul în ore până la câteva zile poate fi datorat afecțiunilor neuronului motor central, ale neuronului motor periferic sau ale celor miopatice. Toate cele trei tipuri de slăbiciune sunt asociate inițial, de obicei, cu hipotonie. Dacă cvadripareza acută este asociată cu stupor sau comă, evaluarea începe cu o TC cerebrală. Dacă semnele de neuron motor central sunt prezente, dar pacientul este vigil, testul inițial este de obicei un RMN al coloanei cervicale. Dacă slăbiciunea este a unui neuron motor periferic, miopatică sau de origine necunoscută, abordarea clinică începe cu un studiu electrodiagnostic. Polineuropatia acută demielinizantă (capitolul 381) este o posibilitate diagnostică importantă în această situație.

Cvadripareza subacută sau cronică Când cvadripareza datorată bolii de neuron motor central apare în câteva săptămâni, luni sau ani, distincția între afecțiunile emisferelor cerebrale, ale trunchiului cerebral și ale măduvei spinale cervicale este de obicei posibilă numai prin criterii clinice.

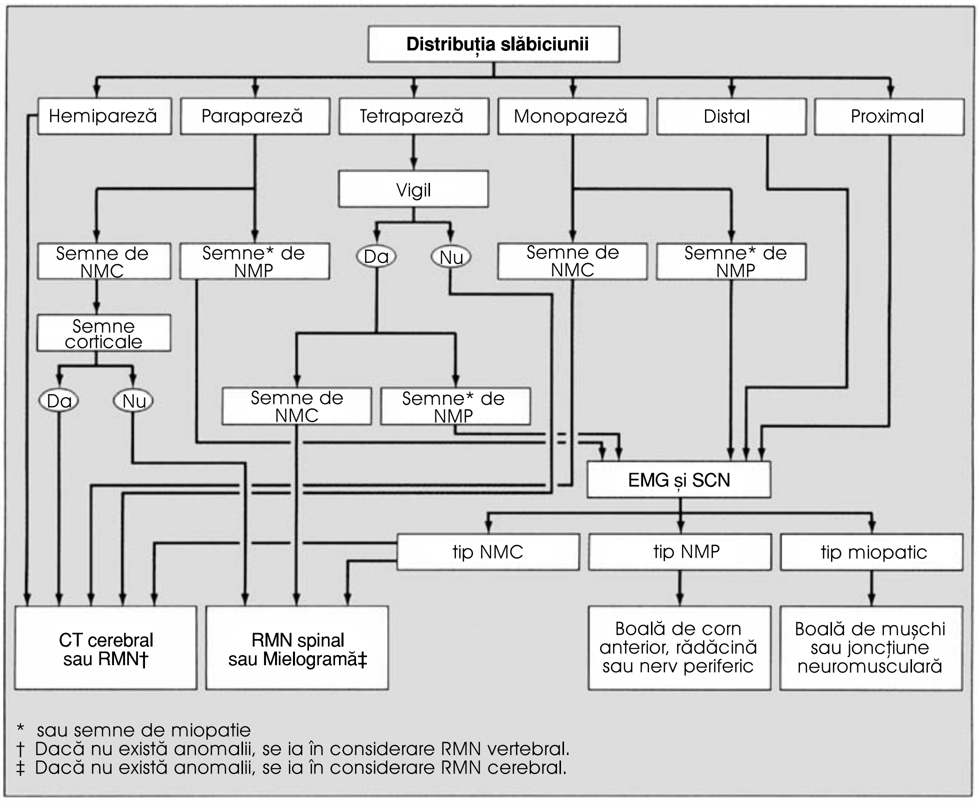


FIGURA 21-3 Un algoritm pentru abordarea inițială a unui pacient cu slăbiciune. TC, tomografia computerizată; EMG, electromiografia; NMP, neuron motor periferic; RMN rezonanță magnetică nucleară; SCN, studii de conducere nervoasă; NMC, neurom motor central.

Abordarea diagnostică începe cu un RMN al locului clinic suspectat ca fiind patologic. Boala de neuron motor periferic se prezintă cu o slăbiciune care este cea mai profundă distal, în timp ce slăbiciunea miopatică este, tipic, proximală (capitolul 381 și 383). Evaluarea începe apoi cu o EMG și studii de conducere nervoasă.

Monopareza sau slăbiciunea unui singur membru Aceasta este de obicei datorată bolii de neuron motor periferic, cu sau fără implicare senzorială asociată. Disfuncția de neuron motor central se prezintă ocazional cu monopareză de mușchi distali și nonantigravitaționali. Afectarea miopatică este rar limitată la un singur membru.

Monopareza acută Distincția între afecțiunile de neuron motor central și periferic poate fi dificilă numai prin examinare motorie, deoarece tonusul și reflexele sunt frecvent scăzute în ambele situații în timpul episodului acut. Dacă slăbiciunea este predominantă în mușchii distali și nonantigravitaționali și nu se asociază cu afectare senzorială sau cu durere, este probabilă ischemia corticală focală (capitolul 366); în această situație posibilitățile diagnostice sunt asemănătoare acelora pentru hemipareza acută. Boala acută de neuron motor periferic este de obicei însoțită de pierdere senzorială și durere. Distribuția slăbiciunii este frecvent localizată la o singură rădăcină nervoasă sau nerv periferic în cadrul unui membru. Dacă este suspicionată slăbiciunea de neuron motor periferic sau dacă tipul slăbiciunii este incert, abordarea clinică începe cu EMG și un studiu de conducere nervoasă.

Monopareza subacută sau cronică sau afectarea segmentară Slăbiciunea cu atrofia unui singur membru, care se dezvoltă în săptămâni sau luni, este aproape întotdeauna datorată unei afectări localizate a neuronilor motori periferici. Dacă slăbiciunea este asociată cu amorțeală, originea este probabil în nervul periferic sau rădăcina spinală; în mod neobișnuit, sunt afectate plexurile brahial sau lombosacrat. Dacă amorțeala e absentă, este probabilă boala segmentară a celulelor cornului anterior. În fiecare dintre cazuri este indicat un studiu electrodiagnostic. Dacă sunt prezente mai degrabă semnele de neuron motor central decât semnele de neuron motor periferic, cauza poate fi o tumoră, o malformație vasculară sau altă leziune corticală afectând girusul precentral. Ca alternativă, dacă membrul inferior e afectat, o leziune mică a măduvei toracice, frecvent o tumoră sau o placă demielinizantă, poate fi prezentă. În aceste situații, abordarea începe cu un studiu imagistic al zonei suspicionate.

Slăbiciunea distală Interesarea distală a două sau patru membre sugerează boala de neuron motor periferic sau de nerv periferic. Slăbiciunea acută distală a membrului inferior apare ocazional de la o polineuropatie toxică acută sau de la un sindrom de coadă de cal. Slăbiciunea simetrică distală apare de obicei în săptămâni, luni sau ani și este datorată bolilor metabolice, toxice, ereditare, degenerative sau inflamatorii ale nervilor periferici (capitolul 381). În boala nervului periferic, slăbiciunea este de obicei mai puțin severă decât amorțeala. Boala celulelor cornului anterior poate începe distal, dar este tipic asimetrică și nu este asociată cu amorțeala (capitolul 370). Rar, miopatiile se prezintă de asemenea cu slăbiciune distală, fără amorțeală asociată (capitolul 383). Primul pas în evaluare este obținerea unui studiu electrodiagnostic (figura 21-3).

Slăbiciunea proximală Slăbiciunea proximală a două sau patru membre sugerează disfuncția mușchiului sau, mai puțin frecvent, a joncțiunii neuromusculare sau a celulelor cornului anterior. Slăbiciunea proximală care se dezvoltă în săptămâni, luni sau ani este de obicei datorată bolilor ereditare, inflamatorii, metabolice sau endocrine. Miopatia produce frecvent slăbiciune simetrică a mușchilor centurilor pelviană sau scapulară (capitolul 383). Bolile joncțiunii neuromusculare (precum miastenia gravis) se pot manifesta prin slăbiciune proximală simetrică (capitolul 382), frecvent asociată cu ptoză, diplopie sau slăbiciune bulbară și fluctuând ca severitate în cursul zilei. Slăbiciunea proximală din boala celulelor cornului anterior este foarte frecvent asimetrică, dar poate fi simetrică dacă este familială (capitolul 370). Amorțeala nu apare în nici una din aceste boli. Evaluarea începe de obicei cu determinarea nivelului de creatinkinază serică și cu studii electrofiziologice.

DISFUNCȚII ALE MIȘCĂRII

Disfuncțiile mișcării sunt sindroame neurologice în care mișcările anormale (sau *diskineziile*) apar datorită unei tulburări a fluenței și vitezei mișcării voluntare sau datorită prezenței unei mișcări neintenționate suplimentare. Din cauză că ele sunt atât de distincte de afecțiunile piramidale care determină slăbiciunea datorată neuronului motor central, disfuncțiile de mișcare sunt frecvent menționate ca fiind *boli extrapiramidale*. Disfuncțiile de mișcare sunt împărțite în două tipuri, hipokinetice și hiperkinetice. *Disfuncțiile de mișcare hipokinetice* sunt caracterizate prin *akinezie* sau *bradikinezie*, în care activitatea motorie propusă este absentă sau redusă. Aceasta este frecvent descrisă ca o „mișcare sărăcăcioasă“. *Disfuncțiile hiperkinetice ale mișcării* sunt acelea în care se observă o cantitate excesivă de activitate motorie spontană sau în care apar mișcări involuntare anormale.

PATOGENEZA DISFUNCȚIILOR DE MIȘCARE Interconexiuni funcționale normale Disfuncțiile de mișcare rezultă din boala nucleilor bazali, structuri pereche subcorticale de substanță cenușie, care formează grupuri nucleare distincte atomic. Ei sunt formați din nucleul caudat și putamen (care împreună sunt denumiți corpul striat), din segmentele intern și extern ale globului palid, din nucleul subtalamic și din substanța neagră. Interconexiunile majore și neurotransmițătorii implicați în circuitele nucleilor bazali sunt prezentați în diagrama din figura 21-4*A*. Mișcarea inițiată cortical este facilitată și mișcările concurente sunt inhibate prin influența nucleilor bazali. Striatul primește impulsuri somatotropic organizate de la multe arii corticale. Acestea constau din circuite paralele multiple separate, care includ impulsuri din cortexul frontal, senzorial și motor și de la ariile parietotemporooccipitale asociate; totuși, numai proiecțiile motorii precentrale și somatosenzoriale postcentrale par a fi direct legate de mișcare. Aceste proiecții sunt glutamatergice și excitatorii. Striatul are proiecții directe și indirecte în nucleii eferenți majori ai nucleilor bazali, pars reticulata a substanței negre și în globul palid intern (de asemenea denumit globul palid medial). Acești nuclei proiectează la rândul lor, către nucleii ventral anterior și ventral lateral ai talamusului, prin neurotransmitere inhibitorie GABA. Nucleii talamici au proiecții glutamatergice excitatorii în neuronii corticali. Astfel, inhibarea părții reticulate a substanței negre și a globului palid intern dezinhibă proiecțiile talamocorticale care reconsolidează activitatea inițiată cortical și excitarea acestor căi eferente inhibă proiecțiile talamocorticale pentru răspunsuri motorii competitive. Nucleii bazali nu se proiectează direct către măduva spinării.

Calea directă de la striat la pars reticulata a substanței negre și la globul palid intern este GABA-ergică și inhibitoare. Această cale directă funcționează apoi pentru a facilita proiecțiile talamocorticale care reconsolidează mișcarea inițiată cortical. Calea indirectă este mai complexă și funcționează pentru a inhiba proiecțiile talamocorticale către alte arii ale cortexului motor. Prima conexiune a căii indirecte este GABA-ergică; ea inhibă activitatea în globul palid extern (denumit de asemenea și globul palid lateral). Globul palid extern transmite impulsuri GABA-ergice inhibitorii la nucleul subtalamic. Nucleul subtalamic exercită feedback excitator glutamatergic asupra globului palid extern și impulsuri excitatorii glutamatergice asupra pars reticulata a substanței negre și asupra globului palid intern. Astfel, activarea căii indirecte crește eferențele de la

pars reticulata a substanței negre și de la globul palid intern, în contrast cu scăderea eferențelor care se produce prin activarea căii directe.

Căile directă și indirectă sunt influențate de asemenea de impulsuri de la pars compacta a substanței negre. Această aferență dopaminergică asupra striatului are un efect inhibitor net asupra neuronilor căii directe care expun predominant receptorii dopaminergici D_1 și are un efect excitator net asupra neuronilor căii indirecte care expun predominant receptorii dopaminergici D_2. Striatul are de asemenea conexiuni GABA-ergice inhibitorii de tip feedback cu pars compacta. Activitatea striatală este modulată suplimentar de interneuronii colinergici din cadrul striatului, care sunt antagoniști funcționali ai fasciculelor dopaminergice.

Disfuncțiile hipokinetice ale mișcării Acest model explică bine *disfuncțiile hipokinetice ale mișcării*. Precum arată schema din figura 21-4*B*, anomalia fundamentală din boala Parkinson constă în pierderea neuronilor dopaminergici din pars compacta a substanței negre. Aceasta cauzează pierderea excitării neuronilor striatali D_1 din calea directă și pierderea inhibării neuronilor striatali D_2 din calea indirectă. Această combinație de modificări crește eferențele de la pars reticulata a substanței negre și de la globul palid intern, care crește inhibiția proiecțiilor talamocorticale și determină pierderea facilității mișcării inițiate cortical. Tremorul de repaus din boala Parkinson este mai puțin explicat prin acest model, dar poate rezulta din efectele pe interneuronii colinergici din striat.

Disfuncțiile hiperkinetice ale mișcării Precum se arată în schema din figura 21-4*C*, patogeneza coreei în boala Huntington constă dintr-o pierdere inițială a neuronilor striatali care expun receptori D_2 și o proiecție normală inhibitorie GABA-ergică prin calea indirectă. Aceasta dezinhibă globul palid extern, care la rândul lui crește inhibarea nucleului subtalamic. Deoarece impulsurile glutamatergice de la nucleul subtalamic reprezintă sursa primară de excitare a pars reticulata a substanței negre și a globului palid intern, pierderea acestei excitații reduce inhibiția talamusului și mișcările inițiate cortical sunt facilitate fără un control feedback normal. Patogeneza hemibalismului este similară, dar mai puțin complicată – o leziune directă a neuronilor glutamatergici din nucleul subtalamic duce la dezinhibarea proiecțiilor talamocorticale.

Unele disfuncții ale mișcării, de exemplul parkinsonismul și coreea, pot rezulta din modificări ale populațiilor discrete de neuroni care folosesc un neurotransmițător specific. Astfel de vulnerabilitate selectivă este frecvent prezentă în bolile degenerative neurologice, atât ereditare cât și sporadice, și în condiții toxice, nutriționale și inflamatorii. Boala structurală, care afectează mai mult de un tip celular, este frecventă doar în hemibalism, în care este aproape întotdeauna găsită o leziune a nucleului subtalamic, de obicei un accident vascular.

ABORDAREA DIAGNOSTICĂ ȘI DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL PENTRU PREZENTĂRILE CLINICE FRECVENTE ALE DISFUNCȚIILOR MIȘCĂRII Un algoritm pentru interpretarea mișcărilor anormale este ilustrat în figura 21-5. Pasul inițial constă în a determina dacă disfuncția mișcării este datorată unui exces sau unei lipse a mișcării (de exemplu, o disfuncție hiperkinetică sau hipokinetică a mișcării).

Disfuncțiile hiperkinetice ale mișcării Mișcările anormale involuntare sunt împărțite în cele care sunt ritmice și acelea care sunt neregulate. Acelea care sunt ritmice sunt denumite *tremor*. Tremorul este împărțit în trei tipuri: tremor de repaus, tremor postural și tremor intențional. *Tremorul de repaus* este maximal în repaus și devine mai puțin accentuat cu mișcarea. Este caracteristic parkinsonismului, o disfuncție hipokinetică a mișcării, și prin urmare este frecvent asociat cu bradikinezia și rigiditatea în roată dințată. Un tremor de repaus care se dezvoltă acut este de obicei datorat toxinelor [precum expunerea la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridină (MPTP)] sau medicamentelor blocante ale dopaminei (precum fenotiazinele). Dacă debutul este insidios, abordarea diagnostică este la fel ca pentru boala Parkinson (capitolul 368). *Tremorul postural* este maximal când poziția membrelor este menținută activ împotriva gravitației; el este micșorat prin repaus și nu se accentuează marcat în timpul mișcării voluntare către o țintă. Tremorul postural care se dezvoltă acut este de obicei datorat factorilor toxici sau metabolici (de exemplu, hipertiroidism) sau stresului. Debutul insidios al unui tremor postural sugerează un tremor benign sau familial esențial (capitolul 368). Un *tremor intențional* este mai pregnant în timpul mișcării voluntare către o țintă și nu este prezent în timpul menținerii

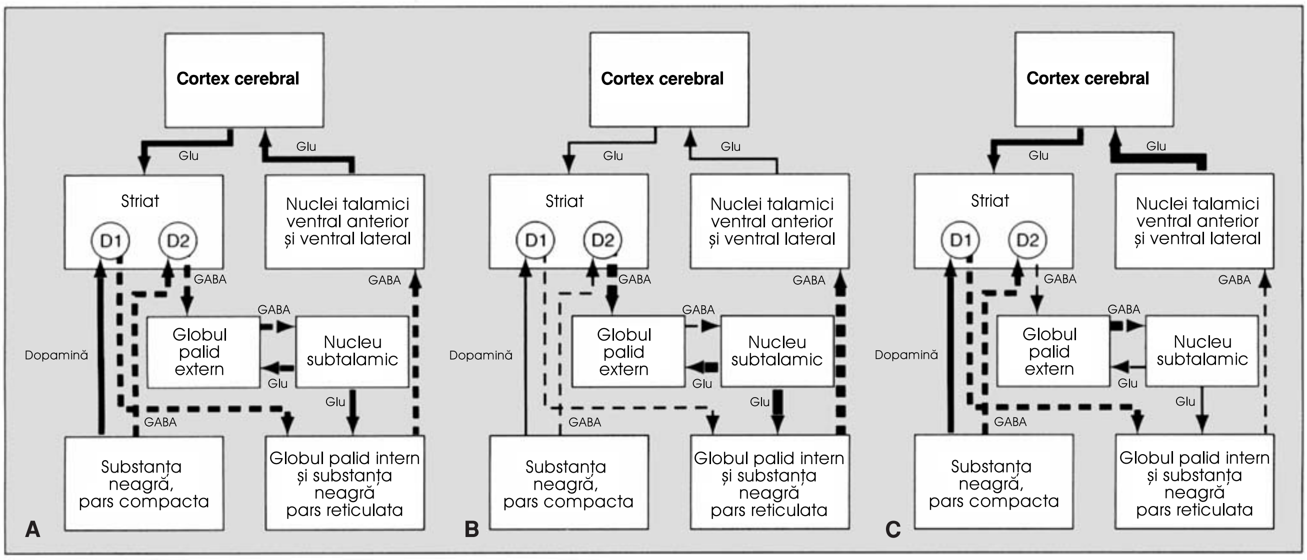


FIGURA 21-4 *A,B,C* Schema conexiunilor funcționale majore normale și a neurotransmițătorilor implicați în circuitele dintre nucleii bazali. *A*. Striatul primește aferențe glutamatergice de la cortexul senzoriomotor și aferențe dopaminergice de la pars compacta a substanței negre. Eferența majoră a nucleilor bazali este inhibiția GABA-ergică de la globul palid intern și de la pars reticulata a substanței negre la nucleii ventral anterior și ventral lateral ai talamusului. Striatul se proiectează către nucleii eferenți printr-o cale directă și una indirectă. B. Boala Parkinson rezultă din cauza unei pierderi a proiecțiilor dopaminergice de la pars compacta a substanței negre la striat. Pierderea stimulării receptorilor D_1 determină dezinhibarea nucleilor eferenți pe cale directă. Pierderea inhibiției receptorilor D_2 determină excitarea nucleilor eferenți pe cale indirectă. Astfel, inhibarea talamusului este anormal crescută și nu sunt facilitate mișcările inițiate cortical. *C*. Coreea Huntington rezultă din pierderea precoce a neuronilor striatali care expun receptori D_2 și care proiectează normal inhibiția GABA-ergică către globul palid extern. Aceasta determină dezinhibarea talamusului și exces al excitației talamocorticale a mișcărilor. GABA, acid gama-aminobutiric; Glu, glutamat; → continuă, excitator; → întreruptă, inhibitor.

posturii sau în repaus. Este un semn de boală cerebeloasă (capitolul 369). *Asterixis-ul*, care poate să semene la o primă vedere cu tremorul, este o inhibiție intermitentă a contracției musculare care apare în encefalopatia metabolică. Aceasta duce, de exemplu, la o flexie parțială momentană și repetitivă a încheieturii mâinii în timpul în care se încercă extensia susținută a încheieturii mâinii (capitolul 380).

Mișcările involuntare anormale care sunt neregulate sunt caracterizate suplimentar prin viteza lor și locul apariției și prin posibilitatea de a fi suprimate voluntar. Cele mai lente sunt atetoza și distonia. *Atetoza* este o contorsionare lentă, o mișcare sinuoasă care apare aproape continuu în mușchii distali. *Distonia* este o deviere a posturii variind lent, dar aproape continuu, implicând una sau mai multe articulații; poate apărea în membrele proximale sau distale sau în structurile axiale. Distonia este o deviere a posturii mai susținută decât atetoza, deși aceste două fenomene se suprapun considerabil. Despre evaluarea suplimentară a atetozei și distoniei se discută în capitolul 368.

Printre mișcările rapide neregulate, *ticurile nervoase* sunt controlate cu efort voluntar, în timp ce celelalte nu. Ticurile nervoase apar frecvent repetitiv într-un singur loc, dar sunt uneori multifocale (capitolul 368).

Coreea, hemibalismul și mioclonia sunt convulsii rapide, neregulate, care nu pot fi în consecință suprimate. *Hemibalismul* este cel mai distinctiv dintre ele. El se manifestă ca o mișcare de aruncare bruscă și adeseori violentă a membrului proximal, de obicei un braț (capitolul 368). Hemibalismul apare de obicei acut, datorită infarctizării nucleului subtalamic contralateral, dar ocazional apare subacut sau cronic, datorită altor leziuni ale acestui nucleu.

Coreea este o mișcare rapidă, spastică, neregulată, care tinde să apară în membrele distale sau la nivelul feței, dar poate de asemenea apărea în membrele proximale și structurile axiale. Debutul acut este de obicei toxic, datorat terapiei în exces cu levodopa și agoniști de dopamină. La copii, ea poate fi asociată cu reumatismul articular acut și, în astfel de cazuri, este desemnată drept *coreea Sydenham*. Debutul progresiv din coree este tipic pentru bolile degenerative neurologice, precum coreea Huntington (capitolul 367).

Mioclonia este o mișcare rapidă, scurtă, neregulată, care este de obicei multifocală. Mioclonia poate apărea spontan în repaus, ca răspuns la stimuli senzoriali, sau cu mișcările voluntare. Este un simptom care apare într-o mare varietate de boli metabolice și neurologice. Mioclonia intențională posthipoxică este un tip special de sindrom mioclonic care apare ca sechelă a anoxiei cerebrale tranzitorii. Mioclonia poate rezulta din boli cu depozitare de lipide, encefalită, boala Creutzfeldt-Jakob sau encefalopatii metabolice datorate insuficienței respiratorii, insuficienței renale cronice, insuficienței hepatice sau dezechilibrului electrolitic. Mioclonia este de asemenea o caracteristică a anumitor tipuri de epilepsie, așa cum se discută în capitolul 365.

Afecțiuni hipokinetice ale mișcării Aceste sindroame se manifestă ca bradikinezie, cu un aspect de mască cu inexpresivitate facială, pierderea mișcărilor asociate ale membrelor din timpul mersului și întoarcere rigidă „în bloc". Dacă bradikinezia este asociată numai cu un tremor de repaus, cu rigiditate în roată dințată sau afectarea reflexelor posturale (în special cu o tendința de cădere pe spate), este luată în discuție boala Parkinson (capitolul 368). Dacă semnele cognitive, de limbaj, de neuron motor superior, senzoriale sau autonome sunt de asemenea prezente, există o *boală degenerativă neurologică multisistemică*. → ***Aceste afecțiuni sunt discutate în capitolele 368, 369 și 371.***

DEZECHILIBRUL ȘI AFECȚIUNILE MERSULUI

Dezechilibrul este imposibilitatea de a menține orientarea intenționată a corpului în spațiu. Se manifestă în general ca o dificultate în menținerea posturii verticale în timpul statului în picioare sau al mersului; un dezechilibru sever poate de asemenea afecta capacitatea de a menține postura în timpul statului jos. Pacienții cu dezechilibru acuză frecvent senzații de nesiguranță sau instabilitate. În timp ce dezechilibrul sau nesiguranța sunt sinonime, *instabilitatea* implică componenta adițională a afectării orientării spațiale chiar în timp ce pacientul stă întins. Pacienții cu instabilitate au de asemenea frecvent *vertij*, definit ca o halucinație de mișcare rotatorie.

PATOGENEZA DEZECHILIBRULUI ȘI AFECȚIUNILOR MERSULUI
Dezechilibrul Dezechilibrul rezultă din afectarea impulsurilor spinocerebeloase sau vestibulare senzoriale, din integrarea acestor impulsuri în trunchiul cerebral sau cerebel sau din eferențele motorii către neuronii spinali care controlează mușchii axiali și proximali.

Poziția capului în spațiu este în mod normal detectată de urechea internă. Utricula și sacula sunt sensibile la poziția statică a capului și la accelerare prin detectarea direcției de mișcare gravitațională și modificărilor acesteia. Canalele semicirculare sunt sensibile la mișcarea rotatorie. Aceste senzații pentru poziția statică a capului și pentru mișcare sunt transmise prin nervul

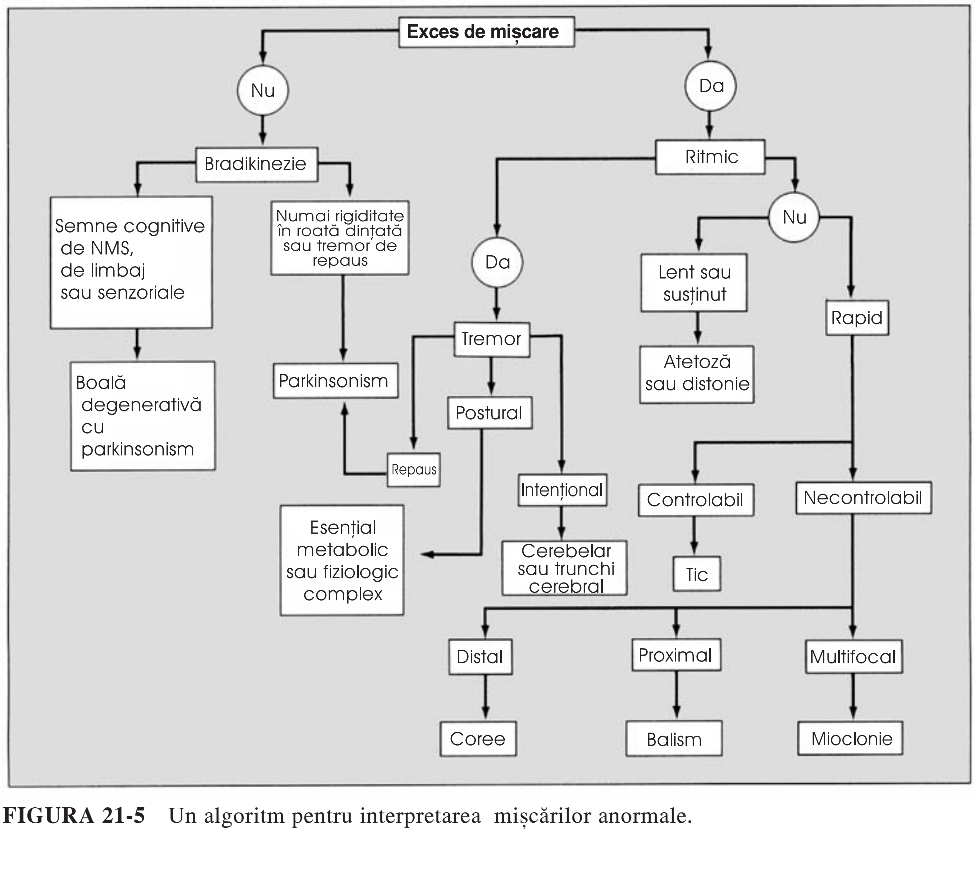


FIGURA 21-5 Un algoritm pentru interpretarea mișcărilor anormale.

vestibular către nucleii vestibulari din puntea inferioară şi măduva superioară (figura 21-6). Impulsuri excitatorii de la nucleii şi nervul vestibular sunt transmise nucleului fastigial profund pe linia mediană a cerebelului şi pe calea fibrelor glutamatergice muşchioase către celulele din stratul granular corespunzător ipsilateral al cortexului cerebelos floculonodular.

Poziţia capului faţă de membre şi trunchi este detectată de receptori care sunt responsabili de poziţia articulaţiilor, mişcarea articulaţiilor şi scurtarea sau alungirea fusurilor musculare din muşchii axiali şi proximali ai membrelor. Acest impuls senzorial este transmis atât de-a lungul cordonului posterior, cât şi prin căile lemniscale mediale către cortex şi prin căile spinocerebeloase către cerebel. Pentru menţinerea automată a echilibrului, influxul senzorial proprioceptiv ascensionează măduva spinării în tracturile spinocerebeloase ventral şi dorsal şi, pentru poziţia capului, în tracturile cuneocerebeloase (figura 21-6). Acestea intră în cerebel ca influxuri excitatorii prin fibre glutamatergice muşchioase către celulele granulare din linia mediană a vermix-ului ipsilateral al cortexului cerebelos şi nucleului fastigial ipsilateral. Impulsul vizual, pe calea tectumului mezencefalic, este transmis la cerebel prin fibre similare, excitatorii muşchioase.

Linia mediană a cortexului cerebelos şi nucleii sunt de importanţă extremă în integrarea acestor impulsuri şi în controlul răspunsurilor motorii corespunzătoare necesare pentru menţinerea unui echilibru normal. În ambele cortexuri cerebeloase, de linie mediană şi lateral, câteva tipuri celulare neuronale mediază aceste interacţiuni complexe. Celulele Purkinje ale stratului mijlociu cortical sunt principalii neuroni de eferenţă ai activităţii corticale cerebeloase. Ei au proiecţii inhibitoare GABA-ergice către nucleii profunzi cerebeloşi. Celulele granulare ale stratului celular intern proiectează o reţea extensivă de axoni către stratul molecular extern ca fibre paralele, care merg paralel cu axul lung al foliei. Fibrele paralele produc o influenţă slab excitatorie, glutamatergică asupra dendritelor multor celule Purkinje din stratul molecular şi asupra celulelor în coşuleţ şi stelate, care sunt interneuronii stratului molecular. Atât celulele în coşuleţ, cât şi cele stelate trimit proiecţii inhibitorii asupra celulelor Purkinje. Axonii celulelor în coşuleţ merg perpendicular către fibrele paralele şi produc inhibiţie GABA-ergică pe corpii celulelor Purkinje chiar în afara benzii de excitaţie a fibrelor paralele. Astfel, celulele în coşuleţ asigură un antagonism de vecinătate în cortexul cerebelos. Un al treilea neuron inhibitor care acţionează în cortexul cerebelos este celula Golgi, care se găseşte la limita externă a stratului granular. Dendritele Golgi se proiectează către stratul molecular, unde primesc influx prin fibrele excitatorii paralele. Celulele Golgi exercită inhibiţie feedback GABA-ergică pe celulele granulare. Eferenţa majoră a cortexului cerebelos este inhibiţia nucleilor cerebeloşi profunzi de către celulele Purkinje. Nucleii cerebeloşi profunzi primesc influx excitator de la fibrele muşchioase.

Eferenţa cerebeloasă majoră pentru echilibru provine de la nucleii fastigiali către nucleii vestibulari şi formaţiunea reticulată şi în măsură mai mică, direct de la celulele Purkinje ale liniei mediane către nucleii vestibulari. Nucleii vestibulari şi formaţiunea reticulată proiectează eferenţe descendente vestibulospinale şi reticulospinale pe calea fasciculelor ventromediale pentru a controla muşchii axiali şi proximali ai membrelor şi trunchiului (figura 21-1).

Viteza, fluenţa şi integrarea mişcărilor membrelor sunt de asemenea controlate de cerebel. Feedback-ul spinocerebelos proprioceptiv de la nivelul membrelor se proiectează pe celulele granulare din cortexul cerebelos ipsilateral intermediar şi din nucleii ipsilaterali interpuşi (globos şi emboliform) ca influxuri prin fibre glutamatergice muşchioase (figura 21-7). Sistemul eferent major de la nucleii interpuşi este către porţiunea magnocelulară a nucleului roşu contralateral şi apoi către tractul rubrospinal descendent, care este calea bulbospinală ventrolaterală majoră care facilitează mişcările membrelor, parţial prin activarea neuronilor motori gama.

Emisferele cerebeloase laterale coordonează un circuit complex de feedback, care modulează cortical mişcarea iniţiată a membrelor. Comenzile corticale motorii influenţează emisferele cerebeloase indirect prin fibrele muşchioase pontocerebeloase şi fibrele ascendente olivocerebeloase (figura 21-8). Fibrele descendente corticopontine excită nucleii pontini ipsilaterali. Fibrele pontocerebeloase se încrucişează în punte, se proiectează către cerebel prin pedunculul cerebelos mijlociu, şi excită celulele granulare şi nucleul dinţat al emisferei cerebeloase contralaterale. Nucleul olivar inferior din bulb primeşte influx de la cortex ca şi colaterale de la axonii corticospinali şi de la ganglionii bazali, nucleul roşu şi formaţiunea reticulată. Fibrele ascendente excitatorii de la nucleii olivari inferiori se încrucişează, trec prin pedunculul cerebelos inferior şi stimulează celulele Purkinje din emisferele cerebeloase laterale

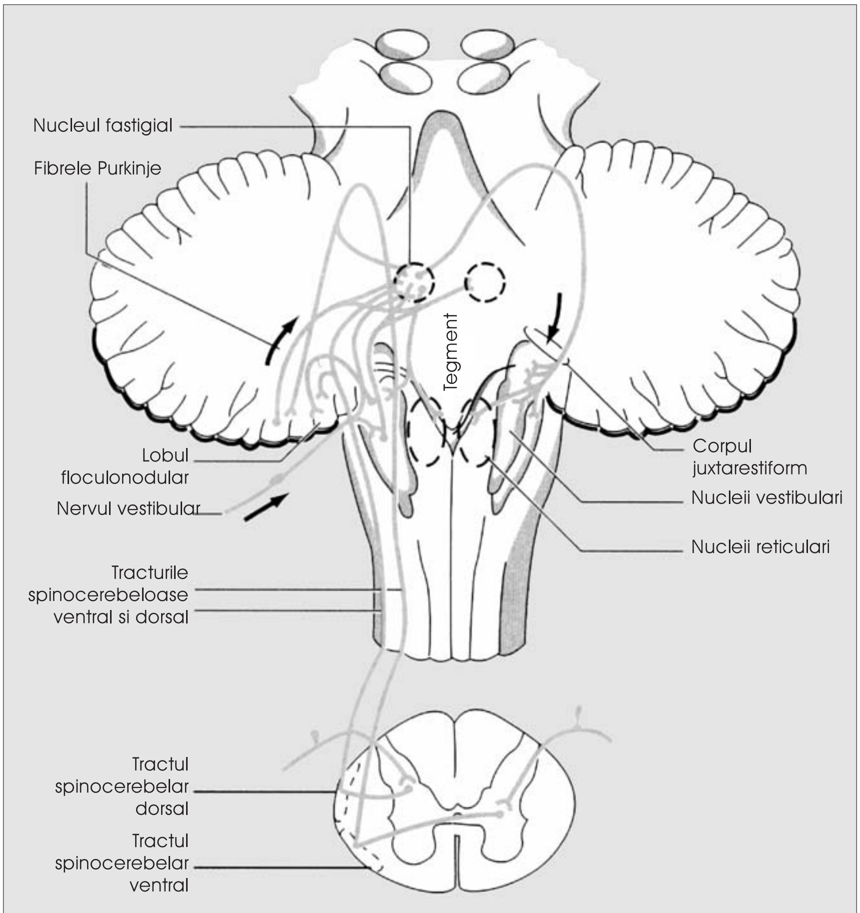


FIGURA 21-6 Controlul cerebelos al echilibrului. Fibrele muşchioase aferente vestibulare şi spinocerebeloase excită celulele granuloase din cortexul floculonodular şi vermix şi din nucleii fastigiali. Celulele Purkinje din cortexul cerebelos inhibă nucleii fastigiali. Proiecţiile eferente majore sunt de la nucleul fastigial către nucleii vestibulari şi formaţiunea reticulată. Vermix-ul este o porţiune centrală a cerebelului, care nu este ilustrată în figură pentru că se suprapune peste trunchiul cerebral şi nucleii fastigiali.

și nucleii dințați. Fibrele ascendente excitatorii folosesc aspartatul ca neurotransmițător. Eferența de la emisferele cerebeloase se transmite predominant pe calea nucleilor dințați către componenta parvocelulară a nucleului roșu contralateral, către nucleul ventrolateral al talamusului și către cortexul cerebral motor și premotor. Leziunile de-a lungul acestui circuit determină ataxie cerebeloasă a membrelor.

Ataxia senzorială este cauzată de leziuni care afectează fibrele senzoriale periferice, celulele ganglionare din rădăcina dorsală, cordoanele posterioare ale măduvei spinării, sistemul lemniscal din trunchiul cerebral, talamusul sau cortexul parietal; anatomia relevantă este discutată în capitolul 23. Afectarea feedback-ului senzorial proprioceptiv către cerebel, ganglionii bazali și cortex produce ataxie senzorială. Ataxia senzorială determină dezechilibru și afectează fluența și integrarea mișcărilor care pot fi parțial ameliorate de feedback-ul vizual.

Afecțiunile mersului Mersul este una dintre cele mai complicate și mai frecvente activități motorii ale vieții de zi cu zi. În mod esențial toate structurile discutate în acest capitol participă la mersul normal. Mișcări ciclice în trepte produse de centrii lombosacrați ai măduvei spinării sunt modificate de influențe corticale, din ganglionii bazali, trunchiul cerebral și cerebel pe baza feedback-urilor proprioceptive, vestibulare și vizuale.

ABORDAREA DIAGNOSTICĂ ȘI DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL PENTRU PREZENTĂRILE CLINICE FRECVENTE ALE DEZECHILIBRULUI ȘI MERSULUI ANORMAL **Examinarea pentru dezechilibru, incoordonare și mers anormal** Examinările neurologice pentru coordonare, echilibru și mers sunt în mod tipic realizate împreună. Pacientul realizează diferite manevre cu fiecare membru în timp ce este evaluată coordonarea. Manevrele deget-nas-deget și călcâi-genunchi-tibie sunt luate în observație pentru semne de incoordonare în general și dismetrie în particular. *Dismetria* constă din greșeli neregulate ca distanță și forță ale mișcărilor membrelor. Aceasta este accentuată lângă ținta sau locul intenției și de aici este denumită *tremor intențional*. Pacientul este de asemenea rugat să-și mențină brațele întinse împotriva unei rezistențe care este îndepărtată brusc; destinderea excesivă indică disfuncție cerebeloasă. Abilitatea pacientului de a-și lovi mâinile și picioarele în mod rapid și repetitiv este evaluată pentru viteză și ritmicitate. Mișcările lente, grosiere, dar ritmice indică incoordonare interesând neuronul motor superior. Erori de ritm și viteză neregulată indică boală cerebeloasă; aceasta este cel mai evident demonstrată rugând pacientul să realizeze mișcări rapid alternative. În timpul încercărilor de a lovi alternativ suprafețele dorsală și palmară ale mâinii atât de rapid pe cât este posibil, rata, ritmul și regularitatea forței nu pot fi menținute, un semn denumit *disdiadocokinezie*. Pacientul este rugat să demonstreze cum își piaptănă părul sau își spală dinții cu scopul de a evalua capacitatea de a iniția și executa o simplă secvență dintr-o activitate. Echilibrul este examinat punându-l pe pacient în ortostatism în repaus, cu picioarele lipite. Dacă această poziție poate fi menținută, ochii sunt închiși pentru 5 până la 10 secunde. Accentuarea balansului sau pierderea efectivă a echilibrului sunt evaluate. Dacă echilibrul este pierdut pe moment, pot fi necesare câteva probe pentru a determina dacă pierderea este constant în aceeași direcție. Mersul de-a lungul unui spațiu neaglomerat, precum un coridor, este observat preț de 20 de metri sau mai mult. Simetria balansării brațelor și diferite faze ale ciclului mersului sunt observate. Mersul este apoi realizat pe călcâie pentru câțiva pași, apoi pe vârfuri, apoi în tandem.

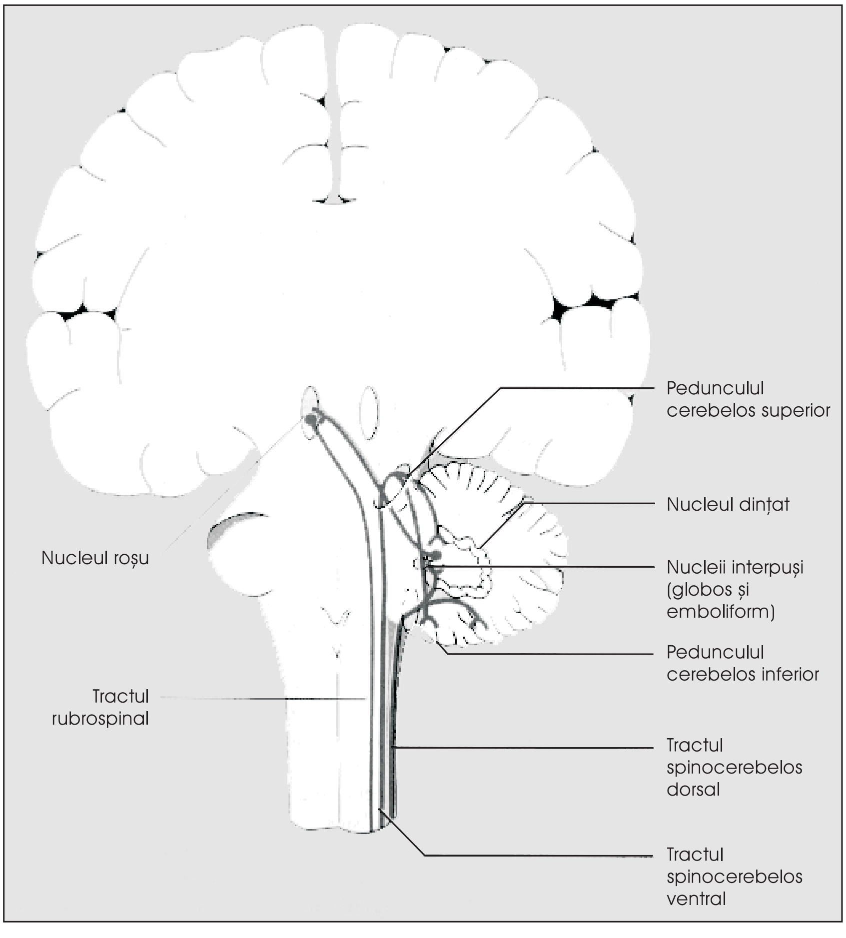


FIGURA 21-7 Cel mai direct control cerebelos al mișcărilor membrelor este mediat pe calea rubrospinală. Aferențele spinocerebeloase excită celulele granulare din stratul intermediar al emisferelor și nucleii interpuși. Nucleii interpuși excită porțiunea magnocelulară a nucleului roșu contralateral.

Dezechilibrul Un algoritm pentru interpretarea dezechilibrului este prezentat în figura 21-9.

Ataxia cerebeloasă rezultă din dereglări ale cerebelului sau ale impulsurilor sale aferente sau proiecțiilor eferente. Examinarea ajută frecvent la localizarea zonei anatomice responsabilă pentru ataxie. Anomaliile vermixului cerebelos de linie mediană sau ale lobului floculonodular sunt de obicei relevate în timpul procesului de ridicare de pe un scaun, realizând poziția verticală cu picioarele lipite, sau realizarea unor alte activități în timpul ortostatismului. Odată ce este realizată poziția dorită, dezechilibrul poate fi surprinzător de blând. Pe măsură ce mersul debutează, dezechilibrul se repetă. Pacienții învață de obicei să-și micșoreze dezechilibrul mergând cu picioarele larg depărtate. Dezechilibrul nu este de obicei lateralizat și poate fi însoțit de nistagmus simetric, dacă este afectat lobul floculonodular sau conexiunile lui. Aceste anomalii ale vermixului de linie mediană produc în mod caracteristic ataxie tronculară; dismetria membrelor inferioare cu tremor intențional poate fi de asemenea prezentă.

Anomaliile porțiunilor intermediară și laterală ale cerebelului produc tipic afectarea mișcărilor membrelor mai degrabă decât ataxie tronculară. Dacă interesarea este asimetrică, este frecvent dezechilibrul lateralizat, de obicei asociat cu nistagmus asimetric. Semnele clinice ale ataxiei cerebeloase a membrelor includ dismetrie, tremor intențional, disdiadocokinezie și

rebound anormal. Tonusul muscular este frecvent modest redus; aceasta contribuie la rebound-ul anormal datorat activării scăzute a reflexelor segmentare de măduva spinării și de asemenea a reflexelor pendulare, adică o tendință a unui reflex tendinos de a produce multiple balansări înainte și înapoi după o singură atingere. Bolile cerebeloase sunt discutate în capitolul 369.

Dezechilibrul cu disfuncție vestibulară este caracterizat printr-o tendință constantă de a cădea într-o parte. Pacientul acuză frecvent vertij mai degrabă decât dezechilibru, în special dacă debutul este acut. Vertijul acut asociat cu dezechilibru lateralizat, dar fără alte semne neurologice este adesea datorat afecțiunilor canalului semicircular (capitolele 20 și 372); prezența altor semne neurologice sugerează ischemie de trunchi cerebral (capitolul 366) sau boală demielinizantă (capitolul 376). Când disfuncția vestibulară este periferică, nistagmusul pozițional și vertijul tind să se rezolve, dacă o poziție provocatoare este menținută (dispariție) sau repetată (obișnuire). Dezechilibrul lateralizat cu debut progresiv sau persistând pentru mai mult de 2 săptămâni, acompaniat de nistagmus, poate rezulta din leziuni ale canalului semicircular sau nervului vestibular (capitolul 372), trunchiului cerebral sau cerebelului.

Dezechilibrul cu ataxie senzorială este caracterizat prin înrăutățire marcată când feedback-ul vizual este îndepărtat. Pacientul poate frecvent aborda poziția verticală cu picioarele lipite cu prudență, cu ochii deschiși. La închiderea ochilor, echilibrul este rapid pierdut (semn Romberg pozitiv) în diferite direcții, la întâmplare. Examinarea senzorială relevă afectarea proprioceptivității degetelor de la picioare și gleznelor, de obicei asociată cu o anomalie chiar mai pregnantă a percepției vibratorii. Evaluarea promptă a deficitului de vitamină B_{12} este importantă, întrucât această afecțiune este reversibilă dacă este recunoscută de timpuriu (capitolul 380). Depresia

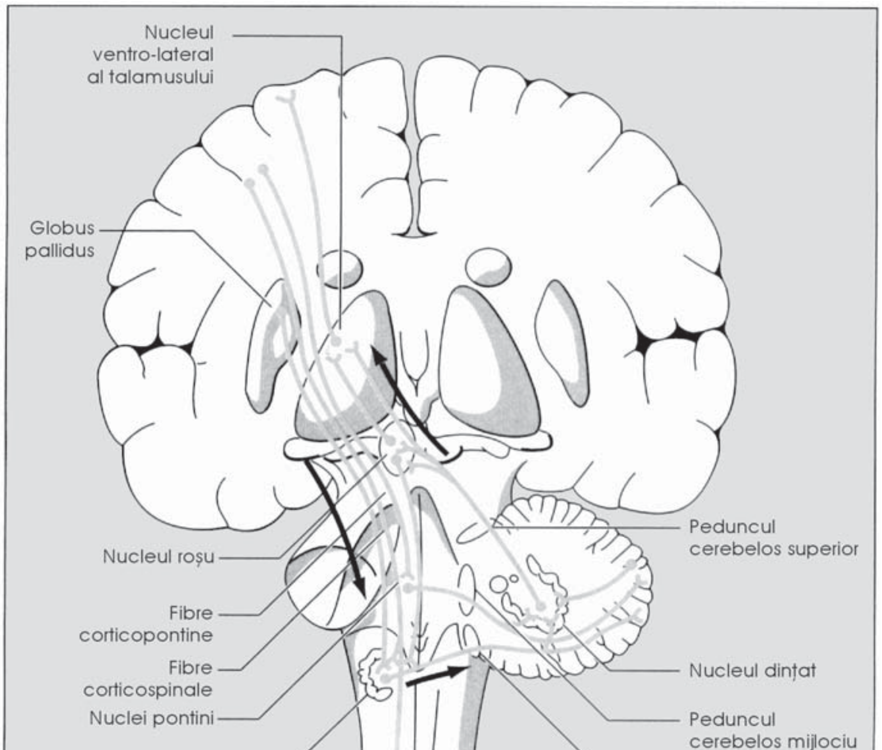


FIGURA 21-8 Modularea cerebeloasă a mișcării inițiate cortical este mediată printr-un circuit complex de feedback care implică emisferele cerebeloase laterale. Ca răspuns la stimularea prin fibre corticopontine, fibrele pontocerebeloase se încrucișează în punte, se proiectează în cerebel prin pedunculul cerebelos mijlociu, și excită celulele granuloase și nucleul dințat din emisfera cerebeloasă contralaterală. Nucleul olivar inferior din bulb proiectează fibre cățărătoare excitatorii către celulele Purkinje din emisferele cerebeloase laterale contralaterale și nucleii dințați. Fluxul cerebelos este predominant către nucleul roșu contralateral, către nucleul ventrolateral al talamusului și de aici către cortexul cerebral motor și premotor.

sau absența reflexelor indică afecțiuni de nervi periferici (capitolul 381). Spasticitatea cu răspunsuri de extensor plantar sugerează afecțiuni ale cordonului posterior și măduvei spinării (capitolul 373). Rareori, ataxia senzorială produce dezechilibru lateralizat. În aceste cazuri afecțiunea este de obicei în lobul parietal sau talamus (capitolul 23), dar poate fi de asemenea datorată unei neuropatii senzoriale asimetrice (capitolul 381) sau unei boli de cordon posterior (capitolul 373).

Ataxia senzorială a membrelor este asemănătoare ataxiei cerebeloase a membrelor, dar este accentuată când ochii sunt închiși. Examinarea relevă de asemenea percepții proprioceptivă și vibratorie anormale. Abordarea se concentrează pe localizarea afectării proprioceptive la nervii periferici (capitolul 381), cordoanele posterioare ale măduvei spinării (capitolul 373) sau rar, la lobul parietal.

Și alte forme de dezechilibru apar, dar problema fundamentală este de obicei o afectare primară a forței, funcției extrapiramidale sau a inițierii corticale a mișcării.

Mersul anormal Fiecare dintre disfuncțiile discutate în acest capitol produce o afecțiune caracteristică a mersului. Dacă examinarea neurologică este normală, cu excepția mersului anormal, diagnosticul poate fi dificil chiar pentru un clinician cu experiență.

Mersul hemiparetic caracterizează hemipareza spastică. În forma ei cea mai severă, o poziție anormală a membrelor este produsă de spasticitate. Umărul este în adducție și rotație internă, cu flexia cotului, încheieturii mâinii și degetelor și cu extensia șoldului, genunchiului și gleznei. Balansarea înainte a piciorului spastic în timpul mersului necesită abducția și circumducția șoldului, frecvent cu aplecarea contralaterală a trunchiului. În forma cea mai ușoară, brațul afectat este ținut în poziție normală, dar se balansează mai puțin decât brațul normal. Piciorul afectat este mai puțin flectat decât piciorul normal în timpul balansului înainte și este mai mult rotat extern. Un mers hemiparetic este un semn rezidual frecvent al unui accident vascular (capitolul 366).

Mersul paraparetic este un tip de mers în care ambele picioare sunt mișcate într-o manieră înceată, rigidă cu circumducție, asemănător mișcării picioarelor din mersul hemiparetic. La mulți pacienți, picioarele tind să se încrucișeze cu fiecare balansare în față („forfecare"). Un mers paraparetic este un semn frecvent de boală a măduvei spinării (capitolul 373) și de asemenea apare în paralizia cerebrală.

Mersul stepat este produs de afectarea dorsoflexiei gleznei. Din cauza căderii parțiale sau complete a piciorului, membrul inferior trebuie ridicat mai sus decât de obicei pentru a evita prinderea halucelui pe podea în timpul balansării în față a membrului inferior. Dacă este unilateral, mersul stepat este de obicei datorat radiculopatiei L5, neuropatiei sciatice sau neuropatiei peroneale (capitolul 381). Dacă este bilateral, este rezultatul obișnuit al unei polineuropatii distale sau poliradiculopatii lombosacrate (capitolul 381).

Mersul legănat rezultă din slăbiciunea proximală a membrului inferior, foarte frecvent având drept cauză miopatia

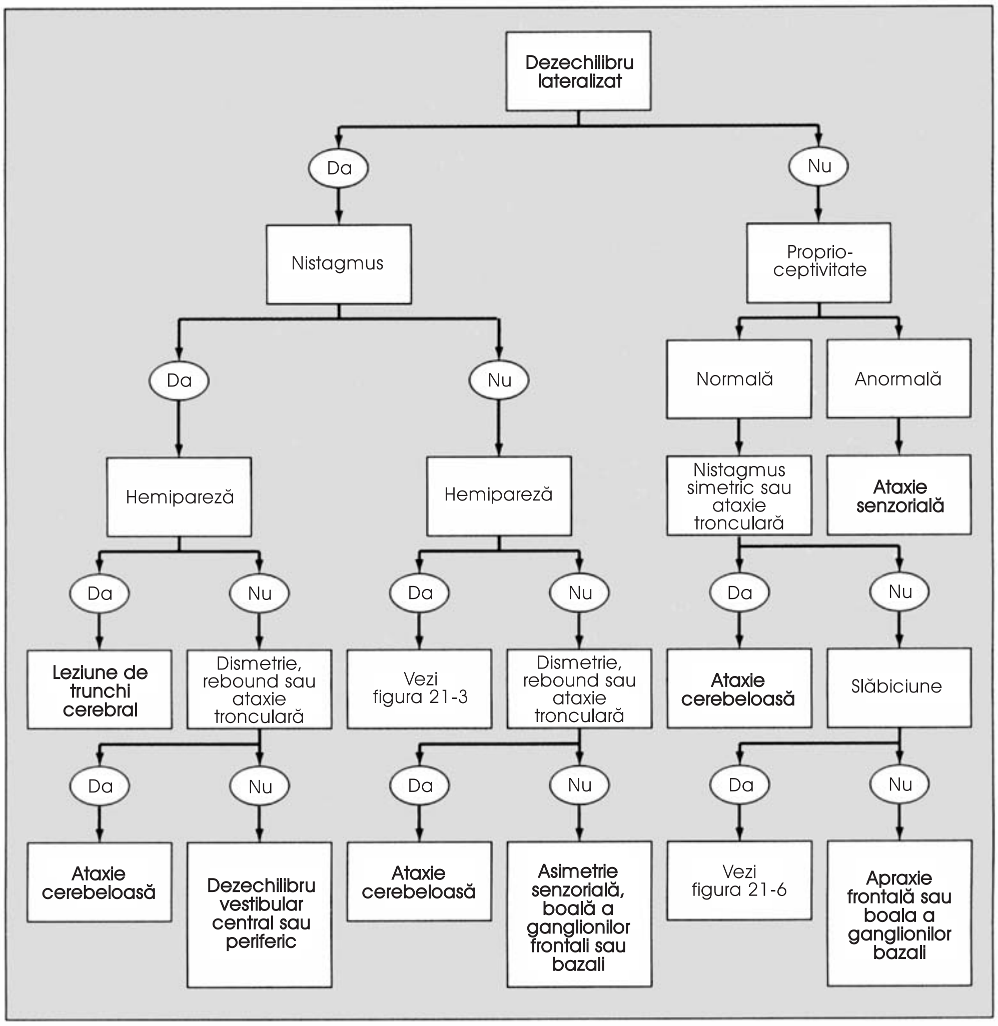


FIGURA 21-9 Un algoritm pentru interpretarea dezechilibrului.

(capitolul 383), dar ocazional și boala joncțiunii neuromusculare (capitolul 382) sau o atrofie musculară spinală simetrică proximală (capitolul 370). Din cauza afectării flexiei șoldului, trunchiul este înclinat departe de piciorul care este mișcat pentru a ridica șoldul și asigură o distanță suplimentară între picior și podea, și pelvisul este rotat în față pentru a ajuta mișcarea înainte a piciorului. Întrucât slăbiciunea centurii pelviene este de obicei bilaterală, ridicarea și rotația pelvisului alternează dintr-o parte în alta, dând mersului aspectul de legănat.

Mersul parkinsonian este caracterizat de o aplecare înainte, cu flexia modestă a șoldurilor și genunchilor. Brațele sunt flectate la nivelul coatelor și aduse la nivelul umerilor, adesea cu un tremor de pronație-supinație de repaus de 4 până la 6 Hz, dar efectuează puține alte mișcări, chiar în timpul mersului. Mersul este inițiat încet prin aplecare înainte și menținut cu pași scurți rapizi, în timp ce picioarele sunt târșite de-a lungul podelei. Pasul tinde să se accelereze pe măsură ce partea superioară a corpului se înclină mai mult înaintea picioarelor, fie că mișcarea este înainte (propulsie) sau înapoi (retropulsie). Instabilitatea posturală duce la căderi (capitolul 368).

Mersul apraxic rezultă din boala de lob frontal bilateral, cu afectarea capacității de a planifica și executa mișcări secvențiale. Acest mers seamănă în mod superficial cu cel din parkinsonism, prin aceea că postura este înclinată și toți pașii făcuți sunt scurți și târșiți. Totuși, inițierea și menținerea mersului sunt afectate într-o manieră diferită. Fiecare mișcare ce este necesară mersului poate fi realizată de obicei, dacă este testată izolat în timp ce pacientul stă jos sau este întins. Totuși, atunci când pacientul este rugat să facă un pas în față în timp ce stă în picioare, apare adesea o pauză lungă înaintea oricărei încercări de a flecta șoldul și a înainta. Mai mult, odată ce mersul este inițiat, el nu este menținut, chiar într-o manieră anormală, accelerată. Mai degrabă, după ce sunt făcuți unul sau mai mulți pași, mersul este oprit pentru câteva secunde sau mai mult. Acest proces este apoi repetat. Acest mers este de obicei însoțit de demență (capitolul 367).

Mersul coreoatetozic este caracterizat printr-o mișcare intermitentă, neregulată care întrerupe fluxul liniștit al unui mers normal. Mișcările de flexie sau extensie ale șoldului sunt obișnuite și de neprevăzut, dar observate ca o clătinare pelvică (capitolul 368).

Mersul cerebelos ataxic este o afecțiune a mersului cu bază largă, în care viteza și lungimea pasului variază neregulat de la pas la pas. În boala cerebeloasă mijlocie, ca la alcoolici (capitolul 380), postura este verticală, dar picioarele sunt separate; ataxia de membru inferior este de asemenea prezentă în mod obișnuit. Asumarea unei anumite posturi sau o modificare a poziției poate cauza instabilitate, totuși echilibrul poate fi menținut bine de obicei cu ochii deschiși sau închiși. Mersul poate fi rapid, dar cadența este neregulată. Deși pacienții de obicei nu au încredere în stabilitatea mersului lor, un sprijin minim este adesea necesar pentru siguranță. În boala emisferelor cerebeloase, ataxia membrelor și nistagmusul sunt de obicei și ele prezente (capitolul 369).

Mersul senzorial ataxic poate semăna cu mersul cerebelos, cu poziția lui cu bază largă și cu dificultate în schimbarea poziției. Totuși, deși echilibrul poate fi menținut cu ochii deschiși, pierderea aferențelor vizuale prin închiderea ochilor determină pierderea rapidă a echilibrului cu o cădere (semn Romberg pozitiv), dacă medicul nu îl ajută pe pacient.

Mersul vestibular este acela în care pacientul tinde în mod constant să cadă într-o parte, fie că merge fie că stă. Examinarea nervilor cranieni demonstrează un evident nistagmus asimetric. Posibilitățile ataxiei senzoriale unilaterale și hemiparezei sunt excluse prin semnele proprioceptivității și puterii normale (capitolul 372).

Astazia-abazia este o afecțiune tipică histrionică a mersului. Deși pacientul deține de obicei coordonarea normală a mișcărilor membrelor inferioare în pat sau în timp ce stă jos, este incapabil să stea în picioare sau să meargă fără ajutor. Dacă e distras, echilibrul staționar este uneori menținut și câțiva pași sunt făcuți normal, înaintea unei dramatice demonstrații de dezechilibru cu năpustirea spre brațele examinatorului sau spre patul din apropiere.

BIBLIOGRAFIE

ALBIN RL et al: The functional anatomy of disorders of the basal ganglia. Trends Neurosci 18:63, 1995
BRODAL A: *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*, 3d ed. Oxford, Oxford University Press, 1981
COLES SK et al: The mesencephalic centre controlling locomotion in the rat. Neuroscience 28:149, 1989
HORE J et al: Cerebellar dysmetria at the elbow, wrist, and fingers. J Neurophysiol 65:563, 1991
JAGIELLA WM, SUNG JH: Bilateral infarction of the medullary pyramids in humans. Neurology 39:21, 1989
KANDEL ER et al: *Principles of Neural Science*, 3d ed. New York, Elsevier, 1991
ROSS CA et al: Messenger molecules in the cerebellum. Trends Neurosci 13:216, 1990
WICHMANN T et al: Parkinson's disease and the basal ganglia: Lessons from the laboratory and from neurosurgery. Neuroscientist 1:236, 1995

22

Robert C. Griggs

SPASMELE, CRAMPELE MUSCULARE ȘI SLĂBICIUNEA MUSCULARĂ EPISODICĂ

Disconfortul musculo-articular spontan sau consecutiv efortului fizic este de obicei benign și nu are semnificația unor afecțiuni neuromusculare. Totuși, acest tip de simptome poate oferi indicii sugestive pentru afecțiuni debilitante care sunt, nepermis de mult, nediagnosticate. Termeni ca *durere*, *spasm* și *crampă* sunt frecvent folosiți incorect de pacienți atunci când descriu simptomatologia referitoare la sistemul muscular, ei substituind un termen cu altul. Alți termeni ca *nevralgie*, *greutate* și *rigiditate* sunt de asemenea folosiți frecvent și de obicei oferă puține informații utile despre localizarea afecțiunii. Clinic, noțiunea de *spasm* înseamnă o contracție scurtă, nesusținută, a unuia sau mai multor mușchi. *Crampa* semnifică o contracție paroxistică, spontană, prelungită și dureroasă a unuia sau mai multor mușchi. Durerea musculară poate fi asociată cu fatigabilitate (astenie) sau slăbiciune. În acest capitol sunt abordate ambele noțiuni. Cauzele frecvente ale slăbiciunii musculare sunt prezentate în capitolul 21.

SPASMELE Mișcările musculare anormale se pot produce prin anomalii ale activității electrice la nivelul sistemului nervos central (SNC), mediate de motoneuroni sau care se produc chiar la nivelul neuronilor motori sau al fibrei musculare. Este dificilă stabilirea exactă a originii activității motorii anormale, folosind numai date clinice. În general, mișcările cu origine în SNC afectează o întreagă parte a corpului, un membru sau un grup muscular. Afecțiunile centrale pot fi ritmice sau intermitente; cele care se produc la nivel periferic sunt de obicei randomizate. Electroencefalograma (EEG) poate evidenția modificarea activității corticale în patologia cu etiologie SNC. Electromiograma (EMG) este mai puțin utilă, pentru că reflectă modificări motorii de etiologie variată. Totuși, evidențierea pe EMG a unei afecțiuni de bază a nervului sau a fibrelor musculare poate fi utilă diagnosticului (vezi capitolul 361).

Mișcări intermitente, aritmice ale întregului membru, trunchi sau ale unei porțiuni faciale se pot produce în cadrul epilepsiei (vezi capitolul 361) sau prin mioclonii (capitolul 21). Spasmele în flexie și extensie ale unei întregi părți a corpului sau ale membrelor inferioare se produc prin dispariția inhibiției motorii în cadrul SNC (capitolul 21). *Mioclonia segmentară* este consecutivă unor afecțiuni focale la nivelul trunchiului cerebral sau al măduvei spinării, care produc descărcări anormale ale grupurilor de motoneuroni. Afecțiunile vasculare localizate, tumorile sau alte leziuni pot fi implicate.

Mișcări faciale anormale *Spasmele hemifaciale* se produc prin activitatea paroxistică a nervului facial, uneori declanșată prin apăsarea exercitată de un vas sanguin tortuos, situat adiacent locului în care nervul facial părăsește trunchiul cerebral. Spasmul hemifacial se produce de obicei la nivelul mușchilor învecinați cu globul ocular, dar de asemenea poate implica sau se poate răspândi pe întreaga parte a feței. Simptomele sunt deseori intermitente și se intensifică atunci când pacientul folosește musculatura facială, de exemplu în timpul vorbirii. Spasmul hemifacial este nedureros, dar stânjenitor, mai ales pentru persoanele care-și desfășoară activitatea în public. Deoarece este mai intens și mai sever când pacientul este supus stresului, poate fi diagnosticat în mod eronat drept tic. Leziunile de la nivelul unghiului pontocerebelos pot uneori produce manifestări similare. Investigația neuroradiologică este indicată la pacienții cu spasm hemifacial. Injectarea toxinei botulinice în mușchii afectați înlătură spasmul timp de până la 3 luni; explorarea chirurgicală și izolarea nervului facial de vasul adiacent este deseori curativă (capitolul 372).

Ticurile faciale sunt mișcări stereotipe ale feței, de exemplu clipit, întoarcerea capului, grimase, care se află sub control voluntar, dar pot fi suprimate doar cu efort și anxietate din partea subiectului (vezi capitolul 21). Unele ticuri sunt atât de frecvent întâlnite încât sunt considerate manierisme, cum este actul de „dregere" excesivă a vocii. Un exemplu îl constituie ridicarea repetată a sprâncenelor prin contracția musculaturii frontale. Anumite afecțiuni motorii ereditare, de exemplu sindromul Gilles de la Tourette, sunt caracterizate de ticuri multiple. De obicei ticurile pot fi controlate prin medicație neuroleptică (capitolul 21).

Sinkinezia facială se produce în cadrul regenerării aberante a nervului facial, consecutivă afectării nervului facial din paralizia Bell sau altor leziuni ale facialului. Aproape 50% din pacienții aflați în convalescență după paralizia Bell prezintă asemenea mișcări; un exemplu este *sinkinezia mandibulo-palpebrală* în care mișcările voluntare ale părții inferioare a feței produc contracția orbicularului ochiului, cu închiderea unilaterală a ochiului (capitolul 372).

Nevralgia trigeminală (ticuri dureroase) se caracterizează prin durere scurtă, paroxistică, lancinantă la nivelul unei jumătăți a feței (vezi capitolul 372). Deși porțiunea afectată a nervului este aproape exclusiv senzorială, severitatea durerii produce contracții involuntare ale mușchilor faciali; de aici denumirea de *tic*. Mișcările anormale nu se produc în absența durerii.

Miokimia facială se referă la prezență unor pulsații aproape continue la nivelul musculaturii faciale. Deși de obicei este benignă, ea se poate produce prin leziuni pontine, așa cum sunt neoplaziile sau scleroza multiplă. Miokimia facială sau a membrelor apare în asociere cu ataxia episodică în defectele genetice ale canalelor de potasiu ale nervilor. Mișcări similare se produc în afecțiuni ale neuronilor motori, cum este scleroza laterală amiotrofică (vezi capitolele 363 și 383).

Anomalii motorii ale membrelor Când mușchii sunt relaxați total, nu trebuie să fie simțită nici o mișcare. Afecțiunile motoneuronilor sau a axonilor lor proximali se asociază frecvent cu *fasciculații*, reprezentând descărcarea spontană a unei întregi unități motorii. Fasciculațiile sunt vizibile la inspecție sau

se percep de către pacient sub forma unei tremurături sau pulsații intramusculare. Ele se produc uneori și la persoane sănătoase, și în absența slăbiciunii musculare nu au semnificație patologică. Fasciculațiile sunt un fenomen normal atunci când apar într-un mușchi incomplet relaxat și sunt frecvent observate în repaus la nivelul gambelor indivizilor normali. *Miokimia*, constând din fasciculații numeroase repetitive, se poate întâlni de asemenea la nivelul mușchilor membrelor, creând senzația de crispare. Ea dispare prin blocaj neuromuscular, demonstrând astfel faptul că inițierea mișcărilor se face la nivelul coarnelor medulare anterioare sau în nervii periferici. La pacienții cu denervare musculară de durată și apoi reinervare, dimensiunile unității motorii cresc și fasciculațiile pot fi atât de puternice, încât apar mișcări ale membrelor, mai ales ale degetelor, situație numită *minipolimioclonus*.

Anumite afecțiuni se caracterizează printr-o tendință de a mișca membrele. *Akatisia* sau agitația musculară se produce în boala Parkinson și în alte afectări ale ganglionilor bazali, inclusiv cele medicamentoase. *Sindromul picioarelor neliniștite* este o senzație de disconfort muscular, frecvent la nivelul picioarelor și coapselor, care se întâlnește de obicei la femeile de vârstă medie. Pacienții simt nevoia să-și miște picioarele, pentru a înlătura senzația deranjantă. Acest sindrom este frecvent în uremie și se poate întâlni și în alte neuropatii, sugerând faptul că disconfortul este secundar unei neuropatii de bază. Poate de asemenea să fie familial, iar studiile aprofundate nu au reușit să evidențieze în aceste cazuri existența unei neuropatii. Senzația de agitație poate fi însoțită de contracții musculare mioclonice. Aceste convulsii mioclonice sunt similare mioclonusului evidențiat la persoane normale care trec în faza REM a somnului (vezi capitolul 27).

Aceste forme de spasme musculare și mioclonii sunt oarecum similare cu un grup de sindroame neobișnuite de sperietură sau *hiperexplexii*, caracterizate prin contracția bruscă a membrelor și, ocazional, a mușchilor trunchiului. Zgomotul brusc sau atingerile pot face pacientul să sară sau să-și miște brusc o extremitate a corpului. Hiperexplexiile apar prin mutații în receptorul pentru glicină (vezi capitolul 363).

CONTRACȚIILE MUSCULARE SUSȚINUTE Deseori este dificilă diferențierea între cauzele centrale și periferice ale contracțiilor musculare susținute. Contracțiile musculare anormale însoțite de tonus muscular crescut se produc de obicei prin leziunile de la nivelul SNC. Astfel, diminuarea sau dispariția inhibiției SNC poate produce contracțiile musculare patologice caracteristice spasticității, rigidității sau rigidității „paratonice". În majoritatea cazurilor există și alte semne de afectare a SNC (capitolul 21). Afectarea ganglionilor bazali, cel mai frecvent ereditară, poate produce distonie (vezi capitolele 21 și 363).

Contracțiile musculare anormale se pot produce și prin depolarizarea repetată a părților componente ale unității motorii: motoneuronul, axonii periferici ai neuronilor, joncțiunea neuromusculară sau fibrele musculare. Contracțiile în lipsa activității electrice se pot produce prin afectarea sistemului contractil muscular.

Afecțiunile motoneuronilor Termenul folosit de pacienți pentru a descrie o contracție musculară dureroasă și involuntară a unui singur mușchi sau a unui grup muscular este *crampă*. Crampele musculare se produc prin depolarizarea spontană a grupurilor de celule din coarnele medulare anterioare, urmată de contracția mai multor unități motorii. Înregistrările EMG evidențiază faptul că fibrele unității motorii generează contracții cu o frecvență de până la 300/secundă, mult mai mare decât în cazul contracțiilor voluntare. Crampele se produc frecvent la picioare în cazul vârstnicilor și, atunci când sunt severe, sunt urmate de sensibilitate reziduală și necroză a fibrelor musculare, inclusiv cu creșterea creatinkinazei serice. Crampele musculaturii gambei sunt atât de des întâlnite încât sunt considerate fiziologice, dar atunci când sunt generalizate pot semnala afecțiuni cronice ale motoneuronilor, de exemplu scleroza amiotrofică laterală. Crampele pot reprezenta o manifestare neplăcută în sarcină, în cazul pacienților cu tulburări electrolitice (hiponatriemie) și la pacienții hemodializați. Atunci când sunt recurente și localizate la nivelul unui singur grup muscular, sugerează afectarea rădăcinilor nervoase. Totuși, în multe situații, este imposibil de determinat cauza crampelor. Crampele benigne survin de obicei noaptea și pot dispare la administrarea sulfatului de chinină. Alte cauze ale contracțiilor având originea la nivelul motoneuronului sunt *tetanosul* (capitolul 146) și *sindromul „omului-rigid"*. În ambele afecțiuni o pierdere a aferențelor neuronale inhibitorii la nivelul coarnelor medulare anterioare, poate produce stimularea repetată a motoneuronilor, cu apariția unor contracții musculare severe, dureroase. Anticorpii față de decarboxilaza acidului glutamic sunt adeseori prezenți în sindromul omului rigid, această afecțiune fiind posibil să răspundă la plasmafereză. Un tablou clinic similar se poate întâlni în *intoxicația* acută cu *stricnină*. Diazepamul ameliorează aceste spasme dar, în dozele necesare pentru înlăturarea contracțiilor, produce depresie respiratorie.

Afecțiunile nervilor periferici *Tetania* se caracterizează prin contracția predominantă a mușchilor distali, mai ales ai mâinii (spasm carpian) și ai piciorului (spasm pedal). Se poate produce și laringospasm. Tetania este rezultatul excitabilității crescute a nervilor periferici. Contracțiile musculare sunt inițial nedureroase dar, dacă sunt susținute, pot provoca lezare musculară și durere. Tetania severă poate afecta musculatura spinală cu producerea opistotonusului. Tetania are de obicei etiologie hipocalcemică, dar se poate produce și prin hipomagneziemie sau alcaloză respiratorie severă (vezi capitolul 354). Tetania normocalcemică idiopatică, *spasmofilia*, este atât ereditară, cât și dobândită. Forma dobândită este similară cu sindromul Isaac (neuromiotonia), în care hiperexcitabilitatea neuronilor periferici produce crampe și contracții musculare. Acești pacienți răspund pozitiv la plasmafereză, afecțiunea fiind probabil mediată de autoanticorpi IgG anticanale potasice membranare ale nervilor.

Afecțiuni musculare *Miotonia* Depolarizarea repetitivă a celulelor musculare poate produce contracții musculare care duc la rigiditate musculară și afectarea relaxării. Miotonia este de obicei nedureroasă, dar poate reprezenta un handicap prin interferarea mișcărilor fine ale mâinilor și încetinirea deplasării. Distrofia miotonică este cea mai comună afecțiune asociată miotoniei, deși alte manifestări ale bolii cum sunt cataracta și slăbiciunea musculară sunt, de obicei, mult mai simptomatice. O afecțiune similară, miopatia miotonică proximală (MMP), se asociază cu durere musculară (vezi capitolul 383). Miotonia congenitală și paramiotonia congenitală sunt mult mai rare, dar mult mai handicapante din punct de vedere al severității fenomenelor miotonice. Miotonia se agravează deseori la frig și în mod caracteristic diminuează în urma activității musculare repetate. *Miotonia congenitală* se întâlnește atât în forma dominantă, cât și în cea recesivă. Miotonia se produce prin existența unor defecte în funcționarea canalelor pentru clor, dar poate fi, de asemenea, rezultatul unor defecte în funcționarea canalului de sodiu. O astfel de tulburare este paramiotonia congenitală, care este caracterizată prin *miotonia paradoxală:* miotonia care se agravează prin activitate repetată. Acești pacienți prezintă și slăbiciune musculară episodică, indusă de frig (vezi capitolul 383). Miotonia poate fi deseori înlăturată prin chinină, fenitoin sau mexiletin.

Contractura Contractura musculară reprezintă scurtarea dureroasă a mușchiului, fără asociere cu depolarizarea membranei musculare. Se produce în afecțiunile în care există un defect metabolic care limitează producția fosfaților ce înmagazinează energia crescută, de exemplu în deficitul de miofosforilază. Contracturile sunt precipitate de efort, de obicei sunt foarte dureroase și produc lezarea mușchilor; contractura

musculară generalizată poate produce mioglobinurie în cantitate suficient de mare pentru a precipita insuficiența renală. Folosirea termenului de contractură produce confuzii, deoarece același cuvânt se folosește pentru a descrie limitarea mișcărilor articulare consecutiv scurtării tendoanelor musculare, care se produce în afecțiunile reumatice, paraliziile cerebrale sau miopatiile cronice. Rigiditatea musculară din contracturile metabolice se poate întâlni în cadrul sindromului de hipertermie malignă, de obicei asociat cu anestezia generală. În sindromul neuroleptic malign, rigiditatea musculară este consecința hiperactivității SNC și a activității electrice intense care există în mușchi.

DUREREA, NEVRALGIA ȘI SENSIBILITATEA MUSCULARĂ Durerea musculară nu implică întotdeauna o stare patologică la acest nivel. Afectarea articulară și osoasă produce frecvent durere musculară și poate crea confuzii privind localizarea anatomică a simptomelor, datorită asocierii atrofiei și slăbiciunii musculare moderate. De asemenea, durerea care provine din suferința țesuturilor subcutanate supraiacente sau a fasciilor și a tendoanelor poate fi de asemenea iradiată la mușchi. În plus, patologia principalilor nervi periferici sau a ramurilor lor intramusculare poate produce atât durere, cât și slăbiciune musculară. Durerea musculară poate fi un simptom major în miopatiile inflamatorii, metabolice, endocrine și toxice (vezi capitolele 315 și 383).

Traumatismele musculare Activitatea susținută, chiar la sportivii de performanță, poate produce rupturi musculare sau tendinoase care generează temporar durere musculară acută, inflamații și sensibilitate. Ruptura tendoanelor mușchilor, de exemplu, bicepsului sau gastrocnemianului, produce scurtare musculară evidentă. Multe din asemenea rupturi se rezolvă fără aportul chirurgiei, dar conduc la un aspect anormal excavat al musculaturii.

Diferențierea senzațiilor aproape plăcute de durere și fatigabilitate musculară ulterioare unei activități intense de durerea puternică, dar normală, care urmează unor activități suprasolicitante, se face doar prin gradul de intensitate. Asemenea simptome se asociază deseori cu evidențierea paraclinică a unei lezări musculare profunde, inclusiv a creșterii enzimelor serice (creatinkinazei), a edemului focal la RMN și a necrozei musculare extinse la biopsie. Se poate produce mioglobinurie. Anumite tipuri de exerciții predispun la apariția durerii și necrozei musculare: perioade scurte de contracție a mușchiului în timpul alungirii sale (contracții excentrice) și efortul prelungit, cum este cel al alergătorilor de maraton. Momentul în care asemenea simptome devin anormale nu este sigur. Mulți pacienți prezintă fenomene dureroase la activități moderate. Asemenea tip de durere musculară, care apare în timpul efortului, este de asemenea caracteristic bolilor musculare metabolice, ca de exemplu deficitul de carnitin-palmitoil-transferază; pacienții cu deficiență parțială de *distrofină* pot prezenta mialgii recurente induse de efort. Lipsa totală a acestei proteine produce distrofia musculară Duchenne (capitolul 383). Deficiențele enzimelor glicolizei sunt mult mai frecvent asociate cu contracturi (vezi capitolul 383). Majoritatea pacienților cu durere musculară în timpul și după efortul fizic nu au o anomalie identificabilă.

Mialgiile difuze Durerea musculară în absența slăbiciunii musculare se poate produce în infecțiile acute cu virusurile gripal și coxsackie. Fibrozitele, fibromialgiile și fibromiozitele sunt sinonimele pentru o afecțiune asociată cu durere și sensibilitate musculară și a țesuturilor conjunctive adiacente. Punctele focale de declanșare a sensibilității pot fi identificate și pot fi prezente frecvent simptome sistemice de tipul fatigabilității, insomniei și depresiei (vezi capitolul 315). Deși pacienții identifică inflamații dureroase, examinarea histologică nu evidențiază anomalii musculare sau ale țesutului conjunctiv. Simptomele pot să răspundă parțial la amitriptilină sau la antiinflamatoarele nesteroidiene, dar boala tinde să se cronicizeze, fără remisiuni. Uneori este util un tratament psihologic de susținere. Pacienții ale căror simptome persistă luni sau ani sunt deseori suspectați de depresie, fără a se putea preciza dacă depresia este cauza sau rezultatul simptomelor.

Polimialgia reumatică se produce la pacienții peste 50 de ani și se caracterizează prin rigiditate și durere la nivelul musculaturii umărului și șoldului. În pofida simptomelor dureroase localizate muscular, există dovezi convingătoare în favoarea existenței unei artrite inflamatorii proximale; există frecvent revărsate lichidiene la nivelul articulațiilor genunchiului sau altor articulații periferice. Pacienții dezvoltă în timp o atrofie profundă a musculaturii prin subsolicitare și acuză slăbiciune musculară, ridicându-se astfel problema unei posibile polimiozite. Totuși, nivelul seric al creatinkinazei este de obicei normal și biopsia musculară evidențiază atrofie fără demonstrarea necrozei sau inflamației musculare. Viteza de sedimentare a hematiilor este crescută la majoritatea pacienților, iar arterita temporală poate fi prezentă (vezi capitolul 319). Tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene este indicat, cu excepția pacienților cu arterită temporală, care beneficiază de corticoterapie cu prednison (40-60 mg/zi). Dacă pacienții cu polimialgie reumatică nu răspund la tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene, poate fi necesară administrarea unor doze reduse de prednison (10-20 mg/zi). Mialgiile sunt frecvente și în alte afecțiuni reumatice, inclusiv în artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, poliarterita nodoasă, sclerodermia și sindromul mixt al țesutului conjunctiv. Pacienții cu polimiozită sau dermatomiozită pot prezenta mialgii, deși în majoritatea cazurilor durerea musculară lipsește (vezi capitolul 315).

Algoritm diagnostic Acuzele de durere musculară și oboseală sunt printre cele mai frecvente simptome oferite de pacient. Decizia dacă asemenea pacienți necesită teste diagnostice extinse poate fi făcută de obicei prin istoric, examen clinic și probe sangvine de rutină (figura 22-1).

SLĂBICIUNEA MUSCULARĂ EPISODICĂ Termenul de *slăbiciune* este deseori folosit de pacienți pentru a descrie scăderea vitalității sau pierderea „energiei". Chiar o anamneză foarte atentă nu poate face distincția netă între o simptomatologie reală sau subiectivă. Cea mai utilă strategie constă în a cere pacientului să stabilească dacă există o scădere discretă a funcționalității și să precizeze circumstanțele în care survine simptomatologia.

Slăbiciunea musculară, reală sau nu, se poate datora afecțiunilor sistemului nervos central sau periferic. Slăbiciunea din afecțiunile SNC, ca de exemplu ischemia cerebrală tranzitorie, este asociată de obicei cu modificarea gradului conștienței

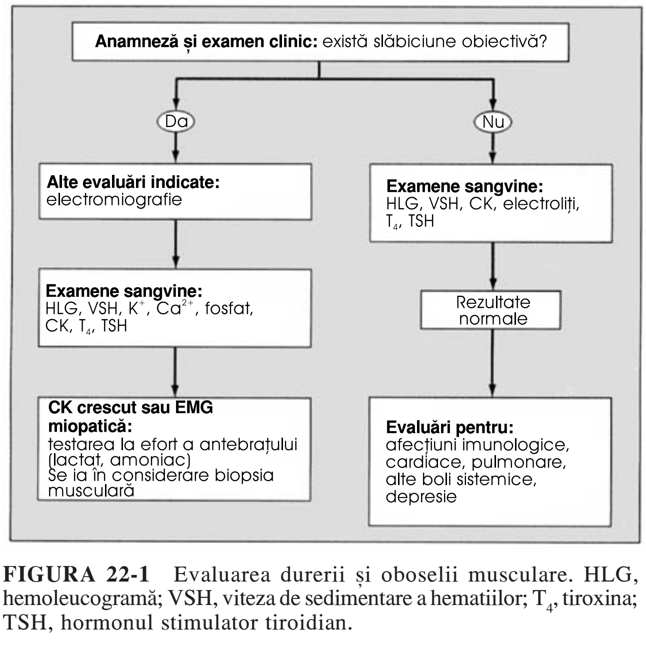


FIGURA 22-1 Evaluarea durerii și oboselii musculare. HLG, hemoleucogramă; VSH, viteza de sedimentare a hematiilor; T_4, tiroxina; TSH, hormonul stimulator tiroidian.

sau a proceselor cognitive, cu creșterea tonusului muscular și a reflexelor musculare de întindere, deseori chiar cu afectarea senzitivă. Majoritatea cauzelor neuromusculare de slăbiciune intermitentă sunt asociate cu o funcție mentală normală, dar cu un tonus muscular și cu reflexe la întindere diminuate. Cauzele principale ale slăbiciunii musculare intermitente sunt prezentate în tabelul 22-1. Cauzele centrale sunt analizate în capitolele 21 și 366.

Astenia episodică Pacienții care descriu „slăbiciunea" intermitentă, dar în realitate prezintă fatigabilitate, suferă de astenie, care se poate diferenția de adevărata slăbiciune prin faptul că pacienților nu le lipsește abilitatea de a efectua o comandă, ci mai degrabă nu o pot efectua în mod repetitiv. Astenia este o problemă importantă pentru mulți pacienți cu afecțiuni renale, hepatice, cardiace sau pulmonare severe. Examinarea acestora confirmă faptul că ei pot efectua toate activitățile funcționale cel puțin o dată, cum ar fi: fac o genuflexiune completă, urcă scările, se ridică de pe scaun. Fatigabilitatea este de asemenea caracteristică pentru afectarea relativ selectivă a SNC la nivelul căilor motorii descendente, în care semnele anomaliilor neurologice pot fi minime. Fatigabilitatea care se agravează prin activitate este caracteristică *sindromului de fatigabilitate cronică* (vezi capitolul 384).

Slăbiciunea intermitentă datorată afecțiunilor neuromusculare periferice se poate produce prin modificarea bruscă a funcției nervilor periferici, distrucția intermitentă musculară, alterarea proprietăților electrofiziologice musculare prin anomalii electrolitice sanguine, afecțiuni genetice ale canalelor ionice musculare și prin blocarea intermitentă a transmisiei neuromusculare.

Blocarea conducerii nervoase periferice Anumite neuropatii periferice mai puțin frecvente sunt asociate cu slăbiciune recurentă. *Predispoziția ereditară la paralizii prin presiune*, denumită și *neuropatia tomaculous* datorită aspectului ca de salam al mielinei la biopsia nervului, este o afecțiune care se caracterizează prin paralizii bruște la comprimarea unui nerv periferic. Afecțiunea este autosomal dominantă și apare în multe familii, datorită unei anomalii a proteinei mielinei periferice (PMP-22) (vezi capitolul 363). Paralizia este de obicei autolimitată și durează zile până la săptămâni.

Tabelul 22-1

Etiologia slăbiciunii musculare generalizate, episodice

1. Perturbări electrolitice
   a. Hipokaliemie: aldosteronism primar (sindrom Conn); intoxicații cu bariu; acidoză tubulară renală; hiperplazia aparatului juxtaglomerular (sindrom Bartter); adenomatoza viloasă colonică; alcoolism; diuretice; extract de lemn dulce; acid paraaminosalicilic; glucocorticoizi
   b. Hiperkaliemie: boala Addison; insuficiența renală cronică; hipoaldosteronismul hiporeninemic
   c. Hipercalcemie
   d. Tetania hipocalcemică
   e. Hiponatremia
   f. Hipofosfatemia
   g. Hipermagnezemia
2. Afectarea plăcii neuromusculare
   a. Miastenia gravis
   b. Sindromul Lambert-Eaton
3. Afecțiuni musculare
   a. Afecțiuni ale canalelor de sodiu și clor: paralizii periodice și miotonie
   b. Defecte metabolice musculare (alterarea utilizării glucidelor sau acizilor grași)
4. Afecțiuni ale sistemului nervos central
   a. Cataplexia și paraliziile din somn asociate cu narcolepsie
   b. Scleroza multiplă
   c. Atacuri ischemice tranzitorii
5. Afecțiuni în care există doar slăbiciune musculară subiectivă: hiperventilație, hipoglicemie

Alte tipuri de neuropatii periferice predispun de asemenea la apariția unor neuropatii de compresiune reversibile (vezi capitolul 381).

Afectarea transmiterii la nivelul plăcii neuromusculare Miastenia gravis, mai ales la debut, se caracterizează prin slăbiciune tranzitorie. Mușchii cranieni sunt de obicei primii afectați și rezultă diplopie, ptoză palpebrală, disfagie și disartrie. Rareori, slăbiciunea la nivelul membrelor poate fi semnul de debut al miasteniei gravis și, în lipsa simptomatologiei afectării musculaturii craniene, diagnosticul poate fi întârziat timp de luni de zile. Variațiile diurne ale forței musculare sunt tipice, cu înrăutățirea slăbiciunii pe parcursul zilei. Alte afecțiuni la acest nivel mai puțin frecvente, de exemplu sindromul Lambert-Eaton, pot de asemenea prezenta slăbiciune musculară intermitentă (vezi capitolul 382).

Perturbări electrolitice intermitente Variațiile tranzitorii ale potasemiei serice se asociază cu alterări severe ale forței musculare. Deși paraliziile periodice primare (paraliziile periodice hiper- și hipokaliemice) sunt primele care sunt luate în considerare la un pacient cu potasiu seric anormal și slăbiciune, în spatele episoadelor de slăbiciune se află frecvent alte cauze generatoare de modificări ale potasiului seric (vezi capitolul 383). Paraliziile familiale periodice debutează rar după vârsta de 30 de ani; la pacienții vârstnici sunt implicate alte cauze. Paraliziile hipokaliemice periodice se pot produce la pacienții hipertiroidieni. Slăbiciunea musculară episodică datorată hipokaliemiei poate surveni în cadrul pierderilor renale sau gastrointestinale de potasiu (vezi tabelul 22-1).

Slăbiciunea hiperkaliemică se produce de obicei la instalarea afectării renale sau suprarenale cronice. Alte perturbări electrolitice pot genera slăbiciune intermitentă, ca semn clinic inițial al unei anomalii metabolice severe (vezi tabelul 22-1). Corectarea dezechilibrului metabolic îmbunătățește slăbiciunea musculară.

Bolile metabolice musculare Anumite defecte rare ale utilizării glicogenului și lipidelor afectează producerea de energie la nivel muscular și generează slăbiciune intermitentă, de obicei însoțită de durere musculară și evidențierea lezării musculare. Deficitul de carnitin- palmitoil- transferază este una din aceste afecțiuni. Afectarea mitocondrială, cum este deficitul de citocrom- oxidază, poate produce intoleranță severă la efort, cu fatigabilitate și slăbiciune asociate cu acidoză lactică. Rareori se produc durere și lezare musculară (vezi și capitolul 383).

Alte afecțiuni Crize recurente de „slăbiciune" se produc deseori la pacienții cu *sindrom de hiperventilație*; asemenea pacienți au o forță musculară normală atunci când sunt examinați. În mod similar, *episoadele hipoglicemice recurente* se asociază cu senzația subiectivă de slăbiciune, deși hipoglicemia produce rar un asemenea simptom. Afecțiunile SNC pot produce slăbiciune generalizată, fără alterarea conștienței. *Crizele lipotimice* care rezultă în urma afectării irigației căilor motorii din trunchiul cerebral produc para- sau tetrapareze bruște, care de obicei nu durează decât câteva secunde. Pacienții cu narcolepsie pot prezenta pierderea subită a tonusului și forței musculare, în timpul episoadelor cataleptice. O afectare a sistemului reticulat activator este responsabilă pentru aceste episoade, ca și pentru *paraliziile din somn* care se produc în timpul adormirii sau trezirii pacienților narcoleptici (vezi capitolul 27).

BIBLIOGRAFIE

ARGOV Z: Phosphorus magnetic resonance spectroscopy (^{31}P MRS) in neuromuscular disorders. Ann Neurol 30:90, 1991

BERTOLASI L et al: The influence of muscular lengthening on cramps. Ann Neurol 33:176, 1993

DEMIRKIRAN M, JANKOVIC J: Paroxysmal dyskinesias: Clinical features and classification. Ann Neurol 38:571, 1995

EDWARDS RHT et al: Muscle biochemistry and pathophysiology in postviral fatigue syndrome. Br Med Bull 47:826, 1991

GRIGGS RC et al: *Evaluation and Treatment of Myopathies*. Philadelphia, F.A. Davis, 1995

LAYZER RB: Muscle pain, cramps, and fatigue, in *Myology*, AG Engel, C Franzini-Armstrong (eds). New York, McGraw-Hill, 1994, pp 1754-1768

O'KEEFFE ST: Restless legs syndrome. Arch Intern Med 156:243, 1996

PTACEK LJ et al: Genetics and physiology of the myotonic muscle disorders. N Engl J Med 328:482, 1993

23

Arthur K. Asbury

PARESTEZIA ȘI ALTE TULBURĂRI SENZITIVE

Senzațiile somatice fiziologice reprezintă un proces continuu care implică o activitate considerabilă și continuă a sistemului nervos. Această activitate este puțin conștientizată sau apreciată exact. În contrast, afectarea senzitivă, mai ales durerile și paresteziile pot fi percepute intens, sunt alarmante și tenace, monopolizând atenția. Anomaliile senzitive fac ca pacientul să se adreseze rapid medicului. Când senzațiile anormale sunt percepute drept dureroase, se apelează la ajutor medical chiar mai devreme. Pentru o prezentare generală a durerii, vezi capitolul 12. Medicul trebuie să aibă un set de cunoștințe care să-i permită să aprecieze senzațiile anormale, să estimeze originea lor posibilă și să identifice consecințele acestora.

MANIFESTĂRI POZITIVE ȘI NEGATIVE Este utilă împărțirea fenomenelor senzitive în două categorii mari, pozitive și negative. Fenomenele pozitive includ furnicăturile, amorțelile, înțepăturile, senzația de constricție, senzații lancinante (similare unei electrocutări), durere și senzații variate comparate cu loviturile de cuțit, torsiunea, tracțiunea, strângerea, arsurile, cauterizarea, curentul electric și jupuirea pielii. Aceasta este deseori modul în care pacienții își descriu suferința. Asemenea senzații pot fi sau nu percepute drept dureroase. Se consideră că baza fiziopatologică a manifestărilor senzitive pozitive constă în generarea ectopică a unor salve de impulsuri la nivelul unor zone cu prag neural scăzut de-a lungul căilor senzitive, atât în fibrele senzitive periferice cât și centrale. Asemenea semnale ectopice aferente, care nu provin de la receptorii nervoși periferici, determină calitatea senzațiilor anormal percepute, în funcție de numărul, frecvența și distribuția impulsurilor, precum și de tipul și funcția fibrelor nervoase în care se produc.

Fenomenele pozitive reprezintă o activitate intensificată în cadrul fibrelor senzitive; de aceea ele nu sunt în mod obligatoriu asociate cu un deficit senzorial evident, în timpul examinării.

Fenomenele negative se produc prin pierderea funcțiilor senzoriale și se caracterizează prin diminuarea sau absența senzațiilor, frecvent resimțite ca amorțeală, într-un teritoriu particular. Spre deosebire de manifestările pozitive, fenomenele negative se însoțesc de modificări patologice la examinarea sensibilității. În afecțiunile care implică sensibilitatea periferică, pentru ca deficitul senzitiv să poată fi evidențiat, se estimează că cel puțin jumătate din fibrele care inervează aferent o zonă trebuie să dispară sau fie nefuncționale. Această estimare probabil variază în funcție de rapiditatea cu care fibrele senzitive au devenit nefuncționale. Dacă afectarea lor s-a făcut lent și cronic, lipsa sensibilității cutanate poate trece neobservată de către pacient și poate fi greu de evidențiat la examenul clinic, cu toate că numărul fibrelor senzitive funcționale este mult redus. Anomaliile senzitive cu evoluție rapidă îmbracă de obicei forma manifestărilor pozitive de un anumit tip, fiind mult mai repede identificate subiectiv decât deaferentarea insidioasă. Gradele subclinice ale modificărilor senzitive care nu pot fi evidențiate prin examenul

obiectiv specific pot fi demonstrate prin studii de conducere la nivelul nervilor senzitivi sau prin potențialele evocate somatosenzitive cerebrale (vezi capitolul 361). Simptomele senzitive pot fi pozitive sau negative, dar semnele senzitive la examinare sunt întotdeauna fenomene negative.

Terminologie Parestezie și disestezie sunt termeni folosiți pentru fenomenele pozitive (simptome senzoriale). *Parestezia* implică faptul că senzația anormală este percepută în lipsa unui stimul aparent, în timp ce *disestezia* este un termen mai general folosit pentru descrierea tuturor tipurilor de senzații pozitive, indiferent dacă stimulul este evident sau nu. Anomaliile observate la examenul obiectiv se denumesc prin termenii de *hipestezie* sau *hipoestezie* (reducerea senzațiilor cutanate la un anumit tip de testare, ca de exemplu presiune, atingere ușoară, stimuli pentru cald-rece), *anestezie* (absența oricărei senzații cutanate la aceeași stimuli, chiar și a celei la înțepătură) și *hipoalgezie* (care se referă la pierderea percepției dureroase, adică nociceptive, așa cum este senzația produsă prin înțeparea cu un ac). *Hiperestezia* înseamnă o percepție exagerată a stimulilor medii (de exemplu, o atingere ușoară sau mângâierea pielii). Similar, *alodinia* descrie situația în care un stimul obișnuit nedureros este perceput ca o senzație dureroasă, chiar insuportabilă. Un exemplu îl constituie durerea resimțită la aplicarea cutanată a unui diapazon. *Hiperalgezia* denotă un răspuns exagerat la un stimul nociv, iar *hiperpatia* este un termen generic care include toate fenomenele descrise prin hiperestezie, alodinie și hiperalgezie.

Afectarea senzațiilor profunde provenite de la nivelul fusurilor neuromusculare, tendoanelor și articulațiilor influențează propriocepția (sensul poziției). Manifestările includ pierderea echilibrului, mai ales la închiderea ochilor sau la întuneric, neîndemânare în efectuarea mișcărilor fine și instabilitate la mers, reunite sub denumirea de *ataxie senzorială* (vezi capitolul 21). Alte semne obiective includ reducerea sau absența poziției articulare și a sensibilității vibratorii și absența reflexelor tendinoase profunde la nivelul membrelor afectate. Semnul Romberg este pozitiv, ceea ce înseamnă că pacientul se balansează sau cade când i se cere să stea în picioare cu ochii închiși și călcâiele lipite.

În deaferentările severe care implică sensibilitatea profundă, pacientul nu poate sta în picioare sau merge fără ajutor, uneori nu poate nici să șadă fără susținere. Se produc mișcări involuntare continue, uneori vermiculare, ale mâinilor și brațelor, mai ales la închiderea ochilor, mișcări care se numesc *pseudo-atetozice*. Acești pacienți au un handicap sever.

Percepțiile senzitive normale Inervația cutanată aferentă este deservită de o mare varietate de receptori, care includ atât terminațiile nervoase libere (nociceptori și termoreceptori), cât și pe cele încapsulate (mecanoreceptori). Fiecare posedă propria gamă de sensibilități la stimuli specifici, dimensiune și caracter distinct al câmpurilor receptoare și calități adaptative. Majoritatea cunoștințelor despre acești receptori s-au acumulat prin dezvoltarea tehnicilor de studiu al fibrelor nervoase intacte intraneurale distincte, la subiecți în stare de veghe, neanesteziați. Este posibilă nu doar efectuarea unor înregistrări la nivel de fibră nervoasă unică, mare sau mică, ci și stimularea izolată a acestora. Un impuls unic, produs fie de stimuli naturali, fie prin microstimulare electrică, la nivelul unei fibre groase aferente mielinizate, poate fi atât perceput cât și localizat.

Fibrele aferente din trunchiurile nervoase periferice traversează rădăcinile posterioare și intră în coarnele dorsale medulare. De aici, proiecțiile polisinaptice ale fibrelor de dimensiuni mai reduse (amielinice și cu mielină redusă), care deservesc în general sensibilitatea nociceptivă și termică se încrucișează și au traiect ascendent în cadrul fasciculului spinotalamic contralateral, de-a lungul măduvei spinării, trunchiului cerebral, până la nucleul ventral postero-lateral (VPL) din talamus și

în final se proiectează în girusul postcentral al cortexului parietal (vezi capitolul 12). Aceasta este calea *spinotalamică*. Fibrele mai groase, care deservesc sensibilitatea tactilă și proprioceptivă și kinestezia, se proiectează rostral la nivelul cordoanelor medulare posterioare homolaterale și în final realizează prima lor sinapsă în nucleii gracil sau cuneat din bulbul inferior (vezi figura 23-1). Cel de-al doilea neuron se încrucișează și are traiect ascendent prin lemniscul medial, localizat medial în bulb, tegmentul pontin și mezencefalic, apoi face sinapsă în VPL. Cel de-al treilea neuron se proiectează în cortexul parietal; întregul sistem este denumit cu termenul *lemniscal*.

Deși tipul și funcțiile fibrelor care alcătuiesc sistemele spinotalamic și lemniscal sunt relativ bine studiate, s-a descoperit că multe alte fibre, în special cele tactile, de presiune și proprioceptive, au traiect ascendent, fără a fi grupate în fascicule, prin cordoanele anterolaterale medulare homo- și contralaterale. Aceste precizări anatomice explică de ce un pacient cu o leziune cunoscută completă a cordoanelor medulare posterioare are un deficit senzitiv minim la examinare.

EXAMINAREA SENSIBILITĂȚII Prima etapă în examinarea sistemului somatosenzitiv este efectuarea testelor pentru investigarea sensibilității primare, care include convențional sensibilitatea dureroasă, tactilă, vibratorie, termică (cald și rece) și a poziției articulare (vezi tabelul 23-1).

Câteva principii generale trebuie luate în considerare. În primul rând, examinatorul nu trebuie să uite că depinde de subiectivitatea pacientului care, la rândul său, depinde de starea de veghe, motivația și de inteligența pacientului, precum și de abilitatea medicului de a formula comenzi clare. La un pacient stupefiat sau obnubilat, examinarea senzitivă se rezumă la observarea retragerii bruște și a complexității mișcărilor de apărare pe care pacientul le efectuează ca răspuns la ciupituri sau alți stimuli nocivi. La pacientul în stare vigilă, dar necooperant, este posibilă deseori formarea unei opinii asupra funcției proprioceptive prin consemnarea celor mai bune performanțe ale pacientului din cadrul efectuării unor mișcări care necesită echilibru și precizie. Senzațiile cutanate nu pot fi investigate.

În al doilea rând, examinarea sensibilității trebuie amânată dacă pacientul este obosit. O evaluare succintă este suficientă până când se va efectua examinarea mai extinsă, după ce pacientul s-a odihnit. În al treilea rând, examinarea neurosenzitivă a unui pacient fără acuze neurologice va fi sumară și va consta în testarea percepției dureroase (înțepare), tactile și vibratorii la nivelul mâinilor și picioarelor, asociată cu evaluarea poziției ortostatice și a mersului, inclusiv prin manevra Romberg, care verifică de asemenea integritatea sistemului motor și cerebelos. În al patrulea rând, pacienții vor fi testați după ce au închis ochii, atât pentru sensibilitatea primară cât și pentru funcția senzitivă corticală.

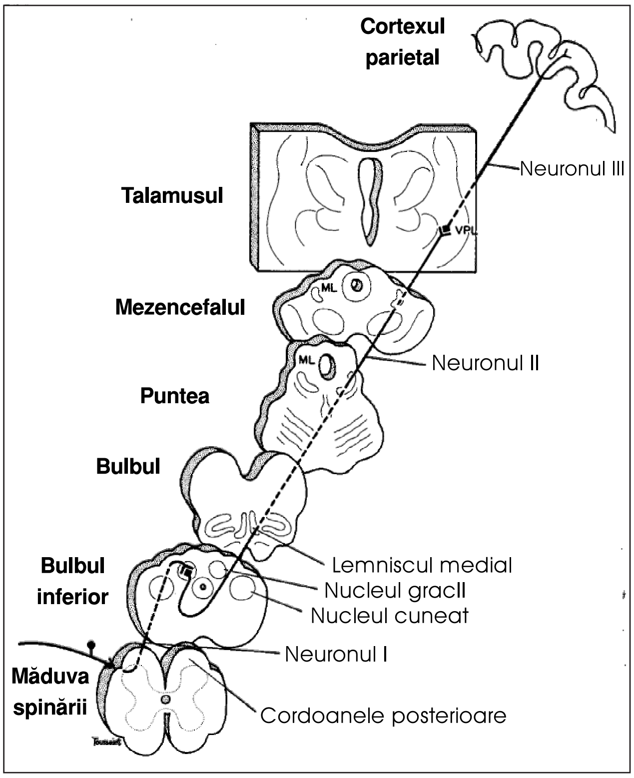


FIGURA 23-1 Schematizarea sistemului lemniscal care deservește sensibilitatea proprioceptivă și tactilă discriminativă.

Sensibilitatea primară (vezi tabelul 23-1) Simțul dureros se testează de obicei cu un vârf ascuțit, cerând pacientului să se concentreze asupra înțepăturii sau calității neplăcute a stimulului și nu doar asupra senzațiilor de presiune sau tactile resimțite. Ariile de hipoalgezie trebuie marcate începând cu zonele cele mai puțin sensibile la durere, până la cele care percep durerea aproape normal (vezi figurile 23-2 și 23-3).

Sensibilitatea termică, atât la rece cât și la cald, este probabil cel mai bine apreciată prin atingerea pielii timp de câteva secunde cu un recipient plin cu apă la temperatura dorită (verificată termometric). Este mulțumitor dacă pacientul percepe drept cald recipientul aflat la 35°-36°C și drept rece pe cel la 28°-32°C. Între 28°-32°C majoritatea persoanelor pot distinge diferențe termice de 1°C, progresiv. Deoarece sensibilitatea la cald și la rece este deservită de receptori diferiți, ambele tipuri de sensibilitate trebuie testate.

Sensibilitatea tactilă se testează de obicei folosind o bucățică de vată sau o perie fină din păr de cămilă. În general, este bine să se evite testarea sensibilității tactile la nivelul tegumentului păros, datorita profunzimii la care sunt situate terminațiile senzitive care înconjoară fiecare folicul pilos.

Tabelul 23-1

Investigarea sensibilității primare

Senzația	Materiale necesare	Receptori activați	Grosimea fibrei aferente	Căi de transmitere centrală*
Dureroasă	Vârf ascuțit	Nociceptorii cutanați	Mică	SpTal, D
Termică, pentru cald	Recipient cu apă caldă	Termoreceptorii cutanați pentru cald	Mică	SpTal
Termică, pentru rece	Recipient cu apă rece	Termoreceptorii cutanați pentru rece	Mică	SpTal
Tactilă	O bucățică de vată, o perie fină	Mecanoreceptorii cutanați, terminațiile nervoase libere	Mare și mică	Lem, D și SpTal
Vibratorie	Diapazon, 128 Hz	Mecanoreceptorii, mai ales corpusculii Pacini	Mare	Lem, D
De poziționare articulară	Mișcări pasive ale articulațiilor specifice	Terminațiile nervoase capsulare și tendinoase, fusurile neuromusculare	Mare	Lem, D

* D = proiecții difuze ascendente prin cordoanele anterolaterale homo- și contralaterale; SpTal = fascicul spinotalamic contralateral; Lem = cordoanele posterioare și lemniscul ipsilateral

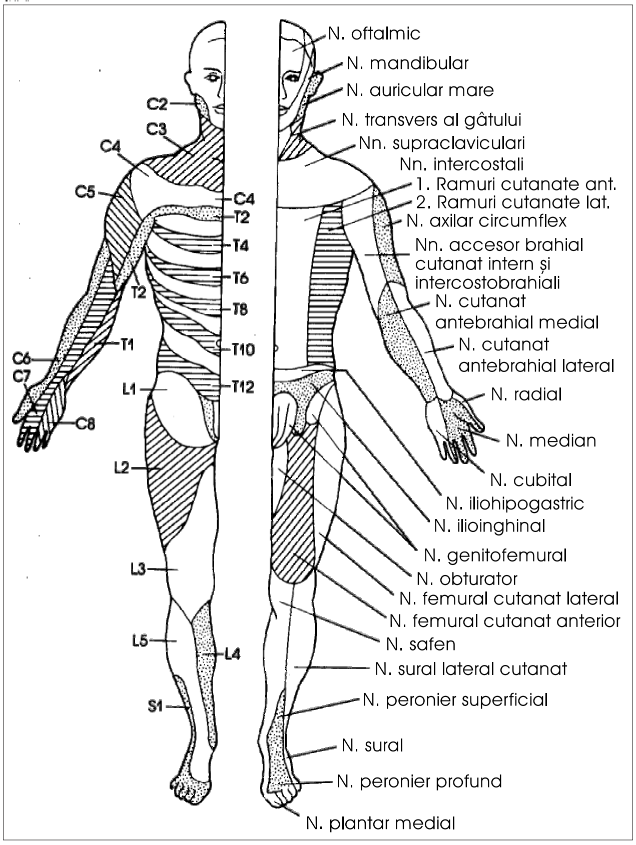


FIGURA 23-2 Topografia anterioară a dermatoamelor (*stânga*) și ariile cutanate inervate de nervii periferici (*dreapta*) (*Modificat după MB Carpenter și J Sutin, în Human Neuroanatomy, 8th ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1983.*)

Pacientul, care are ochii acoperiți, trebuie să spună „acum" ori de câte ori simte stimulul tactil. I se poate cere de asemenea să indice locul în care a simțit stimulul, deși acest test implică și simțul de localizare a senzației (vezi „Sensibilitatea corticală" de mai jos).

Propriocepția, una din cele mai importante funcții ale sistemului senzorial, se investighează prin testarea percepției poziției articulațiilor. Aceasta se efectuează, de obicei, întâi la nivelul halucelui și apoi la nivelul degetelor. Pacientul închide ochii și relaxează complet regiunea examinată. În cazul halucelui, unii încep cu poziția neutră a acestuia și prind ușor halucele pacientului între police și arătător de o parte și de alta a halucelui (nu deasupra și dedesubt). Halucele este deplasat câteva grade atât în direcție dorsală cât și plantară, pacientul trebuind să precizeze dacă mișcarea a fost în sus sau în jos. Trebuie să ne asigurăm că pacientul înțelege faptul că se testează direcția mișcării și nu direcția pe care o indică halucele în momentul opririi. Un pacient căruia îi lipsește simțul poziției la nivelul părții testate va avea o rată de eroare de 50%, deoarece există numai două posibilități de alegere. Răspunsurile care sunt semnificativ mai mari de 50% în eroare trebuie interpretate cu precauție. Dacă erorile se produc la recunoașterea direcției mișcărilor pasive ale halucelui, atunci se vor testa prin mișcări pasive articulația gleznei sau chiar a genunchiului. În mod similar, sensul pozițional se poate determina la nivelul articulației interfalangiene proximale a indexului și, în cazul unor anomalii, se vor testa alte articulații falangiene, articulația pumnului și cotului. Testarea simțului de poziționare articulară, în principal la nivelul umărului, se poate realiza cerând pacientului să unească cele două degete arătătoare în condițiile în care brațele sunt extinse și ochii închiși. Persoanele normale pot efectua acest gest cu acuratețe, eroarea fiind de maxim un centimetru.

Simțul vibrator se testează cu un diapazon, de preferință unul mare, care vibrează la 128 Hz. Scăderea amplitudinii vibrației acestui tip de diapazon este suficient de lentă pentru a putea fi folositoare în testarea cantitativă, ținând cont că sunt necesare 15-20 sec până la diminuarea la un nivel sub pragul perceptibil. Sensibilitatea vibratorie se investighează de obicei la nivelul proeminențelor osoase, în mod specific în zona maleolară a gleznelor, rotuliană, spina iliacă anterioară, apofizele spinoase ale corpurilor vertebrale, articulațiile metacarpo-falangiene (articulațiile degetelor de la mâini) apofiza stiloidă ulnară, cot și acromion. Locurile de referință în aprecierea sensibilității vibratorii sunt fruntea și sternul. Examinatorul poate compara pragul percepției dintr-o anumită zonă a pacientului cu cel pe care îl percepe el însuși. O aproximare grosieră a gradului de pierdere a simțului vibrator se poate obține prin numărarea secundelor în care examinatorul simte încă vibrațiile pe când pacientul nu. Pacientul trebuie să fie lămurit că este necesar să-și direcționeze atenția spre vibrațiile produse și nu doar asupra presiunii pe care o exercită rădăcina diapazonului.

Sensibilitatea corticală Segmentul cortical al sensibilității se testează obișnuit prin evaluarea discriminării dintre două puncte, a localizarii stimulului tactil, a stereognoziei, a grafesteziei și prin stimularea bilaterală simultană. Modificarea acestor teste senzitive, asociată cu o sensibilitate primară nemodificată la un pacient conștient și cooperant, semnifică o leziune a cortexului parietal sau a proiecțiilor talamocorticale spre lobul parietal. Dacă sensibilitatea primară este afectată, nu este posibilă investigarea acestor funcții corticale discriminative.

Discriminarea între două puncte se testează printr-un compas special ale cărui vârfuri pot fi poziționate de la 2 mm până la câțiva centimetri depărtare și apoi sunt aplicate simultan la nivelul zonei care trebuie testată. Frecvent, testul se efectuează la nivelul pulpei degetelor; o persoană normală poate percepe vârfurile compasului separat, când acestea se află la aproximativ

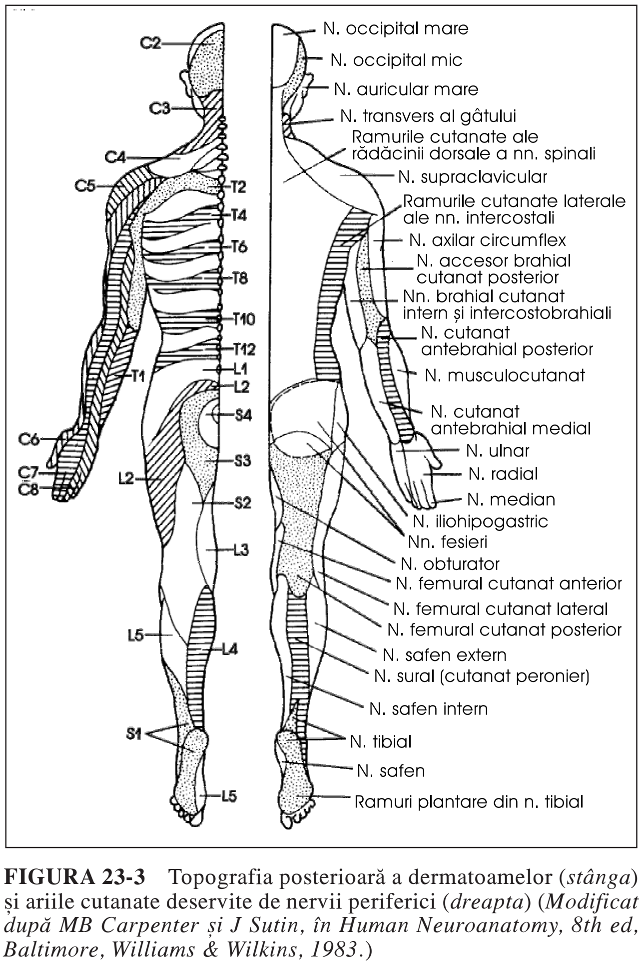


FIGURA 23-3 Topografia posterioară a dermatoamelor (*stânga*) și ariile cutanate deservite de nervii periferici (*dreapta*) (*Modificat după MB Carpenter și J Sutin, în Human Neuroanatomy, 8th ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1983.*)

3 mm depărtare unul de celălalt. Limba și buzele pot percepe două puncte separate situate la mai puțin de 3 mm, dar alte regiuni ale corpului pot avea praguri de discriminare între două puncte de câțiva centimetri. Întotdeauna se vor compara zone simetrice ale corpului, deoarece deficitul printr-o leziune parietală specifică este homolateral. Acest lucru este valabil pentru toate investigațiile segmentului cortical al sensibilității.

Localizarea senzațiilor tactile Pacientul închide ochii, examinatorul exercită o presiune ușoară cu vârful degetelor într-o zonă pe care persoana examinată trebuie să o precizeze. Se obișnuiește ca pacientul să indice cu vârful degetului locul pe care l-a atins medicul. Stimularea bilaterală simultană a zonelor omoloage (de exemplu, partea dorsală a mâinilor) se efectuează pentru a stabili dacă percepția tactilă este redusă considerabil într-o parte a corpului comparativ cu cealaltă. Fenomenul este cunoscut sub numele de *extincție* la stimularea bilaterală simultană.

Grafestezia înseamnă capacitatea de a identifica literele sau cifrele desenate de examinator cu vârful degetului în diferite zone ale corpului pacientului, în timp ce acesta are ochii închiși. Se compară uzual palmele celor două mâini. Cifrele trebuie desenate suficient de mari ca să ocupe aproape întreaga suprafața palmară. Comparația celor două regiuni omoloage testate este și în acest caz deosebit de importantă. Imposibilitatea de a recunoaște numerele sau literele se numește *agrafestezie*.

Stereognozia se referă la capacitatea de a recunoaște obiecte obișnuite prin palpare, prin recunoașterea formei, texturii și mărimii lor. Obiectele standard obișnuite sunt cele mai bune obiecte pentru testare, ca de exemplu o bilă, o foaie de hârtie, o minge mică de cauciuc, sau monede. Pacienții cu stereognozie normală trebuie să fie capabili să diferențieze mărimile diferite ale unor monede. Pacienții vor identifica obiectul cu fiecare mână, pe rând. În cazul în care nu-l pot identifica prin plasarea sa într-una din mâini, se va muta obiectul în mâna cealaltă, pentru a putea face o comparație. Se numește *astereognozie* a unei mâini anormale cazul în care pacientul nu identifică obiectul cu aceasta, dar o poate face cu cealaltă mână. Se va reține faptul că aprecierea comparativă se va practica între două părți ale corpului.

Localizarea anomaliilor senzitive Neuropatiile periferice sunt de obicei graduale, distale și au distribuție simetrică a deficitului. Deși majoritatea neuropatiilor periferice produc afectare de tip pansenzorială, modificând toate tipurile de sensibilitate, se pot produce disfuncții senzitive selective, în funcție de grosimea fibrei nervoase aferente. În cazul lezării fibrelor subțiri, semnul tipic este disestezia sub forma unei arsuri dureroase, cu reducerea perceperii durerii la înțepare și a sensibilității termice, dar cu menținerea în limite fiziologice a senzațiilor proprioceptive, a funcției motorii și chiar a reflexelor tendinoase profunde. Simțul tactil este afectat variabil, dar atunci când este cruțat, rezultă așa-zisa *disociație senzorială* (vezi mai jos). Spre deosebire de neuropatiile fibrelor cu grosime mică, neuropatiile cu afectează fibrele groase se caracterizează prin modificarea sensibilității proprioceptive, dezechilibru, lipsa reflexelor tendinoase, disfuncție motorie variabilă, dar se mențin majoritatea senzațiilor cutanate și disestezia este minimă sau absentă.

Paresteziile și disesteziile au fie origine nervoasă periferică, fie medulară și probabil se pot produce prin lezarea trunchiului cerebral, în fiecare din aceste situații ele reprezentând manifestările anormale ale unor descărcări ectopice uni- sau multifocale de impulsuri. Paresteziile izolate pot să nu fie localizabile, dar atunci când se asociază cu alte semne de neuropatie sau mielopatie, se poate deduce originea leziunii.

Modelele deficitului senzorial disociat, în care sensibilitatea dureroasă la înțepare și cea termică dispar, dar cea tactilă se menține, reprezintă de obicei un semn de afectare a tracturilor spinotalamice la nivelul măduvei spinării, mai ales dacă deficitul este unilateral și la un nivel superior al trunchiului. Afectarea spinotalamică bilaterală se produce în cadrul leziunilor care afectează partea centrală medulară, de exemplu în expansiunea canalului ependimar din siringomielie. Disociația senzitivă se poate produce și în neuropatiile periferice în care fibrele nervoase cutanate aferente cu grosime mică sunt predominant afectate. Neuropatiile în care poate apare disociația senzitivă sunt nevrita leproasă, neuropatiile senzitive ereditare și anumite cazuri de polineuropatie amiloidă sau diabetică (vezi capitolul 381).

Tulburarea hemisenzitivă asociată cu amorțeli în jumătatea respectivă a corpului are de obicei origine talamică, dar poate fi de asemenea parietală anterioară. Dacă debutul este brusc, leziunea este probabil secundară unui mic accident vascular cerebral (infarctizare lacunară), mai ales dacă este localizată la nivelul talamusului. Uneori, în cadrul leziunilor talamusului posterolateral (VPL) sau a substanței albe adiacente, se poate produce un sindrom talamic dureros, denumit și *sindromul Déjerine-Roussy*. Acesta reprezintă o stare dureroasă severă persistentă, la nivelul unei întregi jumătăți a corpului, descrisă deseori în termeni de genul „ca și cum mi s-ar smulge carnea de pe membre“ sau „ca o scufundare în acid a părții afectate“ (vezi capitolul 12). Distribuția tip arlechin a afecțiunilor senzitive, în care sunt afectate o parte a feței și partea opusă a corpului, sunt localizate în bulbul lateral, unde o leziune mică poate afecta atât tractul trigeminal descendent homolateral, cât și fasciculul spinotalamic ascendent (lemniscul lateral), care inervează brațul, jumătatea corpului și membrul inferior contralaterale (vezi „Sindromul bulbar lateral“ în figura 366-7).

În leziunile lobului parietal, corticalei sau a substanței albe subiacente, simptomele predominante sunt neglijarea și lipsa de atenție față de jumătatea contralaterală a corpului și tendința de a nu folosi mâna și brațul contralaterale. Testele sensibilității primare pot fi normale sau minim modificate. Infarctul parietal anterior poate fi prezent ca un sindrom pseudotalamic, cu pierderea hemilaterală a sensibilității primare. Disesteziile, sau chiar o senzație de amorțeală, apar de asemenea, cu excepția situației speciale a atacurilor senzoriale focale. Acestea se datorează în general leziunilor de la nivelul sau de lângă girul postcentral. Simptomele atacurilor somatosenzitive focale sunt de obicei o combinație între amorțeli și furnicături, dar frecvent sunt prezente și senzații mai complexe, cum sunt cele de înroșire, de cald, perceperea unor mișcări în absența acestora sau senzații disestezice dezagreabile. Durata atacurilor este variabilă; ele pot fi tranzitorii, pot dura doar câteva secunde sau pot persista câteva ore. Manifestările motorii focale se pot suprapune peste atacul senzorial (reflexe clonice), producându-se generalizarea crizei cu pierderea conștienței. Localizarea probabilă a simptomelor este unilaterală la nivelul buzelor, feței, degetelor sau piciorului, ele putând difuza în manieră jacksoniană. Uneori, simptomele se pot produce bilateral, simetric, de exemplu la ambele mâini; aceasta este consecința interesării ariei senzitive secundare (unilateral) localizată în aria rolandică, în imediata vecinătate a șanțului lui Sylvius.

BIBLIOGRAFIE

Bassetti C et al: Sensory syndromes in parietal stroke. Neurology 43:1942, 1993

Light AR, Perl ER: Peripheral sensory system, in *Peripheral Neuropathy*, PJ Dyck et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1993, pp 149-165

Ochoa JL: Positive sensory symptoms in neuropathy: Mechanisms and aspects of treatment, in *Peripheral Nerve Disorders* , AK Asbury and PK Thomas (eds). Oxford, Butterworth-Heinemann, 1995, pp 44-58

24 *Allan H. Ropper, Joseph B. Martin*

STĂRI CONFUZIONALE ACUTE ȘI COMA

Stările confuzionale și coma sunt printre cele mai frecvente probleme ale medicinei generale. Se estimează că mai mult de 5% din prezentările la camerele de gardă ale marilor spitale municipale se datorează unor afecțiuni care determină alterarea conștienței. Deoarece afectarea minoră a conștienței (confuzie) nu poate fi separată ușor de scăderea nivelului de conștiență (somnolență, stupor și comă) și acestea două sunt produse de multe afecțiuni medicale similare, aceste condiții sunt prezentate aici.

Deși interpretarea conștienței este o problemă psihologică și filozofică, distincția dintre *nivelul* conștienței sau starea de veghe și *conținutul* conștienței sau conștiința prezintă o semnificație neurologică. Starea de veghe – alertă este menținută de un sistem de neuroni situați la nivelul trunchiului cerebral și la nivelul talamusului, sistemul reticular activator (SRA) superior și de către conexiunile sale întinse cu emisferele cerebrale. De aceea, reducerea stării de veghe rezultă din depresia activității neuronale fie la nivelul emisferelor cerebrale, fie la nivelul SRA. *Conștiența* și *gândirea* sunt dependente de ideile integrate și organizate, de experiența subiectivă, emoții și procesele mentale, fiecare dintre ele situându-se într-o oarecare măsură în regiuni anatomic definite ale creierului. Autoconștiința necesită ca organismul să simtă acest curent personal de gânduri și experiențe emoționale. Incapacitatea de a menține secvența coerentă a ideilor, acompaniată frecvent de neatenție sau dezorientare, este cea mai bună definiție pentru *confuzie*, iar aceasta este o afecțiune a conținutului conștienței.

STĂRI DE REDUCERE A VIGILENȚEI Situația nefiziologică de reducere a vigilenței și de reactivitate diminuată este un continuum care în forma extremă caracterizează starea asemănătoare somnului profund din care pacientul nu poate fi trezit, denumită *comă*. *Somnolența* este o afecțiune care simulează somnul superficial, din care pacientul poate fi ușor trezit prin atingere sau zgomot și își poate menține vigilența pentru câtva timp. *Stupoarea* definește o stare din care pacientul poate fi trezit doar prin stimuli viguroși și face un efort pentru a evita stimularea disconfortabilă sau agravantă. Așa cum s-a menționat deja, atât somnolența cât și stupoarea sunt de așteptat odată cu instalarea unui oarecare grad de confuzie mentală. De aceea, în aceste stări răspunsul verbal este incorect, încetinit sau absent în timpul perioadei de trezire. *Coma* indică o stare din care pacientul nu poate fi trezit prin stimulare și nu există nici un gest pentru a evita stimulii dureroși.

În practica clinică, acești termeni trebuie suplimentați de o descriere narativă a stării de comportament a pacientului și a responsivității evocate prin diverși stimuli preciși, așa cum sunt observați la patul pacientului. Asemenea descrieri sunt preferabile față de termenii ambigui, sumari, cum ar fi semicoma sau obnubilația, ale căror definiții diferă în funcție de clinician.

STAREA CONFUZIONALĂ Confuzia este o stare comportamentală de reducere a stabilității mentale, a coerenței, a capacității de înțelegere și a motivației. *Neatenția și dezorientarea sunt semnele precoce principale*; oricum, odată cu agravarea stării confuzionale acute există o deteriorare a memoriei, percepției, înțelegerii, capacității de soluționare a problemelor, limbajului, praxisului, funcției vizuale spațiale și a unor variate aspecte ale comportamentului emoțional, fiecare din acestea fiind identificate într-o regiune specifică a creierului. În timpul afectării precoce, este dificil de stabilit dacă aceste funcții mentale complexe sunt reduse numai ca rezultat al unui defect predominant al atenției, dar disfuncția corticală globală este așteptată în cazul bolilor metabolice și al agenților farmacologici, care sunt sursele cele mai frecvente ale stării confuzionale acute. Se spune despre pacient că are *encefalopatie* atunci când pe lângă confuzie prezintă și elemente de somnolență.

Confuzia poate fi o caracteristică a demenței, caz în care cronicizarea procesului și uneori efectul disproporționat asupra memoriei o disting de confuzia acută. Starea confuzională poate rezulta, de asemenea, dintr-un deficit al unei singure funcții corticale mentale superioare, cum ar fi afectarea înțelegerii limbajului, pierderea memoriei sau pierderea aprecierii spațiale, caz în care fiecare stare este definită prin modificarea de comportament dominantă (și anume, afazia, demența, agnozia) mai degrabă decât caracterizând starea drept confuzie (vezi capitolul 25).

Somnolența determinată de modificările metabolice sistemice sau de leziunile cerebrale este în mod caracteristic acompaniată de confuzie (encefalopatie). În aceste situații, problema principală care determină scăderea nivelului de conștiență trebuie stabilită. O circumstanță dificilă apare când procesul care conduce în final la somnolență sau la stupoare debutează cu confuzie sau delir la pacientul în stare de veghe completă.

Pacientul confuz este de obicei liniștit, nu înclină spre dialog și este psihic inactiv. În anumite cazuri confuzia este acompaniată de iluzii (percepții eronate ale vederii, sunetului sau simțului tactil ambientale) sau de halucinații (percepții endogene spontane). În timp ce psihiatrii folosesc termenul de *delir* interschimbabil cu confuzia, neurologii preferă să-l rezerve ca descriere pentru starea de agitație hipersimpatotonică halucinatorie, cel mai adesea datorată alcoolului sau stopării drogurilor sau medicamentelor halucinatorii.

SINDROAMELE ASEMĂNĂTOARE COMEI ȘI STĂRI ASOCIATE Coma este caracterizată de o totală imposibilitate de trezire. Multe alte sindroame descriu pacienții ca aparent insensibili sau fără răspuns, dar sunt considerate separat datorită semnificației lor speciale. *Starea vegetativă*, un termen total nefericit, descrie pacienții care anterior au fost comatoși, dar ale căror pleoape s-au deschis, lăsând impresia că sunt în stare de vigilență. La aceștia se poate observa prezența căscatului, mormăitul și mișcărilor dezordonate ale membrelor și capului, dar și o incapacitate totală de a răspunde la comenzi sau de a comunica – în esență o „comă vigilă". Există semne asociate de lezare extinsă a ambelor emisfere cerebrale, de exemplu semnele Babinski, poziționarea membrelor în starea de decorticare sau decerebrare și absența răspunsului la stimuli vizuali. Funcțiile sistemului nervos autonom, cum ar fi controlul cardiovascular, termoreglator și neuroendocrin, sunt conservate și pot prezenta perioade de hiperactivitate. Starea vegetativă rezultă din vătămarea globală a cortexului cerebral, cel mai adesea prin stop cardiac sau injurie cranio-cerebrală, așa cum este prezentat în continuare în capitolele 336 și 374. *Mutismul akinetic* se referă la un pacient treaz complet sau parțial care rămâne imobil și tăcut când este nestimulat. Starea poate fi determinată de hidrocefalie, de mase tumorale în regiunea ventriculului al treilea sau de leziuni mari bilaterale în girusul cingulat sau alte zone ale ambilor lobi frontali. Leziunile periapeductale sau din regiunile diencefalice inferioare pot determina o stare similară. *Abulia* poate fi privită ca o formă ușoară de mutism akinetic cu aceleași origini anatomice. Pacientul abulic este hipokinetic și lent în răspunsuri dar, în general, dă răspunsuri corecte. În mod caracteristic se oprește în timp ce recită numere sau calcule secvențiale și, cu întârziere, reia șirul corect. Starea de *blocaj interior* descrie o pseudocomă în care pacienții sunt treji, dar dezaferentați, respectiv, nu au dorința de a vorbi sau de a efectua mișcări ale membrelor, feței sau faringiene. Cauzele frecvente sunt infarctul sau hemoragia punții anterioare care secționează toate căile descendente corticospinale și corticobulbare. Activarea SRA, mișcările verticale ale ochiului și

ridicarea pleoapelor rămân neafectate. Asemenea mișcări ale ochiului pot fi folosite de pacient pentru a semnaliza examinatorului. O stare similară de trezire simulând neresponsivitatea poate apare ca rezultat al paraliziei totale a musculaturii membrelor, a celei oculare și orofaringiene în cazurile severe de sindrom acut Guillain-Barré (o boală a nervului periferic) (vezi capitolul 381). Spre deosebire de ictusul trunchiului cerebral, mișcările verticale ale ochiului nu sunt selectiv cruțate.

Anumite afecțiuni psihiatrice mimează coma, producând o lipsă aparentă de răspuns. *Catatonia* este un termen pentru un sindrom specific hipomobil, asociat cu psihoze majore. În forma tipică, pacienții catatonici par conștienți, au ochii deschiși, dar nu fac mișcări voluntare sau responsive, deși clipesc spontan și nu par tulburați. Poate fi asociată și „flexibilitatea ceroasă“, în care membrele rămân în poziția lor atunci când sunt ridicate de către examinator. După ce-și revin, acești pacienți își amintesc ceva din cele petrecute cu ei în timpul stuporii catatonice. Pacienții în stare de *conversie pseudocomatoasă* sau cu *isterie* manifestă semne ce indică încercarea de a părea comatoși, deși este nevoie de oarecare ingeniozitate din partea examinatorului pentru a demonstra acest lucru. Ei pot opune rezistență la ridicarea pleoapelor, clipesc la pericole virtuale când pleoapele sunt menținute deschise și pot mișca ochii concomitent cu rotirea capului, toate aceste semne dezmințind leziunea craniană.

CORELĂRILE ANATOMICE ALE CONȘTIENȚEI Un nivel normal de conștiență (stare de veghe) depinde de activarea emisferelor cerebrale de către grupuri de neuroni localizați în SRA al trunchiului cerebral. Toate aceste componente și legăturile dintre ele trebuie să fie păstrate pentru menținerea unei conștiențe normale. De aceea, cauzele principale ale comei sunt (1) vătămarea (lezarea) întinsă emisferică bilaterală prin ischemie, traumatism sau alte afecțiuni cerebrale mai rare, (2) suprimarea funcției cerebrale prin medicamente, toxine sau hipoxie sau prin tulburări metabolice interne cum ar fi hipoglicemia, azotemia, insuficiența hepatică sau hipercalcemia și (3) leziunile trunchiului cerebral care determină afectarea proximală a SRA.

SRA este un sistem fiziologic conținut în porțiunea rostrală a formațiunii reticulate; constă din neuroni localizați bilateral, în materia cenușie medială tegmentală a trunchiului cerebral și care se extinde de la bulb la diencefal. Experimentele pe animale și observațiile clinice și anatomopatologice au stabilit faptul că regiunea din formațiunea reticulară care are o importanță primordială în menținerea stării de veghe se întinde de la puntea rostrală la diencefalul caudal. Se deduce o importanță practică: *leziunile distructive care produc comă afectează, de asemenea, structurile adiacente trunchiului cerebral ale punții superioare, ale mezencefalului și diencefalului, care sunt implicate în funcția pupilară și în mișcările ochiului.* Anormalitățile constatate în aceste sisteme oferă indicii corespunzătoare, deși indirecte, ale lezării directe a trunchiului cerebral ca sursă a comei. Leziunile la nivelul emisferelor cerebrale nu afectează direct SRA al trunchiului cerebral, deși o disfuncție secundară a trunchiului cerebral superior rezultă adeseori din compresia determinată de o masă aflată într-o emisferă cerebrală (vezi hernierea transtentorială de mai jos).

Neuronii SRA al trunchiului cerebral se proiectează rostral pe cortex, în primul rând prin nucleii de releu talamici care exercită o influență tonică asupra activității cortexului cerebral. Experimentele pe primate sugerează că SRA al trunchiului afectează nivelul stării de conștiență prin suprimarea activității nucleilor nespecifici care, în schimb, prezintă un efect predominant inhibitor asupra cortexului, dar aceasta este o suprasimplificare. Se crede că ritmurile de înaltă frecvență (30-40 Hz) sincronizează neuronii corticali și talamici în timpul stării de veghe. Baza răspunsului comportamental la stimuli de mediu (somestezic, auditiv și vizual) depinde de inervația bogată pe care SAR o primește de la aceste sisteme senzoriale.

Retransmisia între SRA și zonele talamice și corticale este realizată prin neurotransmițători. Dintre aceștia, cel mai mult au fost studiate influențele acetilcolinei și aminelor biogene asupra trezirii. Fibrele colinergice leagă mezencefalul de alte zone ale trunchiului cerebral superior, ale talamusului și cortexului. Și serotonina și norepinefrina au funcții importante în reglarea ciclului somn-veghe (vezi capitolul 27). Rolul lor în trezire și comă nu a fost clar stabilit, cu toate că efectele de punere în stare de alarmă ale amfetaminelor este posibil să fie mediate de eliberarea de catecolamine.

Diminuarea stării de veghe este dependentă într-o manieră semicantitativă de masa totală de cortex sau de SRA lezată și nu este reprezentată focalizat în nici o regiune a emisferelor, cu excepția faptului că leziunile mari, acute și pur unilaterale ale unei emisfere, în special a celei stângi, pot determina amețeală tranzitorie chiar în absența lezării emisferei controlaterale sau a SRA. *Leziunile emisferice, în cele mai multe cazuri, determină comă într-un mod indirect, când o masă tumorală mare în una sau ambele emisfere comprimă secundar trunchiul cerebral superior și SRA diencefalic.* Aceasta este caracteristică pentru hemoragiile cerebrale și tumorile rapid expansive. Gradul diminuării stării de veghe este de asemenea legat de bruschețea instalării disfuncției corticale sau a compresiei SRA.

Acest efect secundar compresiv a condus la conceptul de *herniere transtentorială*, cu disfuncția progresivă a trunchiului cerebral, pentru a explica semnele neurologice ale comei cauzate de leziuni determinate de masa supratentorială. Hernierea se referă la deplasarea țesutului cerebral față de masă, trecerea pe lângă o structură mai puțin mobilă cum este dura și plasarea într-un spațiu pe care în mod obișnuit nu-l ocupă. Hernierile obișnuite observate postmortem sunt transfalciale (deplasarea girului cingulat sub coasa creierului în linia mediană anterioară), transtentoriale (lobul temporal median deplasat în deschiderea tentorială) și foraminale (amigdalele cerebeloase forțate în gaura occipitală). Hernierea transtentorială uncală sau înghesuirea girusului temporal anterior medial în porțiunea anterioară a deschiderii tentoriale determină compresia celui de al treilea nerv, cu dilatație pupilară. Coma rezultată poate fi cauzată de compresia mezencefalului de girusul parahipocampic. Hernierea transtentorială centrală denotă o mișcare simetrică în jos a diencefalului superior (regiunea talamică) prin deschiderea tentorială în linia mediană și este sugerată de mioză și amețeală. Se consideră că aceste modificări la nivelul creierului pot cauza o progresie a compresiei trunchiului cerebral rostral spre caudal, întâi a mezencefalului, apoi a punții și în final a bulbului, conducând la apariția secvențială a semnelor neurologice corespunzătoare nivelului afectat și diminuarea progresivă a vigilenței. Cu toate acestea, mulți pacienți cu masă supratentorială nu urmează aceste tipare stereotipe; de exemplu, o progresie ordonată a semnelor de la mezencefal la bulb este rareori observată în cazul unor leziuni majore, în care toate funcțiile creierului sunt pierdute aproape simultan. Mai mult decât atât, amețeala și stuporul apar tipic cu modificări laterale moderate la nivelul diencefalului, atunci când există doar o deplasare verticală minimală a structurilor de lângă deschiderea tentorială și înainte ca hernierea în jos să fie evidentă la TC sau scanare RMN.

FIZIOPATOLOGIA COMEI ȘI CONFUZIEI Coma de origine metabolică este produsă prin întreruperea livrării substratului de energie (hipoxie, ischemie, hipoglicemie) sau prin alterarea răspunsurilor neurofiziologice ale membranelor neuronale (intoxicație cu medicamente sau alcool, metaboliți endogeni toxici, anestezie sau epilepsie). Aceleași anomalii metabolice pot determina disfuncție neuronală generalizată la nivelul cortexului, care diminuează toate aspectele mentale și determină o stare acută confuzională. În acest mod, confuzia acută și coma pot fi privite ca o encefalopatie metabolică continuă.

Creierul este dependent de fluxul sanguin cerebral continuu (FSC), de oxigen și de glucoză. FSC este de aproximativ 75 ml per 100 g/min în substanța cenușie și 30 ml per 100 g/min în substanța albă (media = 55 ml per 100 g/min); consumul de oxigen este de 5 mg per 100 g/min. Rezervele de glucoză ale creierului asigură energie pentru aproximativ 2 min. după ce fluxul sanguin este întrerupt, iar conștiența se pierde în decurs de 8-10 sec. Când se instalează hipoxia simultan cu ischemia, glucoza din rezerve se consumă mult mai repede. Când media FSC este sub 25 ml per 100 g/min, EEG este difuz încetinită (tipic pentru encefalopatiile metabolice) și la 15 ml per 100 g/min activitatea electrică a creierului încetează. Dacă toate celelalte condiții, cum ar fi temperatura și oxigenarea arterială, rămân normale, FSC mai mic de 10 ml per 100 g/min duce la afectarea ireversibilă a creierului. Rapiditatea extinderii și durata ischemiei sunt de asemenea determinanți majori ai afectării ireversibile.

Coma și confuzia datorate hiponatremiei, hiperosmolarității, hipercapniei, hipercalcemiei și encefalopatiile de natură renală sau hepatică sunt asociate cu o varietate de tulburări metabolice ale neuronilor și astrocitelor. Efectele toxice reversibile ale acestor afecțiunii asupra creierului nu sunt bine înțelese, dar pot, în diferite cazuri, perturbe rezervele energetice, pot schimba fluxurile de ioni prin membrana neuronală și pot determina, anomalii în neurotransmisie. (vezi capitolul 380). De exemplu, concentrație crescută de amoniac cerebral asociată cu *coma hepatică* interferă cu metabolismul energetic cerebral, iar pompa ATP-azică de Na+, K+ crește numărul și dimensiunea astrocitelor, determină concentrații crescute ale produselor potențial toxice ale metabolismului amoniacului și produc anomalii ale neurotransmițătorilor, inclusiv neurotransmițătorii posibil „falși", care pot acționa competitiv la sediul receptor. Amoniacul și alți metaboliți se pot, de asemenea, lega de receptorii de benzodiazepină-acid gamma-aminobutiric, ducând la depresia sistemului nervos central (SNC) prin mecanisme endogene. Mai mult, aceste modificări nu sunt exclusiv reciproce.

Mecanismul encefalopatiei din *insuficiența renală* este de asemenea foarte puțin înțeles. Spre deosebire de amoniac, ureea însăși nu produce toxicitate la nivelul SNC. O cauză multifactorială este posibilă, inclusiv creșterea permeabilității barierei hemato-encefalice față de substanțele toxice, cum ar fi acizii organici și o creștere a calciului cerebral sau a conținutului în fosfați al lichidului cefalorahidian (LCR).

Anomaliile de *osmolaritate* sunt implicate în comă și în crizele cauzate de mai multe tulburări medicale sistemice, incluzând cetoacidoza diabetică, hiperosmolaritatea noncetozică și hiponatremia. Volumul apei din creier se corelează cel mai bine cu nivelul de conștiență în starea hiperosmolară-hiponatremică, dar probabil sunt și alți factori care joacă un rol. Nivelurile de sodiu sub 125 mmol/l sunt asociate cu confuzia acută sau subacută și cele sub 115 mmol/l sunt asociate cu coma și convulsiile, depinzând de rapiditatea cu care se dezvoltă hiponatremia. Osmolaritatea serică este în general peste 350 mosmol/l în coma hiperosmolară.

Hipercapnia produce un nivel diminuat al conștienței, proporțional cu presiunea P_{CO_2} în sânge și cu bruschețea instalării debutului. S-a stabilit o relație între acidoza LCR și severitatea simptomelor. Fiziopatologia altor encefalopatii metabolice cum ar fi hipercalcemia, hipotiroidismul, deficiența de vitamină B_{12} și hipotermia sunt incomplet înțelese, dar trebuie de asemenea să reflecte tulburări în biochimia SNC și ale funcționării membranei.

Se pare că marele grup al *medicamentelor* depresive ale sistemului nervos central, anestezicele și unele toxine endogene produc coma prin supresia atât a SRA, cât și a cortexului cerebral. Pentru acest motiv, combinațiile semnelor afectării trunchiului cerebral și cortexului apar în supradoza de medicamente și în alte come metabolice, care pot conduce la diagnosticul specific de leziune structurală a trunchiului cerebral.

Deși toate tulburările metabolice alterează electrofiziologia neuronală, singura tulburare principală a activității electrice a creierului întâlnită în practica clinică este *epilepsia*. Descărcările electrice generalizate și continue ale cortexului (crize) sunt asociate cu coma, chiar în absența activității motorii epileptice (convulsii). Coma urmând crizelor, denumite *starea postictală*, se poate datora epuizării metaboliților energetici sau poate fi secundară producerii locale de molecule toxice în timpul atacurilor. Revenirea din insensibilitatea postictală are loc la restabilirea echilibrului metabolic neuronal. Starea postictală produce un tipar de încetinire continuă, generalizată a activității EEG de bază, similară aceleia a encefalopatiei metabolice.

Abordarea pacientului

În comă Diagnosticul și intervenția imediată în comă depind de cunoașterea principalelor cauze din practica clinică, de interpretarea anumitor semne clinice, reflexelor trunchiului cerebral și de folosirea eficientă a testelor de diagnostic. Este binecunoscut faptul că problemele acute cardiovasculare și respiratorii trebuie avute în vedere anterior diagnosticului neurologic. Evaluarea medicală completă, exceptând semnele vitale, examenul fundului de ochi și examenul pentru rigiditatea nucală, poate fi amânată până când evaluarea neurologică a stabilit severitatea și natura comei.

ISTORIC În multe cazuri, cauza comei este evidentă imediat (de exemplu, traumă, stop cardiac, ingerarea unor medicamente cunoscute); în rest, informațiile anamnestice legate de debutul comei sunt adesea sărace. Cele mai folositoare repere anamnestice sunt (1) circumstanțele și profilul temporal ale debutului simptomelor neurologice, (2) detaliile precise ale simptomelor neurologice premergătoare (confuzie, slăbiciune, dureri de cap, crize, amețeală, diplopie sau vomă), (3) folosirea drogurilor ilegale, a medicamentelor sau a alcoolului și (4) istoric de boli ale ficatului, rinichilor, plămânului, inimii sau alte afecțiuni medicale. Telefoane adresate familiei sau observatorii imediați sunt factori importanți ai evaluării inițiale. Cei care lucrează pe ambulanță oferă adesea cele mai bune informații într-un caz enigmatic.

EXAMINAREA FIZICĂ ȘI OBSERVAȚII GENERALE Trebuie măsurate temperatura, pulsul, frecvența respiratorie și tensiunea arterială. Febra sugerează infecție sistemică, meningită bacteriană, encefalită sau leziuni craniene care au perturbat centrii de reglare a temperaturii. O temperatură a corpului ridicată, 42^0-44^0C, asociată cu piele uscată, trebuie să stârnească suspiciunea de insolație sau intoxicație cu medicamente anticolinergice. Hipotermia se observă în expunerea la temperatură joasă, intoxicație cu alcool, barbiturice sau fenotiazine, hipoglicemie, tulburări de circulație periferică sau hipotiroidism. Hipotermia însăși produce comă doar în cazul în care temperatura este sub 31^0C. Tiparele respiratorii aberante ce pot reflecta tulburări ale funcției trunchiului cerebral sunt discutate mai jos. O schimbare a frecvenței pulsului combinată cu hiperventilația și hipertensiune poate semnala creșterea presiunii intracraniene. Hipertensiunea semnificativă este un semn foarte important encefalopatie hipertensivă, hemoragie cerebrală sau hidrocefalie și se produce în mod acut, dar la un nivel mai scăzut, după traumatisme craniene. Hipotensiunea este caracteristică în coma alcoolică sau în intoxicația barbiturică, hemoragia internă, infarctul de miocard, septicemie și criza addisoniană. Examenul fundului de ochi este util în detectarea hemoragiei subarahnoidiene (hemoragia subhialoidă), a encefalopatiei hipertensive (exsudate, hemoragii, modificări ale încrucișării vaselor) și a presiunii intracraniene crescute (edem papilar). Peteșiile cutanate generalizate sugerează purpura trombotică trombocitopenică sau o diateză hemoragică asociată cu hemoragia intracerebrală.

EVALUAREA NEUROLOGICĂ GENERALĂ O descriere exactă a mișcărilor spontane și provocate este de mare importanță în

stabilirea nivelului disfuncției neurologice. Starea pacientului trebuie observată întâi fără intervenția examinatorului. Sunt observate natura respirațiilor și mișcările spontane. Pacienții care se zvârcolesc în pat, își duc mâinile la față, își încrucișează picioarele, cască, înghit, tușesc sau gem sunt aproape vigili. Singurul semn al crizelor poate fi simpla răsucire a unui picior, deget sau mușchi facial. Torsiunea externă a unui picior în repaus sau absența mișcării pe o parte sunt indicii ale hemiparezei.

Termenii de *rigiditate prin decorticare* sau *prin decerebrare* sau „posturală" sunt folosiți pentru a descrie mișcările stereotipe ale brațelor și picioarelor, care apar spontan sau sunt provocate de stimularea senzorială. Flexia coatelor și a încheieturii mâinii și supinația antebrațului (decorticare) sugerează o afecțiune gravă bilaterală în emisfere deasupra trunchiului cerebral, în timp ce extensia coatelor și a încheieturii mâinii cu pronație (decerebrare) sugerează leziuni la nivelul mezencefalului sau diencefalului caudal. Extensia brațului cu flexia minimală a piciorului sau picioare atone au fost asociate cu leziuni la nivelul punții inferioare. Totuși, acești termeni au fost adaptați din experimentele pe animale și nu pot fi aplicați cu aceeași precizie în cazul comei la oameni. Leziunile acute de orice tip, indiferent de localizarea lor, duc la extensia membrelor și aproape toate pozițiile inițial extensoare devin flexoare odată cu trecerea timpului, așa încât doar postura membrelor nu poate fi cea care să dea o localizare anatomică exactă a leziunii. Coma metabolică, îndeosebi după hipoxie acută, poate de asemenea genera rigiditate extensoare (decerebrare)

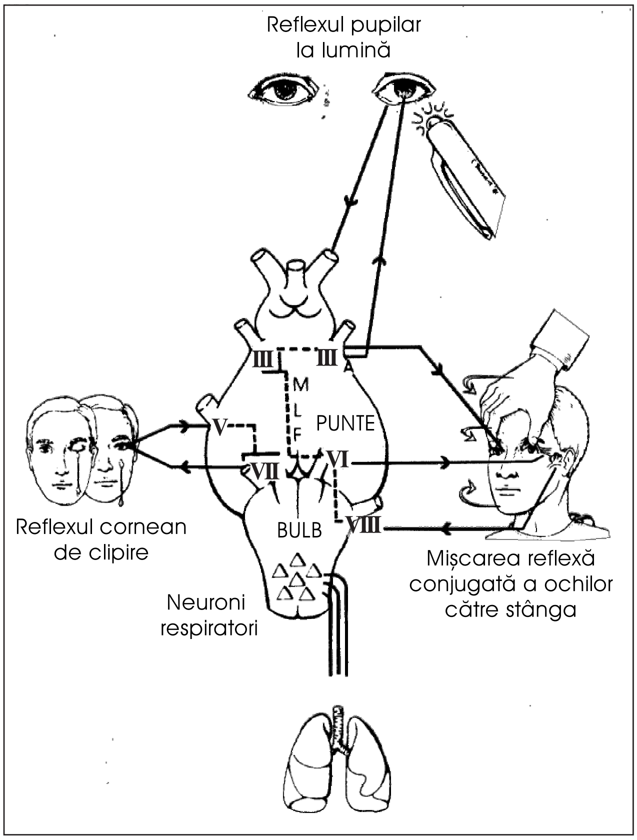


FIGURA 24-1 Reflexele trunchiului cerebral examinate în comă. Funcțiile mezencefalului și ale nervului oculomotor sunt testate prin reacția pupilară la lumină, funcția pontină prin mișcările spontane și reflexe ale ochiului și răspunsul cornean, iar funcția buară, prin răspunsurile respiratorii și faringiene.

Reflexul conjugat, mișcările orizontale ale ochiului sunt dependente de fasciculul longitudinal medial (FLM) care interconectează nucleul nervului al șaselea și nucleul nervului al treilea contralateral. Mișcările oculare sunt provocate de rotația capului (reflexul oculocefalic) sau de stimularea calorică a labirintului (reflexul oculovestibular). Aceste mișcări reflexe sunt suprimate la pacientul în stare de veghe de către emisferele cerebrale prin legăturile lor cu trunchiul cerebral.

spontană puternică. Postura poate coexista cu o mișcare voluntară a membrelor, de obicei denotând o afectare subtotală a sistemului motor. Mioclonia multifocală este aproape întotdeauna un indiciu al unei perturbări metabolice, îndeosebi azotemie, anoxie sau ingestie de medicamente. La un pacient treaz, confuz, asterixis-ul bilateral este un semn al encefalopatiei metabolice sau al unei ingestii medicamentoase (vezi mai jos).

MIȘCĂRILE PROVOCATE ȘI NIVELUL DE VIGILITATE Dacă pacientul nu este trezit atunci când i se vorbește, se folosește o secvență de stimuli de intensitate crescută, pentru a determina cel mai bun nivel de vigilitate al pacientului și răspunsul motor optim al fiecărui membru. Excitarea nazală cu un tampon de bumbac este un stimul puternic de trezire. Apăsarea genunchilor sau a proeminențelor osoase este preferată ca o formă blândă de aplicare a stimulilor dureroși. Ciupitul pielii feței, a pieptului sau a membrelor poate cauza echimoze și nu este de dorit.

Răspunsul la stimulii dureroși trebuie evaluat cu exactitate. Mișcarea de evitare a abducției membrului este de obicei intenționată și denotă un sistem corticospinal intact al acelui membru. Poziționarea stereotipă ca urmare a stimulării unui membru indică o disfuncție severă a sistemului corticospinal. Adducția și flexia membrelor stimulate pot constitui mișcări reflexe și implică o afectare a sistemului corticospinal. Mișcări clonice scurte sau mișcări de răsucire ale membrului au loc la sfârșitul tatonărilor poziției de extensie și nu trebuie confundate cu convulsiile.

REFLEXELE TRUNCHIULUI CEREBRAL Semnele trunchiului cerebral sunt cheia localizării leziunilor în comă (figura 24-1). De regulă, coma asociată cu o funcționare normală a trunchiului cerebral indică o disfuncție sau leziune emisferică bilaterală extinsă. Reflexele trunchiului cerebral care permit o examinare convenabilă sunt reflexul fotomotor pupilar, mișcările ochiului, atât spontane, cât și provocate, și tiparul respirator.

Reacția pupilară trebuie să fie examinată cu o lumină puternică, difuză și dacă răspunsul este absent, trebuie confirmată cu o lentilă amplificatoare. Reacția pupilară la lumină mai mică de 2 mm este adeseori dificil de evaluat. Pupilele rotunde, reactive simetric (2,5-5 mm în diametru) de obicei exclud vătămarea la nivelul mezencefalului ca o cauză a comei. O pupilă dilatată (mai mare de 5 mm) și areactivă sau cu o reactivitate scăzută apare de obicei în condițiile existenței unei leziuni intrinseci la nivelul mezencefalului (pe aceeași parte) sau, mult mai adesea, este secundară compresiei sau întinderii celui de-al treilea nerv prin efectele secundare ale unei mase tumorale sau prin deplasarea creierului pe orizontală. Dilatarea pupilară unilaterală denotă de obicei o masă ipsilaterală și rareori contralaterală, posibil prin compresia mezencefalului sau celui de-al treilea nerv pe marginea tentorială opusă. O pupilă ovală sau ușor excentrică însoțește adeseori începutul compresiei mezencefal/al treilea nerv. Pupilele dilatate bilateral și areactive indică o leziune severă la nivelul mezencefalului, de obicei printr-o compresie secundară hernierii transtentoriale sau prin ingestie de medicamente cu activitate anticolinergică. Folosirea picăturilor de ochi midriatice de către un alt examinator anterior, autoadministrarea de către pacient sau trauma oculară directă pot cauza dilatare înșelătoare a pupilei. Pupile reactive și mici bilateral, dar nu cât vârful acului (1-2,5 mm) sunt cel mai frecvent observate în encefalopatia metabolică sau în urma unor leziuni emisferice bilaterale profunde, cum ar fi hidrocefalia sau hemoragia talamică. Aceasta a fost atribuită disfuncției eferențelor sistemului nervos simpatic provenite din hipotalamusul posterior. Pupile foarte mici, dar reactive (mai mici de 1 mm) denotă o supradoză narcotică sau barbiturică, dar apar și în caz de vătămare acută extensivă pontină bilaterală, de obicei prin hemoragie. Ele sunt identificate prin răspuns la naloxonă și prin prezența mișcărilor reflexe ale ochiului. Pupila unilaterală mică din sindromul Horner este detectată prin nedilatarea ei la întuneric. Este rară în comă și se poate vedea ipsilateral într-o hemoragie cerebrală mare care afectează talamusul. Tonusul palpebral, testat prin ridicarea pleoapelor,

palparea rezistenței la deschidere și viteza de închidere se reduc progresiv pe măsură ce coma avansează.

Mișcările ochiului sunt al doilea element de bază în diagnosticul fizic al comei, deoarece examinarea lor permite explorarea unei largi porțiuni a trunchiului cerebral. Ochii sunt mai întâi observați prin ridicarea pleoapelor și remarcarea poziției de repaus și a mișcărilor spontane ale globilor oculari. Divergența orizontală a ochilor în repaus este în mod normal observată în stări de amețeală. Pe măsură ce pacientul se trezește sau cade în comă profundă, axele oculare redevin paralele. Un ochi addus în repaus indică pareza dreptului lateral (slăbiciune) datorată unei leziuni la nivelul celui de-al șaselea nerv și atunci când este bilaterală, este adesea un semn de presiune intracraniană crescută. Un ochi addus în repaus, adeseori însoțit de dilatare pupilară ipsilaterală, indică pareza dreptului medial datorată disfuncției nervului al treilea. Cu câteva excepții, separarea verticală a axelor oculare sau *deviația oblică* rezultă în cazul unor leziuni pontine sau cerebeloase.

Mișcările oculare spontane în comă iau în general forma de privire rătăcită orizontal conjugată. Această mișcare exonerează mezencefalul și puntea și are același sens ca mișcările oculare reflexe normale (vezi mai jos). Mișcările verticale ciclice în jos sunt observate în condiții specifice. „Pendularea oculară" descrie o mișcare vioaie în jos și înceată în sus a globilor oculari, asociată cu pierderea mișcărilor orizontale, diagnosticând o leziune pontină bilaterală. „Cufundarea oculară" este o mișcare aritmică, înceată, în jos, urmată de o mișcare mai rapidă în sus în cazul pacienților cu privire reflexă orizontală normală și denotă o leziune anoxică difuză la nivelul cortexului cerebral. Ochii se pot roti în jos și în interior în cazul leziunilor talamice și ale mezencefalului superior.

Răspunsurile „ochilor de păpușă" sau *oculocefalice* sunt mișcări reflexe testate prin mișcarea capului dintr-o parte în alta sau pe verticală, mai întâi încet, apoi brusc; mișcările ochilor sunt descrise ca având loc în direcția opusă mișcării capului (vezi figura 24-1). Aceste răspunsuri sunt generate de mecanismele trunchiului cerebral cu origine în labirint și în proprioceptorii cervicali. Ele sunt în mod normal reprimate la pacienții conștienți de fixația vizuală mediată de emisferele cerebrale, dar apar pe măsură ce emisferele sunt reprimate sau inactive. Caile neuronale pentru mișcările oculare reflexe orizontale necesită integritatea regiunii ce înconjoară nucleul celui de-al șaselea nerv și este combinată cu al treilea nerv contralateral prin fasciculul longitudinal median (FLM) (vezi figura 24-1). Din mișcările reflexe ale ochiului se pot obține două informații diferite. Întâi, în coma rezultând din afectarea ambelor emisfere sau din depresia medicamentoasă ori metabolică, ochii se mișcă ușor sau „lejer" dintr-o parte în alta în direcția opusă sensului de rotire a capului. Ușurința cu care ochii se mișcă spre partea opusă reflectă dezinhibiția reflexelor trunchiului cerebral prin lezarea emisferelor cerebrale. În al doilea rând, mișcările oculocefalice conjugate demonstrează integritatea căilor trunchiului cerebral extinzându-se de la măduva cervicală superioară și bulb, unde își are originea transmisia proprioceptivă și vestibulară a rotirii capului, către mezencefal la nivelul celui de-al treilea nerv. Astfel, mișcările complete și conjugate induse de manevre oculocefalice demonstrează integritatea unui segment larg al trunchiului cerebral și ajută în eliminarea posibilității unei leziuni la nivelul trunchiului cerebral ca o cauză a comei.

Adducția oculară incompletă indică o leziune la nivelul mezencefalului ipsilateral (al treilea nerv) sau o leziune la nivelul căii de transmisie care mediază mișcările reflexe ale ochiului în FLM (de exemplu oftalmoplegia internucleară). O lezare a nervului al treilea este de obicei asociată cu o pupilă dilatată și divergență oculară orizontală în repaus, în timp ce distrugerea FLM nu este legată de funcția pupilară și lasă globul ocular în poziția primară. Adducția globilor oculari este în sine mai dificil de obținut decât abducția, iar anomaliile subtile în manevra „ochi de păpușă" trebuie interpretate cu grijă.

Stimularea calorică a aparatului vestibular (răspuns *oculovestibular*) este folositoare în testul oculocefalic și acționează ca un stimul mai puternic al mișcărilor reflexe ale ochiului, dar oferind în mod fundamental aceeași informație. Irigarea canalului auditiv extern cu apă rece determină curenți de convecție în endolimfa labirintului urechii interne. O cale intactă a trunchiului cerebral de la nivelul labirintului până la nucleul oculomotor este indicată, cu latență variabilă, printr-o deviere tonică a ambilor ochi (durând 30-120 sec) pe partea irigării cu apă rece. De aceea, mișcările oculare bilaterale conjugate au aceeași semnificație ca răspunsurile oculocefalice complete. Dacă emisferele cerebrale sunt intacte, așa cum se întâmplă în coma isterică, atunci o mișcare conjugată corectivă rapidă este generată plecând din partea deviației tonice. Absența acestei faze rapide, ritmice, asemănătoare nistagmusului, semnifică o leziune la nivelul emisferelor cerebrale sau supresia acestor.

Deviația oculară orizontală conjugată în repaus sau mișcările oculare incomplete conjugate cu rotirea capului indică o leziune în punte pe partea parezei cu privirea pierdută sau afectarea lobului frontal pe partea opusă. Acest fenomen poate fi rezumat prin următorul aforism: *„Ochii privesc către leziunea emisferică și departe de leziunea trunchiului cerebral"*. De obicei este posibil a înlătura deviația oculară asociată cu lezarea lobului frontal prin testare oculocefalică. Crizele pot de asemenea cauza deviație oculară opusă cu mișcări ritmice, spastice, pe partea cu privirea pierdută. În ocazii rare ochii pot, paradoxal, abandona partea unei leziuni emisferice profunde („ochii care privesc greșit"). În hidrocefalie cu dilatarea ventriculului al treilea, globii oculari în mod frecvent stau în repaus sub meridianul orizontal. În stupor sau comă pot apare două tipuri de mișcări oculare rapide ritmice. *Mioclonia oculară* este un nistagmus oscilator, rapid, orizontal, asociat de obicei cu o mișcare similară a palatului și datorată vătămării fasciculului tegmental central, un tract longitudinal din trunchiul cerebral. *Opsoclonusul* este o mișcare intermitentă, spasmodică, neregulată, cu direcție variabilă, ce rezultă în urma leziunilor cerebeloase.

O capcană majoră în diagnosticul comei poate apărea când mișcările oculare reflexe sunt suprimate pe cale medicamentoasă. Atunci ochii se mișcă pe măsură ce capul se mișcă, ca și cum ar fi fixați pe loc, sugerând astfel în mod fals o vătămare anatomică a trunchiului cerebral. Supradozele de fenitoină, antidepresive triciclice și barbiturice sunt în mod obișnuit implicate, iar ocazional, alcoolul, fenotiazinele, diazepamul și blocantele neuromusculare, cum ar fi pancuroniul. Prezența dimensiunii normale a pupilei și reacția la lumină vor distinge majoritatea comelor induse de medicamente de comele produse prin vătămarea trunchiului cerebral. Pupilele mici (1-3 mm) și areactive pot apărea în prezența unui nivel seric ridicat de barbiturice sau secundar hidrocefaliei (vezi mai jos).

Deși *reflexele corneene* sunt rareori folositoare singure, ele pot constitui semne suplimentare anomaliilor mișcărilor ochilor, deoarece depind de asemenea de integritatea căilor pontine. Atingând corneea cu un tampon de bumbac, se poate observa un răspuns constând într-o scurtă închidere bilaterală a pleoapei. Răspunsul cornean poate fi pierdut dacă legăturile reflexe între al cincilea și al șaptelea nerv cranian în interiorul punții sunt afectate. Răspunsul eferent normal este bilateral, cu închiderea ambelor pleoape. Medicamentele depresoare ale SNC diminuează sau elimină răspunsurile corneene curând după paralizarea mișcărilor oculare reflexe, dar înainte ca pupila să devină areactivă la lumină.

RESPIRAȚIA Tiparele respiratorii s-au bucurat de multă atenție în diagnosticul comei, dar au o valoare de localizare inconsecventă. Respirația superficială, lentă, dar bine reglată ritmic sugerează depresie metabolică sau medicamentoasă. Respirația rapidă profundă (Kussmaul) de obicei implică acidoză metabolică, dar poate să apară și în leziunile pontomezencefalice.

Respirația Cheyne-Stokes în forma sa clasică ciclică, sfârșind cu o perioadă apneică scurtă, semnifică o vătămare ușoară biemisferică sau deprimare metabolică și în mod normal însoțește coma ușoară. Gâfâiturile agonice reflectă lezare bilaterală a trunchiului cerebral inferior și sunt binecunoscute ca tipare respiratorii terminale ale unei afecțiuni cerebrale foarte severe. La pacienții cu „creier mort“, mișcările asemănătoare respirației superficiale cu arcuire înapoi nerepetitivă, neregulată, pot fi produse prin hipoxie și sunt probabil generate de măduva cervicală supraviețuitoare și bulbul inferior. Alte variații respiratorii ciclice nu sunt în mod obișnuit diagnostice pentru leziuni locale specifice.

Abordarea pacientului

Cu confuzie acută Confuzia acută este caracterizată prin dificultatea menținerii unui flux coerent al gândirii și performanței mentale. Acestea se manifestă cel mai evident prin neatenție și dezorientare care, în schimb, pot genera dificultăți ale memoriei și tuturor activităților mentale. Atenția poate fi evaluată prin claritatea și viteza răspunsului în timpul anamnezei dar trebuie, de asemenea, examinată punând pacientul să repete șiruri de numere (cei mai mulți adulți rețin ușor 7 cifre în ordine crescătoare și 4 în ordine descrescătoare) sau să efectueze serii de calcule care necesită reținerea rezultatului unui calcul în memoria de lucru înainte de a trece la pasul următor – testul cu 3 până la 30 de scăderi în serie este o paradigmă comună. Orientarea și memoria sunt testate cerând pacientului într-o manieră deschisă data, inclusiv luna, ziua, anul și ziua săptămânii, precizarea spațiului și unele date de cunoștință generală și informații universal cunoscute (numele președintelui, o catastrofă recentă națională, capitala statului). Examinarea ulterioară poate fi necesară evidențierea unui defect – de ce se află pacientul la spital, care este adresa sa, codul de identificare, numărul de telefon, numărul de securitate socială? Probleme de o complexitate mai mare pot apare când pacienții furnizează puține informații practice odată ce starea confuzională s-a stabilit.

Dovada ingestiei de medicamente trebuie cercetată la examenul fizic general. Alte semne neurologice silențioase sunt nivelul de vigilitate, care fluctuează în mod caracteristic în cazurile acute; semne de focar ale lezării cerebelului, cum ar fi hemipareza, hemianopia și, în special, afazia; mișcările spontane ale mioclonei sau convulsiile. Semnul cel mai pertinent de encefalopatie metabolică este *asterixis*-ul, un flapping tremor aritmic, care este în mod tipic obținut cerând pacientului să țină mâna perfect dreaptă cu articulația pumnului în extensie completă. După câteva secunde are loc o cădere cu tremurături mari în postura mâinii, și apoi o reîntoarcere rapidă la poziția inițială. Același aspect poate fi apreciat în orice poziție tonică susținută, chiar și a limbii și, în formele extreme, mișcările pot deranja mobilitatea voluntară a membrului. Asterixis-ul bilateral semnifică întotdeauna o encefalopatie metabolică, de exemplu, din insuficiența hepatică sau după ingestia medicamentoasă mai ales de anticonvulsivante. Spasmul mioclonic și tremorul la un pacient treaz sunt tipice pentru encefalopatia uremică sau ingestia de medicamente antipsihotice (butirofon).

Limbajul unui pacient confuz poate fi dezorganizat și divagat, chiar cu extindere la cuvinte parafazice. Aceste caracteristici, împreună cu alterarea capacității de înțelegere datorată neatenției, poate fi eronat interpretată ca afazie.

Distincția dintre demență și confuzie este o mare problemă. Pierderea memoriei din demență provoacă în mod obligatoriu o stare confuzională care variază în severitate de la oră la oră și de la zi la zi. Scăderea performanței mentale derivă în special din concentrarea incompletă, accesul inadecvat la nume și idei și din incapacitatea de a reține noi informații, afectând astfel orientarea și înțelegerea efectivă; atenția este păstrată în stadiile precoce ale procesului. Depinzând de natura bolii demențiale, se pot adăuga deficite specifice de limbaj, praxis, performanță vizuală – spațială sau o stare lentă de lob frontal. În final, demența produce o confuzie cronică, cu prăbușirea tuturor tipurilor de performanță mentală și distincția de confuzie depinde, simplu, de natura cronică a afecțiunii.

EXAMINĂRILE DE LABORATOR ÎN CONFUZIA ACUTĂ ȘI COMĂ Patru sunt testele de laborator folosite în mod frecvent în diagnosticul confuziei și comei: analiza chimică și toxicologică a sângelui și a urinei, TC sau RMN, EEG și examenul LCR.

Determinările sanguine chimice se efectuează de rutină, pentru a investiga encefalopatiile metabolice, toxice sau induse medicamentos. În practica clinică se întâlnesc modificări majore ale nivelului sanguin de electroliți, calciu, uree, glucoză, modificările osmolarității plasmatice și disfuncții hepatice (NH_3). Analiza toxicologică este de mare valoare în orice caz de

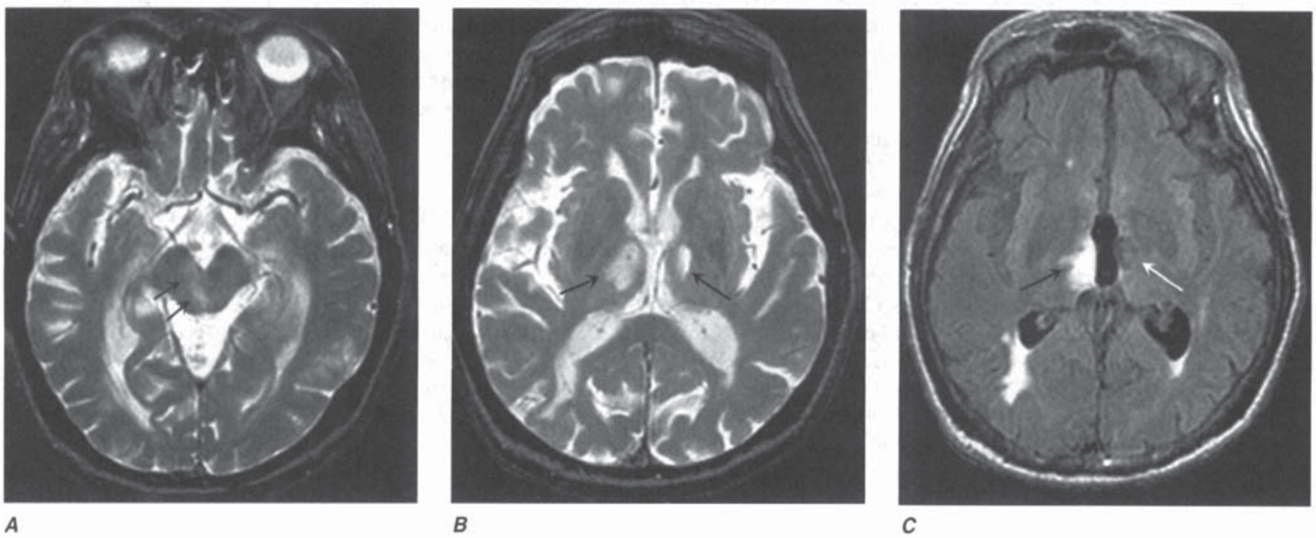


FIGURA 24-2 Comă cu paralizia nervului 3 drept datorată unui ictus. *A*. Imaginea RMN T2 – ponderată pe gol, ghidată ecografic evidențiază o zonă cu formă de pană cu semnal de intensitate anormală corespunzând infarctizării în interiorul mezencefalului, extinzându-se de la apeduct anterior, de-a lungul celui de al 3-lea nerv cranian (săgeți). *B*. Imaginea T2 – ponderată evidențiază infarctări talamice bilaterale (săgeți). Această zonă este perfuzată de arterele perforante ce se nasc din capătul arterei bazilare. *C*. Imagine T2 – ponderată cu atenuare lichidiană (FLAIR). De evidențiat că infarctul talamic drept (*săgeată neagră*) are un semnal cu intensitate înaltă, anormală, în timp ce infarctul talamic stâng (*săgeată albă*) are un semnal cu intensitate scăzută, indicând un proces cavitar mai mult cronic. De notat, de asemenea, intensitățile anormale ale semnalelor de-a lungul ambelor trigoane ale ventriculilor laterali, corespunzând bolii ischemice a vaselor mici. Acest pacient a suferit infarcte ale trunchiului cerebral și bitalamic, secundare ocluziei porțiunii superioare a arterei bazilare. (Pregătit de William Dillon, M.D.)

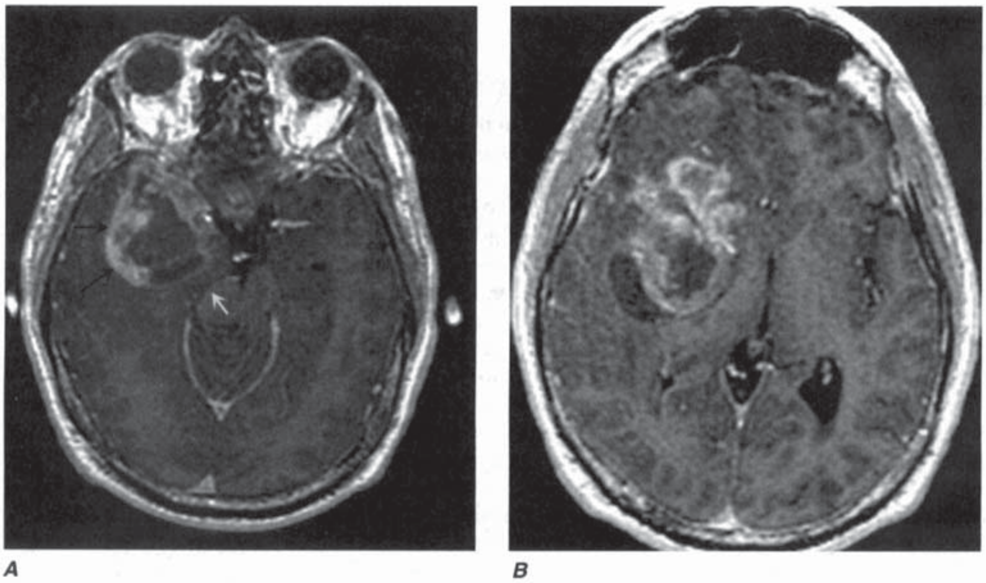


FIGURA 24-3 Leziune tumorală intracraniană unilaterală: comă, convulsii și paralizia nervului al treilea drept. Imagini RMN post-contrast axiale T_1 – ponderate, la nivelul cisternei supraselare (*A*) și a ventriculului trei (*B*). O tumoră eterogenă care crește în lobul temporal drept (*săgeți*) comprimă pedunculul cerebral drept și mezencefalul (*săgeți albe*). Acest glioblastom multiform a fost rezecat și tratat cu combinația de radioterapie și chimioterapie. (Pregătit de William Dillon, M.D.)

comă în care diagnosticul nu este clar imediat. Cu toate acestea, prezența drogurilor exogene sau a toxinelor, îndeosebi a alcoolului, nu poate garanta că alți factori, în special trauma craniană, nu contribuie de asemenea la starea clinică. Nivelurile de etanol de 200 mg/dl determină, de obicei la pacienții nedeprinși, confuzie și activitate mentală alterată și cele de peste 300 mg/dl sunt asociate cu stupor. Dezvoltarea toleranței poate permite alcoolicului cronic să rămână treaz la niveluri de peste 400 mg/dl.

Disponibilitatea crescută a TC și RMN a focalizat atenția asupra cauzelor comei care sunt identificabile radiologic (de ex. hemoragii, tumori sau hidrocefalie). Această abordare, deși uneori expeditivă, este imprudentă, deoarece multe cazuri de confuzie și comă au o origine metabolică sau toxică. Ideea că o TC normală exclude leziunile anatomice drept cauză a comei este de asemenea eronată. Infarctul emisferic bilateral precoce, micile leziuni ale trunchiului cerebral, encefalitele, meningitele, secționarea mecanică a axonilor ca rezultat al unui traumatism cranian închis, perfuzia cerebrală absentă asociată cu moartea cerebrală, tromboza sinusului sagital și hematoamele subdurale care sunt izodense creierului adiacent sunt câteva dintre leziunile ce pot fi scăpate la examenul TC. Chiar și RMN poate eșua în evidențierea acestor procese precoce în evoluția lor. Cu toate acestea, în coma de etiologie necunoscută, TC sau RMN trebuie efectuate. În cazurile în care etiologia este evidentă clinic, acestea asigură verificarea și definește extinderea leziunii (vezi figura 24–2).

În cazul unor leziuni acute provocate de existența unei mase tumorale, deplasarea orizontală cu 3-5 mm a corpului pineal față de linia mediană corespunde amețelii, cu 5-8 mm corespunde stuporului și mai mare de 8 mm comei. Pe măsură ce masa supratentorială se mărește, cisterna perimezencefalică opusă este mai întâi comprimată de mișcarea laterală a trunchiului cerebral, cisterna ipsilaterală este lărgită și în final ambele sunt comprimate de efectele masei tumorale laterale. Ventriculul lateral opus masei se lărgește pe măsură ce al treilea ventricul este comprimat. Aceste caracteristici radiologice ale mișcărilor tisulare de lângă deschiderea tentorială sunt de ajutor în corelarea stării clinice cu progresul unei leziuni tumorale vizibilă prin scanare (figura 24–3). Din motive tehnice, RMN este dificil de efectuat la pacienții comatoși și de asemenea nu evidențiază hemoragiile la fel de bine ca TC (vezi capitolul 362).

EEG este utilă în stările confuzionale metabolice sau induse medicamentos, dar are rareori valoare diagnostică în comă, cu excepția comelor datorate convulsiilor nerecunoscute clinic, encefalitei cu virus herpetic și bolii Creutzfeldt-Jakob. Dimensiunea încetinirii de fundal a EEG este un reper util al severității oricărei encefalopatii difuze. Încetinirea predominantă de voltaj înalt (undele delta) în regiunile frontale este tipică pentru coma metabolică, cum ar fi cea din insuficiența hepatică, iar activitatea rapidă (beta) difuză implică efectele drogurilor sedative. Tiparul EEG al „comei alfa“ este definit de activitatea invariantă de 8-12 Hz difuză, asemănătoare în mod superficial ritmului alfa normal al stării de veghe, dar care nu răspunde la stimuli de mediu. Coma alfa rezultă fie dintr-o lezare pontină superioară, fie dintr-o leziune difuză corticală și este asociată cu un prognostic nefavorabil. Coma datorată descărcărilor epileptice persistente care nu sunt manifeste clinic poate fi relevată pe înregistrările EEG. Activitatea normală de tip alfa pe EEG poate de asemenea sugera clinicianului sindromul de blocaj, sau un caz de isterie. Analiza computerizată a EEG și înregistrările potențialelor provocate (auditive și somatosenzoriale) sunt utile ca metode adiționale de diagnosticare și monitorizare a comei.

Puncția lombară este folosită acum mai judicios în cazurile de comă sau confuzie, pentru că TC exclude hemoragiile intracerebrale și majoritatea hemoragiilor subarahnoidiene. Folosirea puncției lombare în comă este limitată la diagnosticarea encefalitei/meningitei și a cazurilor de hemoragie subarahnoidiană suspectate în care TC este normală. Puncția lombară nu trebuie amânată dacă meningita este o posibilitate clinică aproape certă. Xantocromia este determinată prin centrifugarea LCR (sau niveluri foarte înalte de proteine) într-un tub mare și prin compararea supernatantului cu apa. O colorare în galben indică sânge preexistent în LCR și permite excluderea unei puncții traumatice. În plus, eprubetele inițiale și finale trebuie examinate pentru o descreștere în numărul eritrocitelor indicând puncția traumatică. Cunoașterea presiunii în interiorul spațiului subarahnoidian este în continuare de ajutor în interpretarea anomaliilor numărului de celule și ale conținutului în proteine din LCR.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL CONFUZIEI ȘI COMEI În majoritatea cazurilor, confuzia și coma sunt parte dintr-o problemă medicală evidentă, cum ar fi ingestia cunoscută de medicamente, hipoxia, accidentul vascular cerebral, traumatismul sau insuficiența renală sau hepatică. Atenția este concentrată în primul rând asupra bolii primare (de fond). O listă completă a tuturor bolilor care cauzează confuzie și comă nu ar fi de mare ajutor, pentru că nu ar ajuta în diagnosticare. Sunt totuși folositoare câteva reguli generale. Bolile care duc la comă bruscă sau acută sunt datorate ingestiei de medicamente sau unor leziuni catastrofice ale creierului – hemoragie, traumă, hipoxie sau rar ocluzie a arterei bazilare. Coma care apare subacut este în general legată de probleme medicale sau neurologice anterioare, incluzând edemul cerebral secundar care înconjoară o leziune preexistentă. Diagnosticarea comei cere deci o anume familiarizare cu accidentele intracerebrale majore frecvente. Acestea sunt descrise în detaliu în capitolul 366, dar pot fi rezumate astfel: (1) hemoragie talamică și la nivelul ganglionilor bazali (acută, dar nu cu debut

instantaneu, vomă, durere de cap, hemiplegie și semne oculare caracteristice), (2) hemoragie subarahnoidiană (debut instantaneu, durere de cap severă, rigiditatea gâtului, vomă, leziuni la al 3-lea sau al 6-lea nerv, pierderea tranzitorie a cunoștinței sau comă bruscă cu poziție extensoare puternică), (3) hemoragie pontină (debut brusc, pupile ca vârful de ac, pierderea mișcărilor oculare reflexe și a răspunsului cornean, „pendulare" oculară, hiperventilație și transpirație), (4) hemoragie cerebeloasă (cefalee occipitală, vomă, pareză cu privire fixă și incapacitate de a sta în picioare) și (5) tromboză arterială bazilară (prodrom neurologic sau tulburări de alarmă, diplopie, disartrie, vomă, mișcări oculare și răspuns cornean anormale și pareză asimetrică a membrelor). Cel mai frecvent atac vascular cerebral, în special infarctul în teritoriul arterei cerebrale mijlocii, nu duce la comă acută. Sindromul de hidrocefalie acută care cauzează coma poate însoți multe accidentele intracraniene majore, îndeosebi hemoragia subarahnoidiană. Dilatarea simetrică acută a ambilor ventriculi laterali duce la cefalee și uneori vomă urmate de amețeală, ce poate rapid evolua către comă, cu posturarea extensoare a membrelor, semne Babinski bilaterale, pupile mici areactive și mișcări verticale oculocefalice anormale.

Dacă istoricul și examenul nu sunt tipice pentru nici un diagnostic neurologic și sunt excluse cauzele metabolice sau medicamentoase, atunci informațiile obținute prin TC sau RMN pot fi folosite așa cum sunt prezentate în tabelul 24-1. TC este utilă în diagnosticul diferențial și datorită preciziei și faptului că este ușor accesibilă, diagnosticul pe care îl facilitează este înregistrat în tabel. Așa cum a fost menționat anterior, majoritatea cauzelor medicale ale comei sunt stabilite fără TC sau cu TC normal.

COMA POSTTRAUMATISM CRANIO-CEREBRAL Comoția cerebrală este o formă frecventă a comei tranzitorii, care rezultă din torsionarea emisferelor în jurul joncțiunii mezencefal-diencefal cu o întrerupere scurtă a funcției SRA. Coma persistentă după traumatismul cranio-cerebral prezintă probleme mai complexe și mai serioase (capitolul 374). Cauzele principale sunt hemoragia subdurală sau epidurală, hemoragia cerebrală profundă, contuziile bilaterale frontotemporale și lezarea extinsă a substanței albe.

COMA CU LEZAREA ISCHEMICĂ–ANOXICĂ A CREIERULUI Există modificări generalizate și complexe la nivelul SNC în urma stopului cardiac sau după hipotensiunea profundă sau anoxie. Unele din acestea sunt fiziologice și sunt mediate de alterări ale funcției electrice și a neurotransmiterii și altele pot rezulta din eliberarea endogenă de neurotoxine care, în cele din urmă, conduc la moarte neuronală. Se diferențiază câteva modele recunoscute clinic, care apar de obicei în formă pură, dar care pot coexista: (1) o comă profundă cu păstrarea funcției trunchiului cerebral care evoluează spre stare vegetativă sau spre demență, reflectând lezarea funcției neuronilor de-a lungul cortexului – trunchiului cerebral poate fi suprimată în primele ore, rivalizând astfel cu moartea cerebrală iar membrele pot fi fie flasce, fie prezintă o postură de extensie puternică sau contracții mioclonice; (2) sindroamele de slăbiciune proximală bibrahială sau paraparetică sau de orbire corticală, care sunt datorate infarcturilor bilaterale ale regiunilor cuprinse între teritoriile marilor vase corticale prin scăderea fluxului sanguin (3) o stare amnezică Korsakoff care indică vulnerabilitatea neuronilor cortexului hipocampic și, rar, (4) un sindrom cerebelos.

Moartea creierului Moartea creierului rezultă din încetarea completă a fluxului sanguin cerebral și infarctul global al creierului în timpul menținerii artificiale a respirației, inima continuând să funcționeze. Este singurul caz de pierdere irevocabilă a funcției creierului curent recunoscută de lege ca echivalent al morții. Au fost avansate mai multe seturi de criterii echivalente pentru diagnosticul de moarte a creierului, fiind necesar a adera la cele aprobate pe plan local și recunoscute ca standard în practica medicală. Criteriile ideale sunt acelea care sunt simple, determinate la patul bolnavului și care nu dau posibilitatea erorii de diagnostic. Există trei elemente esențiale: (1) distrugerea corticală extinsă demonstrată prin comă profundă, (2) lezarea globală a trunchiului cerebral demonstrată prin absența reacției pupilare la lumină și prin

Tabelul 24-1

Abordarea diagnosticului diferențial al comei

REFLEXE NORMALE ALE TRUNCHIULUI CEREBRAL, ABSENȚA SEMNELOR DE LATERALIZARE

A. Disfuncție emisferică bilaterală fără leziuni prin mase tumorale (TC sau RMN normale; testul primar folosit pentru diagnostic este indicat între paranteze)
1. Ingestia toxinelor medicamentoase (analiză toxicologică)
2. Encefalopatie metabolică endogenă (glucoză, amoniac, calciu, osmolaritate, PO_2, PCO_2, uree, sodiu)
3. Șoc, encefalopatie hipertensivă
4. Meningită (analiză LCR)
5. Encefalită virală nonherpetică (analiza LCR)
6. Epilepsie (EEG)
7. Sindrom Reye (amoniac, presiune intracraniană crescută)
8. Embolie grasă
9. Hemoragie subarahnoidiană cu TC normală (analiza LCR)
10. Boala Creutzfeldt-Jakob (EEG)
11. Comă isterică sau catatonie

B. Leziuni anatomice ale emisferelor găsite la TC sau RMN
1. Hidrocefalie
2. Hematom subdural bilateral
3. Contuzie bilaterală, edem sau secționare axonală a emisferelor datorată traumatismului cranian închis
4. Hemoragie subarahnoidiană
5. Encefalomielita acută diseminată (analiza LCR)

REFLEXE NORMALE ALE TRUNCHIULUI CEREBRAL (CU/FĂRĂ PARALIZIA UNILATERALĂ A CELUI DE AL TREILEA NERV); SEMNE MOTOARE DE LATERALIZARE (TC SAU RMN ANORMALE)

A Leziuni unilaterale date de masa prezentă.
1. Hemoragie cerebrală (ganglioni bazali, talamus)
2. Infarct major cu edem al zonei cerebrale adiacente
3. Encefalită herpetică (leziunea lobului temporal)
4. Hematom epidural sau subdural
5. Tumoră cu edem
6. Abces cerebral cu edem
7. Vasculită cu infarcte multiple
8. Encefalopatie metabolică supraadăugată leziunilor focale preexistente (de exemplu, ictus cu hiperglicemie, hiponatremie, etc)
9. Apoplexie pituitară

B. Semne asimetrice însoțite de disfuncție emisferică difuză
1. Encefalopatie metabolică cu semne asimetrice (determinări chimice în sânge)
2. Hematom subdural izodens (RMN, TC cu contrast)
3. Purpură trombotică trombocitopenică (frotiu sanguin, numărarea trombocitelor)
4. Epilepsie cu acces focal sau stare postictală (EEG)

ANOMALII MULTIPLE ALE REFLEXELOR TRUNCHIULUI CEREBRAL

A. Leziuni anatomice în trunchiul cerebral
1. Hemoragie pontină sau a mezencefalului
2. Hemoragie cerebeloasă, tumoră, abces
3. Infarct cerebelar cu compresia trunchiului cerebral
4. Prezența unei tumori în emisferă cauzând compresie avansată a trunchiului cerebral superior
5. Tumoră primară de trunchi cerebral, demielinizare sau abces
6. Hemoragie datorată contuziei traumatice a trunchiului cerebral

B. Disfuncția trunchiului cerebral fără leziuni tumorale
1. Tromboză arterială bazilară care duce la infarct de trunchi cerebral (semne clinice, angiogramă)
2. Supradoză medicamentoasă severă (analiză toxicologică)
3. Encefalită a trunchiului cerebral
4. Migrenă arterială bazilară

absența reflexelor oculovestibulare și corneene și (3) distrugerea bulbară indicată de apneea completă. Frecvența pulsului este de asemenea invariabilă și non-responsivă la atropină. Majoritatea pacienților au diabet insipid, dar la unii acesta se dezvoltă după semnele clinice ale morții creierului. Nu este necesar ca pupilele să fie deplin dilatate, dar nu trebuie să fie contractate. Absența reflexelor tendinoase profunde nu este necesară, deoarece măduva spinării poate rămâne funcțională.

Posibilitatea unei depresii profunde a SNC indusă medicamentos sau determinată de hipotermie trebuie întotdeauna exclusă. Este de dorit o perioadă de observație, de obicei 6-24 h, în care această stare se menține. Este adeseori recomandabil a se amâna testarea clinică cu până la 24 h dacă atacul de cord a fost cauza morții creierului sau dacă boala determinantă nu este cunoscută.

Existența apneei necesită în general ca P_{CO_2} să fie destul de mare pentru a stimula respirația. Acest lucru poate fi realizat în siguranță la majoritatea pacienților prin îndepărtarea aparatului de ventilație și folosirea unei oxigenări difuze printr-o canulă traheală conectată la o sursă de oxigen. La pacienții cu creier mort, presiunea CO_2 crește cu aproximativ 0,3-0,4 kPa/min (2-3 mmHg/min) în timpul apneei. La sfârșitul intervalului corespunzător, P_{CO_2} arterial trebuie să fie cel puțin peste 6,6-8,0 kPa (50-60 mmHg) pentru ca testul să fie valid. Leziunile mari în fosa posterioară care comprimă trunchiul cerebral, medicamentele depresoare ale SNC și hipotermia profundă pot simula moartea creierului, dar utilizarea corectă a protocolului cunoscut poate împiedica erorile.

EEG izoelectrică este adeseori utilizată ca test de confirmare a lezării corticale totale, dar nu este obligatoriu necesar. Scanarea cerebrală cu radioizotopi, angiografia cerebrală sau măsurătorile Doppler transcraniene pot fi de asemenea folosite pentru a demonstra absența fluxului sanguin cerebral, dar, cu excepția testului Doppler, sunt greu accesibile și nu au fost corelate extensiv cu materialul patologic.

Nu există nici un motiv explicit de stabilire a diagnosticului de moarte cerebrală decât atunci când se pune problema transplantului de organ sau terapia intensivă necesară e dificil de asigurat. Deși este în mod normal acceptat că aparatul de ventilație poate fi deconectat de la un pacient cu moarte cerebrală, se ridică multe probleme datorită imposibilității explicării în totalitate a fenomenului și cauzelor sale și necesității pregătirii familiei de către medic.

Rx TRATAMENT

Scopul imediat în coma acută este prevenirea unei deteriorări ulterioare a SNC. Hipotensiunea, hipoglicemia, hipercalcemie hipoxia, hipercapnia și hipertermia trebuie rapid și atent corectate. Pentru a menține faringele deschis la pacienții amețiți care respiră normal este indicată montarea unui dispozitiv orofaringian. Intubația traheală este indicată în caz de apnee, de obstrucție a căilor respiratorii superioare, de hipoventilație sau emeză sau dacă pacientul trebuie aspirat. Ventilația mecanică este necesară dacă pacientul prezintă hipoventilație sau dacă există o masă intracraniană și hipocapnia indusă este necesară. Se stabilește accesul intravenos și se administrează naloxonă și dextroză dacă au fost excluse supradoza de narcotice sau hipoglicemia. Tiamina este în general administrată cu glucoză pentru a preveni o exacerbare a encefalopatiei Wernicke în cazul pacienților malnutriți. Venele persoanelor care fac abuz de droguri intravenoase sunt dificil de canulat; în astfel de cazuri naloxona poate fi injectată sublingual printr-un ac mic. În caz de suspectare a trombozei bazilare cu ischemie de trunchi cerebral se administrează heparină intravenos sau un agent trombolitic după TC, având în vedere faptul că hemoragia cerebelară și pontină se aseamănă cu sindromul de ocluzie arterială bazilară. Fiziostigmina, atunci când este folosită de un medic cu experiență sub monitorizare atentă, poate trezi pacienții cu supradoză medicamentoasă de tip anticolinergic, dar mulți medici cred că aceasta se justifică doar pentru a trata aritmiile cardiace asociate, datorate acestor supradozări. Folosirea antagoniștilor benzodiazepinici este promițătoare în tratamentul supradozelor și are un beneficiu trecător în encefalopatia hepatică. Administrarea intravenoasă de apă trebuie monitorizată cu grijă în orice boală severă acută a SNC, datorită pericolului de exacerbare a edemului intracranian. Rănile la gât nu trebuie să fie trecute cu vederea, îndeosebi când se intenționează intubarea sau manevra oculocefalică. Durerea de cap însoțită de febră și meningism indică necesitatea urgentă a examinării LCR pentru diagnosticul meningitei și *nu trebuie amânată puncția lombară pentru a aștepta TC*.

Dilatarea unei pupile indică de obicei compresie secundară la nivelul mezencefalului de către o tumoră dintr-o emisferă și necesită reducerea imediată a presiunii intracraniene (PIC), așa cum este prezentat în continuare în capitolul 374. Evacuarea chirurgicală a tumorii poate fi necesară. Conduita medicală pentru reducerea presiunii intracraniene constă din administrarea intravenoasă a fluidului normosalin (cel mai sigur fluid intravenos la toți pacienții pentru că este ușor hiperosmolar). Hiperventilarea terapeutică poate fi folosită pentru a obține PCO_2 arterial de 3,7 până la 4,2 kPa (28-32 mmHg), dar efectele sale sunt de scurtă durată. Terapia hiperosmolară cu manitol sau cu un echivalent este esențială în reducerea presiunii intracraniene. În cazuri critice, poate fi folosită simultan cu hiperventilarea. Puncția ventriculară este necesară pentru a decomprima hidrocefalia, dacă măsurile medicale nu reușesc trezirea. Studiile clinice nu au demonstrat că doza crescută de barbiturice și alți agenți de cruțare neuronală imediat după stopul cardiac ar fi benefică și corticoizii nu au fost de valoare, cu excepția cazurilor de tumori cerebrale.

PROGNOSTICUL COMEI ȘI AL STĂRII VEGETATIVE Importanța prezicerii evoluției comei este determinată de alocarea resurselor medicale și limitarea suportului în cazurile fără speranță. Până azi, nici o colecție de semne clinice, cu excepția celor din moartea cerebrală, nu pot prezice cu siguranță evoluția unei come, dar anumite constelații au valoare prognostică. Copiii și adulții tineri pot prezenta inițial semne clinice amenințătoare, cum ar fi reflexe anormale ale trunchiului cerebral și totuși își pot reveni. Este deci necesar ca toate schemele de prognostic să fie considerate ca indicatori aproximativi, iar decizia medicală trebuie să aibă în vedere alți factori ca vârsta, boala de fond, starea generală a organismului. Într-o încercare de colectare a informațiilor de prognoză de la un număr mare de pacienți cu răni la cap a fost elaborată o scală numită „Glasgow Coma Scale“, care are valori empiric predictive în caz de traumatism cranio-cerebral (vezi capitolul 374). Punctele principale indică 95% rată a mortalității la pacienții a căror reacție pupilară sau mișcări reflexe ale ochilor sunt absente la 6 h de la debutul comei și un procent de 91% dacă pupilele sunt areactive la 24 h (cu toate că 5% își revin foarte bine).

Prognosticarea comei netraumatice este dificilă datorită heterogenității bolilor determinante. În general, coma metabolică are un prognostic mai favorabil față de coma hipoxică sau traumatică. Semne nefavorabile în primele ore după internare sunt absența a două dintre cele trei semne: reacție pupilară, reflex cornean, răspuns oculovestibular. La o zi după debutul comei, semnele prezentate anterior, alături de absența deschiderii ochiului și a tonusului muscular, prezic moartea sau o incapacitate severă, iar a treia zi aceleași semne întăresc prognosticul nefavorabil. La mulți pacienți nu apar combinațiile precise de semne predictive, iar scalele pentru comă își pierde valoarea. Folosirea potențialelor evocate ajută la stabilirea prognosticului

în cazul pacienților cu traumatisme cranio-cerebrale sau cu comă post-atac de cord. Absența bilaterală a potențialelor evocate corticale somatosenzitive este asociată cu moartea sau starea vegetativă în majoritatea cazurilor. Medicii sunt mai puțin șovăielnici în a retrage suportul pacienților la care creierul nu este mort, dar care prezintă leziuni neurologice serioase, pe măsură ce criteriile de prognosticare devin tot mai demne de încredere, iar resursele sunt tot mai limitate. Prognosticul în ceea ce privește recuperarea totală a facultăților mentale după instalarea unei stări vegetative este aproape nul. Cele mai multe cazuri de recuperare spectaculoasă, când sunt investigate atent, conduc la regulile obișnuite de prognostic, dar trebuie notat că au fost documentate cazuri rare de revenire după luni sau ani de stare vegetativă, cu sechele de tip demență sau paralizie.

BIBLIOGRAFIE

Celesia GG et al: Persistent vegetative state–Report of the American Neurological Association Committee on Ethical Affairs. Ann Neurol 33:386, 1993
Ivan L, Bruce D: *Coma*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1982
Jennet B et al: Prognosis of patients with severe head injury. Neurosurgery 4:283, 1979
Levy D et al: Prognosis in non-traumatic coma. Ann Intern Med 94:229, 1981
Plum F, Posner J: *The Diagnosis of Stupor and Coma*, 3d ed. Philadelphia, Davis, 1980
Ropper AH: Lateral displacement of the brain and level of consciousness in patients with an acute hemispheral mass. N Engl J Med 314:953, 1986
Ropper AH: Coma and acutely raised intracranial pressure, in *Diseases of the Nervous System*, 2d ed, A Asbury et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1992
Ropper AH: *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*, 3d ed. New York, Raven, 1992
Young BY et al: *Coma and Impaired Consciousness*. New York, McGraw-Hill, 1997

25

M.-Marsel Mesulam

AFAZIA ȘI ALTE TULBURĂRI CEREBRALE FOCALE

Cortexul cerebral este împărțit în cinci zone funcționale: (1) zona senzoriomotorie primară, (2) zona de asociație unimodală, (3) zona de asociație heteromodală, (4) zona paralimbică și (5) limbică (tabelul 25-1, figura 25-1). *Zona senzoriomotorie primară,* destinată funcțiilor motorii și senzoriale elementare, ocupă mai puțin de 10% din cortexul cerebral. Celelalte patru zone, cunoscute sub denumirea comună de *cortex de asociație*, cuprind cea mai mare parte a cortexului cerebral și susțin funcțiile comportamentale și cognitive complexe. Examenul neurologic convențional pune accent mai mare pe testarea funcțiilor senzoriale și motorii decât a celor cognitive. Astfel, detectarea leziunilor în cortexul senzoriomotor este mult mai precisă decât depistarea tulburărilor din cortexul de asociație. În clinică, un pacient cu întinse leziuni frontale, parietale sau temporale poate avea un examen neurologic „normal". Este necesară o testare sistematică a funcțiilor cognitive pentru ca evaluarea clinică a cortexului de asociație să poată fi abordată la fel de rațional ca și evaluarea celorlalte componente ale sistemului nervos.

Interpretarea examenului neurologic tradițional tinde să se bazeze pe relațiile relativ invariabile existente între structura anatomică și funcția ei. Lezarea tractului optic sau a cortexului striat, de exemplu, duce întotdeauna la defecte de câmp vizual hemianopsice omonime controlaterale. Afectarea nervului sciatic determină întotdeauna pierderea flexibilității gleznei. Evaluarea funcțiilor corticale mai specializate s-a bazat inițial pe presupunerea că relații asemănătoare vor fi descoperite în cortexul de asociație; aceasta ar fi permis identificarea centrului „cuvintelor auzite", al „spațiului perceput" sau al „memoriei de lungă durată" și, în consecință, crearea unor teste la patul bolnavului pentru localizarea exactă a leziunilor corticale. Astăzi această abordare trebuie modificată pentru a cuprinde cele mai noi modele de localizare, ce se bazează pe înțelegerea *rețelelor neuronale întinse* și a *procesării distribuite selectiv*.

În concordanță cu ceea ce se cunoaște astăzi, funcțiile (domeniile) comportamentale și cognitive sunt coordonate de rețele neuronale intersectate care conțin elemente corticale și subcorticale interconectate. Această abordare a funcțiilor corticale specializate are cel puțin patru implicații clinice relevante: (1) un singur domeniu, cum ar fi limbajul sau memoria, poate fi afectat prin lezarea oricăreia dintre mai multe arii, atât timp cât aceste arii aparțin aceleiași rețele neuronale; (2) lezarea unei singure arii poate determina deficite multiple, care implică funcțiile rețelelor ce se intersectează în acea regiune, (3) lezarea unui element al rețelei determină un deficit tranzitoriu sau minim într-un domeniu important, dacă celelalte elemente ale rețelei trec printr-un proces de reorganizare compensatoriu și (4) centrele anatomice individuale în cadrul unei rețele manifestă o specializare relativă (nu absolută) pentru diferite aspecte comportamentale ale unei funcții importante. Astfel, lezarea fiecăreia din componentele anatomice ale rețelei poate determina tulburări în același domeniu, dar cu prezentări clinice diferite. Cinci rețele diferite din punct de vedere anatomic sunt cele mai importante în clinică: rețeaua perisylviană pentru limbaj, rețeaua parietofrotală pentru orientarea spațială, rețeaua temporo-occipitală pentru recunoașterea obiectelor, rețeaua limbică pentru memoria de durată și rețeaua prefrontală pentru atenție și comportament (vezi figura 25-1).

REȚEAUA PERISYLVIANĂ STÂNGĂ A LIMBAJULUI: AFAZIA ȘI ALTE TULBURĂRI ASOCIATE **Definiții** Limbajul permite comunicarea și remodelarea gându-

Tabelul 25-1

Tipuri de arii corticale și numerele Brodmann corespunzătoare

CORTEXUL MOTOR ȘI SENZORIAL PRIMAR
Vizual primar (aria 17, cortexul striat)
Auditiv primar (ariile 41, 42)
Somatosenzorial primar (ariile 3, 1, 2, dar mai ales aria 3b)
Motor primar (aria 4)
CORTEXUL DE ASOCIAȚIE UNIMODALĂ
Vizual unimodal [ariile 18-19 (cortexul peristriat, de asociație vizuală în amonte); 20-21, ?37 (de asociație vizuală în aval)].
Auditiv unimodal (aria 22)
Somatosenzorial unimodal (aria 5, aria rostrală 7)
Motor unimodal (ariile 6, ?caudal 8, ?44, cortexul premotor)
CORTEXUL DE ASOCIAȚIE HETEROMODALĂ
Prefrontal heteromodal (ariile 9, 10, 45, 46, 47, părțile rostrale ale ariilor 11, 12, 32)
Parietotemporal heteromodal (ariile 39, 40, părțile caudale ale ariei 7, marginile șanțului temporal superior, ?aria 36)
CORTEXUL PARALIMBIC
Insula (ariile 14, 15), cortexul temporal polar (aria 38), caudal orbitofrontal (ariile caudale 11, 12), complexul cingulat (ariile 23, 24, ?31, 33, 25, 26, 29, părțile caudale ale ariei 32), cortexul parahipocampic (ariile 28, 34, 35, 30)
ARIILE LIMBICE CENTRALE
Formațiuni corticoide (amigdala, substanța nenumită, nucleul septal)
Allocortexul (hipocamp, cortexul olfactiv piriform)

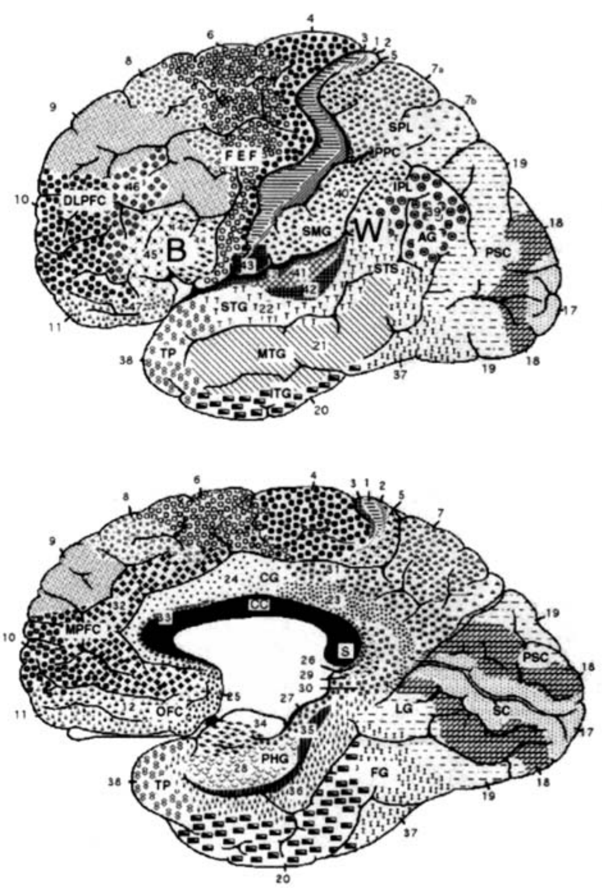


FIGURA 25-1 Vedere laterală (*superior*) și medială (*inferior*) a emisferelor cerebrale. Numerele sunt desemnările citoarhitectonice Brodmann. AG, girusul angular; B, aria Broca; CC, corp calos; CG, cortex cingulat; DLFPC, cortexul prefrontal dorsolateral; FEF, câmpurile vizuale frontale (cortexul premotor); FG, girusul fusiform; IPL, lobulul parietal inferior; ITG, girusul temporal inferior; LG, girusul lingual; MPFC, cortexul prefrontal medial; MTG, girusul temporal mijlociu; OFC, girusul orbitofrontal; PHG, girusul parahipocampic; PPC, cortexul parietal posterior; PSC, cortexul peristriat; SC, cortexul striat; SMG, girusul supramarginal; SPL, lobulul parietal superior; STG, girusul temporal superior; STS, șanțul temporal superior; TP, cortexul temporal; W, aria Wernicke.

rilor și a experienței prin asocierea lor la simboluri arbitrare care sunt cuvintele. Substratul neuronal al limbajului este format dintr-o rețea centrată în regiunea perisylviană a emisferei *stângi*. Zona posterioară a acestei rețele este cunoscută ca *aria Wernicke* și cuprinde treimea posterioară a girusului temporal superior și zonele ce înconjoară lobul parietal inferior. O funcție esențială a ariei Wernicke este de a transforma stimulii senzoriali în reprezentări neuronale sub formă de cuvinte, astfel încât acestea să permită asocieri ce duc la înțelegerea sensului. Zona anterioară a rețelei limbajului, cunoscută ca *aria Broca*, cuprinde partea posterioară a girusului frontal inferior și zonele ce înconjoară cortexul prefrontal heteromodal. Funcția esențială a acestei arii este de a transforma reprezentările neuronale sub formă de cuvinte în secvențe articulate, astfel încât să poată fi exprimate în limbaj vorbit. De asemenea, această funcție a ariei Broca pare a realiza și ordonarea cuvintelor în propoziții, astfel încât frazele rezultate au o *sintaxă* (gramatică) corespunzătoare sensului. Ariile Wernicke și Broca sunt conectate între ele și cu regiuni parietale posterioare, temporale prefrontale și perisylviene alăturare, realizând o rețea neuronală ce servește diferitele aspecte ale funcției limbajului. Lezarea oricăreia dintre aceste componente sau a conexiunilor lor determină o tulburare a limbajului (*afazia*). Afazia trebuie diagnosticată numai când există deficite în aspectele formale ale limbajului, cum sunt numirea obiectelor, alegerea cuvintelor, înțelegerea sensului, ortografierea și sintaxa. Dizartria și mutismul nu susțin, prin ele însele, diagnosticul de afazie. Rețeaua limbajului demonstrează o dominanță a emisferei stângi la cea mai mare parte a populației. La aproximativ 90% din dreptaci și 60% din stângaci, afazia apare numai după leziuni în emisfera stângă. La unii indivizi nu poate fi distinsă nici o dominanță emisferică pentru limbaj, iar la alții (incluzând o mică parte din dreptaci) există o dominanță a emisferei drepte pentru limbaj. Tulburarea de limbaj ce apare printr-o leziune în emisfera dreaptă la un dreptaci este numită *afazie încrucișată*.

Examen clinic Evaluarea clinică a limbajului trebuie să includă numirea, vorbirea spontană, înțelegerea sensului, repetiția, citirea și scrisul. Un deficit al numirii (*anomia*) este singura manifestare cel mai des întâlnită la pacienții afazici. Când sunt rugați să numească obiecte comune (creion sau ceas de mână) sau părțile acestora (guma de șters, vârf, cadran, curea), pacienții nu pot indica cuvântul potrivit și folosesc o locuțiune pentru descrierea obiectului respectiv („ceea ce se folosește pentru scris“) sau un cuvânt greșit (*parafazia*). Dacă pacienții folosesc un cuvânt incorect, dar apropiat ca sens („stilou“ pentru „creion“), tulburarea de numire este cunoscută ca *parafazie semantică;* dacă cuvântul aproximează răspunsul corect, dar este inadecvat din punct de vedere fonetic („cleion“ pentru „creion“), atunci tulburarea este cunoscută ca *parafazie fonetică*. Cerând pacientului să numească părțile corpului, forma geometrică și componente ale obiectelor (reverul hainei, vârful creionului) se poate determina o formă ușoară de anomie la pacienții care altfel pot numi obiectele comune. În cele mai multe cazuri de anomie, pacientul nu poate găsi cuvântul potrivit când îi este indicat un obiect, dar poate arăta obiectul potrivit când examinatorul pronunță numele acestuia. Această formă de anomie este denumită deficit de numire unisens. Deficitul de numire dublu-sens apare la pacienții care nu pot găsi nici numele și nici nu pot indica obiectul, acest deficit fiind întotdeauna asociat cu tulburări de înțelegere a limbajului. *Vorbirea spontană* este descrisă ca „fluentă“ dacă sunt menținute lungimea frazelor și tonalitatea potrivite, sau „nonfluentă“, dacă este poticnită, dizartrică și lungimea medie a frazei este de mai puțin de patru cuvinte. De asemenea, examinatorul trebuie să observe dacă vorbirea este parafazică sau locuțională, dacă există o lipsă relativă a substantivelor și a verbelor de acțiune, față de cuvintele funcționale (prepoziții, conjuncții) și dacă ordinea cuvintelor, timpurile, sufixele, prefixele, pluralul și posesivele sunt folosite corect. *Comprehensiunea* poate fi testată evaluând capacitatea pacientului de a urmări conversația, prin întrebări la care se poate răspunde cu „da“ sau „nu“ („Câinele poate zbura?“, „Vara ninge?“) sau cerându-i pacientului să indice obiectul potrivit („Unde este sursa de lumină din această cameră?“). Frazele care conțin propoziții secundare sau construcții în diateza pasivă („Dacă un tigru este mâncat de un leu, care animal rămâne în viață?“) ajută la evaluarea capacității de a înțelege structuri sintactice complexe. Comenzile de a închide sau deschide ochii, de a se ridica sau a se așeza sau de a se rostogoli nu trebuie utilizate în evaluarea comprehensiunii în general, deoarece aceste mișcări axiale sunt susținute de sisteme neuronale din afara rețelei limbajului și pot fi realizate corect de pacienții care altfel prezintă deficite profunde ale comprehensiunii.

Vorbirea repetată este evaluată cerând pacientului să repete cuvinte, propoziții scurte sau grupuri de cuvinte, cum sunt «Fără „dacă“, „și“ sau „dar“». Testarea vorbirii repetate cu ajutorul cuvintelor dificil de pronunțat, cum este „hipopotam“ sau „extraterestru“ oferă o evaluare mai bună a dizartriei decât a afaziei. Pacienții afazici pot avea mici greutăți în repetarea cuvintelor greu de pronunțat, dar cel mai greu le este să repete un grup de cuvinte funcționale. Este important să ne asigurăm că aceste cuvinte nu depășesc capacitatea de concentrare a pacientului. Astfel, eșecul repetării reflectă

îngustarea capacității de concentrare și nu un deficit afazic. *Cititul* trebuie evaluat pentru deficitul de a citi cu voce tare, cât și pentru comprehensiune. *Scrisul* evaluează erorile de ortografie, ordinea cuvintelor și gramatica. *Alexia* desemnează incapacitatea de a citi cu voce tare sau de a înțelege cuvinte separate sau propoziții simple; *agrafia* (sau disgrafia) este termenul ce descrie un deficit dobândit în ortografia sau gramatica limbajului scris.

Fiecare sector al rețelei limbajului participă la câteva funcții ale limbajului, dar prezintă și specializări localizate. De exemplu, aria Wernicke ocupă polul lexical-semantic al rețelei limbajului, în timp ce aria Broca ocupă polul sintactic. Acest tip de organizare permite clasificarea afaziei în sindroame clinice specifice și ajută la determinarea localizării anatomice cea mai probabilă a bolii neurologice de bază. De asemenea, are implicații în etiologie și prognostic (tabelul 52-2). Sindroamele prezentate mai jos sunt idealizări; sindroamele pure apar rar. Corespondența între deficitele individuale al funcției limbajului și localizarea leziunii nu constă într-o relație rigidă și trebuie privită în contextul modelului de rețea. Ținând seama de aceste considerații, sindroamele afazice pot fi clasificate în „centrale“, determinate de leziuni în cei doi centri ai rețelei limbajului (ariile Wernicke și Broca) și „de deconectare“, care apar prin leziuni ce întrerup conexiunile acestor centri între ei și cu celelalte componente ale rețelei.

Afazia Wernicke Comprehensiunea pentru limbajul scris și cel vorbit este alterată. Vorbirea este fluentă și menține tonalitatea potrivită, dar este intens parafazică și locuțională. Tendința la erori parafazice poate fi atât de pronunțată, încât duce la înșiruirea unor neologisme care formează baza a ceea ce este cunoscut drept „jargonafazia“. Discursul conține un mare număr de cuvinte funcționale (prepoziții, conjuncții), dar puține substantive sau verbe care indică acțiuni specifice. Astfel, mesajul este bogat, dar nu are valoare informativă. De exemplu, un bărbat de 76 de ani a fost adus la camera de urgență deoarece începuse să vorbească „ciudat“ în timp ce juca cărți. În pasajul ce urmează încearcă să descrie cum soția sa i-a aruncat din greșeală ceva important, probabil proteza dentară: „Nu mai avem nevoie ea, a spus ea. Și cu ea când aceasta era la parter erau dinții ... un ... den ... dentiș ... dentistul meu. Și s-a întâmplat să fie în geantă ... vezi? Cum s-a putut întâmpla asta? Cum s-a putut întâmpla un lucru ca ăsta ... Așa că ea zice că nu mai avem nevoie de ei ... Nu credeam că i-am folosit. Și acum dacă am orice problemă oricine vine o lună de acum, patru luni de acum sau șase luni de acum, am un nou dentist. Unde cele două ... două mici piese de dentist pe care le-am folosit ... pe care eu ... toate duse. Dacă ea aruncă totul ... vizitează câțiva prieteni de-ai ei și ea nu poate să-i arunce“.

Gesturile și pantomima nu îmbunătățesc comunicarea. Pacientul nu pare să realizeze că limbajul său este incomprehensibil și poate deveni furios sau nerăbdător când examinatorul nu poate să descifreze sensul frazelor intens parafazice. La unii pacienți acest tip de afazie poate fi însoțit de agitație severă și comportament paranoid. Un aspect al comprehensiunii, care poate fi conservat, este capacitatea de a executa comenzile legate de musculatura axială. Disociația între incapacitatea de a înțelege întrebări simple („Cum te cheamă?“) la un pacient care închide rapid ochii, se ridică sau se rostogolește când este rugat să facă aceste lucruri, este caracteristică afaziei Wernicke și ajută la diferențierea acesteia de surditate, boli psihice sau simulare. Pacienții cu afazie Wernicke nu își pot exprima gândurile în cuvinte cu sens potrivit și nu pot decodifica înțelesul cuvintelor oricărui tip de comunicare. Astfel, acest tip de afazie are atât componente de exprimare, cât și de recepție și nu trebuie desemnată drept „afazie senzorială“ sau „afazie de recepție“, doi termeni ce sunt frecvent folosiți ca sinonime pentru afazia Wernicke. În plus față de vorbirea parafazică și înțelegerea dificilă a limbajului vorbit, pacienții cu afazie Wernicke au și vorbire repetată, numire, citit și scris alterate.

Localizările leziunilor cel mai frecvent asociate cu afazia Wernicke sunt în partea posterioară a rețelei limbajului și tind să ocupe cel puțin zone din aria Wernicke. Un embol în segmentul inferior al arterei cerebrale medii, și mai ales în ramurile temporale posterioare sau angulare, este cea mai frecventă etiologie (capitolul 366). Hemoragia intracerebrală, infarctul venos, traumatismul cranian sever sau neoplasmul sunt alte cauze. Coexistența unei hemianopsii sau a unei anopsii în cadranul superior este frecventă la pacienții cu afazie Wernicke; mai poate fi întâlnită și o aplatizare nazolabială dreaptă ușoară, dar în rest examenul fizic este irelevant. Discursul parafazic, cu neologisme, al unui pacient agitat, al cărui examen neurologic este aproape normal, poate duce la suspicionarea unei boli psihice primare, cum este schizofrenia sau sindromul maniacal, dar existența altor manifestări ale afaziei dobândite și absența antecedentelor psihiatrice lămuresc, de obicei, problema. Prognosticul de recuperare este rezervat în cele mai multe cazuri; unii pacienți cu afazie Wernicke datorată hemoragiei intracerebrale sau unui traumatism cranian pot recupera pe măsură ce leziunile cauzatoare se vindecă.

Afazia Broca Discursul este lipsit de fluență, greoi, dizartric și întrerupt de multe pauze în care pacientul își caută cuvintele. Este sărac în cuvinte funcționale, dar mai bogat în substantive și verbe cu înțeles corespunzător. Ordinea anormală a cuvintelor și utilizarea incorectă a *morfemelor de legătură* (părți ale cuvântului care indică timpul, posesivul sau pluralul) duc la agramatism specific. Mesajul este telegrafic, dar conține destule informații. În pasajul următor, un bărbat cu afazie Broca, de 45 de ani, își descrie antecedentele medicale: „Înțeleg ... dotorul, dotorul m-a trimis ... Merg la spital. Dotorul ... m-a ținut de-o parte. Două, tei zile, dotorul m-a trimis acasă“.

Exprimarea verbală poate fi redusă la un mormăit sau la un singur cuvânt („da“ sau „nu“), emis cu diferite intonații, în încercarea de a exprima acordul sau dezacordul. În afară de fluență, sunt alterate și numirea și vorbirea repetată. Înțelegerea limbajului vorbit este intactă, cu excepția frazelor dificile din punct de vedere sintactic, cu structuri la diateza

Tabelul 25-2

Caracteristicile clinice ale afaziei și afecțiunilor asociate

	Comprehensiunea	Vorbirea repetată	Numirea	Fluența
Wernicke	Afectată	Afectată	Afectată	Păstrată sau accentuată
Broca	Păstrată (excepție gramatica)	Afectată	Afectată	Scăzută
Globală	Afectată	Afectată	Afectată	Scăzută
De conducere	Păstrată	Afectată	Afectată	Păstrată
Transcorticală nonfluentă (motorie)	Păstrată	Păstrată	Afectată	Afectată
Transcorticală fluentă (senzitivă)	Afectată	Păstrată	Afectată	Păstrată
De izolare	Afectată	Ecolalia	Afectată	Vorbire fără sens
Anomică	Păstrată	Păstrată	Afectată	Păstrată cu excepția pauzelor pentru găsirea cuvintelor
Surditatea verbală pură	Afectată doar pentru vorbire	Afectată	Păstrată	Păstrată
Alexia pură	Afectată doar pentru citit	Păstrată	Păstrată	Păstrată

pasivă sau propoziții secundare. De asemenea, este conservată și comprehensiunea cititului, cu excepția incapacității specifice de a citi cuvinte scurte cum sunt conjuncțille sau pronumele. Ultimele două caracteristici arată că afazia Broca nu este doar o tulburare „de exprimare“ sau „motorie“, ea putând implica și un deficit al înțelegerii cuvintelor funcționale și a sintaxei. Pacienții cu afazie Broca sunt temători, frustrați și profund deprimați. Conștientizarea stării lor este conservată, spre deosebire de afazia Wernicke. Chiar și atunci când vorbirea spontană este intens dizartrică, pacientul poate fi capabil să articuleze relativ normal cuvintele cântându-le. Această disociere a fost folosită pentru dezvoltarea unor abordări terapeutice specifice (terapia intonației melodice) pentru tratarea pacienților cu afazie Broca. Deficitele neurologice adiționale la acești pacienți sunt slăbiciunea facială dreaptă, hemipareza sau hemiplegia și apraxia bucofacială caracterizată prin incapacitatea de a îndeplini comenzi motorii ce antrenează musculatura orofaringiană și facială (de exemplu, pacientul nu poate să sufle pentru a stinge un chibrit sau să tragă lichid printr-un pai). Câmpul vizual este intact bilateral. Cauza afaziei este cel mai adesea un infarct în aria Broca (circumvoluțiunea frontală inferioară; vezi figura 25-1) și cortexul insular și cel anterior perisylvian, datorat ocluziei segmentului superior a arterei cerebrale medii (capitolul 366). Leziunile cu efecte de masă, cum sunt tumorile (primare sau metastatice), hemoragiile intracerebrale sau subdurale sau abcesele se pot prezenta ca afazie Broca. Leziunile mici, limitate la partea posterioară a ariei Broca, pot duce la un deficit al articulării cuvintelor, nonafazic și deseori reversibil. În aceste cazuri, părțile intacte ale rețelei limbajului par a fi suficiente pentru a susține funcțiile esențiale ale acestuia. Pacientul se prezintă frecvent cu deficite motorii limitate, de exemplu, slăbiciune facială izolată. În schimb, pacienții cu hemipareză sau hemiplegie au leziuni mai întinse și perspectivele de recuperare sunt mai puțin favorabile. În cazul unui accident vascular cerebral, recuperarea funcțiilor limbajului atinge un maxim în câteva luni, după care nu se mai înregistrează nici un progres.

Afazia globală Discursul este lipsit de fluență, iar înțelegerea limbajului vorbit este sever alterată. Numirea, vorbirea repetată, cititul și scrisul sunt și ele afectate. Acest sindrom reflectă lezarea combinată a ariilor Broca și Wernicke și este determinat în general de un accident vascular cerebral ce cuprinde toate ramurile arterei cerebrale medii în emisfera stângă. La început, majoritatea pacienților sunt muți sau pot pronunța doar câteva cuvinte, cum ar fi „bună“ sau „da“. Simptomele asociate sunt hemiplegia dreaptă, pierderea sensibilității în aceeași zonă și hemianopsia homonimă. Uneori, un pacient cu o leziune în aria Wernicke se va prezenta cu afazie globală care evoluează apoi spre afazie Wernicke. În acest caz, alterarea fluenței (care dă inițial impresia de afazie globală) apare printr-un mecanism analog cu cel al șocului spinal sau diaschizis, când o disfuncție a unei componente a rețelei duce la o disfuncție la distanță, reversibilă a altor componente ale rețelei.

Afazia de conducere Vorbirea este fluentă, dar parafazică; comprehensiunea limbajului vorbit este intactă; vorbirea repetată este sever alterată. Numirea și scrisul sunt și ele afectate. Cititul cu voce tare este alterat, dar înțelegerea textului scris este păstrată. Acest tip de afazie reflectă o întrerupere a conexiunilor între polii anterior și posterior ai rețelei limbajului. Ca urmare a acestei deconectări, reprezentarea neurală a cuvintelor ce se formează în aria Wernicke și regiunile adiacente nu poate fi transmisă în aria Broca pentru a fi integrată în scheme de articulare corespunzătoare. Leziunile cruță ariile Wernicke și Broca, dar afectează căile de proiecție care leagă cele două regiuni perisylviene sau zonele învecinate, cum este insula sau girusul supramarginal. Uneori, o leziune în aria Wernicke determină o afazie Wernicke tranzitorie, care se transformă rapid în afazie de conducere. Vorbirea parafazică în afazia de conducere interferă cu capacitatea de exprimare a sensului, dar acest deficit nu este nici pe departe atât de sever ca cel ce apare la pacienții cu afazia Wernicke. Semnele neurologice asociate în afazia de conducere variază în funcție de localizarea leziunilor primare.

Afazia transcorticală nonfluentă (afazia motorie transcorticală) Caracterele clinice sunt asemănătoare cu cele ale afaziei Broca, dar vorbirea repetată este intactă, iar agramatismul poate fi mai puțin pronunțat. Restul examenului neurologic poate fi normal sau poate să existe o hemipareză dreaptă. Leziunea lasă centrul rețelei neuronale intact, dar îl deconectează de ariile prefrontale ale cortexului. Localizările caracteristice ale leziunilor sunt jumătatea anterioară a zonei de întretăiere vasculară, situată între teritoriile arterei cerebrale anterioare și ale celei medii sau cortexul motor suplimentar în teritoriul arterei cerebrale anterioare.

Afazia transcorticală fluentă (afazia senzorială transcorticală) Caracterele clinice sunt asemănătoare celor din afazia Wernicke, dar vorbirea repetată este intactă. Leziunea deconectează centrul rețelei limbajului de alte arii de asociație temporoparietale. Hemianopsia poate fi unul din simptomele neurologice asociate. Afazia transcorticală fluentă poate fi asociată cu leziuni cerebrovasculare (de exemplu, infarct în partea posterioară a zonei de întretăiere vasculară) sau neoplasme ce cuprind cortexul temporoparietal, posterior de aria Wernicke.

Afazia de izolare Acest sindrom rar reprezintă o combinație a celor două afazii transcorticale. Comprehensiunea este sever alterată, iar discursul este lipsit de sens. Pacientul poate repeta fragmente ale unei conversații pe care o aude (*ecolalia*), ceea ce indică faptul că mecanismele neuronale ale vorbirii repetate sunt cruțate într-o oarecare măsură. Această stare reflectă funcționarea patologică a rețelei limbajului când aceasta este izolată de alte regiuni ale creierului. Leziunile nu sunt repartizate uniform și pot fi determinate de anoxie, intoxicație cu monoxid de carbon sau de infarctul complet al zonei de întretăiere vasculară. Ariile Broca și Wernicke sunt cruțate, dar există leziuni în cortexul temporal, parietal și frontal din jurul acestora.

Afazia anomică Acest tip de afazie poate fi considerat drept sindrom de „disfuncție minimă“ a rețelei limbajului. Articularea, comprehensiunea și vorbirea repetată sunt intacte, dar însușirea, găsirea cuvintelor și ortografia sunt alterate. Discursul este bogat în cuvinte funcționale, dar sărac în substantive și verbe care denotă acțiuni specifice. Vorbirea este fluentă, dar parafazică, locuțională și lipsită de informații. Localizarea leziunii poate fi oriunde în rețeaua limbajului din emisfera stângă, inclusiv girusurile temporale mijlociu și inferior. *Afazia anomică este cea mai frecventă tulburare a limbajului care apare după traumatismele craniene și encefalopatiile metabolice*. De asemenea, este cea mai comună afazie întâlnită în boala Alzheimer. Tulburarea limbajului în boala Alzheimer evoluează aproape întotdeauna spre afazie fluentă (de exemplu, afazia anomică, Wernicke, de conducere sau transcorticală fluentă). Debutul insidios și progresiunea implacabilă a tulburării de limbaj nonfluente (afazia Broca sau transcorticală nonfluentă) pot fi întâlnite la pacienții cu sindromul *afaziei primare progresive*, o boală degenerativă asociată cel mai frecvent cu pierderi neuronale focale nespecifice sau boala Pick.

Surditatea verbală pură Acesta nu este un adevărat sindrom afazic deoarece deficitul de limbaj este modal-specific. Cel mai frecvent, leziunile sunt fie bilaterale, fie localizate în partea stângă a girusului temporal superior. Efectul net al leziunilor de bază este întreruperea fluxului de informații din cortexul de asociație unimodal al auzului spre aria lui Wernicke. Pacienții cu acest sindrom nu au nici o dificultate în a înțelege textele scrise și se pot exprima foarte bine atât oral, cât și în scris. Acești pacienți nu sunt cu adevărat surzi și nu au greutăți în a reacționa și interpreta zgomotele din mediu, deoarece cortexul primar al auzului și centrii subcorticali

ai auzului sunt intacți. Totuși, datorită faptului că informația auzită nu poate fi transmisă în rețeaua limbajului, aceasta nu poate fi decodificată în reprezentări neuronale ale cuvintelor și pacientul reacționează ca și cum aude o limbă străină ce nu poate fi descifrată. Pacienții cu acest sindrom nu pot repeta ceea ce aud, dar nu au dificultăți în numirea obiectelor. În timp, pacienții cu surditate verbală pură învață să citească după buze și starea lor poate părea ameliorată la o examinare superficială. Simptomele neurologice adiționale pot lipsi, dar reacțiile paranoide de agitație sunt frecvente. Leziunile cerebrovasculare sunt cele mai frecvente cauze ale acestui sindrom.

Alexia pură fără agrafie Acest sindrom este echivalentul vizual al surdității verbale pure. Leziunile (de obicei o combinație între leziunile cortexului occipital stâng și ale părții posterioare a corpului calos – spleniumul) întrerup transmiterea stimulilor vizuali către rețeaua limbajului. Apare, de obicei, o hemianopsie dreaptă, dar centrul rețelei limbajului rămâne intact. Pacientul înțelege limbajul vorbit și poate vorbi la rândul său, numește obiectele din hemicâmpul vizual stâng, repetă și scrie. Totuși, pacientul se comportă ca și cum ar fi analfabet când este rugat să citească chiar și cele mai simple fraze, deoarece informația vizuală a cuvintelor citite (prezentate în hemicâmpul vizual intact) nu poate ajunge în rețeaua limbajului. După cum afirmă Greschwind, obiectele din hemicâmpul vizual stâng pot fi numite corect, deoarece activează asociații nonvizuale în emisfera dreaptă, care poate, în schimb, să acceseze rețeaua limbajului prin căile transcalosale anterior către splenium. Pacienții cu acest sindrom pot pierde și abilitatea de a numi culori, deși le pot potrivi. Această manifestare este denumită *anomia culorilor*. Cea mai frecventă cauză a alexiei pure este o leziune cerebrovasculară în zona de distribuție a arterei cerebrale posterioare sau un neoplasm infiltrant în cortexul occipital stâng, cuprinzând atât radiațiile optice cât și fibrele încrucișate ale spleniumului. Deoarece artera cerebrală posterioară irigă și componentele temporale mediale ale sistemului limbic, pacienții cu alexie pură pot manifesta și amnezie, dar aceasta este de obicei tranzitorie.

Afemia Aceasta este debutul acut al unei alterări severe a fluenței (frecvent mutism) care evoluează, în timp, spre o vorbire șoptită, răgușită. Cititul, scrisul și comprehensiunea sunt intacte, astfel încât acesta nu este un sindrom afazic adevărat. Pot fi prezente leziuni parțiale ale ariei Broca sau leziuni subcorticale care îi întrerup conexiunile cu alte zone ale creierului. Ocazional, leziunea poate fi localizată pe versantul medial al lobilor frontali și poate implica cortexul motor suplimentar al emisferei stângi.

Apraxia *Apraxia* este termenul generic care desemnează un deficit motor complex ce nu poate fi atribuit unei disfuncții piramidale, extrapiramidale, cerebeloase sau senzoriale și care nu este determinat de incapacitatea pacientului de a înțelege sensul comenzii. Forma întâlnită cel mai frecvent în clinică este *apraxia ideomotorie*. Comenzile de a îndeplini un act motor specific („tușește", „suflă un chibrit") sau de a mima folosirea unui obiect comun (pieptăn, ciocan, pai sau periuță de dinți), în absența acestuia, nu pot fi urmate. Capacitatea pacientului de a înțelege comanda este demonstrată prin prezentarea mai multor mișcări, din care pacientul o poate recunoaște pe cea corectă. Unii pacienți cu acest tip de apraxie pot emite mișcarea corectă (după ce îi este prezentată de examinator) și nu au nici o dificultate când li se înmânează obiectul real, ceea ce indică faptul că mecanismele senzoriale și motorii necesare pentru mișcare sunt intacte. Apraxia ideomotorie reprezintă deconectarea rețelei limbajului de sistemele motorii piramidale: comenzile de a executa mișcări complexe sunt înțelese, dar nu pot fi transmise către ariile motorii corespunzătoare, chiar dacă mecanismul motor implicat este intact. *Apraxia bucofacială* implică deficitele apraxice ale feței și ale gurii. *Apraxia membrelor* include deficite apraxice în mișcarea mâinilor și a picioarelor. Apraxia ideomotorie este asociată frecvent cu sindroame afazice, în special afazia Broca și cea de conducere. Prezența afaziei ideomotorii nu poate fi demonstrată la pacienții cu dificultăți de înțelegere a limbajului. După cum s-a arătat mai sus, capacitatea de a îndeplini comenzi ce implică musculatura axială („închide ochii", „ridică-te") este suplinită de diverse căi și poate fi intactă la pacienții cu apraxie și afazie severe. Pacienții cu leziuni ale corpului calos anterior pot prezenta un tip special de apraxie ideomotorie, limitată la jumătatea stângă a corpului. Din moment ce utilizarea obiectelor reale nu este tulburată, apraxia ideomotorie, prin ea însăși, nu produce nici o limitare în activitatea de zi cu zi.

Alte două tipuri de apraxie sunt apraxia ideativă și cea kinetică. *Apraxia ideativă* desemnează un deficit în executarea unei succesiuni de mișcări având o finalitate la pacienți care nu au dificultăți în realizarea separată a componentelor succesiunii. De exemplu, când este rugat să ia un stilou și să scrie, înșiruirea mișcărilor de a scoate capacul stiloului, de a pune capacul la celălalt capăt și, îndreptând vârful spre foaie, de a începe să scrie, poate fi întreruptă și pacientul încearcă să scrie cu celălalt capăt al stiloului sau fără să îndepărteze capacul acestuia. Astfel de dificultăți în a urmării succesiunea mișcărilor apar, de obicei, în stările confuze și demență, mai degrabă decât după leziuni focale asociate cu afazie. *Apraxia kinetică a membrelor* implică o lipsă de îndemânare în folosirea obiectelor, care nu poate fi atribuită disfuncțiilor senzoriale, cerebeloase, piramidale sau extrapiramidale. Această stare poate apărea după leziuni focale în cortexul premotor sau în *degenerescența ganglionară corticobazală*.

Sindromul Gertsmann Asocierea *acalculiei* (alterarea aritmeticii simple), *disgrafiei* (alterarea scrisului), *anomiei degetelor* (incapacitatea de a numi degetele separat, cum ar fi indexul sau degetul mare) și *confuziei dreapta-stânga* (incapacitatea de a spune dacă o mână, un picior sau un braț al pacientului sau al examinatorului se află pe partea stângă sau dreaptă a corpului), este cunoscută sub numele de sindrom Gertsmann. În elaborarea acestui diagnostic este important de stabilit dacă dificultățile de numire a degetelor mâinii sau confuzia dreapta-stânga nu fac parte dintr-un sindrom generalizat de anomie și dacă pacientul nu este afazic și în alte privințe. Când sindromul Gertsmann apare izolat, este de obicei asociat cu lezarea lobului parietal inferior (în special a girusului angular) în emisfera stângă.

Aprozodia Variația accentelor melodice și intonației influențează sensul și impactul limbajului vorbit. De exemplu, propozițiile „X este deștept." și „X este deștept?" conțin aceleași cuvinte și au aceeași sintaxă, dar transmit mesaje diferite datorită diferențelor în intonație și în accentul cu care sunt rostite. Acest aspect al limbajului este denumit *prozodie*. Lezarea ariilor perisylviene în emisfera dreaptă poate interfera cu prozodia vorbirii și poate duce la sindroame de aprozodie. Ross a subliniat faptul că lezarea regiunilor emisferei drepte ce corespund ariei lui Wernicke produce o alterare mai mare în decodificarea prozodiei vorbirii, în timp ce lezarea regiunilor emisferei drepte corespunzătoare ariei Broca determină o tulburare mai mare în capacitatea de a utiliza prozodia potrivit sensului în limbajul vorbit. Ultimul deficit este cel mai comun tip de aprozodie identificat în practica clinică – pacientul utilizează un limbaj corect din punct de vedere gramatical, cuvintele fiind și ele folosite corect, dar frazele sunt pronunțate monoton, ceea ce interferă cu abilitatea de a transmite un anumit mesaj sau stare emoțională. Pacienții cu acest tip de aprozodie dau impresia greșită că sunt deprimați sau indiferenți.

Afazia subcorticală Sindroamele afazice majore prezentate în tabelul 25-2 sunt clasificate în funcție de localizarea leziunilor corticale. Totuși, afectarea componentelor subcorticale ale rețelei limbajului (de exemplu, capul nucleului caudat și talamusul emisferei stângi) poate și ea duce la afazie. Sindroa-

mele ce apar sunt asocieri de deficite în diverse aspecte ale limbajului, dar rareori corespund tiparelor specifice descrise în tabelul 25-2. Afazia anomică însoțită de dizartrie sau afazie fluentă cu hemipareză reprezintă o deviere de la sindroamele majore enumerate în tabelul 25-2 și trebuie să ridice suspiciunea unei leziuni subcorticale.

REȚEAUA PARIETOFRONTALĂ PENTRU ORIENTAREA SPAȚIALĂ: NEGLIJAREA ȘI STĂRI ÎNRUDITE Câteva sindroame clinice sunt recunoscute după deficitele în această funcție. Aceste sindroame sunt: neglijarea hemispațială, sindromul Balint, simultanagnozia, apraxia de îmbrăcare și apraxia constructivă.

Neglijarea hemispațială Orientarea adaptativă la evenimente semnificative din spațiul extrapersonal este servită de o rețea neuronală întinsă ce conține trei componente corticale majore. *Cortexul cingulat* asigură accesul la reprezentarea limbic-motivațională a spațiului extrapersonal, *cortexul parietal posterior,* la reprezentarea senzorială și *câmpurile vizuale frontale* din lobul frontal, la reprezentarea motorie-exploratorie. Componentele subcorticale ale acestei rețele includ nucleii striat și pulvinar ai talamusului. Neglijarea hemispațială contralezională este rezultatul lezării oricărei componente subcorticale sau corticale a acestei rețele. *Concepția tradițională că neglijarea hemispațială reflectă întotdeauna o leziune de lob parietal este incorectă.* Corepunzător acestei organizări anatomice, tabloul clinic al neglijării prezintă trei manifestări comportamentale: evenimentele senzoriale (sau reprezentarea lor mentală) în hemispațiul neglijat au un impact mai scăzut asupra stării de conștiență, în general; actele de explorare și orientare spre hemispațiul neglijat sunt rare și pacientul se comportă ca și cum hemispațiul neglijat este devalorizat motivațional.

Organizarea neuronală a orientării spațiale arată o dominanță a emisferei drepte. Emisfera dreaptă direcționează atenția spre *întregul* spațiu extrapersonal, în timp ce emisfera stângă direcționează atenția numai către hemispațiul drept contralateral. Lezarea unilaterală a emisferei stângi nu determină neglijare contralezională, din moment ce mecanismele atenționale ipsiversive ale emisferei drepte pot compensa pierderea funcțiilor emisferei stângi de direcționare *contralaterală* a atenției. Totuși, lezarea unilaterală a emisferei drepte determină neglijare hemispațială stângă contralezională severă, deoarece emisfera stângă neafectată nu conține mecanisme atenționale ipsiversive. În consecință, neglijarea contralezională este mult mai frecventă, severă și de durată după lezarea emisferei drepte decât după lezarea celei stângi. Neglijarea severă pentru hemispațiul drept este rară, chiar și la stângacii cu leziuni în emisfera stângă.

Pacienții cu neglijare severă pot fi incapabili să se îmbrace, să se radă sau să-și îngrijească partea stângă a corpului; nu pot mânca ceea ce este așezat în partea stângă a farfuriei și nu pot citi jumătatea stângă a frazelor. Când examinatorul desenează un cerc mare [12-16 cm (5-6 in.) în diametru] și cere pacientului să plaseze numere de la 1 la 12, ca și cum cercul ar fi cadranul unui ceas, există tendința de a înghesui numerele în jumătatea dreaptă, lăsând jumătatea stângă goală. Rugat să copieze un desen simplu, pacientul nu copiază detaliile din stânga, iar când i se cere să scrie, există tendința de a lăsa o margine neobișnuit de lată în stânga.

Stimularea bilaterală simultană și *eliminarea țintelor vizuale* sunt două teste ce se pot efectua la patul bolnavului, utile în evaluarea neglijării. În primul test, examinatorul stimulează fie unilateral, fie bilateral simultan căile vizuale, auditive și tactile. După lezarea emisferei drepte, pacientul, care nu are dificultăți în detectarea stimulilor unilaterali pe oricare din părți, recepționează stimularea bilaterală ca venind numai din dreapta. Acest fenomen este numit *extincție* și este o manifestare a alterării reprezentării senzoriale din neglijarea hemispațială. În testul de detectare a țintelor, țintele (de exemplu, litera „A“) sunt amestecate cu alte reprezentări grafice (de exemplu, alte litere ale alfabetului) pe o foaie de hârtie de 21,5 x 28 cm și pacientul este rugat să le încercuiască. Incapacitatea de a detecta țintele în stânga este manifestarea deficitului explorator în neglijarea hemispațială. Hemianopsia în sine nu interferă cu realizarea acestei cerințe, din moment ce pacientul își poate roti capul și ochii spre stânga. Tendința normală în acest test este de a începe din cadranul superior stâng și de a se deplasa sistematic pe direcție orizontală și verticală. Unii pacienți au tendința de a începe din dreapta și de a continua la întâmplare. Acest fapt reprezintă o manifestare subtilă a neglijării stângi, chiar dacă pacientul reușește în cele din urmă să găsească toate țintele necesare. Unii pacienți cu neglijare pot de asemenea să nege existența hemiparezei sau a hemihipoesteziei sau chiar faptul că membrul paralizat le aparține, o manifestare denumită *anosognozie*.

Manifestările clinice ale neglijării nu sunt identice la toți pacienții. În general, leziunile care sunt localizate în jurul componentei frontale a rețelei orientării spațiale determină mai ales un sindrom de neglijare cu deficite motorii-exploratorii mai accentuate, în timp ce leziunile din jurul componentei parietale determină mai frecvent un sindrom de neglijare cu dominanța deficitelor de reprezentare senzorială. Cele mai frecvente cauze ale neglijării hemispațiale sunt leziunile cerebrovasculare sau neoplasmele în emisfera dreaptă. În funcție de localizarea leziunii, pacienții cu neglijare pot de asemenea prezenta hemipareză, hemihipoestezie și hemianopsie în stânga, dar aceste simptome nu apar constant.

Sindromul Balint, simultanagnozia, apraxia de îmbrăcare și apraxia constructivă Afectarea bilaterală a rețelei pentru orientarea spațială, în special a componentelor sale parietale, duce la o stare de dezorientare spațială severă, cunoscută ca *sindrom Balint*. Sindromul Balint implică alterări ale explorării vizuale sistematice a spațiului înconjurător (*apraxie oculomotorie*) și ale atingerii unei ținte vizuale cu mâna (*ataxie optică*). Cea de-a treia și cea mai gravă manifestare a sindromului Balint este s*imultanagnozia* care desemnează incapacitatea de a integra informația vizuală din centrul privirii cu cea din periferie. Pacienții observă detaliile ce intră în focarul privirii fără să încerce să exploreze spațiul din jur pentru informații suplimentare. Pacienții cu simultanagnozie „nu văd pădurea din cauza copacilor“. Scenele vizuale complexe nu pot fi vizualizate în întregime, ceea ce duce la o limitare severă în capacitatea de identificare a obiectelor și scenelor. De exemplu, un pacient căruia îi este arătată o lampă de masă și i se cere să numească obiectul poate observa doar baza sa circulară, denumind-o scrumieră. Unii pacienți cu simultanagnozie relatează că obiectele la care privesc dispar brusc, ceea ce reflectă, probabil, incapacitatea de a reveni cu privirea la punctul inițial al privirii după o scurtă deplasare sacadată. Mișcarea și stimulii ce distrag atenția exacerbează mult dificultățile percepției vizuale. Simultanagnozia poate apărea uneori neînsoțită de celelalte două manifestări ale sindromului Balint.

O formă modificată a testului eliminării literelor, descris mai sus, poate fi folosită în diagnosticarea la patul bolnavului a simultanagnoziei. În acest test, câteva ținte (litere „A“) sunt desenate mult mai maridecât celelalte [7,5-10 cm, față de 2,5 cm (3-4 in. față de 1 in.) în înălțime] și toate țintele sunt amestecate printre celelalte reprezentări grafice. Pacientul cu simultanagnozie prezintă o tendință contra-intuitivă, dar caracteristică, de a nu observa țintele mai mari (figura 25-2). Aceasta se întâmplă deoarece informația necesară pentru identificarea țintelor mai mari nu poate fi comprimată la un câmp mai mic al privirii, obținerea ei necesitând integrarea informației vizuale de-a lungul unui câmp vizual mai extins. De asemenea, dificultatea mai mare de a detecta țintele mai mari arată că nu scăderea acuității este responsabilă pentru alterarea funcției vizuale și că problema este mai degrabă centrală și nu periferică. Sindromul Balint este determinat de leziuni parietale dorsale bilaterale; acestea sunt de obicei

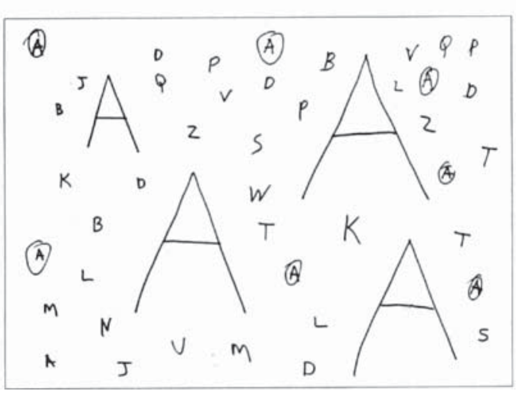


FIGURA 25-2 Această femeie de 70 de ani, cu demență degenerativă de doi ani, a fost rugată să încercuiască toate literele „A". Ea a detectat majoritatea țintelor mici, dar le-a ignorat pe cele mai mari. Aceasta este o manifestare a simultanagnoziei.

produse de infarctizarea zonei de întretăiere vasculară, situată între teritoriile arterei cerebrale medii și ale celei posterioare, de hipoglicemie, tromboza sinusului sagital sau de boli degenerative cum este boala Alzheimer. La pacienții cu sindrom Balint datorat unui accident vascular cerebral apar frecvent alterări ale câmpului vizual bilateral (de obicei anopsie în cadranul inferior).

Altă manifestare a lezării lobului parietal dorsal bilateral (sau numai pe dreapta) este *apraxia de îmbrăcare*. Pacientul cu această tulburare nu poate alinia axul capului său cu cel al hainei pe care vrea să o îmbrace și poate fi văzut făcând eforturi în timp ce ține haina de partea de jos sau își întinde brațul într-un fald al acesteia, mai degrabă decât în mânecă. Leziunile care cuprind cortexul parietal posterior în emisfera dreaptă determină și dificultăți severe în a copia desene simple. Această manifestare este denumită *apraxie constructivă*. La unii pacienți dificultățile de a desena sunt limitate la partea stângă a figurii și reprezintă o manifestare a neglijării hemispațiului; la alții există un deficit mai general în reproducerea contururilor și a reprezentărilor grafice în perspectivă tridimensională. Apraxia de îmbrăcare și cea constructivă sunt manifestări specifice în cadrul unei alterări mai generale a orientării spațiale.

REȚEAUA OCCIPITOTEMPORALĂ A RECUNOAȘTERII OBIECTELOR: PROSOPAGNOZIA ȘI AGNOZIA PENTRU OBIECTE Informația percepută legată de fizionomii și obiecte este codificată inițial în cortexul vizual primar (striat) și ariile vizuale de asociație peristriate alăturate (în amonte). În continuare, informațiile sunt transmise mai întâi ariilor vizuale occipitotemporale de asociație din aval și apoi altor arii corticale heteromodale și paralimbice. Leziunile bilaterale în girusurile fusiform și lingual din cortexul occipitotemporal întrerup acest flux și interferă capacitatea informației, percepute corect, de a activa asociațiile multimodale distributive ce duc la recunoașterea figurilor și a obiectelor. Alterările rezultate ale recunoașterii fizionomiilor și obiectelor sunt cunoscute sub numele de *prosopagnozie* și *agnozia pentru obiecte*.

Pacienții cu prosopagnozie nu pot recunoaște figurile familiare , uneori chiar reflectarea propriei imagini în oglindă. Acesta nu este un deficit de percepție, din moment ce pacienții cu prosopagnozie pot spune cu ușurință dacă două figuri sunt identice sau nu. Mai mult, pacienții prosopagnozici care nu pot recunoaște o persoană apropiată numai după fizionomie, o pot recunoaște folosind indicii auditive, dacă li se permite să-i asculte vocea. Astfel, deficitul de prosopagnozie este specific și reflectă existența unei leziuni care împiedică activarea unor scheme multimodale intacte de către stimuli vizuali relevanți. Damasio a subliniat că deficitul în prosopagnozie nu este limitat la recunoașterea fizionomiilor, ci se extinde de asemenea la recunoașterea componentelor individuale ale unui grup generic larg de obiecte. De exemplu, pacienții prosopagnozici în mod caracteristic nu au nici o dificultate în a identifica o figură ca fiind o figură sau un automobil ca fiind un automobil, dar nu pot recunoaște identitatea unei anumite figuri sau unui anumit automobil. Aceasta reflectă deficitul recunoașterii vizuale a trăsăturilor ce individualizează componentele unei clase de obiecte. Când problemele de recunoaștere se generalizează, extinzându-se la identificarea generică a obiectelor comune, manifestarea se numește agnozie vizuală pentru obiecte. Spre deosebire de pacienții prosopagnozici, cei cu agnozie pentru obiecte nu pot recunoaște o figură ca fiind o figură sau un automobil ca fiind un automobil. Este important ca agnozia pentru obiecte să fie distinsă de anomie. Pacienții cu anomie nu pot numi obiectul, dar îi pot descrie utilizarea. Dimpotrivă, pacientul cu agnozie vizuală este incapabil fie să numească un obiect prezentat vizual, fie să-i descrie utilizarea. Leziunile caracteristice din prosopagnozie și agnozia pentru obiecte sunt infarctele bilaterale în teritoriul arterei cerebrale posterioare și cuprinde girusurile lingual și fusiform. Deficitele asociate pot fi alterări ale câmpului vizual (în special anopsia în cadranul superior) sau lipsa de percepție a culorilor, de origine centrală, denumită acromatopsie. Rareori, leziunea responsabilă este unilaterală. În astfel de cazuri, prosopagnozia este asociată cu leziuni în emisfera dreaptă, iar agnozia pentru obiecte cu leziuni în emisfera stângă.

După cum s-a arătat mai sus, pacienții cu sindrom Balint prezintă de asemenea dificultăți severe în recunoașterea vizuală, bazate pe anomalii de integrare a percepțiilor vizuale. Deficitul de recunoaștere a fizionomiilor și obiectelor din sindromul Balint este cunoscut ca *agnozie vizuală aperceptivă*, în timp ce prosopagnozia și agnozia vizuală pentru obiecte, descrise în acest paragraf, sunt *agnozii asociative,* deoarece sunt determinate de incapacitatea unei percepții normale de a evoca asociații multimodale relevante.

REȚEAUA LIMBICĂ A MEMORIEI: AMNEZIILE Ariile limbice și paralimbice centrale, enumerate în tabelul 25-1, nucleii talamici anterior și medial, părțile medială și bazală ale nucleului striat și hipotalamusul constituie împreună o rețea întinsă cunoscută ca *sistemul limbic*. Afiliațiile comportamentale ale acestei rețele sunt coordonarea emoției, a motivației, a tonusului vegetativ și a funcțiilor endocrine. O zonă suplimentară de specializare a rețelei limbice, cu cea mai mare importanță clinică, este cea a memoriei declarative (conștiente) pentru evenimente și experiență. Lezarea componentelor rețelei limbice poate determina tulburări globale și severe ale memoriei de lungă durată. Acest tip de alterare a memoriei este denumit stare amnezică. În absența deficitelor de motivație, atenție, limbaj și funcție vizuospațială, diagnosticul clinic al unei stări amnezice globale și persistente implică existența unei alterări primare în miezul mecanismului memoriei de lungă durată și este întotdeauna asociat cu leziuni bilaterale în rețeaua limbică.

Tulburarea memoriei în starea amnezică este multimodală și include componente retrograde și anterograde. *Amnezia retrogradă* desemnează incapacitatea de a evoca evenimente ce au avut loc înainte de instalarea stării amnezice. Evenimentele relativ recente sunt mai vulnerabile în amnezia retrogradă decât cele mai îndepărtate. Acest fenomen este denumit gradientul lui Ribot și explică de ce pacientul cu amnezie retrogradă severă uită rareori evenimentele din copilărie. Un pacient care vine la camera de urgență plângându-se că nu-și poate aminti cum se numește, dar poate evoca evenimente întâmplate în acea zi, este aproape sigur că nu suferă de o cauză neurologică a tulburării de memorie. Cel de-al doilea și cel mai important component al stării amnezice este *amnezia anterogradă,* care constă în incapacitatea de a depozita, reține și evoca informații recente. Pacienții cu stări amnezice sunt vigilenți și motivați, dar nu-și pot aminti ce au mâncat cu câteva minute în urmă sau detalii ale unui eveniment important trăit cu câteva ore în urmă. De asemenea, în stările acute poate apărea tendința de a umple golurile memoriei cu informații incorecte, fabricate și deseori neverosimile. Acest fenomen

este denumit *confabulație*. Pacienții cu sindrom amnezic uită că uită și tind să nege existența unei probleme a memoriei când sunt întrebați.

Pacientul amnezic este aproape întotdeauna dezorientat, în special în timp. Orientarea temporală corectă și evocarea corectă a informațiilor noi exclud o stare amnezică majoră. Memoria poate fi testată cu o listă de patru sau cinci cuvinte, citită cu voce tare de examinator de cinci ori sau până când pacientul poate repeta imediat întreaga listă fără pauze. În următoarea etapă a testării pacientului îi este permis să se concentreze asupra cuvintelor fără să fie distras și să le repete în gând timp de 1 minut înainte de a i se cere să le rememoreze. Îndeplinirea exactă a acestei cerințe indică faptul că pacientul este motivat și suficient de atent pentru a reține cuvintele cel puțin 1 minut. Ultima fază a testării implică o reținere pe o perioadă de 5-10 minute, timp în care pacientul îndeplinește alte sarcini. Evocarea corectă la sfârșitul acestui interval de timp necesită codificare, retenție și recuperare. Pacienții amnezici nu reușesc să treacă această ultimă etapă a testului și pot chiar uita că le-a fost dată o listă de cuvinte pe care să le memoreze. Recunoașterea exactă a cuvintelor prin încercări multiple la un pacient care nu le poate evoca indică o tulburare de memorie mai puțin severă, care afectează în special etapa de recuperare a memoriei.

Multe boli neurologice pot determina o stare amnezică. Acestea includ tumorile (ale aripii sfenoidale, corpului calos posterior, talamusului sau ale lobului temporal medial), infarcte (în teritoriile arterei cerebrale anterioare sau posterioare), traumatismul cranian, encefalita cu herpes simplex, encefalopatia Wernicke-Korsakoff, encefalita limbică paraneoplazică și demența degenerativă, cum este boala Alzheimer sau Pick. Un numitor comun al acestor boli este acela că afectează bilateral una sau mai multe componente ale rețelei limbice. Ocazional, leziunile unilaterale localizate în stânga pot determina o stare amnezică, dar tulburarea de memorie tinde să fie tranzitorie. În funcție de natura și întinderea bolii neurologice de bază, pacientul mai poate prezenta și alterări ale câmpului vizual, limitări ale mișcărilor ochilor sau simptome cerebeloase. La mulți pacienți nu există manifestări neurologice asociate, ocazional fiind necesar diagnosticul diferențial cu bolile psihiatrice. În acest caz, amnezia poate rămâne nedetectată și duce la abordarea incorectă a pacienților cu traumatism cranian sau encefalită cu herpes simplex.

Amnezia globală tranzitorie este un sindrom caracteristic, întâlnit de obicei la vârsta a doua. Pacienții devin brusc dezorientați și întreabă repetat cine sunt, unde sunt, ce fac. Sindromul este caracterizat prin amnezie anterogradă (incapacitatea de a reține informații noi) și o amnezie retrogradă pentru evenimente relativ recente ce au avut loc înainte de debut. Sindromul se ameliorează de obicei în 24-48 ore și este urmat de rememorarea perioadei afectate de amnezia retrogradă, deși persistă o pierdere a memoriei pentru evenimentele ce au avut loc în timpul atacului. Recurențele apar la aproximativ 20% din pacienți. Au fost postulate drept cauze ale amneziei globale tranzitorii migrenele, convulsiile de origine temporală și atacurile ischemice tranzitorii în teritoriul arterei cerebrale posterioare (artera lui Pecheron; vezi capitolul 366).

Deși rețeaua limbică este localizarea leziunii ce determină stările amnezice, este aproape sigur că nu aici se depozitează amintirile. Acestea sunt stocate într-o formă larg dispersată în cortexul de asociație. Rolul atribuit rețelei limbice este de a lega aceste fragmente dispersate în evenimente și experiențe coerente care să poată fi evocate conștient. Lezarea sistemului limbic nu distruge în mod necesar amintirile, dar interferă cu rememorarea lor conștientă (declarativă) într-o formă coerentă. Fragmentele individuale de informație rămân conservate în ciuda leziunilor limbice și pot susține ceea ce se numește *memorie latentă (implicită)*. De exemplu, pacienții amnezici pot dobândi noi competențe motorii sau de percepție, chiar dacă nu sunt conștienți de experiențele care le-au permis achiziționarea acestor competențe.

REȚEAUA PREFRONTALĂ A ATENȚIEI ȘI COMPORTAMENTULUI Aproximativ o treime din cortexul creierului uman este localizat în lobii frontali. Lobii frontali pot fi subâmpărțiți în componentele motorie-premotorie, prefrontală dorsolaterală, prefrontală medială și orbitofrontală. Termenii *sindromul lobului frontal* și *cortex prefrontal* se referă numai la ultimele trei din cele patru componente. Acestea sunt părțile cortexului cerebral care prezintă cea mai mare expansiune filogenetică la primate și în special la om. Ariile prefrontală dorsolaterală, prefrontală medială și orbitofrontală și structurile subcorticale cu care acestea sunt conectate (de exemplu, capul nucleului caudat și nucleul talamic dorsomedial) formează împreună o rețea prefrontală întinsă ce coordonează aspecte extrem de complexe ale funcției cognitive și ale comportamentului uman.

Cortexul orbitofrontal reprezintă un loc de convergență a semnalelor din cortexurile de asociație, paralimbic și limbic și constituie o zonă de intersectare a rețelelor prefrontală și limbică. Corespunzător acestei organizări anatomice, rețeaua prefrontală joacă un rol important în comportament, care necesită o integrare a gândurilor cu emoțiile și motivația. Nu există o formulare simplă care să cuprindă diversele afiliații funcționale ale rețelei prefrontale. Integritatea sa pare a fi importantă pentru conștientizarea simultană (on-line) a contextului, opțiunilor, consecințelor, relevanței și perspectivelor astfel încât să permită formularea acțiunilor, deciziilor și implicațiilor adaptative. Lezarea acestei părți a creierului alterează flexibilitatea mentală, judecata, capacitatea de anticipație și de a înhiba răspunsurile incorecte. Comportamentele alterate prin lezarea cortexului prefrontal sunt numite frecvent și „funcții executive".

Chiar și cele mai mari leziuni prefrontale bilaterale pot lăsa intacte toate funcțiile senzoriale, motorii și cognitive de bază, determinând în același timp alterări izolate, dar dramatice, ale personalității și comportamentului. Tulburările asociate pot apărea numai în situațiile vieții reale, când comportamentul este sub control extern minim și pot să nu fie aparente în mediul structurat al cabinetului medical. De aceea, medicul trebuie să fie pregătit pentru a diagnostica o boală a lobului frontal bazându-se numai pe informații anamnestice, chiar dacă în cabinet examenul stării mentale este normal. Cele mai frecvente manifestări clinice ale alterării rețelei prefrontale iau forma a două sindroame relativ distincte. În *sindromul abulic frontal,* pacientul manifestă o pierdere a inițiativei, creativității și a curiozității și afișează o totală apatie și pasivitate emoțională. În *sindromul de dezinhibiție frontal*, pacientul devine dezinhibat social și prezintă o alterare severă a judecății, discernământului și a prevederii. Contrastul între funcțiile intelectuale normale și lipsa totală a unui bun-simț, chiar rudimentar, este șocant. În ciuda păstrării tuturor funcțiilor esențiale ale memoriei, pacientul nu poate învăța din experiență și continuă să aibe o conduită inadecvată, fără să pară a simți durere emoțională, vină sau regret când acest fel de a se comporta are consecințe dezastruoase în mod repetat. Testarea judecății, întrebând pacientul ce ar face dacă ar descoperi izbucnirea focului într-un teatru sau ce ar face dacă ar găsi un plic închis și adresat pe stradă, nu este foarte informativă deoarece pacientul poate răspunde corect la aceste întrebări și totuși să acționeze greșit într-o situație mai complexă a vieții reale.

Sindromul abulic pare a fi asociat cu lezarea cortexului prefrontal dorsolateral, iar cel de dezinhibiție, cu lezarea cortexului prefrontal medial sau orbitofrontal. Aceste sindroame apar aproape exclusiv prin afectarea bilaterală, cel mai frecvent în cazul unui traumatism cranian, accident vascular cerebral, unei rupturi de anevrism, hidrocefalii sau tumori (inclusiv metastazele, glioblastomul și meningioamele șanțului olfactiv sau ale coasei). Leziunile unilaterale limitate la cortexul

prefrontal pot rămâne asimptomatice până ce procesul patologic se extinde și în cealaltă parte. Apariția urgentă a reflexelor primitive de dezvoltare, cum sunt reflexele de apucare, de prindere și de supt, sunt de asemenea semne de boală a lobului frontal. Totuși, aceste reflexe sunt întâlnite în special la pacienții cu leziuni structurale întinse, care se extind în componentele premotorii ale lobilor frontali sau apar în contextul encefalopatiilor metabolice. Marea majoritate a pacienților cu leziuni prefrontale și sindroame comportamentale de lob frontal nu prezintă aceste reflexe. Astfel, absența reflexelor de supt, de prindere și apucare nu exclude o leziune de lob frontal.

Afectarea rețelei prefrontale afectează raționamentul, gândirea abstractă și capacitatea de a formula ipoteze și duce la o funcționare mentală legată de stimuli, concretă și impulsivă. De asemenea, lezarea acestei părți a creierului alterează o varietate de funcții legate de atenție, inclusiv capacitatea de concentrare, fluența verbală, înhibarea răspunsurilor imediate, dar necorespunzătoare și flexibilitatea mentală. Capacitatea de a număra (care normal este de șapte cifre înainte și cinci înapoi) este scăzută; enumerarea lunilor anului în ordine inversă (care normal durează mai puțin de 15 secunde) este încetinită, iar numărul de cuvinte care încep cu „a“, „f“ sau „s“ ce pot fi găsite în 1 minut (normal, 12 sau mai multe pentru o literă) este diminuat chiar la pacienții nonafazici. În mod caracteristic, apare o scădere progresivă a performanței pe măsură ce testul înaintează; de exemplu, pacientul rugat să numere în sens invers de la 20 răspunde „20, 19, 18, ... 17, ... 16“ etc. și poate să nu reușească să termine numărătoarea. În cadrul testului „acționează-stai“ (în care pacientul trebuie să ridice un deget când aude o bătaie și să rămână liniștit când aude două bătăi), pacientul este în mod caracteristic incapabil de a rămâne liniștit ca răspuns la stimulul ce indică „stai“; flexibilitatea mentală (testată prin abilitatea de a trece de la un criteriu la altul în sortarea unor obiecte) este scăzută; distractibilitatea prin stimuli irelevanți este crescută și există o tendință pronunțată de a persevera. Sunt alterate și evaluarea internă eficientă a informațiilor dobândite, capacitatea de concentrare asupra unui gând și abilitatea de a-și deplasa atenția în mod flexibil de la un gând sau stimul la altul.

Aceste deficite ale atenției duc la apariția tulburărilor „memoriei de lucru“. Capacitatea memoriei de lucru desemnează cantitatea de informații ce pot fi ținute *on-line* (*active*) în orice moment dat. Tulburarea memoriei de lucru interferă abilitatea de a menține un flux coerent al gândurilor și determină confuzie, mai ales în situații speciale care necesită evaluarea simultană a mai multor variabile. Deficitul atenției alterează înregistrarea și recuperarea informațiilor noi și determină deficite secundare de memorie. Aceste dificultăți de memorizare pot fi diferențiate de cele din stările amnezice prin demonstrarea faptului că se ameliorează atunci când atenția necesară pentru îndeplinirea unui test scade. Memoria de lucru (numită și memorie de scurtă durată) este o funcție a atenției bazată pe menținerea activă, temporară, a informației. Este strâns legată de integritatea rețelei prefrontale și a sistemului reticulat activator ascendent. Memoria de lungă durată, pe de altă parte, depinde de stocarea stabilă (inactivă) a informației și este asociată cu integritatea rețelei limbice. Distincția între mecanismele neuronale de bază este ilustrată de observația că pacienții grav amnezici, care nu-și pot aminti evenimente ce s-au petrecut cu câteva minute înainte, pot avea o capacitate a memoriei de lucru intactă, dacă nu chiar superioară, după cum arată testarea capacității de numărare. Memoria de lucru este strâns legată de integritatea cortexului prefrontal dorsolateral, în timp ce funcțiile atenției, cum este capacitatea de a înhiba răspunsurile necorespunzătoare (evaluată de testul „acționează-stai“), depind în primul rând de integritatea cortexului prefrontal medial sau orbitofrontal.

Abordarea rețelei postulează că același domeniu cognitiv poate fi afectat prin lezarea unor părți diferite ale creierului, atâta timp cât acestea aparțin aceleiași rețele neuronale. În consecință, leziunile nucleului caudat sau ale nucleului talamic dorsomedial (structuri ce sunt considerate componente subcorticale ale rețelei prefrontale) determină de asemenea tabloul clinic al sindromului lobului frontal. Acesta este unul din motivele pentru care modificările stării mentale asociate bolilor degenerative ale ganglionului bazal, cum este boala Parkinson sau Huntington, pot lua forma sindromului lobului frontal. Datorită conexiunilor larg răspândite cu alte regiuni ale cortexului de asociație, un rol esențial al rețelei prefrontale este de a funcționa ca integrator sau coordonator al altor rețele. Leziunile multifocale bilaterale ale emisferelor cerebrale, nici una din ele nefiind suficient de mare pentru a determina deficite cognitive specifice, ca afazia sau neglijarea, pot împreună să interfereze cu funcția integrativă și de conectare a cortexului prefrontal. Acesta este un motiv pentru care sindromul de lob frontal este cel mai frecvent profil comportamental asociat cu o varietate de afecțiuni multifocale bilaterale ale creierului, cum sunt encefalopatia metabolică, scleroza multiplă, deficitul de vitamina B_{12} și altele. De fapt, marea majoritate a pacienților cu diagnosticul clinic de sindrom de lob frontal tind să prezinte leziuni care nu implică cortexul prefrontal, ci componentele subcorticale ale rețelei prefrontale sau conexiunile sale cu alte părți ale creierului. Pentru a evita situația paradoxală de a diagnostica un „sindrom de lob frontal“ la un pacient ce nu are nici un simptom de boală a cortexului frontal, se recomandă folosirea termenului diagnostic de *sindrom de rețea prefrontală*, subînțelegându-se faptul că leziunea cauzatoare pot fi localizate oriunde în această rețea întinsă.

Pacienții cu boală de lob frontal ridică unele probleme de diagnostic diferențial: abulia și placiditatea pot fi interpretate greșit drept depresie, iar dezinhibiția drept manie sau prefăcătorie. Intervențiile curative pot fi întârziate în timp ce o tumoră ce poate fi tratată se extinde. O abordare în cunoștință de cauză a bolii de lob frontal și a manifestărilor sale comportamentale ajută la evitarea unor asemenea erori.

ÎNGRIJIREA PACIENȚILOR CU DEFICITE ALE FUNCȚIILOR CORTICALE ÎNALTE Unele din tulburările descrise în acest capitol sunt atât de complexe, încât nu numai pacientul și familia, dar și medicul nu pot face față. Este importantă stabilirea unei evaluări clinice sistematice pentru a caracteriza natura deficitului și a-l explica în mod clar pacientului și familiei. Aceste explicații pot să amelioreze cel puțin unele dintre anxietăți, să îndepărteze impresia greșită că acest deficit (de exemplu, dezinhibiția socială sau incapacitatea de a recunoaște membrii ai familiei) este motivat psihologic și să ofere sugestii practice pentru viața de zi cu zi. Pacienții cu simultanagnozie, de exemplu, trebuie sfătuiți să se deplaseze înapoi când nu pot găsi un obiect, astfel încât o suprafață de căutare mai mare să intre în câmpul privirii lor. Medicii tind să dea prea mare importanță semnelor pe care reușesc să le obțină prin examenul clinic. Totuși, la unii pacienți, anamneza poate fi mai importantă și poate intra în conflict cu examinarea făcută la patul bolnavului. De exemplu, pacienții cu boală de lob frontal pot fi extrem de iritabili și abuzivi față de soție/soț și în același timp să aibă o purtare ireproșabilă în timpul vizitei la medic.

Depresia reactivă este frecventă la pacienții cu disfuncții corticale înalte și trebuie tratată. Acești pacienți pot fi sensibili la dozele uzuale de antidepresive sau anxiolitice și necesită o titrare atentă a dozelor. Leziunile cerebrale pot determina o disociere între statusul emoțional și exprimarea acestuia, astfel încât un pacient care pare a fi vesel la un examen superficial, poate suferi de o depresie de bază ce trebuie tratată. În multe cazuri, agitația poate fi controlată prin vorbe liniștitoare. În altele, tratamentul cu benzodiazepine sau antidepresive sedative poate deveni necesar. Utilizarea neurolepticelor pentru controlul agitației trebuie rezervată numai cazurilor refractare,

deoarece efectele secundare extrapiramidale sunt frecvente la pacienții cu leziuni cerebrale coexistente.

Evaluarea funcțiilor corticale înalte poate fi sistematică, ca și restul examenului neurologic, dar necesită timp și cunoașterea testelor specializate. Consultarea unui neuropsiholog experimentat poate ajuta în formularea diagnosticului și a tratamentului. Accesibilitatea tomografiei computerizate, a rezonanței magnetice nucleare, a tomografiei cu emisie de pozitroni și a tomografiei computerizate cu emisie singulară de fotoni nu exclude necesitatea unei evaluări clinice atente, din moment ce rezultatele și implicațiile complexe ale acestor proceduri diagnostice pot fi complet interpretate numai în lumina rezultatelor examenului clinic complet.

Ameliorarea spontană a deficitelor cognitive datorate unor leziuni neurologice acute este frecventă. Ameliorarea este rapidă în primele săptămâni, dar poate continua până la 2 ani, în special la tinerii cu leziuni cerebrale unice. Mecanismele acestei recuperări nu sunt complet înțelese. Unele din deficitele inițiale par a fi determinate de disfuncții la distanță (diaschizis) în părți ale creierului care sunt interconectate cu sediul primar al leziunii. Ameliorarea la acești pacienți poate reflecta, cel puțin în parte, o normalizare a acestei disfuncții la distanță. Alte mecanisme pot implica reorganizarea funcțională în neuronii ce au supraviețuit în jurul leziunii sau utilizarea compensatorie a unor structuri analoge, de exemplu girusul temporal superior drept în recuperarea afaziei Wernicke. Procedurile de reabilitare cognitivă au fost utilizate în tratamentul deficitelor corticale superioare. Există puține studii controlate, dar unele demonstrează un beneficiu al reabilitării în recuperarea neglijării hemispațiale și a afaziei. În unele cazuri, recuperarea deficitelor cognitive reflectă dezvoltarea mecanismelor compensatorii. În altele, recuperarea implică reorganizarea rețelelor neuronale relevante. Unele tipuri de deficite pot fi mai ușor de recuperat decât altele. De exemplu, pacienții cu afazie nonfluentă beneficiază mai mult de terapia logopedică decât pacienții cu afazie fluentă și deficite de comprehensiune. În general, leziunile care duc la negarea bolii (de exemplu, anosognozia) sunt asociate cu deficite cognitive mult mai rezistente la reabilitare. Recuperarea disfuncțiilor corticale superioare este rareori completă. Este necesară evaluarea neuropsihologică periodică pentru a cuantifica evoluția ameliorării, pentru a face recomandări specifice de reabilitare cognitivă, modificări în mediul familial și pentru a stabili momentul reîntoarcerii la școală sau muncă.

BIBLIOGRAFIE

Benson F: Aphasia and related disorders: A clinical approach, in *Principles of Behavioral Neurology*, M-M Mesulam (ed). Philadelphia, Davis, 1985, pp 193-238

Daffner KR et al: Dissociated neglect behavior following sequential strokes in the right hemisphere. Ann Neurol 28:97, 1990

Damasio AR: Disorders of complex visual processing: Agnosias, achromatopsia, Balint's syndrome, and related difficulties of orientation and construction, in *Principles of Behavioral Neurology*, M-M Mesulam (ed). Philadelphia, Davis, 1985, pp 259-288.

Damasio AR: Aphasia. N Engl J Med 326:531, 1992

Deuel RK, Collins RC: Recovery from unilateral neglect. Exp Neurol 81:733, 1983

Geschwind N: Disconnection syndromes in animals and man. Brain 88:237, 1965

Gitelman DR et al: Functional imaging of human right hemispheric activation for exploratory movements. Ann Neurol 39:174, 1996

Grensham GE et al: *Post-Stroke Rehabilitation*. In: U. S. Department of Health and Human Services Agency for Health Care Policy and Research, Publication No. 95-0662. Rockville, Maryland 1995

Heilman KM et al: Neglect and related disorders, in *Clinical Neuropsychology*, KM Heilman, E Valenstein (eds). New York, Oxford University Press, 1985, pp 279-336

Mesulam M-M: Patterns in behavioral neuroanatomy: Association areas, the limbic system, and hemispheric specialization, in *Principles of Behavioral Neurology*, M-M Mesulam (ed). Philadelphia, Davis, 1985, pp 1-70

Mesulam M-M: Frontal cortex and behavior. Ann Neurol 19:320, 1986

Mesulam M-M: Primary progressive aphasia–differentiation from Alzheimer's disease [editorial]. Ann Neurol 22:533, 1987

Mesulam M-M: Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. Ann Neurol 28:597, 1990

Mesulam M-M: Higher visual functions of the cerebral cortex and their disruption in clinical practice, in *Principles and Practice of Ophthalmology*, DM Albert, FA Jakobiec (eds). Philadelphia, Saunders, 1994, pp 2640-2653

Mohr JR et al: Broca's aphasia: Pathologic and clinical. Neurology 28:311, 1978

Naeser MA, Helm-Estabrooks N: CT scan lesion localization and response to melodic intonation therapy with nonfluent aphasia cases. Cortex 21:203, 1985

Price BH et al: Neuropsychological patterns and language deficits in 20 consecutive cases of autopsy-confirmed Alzheimer's disease. Arch Neurol 50:931, 1993

Ross ED: Nonverbal aspects of language. Neurol Clin 11:9, 1993

Seeck M et al: Selectively distributed processing of visual object recognition in the temporal and frontal lobes of the human brain. Ann Neurol 37:538, 1995

Signoret J-L: Memory and amnesias, in *Principles of Behavioral Neurology*, M-M Mesulam (ed). Philadelphia, Davis, 1985, pp 169-192

Turner RS et al: Clinical, neuroimaging, and pathologic features of progressive nonfluent aphasia. Ann Neurol 39:166, 1996

Weiller C et al: Recovery from Wernicke's aphasia: A positron emission tomographic study. *Ann Neurol* 37:723, 1995

Weintraub S, Mesulam M-M: The examination of mental state, in *Principles of Behavioral Neurology*, M-M Mesulam (ed). Philadelphia, Davis, 1985, pp 71-123

26

Thomas D. Bird

PIERDEREA MEMORIEI ȘI DEMENȚA

DEFINIȚIE Demența este o problemă serioasă și frecventă, care afectează mai mult de 4 milioane de americani și costă societatea mai mult de 50 de miliarde de dolari anual. Zece procente din persoanele de peste 70 de ani și 20-40% din cele peste 85 de ani prezintă pierderi de memorie identificabile clinic. Demența este un sindrom cu multe cauze. O definiție simplă a demenței este următoarea – o deteriorare a capacității cognitive care tulbură realizarea activităților zilnice, anterior îndeplinite cu succes. Memoria este cea mai comună și mai importantă capacitate cognitivă pierdută. Alte facultăți mentale pot fi de asemenea afectate, cum ar fi atenția, judecata, comprehensiunea, orientarea, capacitatea de învățare, de a calcula sau de a rezolva probleme, dispoziția și comportamentul. Sunt frecvente și agitația sau retragerea în sine, halucinațiile, delirul, insomnia și pierderea inhibiției. Persoanele cu retard mental și psihoză pot deveni demente dacă apare un declin în funcțiile intelectuale. Multe din formele comune ale demenței sunt progresive, dar unele sunt statice și invariabile. Demența este o boală cronică, în timp ce delirul este o stare confuzională acută, asociată cu o modificare la nivelul conștienței (ce variază de la letargie până la agitație).

Memoria este o funcție complexă a creierului care a fascinat filozofia și oamenii de știință timp de secole. Memoria este privită astăzi ca un proces mental care utilizează câteva unități de depozitare de diferite capacități și durate (tabelul 26-1). Memoria senzorială durează aproximativ 250 ms în calea vizuală (memorie figurativă) și 1-2 s în calea auditivă (memorie în ecou). Memoria imediată (de scurtă durată sau primară) are o durată de aproximativ jumătate de minut și o capacitate limitată la aproximativ 5-10 itemi. Memoria imediată este extrem de vulnerabilă la distragere, necesitând atenție și vigilență pentru a reține. Este frecvent testată la patul bolnavului cerându-i

să rememoreze câteva cifre, în ordine crescândă apoi descrescândă. Memoria recentă sau secundară a fost denumită atât „de scurtă durată“, cât și „de lungă durată“. Are o durată de minute până la săptămâni și prezintă o capacitate de depozitare mai mare decât memoria imediată. Prin intrarea unei unități de memorie, informația suferă un proces de consolidare de durată variabilă. Memoria secundară este testată de obicei în clinică cerând pacientului să rememoreze trei cuvinte după 3-5 minute. Memoria la distanță, sau de lungă durată, stochează informații pe o perioadă de săptămâni până la sfârșitul vieții și conține cea mai mare parte a cunoștințelor și experiențelor personale. Unele informații par a fi stocate corect pentru un timp nedefinit, în timp ce altele se estompează sau sunt distorsionate. Funcțiile memoriei sunt: înregistrarea (codificarea sau achiziția), reținerea (stocarea sau consolidarea), stabilirea și recuperarea (decodificarea sau rememorarea). Înregistrarea și rememorarea sunt procese conștiente. Experiențele pe animale au demonstrat că memoria de lungă durată necesită sinteza unor proteine noi, iar procesul de stabilizare implică, probabil, modificări fizice în sinapsele neuronale.

Câteva clasificări suplimentare ale memoriei sunt folosite uneori în psihologie, în special ca referire la conținutul sau utilitatea informațiilor memorate. Memoria de relație se referă la un sistem de arhivare care conține informații recente și mai vechi, obținute din experiențe anterioare. Memoria de lucru se referă la un proces activ care este reînnoit continuu prin experiența curentă. Memoria episodică conține informații despre evenimente ce au avut loc în momente și locuri specifice. Memoria semantică conține fapte, asociații, principii și date invariabile (de exemplu, capitalele statelor și numărul zilelor într-o săptămână). Memoria declarativă (explicită) se referă la date în legătură cu lumea și cu evenimentele personale din trecut, care trebuie recuperate conștient pentru a putea fi evocate. Memoria procedurală (implicită), în schimb, este implicată în învățarea și reținerea unei deprinderi sau proceduri, cum este mersul pe bicicletă, îmbrăcatul sau șofatul. Deprinderile stocate în memoria procedurală devin automatisme și nu necesită o recuperare conștientă.

În final, termenul de *funcție executivă* se referă la activitățile mentale implicate în comportamentele de planificare, inițiere și adaptare. Este considerată funcția centrală organizatorică a creierului care determină activitatea sistematică, efectuată cu un scop. Funcțiile executive sunt active în situații neobișnuite, în care comportamentul automat sau reflex nu este adecvat. Se presupune că substraturile anatomice și fiziologice ale funcției executive se află în lobii frontali (vezi capitolul 25). Deficitele funcției executive apar frecvent la pacienții cu demență.

ANATOMIE FUNCȚIONALĂ ȘI PATOGENEZĂ Demența apare prin tulburarea circuitelor neuronale cerebrale și este rezultatul combinației între numărul total de neuroni afectați și localizarea specifică a acestora (capitolul 25). Baza anatomică a memoriei a fost clarificată inițial prin studierea sindromului Korsakoff al deficienței de tiamină/alcool și a consecințelor intervențiilor chirurgicale asupra lobului temporal, realizate pentru tratarea epilepsiei. Leziunile din sindromul Korsakoff, situate în corpii mamilari, nucleii talamici dorsomediali și hipotalamus, au demonstrat importanța acestor zone în învățare, evocare și recunoaștere. Intervențiile chirurgicale unilaterale asupra lobului temporal, în epilepsie, produc o amnezie ușoară până la moderată atât pentru informațiile verbale, cât și pentru cele nonverbale. Excizia bilaterală a lobului temporal medial, ce cuprinde formațiunea hipocampică, girusul parahipocampic și o parte a amigdalei, produce o tulburare anterogradă severă a învățării, adică o incapacitatea de a stoca informații noi, însoțită frecvent de o conservare a capacității de a le rememora pe cele vechi. Componentele sistemului de memorare al lobului temporal medial sunt hipocampul și cortexul învecinat, inclusiv regiunile entorinale, peririnale și parahipocampice (figura 26-1). Acest sistem include un circuit neuronal circular din cortexul entorinal în girusul dentat, neuronii CA3 și CA1 ai hipocampului spre subiculum și înapoi în cortexul entorinal; acest circuit este sever alterat în boala Alzheimer (BA). Acest sistem este rapid, cu o capacitate limitată și realizează o funcție esențială în momentul învățării și organizării memoriei declarative. Rolul său continuă după învățare, pe lunga perioadă de reorganizare și consolidare prin care memoria stocată în neocortex devine în cele din urmă independentă de sistemul de memorie al lobului temporal medial. Acest proces, prin care sarcina stocării memoriei de lungă durată (permanentă) este preluată gradat de neocortex, lasă întodeauna sistemul lobului temporal medial disponibil pentru achiziționarea de noi informații. Studiile imagistice ale creierului funcțional, realizate recent, au arătat că memorarea și învățarea implică multe din regiunile cortexului care procesează informația senzorială și controlează stimulii motori. Formele învățării perceptuale și motorii care pot apărea fără rememorări conștiente sunt mediate în parte prin contracția și expansiunea reprezentărilor în cortexul motor și senzorial. De exemplu, un studiu a demonstrat că reprezentarea corticală a degetelor mâinii stângi ale unor interpreți de instrumente cu corzi este mai mare decât în grupul control, ceea ce sugerează că reprezentările diferitelor părți ale corpului în cortexul somatosenzorial primar uman depind de utilizarea acestora și de modificările ce au loc pentru a corespunde nevoilor curente și experienței individului. Există regiuni corticale discrete în care informația legată de obiect (cum sunt cuvintele ce desemnează culorile, animalele, uneltele sau acțiunea) este organizată ca un sistem distributiv în care însușirile unui obiect sunt situate în apropierea regiunilor corticale ce mediază percepția acelor însușiri (capitolul 25). Astfel, zonele corticale

Tabelul 26-1

Clasificarea memoriei

Tipul memoriei	Durată	Test/Exemplu	Localizarea cerebrală probabilă
Senzorială			
Vizuală (iconic)	< 1 s	După imagine	Cortexul vizual
Auditivă (echoic)	1-2 s	Tuse/lătrat de câine	Cortexul auditiv
Imediată (primară/de lucru)	30 s	Testul cifrelor	Cortexul perisylvian, lobul frontal
Recentă (secundară/de referință)	Min-săptămâni/luni	Rememorarea a 3 cuvinte după 3-5 min.	Hipocamp, tractul mamilotalamic, talamusul dorsomedial
Declarativă (explicită)			
Episodică		Își reamintește excursia de săptămâna trecută	
Semantică		Își reamintește numele lunilor	
Procedurală (implicită)		Mers pe bicicletă Îmbrăcat	Amigdale, cerebelul, cortexul de asociație, lobul frontal, ?altele
De lungă durată (de referință)	Luni, ani	Își amintește absolvirea liceului	Cortexul de asociație, ? altele

SURSA: Modificat după Erickson

active în timpul identificării obiectului sunt dependente, în parte, de proprietățile intrinseci ale obiectului. Memoria procedurală (implicită) pare să implice centrii din afara hipocampului, cum sunt amigdala, cerebelul și cortexul senzorial.

Din punct de vedere biochimic, sistemul colinergic joacă un rol important în memorare. Agenții anticolinergici, precum atropina și scopolamina, interferă cu funcțiile memoriei. Este cunoscut faptul că acetilcolin-transferaza (enzima ce catalizează formarea acetilcolinei) și receptorii colinergici nicotinici sunt deficitari în cortexul pacienților cu BA. Creierul pacienților cu BA arată o pierdere neuronală severă în nucleul bazal al lui Meynert, o sursă majoră de stimuli colinergici către cortex. Aceste date stau la baza utilizării tacrinei (un inhibitor al colinesterazei) în tratamentul BA, modestul beneficiu adus fiind probabil realizat de creșterea nivelului de acetilcolină disponibilă. Comportamentul și dispoziția sunt modulate prin căi noradrenergice, serotoninergice și dopaminergice și s-a descoperit că nivelul de norepinefrină este scăzut în locus coeruleus din trunchiul cerebral al pacienților cu BA. Se postulează că, de asemenea, neurotrofinele joacă un rol în memorare, în parte prin conservarea neuronilor colinergici.

Potențarea pe termen lung (PTL), care se referă la creșterea de durată a transmiterii sinaptice prin stimulare repetată a sinapselor excitatorii, se pare că este implicată în achiziționarea și stocarea amintirilor. PTL apare în hipocamp și este mediată de receptorii *N*-metil-D-aspartat (NMDA). Experimentele pe șoareci au fost utile în definirea sistemelor mesagerilor secundari care joacă un rol în PTL hipocampică.De exemplu, alterarea fie a proteinkinazei calciu/calmodulin-dependentă, fie a tirozinkinazei citoplasmatice (fyn) duce la deficiențe ale PTL hipocampice și tulburarea învățării spațiale. Pe de altă parte, șoarecii la care a fost inactivată o glicoproteină neuronală thy-1prezintă o tulburare regională selectivă a PTL, învățarea spațială fiind intactă, ceea ce sugerează că este posibil să nu fie necesară PTL în proiecția entorinală către girusul dentat al hipocampului (figura 26-1) pentru unele forme de învățare spațială.

Cele mai multe boli care determină demență nu au regiuni foarte limitate ale anatomopatologiei. Boli ca BA par a fi reflectarea unei deteriorări neuronale relativ difuze în cortexul cerebral, în timp ce demența după infarcte multiple asociate cu accidente vasculare cerebrale recurente produce mai multe leziuni focalizate, răspândite haotic în cortexul cerebral. Lezarea difuză a substanței albe poate întrerupe conexiunile intracerebrale și determină sindroame de demență, cum sunt cele asociate cu leucodistrofia, scleroza multiplă și boala Binswanger. De asemenea, structurile subcorticale, ca nucleul caudat, putamenul, talamusul și substanța neagră modulează funcțiile cognitive și comportamentul prin mecanisme care nu sunt încă cunoscute. Unii cercetători fac distincție între tipurile de demență corticală și subcorticală. Demența corticală, cum este BA sau boala Pick, se prezintă în principal ca pierdere de memorie și este frecvent asociată cu afazie sau alte tulburări de limbaj. Pacienții cu demență subcorticală, cum este boala Huntington (BH), au mai puțin probabil probleme de memorie și limbaj și mai probabil dificultăți legate de atenție, judecată și comportament. Atât caracteristicile anatomice cât și cele clinice ale demențelor corticale și subcorticale se suprapun în mare măsură, aceste două tipuri fiind dificil de diferențiat.

Lezarea unor căi corticale-subcorticale relativ specifice poate avea efecte semnificative asupra comportamentului (capitolul 25). Cortexul dorsolateral prefrontal are conexiuni cu nucleul caudat dorsolateral, cu globus pallidus și talamusul. Lezarea acestor căi duce la scăderea capacității de organizare și planificare, perseverare și reducerea flexibilității cognitive cu tulburarea judecății. Cortexul frontal orbital lateral se conectează cu nucleul caudat anteromedial, globus pallidus și talamusul. Lezarea acestor conexiuni determină iritabilitate, impulsivitate și distractibilitate. Cortexul cingulat anterior este conectat cu nucleul accumbens, globus pallidus și talamusul. Întreruperea acestor conexiuni produce apatie și sărăcirea discursului sau chiar mutism akinetic.

Cel mai puternic factor de risc pentru demență este înaintarea în vârstă. Prevalența pierderilor de memorie incapacitante crește cu fiecare decadă peste 50 de ani și este asociată cel mai frecvent cu modificări microscopice de BA la autopsie. Se presupune că acumularea lentă a mutațiilor în mitocondriile neuronale contribuie la creșterea prevalenței demenței cu vârsta.

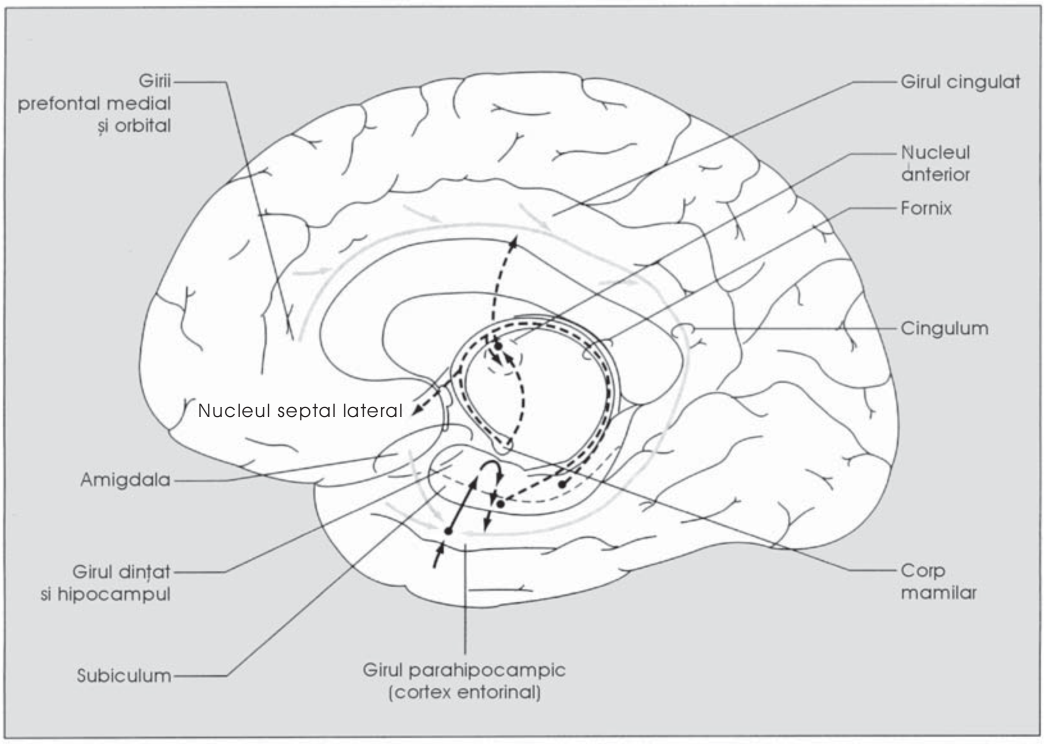


FIGURA 26-1 Principalele conexiuni ale hipocampului. Conexiunile aferente (*săgeți gri*) din girusul cingulat (fibre corticale de asociație) și amigdală converg în cortexul entorinal (parte a girusului parahipocampic) și se conectează cu hipocampul printr-un circuit polisinaptic (*săgeți negre*), de la neuronii dentați la cei din CA3, CA1 și subiculum, și înapoi în cortexul entorinal. Conexiunile eferente (*săgeți întrerupte*) trec în special prin fornix spre nucleul talamic anterior, nucleii septali și corpul mamilar.

Totuși, multe persoane cu vârste de și peste 100 de ani au memoria intactă și nici un semn clinic semnificativ de demență. Ipoteza că demența este o consecință inevitabilă a îmbătrânirii rămâne controversată.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Numeroasele cauze ale demenței sunt enumerate în tabelul 26-2. Frecvența fiecărei boli depinde de grupa de vârstă studiată, țara de origine și, poate, de variațiile rasiale sau etnice. BA este cea mai comună etiologie a demenței în țările vestice, reprezentând mai mult de jumătate din pacienții cu demență. Bolile vasculare sunt pe locul doi ca frecvență în Statele Unite, reprezentând 20-25%, dar este mai des întâlnită față de BA în țările asiatice. Demența asociată cu alcoolismul cronic și boala Parkinson (BP) sunt următoarele etiologii în ordinea frecvenței. Intoxicațiile cronice, inclusiv cele rezultate prin prescripțiile medicale, sunt o cauză importantă, potențial curabilă, de demență. Alte boli enumerate în tabel sunt rare, dar importante deoarece multe sunt reversibile. Clasificarea bolilor asociate cu demența în două categorii, curabile și incurabile, este o abordare utilă în diagnosticul diferențial al demenței.

Pierderea de memorie subtilă, cumulativă este o componentă naturală a îmbătrânirii. Această experiență frustrantă, deseori sursă de glume, este denumită *uitarea benignă a vârstnicilor*. Benignă înseamnă că nu este atât de progresivă sau gravă încât să tulbure activitățile zilnice rezonabil finalizate și productive, deși distincția dintre pierderea de memorie benignă și cea severă poate fi greu de făcut. O parte din persoanele cu pierdere de memorie benignă evoluează spre demență francă, cauzată de obicei de BA. Nu este clar de ce la unii indivizi boala evoluează, iar la alții nu. În trecut se presupunea că pierderea cumulativă de neuroni hipocampici, odată cu înaintarea în vârstă, poate determina această uitare, însă determinările neuronale cantitative recente indică faptul că această pierdere „naturală" de neuroni poate să nu apară.

Boala Alzheimer este un sindrom de demență ce progresează încet, asociat cu atrofia corticală difuză și elemente neuropatologice specifice – plăci de amiloid și degenerescență neurofibrilară. Deși este destul de frecventă la vârstnici, BA rămâne un diagnostic de excludere ce poate fi confirmat definitiv numai prin autopsiere. Diagnosticul clinic al BA, stabilit de neurologi cu experiență, se dovedește a fi corect la autopsiere în aproximativ 85-90% din cazuri. → ***Această boală este descrisă detaliat în capitolul 367.***

Pot fi identificate două tipuri majore de demență vasculară (capitolul 367). Prima, deseori numită demența multi-infarct, rezultă din acumularea de mici accidente vasculare cerebrale ce produc deficite incapacitante ale memoriei, comportamentului și a altor funcții cognitive. Pacienții descriu de obicei un istoric de episoade ischemice neașteptate, separate, cu deteriorare treptată a stării mentale. La examinare, deficitele neurologice focale, precum hemipareza, reflexul Babinski unilateral, afazia sau alterări ale câmpului vizual, sunt frecvente. Examenul imagistic al creierului arată multiple zone de accidente vasculare, care pot fi ischemice sau hemoragice. Un al doilea tip de demență vasculară, mai subtil și insidios, boala Binswanger, este un sindrom demențial asociat cu alterări difuze subcorticale ale substanței albe, ce apar frecvent la pacienții cu hipertensiune arterială cronică și/sau ateroscleroză severă. Modificările substanței albe sunt vizualizate cel mai exact prin rezonanță magnetică nucleară (RMN). Patogeneza bolii Binswanger este necunoscută. Deoarece BA și demența vasculară sunt frecvente, uneori pacienții pot prezenta ambele stări patologice.

Demența acompaniază în mod obișnuit *alcoolismul cronic* (capitolul 380). Ea poate fi rezultatul malnutriției asociate, în special a insuficienței vitaminelor B și, în mod particular, a tiaminei. Totuși, și alte aspecte ale aportului cronic de alcool, incomplet cunoscute, pot produce leziuni și atrofie cerebrală. Un sindrom idiopatic, cu demență și convulsii, întâlnit rareori și însoțit de degenerescența corpului calos, a fost raportat prima dată la consumatorii de sex masculin italieni de vin roșu (boala MarchiafavaBignami).

Deficitul de *tiamină (vitamina B_1)* produce encefalopatia Wernicke (capitolul 380). Pacientul este malnutrit (frecvent,

Tabelul 26-2

Diagnosticul diferențial al demenței

CELE MAI FRECVENTE CAUZE ALE DEMENȚEI	
Boala Alzheimer	Alcoolism*
Demența vasculară	Boala Parkinson
Multi-infarct	Intoxicația medicamentoasă/cu droguri*
Boala difuză a substanței albe (Binswanger)	
CAUZE MAI RARE ALE DEMENȚEI	
Deficite de vitamine	Toxice
Tiamina (B_1): encefalopatia Wernicke*	Intoxicația cu droguri, medicamente sau narcotice*
B_{12} (anemia pernicioasă)	Intoxicația cu metale grele*
Acid nicotinic (pelagra)	Demența dializaților (aluminiu)
Boli endocrine și alte insuficiențe de organ	Toxine organice
Hipotiroidism*	Psihiatrice
Insuficiența suprarenală și sindromul Cushing*	Depresia (pseudodemența)*
Hipo- și hiperparatiroidismul*	Schizofrenia*
Insuficiența renală*	Reacția de conversiune*
Insuficiența hepatică*	Boli degenerative
Insuficiența pulmonară*	Boala Huntington
Infecții cronice	Boala Pick
HIV	Boala difuză a corpilor Lewy
Neurosifilis*	Paralizia supranucleară progresivă (sindromul Steel-Richardson)
Papovavirus (leucoencefalopatia multifocală progresivă)	Degenerescența multisistem (sindromul Shy-Drager)
Prion (bolile Creutzfeldt-Jakob și Gerstmann-Sträussler-Scheinker)	Ataxia ereditară (unele forme)
Tuberculoza, fungi și protozoare*	Boala neuronului motor [scleroza laterală amiotrofică (SLA); unele forme]
Sarcoidoza*	Demența de lob frontal
Boala Whipple*	Degenerescența bazală corticală
Traumatism cranian și leziuni cerebrale difuze	Scleroza multiplă
Demență pugilistică	Sindromul Down al adultului cu Alzheimer
Hematom subdural cronic*	Complexul SLA-Parkinson-demență din Guam
Postanoxie	Altele
Postencefalită	Vasculită*
Hidrocefalia cu presiune normală*	Porfiria intermitentă acută*
Neoplasm	Epilepsia nonconvulsivă recurentă*
Tumoră cerebrală primară*	Afecțiuni adiționale la copii și adolescenți
Tumoră cerebrală metastatică*	Boala Hallervorden-Spatz
Encefalita limbică paraneoplazică	Panencefalita sclerozantă subacută
	Tulburări metabolice (de ex., bolile Wilson și Leigh, leucodistrofia, boala depozitelor de lipide, mutații mitocondriale)

* Demență potențial tratabilă.

dar nu în mod necesar, alcoolic) și prezintă confuzie, ataxie și diplopie prin oftalmoplegie (triada Charcot). Deficitul de tiamină determină leziuni în talamus, corpii mamilari, cerebelul mijlociu, substanța cenușie periventriculară a mezencefalului și nervii periferici. Lezarea regiunii talamice mediale se corelează strâns cu pierderea de memorie. Administrarea promptă de tiamină parenteral (100 mg intravenos trei zile, urmată de administrare orală zilnică) poate ameliora boala, dacă se face în primele zile după debutul simptomatologiei. Totuși, deficitul de tiamină prelungit, netratat, duce la demență/sindrom amnezic ireversibile (psihoza Korsakoff) sau chiar la deces.

În *sindromul Korsakoff*, pacientul nu poate rememora informațiile recente, în ciuda memoriei imediate, atenției și nivelului de conștiență normale. Memorizarea evenimentelor recente este grav afectată, în timp ce memoria pentru informațiile dobândite înainte de debutul bolii este relativ intactă. Pacienții sunt ușor confuzi, dezorientați, incapabili să-și amintească informațiile recente pentru mai mult de o scurtă perioadă.

La prima vedere, ei pot fi volubili, amuzanți, capabili să îndeplinească cerințe simple și să urmeze imediat comenzile. Confabulația este frecventă, deși nu întotdeauna prezentă, și poate duce la elaborări și fraze în mod evident eronate. Nu există tratament specific deoarece deficitul de tiamină anterior a produs leziuni ireversibile în nucleii talamici mediali și corpii mamilari. Atrofia corpilor mamilari poate fi vizualizată prin RMN de înaltă rezoluție.

Deficitul de *vitamină B_{12}*, întâlnit în anemia pernicioasă, produce o anemie macrocitară și de asemenea poate determina leziuni ale sistemului nervos (capitolele 373 și 380). Din punct de vedere neurologic, cel mai frecvent produce un sindrom medular (mielopatie), afectând cordoanele posterioare (pierderea sensibilității vibratorii și proprioceptive) și căile corticospinale laterale (reflexe tendinoase vii și reflex Babinski prezent). De asemenea, produce lezuni în neuronii periferici, ceea ce duce la pierderea sensibilității, cu reflexe tendinoase atenuate. Și lezarea fibrelor mielinizate cerebrale poate cauza demență. Mecanismul alterării neurologice este neclar, dar se pare că este legat de deficitul de S-adenozilmetionină (necesară metilării fosfolipidelor mielinice), datorat scăderii sintezei de metionină sau acumulării de propionat și metilmalonat, ce furnizează substraturi anormale sintezei de acizi grași în mielină. Semnele neurologice ale deficitului de vitamină B_{12} sunt de obicei asociate cu anemia macrocitară, dar uneori pot apărea în absența acesteia. Tratamentul cu vitamina B_{12} administrată parenteral (1000 μg intramuscular zilnic timp de o săptămână, săptămânal timp de o lună și lunar toată viața, în anemia pernicioasă) oprește evoluția bolii dacă este instituit prompt, dar nu se obține recuperarea leziunilor avansate ale sistemului nervos.

Deficitul de acid nicotinic (pelagra) este asociat cu rash tegumentar în zonele expuse la soare, glosită și stomatită angulară (capitolele 79 și 380). Deficitul alimentar sever de acid nicotinic și alte vitamine B, cum este piridoxina, poate duce la parapareză spastică, neuropatie periferică, fatigabilitate, iritabilitate și demență. Acest sindrom a fost întâlnit la prizonierii de război și în taberele de concentrare. Un indicator grosier al malnutriției pare să fie nivelul seric de fosfați scăzut, dar nu s-a demonstrat că deficitul izolat de fosfați este o cauză specifică a demenței.

Aproximativ 20% din pacienții cu BP (capitolul 368) dezvoltă, în cele din urmă, demență. Tratamentul cu L-dopa nici nu accelerează, dar nici nu oprește acest proces. Unii pacienți cu BP și demență au incluzii citoplasmatice neuronale (corpi Lewy) sau modificări specifice BA în cortexul cerebral, dar alții nu au leziuni cerebrale patologice specifice, identificabile.

Infecțiile sistemului nervos central (SNC) determină în general delir și alte sindroame neurologice acute. Totuși, unele infecții cronice ale SNC, precum tuberculoza și criptococoza pot produce demență (capitolul 378). Între 20 și 30% din pacienții în stadii avansate ale infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) devin demenți (capitolul 308). Principalele manifestări sunt retardul psihomotor, apatia și tulburările de memorie. Acestea pot fi rezultatul unor infecții secundare oportuniste, dar pot fi produse direct și de infectarea neuronilor SNC cu HIV, în acest caz existând encefalita cu celule gigante multinucleate și paloarea difuză a substanței albe. Toxicitatea neuronală poate fi mediată de citokine sau de efectele neurotoxice directe ale glicoproteinei de înveliș gp 120. În absența unei infecții oportuniste a SNC, creșterea nivelului microglobulinei $\beta 2$ în LCR este un marker util al demenței HIV. Encefalita cu herpes simplex (capitolul 379) are o predilecție pentru lobii temporali inferiori și se poate prezenta cu dezorientare și confuzie subacută, dar mult mai frecvent ca sindrom acut decât ca demență cronică. Tomografia computerizată (TC), RMN și electroencefalograma (EEG) pot detecta localizarea leziunilor în lobul temporal. Lichidul cefalorahidian (LCR) prezintă de obicei pleiocitoză limfocitară și o concentrație crescută de proteine. Sifilisul SNC (capitolul 174) era o cauză comună a demenței în era preantibiotică; este rar în prezent, dar poate fi încă întâlnit în grupul de populație cu parteneri sexuali multipli. Modificările caracteristice ale LCR sunt pleiocitoza, creșterea concentrației de proteine și testul VDRL pozitiv.

Afecțiunile prionice, ca boala Creutzfeldt-Jakob (BCJ) (capitolul 379), sunt stări patologice foarte rare (aproximativ 1 la un milion de persoane) care produc, în mod obișnuit, demența. BCJ este de obicei rapid progresivă, asociată cu demență, rigiditate și mioclonii, determinând decesul în mai puțin de 1-2 ani. Aceste manifestări clinice pot fi rareori întâlnite și în BA, diagnosticul diferențial bazându-se de obicei pe evoluția lentă a BA și pe descărcările EEG marcat anormale, periodice, întâlnite în BCJ. Ataxia sau cecitatea corticală pot și ele însoți BCJ. Agentul transmisibil, prionul, constă în principal dintr-o izoformă anormală a unei proteine codificate a gazdei, proteina prion (PrP), care se acumulează în creierul afectat. Proteina prion anormală, care determină boala, (PrP^{SC}) este derivată dintr-o proteină prion normală (PrP^{C}) printr-un mecanism de posttranslație ce poate reprezenta o modificare conformațională fizică. PrP^{SC} acționează aparent ca un model ce promovează conversiunea PrP^{C} în PrP^{SC}, aceste modificări conformaționale în cascadă producând lezarea și moartea neuronilor. Boala este transmisă prin transplant tisular la animale sau la oameni și uneori este ereditară (BCJ familială sau boala Gerstmann-Sträussler-Scheinker). Forma ereditară are caracteristica unică de a fi atât o boală genetică, cât și transmisibilă. Cazurile sporadice nu sunt moștenite. BCJ nu este contagioasă prin atingere sau răspândire aeriană. Se pare că encefalopatia bovină spongiformă din Marea Britanie rezultă din nutrețul ce conține țesuturi de oaie contaminate cu prioni infecțioși (PrP scrapie). Se cercetează posibilitatea transmiterii la om. Testele imunologice pentru proteina cerebrală 14-3-3 în LCR pot fi markeri utili ai encefalopatiei spongiforme transmisibile la pacienții cu demență.

Neoplasmele primare și metastatice ale SNC (capitolul 375) produc de obicei manifestări neurologice focalizate și convulsii, și mai rar demență. Totuși, dacă tumora se dezvoltă în lobul temporal sau frontal, manifestările inițiale pot fi pierderea memoriei și modificările comportamentale. Un sindrom demențial paraneoplazic rar întâlnit, asociat carcinomului ocult (de obicei, cancer pulmonar cu celule mici), a fost numit *encefalita limbică* (capitolul 103). În acest sindrom apar confuzie, agitație, convulsii, pierderea memoriei și demență francă în asociație cu neuropatia senzorială. LCR prezintă de obicei celularitate și concentrație de proteine crescute. Există o pierdere a neuronilor și o infiltrație limfocitară perivasculară în hipocamp, amigdală și cortexul frontal și cingulat. Pot fi prezenți anticorpi nucleari antineuronali circulanți. Nu există tratament specific.

Sindromul *hidrocefaliei cu presiune normală* (capitolul 367) este frecvent discutat, dar dificil de diagnosticat. Clinic,

triada pierderea memoriei, tulburări de mers și incontinență vezicală este caracteristică. Tulburările de mers constituie deseori primul simptom, iar demența este de obicei ușoară. Studiile imagistice arată că ventriculii laterali sunt lărgiți, dar atrofia corticală este minimă sau inexistentă. Puncția lombară arată o presiune de deschidere normală sau ușor crescută, cu LCR normal. Boala poate fi idiopatică sau poate fi rezultatul meningitei ori a hemoragiei subarahnoidiene, datorată ruperii unui anevrism sau unui traumatism cranian. Mecanismul patogen este, probabil, un obstacol în fluxul normal al LCR peste convexitate și reabsorbție întârziată în sistemul venos, ceea ce duce la contracția și contorsionarea tracturilor substanței albe în corona radiată. Starea unor pacienți se îmbunătățește prin șuntare ventriculară, dar în multe alte cazuri ameliorarea nu se produce. Diagnosticul diferențial al bolii cu BA este dificil de făcut (vezi capitolul 367).

O *afecțiune epileptică* nonconvulsivantă poate determina un sindrom confuzional, tulburarea conștienței și vorbire trunchiată. Deseori este suspectată o boală psihiatrică, dar EEG demonstrează existența descărcărilor epileptice. Dacă este recurentă sau persistentă, afecțiunea poate fi numită *status epilepticus parțial complex*. Tulburarea cognitivă apare deseori ca răspuns la tratamentul anticonvulsivant. Cauzele pot fi mici accidente vasculare cerebrale sau traumatisme craniene anterioare; unele cazuri sunt idiopatice.

Este important de recunoscut boala sistemică care afectează indirect creierul și produce confuzie cronică sau demență. Astfel de afecțiuni sunt stările distiroidiene (în special hipotiroidia), vasculitele și bolile hepatice, renale sau pulmonare. Encefalopatia hepatică poate debuta cu iritabilitate și confuzie, și poate evolua lent cu agitație, letargie și comă (capitolul 380).

Angeita izolată a SNC (angeita granulomatoasă a SNC) (capitolul 319 și 366) produce ocazional o encefalopatie cronică asociată cu confuzie, dezorientare și tulburarea conștienței. Cefaleea este frecventă, putând apărea și accidente vasculare cerebrale și neuropatii craniale. Studiile de imagistică cerebrală pot fi normale sau în mod nespecific anormale. Examenul LCR arată o pleiocitoză ușoară sau creșterea nivelului proteinelor în jumătate din cazuri. Angiografia cerebrală detectează frecvent stenoze multifocale și îngustarea vaselor. Câțiva pacienți au afectate numai vasele mici, care nu apar la angiografie. Imaginile angiografice nu sunt specifice, putând fi întâlnite și în ateroscleroză, infecții sau alte cauze de boli vasculare. Biopsia creierului sau a meningelui descoperă artere anormale, cu proliferarea celulelor endoteliale și infiltrate cu celule mononucleare. Nu sunt prezenți anticorpii și complexele imune, cel mai probabil existând un proces inflamator mediat celular. Prognosticul este rezervat, dar unii pacienți răspund la tratamentul cu glucocorticoizi sau chimioterapice.

Intoxicația cronică cu metale poate de asemenea determina un sindrom demențial. Cheia diagnosticului este descoperirea în antecedente a expunerii acasă, la locul de muncă sau chiar ca urmare a unei intervenții medicale, cum este dializa. Intoxicația cu plumb are manifestări neurologice extrem de variate. Fatigabilitatea, depresia și confuzia pot fi asociate cu dureri abdominale episodice și neuropatie periferică. Pot apărea depuneri de plumb gri la nivelul gingiilor. Există de obicei și o anemie asociată cu punctarea bazofilică a eritrocitelor. Tabloul clinic seamănă cu cel al porfiriei intermitente acute, inclusiv nivelurile urinare de porfirine crescute ca urmare a inhibării deshidratazei acidului δ-aminolevulinic. A fost întâlnită intoxicația cronică cu plumb datorată vaselor ceramice insuficient smălțuite. Tratamentul constă în administrarea de agenți chelatori, precum EDTA. Intoxicația cronică cu mercur poate determina demență, neuropatie periferică și tremurături fine ce pot progresa spre tremor intențional cerebelos sau coreoatetoză. Confuzia și pierderea memoriei în intoxicația cronică cu arsenic sunt de asemenea asociate cu greață, pierdere în greutate, neuropatie periferică, pigmentarea și descuamarea pielii și linii transversale albe ale unghiilor (liniile Mee). Tratamentul chelator se face cu dimercaprol (BAL). Intoxicația cu aluminiu a fost cel mai bine studiată în cadrul sindromului demențial al dializaților, când apa folosită pentru dializa renală a fost contaminată cu cantități excesive de aluminiu. Aceasta a dus la enecefalopatie progresivă asociată cu confuzie, pierderea memoriei, agitație și, mai târziu, letargie și stupor. Incapacitatea de a vorbi și convulsiile mioclonice sunt frecvente și se asociază cu modificări EEG generalizate și severe. Boala era deseori fatală. Nu existau elemente anatomopatologice specifice, dar se descoperea conținutul mare în aluminiu al creierului. Acest sindrom este evitat astăzi prin utilizarea apei deionizate pentru dializă. Deși injectarea cu aluminiu a animalelor de experiență determină degenerescența neurofibrilară, pacienții cu demența dializaților nu prezintă nici degenerescență neurofibrilară, nici plăci de amiloid și nu a existat nici o asociere directă între intoxicația cu aluminiu și BA.

Traumatismele craniene repetate la boxerii profesioniști duc la demență, denumită uneori sindromul „ebrietatea boxerilor" sau *dementia pugilistica*. Simptomele sunt progresive și pot debuta târziu în cariera boxerului sau chiar mult după retragere. Severitatea sindromului se corelează cu durata carierei boxerului și numărul total de meciuri. La începutul afecțiunii apare o modificare de personalitate asociată cu instabilitate socială și uneori paranoia și delir. Mai târziu pierderea de memorie progresează spre demența totală, deseori asociată cu semne parkinsoniene și ataxie sau tremor intențional. La autopsie, cortexul cerebral poate prezenta modificări asemănătoare BA, deși degenerescența neurofibrilară este de obicei predominantă față de plăcile amiloide (care sunt mai frecvent difuze decât neurale). Poate apărea și pierderea de neuroni în substanța nigra. De asemenea, hematomul subdural cronic este asociat ocazional cu demența, deseori în contextul atrofiei corticale determinată de boli ca BA sau BH. În aceste cazuri, evacuarea hematomului subdural nu va modifica procesul degenerativ de bază.

Leziunile craniene (capitolul 374) pot fi și ele asociate cu amnezie temporară. Tulburarea de memorie include evenimentele ce au avut loc înainte de traumatism (amnezie retrogradă) și în timpul perioadei posttraumatice (amnezia posttraumatică sau anterogradă). Amnezia retrogradă ce urmează unui traumatism cranian sever se poate extinde la ore sau săptămâni înainte de traumatism; memoria de lungă durată este de obicei intactă. Pe măsură ce pacienții se refac, extinderea amneziei retrograde se micșorează și poate dispărea. Deseori, amnezia retrogradă determină o incapacitate permanentă de a invoca minutele ce au precedat traumatismul cranian, ceea ce implică alterarea memoriei imediate și incapacitatea de a înregistra a memoriei de lungă durată. Durata amneziei posttraumatice corespunde în general celei a stării confuzionale postcomoție, dar amnezia posttraumatică persistă chiar și în prezența unei memorii imediate și a unei capacități de numărare normale. Durata amneziei posttraumatice indică severitatea traumatismului cranian; capacitatea de a învăța noi informații este de obicei ultimul deficit recuperat. Există date despre recuperarea amneziei retrograde ce apare luni sau ani după traumatismul cranian, recuperarea fiind uneori grăbită prin hipnoză, interviu sub amobarbital sau stimulare electrică. Teoria care explică acest tip de recuperare presupune restabilirea schemelor laterale ale matricelor neuronale ce servesc memoria.

Amnezia globală tranzitorie (AGT) este caracterizată prin debutul brusc al unei pierderi complete a memoriei anterograde și a capacității de învățare, ce apare de obicei la persoanele de peste 50 de ani. Debutul amneziei poate apare în contextul unei stimulări emoționale sau al unui efort fizic. În timpul atacului, individul este vigil și comunicativ, percepția generală pare intactă și nu există nici un alt semn sau simptom neurologic.

Pacientul poate fi confuz și întreabă repetat despre evenimentele prezente. Capacitatea de a achiziționa informații noi revine după o perioadă de ore și individul redevine normal, dar nu are nici o amintire în legătură cu perioada atacului. Frecvent nu este găsită nici o cauză, dar uneori sunt implicate bolile cerebrovasculare, epilepsia (în 7% din cazuri, după unul din studiile efectuate), migrenele sau aritmiile cardiace. Un raport al Clinicii Mayo asupra a 277 de pacienți cu AGT relevă existența migrenei în antecedente la 14% din pacienți și a bolii cerebrovasculare la 11%, dar aceste boli nu au fost asociate în acel moment cu episoadele de AGT. Aproape un sfert din pacienți au atacuri recurente, dar nu prezintă un risc crescut pentru un atac vascular cerebral ulterior. Au fost raportate rare cazuri de pierdere permanentă a memoriei după un debut brusc.

Amnezia psihogenă pentru amintirile personale importante este frecventă, deși este greu de stabilit dacă aceasta apare prin evitarea deliberată a amintirilor neplăcute sau prin represia inconștientă. Amnezia legată de un eveniment anume apare mai ales după crime violente, precum uciderea unei rude apropiate sau a unui prieten sau după abuzul sexual. Poate apărea și în intoxicația severă cu alcool sau droguri și, uneori, în schizofrenie. Amnezia psihogenă mai prelungită apare în stările de fugă, care urmează de asemenea, în mod obișnuit, unui stres emoțional sever. Pacienții cu o stare de fugă suferă o pierdere bruscă a propriei identități și pot fi găsiți rătăcind departe de casă. Față de amnezia organică, stările de fugă sunt asociate cu amnezia pentru propria identitate și pentru evenimentele strâns legate de trecutul personal. În același timp, memoria pentru alte evenimente recente și capacitatea de a învăța și utiliza noi informații sunt păstrate. Episoadele durează de obicei ore sau zile, uneori săptămâni sau luni, în acest timp pacientul luând o altă identitate. După recuperare rămâne un gol amnezic rezidual al perioadei de fugă.

Bolile psihiatrice pot mima demența. Indivizii cu depresie severă pot părea demenți, un fenomen denumit *pseudodemență*. Spre deosebire de demența corticală, memoria și limbajul sunt de obicei intacte când sunt testate cu atenție la depresivi. Pacienții pot fi confuzi și sunt incapabili să îndeplinească activități de rutină. Apar frecvent simptome vegetative, cum sunt insomnia, lipsa de energie, scăderea apetitului și îngrijorarea legată de funcțiile vezicii urinare. Mediul psihosocial poate oferi motive evidente pentru depresie. Pacienții răspund la tratamentul antidepresiv. De obicei nu sunt greu de diferențiat demența și schizofrenia, dar uneori stabilirea diagnosticului poate pune probleme. (Termenul original al lui Kraepelin pentru schizofrenie este *dementia praecox.*) Schizofrenia se instalează de obicei la o vârstă mult mai fragedă (a doua și a treia decadă de viață) decât majoritatea bolilor ce determină demența, memoria este intactă, iar delirul și halucinațiile din schizofrenie sunt mult mai complexe și bizare decât cele din demență. Unii schizofreni cronici dezvoltă o demență neexplicată, progresivă, la bătrânețe, care nu este legată de BA. Pierderea memoriei poate face parte dintr-o reacție de conversiune. În această situație, de obicei pacienții se plâng amarnic de pierderea memoriei, dar testele cognitive efectuate atent fie nu confirmă deficitul, fie demonstrează unele anomalii cognitive inconștiente sau neobișnuite. Comportamentul pacientului și răspunsurile „greșite“ la întrebări indică deseori atât că au înțeles întrebarea, cât și că știu răspunsul corect.

Tulburarea stării de conștiență prin utilizarea cronică a drogurilor sau medicamentelor, deseori prescrise chiar de medici, este o cauză importantă a demenței. Sedativele, tranchilizantele și analgezicele folosite în tratarea insomniei, durerilor, anxietății sau agitației pot determina confuzie, pierderea memoriei și letargie în special la vârstnici. Întreruperea acestui tip de medicație îmbunătățește de obicei starea mentală.

Abordarea pacientului

Abordarea pacientului cu demență trebuie să țină seama întodeauna de două probleme majore: care este cel mai corect diagnostic și poate fi boala tratată? O descriere a acestei abordări este prezentată în tabelul 26-3.

Anamneza Anamneza trebuie să se concentreze asupra debutului, duratei și ritmului de pierdere a memoriei. Confuzia acută sau subacută poate reprezenta un delir și sugerează intoxicația, infecția sau alterări ale metabolismului. O persoană vârstnică cu pierdere de memorie ce evoluează lent, timp de câțiva ani, este probabil să aibă BA. Simptomele inițiale sunt adesea dificultăți de manevrare a banilor, în șofat, de a face cumpărături, de a urma instrucțiuni sau de a găsi un drum în oraș. Frecvent apare și modificarea personalității. Un accident vascular cerebral în antecedente, cu o evoluție treptată, neregulată, sugerează demența multi-infarct. Accidentul vascular cerebral este frecvent asociat și cu un istoric de hipertensiune arterială, fibrilație atrială, boală vasculară periferică și diabet. Progresiunea rapidă cu rigiditate și mioclonii sugerează BCJ. Convulsiile pot indica accident vascular cerebral sau neoplasm. Tulburările de mers pot sugera BP sau hidrocefalie cu presiune normală, în special a doua boală când se asociază și incontinența vezicală. Existența partenerilor sexuali multipli și consumul de droguri intravenos

Tabelul 26-3

Evaluarea pacientului cu demență

Evaluare de rutină	Teste țintite opționale	Teste folositoare ocazional
Anamneza	HIV	EEG
Examenul fizic	Radiografia toracică	Funcția paratiroidei
Teste de laborator	Puncția lombară	Funcția suprarenalei
Funcția tiroidei (TSH)	Funcția hepatică	Metale grele în urină
Vitamina B_{12}	Funcția renală	VSH
Hemoleucograma	Determinarea toxinelor urinare	Angiograma
Electroliți	Teste psihometrice	Biopsia cerebrală
VDRL	Apolipoproteina E	
CT/RMN		

CATEGORII DIAGNOSTICE

Cauze tratabile	Demența degenerativă/ incurabilă	Boli psihiatrice
Exemple	Exemple	Depresia
Hipotiroidism	Alzheimer	Schizofrenia
Deficitul de tiamină	Pick	Reacția de conversiune
Deficitul de vitamina B_{12}	Huntington	
Hidrocefalia cu presiune normală	Boala difuză a corpilor Lewy	
Infecții cronice	Multi-infarct	
Tumoră cerebrală	Leucoencefalopatii	
Intoxicația cu droguri	Parkinson	

Alte boli curabile asociate cu demența
Depresia
Stările epileptice
Insomnia
Agitația
Nevroza astenică a celui care îngrijește
Efecte secundare ale medicamentelor

indică infecția SNC, mai ales cea cu HIV. Traumatismele cerebrale repetate în antecedente sugerează hematom subdural cronic, dementia pugilistica sau hidrocefalie cu presiune normală. Alcoolismul indică malnutriție și deficitul de tiamină. O intervenție chirurgicală pe stomac în antecedente, care a determinat pierderi de factor intrinsec, sugerează deficitul de vitamină B_{12}. Unele ocupații, precum lucrul într-o fabrică chimică sau de baterii, pot sugera intoxicația cu metale grele. Verificarea atentă a medicamentelor folosite, în special sedative și tranchilizante, poate ridica problema unei intoxicații medicamentoase cronice. Existența unui caz de demență în familie sugerează BH sau BA familială. Decesul recent al unei persoane apropiate, insomnia sau scăderea apetitului sugerează depresie.

Examenul fizic Examinarea atentă este esențială pentru a confirma demența, a căuta alte semne de afectare a sistemului nervos și pentru găsirea indiciilor care sugerează altă boală sistemică. Funcțiile cognitive trebuie evaluate ca orientare, memorie recentă și de lungă durată și calcul. Multe din testele comune, simple, pentru funcțiile cognitive (precum seriile de 7, numărătoarea în sens crescător și invers) sunt foarte utile atunci când sunt realizate corect de către pacient; acest lucru face diagnosticul de demență puțin probabil. Greșelile la aceste teste simple sunt mult mai dificil de interpretat și au o mai mică importanță diagnostică. Desenarea ceasului și testul de urmărire (trail-making test) sunt frecvent utilizate pentru evaluarea memoriei imediate și a abilităților vizual-spațiale. Mini-examenul statusului mental (MESM) este un test cognitiv cu 30 de puncte, ușor de realizat (tabelul 26-4). Este folosit pentru diagnosticarea rapidă a demenței, furnizând date estimative asupra severității și progresiunii bolii. MESM este influențat de gradul de cultură și educație și este mai puțin util în primele și ultimele faze ale demenței. Limbajul trebuie evaluat prin testarea capacității de a citi, scrie, înțelege și numi obiecte. Tremorul de repaus, rigiditatea în roată dințată, bradikinezia și mersul nesigur indică un sindrom parkinsonian. Apraxia sau ataxia mersului (incapacitatea de a iniția și a coordona pașii într-un mod secvențial) sugerează hidrocefalia cu presiune normală. Confuzia, pareza nervului cranian VI și ataxia sugerează deficitul de tiamină. Mișcările mioclonice apar în BCJ, dar și în BA. Hemipareza și alte deficite neurologice focale pot apărea în demența multi-infarct sau în tumorile cerebrale. Reflexele tendinoase hiperactive bilateral, reflexul Babinski prezent și pierderea sensibilității vibratorii și proprioceptive sugerează o mielopatie, care poate apărea în deficitul de vitamină B_{12}. Pierderea sensibilitățiii în mănușă-ciorap și diminuarea reflexelor tendinoase sugerează o neuropatie periferică, care poate apărea în diabet, deficitul de vitamine sau intoxicația cu metale grele. Pielea uscată, rece, căderea părului și bradicardia sugerează hipotiroidie. Confuzia asociată cu mișcări stereotipe repetitive poate indica o stare epileptică în desfășurare. Tulburările auzului sau pierderea vederii pot determina confuzie și dezorientare, greșit interpretate ca demență. Aceste deficite senzoriale sunt frecvente la vârstnici.

Teste de laborator Folosirea testelor de laborator multiple în evaluarea demenței este controversată. Medicul nu vrea să treacă pe lângă o cauză curabilă, totuși nici una din cauzele curabile nu apare frecvent; astfel, un examen complet trebuie să cuprindă teste diferite, multiple fiecare din acestea, individual, având o eficiență redusă. De aceea, raportul cost/beneficiu este dificil de estimat și multe din algoritmele de evaluare paraclinică a demenței descurajează testările multiple. Totuși, un test chiar cu numai 1-2 procente de rezultate pozitive merită efectuat dacă alternativa este nedescoperirea unei cauze curabile a demenței. Algoritmul prezentat în tabelul 26-3 enumeră cele mai utilizate teste de evaluare a demenței. Studiile neuroimagistice (TC și RMN) sunt în mod special controversate datorită costurilor lor. Totuși, ele au în mod clar o mare valoare în identificarea neoplasmelor primare și secundare, în localizarea zonelor de infarct și în sugerarea hidrocefaliei cu presiune normală sau a unei afectări difuze a substanței albe. De asemenea, aceste teste sprijină diagnosticul de BA, în special dacă există atrofie hipocampică asociată atrofiei corticale difuze. Pe de altă parte, corelația între funcțiile cognitive și gradul de atrofie și modificare a substanței albe, determinate imagistic, este modestă. Un diagnostic de BA se pune în primul rând pe eliminarea altor cauze de demență (Indicațiile testării apolipoproteinei E pentru BA sunt discutate în capitolul 367). Nivelurile serice de vitamină B_{12} și hormon stimulator al tiroidei, hemoleucograma completă, electroliții plasmatici și VDRL-ul sunt teste într-adevăr de rutină deoarece pot detecta boli tratabile. Puncția lombară nu trebuie efectuată de rutină în evaluarea demenței, dar este indicată atunci când se suspicionează infecția SNC, de exemplu la pacienții cu delir, febră și rigiditate nucală. Nivelurile de proteină tau din LCR sunt crescute, iar cele de amiloid Aβ sunt scăzute la unii pacienți cu BA; totuși, utilitatea clinică a acestor teste nu este clară. Testarea psihometrică formală nu este necesară la fiecare pacient cu demență, dar poate fi folosită pentru determinarea severității bolii, sugerarea cauzelor psihogene și pentru a furniza o metodă semicantitativă de urmărire a evoluției demenței. EEG este rareori de ajutor, cu excepția BCJ (episoade repetate de unde ascuțite cu voltaj înalt, difuze) sau a unei stări epileptice fundamentale nonconvulsivante (descărcări epileptiforme). Biopsia cerebrală (inclusiv meningele) nu este indicată frecvent, cu excepția diagnosticării vasculitelor, neoplasmelor potențial curabile, infecțiilor neobișnuite (precum sarcoidul) sau la persoanele tinere al căror diagnostic este neclar. Angiografia se efectuează numai atunci când sunt bănuite infarctele multiple sau vasculita cerebrală drept cauză a demenței.

Tabelul 26-4

Miniexaminarea statusului mental

	Puncte
Orientare	
Numește: sezonul/data/ziua/luna/anul	5 (1 pentru fiecare nume)
Numește: spitalul/etajul/orașul/statul/țara	5 (1 pentru fiecare nume)
Înregistrarea	
Se identifică trei obiecte după nume și pacientul este rugat să repete	3 (1 pentru fiecare obiect)
Atenția și calculul	
7 în serie; se scade din 100 (de ex., 93-86-79-72-65)	5 (1 pentru fiecare scădere)
Rememorare	
Rememorarea celor trei obiecte prezentate mai devreme	3 (1 pentru fiecare obiect)
Limbaj	
Numește creionul și ceasul	2 (1 pentru fiecare obiect)
Repetă „Fără dacă, și sau dar“	1
Urmează o comandă în 3 etape (de ex., „Ia această foaie, pliaz-o în jumătate și pune-o pe masă“)	3 (1 pentru fiecare comandă)
Scrie „închide ochii“ și pacientul este rugat să urmeze comanda scrisă	1
Pacientul este rugat să scrie o propoziție	1
Pacientul este rugat să copieze un desen (de ex., pentagoane intersectate)	1
TOTAL	30

Rx TRATAMENT

Cele două scopuri majore ale terapiei sunt, în primul rând, de a trata orice cauză curabilă a demenței și, în al doilea rând, de a asigura confort și susținere pacientului și celor care îl au în grijă. Tratamentul cauzelor de bază presupune administrarea de hormoni tiroidieni în hipotiroidie, de vitamine în deficitul de vitamină B_{12} și tiamină, antibiotice în infecțiile

oportuniste, realizarea unui șunt ventricular în hidrocefalia cu presiune normală și o intervenție adecvată chirurgicală, iradiere și/sau chimioterapie în neoplasmele SNC. Este deseori utilă întreruperea tratamentului medicamentos și a aportului de droguri sedative sau medicamente care tulbură funcțiile cognitive. Dacă pacientul este mai degrabă depresiv decât dement (pseudodemența), depresia trebuie tratată corect. Pacienții cu boli degenerative, precum BA sau BH, pot fi și ei depresivi, această stare putând răspunde la tratamentul antidepresiv. Antidepresivele trebuie folosite cu atenție la pacienții cu demență, deoarece pot induce delirul. Se recomandă antidepresive cu efecte secundare cognitive slabe, cum sunt inhibitorii selectivi ai reabsorbției serotoninei și antidepresivele triciclice cu acțiune anticolinergică scăzută, ca desipramina și nortriptilina. Anticonvulsivantele sunt utilizate pentru controlul convulsiilor. Agitația, halucinațiile, delirul și confuzia sunt dificil de tratat. Aceste probleme comportamentale reprezintă cauze majore ale instituirii îngrijirii specializate la domiciliu sau ale instituționalizării pacienților. Medicamente de tipul fenotiazinelor, haloperidolului și benzodiazepinelor pot ameliora tulburările de comportament, dar au efecte secundare greu de controlat precum sedarea, rigiditatea și diskinezia. Medicamentele care pot calma agitația și insomnia fără să înrăutățească demența sunt haloperidolul în doze mici (0,5-2 mg), trazodona, buspirona și propranololul. Când pacienții nu răspund la acest tratament, de obicei este o greșeală să fie crescute dozele sau să fie folosite anticolinergicele sau sedativele (precum barbiturice sau benzodiazepine).

Terapia comportamentală nemedicamentoasă ocupă un loc important în tratamentul demenței. Scopul principal este de a face viața pacientului dement confortabilă, necomplicată și sigură. Elaborarea unor liste, planificări, calendare și inscripționări poate fi utilă. De asemenea, este utilă stabilirea rutinelor familiare și a unor sarcini pe termen scurt, plimbările scurte și exercițiile fizice simple. Pentru mulți pacienți cu demență, memoria pentru evenimente este mult mai slabă decât cea pentru activități de rutină, ei putând totuși participa la activități fizice rememorate, precum plimbarea, bowling-ul, dansul și golful. Pacienții demenți obiectează de obicei când pierd controlul asupra sarcinilor familiare, precum șofatul, gătitul sau administrarea banilor. Încercările de a-i ajuta sau de a le prelua pot fi urmate de plângeri, depresie sau furie. Reacția ostilă din partea celui care îi îngrijește este inutilă și uneori dăunătoare. Explicațiile, reasigurarea, distragerea atenției și dialogul calm sunt cele mai folositoare în această situație. În cele din urmă, răspunderile financiare și șofatul trebuie preluate de alții și pacientul se va adapta. Siguranța este o problemă importantă care implică nu numai șofatul, dar și activitățile din bucătărie, baie și dormitor. Aceste zone trebuie supravegheate, monitorizate și făcute cât mai sigure posibil. Mutarea într-un cămin de bătrâni sau centru de asistență și îngrijirea specializată la domiciliu pot crește inițial confuzia și agitația. Calmarea repetată, reorientarea și introducerea atentă a personalului nou vor ajuta la ușurarea procesului. Realizarea activităților despre care se știe că sunt plăcute pacientului aduce un beneficiu considerabil. De asemenea, trebuie acordată atenție depresiei și frustrării manifestate de membrii familiei și de cei care îngrijesc bolnavul. La aceste persoane apar frecvent sentimentele de vinovăție și stresul emoțional. Membrii familiei sunt deseori depășiți de situație și neajutorați, manifestându-și frustrarea asupra pacientului, între ei sau asupra celor care oferă serviciile medicale. Persoanele care îngrijesc pacienții demenți trebuie încurajate să folosească facilitățile de îngrijire pe perioada zilei, oferindu-și pauze. Educarea și counseling-ul în legătură cu demența sunt importante. De mare ajutor sunt și grupurile de suport naționale și locale, cum ar fi Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.

BIBLIOGRAFIE

COREY-BLOOD J et al: Diagnosis and evaluation of dementia. Neurology 45:211, 1995

CUMMINGS JK: *Dementia: A Clinical Approach*, 2d ed. Boston, Butterworth-Heinemann, 1992

EBLY EM et al: Prevalence and types of dementia in the very old: Results from the Canadian Study of Health and Aging. Neurology 44:1593, 1994

ERICKSON K: Amnestic disorders. Pathophysiology and patterns of memory dysfunction. West J Med 152:159, 1990

FLEMING KC, EVANS JM: Pharmacologic therapies in dementia. Mayo Clin Proc 70:1116, 1995

HODGES JR, WARLOW CP: Syndromes of transient amnesia: Towards a classification. A study of 153 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 53:834, 1990

MARTIN LM, FLEMING KC et al: Recognition and management of anxiety and depression in elderly patients. Mayo Clin Proc 70:999, 1995

SIU AL: Screening for dementia and investigating its causes. Ann Intern Med 115:122, 1991

WILLMER J et al: The usefulness of CT scanning in diagnosing dementia of the Alzheimer type. Can J Neurol Sci 20:210, 1993

27

Charles A. Czeisler, Gary S. Richardson

TULBURĂRI DE SOMN ȘI DE RITM CIRCADIAN

Tulburările de somn sunt printre cele mai dese acuze ale celor ce se prezintă la medic. O treime din adulții din S.U.A. prezintă tulburări de somn ocazionale sau persistente. Absența somnului sau tulburările ritmului circadian pot duce la modificări serioase ale activității diurne. Ele constituie semnul unor tulburări fie pot fi determinate de anumite afecțiuni medicale sau psihiatrice asociate. Cu 25 de ani în urmă, multe dintre aceste tulburări erau tratate cu medicație hipnotică, fără o evaluare ulterioară de diagnostic. De atunci, a fost identificată o clasă distinctă de tulburări de somn și de trezire, iar tulburările de somn fac obiectul unei discipline clinice. Ciclul somn-veghe este sub controlul a două sisteme neurobiologice principale: unul care generează activ somnul și procesele legate de somn și altul care măsoară somnul în decurs de 24 h. Tulburările de somn sau de ritm circadian pot fi generate de anomaliile intrinseci ale acestor două sisteme sau de anomaliile extrinseci acestora (mediu ambiant, medicație și boală).

FIZIOLOGIA SOMNULUI ȘI A STĂRII DE VEGHE

Majoritatea adulților dorm 7-8 h pe noapte, cu toate că măsurarea, durata și structura internă a somnului variază în cazul pacienților aparent sănătoși și în funcție de vârstă. La extreme, copiii și bătrânii au adesea un somn întrerupt. În S.U.A., adulții de vârstă intermediară au tendința de a avea un episod de somn profund peste zi, cu toate că în unele medii somnul poate fi divizat într-un somn redus după-amiaza și un somn scurt de noapte. Deși durata somnului variază foarte mult, studii epidemiologice sugerează faptul că adulții care dorm mai puțin de 4 h sau mai mult de 9 h pe noapte au o rată de mortalitate crescută comparativ cu cei care dorm 7-8 h.

STADIILE ȘI FAZELE SOMNULUI Stadiile și fazele somnului uman sunt definite pe baza tiparelor caracteristice ale electroencefalogramei (EEG), electrooculogramei (EOG – o măsurare a activității de mișcare a ochiului) și electromiogramei de suprafață (EMG). Înregistrarea continuă a acestei multitudini de parametri fiziologici pentru a defini somnul și starea de veghe este denumită *polisomnografie*.

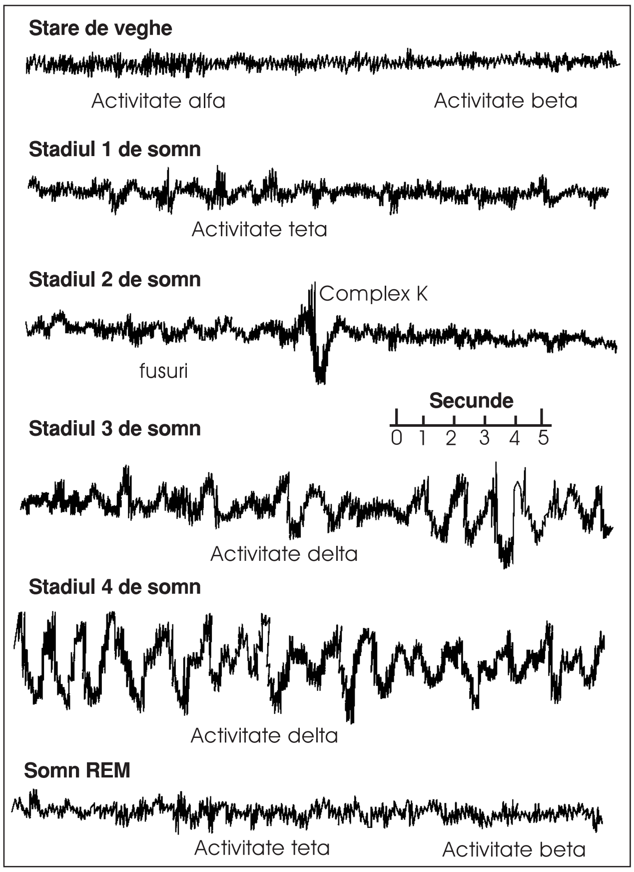


FIGURA 27-1 Electroencefalograma stadiilor somnului uman. Prima înregistrare ilustrează ritmul alfa văzut în stare de veghe sau de repaus (cu ochii închiși) și activitatea beta a unui subiect vigil. Activitatea teta din stadiul 1 este observată în înregistrarea a doua; stadiul 2 de somn (cu fusuri de somn asociate și complexe K) în al treilea; a patra și a cincea înregistrare arată somnul cu unde lente (stadiile 3 și 4), cu activitate delta predominantă. Această activitate sincronă este absentă în stadiul de somn REM (unda a 6-a) care se aseamănă cu stadiul 1 EEG. Cu toate acestea, somnul REM este însoțit de mișcări oculare rapide și paralizia mușchilor. (*Reprodusă după J Horne, Why We Sleep: The Functions of Sleep in Humans and Other Mammals Oxford, Oxford University Press, 1988.*)

Polisomnografia definește 2 stări ale somnului (1) cu mișcări oculare rapide (REM) și (2) somn cu mișcări oculare lente (NREM). Somnul NREM este la rândul său divizat în 4 stadii caracterizate prin creșterea pragului de trezire și încetinirea activității EEG (figura 27-1). Somnul REM este caracterizat printr-o amplitudine joasă, cu EEG de frecvență mixtă similar stadiului 1 din somnul NREM (figura 27-1). EOG prezintă treceri bruște ale somnului REM similare celor observate în timpul stării de veghe cu ochii deschiși. Activitatea EMG este absentă reflectând atonia musculară completă mediată de trunchiul cerebral care este caracteristică acestei stări.

ORGANIZAREA SOMNULUI UMAN Somnul nocturn normal la adulți presupune o organizare consistentă noapte de noapte (figura 27-2). După debutul somnului, el de obicei progresează prin stadiile NREM 1-4 în decurs de 45-60 min. Somnul cu unde lente predomină în prima treime a nopții și include 15-25% din somnul total nocturn la adulții tineri. Procentajul somnului cu unde lente este influențat de mai mulți factori; cel mai important este vârsta (vezi mai jos). Privarea anterioară de somn crește atât rapiditatea debutului somnului, cât și intensitatea și cantitatea somnului cu unde lente.

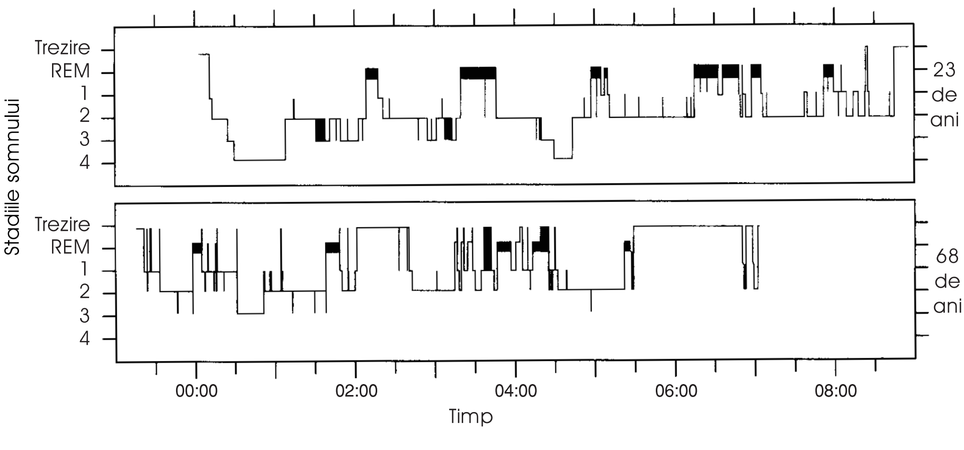
Primul episod de somn REM apare de obicei în a doua oră după începerea somnului. Debutul mai rapid al somnului REM la un adult tânăr poate (îndeosebi la mai puțin de 30 min) sugera o patologie cum ar fi depresie endogenă, narcolepsie, tulburări de ritm circadian sau renunțarea la droguri. REM și NREM alternează în timpul nopții cu un ciclu mediu de 90-110 min (ciclul „ultradian“). În ansamblu, somnul REM reprezintă 20-25% din somnul total, iar stadiile 1-2 din somnul NREM, 50%-60% (și un procent mai mare la subiecții în vârstă).

Vârsta are un mare impact asupra organizării stării de somn (figura 27–2). Somnul cu unde lente este mai pronunțat în copilărie, scăzând brusc la pubertate și de-a lungul decadelor 2–3 de viață. După vârsta de 30 de ani există un declin progresiv, aproape linear al cantității somnului cu unde lente, iar amplitudinea activității delta pe EEG, alcătuită din somnul cu unde lente, este redusă. La persoane dealtfel sănătoase, în vârstă, somnul cu unde lente poate fi complet absent, în special la bărbați.

Pentru somnul REM există un profil de vârstă diferit. La copii, somnul REM poate constitui 50% din timpul total de somn și procentajul este invers proporțional cu vârsta dezvoltării. Cantitatea de somn REM scade brusc în timpul primului an postnatal pe măsură ce se dezvoltă un ciclu REM–NREM matur. În restul vieții până la vârstele înaintate, somnul REM ocupă un procent mai constant din timpul total de somn decât cel al somnului cu unde lente.

CORELAȚIILE COMPORTAMENTALE ALE STADIILOR ȘI FAZELOR DE SOMN Stadiile polisomnografice ale somnului se corelează cu schimbările de comportament în timpul stadiilor și fazelor specifice. Trezirile din somnul REM sunt asociate cu evocarea visurilor vivace la mai mult de 80% din timp. Credibilitatea evocării visului crește o dată cu fazele de REM târziu în decursul nopții. Imaginile pot fi redate și după întreruperea somnului NREM, deși acestea în mod tipic sunt lipsite de detaliile și de vivacitatea viselor din somnul REM. Incidența redării viselor în somnul NREM poate fi crescută prin privarea selectivă a somnului REM, sugerând că somnul REM și visul în sine nu sunt legate inevitabil. Debutul somnului este asociat cu scăderi marcate ale percepției, atât a stimulilor auditivi, cât și a celor vizuali

FIGURA 27-2 Grafice ale stadiilor de somn REM (linii groase) și cele patru stadii ale somnului NREM și ale stării de veghe în timpul unei nopți întregi pentru loturile reprezentative de tineri (superior, vârsta 23 ani) și pentru vârstnici (inferior, vârsta 68 ani), bărbați. Înregistrările pentru subiecții vârstnici ilustrează reducerea somnului cu unde lente, treziri spontane frecvente, somn început devreme și trezirea la ore matinale, caracteristici ale somnului la bătrâni chiar și în absența unei patologii specific medicale sau unei patologii psihiatrice. (*După the Circadian, Neuroendocrine, and Sleep Disorders Section, Endocrine Division, Brigham and Womens' Hospital.*)



și cu pierderi de conștiență. În timpul stadiului 1 de somn, subiecții pot răspunde la semnale auditive sau vizuale slabe, fără „trezire“. Mai mult, stocarea în memorie este inhibată la debutul stadiului 1 NREM și subiecții treziți din acest stadiu neagă, de obicei, faptul că au adormit. În același timp este posibil a continua efectuarea unor sarcini motorii de rutină sau familiare, cum ar fi condusul unui automobil, în cursul stadiului intermediar dintre starea de veghe și somn (stadiul 1 de somn) care adeseori interferă comportamentul stării de veghe la indivizii somnolenți. În timpul unor astfel de deranjamente, durând tipic câteva secunde, dar recunoscând ocazional și persistența pe durate mai lungi, percepția vizuală și auditivă sunt atenuate și timpul de reacție este prelungit. Ulterior, individul somnolent poate prezenta amnezia acestui eveniment. Deficitele dramatice de percepție și cognitive asociate cu deranjamente frecvente, scurte ale stadiului 1 de somn în starea comportamentală de veghe sunt un component major al afectării performanței psihomotorii observată la cei somnolenți.

CORELAȚIILE FIZIOLOGICE ALE STADIILOR ȘI FAZELOR DE SOMN Toate sistemele fiziologice importante sunt influențate de somn. În unele cazuri, schimbările comportamentale concomitente, cum ar fi poziția de clinostatism sau inactivitatea, sunt cauze proxime ale funcției fiziologice modificate, dar în majoritatea cazurilor responsabil este somnul în sine. Modificările activității cardiovasculare în timpul somnului includ o scădere a presiunii sanguine și a ritmului cardiac în timpul somnului NREM și în mod deosebit în somnul cu unde lente. În timpul somnului REM, activitatea fazică (mișcări bruște ale ochilor) este asociată cu variații atât ale presiunii sângelui, cât și ale ritmului cardiac, mediate în principal de nervul vag. Pot avea loc, selectiv, aritmii cardiace în timpul somnului REM. De asemenea, intervin modificări și în funcțiile respiratorie (vezi capitolul 263). În comparație cu starea de veghe relaxată, frecvența respiratorie devine mai constantă în timpul somnului NREM (în special în cel cu unde lente) și a somnului REM tonic și devine foarte neregulată în timpul somnului REM fazic. Ventilația pe minut scade în timpul somnului NREM disproporționat față de scăderea ratei metabolice la debutul somnului, având ca rezultat creșterea P_{CO_2}. Multipli factori contribuie la aceste modificări respiratorii induse de somn: (1) scăderea diametrului și creșterea consecutivă a rezistenței căilor respiratorii superioare, probabil rezultatul relaxării asociată somnului, a unui subset de mușchi tonic activi ai căilor aeriene superioare cărora le lipsește un tip clar de activare respiratorie; (2) modificarea responsivității aparatului respirator la stimuli chimici și anume, P_{CO_2} și P_{O_2}; (3) pierderea răspunsurilor respiratorii la stimulii de trezire și (4) scăderea ratei metabolice. În plus, reflexul de tuse este atenuat sau absent în timpul somnului. Aceste modificări ale funcției respiratorii pot fi relevante pentru patogeneza apneei obstructive din timpul somnului și pentru sindromul de moarte subită infantilă (vezi capitolul 263).

Funcțiile endocrine se modifică și ele în timpul somnului. Cele mai importante schimbări sunt evidente în parametrii neuroendocrini. Somnul cu unde lente este asociat cu secreția hormonului de creștere, în timp ce somnul în general este asociat cu o secreție sporită de prolactină. Somnul are un efect complex asupra secreției hormonului luteinizant (LH); în perioada de pubertate, somnul este asociat cu o secreție mărită de LH, în timp ce somnul femeii mature inhibă secreția de LH în faza foliculinică incipientă a ciclului menstrual. Debutul somnului (și probabil al somnului cu unde lente) este asociat cu inhibiția hormonului care stimulează tiroida (TSH) și a axei hormon adrenocorticotropic (ACTH) – cortizol, un efect care se suprapune ritmului circadian în cele două sisteme. Hormonul pineal, melatonina, este secretat predominant noaptea, atât la speciile active ziua, cât și la cele active noaptea, reflectând modularea directă a activității pineale de către pacemaker-ul circadian de la nivelul hipotalamusului anterior (vezi mai jos). Secreția de melatonină nu este dependentă de apariția somnului, persistând și la persoanele care stau treze noaptea. În plus, unele date recente sugerează că melatonina exogenă poate accentua somnolența și poate potența somnul, în special când este administrată în timpul orelor din zi când nivelul de melatonină endogenă este scăzut. Totuși, sunt necesare studii viitoare pentru a verifica și cuantifica proprietățile recunoscute ale melatoninei de promovare a somnului.

Somnul este de asemenea asociat cu alterări ale funcției termoreglatoare. Somnul NREM este asociat cu o atenuare a răspunsurilor termoreglatoare atât la stresul provocat de căldură, cât și la frig, iar studiile pe animale asupra neuronilor termosenzitivi din hipotalamus arată o reducere dependentă a NREM de punctul termoregulator inițial. Somnul REM este asociat cu absența totală a răspunsului termoreglator, constând efectiv în poikilotermie funcțională. Cu toate acestea, impactul efectului contrar al acestui eșec de termoreglare este estompat de inhibiția somnului REM în cazul temperaturilor ambientale extreme.

Neuroanatomia somnului Studiile pe leziuni la animale și din bolile neurologice au sugerat localizări neuroanatomice distincte în generarea somnului normal și a trezirii. Studiile lui von Economo pe pacienți cu encefalită letargică au sugerat că în hipotalamusul anterior se găsește un „centru al somnului“, în timp ce în hipotalamusul posterior se găsește un „centru al veghei“. Studiile experimentale pe animale au implicat în mod diferit formațiunile reticulare medulare, talamusul și creierul antero-bazal în generarea somnului, în timp ce formațiunea reticulată a trunchiului cerebral, mezencefalul, subtalamusul și creierul antero-bazal se pare că au un rol în generarea stării de veghe sau în trezirea înregistrată EEG (vezi și capitolul 24).

În ciuda numeroaselor studii, există puține dovezi în ceea ce privește fie un „centru discret al somnului“, fie un centru discret al „stării de veghe“. Ipoteze mai recente sugerează faptul că această capacitate de generare a somnului și a stării de veghe este distribuită de-a lungul unui „miez“ axial de neuroni care se extind rostral de la trunchiul cerebral la creierul anterior bazal. Amestecul complex de grupuri neuronale are loc în diferite puncte de-a lungul acestui ax trunchi cerebral-creier antero-bazal.

Cu toate acestea, corelațiile neuroanatomice ale somnului REM par a fi discret localizate. Regiuni specifice din punte sunt asociate cu fiecare din corelațiile neurofiziologice ale somnului REM. Leziunile mici din puntea dorsală produc somnul REM fără scăderea inhibiției descendente musculare, normal asociată cu această stare; microinjecții cu carbacol în formațiunea reticulată pontină par să producă o stare cu toate caracteristicile somnului REM. Aceste studii experimentale se bazează pe mimarea unor stări patologice la oameni și animale. În narcolepsie, de exemplu, are loc o paralizie parțială (catalepsie) sau completă, bruscă, ca răspuns la o varietate de stimuli. La câinii care prezintă această stare, fiziostigmina, un inhibitor central de colinesterază, crește frecvența atacurilor cataleptice, în timp ce atropina le scade frecvența. Dimpotrivă, în tulburările de somn REM (vezi mai jos) pacienții suferă de inhibiție motorie incompletă în timpul somnului REM, rezultând mișcări involuntare, uneori violente în timpul somnului REM.

Neurochimia somnului Primele studii experimentale asupra nucleilor rafeului trunchiului cerebral păreau să implice serotonina ca neurotransmițător ce induce somnul primar, în timp ce catecolaminele au fost considerate responsabile pentru starea de veghe. Studii ulterioare au demonstrat că sistemul serotonină-rafeu poate facilita somnul, dar nu este necesar pentru expresia sa. Farmacologia extensivă a somnului și a stării de veghe sugerează, de asemenea, că și alți neurotransmițători joacă un anumit rol. Se știe că neurotransmiterea colinergică joacă un rol în generarea somnului REM. Influența excitantă a cofeinei implică adenosina, în timp ce efectul

hipnotic al benzodiazepinelor și barbituricelor sugerează un rol pentru liganzii endogeni ai complexului GABA-A receptor.

Au fost identificate o mare varietate de substanțe care induc somnul. Acestea includ prostaglandina D_2, peptidele delta de inducere a somnului, dipeptidul muramil, interleukina 1, amidele primare ale acizilor grași și melatonina (vezi mai sus), dar efectul hipnotic este în general limitat la somnul NREM sau cu unde lente, deși peptidele care accentuează somnul REM au fost, de asemenea, raportate. Mulți „factori de somn" recunoscuți, incluzând interleukina 1 și prostaglandina D_2, sunt de asemenea imunologic active, sugerând o legătură între funcția imună și stările somn-veghe.

FIZIOLOGIA RITMICITĂȚII CIRCADIENE Ciclul somn-veghe este evident la mulți indivizi în decurs de 24 h. Variații zilnice semnificative au loc de asemenea în funcțiile endocrine, termoreglatorii, cardiace, pulmonare, renale, gastrointestinale și în funcțiile cognitive. Cu toate acestea, este important ca în evaluarea unei variații zilnice să distingem între acele componente ritmice evidențiate în mod pasiv de schimbările de mediu și schimbările comportamentale (de exemplu creșterea tensiunii arteriale și a ritmului cardiac în postura verticală) și acelea activ induse de un proces oscilator endogen (de exemplu, variația circadiană a cortizolului plasmatic care persistă în cazul unei varietăți de condiții comportamentale și de mediu).

Nucleii suprachiasmatici (NSC) ai hipotalamusului acționează ca pacemakeri care conduc ritmul circadian endogen la mamifere. Distrugerea bilaterală a acestor nuclei are ca efect pierderea ritmicității circadiene endogene, care poate fi restabilită doar printr-un transplant al aceleași(-orași) structuri de la un animal donator. Perioadele și fazele oscilatorului neural endogen sunt sincronizate normal pe o perioadă de 24 h de ciclu noapte-zi, întuneric-lumină. Adaptarea ritmurilor circadiene la mamifere la ciclul întuneric-lumină este mediată de tractul retino-hipotalamic, o cale de acces monosinaptică care leagă retina de NSC.

Proprietățile principale care caracterizează pacemakerul endogen circadian sunt *perioada intrinsecă*, *faza întreținută*, *amplitudinea* și *capacitatea de restabilire*. La subiecții umani care trăiesc în medii de laborator controlate fără indicatori de timp (*liber - neîntrerupt*) durata ciclului comportamental de activitate-odihnă este în medie de 25 h. Cu toate acestea, cronometrarea ciclului întuneric-lumină a fost în general necontrolată în aceste studii cu subiecți care aleg să fie expuși luminii în „zilele lor subiective" și întunericului în „nopțile lor subiective". Studii recente au sugerat că atunci când ciclul întuneric-lumină este controlat, perioada observată de pacemaker-ul circadian uman este mai aproape de 24 h. Cu toate acestea, sincronizarea pacemaker-ului circadian endogen la ziua de 24 h necesită restabilirea acestuia în fiecare zi, fapt care normal este realizat prin expunerea la ciclul ambiental lumină-întuneric.

Expunerea la lumină poate schimba faza pacemaker-ului circadian endogen, dar atât intensitatea cât și direcția schimbărilor de fază induse de lumină depind de momentul zilei, de durata, amplitudinea și intensitatea luminii. Expunerea cronometrată adecvat la o lumină de o intensitate suficientă poate, în decurs de 2-3 zile, restabili pacemaker-ul circadian uman (de presupus NSC) la orice oră dorită. Expunerea la lumină obișnuită de cameră poate, de asemenea, schimba faza circadiană, dar nu la o magnitudine la fel de mare ca lumina de exterior.

Sincronizarea și structura internă a somnului sunt cuplate direct la capacitatea pacemaker-ului endogen. Durata spontană a somnului, somnolența, înclinația spre somn REM, precum și capacitatea și tendința de a dormi variază în funcție de faza circadiană. Tendința de a dormi, somnolența și înclinația spre somn REM ating punctul culminant chiar după nadirul ciclului circadian endogen de temperatură (aproximativ 1-3 h înainte de trezire). În plus, 85% dintre toate trezirile subiecților ce trăiesc în condiții constante de mediu au loc pe panta ascendentă a ciclului de temperatură. Mai mult decât atât, există anumite momente (ariile de menținere a stării de veghe) când este foarte dificilă adormirea, chiar și în cazul subiecților care sunt privați de somn. Corelarea greșită a comenzii pacemaker-ului circadian endogen cu ciclul somn-veghe dorit este considerată a fi responsabilă pentru anumite stări de insomnie, ca și pentru diminuarea stării de veghe și a performanței în cazul muncitorilor din schimbul de noapte și după schimbarea de fus orar.

TULBURĂRI ALE SOMNULUI ȘI STĂRII DE VEGHE

O clasificare internațională a tulburărilor de somn (tabelul 27-1) împarte aceste afecțiuni în 3 grupuri majore: dissomnii, parasomnii și tulburări de somn medico-psihiatrice. O descriere detaliată a fiecăreia dintre aceste tulburări poate fi găsită în publicația Asociației americane a tulburărilor somnului.

Abordarea pacientului

Cu o tulburare de somn Pacienții pot solicita ajutorul medicului pentru: (1) incapacitate cronică sau acută de a dormi adecvat noaptea; (2) oboseală cronică, toropeală sau o stare de oboseală în cursul zilei; (3) manifestări de comportament asociate cu somnul în sine. Întreruperea sau tulburarea somnului de noapte este direct legată de reducerea stării vigile și de tulburări ale performanței psihomotorii și cognitive în timpul zilei, ceea ce constituie o preocupare serioasă pentru pacient în cele mai multe cazuri. Tabelul 27–2 subliniază cele mai frecvente stări patologice întâlnite în evaluarea unui pacient cu acuze de somnolență excesivă diurnă.

O examinare atentă a istoricului este esențială în evaluarea pacientului cu tulburări de somn. În particular, durata, consistența și severitatea tulburării sunt importante corelându-se cu estimarea pacientului – în caz de insomnie – în ceea ce privește efectul privării de somn asupra funcțiilor stării de veghe ulterioare. Informațiile obținute de la un prieten sau membru al familiei pot fi extrem de folositoare în evaluarea severității tulburării în timpul zilei, cu atât mai mult cu cât unii pacienți relatează jena cauzată de sforăitul puternic sau ațipirea la volan în timpul șofatului.

Completarea retrospectivă, de către medic și pacient, a somnolenței induse medicamentos în ciclul cotidian muncă-somn în ordine cronologică inversă, poate ajuta medicul să înțeleagă mai bine natura tulburării. Orele de lucru trebuie specificate în fiecare zi. Folosirea medicamentelor și a alcoolului, inclusiv a cofeinei și a hipnoticelor trebuie notate zilnic. Aceste evidențe notate zilnic trebuie comparate cu un orar prospectiv al activităților somn-muncă-medicamente (incluzând ațipirile zilnice și trezirile în cursul nopții) ale pacientului pentru cel puțin 2 săptămâni. Perioadele de somn trebuie reprezentate grafic pentru a facilita recunoașterea tulburărilor de somn circadiane, cum ar fi sindromul fazei de somn întârziat (vezi mai jos).

Evaluarea de laborator a măsurărilor obiective de somn este necesară pentru diagnosticul afecțiunilor specifice cum ar fi narcolepsia și apneea de somn și poate fi utilă de asemenea și în alte condiții. În plus față de cele trei variabile electrofiziologice utilizate pentru a defini stările de somn și stadiile acestuia, polisomnograma clinică standard include măsurarea respirației (efortul respirator, fluxul aerian și saturația în oxigen), EMG tibială anterioară și ECG. Evaluarea tumescenței peniene în timpul somnului nocturn poate fi de asemenea folosită pentru a ajuta să se determine dacă etiologia disfuncției erectile a pacientului este psihogenică sau organică (vezi capitolul 51).

CONSECINȚELE DIURNE ALE TULBURĂRILOR DE SOMN În timp ce suferința determinată de întreruperea somnului nocturn poate fi cel mai pronunțat simptom pentru pacienții cu tulburări de somn, în special aceia cu insomnie, impactul acestei întreruperi a somnului asupra funcției zilnice este cel mai important aspect pentru perspectivele clinice și de sănătate publică. Accidentele rutiere asociate cu somnolența, de exemplu, constituie un important risc pentru sănătatea pacientului cu somn întrerupt.

Afectarea zilnică datorată pierderii somnului poate fi dificil de cuantificat în contextul clinic datorită câtorva motive. În primul rând, somnolența nu este în mod obligatoriu proporțională cu deprivarea de somn evaluată subiectiv. În apneea de somn obstructivă, de exemplu, întreruperile scurte repetate ale somnului asociate cu reluarea respirației la sfârșitul episoadelor apneice determină afectarea semnificativă a stării de veghe, în ciuda faptului că pacientul poate fi inconștient de fragmentarea somnului. În al doilea rând, descrierile subiective ale afectării stării de veghe variază de la pacient la pacient. Pacienții se pot autodescrie ca „somnoroși“, „obosiți“ sau „istoviți“ și pot avea o definiție clară a acestor termeni, în timp ce alții pot folosi aceeași termeni pentru a descrie o condiție complet diferită. În al treilea rând, somnolența, în special când este profundă, poate afecta judecata într-o manieră asemănătoare alcoolului, astfel încât conștientizarea subiectivă a condiției și a alterărilor cognitive și motorii este redusă. În sfârșit, pacienții pot fi reticenți în a admite că somnolența este o problemă, atât pentru că ei sunt în general inconștienți de ceea ce constituie starea normală de atenție, cât și pentru că somnolența este în general privită peiorativ, atribuită cel mai adesea unui deficit în motivație și mai puțin unei nevoi fiziologice neadecvat satisfăcute.

Tabelul 27-1

Clasificarea internațională a tulburărilor de somn

DISSOMNII
Tulburări de somn intrinseci
Insomnie psihofiziologică
Insomnie idiopatică
Narcolepsie
Hipersomnie idiopatică sau recurentă
Hipersomnie posttraumatică
Sindroame apneice de somn
Tulburări periodice ale mișcării membrelor
Sindromul picioarelor neliniștite
Tulburări de somn extrinseci
Igiena inadecvată a somnului
Tulburări de somn cauzate de factori ambientali
Insomnie de altitudine
Tulburări de acomodare ale somnului
Tulburări asociate debutului somnului
Insomnie cauzată de alergie alimentare
Sindromul de foame (sete) nocturnă
Tulburări legate de dependența de alcool sau medicamente
Tulburări de ritm circadian
Sindromul de schimbare a fusului orar
Tulburări legate de activitatea în schimburi
Sindromul fazei de somn întârziat
Sindromul fazei de somn avansat
Tulburări de somn-veghe la alt interval decât 24 h
PARASOMNII
Tulburări de trezire
Treziri confuze
Somnabulism
Somn agitat, vise terifiante
Tulburări de tranziție somn-veghe
Tulburări de mișcare ritmică
Vorbit în somn
Crampe nocturne în membrele inferioare
Parasomnii asociate de obicei cu somn REM
Coșmaruri
Paralizie în somn
Tulburări de erecție ale penisului în somn
Erecții dureroase în somn
Aritmii cardiace în somnul REM
Tulburări de comportament în somnul REM
Alte parasomnii
Bruxism nocturn
Enurezis nocturn
Distonii paroxistice nocturne
TULBURĂRI DE SOMN ASOCIATE CU TULBURĂRI MEDICALE/PSIHIATRICE
Asociate cu tulburări mentale
Asociate cu tulburări neurologice
Tulburări degenerative cerebrale
Parkinsonism
Insomnia familială fatală
Epilepsie legată de somn
Migrene asociate somnului
Asociate cu alte tulburări medicale
Boala somnului
Ischemie cardiacă nocturnă
Boli pulmonare obstructive cronice
Astm legat de somn
Reflux gastroesofagian legat de somn
Boală ulceroasă peptică
Sindrom de fibroziță

SURSA: Modificată după Diagnostic Classification Steering Committee

În evaluarea somnolenței în context clinic, întrebările specifice despre apariția episoadelor de somn în timpul orelor normale de trezire, atât intenționale cât și neintenționale, pot anula contradicțiile caracterizărilor subiective și vor furniza simultan un indiciu asupra impactului advers al somnolenței asupra activității zilnice. Ariile specifice de discuție includ apariția episoadelor de somn inadecvat în timpul șofatului sau în alte condiții asociate cu siguranța, somnolența în timpul muncii sau la școală (și relația dintre somnolență și performanțele de muncă și școlare) și efectul somnolenței asupra vieții sociale și de familie. Evidența unei afectări zilnice semnificative (în special în asociere cu diagnosticul de tulburare primară de somn, cum ar fi narcolepsia sau apneea de somn) ridică problema responsabilității medicului de a anunța autoritățile de circulație asupra riscului crescut de accidente rutiere asociate somnolenței. Ca și în cazul epilepsiei, cerințele legale variază de la stat la stat și existența precedentelor legale nu furnizează în mod tipic o interpretare consistentă a balanței dintre responsabilitatea medicului și dreptul pacientului la secret. Cel puțin, medicul trebuie să orienteze discuția cu pacientul spre riscul crescut de a conduce un vehicul și să recomande ca șofatul să fie suspendat până când se instituie tratamentul de succes.

Diferențierea somnolenței de oboseală poate fi dificilă, în special datorită utilizării imprecise a acestor termeni de către pacienți în descrierea simptomelor subiective. Distincția poate fi utilă în diferențierea pacienților cu acuze de oboseală sau istovire în situația unor afecțiuni cum ar fi fibromialgia, sindromul de oboseală cronică (vezi capitolul 384) sau a deficitelor endocrine, cum ar fi hipotiroidismul sau boala Addison. În timp ce pacienții cu aceste afecțiuni pot distinge în mod caracteristic simptomele lor din timpul zilei de somnolența ce apare odată cu deprivarea de somn, pot să apară suprapuneri substanțiale. Aceasta este în mod special adevărată când afecțiunea primară determină de asemenea întreruperea cronică a somnului (de ex., apneea nocturnă din hipotiroidism) sau somnul anormal (de ex., fibromialgia).

În timp ce evaluarea acuzei de somnolență excesivă este în general adecvată, cuantificarea obiectivă este uneori necesară în scop diagnostic sau pentru evaluarea răspunsului terapeutic. Evaluarea activității zilnice ca indice al somnului adecvat poate fi efectuată prin testul de latență multiplă a somnului (TLMS) care implică măsurarea repetată a latenței somnului (timpul de la debutul somnului) în condiții standardizate în timpul unei zile ce urmează unui somn nocturn cuantificat. Media de latență de-a lungul a 4–6 teste (administrate la fiecare 2 ore de-a lungul unei zile de trezire) este interpretată ca o

măsură obiectivă a tendinței de somn zilnic. Tulburările de somn care determină somnolența patologică în timpul zilei poate fi în mod real distinsă prin TLMS. În plus, măsurările multiple ale debutului somnului pot identifica direct tranzițiile de la starea de veghe la somnul REM care sunt sugestive pentru condiții patologice specifice (de ex., narcolepsie).

INSOMNIA Insomnia este acuza de somn nesatisfăcător; este clasificată în funcție de natura întreruperilor somnului și de durata ei. Natura întreruperii somnului oferă informații importante despre etiologia posibilă a insomniei și de asemenea este elementul central în selecția tratamentului adecvat și specific. Insomnia este subdivizată în: adormirea dificilă (*insomnie de debut al somnului*), treziri frecvente sau susținute (*insomnie în menținerea somnului*), trezirile matinale (*insomnia de trezire*) și somnolență persistentă, în ciuda unui somn de o durată adecvată (*somnul fără refacere fizică și psihică*). În mod similar, durata persistenței simptomelor este un indiciu important în stabilirea naturii tratamentului adecvat. Insomnia care durează una până la mai multe nopți (într-un singur episod) este denumită *insomnie tranzitorie*. Insomnia tranzitorie este în mod tipic rezultatul unei situații de stres sau de schimbare în programul de somn sau în mediu ambiant (de ex., schimbarea de fus orar). *Insomnia pe termen scurt* durează de la câteva zile până la 3 săptămâni. Întreruperea acestei durate este de obicei asociată cu stres mai prelungit, cum ar fi recuperarea după operații sau boli acute. *Insomnia de lungă durată* sau *cronică* durează luni de zile sau ani și în mod normal reflectă factori de perpetuare asociați cu tulburări primare de somn (vezi mai jos). Insomnia cronică se poate prezenta sub formă de episoade recurente de insomnie, nu în mod necesar asociate cu variații paralele ale cauzei de fond. Deși unii clinicieni se referă la acestea ca insomnii recurente, alții sugerează că acesta poate fi modelul tipic al pacienților cu insomnie cronică.

În timp ce o noapte ocazională cu puțin somn, în mod tipic în condiții de stres sau de excitare legate de evenimente externe, este obișnuită și fără consecințe de durată, insomnia persistentă poate avea efecte negative importante concretizate în tulburări al funcțiilor în timpul zilei, tulburări de dispoziție și un risc crescut de leziuni datorate accidentelor.

Insomnia psihofiziologică Insomnia persistentă psihofiziologică este o tuburare comportamentală în care pacienții sunt preocupați de incapacitatea percepută de a dormi cum trebuie în timpul nopții. Tulburările de somn sunt adeseori declanșate de evenimente emoționale stresante; cu toate acestea, obiceiul de a dormi puțin dobândit în perioada stresantă durează și după incidentul inițial. Asemenea pacienți sunt surescitați ca rezultat al propriului efort de a dormi și/sau datorită mediului de somn, iar insomnia este un răspuns condiționat sau deprins. Pacienții cu insomnie psihofiziologică adorm mult mai ușor la ore neprogramate (când nu încearcă să adoarmă) sau în afara mediului ambiental. În asemenea cazuri, înregistrările polisomnografice dezvăluie tulburări de somn obiective adesea cu latența anormal de lungă a somnului, cu treziri nocturne frecvente și un somn de tranziție stadiul 1 cu volum crescut. Factorii extrinseci pot contribui la această situație (vezi mai jos). O atenție deosebită trebuie acordată igienei somnului (vezi mai jos) și corectării surescitării înainte de culcare. Terapia comportamentală (respectiv, igiena somnului, antrenamentul de relaxare, terapia de control a stimulilor, terapia de restricție a somnului) este modalitatea de elecție a tratamentului pentru insomnia psihofiziologică și asemenea terapie pare cel mai bine instituită fără medicație.

Insomnia extrinsecă Un număr de tulburări de somn sunt rezultatul unor factori extrinseci care interferă cu somnul. *Tulburarea de somn adaptativă*, numită de asemenea *insomnie situațională tranzitorie*, poate apărea după schimbarea mediului de dormit (de exemplu un hotel necunoscut, patul de spital) sau înaintea sau după un eveniment de viață semnificativ, cum ar fi schimbarea profesiei, a locului de muncă, pierderea unei persoane apropiate, boală sau teama la apropierea unui termen limită sau unui examen. Latența crescută a somnului, treziri frecvente în somn și treziri dimineața devreme pot de asemenea să apară. Însănătoșirea este în general rapidă, în decurs de 2-3 săptămâni. *Igiena inadecvată a somnului* se caracterizează printr-un tipar comportamental anterior somnului și/sau condițiilor de mediu din dormitor care nu sunt propice somnului. Zgomotul și/sau lumina din dormitor pot interfera cu somnul sau pacientul poate fi deranjat de partenerul de pat care-și mișcă membrele în somn sau care sforăie tare. Ceasurile luminoase pot trezi pacientul, accentuându-i teama legată de timpul necesar adormirii. Medicamentele cu acțiune pe sistemul nervos central, mesele bogate, exercițiile fizice deosebite sau dușurile fierbinți chiar înainte de somn pot interveni în debutul somnului. În loc să ia medicamente hipnotice, pacienții trebuie sfătuiți să aibă propriile ritualuri soporifice de culcare, să-și pregătească și rezerve dormitorul pentru somn. Orele de trezire regulate, consecvente trebuie notate zilnic; timpul total petrecut în pat trebuie restrâns la orele de somn efectiv.

Insomnia de altitudine Tulburările de somn sunt o consecință obișnuită a expunerii la altitudine mare. Respirația periodică de tip Cheyne-Stokes se instalează în general în timpul somnului NREM la intervale de timp de două ori mai mici la altitudine, cu revenirea respirației normale în somnul REM. Apneea

Tabelul 27-2

Evaluarea pacientului cu acuze de somnolență excesivă diurnă

Constatări ale anamnezei și examenului clinic	Evaluare diagnostică	Diagnostic	Terapie
Obezitate, sforăit, hipertensiune	Polisomnografie cu monitorizare respiratorie	Apnee obstructivă nocturnă	Presiune continuă pozitivă în căile respiratorii; chirurgie ORL (de ex., uvulopalatofaringoplastie); dispozitiv dentar; terapie farmacologică (de ex., protriptilină); scădere ponderală; (vezi capitolul 264)
Cataplexie, halucinații hipnagogice, paralizie de somn, istoric familial	Polisomnografie cu test de latență multiplă a somnului	Sindromul narcolepsie–cataplexie	Stimulenți (de ex., metilfenidat, pemolin); antidepresive supresoare ale REM (de ex., protriptilină); sfat genetic
Sindromul de picioare neliniștite, somn perturbat, condiții medicale favorizante (de ex., anemia sau insuficiența renală)	Polisomnografie cu EMG tibială anterioară bilaterală	Mișcările periodice ale membrelor în somn	Tratamentul condițiilor favorizante, dacă este posibil; agoniști de dopamină (de ex., levodopa–carbidopa); benzodiazepine (de ex., clonazepam)
Somn tulburat, condiții medicale favorizante (de ex., astm) și/sau terapie medicală favorizantă (de ex., teofilină)	Jurnalul somn–stare de veghe	Insomnie (vezi text)	Tratamentul condițiilor predispozante și/sau modificarea terapiei, dacă este posibil; terapie comportamentală; agoniști ai receptorului benzodiazepinic cu acțiune scurtă (de ex., zolpidem)

NOTĂ: ORL – oto–rino–laringologie; REM – mișcarea rapidă a ochilor; EMG – electromiogramă.

centrală de somn, mai degrabă decât cea obstructivă, pare să fie responsabilă de acest lucru, caracterizându-se prin pauze respiratorii regulate. Se crede că atât hipoxia, cât și hipocapnia sunt implicate în dezvoltarea unei respirații periodice. Treziri frecvente și un somn neodihnitor caracterizează insomnia de altitudine, care în general este mai puternică în primele nopți la altitudine mare, dar poate persista. Durata somnului este neschimbată, dar pot surveni mai multe treziri după debutul somnului și timp mai scurt de somn cu unde lente (stadiile 3 și 4). Tratamentul cu acetazolamidă poate induce scăderea timpului în care apare respirația periodică și poate reduce substanțial hipoxia în timpul somnului. Medroxiprogesteronacetatul (MPA) reduce de asemenea hipoxia, dar nu reduce semnificativ respirația periodică în somnul la altitudine.

Tulburările de somn dependente de alcool și medicamente Somnul cu tulburări poate fi rezultat al unei ingestii de agenți extrem de variați. Cofeina este probabil cea mai comună cauză farmacologică a insomniei în cazul pacienților sensibili. Ea produce o latență sporită a debutului somnului și treziri mai frecvente în timpul nopții, precum și o reducere a duratei totale a somnului la 8 până la 14 ore după ingestie. Unii pacienți sunt surprinși să afle că insomnia lor poate fi legată de consumul de cafea; un istoric atent va dezvălui faptul că pacienții pot bea 15-20 cești de cafea pe zi. 3-5 cești pot tulbura somnul unor pacienți în mod semnificativ; de aceea, în cazul acestor pacienți se impune o abstinență de la cofeină de 1-2 luni. În mod similar, alcoolul și nicotina pot interfera cu somnul, cu toate că mulți pacienți le folosesc pentru relaxare sau pentru a induce somnul. Deși alcoolul poate spori starea de amețeală și scurta latența somnului, chiar cantitățile moderate de alcool pot spori trezirile după debutul somnului, interferând cu capacitatea creierului de a menține starea de somn. În plus, ingestia alcoolului înainte de culcare este contraindicată la pacienții cu apnee de somn, din cauza efectului inhibitor al alcoolului asupra tonusului musculaturii căilor respiratorii superioare. Amfetamina și cocaina suprimă în mod acut atât somnul REM, cât și timpul total de somn, care revin la normal o dată cu folosirea cronică a acestora. Abstinența duce la revenirea somnului REM. În final, revenirea insomniei asociată cu întreruperea acută a administrării hipnoticelor poate fi severă, îndeosebi după folosirea dozelor mari de benzodiazepine cu timp de înjumătățire scurt. Pentru acest motiv, hipnoticele trebuie rar prescrise pentru uz curent; doza trebuie să fie scăzută până la moderată, durata totală a terapiei trebuie limitată la 2-3 săptămâni, iar dozajul medicației redus treptat până la suprimare.

NARCOLEPSIA Somnolența excesivă în timpul zilei cu episoade de somn involuntar ziua, somn nocturn cu tulburări și cataplexie (slăbiciune bruscă sau pierderea tonusului muscular, fără pierderea conștienței, provocată de emoții) sunt simptomele cele mai frecvente în caz de narcolepsie (vezi tabelul 27-3). Unii pacienți pot prezenta de asemenea paralizie musculară și/sau halucinații la debutul somnului sau la trezire. Severitatea formelor diferă. Pacienții pot prezenta 2 până la 3 atacuri cataplectice pe zi sau la 10 zile, iar întinderea și durata atacului poate varia de la pareza tranzitorie a maxilarului care durează câteva secunde până la paralizia flască a întregii musculaturi voluntare pentru 20-30 min, în cazuri rare.

Narcolepsia afectează aproximativ 1 din 4.000 de oameni în S.U.A. și se pare că are o bază genetică. Experimente în domeniul narcolepsiei (pe subiecți canini) sugerează un tipar recesiv autosomal al moștenirii. Rudele de gradul I ale pacienților narcoleptici o incidență a narcolepsiei de aproximativ 1%, mult mai mare decât restul populației. În plus, aproape toți narcolepticii sunt pozitivi la antigenul leucocitar uman DR15 (în mod obișnuit găsit la 20-30% din populația generală) (vezi capitolul 306). O rată înaltă de discordanță la gemenii monozigoți indică faptul că unul sau mai mulți factori neereditari contribuie la dezvoltarea sa.

Simptomele încep în mod tipic în a doua decadă, deși debutul variază între vârsta de 5-50 ani. Odată instalată, boala este cronică, fără remisiuni.

Tabelul 27-3

Prevalența simptomelor în narcolepsie

Simptom	**Prevalență, %**
Somnolență excesivă diurnă	100
Somn tulburat	87
Cataplexie	76
Halucinații hipnagogice	68
Paralizii de somn	64
Probleme de memorie	50

SURSA: Modificat după TA Roth, L. Merlotti în S.A. Burton et al (eds), *Narcolepsy 3rd International Symposium: Selected Symposium Proceedings,* Chicago, Matrix Communications, 1989.

Diagnostic În mod clasic, diagnosticul de narcolepsie necesită prezența „tetradei narcoleptice“, care constă din: (1) somnolență excesivă diurnă, (2) cataplexie, (3) halucinații hipnagogice (prezența unor vise terifiante la debutul somnului) și (4) paralizie în somn (constatarea că musculatura voluntară este paralizată coincide cu debutul somnului). Ultimele trei simptome ale tetradei sunt toate manifestări ale reglării normale a somnului REM, inerentă sindromului. Toți pacienții cu narcolepsie prezintă somnolență obiectivă verificabilă în timpul zilei, dar celelalte 3 simptome sunt variabil prezente și doar cataplexia este unică în narcolepsie. Cel puțin jumătate din pacienți prezintă cataplexie de un anume grad și cu procentaj similar raportează halucinații hipnagogice și/sau paralizie în somn. Alte simptome asociate sunt utile pentru diagnostic, dar nu în mod specific. Un istoric al „comportamentului automat“ la trezire (stare asemănătoare transei în timpul căreia persistă comportamente motorii simple) servește în principal pentru a-l corobora cu prezența somnolenței din timpul zilei, dar nu este specific pentru mecanism. Pacienții cu narcolepsie raportează de asemenea în mod obișnuit tulburări severe ale somnului nocturn.

Un istoric familial este important pentru a evalua pacientul cu somnolență excesivă ziua. O observare atentă a copiilor și a fraților sau surorilor care suferă de narcolepsie, în mod special la vârsta tipică a debutului (al doilea deceniu), poate duce la un diagnostic precoce. Diagnosticul narcolepsiei la un pacient cu istoric sugestiv depinde de (1) verificarea obiectivă a somnolenței excesive în timpul zilei, în mod tipic folosind TLSM după înregistrarea somnului nocturn, de (2) un istoric de cataplexie fără echivoc, de (3) înregistrarea reglării anormale a somnului REM evidențiat prin debutul somnului REM la 10 minute de la debutul somnului, fie prin înregistrări nocturne sau printr-una sau mai multe determinări TLSM și de (4) excluderea altor tulburări, cum ar fi apneea de somn care produce somnolență excesivă.

Rx TRATAMENT

Tratamentul narcolepsiei este simptomatic. Somnolența este tratată cu stimulenți. Metilfenidatul este considerat a fi medicamentul preferat de majoritatea clinicienilor. Pemolina, a doua substanță folosită în mod obișnuit la pacienții narcoleptici, are un timp de înjumătățire mai lung și este asociată cu mai puține efecte secundare, dar este posibil să nu fie la fel de eficientă. Dextroamfetamina și metamfetamina sunt de asemenea frecvent utilizate, în mod deosebit atunci când metilfenidatul și pemolina nu sunt eficiente.

Tratamentul cataplexiei, halucinațiilor hipnagogice și paraliziei în somn necesită administrarea de antidepresive, care sunt eficiente în parte din cauza efectelor supresive puternice ale somnului REM. Protriptilina, imipramina și clomipramina sunt cel mai des utilizate în S.U.A. Eficacitatea este în mare parte limitată prin efectele secundare anticolinergice. Fluo-

xetina și alți inhibitori ai preluării serotoninei sunt uneori eficienți pentru această condiție.

SINDROAMELE APNEICE ÎN SOMN Disfuncția respiratorie în timpul somnului este o cauză obișnuită și serioasă a somnolenței excesive din timpul zilei, precum și a tulburărilor de somn nocturn. Estimativ, 2-5 milioane de oameni din S.U.A. încetează să respire pentru 10-150 sec., de la treizeci de ori la câteva sute de ori în fiecare noapte în timpul somnului. Aceste opriri ale respirației pot fi datorate unei ocluzii a căilor aeriene (*apnee de somn obstructivă*), absenței efortului respirator (*apnee de somn centrală*) sau combinației acestor factori (*apnee de somn mixtă*). A nu recunoaște și a nu trata adecvat aceste situații poate duce la complicații cardiovasculare severe și o creștere a mortalității. Problema aceasta se pune cu deosebire în cazul barbaților supraponderali și a vârstnicilor și este adesea asociată cu hipertensiunea. Tulburările de respirație oculte în somn pot duce la tulburări importante ale stării de veghe în timpul zilei și la alterări ale funcțiilor la persoane vârstnice altfel sănătoase. → ***Pentru detalii legate de diagnostic și tratament în cazul acestor pacienți, vezi capitolul 263.***

DISSOMNIA ASOCIATĂ CU MIȘCAREA MEMBRELOR **Sindromul picioarelor neliniștite** Pacienții care prezintă dissomnii asociate cu sindromul picioarelor neliniștite (SPN) resimt o senzație irezistibilă de a-și mișca picioarele la trezire sau în stare de inactivitate, în mod deosebit când sunt culcați în pat în perioada premergătoare apariției somnului. Această situație interferă cu capacitatea de a adormi. Ei raportează o senzație de târâre sau agățare profund în călcâie sau coapse, câteodată prezentă și în membrele superioare și de care se pot elibera doar prin mișcare sau mers pe jos. În contrast, parestezia secundară neuropatiei periferice persistă în timpul activității. Severitatea acestei tulburări cronice idiopatice se poate mări sau micșora în timp și poate fi exacerbată de cofeină și sarcină. Anemia prin deficit de fier sau acid folic și insuficiența renală pot, în fapt, să determine SPN care, în acest caz, este considerat SPN secundar. Aproape toți pacienții cu picioare neliniștite prezintă de asemenea tulburarea periodică a mișcării membrelor în timpul somnului, deși viceversa nu este o regulă.

Tulburări cu mișcarea periodică a membrelor Cunoscută ca *mioclonia nocturnă,* este principalul rezultat polisomnografic obiectiv la 17% dintre pacienții cu insomnie și la 11% dintre cei ce manifestă somnolență excesivă în timpul zilei. Această situație poate fi documentată la o șesime din pacienții cu insomnie. Extensiile stereotipe, ritmice, de 0,5 până la 5,00 s ale degetului mare de la picior și dorsiflexia labei piciorului au loc la fiecare 20 până la 40 s în timpul stadiilor 1 și 2 ale somnului NREM în episoade ce durează de la 10 minute până la câteva ore. Majoritatea acestor episoade au loc în prima jumătate a nopții. Tulburările apar într-o mare varietate de perturbări ale somnului (inclusiv narcolepsie, apnee de somn, diferite forme de insomnie) și sunt asociate cu treziri frecvente și un număr crescut de tranziții în stadiile de somn. Cu toate acestea, nu a fost demonstrat faptul că aceste tulburări ale somnului duc întotdeauna la insomnie. De fapt, mișcările periodice ale membrelor pot fi mai degrabă secundare unei tulburări cronice somn-veghe decât să fie cauza acestora. Incidența crește odată cu vârsta; 44% dintre subiecții sănătoși în vârstă de peste 65 de ani fără tulburări de somn și aproape toți pacienții cu sindrom al picioarelor agitate prezintă periodic mișcări ale membrelor. Fiziopatologia nu este bine înțeleasă. Polisomnografia cu înregistrări EMG bilaterale de suprafață ale mușchilor tibial anteriori, extensor radial al carpului, triceps și/sau biceps este folosită pentru a stabili diagnosticul. Opțiunile de tratament sunt limitate; unii pacienți pot răspunde unei combinații de carbidopa și levodopa, clonazepam sau doar levodopa.

PARASOMNIILE Termenul de *parasomnie* are în vedere tulburările de comportament în timpul somnului asociate cu treziri scurte sau parțiale, dar nu cu întreruperi semnificative de somn sau modificări ale stării de veghe în timpul zilei. Tulburarea cu care se prezintă pacientul este de obicei legată de comportamentul în sine. Majoritatea se manifestă cu precădere la copii, dar pot apărea și la adulți, atunci când prezența lor are o semnificație mai mult patologică.

Mersul în somn (somnambulismul) Pacienții afectați de somnambulism îndeplinesc activități motorii automate care variază de la cele minore la cele complexe. Subiecții pot părăsi patul, pot merge, pot urina în locuri nepotrivite sau pot ieși din casă în timp ce rămân inconștienți sau necomunicativi. Trezirea este dificilă și pot avea loc chiar activități periculoase sau fatale. Somnambulismul se petrece în stadiile 3 și 4 ale somnului NREM. Este obișnuit la copii și adolescenți. Episoadele sunt adesea izolate, dar pot fi recurente la 1-6% din pacienți. Cauza este necunoscută.

Visele terifiante Această tulburare este cunoscută ca *pavor nocturn* și se manifestă în principal la copiii mici în primele ore de la debutul somnului, în stadiile 3 și 4 ale somnului NREM. Copilul țipă brusc, manifestă o trezire automată cu transpirație, tahicardie și hiperventilație. Este posibil ca subiectul să fie greu de trezit și acesta rareori evocă episoadele la trezire dimineața. Atacurile recurente sunt rare, iar tratamentul este de obicei prin prezența părinților. Atât visele terifiante, cât și somnambulismul reprezintă anomalii ale trezirii. Prin contrast, *coșmarurile* (atacuri de anxietate în vis) au loc în somnul REM și duc la trezire deplină, cu amintirea visului asociat cu episodul neplăcut.

Tulburări de comportament în somnul REM Aceasta este o parasomnie rară care apare în somnul REM și nu în somnul cu unde lente, așa cum se întâmplă în multe alte parasomnii obișnuite. Afectează în principal bărbații de vârstă medie sau mai vârstnici, mulți dintre ei prezentând un istoric de boli neurologice anterioare (de ex., boli degenerative, sindrom Guillain-Barré, demență, hemoragie subarahnoidiană, apoplexie). Simptomele prezente se manifestă printr-un comportament violent în somn, relatat de partenerul de pat. Spre deosebire de un somnambulism tipic, rănirea pacientului sau a celui de alături este ceva obișnuit și la trezire pacientul relatează imagini de vis, care i se par reale și adesea neplăcute. Diagnosticul diferențial principal se face cu criza epileptică nocturnă și aceasta poate fi exclusă prin polisomnografie. În tulburările de comportament în somnul REM, crizele convulsivante sunt absente și tiparul EEG/EOG al somnului REM evidențiază un EMG de înaltă amplitudine. Comportamentul motor complex, intențional apare în timpul episoadelor de somn REM. Patogeneza este neclară, dar boala neurologică preexistentă poate implica ariile de trunchi cerebral responsabile pentru inhibiția motorie descendentă în timpul somnului REM. În sprijinul acestei ipoteze se aduc similaritățile remarcabile între tulburările de comportament în somnul REM cu somnul la animalele cu leziuni bilaterale ale tegmentului pontin în ariile care controlează inhibiția motorie în somnul REM. Tratamentul cu clonazepam asigură ameliorarea susținută în aproape toate cazurile raportate.

Bruxismul în somn Bruxismul este o încleștare involuntară, puternică a dinților în somn, care afectează 10-20% din populație. De obicei, pacientul nu este conștient de această problemă, iar amănunte legate de această parasomnie sunt oferite de colegii de cameră sau partenerul de pat, alarmați de zgomotul specific și de stomatologii care observă urmele distrugerii smalțului și a dentinei. Vârsta tipică a debutului este de 17-20 de ani și remisii spontane apar de obicei în jurul vârstei de 40 de ani. Distribuția pe sexe este egală.

Ipotezele legate de fiziopatologie sugerează rolul predispozant al anomaliilor dentare, de exemplu malocluzia dentară și al mecanismelor nervoase centrale. Factorii psihologici pot juca de asemenea un rol, în sensul că stresul exacerbează tulburarea.

Tratamentul este dictat de riscul leziunii dentare. În multe cazuri, diagnosticul este stabilit în timpul examinării dentare, leziunea este mică și nu este indicat tratamentul. În cazuri mai severe, este indicat tratamentul cu o proteză dentară de cauciuc pentru a împiedica distrugerea desfigurantă și permanentă a danturii. Controlul stresului sau, în unele cazuri, biofeedback-ul poate fi folositor atunci când bruxismul este o manifestare a unui stres puternic. Nu a fost descrisă o terapie medicamentoasă utilă.

Enurezisul nocturn Urinarea în pat, întocmai ca somnambulismul și agitația în somn, este o altă formă de parasomnie care are loc în timpul somnului cu unde lente, la tineri. Înaintea vârstei de 5 sau 6 ani, enurezisul nocturn ar trebui probabil considerat o trăsătură normală în dezvoltarea copilului. Această situație se îmbunătățește spontan la pubertate, la adolescenți apare în procent de 1-3% și este rară la adulți. Pragul de vârstă pentru inițierea tratamentului depinde de îngrijorarea părintească și a pacientului față de această problemă. Persistența enurezisului la adolescenți sau la adult poate reflecta o varietate de condiții care stau la baza acestuia. La pacienții vârstnici cu enurezis nocturn trebuie făcută diferențierea între enurezisul primar și secundar, cel secundar fiind definit prin urinarea în pat în cazul pacienților care au fost pe deplin continenți timp de 6-12 luni. Tratamentul enurezisului primar este rezervat pacienților de vârstă potrivită (mai mari de 5-6 ani) și constă în exerciții pentru vezică și în terapie comportamentală. Anomaliile urologice sunt mai obișnuite în caz de enurezis primar și trebuie constatate la examenul urologic. Cauze importante de enurezis secundar includ tulburările emoționale, infecții ale tractului urinar, leziuni ale coadei de cal, epilepsie, apnee de somn și malformații ale tractului urinar. La pacienții pentru care enurezisul poate fi o sursă de stres semnificativ, terapia medicamentoasă simptomatică poate fi adecvată și se va acorda de asemenea o atenție deosebită cauzelor de bază. Tratamentul de elecție este de obicei cu oxibutinină clorid și imipramină. Desmopresina administrată sub formă de picături nazale a fost folosită în unele cazuri.

Parasomnii diverse Alte entități clinice întregesc definiția parasomniei, în sensul că ele au loc selectiv în timpul somnului și sunt asociate într-o oarecare măsură cu întreruperea somnului. Exemplele includ: *jactatio capitis nocturna* (balansarea capului în somn), vorbitul în somn și crampe ale picioarelor în timpul somnului.

TULBURĂRILE DE SOMN ASOCIATE CU TULBURĂRI MEDICALE/PSIHIATRICE **Tulburările de somn asociate cu tulburări mentale** În *schizofrenie* apar modificări în aspectul și fiziologia somnului (o descreștere a stadiului 4 și o lipsă a augmentării somnului REM consecutivă deprivării de somn REM); pacienții cu schizofrenie cronică de obicei prezintă inversarea ritmului nictemeral, fragmentarea somnului și insomnie. De asemenea, pacienții cu alte tulburări psihiatrice (anxietate, tulburări afective, boli obsesiv-compulsive și alcoolism cronic) adesea dorm puțin. În natura tulburărilor somnului, heterogenitatea este considerabilă atât între condițiile ce le generează, cât și între pacienții cu aceleași probleme.

Depresia poate fi asociată cu insomnie la debutul somnului, insomnie în întreținerea somnului și/sau trezire foarte devreme dimineața. Cu toate acestea, hipersomnia este caracteristică pentru unii pacienți depresivi, îndeosebi adolescenții și cei care prezintă depresie fie bipolară, fie sezonală (toamnă/iarnă) (vezi și capitolul 385). Într-adevăr, tulburările de somn sunt un important semn vegetativ al depresiei și pot începe înainte ca pacientul să perceapă orice schimbare de dispoziție. Rezultatele polisomnografice constatate în depresie includ latență scăzută a somnului REM, prelungirea primului episod de somn REM și scurtarea primului episod de somn NREM; totuși, aceste rezultate nu sunt specifice pentru depresie, iar întinderea acestor schimbări variază cu vârsta și simptomatologia.

În *manie* și *hipomanie,* latența somnului este crescută, iar durata totală de somn poate fi redusă. Pacienții cu *tulburări de anxietate* tind să nu prezinte în somnul REM și în somnul cu unde lente modificările observate la pacienții cu depresie endogenă. În cele din urmă, *alcoolicii cronici* nu prezintă somn cu unde lente, au un somn REM scăzut și se trezesc frecvent noaptea. Aceste simptome sunt asociate cu tulburări ale stării de veghe în cursul zilei. Somnul alcoolicilor cronici rămâne tulburat ani de zile după încetarea abuzului de alcool.

Tulburări de somn asociate cu tulburări neurologice O varietate de boli neurologice rezultă din întreruperea somnului, atât prin mecanisme indirecte nespecifice (durere în spondiloza cervicală sau durerea de coloană inferioară) sau prin deteriorări ale structurilor neurale centrale implicate în generarea și controlul somnului.

De exemplu, demențele au fost îndelung asociate cu tulburări în sincronizarea ciclului somn-veghe, adesea caracterizată prin hoinăreli nocturne și o exacerbare a simptomatologiei noaptea (așa-numitul asfințit). Aceste observații clinice concordă cu studii neurolopatologice care arată că 80% din celule din pacemaker-ul circadian hipotalamic (NSC) sunt pierdute la pacienții care prezintă demență senilă (boala Alzheimer), cu toate că studiile nu au fost replicate și asocierea cauzală este încă nedovedită.

În *epilepsie* pot rareori apărea tulburări de somn (vezi de asemenea capitolul 365). Adeseori, istoricul este de comportament anormal, ocazional cu mișcări convulsive în timpul somnului, iar diagnosticul diferențial include tulburări de comportament în somnul REM, sindrom apneic de somn și mișcări periodice în somn (vezi mai jos). Diagnosticul necesită înregistrări EEG nocturne. Alte boli neurologice asociate cu mișcări anormale, cum ar fi *boala Parkinson*, *hemibalismul*, *coreea Huntington* și *sindromul Gilles de la Tourette* sunt de asemenea asociate cu un somn întrerupt, probabil prin mecanisme secundare. Sindromul durerilor de cap poate indica exacerbări asociate somnului (*migrenă* sau *dureri de cap*) (vezi și capitolele 15 și 364). Mecanismul de asociere al durerii de cap cu somnul este necunoscut.

Insomnia familială fatală este o tulburare ereditară rară cauzată de degenerarea bilaterală a nucleilor anteriori și dorsomediali ai talamusului. Insomnia este un simptom precoce proeminent. Progresiv, sindromul produce disfuncție vegetativă, disartrie, mioclonie, comă și moarte. Patogeneza distrugerii talamice este necunoscută.

Tulburările de somn asociate cu alte tulburări medicale Un număr de afecțiuni medicale este asociat cu întreruperi ale somnului. Asocierea poate fi nespecifică, de exemplu, aceea între întreruperi ale somnului și durerea cronică cauzată de afecțiuni reumatologice. Este important a acorda atenție acestor simptome asociate cu somnul, deoarece sunt acuzate de mulți pacienți. În plus, întreruperile somnului pot apărea datorită folosirii adecvate a medicamentelor, cum ar fi steroizii, sau sunt simptome ale altor boli.

Printre cele mai importante asocieri este aceea între tulburările de somn și *astm*. La mulți astmatici există o importantă variație zilnică în rezistența căilor aeriene, care are ca rezultat o creștere semnificativă a simptomelor, în special în timpul somnului. În plus, tratamentul astmului cu compuși pe bază de teofilină, agoniști adrenergici sau glucocorticoizi pot independent întrerupe somnul. Când întreruperea somnului este un efect secundar marcat al tratamentului astmului, steroizii inhalați (de exemplu, beclometazonă) care nu întrerup somnul pot asigura o alternativă eficientă.

Ischemia cardiacă poate de asemenea să fie asociată cu întreruperea somnului. Variabilitatea în funcția sistemului nervos vegetativ în somnul REM poate justifica asocierea somnului cu angina, deși acest lucru rămâne nedovedit. Pacienții pot avea coșmaruri sau vise agitate, aproape reale, cu sau fără apariția simptomelor clasice de angină. Studii recente

sugerează că pacienții cu angină nocturnă prezintă cel mai probabil apnee obstructivă de somn, al cărei tratament poate ameliora substanțial simptomele anginei nocturne. *Dispneea paroxistică nocturnă* poate de asemenea fi prezentă ca o consecință a ischemiei cardiace asociată cu somnul, care cauzează o congestie pulmonară exacerbată de poziția orizontală.

Boala pulmonară cronică obstructivă este de asemenea asociată cu întreruperea somnului. Alte condiții asociate cu întreruperea somnului includ: *fibroza chistică, menopauza, hipertiroidismul, refluxul gastroesofagian, insuficiența renală cronică* și *insuficiența hepatică*.

TULBURĂRI ALE RITMULUI CIRCADIAN

O subcategorie de pacienți care prezintă fie insomnie, fie hipersomnie pot avea o tulburare de *coordonare* a somnului mai degrabă decât de *inducere* a somnului. Tulburările de coordonare a somnului pot fi organice (datorită unui defect intrinsec al pacemaker-ului circadian sau a răspunsului acestuia la stimuli aferenți) sau de mediu (datorită unei întreruperi a expunerii la stimulii aferenți din mediu). Indiferent de etiologie, simptomele reflectă influența pacemaker-ului circadian de fond asupra funcției somn-veghe. Astfel, abordările terapeutice eficiente trebuie să aibă ca scop încărcarea oscilatorului la o fază potrivită.

SINDROMUL SCHIMBĂRILOR RAPIDE DE FUS ORAR Mai mult de 60 de milioane de oameni trăiesc anual experiența călătoriei transmeridiane cu avionul, care adeseori este asociată cu somnolență excesivă în timpul zilei, insomnie la debutul somnului, treziri frecvente din somn îndeosebi în a doua jumătate a nopții. Disconfortul gastrointestinal este ceva obișnuit. Sindromul este tranzitoriu, durează în mod tipic 2-14 zile, în funcție de numărul fusurilor orare traversate, de direcția călătoriei, de vârsta călătorului și de capacitatea de adaptare la schimbare. Se spune că acei călători care petrec mult timp în aer liber se adaptează mai ușor decât aceia care stau mai mult în camere de hotel, probabil datorită expunerii la lumina naturală.

TULBURĂRI DE SOMN ÎN CAZUL LUCRULUI ÎN TURE Aproximativ 7 milioane de muncitori din S.U.A. lucrează în mod constant noaptea, fie în program permanent fie prin rotație. În plus, în fiecare săptămână, milioane de americani aleg să rămână trezi noaptea pentru a realiza termene limită, pentru a conduce pe distanțe lungi sau pentru a participa la activități recreative, ceea ce duce la o inversare a propriului ciclu somn-veghe. Studiile efectuate în cazul muncitorilor în schimburi de noapte indică faptul că sistemul de cronometrare circadian nu reușește să se adapteze cu succes la un astfel de program de lucru inversat. Acest fapt conduce la o reglare inadecvată între programul dorit de muncă-odihnă și randamentul pacemaker-ului și un somn tulburat în timpul zilei. În consecință, privarea de somn, creșterea timpului de veghe anterior lucrului și reglarea inadecvată a fazei circadiene produc veghe scăzută și o performanță scăzută și duc la un risc crescut al siguranței în cazul muncitorilor în turele de noapte. Activitățile de rutină, cum ar fi condusul pe autostradă, sunt supuse în mod particular accidentelor asociate somnului. Există o creștere importantă a riscului de accidente rutiere fatale pentru șoferi între miezul nopții și ora 6 A.M., chiar și atunci când alcoolul este eliminat dintre factorii cauzatori. În plus, se crede că muncitorii care lucrează noaptea au un ritm cardiac crescut, tulburări gastrointestinale și de reproducere.

Intervențiile trebuie să promoveze o conștientizare sporită a pericolelor asociate lucrului pe timpul nopții și trebuie să aibă ca scop minimalizarea atât a întreruperii circadiene, cât și a privării de somn. Programul de lucru trebuie să minimalizeze: (1) expunerea la munca nocturnă, (2) frecvența schimbului de ture astfel încât schimbările să nu se facă mai devreme de 2-3 săptămâni, (3) numărul turelor nocturne consecutive lucrate de la 7 (care este caracteristic) la 4-5 și (4) durata turei de noapte. În plus, utilizarea strategică a expunerii la lumină strălucitoare poate facilita adaptarea rapidă la munca în tură de noapte, acolo unde este posibil. Aceste etape pot conduce la ameliorarea marcată a sănătății angajatului și a performanței sale și la reducerea ratei accidentelor în rândul angajaților în ture.

SINDROMUL FAZEI DE SOMN ÎNTÂRZIAT Sindromul fazei de somn întârziat este caracterizat prin: (1) debutul somnului raportat ca târziu, iar orele de trezire în mod refractar mai târzii decât cele dorite, (2) perioadele reale de somn aproape la aceleași ore zilnic, (3) polisomnografia pe toată noaptea este în general normală, cu excepția debutului de somn întârziat. Pacienții prezintă o fază circadiană endogenă întârziată anormal, cu un minimum de temperatură corporală în timpul rutinei constante care are loc mai târziu decât normal. Această fază întârziată poate fi datorată: (1) unei perioade intrinseci anormal de lungi a pacemaker-ului circadian endogen, (2) capacității pacemaker-ului de avansare a fazei anormal redusă sau (3) unui program anterior neregulat de somn-veghe, caracterizat prin numeroase nopți în care pacientul alege să rămână treaz mult peste miezul nopții de program (din motive sociale, școlare sau de muncă). În majoritatea cazurilor, este dificil să se distingă între acești factori, dat fiind faptul că pacienții cu o perioadă intrinsecă anormal de lungă preferă să aleagă voluntar aceste activități nocturne târzii, pentru că la ora aceea ei nu pot dormi. Pacienții tind să fie adulți tineri. Această stare care se perpetuează de la sine poate persista ani în șir și nu răspunde de obicei încercărilor de a restabili orele normale de somn.

Pacienții răspund unui regim de reprogramare în care orele de somn sunt succesiv întârziate cu aproximativ 3 h/zi până la ora de somn dorită (și mai devreme). Metodele de tratament care implică fototerapie cu lumină puternică în timpul orelor dimineții se dovedesc promițătoare la acești pacienți.

SINDROMUL FAZEI DE SOMN AVANSAT Sindromul fazei de somn avansat este opusul sindromului fazei de somn întârziat și are tendința de a se manifesta la bătrâni. În această situație pacienții raportează o somnolență excesivă în timpul zilei până la orele serii, când au o mare greutate în a rămâne trezi chiar în împrejurări sociale. Pacienții se trezesc de la 3-5 dimineața în fiecare zi, adeseori cu câteva ore mai devreme de ora dorită. Cu toate că acești pacienți nu au fost îndelung studiați, unii dintre ei pot beneficia de terapie cu lumină puternică în timpul orelor de seară, menită a reprograma pacemaker-ul circadian la o oră mai târzie.

TULBURĂRILE DE SOMN-VEGHE NECIRCADIENE Această situație poate apare când capacitatea maximă de avansare a fazei somnului a pacemaker-ului circadian nu este adecvată acomodării diferenței între ziua geofizică de 24 h și perioada intrinsecă a pacemaker-ului pacientului. Ca urmare, expunerea intenționată a pacienților la lumina artificială poate induce pacemaker-ului circadian un program mai lung de 24 h. Pacienții afectați nu sunt capabili să mențină o relație de fază stabilă între randamentul pacemaker-ului și ziua de 24 h. Asemenea pacienți prezintă tipic un tipar crescător al întârzierilor succesive în debutul somnului și orele de trezire, oscilând în fază și defazat cu timpul local. Când ritmurile endogene ale pacienților sunt defazate de mediu, insomnia coexistă cu somnolența excesivă din timpul zilei. Dimpotrivă, când ritmurile endogene oscilează în fază cu mediul ambiant, simptomele se remit. Perioadele de alternanță între intervalul simptomatic și cel asimptomatic pot dura de la câteva săptămâni la câteva luni. Subiecții orbi incapabili să perceapă lumina sunt în mod particular susceptibili la aceste tulburări.

IMPLICAȚIILE MEDICALE ALE RITMICITĂȚII CIRCADIENE Înțelegerea rolului ritmicității circadiene în fiziopatologia bolii poate duce la îmbunătățiri în diagnostic

și tratament. De exemplu, variații circadiene marcate au fost raportate în incidența *infarctul miocardic acut*, *moartea subită cardiacă* și *accident vascular cerebral*, cauzele principale care duc la decese în S.U.A. Agregarea trombocitară este crescută în primele ore ale dimineții, după trezire și coincide cu incidența de vârf a acestor episoade cardiovasculare. O mai bună înțelegere a rolului posibil al ritmicității circadiene în destabilizarea acută a unei stări cronice, cum ar fi boala aterosclerotică, ar putea îmbunătăți înțelegerea fiziopatologiei.

Procedurile de diagnostic și terapie pot fi de asemenea afectate de momentul zilei în care sunt colectate datele. Exemplele includ tensiunea arterială, temperatura corpului, testul de supresie la dexametazonă și nivelurile de cortizol plasmatic. Orarul administrării chimioterapiei a fost raportat ca având efect asupra rezultatului tratamentului. Puțini medici realizează cât de mult sunt influențate rezultatele analizelor de rutină de timpul (sau starea de somn/stare de veghe) la care acestea sunt efectuate.

În plus, atât toxicitatea, cât și eficiența medicamentelor pot varia în timpul zilei. De exemplu, o diferență de 5 ori mai mare a fost observată în rata de mortalitate consecutivă administrării agenților toxici în experimente pe animale în diferite momente al zilei. Agenții anestezici sunt în mod deosebit sensibili la efectele determinate de momentul zilei.

În final, trebuie remarcat faptul că riscul de eroare și de accidente datorate lipsei de atenție și/sau somnolenței variază semnificativ cu momentul zilei. Accidentele rutiere, cele de muncă și cele datorate lipsei de atenție culminează într-o zonă critică de vulnerabilitate care are loc în mod tipic în a doua jumătate a nopții și coincide cu somnul maxim indus în creier. Medicul trebuie să fie conștient în foarte mare măsură de riscul de sănătate publică asociat cu cererile crescânde ale orarului de serviciu-odihnă-recreere într-o societate care își prețuiește timpul.

BIBLIOGRAFIE

Aldrich MS: Narcolepsy. Neurology 42 (Suppl 6):34, 1992

Becker PM et al: Dopaminergic agents in restless legs syndrome and periodic limb movements of sleep: Response and complications of extended treatment in 49 cases. Sleep 16:713, 1993

Benca RM et al: Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. Arch Gen Psychiatry 49:651, 1992

Bliwise DL: Sleep in normal aging and dementia. Sleep 16:40, 1993

Czeisler CA et al: Exposure to bright light and darkness to treat physiologic maladaptation to night work. N Engl J Med 322:1253, 1990

Czeisler CA et al: Association of sllep-wake habits in older people with changes in output of circadian pacemaker. Lancet 340:933, 1992

Czeisler CA et al: Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. N Engl J Med 332:6, 1995

Diagnostic Classification Steering Committee, Thorpy MJ (chairman): *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual*. Rochester, MN, American Sleep Disorders Association, 1990

Dijk D-J, Czeisler CA: Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. J Neurosci 15:3526, 1995

Farney RJ, Walker JM: Office management of common sleep-wake disorders. Med Clin North Am 79:391, 1995

Findley LJ et al: Drivers with untreated sleep apnea. A cause of death and serious injury. Arch Intern Med 151:1451, 1991

Franklin KA et al: Sleep apnea and nocturnal angina. Lancet 345:1085, 1995

Guilleminault C et al: Nondrug treatment trials in psychophysiologic insomnia. Arch Intern Med 155:838, 1995

Kryger MH et al (eds): *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 2d ed. Philadelphia, Saunders, 1994

Lydic R et al: Cholinergic reticular mechanisms influence state-dependent ventilatory response to hypercapnia. Am J Physiol 261:R738, 1991

Polo O et al: Management of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Lancet 344:656, 1994

Radecki SF, Brunton SA: Management of insomnia in office-based practice: National prevalence and therapeutic patterns. Arch Fam Med 2:1129, 1993

Schwartz WJ: A clinician's primer on the circadian clock: Its localization, function, and resetting. Adv Intern Med 38:81m, 1993

Sherin JE et al: Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. Science 271:216, 1996

Tateishi J et al: First experimental transmission of fatal familial insomnia. Nature 376:434, 1995

U.S. Congress, Office of Technology Assessment: *Biological Rhythms: Implications for the Worker*, OTA-BA-463. Washington, DC, U.S. Government Printing Office, September, 1991

SECȚIUNEA 4

AFECȚIUNI ALE OCHILOR, URECHILOR, NASULUI ȘI GÂTULUI

28

Jonathan C. Horton

AFECȚIUNI ALE OCHILOR

SISTEMUL VIZUAL UMAN

Analizatorul vizual reprezintă un mijloc extrem de eficient pentru recepționarea rapidă a informațiilor din mediul înconjurător în scopul ghidării comportamentului. Actul vederii începe prin captarea de imagini focalizate de cornee și cristalin pe o membrană sensibilă la lumină, situată în partea posterioară a globului ocular, numită *retină*. Practic, retina aparține encefalului, fiind situată la periferie în scopul de a servi ca transformator pentru conversia energiei luminoase în semnale neuronale. Lumina este absorbită de fotopigmenții din cele două clase de receptori: celulele cu bastonașe și celulele cu conuri. În retina umană există aproximativ 100 de milioane de celule cu bastonaș și 5 milioane de celule cu conuri. Bastonașele funcționează în condiții de iluminare obscură sau scotopică. Conurile, active în condiții fotopice sau la lumina zilei, sunt specializate în perceperea culorilor și în rezoluția spațială înaltă. Majoritatea conurilor sunt localizate în maculă, acea parte a retinei care deservește cele 10° centrale ale câmpului vizual. În mijlocul maculei există o mică depresiune numită fovea, care conține în exclusivitate conuri și care conferă acuitatea vizuală maximă.

Fotoreceptorii se hiperpolarizează sub acțiunea luminii, activând celulele bipolare, amacrine și orizontale din stratul nuclear intern. După procesarea răspunsului fotoreceptorilor de către acest complex circuit retinian, fluxul informației senzoriale converge în final spre o cale comună: celulele ganglionare. Aceste celule transformă imaginea vizuală proiectată pe retină într-un tren continuu de potențiale de acțiune variabile, care se propagă de-a lungul căii optice primare spre centrii vizuali din encefal. În fiecare retină există un milion de celule ganglionare și deci un milion de fibre de fiecare nerv optic.

Axonii celulelor ganglionare situați de-a lungul suprafeței interne a retinei, în stratul fibrelor nervoase, părăsesc ochiul

la nivelul discului optic și ajung prin nervul optic la chiasma optică, apoi prin tractul optic la centrii encefalici. Majoritatea fibrelor fac sinapsă cu celule din corpul geniculat lateral, o stație de releu talamic. Celulele din corpul geniculat lateral se proiectează la rândul lor în cortexul vizual primar. Această masivă cale aferentă senzorială retinogeniculocorticală reprezintă substratul neuronal al percepției vizuale. Deși corpul geniculat lateral reprezintă principala stație de releu pentru aferențele retiniene, clase separate de celulele ganglionare se proiectează în alți nuclei vizuali subcorticali implicați în funcții diferite. Reflexul pupilar este mediat prin aferențele către nucleii olivari pretectali din mezencefal. Acești nuclei pretectali trimit eferențe către nucleii Edinger-Westphal ipsilateral și contralateral, ai complexului nuclear oculomotor. Celule din nucleii Edinger-Westphal inervează parasimpatic sfincterul irisului prin intermediul unui neuron intermediar din ganglionul ciliar. Ritmurile circadiene sunt cronometrate de către o proiecție retiniană spre nucleul suprachiasmatic. Orientarea vizuală și mișcările oculare sunt deservite de aferențele retiniene către colicul superior. Stabilizarea privirii și reflexele optokinetice sunt guvernate de un grup de mici fibre retiniene, cunoscute generic sub denumirea de *sistemul optic accesor al trunchiului cerebral*. În sfârșit, există și o proiecție retiniană de mărime considerabilă către pulvinar, un nucleu talamic vizual de dimensiuni mari cu funcție obscură.

Globii oculari se rotesc în mod continuu în orbite pentru a putea plasa și menține obiectul interesului vizual la nivelul foveei. Această activitate, numită *foveație* sau *actul de-a privi*, este guvernată de un sistem motor eferent foarte complex. Fiecare ochi este pus în mișcare de șase mușchi extrinseci, inervați de nervii cranieni cu origine în nucleii oculomotor (III), trohlear (IV) și abducens (VI). Activitatea la nivelul acestor nuclei motori oculari este coordonată de mecanismele pontine și mezencefalice ce realizează mișcările fine, mișcările sacadate ale globilor oculari și fixarea privirii în timpul mișcărilor capului și corpului. Regiuni ample ale cortexului frontal și parietooccipital controlează acești centri ai mișcărilor oculare din trunchiul cerebral prin fibre nervoase descendente supranucleare.

Funcția vizuală poate fi afectată în numeroase moduri. Globii oculari proemină la nivelul capului, fiind expuși traumatismelor, noxelor și infecțiilor. Vederea poate fi deteriorată prin boli oculare intrinseci, cum sunt glaucomul, cataracta sau dezlipirea de retină. Multe boli neurologice produc simptome oculare, deoarece zone mari din cortex, talamus și trunchiul cerebral sunt implicate în percepția vizuală sau mișcarea globilor oculari. În tulburările genetice manifestările oculare sunt frecvente și ajută deseori clinicianul în identificarea unui sindrom rar întâlnit. În sfârșit, ochii sunt frecvent afectați de boli sistemice dobândite.

Ochiul este un organ specializat, necesitând instrumente optice unice pentru o examinare adecvată. Lampa cu fantă și oftalmoscopul oferă o imagine foarte bună, amplificată, a structurilor transparente ale globului ocular, reprezentând unicul mijloc de inspecție directă a vaselor de sânge de la nivelul ochiului la un subiect de viață. Există medici care nu reușesc să dobândească îndemânarea necesară utilizării acestor instrumente și de aceea se simt incapabili să se ocupe de pacienții cu afecțiuni oculare. Deși poate fi evident că un anumit pacient necesită îngrijirile specializate ale unui oftalmolog, evaluarea inițială a simptomelor oculare revine în sarcina tuturor medicilor, iar evaluarea acuității vizuale, a pupilelor, a mișcărilor oculare, a câmpurilor vizuale și a fundului de ochi rămâne parte integrantă a oricărui examen fizic complet.

EVALUAREA CLINICĂ A FUNCȚIEI VIZUALE

CAPACITATEA DE REFRACȚIE Abordarea unui pacient cu vederea diminuată constă în prima etapă în cercetarea existenței unui posibil viciu de refracție. În *emetropie*, razele paralele venite de la infinit sunt focalizate perfect pe retină. Din păcate, această situație se întâlnește doar la o mică parte din populație. În *miopie*, globul ocular este prea lung, iar razele luminoase sunt focalizate într-un punct situat în fața retinei. Obiectele aflate în apropiere pot fi văzute clar, dar obiectele situate la distanță necesită plasarea unor lentile divergente în fața ochiului. În *hipermetropie*, globul ocular este prea scurt și de aceea se utilizează lentile convergente pentru a compensa puterea de refracție a ochiului. În *astigmatism*, suprafața corneei nu este perfect sferică, necesitând pentru corecție lentile cilindrice. Spre vârsta mijlocie se dezvoltă *prezbiopia*, pe măsură ce cristalinul devine incapabil de a-și mări puterea de refracție pentru acomodarea la obiectele apropiate. Pentru a compensa prezbiopia, pacientul emetrop trebuie să folosească ochelari pentru citit. Pacientul care poartă deja ochelari de vedere pentru corecția la distanță trece de obicei la lentile bifocale. Singura excepție o constituie miopul,



FIGURA 28-1 Panoul Rosenbaum este o versiune în miniatură, la scară a hărții Snellen pentru testarea acuității vizuale pentru aproape. Când se înregistrează acuitatea vizuală, echivalentul distanței Snellen trebuie să aibă o notație care să indice faptul că vederea a fost testată de aproape, nu la 6 m (20 picioare), altfel trebuie să se utilizeze sistemul numeric Jaeger pentru raportarea acuității.

care poate vedea clar de aproape prin simpla îndepărtare a ochelarilor pentru corecția la distanță

Viciile de refracție se dezvoltă de obicei lent și rămân stabile după adolescență, cu excepția unor situații neobișnuite. De exemplu, debutul acut al diabetului zaharat poate determină brusc miopie, datorită imbibiției lichidiene și tumefierii cristalinului, induse de hiperglicemie. Testarea vederii printr-un orificiu punctiform este o metodă utilă pentru depistarea rapidă a viciilor de refracție. Dacă acuitatea vizuală este mai bună printr-un orificiu punctiform decât cu ochiul liber, pacientul are nevoie de un screening riguros al refracției.

ACUITATEA VIZUALĂ Harta Snellen este utilizată pentru testarea acuității vizuale la o distanță de 6 m (20 picioare). Pentru comoditate, se utilizează o versiune la scară a hărții Snellen, numită tabela Rosenbaum, aflată la 36 cm (14 inci) de pacient (figura 28-1). Toți subiecții trebuie să poată citi linia de 6/6 m (20/20 picioare) cu fiecare ochi utilizând corecția adecvată a refracției. Pacienții care au nevoie de ochelari pentru citit trebuie să poarte acești ochelari pentru acuratețea examinării. Dacă acuitatea de 6/6 (20/20) nu este prezentă la fiecare ochi, defectul de vedere trebuie explicat. În cazul unei acuități mai mici de 6/240 (20/800), trebuie evaluată capacitatea de a număra degetele, de a sesiza mișcări ale mâinilor sau de a percepe lumină strălucitoare. Gradul de cecitate admis legal este definit de Internal Revenue Service ca cea mai bună acuitate corectată de 6/60 (20/200) sau mai puțin la ochiul mai sănătos sau un câmp vizual binocular restrâns la 20^0 sau mai puțin. Legile referitoare la conducerea autovehiculelor variază de la un stat la altul, dar majoritatea cer o acuitate corectată de 6/12 (20/40) la cel puțin unul dintre ochi. Pacienții cu hemianopsie omonimă nu pot șofa.

PUPILELE Pupilele trebuie testate individual în lumină slabă, pacientul fixându-și privirea asupra unei ținte situate la distanță. Dacă pupilele reacționează promt la lumină, nu mai este nevoie de verificarea răspunsului pentru aproape, deoarece pierderea izolată a contracției (miozei) pentru acomodare nu se produce. Din acest motiv, abrevierea PERRLA (pupile egale, rotunde și reactive la lumină și acomodare) implică un efort inutil în ultima etapă. Totuși, dacă răspunsul la lumină este slab sau absent, este important să se testeze răspunsul pentru aproape. Disocierea între adaptarea la lumină și adaptarea pentru vederea de aproape se produce în neurosifilis (pupila Argyll Robertson), leziuni ale mezencefalului dorsal (hidrocefalie obstructivă, tumori ale regiunii pineale) și după regenerarea aberantă (paralizie de nerv oculomotor, pupilă tonică Adie).

Un ochi care nu percepe lumina nu prezintă răspuns pupilar la stimularea luminoasă directă. Dacă retina sau nervul optic sunt numai parțial lezați, răspunsul pupilar direct va fi mai slab decât răspunsul pupilar consensual evocat prin stimularea celuilalt ochi cu o lumină strălucitoare. Acest *defect pupilar aferent relativ* (pupila Marcus Gunn) poate fi provocat prin testul cu lumină alternantă (figura 28-2). Este un semn extrem de util în nevrita optică retrobulbară și alte afecțiuni ale nervului optic, în care poate fi unicul semn obiectiv al bolii.

Inegalitatea fină a dimensiunilor pupilare, de până la 0,5 mm, este destul de comună la subiecții normali. Diagnosticul de anizocorie esențială sau fiziologică este sigur atât timp cât asimetria pupilară relativă rămâne constantă în condiții de iluminare ambientală variabilă. Anizocoria care se amplifică la lumină slabă indică o paralizie simpatică a mușchiului dilatator al irisului. Triada mioză, ptoză palpebrală ipsilaterală și anhidroză formează sindromul Horner, deși anhidroza este deseori absentă. Accidentele vasculare de la nivelul trunchiului cerebral, disecția carotidei sau neoplasmele care afectează lanțul simpatic sunt identificate ocazional drept cauze ale sindromului Horner, dar majoritatea cazurilor sunt idiopatice.

Anizocoria care se amplifică la lumină puternică sugerează o paralizie parasimpatică. Prima cauză care trebuie suspectată este paralizia de nerv oculomotor. Această posibilitate este

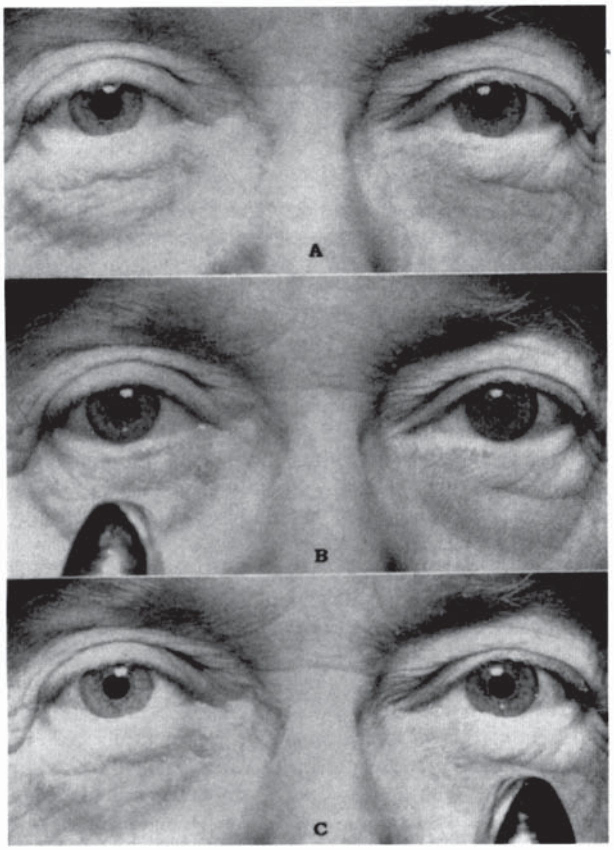


FIGURA 28-2 Demonstrarea unui defect pupilar aferent relativ (pupila Marcus Gunn) la nivelul ochiului stâng, la un pacient care fixează o țintă situată la distanță. *A*. Într-un mediu slab luminat pupilele sunt egale și relativ mari. *B*. Lumina intermitentă aplicată la nivelul ochiului drept determină o constricție egală, puternică a ambelor pupile. *C*. Aplicarea luminii intermitente la nivelul ochiului stâng lezat determină dilatația ambelor pupile, deși ele rămân mai mici decât la *A*. Mutarea luminii intermitente înapoi la nivelul ochiului drept sănătos va duce la constricția simetrică cu același aspect ca la *B*. Observați că pupilele rămân întotdeauna egale; lezarea retinei/nervului optic stâng este evidențiată de constricția pupilară bilaterală la lumină intermitentă mai slabă la ochiul stâng în comparație cu ochiul drept. (*După P. Levatin, Arch. Ophtalhmol 62:768, 1959.)*

exclusă dacă mișcările oculare sunt complete și pacientul nu prezintă ptoză sau diplopie. Dilatația pupilară acută (midriaza) se poate produce consecutiv lezării ganglionului ciliar din orbită. Mecanismele obișnuite sunt prin infecție (herpes zoster, gripă), traumatisme (închise, penetrante, chirurgicale) sau ischemie (diabet, arterită temporală). După denervarea sfincterului irisului, pupila nu răspunde corect la lumină, dar adaptarea pentru vederea de aproape este deseori relativ intactă. Dacă stimulul din apropiere este îndepărtat, pupila se dilată din nou foarte încet în comparație cu pupila normală, de unde termenul de *pupilă tonică*. În sindromul Adie, pupila tonică se asociază cu reflexe tendinoase slabe sau absente la nivelul extremităților inferioare. Se presupune că această afecțiune benignă, care survine predominant la femeile tinere sănătoase, reprezintă o disautonomie moderată. Pupilele tonice sunt de asemenea asociate cu sindromul Shy-Drager, hipohidroza segmentară, diabetul și amiloidoza. Ocazional, o pupilă tonică este descoperită întâmplător la un pacient altfel complet normal și asimptomatic. Diagnosticul este confirmat prin aplicarea unei picături de pilocarpină diluată (0,125%) la nivelul fiecărui ochi. Hipersensibilitatea de denervare produce constricție pupilară la o pupilă tonică, în timp ce pupila normală nu prezintă nici o reacție. Dilatația farmacologică consecutivă instilării accidentale sau deliberate de agenți anticolinergici (picături de atropină, scopolamină) în ochi poate de asemenea

produce midriază pupilară. În această situație, pilocarpina de concentrație normală (1%) nu produce constricție.

Ambele pupile sunt influențate în mod egal de medicația sistemică. Ele sunt miotice în cazul utilizării narcoticelor (morfină, heroină) și midriatice în cazul utilizării de anticolinergice (scopolamină). Agenții parasimpatici (pilocarpină, bromură de demecarium) utilizați pentru tratarea glaucomului produc mioză. La orice pacient cu o anomalie pupilară inexplicabilă, examinarea cu lampa cu fantă ajută la excluderea unui traumatism chirurgical al irisului, a unui corp străin ocult, a unei leziuni prin perforație, a unei inflamații intraoculare, a aderențelor (sinechii), a glaucomului cu unghi închis și rupturii sfincterului irisului consecutiv traumatismelor închise.

MIȘCĂRILE OCULARE ȘI ALINIEREA Testarea mișcărilor oculare se face rugând pacientul să urmărească cu ambii ochi deschiși o mică țintă, cum ar fi o lanternă stilou, deplasată în câmpurile cardinale ale vederii. Mișcările oculare normale sunt line, simetrice, complete și susținute în toate direcțiile, fără nistagmus. Mișcările sacadate sau mișcările rapide de refixare a ochiului se evaluează punând pacientul să privească înainte și înapoi între două ținte staționare. Globii oculari trebuie să se deplaseze rapid și precis într-o singură mișcare către țintă. Alinierea oculară poate fi evaluată ținând o lanternă stilou direct în fața pacientului la aproximativ 1 m distanță. Dacă ochii privesc drept, reflexul luminos corneean va fi centrat în mijlocul fiecărei pupile. Pentru testarea mai precisă a alinierii ochilor este util testul prin acoperire. Pacientul este instruit să-și fixeze privirea asupra unei mici ținte situate la distanță. Unul dintre ochi se acoperă brusc și se observă celălalt ochi. Dacă ochiul neacoperit se mișcă pentru a putea fixa ținta, înseamnă că nu a fost bine aliniat. Dacă nu se mișcă, se descoperă primul ochi și testul se repetă pe cel de-al doilea ochi. Dacă nici unul dintre ochi nu se mișcă, înseamnă că ochii sunt aliniați ortotropic. Dacă ochii privesc ortotropic când capul este drept , dar pacientul acuză diplopie, testul prin acoperire trebuie efectuat cu capul înclinat sau întors în direcția care provoacă diplopia pacientului. Prin exercițiu, examinatorul poate detecta deviație oculară (heterotropie) de 1^{o} până la 2^{o} cu ajutorul testului prin acoperire. Deviațiile pot fi măsurate prin plasarea de prisme în fața ochiului aliniat greșit astfel determinând puterea necesară pentru neutralizarea mișcării ochiului în scopul fixării țintei, provocate de acoperirea celuilalt ochi.

VEDEREA STEREOSCOPICĂ Stereoacuitatea se determină prin prezentarea de ținte cu discrepanță retiniană, separat la nivelul fiecărui ochi, utilizând imagini polarizate. În cabinet testele cele mai frecvent utilizate măsoară o gamă de praguri de la 800 la 40 secunde de arc de cerc. Stereoacuitatea normală este de 40 secunde de arc de cerc. Dacă un pacient obține la teste acest nivel de stereoacuitate, putem fi siguri că ochii sunt aliniați orthtropic și vederea este intactă la ambii ochi. Stereogramele punctate aleator nu dau indicații despre vederea monoculară în adâncime și reprezintă un excelent test screening pentru strabism și ambliopie la copii.

VEDEREA CROMATICĂ Retina conține trei categorii de conuri cu pigmenți vizuali cu sensibilitate spectrală maximă diferită: roșu (560 nm), verde (530 nm) și albastru (430 nm). Pigmenții roșii și verzi ai conurilor sunt codificați pe cromozomul X; pigmentul albastru pe cromozomul 7. Mutațiile pigmentului albastru sunt extrem de rare. Mutațiile pigmențiilor roșii și verzi produc acromatopsia congenitală X-linkată, la 8% din bărbați. Indivizii afectați nu sunt cu adevărat acromatici, ci diferă de subiecții normali prin modul în care percep culorile și modul în care combină radiațiile primare monocromatice pentru obținerea unei culori date. Tricromații anormali au trei tipuri de conuri, dar o mutație la nivelul unui pigment (de obicei roșu sau verde) determină o modificare a sensibilității spectrale maxime, alterând proporția culorilor primare necesare pentru obținerea unei culori. Dicromații au numai două tipuri de conuri și de aceea vor forma culorile numai pe baza a două culori primare. Tricromații anormali și dicromații au o acuitate vizuală de 6/6 (20/20), însă discriminarea nuanțelor este afectată. Plăcile colorate Ishihara pot fi utilizate pentru detectarea discromatopsiei roșu-verde. Plăcile test includ un număr ascuns, vizibil numai pentru subiecții care confundă culorile datorită discromatopsiei roșu-verde. Deoarece discromatopsiile sunt aproape în totalitate X-linkate, screening-ul are valoare doar în cazul copiilor de sex masculin.

Plăcile Ishihara sunt deseori utilizate pentru testarea pacienților cu tulburări dobândite ale vederii colorate. Deși ele nu au fost concepute pentru acest scop, nu există altă metodă mai simplă și mai comodă pentru testarea cantitativă de rutină a vederii colorate. Defectele dobândite ale vederii colorate sunt deseori rezultatul unor boli ale maculei sau nervului optic. De exemplu, pacienții cu antecedente de nevrită optică acuză deseori o diminuare a percepției culorilor încă mult timp după ce acuitatea lor vizuală a revenit la normal. Tulburările vederii colorate pot fi de asemena consecutive accidentelor vasculare cerebrale bilaterale care afectează porțiunea ventrală a lobului occipital (acromatopsie cerebrală). Acești pacienți pot percepe numai nuanțe de gri și pot avea de asemenea dificultăți în recunoașterea fețelor (prosopagnozie). Infarctele lobului occipital dominant determină uneori anomie vizuală pentru culori. Pacienții afectați pot distinge și diferenția culorile, dar nu le pot denumi.

CÂMPURILE VIZUALE Vederea poate fi deteriorată prin leziuni ale sistemului vizual situate oriunde între globii oculari și lobii occipitali. Sediul leziunii poate fi localizat cu o precizie considerabilă cartografiind deficitul de câmp vizual prin aprecierea percepției degetelor examinatorului și corelându-l apoi cu anatomia topografică a căii vizuale (figura 28-3). Mai multe informații cantitative pot fi obținute prin examinarea perimetrică obișnuită a câmpurilor vizuale. La perimetria cinetică, pacientul privește un ecran tangent sau un vas hemisferic (perimetrul Goldmann), în timp ce examinatorul deplasează o mică țintă luminoasă de la periferie spre centru. Aceste metode manuale au fost în mare măsură înlocuite de perimetrele computerizate (Humphrey, Octopus) care prezintă o țintă de intensitate variabilă în poziții fixe din câmpul vizual (figura 28-3*A*). Prin tipărirea automată a pragurilor luminoase, aceste perimetre statice oferă o metodă sensibilă pentru detectarea scotoamelor din câmpul vizual. Ele sunt de asemenea utile pentru evaluarea seriată a funcției vizuale în bolile cronice cum sunt glaucomul sau pseudotumorile cerebrale.

Esența analizei câmpului vizual constă în a decide dacă leziunea este situată anterior, la nivelul sau posterior față de chiasma optică. Dacă scotomul este limitat la un singur ochi, se datorează probabil unei leziuni situate anterior de chiasmă, ce afectează fie nervul optic fie retina. Leziunile retiniene produc scotoame care corespund din punct de vedere optic localizării lor la nivelul fundului de ochi. De exemplu, o dezlipire de retină supero-nazală conduce la amputarea câmpului temporal inferior. Lezarea maculei produce un scotom central (figura 28-3*B*).

Afecțiunile nervului optic produc modele caracteristice ale defectelor câmpului vizual. Glaucomul distruge selectiv axonii care pătrund prin polii supero-temporal sau infero-temporal ai discului optic, producând scotoame arcuate de forma unui iatagan turcesc, care pornesc din punctul orb, descriu un arc de cerc și se termină printr-o linie dreaptă la nivelul meridianului orizontal (figura 28-3*C*). Acest tip de defect al câmpului vizual reflectă aranjamentul stratului fibrelor nervoase din retina temporală. Excelenta acuitate vizuală a omului este obținută prin îndepărtarea tuturor elementelor retiniene de la nivelul foveei, cu excepția fotoreceptorilor, în scopul de a reduce la minim absorbția și împrăștierea luminii. Pentru a evita trecerea peste fovee, axonii celulelor din retina temporală

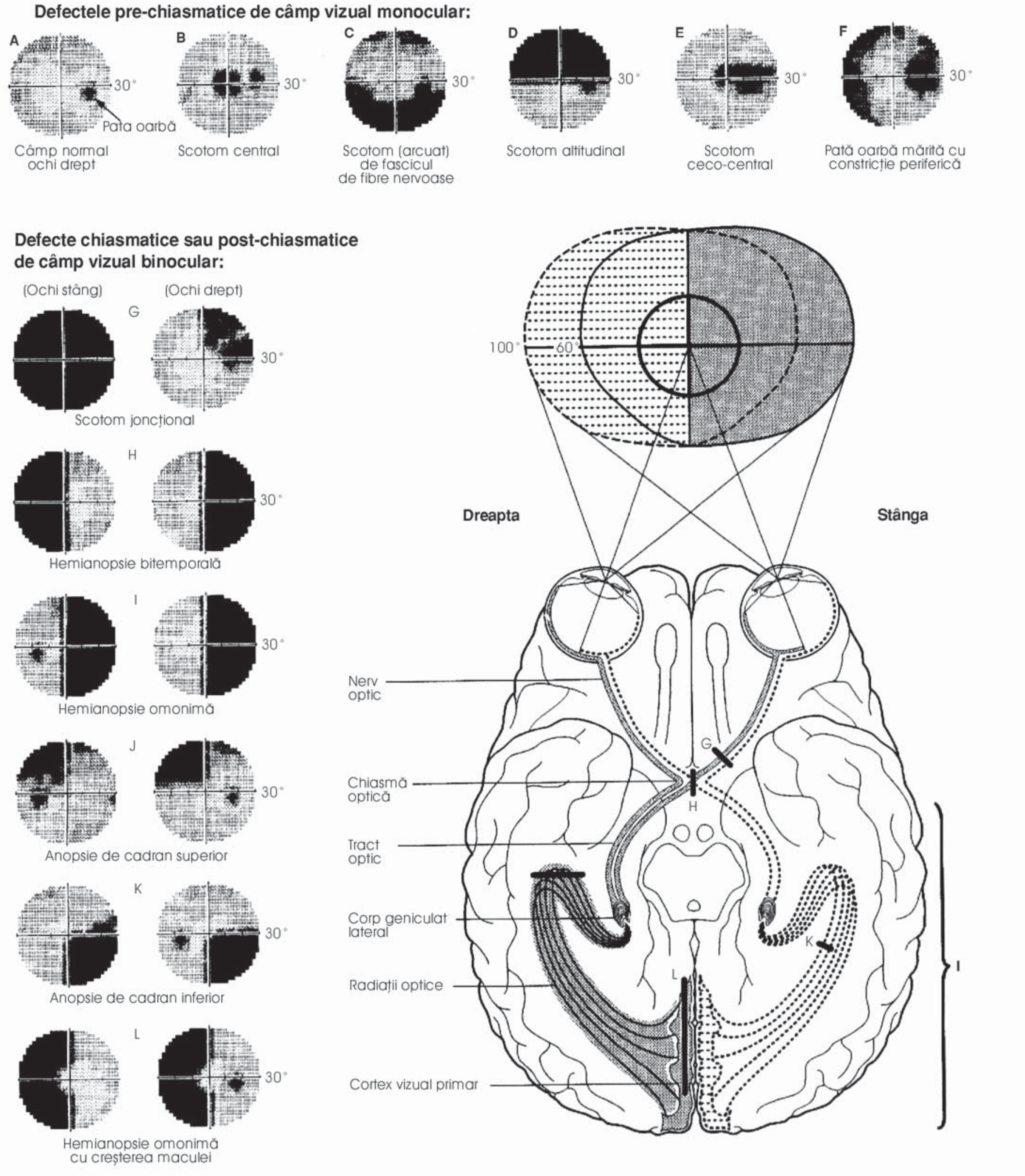


FIGURA 28-3 Vederea anterioară a encefalului, corelând tipurile de defecte ale câmpului vizual cu sediul leziunilor pe traiectul căii optice. Câmpurile vizuale se suprapun parțial, realizând un câmp central binocular de 120°, flancat pe fiecare parte de un semicerc monocular de 40°. Hărțile câmpurilor vizuale din această figură au fost realizate cu un perimetru computerizat (Humphrey Instruments, Carl Zeiss, Inc.). Reprezintă grafic sensibilitatea la lumină a retinei în cele 30° centrale, utilizând o scală de tonuri gri. Ariile defectelor de câmp vizual sunt reprezentate cu negru. Exemplele de defecte de câmp vizual comune monoculare prechiasmatice sunt toate exemplificate pentru ochiul drept. Prin convenție, câmpurile vizuale sunt totdeauna reprezentate cu câmpul ochiului stâng la stânga și câmpul ochiului drept la dreapta, exact cum privește pacientul lumea.

trebuie să urmeze o cale indirectă arcuindu-se în jurul foveei pentru a ajunge la nivelul discului optic. Scotoamele arcuate sau ale stratului fibrelor nervoase survin de asemenea consecutiv nevritei optice, neuropatiei optice ischemice, geodelor discului optic și ocluziei ramurilor arterei retiniene.

Lezarea întregului pol superior sau inferior al discului optic determină o amputare de câmp altitudinal, ce urmează meridianul orizontal (figura 28-3*D*). Acest model de defect de câmp vizual este tipic pentru neuropatia optică ischemică, dar poate surveni și datorită ocluziei vaselor retiniene, glaucomului avansat și nevritei optice.

Aproximativ jumătate din fibrele nervului optic au originea în celulele ganglionare care deservesc macula. Lezarea fibrelor papilomaculare produce un scotom cecocentral care cuprinde pata oarbă și macula (figura 28-3*E*). Dacă leziunea este ireversibilă, în cele din urmă, în porțiunea temporală a discului

optic apare paloare. Paloarea temporală consecutivă unui scotom cecocentral poate surveni în nevrita optică, neuropatia optică nutrițională, neuropatia optică toxică, neuropatia optică ereditară Leber și neuropatia optică compresivă. Este important de menționat faptul că la majoritatea subiecților normali partea temporală a discului optic este ușor mai palidă decât partea nazală. De aceea, uneori poate fi dificil să decidem dacă paloarea temporală vizibilă la examenul fundului de ochi reprezintă o modificare patologică. Paloarea marginii nazale a discului optic reprezintă un semn mai puțin echivoc de atrofie optică.

La nivelul chiasmei optice, fibrele celulelor ganglionare de la nivel nazal se încrucișează trecând în tractul optic controlateral. Din motive necunoscute, fibrele încrucișate sunt lezate prin compresiune în mai mare măsură decât fibrele care nu se încrucișează. În consecință, leziunile tumorale de la nivelul regiunii selare produc hemianopsie temporală la nivelul fiecărui ochi. Tumorile situate anterior față de chiasma optică, spre exemplu meningioamele de tuberculum selar produc un scotom joncțional, caracterizat prin neuropatie optică la nivelul unui ochi și amputarea câmpului temporal superior la nivelul celuilalt ochi (figura 28-3*G*). Compresiile simetrice ale chiasmei optice datorate unui adenom pituitar (figura 28-4), meningiom, craniofaringiom, gliom sau anevrism determină hemianopsie bitemporală (figura 28-3*H*). Evoluția insidioasă a hemianopsiei bitemporale trece deseori neobservată de pacient și va scăpa examinării medicale, dacă ochii nu sunt testați separat.

Localizarea cu precizie a unei leziuni postchiasmatice este dificilă, deoarece leziuni în orice punct de-a lungul tractului optic, ale corpului geniculat lateral, radiațiilor optice sau cortexului vizual pot produce hemianopsie omonimă, adică un defect de hemicâmp temporal la nivelul ochiului controlateral și un defect pereche de hemicâmp nazal la nivelul ochiului ipsilateral (figura 28-3*I*). Leziunile unilaterale postchiasmatice lasă intactă acuitatea vizuală a fiecărui ochi, deși pacientul poate citi numai literele din jumătatea stângă sau dreaptă a optotipului. Leziunile radiațiilor optice au tendința să producă defecte incongruente de câmp vizual la nivelul fiecărui ochi. Leziunile radiațiilor optice la nivelul lobului temporal (bucla lui Meyer) produc o hemianopsie omonimă în cadranul superior (figura 28-3*J*), în timp ce leziunile radiațiilor optice la nivelul lobului parietal produc o hemianopsie omonimă în cadranul inferior (figura 28-3*K*). Leziunile cortexului vizual primar dau naștere unei hemianopsii congruente, dense. Ocluzia arterei cerebrale posterioare care vascularizează lobul occipital, reprezintă o cauză frecventă de hemianopsie omonimă totală. Unii pacienți cu hemianopsie consecutivă unui accident vascular occipital au macula intactă, deoarece reprezentarea maculară la nivelul vârfului lobului occipital este vascularizată de colaterale din artera cerebrală medie (figura 28-3*L*). Distrugerea ambilor lobi occipitali produce cecitate corticală. Această situație poate fi diferențiată de defectul vizual prechiasmatic bilateral, prin faptul că răspunsurile pupilare și fundul de ochi rămân normale.

Abordarea pacientului

Ochiul hiperemic sau dureros *Abraziunile corneei* se vizualizează cel mai bine plasând o picătură de fluoresceină în ochi și examinând cu lampa cu fantă folosind o lumină albastru-cobalt. Este suficientă o lanternă stilou cu filtru albastru pentru cazurile în care lampa cu fantă nu este disponibilă. Leziunile epiteliului corneean sunt evidențiate prin fluorescența galbenă a membranei bazale expuse. Este importantă examinarea pentru detectarea corpilor străini. Pentru examinarea sacurilor conjunctivale, pleoapa inferioară trebuie tracționată în jos, iar pleoapa superioară trebuie răsucită în sus. Corpii străini pot fi îndepărtați cu ajutorul unui aplicator cu vată la vârf, umezit, după aplicarea unei picături de anestezic local, cum ar fi proparacaină, în ochi. Ca alternativă, există posibilitatea îndepărtării corpului străin din ochi prin irigarea abundentă cu ser fiziologic sau cu lacrimi artificiale. Dacă epiteliul corneean prezintă abraziuni, se va aplica unguent cu antibiotic și un bandaj peste ochi. O picătură dintr-un agent cicloplegic cu acțiune intermediară, de exemplu hidroclorură de ciclopentolat 1%, ajută la diminuarea durerii relaxând corpul ciliar. Ochiul trebuie examinat din nou în ziua următoare. Este posibil ca abraziunile minore să nu necesite pansament și cicloplegie.

Hemoragia subconjunctivală rezultă prin ruptura vaselor mici care trec prin spațiul virtual dintre episcleră și conjunctivă. Sângele care pătrunde în acest spațiu poate produce un ochi extrem de roșu, dar vederea nu este afectată și hemoragia se remite fără tratament. Hemoragia subconjunctivală este de obicei spontană, dar poate surveni în urma traumatismelor închise, frecării ochiului sau tusei puternice. Ocazional, este un indiciu pentru o afecțiune hemoragică preexistentă.

Pinguecula este un mic nodul apărut la nivelul limbului conjunctival temporal sau nazal. La adulți, asemenea leziuni sunt extrem de frecvente și prezintă importanță redusă, exceptând cazurile în care ele se inflamează (pingueculita). *Pterigiomul* seamănă cu pinguecula, dar a traversat limbul conjunctival afectând suprafața corneei. Îndepărtarea sa este justificată de apariția simptomelor de iritație sau încețoșare a vederii, dar recidiva este o problemă frecventă.

Blefarita reprezintă inflamația pleoapelor. Forma cea mai obișnuită apare în asociere cu acneea rozacee sau dermatita seboreică. Marginile pleoapelor sunt de obicei masiv colonizate cu stafilococi. La inspecția atentă, ele apar unsuroase, ulcerate, cu cruste din detritusuri ce se lipesc de gene. Tratamentul constă în aplicarea de comprese calde, igiena riguroasă a pleoapelor și antibiotice locale, ca de exemplu eritromicina. *Orjeletul* (urciorul) extern este produs de infecția stafilococică a glandelor accesorii superficiale Zeiss sau Moll, situate la marginea pleoapelor. Orjeletul intern apare consecutiv diseminării infecției glandelor sebacee Meibomius la nivelul feței posterioare a pleoapei. Antibioticele sistemice, de obicei tetraciclinele, sunt uneori necesare pentru tratamentul inflamațiilor glandelor Meibomius (meibomită) sau al blefaritei cronice severe. *Chalazionul* este o inflamație granulomatoasă, nedureroasă a unei glande Meibomius, care produce un nodul cât un bob de mazăre în interiorul pleoapei. Poate fi incizat și drenat sau injectat cu glucocortoizi. Carcinomul bazocelular, carcinomul cu celule scuamoase sau carcinomul glandei Meibomius trebuie suspectate ori de câte ori există o leziune ulcerată a pleoapei care nu se vindecă.

Dacriocistita sau inflamația sistemului de drenaj lacrimal, poate produce epifora (lăcrimare) și aspect de ochi injectați. Presiunea blândă exercitată asupra sacului lacrimal provoacă durere și reflux de mucus sau puroi din orificiile glandelor lacrimale. Dacriocistita survine de obicei consecutiv obstrucției sistemului lacrimal. Tratamentul constă în antibioterapie topică și sistemică, urmată de testarea permeabilității sau intervenții chirurgicale pentru restabilirea permeabilității. *Entropionul* (inversiunea pleoapei) sau *ectropion-ul* (eversiunea sau deprimarea pleoapei) pot de asemena produce lăcrimare și iritație oculară.

Conjunctivita este cea mai frecventă cauză a hiperemiei și durerii oculare. Durerea este minimă, iar acuitatea vizuală este redusă doar în mică măsură. Cel mai frecvent agent etiologic viral este adenovirusul. El poate produce o secreție apoasă, senzație moderată de corp străin și fotofobie. Infecțiile bacteriene au tendința să producă un exsudat mucopurulent. Formele ușoare de conjunctivită infecțioasă se tratează de obicei empiric cu antibiotice topice oculare cu spectru larg, cum sunt sulfacetamida 10%, polimixină-bacitracină-neomicină sau asocierea trimetoprim-polimixină. Frotiurile și culturile sunt de obicei rezervate cazurilor severe, rezistente sau recurente de conjunctivită. Pentru prevenirea contaminării, pacienții trebuie sfătuiți

să se spele des pe mâini, să nu-și atingă ochii și să evite contactul direct cu alte persoane.

Conjunctivita alergică este extrem de frecventă și este deseori confundată cu conjunctivita infecțioasă. Se cunosc trei forme cu manifestări care se suprapun îndeaproape. *Conjunctivita din febra fânului* are incidență sezonieră, legată de eliberarea de către plante în atmosferă a antigenilor transmiși pe cale aeriană. Activarea mediată de IgE a mastocitelor din conjunctivită produce prurit, hiperemie și edem. *Conjunctivita de primăvară* este de asemenea sezonieră, agravându-se în timpul lunilor călduroase. Afectează exclusiv copiii sau adolescenții și este mai frecventă la băieți. Cauza este necunoscută, dar se presupune că simptomele sunt declanșate de antigenii transmiși pe cale aeriană. Pruritul, fotobia, epifora și secreția mucoasă sunt tipice. Conjunctivita palpebrală poate deveni hipertrofică, cu excrescențe gigante numite papile cubice. Iritația determinată de lentilele de contact sau de orice corp străin cronic poate de asemenea induce formarea de papile cubice. *Conjunctivita atopică* apare la subiecții cu dermatită atopică sau astm. Simptomele produse de conjunctivita alergică pot fi ameliorate cu ajutorul compreselor reci, vasoconstrictorilor topici, antihistaminicelor și stabilizatorilor mastocitari cum ar fi cromolin sodic. Soluțiile glucocorticoide topice realizează o ameliorare substanțială a formelor de conjunctivită mediate imunologic, dar utilizarea lor de lungă durată este contraindicată datorită complicațiilor precum glaucomul, cataracta și infecția secundară. Agenții antiinflamatori nesteroidieni (AINS) topici, precum ketorolac tromethamine reprezintă o alternativă mai bună.

Keratoconjunctivita sicca sau ochiul uscat produce senzația de arsură, senzația de corp străin, aspect injectat și fotofobie. În formele ușoare, ochiul pare surprinzător de normal, dar producția de lacrimi măsurată prin udarea unei hârtii de filtru (banda Schirmer) este deficitară. O serie de medicamente cu acțiune sistemică, inclusiv antihistaminicele, anticolinergicele și medicația psihotropă produc ochi uscat prin reducerea secreției lacrimale. Afecțiunile care interesează in mod direct glanda lacrimală, ca sarcoidoza sau sindromul Sjögren, produc de asemenea, ochi uscat. Pacienții pot prezenta ochi uscat după radioterapie, în cazul în care câmpul de tratament include orbitele. Simptomele ochiului uscat sunt de asemenea frecvent întâlnite după leziunile care afectează nervii cranieni V sau VII. Anestezia corneei este deosebit de periculoasă, deoarece absența reflexului normal de clipire expune corneea leziunilor, fără ca durerea să poată avertiza pacientul. Tratamentul ochiului uscat constă în aplicarea frecventă și în abundență de lacrimi artificiale și lubrifianți oculari. În formele severe, carencula lacrimală poate fi astupată sau cauterizată pentru a reduce scurgerea lichidului lacrimal.

Keratita reprezintă o amenințare pentru vedere, datorită riscului de opacifiere, cicatrizare și perforație a corneei. Pe glob, cele două cauze majore ale orbirii prin keratită sunt trahomul consecutiv infecției cu Chlamydia și deficitul de vitamină A corelat cu malnutriția. În Statele Unite, lentilele de contact dețin un rol major în infecția și ulcerarea corneei. Nici o persoană cu infecție oculară activă nu trebuie să poarte asemenea lentile. În examinarea corneei, este important să se facă diferența între o infecție superficială (*keratoconjunctivită*) și un proces ulcerativ mai serios, profund. Ultimul este acompaniat de o deteriorare mai marcată a vederii, durere, fotofobie, hiperemie și secreție. Examinarea cu lampa cu fantă evidențiază distrugerea epiteliului corneean, infiltrat tulbure sau abces în stromă și reacție celulară inflamatorie în camera anterioară. În formele severe, puroiul se fixează la baza camerei anterioare, dând naștere unui hipopion. Imediat după prelevarea de probe corneene pentru colorațiile Gram, Giemsa și pentru culturi, trebuie inițiată terapia antibiotică empirică. Antibioticele topice forte sunt deosebit de eficiente, suplimentate cu antibiotice aplicate subconjunctival, după cum e necesar. Cei mai frecvenți agenți patogeni bacterieni sunt *Staphylococcus, Streptococcus* (în special *S. pneumoniae*), *Pseudomonas,* Enterobacteriaceae, *Haemophilus* și *Neisseria*. Pentru *Neisseria*, antibioticele topice trebuie asociate cu antibiotice pe cale sistemică în scopul eliminării infecției sistemice. La un pacient cu keratită, trebuie luată întotdeauna în considerare și o etiologie fungică. Infecțiile fungice sunt frecvente în zonele cu climă umedă și caldă, în special după penetrarea corneei de către plante sau material vegetal.

Virusurile herpetice sunt o cauză majoră de orbire prin keratită. În Statele Unite, majoritatea adulților au anticorpi

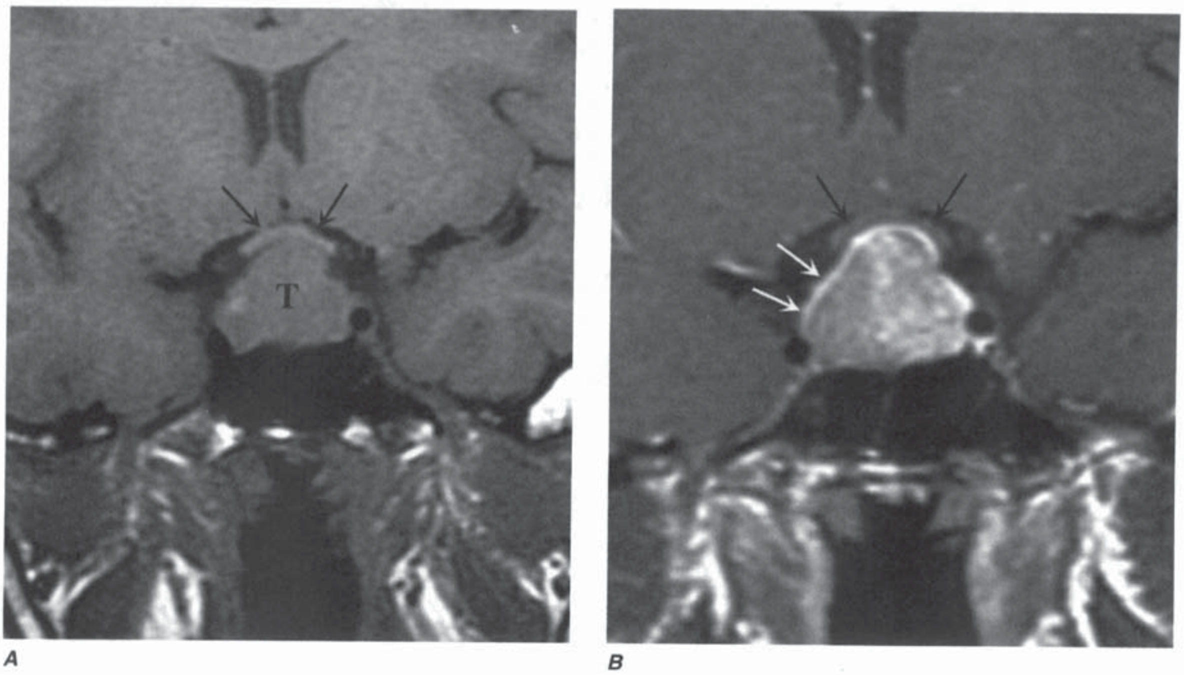


FIGURA 28-4 Adenom pituitar: RMN intensitate T1 cu precontrast în formă de coroană *(A)* și postcontrast *(B)* prin șaua turcească evidențiază o tumoră mare (T) pornită de la nivelul fosei pituitare. Chiasma optică (*săgeți negre*) este ridicată și comprimată, producând un defect de câmp vizual asemănător celui din figura 28-3H. Există amplificare periferică a semnalului în jurul masei tumorale datorită dislocării țesutului pituitar normal (*săgeți albe*) și amplificare hererogenă la nivelul masei tumorale. Pacientul prezenta vedere deficitară la ambii ochi, care data de mai mulți ani, și paloare optică.

serici antiherpes simplex, indicând o infecție virală în antecedente (capitolul 184). Infecția oculară primară este produsă în general de herpes simplex tip 1, mai mult decât de tipul 2. Se manifestă ca o blefaroconjunctivită foliculară unilaterală, care se confundă ușor cu conjunctivita adenovirală, exceptând cazurile în care pe tegumentul periocular sau pe conjunctivă apar vezicule semnalizatoare. Un aspect dendritic al ulcerației epiteliului corneean, evidențiat prin colorarea cu fluoresceină, este patognomonic pentru infecția herpetică, dar este întâlnit numai în puține infecții primare. Infecția oculară recurentă se produce prin reactivarea virusului herpetic latent. Erupția virală la nivelul epiteliului corneean poate duce la apariția dendritelor herpetice caracteristice. Afectarea stromei corneei produce edem, vascularizație și iridociclită. Keratita herpetică se tratează cu agenți antivirali topici, cicloplegice și aciclovir pe cale orală. Glucocorticoizii topici sunt eficienți în reducerea cicatrizării corneei, dar trebuie utilizați cu precauții deosebite, datorită riscului de topire și perforare a corneei. Steroizii topici prezintă, de asemenea, riscul prelungirii infecției și inducerii glaucomului.

Herpesul zoster produs prin reactivarea virusului varicelo-zosterian latent (varicela) determină o dermatită veziculară dureroasă în zona unui dermatom. Simptomele oculare pot apărea după erupția zosteriană la nivelul oricăreia din ramurile nervului trigemen, dar sunt extrem de frecvente atunci când veziculele apar la nivelul nasului, reflectând afectarea nervului nazociliar (V1) (semnul Hutchinson). Herpesul zoster oftalmic produce dendrite corneene, ce pot fi dificil de diferențiat de cele observate în herpes simplex. Keratita stromală, uveita anterioară, creșterea presiunii intraoculare, paraliziile de nervi motori oculari, necroza retiniană acută, cicatrizarea postherpetică și nevralgia sunt alte complicații frecvente. Tratamentul herpesului zoster oftalmic se face cu agenți antivirali și cicloplegice. În formele severe, se pot adăuga steroizi pentru prevenirea tulburărilor vizuale permanente datorate cicatrizării corneei.

Episclerita reprezintă inflamația episclerei, un strat subțire de țesut conjunctiv situat între conjunctivă și scleră. Episclerita se aseamănă cu conjunctivita, dar este un proces mult mai localizat, iar secreția este absentă. Majoritatea cazurilor de episclerită sunt idiopatice, însă unele cazuri apar în cadrul unor boli autoimune. *Sclerita* semnifică un proces inflamator profund, mai sever, asociat frecvent cu o boală de țesut conjunctiv cum ar fi poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos, poliarterita nodoasă, granulomatoza Wegener sau policondrita recidivantă. Inflamarea și îngroșarea sclerei pot fi difuze sau nodulare. În formele de sclerită anterioară, globul ocular capătă o tentă violetă și pacientul acuză sensibilitate oculară severă și durere. În formele de sclerită posterioară, durerea și hiperemia pot fi mai puțin importante, însă apar frecvent exoftalmia, efuziunile coroidale, motilitatea redusă și tulburările de vedere. Episclerita și sclerita trebuie tratate cu agenți antiinflamatori nesteroidieni. Dacă tratamentul cu acești agenți nu dă rezultate, poate fi necesară terapia topică sau chiar sistemică cu glucocorticoizi, mai ales când un proces autoimun preexistent este activ.

Uveita care afectează structurile anterioare ale ochiului poartă numele de *irită* sau *iridociclită*. Diagnosticul necesită examinarea cu lampa cu fantă pentru identificarea celulelor inflamatorii care plutesc în umoarea apoasă sau sunt depozitate pe endoteliul corneean (precipitate keratinice). Uveita anterioară se dezvoltă în sarcoidoză, spondilita anchilozantă, artrita reumatoidă juvenilă, afecțiunile intestinale inflamatorii, psoriazis, sindromul Reiter și boala Behçet. E asociată, de asemenea, cu infecția herpetică, sifilisul, boala Lyme, oncocercoza, tuberculoza și lepra. Deși uveita anterioară poate să apară în asociere cu o multitudine de afecțiuni, în majoritatea cazurilor cauza nu a fost identificată. Din acest motiv, evaluarea prin analize de laborator este de obicei rezervată pacienților cu uveită anterioară recurentă sau severă. Tratamentul este direcționat către reducerea inflamației și a cicatrizării, prin utilizarea judicioasă a steroizilor topici. Dilatarea pupilei reduce durerea și previne formarea sinechiilor.

Uveita posterioară este diagnosticată prin observarea inflamației corpului vitros, retinei sau coroidei la examinarea fundului de ochi. Posibilitatea ca uveita posterioară să se asocieze cu o boală sistemică identificabilă este mai mare decât în cazul uveitei anterioare. Unii pacienți prezintă panuveită sau inflamarea ambelor segmente ale ochiului, atât cel anterior cât și cel posterior. Uveita posterioară este o manifestare a unor boli autoimune ca sarcoidoza, boala Behçet, sindromul Vogt-Koyanagi-Harada și afecțiunile intestinale inflamatorii. Acompaniază de asemenea boli precum toxoplasmoza, oncocercoza, cisticercoza, coccidioidomicoza, toxocarioza și histoplasmoza; infecții produse de microorganisme cum sunt *Candida, Pneumocystis carinii, Cryptococcus, Aspergillus,* herpes și virusul citomegalic (**Planșa III-1**); și alte boli ca sifilisul, boala Lyme, tuberculoza, boala zgârieturilor de pisică, boala Whipple și bruceloza. În scleroza multiplă, modificările de inflamație cronică se pot produce în periferia extremă a retinei (pars planitis sau uveita intermediară).

Glaucomul acut cu unghi închis este o cauză rară, frecvent greșit diagnosticată a ochiului hiperemic, dureros. Ochii care pot fi afectați de glaucomul acut cu unghi închis au o cameră anterioară îngustă, fie datorită unui diametru antero-posterior scurt (prezbitism), fie datorită unui cristalin mărit consecutiv evoluției gradate a cataractei. La un grad mediu de dilatare a pupilei, irisul periferic blochează drenarea umorii apoase către unghiul camerei anterioare și presiunea intraoculară crește acut, producând durere, congestie, edem corneean, vedere încețoșată și cu umbre. La unii pacienți, simptomele oculare sunt puse în umbră de greață, vărsături sau cefalee, impunând efectuarea unui examen abdominal sau neurologic inutil. Diagnosticul se pune prin măsurarea tensiunii intraoculare în timpul unui atac acut sau prin gonioscopie pentru evidențierea îngustării unghiului camerei anterioare, cu ajutorul unei lentile de contact. Tratamentul glaucomului acut cu unghi închis se face cu acetazolamidă pe cale orală sau intravenoasă, beta-blocanți topici și pilocarpină pentru inducerea miozei. Dacă aceste măsuri nu dau rezultate, se poate utiliza laserul pentru a crea un orificiu la periferia irisului, în scopul deblocării pupilare. Mulți medici se opun utilizării de rutină a midriazei induse pentru examinarea fundului de ochi, deoarece se tem că aceasta ar putea precipita un glaucom cu unghi închis. Riscul este de fapt mic și mult depășit de potențialele beneficii pentru pacient, în sensul depistării unei leziuni ascunse a fundului de ochi, vizibilă numai printr-o pupilă complet dilatată. Mai mult, un singur atac de glaucom cu unghi închis survenit după dilatarea farmacologică produce rareori lezarea permanentă a ochiului și servește drept un test accidental de provocare pentru identificarea pacienților cu unghiuri înguste ce ar putea beneficia de iridectomia profilactică cu laser.

Endoftalmita se produce prin infecții bacteriene, virale, fungice sau parazitare ale structurilor interne ale ochiului. Apare de obicei în urma diseminării pe cale hematogenă de la nivelul unui focar situat la distanță. Pacienții cu boli cronice, diabet, imunodepresie, în special cei cu antecedente de cateterizare intravenoasă prelungită sau hemoculturi pozitive, prezintă cel mai mare risc de endoftalmită endogenă. Deși majoritatea pacienților prezintă dureri oculare și congestie, uneori, unicul simptom e reprezentat de pierderea vederii. Embolii septici de la nivelul unei valve cardiace afectate sau a unui abces dentar, care se opresc în circulația retiniană, pot da naștere endoftalmitei. Hemoragiile retiniene (petele Roth) sunt considerate patognomonice pentru endocardita bacteriană subacută, dar se întâlnesc și în leucemie, diabet și multe alte boli. Endoftalmita apare de asemenea și ca o complicație a intervențiilor chirurgicale oftalmologice, uneori după luni sau chiar

ani de la operație. La orice pacient cu o infecție sau inflamație intraoculară inexplicabilă trebuie luate în considerare penetrarea ocultă a unui corp străin sau un traumatism neobservat al globului ocular.

Pierderea tranzitorie sau bruscă a vederii Atacul ischemic tranzitor retinian poartă numele de *amauroză fugace*. Deoarece țesutul nervos are o rată înaltă de metabolism, întreruperea fluxului sangvin către retină mai mult de câteva secunde produce *cecitate monoculară tranzitorie*, termen utilizat alternativ pentru amauroza fugace. Pacienții descriu o diminuare rapidă a vederii, similar unei cortine care coboară, ce afectează uneori numai o porțiune a câmpului vizual. Amauroza fugace se poate produce de obicei consecutiv blocării unui embol într-o arteriolă retiniană (**Planșa III-2**). Dacă embolusul se rupe sau trece mai departe, fluxul sangvin se reia și vederea revine rapid la normal, fără să se producă leziuni permanente. În cazul întreruperii prelungite a fluxului sangvin, retina internă se infarctizează. Oftalmoscopia evidențiază zone de retină albicioasă, edemațiată urmând distribuția ramurilor arteriolelor retiniene. Ocluzia completă a arterei centrale a retinei produce oprirea fluxului sangvin și aspectul de retină lăptoasă cu foveea de culoare roșu aprins. Embolii sunt alcătuiți din colesterol (placa Hollenhorst), calciu sau reziduuri de plachete și fibrină. Sursa cea mai frecventă este reprezentată de o placă aterosclerotică de la nivelul carotidei sau aortei, deși embolii pot proveni și de la nivelul inimii, mai ales la pacienții cu boli valvulare, fibrilație atrială sau anomalii de motilitate a peretelui cardiac.

În cazuri rare, amauroza fugace apare datorită presiunii scăzute de perfuzie în artera centrală a retinei la pacienții cu stenoză critică a arterei carotide ipsilaterale și circulație colaterală deficitară prin poligonul lui Willis. În această situație, amauroza fugace se manifestă cu ocazia unei scăderi a tensiunii sistolice sau a unei ușoare agravări a stenozei carotidiene. Uneori se produce și un deficit motor sau senzorial contralateral, indicând o ischemie cerebrală hemisferică concomitentă.

Amauroza fugace avertizează medicul asupra unui pacient cu risc crescut de accident vascular cerebral. Arterele carotide trebuie examinate ecografic. S-a demonstrat că endarterectomia pentru o stenoză de 60% sau mai mult, chiar la pacienții asimptomatici, reduce incidența ulterioară a accidentului vascular cerebral ipsilateral (capitolul 366). Tratamentul cu aspirină, warfarină sau alte anticoagulante este adecvat în cazul anumitor pacienți. Dacă nu se identifică nici o leziune carotidiană, se vor practica ecocardiografia și monitorizare EKG ambulatorie.

Hipertensiunea sistemică pronunțată produce scleroza arteriolelor retiniene, hemoragii clivante, infarcte focale ale stratului de fibre nervoase (pete cu aspect vătuit) și revărsat de lipide și fluide (exsudat dur) la nivelul maculei (**Planșa III-3**). În criza hipertensivă se poate produce o pierdere bruscă a vederii datorită vasospasmului arteriolelor retiniene și ischemiei retiniene consecutive. În plus, hipertensiunea acută poate produce pierderea vederii consecutiv tumefierii ischemice a discului optic. Pacienții cu retinopatie hipertensivă acută trebuie tratați prin reducerea valorilor tensiunii arteriale. Totuși, valorile tensiunii arteriale nu trebuie reduse brusc, deoarece există riscul de infarct al discului optic consecutiv hipoperfuziei bruște.

Ocluzia iminentă *a venei centrale a retinei* sau *a ramurilor ei* poate produce umbre vizuale prelungite asemănătoare celor descrise de pacienții cu amauroză fugace. Venele sunt congestionate și flebitice, cu numeroase hemoragii retiniene (**Planșa III-4**). La unii pacienți, fluxul venos se reia spontan, în timp ce alți pacienți dezvoltă obstrucții evidente, cu hemoragii retiniene întinse (aspect „violent“), infarctizare și pierderea vederii. Ocluzia venoasă retiniană este frecvent idiopatică, dar hipertensiunea, diabetul și glaucomul sunt factori majori de risc. Beneficiile tratamentului cu anticoagulante nu au fost demonstrate, acest tratament favorizând și riscul producerii de hemoragii în corpul vitros. Policitemia, trombocitemia sau alți factori care determină o stare de hipercoagulabilitate, trebuie corectați.

Neuropatia optică ischemică anterioară (NOIA) este datorată fluxului sangvin insuficient prin arterele ciliare posterioare care vascularizează discul optic. Produce o pierdere monoculară de vedere, bruscă, nedureroasă, deși uneori pacienții descriu apariția de umbre vizuale premonitorii. Discul optic este tumefiat și înconjurat de hemoragii clivante la nivelul stratului fibrelor nervoase (**Planșa III-5**). NOIA este împărțită în două forme: arteritică și nonarteritică. Cea mai frecventă formă de NOIA este cea nonarteritică. N-a putut fi identificată nici o cauză specifică, deși diabetul și hipertensiunea sunt factori de risc frecvenți. Nu există tratament. Aproximativ 5% din pacienți, în special cei peste 65 ani, dezvoltă forma arteritică de NOIA în asociere cu arterita cu celule gigante (temporală) (capitolul 319). Pacienții cu NOIA arteritică trebuie identificați de urgență, astfel încât tratamentul glucocorticoid să poată fi început imediat în scopul prevenirii cecității celuilalt ochi. Pot fi prezente simptome de polimialgie reumatică, iar viteza de sedimentare a hematiilor este de obicei crescută. La pacienții cu pierdere de vedere datorită unei presupuse NOIA arteritice, biopsia arterei temporale este utilă pentru confirmarea diagnosticului, însă tratamentul steroid trebuie început fără a se aștepta rezultatul biopsiei. Diagnosticul de NOIA arteritică este dificil de susținut în prezența unei viteze normale de sedimentare a hematiilor și a unei biopsii negative de arteră temporală, dar asemenea cazuri sunt rare.

Neuropatia optică ischemică posterioară este o cauză rară de pierdere acută a vederii. Este indusă de asocierea unei anemii severe cu hipertensiune, producând infarctizarea nervului optic retrobulbar. Au fost raportate cazuri datorate hemoragiilor masive din cadrul unor intervenții chirurgicale, traumatismelor exsangvinante, hemoragiilor gastrointestinale și dializei renale. Fundul de ochi are de obicei aspect normal, deși, în cazul în care procesul se extinde destul de mult la nivel anterior, se poate produce tumefierea discului optic. La unii pacienți, vederea poate fi salvată prin transfuzii de sânge efectuate promt și prin corectarea hipotensiunii.

Nevrita optică este o afecțiune inflamatorie frecventă a nervului optic. Într-un studiu recent asupra tratamentului nevritei optice (Optic Neuritis Treatment Trial), vârsta medie a pacienților a fost de 32 ani, 77% au fost femei, 92% au prezentat dureri oculare (în special la mișcările oculare) și 35% au prezentat tumefierea discului optic. La majoritatea pacienților, demielinizarea era retrobulbară, iar fundul de ochi a avut aspect normal la examinarea inițială (**Planșa III-6**), deși, de-a lungul lunilor următoare, a apărut lent paloarea discului optic. Mulți pacienți cu nevrită optică dezvoltă în cele din urmă scleroză multiplă, dar, pentru unii pacienți, nevrita optică rămâne un proces izolat. În principiu, după un singur episod de nevrită optică, toți pacienții prezintă o recuperare treptată a vederii, chiar fără tratament. Această regulă este atât de sigură încât absența îmbunătățirii substanțiale a vederii după un prim atac de nevrită optică, pune diagnosticul inițial sub semnul întrebării.

Tratamentul nevritei optice cu glucocorticoizi este controversat. Studiul tratamentului nevritei optice (Optic Neuritis Treatment Trial) a demonstrat că pacienții tratați cu doze convenționale de steroizi orali (prednison, 1mg/kg/zi timp de 14 zile) nu au prezentat rezultate mai bune decât pacienții tratați placebo. În mod surprinzător, pacienții tratați cu prednison pe cale orală au prezentat o rată crescută de recurență a nevritei optice. Aceste rezultate arată că tratamentul nevritei optice cu glucocorticoizi pe cale orală nu este de nici un folos, ci poate chiar să mărească riscul de producere a unor noi atacuri. Dozele mari de metilprednisolon intravenos (250 mg la 6 ore timp de 3 zile), urmate de prednison oral (1mg/kg/zi timp de 11 zile) au dus la o recuperare ceva mai rapidă a funcției

vizuale, dar acuitatea vizuală finală după 6 luni nu a fost semnificativ diferită față de cea a pacienților tratați placebo. În mod remarcabil, terapia glucocorticoidă intravenoasă a fost asociată cu o rată scăzută de apariție a sclerozei multiple, într-un studiu clinic de monitorizare de 2 ani, în special la subgrupul pacienților cu focare multiple de demielinizare evidențiate de examenul RMN. Totuși, la sfârșitul celui de-al treilea an al perioadei de monitorizare, nu au existat diferențe între pacienții tratați cu glucocorticoizi intravenos și cei tratați placebo, în ceea ce privește rata de apariție a sclerozei multiple. Mai mult, steroizii pe cale venoasă nu au redus probabilitatea producerii ulterioare de atacuri de nevrită optică. Pentru a recapitula: autorii studiului recomandă efectuarea RMN la pacienții cu nevrită optică. În cazul în care de depistează două sau mai multe focare de demielinizare sau dacă pierderea de vedere este severă, ei recomandă tratamentul cu steroizi pe cale intravenoasă. Posibilele beneficii ale tratamentului cu steroizi pe cale intravenoasă sunt: (1) o recuperare puțin mai rapidă a funcției vizuale și (2) o potențială reducere a riscului de producere a manifestărilor neurologice subsecvente ale sclerozei multiple. Criticii studiului asupra tratamentului nevritei optice (Optic Neuritis Treatment Trial) au pus aceste recomandări sub semnul întrebării, subliniind următoarele: (1) efectul asupra vederii este același în final, (2) dovezile care indică reducerea riscului de producere a sclerozei multiple în cazul tratamentului cu steroizii pe cale intravenoasă, se bazează pe datele obținute în cadrul unui studiu de monitorizare efectuat pe un număr destul de mic de pacienți și (3) protecția împotriva sclerozei multiple este temporară și nu mai este evidentă după 3 ani. În cazul nevritei optice unilaterale, decizia de a efectua un examen RMN sau de a proceda la tratamentul cu steroizi pe cale intravenoasă trebuie să fie bazată pe judecata clinică și pe discuția amănunțită cu pacientul. În cazul nevritei optice bilaterale simultane, argumentele în favoarea tratamentului cu steroizi pe cale intravenoasă sunt mai puternice.

Neuropatia optică ereditară Leber (capitolul 380) este o afecțiune a bărbaților tineri, caracterizată prin instalarea pe parcursul a câtorva săptămâni a unei pierderi severe a vederii centrale, nedureroase, la nivelul unui ochi, urmată după câteva săptămâni sau luni de apariția aceluiași proces la nivelul celuilalt ochi. În faza acută, papila optică apare moderat hiperemică, cu telangiectazii ale capilarelor superficiale, dar fără semne de hemoragie la angiografia cu fluoresceină. În cele din urmă apare atrofia optică. Nu există tratament. Recent, Wallace a descoperit că neuropatia optică Leber este produsă de o mutație punctiformă la nivelul codonului 11778 din gena mitocondrială care codifică nicotinamid adenin dinucleotid dehidrogenaza (NADH), subunitatea 4. Ulterior au fost identificate alte mutații responsabile pentru această afecțiune, majoritatea la nivelul genelor mitocondriale care codifică proteinele implicate în transferul electronilor. Mutațiile mitocondriale care produc neuropatia Leber se transmit pe linie maternă tuturor copiilor, însă doar copii de sex masculin dezvoltă simptome. Această curioasă predilecție pentru sexul masculin este un mister.

Neuropatia optică toxică poate produce pierderea acută a vederii, cu tumefacția bilaterală a discului optic și scotoame centrale sau cecocentrale. Asemenea cazuri au fost raportate consecutiv uzului de etambutol, alcool metilic (băuturi alcoolice contrafăcute), etilenglicol (antigel) și monoxid de carbon. În cadrul neuropatitei optice toxice, pierderea vederii se poate produce de asemenea treptat și determină atrofie optică fără să existe o fază de edem acut al papilei optice (**Planșa III-7**). Multe substanțe au fost incriminate drept cauze ale neuropatiei optice toxice, însă, pentru multe dintre ele, dovezile care sprijină această asociere sunt inconsistente. Este prezentată în continuare o listă parțială a medicamentelor sau toxinelor potențial nocive: disulfiram, etclorvinol, cloramfenicol, amiodaronă, anticorpul monoclonal anti-CD3, ciprofloxacina, digitala, streptomicina, plumbul, arsenicul, taliul, D-penicilamina, izoniazida, emetina și sulfonamidele. Stările carențiale, induse de malabsorție sau alcoolism, pot duce la pierderea insidioasă a vederii. La orice pacient cu scotoame centrale bilaterale inexplicabile și paloare optică trebuie verificate concentrațiile de tiamină, vitamină B_{12} și folați.

Edemul papilar implică tumefacția bilaterală a discului optic datorată hipertensiunii intracraniene (**Planșa III-8**). Cefaleea este un simptom de însoțire frecvent, dar nu invariabil. Pentru toate celelalte forme de tumefacție a discului optic, de exemplu cele datorate nevritei optice sau neuropatiei optice ischemice, trebuie utilizată denumirea de „edem al discului optic". Această convenție este arbitrară, dar ajută la evitarea confuziilor. Deseori, diferențierea papiloedemului de alte forme de edem al discului optic este dificilă numai cu ajutorul examenului fundului de ochi. Întunecările de vedere tranzitorii sunt un simptom clasic de edem papilar. Se pot produce la un singur ochi sau simultan, la ambii ochi. De obicei durează câteva secunde, dar pot persista timp de minute dacă papiloedemul este fulminant. Întunecările apar consecutiv modificărilor bruște de postură sau apar spontan. Când întunecările sunt prelungite sau spontane, papiloedemul este și mai periculos. Acuitatea vizuală nu este afectată de papiloedem decât dacă acesta este sever, de lungă durată sau însoțit de edem macular și hemoragii maculare. Testele de evaluare a câmpului vizual evidențiază pete oarbe extinse și constricție periferică (figura 28-3*F*). În cazul papiloedemului persistent, defectul de câmp vizual periferic evoluează în mod treptat, în timp ce nervul optic se atrofiază. În acest caz, diminuarea tumefierii discului optic este mai degrabă un semn de rău augur, indicator de moarte a nervului, decât un semn încurajator de remisie a papiloedemului.

Evaluarea papiloedemului necesită examen computer-tomografic (CT) sau RMN pentru excluderea unei tumori cerebrale. În cazul în care nu se depistează nici o tumoră cerebrală, se practică angiografia prin RM la cazuri selecționate, pentru investigarea posibilității unei ocluzii de sinus venos dural sau a unui șunt arteriovenos. Dacă examenele neuroradiologice sunt normale, trebuie măsurată presiunea la deschiderea spațiului subarahnoidian prin puncție lombară pentru a confirma faptul că valoarea ei este crescută. Dacă această presiune este crescută fără vreo explicație, se pune prin excludere diagnosticul de *pseudotumoră cerebrală* (hipertensiune intracraniană idiopatică). Majoritatea pacienților sunt tineri, de sex feminin și obezi. Tratamentul cu inhibitori de anhidrază carbonică, de genul acetazolamidei reduce presiunea intracraniană prin diminuarea producției de lichid cefalorahidian. Scăderea în greutate este extrem de importantă, dar frecvent fără rezultat. Dacă tratamentul cu acetazolamidă și scăderea în greutate nu dau rezultate, iar defectul de câmp vizual evoluează, când este necesar trebuie practicat fără întârziere șuntul lumboperitoneal sau fenestrarea tecii nervului optic, pentru a împiedica orbirea.

Corpurile hialine ale discului optic sunt depozite refractile la nivelul punctului de formare a nervului optic (**Planșa III-9**). Nu sunt corelate cu corpurile hialine ale retinei, care apar în degenerarea maculară legată de vârstă. Corpurile hialine ale discului optic sunt foarte frecvente la indivizii de origine nord-europeană, cu o incidență de 3-4 la mie. Diagnosticul este evident când ele sunt vizibile sub formă de particule strălucitoare la suprafața discului optic. Totuși, la mulți pacienți corpurile hialine sunt ascunse sub suprafață determinând înălțarea discului optic cu margini încețoșate, aspect care duce ușor la confuzia cu papiloedemul. Recunoașterea pseudopapiloedemului datorat corpurile hialine ale discului optic prezintă importanță în sensul evitării unui examen inutil pentru papiloedem. Ecografia și CT sunt metode sensibile de depistare a corpurile hialine profunde ale discului optic, deoarece acestea conțin calciu. La majoritatea pacienților, corpurile hialine

ale discului optic sunt o descoperire întâmplătoare, inofensivă deși ele pot produce obturații vizuale. La perimetrie, produc pete oarbe lărgite și scotoame arcuate consecutiv lezării discului optic. Odată cu înaintarea în vârstă, corpurile hialine tind să devină superficiale, pe măsură ce se dezvoltă atrofia optică. Hemoragiile, membrana neovasculară coroidală și neuropatia optică ischemică anterioară apar cu mai mare probabilitate la pacienții cu corpuri hialine ale discului optic. Nu se cunoaște nici un tratament pentru corpurile hialine.

Degenerarea corpului vitros survine la toți pacienții de vârstă înaintată, producând simptome vizuale cronice și acute. În corpul vitros se produc opacități care umbresc în mod supărător retina. Pe măsură ce ochiul se mișcă, aceste opacități „plutitoare“ se deplasează sincron, cu o ușoară latență datorată inerției umorii vitroase. Tracțiunea exercitată de corpul vitros asupra retinei produce stimulare mecanică ce are ca rezultat perceperea unor lumini strălucitoare. Această fotopsie este de scurtă durată și este limitată la un singur ochi, spre deosebire de scintilațiile bilaterale, prelungite din migrena corticală. Contracția corpului vitros poate duce la separarea sa bruscă de retină, anunțată de o abundență alarmantă de opacități flotante și fotopsie. Acest proces, cunoscut sub numele de *detașare de corp vitros*, este un fenomen degenerativ frecvent la vârstnici. Nu este nociv decât în cazul în care lezează retina. Examinarea atentă a fundului de ochi după dilatare este obligatorie la orice pacient care acuză opacități flotante și fotopsie, în scopul depistării unor eventuale rupturi sau orificii periferice. În cazul în care se depistează asemenea leziuni, aplicarea laserului sau crioterapia pot împiedica detașarea retinei. Uneori, o ruptură perforează un vas retinian, producând hemoragii în corpul vitros și pierderea bruscă a vederii. La examenul oftalmoscopic, fundul de ochi este acoperit de sânge roșu închis. Se impune examinarea ecografică a interiorului globului ocular, pentru depistarea unei posibile rupturi sau dezlipiri de retină. Dacă hemoragia nu se remite spontan, corpul vitros poate fi îndepărtat chirurgical. Hemoragiile în corpul vitros se produc de asemenea datorită vaselor fragile de neoformație care proliferează la suprafața retinei în diabet, siclemie și alte afecțiuni oculare ischemice.

Dezlipirea de retină produce simptome de tipul opacităților flotante, lumini strălucitoare și un scotom în câmpul vizual periferic, corespunzător detașării (**Planșa III-10**). Dacă detașarea include fovea, există un defect pupilar aferent și acuitatea vizuală este diminuată. La majoritatea ochilor, detașarea retinei începe cu un orificiu, fisură sau o ruptură la periferia retinei (detașare retiniană regmatogenă). Pacienții cu retina periferică subțiată (degenerare reticulară) sunt în mod special vulnerabili față de acest proces. Odată ce s-a produs o breșă în retină, vitrosul lichefiat poate pătrunde liber în spațiul subretinian, separând retina de epiteliul pigmentar. Asocierea tracțiunii exercitate de corpul vitros pe suprafața retinei cu pătrunderea fluidului în spatele retinei duce inexplicabil la dezlipirea de retină. Pacienții cu antecedente de miopie, traumatisme sau intervenție chirurgicală anterioară pentru cataractă, prezintă cel mai mare risc de dezlipire de retină. Diagnosticul este confirmat de către examinarea oftalmoscopică a ochiului dilatat.

Migrena clasică (capitolul 364) se produce de obicei cu o aură vizuală ce durează aproximativ 20 de minute. Într-un atac tipic, un mic defect din centrul câmpului vizual se deplasează spre periferie, lăsând un scotom tranzitor în urma sa. Limita extensibilă a scotomului din migrenă are o margine care scânteiază, dansează sau o margine în zig-zag, asemănătoare cu bastioanele unei fortărețe, de unde termenul de „spectru de fortificații“. Modul în care pacienții descriu spectrele de fortificații variază foarte mult, putând fi confundate cu amauroza fugace. Spectrele de fortificații din migrenă de obicei durează mai mult și sunt percepute în ambii ochi, în timp ce amauroza fugace are durată mai scurtă și apare numai la un singur ochi. Fenomenele de migrenă rămân vizibile și în întuneric sau cu ochii închiși. În general sunt limitate fie la hemicâmpul vizual drept, fie la cel stâng, însă uneori sunt implicate simultan ambele câmpuri. Pacienții prezintă de obicei antecedente vechi de atacuri stereotipice. După retrocedarea simptomelor vizuale, la majoritatea pacienților apare cefaleea.

Atacurile ischemice tranzitorii datorate *insuficienței vertebro-bazilare* determină simptome vizuale omonime acute. Mulți pacienți descriu în mod greșit simptomele fie la ochiul stâng fie la cel drept, când de fapt ele apar în hemicâmpul drept sau stâng la nivelul ambilor ochi. Întreruperea fluxului sanguin către cortexul vizual produce încețoșarea sau întunecarea subită a vederii, uneori cu lumini strălucitoare sau alte fenomene pozitive care mimează migrena. Atacurile ischemice corticale au o durată mai scurtă decât migrena, apar la vârstnici și nu sunt urmate de cefalee. Se pot asocia semne de ischemie a trunchiului cerebral, cum sunt diplopia, vertijul, parestezia, slăbiciunea sau disartria.

Accidentul vascular cerebral se produce atunci când întreruperea fluxului sanguin din artera cerebrală posterioară către cortexul vizual este prelungită. Unica informație obținută în urma examinării este reprezentată de un defect omonim de câmp vizual, care se oprește brusc la nivelul meridianului vertical. Accidentul vascular al lobului occipital este datorat de obicei ocluziei trombotice a sistemului vertebrobazilar, emboliilor sau disecției. Hemoragiile lobare, tumorile, abcesele și malformațiile arteriovenoase sunt alte cauze frecvente de pierdere de vedere hemianopsică corticală.

Pierderea artificială (funcțională, nonorganică) *de vedere* este acuzată de isterici sau simulanți. Aceștia din urmă cuprind marea majoritate, ei fiind în căutare de simpatie, tratamente speciale sau câștiguri financiare, prin simularea pierderii de vedere. Diagnosticul este suspectat atunci când antecedentele sunt atipice, datele examenului fizic sunt absente sau contradictorii, testele furnizează date inconsistente și poate fi identificat un motiv secundar. În societatea noastră litigioasă, încercările de a obține recompense în mod fraudulos au dat naștere unei epidemii de pierdere de vedere artificială.

Pierderea cronică de vedere *Cataracta* reprezintă opacifierea cristalinului într-o măsură suficientă pentru a diminua vederea. Majoritatea cataractelor evoluează lent, ca rezultat al procesului de îmbătrânire, ducând la afectarea progresivă a vederii. Cataracta se produce mai rapid la pacienții cu antecedente de traumatisme oculare, uveită sau diabet zaharat. Cataractele se întâlnesc într-o serie de boli genetice, ca distrofia miotonică, neurofibromatoza tip 2 și galactozemia. Radioterapia și tratamentul glucocorticoid pot avea ca efect advers inducerea cataractei. Cataractele asociate cu radioterapia sau glucocorticoidoterapia au o localizare posterioară subcapsulară tipică. Cataracta poate fi detectată prin observarea unui reflex roșu deficitar atunci când se vizualizează cu oftalmoscopul lumina reflectată de fundul de ochi sau la examinarea ochiului dilatat cu lampa cu fantă.

Singurul tratament al cataractei constă în extracția chirurgicală a lentilei opacifiate. În Statele Unite se practică anual peste un milion de intervenții chirurgicale pentru cataractă. Operația este în general efectuată sub anestezie locală retrobulbară, în ambulator. Remarcabilele inovații tehnice au făcut posibilă aspirarea cataractei cu lăsarea intactă a capsulei cristalinului (extracția extracapsulară a cataractei), comparativ cu metoda clasică de îndepărtare a întregului cristalin cu tot cu capsulă (extracție intracapsulară a cataractei). Ulterior, în capsula goală a cristalinului din camera posterioară, se introduce o lentilă intraoculară de plastic sau de silicon, care înlocuiește cristalinul natural, ducând la recuperarea rapidă a vederii. Peste 95% din pacienții care au fost supuși intervențiilor de extracție a cataractei pot prezenta o îmbunătățire a vederii. La mulți pacienți, capsula cristalinului rămasă în ochi după extracția cataractei se opacizează în cele din urmă, producând

un defect secundar de vedere. Pentru restabilirea clarității, se practică o mică deschizătură în capsula cristalinului cu ajutorul laserului.

Glaucomul este o neuropatie optică insidioasă, lent evolutivă, asociată de obicei cu creșterea cronică a presiunii intraoculare. La americanii de origine africană, glaucomul reprezintă cauza majoră a orbirii. Mecanismul prin care presiunea intraoculară crescută lezează nervul optic nu este înțeles. Axonii care intră prin cadranele infero-temporal și supero-temporal ale papilei optice sunt lezați primii, producând defecte tipice de fascicul de fibre nervoase sau scotoame arcuate la testele de perimetrie. Pe măsură ce fibrele nervoase sunt distruse, marginea neurală a papilei optice se contractă și excavația fiziologică de la nivelul discului optic se mărește (**Planșa III-11**). Acest proces este denumit în mod colocvial „excavare" patologică. Diametrul excavație-papilă se exprimă printr-un raport, de exemplu 0,2/1. Raportul excavație/papilă variază în limite largi la subiecții normali, îngreunând diagnosticarea glaucomului prin simpla observare a unei excavații neobișnuit de largă sau de adâncă la nivelul papilei optice. Studierea atentă a examinărilor prospective în serie este utilă. La pacienții cu excavație fiziologică, o excavație de dimensiuni mari rămâne stabilă, în timp ce la pacienții cu glaucom, aceasta se extinde necontenit de-a lungul anilor. Detectarea defectelor de câmp vizual la perimetria de rutină contribuie de asemenea la diagnosticarea glaucomului. În final, majoritatea pacienților cu glaucom au valori crescute ale presiunii intraoculare. Totuși, un număr surprinzător de pacienți cu excavații glaucomatoase tipice și defecte tipice de câmp vizual, au presiuni intraoculare care, în aparență, nu depășesc niciodată limita normală de 20 mmHg (așa numitul glaucom cu tensiune intraoculară mică).

În glaucomul acut cu unghi închis, ochiul este roșu și dureros datorită creșterii subite și severe a presiunii intraoculare. Asemenea cazuri sunt întâlnite doar la o mică parte a pacienților cu glaucom. Majoritatea pacienților cu glaucom prezintă unghiuri deschise ale camerei anterioare, care nu se blochează. Nu se cunoaște cauza presiunii intraoculare crescute din glaucomul cu unghi deschis. Deoarece creșterea presiunii intraoculare se produce treptat și este mai puțin importantă decât în glaucomul cu unghi închis, pacientul nu prezintă durere sau congestie oculară. Câmpul vizual central și acuitatea foveei sunt cruțate până în momentul în care se atinge stadiul final al bolii. Din aceste motive, se pot produce leziuni severe și ireversibile înainte ca pacientul sau medicul să recunoască diagnosticul. Screening-ul pacienților pentru glaucom, prin observarea raportului excavație/papilă la oftalmoscopie și prin măsurarea presiunii intraoculare (utilizând un tonometru Schiotz, Tonopen sau Goldmann), este vital. Tratamentul glaucomului constă în administrarea locală de agoniști adrenergici (epinefrină, dipivefrin sau apraclonidină), agoniști colinergici (pilocarpină) și beta blocanți (betaxolol, carteolol, levobunolol, metipranolol și timolol). Uneori, absorția sistemică a beta blocantului de la nivelul unei picături oculare poate fi suficientă pentru a produce efecte adverse ca bradicardie, hipotensiune, bloc cardiac, bronhospasm, impotență sau depresie. Inhibitorii de anhidrază carbonică, se utilizează topic sau oral pentru reducerea presiunii intraoculare prin diminuarea producției umorii apoase. Tratamentul cu laser al rețelei trabeculare de la nivelul unghiului camerei anterioare ameliorează drenajul umorii apoase din ochi. În cazul în care tratamentul medical sau cel cu laser nu reușesc să stopeze evoluția leziunii nervului optic consecutiv glaucomului, trebuie construit pe cale chirurgicală un filtru (trabeculectomie), care să permită drenajul în mod controlat al umorii apoase din ochi.

Degenerescența maculară este o cauză majoră de pierdere bilaterală, treptată, nedureroasă a vederii centrale la vârstnici. Termenul vechi de „degenerescență maculară senilă", interpretat greșit de mulți pacienți ca fiind un termen ofensator, a fost înlocuit cu cel de „degenerescență maculară legată de vârstă". Există o formă nonexudativă (uscată) și o formă exudativă (umedă). Procesul nonexudativ începe prin acumularea de depozite extracelulare, numite corpi hialini, dedesubtul epiteliului pigmentar retinian. La oftalmoscopie, acestea au aspect pleiomorfic, dar în general apar ca mici leziuni galbene, discrete, grupate la nivelul maculei (**Planșa III-12**). Cu timpul devin mai mari, mai numeroase și confluente. Epiteliul pigmentar retinian se detașează pe alocuri și se atrofiază, producând pierderea vederii prin interferarea cu funcția fotoreceptorilor. În prezent nu există nici o metodă de prevenire a apariției degenerescenței maculare legate de vârstă. Au fost comercializate diferite amestecuri de vitamine (A, C și E) și minerale (zinc, cupru și seleniu), care nu s-au dovedit utile în întârzierea procesului de degenerescență maculară.

Degenerescența maculară exudativă, care survine doar la un număr mic de pacienți, se produce atunci când vasele de neoformație din coroidă proliferează prin breșe ale membranei Bruch, pătrunzând în spațiul virtual de dedesubtul epiteliului pigmentar retinian. Hemoragiile de la nivelul acestor vase produc înălțarea retinei și a epiteliului pigmentar, cu distorsionarea (metamorfopsie) și încețoșarea vederii. Deși debutul acestor simptome este de obicei treptat, hemoragiile de la nivelul membranelor neovasculare coroidale subretiniene produc uneori pierderea acută a vederii. Membranele neovasculare pot fi dificil de vizualizat la examenul fundului de ochi, deoarece sunt localizate dedesubtul retinei. Angiografia cu fluoresceină este extrem de utilă pentru detectarea acestora. La unii pacienți, ablația promtă cu laser a membranelor neovasculare coroidale observate la angiografia cu fluoresceină, poate stopa procesul exsudativ. Totuși, membranele neovasculare recidivează frecvent, necesitând supravegherea constantă și fotocoagulare repetată.

Hemoragia subretiniană masivă sau repetată din membranele neovasculare duce la fibroză, cu producerea unei cicatrici maculare rotunde (de forma unui disc) și cu pierderea permanentă a vederii centrale. La majoritatea pacienților cu degenerescență maculară legată de vârstă, tentativele de îndepărtare pe cale chirurgicală a membranelor subretiniene nu au îmbunătățit vederea. Totuși, rezultatele au fost mai încurajatoare la pacienții cu membrane neovasculare coroidale datorate sindromului de histoplasmoză oculară.

Corioretinopatia centrală seroasă afectează în principal bărbații cu vârste cuprinse între 20 și 50 de ani. Extravazarea de fluid seros de la nivelul coroidei produce detașări mici și localizate ale epiteliului pigmentar retinian și retinei neurosenzoriale. Când este afectată macula, aceste detașări produc simptome acute sau cronice de metamorfopsie și vedere încețoșată. Ele sunt dificil de vizualizat prin oftalmoscopie directă, deoarece retina detașată este transparentă și doar moderat înălțată. Diagnosticul de corioretinopatie centrală seroasă este stabilit cu ușurință de angiografia cu fluoresceină, care evidențiază pătrunderea substanței de contrast în spațiul subretinian. Cauza corioretinopatiei centrale seroase este necunoscută. Simptomele se pot remite spontan în cazul în care retina se reatașează, însă detașările recurente sunt frecvente. Unii pacienți aflați în această situație beneficiază de fotocoagularea cu laser.

Retinopatia diabetică era o afecțiune rară până în anul 1921, când descoperirea insulinei a dus la creșterea spectaculoasă a speranței de viață la pacienții cu diabet zaharat. În prezent, retinopatia diabetică este o cauză majoră de cecitate în Statele Unite. Retinopatia diabetică se dezvoltă în ani de zile, dar, în cele din urmă, își face apariția în aproape toate cazurile. Supravegherea regulată a fundului de ochi dilatat este crucială pentru orice pacient cu diabet. În retinopatia diabetică avansată, proliferarea vaselor de neoformație duce la orbire prin hemoragii în corpul vitros, dezlipire de retină și glaucom (**Planșa III-13).** Aceste complicații pot fi evitate la majoritatea pacienților prin fotocoagularea panretiniană cu laser, practicată la momentul

oportun în evoluția bolii. → ***Manifestările și tratamentul retinopatiei diabetice sunt discutate ulterior la capitolul 334.***

Retinita pigmentară este un termen generic pentru un grup disparat de distrofii ale celulelor cu bastonașe și conuri, caracterizate prin orbire nocturnă progresivă (nictalopie), constricție de câmp vizual cu scotom inelar, pierderea acuității și electroretinograma (ERG) anormală. Apare în mod sporadic sau cu caracter autozomal recesiv, dominant sau X-linkat. Depozitele asimetrice de culoare neagră, alcătuite din aglomerarea de pigmenți la nivelul periferiei retinei, numite spiculi osoși datorită asemănării lor cu spiculii osului spongios, dau numele acestei boli (**Planșa III-14**). Acest termen este de fapt impropriu, deoarece retinita pigmentară nu este un proces inflamator. Majoritatea cazurilor se datorează unei mutații la nivelul genei pentru rodopsină, fotopigmentul celulelor cu bastonaș sau al genei pentru periferină, o glicoproteină localizată în segmentele externe ale fotoreceptorilor. Nu există nici un tratament eficient pentru retinita pigmentară. Vitamina A (15.000 UI/zi) întârzie în mică măsură deteriorarea ERG, dar nu are efecte benefice asupra acuității vizuale sau a câmpurilor vizuale. Unele forme de retinită pigmentară apar în asociere cu boli sistemice ereditare rare (degenerescența olivopontocerebeloasă, boala Bassen-Kornzweig, sindromul Kearns-Sayre, boala Refsum). Tratamentul cronic cu clorochină, hidroxiclorochină și fenotiazine (în special tioridazina) poate produce pierderea vederii printr-o retinopatie toxică asemănătoare retinitei pigmentare.

Membrana epiretiniană se referă la un țesut fibrocelular care proliferează de-a lungul suprafeței interne a retinei, producând metamorfopsie și reducerea acuității vizuale consecutiv deformării maculei. Cu ajutorul oftalmoscopului se poate observa pe retină o membrană încrețită, asemănătoare celofanului. Membrana epiretiniană este foarte frecventă la pacienții peste 50 de ani și este de obicei unilaterală. Majoritatea cazurilor sunt idiopatice, dar unele se produc ca rezultat al retinopatiei hipertensive, diabetului, dezlipirii de retinină sau traumatismelor. În cazul în care acuitatea vizuală este redusă până la un nivel de aproximativ 6/24 (20/80), se recomandă vitrectomia și chiuretarea chirurgicală a membranei în scopul rezolvării pliurilor maculei. Contracția unei membrane epiretiniene dă uneori naștere unui *orificiu macular*. Majoritatea orificiilor maculare, totuși, sunt produse prin tracțiunea locală exercitată de corpul vitros la nivelul foveei. Acuitatea vizuală este de obicei scăzută până la un nivel de 6/30 (20/100) sau mai mult. Vitrectomia poate îmbunătăți acuitatea vizuală la unii pacienți cu orificiu macular. Din fericire, mai puțin de 10% din pacienții cu orificiu macular dezvoltă un orificiu macular și la celălalt ochi.

Melanomul coroidei este cea mai frecventă tumoră primară a globului ocular (**Planșa III-15**). Determină fotopsie, scotom extins și pierderea vederii. Un melanom de dimensiuni mici este deseori dificil de diferențiat de nevul coroidal benign. Pentru stabilirea caracterului malign al proliferării sunt necesare examene seriate efectuate cu atenție. Tratamentul melanomului este controversat. Opțiunile includ enuclearea, rezecția locală și iradierea. *Tumorile metastatice* ale globului ocular sunt mai numeroase decât tumorile primare cu origine la nivelul uveii. Carcinomul mamar și cel pulmonar au o predilecție specială pentru diseminarea la nivelul coroidei sau irisului. Leucemiile și limfoamele, de asemenea, invadează în mod obișnuit țesuturile oculare. Uneori, singurul lor semn la examinarea ochiului constă în prezența unui detritus celular în corpul vitros, care poate mima o uveită posterioară cronică. *Tumorile retrobulbare* ale nervului optic (meningioame, glioame) sau *tumorile chiasmatice* (adenoame pituitare, meningioame) produc pierderea treptată a vederii, cu puține date obiective la examinare, exceptând paloarea discului optic. Rar, expansiunea bruscă a unui adenom hipofizar datorită infarctizării și sângerării (*apoplexie pituitară*) produce pierderea acută retrobulbară a vederii, cu cefalee, greață și paralizii de nervi motori oculari.

La orice pacient cu defecte de câmp vizual sau atrofie optică, la care revizuirea atentă a antecedentelor și examenul clinic temeinic al ochiului nu au identificat cauza, trebuie luate în considerare examenele CT și RMN (figura 28-4).

Exoftalmia Exoftalmia reprezintă protruzia anormală către anterior a unui glob ocular sau a ambilor. Se măsoară cu ajutorul unui exoftalmometru Hertel, un instrument manual care înregistrează poziția suprafeței anterioare a corneei față de marginea laterală a orbitei. Dacă un asemenea instrument nu este disponibil, poziția relativă a globului ocular poate fi evaluată aplecând înainte capul pacientului și privind în jos către orbită. Astfel se poate detecta o exoftalmie de numai 2 mm a unui glob ocular. Apariția exoftalmiei implică existența unei leziuni înlocuitoare de spațiu la nivelul orbitei. La orice pacient cu exoftalmie trebuie practicate examene CT sau RMN, cu excepția cazurilor în care există un diagnostic sigur de oftalmopatie Graves.

Oftalmopatia Graves reprezintă cauza majoră a exoftalmiei la adulți (capitolul 331). Inflamația orbitei și afectarea mușchilor oculari extrinseci, în special a dreptului medial și a dreptului inferior, sunt responsabile pentru protruzia globului ocular. Expunerea corneei, retracția palpebrală, congestia conjunctivală, limitarea privirii, diplopia și pierderea vederii consecutiv compresiunii nervului optic sunt simptome cardinale. Compresiunea nervului optic trebuie rezolvată prompt prin radioterapie sau decompresiunea orbitei, pentru a împiedica pierderea permanentă a vederii.

Pseudotumora orbitală reprezintă un sindrom inflamator, idiopatic al orbitei, confundat frecvent cu oftalmopatia Graves. Simptomele includ durere, limitarea mișcărilor oculare, exoftalmie și congestie. Testele pentru sarcoidoză, granulomatoza Wegener și alte tipuri de vasculite orbitale sau boli vasculare de colagen sunt negative. Examenele imagistice evidențiază deseori mușchi oculari tumefiați (miozită orbitală) cu tendoane lărgite. În schimb, în oftalmopatia Graves, tendoanele mușchilor oculari sunt de obicei cruțate. Sindromul Tolosa-Hunt poate fi considerat o extensie a pseudotumorii orbitale, prin fisura orbitală superioară, la nivelul sinusului cavernos. Stabilirea diagnosticului de pseudotumoră orbitală este dificilă. Biopsia orbitei furnizează frecvent date nespecifice evidențiind infiltrația țesutului adipos cu limfocite, celule plasmatice și eozinofile. Un răspuns spectaculos la testul terapeutic cu glucocorticoizi pe cale sistemică oferă indirect cea mai bună confirmare a diagnosticului.

Celulita orbitală produce durere, eritem palpebral, exoftalmie, chemozis conjunctival, reducerea motilității, diminuarea acuității vizuale, defect pupilar aferent, febră și leucocitoză. Provine deseori de la nivelul unui sinus paranazal, în special prin diseminarea din aproape în aproape a infecției de la nivelul sinusului etmoidal prin lama papiracee subțire a orbitei mediale. Antecedentele de infecție recentă a tractului respirator superior, sinuzită cronică, secreții mucoase vâscoase sau afecțiuni dentare sunt semnificative la orice pacient suspect de celulită orbitală. Trebuie efectuate hemoculturi, dar acestea sunt de obicei negative. Majoritatea pacienților răspund la tratamentul empiric cu antibiotice cu spectru larg pe cale intravenoasă. Uneori, celulita orbitală are o evoluție extrem de severă, cu o exoftalmie masivă, cecitate, tromboză septică de sinus cavernos și meningită. Pentru a preveni acest dezastru, celulita orbitală trebuie abordată agresiv chiar din stadiile precoce, prin antibioterapia începută imediat și prin examene imagistice ale orbitelor. Drenajul chirurgical prompt al unui abces orbital sau al unei sinuzite paranazale este indicat în situația în care, în ciuda tratamentului antibiotic, funcția nervului optic se deteriorează.

Tumorile orbitei produc exoftalmie progresivă, nedureroasă. Cele mai frecvente tumori primare sunt hemangiomul, limfangiomul, neurofibromul, chistul dermoid, gliomul nervului

optic, meningiomul nervului optic și tumorile benigne mixte ale glandei lacrimale. Tumorile metastatice ale orbitei survin frecvent în carcinomul mamar, carcinomul pulmonar și limfom. Stabilirea diagnosticului prin aspirație cu un ac fin, urmată de radioterapia de urgență, pot salva uneori vederea.

Fistulele carotidiene cavernoase cu drenaj anterior prin orbită produc exoftalmie, diplopie, glaucom și apariția de vase conjunctivale roșii, sinuoase. Fistulele directe se produc de obicei consecutiv traumatismelor. Ele se diagnostichează cu ușurință datorită semnelor dramatice determinate de șuntarea cu flux crescut și la presiune mare. Fistulele indirecte sau malformațiile arteriovenoase durale se produc cu mai mare probabilitate în mod spontan, în special la femeile vârstnice. Semnele sunt mai subtile, iar diagnosticul este frecvent ratat. Combinația dintre exoftalmia ușoară, diplopie, mărirea mușchilor și congestia oculară este frecvent confundată cu oftalmopatia tiroidiană. Prezența unui zgomot la auscultația capului sau semnalat de pacient, reprezintă un indiciu valoros pentru diagnostic. Examenele imagistice evidențiază o venă oftalmică superioară mărită la nivelul orbitelor. Șunturile carotidiene cavernoase pot fi eliminate prin embolizare intravasculară.

Ptoza *Blefaroptoza* reprezintă o cădere anormală a pleoapei. Ptoza unilaterală sau bilaterală poate fi congenitală, consecutiv disgeneziei mușchiului ridicător al pleoapei superioare sau inserției anormale a aponevrozei acestui mușchi pe pleoapă. Ptoza dobândită poate evolua atât de încet încât pacientul nu-și dă seama de existența problemei. Observarea unor fotografii mai vechi este utilă pentru datarea debutului. Trebuie cercetată existența în antecedente a traumatismelor, intervențiilor chirurgicale oculare, utilizării lentilelor de contact, diplopiei, simptomelor sistemice (de exemplu, disfagie sau slăbiciunea mușchilor periferici) sau existența unor antecedente familiale de ptoză. Ptoza variabilă care se agravează către sfârșitul zilei este tipică pentru miastenia gravis. Examinarea trebuie concentrată asupra argumentelor pentru exoftalmie, mase sau diformități palpebrale, inflamație, inegalitate pupilară sau limitarea motilității. Lățimea fisurilor palpebrale se măsoară cu capul privind drept pentru a cuantifica gradul ptozei. Ptoza va fi subestimată în situația în care pacientul ridică compensator sprânceana cu ajutorul mușchiului frontal.

Ptoza mecanică se produce la mulți pacienți vârstnici, datorită întinderii și surplusului de tegument și de țesut adipos subcutanat palpebral (dermatochalasis). Greutatea suplimentară a acestor țesuturi deformate determină căderea pleoapei. Mărirea sau deformarea pleoapei consecutiv infecției, tumorilor, traumatismelor sau inflamației produce de asemenea ptoză, pe o bază pur mecanică.

Ptoza aponevrotică este o dehiscență sau o întindere dobândită a tendonului aponevrotic care leagă mușchiul ridicător al pleoapei de fața posterioară a pleoapei. Survine de obicei la pacienții vârstnici, probabil datorită pierderii elasticității țesutului conjunctiv. Ptoza aponevrotică este de asemenea o sechelă frecventă a edemului palpebral consecutiv infecțiilor sau traumatismelor închise ale orbitei, intervențiilor chirurgicale pentru cataractă sau utilizării lentilelor de contact dure.

Ptoza miogenă include miastenia gravis (vezi capitolul 382) și un număr de miopatii rare care se manifestă cu ptoză. Termenul de *oftalmoplegie externă cronică progresivă* se referă la un grup de boli sistemice produse prin mutații ale ADN-ului mitocondrial. După cum arată și numele, cele mai importante semne sunt ptoza simetrică lent progresivă și limitarea mișcărilor oculare. În general, diplopia este un sindrom tardiv deoarece toate mișcările oculare sunt reduse în măsură egală. În varianta *Kearns-Sayre* se produc modificări pigmentare retiniene și tulburări de conducere cardiacă. Biopsia mușchilor periferici evidențiază „fibre roșii neregulate“ caracteristice. *Distrofia oculofaringiană* este o afecțiune autozomal dominantă distinctă, cu debut la vârsta mijlocie, caracterizată prin ptoză, limitarea mișcărilor oculare și disfagie. *Distrofia miotonică*, o altă afecțiune autozomal dominantă, produce ptoză, oftalmopareză, cataractă și retinopatie pigmentară. Pacienții prezintă oboseală musculară, miotonie, calviție frontală și anomalii cardiace.

Ptoza neurogenă se produce datorită unei leziuni care afectează inervația oricăruia dintre cei doi mușchi care deschid pleoapa: mușchiul lui Muller sau mușchiul ridicător al pleoapei superioare. Examinarea pupilei ajută la diferențierea celor două posibilități. În sindromul Horner, ochiul cu ptoză prezintă o pupilă mai mică, iar mișcările globului ocular sunt complete. În paralizia de nerv oculomotor, ochiul cu ptoză prezintă o pupilă mai mare sau normală. Dacă pupila este normală, dar mișcările de adducție, ridicare și coborâre sunt limitate, există posibilitatea unei paralizii de nerv oculomotor cu cruțarea pupilei (vezi capitolul următor). Rareori, o leziune care afectează micul subnucleu central al complexului oculomotor va produce ptoză bilaterală cu pupile și mișcări oculare normale.

Diplopia În primul rând trebuie verificat dacă diplopia persistă la ochiul respectiv și după acoperirea celuilalt ochi. Dacă persistă, diagnosticul este de diplopie monoculară. Cauza este de obicei intrinsecă ochiului și de aceea nu prezintă implicații severe pentru pacient. Aberațiile corneei (de exemplu, keratoconus, pterigiom), defectele de refracție necorectate, cataracta sau tracțiunea foveei pot produce diplopie monoculară. Uneori, este un simptom simulat sau un simptom al unei afecțiuni psihiatrice. Diplopia ameliorată prin acoperirea unui ochi este diplopie binoculară și este datorată tulburării aliniamentului globilor oculari. Trebuie studiate natura diplopiei (simpla dublare a imaginii sau deplasare verticală parțială a imaginilor), modalitatea de debut, durata, intermitența, variațiile diurne și simptomele neurologice sau sistemice asociate. Dacă pacientul prezintă diplopie în timpul examinării, testarea motilității va evidenția o deficiență corespunzătoare simptomelor pacientului. Totuși, limitarea subtilă a excursiilor globilor oculari este deseori dificil de detectat. De exemplu, un pacient cu o paralizie moderată de nerv abducens stâng poate avea în aparență mișcări oculare complete, în ciuda acuzei de diplopie orizontală la privirea către stânga. În această situație, testul prin acoperire oferă o metodă mai sensibilă pentru demonstrarea aliniamentului deficitar al globilor oculari. Testul trebuie realizat cu capul privind drept, apoi cu capul întors și înclinat în fiecare direcție. În exemplul de mai sus, testul prin acoperire cu capul întors către dreapta va maximaliza mișcarea ochiului în scopul fixării țintei, evocată de testul prin acoperire.

Uneori, testul prin acoperire practicat la un pacient asimptomatic, în cadrul unei examinări de rutină, va releva o deviație oculară. Dacă mișcările oculare sunt complete și deficitul de aliniament al globilor oculari este același în toate direcțiile privirii (deviație concomitentă), diagnosticul este de strabism. În această afecțiune, întâlnită la aproximativ 1% din populație, conjugarea mișcărilor globilor oculari este afectată din perioada neonatală sau din copilăria timpurie. Pentru a evita diplopia, proiecția vizuală provenită de la ochiul ce nu realizează conjugarea este suprimată. La unii copii, această situație duce la tulburarea vederii (ambliopie sau ochi „leneș“) ochiului deviat.

Diplopia binoculară survine unei game largi de afecțiuni: infecțioase, neoplazice, metabolice, degenerative, inflamatorii și vasculare. Trebuie identificată natura diplopiei, neurogenă sau consecutivă limitării mișcărilor de ale globilor oculari printr-o afecțiune localizată în orbită. Pseudotumora orbitei, miozita, infecțiile, tumorile, afecțiunile tiroidiene și prinderea mușchilor (de exemplu, datorită unei fracturi cominutive) produc diplopie restrictivă. Diagnosticul se confirmă prin practicarea unui test de ab/adducție forțată, în cabinet. După efectuarea anesteziei locale, medicul prinde ochiul cu ajutorul unui forceps și îl trage în direcția mișcării deficitare. Dacă mișcarea de rotație a globului ocular întâmpină rezistență, înseamnă că este prezent un proces restrictiv. Utilitatea acestui test este limitată de lipsa de popularitate în rândul pacienților;

în practică, diagnosticul restricției se stabilește prin identificarea altor semne și simptome asociate, de boală locală a orbitei.

Miastenia gravis (capitolul 382) este o cauză majoră de diplopie. Diplopia este deseori intermitentă, variabilă și nu este limitată la nici una din mișcările oculare individuale controlate de nervul oculomotor. Pupilele sunt întotdeauna normale. Poate fi prezentă ptoza variabilă. Mulți pacienți prezintă o formă pur oculară a bolii, fără semne de oboseală a musculaturii sistemice. Diagnosticul poate fi confirmat prin injectarea intravenoasă de edrofoniu sau printr-un test pentru anticorpii antireceptori de acetilcolină. Rezultatele negative ale acestor teste nu exclud diagnosticul. *Botulismul* consecutiv intoxicației alimentare sau infectării unei răni poate mima miastenia oculară.

După excluderea afecțiunilor restrictive ale orbitei și a miasteniei gravis, lezarea unui nerv cranian care inervează musculatura extrinsecă a ochiului, rămâne cauza cea mai probabilă a diplopiei binoculare.

Nervul oculomotor (al treilea nerv cranian) inervează mușchii drepți medial, inferior și superior, mușchiul oblic inferior, mușchiul ridicător al pleoapei superioare și sfincterul irisului. Paralizia totală de nerv oculomotor produce ptoză și dilatarea pupilei, ochiul fiind deviat „în jos și spre exterior", datorită activității mușchilor drept lateral și oblic superior cărora nu li se opune nici o rezistență. Această combinație de semne este foarte clară. Diagnosticul unei paralizii incipiente sau parțiale de nerv oculomotor este ceva mai dificil. În această situație poate fi întâlnită orice combinație între ptoză, midriază și slăbiciune a mușchilor oculari inervați de nervul oculomotor. Examinările frecvente seriate în timpul fazei evolutive a paraliziei împreună cu un grad ridicat de suspiciune împiedică ratarea diagnosticului. Apariția unei paralizii de nerv oculomotor cu afectare pupilară, indiferent de gradul acesteia, la un pacient altfel sănătos, mai ales când este însoțită de durere, ridică suspiciunea de anevrism al poligonului Willis. În cazul în care examenul RMN nu evidențiază nici o leziune compresivă, se va practica o arteriogramă în scopul excluderii unui anevrism de arteră comunicantă posterioară sau de arteră bazilară. Dacă pupila este perfect normală, iar toate celelalte componente ale paraliziei de nerv oculomotor sunt prezente, anevrismul reprezintă o posibilitate atât de mică, încât angiograma este rareori indicată.

Lezarea nucleului oculomotor din mezencefalul rostral produce semne care diferă de cele cauzate de o leziune a nervului propriu-zis. Este prezentă ptoza bilaterală, deoarece mușchiul ridicător este inervat de la nivelul unui singur subnucleu central. De asemenea, este prezentă hipotonia mușchiului drept superior controlateral, deoarece acesta este inervat de la nivelul nucleului oculomotor din partea opusă. Uneori, ambii mușchi drepți superiori sunt hipotoni. Paralizia prin lezarea izolată a nucleului oculomotor este destul de rară. De obicei, examenul neurologic evidențiază semne adiționale care sugerează lezarea trunchiului cerebral prin infarctizare, hemoragie, tumori sau infecții.

Lezarea structurilor vecine fasciculelor nervului oculomotor în traiectul său descendent prin mezencefal a dat naștere unui număr de entități clasice. În *sindromul Nothnagel*, lezarea pedunculului cerebelos superior produce paralizie oculomotorie ipsilaterală și ataxie cerebeloasă contralaterală. În *sindromul Benedikt*, lezarea nucleului roșu produce paralizie oculomotorie ipsilaterală și tremor contralateral, coree și atetoză. *Sindromul Claude* include caracteristici ale ambelor sindroame menționate anterior, prin lezarea atât a nucleului roșu, cât și a pedunculilor cerebeloși superiori. În *sindromul Weber*, lezarea pedunculilor cerebrali produce paralizie oculomotorie ipsilaterală cu hemipareză contralaterală.

În spațiul subarahnoidian nervul oculomotor este vulnerabil la anevrisme, meningită, tumori, infarctizare și compresiune. În hernierea cerebrală, nervul este prins între marginea tentorium-ului și uncusul lobului temporal. Paralizia oculomotorie se poate produce, de asemenea, consecutiv torsiunii și hemoragiilor mezencefalice din cursul angajării cerebrale. La nivelul sinusului cavernos, paralizia oculomotorie se produce datorită anevrismelor carotidiene, fistulelor carotidiene cavernoase, trombozei sinusului cavernos, tumorilor (adenom pituitar, meningiom pituitar, metastaze), infecției herpes-zoster și sindromului Tolosa-Hunt.

Etiologia unei paralizii izolate de nerv oculomotor, fără afectarea pupilei, rămâne deseori obscură chiar după efectuarea examenelor neuroimagistice și a numeroase teste de laborator. Se presupune că majoritatea cazurilor sunt rezultatul microinfarctizării nervului, undeva pe traiectul său de la trunchiul cerebral la orbită. De obicei, pacientul acuză dureri. Diabetul, hipertensiunea și bolile vasculare sunt factori majori de risc. Recuperarea spontană pe parcursul a câteva luni este regulă. Dacă aceasta nu se produce sau dacă se dezvoltă noi simptome, diagnosticul de paralizie prin microinfarctizare a nervului oculomotor va fi reconsiderat. Regenerarea aberantă este frecventă în cazul în care nervul oculomotor este lezat prin traumatisme sau compresiune (tumori, anevrisme). Conectarea greșită a fibrelor nervoase neoformate la mușchiul ridicător al pleoapei și la mușchii drepți produce ridicarea pleoapei la privirea în jos sau la adducție. De asemenea, pupila se contractă la tentativa de adducție, ridicare sau coborâre a globului ocular. Regenerarea aberantă nu se întâlnește după paralizia oculomotorie produsă prin infarct microvascular și deci invalidează acest diagnostic.

Nucleul nervului trohlear (al patrulea nerv cranian) este situat în mezencefal, caudal de complexul nervului oculomotor. Fibrele sale părăsesc trunchiul cerebral la nivel dorsal și se încrucișează pentru a inerva mușchiul oblic superior contralateral. Principalele acțiuni ale acestui mușchi constau în orientarea în jos și lateral a globului ocular. Prin urmare, paralizia conduce la hipertropie și exciclotorsiune. Ciclotorsiunea este rareori observată la pacienți. În schimb, pacienții acuză diplopie verticală, în special la citit sau când se uită în jos. Diplopia verticală este de asemenea exacerbată de înclinarea capului către partea ochiului cu paralizia și este ameliorată de înclinarea capului în direcția opusă. Acest „test de înclinare a capului" este o caracteristică importantă pentru diagnostic.

Paralizia izolată de nerv trohlear se produce prin toate cauzele menționate mai sus pentru nervul oculomotor, cu excepția anevrismului. Nervul trohlear este în mod special vulnerabil la traumatismele craniene închise. Mecanismul este necunoscut, dar marginea liberă a tentorium-ului poate veni în contact cu nervul în timpul unei lovituri puternice. Majoritatea paraliziilor izolate de nerv trohlear sunt idiopatice și drept urmare diagnosticate prin excludere ca „microvasculare". Ameliorarea spontană se produce în câteva luni la majoritatea pacienților. O prismă cu baza în jos (aplicată comod pe ochelarii pacientului ca o lentilă Fresnel aderentă) poate servi ca o metodă temporară de ameliorare a diplopiei. Dacă paralizia nu se remite, ochii pot fi realiniați prin ajustarea pe cale chirurgicală a altor mușchii oculari.

Nervul abducens (al șaselea nerv cranian) inervează mușchiul drept lateral. Paralizia abducensului produce diplopie orizontală, mai gravă la privirea către partea leziunii. Leziunea nucleului are consecințe diferite, deoarece nucleul abducensului conține interneuroni care trimit proiecții pe calea fasciculului longitudinal medial către subnucleul drept medial al complexului oculomotor contralateral. De aceea, o leziune a nucleului abducens produce paralizia totală a mișcărilor de lateralitate, consecutiv slăbirii atât a mușchiului drept lateral ipsilateral, cât și a mușchiului drept medial contralateral. *Sindromul Foville* consecutiv leziunii pontine dorsale include paralizia vederii laterale, paralizie facială ipsilaterală și hemipareză contralaterală datorată lezării fibrelor descendente corticospinale. *Sindromul*

Millard-Gubler consecutiv leziunii pontine ventrale este similar, cu excepția semnelor oculare. Există numai slăbirea mușchiului drept lateral, în loc de paralizia vederii, deoarece fasciculul abducens este lezat în măsură mult mai mare decât nucleul. Infarctele, tumorile, hemoragiile, malformațiile vasculare și scleroza multiplă reprezintă cele mai frecvente etiologii ale paraliziei de abducens cu originea în trunchiul cerebral.

După ce părăsește puntea ventrală, nervul abducens merge de-a lungul clivusului, penetrează dura la nivelul vârfului osului pietros unde pătrunde în sinusul cavernos. Pe traseul său arahnoidian, nervul abducens este susceptibil la meningită, tumori (meningioame, cordoame, meningita carcinomatoasă), hemoragii subarahnoidiene, traumatisme și compresiune prin anevrisme sau vase dolicoectatice. La nivelul apexului pietrosului, mastoidita poate produce surditate, durere și paralizie ipsilaterală de abducens (*sindromul Gradenigo*). La nivelul sinusului cavernos, nervul abducens poate fi afectat de anevrisme carotidiene, fistula carotidiană cavernoasă, tumori (adenom pituitar, meningiom, carcinom nazofaringian), infecții herpetice și sindromul Tolosa-Hunt.

Paralizia unilaterală sau bilaterală de abducens este un semn clasic de hipertensiune intracraniană. Diagnosticul se confirmă dacă la examinarea fundului de ochi se observă edem papilar. Mecanismul este încă controversat, dar este probabil corelat cu deplasarea rostro-caudală a trunchiului cerebral. Același fenomen este responsabil pentru paralizia de abducens consecutivă hipotensiunii intracraniene (de exemplu, după puncția lombară, anestezia spinală sau extravazarea spontană durală de lichid cefalorahidian).

Tratamentul paraliziei de abducens este orientat către corectarea promtă a cauzei de bază. Totuși, în multe situații cauza rămâne obscură în pofida evaluării temeinice. După cum s-a menționat mai sus, pentru paraliziile izolate de trohlear și oculomotor se presupune că majoritatea cazurilor reprezintă infarcte microvasculare, deoarece se produc frecvent la diabetici sau în cazul existenței altor factori de risc vasculari. Unele cazuri pot evolua ca o mononevrită postinfecțioasă (de exemplu, consecutiv unei gripe). Bandajarea ochiului sau aplicarea temporară a unei prisme va ameliora diplopia până la remisia paraliziei. Dacă recuperarea este incompletă, chirurgia mușchilor oculari poate alinia aproape întotdeauna globii oculari, cel puțin în poziția primară. Un pacient cu o paralizie de abducens, care nu se ameliorează, trebuie reevaluat pentru depistarea unei etiologii oculte (de exemplu, cordom, meningită carcinomatoasă, fistulă carotidiană cavernoasă, miastenia gravis).

Paraliziile multiple ale nervului ocular motor nu trebuie atribuite fenomenelor microvasculare spontane ce afectează mai mult de un nerv cranian o dată. Această remarcabilă coincidență apare totuși, mai ales la pacienții diabetici, dar diagnosticul se stabilește numai retrospectiv, după excluderea tuturor celorlalte variante de diagnostic. Examenele neuroimagistice trebuie concentrate pe sinusul cavernos, fisura orbitală superioară și apexul orbitei, unde toți cei trei nervi oculari motori se află în strânsă vecinătate. La gazda diabetică sau imunodeprimată, infecția fungică (*Aspergillus,* Mucorales, *Cryptococcus*) este o cauză frecventă a paraliziilor multiple de nervi oculari motori. La pacienții cu neoplazie sistemică, meningita carcinomatoasă este un diagnostic posibil. Examinarea citologică poate fi negativă în pofida prelevării repetate de probe de lichid cefalorahidian. Sindromul miastenic paraneoplazic Eaton-Lambert poate de asemenea produce oftalmoplegie. Arterita cu celule gigante (temporală) se manifestă uneori cu diplopie, consecutiv paraliziilor ischemice ale mușchilor oculari extrinseci. Sindromul Fisher, o variantă oculară a sindromului Guillain-Barré, poate produce oftalmoplegie cu areflexie și ataxie. Deseori ataxia este moderată, iar areflexia este trecută cu vederea, deoarece atenția medicului este concentrată asupra ochilor.

Tulburările supranucleare ale fixării privirii sunt confundate frecvent cu paraliziile multiple ale nervului ocular motor. Spre exemplu, encefalopatia Wernicke poate produce nistagmus și un deficit parțial de fixare orizontală și verticală, care mimează o paralizie combinată de nerv abducens și oculomotor. Această tulburare apare la pacienții malnutriți sau alcoolici și poate fi remisă prin administrarea de tiamină. Infarctele, hemoragiile, tumorile, scleroza multiplă, encefalitele, vasculitele și boala Whipple sunt alte cauze importante de tulburări supranucleare ale fixării privirii.

Câmpul ocular frontal al cortexului cerebral este implicat în producerea secuselor către partea contralaterală. După accidentul vascular cerebral emisferic, ochii deviază de obicei spre partea leziunii datorită acțiunii nestingherite a câmpului ocular frontal din emisfera normală. Cu timpul acest deficit se remite. Convulsiile au în general efect opus: ochii deviază conjugat spre partea opusă a focarului iritativ. *Leziunile parietale* afectează urmărirea lină a țintelor care se deplasează către partea leziunii. Leziunile parietale bilaterale produc sindromul Balint, caracterizat prin deteriorarea coordonării ochi-mână (ataxie optică), dificultate în inițierea mișcărilor oculare voluntare (apraxie oculară) și dezorientare vizuală în spațiu (simultanagnozie).

Impulsurile corticale descendente care mediază *fixarea orizontală a privirii* converg în final la nivelul punții. Neuronii din formațiunea reticulată pontină paramediană sunt responsabili pentru controlul conjugării privirii către aceeași parte. Ei se proiectează direct în nucleul abducens ipsilateral. Lezarea fie a formațiunii reticulate pontine paramediane, fie a nucleului abducens produce o paralizie ipsilaterală a privirii conjugate. În ambele cazuri, leziunea produce sindroame clinice aproape identice, cu următoarea excepție: stimularea vestibulară (prin manevra oculocefalică sau caloric) va reuși să deplaseze conjugat ochii către lateral, la pacientul cu o leziune a formațiunii reticulate potine paramediane, dar nu și la pacientul cu leziune de nucleu abducens.

Oftalmoplegia internucleară se datorează lezării fasciculului longitudinal medial care urcă de la nucleul abducens din punte, la nucleul oculomotor din mezencefal (de unde termenul de „internucleară"). Lezarea fibrelor care transmit semnalul conjugat de la interneuronii de legătură ai nucleului abducens la motoneuronii mediali controlaterali drepți, determină imposibilitatea adducției când se încearcă îndreptarea privirii spre lateral. De exemplu, un pacient cu o oftalmoplegie internucleară stângă va prezenta mișcări de adducție lente sau absente la nivelul ochiului stâng. Un pacient cu lezare bilaterală a fasciculului longitudinal medial va prezenta oftalmoplegie internucleară bilaterală. Scleroza multiplă este cea mai frecventă cauză, deși tumorile, accidentele vasculare cerebrale, traumatismele sau orice proces de la nivelul trunchiului cerebral pot fi responsabile pentru oftalmoplegia internucleară. Sindromul unu-și-jumătate se datorează unei leziuni combinate de fascicul longitudinal medial și nucleu abducens de aceeași parte. Unica mișcare oculară orizontală a pacientului este abducția ochiului de cealaltă parte.

Fixarea verticală a privirii este controlată de la nivelul mezencefalului. Circuitele neuronale afectate în tulburările fixării verticale a privirii nu sunt încă bine stabilite, dar leziunile nucleului interstițial rostral al fasciculului longitudinal medial și ale nucleului interstițial Cajal produc pareza supranucleară a privirii în sus, în jos sau a tuturor mișcărilor oculare verticale. Ischemia distală a arterei bazilare este cea mai frecventă etiologie. *Deviația oblică* se referă la un defect vertical de conjugare a ochilor, care este de obicei constant în toate pozițiile privirii. Are o valoare redusă pentru localizarea leziunii, deoarece deviația oblică a fost semnalată consecutiv unor leziuni în regiuni întinse ale trunchiului cerebral și cerebelului.

Sindromul Parinaud (sindromul mezencefalic dorsal) este o tulburare supranucleară distinctă de fixare verticală a privirii,

datorată lezării comisurii posterioare. Este un semn clasic de hidrocefalie prin stenoză apeductală. Tumorile regiunii pineale (germinoame, pineoblastoame), cisticercoza și accidentele vasculare cerebrale produc de asemenea sindrom Parinaud. Caracteristicile sindromului includ: pierderea fixării privirii în sus (și uneori în jos), nistagmus convergență-retracție la încercarea de a privi în sus, deviația oculară în jos (semnul apusului de soare), retracția pleoapei (semnul Collier), deviație oblică, pseudoparalizie de abducens și disociația reflexelor de acomodare lumină-distanță a pupilelor. Tulburările de fixare verticală a privirii, în special secusele de orientare a privirii în jos, sunt o caracteristică precoce de paralizie supranucleară progresivă. Mișcările fine sunt afectate tardiv în cursul bolii. Boala Parkinson, coreea Huntington și degenerescența olivopontocerebeloasă pot de asemenea afecta fixarea verticală a privirii.

Nistagmusul este o mișcare oscilatorie ritmică a globilor oculari, care apare în mod normal consecutiv stimulării vestibulare și optokinetice sau anormal într-o mare varietate de boli. Orbirea consecutivă afecțiunilor căilor vizuale anterioare din primii ani de viață produce nistagmus complex, de căutare, cu oscilații pendulare (sinusoidale) neregulate și sacadate. Acest nistagmus este denumit de obicei *nistagmus congenital*, termen impropriu, deoarece nistagmusul este frecvent dobândit în copilăria fragedă. Uneori se dezvoltă la un copil perfect normal.

Nistagmusul sacadat se caracterizează printr-o îndepărtare lentă de țintă, urmată de o secusă corectoare rapidă. Prin convenție, nistagmusul este denumit după faza rapidă. Nistagmusul sacadat poate fi orientat superior, inferior, orizontal (stânga sau dreapta) și torsional. Caracteristicile nistagmusului pot varia cu poziția privirii. Mulți pacienți nu-și vor da seama de existența nistagmusului. Alții vor acuza o mișcare subiectivă de du-te-vino a mediului înconjurător (oscilopsie), corespunzătoare nistagmusului. Nistagmusul fin poate fi dificil de identificat la examinarea obișnuită a ochilor. Observarea mișcărilor nistagmoide ale discului optic la oftalmoscopie este o metodă sensibilă de detectare a gradelor subtile de nistagmus. Lampa cu fantă este de asemenea utilă.

Nistagmusul evocat prin fixarea privirii este cea mai frecventă formă de nistagmus sacadat. Când ochii sunt menținuți într-o poziție excentrică în orbite, ei au o tendință normală de a reveni la poziția primară. Subiectul compensează realizând o secusă corectoare pentru a menține poziția deviată a ochilor. Mulți pacienți normali prezintă nistagmus moderat evocat prin fixarea privirii. Nistagmusul exagerat evocat prin fixarea privirii poate fi indus de medicamente (sedative, anticonvulsivante, alcool), pareze musculare, miastenie, afecțiuni demielizante și leziuni de unghi pontocerebelos, trunchi cerebral și cerebel.

Nistagmusul vestibular se produce datorită disfuncției labirintice (boala Ménière), nervului vestibular sau nucleului vestibular din trunchiul cerebral. Nistagmusul vestibular periferic survine frecvent în atacuri discrete, cu simptome de greață și vertij. Se pot asocia tinitusul și hipoacuzia. Modificarea bruscă a poziție capului poate provoca sau exacerba simptomele.

Nistagmusul orientat în jos survine consecutiv leziunilor vecine joncțiunii craniocervicale (malformația Chiari, invaginația bazilară). A fost de asemenea raportat în accidentul vascular al trunchiului cerebral sau cerebelului, intoxicația cu litiu sau cu anticonvulsivante și scleroza multiplă. *Nistagmusul orientat în sus* este asociat cu leziuni ale tegmentumului pontin prin infarct, demielizare sau tumori.

Opsoclonusul este o tulburare rară, dramatică a mișcărilor oculare, care constă în accese de secuse consecutive (secusomanie). Când secusele sunt limitate la planul orizontal, este preferat termenul de *flutter ocular*. Este un semn de neuroblastom, encefalită, traumatism sau sindrom paraneoplazic. A fost semnalat ca un fenomen benign, tranzitor, la pacienți altfel sănătoși, probabil ca o consecință a unei encefalite virale oculte ușoare.

BIBLIOGRAFIE

ALBERT DM, JAKOBIEC FA (eds): *Principles and Practice of Ophthalmology*. Philadelphia, Saunders, 1994

BECK RW et al: A randomized controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. N Engl J Med 326:581, 1992

BECK RW et al: The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. N Engl J Med 329:1764, 1993

BURDE RM et al: *Clinical Decisions in Neuro-ophthalmology*, 2d ed. St. Louis, Mosby, 1992

DUANE T (ed): *Clinical Ophthalmology*. Philadelphia, Lippincott, 1994

EXECUTIVE COMMITTEE FOR THE ASYMPTOMATIC CAROTID ATHEROSCLEROSIS STUDY: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA 273:1421, 1995

GASS JD: *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases*, 4th ed. St. Louis, Mosby, 1996

GOLD DH, WEINGEIST TA (eds): *The Eye in Systemic Disease*. Philadelphia, Lippincott, 1990

LEIGH RJ, ZEE DS: *The Neurology of Eye Movements*, 2d ed. Philadelphia, Davis, 1991

MILLER NR: *Walsh and Hoyt's Clinical Neuroophthalmology*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995

NATHAN J et al: Molecular genetics of inherited variation in human color vision. Science 232:203, 1986

SINGH G: A mitochondrial DNA mutation as a cause of Leber's hereditary optic neuropathy. N Engl J Med 320:1300, 1989

SMOLIN G, THOFT RA (eds): *The Cornea*, 3d ed. Boston, Little, Brown, 1994

VAUGHN D et al: *General Ophthalmology*, 14th ed. Norwalk, Appleton & Lange, 1995

29

James B. Snow, Jr., Joseph B. Martin

TULBURĂRI ALE MIROSULUI, GUSTULUI ȘI AUZULUI

OLFACȚIA

Simțul olfactiv determină aroma și palatabilitatea alimentelor și băuturilor. Împreună cu sistemul trigeminal servește la monitorizarea substanțelor chimice inhalate, inclusiv a celor periculoase, cum sunt gazele naturale, fumul și poluanții din aer. Deși calitatea senzațiilor olfactive este determinată de neuroepiteliul olfactiv, multe substanțe sunt capabile să producă senzații somatice de rece, cald și iritație prin intermediul aferențelor trigeminale, glosofaringiene și vagale din nas, cavitatea bucală, limbă, faringe și laringe. Simțul olfactiv trebuie inclus în cadrul sistemelor chemosenzoriale, deoarece majoritatea substanțelor chimice inițiază percepții olfactive, trigeminale și gustative.

Neuroepiteliul olfactiv este situat în partea superioară a cavității nazale. Conține un aranjament ordonat de celule olfactive bipolare receptoare, celule cu microvili, celule de susținere și celule bazale. Procesul dendritic al celulelor bipolare prezintă la capătul lui un buton în formă de bulb care pătrunde în stratul mucos și care posedă 6 până la 8 cili. Situsurile receptoare pentru moleculele odorante sunt localizate pe cili. Celulele cu microvili sunt localizate adiacent celulelor receptoare pe suprafața neuroepiteliului. Celulele de susținere, spre deosebire de celulele omoloage din epiteliul respirator, nu secretă mucus. Funcția lor este necunoscută. Celulele bazale generează alte tipuri de celule din neuroepiteliul olfactiv, inclusiv celulele receptoare bipolare. Există un turnover regulat al celulelor bipolare receptoare, care au rolul de neuroni senzoriali primari. În plus, lezarea corpului celular sau axonului duce la înlocuirea celulei receptoare cu o celulă bazală diferen-

țiată, care restabilește conexiunea neurală centrală. *De aceea, acești neuroni senzoriali primari sunt unici printre sistemele senzoriale prin faptul că sunt înlocuiți regulat și se regenerează după lezare*.

Axonii nemielinizați ai celulelor receptoare formează filetele nervului olfactiv, trec prin lama ciuruită a osului etmoid și se termină prin formațiunile sferice ale neuropililor, numite *glomeruli*, în bulbul olfactiv. Glomerulii sunt sediul unui înalt grad de convergență a informațiilor, aferențele fiind mult mai numeroase ca eferențele. Al doilea neuron principal este reprezentat de celula mitrală. Dendrita primară a fiecărei celule mitrale se conectează cu un singur glomerul. Axonii celulelor mitrale se proiectează împreună cu axonii celulelor ciliate adiacente în sistemul limbic, inclusiv nucleul olfactiv anterior, cortexul prepiriform, cortexul periamigdalian, tuberculul olfactiv, nucleul tractului olfactiv lateral și nucleul corticomedial al amigdalei. Conștientizarea senzațiilor olfactive necesită stimularea cortexului prepiriform sau a nucleilor amigdalieni.

Substanțele odorante sunt absorbite de către mucusul care acoperă neuroepiteliul olfactiv, difuzează spre cili și se leagă în mod reversibil de situsurile receptoare ale membranei. Acest proces duce la modificări ale conformației proteinelor receptoare, care induc un lanț de evenimente biochimice ce au ca rezultat generarea potențialelor de acțiune în neuronii primari. Transducția depinde de activarea mesagerilor secunzi cuplați cu proteina G. Intensitatea pare să fie codificată de cantitatea impulsurilor sosite la neuronii aferenți. Într-adevăr, la om există o corelație clară între parametrii psihofizici ai intensității și amplitudinea potențialelor evocate de la nivelul neuroepiteliului olfactiv. Descoperirea unei familii vaste de gene pentru receptori sugerează existența unor receptori specifici pentru fiecare substanță odorantă. Un singur neuron receptor exprimă numai un subtip receptor al unei familii de multigene. Toți neuronii receptori care exprimă un anumit subtip receptor își proiectează axonii către unul sau doi glomeruli din bulbul olfactiv.

TULBURĂRI ALE SIMȚULUI OLFACTIV Tulburările simțului olfactiv sunt produse de afecțiuni care interferă cu accesul substanței odorante către neuroepiteliul olfactiv (afectarea transportului), care lezează regiunea receptoare (afectare senzorială) sau care deteriorează căile olfactive centrale (afectare neurală).

Pierderea transportului olfactiv poate fi rezultatul inflamării membranei mucoase nazale din infecțiile virale acute ale tractului respirator superior, rinitele și sinuzitele bacteriene, rinitele alergice și modificările structurale ale cavității nazale, cum sunt deviațiile de sept, polipii și neoplasmele. De asemenea, este posibil ca anomaliile secreției mucusului, în care se află în imersie cilii olfactivi, să conducă la pierderea sensibilității olfactive.

Pierderile senzoriale olfactive sunt produse de distrugerea neuroepiteliului olfactiv de către infecții virale, neoplasme, inhalarea de substanțe chimice toxice, medicamente care afectează turnover-ul celular și radioterapia craniană. *Pierderile neurale olfactive* apar în traumatisme craniene, cu sau fără fractură a bazei fosei craniene anterioare sau a lamei ciuruite a etmoidului; boala Parkinson, boala Alzheimer, psihoza Korsakoff și deficitul de vitamină B_{12}; neoplasme ale fosei craniene anterioare; intervenții neurochirurgicale; administrare de agenți neurotoxici (de exemplu, etanol, amfetamine, cocaină topic, aminoglicozide, tetraciclină, fum de țigară) și în unele boli congenitale cum ar fi sindromul Kallmann. Alte afecțiuni endocrine, inclusiv sindromul Cushing, hipotiroidismul și diabetul zaharat pot afecta percepția mirosului.

Din punct de vedere psihofizic, tulburările simțului olfactiv pot fi clasificate fie după acuzele pacientului, fie după determinările senzoriale obiective, în: *anosmie totală* (anosmie generală) – incapacitatea de a detecta calitativ orice fel de senzație olfactivă; *anosmie parțială* – capacitatea de a detecta calitativ unele, dar nu toate, senzațiile olfactive; *anosmie specifică* – pierderea capacității de a detecta numai una sau un număr foarte limitat de substanțe odorante; *hiposmie totală* (hiposmie generală) – sensibilitate redusă față de toate substanțele odorante; *hiposmie parțială* – sensibilitate redusă față de anumite substanțe odorante; *disosmie* (cacosmie sau paraosmie) – distorsionarea percepției unui miros, ca de exemplu, perceperea unui miros neplăcut în prezența unuia plăcut sau perceperea unor mirosuri care nu există în mediul respectiv; *hiperosmie totală* (hiperosmie generală) – creșterea sensibilității față de toate substanțele odorante; *hiperosmie parțială* – creșterea sensibilității față de anumite substanțe odorante; *agnozie* – incapacitatea de a clasifica, diferenția sau identifica verbal senzațiile olfactive, deși capacitatea de a distinge sau de a recunoaște substanțele odorante poate fi normală.

Evaluare clinică Istoricul debutului și progresiunii afecțiunii olfactive poate fi de importanță capitală în stabilirea diagnosticului etiologic. Anosmia unilaterală este rareori o acuză. Poate fi depistată numai prin testarea separată a percepției olfactive a fiecărei cavități nazale. Pe de altă parte, anosmia bilaterală determină pacienții să se prezinte la medic. De obicei, pacienții cu anosmie acuză pierdere a senzațiilor gustative, deși pragurile lor gustative pot fi în limite normale. De fapt, ei acuză pierderea depistării aromelor, aceasta fiind în principal o funcție olfactivă. Aprecierea aromelor depinde de detectarea olfactivă a substanțelor volatile din alimentele solide și lichide precum și de simțul gustativ. Examenul fizic va cuprinde un examen complet al urechilor, tractului respirator superior, al capului și gâtului. Examenul neurologic cu accent pe nervii cranieni este esențial. Tomografia computerizată (CT) craniană cu amplificare este necesară pentru excluderea neoplasmelor fosei craniene anterioare, a fracturilor nesuspicionate ale fosei craniene anterioare, a sinuzitei paranazale și a neoplasmelor cavității nazale și ale sinusurilor paranazale.

Evaluarea senzorială a funcției olfactive este necesară pentru coroborarea acuzelor pacientului, evaluarea eficacității tratamentului și determinarea gradului afectării permanente. Primul pas în evaluarea senzorială este determinarea gradului în care sunt prezente senzațiile calitative. Pentru această evaluare se folosește un test de identificare a mirosului care cuprinde 40 de substanțe odorante microcapsulate, alese forțat, paradigma zgârietură și adulmecare. De exemplu, la una din probe pacientului i se pune următoarea problemă: „Această substanță odorantă miroase cel mai probabil a: (a) ciocolată, (b) banană, (c) ceapă

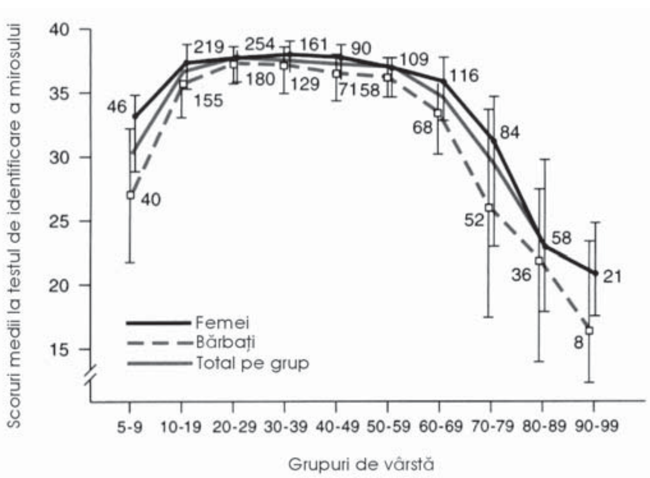


FIGURA 29-1 Test de identificare a mirosului. Sunt reprezentate scorurile obținute de un grup de subiecți de sex masculin și feminin cu vârste de la 5 la 99 de ani. *(Retipărit cu acordul RL Doty et al. Copyright 1984 by the AAAS.)*

sau (d) punch de fructe", iar pacientul este instruit să răspundă cu una din variante. Testul are o foarte mare acuratețe (acuratețe r = 0,95 la testare-retestare pe termen scurt) și este sensibil la diferențele datorate vârstei și sexului (figura 29-1). El reprezintă o determinare cantitativă precisă a gradului relativ al deficitului olfactiv. Persoanele cu pierderea totală a funcției olfactive au un scor situat între 7-19 din 40. Scorul mediu pentru anosmia totală este puțin mai mare decât era de așteptat, deorece sunt incluse substanțe care acționează prin stimulare trigeminală.

Al doilea pas este reprezentat de stabilirea pragului olfactiv pentru alcoolul feniletilic odorant, utilizând o stimulare gradată. Sensibilitatea fiecărei fose nazale este determinată prin detectarea pragului pentru fenil-etil-metil-etil carbinol. Rezistența nazală se măsoară prin rinomanometrie anterioară pentru fiecare fosă nazală.

Deși au fost elaborate tehnici de biopsiere a neuroepiteliului olfactiv, având în vedere larga răspândire a degenerării neuroepiteliului olfactiv și a intercalării de epiteliu respirator în zonele olfactive la adulți fără disfuncții olfactive manifeste, materialul bioptic trebuie interpretat cu mare precauție.

Diagnostic diferențial În momentul de față nu există metode psihofizice pentru diferențierea cauzelor senzoriale ale pierderilor olfactive de cele neurale. Din fericire, anamneza furnizează indicii importante pentru elucidarea etiologiei. Principalele cauze ale tulburărilor olfactive sunt traumatismele craniene și infecțiile virale. Traumatismele craniene reprezintă o cauză mai frecventă de anosmie la copii și adulții tineri, iar infecțiile virale sunt cauze mai importante de anosmie la adulții mai vârstnici.

Traumatismele craniene sunt urmate în 5-10% din cazuri de afectarea uni- sau bilaterală a olfacției. Leziunile și fracturile frontale fragmentează lama ciuruită a osului etmoid și lezează axonii olfactivi care o străbat. Uneori se asociază o rinoree cu lichid cefalorahidian (LCR), rezultată prin ruperea durei mater care acoperă lama ciuruită a osului etmoid și sinusurile paranazale. De asemenea, anosmia poate fi consecutivă unor lovituri în regiunea occipitală. Odată apărută, anosmia traumatică este de obicei definitivă; numai aproximativ 10% din pacienți prezintă ameliorări sau vindecări. Pervertirea simțului olfactiv poate apare ca o fază a procesului de vindecare.

Infecțiile virale distrug neuroepiteliul olfactiv, care este înlocuit de epiteliul respirator. Anosmiile congenitale sunt rare, dar importante. Sindromul Kallmann este un defect de migrare neuronală, pentru care a fost clonată gena X-linkată (KAL). Se caracterizează prin anosmie congenitală și hipogonadism hipogonadotropic (vezi capitolul 328). Afecțiunile hipotalamice și ale bulbului olfactiv se datorează lipsei migrării de la nivelul placodei olfactive a neuronilor olfactivi receptori și a neuronilor sintetizatori de hormon eliberator de gonadotropină. De asemenea, anosmia poate apare și în cadrul albinismului. Celulele receptoare există, dar sunt hipoplazice, nu au cili și nu proemină deasupra celulelor înconjurătoare de susținere.

Meningiomul regiunii frontale inferioare este cea mai frecventă cauză neoplazică de anosmie; rareori, anosmia poate apărea în cadrul gliomului lobului frontal. Ocazional, adenoamele hipofizare, craniofaringioamele, meningioamele supraselare și anevrismele părții anterioare a poligonului Willis, se extind anterior și afectează structurile olfactive. Aceste tumori și hamartoamele pot induce de asemenea epilepsie cu halucinații olfactive, indicând afectarea uncusului lobului temporal.

Disosmia, distorsionarea subiectivă a percepției olfactive, poate surveni în boli intranazale care afectează parțial simțul olfactiv sau poate reprezenta o fază a recuperării unei anosmii neurologice. Majoritatea tulburărilor disosmice constau în perceperea unor senzații olfactive dezagreabile sau inexistente și pot fi însoțite de modificări ale simțului gustativ. Disosmia se asociază cu sindromul depresiv.

TRATAMENT

Tratamentul pacienților cu pierderi olfactive de transport datorate rinitei alergice, rinitelor bacteriene și sinuzitelor, polipilor, neoplasmelor și anomaliilor structurale ale foselor nazale, poate fi abordat în mod rațional, cu o mare șansă de ameliorare. Tratamentul fenomenelor alergice, antibioterapia, terapia glucocorticoidă topică și sistemică, intervențiile chirurgicale pentru polipii nazali, deviațiile de sept nazal și sinuzitele cronice hiperplazice sunt frecvent eficiente în restabilirea percepției olfactive.

Pentru pierderile senzoriale și neuronale ale olfacției nu există un tratament eficace. Din fericire, deseori se produc vindecări spontane. Unii medici se pronunță în favoarea tratamentului cu zinc și vitamine. Deficitul sever de zinc poate conduce, cu siguranță, la pierderea și distorsionarea simțului olfactiv, dar nu pune probleme din punct de vedere clinic, cu excepția unor zone geografice foarte restrânse. Vitaminoterapia constă în principal în administrarea vitaminei A. Degenerarea epitelială asociată deficitului de vitamină A poate produce anosmie, dar deficitul de vitamină A nu reprezintă o problemă obișnuită din punct de vedere clinic în Statele Unite.

GUSTUL

Mulți pacienți care și-au pierdut simțul olfactiv acuză și pierderea celui gustativ. La testele psihofizice cei mai mulți dintre acești pacienți prezintă praguri normale de detecție pentru senzațiile gustative. Tulburările gustative sunt mult mai rare decât cele olfactive.

Receptorii gustativi sunt localizați în mugurii gustativi, grupuri sferice de celule, dispuse similar segmentelor unui fruct citric. La suprafață, mugurele gustativ prezintă un por prin care proemină microvilii celulelor receptoare. Mugurii gustativi au același aspect, indiferent unde sunt localizați. Spre deosebire de analizatorul olfactiv, celula receptoare gustativă nu este protoneuronul. În schimb, fibrele nervoase gustative aferente intră în contact cu receptori gustativi individuali. Transmiterea mesajului depinde de activarea mesagerilor secunzi cuplați cu proteina G, dar diferă ca detalii pentru fiecare senzație gustativă în parte.

Simțul gustativ este mediat prin nervii facial, glasofaringian și vag. Analizorul gustativ constă în cel puțin cinci populații de celule receptoare. Mugurii gustativi sunt localizați în papilele foliate pe marginile laterale ale limbii, în papilele fungiforme de pe fața dorsală a limbii, în papilele circumvalate situate la joncțiunea dintre fața dorsală și baza limbii și în palat, epiglotă, laringe și esofag. Coarda timpanului, ramură a nervului facial, deservește senzațiile gustative provenite din cele două treimi anterioare ale limbii. Treimea posterioară a limbii este inervată de ramura linguală a nervului glosofaringian. Aferențele palatine ajung prin nervul pietros mare superficial la ganglionul geniculat și apoi, prin nervul facial, la trunchiul cerebral. Ramura internă a nervului laringian superior (ramură din nervul vag) conține aferențe gustative provenite de la laringe, inclusiv epiglota și de la esofag.

Conexiunile centrale ale nervilor se termină în trunchiul cerebral, în nucleul tractului solitar. Fibrele corzii timpanice și ale nervilor pietroși mari superficiali ajung în porțiunea cefalică a nucleului. Fibrele gustative glosofaringiene se termină în porțiunea mijlocie a nucleului și fibrele nervului laringian superior ajung în porțiunea caudală a nucleului. De la nucleul tractului solitar, calea centrală se proiectează în nuclei pontini parabrahiali ipsilaterali. De la nucleii parabrahiali pleacă două căi divergente. Una dintre ele are traiect ascendent spre releul gustativ din talamusul dorsal, unde face sinapsă, apoi se continuă

spre cortexul insulei. De asemenea, există o cale directă care leagă nucleii parabrahiali de cortex. (Simțul olfactiv și cel gustativ par să fie unici printre analizatori, prin faptul că, cel puțin unele fibre șuntează talamusul). Cealaltă cale care pleacă de la nucleii parabrahiali ajunge în partea ventrală a encefalului, inclusiv hipotalamusul lateral, substanța nenumită, nucleul central al amigdalei și stria terminalis.

Stimulii gustativi ajung la celulele receptoare prin porii gustativi. Se cunosc patru categorii de gusturi: dulce, sărat, acru și amar. Fibrele aferente gustative individuale răspund aproape întotdeauna la un număr de substanțe chimice diferite. Modelele răspunsului axonilor gustativi aferenți pot fi grupate în mai multe categorii pe baza stimulului chimic care produce cel mai puternic răspuns. De exemplu, pentru neuronii care răspund cel mai bine la sucroză, al doilea stimul din punct de vedere al sensibilității este aproape întotdeauna clorura de sodiu. Faptul că fibrele aferente gustative individuale răspund la un număr mare de substanțe chimice diferite a generat teoria *„răspunsului încrucișat“* pentru codificarea stimulilor gustului, în timp ce analiza stimulului cel mai puternic a generat conceptul aferențelor *etichetate*. Se pare că fibrele etichetate joacă un rol important în determinarea grosieră a calității, dar, pentru discriminarea din punct de vedere calitativ a substanțelor chimice, sunt necesare fibrele cu răspuns încrucișat și cu o sensibilitate maximă la o anumită categorie de stimuli. De exemplu, gustul dulce poate fi transportat de către neuronii cu sensibilitate maximă la sucroză, dar diferențierea între sucroză și fructoză poate necesita o comparație între activitățile relative ale neuronilor cu sensibilitate maximă la sucroză, sare sau chinină. Ca și în cazul analizatorului olfactiv și al altor analizatori, intensitatea pare să fie codificată prin amplitudinea activității neuronale.

TULBURĂRILE SIMȚULUI GUSTATIV Tulburările simțului gustativ sunt produse de afecțiuni care interferă cu accesul stimulilor gustativi la celulele receptoare din mugurele gustativ (pierderi ale transportului), lezează celulele receptoare (pierdere senzorială) sau afectează nervii aferenți gustativi și căile gustative centrale (pierdere neuronală).

Pierderile gustative de transport sunt determinate de xerostomia datorată mai multor cauze, printre care sindromul Sjögren, intoxicația cu metale grele și colonizarea bacteriană a porului gustativ. Mediul salivar în care se găsesc receptorii poate fi important pentru diversele cauze ale pierderilor gustative.

Pierderile gustative senzoriale sunt produse de afecțiuni inflamatorii și degenerative ale cavității orale; un număr mare de medicamente, în special cele care interferă cu turnover-ul celular, ca de exemplu antitiroidienele și agenții antineoplazici; radioterapia cavității bucale și a faringelui; infecții virale; tulburări endocrine; neoplazii; procesul de îmbătrânire.

Pierderile gustative neuronale se produc în cadrul neoplaziilor, traumatismelor și intervențiilor chirurgicale în care sunt lezate aferențele gustative. Mugurii gustativi degenerează când le sunt secționate aferențele gustative, dar rămân nemodificați în cazul în care aferențele lor somatosenzitive sunt secționate.

Manifestări clinice Din punct de vedere psihic și fizic, tulburările gustative pot fi clasificate fie pe baza acuzelor pacienților, fie pe baza determinărilor senzoriale obiective în *ageuzia totală* – incapacitate de a detecta calitativ gusturile de dulce, sărat, amar sau acru; *ageuzia parțială* – capacitatea de a detecta calitativ doar unele senzații gustative, dar nu toate; *ageuzia specifică* – incapacitatea de a detecta calitativ gustul anumitor substanțe; *hipogeuzie totală* – sensibilitate scăzută față de toți stimulii gustativi; *hipogeuzie parțială* – sensibilitate scăzută față de unii stimuli gustativi și *disgeuzie* – distorsionarea percepției unui stimul gustativ, adică, percepția eronată a calității unui stimul gustativ existent sau percepția unui stimul gustativ în absența ingestiei substanțelor cu gust. Confuziile între gustul acru și cel amar sunt frecvente și uneori pot rezulta erori de natură semantică. Totuși, deseori, aceste confuzii au baze fiziologice sau fiziopatologice.

Există posibilitatea diferențierii lipsei recunoașterii aromelor la pacienții cu pierderi olfactive care acuză și pierderi ale gustului și ale mirosului, întrebându-i dacă pot simți gustul dulce al băuturilor carbonatate, gustul sărat al cartofilor prăjiți, etc.

Pacienții care acuză pierderi gustative trebuie evaluați psihic și fizic pentru aprecierea funcției gustative și a funcției olfactive. Primul pas constă din determinarea percepției pentru întreaga cavitate bucală a pragului gustativ superior calitativ și al senzației de plăcere utilizând sucroză, acid citric, cofeină și clorură de sodiu. Pentru cuantificarea simțului gustului, pragurile de sensibilitate se obțin prin aplicarea progresivă de diluții pe cadranele limbii sau în întreaga cavitate bucală. În final, estimarea amplitudinii suprapragului poate fi utilizată pentru o mai bună înțelegere a acuzelor pacientului. Testarea electrică a gustului *(electrogustometria)* este utilizată în clinică pentru identificarea deficitelor gustative ale diferitelor cadrane ale limbii.

Biopsia papilelor foliate sau fungiforme pentru studiul histopatologic al mugurilor gustativi se află în stadiul experimental, dar este promițătoare în ceea ce privește clasificarea tulburărilor gustative.

Diagnostic diferențial La fel ca și în cazul olfacției, nu sunt disponibile metode psihice și fizice pentru diferențierea pierderilor gustative de transport de cele senzoriale sau neuronale. Odată ce se evidențiază obiectiv o tulburare gustativă, este important să se stabilească, la fel ca și în cazul altor deficite neurologice, un diagnostic anatomic înaintea celui etiologic. Istoricul afecțiunii furnizează deseori indicii importante pentru diagnosticul etiologic. De exemplu, absența sensibilității gustative în cele două treimi anterioare ale limbii, asociată cu paralizia facială, indică faptul că leziunea este situată proximal de punctul joncțiunii ramurii corzii timpanului cu nervul facial, în mastoidă.

TRATAMENT

Terapia pierderilor gustative rămâne limitată. Unii pacienți cu tulburări salivare beneficiază de tratamentul cu salivă artificială. Tratamentul infecțiilor bacteriene și fungice ale cavității orale este indicat și poate fi de ajutor. Întreruperea medicației care afectează turnover-ul celular este de obicei utilă, în situația în care starea generală a pacientului o permite. Unii medici se pronunță în favoarea terapiei cu zinc și vitamine a pierderilor gustative, dar eficacitatea acesteia nu a fost demonstrată. Nu există strategii terapeutice pentru tulburările gustative neurosenzoriale.

AUZUL

Percepția sunetelor se realizează prin conducere aeriană și osoasă. În conducerea aeriană, undele sonore ajung la ureche prin propagarea pe calea aerului, intră în conductul auditiv extern, produc vibrații ale membranei timpanice, care, la rândul ei, mișcă ciocanul, nicovala și scărița. Mișcările piciorului scăriței produc modificări de presiune la nivelul lichidului din urechea internă, generând o undă care se deplasează prin membrana bazilară cohleară. Auzul prin conducere osoasă se realizează când sursa sonoră se află în contact cu craniul și produce vibrații ale oaselor acestuia, inclusiv ale osului temporal, generând o undă care se deplasează prin membrana bazilară. În ambele cazuri, unda de mișcare se deplasează de la bază spre apexul cohleei. Prelungirile (stereocili) celulelor ciliate ale organului Corti, care se află pe membrana bazilară, sunt în contact cu membrana tectoria și sunt deformate de unda în mișcare. Există un punct de deplasare maximă a membranei bazilare, determinat de frecvența tonului stimulant,

pentru fiecare undă care se deplasează. Tonurile cu frecvență înaltă produc deplasări maxime ale membranei bazilare în apropierea bazei cohleei. Pe măsură ce frecvența tonului stimulant scade, punctul deplasării maxime se deplasează către apexul cohleei.

Celulele ciliate interne și externe ale organului Corti au inervații diferite, dar ambele tipuri de celule sunt mecanoreceptori. Inervația aferentă ajunge în special la celulele ciliate interne, iar inervația eferentă pleacă în principal de la celulele ciliate externe. Celulele ciliate externe prezintă o organizare internă care este într-o oarecare măsură similară celei a fibrelor musculare. Organul Corti nu răspunde doar la stimularea acustică, ci produce și energia acustică ce poate fi detectată în canalul auditiv extern prin microfoane sensibile. Aceste emisii otoacustice (EOA) se produc spontan și pot fi evocate prin stimulare acustică. Sursele acestei enegii acustice sunt reprezentate de celulele ciliate externe.

Motilitatea celulelor ciliate externe este determinată de stimularea mecanică (acustică) și electrică, de acetilcolina aplicată iontoforetic și de modificări ale mediului ionic intern și extern, fiind modulată prin stimularea fasciculului olivocohlear eferent.

Celulele ciliate externe sunt capabile de motilitate lentă și rapidă. Elongațiile și contracții lente se produc prin creșterea calciului intracelular în prezența ATP, prin aplicarea de acetilcolină și prin modificări ale mediului ionic (creșterea potasiului care depolarizează celula), în timp ce motilitatea rapidă se produce prin stimulare mecanică (acustică) și stimulare prin curent continuu. Membrana electrokinetică este localizată în peretele exterior sau lateral al celulelor ciliate externe. Activitatea contractilă rapidă se produce prin modificări ale potențialului membranar. Electromotilitatea este condusă de un generator special și probabil unic, ce poate realiza frecvențe audibile.

Motilitatea celulelor ciliate externe influențează micromecanica celulelor ciliate interne realizând astfel amplificarea cohleară necesară pentru a explica deosebita sensibilitate și selectivitate a frecvențelor la nivelul cohleei.

În scala media și la nivelul marginii cu stereocili a celulelor ciliate există un potențial de repaus de tip curent continuu, *potențialul endocohlear*. Acesta este generat de stria vascularis. El este prezent indiferent dacă există sau nu stimulare acustică. Are o amplitudine de 80 mV, ce nu diferă de cea a potențialului intracelular, dar polaritatea sa este pozitiva în endolimfă relativ la perilimfă. El mărește diferența de potențial la nivelul marginii cu stereocili a celulelor ciliate, fapt care are cu siguranță importanță în transducție.

Pe măsură ce unda în mișcare se deplasează de-a lungul membranei bazilare, stereocilii sunt deformați și se produc mai multe potențiale de receptor: potențialul cohlear microfonic și potențialele pozitive și negative de sumație. Se presupune că aceste potențiale de receptor se produc la capătul apical al stereocililor. Este posibil ca potențialele de sumație să fie produse în principal de celulele ciliate interne, iar potențialul cohlear microfonic de celulele ciliate externe. Potențialul de sumație reprezintă o variație de curent continuu care aproximează „anvelopa" stimulilor acustici. Potențialul cohlear microfonic este un răspuns de tip curent alternativ care redă în mod fidel frecvența și intensitatea tonului stimulant.

Conceptul actual al transducției cohleare constă în aceea că deplasarea extremităților stereocililor determină legături între vârfurile stereocililor pentru a permite potasiului să pătrundă în celulă, ceea ce duce la depolarizarea acesteia. Potasiul determină deschiderea canalelor de calciu din apropierea bazei, permițând calciului să pătrundă în celulă. Ionii de calciu stimulează eliberarea transmițătorilor. Potențialul de acțiune din nervul VIII se produce la 0,5 ms după debutul potențialului cohlear microfonic. Se presupune că neurotransmițătorul de la nivelul interfeței dintre celulele ciliate și dendrita nervului cohlear este glutamatul. Fiecare din neuronii nervului cohlear poate fi activat la o frecvență și la o intensitate specifice pentru celula respectivă. Acest fenomen al frecvenței caracteristice sau celei mai bune se produce la fiecare nivel al căii auditive centrale: nucleii cohleari dorsali și ventrali, corpul trapezoid, complexul olivar superior, lemniscul lateral, coliculii inferiori, corpul geniculat medial și cortexul auditiv. La frecvențe joase, fibre individuale ale nervului auditiv pot răspunde mai mult sau mai puțin sincronizat cu tonul stimulant. La frecvențe mai înalte se produce un blocaj fazic, astfel încât neuronii răspund pe rând fazelor particulare ale ciclului undelor sonore. Intensitatea este codificată de amplitudinea activității neuronale din fiecare neuron, numărul neuronilor activi și de neuroni specifici care sunt activați.

TULBURĂRILE SIMȚULUI AUDITIV Pierderea auzului poate rezulta prin leziuni ale conductului auditiv extern, ale urechii medii, urechii interne sau ale căilor auditive centrale. Leziunile conductului auditiv extern sau ale urechii medii determină hipoacuzie de transmisie, în timp ce leziunile urechii interne sau ale nervului VIII determină hipoacuzie de percepție.

Hipoacuzia de transmisie este determinată de obstrucția conductului auditiv extern prin dopuri de ceară, detritusuri celulare și corpi străini; inflamarea peretelui interior al conductului; stenoze și neoplasme ale conductului; perforații ale membranei timpanice, ca de exemplu în otita medie cronică; întreruperea lanțului osicular, de exemplu prin necroza procesului lung al nicovalei prin traumatisme sau infecții; fixarea oscioarelor, ca de exemplu în otoscleroză; exsudat, cicatrici sau neoplasme ale urechii medii. *Hipoacuzia de percepție* se datorează în principal lezării celulelor ciliate ale organului Corti, secundar zgomotelor puternice, infecțiilor virale, medicamentelor ototoxice, fracturilor osului temporal, meningitei, otosclerozei cohleare, bolii Ménière și îmbătrânirii. Hipoacuzia neuronală se datorează în principal tumorilor de unghi cerebelos cum sunt schwannoamele vestibulare (neurinoamele de acustic), dar pot de asemenea rezulta în urma oricărei boli neoplazice, vasculare, demielinizante, infecțioase, degenerative sau traumatismelor care lezează căile auditive centrale.

Evaluarea clinică a auzului Examenul fizic trebuie să evalueze conductul auditiv extern și membrana timpanică. Este indicată inspecția atentă a nasului, nazofaringelui și a tractului respirator superior. Trebuie evaluați cu atenție și ceilalți nervi cranieni. Hipoacuzia de transmisie poate fi diferențiată de cea de percepție prin compararea pragului auditiv prin conducere aeriană cu cel prin conducere osoasă. Testarea auzului prin conducere aeriană se realizează prin prezentarea stimulului în aer. Auzul prin conducere aeriană este afectat de modificările conductului auditiv extern, eficiența urechii medii și integritatea urechii interne, a nervului VIII și a căilor auditive centrale. Testarea auzului prin conducere osoasă se realizează prin plasarea cozii unui diapazon sau a oscilatorului unui audiometru în contact cu cutia craniană. Percepția sonoră prin conducere osoasă scurtcircuitează conductul auditiv extern și urechea medie, testând integritatea urechii interne, a nervului VIII și a căilor auditive centrale. Dacă pragurile pentru conducerea aeriană sunt crescute, iar cele pentru conducerea osoasă sunt în limite normale, leziunea care determină hipoacuzia se află la nivelul conductului auditiv extern sau în urechea medie. Dacă atât pragurile pentru conducerea aeriană, cât și cele pentru conducerea osoasă sunt crescute, leziunea se află la nivelul urechii interne, nervului VIII sau căilor auditive centrale. Bineînțeles, hipoacuzia de transmisie și cea de percepție pot coexista, situație în care atât pragurile pentru conducerea aeriană, cât și cele pentru conducerea osoasă sunt ridicate, dar în acest caz pragurile conducerii aeriene sunt mai mari decât cele ale conducerii osoase.

Testele cu diapazonul Weber și Rinne sunt utilizate pentru diferențierea hipoacuziei de transmisie de cea de percepție.

Testul Weber poate fi efectuat cu un diapazon cu frecvențe de 256 sau 512 Hz. Testul Rinne este mult mai sensibil în detectarea hipoacuziilor moderate de transmisie, dacă se utilizează un diapazon la frecvența de 256 Hz. Testul Weber se efectuează plasând coada unui diapazon în vibrație pe vertex și întrebând pacientul dacă tonul se aude în ambele urechi, sau mai bine într-o ureche comparativ cu cealaltă. În cazul existenței unei hipoacuzii unilaterale de conducere, tonul este perceput în urechea afectată. În cazul existenței unei hipoacuzii unilaterale de percepție, tonul este perceput în urechea neafectată. Testul Rinne compară capacitatea de percepție sonoră prin conducerea aeriană cu cea prin conducerea osoasă. Se țin brațele unui diapazon în vibrație lângă orificiul conductului auditiv extern, apoi se plasează coada diapazonului pe procesul mastoidei. Pacientul este rugat să spună dacă tonul este perceput mai tare prin conducere aeriană sau prin conducere osoasă. În mod normal, tonul este perceput mai puternic prin conducerea aeriană decât prin cea osoasă. În cazul existenței unei hipoacuzii de transmisie, tonul este perceput la fel de puternic, atât prin conducere aeriană, cât și prin conducere osoasă. În cazul hipoacuziilor de percepție, atât percepția prin conducere aeriană, cât și cea prin conducere osoasă sunt scăzute, dar stimulul condus pe calea aerului este perceput la fel de puternic ca în cazul auzului normal. Corelarea informațiilor obținute prin efectuarea probelor Weber și Rinne permite concluzionarea asupra tipului hipoacuziei existente, de transmisie sau de percepție.

Investigațiile de laborator Cuantificarea hipoacuziei se realizează cu un audiometru, dispozitiv electronic ce permite prezentarea de frecvențe specifice la intensități specifice la nivelul fiecărei urechi, fie prin conducere aeriană, fie prin conducere osoasă. Testul este efectuat într-o încăpere izolată fonic, aplicând de obicei urechii care nu este testată un zgomot de fond, astfel încât răspunsurile să fie bazate pe percepția urechii investigate. În practica clinică se utilizează frecvențe între 250 și 8000 Hz. Răspunsurile se măsoară în decibeli. Un decibel (dB) este egal cu de 10 ori logaritmul raportului dintre puterea acustică necesară pentru atingerea pragului la pacientul testat și puterea acustică necesară pentru atingerea pragului la o persoană cu auzul normal. *Audiograma* este reprezentarea grafică (în funcție de frecvență) a intensității în decibeli necesare pentru atingerea potențialului prag.

Modelul audiometric al hipoacuziei are de multe ori valoare diagnostică. Hipoacuzia de transmisie prezintă de obicei praguri relativ egal crescute pentru fiecare frecvență. Hipoacuzia de transmisie cu componentă masică mare, așa cum este întâlnită deseori în exsudatele urechii medii, prezintă praguri de răspuns mai ridicate la frecvențe mai mari. Hipoacuziile de transmisie cu componentă retractilă mare, ca în cazul fixării piciorului scăriței în otoscleroza incipientă, prezintă praguri mai ridicate la frecvențe mai mici. În general, hipoacuziile de percepție tind să aibă praguri din ce în ce mai mari odată cu creșterea frecvenței. Excepții interesante de la această regulă fac surditatea determinată de zgomotele puternice, în care diminuarea auzului la 4000 Hz este mai mare decât la frecvențe mai înalte și boala Ménière, în special în stadiile incipiente ale bolii, în care pragurile sunt mai ridicate la frecvențele joase decât la cele înalte.

Audiometria vocală furnizează informații suplimentare esențiale. *Pragul spondee* se definește ca fiind intensitatea la care vorbirea prezintă sens și se obține prezentând prin intermediul audiometrului cuvinte bisilabice, accentuând în mod egal ambele silabe. Intensitatea la care pacientul poate repeta în mod corect 50% din cuvinte reprezintă pragul spondee și aproximează de obicei pragul mediu de răspuns la frecvențele conversaționale (500, 1000 și 2000 Hz). După determinarea pragului spondee, se testează discriminarea sau capacitatea de a recunoaște cuvintele, prezentând cuvinte monosilabice la 25-40 dB peste pragul spondee. Cuvintele sunt echilibrate fonetic (EF), în sensul că fonemele (sunetele vorbirii) apar în lista de cuvinte cu aceeași frecvență cu care sunt întâlnite în engleza obișnuită conversațională. O persoană cu auzul normal poate repeta în mod corect 90-100% din cuvintele EF. De asemenea, persoanele cu hipoacuzie de transmisie se descurcă bine la testele de discriminare. Pe de altă parte, pacienții cu hipoacuzie de percepție prezintă o reducere a discriminării, ce poate fi atribuită diminuării analizei periferice a sunetului la nivelul urechii interne sau a nervului VIII. În cazul existenței unei leziuni în urechea internă, discriminarea este moderat afectată, de obicei în limita de 50-80%, în timp ce în cazul leziunilor neuronale, discriminarea este sever afectată, deseori în limite de 0-50%.

Testele de discriminare pot fi apoi efectuate la intensități mai mari de 25-40 dB peste pragul spondee, pentru determinarea funcției performanță-intensitate. Deteriorarea capacității de discriminare la intensități mai mari sugerează existența unei leziuni la nivelul nervului VIII sau a căilor auditive centrale.

Timpanometria măsoară impedanța urechii medii la sunet. Se introduc în conductul auditiv o sursă sonoră, microfon și un dispozitiv pentru etanșeizare. Microfonul măsoară cantitativ sunetul care este absorbit în urechea medie sau reflectat de aceasta. În hipoacuziile de transmisie sunt reflectate mai multe sunete decât în cazul unei urechi medii normale. Presiunea din conductul auditiv poate fi crescută sau scăzută în raport cu presiunea atmosferică. În mod normal, urechea medie prezintă cea mai mare complianță la presiunea atmosferică. În cazul existenței unei presiuni negative în urechea medie, ca în cazul obstrucției trompei lui Eustache, punctul complianței maxime apare la presiune negativă în canalul auditiv. În cazul întreruperii lanțului osciolar, nu se poate obține un punct de complianță maximă. Timpanometria este în mod special utilă pentru identificarea și diagnosticarea revărsatelor lichidiene din urechea medie la copii.

În timpul timpanometriei, un ton intens (cu 80 dB peste pragul audibil) determină contracția mușchiului scăriței. Poate fi detectată modificarea complianței urechii medii la contracția mușchiului scăriței. Prezența sau absența acestui *reflex acustic* este importantă pentru localizarea anatomică a paraliziei de nerv facial. Prezența sau absența *scăderii reflexului acustic* ajută la diferențierea hipoacuziilor senzoriale de cele neuronale. În hipoacuziile neuronale, reflexul se adaptează sau diminuă în timp.

Pentru a evalua un pacient cu hipoacuzie, investigația audiologică minimă trebuie să cuprindă: determinarea pragului de detectare a unui ton pur prin conducere aeriană și prin conducere osoasă, pragul spondee, punctajul la testele de discriminare, funcția performanță-intensitate, emisia otoacustică (EOA), timpanometria, reflexele acustice și diminuarea reflexului acustic. Aceste date realizează o evaluare screening cuprinzătoare a întregului analizator auditiv și permit stabilirea necesității unor investigații suplimentare destinate diferențierii hipoacuziei senzoriale (cohleare) de cea neuronală (retrocohleară).

În plus față de aceste teste, testarea recuperării, indexul sensibilității la creșteri mici ale frecvențelor, diminuarea tonului, audiometria Békésy, potențialele cerebrale auditive evocate (PAE) ajută la diferențierea hipoacuziei senzoriale de cea neuronală. Dintre acestea, PAE este cel mai important mijloc pentru diferențierea sediului hipoacuziei neurosenzoriale (vezi capitolul 361). Ca răspuns la stimuli sonori, se pot înregistra cinci unde distincte cu electrozi plasați la nivelul scalpului și conectați la un computer. Undele diminuate sau absente, latența anormală a undelor, latența anormală a intervalului dintre unde reprezintă dovezi ale leziunilor nervului VIII și trunchiului cerebral. În plus, PAE sunt utile în cazul în care pacienții nu pot sau nu vor să furnizeze voluntar praguri auditive credibile. De asemenea, ele se folosesc pentru măsurarea funcției auditive la nou-născuți și la copii mici și pentru monitorizarea

integrităţii nervului auditiv şi a trunchiului cerebral în diferite situaţii clinice, inclusiv intraoperator şi pentru stabilirea morţii cerebrale.

Emisiile otoacustice pot fi măsurate cu microfoane sensibile introduse în conductul auditiv extern la sugari, copii şi adulţi. Emisiile pot fi spontane sau evocate prin stimulare sonoră. Prezenţa emisiei otoacustice (EOA) indică faptul că celulele ciliate externe sunt intacte şi poate fi folosită ca un argument important în diferenţierea hipoacuziei senzoriale de cea neuronală. Emisiile otoacustice sunt puternice în special la sugari.

Măsurarea EOA poate fi efectuată rapid şi cu echipament tehnic limitat la nou-născuţi. Nu este sigur dacă EOA sau PAE automată va deveni metoda preferată de screening a tulburărilor auzului la nou-născuţi. Una dintre strategii constă din screening-ul tuturor nou-născuţilor cu EOA şi confirmarea tulburării auzului cu PAE. Factorii cu risc crescut includ: antecedente familiale de afectare auditivă, infecţii prenatale, prematuritate, greutate scăzută la naştere, anoxie neonatală, scor Apgar scăzut, icter neonatal şi infecţii neonatale. Din păcate, 50% din copii cu afectare auditivă severă nu sunt identificaţi prin utilizarea PAE la copiii cu risc crescut. În Statele Unite, vârsta medie la care sunt identificate tulburările auditive severe este de 2 1/2 ani.

Achiziţia şi dezvoltarea normală a vorbirii şi a limbajului depind de funcţia auditivă. Perioada critică pentru achiziţionarea limbajului este reprezentată de primii 2 ani de viaţă. De aceea, identificarea precoce a tulburărilor auditive ale sugarilor prezintă o importanţă deosebită, pentru ca amplificarea auzului cu un dispozitiv special ajutător şi educaţia specială să poată fi începută încă din primele luni de viaţă.

În plus faţă de screening-ul universal pentru tulburări auditive la sugari, auzul trebuie evaluat la toţi copiii înainte de prima experienţă educaţională formală (grădiniţa sau preşcolari). Auzul trebuie de asemenea evaluat în perioada târzie a adolescenţei, când încep să apară otoscleroza şi hipoacuzia indusă de zgomote şi în decada a-6-a de viaţă, când îşi face apariţia prezbiacuzia. Pe lângă factorii de risc deja menţionaţi, cauze cunoscute ale afectării auzului sunt meningitele, infecţiile cu citomegalovirus, traumatismele craniene, infecţiile şi revărsatele urechii medii, administrarea unor medicamente ototoxice (de exemplu, salicilaţii, chinina şi analogii săi sintetici, antibioticele aminoglicozidice, diureticele de ansă de tipul furosemidului şi acidului etacrinic şi chimioterapicele anticancerigene de tipul *cis*-platinum) şi expunerea la zgomot. Ori de câte ori intervine în cursul vieţii unul dintre aceşti factori de risc, trebuie efectuată o evaluare audiologică.

Zece milioane de americani prezintă hipoacuzie indusă de zgomot şi douăzeci de milioane sunt expuşi unor zgomote nocive la locurile de muncă. Hipoacuzia indusă de zgomote rezultă atât în urma activităţilor recreative, cât şi a celor ocupaţionale şi debutează în adolescenţă, în special în rândul băieţilor, pe măsură ce ei încep să se implice în activităţi cu risc crescut, cum ar fi prelucrarea lemnului şi metalului cu echipament electric, trasul la ţintă şi vânătoarea cu mici arme de foc. Utilizarea tuturor motoarelor cu combustie internă şi electrice, inclusiv maşinile pentru curăţat zăpadă şi frunze, săniile electrice, bărcile cu motor exterior şi ferăstraiele cu lanţ necesită protecţia utilizatorului cu dispozitive de protecţie de tipul dopurilor auriculare sau a manşoanelor auriculare umplute cu fluide. Teoretic, toate hipoacuziile induse prin zgomot pot fi prevenite prin educaţie, care trebuie începută înainte de adolescenţă.

Programele pentru protejarea auzului în industrie sunt necesare în situaţia în care expunerea pe timp de 8 ore este în medie de 85 dB pe scala A. Muncitorii din aceste medii zgomotoase pot fi protejaţi prin efectuarea unui examen audiologic înaintea angajării, folosirea obligatorie a echipamentelor de protecţie auditivă şi realizarea de examene audiologice anuale.

Abordarea pacientului

Evaluarea clinică a hipoacuziei Pentru evaluarea pacienţilor care acuză hipoacuzie, simptomele asociate de tip tinitus, vertij, dificultăţi de echilibru, de otoree şi senzaţia de plenitudine otică trebuie analizate atent împreună cu istoricul evoluţiei deficitului auditiv. Debutul brusc al unei hipoacuzii unilaterale, cu sau fără tinitus, poate semnala o infecţie virală la nivelul urechii interne. Progresiunea gradată a unui deficit auditiv este frecventă în otoscleroză, hipoacuzie indusă de zgomot, schwannomul vestibular sau boala Ménière. În ultimul caz, tinitusul şi vertijul intermitent sunt întâlnite în mod obişnuit. Hipoacuzia se poate produce în cadrul leziunilor demielinizante ale trunchiului cerebral.

Baza genetică a deficitului auditiv este evidentă în familiile în care deficitul auditiv apare la mai multe generaţii. Deficitul auditiv este de asemenea predeterminat genetic în cazurile în care există factori de mediu evidenţi. De exemplu, în anumite familii asiatice sensibilitatea faţă de ototoxicitatea aminoglicozidelor este transmisă printr-o mutaţie mitocondrială. Variaţiile susceptibilităţii individuale şi familiale faţă de hipoacuzia indusă de zgomot şi faţă de prezbiacuzie sunt probabil, de asemenea, determinate genetic.

Unul din 1000 de sugari se naşte cu deficit auditiv serios. Cel puţin 50% din surdităţile congenitale au o bază genetică. Un număr mare de indivizi dezvoltă deficit auditiv ereditar în copilărie şi mai târziu în cursul vieţii. Între 70 şi 80% din deficitele auditive ereditare sunt transmise autosomal recesiv şi 15-20% autosomal dominant. Mai puţin de 5% sunt transmise X-linkat. Deficitele auditive ereditare apar şi în cadrul unor sindroame în care sunt afectate alte organe. Datorită uşurinţei cu care se poate determina baza ereditară a deficitului auditiv s-au realizat progrese deosebite în identificarea genelor responsabile de sindroamele surdităţii ereditare. Genele responsabile de sindromul Waardenburg (lipsa migrării melanocitelor din creasta neurală, cu surditate şi modificări pigmentare şi intrategumentare) au fost localizate la nivelul cromozomului 2 (tipul 1) şi 3 (tipul 2), iar genele responsabile de sindromul Usher (surditate, deficit vestibular şi cecitate prin retinită pigmentară) au fost localizate la nivelul cromozomului 1 (tipul 2) şi cromozomului 2 (tipul 1). Genele responsabile pentru una din formele sindromului Alport (surditate şi glomerulonefrită ce duce la insuficienţă renală), genele implicate în albinism şi neurofibromatoză tip 2 (neurinoame acustice bilaterale) au fost de asemenea identificate. Prima genă care determină surditate izolată a fost depistată pe braţul lung al cromozomului 5 la o familie din Costa Rica ce prezenta un deficit auditiv autosomal dominant. Au fost identificate mai multe gene responsabile pentru deficitele auditive ereditare recesive izolate la familii izolate, consanguine.

Între 30 şi 35% din indivizii peste 65 ani prezintă o hipoacuzie suficient de importantă pentru a necesita protezare auditivă. Prezbiacuzia se caracterizează prin pierderea discriminării fonemelor, întărire sonoră (creşterea anormală a intensităţii) şi dificultate deosebită în înţelegerea limbajului vorbit în medii zgomotoase.

Tinitusul se defineşte ca percepţie a unui sunet inexistent. Poate fi asemănător unui zumzăit, şuierat sau ţiuit şi poate fi pulsatil (sincron cu bătăile inimii). Tinitusul este de obicei asociat cu o hipoacuzie de transmisie sau neurosenzorială. Fiziopatologia tinitusului nu este bine înţeleasă. Cauza tinitusului poate fi de obicei determinată prin identificarea cauzei deficitului auditiv asociat. Tinitusul poate fi primul simptom al unei afecţiuni severe cum este schwannomul vestibular. Tinitusul pulsatil necesită evaluarea sistemului vascular cerebral în scopul excluderii tumorilor vasculare de genul glomusului jugular, anevrismelor şi leziunilor stenotice.

Diagnostic diferenţial Mulţi pacienţi cu hipoacuzie neurosenzorială trebuie supuşi evaluării sistemului vestibular prin

electronistagmografie și teste calorice (vezi capitolul 20). Majoritatea pacienților cu hipoacuzie de transmisie trebuie examinați prin TC la nivelul oaselor temporale. Pacienții cu hipoacuzie neurosenzorială unilaterală sau asimetrică trebuie examinați prin RMN cranian cu amplificare cu gadolinium.

Profilaxie Hipoacuziile de transmisie pot fi prevenite prin administrarea promptă și corectă a unei antibioterapii de durată adecvată pentru otitele medii acute și prin reventilarea urechii medii cu tuburi de timpanostomie în cazul revărsatelor la nivelul urechii medii, care durează șase săptămâni sau mai mult. Deficitul funcției vestibulare și surditatea datorate antibioticelor aminoglicozidice pot fi în mare măsură prevenite prin monitorizarea atentă a concentrațiilor lor maxime și minime în ser. Hipoacuzia indusă de zgomote poate fi prevenită prin evitarea expunerii la zgomote puternice sau prin utilizarea regulată de dopuri auriculare sau manșoane umplute cu fluide, pentru atenuarea sunetelor intense. Vaccinarea sugarilor împotriva meningitei cu *Haemophilus influenzae* tip B va preveni o cauză majoră a surdității dobândite, așa cum s-a realizat și în cazul imunizării pentru rujeolă, parotidită epidemică și rubeolă.

℞ TRATAMENT

La majoritatea pacienților cu hipoacuzie de transmisie se poate realiza reconstrucția urechii medii prin proceduri ca timpanoplastia după otite medii cronice și traumatisme și stapedectomia pentru otoscleroză. Tuburile de timpanostomie permit revenirea promptă la normal a auzului la copiii și adulții cu revărsate la nivelul urechii medii. Protezele auditive sunt eficiente și bine tolerate de pacienții cu hipoacuzie de transmisie. Pacienții cu hipoacuzie neurosenzorială ușoară, moderată sau severă sunt de obicei reabilitați cu ajutorul unor proteze auditive cu configurație și puteri variate. Totuși, în cazul protezelor auditive persistă problema înțelegerii unei conversații pe fond de zgomot. Protezele auditive au fost îmbunătățite pentru obținerea unei fidelități mai mari și au fost miniaturizate. Accentuarea frecvențelor înalte, necesară în multe hipoacuzii neurosenzoriale, a fost obținută în principal prin ventilarea structurilor urechii și prin filtre. S-a realizat amplificarea sunetelor slabe și lipsa amplificării sunetelor intense. Protezele auditive digitale pot fi programate de pacient, iar microfoanele multiple și direcționale de la nivelul urechii ajută unele persoane purtătoare de proteze auditive, care totuși întâmpină dificultăți în perceperea sunetelor în medii zgomotoase. Deoarece toate protezele auditive amplifică atât conversația cât și zgomotele, unica soluție absolută găsită până în prezent pentru această problemă constă în plasarea microfonului mai aproape de vorbitor decât de sursa de zgomot. Acest lucru nu este posibil în cazul protezelor de sine-stătătoare, acceptabile din punct de vedere estetic. Ele sunt incomode și necesită un mediu înconjurător favorabil utilizatorului.

În multe situații, inclusiv conferințe și reprezentații de teatru, persoanele hipoacuzice beneficiază de dispozitive ajutătoare care se bazează pe principiul apropierii microfonului de vorbitor, nu de sursele de zgomot. Dispozitivele ajutătoare implică transmisia prin infraroșii și FM, precum și o buclă electromagnetică ce înconjoară încăperea pentru transmisia către protezele auditive individuale. Protezele auditive cu telecablu pot fi de asemenea utilizate, în același mod, cu telefoane adecvat echipate.

Implanturile cohleare sunt proteze neuronale care convertesc energia sonoră în energie electrică și pot fi utilizate pentru stimularea directă a ramurii acustice a nervului VIII. Implanturile cohleare constau din electrozi care sunt introduși în cohlee, procesoare ale vorbirii care extrag elementele acustice ale vorbirii pentru conversia în curenți electrici și un mijloc de transmitere a energiei electrice prin tegument. Cel mai frecvent pentru acest scop, se plasează o spirală de inducție deasupra unei alte spirale de inducție implantate, cu magneți în fiecare spirală. În majoritatea cazurilor de deficite auditive profunde, celulele ciliate auditive sunt distruse, dar celulele ganglionare ale ramurii auditive ale nervului VIII nu sunt lezate. Implanturile cohleare sunt adecvate pentru copiii cu deficiențe auditive severe congenitale și dobândite și pentru adulții cu deficiențe auditive atât de severe încât nu pot înțelege decât sub 30% din conversații, chiar în condițiile purtării unei proteze auditive și în condițiile ideale de audiție. În lume, peste 14000 de persoane cu surditate, dintre care 2000 sunt copii, au implante cohleare. Ei percep sunete care îi ajută la cititul buzelor și permit recunoașterea unor seturi de cuvinte. Se anticipează că îmbunătățirea designului electrozilor și a procesoarelor verbale vor permite realizarea unor noi progrese în înțelegerea limbajului vorbit. Implantul permite de asemenea auzirea și identificarea sunetelor din mediul înconjurător și distingerea între vocile masculine și feminine. Este de asemenea util în modelarea vocii persoanei care-l poartă.

Pentru persoanele cu ambii nervi VIII distruși prin traumatisme sau schwannoame vestibulare bilaterale, s-a plasat experimental un implant auditiv în trunchiul cerebral, lângă nucleul cohlear. Pacienții cu implante în trunchiul cerebral prezintă beneficii similare celor cu implante cohleare.

Tratamentul tinitusului este destul de problematic. Intervalul de frecvență și intensitatea tinitusului pot fi de multe ori determinate cu ajutorul unui audiometru. Ameliorarea tinitusului poate fi obținută prin mascarea sa printr-un fond muzical. Protezele auditive sunt de asemenea utile în suprimarea tinitusului, la fel ca și dispozitivele care maschează tinitusul, prin faptul că emit la nivelul urechii afectate un sunet care este mai plăcut decât tinitusul. Utilizarea unui dispozitiv de mascare a tinitusului este deseori urmată de câteva ore de inhibiție a tinitusului.

Comunicarea cu persoanele cu deficite auditive În primul rând, trebuie eliminate sau diminuate zgomotele inutile. Aparatele de radio și televizoarele trebuie închise. Persoanele cu deficite auditive se bazează pe citirea cuvintelor pe buzele celor cu care comunică. Ei trebuie să poată vedea în permanență fața interlocutorilor lor. Vorbitul direct în ureche este folositor uneori, dar comunicarea are mai mult de pierdut decât de câștigat în cazul în care fața interlocutorului nu poate fi văzută. Trebuie luată în considerare luminarea feței vorbitorului. Persoanele cu deficite auditive trebuie să stea cu spatele la ferestre, astfel încât lumina să cadă pe fața vorbitorului. Vorbirea trebuie să fie suficient de lentă pentru ca fiecare cuvânt să fie distinct, dar un discurs prea lent distrage atenția și elimină înțelesul contextual și beneficiul cititului cuvintelor pe buze. Deși trebuie vorbit clar, cu voce tare, trebuie luat în considerare faptul că în hipoacuziile neurosenzoriale, în general și la vârstnicii cu deficite auditive în special, întărirea sonoră (capacitatea de a auzi intens sunetele de intensitate normală) poate fi problematică. În plus, o comunicare optimă nu poate avea loc fără ca ambele părți să-și acorde reciproc toată atenția.

BIBLIOGRAFIE

Ballenger JJ, Snow JB (eds): *Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 15th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995
Doty RL et al: Smell identification ability: Changes with age. Science 226:1441, 1984
Firestein S, Shepherd GM: Interaction of anionic and cationic currents leads to a voltage dependence in the odor response of olfactory receptor neurons. J Neurophys 73:562, 1995
Franco B et al: A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. Nature 353:529, 1991
Getchell TV et al: *Smell and Taste in Health and Disease*. New York, Raven Press, 1991

KALINEC F et al: A membrane-based force generation mechanism in auditory sensory cells. Proc Natl Acad Sci USA 89:8671, 1992
PREZANT TR: Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with antibiotic-induced and nonsyndromic deafness. Nat Genet 4:288, 1993
RUSSLER KJ et al: A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium. Cell 73:597, 1993
WARCHOL ME et al: Regenerative proliferation in inner ear sensory epithelia from adult guinea pigs and humans. Science 259:1619, 1993

30

*Marlene Durand, Michael Joseph, Ann Sullivan Baker**

INFECȚII ALE TRACTULUI RESPIRATOR SUPERIOR

Infecțiile tractului respirator superior includ unele dintre cele mai frecvente boli infecțioase întâlnite de către medicii interniști și de alți medici din domeniul asistenței medicale primare. Faringitele, laringitele, rinitele, sinuzitele, otitele externe și otitele medii determină anual milioane de controale medicale. Deși aceste infecții sunt de obicei moderate, putând fi tratate ambulator, medicul de medicină generală trebuie să fie capabil să recunoască complicațiile grave, cum sunt: abcesul periamigdalian secundar faringitei, abcesul subperiostal secundar sinuzitei frontale, osteomielita osului temporal secundară otitei externe invazive. De asemenea, medicul trebuie să identifice infecțiile potențial amenințătoare de viață ale capului și gâtului, ca epiglotita, angina Ludwig și mucormicoza rinocerebrală.

INFECȚII ALE NASULUI ȘI FEȚEI

Infecțiile tegumentare care afectează în mod obișnuit nasul și fața includ: foliculita, furunculoza, impetigo și erizipelul. Acestea sunt tratate în detaliu în altă parte (vezi capitolul 133, în special tabelul 133-1).

Infecția mucoasei nazale se datorează cel mai frecvent virusurilor respiratorii (de exemplu, rhinovirus) și se prezintă ca rinită acută. Există câteva infecții intranazale cronice rare. *Ozena* sau rinita atrofică este caracterizată prin existența unei mucoase atrofice acoperite de cruste uscate, urât mirositoare (din limba greacă *ozein* „miros greu"). *Klebsiella ozaenae* este deseori izolată din culturile nazale, însă nu este clar dacă ea reprezintă cauza bolii sau doar colonizează mucoasa. Irigarea intranazală cu aminoglicozide (de exemplu, soluție oftalmică cu tobramicină) sau administrarea orală de ciprofloxacină a determinat o ameliorare clinică în unele cazuri. *Klebsiella rhinoscleromatis* determină *rinoscleroma*, o afecțiune granulomatoasă cronică a mucoasei tractului respirator superior, întâlnită la locuitorii unor regiuni din Africa, Asia și America Latină și care a fost descrisă recent la doi pacienți HIV pozitivi. În submucoasa din specimenele bioptice se observă celule Mikulicz (histiocite spumoase). Rinoscleroma poate fi tratată cu streptomicină, trimetoprim-sulfametoxazol, o chinolonă sau tetraciclină, timp de 2 luni. *Pseudomonas mallei* determină *răpciuga*, o afecțiune respiratorie a cailor. Infecția este rar întâlnită la om; inocularea nazală poate produce o secreție nazală purulentă urmată de leziuni granulomatoase intranazale care ulcerează. Se administrează sulfadiazină.

Sifilisul neonatal congenital se poate prezenta clinic sub formă de rinită (nas înfundat), iar osteocondrita generalizată care urmează poate duce la deformarea „în șa" a nasului. În *lepră*, *Mycobacterium leprae* infiltrează mucoasa nazală și poate determina congestie nazală cronică și epistaxis. Implicarea cartilajului nazal poate, de asemenea, conduce la apariția nasului „în șa".

Rhinosporidium seeberi este un organism asemănător fungilor, care n-a fost cultivat încă și care produce *rinosporidioza*. Masele nazale pedunculate care se dezvoltă de-a lungul lunilor sau anilor determină obstrucție nazală și un miros urât și trebuie excizate chirurgical. *Blastomyces dermatiditis*, fung prevalent pe văile râurilor Mississippi și Ohio, determină de obicei afecțiuni pulmonare, dar poate produce și leziuni ulcerative cronice la nivelul tegumentului și mucoasei nazale. *Mucormicoza*, boală fungică amenințătoare de viață, care apare în principal la pacienții diabetici, se poate prezenta clinic sub forma unor escare negre în cavitatea nazală (vezi „Sinuzitele fungice").

SINUZITA

Sinusurile paranazale sunt cavități aerate situate în interiorul oaselor feței, care se dezvoltă ca anexe ale cavității nazale și comunică cu aceasta pe tot parcursul vieții. Sinusurile maxilare și etmoidale sunt prezente de la naștere; sinusurile frontale și sfenoidale se dezvoltă după vârsta de 2 și respectiv 7 ani. Ca și fosele nazale, sinusurile sunt căptușite cu epiteliu de tip respirator care include celule producătoare de mucus și celule ciliate. Pătura de mucus este împinsă către orificiile sinusurilor (ostia) cu o viteză de până la 1cm/min prin mișcările cililor. Orificiile sinusurilor sunt mici; orificiul sinusului etmoidal, spre exemplu, are un diametru de doar 1-2 mm. Creșterea duratei transportului mucocililar sau – și mai important – obstruarea orificiilor poate duce la retenția secrețiilor și sinuzită.

Sinuzita este o afecțiune frecventă. În Statele Unite, această infecție determină anual milioane de controale medicale. Sinuzita maxilară, cea mai frecventă formă, este urmată ca incidență de sinuzitele etmoidale, frontale și sfenoidale. Cauza cea mai frecventă a sinuzitelor este reprezentată de o infecție virală a tractului respirator superior, deși doar aproximativ 0,5% din aceste infecții se complică cu sinuzite bacteriene acute clinic manifeste. Sinuzitele se produc în principal prin obturarea orificiilor sinusale datorită edemului mucoasei. Infecțiile virale ale tractului respirator superior de asemenea măresc cantitatea de mucus produsă și pot deteriora celulele ciliate, crescând în acest fel durata transportului mucusului. Rinitele alergice sunt o altă cauză frecventă a obstrucției orificiilor sinusale, fie prin edem mucos, fie prin polipi. Intubația nazotraheală sau nazogastrică poate determina obstruarea orificiilor sinusale și reprezintă un factor major de risc pentru apariția sinuzitei nosocomiale în unitățile de terapie intensivă. Infecțiile dentare determină 5-10% din totalul cazurilor de sinuzită maxilară; rădăcinile dinților posteriori ai arcadei superioare (al doilea premolar, primul și al doilea molar) se învecinează cu podeaua sinusului maxilar. Alte cauze ale sinuzitelor includ barotrauma din scufundările la adâncime și călătoriile cu avionul, anomalii ale mucusului (de exemplu, fibroza chistică) și iritanții chimici. Corpii străini, tumorile (de exemplu, granulomul liniei mediane, limfomul intranazal sau carcinomul cu celule scuamoase) pot produce sinuzită secundar obstrucției.

SINUZITELE BACTERIENE ACUTE Manifestări Simptomatologia sinuzitei acute include rinoree purulentă sau drenaj postnazal, congestie nazală și durere sinusală sau senzații de tensiune sinusală a căror localizare depinde de sinusul implicat. Durerea din sinuzita maxilară este percepută ca fiind localizată la nivelul obrazului sau al dinților superiori; durerea din sinuzita etmoidală, între ochi sau retroorbitar; cea din sinuzita frontală, deasupra sprâncenei, iar durerea din sinuzita sfenoidală, în jumătatea superioară a feței sau retroorbitar cu iradiere către occiput. Durerea sinusală este frecvent exacerbată când pacientul se apleacă sau când se

* Decedată

află în decubit dorsal. Aproximativ jumătate din pacienții cu sinuzită maxilară acută prezintă febră.

Diagnostic Diagnosticul sinuzitelor bacteriene poate fi dificil, deoarece simptomatologia poate fi asemănătoare celei a infecției tractului respirator superior, care a determinat sinuzita. Persistența simptomelor răcelii timp de 7 până la 10 zile (sau mai mult decât de obicei pentru un anumit pacient) reprezintă cea mai consistentă caracteristică clinică a sinuzitei bacteriene, după unii autori. Opacifierea completă a sinusului, evidențiată de transiluminarea sinusurilor maxilare și frontale cu ajutorul unei lanterne puternice într-o cameră întunecată, constituie o bună dovadă pentru prezența sinuzitei; transmisia normală a luminii este bine corelată cu absența infecției. Transmisia parțială (voalare) nu este utilă din punct de vedere diagnostic, deoarece indică infecția doar în 25% din cazuri. Transiluminarea nu are valoare diagnostică la pacienții cu oasele sinusale îngroșate, inclusiv copiii sub 10 ani și pacienții cu sinuzită cronică. Radiografiile sinusale în patru incidențe sunt utile în diagnosticarea sinuzitelor acute: opacitatea radiologică, un nivel lichidian sau o îngroșare de 4 mm sau mai mult a mucoasei sinusale se corelează bine cu infecția bacteriană activă. Tomografia computerizată (TC) a sinusurilor este mult mai sensibilă decât examenele radiologice de rutină, în special pentru sinuzitele etmoidale și sfenoidale. Totuși, utilizarea TC trebuie rezervată cazurilor complicate și pacienților spitalizați. Deoarece s-a descoperit recent că TC a sinusurilor evidențiază deseori modificări acute reversibile la pacienții cu răceli banale, este evident că utilizarea precoce de rutină a TC ar duce la supradiagnosticarea sinuzitelor bacteriene.

Etiologie Bacteriologia sinuzitelor maxilare acute dobândite a fost bine definită prin studii care au utilizat puncții și aspirații sinusale directe. La copii și adulți, *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* (dar nu tipul b), cei mai frecvenți agenți patogeni, determină aproximativ o treime și respectiv o pătrime din cazuri. La copii, *Moraxella catarrhalis* este de asemenea importantă, fiind răspunzătoare pentru 20% din cazuri. La adulți, bacilii gram-negativi joacă și ei un rol (9% din cazuri), iar anaerobii (6%) prezintă importanță deosebită în cazurile asociate cu infecții dentare. Nu se cunoaște frecvența cazurilor de sinuzite cu *Chlamydia pneumoniae*. Într-o cincime din cazurile de sinuzită la adulți s-au depistat rinovirusuri, precum și virusuri gripale și paragripale, izolate sau în asociere cu bacterii.

Rx TRATAMENT

Tratamentul empiric al sinuzitelor bacteriene acute trebuie dirijat împotriva celor mai frecvente bacterii patogene. Puncția sinusală nu este indicată în cazurile banale, iar culturile din secrețiile nazale nu sunt foarte demne de încredere. Amoxicilina sau trimetoprim-sulfametoxazolul pot fi eficace în tratamentul cazurilor de novo. Alte antibiotice eficiente, dar mult mai scumpe, includ amoxicilina/clavulanat, cefuroximă axetil și loracarbef. Tratamentul trebuie administrat timp de 1 până la 2 săptămâni. Administrarea intravenoasă de antibiotice poate fi necesară pentru tratamentul pacienților cu forme de boală severe, toxice. În sinuzitele nosocomiale, agenții patogeni cel mai frecvent întâlniți sunt *Staphylococcus aureus* și bacilii gram-negativi, iar culturile sinusale sunt indicate pentru ajustarea terapiei. Terapia intravenoasă inițială cu antibiotice cu spectru larg (de exemplu, cu nafcilină și ceftriaxonă) trebuie ajustată pe baza rezultatelor culturilor. Intervențiile chirurgicale pentru lărgirea orificiilor sinusale și drenarea secrețiilor groase pot fi hotărâtoare în sinuzitele acute severe, în special în cazul în care sinuzitele etmoidale, frontale sau sfenoidale nu răspund la terapia intravenoasă inițială.

SINUZITELE BACTERIENE CRONICE **Manifestări** Sinuzita cronică se caracterizează prin simptome de inflamație sinusală ce persistă timp de 3 luni sau mai mult. Majoritatea experților sunt de părere că această afecțiune este determinată de disfuncția stratului mucociliar, mai degrabă ca rezultat al infecțiilor repetate din antecedente, decât ca rezultat al persistenței infecției bacteriene. Pacienții acuză senzație constantă de tensiune în sinusuri, congestie nazală și drenaj postnazal, în special matinal. Temperatura $\geq 38^oC$ ($100,5^oF$) este rar întâlnită și poate semnaliza o infecție bacteriană acută supraadăugată. Mulți pacienți semnalează de asemenea o modificare a secrețiilor nazale (care devin groase și verzi) cu exacerbări acute.

Diagnostic TC sinusală trebuie utilizată în toate cazurile de sinuzită cronică pentru determinarea gradului de extindere a bolii și pentru excluderea altor diagnostice, cum ar fi o tumoră obstruantă sau un proces granulomatos. Pacienții trebuie, de asemenea, examinați pentru depistarea alergiilor și imunodeficiențelor (de exemplu, hipogamaglobulinemia). Este esențială examinarea de către un otorinolaringolog, deoarece el va putea obține informații suplimentare prin intermediul unui examen endoscopic nazal. Intervențiile chirurgicale, realizate de obicei în prezent pe cale endoscopică, pot fi necesare pentru corectarea blocajului orificiilor sinusale. Acest blocaj se produce cel mai adesea în complexul osteomeatal care drenează sinusurile maxilare, frontale și etmoidale anterioare. Din probele de secreții sinusale obținute intraoperator trebuie efectuate culturi pentru anaerobi, aerobi și fungi. Sinuzita fungică poate mima o infecție bacteriană cronică (vezi „Sinuzita fungică").

Etiologie Bacteriologia sinuzitelor cronice nu este bine definită. Aproape toți pacienții cu boală cronică, în special cei care au fost supuși anterior intervențiilor chirurgicale pe sinusuri, prezintă culturi sinusale pozitive pentru bacterii, fapt care are mai degrabă semnificația unei colonizări decât a unei infecții. Pacienții care au efectuat mai multe cure de antibiotice pot fi colonizați cu *S. aureus* sau cu specii rezistente la bacili gram-negativi.

Rx TRATAMENT

Necesitatea tratamentului antibiotic trebuie evaluată pe bază individuală, iar antibioticele trebuie alese în funcție de cele mai recente rezultate ale culturilor.

COMPLICAȚIILE SINUZITELOR BACTERIENE Complicația cea mai frecventă a sinuzitelor este celulita orbitară. Această afecțiune este de obicei secundară sinuzitei etmoidale, deoarece etmoidul este separat de orbită doar printr-un os foarte subțire (lamina papiracee). Pacienții prezintă febră, edem și eritem periorbitar, conjunctive injectate, chemozis și exoftalmie. În scopul excluderii unui abces orbitar drenabil, trebuie realizate examene CT și RMN, în special la pacienții cu mișcări oculare diminuate. Tratamentul cu antibiotice cu spectru larg (de exemplu, nafcilină și ceftriaxonă) trebuie început imediat. Dacă nu se produce nici o ameliorare în decurs de 24 de ore, sinusul etmoidal trebuie drenat.

O altă complicație extracraniană a sinuzitei este reprezentată de abcesul frontal subperiostal (tumora pufoasă a lui Pott) secundar sinuzitei frontale. Pacienții prezintă o tumefacție dureroasă, de consistență păstoasă la nivelul frunții. Tratamentul constă în drenajul chirurgical al abcesului și al sinusului frontal și din administrarea timp de 6 săptîmâni de antibiotice pe cale intravenoasă.

Complicațiile intracraniene, cum sunt abcesul epidural, empiemul subdural, meningita, abcesul cerebral și tromboflebita venelor durale, pot fi datorate sinuzitelor, în special secundare infecțiilor frontale sau sfenoidale. Deoarece sinusul sfenoidal este localizat între cele două sinusuri cavernoase, sinuzita sfenoidală este o cauză majoră a tromboflebitei sinusului cavernos.

SINUZITA FUNGICĂ Sinuzitele fungice pot fi clasificate ca noninvazive și invazive. Boala *noninvazivă* este cronică

şi apare la gazdele imunocompetente. Are două forme analoge următoarelor boli pulmonare noninvazive: aspergilomul şi aspergiloza bronhopulmonară alergică. Prezenţa unui aspergilom în interiorul unui sinus poate produce simptome de obstrucţie, fără să invadeze mucoasa. În mod caracteristic, este afectat un singur sinus (deseori cel maxilar), iar pacienţii prezintă simptome unilaterale şi opacifierea unilaterală pe TC. Tratamentul este numai chirurgical, cu condiţia ca lamele histopatologice să nu evidenţieze invazie tisulară. Sinuzita fungică alergică a fost descrisă pentru prima oară în anul 1983 şi se întâlneşte mai ales la pacienţii cu antecedente de polipoză nazală şi astm. Sinuzita fungică alergică se caracterizează prin prezenţa unui mucus extrem de gros în sinus („mucină alergică") care, la examenul histopatologic, conţine numeroase cristale Charcot-Leyden, eozinofile şi rare hife fungice. Nu există dovezi ale invaziei tisulare. Îndepărtarea pe cale chirurgicală a mucusului îngroşat poate fi curativă, deşi unii specialişti recomandă utilizarea pe cale intranazală sau sistemică a glucocorticoizilor pentru prevenirea recurenţelor.

Sinuzita fungică invazivă are aspecte diferite la gazdele imunocompetente faţă de cele imunodeprimate. La persoanele imunodeprimate, boala fungică are formă acută. Mucormicoza rinocerebrală este o infecţie care ameninţă viaţa, determinată de fungi din ordinul Mucorales (*Rhizopus, Mucor, Absidia*), ce afectează de obicei pacienţii diabetici cu cetoacidoză, dar pot afecta de asemenea şi pacienţii leucemici cu neutropenie prelungită, precum şi pacienţii cu transplante. Pacienţii afectaţi prezintă dureri faciale, cefalee şi febră; pot exista semne precoce de celulită orbitară şi alterare a statusului mental. În fosele nazale pot fi observate escare negre care acoperă ţesut necrotic, şi care trebuie biopsiate de urgenţă. Evidenţierea invaziei tisulare realizate de către hifele neseptate, cu bază largă, impune debridarea chirugicală largă şi tratament intravenos cu amfotericină B. *Aspergillus* precum şi alte tipuri de fungi pot, de asemenea, produce boală sinusală invazivă.

Gazdele imunocompetente cu sinuzită fungică invazivă prezintă în schimb, o formă lent progresivă de boală. Fungii din sinusurile etmoidale şi sfenoidale pot invada apexul orbitei, determinând exoftalmie, ptoză, limitarea mişcărilor oculare şi diminuarea vederii. Pacienţii pot fi trataţi în mod eronat cu glucocorticoizi pentru o presupusă nevrită optică sau pseudotumoră orbitară, până în momentul în care este recunoscută boala sinusală şi se prelevează probe biopsice. Tratamentul constă în debridarea chirurgicală a sinusului implicat şi terapia intravenoasă prelungită cu amfotericină B. În toate cazurile de sinuzită fungică invazivă, trebuie efectuate frecvent controale TC şi RMN pentru evaluarea evoluţiei bolii.

Mortalitatea datorată sinuzitei fungice este ridicată, chiar şi în rândul gazdelor imunocompetente.

INFECŢIILE AURICULARE ŞI MASTOIDIENE

CELULITA AURICULARĂ ŞI PERICONDRITA În *celulita auriculară* urechea este de obicei tumefiată, eritematoasă, caldă şi moderat dureroasă. Lobul auricular este extrem de tumefiat şi hiperemic. În antecedentele pacientului poate exista un traumatism minor auricular (de exemplu, datorat cerceilor, beţişoarelor cu vată sau scărpinatului în ureche). Tratamentul constă din aplicarea de comprese calde şi administrarea intravenoasă de antibiotice active împotriva *S. aureus* şi streptococilor.

Pericondrita, infecţie a pericondrului auricular, este frecvent acompaniată de infecţia cartilajului urechii externe (condrită). Întreruperea asociată a aportului sanguin către cartilaj poate conduce la deformarea urechii. Pavilionul auricular este tumefiat, cald, hiperemic şi extrem de sensibil, lobul auricular fiind de obicei cruţat. Cele mai frecvente antecedente sunt reprezentate de arsuri sau de traumatisme importante la nivelul urechii (de exemplu, după box). *Pseudomonas aeruginosa* şi *S. aureus* sunt cei mai frecvenţi agenţi patogeni. Pericondrita trebuie tratată cu antibiotice de tipul ticarcilină/acid clavulanic pe cale intravenoasă sau cu asocierea nafcilinei pe cale intravenoasă cu ciprofloxacina pe cale orală, timp de cel puţin 4 săptămâni. Incizia şi drenajul pot fi utile pentru realizarea culturilor şi pentru rezoluţia infecţiei, rezoluţie care deseori este lentă. Această infecţie trebuie deosebită de policondrita recidivantă, care este o afecţiune reumatologică (vezi capitolul 326).

OTITA EXTERNĂ Conductul auditiv extern are o lungime de aproximativ 2,5 cm şi este căptuşit de tegument. Subiacent tegumentului, în jumătatea laterală a conductului există cartilaj, iar în jumătatea medială, os temporal. Tegumentul din porţiunea osoasă a conductului nu are strat subcutanat şi este ataşat direct de periost, fapt care constituie o trăsătură importantă pentru patogenia otitei externe invazive (vezi mai jos). Cerumenul secretat de glandele acidifiază conductul şi suprimă multiplicarea bacteriilor. Totuşi, tegumentul descuamat şi umezeala în conduct îl fac extrem de sensibil faţă de *P. aeruginosa*, organism hidrofil.

Otita externă acută sau urechea înotătorului apare cel mai frecvent în timpul verii şi poate fi datorată scăderii acidităţii conductului auditiv, cu supradezvoltare bacteriană consecutivă. Urechea este pruriginoasă şi dureroasă, iar conductul auditiv este tumefiat şi hiperemic. Cei mai frecvenţi agenţi patogeni sunt *P. aeruginosa, S. aureus* şi streptococii. Tratamentul constă în curăţarea urechii cu mixturi de alcool-acid acetic şi în administrarea topică de antibiotice sub formă de picături auriculare cu polimixină-neomicină (câte 4 picături de 4 ori pe zi, timp de 5 zile). Herpesul zoster la nivelul conductului auditiv extern produce otalgie severă şi este deseori acompaniat de paralizie facială ipsilaterală datorată afectării ganglionului geniculat al nervului cranian VII (sindromul Ramsay Hunt). Date recente sugerează faptul că tratamentul cu aciclovir pe cale intravenoasă reduce incidenţa paraliziei faciale permanente, dar nu au fost încă publicate rezultate ale unor studii clinice relevante în acest sens.

Otita externă cronică determină prurit în măsură mai mare decât otalgie şi este deseori datorată iritaţiei prin traumatisme minore repetate ale conductului (de exemplu, scărpinatul în ureche sau utilizarea de beţişoare cu vată) sau prin drenarea unei infecţii cronice de la nivelul urechii medii. În ultimul caz, tratarea otitei medii cronice cu antibiotice va rezolva şi problema otitei externe.

Otita externă invazivă („malignă") este o infecţie potenţial ameninţătoare de viaţă, produsă de obicei de *P. aeruginosa* care, pornind de la nivelul conductului auditiv extern, invadează lent ţesuturile moi adiacente, mastoida, osul temporal şi se extinde eventual şi la nivelul bazei craniului. Survine în principal la pacienţii diabetici al căror diabet, spre deosebire de cel al pacienţilor cu mucormicoză, este de obicei bine controlat. Deseori există antecedente de otalgie şi otoree cu durata de câteva luni. Examenul fizic evidenţiază un conduct edemaţiat, cu ţesut de granulaţie în peretele posterior (la nivelul regiunii de joncţiune cartilaj-os). În unele cazuri pacienţii prezintă trismus sau pareză facială parţială (nervul cranian VII). De asemenea, uneori sunt afectaţi şi nervii cranieni IX, X şi XI. Semnele afectării intradurale, cum ar fi meningita, infecţia lobului temporal sau abcesul cerebral sunt rar întâlnite. Febra este rar întâlnită în otita externă malignă, iar când apare are de obicei valori mici.

Analizele de laborator evidenţiază de obicei un număr normal de leucocite, dar o valoare ridicată a VSH-ului. Examenele TC şi RMN sunt esenţiale pentru stabilirea gradului de extensie a afectării osoase şi a ţesuturilor moi, ajutând chirurgul otorinolaringolog să decidă asupra localizării optime a biopsiei. Culturile din secreţia conductului auditiv extern nu sunt întotdeauna elocvente şi aproape în toate cazurile, terapia antibiotică nu trebuie începută înainte de examinarea histopato-

logică și prin culturi a unui specimen de țesut din profunzime. După ce acest specimen a fost prelevat, poate fi inițiată terapia antibiotică intravenoasă intraoperatorie empirică cu antibiotice active împotriva *Pseudomonas* (de exemplu, ticarcilina, piperacilină, ceftazidim, plus un aminoglicozid). *P. aeruginosa* este agentul patogen implicat în peste 95% din cazuri; în restul cazurilor agenții patogeni includ *Staphylococcus epidermidis, Aspergillus, Fusobacterium* și *Actinomyces*. Tratamentul antibiotic pe cale intravenoasă trebuie continuat timp de 6 până la 8 săptămâni în cazurile avansate; în cazurile incipiente, în situația în care culturile intraoperatorii evidențiază o tulpină de *Pseudomonas* sensibilă la ciprafloxacină, cele 2 săptămâni de tratament antibiotic în asociere pe cale intravenoasă poate fi urmat de monoterapie pe cale orală cu ciprofloxacină (în doză de 750 mg de două ori pe zi, timp de 6 săptămâni).

OTITA MEDIE ACUTĂ Urechea medie comunică cu nazofaringele prin intermediul trompei lui Eustachio. Când trompa se blochează, în urechea medie și în cavitățile mastoidiene se acumulează lichid, ce constituie un mediu de cultură propice oricărei bacterii prezente. Poate rezulta otita medie acută (OMA) sau infecția urechii medii. Infecțiile virale ale tractului respirator superior, care pot produce edem al mucoasei trompei lui Eustachio, preced sau acompaniază adeseori episoadele de OMA. Otita medie, asemănător infecțiilor tractului respirator superior, este mai frecventă în timpul toamnei, iernii și primăverii. Incidența OAM scade cu vârsta. Peste două treimi din copiii sub 3 ani au avut cel puțin un episod de OMA; prevalența în rândul adulților este de numai 0,25%.

Simptomatologia include otalgie, febră și hipoacuzie. La examenul otoscopic, membrana timpanică prezintă mișcări diminuate la insuflație și apare de obicei roșie, opacă, bombată sau retractată. Ocazional se observă perforații spontane ale membranei timpanice și otoree.

Pentru cazurile pediatrice, bacteriologia OMA a fost definită: *S. pneumoniae* (35%), *H. influenzae* (25%) și *M. catarrhalis* (15%) sunt microorganismele cel mai frecvent întâlnite la nou-născuți; streptococii grup B și bacilii gram-negativi prezintă importanță pentru etiologia OMA la nou-născuți. Într-un sfert din cazurile pediatrice se întâlnesc virusuri, fie izolate, fie în asociere cu bacterii. Studii de mică amploare efectuate la adulții cu OMA au evidențiat *S. pneumoniae* (21%) și *H. influenzae* (26%) ca fiind cei mai frecvent întâlniți agenți patogeni. Aproximativ 90% din infecțiile cu *H. influenzae* se datorează tulpinilor neclasificate: cele datorate tipului B se pot asocia cu bacteriemie sau meningită.

℞ TRATAMENT

Tratamentul otitei medii este empiric, timpanocenteza diagnostică fiind indicată numai pacienților cu stare toxică, pacienților imunodeprimați sau celor cu infecții refractare la tratamentul inițial. Deși aproximativ o treime din tulpinile de *H. influenzae* și cel puțin trei sferturi din tulpinile de *M. catarrhalis* produc β-lactamază, majoritatea specialiștilor sunt încă de părere că tratamentul cu amoxicilină este eficient în cazurile de rutină. Alte medicamente active împotriva majorității tulpinilor producătoare de β-lactamază sunt amoxicilina/clavulanat, trimetoprim-sulfametoxazol, eritromicină-sulfisoxazol, claritromicină și cefalosporinele orale de generația a doua (de exemplu, loracarbef, cefpodoximă proxetil și cefuroximă axetil). Rezistența la penicilină a pneumococilor, o problemă din ce în ce mai importantă, nu este mediată de β-lactamază. Tulpinile rezistente pot răspunde la tratamentul cu eritromicină sau sulfamide; infecțiile serioase necesită tratament intravenos cu vancomicină sau cefalosporină de generația a treia (de exemplu ceftriaxonă). Tratamentul adjuvant al OMA cu antihistaminice nu aduce nici un beneficiu.

Episoadele recurente de OMA la copii se datorează acelorași germeni patogeni care determină episodul primar de OMA (*S. pneumoniae, H. influenzae* și *M. catarrhalis*). Majoritatea recurențelor precoce (75%) nu sunt totuși recidive, ci se datorează unor microorganisme diferite sau unor tulpini diferite ale aceluiași microorganism care a produs episodul inițial. Aspectele recurențelor de OMA la adulți sunt probabil similare, dar nu au fost încă prea bine studiate. Tratamentul OMA recurente trebuie să cuprindă medicamente active împotriva tulpinilor producătoare de β-lactamază. Pacienții cu recurențe frecvente (de exemplu, trei episoade în decurs de 6 luni) pot beneficia de profilaxia antibiotică cu amoxicilină sau sulfisoxazol o doză pe zi în timpul lunilor de iarnă, deși trebuie cântărit raportul beneficiu-risc în ceea ce privește selectarea unor noi tulpini rezistente.

OTITA MEDIE SEROASĂ Otita medie cu revărsat lichidian sau otita medie seroasă se caracterizează prin persistența de fluid la nivelul urechii medii timp de mai multe luni, fără alte semne de infecție. Această afecțiune este asociată cu o hipoacuzie de 25 dB la nivelul urechii afectate. Culturile din fluidul de la nivelul urechii medii sunt frecvent negative, deși revărsatele lichidiene s-au remis mai rapid la copiii tratați cu antibiotice decât la cei din grupurile de control, în unele studii clinice. S-a dovedit că adenoidectomia, miringotomia sau tuburile de timpanostomie reduc durata persistenței fluidului la unii copii.

OTITA MEDIE CRONICĂ SUPURATĂ Pacienții cu otită medie cronică supurată prezintă secreții purulente cronice care se scurg prin membrana timpanică perforată. Pacienții cu otită medie cronică supurată se împart în două categorii: cei cu colesteatom și cei fără colesteatom. Atât la copii, cât și la adulți, culturile aerobe din secreția auriculară evidențiază un procent ridicat de *S. aureus, P. aeruginosa* și bacili gram-negativi enterici (*Klebsiella, Escherichia coli, Proteus*). În 50% din cazuri se evidențiază anaerobi, *Prevotella, Fusobacterium, Porphyromonas* și unele specii de *Bacteroides*, de obicei în culturi mixte cu aerobi. Examenul CT trebuie utilizat în scopul excluderii unui focar de infecție care poate fi tratat chirurgical, de tipul unui colesteatom infectat sau al unui sechestru mastoidian. Drenajul chirugical al ariilor infectate de la nivelul urechii medii, urmat de administrarea locală prelungită de picături cu antibiotice a reprezentat principala metodă de tratament pentru otita medie cronică supurată. Rapoartele recente asupra tratamentului nonchirurgical al otitei medii cronice supurate la copiii fără colesteatom, cu antibiotice pe cale intravenoasă alese pe baza rezultatelor culturilor, sunt totuși încurajatoare.

Otita medie tuberculoasă, cauză rară, dar frecvent diagnosticată greșit, a otitei medii cronice supurate se caracterizează prin perforații multiple ale membranei timpanice, țesut de granulație extins și hipoacuzie severă. Se va administra tratament antituberculos.

MASTOIDITA Mastoida este porțiunea osului temporal situată în spatele urechii, ce conține un sistem de celule pneumatice în formă de fagure, tapetate cu epiteliu de tip respirator. Aceste celule pneumatice comunică cu urechea medie. Existența unui fluid în urechea medie, preludiu al otitei medii, este aproape întotdeauna acompaniată de existența unui fluid la nivelul mastoidei. Adevărata mastoidită, totuși, a devenit o raritate în epoca antibiotică, probabil datorită tratamentului prompt al otitei medii.

Mastoidita se caracterizează prin erodarea septurilor osoase dintre celulele pneumatice mastoidiene. Pacienții cu mastoidită acută prezintă durere, sensibilitate și tumefacție la nivelul mastoidei. În cazul existenței unui abces subperiostal sau a celulitei, pavilionul auricular este împins în exterior și în față. CT poate evidenția distrucție osoasă sau un abces mastoidian drenabil.

Datele referitoare la bacteriologia mastoiditei au variat. Unele cazuri implică microorganisme similare celor implicate

în OMA (*S. pneumoniae, H. influenzae)*; altele pot fi atribuite *S.aureus* și bacililor gram-negativi, inclusiv *Pseodomonas*. În mod ideal, tratamentul trebuie ghidat după rezultatele culturilor din fluidul de la nivelul urechii medii, obținut prin timpanocenteză. Tratamentul inițial cu antibiotice cu spectru larg, de tipul ticarcilină/clavulanat plus gentamicină pe cale intravenoasă, poate fi ulterior restrâns.

COMPLICAȚIILE OTITEI MEDII ȘI MASTOIDITEI Complicațiile extracraniene includ hipoacuzia, labirintita cu vertij consecutiv și paralizia de nerv facial. Alte complicații ale mastoiditei apar când infecția se extinde sub periostul osului temporal, producând un abces subperiostal sau când depășește vârful mastoidei, generând un abces al gâtului, profund, la nivelul mușchiului sternocleidomastoidian (abcesul lui Bezold). Complicațiile intracraniene includ abcesul epidural, tromboflebita venelor durale (de obicei a sinusului sigmoid), meningita și abcesul cerebral.

INFECȚII ALE CAVITĂȚII BUCALE ȘI FARINGELUI

INFECȚII ALE CAVITĂȚII BUCALE Cavitatea bucală se întinde de la nivelul buzelor până la papilele circumvalate ale limbii și este masiv colonizată cu streptococi viridans și anaerobi. Aceste microorganisme pot produce o serie de infecții la acest nivel. *Gingivita* este o infecție a gingiilor, forma incipientă a bolii periodontale. Anaerobii din cavitatea bucală, în special tulpinile anaerobe gram-negative de tipul *Prevotella intermedia,* sunt cei mai frecvenți agenți patogeni. Pacienții cu *angină Vincent*, numită și *gingivita ulcerativă necrozantă acută* sau *gura cu șanțuri*, prezintă halitoză și ulcerații ale papilelor interdentare. Cauza o reprezintă anaerobii bucali, iar tratamentul cu penicilină orală plus metronizadol sau doar cu clindamicină este eficient atât pentru această afecțiune, cât și pentru gingivită.

Angina Ludwig este o celulită rapid progresivă, amenințătoare de viață, a spațiului sublingual și submandibular, care debutează de obicei la nivelul unui molar inferior infectat. Pacienții sunt febrili și pot prezenta scurgeri ale secrețiilor, pe care nu le pot înghiți. Edemul dur, cu consistență lemnoasă din regiunea sublinguală împinge limba superior și posterior, producând uneori obstruarea căilor aeriene. Tratamentul cu antibiotice pe cale intravenoasă, active împotriva streptococilor și anaerobilor bucali (de exemplu, ampicilină/sulbactam sau penicilină în doză mare plus metronidazol) și monitorizarea căilor aeriene sunt esențiale. Poate fi necesară intubația sau traheostomia. De obicei este necesară deschiderea pe cale chirugicală a compartimentelor de țesut infectat.

Noma sau *cancrum oris* este o infecție gangrenoasă fulminantă a țesuturilor bucale și faciale, care survine la pacienții debilitați și este extrem de frecventă la copii. Debutând ca un ulcer necrotic la nivelul țesutului gingival mandibular, noma este produsă de anaerobii din cavitatea bucală, în special de organismele fuzospiralate (de exemplu, *Fusobacterium nucleatum*). Tratamentul se face cu doze mari de penicilină, debridare și corectarea malnutriției.

Herpes simplex produce în mod frecvent inflamație afebrilă la nivelul buzelor, dar poate de asemenea produce vezicule dureroase pe limbă și mucoasa bucală. Infecția primară poate necesita hidratare pe cale intravenoasă și trebuie tratată cu aciclovir. *Aftele*, determinate de o dezvoltare excesivă a fungilor (de obicei specii de *Candida*) survin la pacienții imunodeprimați și se vor trata cu soluții antifungice topice (de exemplu, nistatină) sau cu fluconazol pe cale orală.

FARINGITA Se presupune că majoritatea cazurilor de faringită sunt virale. Multe survin ca parte a răcelilor comune determinate de rinovirus, coronavirus sau virusul paragripal. Pacienții prezintă gât iritat sau dureros, precum și coriză sau tuse. Faringele este inflamat și edematos, dar nu există exsudat. Virusul gripal și adenovirusul pot determina dureri extrem de severe ale gâtului, cu febră și mialgii. În infecțiile cu aceste din urmă două virusuri, există eritem și edem faringian; totuși, infecția cu adenovirus determină de obicei și un exsudat, mimând în acest fel faringita streptococică. *Mononucleoza infecțioasă* datorată virusului Epstein-Barr produce deseori dureri severe de gât. În jumătate din cazurile de mononucleoză se evidențiază faringita exsudativă sau amigdalita ce pot de asemenea mima infecția streptococică. *Herpangina*, produsă de virusul coxsackie, se caracterizează prin febră, dureri de gât, mialgii și prezența unui enantem vezicular la nivelul palatului moale, între uvulă și amigdale. Există de obicei două până la șase leziuni, care debutează ca mici papule, care se transformă în vezicule și ulcerează ulterior. Febra și faringita fără exsudat sunt simptome obișnuite ale sindromului retroviral acut, care apare la câteva săptămâni după infecția cu HIV.

Cel mai important agent patogen bacterian al faringitei este *Streptococcus* grup A (*Streptococcus pyogenes*). Acest microorganism este responsabil pentru aproximativ 15% din totalul cazurilor de faringită și poate produce complicații importante, atât supurative (abces periamigdalian și retrofaringian), cât și nesupurative (scarlatină, sindromul de șoc toxic streptococic, febră reumatică și glomerulonefrită acută poststreptococică). Febra, durerea severă de gât, adenopatia cervicală și inflamația amigdalelor și a faringelui (care sunt acoperite de exsudat) sunt simptome clasice. Totuși, multe cazuri de faringită streptococică sunt moderate, cu eritem minim și fără exsudat și mimează faringita din răceala obișnuită. Deși unii pacienți pot avea de fapt faringită virală, fiind doar colonizați cu streptococi grup A, trebuie totuși tratați pentru presupusa faringită streptococică. Diagnosticul se pune cu ajutorul culturilor. În ultima vreme au devenit disponibile teste antigenice rapide. Aceste teste sunt specifice, dar nu sunt foarte sensibile: un test pozitiv poate fi considerat echivalent unei culturi pozitive, însă un test negativ necesită confirmare prin culturi. Este necesar un tratament de 10 zile cu penicilină pe cale orală (sau eritromicină la pacienții cu alergie la penicilină); tratamentul de durată mai scurtă nu duce la eradicarea microorganismului. O alternativă cu aceeași eficacitate este reprezentată de o doză unică intramusculară de benzatin penicilină. Pot fi utilizate și alte antibiotice active împotriva streptococilor (de exemplu, cefalexină, amoxicilină, cefuroximă sau cefprozil), deși studiile asupra profilaxiei reumatismului articular acut sunt disponibile numai pentru penicilină (vezi capitolul 236).

Alte cauze bacteriene ale faringitei includ *Streptococcus* grup C și G, *Neisseria gonorrhoeae* (vezi capitolul 150), *Arcanobacterium haemolyticum, Yersinia enterocolitica* și – foarte rar – *Corynebacterium diphtheriae* (vezi capitolul 144). De asemenea, *Mycoplasma pneumoniae* (vezi capitolul 180) și *C. pneumoniae* (capitolul 181) pot produce faringită.

Faringita streptococică netratată poate fi urmată de abces periamigdalian (amigdalită). Anaerobii din cavitatea bucală joacă și ei un rol în amigdalită. Pacienții prezintă dureri severe de gât și au o voce de tip „cartofi-fierbinți“. Examenul fizic evidențiază tumefacție periamigdaliană unilaterală pronunțată și eritem cu devierea uvulei. Se impune aspirația imediată realizată de un otorinolaringolog, în asociere cu tratamentul antibiotic cu penicilină plus metronidazol, clindamicină sau ampicilină/sulbactam.

LARINGITA, CRUPUL ȘI EPIGLOTITA

LARINGITA Laringita se caracterizează prin răgușeală. Majoritatea cazurilor de laringită acută sunt produse de virusuri (rinovirusuri, virusurile gripale, virusurile paragripale, virusul coxsackie, adenovirusuri sau virusul sincițial respirator). Laringita acută poate fi de asemenea asociată cu *Streptococcus* grup A și *M. catarrhalis*. Laringita trebuie diferențiată de

epiglotită (vezi mai jos). Scopul tratamentului este doar de ameliorare a simptomelor, exceptând cazurile în care culturile din gât sunt pozitive pentru *Streptococcus* grup A (caz în care trebuie utilizată penicilina) sau eventual pentru *M. catarrhalis* (situație în care trebuie utilizată eritromicina).

Laringita cronică de etiologie infecțioasă este rară și trebuie diferențiată de răgușeala de etiologie neoplazică. *Laringita tuberculoasă* poate fi confundată cu cancerul laringian la examinarea prin laringoscopie directă. Leziunile laringiene și supraglotice includ hiperemie și îngroșare a mucoasei, noduli și ulcerații. Într-un studiu recent efectuat, antecedentele de febră și transpirații nocturne au fost rare, iar examenele radiologice pulmonare au evidențiat cel mai frecvent îngroșare apicală și fibroză. Biopsia evidențiază granuloame cu bacili acido-rezistenți. Pentru confirmarea diagnosticului și evaluarea sensibilității germenului patogen trebuie efectuate culturi. Tuberculoza laringiană este extrem de contagioasă și trebuie abordată cu aceleași precauții și aceleași măsuri terapeutice ca și boala pulmonară activă (vezi capitolul 171). Infecțiile fungice care produc laringită includ histoplasmoza (capitolul 203), blastomicoza (capitolul 205) și candidoza (capitolul 207). *Histoplasma* și *Blastomyces* pot produce noduli laringieni, cu sau fără ulcerații. În plus față de afte, *Candida* poate produce laringită la pacienții imunodeprimați sau la pacienții cu candidoză mucocutanată cronică.

CRUPUL Crupul sau laringotraheobronșita acută este o infecție a tractului respirator superior și inferior, care produce un edem subglotic important. Afectează în principal copiii între 2 și 3 ani și survine de obicei la 1-2 zile după debutul infecției tractului respirator superior. Simptomatologia include febră, răgușeală, tuse lătrătoare și stridor inspirator. Cel mai frecvent agent etiologic este virusul paragripal, deși crupul poate fi produs și de alte virusuri respiratorii (de exemplu, virusul gripal sau virusul sincițial respirator) și de *M. pneumoniae*.

Crupul trebuie deosebit de epiglotită (vezi mai jos). Epiglotita are de obicei o evoluție mai rapidă și produce o stare mai toxică. Radiografiile gâtului pot fi de ajutor, dar nu exclud cu certitudine epiglotita. În crup, radiografiile în incidență antero-posterioară ale gâtului evidențiază edem subglotic (semnul „clepsidrei“); în epiglotită, radiografiile în incidență laterală ale gâtului evidențiază o epiglotă îngroșată.

Pacienții cu forme severe de crup trebuie spitalizați, monitorizați prin puls-oximetrie în vederea depistării hipoxemiei și supravegheați atent pentru cazul în care obstrucția căilor aeriene ar necesita intubație. Umidificarea este indicată în mod obișnuit, însă puține studii clinice controlate i-au evaluat beneficiile. Adrenalina nebulizată conferă pacienților cu stridor marcat o ameliorare temporară (2 ore), însă acești pacienți trebuie ținuți sub observație pentru depistarea edemului recurent. Terapia cu glucocorticoizi este controversată.

EPIGLOTITA Epiglotita acută (supraglotita) este o celulită amenințătoare de viață, rapid progresivă a epiglotei, care poate determina obstrucția completă a căilor aeriene. Debutează ca celulită a spațiului dintre baza limbii și epiglotă, împingând epiglota posterior. Ulterior epiglota devine și ea tumefiată, amenințând căile aeriene. Epiglotita este o afecțiune întâlnită foarte frecvent la copiii de 2-4 ani, dar poate afecta de asemenea copii de vârste mai mari și adulții. Odată cu apariția în anul 1985 a vaccinului împotriva *H. influenzae* tip b, incidența totală a epiglotitei la copii a scăzut.

Clasic, copilul mic cu epiglotită prezintă febră, iritabilitate, disfonie și disfagie, debutate în urmă cu câteva ore, stă aplecat către înainte și are secreții orale abundente. Unii adolescenți și adulți pot prezenta manifestări clinice mai puțin fulminante, simptomele (în special durerea de gât) debutând în urmă cu una sau două zile. Adulții pot prezenta dispnee (25%), secreții orale abundente (15%) și stridor (10%). Epiglotita reprezintă o urgență medicală, deoarece obstrucția căilor aeriene se poate produce brusc. Radiografiile în incidență laterală ale gâtului care evidențiază o epiglotă mărită de volum (semnul „degetului mare“), sunt utile în cazul în care sunt pozitive, dar pot fi și fals negative. Valoarea obținerii acestor radiografii a fost pusă de asemenea sub semnul întrebării, deoarece efectuarea radiografiilor poate întârzia în mod critic măsurile pentru asigurarea permeabilității căilor aeriene. Vizualizarea directă a faringelui cu ajutorul unui apăsător de limbă nu este indicată, deoarece poate produce imediat laringospasm și obstrucție a căilor aeriene. În schimb, copilul suspectat de epiglotită trebuie transportat (în poziție ortostatică) în sala de operație în scopul examinării epiglotei cu laringoscopul cu fibră optică, luând toate măsurile necesare pentru controlul imediat al căilor aeriene. Dacă epiglota apare de un roșu-cireașă, se va introduce o sondă endotraheală fără manșon. Diagnosticul la adulți se pune tot prin vizualizarea directă a epiglotei cu un laringoscop cu fibră optică flexibilă, de asemenea numai după ce s-au luat măsurile necesare pentru asigurarea permeabilității căilor aeriene.

Toți pacienții trebuie supravegheați cu atenție într-o unitate de terapie intensivă și trebuie tratați cu antibiotice active împotriva *H. influenzae*. Acest microorganism este responsabil pentru aproape toate cazurile pediatrice și este izolat din sânge în aproximativ 100% din cazuri. La adulți, culturile din sânge sunt pozitive în aproximativ 25% din cazuri, toate fiind datorate *H. influenzae*. Alți germeni patogeni izolați din faringele adulților cu epiglotită includ *Haemophilus parainfluenzae, S. pneumoniae, Streptococcus* grup A și (rareori) *S. aureus*; totuși, corelația dintre culturile faringiene și cele epiglotice nu este clară. La copii se pot administra pe cale intravenoasă cefuroximă, ceftriaxonă, ampicilină/sulbactam sau trimetoprim-sulfametoxazol. La adulți se pot administra cefuroximă, ampicilină/sulbactam sau nafcilină cu ceftriaxonă; celor foarte alergici la penicilină li se poate administra clindamicină cu trimetoprim-sulfametoxazol. În cazul în care pacientul cu epiglotită cu *H. influenzae* a avut contacte familiale ce includ un copil nevaccinat sub vârsta de 4 ani, toți membrii familiei, inclusiv pacientul trebuie tratați profilactic cu rifampicină în scopul eradicării stării de purtător de *H. influenzae*.

INFECȚIILE PROFUNDE ALE GÂTULUI

Infecțiile profunde ale gâtului pot amenința viața prin compromiterea căilor aeriene, afectarea adventicei carotidei sau prin diseminarea în mediastin.

INFECȚIILE SPAȚIULUI SUBMANDIBULAR Vezi *angina Ludwig* mai sus (la „Infecțiile cavității bucale“).

INFECȚIILE SPAȚIULUI LATERAL FARINGIAN Spațiul faringian lateral, numit și parafaringian sau spațiu faringomaxilar, se află în porțiunea supero-laterală a gâtului și se întinde de la osul hioid până la baza craniului. Este dispus profund față de peretele lateral al faringelui, lateral față de amigdală și adventicea carotidei și medial față de glanda parotidă. Infecția acestui spațiu poate fi consecutivă amigdalitei, faringitei cu afectare adenoidiană, parotiditei, mastoiditei sau infecțiilor periodontale.

La prezentare, majoritatea pacienților au stare toxică, febră, durere de gât, odinofagie și leucocitoză. Infecția limitată la porțiunea posterioară (retrostiloidiană) a spațiului faringian lateral determină tumefierea peretelui lateral al faringelui, care poate trece neobservată, deoarece se află în spatele arcului palatofaringian. Afectarea porțiunii anterioare a spațiului faringian lateral determină deplasarea medială a amigdalei, tumefierea glandei parotide și trismus. Se poate produce rigiditate a gâtului sau torticolis, de partea controlaterală. Diagnosticul se confirmă prin CT cu contrast.

Tratamentul include asigurarea permeabilității căilor aeriene, drenajul chirurgical în sala de operație și administrarea pe cale intravenoasă de antibiotice active împotriva streptococilor și a anaerobilor orali (de exemplu, ampicilină/sulbactam).

Majoritatea complicațiilor rezultă din afectarea fasciei carotidiene și a vaselor pe care le conține. Aceste complicații sunt frecvent fatale și includ tromboflebita venei jugulare, eroziunea arterei carotide și mediastinită. Tromboflebita venei jugulare se caracterizează prin febră înaltă, frisoane și sensibilitate dureroasă a gâtului la nivelul unghiului mandibulei. Eroziunea arterei carotide este de obicei anunțată prin mici hemoragii repetate în cavitatea bucală. Afectarea nervilor cranieni adiacenți poate produce sindrom Horner ipsilateral, răgușeală sau paralizie unilaterală de limbă. Diseminarea infecției de-a lungul fasciei carotidiene până în mediastinul posterior produce mediastinită cu o mortalitate de 50%. RMN este utilă în diferențierea afectării carotidiene de cea jugulară.

INFECȚIA SPAȚIULUI RETROFARINGIAN Spațiul retrofaringian se află între faringe și fascia prevertebrală și se întinde de la baza craniului până la mediastin. Infecția acestui spațiu poate rezulta prin diseminarea unei infecții a spațiului faringian lateral sau prin diseminarea limfatică a unei infecții cu localizare mai cranială (sinusuri posterioare, formațiuni adenoide, nazofaringe) către ganglionii limfatici retrofaringieni. Abcesul retrofaringian se întâlnește cu cea mai mare frecvență la sugari și la copii mici, probabil pentru că mai târziu ganglionii retrofaringieni involuează. Abcesul retrofaringian poate surveni și în urma unui traumatism al faringelui posterior (de exemplu, endoscopia la adulți, perforații datorate acadelelor la copii) sau prin diseminarea anterioară a infecției de la nivelul osteomielitei cervicale.

Simptomele includ febră, disfagie și odinofagie marcată și voce de tip „cartof-fierbinte". Examenul fizic poate evidenția secreție orală abundentă, rigiditate bucală și tumefacție a peretelui faringian posterior. Formele avansate prezintă dispnee și stridor. Diagnosticul poate fi confirmat prin radiografie sau CT a țesuturilor moi laterale ale gâtului. Tratamentul impune asigurarea permeabilității căilor aeriene și drenajul chirurgical de urgență. Se vor administra antibiotice pe cale intravenoasă; antibioticele alese trebuie să fie active împotriva streptococilor, anaerobilor orali, *S. aureus* și *H. influenzae* (de exemplu, numai ampicilină/sulbactam sau clindamicină cu ceftriaxonă). Potențialele complicații includ obstrucția căilor aeriene, ruperea intraorală a abcesului cu pneumonie de aspirație consecutivă și mediastinită.

BIBLIOGRAFIE

Baker AS, Montgomery WW: Oropharyngeal space infections. Curr Clin Top Infect Dis 8:227, 1987

Chow AW: Life-threatening infections of the head and neck. Clin Infect Dis 14:991, 1992

Cody DT II et al: Allergic fungal sinusitis: The Mayo Clinic experience. Laryngoscope 104:1074, 1994

Del Beccaro MA et al: Bacteriology of acute otitis media: A new perspective. J Pediatr 120:81, 1992

Donald PJ et al (eds): *The Sinuses*. New York, Raven Press, 1995

Evans FO et al: Sinusitis of the maxillary antrum. N Engl J Med 293:735, 1974

Gwaltney JM Jr et al: Computed tomographic study of the common cold. N Engl J Med 330:25, 1994

Harris JP, Darrow DH: Complications of chronic otitis media, in *Surgery of the Ear and Temporal Bone,* JB Nadol Jr, HF Schuknecht (eds). New York, Raven Press, 1993, p 171

Klein JO: Otitis externa, otitis media, mastoiditis, in *Principles and Practice of Infectious Diseases,* 4th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1995, p 579

Lim DJ, Bluestone CD (eds): Recent advances in otitis media: Report of the Fifth Research Conference. Ann Otol Rhinol Laryngol 103(Suppl 164), 1994

Paradise JL: Etiology and management of pharyngitis and pharyngotonsillitis in children: A current review. Ann Otol Rhinol Laryngol 155:51, 1992

Schwartz LE, Brown RB: Purulent otitis media in adults. Arch Intern Med 152:2301, 1992

Sinave CP et al: The Lemierre syndrome: Suppurative thrombophlebitis of the internal jugular vein secondary to oropharyngeal infection. Medicine 68:85, 1989

Washburn RG et al: Chronic fungal sinusitis in apparently normal hosts. Medicine 67:231, 1988

31

John S. Greenspan

MANIFESTĂRILE BUCALE ALE BOLILOR

O examinare completă a cavității bucale, incluzând țesuturile moi bucale și faringiene, cât și dinții, este o parte importantă a examenului fizic. Afecțiunile bucale uzuale se datorează infecției cu bacterii, fungi sau virusuri. Dezvoltarea complexă a structurilor orofaciale conduce la interpunerea în strânsă legătură a unei mari varietăți de țesuturi, dintre care cele mai multe sunt predispuse la anomalii de dezvoltare, tulburări de creștere și neoplazii.

AFECȚIUNI ALE DINȚILOR

CARIA DENTARĂ, AFECȚIUNILE PULPARE ȘI PERIAPICALE ȘI COMPLICAȚII Caria dentară este o boală distructivă a țesuturilor dure dentare, datorată infecției cu *Streptococcus mutans* și alte bacterii. Una dintre cele mai răspândite boli ale omului în trecut, caria a prezentat schimbări importante în ultimii ani. În Statele Unite, mai puțin de jumătate de persoanele de 17 ani sau mai tinere au leziuni carioase în prezent, deși în multe segmente de populație și în țările în curs de dezvoltare nu s-a produs această scădere. Mare parte a acestui efect de scădere se datorează fluorizării artificiale a apei potabile până la un nivel de 1/1.000.000, cu efecte adiționale datorate pastelor de dinți care conțin fluor și administrării topice de fluoruri. Pe de altă parte, retenția dinților și îmbătrânirea populației au dus la o creștere a numărului cariilor radiculare. Creșterea numărului de pacienți care supraviețuiesc cu consecințele tratamentului anticanceros și alte categorii speciale de populație (diabetici și cei cu xerostomie datorată sindromului Sjögren sau medicamentelor), pot prezenta carii severe dacă nu se recurge la o profilaxie topică adecvată cu fluoruri. Tratamentul cariei implică îndepărtarea țesuturilor dure ramolite și infectate, sigilarea dentinei expuse și restaurarea structurii dentare pierdute cu amalgam de argint, compozit, aur sau porțelan.

Dacă leziunea carioasă progresează, se poate produce infecția pulpei dentare care determină *pulpită acută*. Dintele poate deveni sensibil la fierbinte sau rece, după care apare durerea severă, continuă, cu caracter pulsatil. În acest stadiu, leziunea pulpară este ireversibilă și tratamentul canalului radicular devine necesar. Conținutul camerei pulpare și al canalelor radiculare este îndepărtat, după care urmează curățarea minuțioasă, antisepsia și obturarea cu un material inert. Ca alternativă, poate fi indicată extracția dintelui.

Dacă pulpita nu este tratată eficient, infecția se poate extinde dincolo de apexul dintelui, în ligamentul parodontal. Dacă infecția produce inflamație acută, apare durerea la masticație sau la percuție și se poate forma un *abces periapical*, în timp ce inflamația cronică poate produce un *granulom periapical* în structura osului alveolar. Acesta poate provoca durere ușoară și sensibilitate sau poate fi asimptomatic. Proliferarea resturilor celulelor epiteliale poate transforma granulomul într-un *chist periapical*. Atât granulomul, cât și chistul produc radiotransparență periapicală, în timp ce abcesul periapical nu produce radiotransparență periapicală decât dacă se formează ca o complicație a uneia din cele două leziuni. Puroiul din abcesul periapical poate difuza prin osul alveolar în țesuturile moi, producând celulită și bacteriemie sau poate drena în cavitatea bucală *(parulie* sau *abces gingival)*, sinusul maxilar sau prin tegumentul feței sau al regiunii submandibulare. O formă severă de celulită, *angina Ludwig* își are originea la nivelul unui molar mandibular infectat, afectează spațiul

submandibular şi se extinde la nivelul întregului planşeu bucal, cu ridicarea limbii, disfagie şi dispnee. Poate surveni edemul glotic, făcând necesară traheotomia de urgenţă.

EFECTUL FACTORILOR SISTEMICI ASUPRA DINŢILOR Factorii sistemici, surveniţi in utero sau în copilărie în timpul stadiilor de formare a coroanei, pot influenţa dezvoltarea şi structura dinţilor. Hipoplazia smalţului dinţilor primari şi/sau permanenţi, manifestată prin modificări care variază de la pete albe până la defecte majore în structura suprafeţelor coroanelor, poate fi produsă de tulburări ale metabolismului calciului şi fosforului, ca cele întâlnite în rahitismul rezistent la vitamina D, hipoparatiroidism, gastroenterită şi boala celiacă. Naşterea prematură sau episoadele de febră ridicată pot de asemenea produce hipoplazia smalţului. Tetraciclina administrată în a doua jumătate a sarcinii, în perioada de sugar şi în copilărie până la vârsta de 8 ani, produce atât o modificare permanentă a culorii dinţilor, cât şi hipoplazia smalţului. Ingestia zilnică de peste 1,5 mg fluoruri poate duce la modificarea culorii smalţului (*marmorare*). Factorii prenatali par să influenţeze dimensiunea coroanei. Dinţii de dimensiuni mai mari sunt asociaţi cu diabetul matern, hipotiroidismul matern şi talia mare la naştere. Dimensiunea dinţilor este redusă în sindromul Down. Pierderea prematură a dentiţiei deciduale este adesea primul simptom în hipofosfatazemia juvenilă. Bolile sistemice pot provoca dureri care simulează o afecţiune pulpară. Sinuzita maxilară se manifestă frecvent cu durere la nivelul dinţilor maxilari, inclusiv sensibilitate la modificările termice şi la percuţie. Patologia cardiacă cu angină pectorală poate produce durere iradiată în mandibulă, probabil prin nervul vag.

BOLILE PARODONŢIULUI

La adulţi, bolile parodontale distructive cronice devin responsabile pentru pierderea mai multor dinţi decât cariile, în special la vârstnici. Totuşi, prevalenţa şi incidenţa bolilor parodonţiului par să fie de asemenea în scădere. Cea mai frecventă formă de boală parodontală începe ca o inflamaţie a marginii gingiei (*gingivită*), care este nedureroasă, deşi gingiile pot sângera la periaj. Boala se extinde interesând ligamentul parodontal şi osul alveolar. Pe măsură ce acesta din urmă este lent resorbit, se produce o pierdere a ataşării ligamentului parodontal dintre dinte şi os. Ţesutul moale se separă de suprafaţa dintelui, determinând formarea unui „buzunar“ cu sângerare la examinare şi în timpul masticaţiei. Inflamaţia acută se poate supraadăuga acestui proces cronic, cu producerea de puroi şi formarea unui *abces parodontal*. În final, pierderea osoasă excesivă, mobilitatea dinţilor şi formarea de abcese recurente duc la exfolierea dinţilor sau pot impune extracţia dentară.

Gingivita şi parodontita sunt infecţii asociate cu acumularea *plăcii bacteriene*, care se poate mineraliza (*tartru*) şi care poate fi prevenită prin măsuri adecvate de *igienă orală*, care include periajul dinţilor, utilizarea aţei dentare, spălături bucale antibacteriene şi îndepărtarea resturilor alimentare fixate. Lucrările dentare fabricate necorespunzător sau deteriorate pot contribui prin margini excedentare sau inadecvate, în timp ce rolul traumatismului ocluziv este neclar. Tratamentul vizează microflora cauzală şi constă în îndepărtarea plăcii şi tartrului, debridarea suprafeţei interioare a „buzunarelor“ şi a cimentului superficial infectat şi eliminarea altor factori determinanţi.

Boala parodontală pare să fie un grup de afecţiuni, incluzând *parodontita adultului*, asociată cu *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* şi alte microorganisme gram-negative. *Parodontita juvenilă localizată* (PJL) determină formarea rapidă de „buzunare“ parodontale şi pierdere osoasă, fiind asociată cu *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga*, *Eikenella corrodens* şi alţi anaerobi. *Gingivita ulcerativ necrotizantă acută* (GUNA) implică inflamaţia acută a gingiilor, cu necroză, pierderi tisulare, dureri, sângerare şi halitoză şi este asociată cu *P. intermedia* şi spirochete. GUNA şi o formă agresivă şi rapidă de parodontită (*parodontita ulcerativă necrotizantă*) se întâlnesc în asociere cu infecţia cu virusul imunodeficienţei umane (HIV). Unele din aceste cazuri evoluează către o leziune distructivă, similară gangrenei, a ţesuturilor orale moi şi a osului (*stomatită necrozantă*), asemănătoare cu *noma* întâlnită la populaţiile cu malnutriţie severă. Tratamentul implică măsuri antibacteriene locale, debridare şi, în cazurile severe, antibiotice eficiente împotriva anaerobilor gram-negativi, administrate pe cale sistemică.

Factorii care ţin de gazdă pot fi implicaţi în patogeneza bolii parodontale şi la alte populaţii. Astfel, în PJL se identifică defecte familiale ale chemotaxiei neutrofilelor şi acestea pot predispune la distrucţii tisulare provocate de toxinele microorganismului *A. actinomycetemcomitans*, incluzând leucotoxina, colagenaza, endotoxina şi un factor care inhibă suplimentar chemotaxia neutrofillelor. Pacienţii cu deficit de IgA şi agamaglobulinemie au probabil mai puţine boli parodontale decât indivizii sănătoşi, în timp ce în *sindromul Down* şi *diabetul zaharat* poate să apară o boală parodontală gravă. În timpul sarcinii se poate produce gingivită gravă şi formarea de *granuloame piogene* localizate. Anumite medicamente, în special anticonvulsivantul *fenitoină* şi medicamentul antianginos blocant al canalelor de calciu, *nifedipină*, produc *hiperplazia fibroasă* a gingiei, care poate acoperi dinţii, poate interfera cu procesul de alimentare şi poate fi inestetică. Manifestări clinice similare pot fi datorate *fibromatozei gingivale familiale idiopatice*. În ambele situaţii se utilizează tratamentul chirurgical, deşi o schimbare în medicaţie poate fi adecvată pentru forma indusă medicamentos.

Infecţiile bacteriene periapicale şi parodontale pot provoca bacteriemie tranzitorie după extracţii dentare şi chiar după profilaxia dentară de rutină. Acestea pot determina endocardită bacteriană la pacienţii cu antecedente de reumatism articular acut, alte boli valvulare, grefe valvulare sau proteze cardiace sau articulare. Protecţia antibiotică este adecvată în asemenea cazuri.

AFECŢIUNI ALE MUCOASEI BUCALE

INFECŢII Majoritatea afecţiunilor mucoasei bucale implică microorganisme (vezi tabelul 31-1).

LEZIUNI PIGMENTARE Vezi tabelul 31-2.

BOLI DERMATOLOGICE Vezi tabelele 31-1, 31-2, 31-3 şi capitolele 54 până la 58.

AFECŢIUNI ALE LIMBII Vezi tabelul 31-4.

HALITOZA Vezi tabelul 31-5.

BOALA HIV ŞI SIDA (Vezi tabelul 31-6 şi capitolele 192 şi 308) Imunodepresia indusă de infecţia cu HIV predispune la numeroase infecţii bucale, neoplasme şi leziuni autoimune şi idiopatice. Unele dintre acestea, cum este *candidoza bucală* (**Planşa ID-42**) şi *leucoplazia păroasă* (**Planşa ID-41**) [o hiperplazie epitelială benignă asociată cu virusul Epstein-Barr (VEB)], sunt caracteristici frecvente ale bolii HIV şi adesea preced sau însoţesc SIDA. Unele, cum sunt sarcomul Kaposi bucal şi limfomul, pun diagnosticul de SIDA. Candidoza bucală este tratată cu uşurinţă cu antifungice topice sau sistemice. Acestea includ tablete orale de nistatină, comprimate orale de clotrimazol, tablete vaginale de nistatină utilizate pe cale orală, fluconazol şi ketoconazol. În timp ce majoritatea leziunilor bucale din boale HIV se întâlnesc şi la populaţia generală, atât leucoplazia păroasă, cât şi boala parodontală ulcerativ necrotizantă sunt asociate strâns cu infecţia HIV şi se întâlnesc numai foarte rar în alte situaţii. În salivă pot fi găsite doar cantităţi mici şi variabile de HIV, dar sângele, fluidul tisular şi exsudatul din fisurile gingivale prezent în cavitatea bucală ca rezultat al leziunilor sau al unor proceduri clinice, sunt surse sigure de alte virusuri, cum ar fi virusul herpes simplex (HSV) şi VEB şi acelaşi lucru poate fi valabil pentru HIV.

Tabelul 31-1

Leziuni veziculoase, buloase sau ulcerative ale mucoasei cavității bucale

Afecțiune	Localizare frecventă	Caracteristici clinice	Evoluție
AFECȚIUNI VIRALE			
Gingivostomatita herpetică primară acută (virusul herpes simplex tip 1, rareori tip 2)	Buze și mucoasa bucală	Vezicule labiale care se rup și formează cruste și vezicule intrabucale care se ulcerează rapid; extrem de dureroase; gingivită acută, febră, indispoziție, halenă fetidă și adenopatie cervicală; survine în principal la sugari, copii și adulții tineri.	Se vindecă spontan în 10-14 zile, în cazul în care nu se suprainfectează
Herpesul labial recurent	Joncțiunea mucocutanată a buzei, tegumentul perioral	Erupții de vezicule grupate care pot fuziona, apoi se pot rupe și pot forma cruste; dureroase la presiune sau la alimente condimentate	Durează aproximativ o săptămână, dar se poate prelungi dacă apare suprainfecție
Herpesul simplex intrabucal recurent	Palat și gingie	Mici vezicule care se rup și fuzionează; dureroase	Se vindecă spontan în aproxmativ o săptămână
Vărsatul de vânt (virusul varicelo-zosterian)	Gingie și mucoasa bucală	Leziunile cutanate pot fi însoțite de mici vezicule pe mucoasa bucală, care se rup și formează ulcerații superficiale; pot fuziona formând leziuni buloase mari care se ulcerează; mucoasa poate prezenta eritem generalizat	Leziunile se vindecă spontan în decurs de două săptămâni
Herpes zoster (reactivarea virusului varicelo-zosterian)	Obraz, limbă, gingie sau palat	Erupție veziculară unilaterală și ulcerație cu traiect liniar urmând distribuția senzitivă a nervului trigemen sau a uneia din ramurile sale	Vindecare treptată fără cicatrizare; nevralgia postherpetică este frecventă
Mononucleoza infecțioasă (virusul Epstein-Barr)	Mucoasa bucală	Astenie, dureri de gât, indispoziție, subfebrilitate și adenopatii cervicale; numeroase ulcerații mici apar de obicei cu câteva zile înaintea adenopatiei; sângerare gingivală și peteșii multiple la joncțiunea dintre palatul dur și cel moale	Leziunile bucale dispar în timpul convalescenței
Veruci (papilloma virus)	Oriunde pe tegument și mucoasa bucală	Leziuni papilare unice sau multiple cu suprafețe keratinizate groase, albe, ce prezintă numeroase protuberanțe punctiforme; leziuni conopidiforme acoperite de mucoasă normal colorată sau multiple protuberanțe roz sau palide (hiperplazie epitelială focală)	Leziunile cresc rapid și diseminează
Herpangina (virusul coxsackie A; de asemenea posibil și virusul coxsackie B și echovirusul)	Mucoasa bucală, faringe, limbă	Debut brusc cu febră, dureri de gât și vezicule orofaringiene, de obicei la copii sub 4 ani, în timpul lunilor de vară; congestie faringiană difuză și vezicule (1-2 mm) de culoare alb-cenușie înconjurate de areole roșii; veziculele se măresc și se ulcerează	Perioadă de incubație de 2-9 zile; febră timp de 1-4 zile; vindecare fără incidente
Boala mână, picior și gură (virusurile coxsackie tip A)	Mucoasa bucală, faringe, palme și plante	Febră, indispoziție, cefalee cu vezicule orofaringiene care se transformă în ulcerații superficiale dureroase	Perioadă de incubație 2-18 zile; leziunile se vindecă spontan în 2-4 săptămâni
Infecția primară cu HIV	Gingie, palat și faringe	Gingivită acută și ulcerații orofaringiene, asociate cu o boală febrilă asemănătoare mononucleozei care include și adenopatie	Urmată de seroconversia HIV, infecție asimptomatică cu HIV și de obicei, în final, de boala HIV
AFECȚIUNI BACTERIENE SAU FUNGICE			
Gingivita ulcero-necrotică acută („gura cu șanțuri“, infecția Vincent)	Gingie	Gingie dureroasă, sângerândă, caracterizată de necroze și ulcerația papilelor și marginilor gingivale, plus adenopatie și halenă fetidă	Distrucție tisulară continuă urmată de remisiune, posibile recurențe
Sifilis prenatal (congenital)	Palat, maxilare, limbă și dinți	Leziuni gomoase ale palatului, maxilarului și oaselor feței; incisivi Hutchinson, molari cu aspect de dudă, glosită, peteșii mucoase și ragade la comisurile gurii	Deformările dentare din dentiția permanentă sunt ireversibile
Sifilis primar (șancru)	Leziunea apare la poarta de intrare; se poate produce pe buze, limbă sau în aria amigdaliană	Papulă mică ce se transformă rapid într-o ulcerație mare, nedureroasă, cu margini indurate; limfadenopatie unilaterală; șancrul și ganglionii limfatici conțin spirochete; teste serologice pozitive după 3-4 săptămâni	Vindecarea șancrului în 1-2 luni urmată de apariția sifilisului secundar după 6-8 săptămâni
Sifilisul secundar	Mucoasa bucală este frecvent afectată, cu peteșii mucoase, în special pe palat, dar și la comisurile bucale	Leziuni maculopapulare ale mucoasei bucale, cu diametrul de 5-10 mm, cu ulcerație centrală acoperită de o membrană cenușie; erupțiile apar pe diferite suprafețe mucoase și tegumentare, fiind însoțite de febră, indispoziție și dureri de gât	Leziunile pot persista între câteva săptămâni până la un an
Sifilisul terțiar	Palat și limbă	Infiltrație gomoasă a palatului sau limbii, urmată de ulcerație și fibroză; atrofia papilară linguală produce limba depapilată caracteristică și glosită	Gomele pot distruge palatul, determinând perforarea completă
Gonoreea	Leziunile pot apărea în cavitatea bucală la locul de inoculare sau secundar, prin diseminare hematogenă de la nivelul unui focar primar situat la distanță	Cele mai precoce simptome sunt senzațiile de arsură sau prurit, uscăciune sau căldură la nivelul cavității bucale, urmate de durere acută la alimentație sau vorbire; amigdalele și orofaringele sunt cel mai frecvent implicate; țesuturile bucale pot fi inflamate difuz sau ulcerate; vâscozitate crescută a salivei și halenă fetidă; adenopatie submandibulară cu febră în cazurile grave	Leziunile se pot remite sub tratament antibiotic adecvat

continuare

Tabelul 31-1 *(continuare)*

Leziuni veziculoase, buloase sau ulcerative ale mucoasei cavității bucale

Afecțiune	Localizare frecventă	Caracteristici clinice	Evoluție
Tuberculoza	Limbă, regiunea amigdaliană, palatul moale	Un ulcer solitar, neregulat, acoperit de un exsudat persistent; ulcerația are margini ferme	Leziunile pot persista
Actinomicoza cervicofacială	Tumefacții în regiunea feței, gâtului și planșeului bucal	Infecția poate fi asociată cu o extracție, fractură de maxilar sau erupția unui molar; în forma acută seamănă cu un abces piogenic acut, care conține însă „granule de sulf" galbene (micelii gram pozitive și hifele lor)	Forma acută poate dura câteva săptămâni; forma cronică durează luni sau ani; prognostic excelent; actinomicetele răspund la antibiotice (tetraciclină sau penicilină) dar nu și la antimicotice
Histoplasmoza	Orice zonă din cavitatea bucală, în special limbă, gingie sau palat	Numeroși noduli mici care se pot ulcera; disfonia și disfagia se pot produce datorită leziunilor din laringe, asociate de obicei cu febră și indispoziție	Poate fi fatală
Candidoza	Orice zonă a mucoasei bucale	Forma pseudomembranoasă prezintă pete albe care pot fi ușor îndepărtate, lăsând o suprafață roșie, sângerândă, dureroasă; forma eritematoasă prezintă pete plate roșii; rareori, leucoplazia candidozică se prezintă ca o pată linguală albă care nu se șterge; în cheilita angulară produsă de *Candida* apar fisuri dureroase și eritem la nivelul comisurii bucale; *Candida* se observă pe preparatele KOH în toate formele	Răspunde la antimicotice
AFECȚIUNI DERMATOLOGICE			
Pemfigoidul mucoaselor	În special mucoasa cavității bucale, dar poate afecta și ochii, uretra, vaginul și rectul	Vezicule sau bule colabate, dureroase, alb-cenușii cu zonă periferică eritematoasă; leziunile gingivale se descuamează, lăsând o suprafață ulcerată	Evoluție prelungită cu remisiuni și exacerbări; afectarea diferitelor regiuni se produce lent; glucocorticoizii pot reduce temporar simptomele, dar nu controlează boala
Eritemul polimorf (sindromul Stevens-Johnson)	În special mucoasa bucală și tegumentul mâinilor și picioarelor	Bule intrabucale sparte, înconjurate de o zonă inflamatorie; buzele pot prezenta cruste hemoragice; leziunea cu aspect de „iris" sau „țintă" de pe tegumente este patognomonică; pacientul poate prezenta semne grave de toxicitate	Debut foarte rapid; afecțiunea poate dura 1-2 săptămâni; poate fi fatală; episoadele acute răspund la steroizi
Pemphigus vulgaris	Mucoasa bucală și tegumentul	Bule sparte și suprafețe bucale ulcerate; în special la adulții vârstnici	Cu recurențe repetate ale bulelor, toxicitatea poate duce la cașexie, infecție și exitus în decurs de 2 ani; deseori controlabil cu steroizi
Lichenul plan	Mucoasa bucală și tegumentul	Striuri albe în cavitatea bucală; noduli purpurii pe tegument la nivelul zonelor de fricțiune; uneori provoacă ulcerații mucoase și gingivită erozivă	Evoluție prelungită, poate răspunde la steroizi topici
ALTE AFECȚIUNI			
Ulcerele aftoase recurente	Oriunde la nivelul mucoasei bucale nekeratinizate (buze, limbă, mucoasa bucală, planșeul bucal, palatul moale, orofaringe)	Ulcerații dureroase izolate sau grupate cu margine înconjurătoare eritematoasă; leziunile pot avea diametrul de 1-2 mm, dispuse în ciorchine (herpetiforme), 1-5 mm (minore) sau 5-15 mm (majore)	Leziunile se vindecă în 1-2 săptămâni, dar pot recidiva lunar sau de câteva ori pe an; steroizii topici dau ameliorări simptomatice; în cazurile severe poate fi necesară terapia glucocorticoidă sistemică; o suspensie orală de tetraciclină poate reduce severitatea ulcerațiilor herpetiforme
Sindromul Behçet	Mucoasa bucală, ochii, organele genitale, intestinul și SNC	Ulcerele aftoase multiple la nivelul cavității bucale; modificări oculare inflamatorii, leziuni ulcerative la nivelul organelor genitale; boală inflamatorie intestinală și afecțiuni ale SNC	Ulcerațiile pot persista câteva săptămâni și se vindecă fără cicatrizare
Ulcerele traumatice	Oriunde la nivelul mucoasei cavității bucale; protezele dentare sunt frecvent responsabile pentru ulcerațiile de la nivel vestibular	Leziune ulcerată discretă, localizată, cu marginea roșie, produsă de mușcarea accidentală a mucoasei, penetrarea unui corp străin sau iritație cronică datorită unei proteze dentare	Leziunile se vindecă de obicei în 7-10 zile dacă agentul iritant este îndepărtat, cu condiția să nu apară suprainfecție

Tabelul 31-2

Leziuni pigmentate ale mucoasei bucale

Afecțiune	Localizare frecventă	Caracteristici clinice	Evoluție
Macula melanotică bucală	Orice zonă de la nivelul cavității bucale	Maculă discretă sau difuz localizată, de culoare maro spre negru	Persistă indefinit
Pigmentarea melaninică difuză	Orice zonă de la nivelul cavității bucale	Pigmentare difuză, palidă până la maro-închis; poate fi fiziologică („rasială") sau datorată fumatului	Persistă indefinit

Tabelul 31-2 *(continuare)*

Leziuni pigmentate ale mucoasei bucale

Afecțiune	Localizare frecventă	Caracteristici clinice	Evoluție
Nevii	Orice zonă de la nivelul cavității bucale	Pigmentare discretă, localizată, maro până la negru	Persistă indefinit
Melanomul malign	Orice zonă de la nivelul cavității bucale	Poate fi plat și difuz, nedureros, maro până la negru sau poate fi elevat și nodular	Se extinde și invadează precoce; metastazele duc la exitus
Boala Addison	Orice zonă de la nivelul cavității bucale, dar în special mucoasa bucală	Picături sau pete pigmentare negre-albăstrui până la maro-închis, ce apar precoce în evoluția bolii, însoțite de pigmentarea tegumentară difuză; alte semne de insuficiență suprarenală	Boala este controlată de tratamentul cu steroizi
Sindromul Peutz-Jeghers	Orice zonă de la nivelul cavității bucale	Pete maro-închis pe buze, mucoasa bucală, cu o distribuție caracteristică a pigmentului în jurul buzelor, nasului, ochilor și pe mâini; polipoză intestinală concomitentă	Leziunile pigmentare persistă indefinit; polipoza se poate maligniza
Ingestie medicamentoasă (tranchilizante, contraceptive orale, antimalarice)	Orice zonă de la nivelul cavității bucale	Zone maronii, negre sau cenușii de pigmentare	Dispar după întreruperea administrării medicamentului
Tatuajul de amalgam	Gingia și plicile mucobucale	Zone mici negre-albăstrui de pigmentare asociate cu particule de amalgam încastrate în țesuturile moi; acestea pot apărea ca particule radiopace pe radiografii în unele cazuri	Persistă indefinit
Pigmentarea datorată metalelor grele (bismut, mercur, plumb)	Marginea gingivală	Linie subțire pigmentată negru-albăstrui, de-a lungul marginii gingivale, datorată tratamentuui anterior cu bismut sau mercur pentru sifilis sau absorbției accidentale de plumb	Persistă îndelungat
Limba păroasă neagră	Dosul limbii	Elongarea papilelor linguale filiforme care capătă o colorație maro până la negru	Persistă îndelungat, dar poate să dispară spontan
„Boala“ lui Fordyce	Mucoasa bucală și labială	Agregare de numeroase pete mici, gălbui, chiar sub suprafața mucoasei; asimptomatică; datorată hiperplaziei glandelor sebacee	Persistă indefinit fără modificări aparente

Tabelul 31-3

Leziuni albe ale mucoasei bucale

Afecțiune	Localizare frecventă	Caracteristici clinice	Evoluție
Lichenul plan	Mucoasa bucală, limbă, gingie și buze; tegument	Striuri, plăci albe, suprafețe roșii, ulcerații în cavitatea bucală; papule purpurii pe tegument; poate fi asimptomatic, sensibil sau dureros; reacțiile medicamentoase lichenoide pot arăta similar	Prelungită; răspunde la steroizi topici
Nevul spongios alb	Mucoasa bucală, vagin, mucoasa anală	Îngroșare albă, nedureroasă a epiteliului; debut în adolescență sau precoce în viața adultă; familial	Benign și permanent
Leucoplazia fumătorului și leziunile tabagice nedeterminate de fum	Orice zonă a mucoasei bucale, uneori corelată cu zona expusă	Pată albă ce poate deveni fermă, rugoasă, roșie, fisurată și ulcerată; poate deveni sensibilă și dureroasă, dar de obicei e nedureroasă	Uneori premalignă; poate sau nu să dispară după încetarea fumatului
Stomatita nicotinică	Palatul la fumătorii de pipă	Elevații nodulare albe cu arii centrale roșii, la nivelul palatului dur	Benignă; de obicei dispare la încetarea fumatului de pipă
Keratoza de fricțiune	Orice zonă de la nivelul cavității bucale	Leziune albă elevată, datorată hiperkeratozei și îngroșarea epiteliului bucal secundar iritației cronice	Îndepărtarea agentului iritant duce la vindecare în 2-3 săptămâni
Candidiaza („candidoza“, „moniliaza“)	Orice zonă de la nivelul cavității bucale	*Tipul pseudomembranos* („aftă“): pete albe cremoase, brânzoase care lasă o suprafață rugoasă, sângerândă când sunt îndepărtate; se întâlnește la sugari bolnavi, pacienți vârstnici debilitați tratați cu doze mari de glucocorticoizi sau de antibiotice cu spectru larg, sau la pacienții cu SIDA	Răspunde favorabil la tratamentul antimicotic și corectarea cauzelor predispozante, când este posibil
		Tipul eritematos: suprafețe plate, roșii, uneori sensibile; aceleași grupuri de pacienți	Aceeași evoluție ca pentru tipul pseudomembranos
		Leucoplazia candidozică: îngroșare albă a epiteliului, ce nu poate fi îndepărtată, produsă de *Candida*	Răspunde la tratamentul antimicotic prelungit
		Cheilita angulară: fisuri dureroase la nivelul comisurii bucale	Răspunde la preparatele antimicotice topice
Leucoplazia păroasă	De obicei pe marginile laterale ale limbii, rareori în altă zonă a mucoasei bucale	Suprafețe albe ce variază de la mici și plate, la extensive și „păroase“; întâlnite la purtătorii HIV în toate grupele de risc pentru SIDA; produce rareori disconfort	Datorată VEB; mulți pacienți dezvoltă SIDA; răspunde la doze mari de aciclovir, dar recidivează
Arsurile chimice	În orice zonă a cavității bucale	Detritus alb datorat necrozei epiteliului și țesutului conjunctiv subiacent datorită contactului cu agenți (de ex., aspirina) aplicați local sau utilizării de perborat sodic nediluat sau apă oxigenată ca apă de gură; îndepărtarea detritusului lasă o suprafață rugoasă, dureroasă	Leziunile se vindecă în câteva săptămâni în cazul în care nu se suprainfectează

Tabelul 31-4

Modificări la nivelul limbii

Tipul modificării	Caracteristici clinice
MODIFICĂRI ALE DIMENSIUNII SAU MORFOLOGIEI	
Macroglosia	Limba mărită, care poate fi parte a unui sindrom întâlnit în tulburările de dezvoltare, cum este sindromul Down; se poate datora unei tumori (hemangiom sau limfangiom), unei boli de metabolism (ca amiloidoza primară) sau unei tulburări endocrine (ca acromegalia sau cretinismul)
Limba fisurată („scrotală“)	Suprafața dorsală și părțile laterale ale limbii sunt acoperite de fisuri superficiale sau adânci, nedureroase, care pot colecta detritusuri și se pot irita.
Glosita romboidă mediană	Anomalie congenitală a limbii cu o regiune ovoidă, denudată în porțiunea mediană posterioară a limbii; poate fi asociată cu candidoză și poate răspunde la antimicotice
MODIFICĂRI ALE CULORII	
Limba „geografică“ (glosita migratorie benignă)	Afecțiune inflamatorie asimptomatică a limbii, cu pierderea și refacerea rapidă de papile filiforme, ducând la apariția de pete denudate, roșii, care se „deplasează“ pe suprafața limbii
Limba păroasă	Elongarea papilelor filiforme de la nivelul suprafeței dorsale mediale, datorată incapacității de descuamare normală a stratului de keratină al papilelor; colorația neagră-maronie se poate datora pătării de la alcool, tutun sau microorganisme cromagene
Limba „zmeurie“	Aspect al limbii în timpul scarlatinei, datorat hipertrofiei papilelor fungiforme plus modificărilor papilelor filiforme
Limba „chealǎ“	Atrofia poate fi asociată cu xerostomia, anemia pernicioasă, anemia feriprivă, pelagra sau sifilisul; poate fi însoțită de senzația de arsură dureroasă; poate fi expresia candidozei eritematoase și răspunde la antimicotice

Tabelul 31-5

Cauze de halitoză

1. Infecția tractului respirator superior
   a. Bronșiectazii
   b. Abces pulmonar
2. Infecția bucală
   a. Gingivostomatita herpetică primară acută
   b. Gingivita ulcero-necrotică acută
   c. Afecțiuni parodontale
   d. Carii
3. Fumat
4. Insuficiența hepatică (halenă de pește)
5. Azotemie (halenă amoniacală sau urinară)
6. Cetoacidoza diabetică (halenă dulce, de fructe)

Tabelul 31-6

Leziuni orale în boala HIV și SIDA

I. Fungice
   A. Candidoza
      1. Pseudomembranoasă
      2. Eritematoasă
      3. Cheilita angulară
   B. Histoplasmoza
   C. Criptococoza
II. Bacteriene
   A. Gingivita ulcero-necrotică acută
   B. Parodontita ulcero-necrotică
   C. Stomatita necrotizantă
   D. Complexul *M. avium* și tuberculoza
   E. Stomatita datorată microorganismelor enterice
III. Virale
   A. Herpes simplex
   B. Herpes zoster
   C. Leucoplazia păroasă
   D. Veruci
IV. Neoplazice
   A. Sarcomul Kaposi
   B. Limfoame
V. Altele
   A. Ulcere aftoase recurente
   B. Purpura trombocitopenică imună
   C. Xerostomia
   D. Mărirea glandelor salivare

BOLI HEMATOLOGICE ȘI DE NUTRIȚIE Sângerarea gingivală, ulcerele necrotice și îngroșarea gingiei datorită infiltratelor maligne se întâlnesc în toate formele de leucemie, în special în *leucemia monocitară*. În *agranulocitoză* se observă ulcere severe ale mucoasei bucale, în timp ce în *trombocitopenie* se întâlnesc peteșii bucale, echimoze și sângerare gingivală. În *sindromul Plummer-Vinson* (vezi capitolul 106), atrofia mucoasei bucale, în special a papilelor linguale, produce hiperemie și durere, precum și disfagie. Acesta se asociază cu o susceptibilitate crescută pentru cancerul bucal. O limbă netedă poate fi întâlnită și în *anemia pernicioasă* (capitolul 108). Mucozita bucală severă cu ulcerații, candidoza, infecțiile bacteriene și xerostomia complică radioterapia locală pentru neoplasme ale capului și gâtului, precum și chimioterapia pentru neoplasmele locale sau alte neoplasme. Deși întâlnite rareori în prezent în Statele Unite, manifestările bucale ale deficitului de vitamine includ mucozita bucală și ulcerațiile, glosita și senzațiile de arsură la nivelul limbii (*deficitele de vitamine din grupul B*) și peteșii, tumefacție gingivală, sângerări și ulcerații, precum și pierderea dinților (*scorbut* sau deficit de vitamină C).

AFECȚIUNI ALE GLANDELOR SALIVARE

Glandele salivare majore și minore pot fi afectate în oreion, sarcoidoză, tuberculoză, limfoame, sindromul Sjögren (capitolul 316). Acesta din urmă poate produce uscarea ochilor și a gurii (xerostomie) și poate fi asociat cu manifestări de boală a țesutului conjunctiv, incluzând poliartrita reumatoidă sau lupusul eritematos sistemic. Xerostomia se poate datora și unor medicamente ca diureticele, antihistaminicele sau antidepresivele triciclice, precum și radioterapiei pentru neoplasmele capului și gâtului. Xerostomia poate produce *carii cervicale sau incizale* și candidoză bucală. Tratamentul include spălături bucale și aplicații topice cu fluoruri, substituenți de salivă, stimulare salivară cu bomboane fără zahăr și evitarea băuturilor sau alimentelor care conțin zahăr. Candidoza se tratează cu nistatin sau alți antifungici. Calculii salivari (*sialolitiaza*), de obicei în ductul unei glande salivare mari, produc *sialoadenită* cu dureri și tumefacție, deseori la alimentare. *Parotidita* recurentă fără cauză aparentă se întâlnește la copii.

Cel mai frecvent neoplasm al glandelor salivare este *adenomul pleiomorf*, care este benign, dar recidivează dacă nu este enucleat complet; tumorile maligne includ *carcinomul mucoepidermoid*, *carcinomul adenoid chistic* și *adenocarcinomul*. Adenomul pleiomorf produce o masă dură cu creștere lentă în parotidă, palat sau obraz, în timp ce tumorile maligne cresc mai rapid și pot produce ulcerații și invazia nervilor, determinând parestezii sau paralizie facială.

TULBURĂRILE NEUROLOGICE ȘI DUREREA OROFACIALĂ

Cavitatea bucală și fața pot fi sediul durerii într-o serie de afecțiuni vasculare, neurologice, ale țesutului muscular/conjunctiv sau ale articulațiilor. Diagnosticul multidisciplinar și programele de tratament ce implică neurologi, stomatologi ortodonți, chirurgi bucomaxilofaciali, otorinolaringologi și alți specialiști, împreună cu noile tehnici imagistice de diagnostic sau de excludere a leziunilor organice au început să clarifice

acest domeniu complex. *Arterita temporală* produce dureri la nivelul feței, maxilarelor și limbii și poate mima afecțiuni ale articulației temporomandibulare. Glucocorticoizii pot prodce ameliorări. *Durerea miofascială* este o durere surdă, constantă, cu sensibilitate locală la nivelul musculaturii maxilarelor și dificultăți la deschiderea gurii. Aceasta poate fi legată de ticul de scrâșnire și strângere din dinți (*bruxism*). *Artralgia* temporomandibulară produce durere locală, care poate iradia la nivelul feței și capului. Atât durerea miofascială cât și artralgia pot fi ameliorate de căldură, repaus și agenți antiinflamatori. Deplasarea meniscului sau a condilului poate produce durere, strângere din dinți sau blocarea mandibulei în poziția deschisă. Articulația poate fi afectată în *osteoartrită* cu simptome minore, în timp ce *poliartrita reumatoidă* produce durere și tumefacție articulară, limitarea mișcărilor și, în forma *juvenilă*, malocluzie severă la copii. Se poate produce *anchiloză*, necesitând *condilectomie* (vezi capitolul 313).

Nevralgia trigeminală (tic douloureux) determină durere unilaterală lancinantă, severă, bruscă, inițiată de atingerea unei „zone trigger“ (declanșatoare) sau apărând spontan. Confuzia cu durerea pulpară sau periapicală este frecventă, ducând la tratament endodontic sau chirurgical inadecvat. Multe cazuri răspund la carbamazepină și fenitoină, dar pentru unele cazuri este indicată intervenția chirurgicală de decompresie a nervului trigemen. Simptome similare în teritoriul de distribuție a nervului cranian IX (limbă, faringe, palat moale) se datorează *nevralgiei glosofaringiene*, care poate fi declanșată de deglutiție și poate produce durere iradiată la nivelul articulației temporomandibulare. *Nevralgia postherpetică* poate urma herpesului zoster trigeminal (vezi capitolul 372) și produce senzații de arsură, suferință și durere de lungă durată. *Paralizia facială* este de obicei unilaterală și se poate datora traumatismelor, intervențiilor chirurgicale, tumorilor sau infecțiilor nervului cranian VII. *Paralizia Bell* este o formă cu debut acut și cauză necunoscută, datorată probabil unei infeții virale cum este herpesul zoster. Colțul gurii este deviat și poate exista dificultate în vorbire, alimentare și în închiderea ochiului. Simptomele dispar de obicei spontan, dar pot persista imobilitatea facială reziduală și ptoza labială. *Senzații gustative* anormale sau diminuate se pot datora xerostomiei, afecțiunilor nervilor facial și glosofaringian sau conexiunilor lor centrale, îmbătrânirii sau purtării de proteze dentare. Bolile care afectează nervul glosofaringian pot determina atrofia mușchilor limbii cu protruzie, dacă leziunea este bilaterală sau cu deviație către partea afectată, dacă leziune este unilaterală.

BIBLIOGRAFIE

Barker FG et al: The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. N Engl J Med 334:1077, 1996
Genco R et al: *Contemporary Periodontics*. St. Louis, Mosby, 1990
Greenspan D et al: *AIDS and the Mouth*. Chicago, Year Book, 1990
Lynch MA et al: *Burket's Oral Medicine, Diagnosis and Treatment*, 8th ed. Philadelphia, Lippincott, 1994
Newbrun E: *Cariology*, 3d ed. Chicago, Quintessence, 1989

SECȚIUNEA 5

TULBURĂRI ALE FUNCȚIILOR CIRCULATORIE ȘI RESPIRATORIE

32 *Roland H. Ingram, Jr., Eugene Braunwald*

DISPNEEA ȘI EDEMUL PULMONAR

DISPNEEA

Respirația se află sub controlul unor mecanisme centrale superioare și periferice, care pot regla ventilația în conformitate cu necesitățile metabolice crescute în timpul activității fizice. Se poate, de asemenea, crește ventilația peste necesitățile metabolice în condiții cum ar fi anxietatea și frica. În condiții de relaxare normală, o persoană nu este conștientă de actul respirator, dar poate deveni conștientă de acest act în condiții de efort ușor sau moderat, fără a încerca o stare de disconfort. Cu toate acestea, în condiții de efort sau după efort, un individ poate deveni în mod neplăcut conștient de actul respirator, dar este asigurat de faptul că este un act tranzitoriu, adecvat efortului pe care îl face. De aceea, ca simptom principal al bolilor care afectează sistemul cardiorespirator, *dispneea* este definită ca o *stare de conștientizare inconfortabilă și anormală a respirației*.

Cu toate că dispneea nu este dureroasă în sensul obișnuit al cuvântului, implică, la fel ca durerea, atât percepția senzației, cât și reacția la această percepție. Pacienții descriu în diferite moduri aceste senzații de disconfort legate de respirație și folosesc un număr mare de expresii verbale pentru a le descrie, cum ar fi „nu am aer“, „aerul nu coboară suficient“, „un sentiment de apăsare, strângere sau oboseală în piept“ și „senzație de sufocare“. De aceea, poate fi necesară o reluare meticuloasă a istoricului bolii pacientului pentru a vedea exact dacă cele mai confuze descrieri ale pacientului reprezintă de fapt dispnee. Odată stabilit faptul că pacientul are dispnee, este extrem de important să definim în ce condiții apare aceasta și care sunt simptomele asociate. Sunt situații în care respirația pare laborioasă, dar dispneea nu este prezentă. De exemplu, hiperventilația asociată cu acidemia metabolică este rareori însoțită de dispnee. Pe de altă parte, pacienții care au aparent o respirație normală se pot plânge de o „scurtare“ a respirației.

CUANTIFICAREA DISPNEEI Gradarea dispneei poate fi bazată în mod util pe cantitatea de efort fizic necesară pentru a produce această senzație. Totuși, pentru a afirma gradul de severitate al dispneei, este importantă înțelegerea globală și deplină a stării fizice a pacientului, a istoricului de muncă și obiceiurilor de recreere. De exemplu, dezvoltarea dispneei la un alergător antrenat după alergarea a 3 km poate însemna o tulburare mult mai serioasă decât un grad similar de pierdere a respirației la o persoană sedentară după alergarea unei fracțiuni din această distanță. Variația individuală în percepere trebuie luată de asemenea în considerare. Unii pacienți cu boală severă pot acuza doar o ușoară dispnee; alții cu o formă ușoară de boală pot suferi deficiențe mai severe ale respirației. Sunt pacienți care prezintă boli de plămâni sau inimă și care au capacități atât de reduse datorită altor boli (de exemplu, insuficiență vasculară periferică sau o formă severă de osteoartrită a șoldului sau genunchilor), încât dispneea de efort este exclusă, în ciuda deteriorării serioase a funcției pulmonare sau cardiace.

Unele tipuri de dispnee nu sunt direct în relație cu efortul fizic. Episoade dispneice spontane și bruște în repaus pot fi asociate cu embolismul pulmonar, pneumotoraxul, hipercapnia secundară opririi voluntare a respirației sau anxietatea. Episoadele nocturne de dispnee paroxistică severă sunt caracteristice

insuficienței ventriculare stângi. Dispneea în clinostatism, *ortopneea* (vezi mai jos), considerată a fi principala caracteristică a insuficienței cardiace congestive, poate de asemenea să apară la unii pacienți cu astm și obstrucție cronică a căilor respiratorii și este un semn caracteristic în rarele cazuri de paralizie diafragmatică bilaterală. *Trepopneea* este folosită pentru a descrie circumstanțele neobișnuite în care dispneea apare doar în poziție de decubit lateral drept sau stâng, cel mai adesea la pacienții cu boli de inimă, în timp ce *platipneea* este dispneea ce apare doar în poziție ortostatică. Modificările de poziție în relațiile ventilație-perfuzie (vezi capitolul 250) au fost invocate pentru a explica aceste tipuri de dispnee. Platipneea poate fi observată și în cazul musculaturii abdominale deficiente, o deficiență care are ca rezultat pierderea suportului diafragmatic datorată deplasării anterioare a viscerelor abdominale în poziție ortostatică. În poziție culcată, viscerele își reiau rolul de suport al diafragmei, aceasta revenind la lungimea operațională optimă. Această formă a platipneei este ameliorată de folosirea unei centuri abdominale.

MECANISMUL DISPNEEI (Vezi figura 32-1) Medicii corelează de obicei simptomele dispneei cu un proces cum ar fi obstrucția căilor respiratorii sau insuficiența cardiacă congestivă și în general continuă cu diagnosticarea ulterioară și/sau încercările terapeutice, mulțumindu-se că au înțeles mecanismul dispneei. De fapt, elucidarea mecanismului(elor) *real(e)* al(e) dispneei a eludat investigațiile clinice.

Dispneea apare ori de câte ori actul respirator este excesiv. Este necesară generarea unei forțe mai mari în mușchii respiratori pentru a produce o schimbare a unui volum dat dacă peretele toracic sau plămânii sunt mai puțin complianți sau dacă rezistența la pătrunderea aerului este crescută. De asemenea, o activitate sporită a respirației are loc atunci când ventilația este excesivă pentru nivelul de activitate. Cu toate că un individ este potențial dispneic atunci când efortul respirator este crescut, teoria efortului nu dă informații despre o diferență perceptibilă între respirația profundă cu o sarcină mecanică normală și o respirație normală cu o sarcină mecanică sporită. Efortul poate fi același în ambele cazuri, dar cel normal cu sarcină crescută va fi asociat cu disconfort. De fapt, încărcarea respiratorie, cum ar fi adăugarea unui obstacol la gură, duce la o creștere a activității centrului respirator, care este disproporționată față de creșterea efortului respirator. S-a postulat faptul că ori de câte ori forța generată în realitate de mușchi în timpul respirației se apropie cu o anumită fracțiune de capacitatea lor maximă de generare a forței, care variază de la un individ la altul, dispneea rezultă ca urmare a transformării stimulilor mecanici în stimuli nervoși. O asemenea teorie încă nu ar explica de ce pacienții care sunt complet paralizați, fie prin secționarea transversală a măduvei, fie prin blocaj neuromuscular, fac dispnee, deși sunt trecuți pe respirație asistată. Este probabil, în aceste circumstanțe, ca semnale de la plămân și/sau căile respiratorii să ajungă prin nervul vag până la sistemul nervos central și să producă această senzație.

Cu mare probabilitate, mai multe mecanisme diferite participă în diferite grade la variatele situații clinice în care dispneea este prezentă. În anumite condiții, dispneea este produsă prin stimularea receptorilor din tractul respirator superior; la alți pacienți, ea își poate avea originea în receptorii din plămâni, căile respiratorii, mușchii respiratori sau unele combinații ale acestor structuri. În orice caz, dispneea este caracterizată printr-o activare anormală sau excesivă a centrilor respiratori din trunchiul cerebral. Această activare provine de la stimulii transmiși de la sau printr-o varietate de structuri și căi, incluzând (1) receptorii intratoracici prin nervii vagi; (2) nervii somatici aferenți îndeosebi de la mușchii respiratori și peretele toracic, dar și de la alți mușchi scheletici și articulații; (3) chemoreceptori din creier, pereții aortici și carotidieni și din alte părți ale circulației; (4) centrii (corticali) superiori și probabil (5) fibrele aferente ale nervilor frenici. În general, în ciuda variațiilor individuale descrise mai sus, există o corelare rezonabilă între severitatea dispneei și amploarea tulburărilor funcției cardiace sau pulmonare care o determină.

Mecanismele responsabile de apariția dispneei pot varia în funcție de afecțiune (tabelul 32-1).

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL **Boala obstructivă a căilor respiratorii** (vezi și capitolele 252 și 258) Obstrucția la pătrunderea aerului poate fi prezentă oriunde, de la căile respiratorii extratoracice până la cele aflate la periferia plămânului. O obstrucție extratoracică mare a căilor aeriene poate surveni brusc o dată cu inhalarea hranei sau a unui corp străin sau prin angioedem al glotei. Mărturii ale persoanelor prezente și date circumstanțiale îl pot face pe medic să suspecteze aspirația, iar un istoric de alergie împreună cu manifestări cutanate urticariene ar trebui să crescă posibilitatea unui edem glotic. Forma acută a obstrucției căilor respiratorii superioare este o urgență medicală. Forme cronice pot apărea în caz de tumori sau în stenoza fibroasă după traheostomie sau după intubație endotraheală de lungă durată. Fie că este vorba de un caz cronic, fie de unul acut, simptomul principal este dispneea,

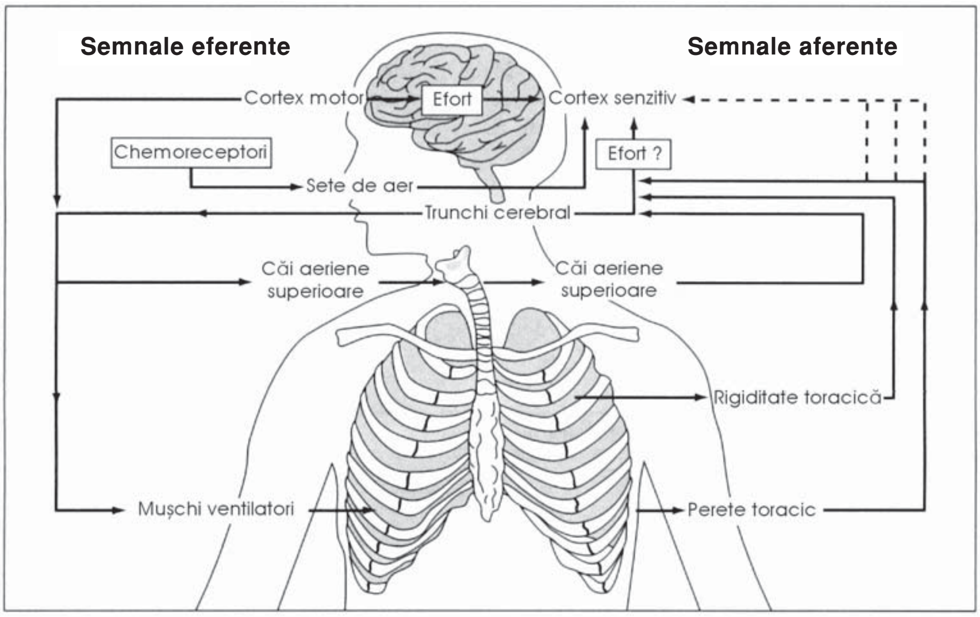


FIGURA 32-1 Semnalele eferente și aferente care contribuie la senzația de dispnee. Există dovezi că senzația efortului respirator rezultă printr-un semnal transmis din cortexul motor spre cortexul senzitiv simultan cu comanda motorie eferentă spre mușchii ventilatori. Eferența motorie din trunchiul cerebral poate de asemenea contribui la senzația efortului, așa cum este indicat prin săgeata de la trunchiul cerebral la cortexul senzitiv. Senzația de sete de aer apare, în parte, prin activitatea respiratorie crescută în trunchiul cerebral, iar senzația de presiune toracică rezultă probabil prin stimularea receptorilor de iritație vagali. În timp ce informația aferentă de la nivelul tractului respirator plămânilor și peretelui toracic trece probabil prin trunchiul cerebral înainte de a ajunge în cortexul senzitiv, liniile întrerupte indică nesiguranța privind faptul că unele aferențe scurtcircuitează direct în cortexul senzitiv. *(După Manning and Schwartzstein, cu permisiunea autorilor.)*

iar semnele caracteristice sunt stridorul și retracția fosei supraclaviculare în *inspir*.

Obstrucția căilor aeriene intratoracice poate avea loc acut și intermitent sau poate fi prezentă cronic cu agravare în timpul infecțiilor respiratorii. Obstrucția intermitentă acută cu wheezing este tipică *astmului* (capitolul 252). Tusea cronică cu expectorație este tipică *bronșitei cronice* (capitolul 258) și *bronșiectaziei* (capitolul 256). Cel mai adesea apare un expir prelungit și raluri aspre, generalizate în bronșita cronică și care pot fi localizate în caz de bronșiectazie. Infecția intercurentă produce o înrăutățire a tusei, o expectorație abundentă cu spută purulentă și dispnee mai severă. În timpul unor asemenea episoade, pacientul poate acuza dispnee paroxistică nocturnă cu wheezing, ameliorată de tuse și expectorație. În ciuda faptului că limitarea severă a debitului expirator și hiperinflația plămânului sunt caracteristice acestor boli, pacientul are senzația că nu poate trage aer în plămân suficient de adânc, mai degrabă decât că prezintă dificultăți în expirație.

Pacientul cu *emfizem* predominant se caracterizează printr-o dispnee la efort timp de mulți ani, care progresează până la dispnee în repaus (capitolul 258). Cu toate că este o boală parenchimatoasă prin definiție, emfizemul este invariabil însoțit de obstrucția căilor respiratorii.

Boli pulmonare parenchimatoase difuze (Vezi și capitolul 259) Această categorie include un mare număr de boli, variind de la pneumonie acută la tulburări cronice, cum ar fi sarcoidoza și diferite forme de pneumoconioză (capitolul 254). Istoricul, constatările examenului fizic și anomaliile radiografice oferă adeseori indicații utile pentru diagnostic. Pacienții sunt adesea tahipneici, cu P_{CO_2} și P_{O_2} arterial sub valori normale. Efortul adeseori reduce și mai mult P_{O_2} arterial. Volumele pulmonare sunt scăzute, iar plămânii sunt rigizi, adică au complianță mai mică decât normal.

Boli pulmonare ocluzive vasculare (Vezi și capitolul 261) Episoade repetate ale dispneei în repaus apar adesea în embolia pulmonară recurentă. Evidențierea unei surse a emboliei, cum ar fi flebita extremităților inferioare sau a pelvisului, este de ajutor în ghidarea medicului spre diagnostic. Gazele sângelui arterial sunt cel mai adesea anormale, dar volumele pulmonare sunt în mod frecvent normale sau anomaliile sunt minime.

Boli ale peretelui toracic sau ale mușchilor respiratori (Vezi și capitolul 263) Examenul fizic stabilește prezența unei boli a peretelui toracic, cum ar fi cifoscolioza, torace excavat sau spondilita anchilozantă. Deși toate acestea pot fi asociate cu dispneea, doar cifoscolioza severă interferează constant cu ventilația, suficient pentru a produce cordul pulmonar cronic și insuficiență respiratorie.

Atât slăbiciunea, cât și paralizia mușchilor respiratori pot duce la insuficiență respiratorie și dispnee (capitolul 263), dar cel mai adesea semnele și simptomele tulburărilor neurologice sau musculare sunt mai importante ca manifestare în alte sisteme.

Bolile cardiace La pacienții cardiaci, dispneea de efort apare cel mai adesea ca o consecință a presiunii capilare pulmonare crescute, care la rândul ei poate fi datorată disfuncției ventriculare stângi (capitolele 232 și 233), unei complianțe ventriculare stângi reduse și stenozei mitrale. Creșterea presiunii hidrostatice în patul vascular pulmonar tinde să inverseze echilibrul Starling (vezi mai jos, „Edemul pulmonar") ducând la transsudarea lichidului în spațiul interstițial, reducând complianța plămânului și stimulând receptorii J (juxtacapilari) din spațiul interstițial alveolar. O hipertensiune venoasă prelungită are ca efect îngroșarea pereților vaselor pulmonare mici și o creștere a celulelor perivasculare și a țesutului fibros, ducând la reducerea și mai mare a complianței. Concurența pentru spațiu între vase, căile aeriene și lichidul crescut în spațiile interstițiale reduce lumenul căilor aeriene mici, crescând rezistența în căile aeriene. Diminuarea complianței și creșterea rezistenței la pătrunderea aerului sporește efortul respirator. În insuficiența cardiacă congestivă severă, care de obicei implică atât creșterea presiunii pulmonare, cât și cea venoasă sistemică, se poate dezvolta hidrotorax, interferând în continuare cu funcția pulmonară și intensificând dispneea.

Ortopneea, adică dispneea în clinostatism și *dispneea paroxistică nocturnă*, adică crizele de scurtare a respirației, ce apar de obicei noaptea și trezesc pacientul din somn, caracterizează formele avansate de insuficiență cardiacă asociate unei creșteri a presiunii venoase și capilare pulmonare și sunt descrise la capitolul 233. Ortopneea este rezultatul alterării efectului gravitațional în poziția culcat care crește presiunile venoase și capilare pulmonare. Această creștere mărește la rândul ei volumul pulmonar de închidere (capitolul 250) și scade capacitatea vitală.

Dispneea paroxistică (nocturnă) Cunoscută și sub denumirea de *astm cardiac*, această stare este caracterizată prin atacuri severe de scurtare a respirației, care apar în general noaptea și de obicei trezesc pacientul din somn. Atacul e precipitat de stimuli care agravează congestia pulmonară preexistentă; frecvent, volumul sanguin total este crescut noaptea din cauza reabsorbției edemului din unele părți ale corpului, în timpul clinostatismului. Un pacient care doarme poate tolera o încărcare pulmonară relativ severă și poate fi trezit numai când adevăratul edem pulmonar și bronhospasmul au apărut, cu senzația de sufocare și wheezing. Două alte forme de dispnee nocturnă trebuie diferențiate de cea datorată insuficienței cardiace. Bronșita cronică este caracterizată prin hipersecreția de mucus și, după câteva ore de somn, secrețiile se pot acumula și produce dispnee și wheezing, ambele ameliorate de tuse și expectorația de spută. Pacienții astmatici au variații circadiene în gradul de obstrucție a căilor aeriene. Obstrucția cea mai severă apare între 1 a.m. și 2 a.m. și poate fi suficient de gravă pentru ca pacientul să se trezească cu o senzație de sufocare, dispnee extremă și wheezing. Deși în astmul nocturn există o componentă inflamatorie marcată, bronhodilatatoarele inhalatorii îmbunătățesc de obicei repede simptomele.

Respirația Cheyne-Stokes → ***Vezi capitolul 233.***

Diagnostic Diagnosticul dispneei cardiace se bazează pe recunoașterea bolii cardiace pe baza examenului clinic, completat cu teste neinvazive. Pot exista antecedente de infarct miocardic, pot fi auscultate zgomotele cardiace trei și patru, și/sau poate fi evidențiată dilatația ventriculului stâng, distensia venelor jugulare la nivelul gâtului și/sau edem periferic. Adesea există semne radiologice de insuficiență cardiacă, cu evidențierea edemului interstițial, a redistribuirii vascularizației pulmonare și a acumulării de lichid în zonele septale și în cavitatea pleurală. Ecocardiografia transtoracică este în mod particular utilă în stabilirea diagnosticului de boală cardiacă organică, ce poate fi responsabilă pentru dispnee. Concret, dilatarea atriului stâng

Tabelul 32-1

Mecanisme posibile ale dispneei în diferite afecțiuni

Afecțiuni	Mecanism
Astm	Sensibilitate crescută la efort Stimularea receptorului de iritație din căile aeriene
Boli neuromusculare	Sensibilitate crescută la efort
BPOC	Sensibilitate crescută la efort Hipoxie Hipercapnie Comprimare dinamică a căilor aeriene
Ventilație mecanică	Neconcordanță aferentă Factori asociați la starea de bază
Embolism pulmonar	Stimularea receptorilor de presiune în vasele pulmonare sau în atriul drept (?)

NOTĂ: BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică
SURSĂ: După Manning și Schwartzstein, cu permisiunea autorilor.

și/sau a ventriculului stâng, hipertrofia ventriculului stâng, o reducere a fracției de ejecție a ventriculului stâng și tulburări de motilitate ale peretelui ventricular stâng pot fi indicii utile pentru susținerea etiologiei cardiace a dispneei, altfel neexplicată.

Diagnosticul diferențial între dispneea cardiacă și cea pulmonară La majoritatea pacienților cu dispnee există dovada clinică a bolii inimii și/sau a plămânilor. Ca și pacienții cu dispnee cardiacă, cei cu boli pulmonare obstructive cronice se pot trezi de asemenea noaptea cu dispnee, dar, așa cum s-a precizat mai sus, aceasta e de obicei asociată cu producție de spută; dispneea se ameliorează după expectorație. Dificultatea în diferențierea dispneei cardiace de cea pulmonară poate fi determinată de coexistența unor boli care implică ambele aparate.

Este de dorit să se efectueze testele funcționale pulmonare la pacienții la care etiologia dispneei nu este clară, pentru că aceste teste pot fi utile în a determina dacă dispneea e produsă de boală cardiacă, boală pulmonară, anomalii ale peretelui toracic sau anxietate (capitolul 250). În plus față de investigațiile uzuale folosite în evaluarea pacienților pentru boli cardiace, determinarea fracției de ejecție în repaus și în cursul efortului prin ecocardiografie sau ventriculografie radioizotopică, este utilă în diagnosticul diferențial al dispneei. Fracția de ejecție a ventriculului stâng este scăzută în insuficiența ventriculară stângă, în timp ce fracția de ejecție a ventriculului drept poate fi scăzută în repaus sau poate scădea în cursul efortului la pacienții cu boli pulmonare severe. Ambele fracții de ejecție sunt normale în repaus și în cursul efortului în dispneea datorată anxietății sau în ipohondrie. Observarea atentă în timpul efectuării unui test de efort pe covorul rulant va ajuta adesea la identificarea pacientului ipohondru sau a aceluia la care dispneea este secundară anxietății. În aceste circumstanțe, pacientul de obicei se plânge de scurtarea respirației, dar se pare că aceasta se face fără efort sau este total neregulată.

Nevroza anxioasă Dispneea care apare la pacientul cu nevroză anxioasă e un simptom dificil de evaluat. Semnele și simptomele de hiperventilație acută și cronică nu servesc la diferențierea nevrozei anxioase de alte afecțiuni, cum ar fi embolismul pulmonar recurent. O altă potențială confuzie apare când durerea de piept și modificările electrocardiografice însoțesc sindromul de hiperventilație. Când există și este atribuită acestei stări, frecvent denumită *astenie neurocirculatorie* (capitolul 13), durerea de piept e adesea ascuțită, trecătoare, de scurtă durată, cu sedii variabile și modificările electrocardiografice sunt cel mai adesea observate în timpul repolarizării. Frecvent, respirația oftată și neregulată indică o origine psihogenă a dispneei.

EDEMUL PULMONAR (vezi tabelul 32-2)

EDEMUL PULMONAR CARDIOGEN (vezi tabelul 32-2, IA) O creștere a presiunii venoase pulmonare, care determină inițial încărcarea vascularizației pulmonare, este frecventă în cele mai multe situații de dispnee în asociație cu insuficiența cardiacă congestivă. Plămânii devin mai puțin complianți, crește rezistența la nivelul căilor aeriene mici și există o creștere a fluxului limfatic, care aparent servește pentru a menține constant volumul de lichid extravascular pulmonar. Este prezentă o tahipnee medie. Dacă este suficientă atât ca amploare cât și durată, creșterea presiunii intravasculare duce la un câștig net de lichid în spațiul extravascular, adică se instalează edemul *interstițial*. În acest moment simptomele se înrăutățesc, crește tahipneea, schimbul de gaze se deteriorează și mai mult și apar modificări radiologice, cum sunt liniile Kerley B și ștergerea liniilor vasculare. În acest stadiu, joncțiunile intercelulare ale endoteliului capilar sunt lărgite și permit trecerea macromoleculelor în interstițiu.

O creștere și mai mare a presiunii intravasculare determină ruperea joncțiunilor strânse dintre celulele membranei bazale alveolare și apare edemul alveolar prin scurgerea de lichid ce conține hematii și macromolecule. În acest moment este prezent edemul *alveolar*. Prin injurii mai severe ale membranei alveolo-capilare, lichidul edematos inundă alveolele și căile aeriene. În acest moment apare edemul pulmonar exprimat clinic, cu raluri umede bilaterale și ronhusuri, iar radiografia toracică poate arăta voalarea difuză a câmpurilor pulmonare cu densitate mai mare proximal de regiunile hilare. Caracteristic este faptul că pacientul e anxios și transpiră abundent, iar sputa este spumoasă și rozată. Schimbul de gaze este afectat și mai sever, cu înrăutățirea hipoxiei. Fără tratament eficient (capitolul 233), se instalează progresiv acidemia, hipercapnia și oprirea respirației.

Secvența precoce a acumulărilor de lichid descrisă mai sus urmează legea Starling a schimburilor de fluide interstițio-capilare:

$$\text{Acumularea de lichid} = K[(P_C - P_{IF}) - \sigma(\pi_{pl} - \pi_{IF})] - Q_{limf}$$

unde:

K = conductanța hidraulică (direct proporțională cu suprafața membranei și invers proporțională cu grosimea membranei)
P_C = presiunea intracapilară medie
π_{IF} = presiunea oncotică a lichidului interstițial
σ = coeficientul de reflexie a macromoleculelor
P_{IF} = presiunea medie a lichidului interstițial
π_{pl} = presiunea oncotică a plasmei
Q_{limf} = fluxul limfatic

Tabelul 32-2

Clasificarea edemului pulmonar pe baza mecanismului de inițiere

I. Dezechilibrul forțelor Starling
  A. Presiune capilară pulmonară crescută
    1. Presiune venoasă pulmonară crescută fără insuficiență ventriculară stângă (de exemplu, stenoză mitrală)
    2. Presiune venoasă pulmonară crescută, secundară insuficienței ventriculare stângi
    3. Presiune capilară pulmonară crescută, secundară presiunii arteriale pulmonare crescute (așa-numitul edem pulmonar de hiperperfuzie)
  B. Presiune oncotică plasmatică scăzută
    1. Hipoalbuminemie
  C. Creșterea negativității presiunii interstițiale
    1. Dezvoltarea rapidă a pneumotoraxului cu apariția de mari presiuni negative (unilateral)
    2. Mari presiuni pleurale negative datorate obstrucției acute de căi aeriene, cu volum expirator final crescut (astm)
II. Alterarea permeabilității membranei alveolo-capilare (sindromul de detresă respiratorie a adultului)
  A. Pneumonia infecțioasă – bacteriană, virală, parazitară
  B. Toxine inhalate (de ex., fosgeni, ozon, cloruri, noxe industriale, dioxid de azot, fum de țigară)
  C. Substanțe străine circulante (de ex., venin de șarpe, endotoxine bacteriene)
  D. Aspirația de conținut gastric acid
  E. Pneumonia acută de iradiere
  F. Substanțe vasoactive endogene (de ex., histamină, kinine)
  G. Coagularea intravasculară diseminată
  H. Pneumonită imuno-alergică, medicamente (nitrofurantoin), leucoaglutinine
  I. „Plămânul de șoc" în asociere cu traume nontoracice
  J. Pancreatita acută hemoragică
III. Insuficiența limfatică
  A. După transplantul de plămân
  B. Carcinomatoza limfangitică
  C. Limfangita fibrozantă (de exemplu silicoza)
IV. Mecanisme necunoscute sau incomplet înțelese
  A. Edemul pulmonar la altitudine înaltă
  B. Edemul pulmonar neurogen
  C. Supradoza de narcotice
  D. Embolismul pulmonar
  E. Eclampsia
  F. După cardioversie
  G. După anestezie
  H. După bypass cardiopulmonar

SURSĂ: Din Braunwald et al., cu permisiunea autorilor

Presiunile care tind să scoată lichidul în afara vaselor sunt P_C și π_{IF}, care în mod normal sunt mai mult decât compensate de presiunile care tind să aducă lichidele înapoi în vase, adică suma algebrică dintre P_{IF} și π_{pl}. Este evident în ecuația precedentă că fluxul limfatic poate crește în cazul dezechilibrului forțelor și nu determină o acumulare netă de lichid interstițial. Creșterile mai severe ale P_C nu măresc numai mișcarea spre exterior a lichidelor în fiecare regiune capilară, dar ocupă și mai mult din patul capilar, crescând *K*. Aceste două efecte conduc la filtrarea de lichid care depășește capacitatea de clearance a limfaticelor și lichidul se acumulează în spațiile interstițiale libere ale plămânului. O creștere și mai mare a P_C determină la început deschiderea joncțiunilor intercelulare endoteliale largi și mai târziu a joncțiunilor intercelulare alveolare strânse, cu creșterea permeabilității pentru macromolecule. Această afectare suplimentară a funcției și structurii membranei alveolo-capilare duce la inundarea alveolară.

EDEMUL PULMONAR NONCARDIOGEN (vezi tabelul 32-2, IB, IC, II, III și IV) O serie de situații clinice sunt asociate cu edemul pulmonar instalat prin dezechilibrul dintre forțele Starling, altul decât cel determinat de creșterea primară a presiunii capilare pulmonare. Cu toate că ne putem aștepta ca presiunea oncotică diminuată a plasmei din stările cu hipoalbuminemie (de exemplu, boli hepatice severe, sindromul nefrotic, enteropatia cu pierdere de proteine), să conducă la edem pulmonar, balanța forțelor în mod normal favorizează accentuat resorbția, încât chiar și în aceste condiții este necesară de obicei o creștere a presiunii capilare înaintea apariției edemului interstițial. Creșterea negativității presiunii interstițiale a fost implicată în geneza edemului pulmonar unilateral, după evacuarea rapidă a unui pneumotorax masiv. În această situație, modificările pot fi evidente doar radiologic, dar pacientul prezintă ocazional dispnee, cu semne fizice obiective localizate la nivelul plămânului edematos. S-a sugerat că presiunea intrapleurală negativă importantă ce apare în astmul sever poate fi asociată cu dezvoltarea edemului interstițial. Blocajul limfatic secundar bolilor inflamatorii și fibrozante sau limfangitei carcinomatoase poate determina edem interstițial. În asemenea situații, ambele manifestări, clinice și radiologice, sunt dominate de cele ale bolii de bază.

Alte situații caracterizate prin creșterea lichidului interstițial în plămâni par a fi asociate de la început cu afectarea membranei alveolo-capilare. Orice agresiune toxică ce apare spontan sau este prezentă în mediu, incluzând infecții difuze pulmonare, aspirația și șocul (în particular cel datorat septicemiei și pancreatitei hemoragice și după bypass cardiopulmonar) este asociat cu edem pulmonar difuz, care în mod clar nu are o origine hemodinamică. → ***Aceste situații care pot conduce la sindromul de detresă respiratorie acută a adultului sunt discutate în capitolul 265.***

Alte forme de edem pulmonar Există trei forme de edem pulmonar care nu au fost clar legate de creșterea permeabilității, de fluxul limfatic inadecvat sau dezechilibrul forțelor Starling; din acest motiv, mecanismul lor precis nu este explicat. *Supradoza de narcotice* apare adeseori în antecedentele edemului pulmonar. Cu toate că folosirea ilicită de heroină administrată parenteral este cea mai frecventă cauză, și supradozarea parenterală și orală a preparatelor legale de morfină, metadonă și dextropropoxifen a fost asociată cu edemul pulmonar. Explicația de până acum că impuritățile injectate produc tulburarea nu mai este admisă. Dovezile disponibile sugerează faptul că există alterări ale permeabilității membranei alveolare și capilare, mai degrabă decât creșteri ale presiunii pulmonare capilare.

Expunerea la altitudine înaltă în asociere cu eforturi fizice mari este recunoscută ca un factor ce poate favoriza edemul pulmonar la cei neaclimatizați, chiar persoane sănătoase. Date recente arată că nativii aclimatizați la altitudini înalte dezvoltă și ei acest sindrom, atunci când se reîntorc la altitudini înalte după o scurtă perioadă petrecută la altitudini joase. Sindromul este mult mai des întâlnit la persoane sub 25 de ani. Mecanismul implicat în producerea edemului pulmonar la altitudini înalte rămâne necunoscut, iar rezultatele studiilor efectuate sunt controversate, unele indicând constricția venoasă pulmonară, altele constricția arteriolară pulmonară, ca mecanism primar. Un rol al hipoxiei la altitudine înaltă e sugerat de faptul că pacienții răspund la administrarea de oxigen sau/și la reîntoarcerea la altitudini mai joase. Hipoxia în sine nu alterează permeabilitatea membranei alveolo-capilare. Prin urmare, creșterea debitului cardiac și a presiunii arteriale pulmonare în timpul efortului fizic, combinată cu constricția arteriolară pulmonară hipoxică, care e mai accentuată la persoanele tinere, pot coexista, acesta fiind un exemplu de edem pulmonar prearteriolar, de presiune înaltă.

Edemul pulmonar neurogen a fost descris la pacienții cu boli ale sistemului nervos central și fără disfuncție anterior cunoscută a ventriculului stâng. Cu toate că cele mai multe dovezi experimentale au implicat activitatea sistemului nervos simpatic, mecanismul prin care activitatea eferentă simpatică conduce la edem pulmonar e pură speculație. Se cunoaște faptul că o descărcare adrenergică masivă conduce la vasoconstricție periferică, cu creșterea presiunii sanguine și trimiterea sângelui în circulația centrală. În plus, probabil apare și reducerea complianței ventriculului stâng, ambii factori servind la creșterea presiunii atriale stângi suficient de mult încât să producă edem pulmonar prin mecanism hemodinamic. Unele dovezi experimentale sugerează faptul că stimularea receptorilor adrenergici crește direct permeabilitatea capilară, dar acest efect e relativ minor comparativ cu dezechilibrul forțelor Starling.

TRATAMENTUL EDEMULUI PULMONAR → ***Vezi capitolul 233.***

BIBLIOGRAFIE

BRAUNWALD E et al: Clinical aspects of heart failure; High-output heart failure; Pulmonary edema, in *Heart Disease*, 5th ed, E Braunwald (ed), Philadelphia, Saunders, 1997, p 445

COLICE GL: Detecting the presence and cause of pulmonary edema. Postgrad Med 93:161, 169, 1993

ELLIOTT MW et al: The language of breathlessness: Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary diseases. Am Rev Respir Dis 144:826, 1991

GILLESPIE DJ, STAATS BA: Unexplained dyspnea. Mayo Clin Proc 69:657, 1994

GROPPER MA et al: Acute cardiogenic pulmonary edema. Clin Chest Med 15:501, 1994

KILLIAN KJ, JONES NL: Mechanisms of exertional dyspnea. Clin Chest Med 15:247, 1994

MANNING HL, SCHWARTZSTEIN RM: Pathophysiology of dyspnea. N Enge J Med 333:1547, 1995

33

Steven E. Weinberger, Eugene Braunwald

TUSEA ȘI HEMOPTIZIA

TUSEA

Tusea este o expirație explozivă care realizează un mecanism de protecție prin curățarea arborelui traheobronșic de secreții și corpi străini. Totuși, când este excesivă și supărătoare devine de asemenea unul dintre cele mai comune simptome pentru care este nevoie de atenție medicală. Aceasta din urmă este necesară datorită disconfortului produs de tuse în sine, interferenței cu stilul de viață normal și pentru determinarea cauzelor tusei, în special frica de cancer și SIDA.

MECANISM Tusea poate fi voluntară sau reflexă. Ca reflex de apărare, are atât căi aferente, cât și căi eferente.

Calea aferentă include receptori în cadrul distribuției senzoriale a nervilor trigemen, glosofaringian, laringeal superior și vag. *Calea eferentă* include nervul laringeal recurent și nervii spinali. *Secvența* tusei începe cu un inspir profund urmat de închiderea glotică, relaxarea diafragmei și contracția musculară pe o glotă închisă. Presiunea toracică marcat pozitivă rezultată duce la îngustarea traheei. O dată glota deschisă, presiunea mare datorată diferenței dintre căile respiratorii și atmosferă, cuplată cu îngustarea traheală produce fluxuri rapide de aer prin trahee. Forțele de forfecare care se dezvoltă ajută la eliminarea mucusului și a materialelor străine.

ETIOLOGIE Ca mecanism de protecție împotriva materialelor nocive sau străine, tusea poate fi inițiată de o varietate de stimuli aerieni iritanți, care pătrund în arborele tranheobronșic prin inhalație (fum, praf, abur) sau prin aspirație (secreții din căile aeriene superioare, conținut gastric, corpi străini). Când tusea este produsă de iritarea prin secrețiile căilor aeriene superioare (ca în hipersecreția postnazală) sau prin conținutul gastric (ca în refluxul gastroesofagian), factorul inițiator poate să nu fie recunoscut ca atare și tusea poate să persiste. În plus, expunerea prelungită la acești factori iritanți poate iniția inflamația căilor aeriene, care declanșează ea însăși tusea și sensibilizează căile aeriene față de alți iritanți.

Orice anomalie care duce la inflamația, constricția, infiltrarea sau compresia căilor aeriene poate fi asociată cu tuse. Inflamația rezultă, în general, din infecțiile respiratorii, de la bronșită virală sau bacteriană până la bronșiectazii. În cazul bronșitei virale, inflamația căilor aeriene poate persista uneori mult timp după rezoluția simptomelor acute tipice, producând o tuse prelungită, ce persistă săptămâni. Infecția cu Pertussis este o altă cauză posibilă a tusei persistente la adulți; totuși, diagnosticul este pus în general pe baze clinice (vezi capitolul 154), confirmarea necesitând testarea serologică pentru anticorpi ce nu este întotdeauna posibilă. Astmul, care este asociat cu inflamația căilor aeriene tot atât cât și cu bronhoconstricția potențial reversibilă, este o cauză frecventă de tuse. Deși în general datele clinice sugerează că tusea este secundară astmului, unii pacienți prezintă tuse în absența wheezingului sau dispneei, aceasta făcând diagnosticul mai dificil (astm atipic cu tuse). Un proces neoplazic ce infiltrează pereții căilor aeriene, cum ar fi carcinomul bronhogen sau o tumoră carcinoidă este frecvent asociat cu tuse. Infiltrația granulomatoasă a căilor aeriene poate, de asemenea, produce tuse, ca în sarcoidoza endobronșică sau tuberculoză. Compresia căilor aeriene este produsă de mase extrinseci, cum ar fi nodulii limfatici, tumorile mediastinale și anevrismele aortice.

Exemplele de boli pulmonare parenchimatoase ce pot fi însoțite de tuse sunt boala pulmonară interstițială, pneumonia și abcesul pulmonar. Insuficiența cardiacă congestivă poate fi asociată cu tuse, probabil ca o consecință a edemului interstițial cât și a celui peribronșic pulmonar. O tuse neproductivă complică utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) la 5-20% din pacienții tratați cu acești agenți terapeutici. Tusea apare de obicei în prima săptămână după începerea tratamentului, dar debutul ei poate fi întârziat până la 6 luni. Deși mecanismul de producere nu este cunoscut cu certitudine, se presupune că are legătură cu acumularea de bradikinină sau substanță P, amândouă fiind degradate de ECA.

Abordarea pacientului

O anamneză detaliată oferă frecvent cele mai valoroase indicii pentru etiologia tusei. Întrebări importante sunt:

1. Tusea este acută sau cronică?
2. La debutul ei, a fost asociată cu simptome sugestive de infecții respiratorii?
3. Este sezonieră sau asociată cu wheezing?
4. Este asociată cu simptome sugestive de hipersecreții postnazale (rinoree, „dregeri ale glasului" frecvente) sau reflux gastroesofagian (pirozis sau senzație de regurgitare)?
5. Este asociată cu febră sau eliminare de spută? Dacă sputa este prezentă, ce caracteristici are?
6. Pacientul are boli asociate sau factori de risc pentru boală prezenți (de exemplu, fumatul, factori de risc pentru infecția cu virusul imunodeficienței umane, expunerea la mediu toxic)?
7. Pacientul este în tratament cu un inhibitor al ECA?

Examenul fizic general poate indica o altă cauză decât cea pulmonară a tusei, cum ar fi insuficiența cardiacă, neoplasmul primar nonpulmonar sau SIDA. Examinarea orofaringelui poate aduce dovezi sugestive de hipersecreție postnazală, incluzând secrețiile nazofaringiene, eritemul sau aspectul de „piatră de pavaj" al mucoasei. Auscultația pulmonară poate releva stridor inspirator (ce indică o boală a căilor aeriene superioare), ronhus sau wheezing expirator (ce indică o suferință a căilor aeriene inferioare) sau raluri inspiratorii (sugestive pentru un proces ce interesează parenchimul pulmonar, cum ar fi o boală interstițială pulmonară, pneumonia sau edemul pulmonar).

Radiografia toracică poate fi în mod particular de ajutor în sugerarea sau confirmarea cauzei tusii. Elemente importante relevate de radiografie sunt prezența unei mase intratoracice, un infiltrat pulmonar parenchimatos localizat sau interstițial difuz ori alveolar. O imagine de „fagure de miere" sau chistică poate indica existența broșiectaziilor, în timp ce prezența adenopatiei hilare bilaterale este sugestivă pentru sarcoidoză.

Explorarea funcției pulmonare (vezi capitolul 250) este folositoare pentru evidențierea anomaliilor funcționale ce însoțesc anumite boli asociate cu tusea. Măsurarea debitelor expiratorii forțate poate indica o obstrucție reversibilă a căilor aeriene, caracteristică astmului. Când se suspicionează astmul, dar debitele ventilatorii sunt normale, testele bronșice de provocare cu metacolină sau inhalarea de aer rece pot demonstra hiperreactivitatea căilor aeriene la stimuli bronhoconstrictori. Măsurarea volumelor pulmonare și a capacității de difuziune este utilă în principal pentru evidențierea unui tipar restrictiv, frecvent întâlnit în orice boală pulmonară interstițială difuză.

Dacă tusea este productivă, examinarea macro și microscopică a *sputei* poate da informații utile. Sputa purulentă sugerează bronșită cronică, bronșiectazii, pneumonie sau abces pulmonar. Sânge în spută poate apare în aceleași boli, dar prezența sa ridică suspiciunea de tumoră endobronșică. Colorațiile Gram și pentru bacili acid-alcoolo-rezistenți precum și culturile pot indica infecția cu un anumit agent patogen, iar examenul citologic al sputei poate pune diagnosticul de boală pulmonară malignă.

Explorări mai specializate sunt utilizate în anumite circumstanțe. *Bronhoscopia cu fibre optice* este procedeul de elecție pentru vizualizarea unei tumori endobronșice și recoltarea de probe histologice și citologice. Inspectarea mucoasei traheobronșice poate releva prezența granuloamelor endobronșice, frecvent întâlnite în sarcoidoză, iar biopsierea endobronșică a acestor leziuni sau transbronșică a interstițiului pulmonar poate confirma diagnosticul. De asemenea, prin inspectarea mucoasei căilor aeriene se poate observa aspectul caracteristic sarcomului endobronșic Kaposi la pacienții cu SIDA. *Tomografia computerizată de înaltă rezoluție* (high resolution computer tomography - HRCT) poate confirma prezența unei boli interstițiale și, uneori, poate sugera un diagnostic bazat pe un tipar al bolii. Este explorarea de elecție pentru evidențierea dilatării căilor aeriene și confirmarea diagnosticului de bronșiectazii.

Un algoritm diagnostic pentru evaluarea tusei cronice este prezentat în figura 33-1.

COMPLICAȚII Tusea paroxistică poate precipita sincopa (sincopa de tuse; vezi capitolul 20) prin dezvoltarea unei

presiuni intratoracice și alveolare pozitive semnificative, care reduce întoarcerea venoasă producând o descreștere a debitului cardiac. Cu toate că fracturile de coaste datorate tusei se pot produce la pacienții altfel normali, apariția lor pune cel puțin problema unor fracturi patologice observate în mielomul multiplu, osteoporoză și metastaze osteolitice.

℞ TRATAMENT

Un tratament curativ al tusei se bazează pe determinarea cauzei acesteia și apoi inițierea terapiei specifice. Eliminarea unor factori iritanți exogeni (fumatul, inhibitori ai ECA) sau endogeni trigger (hipersecreția postnazală, reflux gastro-esofagian) este de obicei eficace când un astfel de agent precipitant poate fi identificat. Alte măsuri terapeutice importante sunt tratarea infecțiilor respiratorii specifice, administrarea de bronhodilatatoare în caz de obstrucție potențial reversibilă a căilor aeriene, fizioterapie respiratorie pentru a spori eliminarea secrețiilor la pacienții cu bronșiectazii și tratarea tumorilor endobronșice sau a bolii pulmonare interstițiale atunci când acest tratament este indicat și posibil de realizat.

Terapia simptomatică sau nespecifică a tusei trebuie avută în vedere atunci când: (1) cauza tusei nu este cunoscută sau tratamentul specific nu este posibil și (2) tusea nu își îndeplinește funcția specifică sau produce un disconfort marcat. O tuse iritantă, neproductivă poate fi suprimată prin administrarea unui agent antitusiv care crește latența sau pragul sensibilității centrului tusei. Astfel de agenți includ codeina (15 mg de 4 ori pe zi) sau substanțe fără efect narcotic cum ar fi dextrometorfanul (15 mg de 4 ori pe zi). Aceste medicamente asigură o ameliorare simptomatică prin întreruperea paroxismului prelungit autoîntreținut. Cu toate acestea, o tuse productivă cu cantități de spută semnificative nu trebuie în mod normal suprimată, pentru că retenția de spută în arborele traheobronșic poate interfera cu distribuția ventilației, aerarea alveolară și capacitatea plămânului de a rezista infecției.

Și alți agenți terapeutici, acționând printr-o varietate de mecanisme, au fost de asemnea utilizați pentru controlul tusei, dar informațiile obiective asupra efectului lor benefic sunt puține. Un anticolinergic inhalator, bromură de ipratropium (2-4 puf-uri de 4 ori pe zi), a fost folosit deoarece inhibă calea eferentă a reflexului de tuse. Glucocorticoizii inhalatori (de exemplu, beclometazon sau triamcinolon, 8-16 puffuri pe zi împărțite în 2-4 doze) au fost folosiți pentru tratarea pacienților la care se presupune că inflamația căilor aeriene joacă un rol în apariția tusei.

HEMOPTIZIA

Hemoptizia este definită ca fiind expectorarea de sânge din tractul respirator, variind de la striații sanguinolente în spută până la eliminarea prin tuse a unei mari cantități de sânge (> 100 ml/24 h). Hemoptizia masivă poate constitui o problemă ce amenință viața pacientului. Mari cantități de sânge pot umple căile aeriene și spațiile alveolare, tulburând serios schimburile gazoase și în același timp constituind o cauză potențială de sufocare. Expectorarea chiar și a unei cantități mici de sânge este un simptom alarmant, motiv pentru care uneori nu ne putem baza pe evaluarea cantitativă făcută de pacient. Hemoptizia poate fi semnul unei boli potențial grave, ca de exemplu, carcinomul bronșic.

ETIOLOGIE Deoarece sângele ce își are originea în nazofaringe sau tractul gastrointestinal poate fi confundat cu cel provenind din tractul respirator inferior, este important să verificăm în primul rând dacă sursa sângerării nu este în nazofaringe sau tubul digestiv. Indicii ale originii gastrointestinale sunt culoarea roșu închis și pH-ul acid al sângelui, în

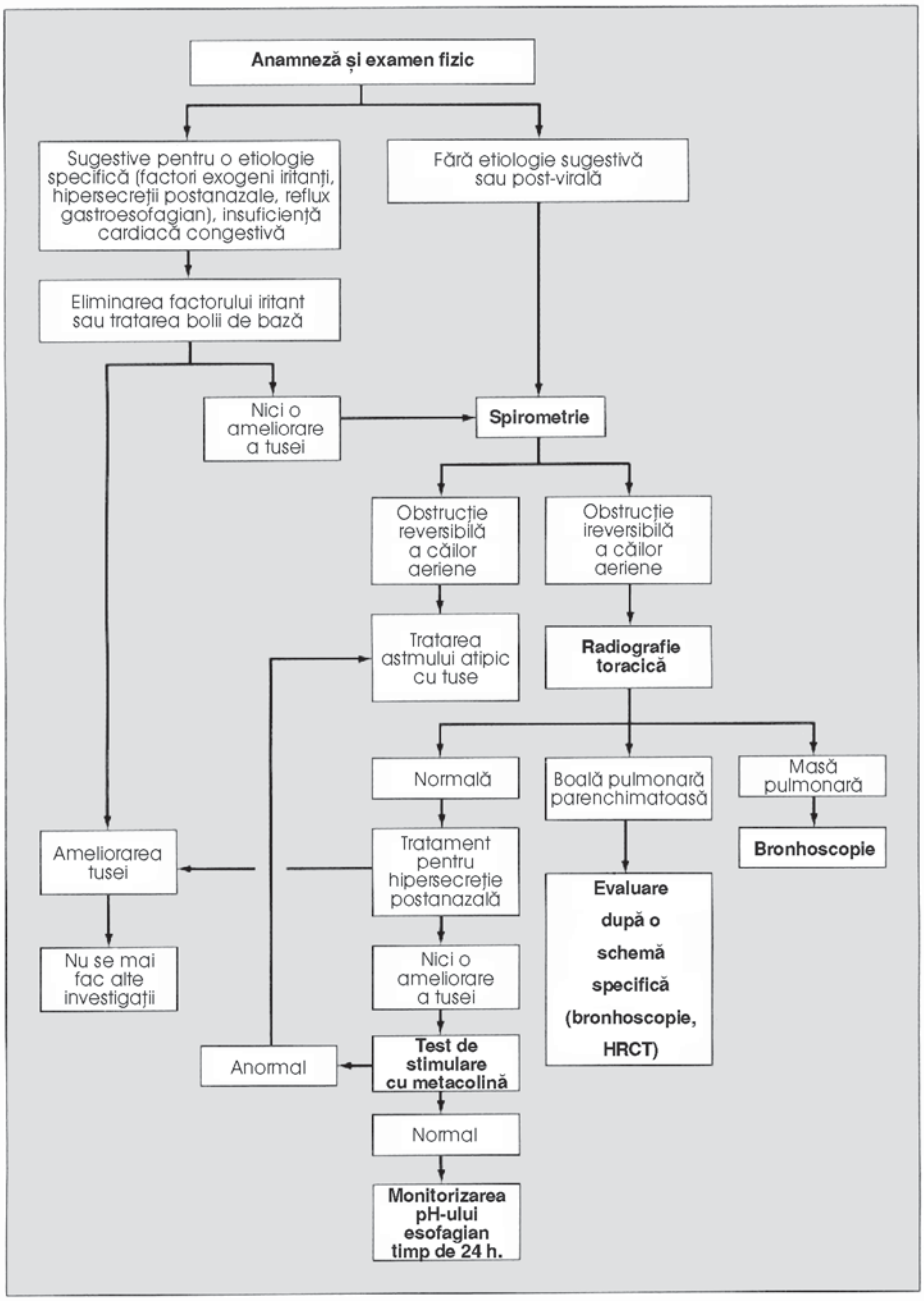


FIGURA 33-1 Algoritm de evaluare a tusei cronice.

Tabelul 33-1

Diagnostic diferențial ale hemoptiziei
Altă sursă decât tractul respirator inferior
Sângerare din căile aeriene superioare (nazofaringeală)
Sângerare gastrointestinală
Sursă traheobronșică
Neoplasm (carcinom bronșic, tumori metastatice endobronșice, carcinoid bronșic)
Bronșită (acută sau cronică)
Bronșiectazii
Bronholitiază
Traumatism al căilor aeriene
Corp străin
Sursă pulmonară parenchimatoasă
Abces pulmonar
Pneumonie
Tuberculoză
Micetom („minge fungică")
Sindrom Goodpasture
Hemosideroză pulmonară idiopatică
Granulomatoză Wegener
Pneumonită lupică
Contuzie pulmonară
Boală vasculară primară
Malformații arteriovenoase
Embolism pulmonar
Presiune venoasă pulmonară crescută (în special stenoza mitrală)
Cauze combinate/rare
Endometrioză pulmonară
Coagulopatie sistemică sau utilizarea anticoagulantelor

SURSĂ: Adaptare după SE Weinberger, Principles of Pulmonary Medicine, 2d ed, Philadelphia, Saunders, 1992

contrast cu aspectul tipic roșu deschis și pH-ul alcalin al adevăratei hemoptizii.

Arterele bronșice, care aparțin circulației sistemice de înaltă presiune, își au originea fie în aortă, fie în arterele intercostale și sunt sursa sângerărilor din bronșite sau bronșiectazii, precum și în cazul tumorilor endobronșice.

O clasificare etiologică a hemoptiziei se poate face în funcție de locul de origine din plămân (vezi tabelul 33-1). Cel mai frecvent sângerează căile aeriene, adică arborele traheobronșic, care poate fi afectat de inflamații (bronșită acută sau cronică, bronșiectazii) sau neoplasm (carcinom bronșic, carcinom endobronșic metastatic sau tumoră carcinoidă bronșică). Sângele provenind din parenchimul pulmonar își poate avea originea fie într-o sursă localizată, cum ar fi o infecție (pneumonie, abces pulmonar, tuberculoză), fie într-un proces difuz ce afectează tot parenchimul (coagulopatii sau proces autoimun, cum ar fi sindromul Goodpasture). Tulburările ce afectează în primul rând vascularizația pulmonară includ boala embolică pulmonară și acele stări asociate cu presiuni capilare și venoase pulmonare ridicate, cum ar fi stenoza mitrală sau insuficiența ventriculară stângă.

Deși frecvența relativă a diferitelor etiologii ale hemoptiziei variază de la un grup de studiu la altul, studii mai recente indică faptul că bronșita și carcinomul bronșic sunt cele mai des întâlnite cauze. În ciuda scăderii frecvenței tuberculozei și bronșiectaziilor în grupele de studiu recente comparativ cu cele mai vechi, aceste două boli încă reprezintă cele mai des întâlnite cauze de hemoptizie masivă în unele grupe. Chiar și după investigații aprofundate, o proporție cuantificabilă din pacienți (până la 30% în unele grupe) nu are o etiologie clară a hemoptiziei. Despre acești pacienți se afirmă că au o hemoptizie idiopatică sau criptogenică și probabil responsabilă pentru această sângerare este o suferință parenchimatoasă sau a căilor aeriene în stadiu incipient.

Abordarea pacientului

Anamneza este foarte valoroasă. Hemoptizia descrisă ca striuri sanguinolente în spută purulentă sau mucopurulentă sugerează frecvent bronșită. Eliminarea cronică de spută cu o modificare recentă a cantității sau aspectului indică o acutizare a bronșitei cronice. Febra sau frisoanele însoțind eliminarea de spută purulentă cu striații sanguine sugerează pneumonie, în timp ce un miros putrid al sputei indică un posibil abces pulmonar. Când eliminarea de spută a fost cronică și mare cantitativ, diagnosticul de bronșiectazie trebuie luat în considerație, deși lipsa expectorației cronice nu îl exclude în mod necesar (este vorba de așa-zisa bronșiectazie uscată). Hemoptizia ce urmează instalării acute a unei dureri toracice de tip pleuretic și dispneei este sugestivă pentru embolie pulmonară.

Trebuie căutate afecțiuni în antecedente sau coexistene, cum ar fi o suferință renală (întâlnită în sindromul Goodpasture sau granulomatoza Wegener), lupusul eritematos (cu hemoragie pulmonară asociată, datorată pneumonitei lupice) sau un proces neoplazic anterior (cancer pulmonar recurent sau metastaze endobronșice ale unei tumori primare nonpulmonare). La un pacient cu SIDA, sarcomul Kaposi endobronșic sau parenchimatos pulmonar ar trebui luat în considerare. De asemenea, trebuie cercetată existența factorilor de risc pentru carcinom bronșic, în mod special fumatul și expunerea la azbest. Pacienții trebuie chestionați asupra unor sângerări anterioare, tratamentului anticoagulant în desfășurare sau utilizării unor medicamente ce pot induce trombocitopenia.

Examenul fizic poate de asemenea aduce indicii folositoare pentru diagnostic. De exemplu, auscultația pulmonară poate evidenția frecătura pleurală (în embolia pulmonară), raluri localizate sau difuze (sângerare parenchimatoasă sau proces parenchimatos de fond asociat cu sângerare), obstrucția căilor aeriene (bronșită cronică) sau ronhus, însoțit sau nu de wheezing și raluri (în bronșiectazii). La examinarea aparatului cardiovascular se poate descoperi hipertensiune arterială pulmonară, stenoză mitrală sau insuficiență cardiacă. Sarcomul Kaposi, malformații arteriovenoase din boala Osler-Rendu-Weber sau leziuni sugestive de lupus eritematos sistemic pot fi descoperite la examinarea tegumentelor. Evaluarea diagnostică a hemoptiziei începe radiografia toracică care poate evidenția prezența unor leziuni tumorale, a unor semne sugestive pentru bronșiectazii (reprezentând fie o sângerare focală sau difuză, fie o arie focală de pneumonie). Evaluarea diagnostică inițială suplimentară include atât efectuarea hemogramei, a timpilor de coagulare, cât și evaluarea funcției renale cu analiza urinii și măsurarea nivelurilor de uree și creatinină în sânge. Când sputa este prezentă, sunt indicate colorațiile Gram și pentru bacili acid-alcoolo-rezistenți (precum și culturile corespunzătoare). Bronhoscopia fibrooptică este utilă în mod special pentru localizarea sursei sângerării și pentru vizualizarea leziunilor endobronșice. Atunci când sângerarea este masivă, bronhoscopia rigidă este adesea preferată celei fibrooptice datorită controlului mai bun al căilor aeriene și a capacității mai mari de aspirare. La pacienții cu suspiciune de bronșiectazie, HRCT este acum procedeul diagnostic de elecție, care a înlocuit bronhografia.

Un algoritm diagnostic de evaluare a hemoptiziei care nu este masivă este prezentat în figura 33-2.

Rx TRATAMENT

Ritmul sângerării și efectul său asupra schimburilor de gaze impun urgența în tratament. Când sângerarea este limitată la câteva striuri sanguinolente în spută sau cantități mici de sânge pur, schimbul de gaze este de obicei prezervat; stabilirea unui diagnostic este prioritară. Când hemoptizia este masivă, în primul rând trebui să menținem schimbul de gaze adecvat, să prevenim scurgerea sângelui în zonele neafectate ale plămânului și să evităm asfixia. Sângerarea poate fi încetinită prin repaus la pat și suprimarea parțială a tusei. Dacă originea sângerării este cunoscută și este limitată

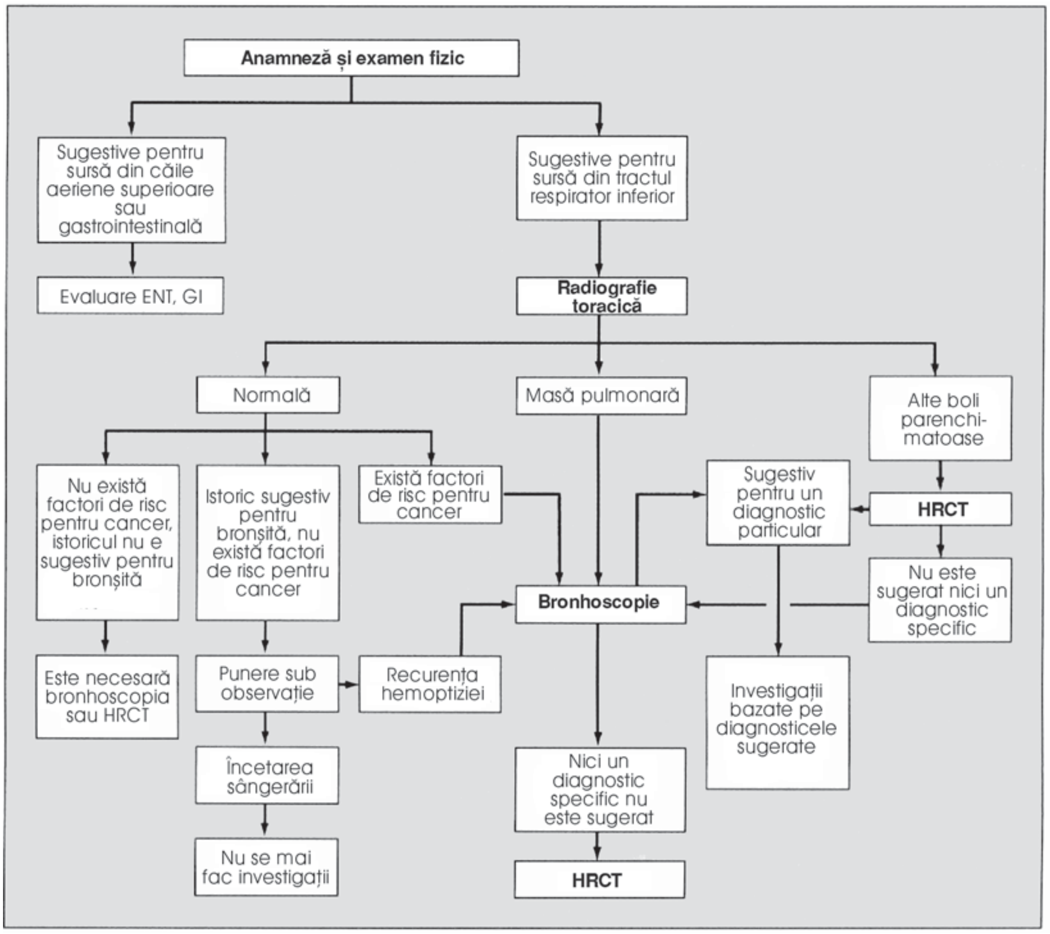


FIGURA 33-2 Algoritm de evaluare a unei hemoptizii care nu este masivă. HRCT, tomografie computerizată de înaltă rezoluție.

la un singur plămân, acesta trebuie să se găsească în poziție declivă, astfel încât sângele să nu fie aspirat în plămânul neafectat.

În sângerarea abundentă, pot fi necesare intubația endotraheală și ventilația mecanică pentru a controla căile aeriene și a menține schimburile gazoase în limite normale. La pacienții cu pericol de inundare a plămânului neafectat în ciuda unei poziționări corecte, izolarea una de alta a bronhiilor principale dreaptă și stângă poate fi realizată cu ajutorul unor tuburi endotraheale speciale cu două canale. O altă opțiune constă în introducerea unui cateter cu balon prin vizualizare directă bronhoscopică și umflarea acestuia pentru a obstrua bronhia ce duce la sursa sângerării. Această tehnică nu numai că previne aspirarea sângelui în zonele neafectate, dar poate asigura și tamponarea sursei sângerării și astfel oprirea acesteia.

Alte tehnici disponibile pentru controlul unei sângerări semnificative sunt fototerapia laser, embolizarea terapeutică și rezecția chirurgicală a zonei de plămân afectată. În cazul sângerării dintr-o tumoră endobronșică laserul neodymium: yttrium-aluminium-garnet (Nd:YAG) poate realiza în mod frecvent cel puțin o hemostază temporară prin coagulare la locul sângerării. Embolizarea terapeutică presupune o procedură arteriografică prin care vasul aflat proximal de locul sângerării este canulat și se injectează un material de tip Gelfoam pentru obstruarea vasului sângerând. Rezecția chirurgicală este o opțiune terapeutică fie în tratarea de urgență a unei hemoptizii ce amenință viața pacientului și care nu a răspuns la alte măsuri, fie în rezolvarea electivă, dar definitivă a unei boli localizate, cauză a unor sângerări repetate.

BIBLIOGRAFIE

TUSEA

ING AJ et al: Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. Am J Respir Crit Care Med 149:160, 1994

IRWIN RS et al: Appropriate use of antitussives and protussives. A practical review. Drugs 46:80, 1993

ISRAILI ZH, HALL WD: Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. Ann Intern Med 117:234, 1992

PATRICK H, PATRICK F: Chronic cough. Med Clin North Am 79:361, 1995

PRATTER MR et al: An algorithmic approach to chronic cough. Ann Intern Med 119:977, 1993

WRIGHT SW et al: Pertussis infection in adults with persistent cough. JAMA 273:1044, 1995

HEMOPTIZIA

CAHILL BC, INGBAR DH: Massive hemoptysis: Assessment and management. Clin Chest Med 15:147, 1994

PRIMACK SL et al: Diffuse pulmonary hemorrhage: Clinical, pathologic, and imaging features. AJR 164:295, 1995

SANTIAGO S et al: A reappraisal of the causes of hemoptysis. Arch Intern Med 151:2449, 1991

THOMPSON AB et al: Pathogenesis evaluation, and therapy for massive hemoptysis. Clin Chest Med 13:69, 1992

34

Patrick T. O'Gara, Eugene Braunwald

EVALUAREA DIAGNOSTICĂ A UNUI PACIENT CU SUFLU CARDIAC

Auscultația cardiacă este ultima etapă a examinării aparatului cardiovascular și, pentru mulți pacienți cu o boală cardiacă suspectată sau diagnosticată, reprezintă momentul definitoriu al relației doctor-pacient. Medicul trebuie să facă această examinare printr-o abordare integrativă care să cuprindă informații pertinente provenite din mai multe surse. Datele auscultatorii trebuie interpretate în contextul istoricului și examenului fizic general și trebuie să fie în concordanță cu

observațiile asupra formelor undelor venoase și a pulsurilor arteriale majore. În acest fel, anomaliile zgomotelor cardiace, zgomotele adăugate și suflurile pot fi plasate într-o perspectivă corectă.

La mulți pacienți, suflul cardiac este singurul sau cel mai valoros semn obținut prin examenul fizic. Recunoașterea unui suflu cardiac duce, în general, la efectuarea altor teste suplimentare, cum ar fi electrocardiograma, radiografia toracică și ecocardiografia și la solicitarea consultului unui cardiolog. Diagnosticul diferențial al unui suflu cardiac ar trebui să înceapă în mod corect cu o evaluare atentă și sistematică a caracteristicilor sale majore: momentul apariției și cel al dispariției, durată, intensitate, tonalitate, frecvență, configurație, localizare, iradiere și răspuns la manevre (tabelul 227-1). În continuare, pot fi efectuate teste de laborator pentru eliminarea oricăror semne de întrebare rămase și pentru a furniza informații anatomice și fiziologice suplimentare, folositoare în abordarea bolnavului.

Suflurile cardiace sunt definite după momentul apariției și cel final în cadrul ciclului cardiac. *Suflurile sistolice* încep odată cu sau după primul zgomot cardiac (S_1) și se termină la sau înainte de componenta T_2 sau P_2 a celui de-al doilea zgomot cardiac (S_2) ce corespunde locului de origine al suflului (inima stângă sau cea dreaptă). *Suflurile diastolice* încep la sau după componenta asociată a S_2 și se termină la sau înainte de S_1 următor. *Suflurile continue* nu sunt limitate la o fază anume a ciclului cardiac, dar de obicei încep în sistolă și continuă după S_2 toată diastola sau numai o parte din aceasta.

Evaluarea corectă a apariției și finalului suflurilor cardiace constituie primul pas esențial în identificarea lor. Distincția între S_1 și S_2 și, în consecință, între sistolă și diastolă, este de obicei un proces simplu, dar poate fi dificil atunci când există o tahiaritmie, în acest caz zgomotele inimii putând fi recunoscute prin palparea simultană a pulsului arterial carotidian. Unda pulsului trebuie să urmeze îndeaproape S_1. Principalele etiologii ale suflurilor cardiace sunt cuprinse în tabelul 34-1, iar importanța capitală a aprecierii momentului de apariție și final al suflului pentru diagnosticul diferențial este ilustrată în figura 34-1.

SUFLURI CARDIACE SISTOLICE

Suflurile cardiace sistolice apar ca urmare a turbulenței crescute asociată cu (1) flux mărit sau accelerat printr-o valvă semilunară normală sau într-un vas mare dilatat, (2) flux printr-o valvă semilunară cu structura anormală sau printr-un traiect ventricular îngustat, (3) flux printr-o valvă atrioventriculară incompetentă și (4) flux prin septul interventricular. O abordare din punct de vedere al diagnosticului diferențial clasifică aceste sufluri în funcție de momentul apariției și durata în cadrul fazei sistolice a ciclului cardiac.

SUFLURI PROTOSISTOLICE Suflurile protosistolice încep odată cu S_1 și durează o perioadă variabilă de timp, sfârșindu-se mult înainte de S_2. Cauzele lor sunt relativ puțin numeroase. *Insuficiența mitrală acută severă* într-un atriu stâng normal ca volum, dar relativ necompliant, produce un suflu protosistolic atenuat, descrescător în configurație și care de obicei se aude cel mai bine medial de sau în zona șocului apexian (capitolul 237). Aceste caracteristici reflectă creșterea rapidă a presiunii în atriul stâng, produsă de umplerea bruscă a unei camere nedilatate și contrastează evident cu caracteristicile auscultatorii ale suflului de insuficiență mitrală cronică. Situațiile clinice în care aceste sufluri apar sunt: (1) ruptura mușchiului papilar ce complică infarctul miocardic acut, (2) endocardita infecțioasă, (3) ruptura de cordaje tendinoase și (4) traumatism prin contuzie al peretelui toracic.

Insuficiența mitrală acută produsă prin ruptura mușchiului papilar însoțește de obicei un infarct inferior, posterior sau lateral. În aproape jumătate din aceste cazuri, suflul este însoțit de un freamăt precordial și trebuie diferențiat de cel asociat cu ruptura postinfarct a septului interventricular. În această din urmă situație, suflul este însoțit mult mai frecvent (90%) de un freamăt pe marginea stângă a sternului, este holosistolic și complică infarctele anterioare și în aceeași măsură și pe cele infero-posterioare. Diagnosticarea oricăruia din aceste

Tabelul 34-1

Principalele cauze ale suflurilor cardiace

SUFLURI SISTOLICE ORGANICE

Mezosistolic (de ejecție)
- Aortic
  - Obstructiv
    - Supravalvular - stenoză supraaortică, coarctație de aortă
    - Valvular - SA și scleroză
    - Subvalvular - discret sau CMHO
  - Flux crescut, stări hiperkinetice, IA, bloc cardiac complet
  - Dilatarea aortei ascendente, aterom, aortită, anevrism de aortă
- Pulmonar
  - Obstructiv
    - Supravalvular - stenoză de arteră pulmonară
    - Valvular - stenoză pulmonară valvulară
    - Subvalvular - stenoză infundibulară
  - Flux crescut, stări hiperkinetice, șunt stânga-dreapta (de exemplu, DSA, DSV)
  - Dilatația arterei pulmonare

Holosistolic (de regurgitație)
- Regurgitația prin valve atrioventriculare (IM, IT)
- Șunt stânga-dreapta la nivel ventricular

SUFLURI PROTODIASTOLICE

Insuficiență aortică
- Valvulară; deformare reumatismală; perforație, postendocardită, posttraumatic, postvalvulotomie
- Dilatația inelului valvular: disecție de aortă, anuloectazie, necroză chistică medială, hipertensiune arterială
- Lărgirea comisurilor: sifilis
- Congenitală: valvă bicuspidă, cu DSV

Insuficiența pulmonară
- Valvulară: postvalvulotomie, endocardită, reumatism articular acut, carcinoid
- Dilatația inelului valvular: hipertensiunea arterială pulmonară, sindromul Marfan
- Congenitală: izolată sau asociată cu tetralogie Fallot, DSV, stenoză pulmonară

SUFLURI MEZODIASTOLICE

Stenoză mitrală
Suflu Carey-Coombs (suflu mezodiastolic apical în reumatism articular acut)
Flux crescut printr-o valvă mitrală nestenozată (de exemplu, IM, DSV, CAP, stări cu debit cardiac crescut, bloc cardiac complet)
Stenoză tricuspidiană
Flux crescut prin valvă tricuspidă nestenozată (de ex., IT, DSA și întoarcere venoasă pulmonară anormală)
Tumori ale atriilor drept și stâng

SUFLURI CONTINUE

Canal arterial permeabil
Fistulă AV coronariană
Ruptura unui anevrism de sinus Valsalva
Defect septal aortic
Suflu venos cervical
Arteră coronară stângă anormală
Stenoză proximală a arterei coronare
Suflu mamar
Stenoza ramificației arterei pulmonare
Circulația colaterală bronșică
DSA mic (restrictiv) cu SM
Fistulă AV intercostală

NOTĂ: IA, insuficiență aortică; SA, stenoză aortică; AV, arteriovenos; CMHO, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă; IM, insuficiență mitrală; SM, stenoză mitrală; CAP, canal arterial permeabil; IT, insuficiență tricuspidiană; DSV, defect septal ventricular; DSA, defect septal atrial.

SURSĂ: E. Braunwald, în Heart Disease, 4th ed, E. Braunwald (ed), Philadelphia, Saunders, 1992

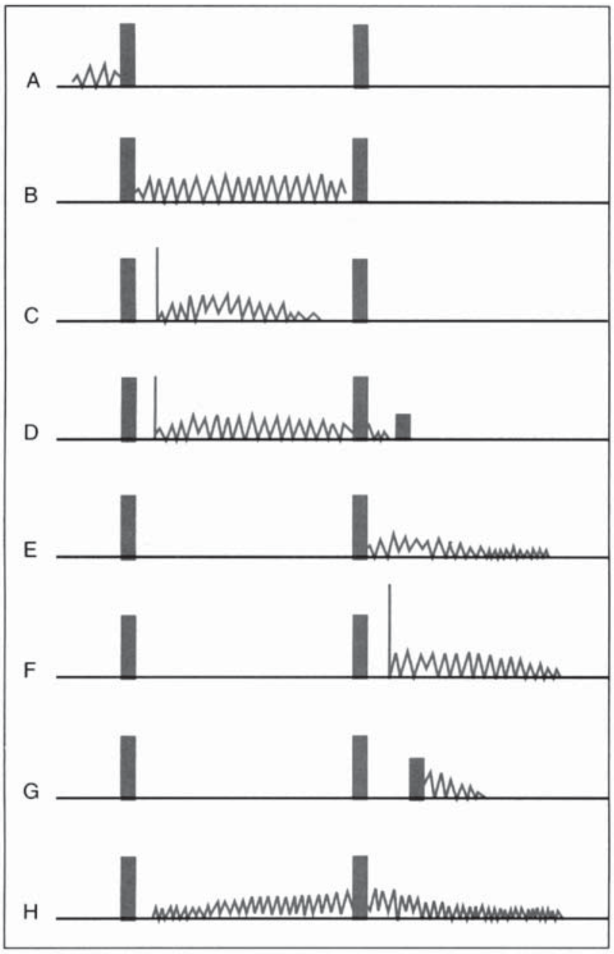


FIGURA 34-1 Diagrama ce ilustrează principalele sufluri cardiace. *A*. Suflu presistolic în stenoza mitrală sau tricuspidiană. *B*. Suflu holosistolic în insuficiența mitrală sau tricuspidiană sau în defectul septal ventricular. *C*. Suflu de ejecție aortic începând cu un clic de ejecție și scăzând în intensitate înainte de al doilea zgomot cardiac. *D*. Suflu sistolic în stenoza pulmonară, ce depășește componenta A_2, închiderea valvei pulmonare fiind întârziată. *E*. Suflu diastolic aortic sau pulmonar. *F*. Suflu diastolic lung în stenoza mitrală urmând clacmentului de deschidere. *G*. Suflu mezodiastolic scurt, de umplere, ce urmează zgomotului 3 cardiac. *H*. Suflu continuu în canal arterial permeabil. (*Adaptat după P. Wood, Diseases of the Heart and Circulation, Philadelphia, Lippincott, 1968, cu permisiunea autorului.)*

defecte mecanice impune stabilizarea medicală agresivă și intervenția chirurgicală de urgență (capitolul 243).

Celelalte cauze potențiale de insuficiență mitrală acută severă pot fi diferențiate pe baza unor date clinice asociate. Ruptura spontană de cordaje apare de obicei datorită unei degenerescențe mixomatoase, ca și în cazul majorității formelor subiacente de prolaps de valvă mitrală (capitolul 237). Această leziune poate fi parte a unui proces mai întins, ca în sindromul Marfan sau Ehlers-Danlos, sau poate fi un fenomen izolat. Endocardita infecțioasă este însoțită de febră, leziuni embolice periferice și culturi sanguine pozitive și apare cel mai frecvent pe un aparat valvular afectat (capitolul 126). Traumatismul este de obicei evident, dar poate fi dezarmant de banal (capitolul 241). El poate produce contuzie și ruptură de mușchi papilar, ruptură de cordaje, perforația sau avulsia cuspelor valvulare.

Ecocardiografia trebuie realizată în toate cazurile suspectate de insuficiență mitrală acută severă, pentru a detecta mecanismul responsabil, a estima severitatea acestuia și a furniza informații preliminare privitoare la șansele de reușită ale unei reparații chirurgicale a valvei (față de înlocuirea acesteia).

Altă cauză de suflu protosistolic este defectul septal ventricular congenital mic. Durata suflului este micșorată prin închiderea defectului în timpul contracției sistolice. Suflul este localizat pe marginea stângă a sternului și are, de obicei, gradul IV/VI sau V/VI de intensitate. Semnele de hipertensiune pulmonară sau doar de supraîncărcare prin volum a ventriculului sunt absente.

Insuficiența tricuspidiană cu presiune arterială pulmonară normală, cum ar fi cea determinată de endocardita infecțioasă a utilizatorilor de droguri intravenoase, poate produce un suflu protosistolic. Suflul este dulce, cel mai bine audibil pe marginea stângă inferioară a sternului și poate fi accentuat de inspir (semnul Carvallo). Undele de regurgitație *c-v* pot fi vizibile pe înregistrarea pulsului venos jugular.

SUFLURI MEZOSISTOLICE Suflurile mezosistolice încep la un scurt interval după S_1, sfârșesc înainte de S_2 și au de obicei o configurație crescendo-descrescendo (figura 34-1*C*). Stenoza valvei semilunare este prototipul clasic. În stenoza aortică valvulară suflul este în general mai puternic în al doilea spațiu intercostal drept (focarul aortic) și iradiază de-a lungul arterelor carotide (capitolul 237). Intensitatea suflului variază în corelație directă cu debitul cardiac; stenoza aortică valvulară asociată cu insuficiența cardiacă severă poate determina un suflu sistolic de mică intensitate înșelător. Când debitul cardiac este normal, prezența unui freamăt sistolic indică de obicei o stenoză severă cu un gradient de vârf în exces de 50-60 mmHg. Un clic protosistolic de efecție asociat poate fi auscultat la pacienții tineri cu o valvă bicuspidă; prezența sa localizează obstrucția la nivel valvular (spre deosebire de cel sub- sau supravalvular). Suflul mezosistolic din stenoza aortică poate fi bine transmis la apex, mai ales la vârstnici, la care devine mai puțin aspru și de tonalitate puțin mai înaltă (efectul Gallavardin). Suflul din stenoza aortică ar trebui să crească în intensitate după o bătaie prematură, în timp ce suflul de insuficiență mitrală nu ar trebui să se modifice în intensitate.

Scleroza valvei aortice produce un suflu cu localizare, iradiere și configurație similare, dar neînsoțit de semnele obișnuite cu semnificație hemodinamică. Unda de pulsație carotidiană este conservată, suflul are un maxim de intensitate mezosistolic și nu e însoțit de freamăt, iar gradientul de vârf, estimat prin ecocardiografie Doppler, este mic. Îngroșarea sclerodegenerativă noncritică a cuspelor valvei aortice este, probabil, cea mai comună etiologie a suflului mezosistolic ce apare la vârstnici. Un suflu mezosistolic similar se întâlnește în stenoza valvei pulmonare, introdus de obicei printr-un clic de ejecție și este cel mai bine audibil în spațiile al doilea și al treilea intercostale stângi (focarul pulmonar). Durata suflului și intensitatea componentei P_2 diminuă odată cu creșterea gradului de stenoză. Un suflu mezosistolic în focarul aortic, fără nici o semnificație funcțională, poate fi de asemenea detectat în stările hiperdinamice (febră, tireotoxicoză, sarcină, anemie) și în prezența regurgitației aortice izolate cu flux crescut printr-o aortă proximală dilatată.

Suflurile mezosistolice crescendo-descrescendo de intensitate de grad II/VI sau III/VI, ascultate în focarul pulmonar, pot fi nepatologice (suflul Still), dacă nu sunt însoțite de alte semne de boală cardiacă, la copii și la adulții tineri, sau pot sugera un flux crescut într-o arteră pulmonară normală în stările hiperkinetice sau un flux crescut într-o arteră pulmonară dilatată. Ultima situație apare atunci când există un defect septal atrial, în acest caz dedublarea S_2 fiind anormală (fixă).

Suflul mezosistolic în cardiomiopatia hipertrofică (capitolul 239) este în general mai intens între marginea sternală stângă și apex, de grad II/VI până la III/VI ca intensitate și crescendo-descrescendo în configurație. Spre deosebire de stenoza aortică valvulară, suflul *nu* iradiază pe vasele gâtului și pulsațiile carotidei sunt rapide și ample, putând fi chiar bifide. Intensitatea suflului asociat cardiomiopatiei hipertrofice crește după manevrele ce scad volumul ventriculului stâng (faza de expir cu glotă închisă a manevrei Valsalva, ortostatism, nitrit de amil) sau cresc contractilitatea miocardică (terapie inotrop

pozitivă). Invers, intensitatea suflului mezosistolic scade după manevrele ce cresc volumul ventricular (poziție ghemuit, ridicare pasivă a picioarelor), scad contractilitatea (blocarea receptorilor beta-adrenergici) sau cresc presarcina și postsarcina sistemică (poziție ghemuit). Între aceste manevre, auscultația în ortostatism și poziția ghemuit (squatting), dacă se poate realiza, este cea mai sensibilă tehnică pentru a determina o modificare dinamică a intensității suflului asociat cu cardiomiopatia hipertrofică obstructivă.

SUFLURI TELESISTOLICE Un suflu telesistolic începe mult după debutul ejecției și de obicei se aude cel mai bine la apexul ventriculului stâng sau între apex și marginea stângă a sternului. Când sunt precedate de un clic, ce nu este în ejecție, indică de obicei un prolaps sistolic al cuspelor valvei mitrale în atriul stâng. Clicul și suflul se apropie de S_1după manevrele ce scad volumul ventriculului stâng (ortostatism, Valsalva) și se depărtează de S_1 după creșterea volumului (ridicarea picioarelor, poziția ghemuit). Intensitatea suflului crește cu mărirea postsarcinii sistemice (poziția ghemuit, agenți presori) și scade cu vasodilatația (nitrit de amil). Exercițiile izometrice, care întârzie de asemenea debutul suflului, accentuează intensitatea acestuia.

SUFLURI HOLOSISTOLICE Aceste sufluri, numite și *sufluri pansistolice*, încep odată cu S_1 și continuă toată sistola până la S_2 (figura 34-1*C*), Acestea sunt, cu rare excepții, sugestive pentru o regurgitație prin valvele atrioventriculare sau pentru un defect septal ventricular; diagnosticul diferențial este prezentat în figura 34-2. Suflul de insuficiență mitrală este mai intens la apexul ventriculului stâng. Iradierea sa reflectă direcția jetului regurgitant. Când prolabează cuspa posterioară mitrală, datorită unei rupturi de cordaj tendinos, de exemplu, jetul este direcționat anterosuperior și suflul iradiază în special la baza inimii, unde poate fi confundat cu un suflu de stenoză aortică valvulară, dacă pulsațiile carotidei nu sunt examinate cu atenție. Invers, o prolabare a cuspei anterioare este asociată de un jet direcționat posterior, care iradiază în axilă și în spate. El poate chiar să lovească coloana vertebrală și să se transmită la baza gâtului. Insuficiența mitrală severă este de obicei asociată cu un freamăt sistolic, un S_3 moale și un suflu diastolic scurt și puternic mai ușor de ascultat în decubit lateral stâng.

Suflul holosistolic din insuficiența tricuspidiană este de obicei mai puțin intens (grad I-III/VI) decât cel din insuficiența mitrală, este mai puternic pe marginea stângă a sternului inferior și crește în intesitate în inspir. Semnele asociate includ unde *„c-v“* ample, pe înregistrarea pulsului venei jugulare, pulsații hepatice sistolice și edem periferic. Printre cele câteva cauze ale insuficienței tricuspidiene, dilatarea inelului valvular odată cu cea a ventriculului drept, determinată de hipertensiunea arterială pulmonară, este cea mai frecventă.

Defectul septal ventricular (capitolul 235) determină de asemenea un suflu holosistolic a cărui intensitate variază invers proporțional cu dimensiunea anatomică a defectului. Este de obicei însoțit de un freamăt palpabil de-a lungul marginii stângi în porțiunea medie a sternului. Suflul produs în defectul septal ventricular este mai puternic decât cel din insuficiența tricuspidiană și nu se caracterizează prin creșterea intensității în inspir sau semne periferice asociate, ca acesta din urmă.

SUFLURI CARDIACE DIASTOLICE

La fel ca suflurile sistolice, cele diastolice pot fi clasificate în funcție de momentul apariției lor.

SUFLURILE PROTODIASTOLICE (figura 34-1*E*) Suflurile protodiasistolice sunt produse de incompetența valvei semilunare și încep de la zgomotul de închidere a valvei (A_2 sau P_2), indicând astfel locul de origine. Ele au în general tonalitate înaltă și o configurație descrescendo, mai ales în regurgitația cronică, durata lor fiind un indicator relativ al severității leziunii. Suflul de insuficiență aortică este în general, dar nu totdeauna, cel mai bine auscultat în spațiul al doilea intercostal pe marginea stângă a sternului. Există o tendință a suflului asociat unei patologii valvulare primare (de exemplu, leziune reumatică, valvă bicuspidă congenitală, endocardită) de a iradia mai ales de-a lungul marginii sternale *stângi* și de a fi bine transmis la apex, în timp ce suflul asociat unei patologii primare a rădăcinii aortei (de exemplu, ectazie anuloaortică, disecția de aortă) iradiază mai frecvent de-a lungul marginii sternale drepte. Este uneori necesar ca pacientul

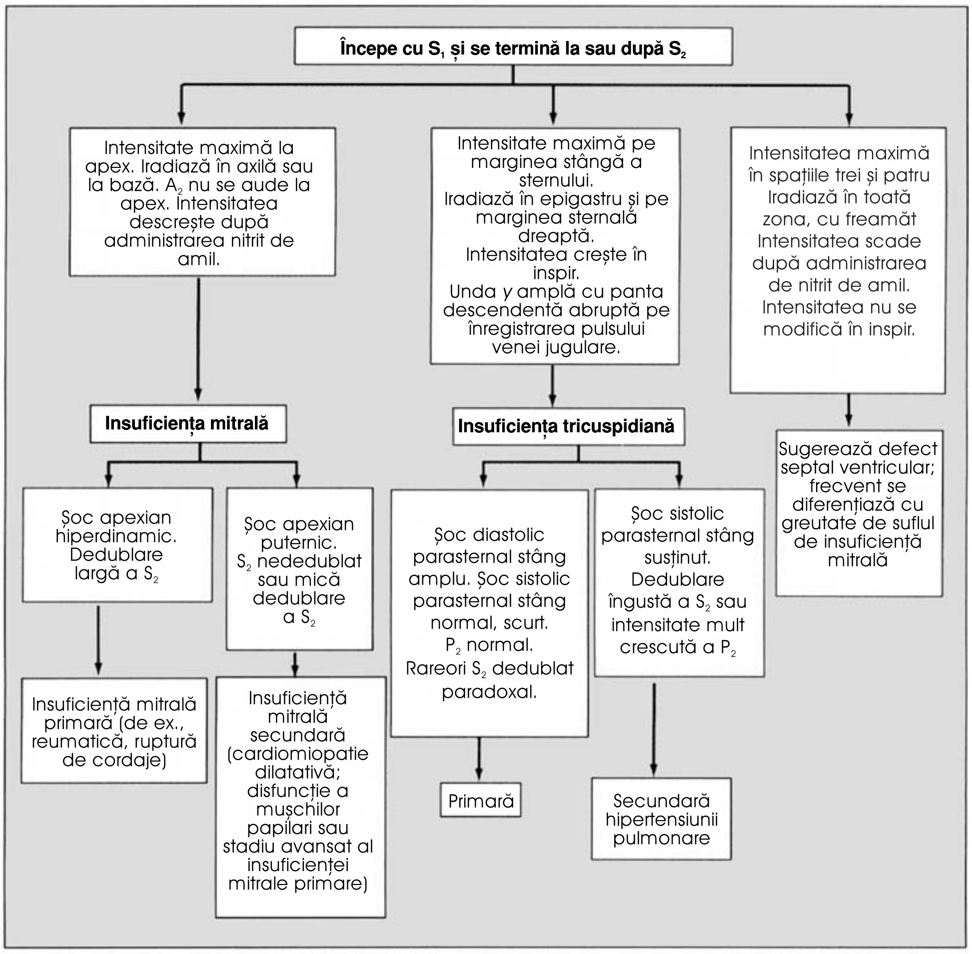


FIGURA 34-2 Diagnosticul diferențial al suflului pansistolic (de regurgitare). S_1, primul zgomot cardiac; S_2, al doilea zgomot cardiac; A_2, componenta aortică a zgomotului doi cardiac; P_2, componenta pulmonară a zgomotului doi cardiac (trebuie efectuată evaluarea eco-Doppler pentru diagnosticul diferențial). *[După C Chatterjee, in K Chatterjee et al (eds), Cardiology: An Illustrated Text/ Reference, Philadelphia, Lippincott, 1991, cu permisiunea autorului.]*

să fie examinat în poziția aplecat înainte și expir forțat pentru a evalua suflul, o manevră ce aduce rădăcina aortei mai aproape de peretele toracic anterior. Insuficiența aortică severă poate fi însoțită de un suflu mezo- sau telediastolic cu tonalitate joasă la apex (suflul Austin Flint), care se presupune în general că reflectă turbulența la nivelul orificiului mitral rezultată din conflictul între fluxul regurgitant (aortic) și cel normal (mitral) și trebuie diferențiată de stenoza mitrală (vezi mai sus). În absența unei insuficiențe cardiace semnificative, insuficiența aortică cronică severă este însoțită de câteva semne periferice datorate volumului diastolic crescut, incluzând o presiune a pulsului sistemic amplu și pulsații ale carotidei ca „lovituri de ciocan“ (pulsații Corrigan).

Suflul asociat cu insuficiența aortică *acută* este în mod evident mai scurt ca durată, cu tonalitate joasă și poate fi dificil de evaluat în prezența tahicardiei. Semnele periferice datorate volumului diastolic crescut pot fi absente. Aceste caracteristici reflectă creșterea bruscă a presiunii diastolice într-un ventricul stâng necompliant, cu un declin corespunzător și rapid al gradientului presional diastolic aortă-ventricul stâng.

Suflul de insuficiență pulmonară (suflul Graham-Steell) începe cu un zgomot pulmonar de închidere (P_2) puternic (palpabil) și se auscultă cel mai bine în focarul pulmonar, având o iradiere de-a lungul marginii sternale stângi. Tipic, are tonalitate înaltă, cu o configurație descrescendo și indică o hipertensiune arterială pulmonară semnificativă, cu un gradient presional diastolic arteră pulmonară-ventricul drept. Creșterea intensității sale în inspir este ceea ce îl poate diferenția de o insuficiență aortică. Semnele de încărcare prin volum și presiune a ventriculului drept sunt de asemenea prezente de obicei. Când există o stenoză mitrală semnificativă, un suflu protodiastolic descrescător poate fi întâlnit de-a lungul marginii sternale stângi și se datorează aproape întotdeauna mai degrabă unei insuficiențe aortice decât pulmonare, în ciuda coexistenței unei hipertensiuni arteriale pulmonare.

Insuficiența valvei pulmonare, în absența hipertensiunii arteriale pulmonare, poate apare în afecțiuni congenitale și rareori în endocardita infecțioasă. În aceste cazuri, suflul protodiastolic este mai dulce și are o tonalitate mai joasă decât suflul Graham-Steell clasic. Începe la sau chiar după P_2, care ar trebui să fie ușor separabilă de componenta A_2, astfel putându-se distinge o pauză protodiastolică.

SUFLURI MEZODIASTOLICE Suflurile mezodiastolice apar de obicei datorită obstrucției și/sau fluxului crescut prin valvele atrioventriculare. Un exemplu clasic este stenoza mitrală datorată unei leziuni reumatice (figura 34-1*F*). În absența calcificărilor extensive, primul zgomot cardiac (S_1) este puternic și suflul începe după clicul de deschidere; intervalul de timp între S_2 și clicul de deschidere este invers proporțional cu gradientul presional atriu stâng-ventricul stâng. Suflul are tonalitate joasă și se auscultă cel mai bine cu membrana stetoscopului aplicată în zona apexului, în special în decubit lateral stâng. Dacă intensitatea sa nu reflectă cu acuratețe severitatea obstrucției, durata suflului indică într-o oarecare măsură gradul acesteia. Un suflu de durată mai mare denotă persistența unui gradient presional atrioventricular stâng pe o perioadă mai mare a diastolei. Accentuarea presistolică a suflului (figura 34-1*A*) apare frecvent la ritm sinusal și reflectă o creștere suplimentară a fluxului transmitral consecutivă sistolei atriale mecanice.

Suflul din stenoza tricuspidiană prezintă multe din aceste caracteristici, dar se auscultă cel mai bine pe marginea sternală stângă inferior și, la fel ca majoritatea tulburărilor inimii drepte, crește în intensitate în inspir. Examinatorul poate observa o pantă *y* descendentă alungită pe înregistrarea pulsului venos jugular. Semnele de insuficiență cardiacă dreaptă pot fi predominante.

Există alte câteva cauze de suflu mezodiasistolic care sunt important de diferențiat de stenoza mitrală. *Mixomul atrial stâng* (capitolul 241) poate simula stenoza mitrală, dar suflul diastolic nu e însoțit de un clic de deschidere sau o accentuare presistolică. Fluxul crescut în diastolă prin valva mitrală, așa cum apare în insuficiența mitrală severă sau în șunturile largi stânga-dreapta intracardiace sau ale marilor vase, poate produce un suflu mezodiastolic apical scurt, cu tonalitate joasă. Suflul urmează în general un S_3 dulce, ce are o tonalitate mai joasă și începe mai târziu decât clicul de deschidere (figura 34-1*G*). Insuficiența tricuspidiană severă poate produce de asemenea un flux diastolic crescut prin tricuspidă și un sindrom de umplere dreaptă similar cu cel care însoțește insuficiența mitrală severă. Suflul Austin-Flint ce apare în insuficiența aortică severă a fost descris mai sus și apare în prezența insuficienței aortice severe.

SUFLURI CONTINUE

Suflurile continue încep în sistolă, au un maxim de intensitate aproape de S_2 și continuă în toată sau o parte din diastolă (figura 34-1*H*). Ele reflectă persistența unui flux între două cavități pe perioada ambelor faze ale ciclului cardiac. Diagnosticul diferențial al suflurilor continue este prezentat în tabelul 34-1. Două variante nepatologice sunt murmurul venos cervical și suflul mamar. Primul se auscultă la copiii și adulții tineri sănătoși în fosa supraclaviculară dreaptă și poate fi abolit prin comprimarea venei jugulare interne. Componenta sa diastolică poate fi mai intensă decât cea sistolică. Suflul mamar indică prezența unui flux arterial crescut prin sâni tumefiați și se poate ausculta spre sfârșitul trimestrului trei de sarcină și precoce în postpartum. O apăsare fermă cu diafragma stetoscopului poate elimina partea diastolică a suflului. Suflul dispare treptat după naștere.

Suflul continuu clasic este cel datorat persistenței canalului arterial după naștere. Se auscultă cel mai bine în sau chiar deasupra și la stânga focarului pulmonar, dar se poate auzi și dorsal. În timp, un șunt larg necorectat poate duce la creșterea rezistenței vasculare pulmonare, rezultând hipertensiune arterială pulmonară și diminuarea sau dispariția componentei diastolice. Un suflu continuu poate indica, de asemenea, prezența unui anevrism congenital de sinus Valsalva rupt, care apare fie spontan, fie ca o complicație a endocarditei infecțioase. În acest caz, o fistulă de presiune înaltă este creată între aortă și o cavitate cardiacă, de obicei atriul sau ventriculul drept. Suflul este mai puternic de-a lungul marginii sternale drepte sau stângi și este frecvent însoțit de un freamăt. De subliniat, componenta diastolică este mai puternică decât cea sistolică. Pot fi dificil de diferențiat suflurile continue de suflurile sistolic și diastolic, separate în timp, ale unei boli valvulare aortice sau insuficiențe aortice severă, izolată. Diferența este dată de învăluirea S_2 de către suflul continuu și de pauza existentă între suflurile din boala valvulară aortică.

O varietate de alte leziuni pot determina sufluri continue. O fistulă arteriovenoasă coronară produce uneori un suflu continuu, slab, cu o componentă diastolică mai puternică, pe marginea sternală stângă sau la apexul ventriculului stâng. Boala aterosclerotică severă a unei artere sistemice mari poate determina un zgomot continuu, a cărui prezență semnifică obstrucție de grad foarte mare. Pacienții cu stenoză de ramuri pulmonare periferice sau cu atrezie pulmonară și colaterale bronșice extinse pot de asemenea prezenta sufluri continue, ce se pot ausculta cel mai bine dorsal sau pe partea laterală a cutiei toracice. Semne clinice similare sunt prezente la pacienții cu o severă coarctație de aortă, leziune ce trebuie diagnosticată pe baza pulsului slab și întârziat la membrele inferioare și a hipertensiunii arteriale la cele superioare. Suflul continuu este produs în arterele colaterale (intercostale) lărgite.

Abordarea pacientului

La mulți pacienți cauza suflului cardiac poate fi elucidată cu ușurință prin evaluarea corectă a suflului însuși, prezentată în acest capitol, realizată ținând seama de istoric, examenul fizic general și alte date oferite de examinarea cardiacă, așa cum se va arăta în capitolul 227. Când există un dubiu în privința diagnosticului sau sunt necesare date anatomopatologice și fiziologice suplimentare pentru a evalua pacientul și a planifica tratamentul, efectuarea ecocardiografiei transtoracice Doppler are mare valoare în determinarea nu numai a etiologiei suflului, dar și a severității leziunii responsabile.

Majoritatea suflurilor cardiace sunt mezosistolice și puțin intense (de grad I sau II/VI). Când un astfel de suflu apare la un copil sau un adult tânăr *fără* nici o altă dovadă de boală cardiacă după examenul clinic, este de obicei benign și în general ecocardiografia nu e indicată. Pe de altă parte, ecografia cardiacă e recomandată la pacienți cu sufluri sistolice intense (≥ III/VI), în special holosistolice, la fel ca și la majoritatea pacienților cu sufluri diastolice sau continue.

BIBLIOGRAFIE

GREWE K et al: Differentiation of cardiac murmurs by auscultation. Curr Prob Cardiol 13(10):669, 1988
LEMBO NJ et al: Bedside diagnosis of systolic murmurs. N Engl J Med 318(24):1572, 1988
PERLOFF JK: *The Clinical Recognition of Congenital Heart Disease,* 3d ed. Philadelphia, Saunders, 1987
PERLOFF JK, BRAUNWALD E: Physical examination of the heart and circulation, in *Heart Disease,* 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, pp 15-52
SAPIRA JD: *The Art and Science of Bedside Diagnosis.* Baltimore, Urban and Schwartzenberg, 1990
WEYMAN AE (ed): *Principles and Practice of Echocardiography,* 2d ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1994

35

Gordon H. Williams

EVALUAREA PACIENȚILOR HIPERTENSIVI

DEFINIȚIE Deoarece nu există o linie de demarcație netă între presiunea sanguină normală și cea crescută, au fost stabilite limite arbitrare pentru a defini persoanele cu risc crescut de a dezvolta o boală cardiovasculară și/sau cele care vor avea un beneficiu clar după tratamentul medical. Aceste definiții ar trebui să ia în considerare nu numai valoarea presiunii diastolice dar și pe cea sistolică, vârsta, sexul și rasa. De exemplu, pacienții cu o tensiune diastolică mai mare de 90 mmHg au o rată de morbiditate și mortalitate semnificativ mai redusă dacă sunt tratați în mod adecvat. Aceștia sunt, deci, pacienții care au hipertensiune și trebuie tratați.

Nivelul tensiunii *sistolice* este de asemenea important pentru a evalua influența presiunii arteriale asupra morbidității cardiace. Bărbații cu tensiune diastolică normală (<82 mmHg), dar tensiune sistolică ridicată (>158 mmHg) au o rată a mortalității cardiovasculare de 2,5 ori mai mare decât indivizi cu o tensiune diastolică similară, dar a căror tensiune sistolică este normală (<130 mmHg). O reducere a mortalității și morbidității prin tratament, mai ales la vârtsnici, a fost evidențiată la acești pacienți. Efectul benefic rezultă mai ales din reducerea incidenței accidentelor vasculare cerebrale și este prezent și la femei. Alți factori importanți care modifică influența presiunii arteriale asupra frecvenței bolilor cardiovasculare sunt vârsta, rasa și sexul, bărbații tineri de rasă neagră fiind cei mai afectați de hipertensiune.

Când e suspectată existența hipertensiunii, presiunea arterială trebuie măsurată de cel puțin două ori, în ocazii diferite, după screening-ul inițial. La adulți, o tensiune *diastolică* mai mică de 85 mmHg este considerată normală; valorile între 85 și 89 mmHg sunt normale la limita superioară; cele de 90 până la 104 mmHg reprezintă o hipertensiune ușoară; între 105 și 114 mmHg, hipertensiunea este moderată; peste 115 mmHg reprezină hipertensiune severă. Când tensiunea diastolică este sub 90 mmHg, o tensiune *sistolică* sub 140 mmHg este normală; valori între 140 și 159 reprezină hipertensiune sistolică izolată la limită; valori de 160 mmHg sau mai mari indică hipertensiune sistolică izolată. Monitorizarea tensiunii arteriale pe o perioadă de 12 sau 24 ore poate aduce informații suplimentare la pacienții care sunt greu de inclus într-o grupă sau alta. Totuși, valorile normale pentru această metodă și utilitatea ei în relație cu rezultatele tratamentului nu sunt cunoscute în mod curent. O clasificare utilă a hipertensiunii, realizată de Joint Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Presure (Comitetul reunit pentru depistarea, evaluarea și tratamentul HTA) este prezentată în tabelul 35-1.

Tensiunea arterială fluctuează la majoritatea persoanelor, fie că sunt normo- sau hipertensive. Pacienții considerați a avea *hipertensiune labilă* sunt cei care uneori, dar nu întotdeauna, au valorile tensiunii arteriale peste cele normale. Acești pacienți sunt incluși în categoria de hipertensivi la limită.

Hipertensiunea susținută poate fi accelerată sau poate intra într-o fază malignă, deși această evoluție este neobișnuită pentru pacienții tratați. Deși un pacient cu *hipertensiune malignă* are frecvent o tensiune arterială peste 200/140 mmHg, această condiție este definită mai degrabă de prezența edemului papilar, însoțit în mod obișnuit de exsudate și hemoragii retiniene, decât de valorile absolute ale tensiunii. *Hipertensiunea accelerată* este definită ca o creștere semnificativă recentă, peste valorile anterioare, a tensiunii, asociată cu descoperirea unor leziuni vasculare, dar fără edem papilar, la examinarea fundului de ochi.

EVALUAREA PACIENTULUI În evaluarea pacientului hipertensiv, anamneza, examenul fizic și testele de laborator trebuie să permită (1) descoperirea formelor secundare de hipertensiune ce pot fi corectate (vezi capitolul 246), (2) stabilirea unei stări de referință pretratament, (3) evaluarea factorilor care pot influența tipul de terapie sau pot fi modificați în mod negativ prin terapie, (4) determinarea afectării organelor

Tabelul 35-1

Stadializarea presiunii arteriale la adulți de sau peste 18 ani

Categoria	Tensiune sistolică, mmHg	Tensiune diastolică, mmHg
Normală*	< 130	< 85
Normală la limită	130-139	85-89
Hipertensiune+		
Stadiu 1 (ușoară)	140-159	90-99
Stadiu 2 (moderată)	160-179	100-109
Stadiu 3 (severă)	180-209	110-119
Stadiu 4 (foarte severă)	≥210	≥120

* Presiunea sanguină optimă fără risc cardiovascular este <120/80 mmHg. Totuși, valorile anormal de mici trebuie evaluate clinic

+ Bazată pe media între ≥2 determinări realizate în două sau mai multe vizite după un screening inițial

NOTA: Stadializarea presiunii arteriale la adulți de sau peste 18 ani care nu iau medicamente antihipertensive și nu au o boală acută. Când valorile sistolice și diastolice ale presiunii arteriale sunt încadrate în categorii diferite, cele mai mari trebuie selectate pentru a caracteriza statutul individual al tensiunii arteriale

SURSA: După NK Hollenberg. Summary of the Joint National Committee (JNC)-V and WHO/ International Society of Hypertension (ISH) Special Reports, in NK Hollenberg (ed): Hypertension: Mechanisms and therapy, in *Atlas of Heart Diseases*, vol. 1, E Braunwald (series ed). Philadelphia, Current Medicine, 1995, pp 13.1-13.16

țintă și (5) determinarea prezenței altor factori de risc pentru boala cardiovasculară arteriosclerotică (vezi capitolul 242). În mod ideal, această evaluare trebuie să dezvăluie de asemenea mecanismele de bază ale hipertensiunii esențiale, mai ales dacă aceste informații permit stabilirea unui tratament țintit. Din păcate, în prezent, acest aspect al evaluării este limitat de necunoașterea unora din mecanismele de bază, de incertitudine în privința corectitudinii tratamentului pentru o categorie distinctă, chiar dacă mecanismul de bază este cunoscut, sau de costul prohibitiv necesar definirii unei grupe de bolnavi, chiar dacă tratamentul specific este la îndemână. Totuși, prin aportul de informații suplimentare, această a șasea componentă a evaluării pacienților hipertensivi poate deveni din ce în ce mai importantă.

Simptome și semne Cei mai mulți pacienți hipertensivi nu au simptome specifice ce pot fi atribuite creșterii tensiunii arteriale și sunt identificați ca atare numai în timpul examenului fizic. Când simptomele sunt cele care aduc pacientul la medic, acestea sunt incluse în trei categorii. Ele sunt atribuite (1) tensiunii arteriale crescute însăși, (2) bolii vasculare hipertensive și (3) bolii de fond, în cazul hipertensiunii secundare. Deși popular considerată simptom al tensiunii arteriale crescute, cefaleea este caracteristică numai pentru hipertensiunea severă; cel mai frecvent, cefaleea este localizată la nivel occipital, este prezentă dimineața la trezire și dispare spontan după câteva ore. Alte simptome ce pot fi atribuite presiunii arteriale crescute sunt vertijul, palpitațiile, fatigabilitatea și impotența. Simptomele determinate de boala vasculară includ epistaxisul, hematuria, vederea neclară datorată modificărilor retiniene, episoade de slăbiciune sau vertij datorate ischemiei cerebrale tranzitorii, angina pectorală și dispneea datorată insuficienței cardiace. Durerea, ce apare în disecția de aortă sau la ruperea unui anevrism, este un simptom întâlnit ocazional.

Exemple de simptome datorate bolii de fond în hipertensiunea secundară sunt poliuria, polidipsia și slăbiciunea musculară secundară hipokaliemiei, la pacienți cu hiperaldosteronism primar sau obezi, și labilitatea emoțională la cei cu sindrom Cushing. Pacienții cu feocromocitom pot prezenta episoade de cefalee, palpitații, diaforeză și vertij postural.

Anamneza Un lung istoric familial de hipertensiune arterială, alături de creșteri intermitente ale valorilor tensionale în antecedente, sprijină diagnosticul de hipertensiune arterială. Hipertensiunea arterială secundară apare frecvent înainte de 35 sau după 55 de ani. Tratamentele cu corticosteroizi sau estrogeni efectuate anterior au o semnificație evidentă. Un istoric de infecții urinare repetate sugerează pielonefrită cronică, deși această afecțiune poate fi asimptomatică; nocturia și polidipsia indică o boală endocrină sau renală, în timp ce un traumatism în flanc sau un episod dureros acut de flanc pot sugera prezența unei leziuni renale. Creșterea în greutate este compatibilă cu sindromul Cushing, iar scăderea în greutate apare în feocromocitom. Câteva aspecte ale istoricului pot stabili dacă boala vasculară a progresat până într-un stadiu periculos. Acestea includ angina pectorală, simptome de insuficiență cerebrală, insuficiența cardiacă congestivă și/sau insuficiența vasculară periferică. Alți factori de risc care trebuie investigați sunt fumatul, diabetul zaharat, dislipidemia și un istoric familial de decese premature datorate bolilor cardiovasculare. În final, trebuie evaluate anumite aspecte ale stilului de viață al pacientului, care pot contribui la dezvoltarea hipertensiunii sau pot influența tratamentul, cum ar fi dieta, activitatea fizică, statutul familial, profesia și nivelul de educație.

Examenul fizic Examenul fizic începe cu evaluarea aspectului general al pacientului. De exemplu, sunt prezente fața rotundă și obezitatea tronculară, caracteristice sindromului Cushing? Este dezvoltarea musculară a membrelor superioare mai mare decât cea a membrelor inferioare, sugerând coarctația de aortă? Pasul următor este compararea tensiunii arteriale și a pulsului la cele două membre superioare, în ortostatism și clinostatism (timp de cel puțin două minute). O creștere a presiunii diastolice când pacientul trece din clinostatism în ortostatism apare cel mai probabil în hipertensiunea esențială; o scădere, în absența medicației antihipertensive, sugerează o formă secundară de hipertensiune. Înălțimea și greutatea pacientului trebuie determinate. Examinarea în detaliu a fundului de ochi este obligatorie, deoarece datele oferite de aceasta ajută în cea mai mare măsură la stadializarea hipertensiunii și la stabilirea prognosticului. Un ghid folositor este clasificarea Keith-Wagner-Barker a modificărilor fundului de ochi (tabelul 35-2); modificările specifice ale fiecărui fund de ochi trebuie înregistrate și stadializate. Palparea și auscultarea arterelor carotide pentru evidențierea unei stenoze sau ocluzii sunt importante; îngustarea arterei carotide poate fi una din manifestările bolii vasculare hipertensive, dar poate sugera, de asemenea, prezența unei afectări a arterelor renale, din moment ce aceste două leziuni pot fi asociate. La examinarea inimii și a plămânilor

Tabelul 35-2

Clasificarea retinopatiei hipertensive și arteriosclerotice

	Hipertensiune					Arterioscleroză	
	Arteriole						
Grad	Îngustare generală, raport AV*	Spasm focal+	Hemoragii	Exsudate	Edem papilar	Reflex arteriolar la lumină	Defecte AV la intersectare#
Normal	3:4	1:1	0	0	0	Linie galbenă fină, coloană sanguină roșie	Nu există
Grad I	1:2	1:1	0	0	0	Linie galbenă mai lată, coloană sanguină roșie	Depresiune medie a venei
Grad II	1:3	2:3	0	0	0	Linie galbenă lată, în „fir de cupru“, coloana sanguină nu se vede	Depresiune sau proeminențe ale venei
Grad III	1:4	1:3	+	+	0	Linie albă lată, în „fir de argint“, coloana sanguină nu se vede	Derivație în unghi drept, îngustare și dispariție a venei sub arteriolă; dilatare distală a venei
Grad IV	Corzi fine, fibroase	Obstrucția fluxului distal	+	+	+	Corzi fibroase, coloana sanguină nu se vede	La fel ca la gradul III

* Raport între diametrele arteriolar și venos
\+ Raport între diametrele regiunii cu spasm și al arteriolei proximale
\# Lungimea și tortuozitatea arteriolei crește odată cu severitatea

trebuie căutate hipertrofia de ventricul stâng și decompensarea cardiacă. Ventriculul stâng este mărit? Sunt prezente zgomotele cardiace trei și patru? Există raluri pulmonare? Zgomotul cardiac trei și ralurile pulmonare nu apar de obicei în hipertensiunea necomplicată. Prezența lor sugerează o disfuncție ventriculară. Examinarea toracelui include și căutarea unor sufluri extracardiace și a unor vase colaterale palpabile care pot apărea în coarctația de aortă.

Cea mai importantă parte a examenului abdomenului este auscultarea unor sufluri ce apar în arterele renale stenotice. Aceste sufluri datorate îngustării arterelor renale au aproape întotdeauna o componentă diastolică sau pot fi continue și se aud cel mai bine la dreapta sau stânga liniei mediane supraombilical sau în flancuri; ele sunt prezente la mulți pacienți cu stenoză de arteră renală datorată displaziei fibroase și la 40-50% din cei cu o stenoză semnificativă funcțional datorată arteriosclerozei. Abdomenul trebuie de asemenea palpat în căutarea unui anevrism abdominal sau a unor rinichi mari din boala polichistică renală. Pulsul femural trebuie palpat cu atenție și, dacă este mai slab și/sau întârziat în comparație cu pulsul radial, presiunea arterială a membrelor inferioare trebuie măsurată. Chiar dacă pulsul femural este normal la palpare, presiunea arterială a membrelor inferioare trebuie măsurată cel puțin odată la pacienții la care hipertensiunea este descoperită înaintea vârstei de 30 de ani. În final, trebuie examinate membrele în căutarea edemelor sau a sechelelor unui accident cerebrovascular anterior și/sau dovezi ale existenței altor patologii intracraniene.

Investigații de laborator Există controverse asupra investigațiilor de laborator ce trebuie efectuate la pacienții hipertensivi. În general, acestea privesc extensia investigațiilor în evaluarea unui pacient pentru forme secundare de hipertensiune sau subclase de hipertensiune esențială. Examenele de laborator *de bază* ce trebuie realizate la pacienții cu hipertensiune susținută sunt prezentate mai jos (tabelul 35-3). *Studiile secundare* trebuie efectuate dacă (1) evaluările inițiale sugerează o formă de hipertensiune secundară și/sau (2) presiunea arterială nu este controlată după tratamentul inițial, așa cum se arată în capitolul 246.

Funcția renală este evaluată prin determinarea prezenței proteinelor, sângelui sau glucozei în urină și dozarea creatininei și/sau ureei plasmatice. Examenul microscopic al urinii este și el de ajutor. Dozarea potasiului plasmatic trebuie realizată atât pentru monitorizarea hipertensiunii induse de mineralocorticoizi, cât și pentru a stabili un nivel de referință înainte de începerea tratamentului cu diuretice.

Și alte determinări biochimice sunt de folos, mai ales că ele pot fi realizate ca o serie automată de teste, cu un cost minim pentru pacient. De exemplu, dozarea glicemiei este utilă atât pentru că diabetul zaharat poate fi asociat cu arterioscleroză accelerată, boală vasculară renală și nefropatii diabetice la pacienții hipertensivi, cât și pentru că hiperaldosteronismul primar, sindromul Cushing și feocromocitomul pot fi toate însoțite de hiperglicemie. În plus, din moment ce tratamentul antihipertensiv cu diuretice, de exemplu, poate crește nivelul glicemiei, este important de stabilit un nivel de referință. Posibilitatea existenței hipercalcemiei trebuie de asemenea investigată. Determinarea acidului uric seric este necesară, datorită incidenței crescute a hiperuricemiei la pacienți cu hipertensiune renală și esențială și pentru că, la fel ca în cazul glicemiei, nivelul seric poate crește datorită tratamentului diuretic. Colesterolul seric, HDL (high density lipoprotein) colesterolul și trigliceridele pot fi dozate pentru a identifica alți factori predispozanți pentru dezvoltarea arteriosclerozei.

În toate cazurile trebuie efectuată electrocardiograma pentru a permite evaluarea stării cordului, în special dacă hipertrofia ventriculară stângă este prezentă și pentru a stabili un punct de referință. Ecocardiografia este mult mai sensibilă decât electrocardiograma sau examenul fizic în determinarea existenței unei hipertrofii cardiace. Astfel, în unele situații, această metodă se poate adăuga evaluării *de bază* a pacientului hipertensiv, mai ales că hipertrofia ventriculară stângă este un factor de risc cardiovascular independent și prezența sa sugerează necesitatea unui tratament antihipertensiv susținut. În plus, în timp ce o creștere substanțială a presiunii arteriale e însoțită, de cele mai multe ori, de prezența hipertrofiei ventriculare stângi, o creștere medie poate să nu se asocieze cu aceasta. De aceea, nu se poate folosi valoarea absolută a tensiunii arteriale drept marker substitutiv al prezenței sau absenței hipertrofiei ventriculare stângi. Pe de altă parte, din cauza costului ecografiei cardiace și a incertitudinii asupra faptului că informațiile obținute vor modifica terapia, nu este clar dacă *monitorizarea* ecocardiografică de rutină în timpul tratamentului este justificată. Radiografia toracică poate fi de asemenea utilă pentru identificarea dilatării sau elongării aortei, precum și a eroziunilor costale ce apar în coarctația de aortă.

Unele date oferite de anamneză, examenul fizic sau testele uzuale de laborator pot sugera o cauză neobișnuită a hipertensiunii și pot dicta necesitatea unor investigații speciale, care sunt prezentate în capitolul 246.

Tabelul 35-3

Teste de laborator pentru evaluarea hipertensiunii

TESTE DE BAZĂ PENTRU EVALUAREA INIȚIALĂ

A. Întotdeauna incluse:
   1. Glucoza, sângele, proteinele urinare
   2. Hematocrit
   3. Potasemia
   4. Creatinina serică și/sau ureea sanguină
   5. Electrocardiograma
B. De obicei incluse, în funcție de cost și alți factori:
   1. Examenul microscopic al urinii
   2. Leucocitemia
   3. Glucoză plasmatică sanguină, colesterol, colesterol HDL și trigliceride plasmatice/sanguine
   4. Acid uric, fosfați și calciu serice
   5. Radiografie toracică; ecocardiografia

TESTE SPECIALE PENTRU EVALUAREA HIPERTENSIUNII SECUNDARE

A. Boala renovasculară: renograma cu inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, examinarea ambilor rinichi cu ultrasunete
B. Feocromocitom: determinarea creatininei, metanefrinelor și catecolaminelor în urină pe 24h sau a catecolaminelor plasmatice
C. Sindrom Cushing: testul de supresie nocturnă cu dexametazonă sau determinarea cortizolului în urina pe 24h

Rx TRATAMENT

Vezi capitolul 246.

BIBLIOGRAFIE

GIFFORD RW et al: Office evaluation of hypertension: A statement for health professionals by a writing group of the Council for High Blood Pressure Research, American Heart Association. Circulation 79:721, 1989

GLYNN RJ et al: Evidence for a positive linear relation between blood pressure and mortality in elderly people. Lancet 345:825, 1995

JOINT NATIONAL COMMITTEE ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE: The fifth report. Arch Intern Med 153:154, 1993

KURTZ TW, SPENCE MA: Genetics of essential hypertension. Am J Med 94:77, 1993

LITTENBERG B et al: Screening for hypertension. Ann Intern Med 112:192, 1990

NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP: National High Blood Pressure Education Program Working Group report on hypertension in the elderly. Hypertension 23:145, 1994

SAGIE A et al: The natural history of borderline isolated systolic hypertension. N Engl J Med 329:1912, 1993
STAMLER J et al: Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. Arch Intern Med 153:598, 1993
WEBER MA et al: Diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. Circulation 90:2291, 1994

36 *Eugene Braunwald*

HIPOXIA, POLICITEMIA ȘI CIANOZA

HIPOXIA

Principalul rol al sistemului cardiorespirator este de a furniza oxigen (și substanțe nutritive) celulelor și de a îndepărta dioxidul de carbon (și alți produși de metabolism) de la nivelul lor. Întreținerea corespunzătoare a acestei funcții depinde de un sistem cardiovascular și respirator intact și de un aport de gaze inspirate care să conțină oxigen într-o proporție adecvată. Modificările în presiunea oxigenului și dioxidului de carbon, ca și modificările concentrației intraeritrocitare a unor *compuși organici cu grupări fosfat*, în special acidul 2,3 difosfogliceric (2,3-DPG), produc alterări în curba de disociere a oxigenului (vezi figura 107-1). Când hipoxia este o consecință a insuficienței respiratorii, Pa_{CO_2} de obicei crește (capitolul 250) și curba de disociere a oxigenului e deviată la dreapta. În aceste condiții sau atunci când concentrația de 2,3 DPG crește, proporția de hemoglobină saturată din sângele arterial la un nivel dat al presiunii oxigenului alveolar (Pa_{O_2}) scade. Atât hipoxia arterială, cât și cianoza sunt mai mult influențate de gradul de reducere a Pa_{O_2} când aceasta rezultă din boli pulmonare decât atunci când reducerea apare prin scăderea presiunii parțiale a oxigenului în aerul inspirat, caz în care Pa_{CO_2} scade consecutiv hiperventilației indusă de anoxie, iar curba de disociere a oxigenului e deviată la stânga, limitând astfel reducerea saturației cu O_2 a hemoglobinei.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL **Hipoxia anemică** Orice scădere a concentrației hemoglobinei este însoțită de o scădere corespunzătoare a capacității sângelui de transport a oxigenului. Pa_{O_2} rămâne normală, dar cantitatea absolută de oxigen transportată pe unitatea de volum sanguin este diminuată. Cum sângele anemic trece prin capilare și cantitatea obișnuită de oxigen este extrasă din el, P_{O_2} din sângele venos scade într-o măsură mai mare decât ar fi cazul în mod normal.

Intoxicația cu monoxid de carbon (capitolul 391) Hemoglobina combinată cu monoxid de carbon (carboxihemoglobina) nu este disponibilă pentru transportul de oxigen. În plus, prezența carboxihemoglobinei deplasează curba de disociere a hemoglobinei spre stânga, așa încât oxigenul poate fi descărcat numai la presiuni mai scăzute. Prin această formare de carboxihemoglobină, un nivel dat al reducerii capacității de transport a oxigenului produce un grad mai mare de hipoxie tisulară decât reducerea echivalentă a hemoglobinei datorată simplei anemii.

Hipoxia respiratorie Lipsa saturației arteriale este o constatare frecventă în bolile pulmonare avansate. Cea mai comună cauză de hipoxie respiratorie este necorelarea ventilației cu perfuzia, care rezultă din perfuzarea alveolelor slab ventilate. Așa cum se discută în capitolul 250, ea poate fi cauzată și de hipoventilație, când se asociază cu creșteri ale Pa_{CO_2}. Aceste două forme de hipoxie respiratorie sunt de obicei ușor de corectat prin inspirarea de O_2 100%. O a treia cauză este șuntarea circulației sanguine din dreapta spre stânga prin perfuzarea unor porțiuni neventilate ale plămânului, ca în atelectazia pulmonară sau în anomaliile vasculare ale plămânului cu conexiuni arteriovenoase. În această situație Pa_{O_2} scăzută *nu* este corectabilă prin ventilarea cu O_2 100%. Pa_{O_2} scăzută e de obicei corectabilă prin inspirarea de O_2 100%.

Hipoxia secundară șunturilor extrapulmonare dreapta-stânga Această cauză de hipoxie seamănă din punct de vedere fiziologic cu șunturile dreapta-stânga intrapulmonare, dar e determinată de malformații cardiace congenitale, ca tetralogia Fallot, transpoziția de vase mari, complexul Eisenmenger (capitolul 235). Ca și în șunturile pulmonare dreapta-stânga, Pa_{O_2} nu poate fi adusă la normal prin administrarea de O_2 100%.

Hipoxia circulatorie Ca și în hipoxia datorată anemiei, Pa_{O_2} este normală, dar P_{O_2} venoasă și tisulară sunt reduse, drept consecință a reducerii perfuziei tisulare, în condițiile unui consum tisular de O_2 normal. Hipoxia circulatorie generalizată apare în insuficiența cardiacă (capitolul 233) și în cele mai multe forme de șoc (capitolul 38).

Hipoxia specifică de organ Circulația scăzută spre un organ anume, care determină hipoxie circulatorie localizată, poate fi datorată unei obstrucții arteriale organice sau poate apărea ca o consecință a vasoconstricției (capitolul 248). Cea din urmă e observată la extremitățile superioare în fenomenul Raynaud. Circulația insuficientă poate apărea în toate membrele, la pacienții cu insuficiență cardiacă sau șoc hipovolemic, în încercarea de a menține perfuzia adecvată a organelor vitale. Ischemia hipoxică asociată cu paloare apare în boli obliterante arteriale organice. Hipoxia localizată poate rezulta de asemenea din obstrucții venoase cu congestie consecutivă și flux arterial redus. Edemul, care crește distanța pe care difuzează oxigenul până când ajunge la celule, poate de asemenea cauza hipoxie localizată.

Necesități crescute de oxigen Dacă consumul de oxigen al țesuturilor e mărit fără o creștere corespunzătoare a volumului de flux pe unitatea de timp, P_{O_2} din sângele venos (și de aici P_{O_2} capilar și tisular) poate fi redusă. Aceasta va apărea chiar dacă difuzia de oxigen în sângele ce perfuzează patul capilar pulmonar este normală și hemoglobina este normală cantitativ și calitativ. O asemenea situație poate fi întâlnită când apare febra sau tireotoxicoza la pacienții la care debitul cardiac este fix și nu poate crește normal. În astfel de condiții, circulația poate fi considerată deficientă față de cerințele metabolice.

Obișnuit, tabloul clinic al pacientului cu hipoxie datorată ratei crescute a metabolismului este complet diferit față de cel din alte tipuri de hipoxie; pielea e caldă și colorată, datorită fluxului sanguin cutanat crescut care disipează căldura excesivă produsă, iar cianoza e de obicei absentă.

Efortul fizic este un exemplu clasic de necesități tisulare de oxigen crescute. Aceste cereri crescute sunt în mod normal satisfăcute datorită mai multor mecanisme simultane: (1) creșterea debitului cardiac și a ventilației și astfel a oxigenării țesuturilor; (2) direcționarea preferențială a sângelui spre mușchii ce susțin efortul și la distanță de mușchii în repaus, piele și viscere (prin modificarea rezistenței vasculare în diferite paturi vasculare, direct și/sau reflex); (3) creșterea extracției oxigenului din sângele furnizat și mărirea gradientului arteriovenos în oxigen și (4) reducerea pH-ului sângelui tisular și capilar, astfel crescând descărcarea de oxigen din hemoglobină. Atunci când capacitatea acestor mecanisme este depășită, va apărea hipoxia, mai ales cea a mușchilor ce execută efortul.

Utilizarea improprie de oxigen Cianura (capitolul 391) și alte otrăvuri cu acțiune similară produc o stare paradoxală în care țesuturile sunt incapabile să utilizeze oxigenul și în consecință sângele venos tinde să aibă o presiune crescută de oxigen. Această stare a fost denumită *hipoxie histotoxică*. Cianurile produc hipoxie celulară prin paralizarea funcției de transfer de electroni a citocromoxidazei, așa încât aceasta nu poate transfera electroni oxigenului, în timp ce despre toxina difterică se presupune că inhibă sinteza unuia din citocromi, interferând astfel cu consumul de oxigen și producția de energie a celulelor implicate.

EFECTELE HIPOXIEI Modificările în sistemul nervos central, în special la nivelul centrilor superiori, sunt extrem de importante. Hipoxia acută produce tulburări de judecată, de coordonare motorie și un tablou clinic apropiat de cel din alcoolismul acut. Când hipoxia e de durată mai mare, apar oboseala, apatia, somnolența, neatenția, timpul de reacție întârziat, și reducerea capacității de muncă. Când hipoxia devine mai severă, sunt afectați centrii din trunchiul cerebral și moartea survine de obicei prin insuficiență respiratorie. Odată cu reducerea Pa_{O_2} scade și rezistența cerebrovasculară și crește fluxul sanguin cerebral, tinzând să reducă hipoxia cerebrală. Pe de altă parte, când reducerea Pa_{O_2} e acompaniată de hiperventilație și diminuarea Pa_{CO_2}, rezistența cerebrovasculară crește, fluxul sanguin scade și hipoxia e sporită. Comparativ cu creierul, măduva spinării și nervii periferici, mai vechi din punct de vedere filogenetic, sunt relativ insensibili la hipoxie. Hipoxia produce de asemenea arterioconstricție pulmonară, care servește dirijării utile a sângelui din porțiunile slab ventilate spre cele mai bine ventilate ale plămânului. Cu toate acestea, are dezavantajul de a crește rezistența vasculară pulmonară și postsarcina ventriculului drept.

O perturbare complexă a funcțiilor celulare rezultă din efectele metabolice ale hipoxiei acute severe. În ficat și mușchi, metabolismul glucidic decurge normal anaerob (adică fără oxidare) până la stadiul formării acidului piruvic. Metabolizarea piruvatului necesită oxigen și, când acesta e insuficient, o proporție în creștere de piruvat e redusă la acid lactic, care nu poate fi catabolizat mai departe. Din acest motiv există o creștere a lactacidemiei cu scăderea bicarbonatului și acidoză metabolică consecutivă. În aceste împrejurări, energia totală obținută din catabolizarea materialului nutritiv este mult redusă și cantitatea de energie disponibilă pentru continuarea resintezei de componente fosfat-macroergice devine inadecvată, conducând la perturbări complexe ale funcției celulare.

Cea mai mare parte a răspunsului respirator la hipoxie ia naștere în chemoreceptorii speciali din carotidă și aortă, deși centrul respirator din trunchiul cerebral e de asemenea stimulat direct de lipsa de oxigen. Creșterea consecutivă a ventilației, cu pierdere de dioxid de carbon, duce la alcaloză respiratorie. Pe de altă parte, difuziunea cantităților suplimentare de acid lactic din țesuturi în sânge tinde să producă acidoză metabolică. În ambele cazuri, cantitatea totală de bicarbonat și, implicit, puterea de combinare a dioxidului de carbon, tinde să se diminueze (capitolul 50).

Presiunea scăzută a oxigenului în orice țesut determină vasodilatație locală, iar vasodilatația difuză ce apare în hipoxia generalizată produce creșteri ale debitului cardiac total. La pacienții cu boli cardiace preexistente, dezvoltarea hipoxiei și necesitățile țesuturilor periferice pentru un debit cardiac crescut pot precipita insuficiența cardiacă congestivă. La pacienții cu cardiopatie ischemică, o reducere a Pa_{O_2} poate intensifica ischemia și afecta în consecință funcția ventriculară stângă. Hipoxia prelungită sau severă poate de asemenea afecta funcțiile hepatică și renală.

Unul din cele mai importante mecanisme compensatoare pentru hipoxia prelungită este creșterea concentrației de hemoglobină. Aceasta nu se datorează stimulării directe a măduvei osoase, ci efectului eritropoietinei. Nivelul de eritropoietină este crescut de hipoxie și s-a constatat că producția ei este reglată de echilibrul dintre cererea și oferta de oxigen la nivel tisular.

POLICITEMIA (Vezi și capitolul 111)

Termenul *policitemie* semnifică o creștere peste normal a numărului eritrocitelor în sângele circulant. Această creștere este de obicei, deși nu întotdeauna, acompaniată de o mărire corespunzătoare a cantității de hemoglobină și creșterea valorilor hematocritului. Policitemia poate sau nu să fie asociată cu o creștere a cantității totale de eritrocite din organism. E important să se facă deosebirea dintre policitemia *absolută* (o creștere a masei totale de eritrocite) și policitemia *relativă* (uneori numită și *falsă*) care apare când, datorită pierderii de plasmă sanguină, *concentrația* hematiilor în sângele circulant crește peste limita normală. Aceasta poate fi consecința aportului anormal de scăzut de lichide, pierderii de plasmă în lichidul interstițial sau pierderii marcate de fluide din organism, cum se întâmplă în vărsăturile persistente, diareea severă, transpirația abundentă sau acidoză.

Pentru că termenul *policitemie* este un termen generic care se referă la toate tipurile de creștere a numărului de eritrocite, termenii *eritrocitoză* și *eritremie* sunt preferați pentru a descrie două forme de policitemie absolută. Eritrocitoza reprezintă policitemia absolută care apare ca răspuns la unii stimuli cunoscuți, cel mai des hipoxemia (policitemie secundară); eritremia se referă la o boală de etiologie necunoscută – policitemia vera. În policitemia secundară, dar nu și în policitemia vera, creșterea absolută a masei eritrocitare se datorează unei sinteze crescute de eritropoietină. Eritrocitoza apare ca răspuns la o varietate de factori și reprezintă un răspuns fiziologic la hipoxie. O abordare a diagnosticului diferențial al eritrocitozei ar trebui să înceapă cu lămurirea mecanismelor sale de apariție (vezi capitolul 111).

Eritrocitoza de stres (Sindromul Gaisböck) Acești termeni au fost aplicați policitemiei observate ocazional la bărbații de rasă albă și vârstă medie, hiperactivi în general, hipertensivi, obezi și anxioși, cu tegumente roșietice, dar care nu au nici un semn caracteristic policitemiei vera, adică nu prezintă splenomegalie sau leucocitoză cu leucocite imature. La aceste persoane, masa totală eritrocitară este normală, iar volumul plasmatic este sub normal. Astfel, au un hematocrit relativ crescut, de obicei 50-60%, și policitemie *relativă*. *Policitemia fumătorilor* este o stare foarte apropiată de cea de mai sus, dar concentrația mare de carboxihemoglobină poate produce o creștere mică absolută a masei eritrocitare ce se asociază frecvent cu un volum plasmatic redus. Fumatul trebuie întrerupt.

POLICITEMIA SECUNDARĂ Expunerea la mare altitudine duce la o saturare incompletă a sângelui arterial cu oxigen și stimulează producția de eritrocite. Saturația cu oxigen, mai degrabă decât presiunea oxigenului, pare a fi mai importantă în determinarea răspunsului eritropoietic la hipoxia cronică. O boală cunoscută sub numele *maladia cronică a muntelui* sau *soroche* (boala Monge) se poate instala insidios, după mai mulți ani de viețuire la mari altitudini. Această stare pare a fi cauzată de dezvoltarea hipoventilației alveolare, ce se adaugă la o concentrație a O_2 inspirat mai scăzută. Manifestările principale sunt colorația roșiatică a tegumentelor, care devin cianotice la efort mediu, capacitate mentală alterată, oboseală și cefalee. Cei afectați au în general vârste cuprinse între 40 și 60 de ani. Revenirea la altitudine joasă ameliorează prompt simptomele. Expunerea la altitudini înalte determină și o serie de reacții compensatorii, care au rolul de a crește aportul de oxigen la țesuturi. Acestea includ hiperventilația (care reduce gradientul de oxigen dintre aerul inspirat și cel alveolar), eritrocitoza, o creștere a volumului de sânge în capilarele pulmonare, creșterea capacității de difuziune pulmonară și a debitului cardiac.

Orice boală pulmonară care produce hipoxie cronică poate duce la eritrocitoză. Vâscozitatea mărită a sângelui, secundară policitemiei, crește presiunea arterială pulmonară și, în combinație cu mărirea rezistenței vasculare pulmonare rezultată din hipoxie, determină creșterea presiunii ventriculare drepte, contribuind la dezvoltarea sau agravarea cordului pulmonar (capitolul 238). *Stările cu ventilație anormală*, prezente la indivizi cu obezitate de grad înalt, pot cauza hipoventilație alveolară și să determine deficit de saturare arterială, eritrocitoză, hipercapnie și somnolență (sindromul Pickwick; capitolul

263). Sindromul e observat și la persoane care nu sunt obeze (sindromul somn-apnee), la care sensibilitatea scăzută a centrului respirator la CO_2 poate juca un rol (capitolul 263).

Șuntarea parțială a sângelui din circulația pulmonară (șunturi dreapta-stânga), cum apare în *maladiile cardiace congenitale*, cauzează cea mai impresionantă eritrocitoză, produsă de anomalii ale inimii sau plămânilor (capitolul 235). Numărul eritrocitelor crește la valori de $12x10^6/mm^3$, situație posibilă doar când hematiile sunt mai mici decât normal, ceea ce apare la acești pacienți cu un hematocrit de până la 86%. O dată cu apariția policitemiei, există o creștere progresivă a vâscozității sângelui, care începe să crească logaritmic când volumul eritrocitelor depășește 55%. Cele mai frecvente boli care provoacă o astfel de policitemie la adult sunt tetralogia Fallot și sindromul Eisenmenger. Alte malformații cardiace congenitale responsabile pentru policitemie, dar care apar mai frecvent la nou-născuți, includ transpoziția de vase mari, atrezia de tricuspidă și persistența canalului arterial.

Rareori, pacienții cu ciroză hepatică vor fi hipoxemici, secundar șunturilor intrapulmonare sau șunturilor dreapta-stânga de la vena portă până la venele pulmonare. Policitemia din bolile cardiace congenitale cianogene poate conduce la tromboză spontană în orice teritoriu, inclusiv în sistemul nervos central.

Creșterea valorilor hematocritului și creșterea semnificativă a vâscozității sângelui, care apar când pacienții cu boli congenitale cardiace, șunt dreapta-stânga larg sau policitemie secundară devin deshidratați, sunt deosebit de riscante. Simptomele datorate vâscozității sanguine crescute includ încetinirea proceselor mentale, dureri de cap, oboseală, tulburări vizuale și amețeli. Aceste situații pot fi însoțite de o varietate de defecte de coagulare, incluzând reducerea concentrației de fibrinogen și protrombină, ca și trombocitopenia. Reducerea volumului hematiilor (flebotomia cu reinfuzie cu plasmă) este uneori practicată la unii pacienți cu simptome severe și cu niveluri extrem de ridicate, obișnuit peste 65%, ale hematocritului. Trebuie realizată încet, cu precauție, fără a uita că policitemia este un important mecanism compensator. Cu toate acestea, reducerea volumului eritrocitar poate determina reducerea vâscozității sângelui, cu îmbunătățirea circulației sanguine.

Utilizarea excesivă a derivatelor cărbunelui și alte forme de intoxicație cronică, prin producerea anormală a pigmenților hemoglobinei ca *methemoglobina* și *sulfhemoglobina* (capitolul 107), pot cauza de asemenea eritrocitoză. La pacienții cu hemoglobină anormală, care deplasează curba de disociere a oxigenului la stânga și interferează cu descărcarea oxigenului în țesuturi, este stimulată producția de eritropoietină și apare secundar eritrocitoză *neasociată* cu leucocitoză sau trombocitoză (capitolul 107). Reducerea sintezei de 2,3-bifosfoglicerat determină de asemenea deplasarea la stânga a curbei de disociere a hemoglobinei.

Eritrocitoza moderată apare uneori în *sindromul Cushing* și poate fi produsă prin administrarea de cantități mari de corticosteroizi și androgeni. În mod particular ne intrigă eritrocitoza observată în asociere cu diverse *tumori*, care produc eritropoietină sau substanțe eritropoietin-like. Acestea includ tumorile vasculare (hemangioblastoame) de fosă posterioară, tumorile renale (carcinom, adenom și sarcom renal), miomul uterin, carcinomul hepatic și feocromocitomul. Eritrocitoza apare ocazional și la pacienții având chisturi renale solitare sau rinichi polichistici, hidronefroză și stenoză de arteră renală. Nivelurile plasmatice de eritropoietină sunt crescute la o parte din acești pacienți cu tumori și în toate formele de policitemie secundară. Activitatea substanțelor eritropoietin-like a fost demonstrată pe extracte de tumori și în fluidul din chisturi renale, iar eritrocitoza a dispărut după ce tumora asociată a fost îndepărtată.

CARACTERISTICI CLINICE ȘI DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Pacienții cu policitemie prezintă (în asociere cu simptomele bolii de bază) o cianoză „rumenă" caracteristică, amețeli, dureri de cap, epistaxis și o frecvență crescută a complicațiilor trombotice.

Diagnosticul diferențial al policitemiei absolute este ilustrat în figura 36-1 și discutat detaliat în capitolul 111. În policitemia vera, nivelul eritropoietinei este de obicei absent sau sub normal; fosfataza alcalină leucocitară, capacitatea de legare a vitaminei B_{12}, nivelul vitaminei B_{12}, numărul de trombocite și leucocite totale sunt de obicei crescute, iar splenomegalia este prezentă în mod obișnuit. Acidul uric seric și lactic-dehidrogenaza (LDH) pot fi crescute. Măduva osoasă este hiperplazică pentru toate elementele. În policitemia secundară cu hipoxie, nivelul eritropoietinei este crescut, iar nivelul fosfatazei alcaline leucocitare, al vitaminei B_{12} serice, numărul de trombocite și leucocite totale sunt normale. Ficatul și splina nu sunt mărite, iar măduva osoasă prezintă

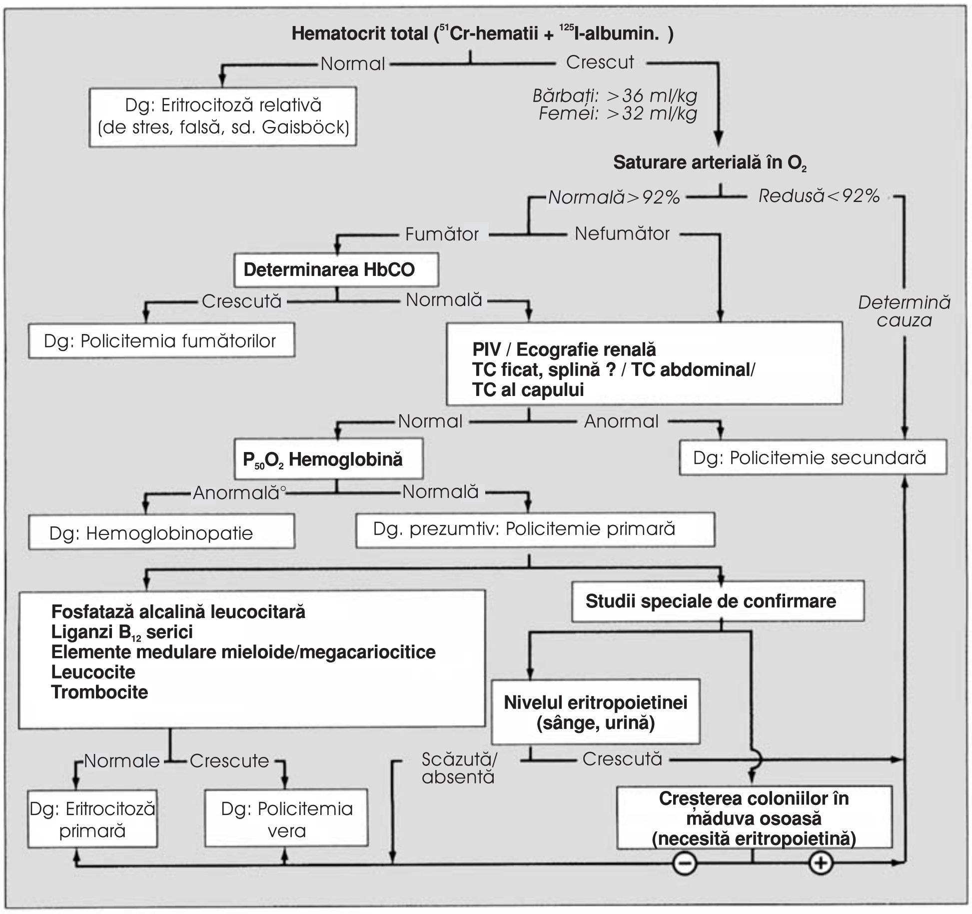


FIGURA 36-1 Algoritm pentru evaluarea unui hematocrit crescut. HbCO, carboxihemoglobină; TC, tomografie computerizată; PIV pielogramă intravenoasă; $P_{50}O_2$ reprezintă P_{O_2} la care 50% din hemoglobină este deoxigenată. *(După Fruchtman and Berk, cu permisiunea autorilor.)*

doar hiperplazia seriei eritrocitare. În absența semnelor de policitemia vera sau policitemie secundară hipoxiei sau unei tumori, trebuie căutată o hemoglobină cu afinitate mare pentru oxigen.

Investigarea unui pacient cu policitemie trebuie să includă radiografia toracică, electrocardiograma, determinarea saturației arteriale în oxigen, pentru evidențierea unei boli de plămâni sau inimă. În plus, trebuie făcut examenul imagistic al splinei pentru stabilirea mărimii sale, precum și al rinichilor, pentru a căuta leziunile producătoare de eritropoietină (cum ar fi carcinomul renal, hidronefroza sau chistul renal). La pacienții care nu par a avea policitemia vera sau hipoxemie, trebuie măsurată afinitatea pentru oxigen a hemoglobinei pacientului, adică P_{O_2} la care 50% din hemoglobină este redusă (P_{50}), pentru a detecta hemoglobine care nu eliberează normal oxigenul.

CIANOZA

Cianoza se referă la o colorație albăstruie a pielii și mucoaselor, rezultată din creșterea cantității de hemoglobină redusă, ori a derivaților de hemoglobină, în vasele mici din zonele respective. Este de obicei mai evidentă la buze, paturile unghiale, urechi și eminențele malare. Culoarea roșietică a pielii caracteristică în policitemia vera (capitolul 111), trebuie deosebită de cianoza reală discutată aici. Carboxihemoglobina produce o îmbujorare de culoarea cireșei, mai curând decât cianoză (capitolul 391). Gradul cianozei depinde de tipul de pigmentație cutanată și de grosimea pielii, precum și de nivelul de capilarizație a pielii. Detectarea clinică a prezenței și gradului cianozei este exactă, cum s-a dovedit prin studii oximetrice. În unele cazuri, cianoza centrală poate fi detectată sigur când saturația arterială a scăzut la 85%; în altele, în mod particular la persoanele cu piele închisă la culoare, nu poate fi detectată până când saturația nu a scăzut la 75%.

Creșterea cantității de hemoglobină redusă în vasele cutanate, care produce cianoză, poate fi determinată de creșterea cantității de sânge venos în piele, ca rezultat al dilatării venulelor și capătului venos al capilarelor, dar și de o reducere a saturației cu oxigen a sângelui capilar. În general, cianoza devine aparentă când concentrația medie de hemoglobină redusă capilară depășește 50 g/L (5 g/dl). Importantă în producerea cianozei e mai degrabă cantitatea *absolută* de hemoglobină redusă decât cea *relativă*. Astfel, la un pacient cu anemie severă, cantitatea relativă de hemoglobină redusă din sângele venos poate fi foarte mare, în raport cu cantitatea totală de hemoglobină. Cu toate acestea, întrucât concentrația ultimei e mult redusă, cantitatea *absolută* de hemoglobină redusă poate fi încă mică și de aceea pacienții cu anemie severă și cu desaturare arterială *marcată* nu dezvoltă cianoza. Invers, cu cât e mai mare conținutul de hemoglobină totală, cu atât e mai mare tendința spre cianoză; astfel, pacienții cu policitemie marcată tind să fie cianotici la niveluri mai înalte ale saturației arteriale cu oxigen decât pacienții cu valori normale ale hematocritului. De asemenea, congestia pasivă locală, care produce o creștere în cantitatea totală de hemoglobină redusă în vasele din zona respectivă, poate cauza cianoza. Cianoza este de asemenea observată când hemoglobina nefuncțională, ca methemoglobina și sulfhemoglobina (capitolul 107), e prezentă în sânge.

Cianoza poate fi clasificată în două forme: centrală și periferică. În forma *centrală*, există o nesaturare a sângelui arterial sau un derivat anormal de hemoglobină și atât mucoasele cât și pielea sunt afectate. Cianoza *periferică* e datorată unei încetiniri a curgerii sângelui într-un teritoriu și o extracție anormal de mare a oxigenului din sângele arterial normal saturat. Ea este rezultatul vasoconstricției și diminuării fluxului sanguin periferic, cum se întâmplă în expunerea la frig, șoc, insuficiența congestivă și bolile vasculare periferice. Adesea, în aceste situații, mucoasa cavității bucale sau cea sublinguală pot fi cruțate. Diferențierea clinică între cianoza centrală și cea periferică nu este totdeauna simplă, iar în anumite condiții, ca șocul cardiogen cu edem pulmonar, pot coexista ambele forme.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL **Cianoza centrală** (vezi tabelul 36-1) Reducerea saturației arteriale în oxigen rezultă din reducerea marcată a presiunii oxigenului în sângele arterial. Aceasta poate fi determinată de scăderea presiunii oxigenului în aerul inspirat fără o compensare suficientă prin hiperventilație alveolară, care să mențină presiunea oxigenului alveolar. Cianoza nu apare într-un grad semnificativ printr-o ascensiune la altitudinea de 2500 m (8000 picioare), dar e marcată la o ascensiune spre 5000 m (16000 picioare). Explicația devine clară studiind forma *S* a curbei de disociere a oxigenului (figura 107-1). La 2500 m (8000 picioare), presiunea oxigenului în aerul inspirat este de circa 120 mmHg, presiunea alveolară este de circa 80 mmHg și hemoglobina e aproape complet saturată. Cu toate acestea, la 5000 m (16000 picioare), presiunea oxigenului în aerul atmosferic și în cel alveolar este de circa 85 și respectiv 50 mmHg, iar curba de disociere a oxigenului arată că sângele arterial e saturat doar în proporție de 75%. Aceasta lasă 25% din hemoglobină în forma redusă, o cantitate care poate fi asociată cu cianoza în absența anemiei. Similar, o hemoglobină anormală, cu afinitate scăzută pentru oxigen (de exemplu, Hb Kansas), cauzează o saturație arterială în oxigen mai scăzută și, în consecință, cianoză centrală (capitolul 107).

Disfuncția pulmonară severă, prin hipoventilația alveolară sau perfuzia teritoriilor neventilate sau sărac ventilate ale plămânului, este o cauză comună de cianoză centrală (capitolul 250). Aceasta poate apărea acut, ca în pneumonia extinsă sau edemul pulmonar, sau în boli pulmonare cronice (de exemplu, în emfizem). În ultima situație este prezentă în general policitemia și pot apărea degetele hipocratice. Cu toate acestea, în multe boli pulmonare cronice cu fibroză și obliterarea patului vascular capilar, cianoza nu apare din cauză că există o perfuzie relativ redusă a zonelor neventilate.

Altă cauză de saturație arterială în oxigen scăzută este *șuntarea sângelui venos sistemic în circulația arterială*. Unele malformații cardiace congenitale sunt asociate cu cianoză (capitolul 235). Întrucât sângele curge dintr-o regiune cu presiune mai mare spre una cu presiune mai scăzută, pentru ca un defect cardiac să determine un șunt dreapta-stânga, trebuie

Tabelul 36-1

Cauze ale cianozei

CIANOZA CENTRALĂ

Saturația arterială cu oxigen scăzută
- Presiune atmosferică scăzută – altitudine mare
- Disfuncție pulmonară
  - Hipoventilație alveolară
  - Discordanțe între ventilația și perfuzia pulmonară (perfuzia alveolelor hipoventilate)
  - Tulburarea difuziunii oxigenului
- Șunturi anatomice
  - Anumite tipuri de malformații cardiace congenitale
  - Fistule pulmonare arteriovenoase
  - Multiple șunturi mici intrapulmonare
- Hemoglobină cu afinitate scăzută pentru oxigen

Hemoglobine anormale
- Methemoglobinemia – ereditară sau dobândită
- Sulfhemoglobinemia – dobândită
- Carboxihemoglobinemia (nu este o adevărată cianoză)

CIANOZA PERIFERICĂ

Debit cardiac scăzut
Expunere la frig
Redistribuția fluxului sanguin din extremități
Obstrucția arterială
Obstrucția venoasă

de obicei să fie combinat cu o leziune obstructivă distal de defect sau cu rezistență vasculară pulmonară crescută. Cea mai frecventă leziune congenitală cardiacă asociată cu cianoza la adult e combinația dintre defectul de sept ventricular și stenoza de arteră pulmonară (tetralogia Fallot). Cu cât mai severă e obstrucția, cu atât mai mare este gradientul șuntului dreapta-stânga și cianoza rezultantă. Mecanismele creșterii rezistenței vasculare pulmonare, care pot produce cianoză în prezența comunicațiilor intra- sau extracardiace fără stenoză pulmonară (sindromul Eisenmenger), sunt discutate în capitolul 235. La pacienții cu persistență de canal arterial, hipertensiune pulmonară și șunt dreapta-stânga, apare *cianoza diferențială;* adică, cianoza apare în extremitățile inferioare, dar nu și în cele superioare.

Fistulele pulmonare arteriovenoase pot fi congenitale sau dobândite, solitare sau multiple, microscopice sau masive. Gradul cianozei produse de aceste fistule depinde de mărimea și de numărul lor. Ele apar cu o oarecare frecvență în telangiectazia hemoragică ereditară. Desaturarea arterială în oxigen apare de asemenea la pacienții cu ciroză, posibil ca o consecință a fistulelor arteriovenoase pulmonare ori a anastomozelor veno-venoase porto-pulmonare.

La pacienții cu șunturi cardiace sau pulmonare dreapta-stânga, prezența și severitatea cianozei depinde de mărimea șuntului în raport cu fluxul sistemic, ca și de saturația cu oxihemoglobină a sângelui venos. La pacienții cu cianoză centrală datorată desaturării arteriale în oxigen, severitatea cianozei crește proporțional cu efortul fizic. Creșterea extracției de oxigen din sânge, datorită mușchilor în activitate, face ca sângele venos ce se întoarce în partea dreaptă a inimii să fie mai nesaturat decât în repaus, iar șuntarea acestui sânge sau trecerea lui prin plămânii incapabili de oxigenare normală intensifică cianoza. De asemenea, câtă vreme rezistența vasculară sistemică scade în mod normal în timpul efortului fizic, șuntul dreapta-stânga este crescut de efort la pacienții cu malformații cardiace congenitale și comunicații între cele două părți ale inimii. Policitemia secundară apare frecvent la pacienții cu desaturație arterială și contribuie la cianoză.

Cianoza poate fi produsă de cantități mici de methemoglobină circulantă și de cantități și mai mici de sulfhemoglobină (capitolul 107). Deși nu sunt cauze frecvente de cianoză, acești pigmenți anormali de hemoglobină trebuie căutați prin spectroscopie când cianoza nu poate fi explicată prin disfuncția aparatului circulator sau respirator. În general, hipocratismul digital nu este prezent. Diagnosticul de methemoglobinemie trebuie suspectat dacă, amestecând sângele pacientului în tubul de test și expunându-l la aer, el rămâne ciocolatiu.

Cianoza periferică Probabil cea mai frecventă cauză de cianoză periferică este vasoconstricția generalizată, ce apare prin expunerea la aer sau apă rece. Aceasta este un răspuns fiziologic al organismului. Când debitul cardiac e scăzut, ca în insuficiența cardiacă congestivă sau șoc, apare vasoconstricția cutanată ca un mecanism compensator, așa încât sângele e deviat de la tegumente spre teritorii mai importante, cum sunt sistemul nervos central și inima (capitolul 233), și poate rezulta cianoză intensă asociată cu extremități reci. Chiar dacă sângele arterial e normal saturat în oxigen, volumul redus al fluxului prin piele și presiunea mică a oxigenului la capătul venos al capilarelor determină cianoză.

Obstrucția arterială, de exemplu embolică, a unei extremități sau constricția arteriolară, ca în vasospasmul ce apare la rece (fenomenul Raynaud; capitolul 248), determină în general paloare și răceală, dar acestea pot fi asociate și cu cianoză. Dacă există o obstrucție venoasă și extremitatea e congestionată, ca în stagnarea fluxului sanguin, cianoza este de asemenea prezentă. Hipertensiunea venoasă, care poate fi locală (ca în tromboflebită) sau generalizată (ca în boala valvulară tricuspidiană sau pericardita constrictivă), dilată plexurile venoase subpapilare și astfel intensifică cianoza.

Abordarea pacientului

Anumite caracteristici sunt importante pentru a determina cauza propriu-zisă a cianozei:

1. Istoricul, în particular durata (cianoza prezentă de la naștere este de obicei datorată malformațiilor cardiace congenitale) și posibila expunere la medicamente sau chimicale care pot produce tipuri anormale de hemoglobină.
2. Diferențierea clinică a cianozei centrale față de cea periferică. Evidențierea obiectivă, prin examinarea fizică sau radiografică a bolilor aparatului respirator sau cardiovascular. Masajul sau încălzirea ușoară a extremităților cianotice vor produce creșterea fluxului sanguin periferic și vor determina dispariția cianozei periferice, dar nu și a celei centrale.
3. Prezența sau absența hipocratismului digital (vezi mai jos). Acest semn neînsoțit de cianoză apare frecvent la pacienții cu endocardită infecțioasă și în asociere cu colita ulceroasă, poate ocazional să apară la persoane sănătoase și în unele situații poate fi de natură ocupațională, de exemplu, la fierari. Cianoza ușoară a buzelor și obrajilor, fără hipocratism digital, este frecventă la pacienți cu stenoză mitrală și e datorată probabil hipoxiei arteriale minimale rezultate din modificările fibrotice ale plămânilor, secundar congestiei de lungă durată combinată cu reducerea debitului cardiac (capitolul 237). Combinația cianoză-hipocratism digital e frecventă la pacienții cu anumite tipuri de malformații cardiace congenitale și se observă ocazional la persoane cu boli pulmonare, cum ar fi abcesul pulmonar sau șunturi arteriovenoase pulmonare. Pe de altă parte, cianoza periferică sau dezvoltarea acută a cianozei centrale nu se asociază cu hipocratism digital.
4. Determinarea presiunii oxigenului sau a saturației în oxigen a sângelui arterial prin metoda spectroscopică și alte examinări ale sângelui pentru tipuri anormale de hemoglobină.

HIPOCRATISMUL

Mărirea selectivă, globuloasă a segmentului distal al degetelor mâinilor și picioarelor, datorată proliferării țesuturilor conjunctive, în special pe suprafața dorsală, este denumită *hipocratism*; această creștere apare în țesuturile moi ale bazei unghiei. Hipocratismul poate fi ereditar, idiopatic sau dobândit și asociat cu o varietate de tulburări, incluzând malformații cardiace congenitale cianogene, endocardita infecțioasă și numeroase boli pulmonare (printre ele cancer pulmonar primar sau metastatic, bronșiectazie, abces pulmonar, fibroză chistică și mezoteliom), ca și cu unele boli gastrointestinale (incluzând enterita regională, colita ulcerativă cronică și ciroza hepatică). La pacienții cu cancer pulmonar primar sau metastatic, mezoteliom, bronșiectazie și ciroză hepatică, hipocratismul poate fi asociat cu *osteoartropatia hipertrofică*. În această situație, formarea subperiostală de os nou în diafizele distale ale oaselor lungi ale extremităților produce durere și modificări de tip artritic în umeri, genunchi, glezne, încheieturile mâinilor și coate. Diagnosticul de osteoartropatie hipertrofică poate fi confirmat prin radiografie și TC osoasă. Deși mecanismul hipocratismului digital este neclar, el pare a fi secundar unei substanțe (probabil hormonală) care determină dilatația vaselor din vârful degetelor.

BIBLIOGRAFIE

DOLL DC, GREENBERG BR: Cerebral thrombosis in smokers' polycythemia. Ann Intern Med 102:786, 1985

FRUCHTMAN SM, BERK PD: Polycythemia vera and agnogenic myeloid multiplasia, in *Blood: Principles and Practice of Hematology,* RI Handin et al (eds). Philadelphia, Lippincott, 1995, pp 415-438

HANSEN-FLASCHEN J, NORDBERG J: Clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. Clin Chest Med 8:287, 1987

HURTADO A: Some clinical aspects of life at high altitudes. Ann Intern Med 53:247, 1960
JANDL JH: Polycythemia: Erythrocytosis, in *Blood: Textbook of Hematology,* JH Jandl (ed). Boston, Little, Brown, 1996, pp 605-614
SCHWARCZ TH et al: Thromboembolic complications of polycythemia: Polycythemia vera vs. smokers' polycythemia. J Vasc Surg 17:518, 1993
SMITH JR, LANDAW SA: Smokers' polycythemia. N Engl J Med 298:6, 1978
SZIDON JP, FISHMAN AP: Cyanosis and clubbing, in *Pulmonary Diseases and Disorders*, 2d ed, A Fishman (ed). Philadelphia, Saunders, 1988, p 351
TERRITO MC, ROSOVE MH: Cyanotic congenital heart disease: Hematologic management. J Am Coll Cardiol 18:320, 1991

37 EDEMUL

Eugene Braunwald

Edemul se definește ca o creștere manifestată clinic a volumului lichidului interstițial, creștere ce poate fi de câțiva litri înainte de apariția acestui simptom. De aceea, o creștere în greutate cu câteva kilograme precede de obicei instalarea edemului și o pierdere similară în greutate prin diureză crescută poate fi indusă la un pacient cu edem ușor, înainte de atingerea „greutății uscate". *Ascita* (capitolul 46) și *hidrotoraxul* se referă la acumularea în exces de lichid în cavitatea peritoneală, respectiv pleurală și sunt considerate forme specifice de edem. *Anasarca* reprezintă un edem masiv, generalizat.

În funcție de cauzele și mecanismele care-l produc, edemul poate fi localizat sau poate avea o distribuție generalizată; este recunoscut ca formă generalizată după faciesul cu un aspect buhăit, fiind mai evident în regiunea periorbitală, și prin prezența „semnului godeului" după apărare; acesta este cunoscut ca edem „moale". În formele insidioase, nu poate fi detectat decât după aplicarea stetoscopului pe peretele toracic, marginea acestuia lăsând o adâncitură pe pielea edemațiată, care dispare în câteva minute. Când inelul de pe un deget se potrivește mai puțin confortabil decât în trecut sau când un pacient se plânge de dificultăți în încălțarea pantofilor, mai ales seara, edemul poate fi prezent.

PATOGENEZA În jur de o treime din apa totală a organismului se află în spațiul extracelular. Aproximativ 25% din apa extracelulară reprezintă volumul plasmatic, iar restul este lichid interstițial.

Forțele Starling Forțele care reglează distribuția lichidelor între cele două componente ale compartimentului extracelular sunt denumite *forțe Starling* (vezi pag. 194). Presiunea hidrostatică în sistemul vascular și presiunea coloid-osmotică în lichidul interstițial favorizează deplasarea lichidului din spațiul vascular spre cel extravascular. În schimb, presiunea coloid-osmotică dată de proteinele plasmatice și presiunea hidrostatică a lichidului interstițial, numită *tensiune tisulară*, favorizează trecerea lichidului în compartimentul vascular. În consecință, există o mișcare a apei și a soluțiilor difuzibile din spațiul vascular la nivelul capătului arterial al capilarelor. Lichidul se reîntoarce din spațiul interstițial în sistemul vascular la nivelul capătului venos al capilarelor și pe calea limfocitelor și, în afară de situația în care aceste canale sunt obstruate, fluxul limfatic tinde să crească dacă există o deplasare netă a lichidelor din compartimentul vascular în interstiții. Aceste forțe sunt în general echilibrate, astfel încât volumele compartimentelor intravascular și interstițial nu se modifică și în același timp se permite un schimb permanent între ele. Totuși, dacă una din forțele oncotice sau hidrostatice sunt alterate semnificativ, va apare o deplasare netă de lichid între cele două componente ale spațiului extracelular. În concluzie, dezvoltarea edemului depinde de modificările forțelor Starling, astfel încât apare o deplasare netă de lichid din sistemul vascular în interstiții sau într-o cavitate a organismului.

O creștere a presiunii capilare ca o posibilă cauză a edemului poate rezulta din creșterea presiunii venoase printr-o obstrucție locală în drenajul venos. Această creștere a presiunii capilare poate fi generalizată, cum apare în insuficiența cardiacă congestivă. Presiunea coloid-osmotică a plasmei poate fi redusă, ca urmare a oricărei afecțiuni ce produce o hipoalbuminemie severă, cum ar fi malnutriția, bolile hepatice, pierderea de proteine prin urină sau prin tractul gastrointestinal, sau o stare hipercatabolică severă.

Afectarea capilarelor Edemul mai poate rezulta și prin afectarea endoteliului capilar, cu creșterea permeabilității sale și trecerea proteinelor în spațiul interstițial. Lezarea peretelui capilar poate fi rezultatul acțiunii unui agent bacterian sau chimic, ca și a unui traumatism mecanic sau termic. Creșterea permeabilității capilare poate să fie și o consecință a unei reacții de hipersensibilitate și este caracteristică afecțiunilor imune. Lezarea endoteliului capilar este probabil responsabilă de apariția edemului inflamator, care de obicei este dur, localizat și însoțit de alte semne de inflamație – congestie locală, căldură, durere.

Pentru a formula o ipoteză asupra fiziopatologiei edemului, este importantă diferențierea între evenimentul *primar*, cum ar fi obstrucția venoasă sau limfatică, reducerea debitului cardiac, hipoalbuminemia, sechestrarea de lichid în spații cum ar fi cavitatea peritoneală sau o creștere a permeabilității capilare, și consecințele *secundare* unui răspuns fiziologic, ce includ retenția renală de sare și apă pentru refacerea volumului plasmatic. Ambele situații, primară și secundară, pot contribui la formarea de edeme prin consecințele lor.

Reducerea volumului arterial efectiv În multe forme de edem, *volumul de sânge arterial efectiv,* un parametru încă imprecis definit al umplerii arborelui arterial, este redus și în consecință, o serie de răspunsuri fiziologice destinate să îl normalizeze sunt puse în funcțiune. Un element esențial al acestora este retenția crescută de sare și consecutiv de apă, în mod special la nivelul tubului proximal (figura 37-1), care duce în multe cazuri, la reducerea deficitului volumului arterial sanguin efectiv; adesea, aceasta apare fără să se dezvolte un edem. Dacă, de exemplu, retenția de sare și apă este insuficientă pentru a restabili și menține volumul de sânge arterial efectiv, stimulii nu dispar, continuă retenția de sare și apă, iar în final apare edemul. Această secvență a evenimentelor se produce în deshidratări și hemoragii. Deși în aceste condiții apare o reducere a volumului de sânge arterial și activarea întregii secvențe ilustrată în centrul figurii 37-2, incluzând diminuarea excreției de sare și apă, edemul *nu* apare deoarece echilibrul net al sodiului și apei este mai curând negativ decât pozitiv. În cele mai multe cazuri de apariție a unui edem, mecanismul responsabil de menținerea la normal a osmolalității efective a lichidelor organismului acționează eficient, astfel încât retenția de sodiu provoacă sete și secreție de hormon antidiuretic care, în schimb, duce la ingestia și retenția a aproximativ 1 litru de apă pentru fiecare 140 mmoli sodiu reținuți. În cazul edemelor, expansiunea izotonică a spațiului extracelular poate fi masivă, în timp ce volumul de lichid intracelular se modifică foarte puțin sau chiar deloc.

Reducerea debitului cardiac O reducere a debitului cardiac, indiferent care ar fi cauza, este asociată cu o scădere a volumului de sânge arterial efectiv ca și a debitului de sânge renal, constricția arteriolelor renale eferente și o creștere a fracției de filtrare, adică a raportului dintre rata filtrării glomerulare și fluxul plasmatic renal. În insuficiența cardiacă severă se produce o scădere a vitezei de filtrare glomerulară. Activarea sistemului nervos simpatic și a sistemului renină-angiotensină este reponsabilă pentru vasoconstricția renală. Constatarea că agenții blocanți alfa-adrenergici și/sau inhibitorii

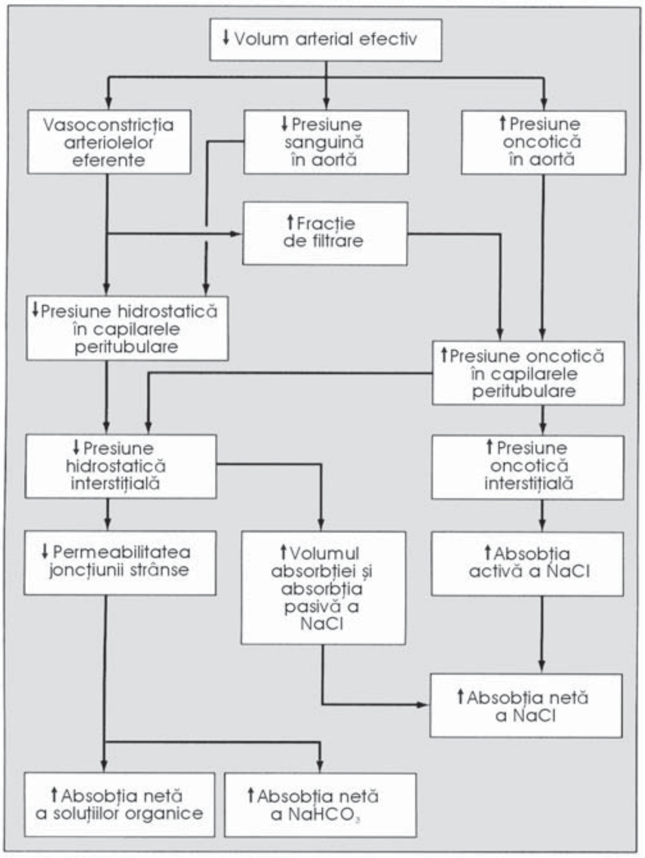


FIGURA 37-1 Efectul modificărilor hemodinamice asupra transportului de soluții în tubul contort proximal: un rezumat. Mecanismele hemodinamice prin care reducerea volumului arterial efectiv produce retenție de sare și apă și astfel contribuie la formarea edemului *(Din Selden DW et al, Semin Nephrol 11:212, 1991, cu permisiunea autorilor)*

enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sporesc fluxul de sânge renal și induc diureza susține rolul celor două sisteme în creșterea rezistenței vasculare renale și a retenției de apă și sare.

Factorii renali Reducerea debitului cardiac scade volumul de sânge arterial efectiv. Există reabsorbție crescută a filtratului glomerular prin creșteri ale reabsorbției de sare atât proximal (figura 37-1) cât și distal, în insuficiența cardiacă. Alterarea hemodinamicii intrarenale are un rol important. Insuficiența cardiacă și alte boli, cum ar fi sindromul nefrotic și ciroza, în care volumul sanguin arterial efectiv este redus, determină vasoconstricția arteriolei eferente renale. Acesta, la rândul său, reduce presiunea hidrostatică și mărește presiunea coloid-osmotică în capilarele peritubulare, sporind astfel reabsorbția de apă și sare în tubul proximal ca și în ramura ascendentă a ansei Henle.

În plus, scăderea debitului de sânge renal caracteristică stărilor în care volumul de sânge arterial efectiv este redus, este transformată de către celulele renale juxtaglomerulare într-un semnal pentru creșterea eliberării de renină (capitolul 332). Mecanismul responsabil pentru aceasta include un răspuns baroreceptor: reducerea perfuziei renale duce la o incompletă umplere a arteriolelor renale și diminuarea întinderii celulelor juxtaglomerulare, un semnal pentru secreția sau eliberarea de renină sau ambele. Un al doilea mecanism pentru eliberarea de renină implică macula densa; ca rezultat al reducerii filtrării glomerulare, cantitatea de clorură de sodiu care ajunge în tubul renal distal este redusă. Aceasta este percepută de către macula densa care semnalează celulelor aparatului juxtaglomerular să secrete renină. Un al treilea mecanism implică sistemul nervos simpatic și catecolaminele circulante. Activarea receptorilor beta-adrenergici din celulele juxtaglomerulare stimulează descărcarea de renină. Aceste trei mecanisme acționează în general împreună.

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAA) (Vezi capitolul 332) Renina, o enzimă cu greutatea moleculară de circa 40 000, acționează pe substratul său, angiotensinogenul, o alfa$_2$-globulină sintetizată de ficat, pentru a elibera angiotensina I, un decapeptid care este scindat în angiotensină II, (AII) un octapeptid. Aceasta are proprietăți vasoconstrictoare generalizate; este activă în special pe arteriola eferentă și independent crește reabsorbția de sodiu în tubul proximal. Sistemul RAA a fost mult timp considerat un sistem hormonal. Totuși, el acționează și local. Atât AII circulatorie, cât și cea produsă intrarenal contribuie la vasoconstricția renală și la retenția de sare și apă. Aceste efecte renale ale AII sunt mediate prin activarea receptorilor tip 1 pentru AII, care pot fi blocați cu antagoniști specifici, cum ar fi losartanul. Angiotensina II intră de asemenea în circulație și stimulează producția de aldosteron în zona glomerulară a cortexului suprarenal. La pacienții cu insuficiență cardiacă, nu numai secreția de aldosteron este crescută, dar și timpul biologic de înjumătățire al aldosteronului este prelungit, ceea ce determină creșterea nivelului plasmatic al hormonului. O scădere a fluxului sanguin hepatic, în special în cursul efortului fizic, secundar reducerii debitului cardiac, este responsabilă de reducerea catabolismului hepatic al aldosteronului. Aldosteronul, la rândul său, crește reabsorbția Na^+ (și excreția K^+) la nivelul tubului colector. Activarea sistemului RAA este mai pregnantă în faza timpurie a insuficienței cardiace acute severe și este mai puțin intensă la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă compensată.

Deși o cantitate crescută de aldosteron este secretată în insuficiența cardiacă și în alte stări edematoase și deși blocarea activității aldosteronului prin spironolactonă (un antagonist al aldosteronului) sau amilorid (blocant al canalelor epiteliale de Na^+) adesea induce o diureză moderată în stările edematoase, nivelurile constant crescute de aldosteron (sau alt mineralocorticoid) în sine nu determină întotdeauna formarea edemului, cum o dovedește lipsa retenției evidente de lichide în multe situații de hiperaldosteronism primar (capitolul 332). Mai mult, cu toate că și la subiecții normali se înregistrează o retenție hidrosalină sub influența unui mineralocorticoid puternic, de exemplu, dezoxicorticosteron-acetatul sau fludrocortizonul, această acumulare e autolimitată în ciuda expunerii continue la steroid, fenomen cunoscut ca *scăpare mineralocorticoidă*. Incapacitatea subiecților normali care primesc doze mari de mineralocorticoizi de a acumula mari cantități de fluide și a dezvolta edem este probabil o consecință a creșterii ratei de filtrare glomerulară (natriureză de presiune) și a acțiunii substanțelor natriuretice (vezi mai jos). Secreția continuă de aldosteron poate fi mai importantă pentru acumularea de fluide în stările edematoase, pentru că pacienții cu edem sunt în general incapabili să corecteze deficitul volumului arterial efectiv. Ca o consecință, ei nu dezvoltă natriureză de presiune și nici nu elaborează cantități normale de peptid natriuretic atrial.

Blocarea sistemului RAA, prin blocarea receptorilor AII sau inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) reduce rezistența în arteriola eferentă și crește fluxul sanguin renal. Această acțiune (combinată la pacienții cu insuficiență cardiacă cu creșterea debitului cardiac, secundară reducerii postsarcinii) ca și reducerea secreției aldosteronului, produc diureză. Cu toate acestea, la pacienții cu tulburări moderate sau severe ale funcției renale, interferarea cu sistemul RAA poate cauza retenție de sodiu paradoxală datorată intensificării insuficienței renale.

Arginin vasopresina (AVP) și endotelina (vezi și capitolul 330) Secreția de AVP apare ca răspuns la creșterea concentrației osmolare intracelulare și, prin stimularea receptorilor V_2, mărește reabsorbția de apă liberă în tubul contort distal, crescând astfel apa totală din organism. AVP circulantă este crescută la mulți pacienți cu insuficiență cardiacă secundar unui stimul non-osmo-

tic încă neidentificat, care nu reușește să producă reducerea normală a AVP prin scăderea osmolarității, contribuind astfel la retenția de lichide și formarea edemului.

Endotelina Aceasta este un peptid vasoconstrictor puternic eliberat de celulele endoteliale; concentrația sa este crescută în insuficiența cardiacă și contribuie la vasoconstricția renală, retenția de Na^+ și edemul ce apar în insuficiența cardiacă.

Peptide natriuretice Distensia atriilor și/sau o încărcătură de sodiu cauzează o descărcare în circulație a peptidului natriuretic atrial (PNA), un polipeptid; un precursor cu greutate moleculară mare al PNA este depozitat în granulele secretorii din miocitele atriale. Descărcarea de PNA determină (1) excreția de sodiu și apă prin creșterea ratei de filtrare glomerulară, inhibând reabsorbția sodiului în tubul proximal și inhibând descărcarea de renină și aldosteron și (2) dilatația arteriolară și venoasă antagonizând acțiunea vasoconstrictoare a AII, AVP și stimularea simpatică. Astfel, PNA are capacitatea de a se opune retenției de sodiu și creșterii tensiunii arteriale în stările hipervolemice.

Peptidul natriuretic cerebral (PNC), înrudit cu PNA, este depozitat primar în miocardul ventricular și este eliberat în circulație când presiunea diastolică ventriculară crește. Acțiunile sale sunt similare cu cele ale PNA. Nivelurile circulatorii ale PNA și PNC sunt crescute în insuficiența cardiacă congestivă, dar evident nu suficient pentru a preveni formarea edemului. În plus, în stările edematoase (în special în insuficiența cardiacă) există o rezistență anormală la acțiunea peptidelor natriuretice.

CAUZE CLINICE ALE EDEMULUI **Obstrucția circulației venoase (și limfatice) a unui membru** În aceste condiții, presiunea hidrostatică în patul capilar în aval de obstrucție crește, așa încât un volum crescut de fluide este transferat din vase în spațiile interstițiale. Cum și calea alternativă (adică cea limfatică) poate fi de asemenea obstruată, se produce creșterea volumului de lichide interstițiale la nivelul membrului, adică o acumulare de lichid în teritoriul respectiv, pe seama volumului sanguin din restul corpului, reducându-se astfel volumul de sânge arterial efectiv, ceea ce conduce la consecințele ilustrate în figura 37-2.

Când drenajul venos și limfatic sunt împiedicate, lichidul se acumulează în spațiile interstițiale pe seama volumului plasmatic. Acesta din urmă stimulează retenția de sare și apă până când deficitul de volum plasmatic este corectat. Tensiunea tisulară crește în membrul afectat până când contrabalansează alterarea primară a forțelor Starling, moment din care nu se mai acumulează lichid. Efectul net este o creștere locală în volumul de lichid interstițial. Aceeași secvență apare în ascită și hidrotorax, în care fluidul este reținut sau se acumulează în spațiul cavitar, cu depleția volumului intravascular, ducând la retenție secundară de sare și lichide, cum s-a descris deja.

Insuficiența cardiacă congestivă (Vezi și capitolul 233) În această boală, golirea sistolică defectuoasă a cavităților inimii și/sau relaxarea ventriculară necorespunzătoare duc la o acumulare de sânge în inimă și circulația venoasă pe seama volumului arterial și se inițiază secvența de evenimente menționată anterior (figura 37-2). În insuficiența cardiacă ușoară, o creștere mică a volumului sanguin total poate compensa deficitul volumului arterial și stabili o nouă situație de echilibru deoarece, prin acțiunea legii Starling, o creștere a volumului de sânge din atrii și ventriculi determină o contracție mai puternică și poate astfel crește debitul cardiac (figura 233-1). Cu toate acestea, dacă boala cardiacă este mai severă, retenția

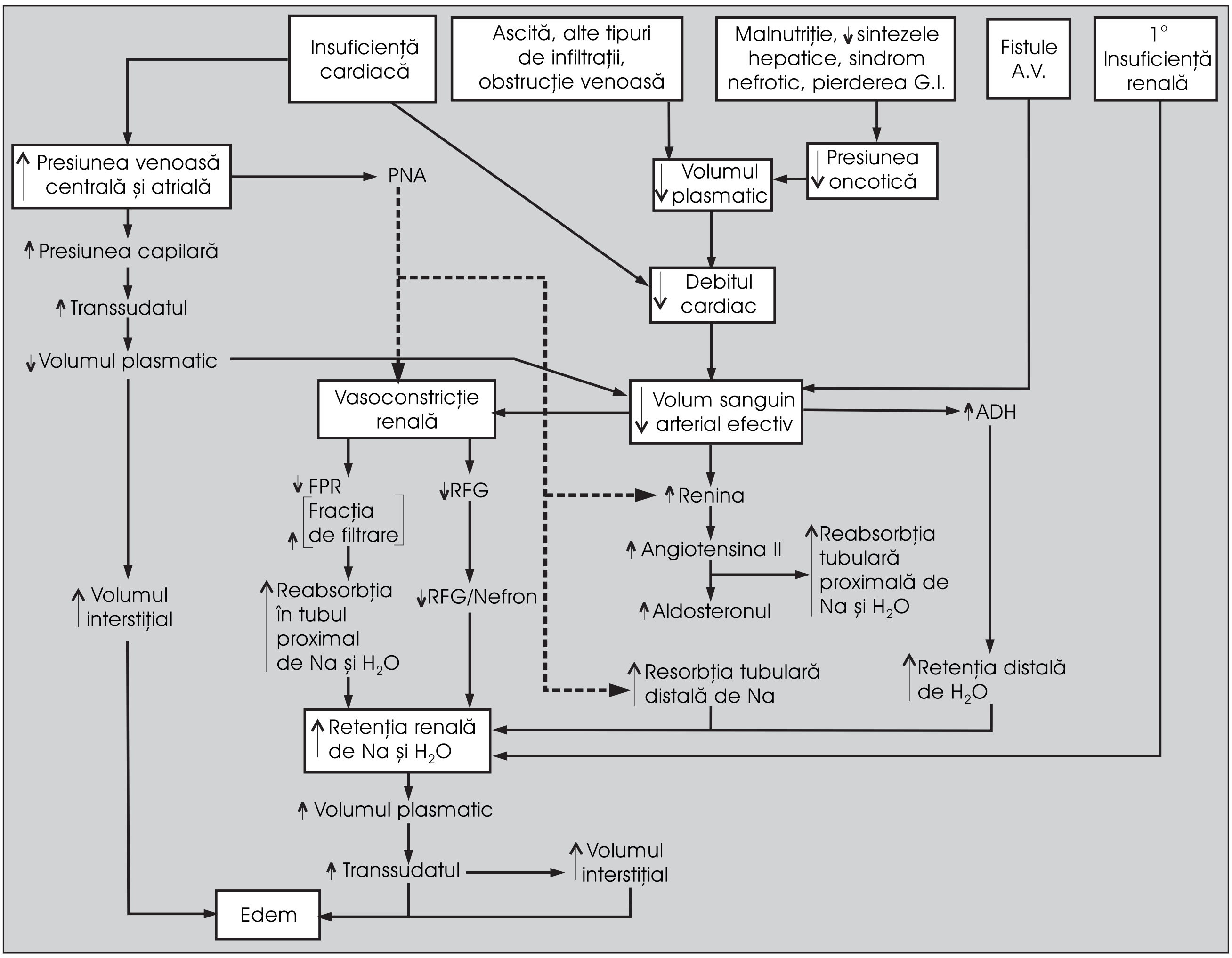


FIGURA 37-2 Secvența evenimentelor care duc la formarea și retenția hidrosalină și la apariția edemului. PNA = peptidul natriuretic atrial; FPR = fluxul plasmatic renal; RFG = rata de filtrare glomerulară Liniile punctate indică influențele inhibitorii. ADH = hormon antidiuretic.

de lichide nu poate compensa deficitul volumului arterial efectiv. Creșterea se produce în circulația venoasă, iar mărirea presiunii hidrostatice capilare și limfatice determină formarea edemului. În insuficiența cardiacă, o scădere apare în inhibarea mediată baroreflex a centrului vasomotor, care produce activarea nervilor vasoconstrictori renali și a sistemului RAA, determinând retenția de sodiu și apă.

Golirea ventriculară incompletă (insuficiența cardiacă sistolică) și/sau relaxarea ventriculară inadecvată (insuficiența cardiacă diastolică) conduc, ambele, la o creștere a presiunii ventriculare diastolice. Dacă afectarea funcției cardiace implică ventriculul drept, presiunea în venele și capilarele sistemice poate crește, mărind astfel transsudația de lichide în spațiul interstițial și sporind probabilitatea apariției edemului periferic în prezența acumulării de sodiu și apă, așa cum s-a descris mai sus. Presiunea venoasă sistemică crescută se transmite ductului toracic cu reducerea consecutivă a drenajului limfatic, ducând în continuare la creșterea acumulării de lichid.

Dacă afectarea funcției cardiace (golire ventriculară incompletă și/sau relaxare inadecvată) implică în principal ventriculul stâng, presiunile venoasă și capilară pulmonară cresc, [conducând în unele situații la edem pulmonar (capitolul 32)] ca și presiunea în artera pulmonară; aceasta interferează la rândul său cu golirea sistolică a ventriculului drept, conducând la o creștere a presiunii diastolice a ventriculului drept și a presiunii venoase centrale și sistemice, sporind posibilitatea de formare a edemului periferic. Edemul pulmonar afectează schimburile de gaze și poate induce hipoxie, care afectează de asemenea funcția cardiacă, uneori apărând un cerc vicios.

Sindromul nefrotic și alte stări hipoalbuminemice (Vezi și capitolul 274) În această boală alterarea primară e o scădere a presiunii coloid-oncotice datorată pierderilor masive de proteine prin urină. Aceasta duce la o deplasare netă a fluidelor spre spațiile interstițiale, creează hipovolemie și inițiază secvența de formare a edemului descrisă mai sus, inclusiv activarea sistemului RAA. Datorită hipoalbuminemiei severe, apa și sarea care sunt reținute nu pot fi păstrate în compartimentul intravascular, volumul de sânge arterial efectiv scade și din acest motiv stimulii ce produc retenția sării și apei nu sunt opriți. O secvență similară de evenimente apare în alte situații care conduc la hipoalbuminemie *severă,* incluzând stări de deficit nutrițional sever, enteropatia cu pierdere de proteine, hipoalbuminemia congenitală și boli hepatice cronice severe. Cu toate acestea, în sindromul nefrotic afectarea funcției renale contribuie la retenția de sodiu.

Ciroza (Vezi și capitolele 46 și 298) Această boală este caracterizată de blocarea fluxului venos hepatic, care produce expansiunea volumului sanguin splanhnic și creșterea formării de limfă în ficat. Hipertensiunea intrahepatică pare a fi responsabilă de retenția renală de sodiu și vasodilatația sistemică ca și de reducerea volumului sanguin arterial efectiv. Aceste alterări sunt frecvent complicate de hipoalbuminemia secundară reducerii sintezei hepatice și scad mai mult volumul de sânge arterial efectiv, ducând la activarea sistemului RAA a nervilor simpatici renali și a altor mecanisme de retenție hidrosalină. Concentrația aldosteronului circulant este crescută prin incapacitatea ficatului de a-l metaboliza. Inițial, excesul de lichid interstițial e localizat preferențial în amonte de sistemul venos portal congestionat și limfaticele hepatice obstruate, adică în cavitatea peritoneală. În stadiile finale, mai ales când există și hipoalbuminemie severă, se poate dezvolta și edem periferic. Producția excesivă de prostaglandine (PGE_2 și PGI_2) în ciroză atenuează retenția renală de Na^+. Când sinteza acestor substanțe e inhibată de agenți antiinflamatori nonsteroidieni, funcția renală se deteriorează și retenția de Na^+ crește.

Edemul idiopatic Acest sindrom, care apare aproape exclusiv la femei, e caracterizat de episoade periodice de edem (nelegate de ciclul menstrual) acompaniate frecvent de distensie abdominală. Alterările diurne ale greutății apar prin retenție ortostatică de sodiu și apă, în așa fel încât pacienta poate cântări câteva kilograme în plus după ce a stat în poziție ortostatică mai multe ore. Asemenea modificări mari diurne în greutate sugerează o creștere a permeabilității capilare, a cărei severitate se pare că fluctuează și este agravată de vremea caldă. Există dovezi că o reducere a volumului plasmatic apare în acele stări, cu activare secundară a sistemului RAA și inhibarea eliberării de AVP afectată. Edemul idiopatic trebuie deosebit de edemul ciclic sau premenstrual, în care retenția de sodiu și apă poate fi secundară stimulării estrogenice excesive. Mai există și alte situații în care edemul pare a fi „indus diuretic". S-a postulat faptul că la aceste paciente, administrarea cronică de diuretice conduce la o depleție ușoară a volumului sanguin, care cauzează hiperreninemie cronică și hiperplazie juxtaglomerulară. Mecanismele retenției de sodiu par a compensa excesiv efectele directe ale diureticelor. Oprirea *bruscă* a administrării diureticelor poate lăsa forțele de reținere a sodiului fără opoziție, ducând la retenție de fluide și edem. Activitatea dopaminergică scăzută și excreția urinară redusă de kalikreină și kinină au fost descrise în această situație și pot avea de asemenea importanță patogenică.

Rx **TRATAMENT**

Tratamentul edemului idiopatic ciclic include o reducere a consumului de sare, odihnă în clinostatism timp de câteva ore pe zi, purtare de șosete elastice (care se pun dimineața înainte de ridicarea din pat) și o înțelegere a oricăror probleme emoționale. O varietate de agenți farmacologici, incluzând inhibitorii ECA, progesteronul, agoniștii pentru receptorii de dopamină – bromocriptina și aminele simpatomimetice – dextroamfetamina, s-a dovedit utilă când este administrată la pacienți care nu răspund la măsurile simple. Diureticele pot fi inițial utile, dar își pot pierde eficiența prin utilizare continuă; acestea ar trebui administrate rațional. Întreruperea administrării diureticelor conduce în mod paradoxal la diureză în edemul „indus diuretic", descris mai sus.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Edemul localizat poate fi ușor diferențiat de cel generalizat. Marea majoritate a pacienților cu edem generalizat suferă de boli avansate cardiace, renale, hepatice sau nutriționale. Consecutiv, diagnosticul diferențial al edemului generalizat trebuie îndreptat spre identificarea sau excluderea acestor câteva cauze.

EDEMUL LOCALIZAT (Vezi și capitolul 248) Edemul rezultat din inflamații sau hipersensibilitate e de obicei ușor de identificat. Edemul localizat datorat obstrucției venoase sau limfatice poate fi cauzat de tromboflebită, limfangită cronică, rezecția ganglionilor limfatici regionali, filarioză etc. Limfedemul este de obicei neresorbabil, pentru că restricția fluxului limfatic determină o concentrație crescută a proteinelor în fluidul interstițial, circumstanță ce agravează retenția de lichid.

EDEMUL DIN INSUFICIENȚA CARDIACĂ (vezi și capitolul 233) Prezența bolii cardiace, manifestată prin cardiomegalie și prin ritm de galop, împreună cu simptomele insuficienței cardiace, cum ar fi dispneea, ralurile crepitante bazale, distensia venoasă și hepatomegalia sunt, de obicei, indicii oferite de examenul clinic că edemul rezultă din insuficiența cardiacă. Teste non-invazive, ca ecocardiografia și angiografia radioizotopică, pot fi de ajutor în stabilirea diagnosticului de insuficiență cardiacă.

EDEMUL DIN SINDROMUL NEFROTIC (vezi și capitolul 274) Proteinuria marcată (> 3,5 g/zi), hipoalbuminemia severă (< 2 g/dl) și, în unele situații, hipercolesterolemia sunt prezente. Acest sindrom poate apărea în cursul unor

boli renale, ce includ glomerulonefrita, glomeruloscleroza diabetică și reacții de hipersensibilitate. De asemenea, poate exista sau nu un istoric de boli renale anterioare.

EDEMUL DIN GLOMERULONEFRITA ACUTĂ ȘI ALTE FORME DE INSUFICIENȚĂ RENALĂ Edemul apărut în faza acută a glomerulonefritei este tipic asociat cu hematurie, proteinurie și hipertensiune. Cu toate că unele dovezi arată că retenția de lichid e datorată creșterii permeabilității capilare, în cele mai multe cazuri, edemul din această boală rezultă din retenția primară de sodiu și apă de către rinichi, datorită insuficienței renale. Această stare diferă de insuficiența cardiacă congestivă prin faptul că e caracterizată de un debit cardiac normal (sau uneori chiar crescut) și diferență arteriovenoasă de oxigen normală. Pacienții cu edem datorat insuficienței renale prezintă în general semne de congestie pulmonară la radiografia toracică, înainte de a se constata cardiomegalia, dar de obicei nu dezvoltă ortopnee. Pacienții cu afectare cronică a funcției renale pot de asemenea dezvolta edem datorat retenției primare de sodiu și apă.

EDEMUL DIN CIROZĂ (capitolul 298) Ascita și dovezile clinice și biochimice de boală hepatică (circulația venoasă colaterală, icter, angioame stelate), caracterizează edemul de origine hepatică. Ascita e adesea refractară la tratament, pentru că apare ca rezultat al asocierii obstrucției circulației limfatice, hipertensiunii portale și hipoalbuminemiei. Edemul poate apărea și în alte regiuni ale corpului, ca rezultat al hipoalbuminemiei. Mai mult, acumularea sesizabilă a lichidului de ascită poate crește presiunea intraabdominală și poate împiedica întoarcerea venoasă de la extremitățile inferioare, favorizând astfel acumularea de lichide și în aceste regiuni.

EDEMUL DE ORIGINE NUTRIȚIONALĂ Deficiențele mari în proteine ale dietei pe o perioadă mai lungă de timp pot produce hipoproteinemie și edem. Ultimul poate fi intensificat de dezvoltarea bolii cardiace beri-beri, de asemenea de origine nutrițională, în care multiple fistule arteriovenoase periferice, determină reducerea perfuziei efective sistemice și a volumului de sânge arterial efectiv, intensificând astfel formarea edemului. Acumularea de lichide poate fi într-adevăr intensificată când acești pacienți înfometați primesc la început o dietă adecvată. Un aport crescut de alimente poate crește cantitatea de sare ingerată, care e apoi reținută împreună cu apa. Așa-numitul „edem de realimentare“ poate fi legat și de descărcarea de insulină care crește direct reabsorbția tubulară de sodiu. În afară de hipoalbuminemie, hipopotasemia și deficitul caloric pot fi implicate în edemul de inaniție.

ALTE CAUZE DE EDEM Acestea includ hipotiroidismul, în care edemul (mixedemul) poate fi localizat tipic în regiunea pretibială și care poate fi de asemenea asociat cu tumefacție periorbitală. Hiperadrenocorticismul exogen, sarcina și administarea de estrogeni și vasodilatatoare, în particular a antagonistului de calciu, nifedipină, pot de asemenea cauza edem.

DISTRIBUȚIA EDEMULUI Distribuția edemului e un ghid important pentru aflarea cauzei. Astfel, edemul unui membru inferior sau al unuia sau ambelor brațe este în general rezultatul obstrucției venose și/sau limfatice. Edemul rezultat din hipoproteinemie, este generalizat, în mod caracteristic, dar este evident în special la nivelul țesuturilor moi ale pleoapelor și feței și tinde a fi mai pronunțat dimineața, din cauza clinostatismului din cursul nopții. Cauze mai puțin frecvente pentru edemul facial includ trichineloza, reacțiile alergice și mixedemul. Edemul asociat cu insuficiența cardiacă, pe de altă parte, tinde a fi mai pronunțat la nivelul membrelor inferioare și mai accentuat seara, o caracteristică de asemenea determinată în mare parte de postură. Când pacienții cu insuficiență cardiacă stau la pat, edemul poate fi mai pronunțat în regiunea presacrată. Edemul unilateral rezultă ocazional din leziuni ale sistemului nervos central, afectând fibrele vasomotorii pe o parte a corpului; paralizia reduce și drenajul venos și limfatic pe partea afectată.

ALTE INDICII PENTRU ORIENTAREA DIAGNOSTICULUI Culoarea, consistența și sensibilitatea pielii sunt semnificative. Sensibilitatea locală și creșterea temperaturii sugerează inflamația. Cianoza locală poate fi semnificativă pentru obstrucția venoasă. La un individ ce are episoade repetate de edem prelungit, tegumentul poate fi îngroșat, indurat și adesea roșiatic.

Măsurarea sau estimarea presiunii venoase este importantă pentru a evalua edemul. Creșterile acesteia într-o parte izolată a corpului reflectă în general prezența obstrucției venoase. Creșterea generalizată a presiunii venoase sistemice indică prezența insuficienței cardiace congestive. De obicei, creșterea semnificativă a presiunii venoase poate fi recunoscută după nivelul la care se produce colapsul venelor cervicale (capitolul 227). La pacienții cu obstrucții de venă cavă superioară, edemul este localizat la nivelul feței, gâtului și membrelor superioare, unde presiunea venoasă e crescută comparativ cu membrele inferioare. Măsurarea presiunii venoase în membrele superioare este utilă și la pacienții cu edem masiv al membrelor inferioare și ascită; ea e crescută când edemul are origine cardiacă (ca de exemplu, pericardita constrictivă sau stenoza de tricuspidă), dar e normală când e secundară cirozei. Insuficiența cardiacă severă poate cauza ascita, care poate fi diferențiată de ascita din ciroza hepatică prin presiunea venoasă jugulară, care e în general crescută în insuficiența cardiacă și normală în ciroză.

Determinarea concentrației albuminei serice este importantă îndeosebi pentru identificarea acelor pacienți al căror edem e datorat, măcar în parte, scăderii presiunii coloid-oncotice intravasculare. Prezența proteinuriei oferă de asemenea date utile. Absența totală a proteinelor în urină e dovada faptului că nu boala renală este cauza edemului. Proteinuria redusă spre moderată apare de regulă la pacienții cu insuficiență cardiacă, așa cum proteinuria masivă și persistentă e o caracteristică a sindromului nefrotic.

Abordarea pacientului

O primă întrebare importantă este dacă edemul e localizat sau generalizat. Dacă este localizat, ne vom concentra pe acele fenomene ce pot fi responsabile. Edemul localizat include hidrotoraxul și ascita. Fiecare poate fi consecința obstrucției locale venoase sau limfatice, ca într-o boală inflamatorie ori neoplazică.

Dacă edemul e generalizat, trebuie determinat mai întâi dacă hipoalbuminemia e semnificativă, adică concentrația albuminelor serice e sub 2,5 g/dl. Dacă da, istoricul, examinarea fizică, testele urinare și alte date de laborator vor ajuta la evaluarea diagnosticului de ciroză, malnutriție severă, gastroenteropatie cu pierdere de proteine sau sindrom nefrotic, ca boală de bază. Dacă hipoalbuminemia nu e prezentă, trebuie căutată existența semnelor de insuficiență cardiacă congestivă severă care să determine edemul. În sfârșit, trebuie văzut dacă pacientul are o diureză adecvată, sau dacă e prezentă oliguria semnificativă sau chiar anuria. Aceste anomalii sunt discutate în capitolele 44, 270 și 271.

BIBLIOGRAFIE

Anand IS et al: Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes, and plasma hormones in untreated congestive heart failure. Circulation 80:299, 1989

Ellison DH: Diuretic drugs and the treatment of edema: From clinic to bench and back again. Am J Kidney Dis 23:623, 1994

Golden MHN: Protein deficiency, energy deficiency, and the oedema of malnutrition. Lancet 1:1261, 1982

Goldsmith SR: Control of arginine vasopressin and congestive heart failure. Am J Cardiol 71:629, 1993

Leier C, Boudoulas H: Renal disorders and heart disease, in *Heart Disease*, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, pp 1914-1938

MARTIN PY, SCHRIER RW: Renal sodium excretion and edematous disorders. Endocrinol Metab Clin North Am 24:459, 1995
MILLER JA et al: Control of extracellular fluid volume and the pathophysiology of edema formation, in *The Kidney*, 5th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 1996, pp 817-872
PELOSI AJ et al: The role of diuretics in the aetiology of idiopathic oedema. Q J Med 88:49, 1995
STREETEN DH: Idiopathic edema. Pathogenesis, clinical features, and treatment. Endocrinol Metab Clin North Am 24:531, 1995
STRUTHERS AD: Ten years of natriuretic peptide research: A new dawn for their diagnostic and therapeutic use? BMJ 308:1615, 1994

38

Steven M. Hollenberg, Joseph E. Parrillo

ȘOCUL

Șocul este starea în care incapacitatea sistemului circulator de a menține o perfuzie celulară adecvată duce la reducerea răspândită aprovizionării cu oxigen și substanțe nutritve a țesuturilor. Insuficiența circulatorie produce disfuncții mai întâi celulare apoi de organ, care pot deveni ireversibile dacă nu sunt corectate prompt. Șocul este un sindrom definit de o varietate de semne clinice, care poate apare din câteva cauze. La debut, alterările fiziologice ce acompaniază șocul sugerează natura evenimentului inițiator. În fazele ulterioare, totuși, evoluția este comună, fiind dată de consecințele unei perfuzii tisulare inadacvate.

CONTROLUL TENSIUNII ARTERIALE

Menținerea perfuziei adecvate a organelor vitale este esențială pentru supraviețuire. Perfuzia organelor depinde de presiunea arterială, care este determinată de doi factori: debitul cardiac și rezistența vasculară. Astfel, perfuzia unui organ poate fi compromisă de scăderea debitului cardiac sau de distribuirea inadecvată a acestuia. Într-un organ, distribuția sângelui depinde de presiunea de perfuzie, rezistența vasculară și capacitatea microvaselor de nutriție. Proasta distribuție a fluxului sanguin poate agrava disfuncția de organ. Deoarece elementul inițiator în șoc este perfuzia tisulara inadecvată, este important să înțelegem factorii decisivi care determină perfuzia tisulară. Acești factori pot fi cardiaci, vasculari, umorali și de microcirculație.

FACTORI CARDIACI Debitul cardiac este dat de produsul între volumul bătaie și frecvența cardiacă. Volumul bătaie, la rândul său, este determinat de trei factori: presarcina, postsarcina și contractilitatea miocardului (capitolul 232).

FACTORI VASCULARI Rezistența la fluxul sanguin într-un vas este proporțională cu lungimea acestuia și vâscozitatea sângelui și invers proporțională cu raza vasului la puterea a patra. De aceea, aria de secțiune a vasului este de departe cel mai important determinant al rezistenței la curgere. Din moment ce principala componentă a rezistenței în sistemul vascular este cea arteriolară, iar tonusul musculaturii netede vasculare reglează raza arteriolelor de rezistență, tonusul musculaturii netede arteriolare este cel mai important determinant al rezistenței vasculare.

Tonusul arteriolar este determinat de factori extrinseci, care includ reglarea hormonală și neuronală, și de factori intrinseci sau locali, care sunt răspunsul miogenic, autoreglarea metabolică și reglarea mediată endotelial. Arteriolele de rezistență primesc un stimul tonic vasoconstrictor de la nervii simpatici ce inervează musculatura netedă vasculară; tonusul simpatic este în mare parte reglat prin baroreceptori cardiopulmonari și arteriali. Stimularea suprarenalei duce la eliberarea de epinefrină și norepinefrină în circulația sistemică. Vasele de sânge se pot contracta sau relaxa ca răspuns la modificările de presiune transmurală, pentru a menține astfel un flux sanguin constant, deși presiunea de perfuzie se modifică; acest *răspuns miogenic* servește la menținerea unei tensiuni constante în peretele arterial, asigurând autoreglarea locală a fluxului. Reglarea metabolică se realizează prin eliberarea de vasodilatatoare care măresc fluxul sanguin tisular ca răspuns la activitatea metabolică crescută; cele mai importante dintre acestea sunt adenozina și prostaglandinele vasodilatatoare. Vasele microvascularizației se mai relaxează și în prezența unei presiuni joase a oxigenului datorată de asemenea eliberării de prostaglandine. Celulele endoteliale vasculare secretă un număr de substanțe cu acțiune locală, inclusiv factorul de relaxare endotelial (oxidul nitric) (capitolul 71), moleculele derivate din acidul arahidonic numite generic *eicosanide*, peptidele vasoconstrictoare endotelina 1 și angiotensina II și radicalii liberi de oxigen. Acțiunea și interacțiunea între acești mediatori sunt componente importante ale reglării locale prin celulele endoteliale.

FACTORI UMORALI Substanțele umorale din circulație joacă roluri importante în homeostazia cardiovasculară. În șoc, eliberarea în circulație de mediatori cum ar fi renina, vasopresina, prostaglandinele, kininele, factorul natriuretic atrial și catecolaminele este mediată atât de activarea sistemului nervos central, cât și de efectele celulare ale ischemiei, toxinelor și mecanismelor imunologice.

FACTORI AI MICROCIRCULAȚIEI Deoarece șocul apare prin insuficiența microcirculației, etapele esențiale ale patogenezei șocului au loc la acest nivel. Aportul sanguin normal la un organ, ca un întreg, nu implică în mod obligatoriu că perfuzia tuturor segmentelor sale corespunde necesităților metabolice regionale. Adeziunea leucocitelor și plachetelor la celulele lezate sau activate ale endoteliului vascular poate produce creșterea vâscozității și ocluzia microvaselor; activarea sistemului de coagulare prin depozite de fibrină și acumularea de microtrombi poate contribui la ocluzia microvaselor. Șuntarea poate apare ca rezultat al unei perfuzii corespunzătoare fără un schimb capilar adecvat. Deformabilitatea scăzută a eritrocitelor poate și ea contribui la scăderea fluxului în microcirculație și a schimburilor capilare.

Fluxul în microvascularizație este influențat de echilibrul între presiunea coloid-osmotică și presiunea hidrostatică capilară, care, la rândul lui, determină echilibrul între lichidele intravasculare și cele extravasculare. Stimularea simpatică determină constricția vaselor de rezistență precapilare, scăzând presiunea hidrostatică capilară și facilitând deplasarea lichidului din spațiul extravascular în cel intravascular, cât și constricția venulelor postcapilare. Dacă apar hipoxia tisulară severă și acidoza, răspunsul vasoconstrictor arteriolar mediat simpatic poate fi contracarat de vasodilatația metabolică; împreună cu venoconstricția, aceasta poate determina extravazarea lichidului în spațiul interstitial. În plus, toxinele circulatorii și adezivitatea leucocitelor activate pot crește permeabilitatea capilară, accentuând edemul tisular. Acest proces poate fi exacerbat prin pierderea de proteine plasmatice în interstițiu, ceea ce reduce presiunea coloid-osmotică, volumul intravascular și perfuzia tisulară.

CLASIFICAREA ȘOCULUI

O clasificare a șocului bazată pe cauzele ce determină perfuzarea anormală a țesuturilor este prezentată în tabelul 34-1.

ȘOCUL HIPOVOLEMIC Șocul hipovolemic se datorează unei reduceri a volumului sângelui circulant care scade presarcina și duce la umplere ventriculară inadecvată, reflectată în scăderea volumelor și presiunilor telediastolice în ambii ventriculi. Consecința este un volum bătaie scăzut și un debit cardiac inadecvat. Șocul hipovolemic poate rezulta prin hemoragie sau prin depleție lichidiană datorată vărsăturilor, diareei, arsurilor sau deshidratării. Șocul hipovolemic este

Tabelul 38-1

Clasificarea formelor de șoc

ȘOCUL CARDIOGEN
Miopatic
Infarct miocardic acut
Cardiomiopatie dilatativă
Insuficiența miocardică în șocul septic
Mecanic
Insuficiența mitrală
Defect septal ventricular
Anevrism ventricular
Obstrucționarea tractului de ejecție al ventriculului stâng (stenoza aortică, cardiomiopatie hipertrofică)
Aritmic
ȘOCUL OBSTRUCTIV EXTRACARDIAC
Tamponada cardiacă
Embolismul pulmonar (masiv)
Hipertensiunea pulmonară severă (primară sau Eisenmenger)
ȘOCUL HIPOVOLEMIC
Hemoragia
Depleția de lichid
ȘOCUL DE DISTRIBUȚIE
Șocul septic
Produse toxice (supradoza de medicamente)
Anafilaxia
Șocul neurogen
Șocul endocrinologic

SURSA: Adaptat după SM Hollenberg and JE Parrillo, in Surgical Intensive Care, GT Shires, PL Barie (eds), New York, Little Brown, 1993.

cel mai frecvent tip de șoc întâlnit în clinică; el a fost bine studiat, deoarece toate gradele de hipovolemie pot fi reproduse la animale de experiență.

ȘOCUL CARDIOGEN Șocul cardiogen (vezi capitolul 243) este datorat unei depresii severe a funcției cardiace. Din punct de vedere hemodinamic este caracterizat de o presiune sanguină sistolică <80 mmHg, un indice cardiac < 1,8 (L/min)/m^2 și o presiune de umplere a ventriculului stâng > 18 mmHg; edemul pulmonar este de obicei prezent. Cea mai frecventă cauză este infarctul de miocard cu o pierdere substanțială a masei musculare (de obicei 40% sau mai mult din miocardul ventriculului stâng). Infarctul extins al ventriculului drept poate și el precipita un șoc cardiogen. Insuficiența de pompă poate apare de asemenea după miocardita acută sau prin scăderea contractilității miocardului secundar opririi cardiace sau bypass-ului cardiopulmonar prelungit.

Șocul cardiogen poate fi produs și prin anomalii mecanice. Stenoza valvulară severă poate micșora volumul bătaie și debitul cardiac. Insuficiența aortică sau mitrală severă, acută, duce la reducerea debitului cardiac, ceea ce poate determina edem pulmonar și șoc cardiogen. Defectele septului ventricular dobândite acut, care apar de obicei la debutul infarctului de miocard, pot și ele determina șoc cardiogen prin scăderea fluxului anterograd.

ȘOCUL OBSTRUCTIV EXTRACARDIAC Această formă de șoc este cel mai bine exemplificată de tamponada cardiacă (capitolul 240). Presiunea crescută în sacul pericardic afectează umplerea diastolică ventriculară scăzând presarcina, volumul bătaie și debitul cardiac. Pneumotoraxul poate și el afecta umplerea cardiacă prin scăderea returului venos la inimă. Embolismul pulmonar masiv este o altă formă de șoc obstructiv extracardiac, deși mecanismul este diferit (capitolul 261). Când mai mult de 50-60% din patul vascular pulmonar este obstruat prin trombi, poate apare insuficiența acută de ventricul drept, iar umplerea ventriculului stâng este afectată.

ȘOCUL DE DISTRIBUȚIE Șocul de distribuție se produce prin vasodilatație periferică marcată; deși debitul cardiac poate fi normal sau crescut, perfuzia tisulară și cea de organ sunt inadecvate. Prototipul șocului de distribuție este șocul septic, cauza cea mai comună de deces în secțiile de terapie intensivă din Statele Unite; patogeneza șocului septic este prezentată în detaliu mai jos. Alte tipuri de șoc de distribuție includ anafilaxia, șocul neurogen și insuficiența suprarenaliană.

În clinică, pacienții pot prezenta simultan elemente ale mai multor tipuri de șoc. De exemplu, în șocul septic elementele șocului de distribuție și hipovolemic pot fi complicate de insuficiența miocardică. Șocul traumatic poate și el să fie complicat de elemente atât ale șocului hipovolemic, cât și ale celui de distribuție. La un pacient, natura tulburării circulatorii se poate modifica în timp și după terapie.

PATOGENEZĂ

Disfuncția celulară în șoc este rezultatul final al unui proces cu stimuli multipli. La debutul șocului, mecanismele compensatorii sunt activate în încercarea de a restabili presiunea și fluxul spre organele vitale. Când aceste mecanisme compensatorii devin insuficiente, tulburarea perfuziei tisulare se manifestă ca disfuncție de organ. Reducerea excesivă și prelungită a perfuziei tisulare duce la alterarea membranei celulare, eliberarea enzimelor lizozomale și scăderea depozitelor energetice, putând provoca moartea celulei. Odată ce un număr suficient de mare de celule ale organelor vitale au atins acest stadiu, șocul poate deveni ireversibil și poate apare decesul, în ciuda corecției cauzei de bază. Acest concept de ireversibilitate este folositor deoarece subliniază necesitatea prevenirii progresiunii șocului.

Disfuncția celulară în șoc apare prin trei mecanisme principale: ischemia celulară, mediatorii inflamației și leziuni produse de radicalii liberi. Lipsa de oxigen datorată hipoperfuziei celulare duce la glicoliză anaerobă, care produce numai 2 molecule de ATP prin liza unei molecule de glucoză, în timp ce glicoliza aerobă produce 36 molecule de ATP. Aceasta duce la depleția de ATP și a depozitelor intracelulare de energie. Glicoliza anaerobă produce și acumulare de acid lactic, cu acidoză intracelulară consecutivă. Insuficiența pompei de transport a ionilor dependentă de energie scade potențialul transmembranar, producând acumulare intracelulară de sodiu și apă. Nu mai pot fi menținute gradientele normale de potasiu, clor și calciu. Acumularea intracelulară de calciu accentuează și mai mult disfuncția mitocondrială. Disfuncția membranei celulare se manifestă prin modificări în structura celulei. Modificările patologice inițiale includ lărgirea reticulului endoplasmatic și formarea de bule la suprafața celulei; în timp apare condensarea mitocondrială. Dilatarea mitocondriei produce leziuni celulare ireversibile. Evenimentul terminal este acumularea de proteine denaturate și cromatină în citoplasmă, distrugerea lizozomilor și ruperea mitocondriei, a învelișului nuclear și a membranei plasmatice.

ȘOCUL SEPTIC Tulburarea metabolismului celular prin efectele mediatorilor inflamației joacă un rol principal în patogeneza șocului septic și poate fi importantă și în alte forme de șoc. Între acești mediatori se remarcă citokinele, cum ar fi factorul de necroză tumorală (tumor necrosis factor - TNF), interleukina (IL) 1, IL-2, interferonul γ, eicosanidele și factorul de activare plachetară (PAF). TNF activează celulele inflamatorii, stimulează eliberarea altor citokine inflamatorii, promovează exprimarea moleculelor de adeziune atât pe celulele endoteliale cât și pe neutrofile, activează căile coagulării, scade potențialul de membrană, produce vasodilatație arteriolară, crește permeabilitatea microvasculară și poate bloca direct unele căi intracelulare, ducând la disfuncție celulară. IL-1 are efecte similare și potențează efectele TNF. Interferonul γ favorizează eliberarea TNF și a IL-1 și poate acționa sinergic cu aceste citokine în realizarea efectului citotoxic. PAF favo-

rizează și el eliberarea de TNF și eicosanide și crește în mod marcat permeabilitatea microvasculară.

Radicalii liberi sunt radicali de oxigen reactivi care reacționează cu o varietate de alte molecule – inactivând proteine, lezând ADN-ul și, cel mai important, inducând peroxidarea lipidelor din membrane. Producția masivă de radicali liberi poate apare după ischemie și reperfuzia ce îi urmează. În șoc, ischemia celulară și acumularea intracelulară de calciu pot activa proteaza intracelulară și pot converti xantindehidrogenaza, care reciclează ATP-ul, la xantinoxidază, care oxidează purinele cu formare de radicali de superoxid foarte toxici. Când oxigenul este reintrodus cu bruschețe, se pot produce mari cantitați de superoxizi și sistemul de apărare endogen antioxidant al celulei poate fi depășit. Peroxidarea lipidelor este un proces autoîntreținut care alterează sever integritatea membranei.

EXPRIMAREAA GENELOR ÎN ȘOC Studii recente au sugerat două forme de exprimare a genelor ca răspuns la stres: răspunsul de fază acută și cel heat-shock (șoc termic). Răspunsul de fază acută la stimuli adverși este implicat în menținerea homeostaziei *sistemice*; tipuri specifice de celule exprimă gene diferite. Acest răspuns are ca și corespondent clinic acumularea în plasmă de proteine numite generic *reactanți de fază acută* sintetizați și secretați de ficat. Răspunsul heat-shock este un răspuns celular genetic implicat în menținerea homeostaziei *intracelulare*; proteinele sintetizate acționează intracelular și nu pot fi măsurate în sânge. Unele proteine de acest tip funcționează ca și „carăuși moleculari“, care joacă un rol în gruparea, stabilizarea și translocarea proteinelor nou sintetizate. Alte proteine heat-shock par a fi implicate în programul genetic de moarte celulară, cunoscut sub denumirea de *apoptoză*, un mecanism fiziologic care în mod normal îndepărtează celulele îmbătrânite. Deși a fost demonstrat că inducerea acestor proteine face celulele mai rezistente la șoc, noi dovezi sugerează că exprimarea exagerată a lor poate fi fatidică în șoc. Inducerea răspunsului heat-shock poate anula atât faza acută, cât și exprimarea altor gene importante în funcția sintetică. Executarea acestui program genetic de apărare celulară de către celule individuale poate să nu fie în beneficiul organismului ca întreg. În plus față de anularea unor programe vitale de exprimare genetică, inducerea proteinelor heat-shock poate iniția de asemenea moartea celulară programată.

TRECEREA LA LEZIUNI IREVERSIBILE Înțelegerea trecerii de la disfuncții celulare reversibile la leziuni celulare ireversibile este importantă pentru înțelegerea patogenezei șocului. Este cunoscut faptul că acesta apare prin autoamplificarea și autoîntreținerea procesului inflamator. În mod obișnuit, activarea sistemului inflamator induce mecanisme invers reglatorii antiinflamatorii. Dacă stimulul inflamator este suficient de sever sau prelungit, răspunsurile autocrin și paracrin pot duce la dezvoltarea unor circuite feedback pozitive. Activarea celulelor endoteliale duce în mod obișnuit la exprimarea moleculelor de adeziune și eliberează factori chemotactici și citokine proinflamatorii. În șoc, aceste procese sunt excesive și necontrolate. Macrofagele și neutrofilele aderente, în schimb, devin hiperactive și eliberează mari cantități de mediatori ai inflamației. Mecanisme de autoîntreținere similare pot fi observate dupa leziuni determinate de radicali liberi, în care peroxidarea lipidelor duce la inițierea unui ciclu de autooxidare. În final, leziunile acumulate într-o celulă pot atinge un prag la care apare autodistrugerea.

DISFUNCȚIA DE ORGAN

Manifestările clinice ale șocului variază, deoarece fiecare organ este afectat diferit, în funcție de severitatea deficitului de perfuzie, cauza primară a șocului, și de disfuncțiile deja prezente ale organului. Daca insuficiența circulatorie persistă și apar disfuncții celulare extinse, rezultă disfuncția multiorganică. Insuficiența multiorganică poate fi fatală, chiar fără un număr foarte mare de celule moarte, dacă disfuncția celulară este îndeajuns de severă pentru a interfera cu funcționarea organului într-o manieră incompatibilă cu viața.

INIMA Disfuncția cardiacă este frecventă în șocul circulator. În șocul cardiogen, această disfuncție apare de obicei după infarct sau ischemie miocardică. Disfuncția miocardului, la rândul său, poate exacerba ischemia miocardică, instalându-se un cerc vicios. Creșterea presiunilor diastolice ventriculare ce apare prin insuficiența cardiacă, reduce gradientul presional pentru perfuzia coronarelor, iar stresul de perete adițional mărește cererea de oxigen. Tahicardia scade timpul disponibil pentru umplerea diastolică, compromițând și mai mult fluxul sanguin coronarian. Ischemia scade și complianța diastolică, crescând și mai mult presiunile diastolice ventriculare.

În alte forme de șoc, în special în sepsis, ischemia este mai puțin importantă; disfuncția miocardului se asociază cu eliberarea de substanțe depresoare ale miocardului în circulație. Hipertensiunea pulmonară și postsarcina ventriculară dreaptă crescută pot determina insuficiență cardiacă dreaptă după embolie pulmonară și pot contribui la limitarea debitului cardiac în sepsis. Reactivitatea scăzută a miocardului la catecolamine și disfuncția diastolică pot și ele contribui la disfuncția miocardică în sepsis.

CREIER Cei mai mulți pacienți cu insuficiență circulatorie prezintă tulburări ale stării mentale, în general manifestate prin confuzie. Etiologia este multifactorială; hipoperfuzia, hipoxemia, anomaliile acido-bazice și tulburările electrolitice contribuie toate. Autoreglarea cerebrală compensează până la un punct hipoperfuzia, dar atunci când presiunea arterială este < 60 mmHg, compensarea începe să devină insuficientă și hipoperfuzia cerebrală critică duce la leziuni ischemice.

PLĂMÂNI Disfuncția pulmonară apare devreme în șoc. Leziuni pulmonare acute determină scăderea complianței, tulburarea schimburilor de gaze și șuntarea sângelui prin arii neventilate. Consecința clinică a acestei leziuni, hipoxemia severă cu infiltrate pulmonare bilaterale și presiuni de umplere normale, constituie sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) (vezi capitolul 265). Efortul respirator crește odată cu mărirea necesităților de oxigen a mușchilor respiratori și instalarea hipoperfuziei tisulare. Pot apare oboseala mușchilor respiratori și insuficiența pulmonară, fiind necesară ventilația asistată. Markerii patologici la debutul SDRA sunt agregatele de neutrofile și fibrina din microvascularizația pulmonară. În evoluție apare o extindere a inflamației în interstițiu și alveole și exsudarea unui lichid proteic în spațiul alveolar. Fibroza și cicatrizarea apar în stadiile finale.

RINICHI Perfuzia renală este compromisă de insuficiența circulatorie, în parte din cauza direcționării preferențiale a fluxului sanguin către inimă și creier și mai puțin spre rinichi. Creșterea tonusului arteriolei aferente compensează inițial scăderea fluxului sanguin renal și menține perfuzia glomerulară. Când mecanismul compensator este depășit, reducerea fluxului sanguin cortical poate duce la necroză tubulară acută și insuficiență renală. Agresiuni asociate cum ar fi medicamentele nefrotoxice, substanțele de contrast intravenoase sau rabdomioliza pot exacerba leziunea renală în șoc.

FICAT ȘI TRACT GASTROINTESTINAL Lezarea ficatului prin hipoperfuzie este frecvent complicată în șocul septic și traumatic de activarea celulelor Kuppfer și eliberarea de citokine. Afectarea funcțiilor metabolice ale ficatului constă în tulburarea atât a sintezei, cât și a detoxificării. Epurarea fagocitară în sistemul reticuloendotelial hepatic este și ea afectată. Lezarea parenchimului hepatic e reflectată de creșterea nivelurilor de transaminaze, lacticdehidrogenază și bilirubină. Scăderea nivelurilor de albumină și factorilor de coagulare indică reducerea capacității de sinteză. Creșterea marcată a transaminazelor poate fi întâlnită în hipoxemia sau hipotensiunea

marcată („ficatul de șoc“); acestea sunt tranzitorii și se ameliorează rapid cu reperfuzia. Lezarea ischemică a ficatului afectează centrul lobulului hepatic (capătul venos) în special, cu o relativă cruțare a capătului portal (arterial); această situație este ilustrată morfopatologic de congestia centrală și necroza centrolobulară. În șocul septic colestaza intrahepatică poate fi prezentă, cu o creștere marcată a bilirubinei și doar o creștere mai modestă a transaminazelor; aceste modificări reflectă disfuncția canaliculelor biliare datorată toxinelor bacteriene.

Fluxul sanguin în organele splahnice este compromis în șocul circulator, deoarece sângele este direcționat în altă parte. Apare ischemia intestinală și leziunea poate fi exacerbată în continuare prin eliberarea ulterioară de radicali liberi în timpul reperfuziei datorată resuscitării. S-a emis ipoteza că leziunea de ischemie/reperfuzie poate compromite integritatea mucoasei intestinale, ceea ce duce la translocarea de toxine bacteriene, deși aceasta nu a fost demonstrată cu exactitate la pacienți. Hipoperfuzia splanhnică poate determina și ulcer de stres, ileus și malabsorbție, ocazional putând apare și colecistita alitiazică sau pancreatita.

SISTEMUL HEMATOLOGIC Anomaliile coagulării sunt frecvente atât în șocul septic, cât și în cel traumatic. Trombocitopenia poate apare prin hemodiluție asociată cu supraîncărcarea volemică sanguină. Trombocitopenia în sepsis este frecventă, de obicei mediată imunologic și se complică frecvent prin boala primară sau medicație. Activarea cascadei coagulării în microvase poate duce la coagulare intravasculară diseminată (capitolul 118), care determină trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică, scăderea fibrinogenului și apariția produșilor de degradare ai fibrinei în circulație. Consumul microvascular de factori ai coagulării duce la scăderea nivelului acestora, cu hemoragie consecutivă.

PATOGENEZA FORMELOR SPECIFICE DE ȘOC

Patogeneza diferitelor forme de șoc este prezentată în figura 38-1. În șocul hipovolemic, cardiogenic și obstructiv extracardiac, perfuzia tisulară scăzută este determinată de debitul cardiac inadecvat. În șocul de distribuție, presiunea arterială scăzută apare prin reducerea rezistenței vasculare sistemice și maldistribuția fluxului sanguin în microcirculație este un factor major ce contribuie la insuficiența multiplă de organ.

ȘOCUL HIPOVOLEMIC Șocul hipovolemic a fost mult studiat și stadiile sale pot fi cuantificate cu ușurință pe animale de experiență prin eliminarea treptată a sângelui din spațiul intravascular. Multe din datele rezultate din aceste studii sunt valabile și pentru alte forme de șoc caracterizate de reducerea debitului cardiac. Când se pierde 10% din volumul total de sânge, mecanismele compensatorii sunt activate și mențin debitul cardiac, în ciuda scăderii presiunii de umplere și a volumului bătaie. Creșterea activității adrenergice, rezultată atât din stimularea sistemului simpatic, cât și din eliberarea de catecolamine din suprarenală, duce la vasoconstricție arterială, venoconstricție cu mărirea întoarcerii venoase și tahicardie. Reducerea presiunii hidrostatice în capilare, împreună cu vasoconstricția arteriolară precapilară, favorizează transsudarea lichidului din spațiul extracelular în vase. Contracția volumului intravascular duce la activarea sistemului renină-angiotensină, eliberarea crescută de hormon antidiuretic și creșterea nivelurilor de ACTH și aldosteron; apare astfel retenția renală de sodiu și apă. Aceste adaptări pot fi suficiente pentru menținerea presiunii arteriale și hipotensiunea ortostatică poate fi singurul

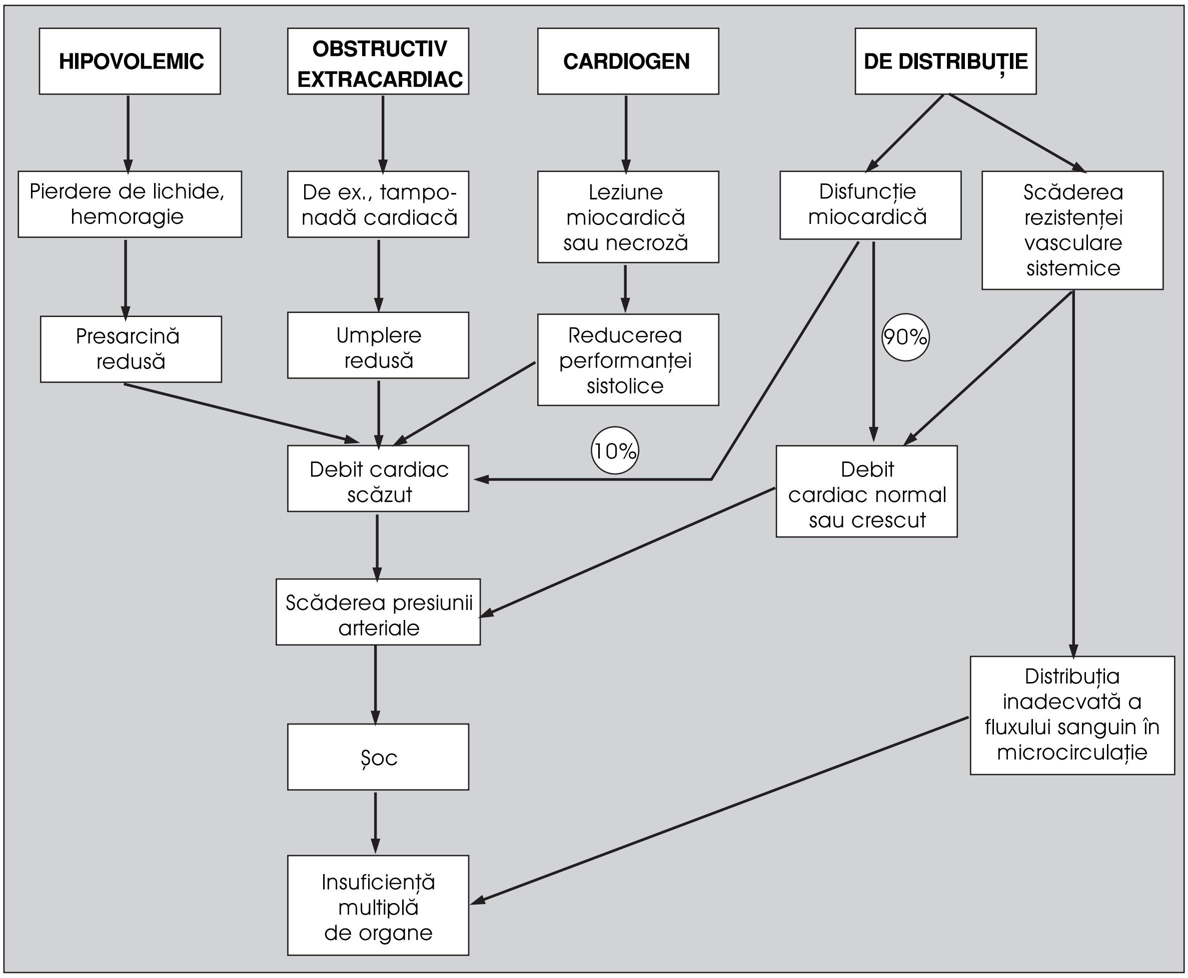


FIGURA 38-1 Patogeneza șocului la om. Diagrama arată modul în care este înțeleasă în prezent relația patogenă dintre diferitele tipuri de șoc și anomaliile cardiovasculare pe care le produc de obicei.

semn al hipovolemiei. Totuși, dacă 20-25% din volumul sanguin se pierde rapid, mecanismele compensatorii sunt depășite și apar semnele clinice de șoc. Debitul cardiac scade și apare hipotensiunea în ciuda vasoconstricției generalizate. Reducerea perfuziei tisulare duce la instalarea metabolismului anaerob, manifestat prin creșterea nivelului de lactat și acidoză metabolică. Stimularea reflexă adrenergică se intensifică și fluxul este redistribuit pentru a menține perfuzia inimii și a creierului. Aceasta redistribuție reflectă predominanța autoreglării fluxului sanguin în sistemele cerebral și coronarian, în contrast cu dependența de tonusul simpatic a fluxului din celelalte organe. Vasoconstricția excesivă poate reduce fluxul până la punctul în care apar leziuni celulare. Lezarea endoteliului capilar duce la pierderea de lichide și proteine din circulație, ceea ce accentuează hipovolemia. În final apare insuficiența multiorganică.

ȘOCUL CARDIOGEN (vezi și capitolul 243) Când funcția miocardului este deprimată, sunt activate câteva mecanisme compensatorii. Stimularea simpatică crește frecvența cardiacă și contractilitatea, iar retenția renală de lichid mărește presarcina. Dacă debitul cardiac nu poate fi menținut prin aceste mecanisme, fluxul sanguin este redistribuit pentru a menține perfuzia cerebrală și cardiacă. Când apare insuficiența cardiacă, mecanismele compensatorii pot deveni în cele din urmă disfuncționale. Creșterea frecvenței cardiace și a contractilității pot mări cererea miocardică de oxigen și pot exacerba ischemia. În plus, tahicardia scade timpul de umplere diastolică, compromițând și mai mult perfuzia miocardului. Retenția de lichide poate crește volumul intravascular, până la apariția congestiei pulmonare și a hipoxemiei. Ischemia scade și complianța diastolică a ventriculului, crescând ulterior presiunea în atriul stâng și agravând congestia pulmonară. Vasoconstricția pentru menținerea presiunii arteriale compromite perfuzia renală, splanhnică și cutanată. Rezistența vasculară sistemică crescută prin vasoconstricție mărește postsarcina, afectând și mai mult funcția cardiacă și crescând cererea miocardică de oxigen. Aceasta din urmă, în condițiile unei perfuzii inadecvate, duce la agravarea ischemiei și la apariția unui ciclu vicios ce trebuie întrerupt pentru a preveni o evoluție inexorabilă spre deces a pacientului.

TAMPONADA CARDIACĂ (vezi și capitolul 240) Tamponada cardiacă rezultă din acumularea de lichid în pericard, cu o creștere consecutivă a presiunii intrapericardice. Aceasta poate fi acută (de ex., hemopericard asociat cu traumatismul deschis sau închis de torace) sau subacută (de ex., uremie, iradiere, neoplasm, infecție sau boala țesutului conjunctiv). Tamponada poate apare dupa chirurgia cardiacă din cauza comprimării cordului de către un hematom mediastinal sau a unui sindrom postpericardiotomie. Creșterea presiunii intrapericardice și afectarea consecutivă a umplerii cardiace printr-un revărsat pericardic depinde de rata acumulării lichidului, volumul de lichid și distensibilitatea pericardului. Pe măsură ce crește presiunea intrapericardică, gradientul între presiunea venoasă periferică și cea din atriul drept scade și umplerea diastolică e compromisă. Când presiunea pericardică afectează acut umplerea diastolică, stimularea adrenergică determină tahicardie, creșterea fracției de ejecție și vasoconstricție arterială pentru a menține presiunea arterială. Pe o perioadă de ore sau zile, retenția de lichide crește presiunea venoasă ceea ce favorizează umplerea. Tamponada instalată subacut este compensată și prezintă semne de congestie venoasă cu dilatarea venelor gâtului. Depășirea compensării duce la șoc cu tahicardie, tahipnee, scăderea debitului cardiac, vasoconstricție periferică și hipotensiune.

ȘOCUL DE DISTRIBUȚIE În acest tip de șoc, hipoperfuzia tisulară rezultă din șuntarea anormală a unui debit cardiac normal sau crescut. Deși diagnosticul diferențial include și anafilaxia, supradoza de medicamente, șocul neurogen și criza addisoniană, cea mai importantă și mai frecventă etiologie este șocul septic (capitolul 124). În unele forme de șoc de distribuție, fluxul sanguin în diferite organe pare adecvat, dar există un „blocaj metabolic“ indus de mediatori la nivel tisular, împiedicând utilizarea adecvată a oxigenului și a altor nutrienți. Acidul lactic se acumulează deoarece celulele nu pot utiliza normal căile metabolismului oxidativ. Astfel, la unii pacienți, fluxul sanguin prin vasele mari spre țesuturi este normal, dar anomaliile fluxului microvascular sau incapacitatea celulelor de a utiliza nutrienții duce la răspândirea disfuncției celulare și la apariția șocului.

Șocul septic apare când agenții infecțioși sau mediatorii induși de infecție din circulație produc decompensare cardiovasculară. Șocul septic este caracterizat la debut de un debit cardiac crescut și o rezistență vasculară sistemică mică. Așa cum se prezintă în figura 38-2, șocul septic începe de obicei cu eliberarea de microorganisme în circulație din focarul de infecție. Efectele toxice pot fi determinate de microorganisme, de componentele lor cum ar fi endotoxinele, lipopolizaharide asociate cu membrana externă a bacteriilor gram-negative sau

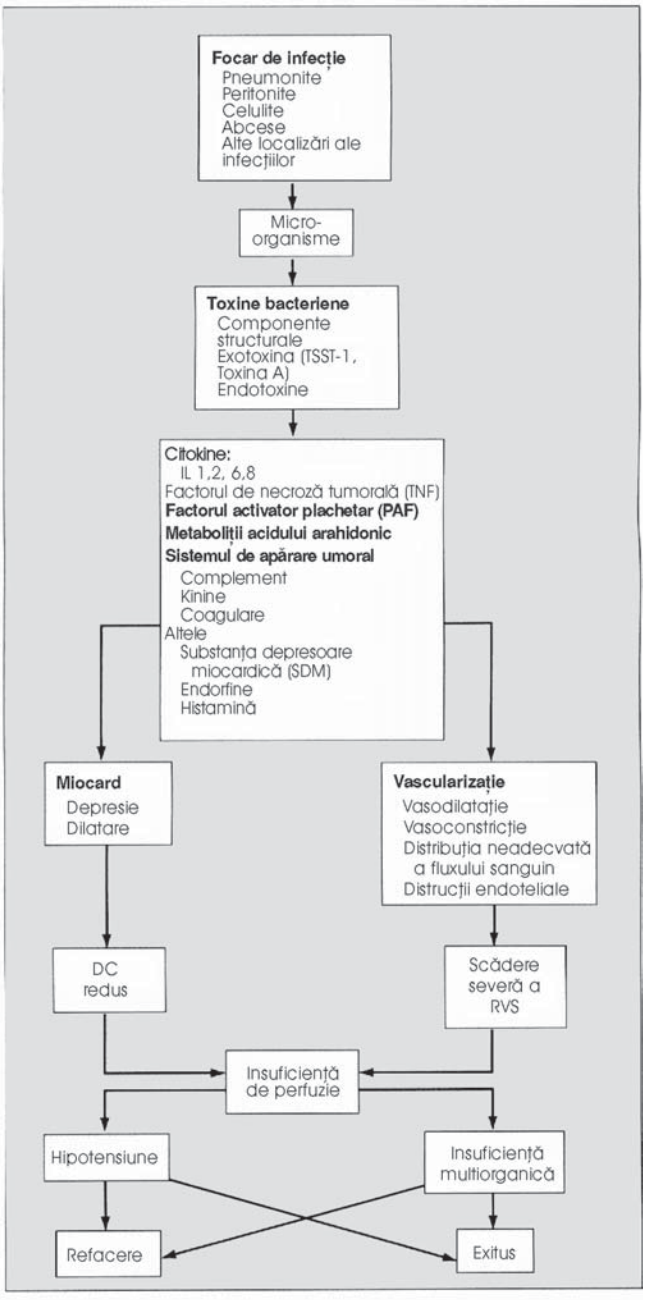


FIGURA 38-2 Patogeneza șocului septic la om. Această schemă prezintă concepția actuală asupra interrelațiilor existente în patogeneza șocului septic la om. DC – debit cardiac, RVS – rezistența vasculară sistemică. (*Modificat după Parrillo et al, 1990.*)

de elaborarea de exotoxine. Cel mai important efect patologic al acestor microorganisme sau toxine poate fi determinat de stimularea eliberării unor cantități mari de mediatori endogeni ai inflamației. Endotoxina este un triger potențial pentru eliberarea de citokine, în special interleukine și TNF, ceea ce amplifică răspunsul sistemic la endotoxină prin stimularea neutrofilelor, a celulelor endoteliale și a plachetelor și prin inducerea eliberării altor mediatori, cum ar fi PAF, metaboliții acidului arahidonic, complementul, kininele, histamina și endorfinele.

Efectele acestor mediatori pot fi împărțite în două mari categorii: efecte pe vasele periferice și efecte pe cord. S-a demonstrat că atât mediatorii exogeni, cât și cei endogeni mediază vasodilatația în sepsis. Administrarea unor doze mici de endotoxină la voluntari sănătoși produce o scădere a presiunii arteriale, o creștere a debitului cardiac și o reducere a rezistenței vasculare sistemice similară cu cea din sepsis. O vasodilatație similară cu debit cardiac crescut apare după administrarea de TNF, IL-1 sau IL-2. Un mediator cheie al vasodilatației ca răspuns la citokine este oxidul nitric, care este format din arginină prin acțiunea enzimei nitric oxid sintetazei (capitolul 71). Endotoxina, TNF și interleukinele pot stimula nitric oxid sintetaza care poate fi indusă în macrofage și celulele musculaturii netede vasculare, cu eliberarea unei mari cantități din această substanță vasodilatatoare.

Endotoxina poate activa și calea intrinsecă a coagulării împreună cu sistemul fibrinolitic; aceasta poate duce la depozitarea de microagregate de fibrină în microvase, obstruând fluxul și accentuând hipoxia tisulară. TNF și interleukinele activează atât celulele endoteliale cât și neutrofilele, ceea ce determină agregarea neutrofilelor și insuficiența microcirculatorie consecutivă.

Deși pacienții cu șoc septic au debit cardiac crescut, fracțiile de ejecție ale ventriculilor drept și stâng sunt scăzute. Dilatarea ventriculilor permite menținerea volumului bătaie normal în ciuda scăderii contractilității miocardului și tahicardia determină un debit cardiac mărit. Pacienții cu sepsis manifestă și o scădere a răspunsului contractil sistolic al ventriculului la un volum crescut, ceea ce indică o reducere a performanței miocardului. Mecanismele responsabile nu au fost clarificate în întregime; se pare că citokinele, în special TNF și IL-1, joacă un rol important, posibil prin generarea de oxid nitric.

Dacă șocul septic persistă, combinarea anomaliilor vasculare periferice cu deprimarea miocardică duce la o mortalitate de aproximativ 50% (figura 38-2). Decesul se produce prin hipotensiune severă și/sau insuficiență multiorganică. Hipotensiunea este asociată cu o reducere severă și ireversibilă a rezistenței vasculare sistemice. Uneori (la aproximativ 10% din decese) deprimarea miocardului este atât de severă, încât debitul cardiac scade, accentuând hipotensiunea.

MANIFESTĂRI CLINICE

Unele simptome și semne sunt aceleași pentru toate tipurile de șoc. Această stare e aproape totdeauna caracterizată de hipotensiune, care la adulți înseamnă în general o tensiune arterială medie sub 60 mmHg. Cu toate acestea, la interpretarea oricărui nivel dat al tensiunii arteriale trebuie luat în considerare nivelul cronic al acesteia; pacienții cu hipertensiune cronică severă pot fi relativ hipotensivi când presiunea arterială medie scade cu 40 mmHg, chiar dacă este mai mare de 60 mmHg. Invers, pacienții cu hipotensiune cronică nu vor prezenta semne clinice până ce presiunea medie nu scade sub 50 mmHg. Manifestări frecvente în șoc sunt tahicardia, oliguria, starea generală alterată și extremități reci și palide, indicând reducerea fluxului sanguin în piele. Acidoza metabolică, datorată adesea nivelului sanguin crescut de acid lactic, reflectă scăderea de durată a fluxului sanguin spre țesuturi.

Alte manifestări clinice sunt specifice fiecărui tip de șoc. Pacienții cu șoc hipovolemic au frecvent un istoric de sângerări gastrointestinale, hemoragii cu altă localizare sau dovezi clare ale unor pierderi masive de lichide prin diaree și/sau vărsături. Pacienții cu șoc cardiogen au de obicei simptome și semne de boală cardiacă, inclusiv presiune de umplere crescută, ritm de galop și alte dovezi de insuficiență cardiacă. Cauzele mecanice de șoc cardiogen produc frecvent sufluri cardiace, ca acelea de insuficiența mitrală, stenoză aortică sau defect septal ventricular. Pacienții cu tamponadă cardiacă pot prezenta puls paradoxal și bătăi cardiace estompate. La pacienții cu șoc de distribuție datorat sepsisului pot exista dovezi de infecții localizate, precum și febră și frisoane. Este mai puțin probabil ca pacienții cu sepsis și neutropenie să prezinte un focar de infecție evident clinic, aceștia putând fi infectați cu flora prezentă pe propria lor piele sau flora intestinală.

Abordarea pacientului

Șocul este o urgență. Abordarea optimă implică un echilibru între nevoia de a institui terapia înainte ca șocul să producă deteriorări ireversibile ale organelor vitale și nevoia de a face un examen clinic complet, necesar pentru a înțelege cauza șocului și a indica un tratament țintit. O cale practică este aceea de a face rapid o evaluare inițială, bazată pe o anamneză și un examen clinic scurte și de a iniția proceduri diagnostice specifice pentru deteminarea cauzei și a severității șocului. Testele inițiale de laborator includ în general o radiografie toracică, electrocardiograma, măsurarea gazelor și electroliților din sângele arterial, o hemogramă completă și alte teste sugerate de problemele descoperite după examinarea inițială. Cateterizarea inimii drepte cu un cateter cu balonaș direcționat de flux (Swan-Ganz) este frecvent utilă. În timp ce această scurtă evaluare se realizează, trebuie inițiată terapia. După stabilizare se va face o evaluare diagnostică mai amănunțită și se va aprecia răspunsul la terapia inițială.

CATETERIZAREA INIMII DREPTE PENTRU EVALUAREA ȘOCULUI Diferitele categorii de șoc (vezi tabelul 38-1) au caracteristici hemodinamice diferite (tabelul 38-2). Pacienții cu șoc hipovolemic ușor pot fi tratați cu succes prin simpla rehidratare. Totuși, la pacienții cu șoc moderat sau sever, cateterizarea inimii drepte este adesea utilă, nu numai pentru realizarea unei evaluări diagnostice a stării hemodinamice, ci și pentru monitorizarea răspunsului la terapie, deoarece evaluarea noninvazivă este adesea incorectă în a estima presiunea de umplere și debitul cardiac.

Tabelul 38-2 cuprinde datele obținute în mod obișnuit prin cateterizarea inimii drepte la pacienții cu diverse forme de șoc. Pacienții pot prezenta date hemodinamice întâlnite în mai mult de un tip de șoc, dar când acestea sunt combinate cu datele clinice și cu evaluarea rezistenței vasculare sistemice, etiologia poate fi determinată în cele mai multe cazuri.

Rx TRATAMENT

Principii generale De câte ori este posibil, pacientul trebuie tratat într-o unitate de terapie intensivă. Trebuie realizată o monitorizare electrocardiografică continuă pentru detectarea tulburărilor de ritm și un abord arterial pentru măsurarea tensiunii arteriale la fiecare bătaie cardiacă. Pulsoximetria este frecvent utilă pentru determinarea fluctuațiilor oxigenării arteriale. În cele mai multe cazuri de șoc ce nu pot fi tratate rapid, trebuie realizate determinări seriate ale presiunilor de umplere ventriculară dreaptă și stângă și ale debitului cardiac. De asemenea, gazele arteriale, electroliții din plasmă, hemograma completă și timpii de coagulare trebuie determinate frecvent, pentru a urmări evoluția pacientului și a monitoriza efectele terapiei. Valorile serice ale calciului, fosforului și magneziului trebuie și ele măsurate, pentru că reducerile substanțiale ale acestor ioni sunt asociate

Tabelul 38-2

Folosirea cateterizării inimii drepte pentru diagnosticul etiologiei șocului

Diagnostic	Presiunea capilară pulmonară	Debit cardiac (DC)	Observații diverse
Șocul cardiogen			
Șoc cardiogen datorat disfuncției miocardice	↑↑	↓↓	Apare de obicei cu semne de infarct miocardic extins (>40% din miocardul ventriculului stâng), cardiomiopatie severă sau miocardită
Șoc cardiogen prin defect mecanic			
Defect acut de sept ventricular	↑	DCVS ↓↓ și DCVD > DCVS	Dacă șuntul e stânga-dreapta, fluxul sanguin pulmonar e mai mare decât cel sistemic; la nivelul ventriculului drept apare creșterea saturației cu oxigen
Insuficiență mitrală acută	↑↑	DC ↓↓	Unde V pe curba presiunii de blocare din capilarele pulmonare
Infarct ventricular drept	N sau ↓	↓↓	Presiunile de umplere atrială și ventriculară dreaptă crescute și presiune de blocare capilară pulmonară scăzută sau normală
Șoc obstructiv extracardiac			
Tamponada cardiacă	↑	↓ sau ↓↓	Presiunea medie în atriul drept, presiunea ventriculară dreaptă telediastolică, presiunea de blocare medie capilară pulmonară sunt crescute și au diferențe sub 5 mmHg
Embolism pulmonar masiv	N sau ↓	↓↓	De obicei apar presiuni crescute intracardiace pe partea dreaptă
Șocul hipovolemic	↓↓	↓↓	
Forme de șoc distributiv			
Șocul septic	↓ sau N	↑↑ sau N, rar ↓	
Șocul anafilactic	↓ sau N	↑ sau N	

↑↑ sau ↓↓ semnifică o creștere sau descreștere moderată spre severă; ↑ sau ↓ semnifică o creștere sau descreștere ușoară spre moderată;
N = normal;
VS = ventricul stâng; VD = ventricul drept; DC = debit cardiac
NOTĂ: Rezistența vasculară sistemică este inițial crescută în toate formele de șoc, exceptând șocul distributiv, unde este de obicei scăzută.
SURSĂ: Modificat după SM Hollenberg and JE Parrillo, in Surgical Intensive Care, GT Shires, PL Barie (eds), New York, Little Brown, 1993.

Tabelul 38-3

Principii de abordare terapeutică a șocului

Anomalie	Intervenție†	Obiectiv terapeutic
Hipotensiune	Monitorizare în ATI, expansiune volemică, agenți vasopresori	Tensiunea arterială medie de cel puțin 60mmHg Presiunea de blocare capilară pulmonară între 14 și 18 mmHg
Hipoperfuzie tisulară	Monitorizare în ATI, expansiune volemică, agenți vasopresori, agenți inotropi	Hemoglobina peste 10g/dl Saturația în oxigen peste 92% Index cardiac peste 2,2 (l/min)/m^2 Concentrația sanguină de lactat normală
Disfuncție de organ	Monitorizare în ATI, expansiune volemică, vasopresori, agenți inotropi	Valori normale sau anularea dovezilor de disfuncție în următoarele sisteme: Renal-ureea și creatinina sanguine, diureza Hepatic-bilirubina Pulmonar-Po_2 arterială și gradientul alveolo-arterial Sistemul nervos central-starea mentală
Infecție	Antibioterapie adecvată și drenaj chirurgical, dacă este necesar	Eradicarea infecției
Mediatori cu efect toxic	Inhibitori ai mediatorilor*	Anularea efectului toxic

† ATI = secția de anestezie și terapie intensivă
*Această terapie este încă în faza experimentală
SURSA: Adaptare după Parrillo,1993

cu deprimarea funcției miocardului și a mușchilor respiratori. Frecvența măsurătorilor depinde de evoluția clinică și necesitatea monitorizării răspunsului la tratament.

Principiile abordării terapeutice a șocului sunt prezentate în tabelul 38-3. În general, scopurile tratamentului șocului sunt menținerea presiunii arteriale medii și asigurarea unei perfuzii și aprovizionări adecvate cu oxigen și alți nutrienți a organelor vitale. Hipoperfuzia tisulară și metabolismul anaerob pot duce la formarea și eliberarea de acid lactic în circulație. O reducere a nivelului seric ridicat de lactat este un bun indicator al unei resuscitări reușite și este adeseori utilizat drept scop terapeutic. În plus față de aceste scopuri generale, forme specifice de șoc necesită un tratament țintit asupra proceselor fiziopatologice caracteristice.

Șocul hipovolemic Perfuzia cu lichide este tratamentul fundamental al hipovolemiei acute. Scopul este de a readuce rapid și adecvat presiunile de umplere cardiacă la un nivel optim fără a induce un edem pulmonar și a compromite oxigenarea. Creșterea marcată a presiunii în microvasele pulmonare este cel mai important determinant al transsudării lichidelor în interstițiul pulmonar. Implicația clinică a acestei observații este aceea că monitorizarea presiunii hidrostatice pulmonare, prin examinare fizică sau măsurată hemodinamic, este esențială pe perioada resuscitării. Indiferent de tipul și cantitatea de fluide utilizate în resuscitare, este imperativă

folosirea unor etaloane fiziologice pentru măsurarea răspunsului inițial la tratament și pentru a adapta terapia la necesitățile individuale ale pacientului.

Pentru resuscitarea inițială, în cele mai multe forme de șoc hipovolemic sunt folosite fie soluțiile cristaloide, fie cele fiziologice sau Ringer. După resuscitarea inițială cu câțiva litri de soluții cristaloide, folosirea soluțiilor coloidale, cum ar fi albumina sau soluțiile de amidon, a fost descrisă ca o metodă mai rapidă și mai eficientă de refacere a volumului vascular, metodă care poate ajuta la menținerea unei presiuni coloid osmotice optime. Totuși, soluțiile coloidale sunt scumpe și, în ciuda a numeroase studii, nu a fost demonstrat un beneficiu net al administrării coloizilor față de cristaloide în refacerea volumului vascular. Studii preliminare cu soluții saline hipertone sugerează că resuscitarea efectivă poate fi realizată cu volume relativ mici de lichid; în unele cazuri, cum ar fi resuscitarea arșilor, această limitare a volumului de lichid administrat poate fi importantă. În șocul hemoragic, refacerea capacității de transport a oxigenului se realizează prin transfuzia de masă eritrocitară; scopul este de a menține o concentrație de hemoglobină de 10 g/dl.

Șocul cardiogen În șocul cardiogen datorat infarctului acut de miocard (vezi și capitolul 243), tratamentul trebuie îndreptat spre reducerea ischemiei miocardului și salvarea miocardului ischemiat dar viabil de la marginea zonei infarctate. Măsurile inițiale includ suplimentarea aportului de oxigen și, când tensiunea arterială sistolică o permite, administrarea de nitroglicerină intravenos. Inserarea unei sonde cu balonaș intraaortic scade postsarcina ventriculului, îmbunătățind performanța și reducând cererea de oxigen a miocardului, cu ameliorarea presiunii de perfuzie a coronarelor prin creșterea presiunii diastolice în aortă. Posibilitatea instalării acute a unor anomalii mecanice, cum ar fi insuficiența mitrală sau defectul de sept ventricular, trebuie exclusă cu ajutorul ecocardiografiei sau prin cateterizarea inimii drepte. Când există posibilitatea, efectuarea unei angiografii coronariene în urgență, pentru a determina anatomia coronarelor și a încerca revascularizarea, este cea mai bună soluție. Studiile asupra revascularizării, realizată fie prin angioplastie, fie prin bypass la pacienții cu șoc cardiogen, sugerează că rata supraviețuirii este mai mare comparativ cu terapia clasică. Administrarea de agenți trombolitici este o alternativă, deși o scădere a mortalității la pacienții cu infarct de miocard și șoc cardiogen nu a fost demonstrată prin studii clinice.

Șocul cardiogen poate apare și după un bypass cardiopulmonar prelungit; miocardul siderat necesită ore sau zile pentru a se reface suficient încât să-și poată relua funcția. Tratamentul constă în suport cardiovascular cu o combinație de agenți inotropi cum ar fi dopamina, dobutamina sau amrinona și un balon de contrapulsație intraaortic. Dopamina, care acționează direct pe receptorii $beta_1$-adrenergici din miocard și indirect prin eliberarea de norepinefrină, are atât efecte inotrope cât și vasopresoare. Tahicardia și rezistența vasculară periferică crescută după administrarea de dopamină pot accentua ischemia miocardului. Dobutamina, un agent $beta_1$-adrenergic selectiv, poate ameliora contractilitatea miocardică și poate crește debitul cardiac fără a produce modificări marcate ale frecvenței cardiace sau ale rezistenței vasculare sistemice. Amrinona și milrinona sunt inhibitori de fosfodiesterază, cu efecte atât inotrop pozitive cât și vasodilatatoare. Ele au timpul de înjumătățire mai lung decât dobutamina și pot determina hipotensiune, astfel încât sunt folosite când alți agenți terapeutici s-au dovedit ineficienți. Deoarece nu acționează direct pe receptorii adrenergici, pot fi utile în situațiile în care numărul receptorilor beta-adrenergici este diminuat. Asocierea amrinonei sau milrinonei cu dopamina sau dobutamina poate fi luată în considerare la pacienții care nu răspund la monoterapia cu una din aceste clase de medicamente.

Șocul obstructiv extracardiac Tamponada cardiacă (capitolul 240) este prototipul șocului obstructiv extracardiac și poate fi recunoscută datorită manifestărilor clinice (hipotensiune, puls paradoxal, vene jugulare destinse) și a aspectelor caracteristice ecocardiografice. Deși expansiunea volumului intravascular și uneori administrarea agenților vasopresori sunt măsuri de temporizare utile, singurul tratament eficient este drenajul pericardic prin pericardocenteză sau chirurgical.

Embolismul pulmonar (capitolul 261) este tratat de obicei cu anticoagulante, dar atunci când este masiv și determină insuficiența ventriculului drept și șoc, trebuie luat în considerare tratamentul trombolitic. La pacienții care prezintă contraindicații pentru acesta din urmă, embolectomia pulmonară chirurgicală este o alternativă, dacă există suficient timp pentru diagnosticare, mobilizarea echipei chirurgicale și instituirea unui bypass cardiopulmonar.

Șocul septic (Vezi și capitolul 124) Tratamentul șocului septic are trei aspecte principale. În primul rând, focarul de infecție trebuie identificat și eliminat prin drenaj chirurgical, se instituie tratament antibiotic sau ambele. Instituirea rapidă a tratamentului antibiotic adecvat a fost asociată cu creșterea ratei de supraviețuire, dar microorganismele specifice care produc sepsisul nu sunt de obicei cunoscute la prezentarea pacientului. Astfel, inițial trebuie administrate antibiotice cu spectru larg ce sunt eficace asupra majorității microorganismelor, în funcție de starea clinică a bolnavului și de tipul de microorganisme rezistente la antibiotic existente în spital.

În al doilea rând, în timp ce sursa infecției este eradicată, trebuie menținute o perfuzie adecvată a organelor și funcția acestora prin monitorizare cardiovasculară. De vreme ce antibioticele necesită 48 h sau mai mult pentru a steriliza un focar septic, menținerea aportului de oxigen la țesuturi este esențială pentru o evoluție ulterioară favorabilă (tabelul 38-3). Deoarece aportul de oxigen depinde de concentrația hemoglobinei în sânge, saturația în oxigen și debitul cardiac, menținerea nivelului hemoglobinei peste 10 g/dl, a saturației

Tabelul 38-4

Agenți vasopresori utilizați curent (potență relativă*)

		Cardiac		Vascularizație periferică		
Agent	**Doză**	**Frecvență cardiacă**	**Contractilitate**	**Vasoconstricție**	**Vasodilatație**	**Dopaminergic**
Dopamina	1-4 (μg/kg)/min	2+	1+	0	1+	4+
	4-20 (μg/kg)/min	2+	2-3+	2-3+	0	2+
Noradrenalină	2-20 (μg/kg)/min	1+	2+	4+	0	0
Dobutamina	2,5-15 (μg/kg)/min	1-2+	3-4+	0	2+	0
Isoproterenol	1-5 μg/min	4+	4+	0	4+	0
Adrenalina	1-20 μg/min	4+	4+	4+	3+	0
Fenilefrina	20-200 μg/min	0	0	3+	0	0

* Sistemul de notare de la 1 la 4+ reprezintă un scor cantitativ arbitrar pentru a permite compararea potențialului acestor agenți vasopresori.
SURSĂ: Adaptat după JE Parrillo, Major Issues in Critical Care Medicine, JE Parrillo, SM Ayres (eds), Baltimore, Williams & Wilkins, 1984.

în oxigen peste 92% și a unui debit cardiac adecvat sunt principii terapeutice importante. Inițial, terapia cardiovasculară trebuie să optimizeze presarcina prin aport volemic pentru a menține presiunea de blocare în artera pulmonară între 14 și 18 mmHg. Dacă nivelul albuminei serice este scăzut (< 2 g/dl), creșterea presiunii oncotice intravasculare se poate face prin perfuzia de concentrate de albumină. Deoarece hipoperfuzia tisulară în sepsis apare în parte datorită șuntării anormale a debitului cardiac, unii clinicieni recomandă creșterea debitului cardiac la un nivel foarte mare, peste cel normal. Totuși, nu s-a demonstrat prin studii controlate că utilizarea unor agenți inotropi pentru a realiza astfel de debite ar avea un efect benefic.

Dacă numai expansiunea volemică nu reușește să mențină presiunea arterială și o perfuzie adecvată a organelor, trebuie inițiat tratamentul cu agenți vasopresori (vezi tabelul 38-4). La pacienții cu hipotensiune persistentă, administrarea de dopamină (capitolul 70) crește frecvent presiunea sângelui și menține sau sporește fluxul sanguin în circulația renală sau splanhnică. Pacienții ce rămân hipotensivi în ciuda administrării de dopamină, pot fi tratați cu noradrenalină, un vasopresor mai puternic. Odată ce hipotensiunea a fost corectată, poate fi utilă creșterea indexului cardiac cu dobutamină, pentru a optimiza aportul de oxigen la țesuturi.

Un al treilea obiectiv terapeutic este întreruperea secvenței patogenice care duce la șoc septic. Mai multe studii multicentru au demonstrat că administrarea precoce de corticosteroizi nu îmbunătățește morbiditatea sau mortalitatea în șocul septic. Terapii mai noi s-au concentrat pe inhibarea mediatorilor potențial toxici, ca endotoxina, TNF și IL-1. Studii realizate cu inhibitori ai mediatorilor sepsisului, care includ anticorpi anti-endotoxină, anticorpi anti-TNF, antagoniști ai receptorilor IL-1 și receptori TNF solubili, nu au arătat o reducere semnificativă a mortalității pacienților cu sepsis. → ***Pentru informații suplimentare, vezi și capitolul 124.***

BIBLIOGRAFIE

BUCHMAN TG et al: Molecular biology of circulatory shock. Part II. Expression of four groups of hepatic genes is enhanced after resuscitation from cardiogenic shock. Surgery 108:559, 1990

CIPOLLE MD et al: Secondary organ dysfunction. From clinical perspectives to molecular markers. Crit Care Clin 9:261, 1993

GATTINONI L et al: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. N Engl J Med 333:1025, 1995

GOULD SA et al: Hypovolemic shock. Crit Care Clin 9:239, 1993

GUYTON AC: Cardiac output and circulatory shock, in *Human Physiology and Mechanisms of Disease*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 1991, pp 187-200

HOLLENBERG SM, CUNNIN RE: Endothelial and vascular smooth muscle function in sepsis. J Crit Care 9:262, 1994

MARTIN C et al: Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock. Chest 103:1826, 1993

MIMOZ O et al: Pulmonary artery catheterization in critically ill patients: A prospective analysis of outcome changes associated with catheter-prompted changes in therapy. Crit Care Med 22:573, 1994

PARRILLO JE: Pathogenetic mechanisms of septic shock. N Engl J Med 328:1471, 1993

PARRILLO JE et al: Septic shock in humans: Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. Ann Intern Med 113:227, 1990

SUFFREDINI AF: Current prospects for the treatment of clinical sepsis. Crit Care Med 22:S12, 1994

39

Robert J. Myerburg, Agustin Castellanos

COLAPSUL CARDIOVASCULAR, STOPUL CARDIAC ȘI MOARTEA SUBITĂ CARDIACĂ

PRIVIRE DE ANSAMBLU ȘI DEFINIȚII

Bolile cardiovasculare constituie principala cauză pentru marea majoritate a deceselor naturale subite. Gravitatea problemei cauzelor *cardiace* este reflectată de faptul că mai mult de 300 000 de morți subite cardiace (MSC) apar anual în Statele Unite și că aproximativ 50% din totalul deceselor determinate de boli cardiace sunt subite și neașteptate. MSC este consecința directă a stopului cardiac, ce poate fi reversibil dacă se intervine prompt. De când tehnica resuscitării și sistemul de urgență sunt capabile să salveze pacienții care fac stop cardiac în afara unităților spitalicești, întotdeauna fatal în trecut, a înțelege problema MSC are o importanță practică considerabilă.

MSC trebuie definită cu atenție. Din punct de vedere cronologic, termenul „subit“ este definit, în scop clinic și epidemiologic, ca perioada de timp de 1 oră sau mai puțin scursă de la debutul evenimentului clinic terminal și deces. O excepție e constituită de decesul fără martori, în această situație anatomopatologii putând extinde perioada de timp la 24 de ore după ce victima a fost văzută în viață și într-o stare clinică stabilă.

Datorită intervențiilor comunitare rapide, victima poate rămâne biologic în viață pentru zile sau săptămâni după stopul cardiac care a determinat leziuni ireversibile ale sistemului nervos central. Confuzia termenilor poate fi evitată prin referire strict la definiția morții, stopului cardiac și a colapsului cardiovascular, cum se arată în tabelul 39-1. Moartea este, din punct de vedere biologic, medicolegal și literar, un eveniment absolut și ireversibil. Moartea poate fi amânată la un supraviețuitor al unui stop cardiac, dar „supraviețuirea după moartea subită“ este contradictorie. În prezent, definiția acceptată a MSC este *moartea naturală datorată cauzelor cardiace*, anunțată de pierderea subită a conștienței în decurs de *o oră* de la debutul simptomelor acute, la un individ care poate avea *antecedente* de boala cardiacă, dar la care *momentul* și *felul* morții sunt *neașteptate*. Când moartea biologică a victimei stopului cardiac este întârziată datorită intervențiilor,

Tabelul 39-1

Distincția între moarte, stop cardiac și colaps cardiovascular

Termen	Definiție	Excepții, discuții
Moarte	Oprirea ireversibilă a tuturor funcțiilor biologice	Nici una
Stop cardiac	Oprirea brutală a funcției de pompă a inimii, reversibilă prin intervenție promptă, dar care conduce, în absența acesteia, la exitus	Rareori reversibilitate spontană; posibile intervenții reușite legate de mecanismul stopului și starea clinică
Colaps cardiovascular	O pierdere subită a fluxului sanguin efectiv datorată factorilor cardiaci și/sau vasculari periferici, care poate fi spontan reversibilă (de ex., sincopa vasodepresoare) sau doar prin intervenții (de ex., stopul cardiac).	Termen nespecific, care include stopul cardiac și consecințele sale și, de asemenea, incidente care, caracteristic, sunt spontan reversibile

evenimentul fiziopatologic relevant rămâne stopul cardiac subit și neașteptat, care conduce finalmente la exitus, chiar dacă e întârziat prin metode artificiale. Astfel, terminologia folosită trebuie să reflecte faptul că evenimentul cheie a fost stopul cardiac și că moartea s-a datorat consecințelor sale întârziate.

ETIOLOGIE, FACTORI DECLANȘATORI ȘI EPIDEMIOLOGIE CLINICĂ

Studiile epidemiologice intensive au identificat populații cu risc crescut pentru MSC. În plus, o serie de date patologice aduc informații despre *anomalii structurale* preexistente la victimele MSC și studii clinice/fiziologice au început să identifice un grup de *factori funcționali tranzitori*, care pot transforma o anomalie structurală de durată, stabilă clinic, într-una instabilă clinic (tabelul 39-2). Această informație duce la înțelegerea cauzelor și mecanismelor MSC.

Tulburările cardiace reprezintă cea mai obișnuită cauză de moarte subită *naturală*. Incidența morții subite atinge punctul culminant inițial între naștere și vârsta de 6 luni (sindromul morții subite la sugar), iar apoi scade abrupt, rămânând al un nivel scăzut toată copilăria și adolescența. Incidența începe să crească la adulții tineri, atingând un al doilea vârf între 45 și 75 de ani. Mai mult, înaintarea în vârstă este un factor de risc important pentru moartea subită din cauze *cardiace* și proporția de boli cardiace, dintre toate tipurile de morți subite naturale, crește dramatic cu înaintarea în vârstă. De la 1 la 13 ani, doar unul din cinci decese subite *naturale* se datorează cauzelor cardiace. Între 14 și 21 de ani proporția crește la 30%, și apoi spre 88% la persoanele de vârstă medie și vârstnici.

Bărbații și femeile tineri și de vârstă medie au susceptibilitate diferită față de MSC, dar diferențierea pe sexe dispare o dată cu avansarea în vârstă. Raportul total bărbați/femei este aproximativ 4:1, dar în grupul 45-64 de ani, MSC la bărbați crește și proporția este aproape 7:1. Acest procent scade la aproximativ 2:1 între 65 și 74 de ani. Diferența în riscul de MSC merge paralel cu riscul pentru alte manifestări ale bolii cardiace coronariene la bărbați și femei. Cum intervalul de apariție a altor manifestări ale bolilor coronariene cardiace se închide în decadele șapte și opt de viață, riscul de MSC se diminuează. În ciuda incidenței mai scăzute la femei, factorii de risc coronarian sunt totuși prezenți la această categorie - fumatul, diabetul, hiperlipidemia, hipertensiunea - și MSC rămâne o importantă problemă clinică și epidemiologică.

Factorii ereditari contribuie la riscul pentru MSC, dar într-o manieră nespecifică. Ei reprezintă expresia predispoziției ereditare la boala cardiacă coronariană. Exceptând câteva sindroame specifice, ca hiperlipoproteinemiile genetice (capitolul 341), sindromul intervalului QT prelungit congenital (capitolul 231) și un număr de sindroame miopatice și displazice, nu există factori de risc ereditari *specifici* pentru MSC.

În tabelul 39–2 sunt prezentate categoriile majore de cauze structurale și factorii funcționali ce contribuie la sindromul MSC. În lume și în special în Occident, boala aterosclerotică coronariană este cea mai frecventă anomalie structurală asociată cu MSC. Până la 80% din totalul MSC din Statele Unite sunt datorate consecințelor aterosclerozei coronariene. Cardiomiopatiile (dilatativă și hipertrofică, împreună, capitolul 239), sunt implicate în 10-15% din cazurile de MSC, și toți ceilalți factori etiologici cauzează doar 5-10% din aceste incidente. Ischemia tranzitorie a inimii cu cicatrici sau hipertrofiată, tulburările hemodinamice și hidroelectrolitice, fluctuațiile sistemului nervos autonom și modificările electrofiziologice tranzitorii (de exemplu, proaritmia) cauzate de medicamente și alte substanțe chimice, au fost implicate ca mecanisme responsabile pentru tranziția de la stabilitate la instabilitate electrofiziologică. În plus, reperfuzia spontană a miocardului ischemic, produsă prin modificări vasomotorii în vasele coronare și/sau tromboliza spontană, poate determina instabilitate electrofiziologică tranzitorie și aritmie.

ANATOMOPATOLOGIE Datele obținute prin necropsia victimelor MSC se adaugă la observațiile clinice asupra prevalenței bolii cardiace coronariene ca factor etiologic structural major. Mai mult de 80% din victimele MSC prezintă sechele anatomopatologice de boală cardiacă coronariană. Aceste sechele asociază de obicei leziuni aterosclerotice extinse, cronice ale coronarelor epicardice și leziuni coronariene acute, acestea din urmă fiind o combinație de plăci fisurate sau rupte, agregate plachetare, hemoragii și tromboze. Într-unul din studii, ateroscleroza coronariană cronică, prezentă în două sau mai multe vase cu ≥ 75% stenoză, a fost descoperită la 75% din victime. În alt studiu, plăci aterosclerotice fisurate, agregate plachetare și/sau tromboza acută au fost observate la 95 din 100 de indivizi necropsiați după MSC. Multe din aceste modificări apărute acut s-au suprapus pe leziuni cronice preexistente.

70-75% din bărbații cu moarte subită aveau un infarct miocardic (IM) în antecedente, dar numai 20-30% suferiseră un infarct acut recent. O incidență crescută a hipertrofiei ventriculului stâng (VS) coexistă cu IM în antecedente.

DEFINIȚIA CLINICĂ A FORMELOR DE COLAPS CARDIOVASCULAR (tabelul 39-2) *Colapsul cardiovascular* este un termen general ce denotă scăderea fluxului sanguin

Tabelul 39-2

Stopul cardiac și moartea subită cardiacă

CAUZE STRUCTURALE

I. Boli cardiace coronariene
  A. Anomalii coronariene
    1. Leziuni cronice aterosclerotice
    2. Leziuni acute (active) (fisurarea plăcii, agregare plachetară, tromboză acută)
    3. Anomalii anatomice ale arterelor coronare
  B. Infarct miocardic
    1. Vindecat
    2. Acut
II. Hipertrofia miocardică
  A. Secundară
  B. Cardiomiopatia hipertrofică
    1. Obstructivă
    2. Neobstructivă
III. Cardiomiopatie dilatativă – boală musculară primară
IV. Boli inflamatorii și infiltrative
  A. Miocardita
  B. Boli inflamatorii neinfecțioase
  C. Boli infiltrative
V. Boli valvulare cardiace
VI. Anomalii electrofiziologice, structurale
  A. Fascicule anormale în sindromul Wolff-Parkinson-White
  B. Boala sistemului de conducere
  C. Structură de canal membranar (de ex., sindromul QT prelungit, congenital)

FACTORI FUNCȚIONALI ASOCIAȚI

I. Alterări ale fluxului sanguin coronarian
  A. Ischemie tranzitorie
  B. Reperfuzia după ischemie
II. Stări cu debit cardiac scăzut
  A. Insuficiența cardiacă
    1. Cronică
    2. Acută decompensată
  B. Șoc
III. Anomalii sistemice metabolice
  A. Dezechilibru electrolitic (de ex., hipopotasemia)
  B. Hipoxemie, acidoză
IV. Perturbări neurofiziologice
  A. Fluctuații autonome – centrale, nervoase, umorale
  B. Funcția receptorilor
V. Răspunsuri toxice
  A. Efectele proaritmice ale medicației
  B. Toxine cardiace (de ex., intoxicația cu cocaină, digitală)
  C. Interacțiuni medicamentoase

efectiv, datorată disfuncției cardiace și/sau vascularizației periferice. Colapsul cardiovascular poate fi cauzat de sincope vasodepresoare (sincopa vasovagală, hipotensiunea posturală cu sincopă, sincopa neurocardiogenă – vezi capitolul 20), o bradicardie severă tranzitorie sau stop cardiac. Ultimul este deosebit față de formele tranzitorii de colaps cardiovascular prin aceea că în general necesită o intervenție pentru resuscitare. În contrast, sincopa vasodepresoare și multe din sincopele bradiaritmice primare sunt tranzitorii și pacientul își redobândește conștiența în mod spontan.

Cel mai obișnuit mecanism electric al stopului cardiac este fibrilația ventriculară (FV), responsabilă pentru 65-80% din stopurile cardiace. Bradiaritmiile severe persistente, asistolia, disociația electromecanică (activitatea electrică organizată e prezentă, dar nu există răspuns mecanic) constituie cauze declanșatoare în alte 20-30% din cazuri. Tahicardia ventriculară (TV) susținută cu hipotensiune este mai puțin frecventă. Stările cu scădere acută a debitului cardiac, instalate brusc, se pot și ele prezenta clinic ca stop cardiac. Cauzele includ embolismul pulmonar acut masiv, hemoragia internă prin ruperea unui anevrism de aortă, anafilaxia intensă, ruptura de cord după infarctul miocardic și aritmia subită, fatală, datorată perturbărilor electrolitice.

CARACTERISTICI CLINICE ALE STOPULUI CARDIAC

PRODROM, DEBUT, STOP CARDIAC, EXITUS MSC poate fi precedată cu zile, săptămâni sau luni de agravarea anginei, dispnee, palpitații, fatigabilitate sau alte simptome nespecifice. Cu toate acestea, *acuzele prodromale* sunt în general predictive pentru orice fel de eveniment cardiac major; ele nu sunt specifice pentru MSC.

Debutul evenimentului terminal, ce duce la stop cardiac, e definit ca o schimbare acută în statusul cardiovascular, precedând stopul cardiac cu până la 1h. Când debutul e brutal sau instantaneu, probabilitatea ca stopul să fie de origine cardiacă este > 95%. Înregistrările ECG continue, realizate întâmplător la debutul stopului cardiac, evidențiază de obicei modificări în activitatea electrică a inimii în minutele sau orele dinainte de eveniment. Există o tendință de creștere a frecvenței cardiace și de apariție a contracțiilor ventriculare premature (CVP) de grad avansat. Cele mai multe stopuri cardiace apărute prin mecanismul FV încep cu episoade de TV susținută sau nesusținută, care degenerează apoi în FV.

Scăderea subită și neașteptată a circulației efective poate fi separată în „evenimente aritmice" și „insuficiență circulatorie". Evenimentele aritmice apar în mod caracteristic la pacienți în stare de veghe și activi chiar înainte de eveniment, au ca mecanism electric dominant FV și o durată scurtă a stării terminale (<1h). În contrast, decesul prin insuficiența circulatorie apare la pacienții inactivi sau comatoși, are o incidență mai mare a asistoliei decât FV, o tendință la o durată mai mare a stării terminale și evenimentele extracardiace sunt dominante înainte de instalarea stării terminale.

Debutul stopului cardiac poate fi caracterizat prin simptome tipice unui eveniment cardiac acut, ca angina prelungită sau durerea de debut din infarctul miocardic, dispnee acută sau ortopnee, palpitații, tahicardie susținută sau amețeli instalate brusc. Cu toate acestea, la mulți pacienți debutul e precipitat, fără prodrom.

Stopul cardiac este prin definiție brutal. Gândirea poate fi afectată la pacienți cu TV susținută în cursul instalării evenimentului terminal. Cu toate acestea, pierderea completă a conștienței este o condiție *sine qua non* în stopul cardiac. Deși rareori apar ameliorări spontane, în mod obișnuit stopul cardiac progresează spre exitus în câteva minute (adică apare MSC) dacă nu se intervine prompt.

Reușita încercării de a resuscita pacientul cu stop cardiac este legată de timpul scurs de la instituirea resuscitării, condițiile în care apare evenimentul, mecanismul acestuia (FV, TV, disociația electromecanică, asistolie) și de starea clinică a pacientului înaintea stopului cardiac. Acele situații în care e posibilă instituirea promptă a resuscitării cardiorespiratorii (RCR) oferă o șansă mai mare de evoluție favorabilă. Cu toate acestea, prognosticul în unitățile de terapie intensivă sau în alte secții spitalicești este foarte mult influențat de statusul clinic preexistent al pacientului. Prognosticul imediat este bun pentru stopul cardiac apărut în unități de terapie intensivă pe fondul unui eveniment cardiac acut sau al unei tulburări metabolice tranzitorii, dar pentru pacienții cu boli cronice decompensate sau boli extracardiace avansate (ca insuficiența renală, pneumonia, starea septică, diabetul, cancerul) prognosticul nu este mai bun în spital decât în afara lui.

Rata de succes a resuscitării inițiale și supraviețuirea după resuscitare în stopul cardiac apărut în afara unităților spitalicești depinde în mare parte de mecanismul evenimentului. Când mecanismul este TV, evoluția este bună (67%); FV este următoarea în ordinea succesului (25%) iar asistolia și disociația electromecanică au un prognostic defavorabil (figura 39-1). Vârsta avansată influențează și ea negativ șansele de reușită a resuscitării.

Progresia spre moartea biologică depinde de mecanismul stopului cardiac și de timpul scurs până la intervenție. FV sau asistolia, fără RCR în primele 4-6 minute, are o evoluție defavorabilă și există puțini supraviețuitori printre pacienții ce nu au beneficiat de suport artificial al funcțiilor vitale în primele 8 minute după debut. Statisticile asupra evoluției sunt îmbunătățite de intervențiile pentru stabilizare (suportul vital de bază – vezi mai jos) instituite înaintea celor definitive (suportul vital avansat – defibrilarea) și defibrilarea precoce. Decesul survenit în cursul spitalizării după un stop cardiac resuscitat cu succes este strâns legat de severitatea afectării sistemului nervos central. Encefalopatia anoxică și infecțiile ulterioare asistării prelungite a respirației constituie 60% din cauzele morții. Alte 30% apar drept consecință a stărilor cu debit cardiac scăzut ce nu răspund la tratament. Paradoxal, aritmiile recurente sunt cele mai rare cauze de deces, determinând doar 10% din decesele intraspitalicești.

La pacienții cu stop cardiac apărut la debutul unui IM acut este important să facem diferența între stopul cardiac primar și cel secundar. Stopul cardiac *primar* apare în absența

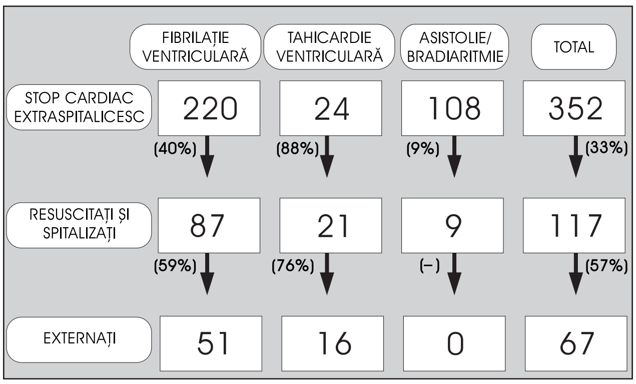


FIGURA 39-1 Mecanismul electrofiziologic inițial, înregistrat în cursul stopului cardiac extraspitalicesc. Cifrele din dreptunghiuri indică numărul de pacienți în fiecare din cele trei categorii de mecanisme (fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară și bradiaritmie/asistolă). În fiecare categorie, datele indică numărul de stopuri cardiace prespitalicești (*sus*), numărul pacienților resuscitați cu succes în mediul extraspitalicesc, ulterior spitalizați (*mijloc*) și numărul de pacienți ce au supraviețuit, fiind externați din spital (*jos*). Procentajul din paranteze indică supraviețuitorii pentru fiecare nivel al îngrijirii, pe categorii. (*Modificat după Myerbury RJ et al: Clinical electrophysiologic, and hemodynamic profile of patients resuscitated from prehospital cardiac arrest. Am J Med 68:568, 1980, cu permisiunea autorilor).*

instabilității hemodinamice iar cel *secundar* apare la pacienți cu un tablou clinic dominat de o hemodinamica anormală înainte de stopul cardiac. Rata reușitelor resuscitării imediate a stopului cardiac primar în cursul unui IM acut e apreciată la 100%. În contrast, cam la 70% din pacienții cu stop cardiac secundar moartea survine imediat sau în cursul aceleiași spitalizări.

IDENTIFICAREA PACIENȚILOR CU RISC CRESCUT PENTRU MOARTEA SUBITĂ CARDIACĂ Profilaxia primară a stopului cardiac depinde de abilitatea de a identifica individual pacienții cu risc crescut. Problema trebuie privită în contextul numărului total de evenimente și al grupurilor de populație în care acestea apar. În figura 39-2*A*, triunghiul inversat demonstrează că incidența anuală a MSC într-o populație de adulți neselectată este de 1-2 la 1000 de indivizi, reflectând clar prevalența acelor pacienți cu boli cardiace coronariene la care MSC este prima manifestare clinică recunoscută (20-25% din primele evenimente coronariene sunt MSC). Incidența (% per an) crește progresiv cu adăugarea factorilor de risc coronarieni identificați în populații fără evenimente coronariene precedente. Factorii de risc cei mai importanți sunt: vârsta, tensiunea arterială crescută, hipertrofia VS, fumatul, nivelul seric de colesterol crescut, obezitatea și anomaliile electrocardiografice nespecifice. Acești factori de risc coronarian nu sunt specifici pentru MSC, dar reprezintă totuși un risc crescut pentru toate decesele de cauză coronariană. Proporția de decese coronariene subite se menține la aproximativ 50% în toate categoriile de risc. În ciuda riscului *relativ* crescut de MSC și a multiplilor factori de risc (de la 1-2 la 1000 indivizi per an într-o populație neselectată, la 50-60 la 1000 în subgrupuri cu multipli factori de risc pentru boala coronariană), incidența *absolută* rămâne relativ redusă, privită din perspectiva relației între numărul de indivizi care au avut intervenții preventive și numărul de evenimente care pot fi prevenite. Mai exact, 50% reduceri ale riscului de MSC anual ar constitui o imensă scădere *relativă*, dar ar fi necesară o intervenție la 200 de indivizi neselectați pentru a preveni o moarte subită. Aceste cifre evidențiază importanța profilaxiei primare a bolii cardiace coronariene. Controlul factorilor de risc coronarian este singura metodă practică de prevenire a MSC în marile segmentelor populaționale, câtă vreme majoritatea evenimentelor apar în marile subgrupuri neselectate mai degrabă decât în subgrupuri specifice cu risc crescut (comparați „Evenimente/an“ cu „Procente/an“ în figura 39-2*A*). Între factorii de risc crescut, în special cei legați de evenimente cardiovasculare majore recente (ca infarctul miocardic, instalarea recentă a insuficienței cardiace, supraviețuirea după un stop cardiac survenit în afara spitalului), cel mai mare risc de moarte subită apare în primele 6-18 luni și apoi scade către nivelul de risc al bolii de bază (fig. 39-2*B*). Astfel, intervențiile sunt mai eficiente când sunt inițiate precoce.

Pentru pacienții cu manifestări acute sau antecedente de boală coronariană, pot fi identificate subgrupurile având un risc crescut pentru MSC față de populația de bază. Faza acută, de convalescență și cea cronică a infarctului miocardic furnizează grupuri largi de populație cu risc crescut (capitolul 243). Riscul potențial de stop cardiac de la debut și în primele 72 de ore după IM acut (faza acută) poate fi de 15-20%. Cel mai mare risc de MSC în relație cu IM este găsit la subgrupul care prezintă în cursul fazei de convalescență TV susținută sau FV (de la 3 zile la 8 săptămâni). O mortalitate mai mare de 50% în 6-12 luni s-a observat printre acești pacienți, când sunt tratați convențional, iar cel puțin jumătate din aceste decese sunt subite. Odată cu progresele tehnicilor de intervenție în urgență, incidența a scăzut impresionant.

După faza acută a IM, riscul pe termen lung pentru decese în general și MSC este prezis de un număr de factori. Cel mai important, atât pentru MSC cât și pentru decesele non-MSC, este întinderea leziunii miocardului produsă în timpul evenimentului acut. Aceasta este ilustrată de gradul de reducere a fracției de ejecție (FE), capacitatea funcțională și/sau apariția insuficienței cardiace. *Frecvența* în creștere a CVP, cu un platou peste nivelul de 10-30 CVP pe oră în monitorizarea ambulatorie pe 24 de ore, indică de asemenea un risc crescut, dar *formele* avansate (TV nesusținută, în salve) sunt probabil cele mai importante pentru prognostic. CVP interacționează puternic cu fracția de ejecție (FE) scăzută a ventriculului stâng. Combinația dintre CVP frecvente, salve sau TV nesusținută și o FE $\leq$ 30% indică pacienții cu un risc anual de 20%. Riscul scade mult cu reducerea frecvenței CVP și absența formelor avansate, ca și cu mărirea FE. În ciuda implicațiilor asupra riscului a CVP postinfarct, nu s-a demonstrat îmbunătățirea prognosticului după supresia CVP (capitolul 231).

Gravitatea bolii de bază, determinată de orice cauză, și/sau semnele clinice sugestive pentru riscul de MSC (adică supraviețuirea după un stop cardiac extraspitalicesc neasociat cu IM acut) identifică pacienții cu risc foarte mare pentru un nou stop cardiac (recurent). Supraviețuirea după un stop

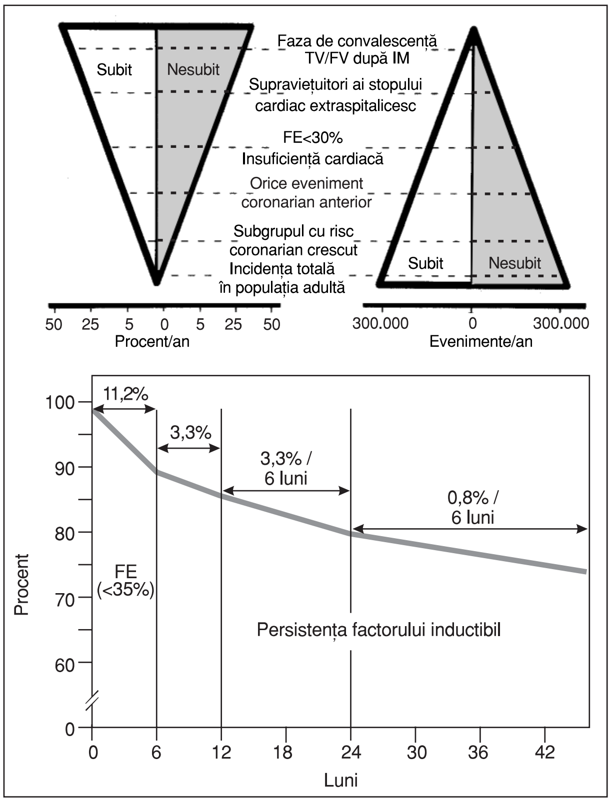


FIGURA 39-2 *A.* Incidența morții cardiace subite și nesubite pe subgrupe populaționale și relația între numărul total de evenimente pe an și valorile incidenței. Sunt prezentate valorile aproximative ale incidenței subgrupei și totalul populației din care derivă. Aproximativ 50% din totalul morților cardiace sunt subite și neașteptate. Triunghiul din stânga („Procent/an“) indică procentajul aproximativ de morți subite și nesubite în fiecare subgrup populațional indicat, mergând de la cel mai jos procentaj la populația adultă neselectată (0,1% la 2%/an) spre cel mai înalt procentaj la pacienții cu TV sau FV în cursul convalescenței după IM (aproximativ 50%/an). Triunghiul din dreapta indică numărul total de evenimente/an în fiecare din aceste grupe, reflectând incidența în contextul mărimii subgrupului respectiv. Cele mai mari categorii de risc corespund celui mai mic număr de evenimente anuale totale și cea mai joasă categorie de risc explică cel mai mare număr de evenimente/an (FE = fracție de ejecție TV = tahicardie ventriculară, FV = fibrilație ventriculară, IM = infarct miocardic). *B.* Dependența de timp a riscului în cazul supraviețuitorilor stopului cardiac extraspitalicesc. Riscul este mai mare în primele 6 luni de la eveniment. Rata de supraviețuire este exprimată procentual. Riscul crescut e cel mai bine anticipat cu fracția de ejecție $\leq$ 35% în cursul primelor 6 luni; persistența TV în cursul testelor electrofiziologice este un factor de risc major. *(Modificat după Furukawa T et al, in RJ Myerburg et al, Circulation 85 (Suppl 1):2, 1992. Reprodus cu permisiunea American Heart Association.)*

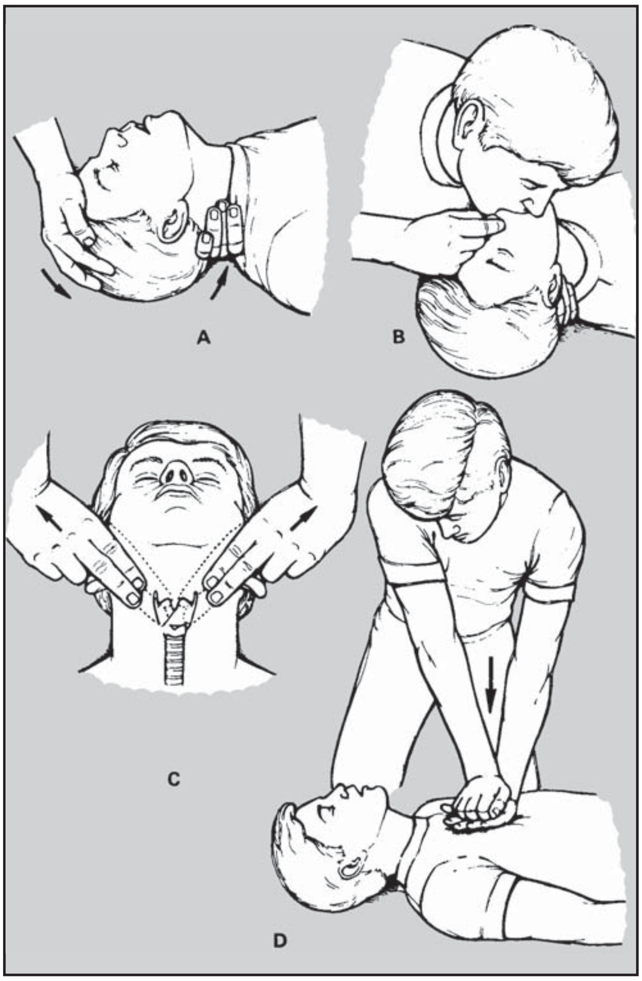


FIGURA 39-3 Etapele majore ale resuscitării cardiopulmonare. *A*. Asigurați-vă că victima are căile aeriene libere. *B*. Începeți imediat resuscitarea respiratorie. *C*. Palpați pulsul carotidian de o parte și de alta a cartilajului tiroid. *D*. Dacă pulsul e absent, începeți masajul cardiac. Ritmul este de 80-100 compresii/minut, cu o insuflare pulmonară la 5 compresii toracice. (*Modificat după J Henderson, Emergency Medical Guide, 4th ed, New York, McGraw-Hill, 1978*.)

cardiac extraspitalicesc este predictivă pentru o rată a stopului cardiac de până la 30% într-un an, în absența intervențiilor specifice (vezi mai jos).

O regulă generală este aceea că riscul de MSC este aproximativ jumătate din rata mortalității totale cardiovasculare. Astfel, riscul de MSC este de aproximativ 20% pe an pentru pacienții cu boli coronariene avansate sau cardiomiopatie dilatativă, destul de severe pentru a determina o rată a mortalității totale de 40% într-un an. După cum se arată în figura 39-2*A*, subgrupele cu risc foarte mare cuprind segmente de populație (procente/an) predictive pentru stopul cardiac sau MSC; dar impactul asupra populației în general, indicat de numărul absolut al evenimentelor ce pot fi prevenite („Evenimente/an"), este considerabil mai mic. Cerințele pentru a realiza un impact major asupra populației sunt profilaxia eficientă a bolilor de bază și/sau noi date epidemiologice care ar permite o identificare mai corectă a subgrupurilor în cadrul populației generale.

℞ TRATAMENT

Îngrijirea pacientului care face colaps cuprinde patru etape: (1) intervenția inițială și suportul vital de bază; (2) suportul vital avansat; (3) îngrijirea postresuscitare și (4) îngrijirea pe termen lung. Intervenția inițială și suportul vital de bază pot fi asigurate de medici, asistente, personal paramedical și persoane instruite în acest sens. Gradul de competență necesar crește pe măsură ce pacientul trece în etapele de suport vital avansat, îngrijire postresuscitare și îngrijire pe termen lung.

Intervenția inițială și suportul vital de bază Intervenția inițială va confirma dacă colapsul este datorat cu adevărat stopului cardiac. Observarea mișcărilor respiratorii, a colorației tegumentului și prezența sau absența pulsului carotidian sau femural vor indica imediat dacă a apărut stopul cardiac ce pune în pericol viața. Îndată ce un stop cardiac este suspectat sau confirmat, contactarea unui sistem de asistență în urgență (de ex., 911) devine o prioritate.

Respirația agonizantă poate persista un timp scurt după debutul stopului cardiac, dar e important să fie detectat stridorul sever cu puls persistent, un semn caracteristic pentru aspirația de corp străin sau mâncare. Dacă se suspectează aceasta, manevra Heimlich executată prompt (vezi mai jos) poate elimina corpul obstructiv. O lovitură precordială sau o „pocnitură", aplicată ferm cu pumnul la nivelul joncțiunii treimii medii cu cea inferioară a sternului poate uneori elimina TV sau FV, dar există riscul transformării TV *în* FV. De aceea, s-a recomandat utilizarea loviturii precordiale ca tehnică de suport vital avansat, atunci când monitorizarea și defibrilarea sunt disponibile. Această recomandare conservatoare de aplicare a tehnicii rămâne controversată.

A treia manevră în cursul răspunsului inițial este degajarea căilor respiratorii. Capul va fi împins spre spate și bărbia ridicată astfel încât orofaringele să poată fi explorat pentru curățarea căilor aeriene. Se îndepărtează corpii străini sau dantura falsă, iar manevra Heimlich poate fi făcută dacă există un motiv de a suspecta prezența unui corp străin în orofaringe. Dacă se suspectează stopul respirator ce precipită stopul cardiac, se va aplica o a doua lovitură precordială după dezobstrucția căilor aeriene.

Suportul vital de bază, mai bine cunoscut ca resuscitare cardiorespiratorie (RCR), este instituit pentru a menține perfuzia organelor până când poate fi efectuată intervenția definitivă. Elementele RCR sunt stabilirea și menținerea ventilației plămânilor și compresia pieptului. Respirația gură-la-gură poate fi folosită dacă echipamentul de salvare specific nu e imediat disponibil (de ex., căi artificiale orofaringiene, obturator esofagian, mască Ambu cu oxigen). Tehnicile ventilatorii convenționale în cadrul RCR necesită insuflarea plămânilor de 10 -12 ori pe minut, adică o insuflație după fiecare cinci compresii toracice, când resuscitarea e realizată de două persoane și două insuflații succesive după 15 compresii toracice, când o singură persoană asigură atât ventilația, cât și compresia toracelui.

Comprimarea toracelui se realizează deoarece se presupune că prin compresia cordului acesta își menține funcția de pompă prin umplerea și golirea secvențială a atriilor și ventriculilor, cu valve competente care să asigure direcția fluxului. Tehnica e ilustrată în figura 39-3. Palma unei mâini se aplică pe sternul inferior, cu podul palmei celeilalte mâini pe fața dorsală a primeia. Sternul e apăsat cu brațele întinse, cu o rată de aproximativ 80-100/min. Forța va fi suficientă pentru a comprima cordul cu 3-5 cm, iar relaxarea este bruscă.

Suportul vital avansat Suportul vital avansat este realizat pentru a asigura ventilația adecvată, controlul aritmiilor cardiace, stabilizarea statusului hemodinamic (tensiunea arterială și debitul cardiac) și restabilirea perfuziei adecvate a organelor. Manevrele terapeutice folosite pentru atingerea acestor obiective includ (1) intubația cu sonda endotraheală, (2) defibrilarea/cardioversia și/sau electrostimularea și (3) asigurarea unei linii intravenoase. Ventilația cu O_2 (sau aerul din cameră, dacă O_2 nu e imediat disponibil) poate ameliora prompt hipoxemia și acidoza. Viteza cu care sunt realizate defibrilarea/cardioversia este un element important pentru reușita resuscitării. Când este posibil, defibrilarea imediată trebuie să preceadă intubația și inserția unei linii intravenoase; RCR trebuie făcută în timp ce defibrilatorul se încarcă.

Imediat ce este confirmat diagnosticul de TV sau FV, trebuie administrat un șoc de 200 J. Șocuri adiționale la energii mai mari, până la un maximum de 360 J, se aplică numai dacă primul șoc nu reușește să convertească TV sau FV la ritm sinusal. Adrenalina, 1 mg intravenos, se folosește după eșecul defibrilării, apoi se încearcă o nouă defibrilare. Doza de adrenalină poate fi repetată la un interval de 3-5 minute.

Dacă pacientul nu e deplin conștient după reconversie, sau dacă două sau trei tentative eșuează, se va realiza intubația, ventilația și analiza rapidă a gazelor arteriale. Administrarea de $NaHCO_3$ intravenos, care se utiliza în trecut în cantități mari, nu mai este considerată necesară de rutină și s-a dovedit periculoasă în cantități mari. Cu toate acestea, pacientul cu acidoză persistentă după reușita defibrilării și intubație, trebuie să primească 1mEq/kg $NaHCO_3$ inițial și încă 50% din această doză repetat la fiecare 10-15 minute.

După mai multe defibrilări inițial nereușite sau când persistă instabilitatea electrică, se administrează intravenos o doză de 1mg/kg corp lidocaină (capitolul 243) și doza se repetă după două minute la acei pacienți care au aritmii ventriculare persistente sau rămân în FV. Aceasta e urmată de perfuzia continuă într-un ritm de 1-4 mg/min. Dacă administrarea de lidocaină nu dă rezultate, se pot încerca procainamida iv. (doza de încărcare de 100 mg/5 min până la o doză totală de 500-800 mg, urmată de perfuzie continuă cu 2-5 mg/min) sau tosilat de bretiliu (doză de încărcare de 5-10 mg/kg în 5 minute; doza de întreținere 0,5-2 mg/min). Gluconatul de calciu intravenos nu mai este considerat sigur sau necesar în administrare de rutină. E folosit doar la pacienții la care hiperpotasemia acută e cunoscută a fi un triger pentru FV rezistentă, în prezența hipocalcemiei cunoscute sau la pacienții care au primit în doze toxice de antagoniști ai canalelor de calciu.

Stopul cardiac secundar bradiaritmiilor sau asistoliei este tratat diferit. Odată ce se știe că e prezent acest tip de ritm, nu e necesar șocul extern. Pacientul e intubat prompt, se continuă RCR și se încearcă controlul hipoxemiei și acidozei. Adrenalina și/sau atropina se administrează intravenos sau pe cale intracardiacă. Dispozitivele externe de electrostimulare sunt acum disponibile pentru a încerca stabilirea ritmului regulat, dar prognosticul e în general nefavorabil în aceste forme de stop cardiac. Singura excepție este stopul cardiac bradiaritmic/asistolic secundar obstrucției căilor aeriene. Această formă de stop cardiac poate răspunde prompt la îndepărtarea corpilor străini prin manevra Heimlich sau, la cei spitalizați, prin intubația și aspirarea secrețiilor din căile aeriene.

Îngrijirea postresuscitare Această fază a îngrijirii depinde de contextul clinic al stopului cardiac. *FV primar în IM acut* (capitolul 243) răspunde în general foarte bine la tehnicile de suport vital și este controlată ușor după evenimentul inițial. Pacienții sunt menținuți sub perfuzie cu lidocaină cu ritmul de 2-4 mg/min timp de 24-72 h după incident. În mediul intraspitalicesc, respirația asistată nu este de obicei necesară decât pentru scurt timp, iar hemodinamica se stabilizează prompt după defibrilare sau cardioversie. În *FV secundară în IM acut* (acele evenimente în care anomaliie hemodinamice predispun la aritmii potențial fatale), eforturile de resuscitare reușesc mai rar și la acei pacienți care sunt resuscitați cu succes, rata recurenței este crescută. Tabloul clinic este dominat de instabilitatea hemodinamică. De fapt, evoluția este determinată mai mult de capacitatea de a controla disfuncția hemodinamică, decât de anomaliie electrofiziologice. Bradiaritmia, asistolia și disociația electromecanică sunt evenimente secundare frecvente la pacienții instabili hemodinamic și răspund mai puțin la intervenții.

Prognosticul după stopul cardiac intraspitalicesc asociat cu boli *extracardiace* e defavorabil și la puținii pacienți resuscitați cu succes, evoluția postresuscitare e determinată de natura bolii de bază. Pacienții cu cancer, insuficiență renală, boli acute ale sistemului nervos central și infecții necontrolate, ca grup, au o rată de supraviețuire sub 10% după un stop cardiac intraspitalicesc. Unele excepții majore sunt pacienții cu obstrucție tranzitorie a căilor aeriene, dezechilibre electrolitice, tratament cu medicamente proaritmice și anomalii metabolice severe, mulți dintre ei având excelente șanse de supraviețuire dacă pot fi resuscitați prompt și dacă funcțiile vitale pot fi menținute în timp ce sunt corectate anomaliile tranzitorii.

Tratamentul de întreținere pe termen lung după supraviețuirea în stopul cardiac survenit în afara spitalului Pacienții ce nu suferă deteriorări ireversibile ale sistemului nervos central și care ating stabilitatea hemodinamică trebuie să beneficieze de un diagnostic extensiv și teste specifice care să ghideze tratamentul pe termen lung. Această abordare agresivă se bazează pe faptul că statisticile din anii ’70 arată că supraviețuirea după stopul cardiac extraspitalicesc a fost urmată în proporție de 30% de recurențe ale stopului cardiac la 1 an, 45% la 2 ani și rata mortalității totale a fost de aproape 60% la 2 ani. Comparațiile în timp sugerează că această rată poate fi semnificativ scăzută prin noile tipuri de intervenții, dar gradul acestei scăderi este necunoscut din lipsa de studii controlate simultane asupra intervențiilor.

Pentru acei pacienți la care un IM acut transmural este cauza stopului cardiac, îngrijirea este aceeași ca și la orice alt pacient care suferă un stop cardiac în cursul fazei acute a unui IM dovedit (vezi capitolul 243). Cu toate acestea, studii diagnostice extensive sunt făcute pentru cele mai multe alte categorii de pacienți, pentru a determina etiologia, deteriorările funcționale și instabilitatea electrofiziologică, ca elemente de orientare în noul tratament. În general, pacienții care au suferit un stop cardiac extraspitalicesc datorat bolii cardiace ischemice cronice, fără IM acut, sunt evaluați pentru a determina dacă ischemia tranzitorie sau instabilitatea electrofiziologică cronică au fost cauzele cele mai probabile ale stopului cardiac. Dacă există vreun motiv pentru a suspecta un mecanism ischemic, revascularizarea coronariană sau medicamentele, cel mai adesea beta-blocantele, sunt folosite pentru a reduce ischemia. Instabilitatea electrofiziologică e cel mai corect depistată utilizând stimularea electrică programată pentru a determina dacă pot fi induse TV susținută sau FV (capitolul 231). Dacă TV susținută sau FV pot fi induse, această informație constituie o linie de referință pentru evaluarea eficienței medicamentelor în prevenirea acestei inductibilități sau poate stabili dacă este mai potrivită chirurgia antiaritmică ghidată de hartă, sau dacă cea mai bună soluție este un defibrilator/cardioconvertor implantabil (DCI). Utilizând această tehnică la pacienții cu fracție de ejecție de 30% sau mai mult, rata recurenței stopului cardiac scade la mai puțin de 10% în primul an de urmărire, atunci când inductibilitatea este suprimată prin medicație. Prognosticul nu e la fel de bun pentru pacienții cu fracție de ejecție sub 30%, dar poate fi mai bun decât istoricul aparent natural de supraviețuire după stopul cardiac. Pentru pacienții la care terapia medicamentoasă potrivită nu poate fi identificată prin această tehnică, se poate opta pentru tratament empiric cu amiodaronă, inserția unui cardiconvertor/defibrilator implantabil sau chirurgia antiaritmică (ca bypass-ul coronarian, anevrismectomia, crioablația) (capitolul 231). Succesul inițial al operației, definit de supraviețuirea după intervenție și de o stare noninductibilă fără terapie medicamentoasă, este mai mare de 90% când sunt selectați pacienții la care se poate realiza maping-ul (cartografierea) în sala de operație. Totuși, numai un număr mic de pacienți îndeplinesc acest criteriu. În plus, TV/FV *nu pot* fi induse la un număr de supraviețuitori ai stopului cardiac (30-50%), iar aritmiile inductibile pot fi suprimate de medicamente la mai puțin de 20-30% din cei la care aritmia a putut fi indusă. Din

cauza acestor limitări ale terapiei medicamentoase și ale metodelor chirurgicale, tratamentul prin DCI a devenit cea mai utilizată strategie la supraviețuitorii unui stop cardiac. DCI au o rată de reușită foarte bună în detectarea și conversia aritmiilor ce amenință viața, dar îmbunătățirea evoluției pe termen lung nu este încă bine documentată.

Studiul ESVEM a sugerat că suprimarea ambulatorie a aritmiilor bazată pe monitorizare este echivalentă cu testarea ghidată electrofiziologic, predictivă pentru evoluția pe termen lung. Această concluzie a generat o controversă ce rămâne a fi rezolvată.

BIBLIOGRAFIE

AKHTAR M et al: Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden cardiac death. Cardiol Clin 11:97, 1993

CRANDALL BG et al: Implantable cardioverter-defibrillator therapy in survivors of out-of-hospital sudden cardiac death without inducible arrhythmias. J Am Coll Cardiol 21:1186, 1993

CUMMINS RO et al: Improving survival from sudden cardiac arrest: The "chain of survival" concept. Circulation 83:1832, 1991

ECHT DS et al: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med 324:781, 1991

EMERGENCY CARDIAC CARE COMMITTEE AND SUBCOMMITTEES, AMERICAN HEART ASSOCIATION: Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. JAMA 268:2172, 1992

HEIMLICH HJ: A life-saving maneuver to prevent food choking. JAMA 234:398, 1975

JASTREMSKI MS: In-hospital cardiac arrest. Ann Emerg Med 22:113, 1993

JOSLYN et al: Survival from out-of-hospital cardiac arrest: Effects of patient age and presence of 911 Emergency Medical Services phone access. Am J Emerg Med 11:200, 1993

KANNEL WB, SCHATZKIN A: Sudden death: Lessons from subsets in population studies. J Am Coll Cardiol 5(suppl 6):141B, 1985

MASON JW, for the Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators: A comparison of electrophysiologic testing with Holter monitoring to predict antiarrhythmic drug efficacy for ventricular tachyarrhythmias. N Engl J Med 329:445, 1993

MYERBURG RJ, CASTELLANOS A: Cardiac arrest and sudden cardiac death, in *Heart Disease*, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, pp 742-779

MYERBURG RJ, CASTELLANOS A et al: Epidemiology, transient risk, and intervention assessment. Ann Intern Med 119:1187, 1993

ORNATO JP: Use of adrenergic agonists during CPR in adults. Ann Emerg Med 22:411, 1993

WILBER DJ et al: Out-of-hospital cardiac arrest: Use of electrophysiologic testing in the prediction of long-term outcome. N Engl J Med 318:19, 1988

WILLICH SN et al: Sudden cardiac death. Support for a role of triggering in causation. Circulation 87:1442, 1993

SECȚIUNEA 6

TULBURĂRI ALE FUNCȚIEI GASTROINTESTINALE

40

Raj K. Goyal

DISFAGIA

Disfagia este definită ca o senzație de „înțepenire" sau de obstrucție a trecerii alimentelor prin gură, faringe sau esofag. Trebuie deosebită de alte simptome legate de deglutiție. *Afagia* semnifică obstrucția esofagiană completă, ce se datorează de obicei imobilizării bolului și reprezintă o urgență medicală. *Dificultățile de inițiere a deglutiției* apar în tulburările fazei voluntare a deglutiției. Totuși, odată inițiată, deglutiția este dusă până la capăt în mod normal. *Odinofagia* înseamnă deglutiție dureroasă. Frecvent, odinofagia și disfagia apar împreună. *Globus faringeus* este senzația unui bolus localizat în gât. Totuși, nu este întâlnită nici o dificultate când are loc deglutiția. *Direcționarea greșită a alimentelor,* ducând la regurgitare nazală și aspirație laringiană și pulmonară de alimente în timpul deglutiției este caracteristică pentru disfagia orofaringiană. *Fagofobia,* adică teama de înghițire, și *refuzul de a înghiți* pot apare în isterie, rabie, tetanos și paralizie faringiană datorată fobiei de aspirație. Leziunile inflamatorii dureroase ce provoacă odinofagie pot determina de asemenea refuzul de a înghiți. Unii pacienți pot simți alimentele pe măsură ce acestea coboară prin esofag. Această sensibilitate esofagiană nu este totuși asociată cu înțepenirea alimentului sau obstrucție. Similar, *senzația de plenitudine epigastrică,* ce apare după o masă sau după înghițirea de aer, nu trebuie confundată cu disfagia.

FIZIOLOGIA DEGLUTIȚIEI Procesul deglutiției începe cu o fază voluntară (orală), în timpul căreia bolul alimentar este împins în faringe prin contracția limbii. Bolul activează apoi receptorii senzitivi orofaringieni care inițiază faza involuntară (faringiană și esofagiană) sau reflexul de deglutiție. Reflexul de deglutiție este o serie complexă de evenimente care servește atât la împingerea alimentelor prin faringe și esofag, cât și la prevenirea intrării lor în calea aeriană. Când bolul este împins înapoi de către limbă, laringele se mișcă înainte și sfincterul esofagian superior se deschide. Pe măsură ce bolul se deplasează în faringe, contracția constrictorului faringian superior împotriva palatului moale contractat inițiază o contracție peristaltică ce progresează rapid în jos spre a deplasa bolul prin faringe și esofag. Sfincterul esofagian inferior se deschide în timp ce alimentele pătrund în esofag și rămâne deschis până când contracția peristaltică a împins bolul în stomac. Contracția peristaltică ca răspuns la o deglutiție implică inhibiția urmată de contracția secvențială a mușchilor de-a lungul întregului traiect de înghițire; aceasta este denumită *peristaltică primară*. Inhibiția ce precede contracția peristaltică se numește *inhibiție deglutitivă*. Distensia locală a esofagului datorată alimentelor activează reflexe intramurale în mușchii netezi și produce *peristaltica secundară*, limitată la esofagul toracic. *Contracțiile terțiare* sunt neperistaltice întrucât se produc simultan pe un lung segment esofagian. Contrațiile terțiare pot apărea ca răspuns la o deglutiție sau distensie esofagiană sau pot să apară spontan.

FIZIOPATOLOGIA DISFAGIEI Transportul normal al unui bolus ingerat prin traiectul de deglutiție depinde de mărimea bolului ingerat, diametrul luminal al traiectului deglutiției, contracția peristaltică și inhibiția deglutitivă, incluzând relaxarea normală a sfincterelor esofagiene superior și inferior în timpul deglutiției. Disfagia provocată de un bol mare sau de strâmtorarea luminală se numește *disfagie mecanică*, în timp ce disfagia datorată incoordonării sau slăbirii contracțiilor peristaltice sau inhibiției deglutitive afectate se numește *disfagie motorie*.

Disfagia mecanică Disfagia mecanică poate fi provocată de un bol alimentar foarte mare, de îngustarea intrinsecă sau de compresia extrinsecă a lumenului. La adult, lumenul esofagian se poate destinde până la un diametru de 4 cm datorită elasticității peretelui esofagian. Când esofagul nu se poate dilata peste 2,5 cm în diametru, disfagia pentru alimente solide normale

Tabelul 40-1

Cauze ale disfagiei

DISFAGIA MECANICĂ

I. Luminale
A. Bolus mare
B. Corp străin
II. Îngustare intrinsecă
A. Afecțiuni inflamatorii determinând edem și tumefiere
  1. Stomatita
  2. Faringita, epiglotita
  3. Esofagita
    a. Virală (herpes simplex, varicelo-zosterian, citomegalovirus)
    b. Bacteriană
    c. Micotică (candidozică)
    d. Boli mucocutanate buloase
    e. Leziuni caustice, chimice, termice
B. Membrane și inele
  1. Faringiene (sindrom Plummer-Vinson)
  2. Esofagiene (congenitale, inflamatorii)
  3. Inelul mucoasei esofagiene inferioare (inel Schatzki)
C. Stricturi benigne
  1. Peptice
  2. Caustice și induse de medicamente
  3. Inflamatorii (boala Crohn, candidozice, leziuni mucocutanate)
  4. Ischemice
  5. Postoperatorii, postiradiere
  6. Congenitale
D. Tumori maligne
  1. Carcinoame primare
    a. Carcinom cu celule scuamoase
    b. Adenocarcinom
    c. Carcinosarcom
    d. Pseudosarcom
    e. Limfom
    f. Melanom
    g. Sarcom Kaposi
  2. Carcinoame metastatice
E. Tumori benigne
  1. Leiomiom
  2. Lipom
  3. Angiom
  4. Polip fibrinoid inflamator
  5. Papilom epitelial
III. Compresie extrinsecă
A. Spondilită cervicală
B. Osteofite vertebrale
C. Abcese și tumori retrofaringiene
D. Glandă tiroidă mărită
E. Diverticulul Zenker
F. Compresie vasculară
  1. Artera subclavie dreaptă aberantă
  2. Aorta dextropoziționată
  3. Mărire de atriu stâng
  4. Anevrism aortic
G. Mase mediastinale posterioare
H. Tumoră pancreatică, pancreatită
I. Hematom și fibroză postvagotomie

DISFAGIE MOTORIE (NEUROMUSCULARĂ)

I. Dificultate în inițierea reflexului de deglutiție
A. Paralizia limbii
B. Anestezie orofaringiană
C. Lipsa salivei (de ex., sindrom Sjögren)
D. Leziuni ale componentelor senzitive ale nervilor glosofaringian și vag
E. Leziuni ale centrului deglutiției
II. Tulburări ale musculaturii striate faringiene și esofagiene
A. Slăbiciune musculară
  1. Leziune de neuron motor inferior (paralizie bulbară)
    a. Accident vascular cerebral
    b. Boală de neuron motor
    c. Poliomielită, sindrom postpolio
    d. Polinevrită
    e. Scleroză laterală amiotrofică
    f. Disautonomie familială
  2. Neuromusculară
    a. Miastenia gravis
  3. Tulburări musculare
    a. Polimiozita
    b. Dermatomiozita
    c. Miopatii (distrofie miotonică, miopatie oculofaringiană)
B. Contracții neperistaltice sau alterarea inhibiției deglutitive afectată
  1. Faringe și esofag superior
    a. Rabie
    b. Tetanos
    c. Boală a tractului extrapiramidal
    d. Leziuni de neuron motor superior (paralizie pseudobulbară)
  2. Sfincter esofagian superior (SES)
    a. Paralizia mușchilor suprahioidieni (cauzele sunt aceleași ca în paralizia musculaturii faringiene)
    b. Achalazia cricofaringiană
III. Tulburări ale musculaturii netede esofagiene
A. Paralizia corpului esofagian determinând contracții slabe
  1. Sclerodermia și boli de colagen înrudite
  2. Miopatia viscerelor cavitare
  3. Distrofia miotonică
  4. Neuromiopatie metabolică (amiloid, alcool?, diabet?)
  5. Achalazia (clasică)
B. Contracții neperistaltice sau inhibiție deglutitivă afectată
  1. Corp esofagian
    a. Spasm esofagian difuz
    b. Achalazia (viguroasă)
    c. Variante de spasm esofagian difuz
  2. Sfincterul esofagian inferior
    a. Achalazie
      (1) Primară
      (2) Secundară
        (a) Boala Chagas
        (b) Carcinom
        (c) Limfom
        (d) Sindromul neuropatic intestinal de pseudoobstrucție
        (e) Toxine și medicamente
    b. Inelul muscular esofagian inferior (contractil)

poate apărea, dar ea este întotdeauna prezentă când el nu se poate destinde peste 1,3 cm. Leziunile circumferențiale produc disfagie mai importantă decât produc leziunile ce interesează doar o porțiune a circumferinței peretelui esofagian, deoarece segmentele neafectate își păstrează distensibilitatea. Cauzele disfagiei mecanice sunt enumerate în tabelul 40-1. Cauze comune sunt: carcinoame, stricturi peptice și alte stricturi benigne și inelul esofagian inferior.

Disfagia motorie Disfagia motorie poate fi rezultatul dificultății de a iniția deglutiția sau anomaliilor de peristaltică și inhibiție deglutitivă datorate bolilor musculaturii esofagiene striate sau netede.

Afecțiunile musculaturii striate interesează faringele, sfincterul esofagian superior și esofagul cervical. Musculatura striată este inervată de o ramură somatică a vagului având corpurile celulare ale neuronilor motori inferiori localizați în nucleul ambiguu. Acești neuroni sunt colinergici, au rol excitator și sunt determinanții exclusivi ai activității musculare. Peristaltica în segmentul muscular striat e dată de activarea centrală secvențială a neuronilor ce inervează mușchii de la diferite niveluri de-a lungul esofagului. Disfagia motorie a faringelui rezultă din tulburările neuromusculare ce provoacă paralizia musculară, contracția simultană neperistaltică sau pierderea deschiderii sfincterului esofagian superior. Dispariția deschiderii sfincterului esofagian superior este determinată de paralizia mușchiului geniohioidian și a altor mușchi suprahioidieni sau de pierderea inhibiției deglutitive a mușchiului cricofaringian. Deoarece fiecare parte a faringelui este inervată de nervii ipsilaterali, o leziune a neuronilor motori afectând o singură parte duce la paralizie faringiană unilaterală. Deși leziunile musculaturii striate implică și partea cervicală a esofagului, manifestările clinice ale disfuncției faringiene pun în umbră de obicei manifestările datorate interesării esofagului.

Afecțiunile segmentului muscular neted interesează partea toracică a esofagului și sfincterul esofagian inferior. Musculatura netedă este inervată de componenta parasimpatică a fibrelor vagale preganglionare și neuronii postganglionari din ganglionii mienterici. Calea vagală este alcătuită din căi paralele excitatorii și inhibitorii, care utilizează acetilcolina și, respectiv, oxidul nitric ca neurotransmițători. Activarea nervilor inhibitori determină inhibiție care e urmată de reluarea contracției. Aceste căi sunt implicate în tonusul de repaus al sfincterului esofagian inferior, precum și deschiderea și inhibarea sfincterului esofagian inferior induse de deglutiție, urmate de contracții peristaltice în corpul esofagian. Disfagia apare când contracțiile peristaltice sunt slabe sau neperistaltice sau când sfincterul inferior nu reușește să se deschidă normal. Pierderea puterii contractile apare datorită slăbiciunii musculaturii, ca în sclerodermie. Contracțiile neperistaltice și afectarea relaxării sfincterului esofagian rezultă dintr-un defect de inervație vagală inhibitorie și sunt responsabile de disfagia din achalazie.

Cauzele disfagiei motorii sunt enumerate de asemenea în tabelul 40-1. Cauzele importante sunt paralizia faringiană, achalazia cricofaringiană, sclerodermia esofagiană, achalazia, spasmul esofagian difuz și tulburările motorii asociate.

Abordarea pacientului

ANAMNEZA Anamneza poate furniza un diagnostic prezumtiv corect în peste 80% din cazuri. Tipul de alimente ce provoacă disfagie furnizează informații utile. Dificultatea numai pentru alimentele solide implică disfagie mecanică cu un lumen ce nu este grav îngustat. În obstrucția avansată, disfagia apare atât la lichide, cât și la solide. Prin contrast, disfagia motorie datorată achalaziei și spasmului esofagian difuz este determinată în mod egal de solide și lichide chiar de la debut. Pacienții cu sclerodermie au disfagie la solide, care nu este legată de poziția corpului, și la lichide în poziție culcat, dar nu și verticală. Când apare strictura peptică la pacienți cu sclerodermie, disfagia devine mai persistentă.

Durata și evoluția disfagiei sunt utile pentru diagnostic. Disfagia tranzitorie de scurtă durată se poate datora unui proces inflamator. Disfagia progresivă de durată de la câteva săptămâni la câteva luni este sugestivă pentru un carcinom esofagian. Disfagia episodică la solide durând câțiva ani indică o boală benignă caracteristică pentru inelul esofagian inferior.

Localizarea disfagiei de către pacient este utilă în determinarea nivelului obstrucției esofagiene; leziunea se află la locul perceperii disfagiei sau sub acesta.

Simptomele asociate aduc indicii diagnostice importante. Regurgitarea nazală și aspirația traheobronșică în deglutiție sunt semne distinctive ale paraliziei faringiene sau ale unei fistule traheoesofagiene. Aspirația traheobronșică nelegată de deglutiție poate fi secundară achalaziei, diverticulului Zenker sau refluxului gastroesofagian.

Pierderea importantă în greutate care este disproporționată cu gradul disfagiei, este înalt sugestivă pentru carcinom. Când disfonia precedă disfagia, leziunea primară este de obicei în laringe. Disfonia consecutivă disfagiei poate sugera afectarea nervului laringian recurent prin extensia carcinomului esofagian dincolo de pereții esofagului. Uneori disfonia se poate datora unei laringite secundare refluxului gastroesofagian. Asocierea simptomelor laringiene cu disfagie apare și în diverse tulburări neuromusculare. Sughițul sugerează o leziune în porțiunea distală a esofagului. Wheezing-ul unilateral asociat cu disfagie indică o masă mediastinală interesând esofagul și o bronhie mare.

Durerea toracică cu disfagie apare în spasmul esofagian difuz și în tulburările motorii asociate. Durerea toracică asemănătoare spasmului esofagian difuz poate să apară și în obstrucția esofagiană datorată unui bol mare. Un istoric prelungit de pirozis și reflux ce precedă disfagia indică strictura peptică. În mod similar, antecedente de intubație nazogastrică prelungită, ingestia de agenți caustici, ingestia de pastile fără apă, radioterapie în antecedente sau boli mucocutanate asociate pot furniza cauza stricturii esofagiene. Dacă odinofagia este prezentă, trebuie suspectată esofagita candidozică sau herpetică sau esofagita indusă de medicamente.

La pacienții cu SIDA sau alte afecțiuni imunodeficitare, esofagita datorată infecțiilor oportuniste, cum sunt cele cu *Candida*, virusul herpes simplex, citomegalovirusul, și tumori cum sunt sarcomul Kaposi și limfoamele, trebuie suspectate.

EXAMENUL FIZIC Examenul fizic este important în disfagia motorie datorată afecțiunilor musculaturii striate, neurologice și orofaringiene. Pe lângă semnele unei boli neuromusculare generalizate, trebuie căutate cu atenție semne de paralizie bulbară sau pseudobulbară, cuprinzând dizartria, disfonia, ptoza, atrofia linguală și reflexul mandibular hiperactiv. Gâtul trebuie examinat în vederea unei hipertrofii tiroidiene sau unei anomalii vertebrale. O inspecție atentă a cavității bucale și faringelui trebuie să evidențieze leziuni ce pot interfera cu trecerea alimentelor prin gură sau esofag datorită durerii sau obstrucției. Modificările cutanate și ale extremităților pot sugera diagnosticul de sclerodermie și alte boli vasculare de colagen sau boli mucocutanate, cum sunt pemfigusul sau epidermoliza buloasă, ce pot afecta esofagul. Bolile metastazate la ganglionii limfatici sau la nivel hepatic pot fi evidente. Complicațiile pulmonare ale pneumoniei acute de aspirație sau aspirația cronică pot fi prezente.

PROCEDURI DIAGNOSTICE Toți pacienții cu disfagie trebuie să fie investigați atent, deoarece tratamentul depinde de cauza subiacentă. Dacă este suspectată disfagia orofaringiană, trebuie efectuată videofluoroscopia deglutiției orofaringiene. Dacă este suspectată din anamneză disfagia mecanică, procedurile diagnostice de elecție sunt tranzitul baritat, esofagogastroscopia și biopsia endoscopică. Tranzitul baritat și studiile motilității esofagiene sunt teste diagnostice pentru disfagia motorie. Esofagogastroscopia poate fi necesară la pacienții cu disfagie motorie, pentru a exclude o anomalie structurală asociată (vezi capitolul 283).

BIBLIOGRAFIE

CASTELL DO (ed): *The Esophagus*. Boston, Little, Brown, 2d ed, 1995

ENTERLINE H, THOMPSON J: *Pathology of the Esophagus*. New York, Springer-Verlag, 1984

GOYAL RK, PATERSON WG: Esophageal motility, in *Handbook of Physiology: Gastrointestinal System I*. Bethesda, MD, American Physiological Society, 1989, pp 865-908

GOYAL RK, HIRANO I: Mechanisms of disease: The enteric nervous system. N Engl J Med 334:110, 1996

HENDRIX TR: Art and science of history taking in patient with difficulty swallowing. Dysphagia 8:69, 1993

KOCH WM: Swallowing disorders. Diagnosis and therapy. Med Clin North Am 77:571, 1993

MORTON RE et al: Videofluoroscopy in the assessment of feeding disorders of children with neurological problems. J Dev Med Child Neurol 35:388, 1993

SHAKER R et al: Coordination of deglutition and phases of inspiration: Effect of aging, tachypnea, bolus volume, and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Physiol 263:G750, 1992

YAMATO S et al: Role of nitric oxide in lower esophageal sphincter relaxation to swallowing. Life Sci 50:1263, 1992

41 *Lawrence S. Friedman, Kurt J. Isselbacher*

GREȚURILE, VĂRSĂTURILE ȘI INDIGESTIA

GREȚURILE ȘI VĂRSĂTURILE

Grețurile și vărsăturile pot să apară independent unele de celelalte, dar în general sunt strâns corelate și se presupune că sunt mediate de aceleași căi nervoase, astfel încât pot fi discutate împreună. *Greața* reprezintă senzația unei dorințe iminente de a vărsa, de obicei percepută în gât sau epigastru. *Vărsătura* (sau *emeza*) înseamnă eliminarea explozivă orală, forțată a conținutului gastric. *Efortul de a vărsa* denotă contracții ritmice ale musculaturii respiratorii și abdominale care preced sau însoțesc deseori vărsăturile.

Greața precede sau însoțește adesea vărsăturile. Ea este de obicei asociată cu activitatea funcțional diminuată a stomacului (de exemplu, hipotonie, hipoperistaltică și hiposecreție) și motilitatea alterată a intestinului subțire (de exemplu, hipertonie și peristaltică inversată a duodenului). Deseori, însoțind greața severă, se evidențiază o activitate vegetativă alterată (în special parasimpatică), cum ar fi paloarea cutanată, transpirație crescută, hipersalivație, defecație și, uneori, hipotensiune și bradicardie (sindrom vaso-vagal); și anorexia este prezentă de obicei.

Greața, efortul de a vărsa și hipersalivația precedă frecvent vărsătura, care este o secvență înalt integrată de procese somatice și viscerale involuntare. Stomacul joacă un rol relativ pasiv în procesul de vărsătură, forța principală de expulzie fiind furnizată de musculatura abdominală. Cu relaxarea fundului gastric și a sfincterului gastroesofagian, o creștere bruscă a presiunii intraabdominale este realizată prin contracția puternică a diafragmului și musculaturii peretelui abdominal. Acestea, împreună cu contracția inelară concomitentă a pilorului gastric duc la expulzia conținutului gastric în esofag. Presiunea intratoracică crescută duce la mișcarea ulterioară a conținutului esofagian în gură. Inversiunea direcției normale a peristalticii esofagiene poate juca un rol în acest proces. Ridicarea reflexă a palatului moale în timpul vărsăturii previne intrarea materialului expulzat în nazofaringe, în timp ce închiderea reflexă a glotei și inhibarea respirației ajută la prevenirea aspirației pulmonare.

Vărsăturile repetate pot avea efecte dăunătoare în mai multe feluri. Procesul vărsăturii, dacă este prea puternic, poate duce la ruptura esofagului prin presiunea exercitată asupra sa (sindromul Boerhaave) sau rupturi liniare mucoase (Mallory-Weiss) în regiunea joncțiunii cardioesofagiene, cu hematemeză consecutivă. Vărsăturile prelungite pot duce la deshidratare, pierderea de secreții gastrice (în special acid clorhidric), determinând alcaloză metabolică cu hipokalemie, malnutriție cu stări deficitare variate și carii dentare. În stări de depresie a sistemului nervos central (de exemplu, comă), conținutul gastric poate fi aspirat în plămâni, cu pneumonie de aspirație consecutivă.

MECANISMUL VĂRSĂTURII Actul de a vărsa este sub controlul a doi centri bulbari distincți funcțional: *centrul vomei,* în porțiunea dorsală a formațiunii reticulate laterale și *zona declanșatoare chemoreceptoare,* în aria postrema a planșeului ventriculului al patrulea. Centrul vomei controlează și integrează actul propriu-zis al emezei. El primește stimuli aferenți de la tractul gastrointestinal și alte părți ale corpului, de la centrii superiori din trunchiul cerebral și corticali, în special de la aparatul labirintic și de la zona declanșatoare chemoreceptoare. Persoanele variază considerabil ca prag al centrilor vomei la diferiți stimuli. Căile eferente importante în vărsături sunt nervii frenici (spre diafragm), nervii spinali (spre musculatura intercostală și abdominală) și fibrele eferente viscerale ale nervului vag (spre laringe, faringe, esofag și stomac). Centrul vomei este situat lângă alți centri bulbari ce reglează funcțiile respiratorie, vasomotorie și vegetative și pot fi implicați în actul vomei.

Zona declanșatoare chemoreceptoare singură nu este capabilă de a media actul vomei; mai curând, activarea acestei zone determină impulsuri eferente spre centrul bulbar al vomei, care, la rândul său, inițiază voma. Zona declanșatoare chemoreceptoare este un chemoreceptor emetic ce poate fi activat de o varietate de stimuli sau medicamente, incluzând apomorfina și alte opiacee, levodopa (după decarboxilarea dopaminei), digitala, toxinele bacteriene, radiațiile și anomaliile metabolice ce apar în uremie și hipoxie.

CLASIFICARE CLINICĂ Greața și vărsăturile sunt manifestări obișnuite în multe tulburări organice și funcționale. Mecanismele precise ce declanșează vărsăturile în diferite condiții clinice nu sunt pe deplin elucidate, făcând clasificarea mecanismelor dificilă.

Multe *urgențe abdominale acute* care conduc spre „abdomenul acut chirurgical“ sunt asociate cu greața și vărsăturile. Vărsăturile pot fi întâlnite în inflamația unui viscer, ca în apendicita acută sau colecistita acută, ocluzia intestinală sau peritonita acută (vezi capitolul 288).

Alte *tulburări ale tractului alimentar*, inclusiv cele asociate cu indigestia cronică (vezi mai jos), sunt frecvent însoțite de greață și vărsături. În ulcerul peptic, vărsăturile pot fi spontane sau autoprovocate și pot duce la ameliorarea simptomelor, în special dacă edemul antral sau piloric provoacă obstrucția evacuării gastrice. Greața și vărsăturile sunt de asemenea importante la pacienții cu tulburări ale motilității gastrointestinale, incluzând gastropareza (atonia gastrică) post-vagotomie, diabetică sau idiopatică, alte „disritmii“ gastrice, rezultate din activitatea mioelectrică anormală și pseudoocluzia intestinală datorată unei funcții anormale intestinale miogene sau neurogene. Gastropareza poate fi demonstrată prin scanare gastrică după un prânz radiomarcat sau prin radiografie după ingestia de markeri solizi radioopaci nedigerabili. Experimental s-a demonstrat la unii pacienți cu greață și vărsături, altfel inexplicabile, că au activitate electrică gastrică accelerată („tahigastrie“) sau neregulată („tahiaritmie gastrică“), măsurată de electrozi implantați chirurgical în seroasa stomacului sau plasați pe suprafața abdomenului („electrogastrogramă“). Tipic, obstrucția intestinală de orice cauză (de exemplu, aderențe, malignitate, hernie, volvulus) poate provoca voma, ca și în cazul altor boli ale ficatului, pancreasului și căilor biliare. Greața și vărsăturile pot însoți distensia și durerea ce apar în sindroamele aerofagice (vezi mai jos).

Infecțiile tractului intestinal – virale, bacteriene și parazitare – sunt în mod caracteristic asociate cu greață și vărsături severe, adesea cu diaree. *Infecțiile acute sistemice* cu febră, în special la copiii mici, sunt de asemenea frecvent însoțite de vărsături și adesea de diaree severă. Mecanismul prin care infecția la distanță de tractul gastrointestinal produce aceste manifestări poate fi în legătură cu stimularea zonei bulbare chemoreceptoare declanșatoare de către toxine sau metaboliți anormali.

Tulburările sistemului nervos central care duc la o presiune intracraniană crescută (spre exemplu, neoplasmele, encefalita, hidrocefalia) pot fi însoțite de vărsături, care sunt adesea *în jet* (foarte puternice). Vertijul datorat tulburărilor aparatului labirintic, ca labirintita acută și sindromul Ménière, poate fi însoțit de vărsături cu greață și efort de vărsătură. Similar, răul de mișcare este în mod caracteristic asociat cu anorexie, greață și vărsături, ca și cu apatie, salivație crescută, transpirații reci și cefalee. În plus, cefaleea din migrenă, crizele tabetice, meningitele acute și faza reactivă a hipotensiunii cu sincopă pot fi asociate cu greață și vărsături.

Greața și vărsăturile pot fi prezente în *infarctul miocardic acut*, în special când este localizat posterior sau extins transmural

și în *insuficiența cardiacă congestivă*, poate în legătură cu congestia ficatului. Posibilitatea ca aceste simptome să se datoreze medicamentelor (de exemplu, opiacee sau digitalice) trebuie întotdeauna avută în vedere la pacienții cu boli cardiace. Greața și vărsăturile sunt obișnuite la pacienții cu cancer, în special cei în faza terminală.

Greața și vărsăturile însoțesc de obicei câteva *tulburări metabolice și endocrine*, incluzând uremia, cetoacidoza diabetică, hipo- și hiperparatiroidismul, criza hipertiroidiană și insuficiența suprarenală, în special criza suprarenală. Starea de rău matinală din graviditate este un alt exemplu de greață și vărsături posibil legate de modificările hormonale; termenul de *hyperemesis gravidarum* se aplică atunci când rezultă tulburări hidroelectrolitice sau deficiență nutrițională.

Efectele secundare ale multor medicamente și substanțe chimice includ greața și vărsăturile. În unele cazuri, medicamentele au efecte emetice centrale, ca digitalicele, morfina, histamina, fenitoina și unii agenți chimioterapici. În alte cazuri, iritația gastrică indusă de medicamente provoacă stimularea centrului bulbar al vomei, ca salicilații, aminofilina, unele antibiotice și ipeca. Ingestia unei toxine (de exemplu, toxiinfecțiile alimentare), de asemenea, poate provoca vărsături acute.

Vărsăturile psihogene se referă la vărsăturile cronice sau recurente care pot rezulta dintr-o tulburare emoțională sau psihologică. Deseori pacienții cu tulburări emoționale și vărsături cronice își păstrează o stare relativ normală de nutriție, deoarece numai o cantitate relativ mică de alimente ingerate este vărsată. În unele cazuri, regurgitația predomină față de vărsături și gradul de scădere ponderală poate fi disproporționat față de descrierea pacientului în privința frecvenței și severității vărsăturilor. Cum este discutat în capitolul 76, anorexia nervoasă și bulimia sunt tulburări emoționale care pot fi asociate cu vărsăturile și scăderea ponderală.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Vărsăturile trebuie diferențiate de *regurgitații*, care se referă la expulzia alimentelor în absența grețurilor și fără contracția musculară abdominală diafragmatică asociată cu vărsătura. Regurgitația conținutului esofagian poate apărea în stricturile esofagiene sau diverticulul esofagian. Regurgitarea conținutului gastric în general este întâlnită în afecțiunile cu reflux gastroesofagian datorate incompetenței sfincterului gastroesofagian inferior, în spasmul sau obstrucția pilorică datorate ulcerului peptic sau în gastropareză. *Sughițul* este un sunet distinctiv provocat de contracția mușchilor inspiratori, terminat brusc prin închiderea glotei. Scurte episoade de sughiț pot fi determinate de distensia gastrică, schimbarea bruscă de temperatură, ingestia de alcool, fumat excesiv sau emoție, în timp ce sughițul persistent poate semnifica o boală subiacentă gravă, cum ar fi o leziune structurală sau o infecție a sistemului nervos central, iritație diafragmatică de către o tumoră sau proces inflamator, tulburare metabolică, leziune vasculară, proces intraabdominal sau infecție sistemică. În plus, o serie de medicamente, incluzând barbituricele și sedativele, anestezicele generale și factorii psihogeni pot duce la sughiț. *Ruminația* este regurgitația fără efort de alimente nedigerate, începând la câteva minute după masă, probabil datorată contracției musculaturii abdominale și relaxării voluntare simultane a esofagului inferior. Este rară la adulți, dar mai obișnuită la pacienții cu bulimia nervosa și la sugari, copii și persoane cu deficiențe mentale.

Relația temporală dintre vărsături și alimentarea poate fi de utilitate diagnostică. Vărsăturile care au loc predominant dimineața se întâlnesc deseori în primele luni de sarcină și în uremie. Gastrita alcoolică este de asemenea, în mod obișnuit însoțită de efort de vărsătură și vărsături dimineața devreme, așa-zisele vărsături uscate. Vărsăturile ce apar în timpul sau la scurt timp după masă sugerează vărsătura psihogenă sau ulcerul peptic cu pilorospasm. Vărsătura care apare la 4 până la 6 ore sau mai târziu după masă și presupune eliminarea unor cantități mari de alimente nedigerate indică adesea retenție gastrică (spre exemplu, obstrucția pilorică, gastropareză) sau anumite tulburări esofagiene (achalazia, diverticulul Zenker). Vărsăturile în jet sau fără antecedente de greață sugerează posibilitatea unei leziuni a sistemului nervos central.

Simptomele asociate pot de asemenea furniza indicii diagnostice. De exemplu, vertijul și tinitusul indică posibilitatea unui sindrom Ménière. Un istoric îndelungat de vărsături cu scădere ponderală mică sau absentă sugerează vărsăturile psihogene. Ameliorarea durerii abdominale cu vărsătura este caracteristică pentru ulcerul peptic. Sațietatea precoce este caracteristică pentru gastropareză.

Caracterul vărsăturii oferă de asemenea indicii pentru diagnostic. Dacă vărsătura conține cantități mari de acid clorhidric liber, obstrucția evacuării gastrice datorată unui ulcer sau o stare hipersecretorie ca în sindromul Zollinger-Ellison trebuie avute în vedere. Absența acidului clorhidric liber poate indica boala malignă gastrică. Un miros fecaloid sau putrid reflectă rezultatul acțiunii bacteriene pe conținutul intestinal și poate apărea în ocluzia intestinală distală, peritonită sau fistulă gastrocolică. Bila este prezentă de obicei în conținutul gastric ori de câte ori vărsăturile sunt prelungite; nu are semnificație în afara prezenței constante în cantități mari, când poate însemna o leziune obstructivă sub ampula lui Vater. Prezența sângelui în conținutul gastric denotă de obicei o sângerare din esofag, stomac sau duoden.

Abordarea pacientului

Trebuie făcute toate eforturile pentru a identifica cauza subiacentă a greței și vărsăturilor. Evaluarea trebuie să înceapă cu o anamneză atentă, incluzând un istoric atent al medicamentelor luate; examinarea fizică și, dacă sunt necesare, teste de laborator de rutină, cum ar fi o hemoleucogramă completă, viteza de sedimentare a hematiilor, valorile electroliților, incluzând ureea sangvină și creatininemia, valorile glucozei și testele de funcție hepatică. O testare suplimentară trebuie să fie dictată de vârsta pacientului și starea clinică, în special când greața și vărsăturile sunt cronice. La femeile în perioada fertilă trebuie efectuat un test de sarcină. În cazuri selecționate pot fi indicate analize de urină, culturi, un test toxicologic și teste de funcție endocrină (teste de funcție tiroidiană, valoarea matinală a cortizolului plasmatic). Posibilitatea unei afecțiuni subiacente gastrointestinale sau hepatobiliare poate fi evaluată prin radiografia de rutină și cu bariu, ultrasunete, tomografie computerizată (TC) și endoscopie. Dacă e suspectată o boală neurologică o TC la nivelul capului este indicată.

La mai mult de 50% din pacienți cu greață și vărsături cronice, evaluarea de bază schițată mai sus va fi irelevantă și, în cazuri selecționate, pot fi utile testări specializate suplimentare, în special dacă este suspectată afectarea motilității gastrointestinale. Un dispozitiv de teste poate fi avut în vedere, incluzând testarea motilității esofagiene și a pH-ului esofagian pe 24 h, studii asupra evacuării și motilității gastrice și, dacă există posibilitatea, electrogastrografia și testarea motilității intestinului subțire. La anumiți pacienți, un consult psihiatric formal se poate dovedi a fi revelator.

Rx TRATAMENT

Tratamentul eficient al grețurilor și vărsăturilor depinde de obicei de corectarea cauzei subiacente. *Agenții antiemetici* variază ca utilitate, în funcție de cauza simptomelor, receptivitatea pacientului și apariția efectelor secundare. *Antihistaminicele* ca dimenhydrinate, meclizină și prometazină clorhidrat sunt eficiente în controlul grețurilor și vărsăturilor datorate răului de mișcare și altor tulburări ale urechii interne și pot fi eficiente în sarcină, uremie și vărsături postoperatorii; ele nu acționează pe zona chemoreceptoare declanșatoare și sunt de mică valoare în alte cauze de vărsături. *Anticoliner-*

gicele, ca scopolamina, blochează receptorii centrali muscarinici în căile aferente ale reflexului de vomă și sunt, de asemenea, eficiente în răul de mișcare. Derivații *fenotiazinici* ca proclorperazina și haloperidolul, înrudit structural cu butirofenona, inhibă receptorii centrali dopaminergici și acționează în principal pe zona declanșatoare chemoreceptoare. Ei sunt adesea ineficienți în greața și vărsăturile grave, pot provoca sedare, hipotensiune și efecte de tip Parkinson. *Metoclopramidul* este prototipul antagoniștilor selectivi dopaminergici numiți *benzamide substituite*. Metoclopramidul este util în toate tipurile de vărsături, exceptând răul de mișcare și disfuncția urechii interne. În contrast cu fenotiazinele care au efecte anticolinergice, metoclopramidul are efecte colinergice periferice puternice care potențează evacuarea gastrică. Metoclopramidul poate fi superior fenotiazinelor în tratamentul grețurilor și vărsăturilor severe și este util în special în tratamentul gastroparezei. Doza orală obișnuită este 5-20 mg de 4 ori pe zi, dar dozele intravenoase până la 1-3 mg/kg corp, care inhibă de asemenea și receptorii 5-hidroxitriptaminici$_3$, pot fi eficiente ca profilaxie înaintea agenților chimioterapeutici potenți (de ex., cisplatina). Din nefericire, efectele secundare neurologice sunt frecvente, incluzând somnolența, reacțiile distonice, anxietatea, insomnia, depresia, parkinsonismul, confuzia și creșterea nivelului prolactinei. Agenții alternativi mai noi, ca *cisaprid* și *domperidonă* (ultima încă neautorizată pentru utilizare în Statele Unite) exercită efecte antiemetice periferice fără efectele secundare pe sistemul nervos central ale metoclopramidului. Cisapridul are efecte colinomimetice, dar activitate antidopaminergică minimă. Doza standard este de 10-20 mg de patru ori pe zi, în general înaintea meselor și la culcare. *Glucocorticosteroizii* sunt deseori combinați cu metoclopramidul pentru controlul grețurilor și vărsăturilor datorate chimioterapiei cancerului; mecanismul de acțiune poate implica inhibarea formării prostaglandinelor. Sedativul *lorazepam* poate fi adăugat acestei scheme. *Tetrahidrocanabinol*-ul, ingredientul activ al marijuanei, este comercializat ca dronabinol pentru prevenirea grețurilor și vărsăturilor după chimioterapia cancerului; mecanismul de acțiune este necunoscut. *Ondansetronul* și *granisetronul*, antagoniști serotoninici care leagă receptorii 5-hidroxitriptaminici$_3$ în zona chemoreceptoare declanșatoare și intestin, sunt în mod particular eficienți în prevenirea grețurilor și vărsăturilor induse de chimioterapie, în special când se combină cu dexametazona administrată intravenos. Doza recomandată de ondasetron este de 0,15 mg/kg corp, în perfuzie intravenoasă timp de 15 min și administrată de trei ori la 4 ore interval, începând cu 30 min înaintea începerii chimioterapiei, deși doze mai mici pot fi eficiente la unii pacienți. Doza recomandată de granisetron este de 10 μg/kg în perfuzie intravenoasă timp de 5 minute, începând cu 30 minute înaintea începerii chimioterapiei. S-a demonstrat faptul că antibioticul *eritromicină*, care se leagă de receptorii motilinei din intestin, în doze de 125 mg, de patru ori pe zi, crește evacuarea gastrică la pacienții cu gastropareză; totuși, stimularea contractilității antrale prin eritromicină duce la dureri abdominale, greață și balonare și poate limita utilitatea sa.

INDIGESTIA

Indigestia este un termen frecvent utilizat de pacienți pentru a descrie simptome variate, apreciate în general ca disconfortul abdominal superior, adesea asociat cu ingestia de alimente. Termenul este nespecific și poate să nu aibă același înțeles pentru pacient și medic. De aceea, în abordarea pacientului cu indigestie, este important pentru medic să obțină întâi o descriere exactă a acestei suferințe. Pentru unii pacienți, indigestia înseamnă durerea sau presiunea abdominală efectivă, care poate fi însoțită de plenitudine postprandială, sațietate precoce, greață sau balonare, și care, în general, este denumită *dispepsie*. Alții pot utiliza termenul de indigestie pentru a descrie fie o senzație vagă că digestia nu a avut loc normal, fie că există o intoleranță la alimente specifice. Alții îl pot utiliza pentru a descrie eructațiile, o senzație de gaz excesiv sau flatulență. Când pirozisul este simptomul dominant, se presupune că pacientul are *boala cu reflux gastroesofagian* (vezi capitolul 283).

După ce s-a stabilit definiția pacientului pentru indigestie, este important să se determine (1) localizarea și durata disconfortului (2) relația temporală a simptomelor cu ingestia alimentelor și (3) relația posibilă a simptomelor cu ingestia anumitor tipuri de alimente (de exemplu, lapte, alimente grase) sau medicamente.

Indigestia poate apărea și în asociere cu boli ale tractului gastrointestinal sau stări patologice ale altor sisteme organice. Ca rezultat al unei investigații sistematice clinice și de laborator, se poate uneori demonstra faptul că un proces fiziopatologic, care poate fi definit, poate fi desemnat ca responsabil pentru simptome într-un anumit caz de indigestie. Frecvent, totuși, o explicație etiologică clară pentru acuzele de indigestie ale pacientului nu poate fi stabilită și se aplică denumiri descriptive. Spre exemplu, termenul de *dispepsie nonulceroasă* este adesea utilizat pentru a descrie simptome de tip ulcer, când nu se găsește nici un ulcer. Termenul *dispepsie flatulentă* se utilizează când eructațiile, distensia abdominală și sațietatea precoce sunt simptome principale; termenul de *dispepsie tip dismotilitate* a fost aplicat la aceeași constelație de simptome. Din nefericire, acești termeni nu presupun că simptomele descrise sunt atribuite unui proces patogenic particular. Termenul *dispepsie funcțională* este folosit interșanjabil cu dispepsia nonulceroasă, când evaluarea clinică eșuează în a revela o explicație pentru indigestie. În unele cazuri de dispepsie funcțională, testarea sofisticată a activității electrice gastrointestinale și studii manometrice pot revela tulburări ale motilității gastrointestinale, cu toate că relația cauză-efect între astfel de descoperiri și simptomele pacientului poate fi dificil de dovedit. Într-adevăr, unii pacienți cu dispepsie funcțională au de asemenea caracteristici ale sindromului de colon iritabil, sugerând o tulburare difuză a motilității intestinale (vezi capitolul 287).

SINDROAME OBIȘNUIT DESCRISE CA INDIGESTIE **Durerea** O analiză atentă a caracterului durerii poate aduce informații diagnostice importante. Durerea abdominală viscerală este mediată de nervii aferenți viscerali care însoțesc căile abdominale simpatice (vezi capitolul 14). Durerea viscerală este descrisă ca surdă și continuă ca natură, cu o localizare difuză pe linia mediană sau ca o senzație de plenitudine sau presiune. Localizarea disconfortului corespunde în general cu nivelul segmentar al inervației nervoase a organului afectat. Durerea abdominală viscerală, care poate fi produsă experimental prin creșterea artificială a presiunii într-un organ cavitar, rezultă din distensia sau contracția musculară exagerată a viscerului. Inflamația scade, în general, pragul pentru durere la acești stimuli.

Durerea viscerală din indigestie trebuie diferențiată de caracterele durerii ascuțite, localizate, din multe procese abdominale acute ce interesează peritoneul. În contrast cu durerea viscerală, această durere somatică este mediată de nervii cerebrospinali aferenți.

În ceea ce privește natura difuză a durerii abdominale viscerale, principala indicație referitoare la cauză vine de la *localizarea* durerii și nivelul segmentar corespunzător al inervației nervoase; totuși, în orice regiune segmentară dată nu există o cale de a determina cu exactitate viscerul care este sursa durerii (tabelul 41-1). Următoarele reguli, deja descrise în capitolul 14, sunt utile: *durerea retrosternală* de origine gastrointestinală provine, de obicei, din tulburări ale esofagului sau cardiei stomacului. Deoarece durerea în această arie poate proveni de la inimă, boala cardiacă trebuie evaluată

cu grijă și eliminată. *Durerea epigastrică* este, în general, de origine gastrică, duodenală, biliară sau pancreatică. (Epigastrul este de asemenea o localizare frecventă pentru durerea „funcțională".) Pe măsură ce procesele patologice ale căilor biliare sau pancreas devin mai intense, durerea se poate lateraliza și localiza, de exemplu, durerea biliară în hipocondrul drept și la vârful scapulei și durerea pancreatică în hipocondrul stâng și în spate. *Durerea periombilicală* este în general asociată cu afecțiunile intestinului subțire. *Durerea subombilicală* este adesea de origine apendiculară, colonică sau pelvină.

Stabilirea *relațiilor temporale* ale simptomelor pacientului furnizează adesea indicii diagnostice adiționale. Este important să se știe dacă simptomele sunt *constante* (prezente în mod continuu pe perioade mari de timp), așa cum se întâmplă cu un carcinom gastric infiltrativ, sau *intermitente,* ca în gastrita acută sau colica biliară. Simptomele pot avea un caracter *zilnic*, ca în esofagita de reflux, în care durerea deseori survine în timpul nopții și în clinostatism. Durerea ce trezește pacientul dintr-un somn profund poate să apară în ulcerul duodenal. Uneori simptomele sunt *sezoniere*, ca în boala ulcerească peptică, în care pacienții resimt un disconfort mai intens primăvara și toamna decât în restul timpului.

O altă caracteristică diagnostică utilă este relația durerii cu *ingestia alimentelor*. Simptomele postprandiale precoce pot reflecta afecțiunea esofagiană, gastrita acută sau carcinomul gastric. Indigestia postprandială tardivă, adică survenind la câteva ore după masă, poate reflecta incapacitatea stomacului de a se goli în mod adecvat, ca în obstrucția evacuării gastrice, gastropareză și alte tulburări ale motilității gastrice, sau ulcerul duodenal, în care durerea rezultă din expunerea mucoasei ulcerate la acidul secretat de stomac și netamponat de alimente. Invers, ameliorarea durerii urmând ingestiei alimentare sau de antiacide este caracteristică pentru ulcerul duodenal și este probabil datorată neutralizării acidului. Indigestia postprandială tardivă poate rezulta de asemenea din procesele digestive și de absorbție defectuoase, ca în insuficiența pancreatică.

Este important a se recunoaște că relațiile cu ingestia alimentară și caracterele durerii descrise mai sus sunt generalizări și multe cazuri nu se conformează descrierilor clasice „de manual". De exemplu, cu toate că durerea limitată la hipocondrul drept este des provocată de suferința veziculei biliare, circa

Tabelul 41-1

Distribuția durerii viscerale și exemple de tulburări implicând frecvent un anumit organ

Organ	Localizarea obișnuită a durerii	Exemple de tulburări
Esofag	Retrosternală, epigastrică	Esofagita peptică, strictură, tulburarea motilității esofagiene, carcinom
Stomac	Epigastrică	Gastrită, ulcer gastric, carcinom
Duoden (prima și a doua porțiune)	Epigastrică	Ulcer duodenal
Intestinul subțire (excluzând prima și a doua porțiune a duodenului)	Regiunea periombilicală	Gastroenterită infecțioasă, boala Crohn, limfom, ocluzie intestinală
Vezicula biliară	Epigastru, hipocondrul drept, partea dreaptă superioară a spatelui	Colelitiază, colecistită
Pancreas	Epigastru, hipocondrul stâng, partea stângă a spatelui	Pancreatită, carcinom pancreatic
Ficat	Hipocondrul drept	Hepatită, ciroză, congestie pasivă
Colon	Sub ombilic	Colite infecțioase, colită ulcerativă sau colita Crohn, carcinom, ocluzie parțială

jumătate din pacienții cu astfel de suferințe acuză doar dureri epigastrice. Similar, există pacienți cu ulcer duodenal a căror durere nu este ușurată de alimente sau antiacide, în timp ce există alți pacienți cu indigestie funcțională și chiar carcinom gastric, a căror durere se ameliorează la alimente sau antiacide.

Dispepsia nonulceroasă Dispepsia nonulceroasă se referă la simptome care sugerează un diagnostic de ulcer peptic în ciuda absenței documentate a unui ulcer la endoscopie sau investigări radiologice cu bariu și absenței oricărei alte tulburări organice demonstrabile (de exemplu, afecțiunea căilor biliare) sau evidența unui sindrom de colon iritabil ce ar putea explica simptomele. Dispepsia nonulceroasă este cel puțin de două ori mai frecventă decât ulcerul peptic și poate afecta până la 20-30% din populație. Numai 20-30% din pacienți cu dispepsie solicită îngrijire medicală. Patogeneza dispepsiei nonulceroase este puțin înțeleasă; cei mai mulți pacienți au secreție acidă gastrică normală și o relație între dispepsia nonulceroasă și duodenită sau ulcerul duodenal nu a fost demonstrată. Similar, rolul jucat de *Helicobacter pylori* și gastrita cronică asociată în determinarea simptomelor dispeptice la persoane fără ulcer peptic este nedemonstrată (vezi capitolul 284). Afectarea mobilității gastroduodenale și a intestinului subțire pare să explice unele cazuri de dispepsie nonulceroasă. Între 25-50% dintre pacienții cu dispepsie nonulceroasă au hipomotilitate antrală postprandială și evacuare gastrică întârziată. În plus, 50% acuză disconfort abdominal ca răspuns la distenia balonului la volume mai mici decât cele care provoacă durere la persoanele sănătoase, sugerând hipersensibilitate viscerală.

Pirozisul Pirozisul este o senzație de căldură sau arsură localizată retrosternal sau sus în epigastru ce iradiază în gât și uneori în brațe. Pirozisul ocazional este obișnuit la persoane normale, dar pirozisul frecvent și sever este, în general, o manifestare a disfuncției esofagiene. Pirozisul poate rezulta din activitatea motorie anormală sau distensia esofagului, sensibilitatea mucoasei esofagiene la refluxul acid sau biliar, sau inflamația mucoasei esofagiene (esofagită).

Pirozisul este cel mai frecvent asociat cu refluxul gastroesofagian (vezi capitolul 283). În aceste condiții, pirozisul apare de regulă după o masă abundentă, la aplecare sau încovoiere sau când pacientul este culcat. Poate fi însoțit de apariția spontană în gură de lichid ce poate fi sărat („apă de arsură"), acru (conținut gastric) sau amar și verde sau galben (bilă). Pirozisul poate apărea în urma ingestiei anumitor alimente (de exemplu, sucuri de citrice) sau medicamente (de exemplu, alcool și aspirină). Caracteristic, pirozisul este ameliorat prompt, chiar dacă numai temporar, de antiacide.

Intoleranța alimentară La unele persoane, anumite alimente sau tipuri de alimente par să fie corelate cu indigestia. Documentarea atentă a acestei relații este uneori de mare ajutor pentru a ajunge la un diagnostic etiologic.

Unele alimente pot fi puțin tolerate datorită consistenței lor. Pacienții cu stricturi esofagiene sau carcinom pot tolera bine lichidele, dar pot resimți jenă, în special suferință retrosternală după ingestia solidelor (vezi capitolele 40 și 283). Fructele citrice, poate datorită pH-ului lor relativ scăzut și alimentele condimentate provoacă adesea simptome la pacienți cu boală ulceroasă peptică sau esofagită peptică. Anumite alimente pot fi greu tolerate datorită digestiei sau absorbției intestinale afectate, așa cum se întâmplă cu ingestia de alimente grase la pacienții cu afecțiune pancreatică sau a căii biliare.

Pacienții pot avea un *deficit* congenital sau dobândit *al unei enzime specifice* necesară pentru absorbția intestinală a unui anumit nutriment. Un exemplu este deficitul lactazei, o enzimă din mucoasa intestinală care catalizează hidroliza lactozei. La persoanele care sunt lactazo-deficiente, ingestia laptelui (care conține lactoză) provoacă crampe abdominale, distensie, diaree și flatulență (capitolul 285). Zaharoza poate

provoca simptome similare la persoane cu deficit ereditar de zaharază-izomaltază. Anumite nutrimente pot determina efecte sistemice importante datorită *defectelor biochimice* ale pacientului, ce fac substanțele deosebit de riscante, ca în intoleranța la galactoză a persoanelor cu galactozemie (vezi capitolul 351).

Unele alimente sau aditivi alimentari pot iniția *reacții alergice*, care trebuie suspectate când simptomele apar după ingestia unui anumit aliment, reapar la testele de provocare și sunt asociate cu alte caracteristici ale reacției alergice, ca tumefierea buzelor, urticaria, angioedemul, astmul sau, rar, șocul anafilactic. Reacțiile acute mediate de IgE sunt cel mai frecvent asociate cu laptele de vacă (la sugari), crustacee, făină, ouă, nuci și ciocolată și pot fi confirmate, în unele cazuri, de testul radioalergoasorbției. Pot de asemenea apărea reacțiile de hipersensibilitate întârziată; pot fi asociate cu simptome mai puțin grave, incluzând dureri articulare și musculare, fatigabilitate, otită seroasă și percepția spațială alterată; sunt mai dificil de corelat cu anumite alimente. Unele alimente pot exercita *efecte toxice* asupra intestinului la persoanele susceptibile (de exemplu, glutenul la pacienții cu sprue celiacă).

În multe situații nu este înțeles mecanismul prin care indigestia se asociază cu ingestia anumitor alimente. Astfel, un istoric de intoleranță la alimente grase sau suferința după ingestia de alimente condimentate este de obicei obținut de la pacienții cu indigestie; totuși, mecanismele ce duc la apariția simptomelor în aceste circumstanțe sunt adesea neclare.

Aerofagia La pacienții ce acuză *eructații* („râgâieli") *cronice*, *repetitive*, se poate observa că fiecare eructație este precedată de o înghițire de aer, din care cel mai mult trece numai parțial în jos pe esofag și este apoi regurgitat. Astfel de eructație excesivă rezultă din *aerofagie* sau înghițirea de aer, nu din producția excesivă de gaze în stomac sau intestin. Un anumit grad de aerofagie apare și la indivizi normali, dar unele persoane înghit excesiv aer din cauza anxietății cronice, alimentării rapide, băuturilor carbonatate sau folosirii paiului, mestecatului gumei, bomboanelor tari de supt, fumatului de țigarete, scurgerilor postnazale, aparatelor dentare nepotrivite sau vorbirii esofagiene. Deoarece eructația care urmează aerofagiei poate provoca pacientului o ameliorare temporară, poate apărea un cerc vicios de aerofagie și eructație.

Circa 20-60% din gazele intestinale reprezintă aerul înghițit. Deoarece azotul și oxigenul sunt singurele gaze prezente în atmosferă în concentrații apreciabile și pentru că nu sunt produse în tractul gastrointestinal, detectarea lor prin analiza cromatografică a gazului intestinal indică dacă aerul înghițit este sursa. Aerul înghițit care nu este eructat trece în stomac și intestin. Acumularea de aer înghițit în stomac poate duce la plenitudine și presiune postprandială și la detectarea prin raze X a unei mari cantități de aer în fornixul gastric. Acest complex de simptome, denumit *sindromul pungii cu aer* (adică bule gastrice), poate apărea când un pacient stă întins după o masă bogată, permițând astfel aerului gastric să fie „prins" sub joncțiunea gastroesofagiană de către lichidul de deasupra și imposibil de eructat. Imposibilitatea de a eructa, de asemenea, se presupune a fi cauza sindromului „umplerii cu gaz" observat după rezolvarea chirurgicală a herniei hiatale. Distensia gastrică acută de către aerul înghițit poate uneori produce dureri ascuțite care pot mima angina pectorală. Aerul înghițit care trece cu succes de stomac poate produce fie distensie abdominală difuză, fie este captat în flexura splenică a colonului. Acest ultim caz, *sindromul de flexură splenică*, este caracterizat de o senzație de plenitudine și presiune în hipocondrul stâng cu iradiere în partea stângă a toracelui. Ameliorarea durerii apare adesea după defecație sau eliminarea de gaze. Diagnosticul este sugerat de descoperirea timpanismului crescut în porțiunea laterală stângă extremă a abdomenului superior la examenul fizic sau de mari cantități de aer în flexura splenică a colonului pe o radiografie abdominală simplă.

Meteorism, balonare și flatulență În ciuda părerii răspândite că senzațiile de *durere abdominală difuză și balonare* sunt adesea cauzate de cantități excesive de gaz intestinal, studii utilizând o tehnică de „curățare completă" a gazului intestinal au demonstrat că pacienții ce se plâng de gaz excesiv au un volum normal de gaz intestinal. În unele cazuri, anomalia primară ce provoacă balonarea funcțională și durerea pare să fie o tulburare a motilității ce face ca pacientul să perceapă durerea la un volum de gaz ce este bine tolerat de subiecții normali. Alternativ, motilitatea intestinală poate fi normală la astfel de persoane, dar ele pot fi excesiv de receptive la impulsuri normale ce vin de la tractul intestinal (hipersensibilitate viscerală).

O sursă majoră de gaz intestinal este acțiunea fermentativă a bacteriilor intestinale pe carbohidrații și proteinele din lumen. În mod normal, aceste bacterii sunt limitate la colon și principalele gaze produse sunt dioxidul de carbon și hidrogenul (alături de mici cantități de gaze odorante – indoli, scatoli și compuși ce conțin sulf – care conferă mirosul caracteristic). În intestinul subțire superior, dioxidul de carbon este de asemenea produs când acidul clorhidric din stomac sau acizii grași ingerați sunt neutralizați de bicarbonat. (Aceasta poate explica, în parte, indigestia asociată cu alimentele grase.) Circa o treime din adulți produc cantități apreciabile de metan în colon; aceasta pare să fie o trăsătură familială și nelegată de ingestia unor anumite alimente.

O creștere a producției de gaz intraluminal ce duce la *distensie abdominală*, *balonare și flatulență*, apare după ingestia anumitor alimente, ca legume și unele cereale, care conțin cantități semnificative de carbohidrați complecși neabsorbabili, care trec în colon unde furnizează substratul formator de gaze pentru bacteriile colonice. Cel mai bine studiat exemplu de acest fel este fasolea care conține oligozaharide (stahioză și rafinoză), care nu pot fi scindate de enzimele mucoasei intestinale, dar sunt metabolizate de bacteriile colonice. Mai puțin apreciat este faptul că fructoza, un îndulcitor natural sau adăugat, din fructe (în special smochine, curmale, prune și struguri), sucuri de fructe, băuturi răcoritoare, și prezent în oligozaharidele din ceapă, sparanghel și făină, poate fi incomplet absorbită în intestinul subțire și de aceea contribuie la distensia abdominală, balonare și flatulență. [Prin contrast, absorbția intestinală a fructozei este mai probabil a fi completă când fructoza este amestecată cu glucoza sau ingerată ca zaharoză (glucoză-fructoză).] Malabsorbția intestinală a sorbitolului poate fi cauza simptomelor de distensie abdominală, meteorism și diaree asociată cu anumite fructe, sau când sorbitolul este utilizat ca îndulcitor în guma fără zahăr și bomboanele dietetice sau ca ingredient „inert" în unele medicații. Producția crescută de gaz intraluminal de asemenea poate rezulta din colonizarea bacteriană anormală a intestinului subțire (sindromul supraproliferării bacteriene) sau infecția cu *Giardia lamblia*.

Indigestia datorată afecțiunilor extraintestinale Un număr de afecțiuni extraintestinale pot duce la indigestie. O astfel de indigestie poate fi importantă în insuficiența cardiacă congestivă, tuberculoza pulmonară, boala neoplazică și uremie. De asemenea, o varietate de medicamente cum ar fi aspirina, agenții antiinflamatori nesteroidieni și glucocorticoizii pot cauza indigestia datorită proprietăților lor ulcerogene.

Abordarea pacientului

Indigestia reprezintă o problemă diagnostică provocatoare și dificilă, din cauza naturii ei nespecifice. Este necesar să se obțină o descriere clară și detaliată a simptomelor specifice, în special definiția pacientului pentru termenul de *indigestie*. Natura suferinței, frecvența și orarul apariției, relația ei cu mesele și circumstanțele speciale care conduc la exacerbarea sau ameliorarea ei trebuie solicitate. Simptomele intestinale asociate, ca greața și vărsăturile, obiceiuri intestinale anormale,

diareea, steatoreea și melena vor fi căutate și trebuie efectuată o evaluare a stării de nutriție, apetitului și modificărilor ponderale. Un istoric atent trebuie să includă de asemenea o evaluare a stării generale de sănătate a pacientului, incluzând posibila prezență a tulburărilor extraintestinale care pot produce indigestie. Un istoric atent al dietei este esențial și a cere pacientului să țină evidența alimentelor ingerate se poate dovedi revelator. Similar, medicația pacientului trebuie revăzută, în special pentru agenții care pot încetini tranzitul intestinal, cum sunt narcoticele, anticolinergicele și antagoniștii de calciu. Factorii psihologici pot juca un rol etiologic și contributiv și prezența anxietății, simptomelor depresive sau isteriei trebuie remarcată.

Examenul fizic rareori stabilește diagnosticul specific, dar poate fi util în detectarea afecțiunilor în alte sisteme organice care pot afecta funcția intestinală (spre exemplu, insuficiența cardiacă congestivă). Trebuie urmărite aspectul scaunelor și hemoragiile oculte.

Dacă sunt indicate investigații diagnostice suplimentare, acestea depind de natura specifică a acuzelor pacientului și de vârsta lui (ținând cont că probabilitatea malignității gastrointestinale este mai mare la pacienții mai în vârstă). Durerea abdominală poate fi evaluată prin investigații radiologice și imagistice ale esofagului, stomacului, intestinului subțire, colonului, pancreasului și căilor biliare. Esofagogastroscopia, colangiopancreatografia endoscopică, sigmoidoscopia sau colonoscopia pot fi luate în considerare, în funcție de simptomele specifice. Pe de altă parte, la pacienții sub 40 de ani cu durere epigastrică tipică ulcerului peptic, investigațiile diagnostice de rutină au mică posibilitate să detecteze boli grave (cum ar fi carcinomul gastric) și de fapt sunt adesea negative; opțiuni suplimentare la astfel de pacienți includ testarea serologică pentru *H. pylori* și tratamentul empiric cu „tripla terapie“ (un compus cu bismut și două antibiotice) la persoanele care sunt seropozitive sau o încercare empirică cu antiacide, medicamente blocante de H_2-receptori sau sucralfat (vezi capitolul 284). În contrast cu ulcerul peptic, dispepsia nonulceroasă se ameliorează inconsistent în urma antiacidelor și altor tratamente antiulceroase standard. Esofagogastroscopia poate fi rezervată pacienților cu simptome care persistă în ciuda terapiei sau care reapar curând după întreruperea terapiei. Oricum, la pacienții cu *H. pylori* la biopsia antrală endoscopică fără alte explicații pentru indigestie (de exemplu, fără ulcer), eradicarea *H. pylori* nu s-a demonstrat a fi benefică în studii controlate. De fapt, abordarea cost-eficientă în evaluarea dispepsiei, incluzând meritele relative ale endoscopiei inițiale față de terapia empirică și alegerea terapiei empirice, este încă discutată. În general, cele mai multe autorități nu recomandă tratamentul de eradicare a *H. pylori*, dacă ulcerul peptic nu e confirmat (vezi capitolul 284). Un algoritm sugerat pentru abordarea pacientului cu dispepsie este arătat în figura 41-1.

În acuze individuale de eructație excesivă, simpla demonstrație că aerofagia reproduce simptomele poate fi suficientă pentru confirmarea diagnosticului și întreruperea în mod promițător a obiceiului. Pacienții ce se plâng de gaz excesiv, balonare, distensie și flatulență trebuie chestionați atent despre preferințele dietetice și relația simptomelor cu ingestia anumitor alimente. În unele cazuri, eliminarea anumitor alimente (spre ex., lapte, legume) din dietă urmată de reprovocare pot confirma cauza. În alte cazuri, o evaluare mai detaliată, incluzând examinarea scaunului pentru grăsimi și fibre musculare și pentru paraziți ca *G. lamblia*, teste respiratorii pentru detectarea malabsorbției carbohidraților sau proliferării bacteriene, manometrie esofagiană și monitorizare ambulatorie a pH-ului, măsurarea ratei de golire gastrică a mesei solide și studiul motilității gastrointestinale pot fi necesare. Când nici o explicație precisă pentru meteorism nu poate fi identificată, încercările cu cărbune activat de a reduce meteorismul asociat cu malabsorbția carbohidraților sau cu simeticonă pentru a modifica elasticitatea bulelor de gaz pot fi luate în considerare, deși valoarea lor este incertă.

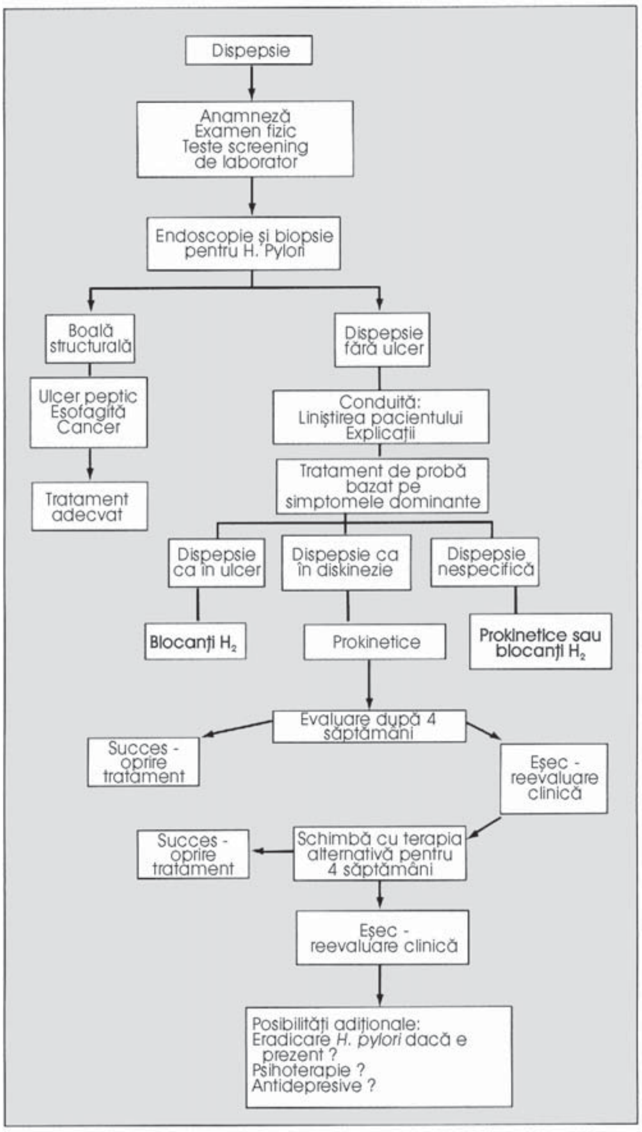


FIGURA 41-1 O abordare sugerată pentru pacientul cu dispepsie [Adaptată după Talley NJ, Nonulcer dyspepsia, in *Textbook of Gastroenterology*, 2d ed, Yamada T et al (eds). Philadelphia, Lippincott, 1995, p.1453.]

În multe cazuri de indigestie nu se obține o explicație clară, chiar după investigare diagnostică atentă și încercări terapeutice. Unele cazuri reprezintă tulburări ale motilității intestinale, poate datorate unor tulburări fiziologice subtile nedetectabile prin metodele disponibile în mod curent. În unele din aceste situații, poate fi benefic să se implementeze o încercare empirică cu agenți prokinetici gastrici (de exemplu, cisaprid, metoclopramid) care cresc motilitatea gastrointestinală. Alte cazuri reprezintă stadii timpurii ale unor procese patologice care pot fi diagnosticate numai prin metode convenționale la o dată tardivă. Altele însă sunt psihogene și pot răspunde la măsuri psihiatrice adecvate. Evaluarea esențială a indigestiei necesită, prin urmare, maximum de sensibilitate, sârguință și grijă din partea medicului examinator.

BIBLIOGRAFIE

GREAȚA ȘI VĂRSĂTURILE

GRUNBERG SM, HESKETH PJ: Control of chemotherapy-induced emesis. N Engl J Med 329:1790, 1993

KOCH KL: Approach to the patient with nausea and vomiting, in *Textbook of Gastroenterology*, 2d ed, T Yamada et al (eds). Philadelphia, Lippincott, 1995, pp 731-782

LEE M, FELDMAN M: Nausea and vomiting, in *Gastrointestinal Disease*, 5th ed, MH Sleisenger, JS Fordtran (eds). Philadelphia, Saunders, 1993, pp 509-523

MARKHAM A, SORKIN EM: Ondansetron: An update of its therapeutic use in chemotherapy-induced postoperative nausea and vomiting. Drugs 45:931, 1993

MITCHELSON F: Pharmacologic agents affecting emesis: A review (part I). Drugs 43:295, 1992

PARKMAN HP et al: Gastroduodenal motility and dysmotility: An update on techniques available for evaluation. Am J Gastroenterol 90:869, 1995

TYTGAT GNJ et al (eds): Towards understanding dyspepsia: An update and concensus from an International Working Party. Scand J Gastroenterol 26(suppl 182):1, 1991

WISEMAN LR, FAULDS D: Cisapride: An updated review of its pharmacology and therapeutic efficacy as a prokinetic agent in gastrointestinal motility disorders. Drugs 47:116, 1994

INDIGESTIA

BYTZER P et al: Empirical H_2 blocker therapy or prompt endoscopy in management of dyspepsia. Lancet 343:811, 1994

MISIEWICZ JJ: Dyspepsia, in *Gastrointestinal Disease*, 5th ed, MH Sleisenger, JS Fordtran (eds). Philadelphia, Saunders, 1993, pp 572-579

PERMAN JA: Approach to the patient with gas and bloating, in *Textbook of Gastroenterology*, 2d ed, T Yamada et al (eds). Philadelphia, Lippincott, 1995, pp 772-782

STROCCHI A, LEVITT MD: Intestinal gas, in *Gastrointestinal Disease*, 5th ed, MH Sleisenger, JS Fordtran (eds). Philadelphia, Saunders, 1993, pp 1035-1042

TALLEY NJ: Non-ulcer dyspepsia: Myths and realities. Aliment Pharmacol Ther 5(suppl 1):145, 1991

TALLEY NJ: Nonulcer dyspepsia, in *Textbook of Gastroenterology*, 2d ed, T Yamada et al (eds). Philadelphia, Lippincott, 1995, pp 1446-1455

TALLEY NJ: Review article: Functional dyspepsia–should treatment be targeted on disturbed physiology? Aliment Pharmacol Ther 9:107, 1995

42

Lawrence S. Friedman, Kurt J. Isselbacher

DIAREEA ȘI CONSTIPAȚIA

FUNCȚIA INTESTINALĂ NORMALĂ

ABSORBȚIA ȘI SECREȚIA INTESTINALĂ A LICHIDELOR Într-o zi obișnuită, 9 litri de fluide intră în tractul gastrointestinal: 2 l prin ingestie directă, 1 l ca salivă, 2 l suc gastric și 4 l ca secreții biliare, pancreatice și ale intestinului subțire. La trecerea prin intestinul subțire, 4-5 l de lichid sunt reasorbiți în jejun și 3-4 l în ileon. De aceea, circa 1 l de lichid rezidual intră în colon, unde 800 ml adiționali sunt reabsorbiți înaintea trecerii în rect și a evacuării. Global, cantitatea obișnuită de lichid excretată în materiile fecale este de circa 200 ml/zi.

În intestin, absorbția de apă urmărește absorbția activă și pasivă de sodiu (Na^+) și substanțe nutritive (figura 42-1). În intestinul subțire, Na^+ este cotransportat cu clorul (Cl^-) și principii nutritive ca glucoza; în ileonul terminal, Na^+ este cotransportat cu sărurile biliare, iar în colon Na^+ este absorbit prin canalele de Na^+ și prin mecanismul electroneural de absorbție a NaCl utilizat în intestinul subțire. Mecanismul de cotransport pentru absorbția Na^+ și principiilor alimentare depinde parțial de gradientele Na^+ de o parte și de alta a membranei apicale a celulelor epiteliale intestinale create de pompa Na^+, K^+ – ATP-azică a membranei laterobazale. Cel mai important din punct de vedere clinic este un transportor al cotransportorului Na^+-glucoză din intestinul subțire. Absorbția glucozei prin acest mecanism duce la acumularea de glucoză în celula epitelială, urmată de mișcarea ei prin membrana laterobazală printr-un mecanism de transport facilitat, în timp ce Na^+ este pompat activ prin membrana laterobazală de către ATP-aza Na^+, K^+. Absorbția Na^+ promovează de asemenea absorbția Cl^- printr-o cale paracelulară. Absorbția apei urmează pasiv pentru menținerea izoosmolalității în spațiul intercelular. Deoarece mecanismul de cotransport Na^+-glucoză rămâne neafectat de cele mai multe boli diareice, administrarea unei soluții glucozo-saline este clinic utilă în terapia diareei și deshidratării indiferent de cauze.

Există și alte mecanisme de cotransport. Un mecanism de cotransport Na^+ - Cl^- este considerat în prezent a fi compus dintr-un transportor de schimb Na^+-H^+ și un transportor la schimb Cl^- - HCO_3^-. Acest mecanism permite atât intrarea Na^+, cât și a Cl^- în celulă la schimb cu H^+ și cu HCO_3^-. Mecanismele adiționale de transport au fost identificate pentru potasiu (K^+), care poate fi absorbit la schimb cu H^+ și pentru calciu (Ca^{2+}), a cărui absorbție este reglată de vitamina D și 1,25-dihidroxivitamina D_3, hormonul paratiroidian, calcitonina și un număr de proteine care leagă calciul.

Pe lângă funcția de absorbție, intestinul are și o funcție secretorie. Cl^- poate fi secretat de celulele criptelor intestinale printr-un mecanism electrogenic, cu Na^+, K^+ și apa urmând pasiv prin joncțiunile strânse. HCO_3^- este secretat în duoden, în alte părți ale intestinului subțire și în ductele biliare și pancreatice. Datorită marii încărcături acide din stomac, HCO_3^- secretat este diluat și prezent în concentrații relativ scăzute. Totuși, în intestinul distal HCO_3^- devine progresiv anionul predominant, permițând conservarea Cl^-, probabil printr-un mecanism de schimb Cl^- - HCO_3^- la membrana apicală a celulelor epiteliale. Nucleotidele ciclice intracelulare și calciul ionizat (Ca^{2+}) inițiază și reglează secreția activă de Cl^-.

FUNCȚIA COLONICĂ Ca și în intestinul subțire, există în colon un mecanism de absorbție a Na^+. Absorbția Na^+ este predominant electrogenă întrucât ionul Na^+ absorbit nu este însoțit de schimb de cationi sau cotransport de anioni. Na^+ intră în celulele epiteliale colonice prin canale din membrana apicală și este pompat în afară prin membrana laterobazală de către ATP-aza Na^+, K^+.

Diverși mediatori neuronali și nonneuronali reglează transportul și motilitatea colonică a ionilor, dar mecanismele precise nu sunt complet elucidate. Colonul și rectul sunt inervate de fibre nervoase care eliberează norepinefrina, acetilcolina și alți neurotransmițători. Nervii parasimpatici stimulează contracțiile peristaltice și secreția electroliților, în timp ce tonusul adrenergic inhibă stimularea colinergică și crește absorbția de electroliți. Reglarea suplimentară este asigurată de arcuri reflexe locale în interiorul sistemului nervos autonom enteric și răspunsurilor contractile intrinseci ale musculaturii netede colonice.

DEFECAȚIA Reflexul de defecație este inițiat de distensia acută a rectului, care provoacă relaxarea parțială și pasageră a sfincterului anal intern prin inervația parasimpatică. În timp ce contracțiile sigmoidiene și rectale măresc presiunea din rect, unghiul retrosigmoidian realizat de contracția tonică a mușchiului puborectal, care formează un laț în jurul joncțiunii ano-rectale, este șters. Contracția sfincterului anal extern, care este constituit din cel puțin trei fascicule musculare striate înconjurând canalul anal și inervat de nervul rușinos, poate întârzia defecația până la un moment acceptabil din punct de vedere social. Relaxarea concomitentă a sfincterelor anal intern și extern permite atunci evacuarea materiilor fecale care poate fi accelerată printr-o mărire a presiunii intraabdominale realizată prin manevra Valsalva.

DIAREEA

DEFINIȚIE În țările dezvoltate, greutatea normală a scaunului unui adult este sub 200 g/zi; apa fecală constituie 60-85% din greutate. Frecvența normală a scaunelor variază de la 3 /săptămână până la trei pe zi. Factorii care influențează

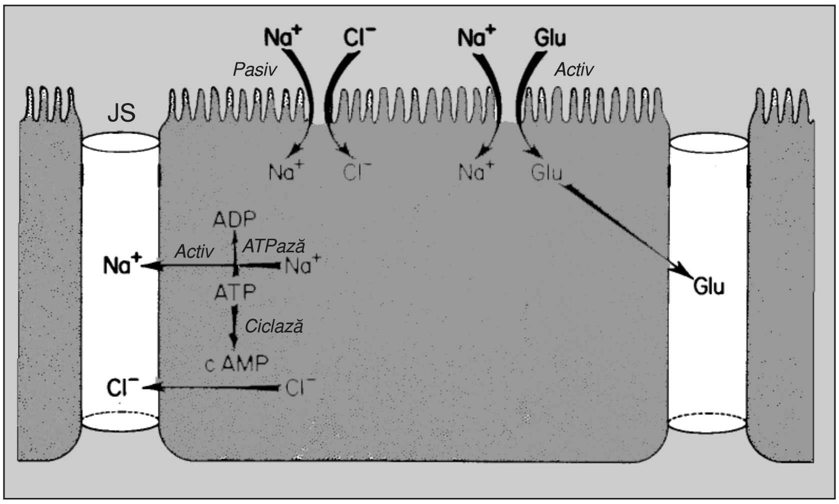


FIGURA 42-1 Transportul sodiului, clorului și glucozei prin celulele epiteliale intestinale. Sunt ilustrate mecanismele de transport pasive și active pentru sodiu (Na^+), clor (Cl^-) și influxul cuplat sodiu-glucoză. Na^+ este excretat la marginea laterobazală de pompa activă cu participarea ATP-azei; Cl^- însoțește parțial Na^+, dar este excretat și activ, de către AMP ciclic. JS = joncțiune strânsă.

greutatea scaunelor, consistența și frecvența, includ: conținutul în fibre al alimentației, sexul (greutatea medie zilnică a scaunului la femei este mai mică decât la bărbați), medicamentele ingerate și posibil exercițiile și stresul. *Diareea* se definește formal ca o creștere a greutății zilnice a scaunului peste 200 g. Tipic, pacientul poate descrie și o creștere anormală a fluidității și frecvenței scaunelor.

Diareea trebuie deosebită de *pseudodiaree* sau *hiperdefecație*, care este o creștere a frecvenței defecației fără o creștere a greutății scaunelor peste normal, așa cum apare la pacienții cu sindrom de colon iritabil, proctită sau hipertiroidism. Diareea trebuie de asemenea diferențiată de *incontinența* fecală, care este eliberarea involuntară a conținutului rectal. Incontinența este mai frecventă când scaunul este lichid decât când este solid și reflectă funcționarea anormală a musculaturii anorectale sau pelvice. Diareea este considerată *acută* când durează până la 7-14 zile și *cronică* atunci când durează peste 2-3 săptămâni.

DIAREEA ACUTĂ Cele mai frecvente cauze de diaree acută sunt agenții infecțioși (tabelul 42-1). Diareea acută poate fi provocată și de medicamente sau toxine ingerate, administrare de chimioterapice, reluarea alimentației enterale după un post prelungit, după blocarea fecalelor (diaree de revărsare) sau în situații particulare, ca de exemplu, cursă de maraton. În plus, diareea acută poate reprezenta debutul unei boli diareice cronice.

Diareea infecțioasă (vezi capitolele 128, 142, 155 și 158-161) În lume, diareea acută infecțioasă este responsabilă pentru mai mult de 5-8 milioane de decese în fiecare an la copii sub 5 ani, în special în țările în curs de dezvoltare unde diareea acută infecțioasă este o cauză majoră de malnutriție protein-calorică și deshidratare. Factorii favorizanți cuprind canalizarea și aprovizionarea cu apă defectuoase, lipsa refrigerării, suprapopularea și lipsa igienei personale, sărăcia, lipsa de acces la serviciile de sănătate și lipsa de educație. Chiar și în S.U.A., pierderi economice semnificative provin din diareea acută infecțioasă care este răspunzătoare pentru 250.000 de spitalizări și aprope 8 milioane de consultații medicale ambulatorii în fiecare an.

Cele mai multe diarei infecțioase sunt dobândite prin transmiterea fecal-orală prin intermediul apei sau alimentelor contaminate cu deșeuri umane ca urmare a unor sisteme de canalizare inadecvate sau prin fecale de animale sălbatice sau domestice în apa inadecvat filtrată. Carnea de vită, porc sau pasăre poate fi sursa de infecție (în special cu *Escherichia coli* 0157:H7) când este preparată inadecvat. Suprafețele pe care se prepară hrana pot fi contaminate de microorganisme ce sunt transmise hranei nepreparate. Transmiterea de la persoană la persoană poate de asemenea avea loc prin aerosolizare (agent Norwalk, rotavirusuri), contaminarea mâinilor (*Clostridium difficile*) sau a suprafețelor, sau activitatea sexuală.

În S.U.A., grupurile cu risc deosebit de crescut de diaree acută infecțioasă cuprind turiștii care merg sau sunt recent veniți din țările în curs de dezvoltare, persoanele care ingeră crustacee, homosexualii bărbați (sindromul intestinului homosexualului), prostituatele și utilizatorii de droguri intravenoase. Persoanele cu SIDA în special prezintă risc pentru o multitudine de infecții enterice grave (tabelul 42-2). Printre copiii care frecventează centre de îngrijire pe timpul zilei, diareea acută infecțioasă rezultă de obicei din transmiterea de la persoană la persoană. Cei mai frecvenți agenți patogeni implicați în epidemiile de diaree în centrele de îngrijire diurnă sunt *Shigella*, *Giardia lamblia* și *Cryptosporidium*. Rata de epidemie secundară între 10-20% reprezintă o sursă importantă de infecții pentru părinți și frați. Alte instituții cu risc mare pentru izbucnirea diareei infecțioase acute cuprind institutele de îngrijire pentru cei cu handicap psihic și de dezvoltare, sanatoriile și spitalele.

Caracteristici clinice Pacienții cu diaree acută infecțioasă se prezintă de obicei cu greață, vărsături, dureri abdominale, febră și diaree, care poate fi apoasă, malabsorbtivă sau cu sânge, în funcție de agentul patogen specific (vezi tabelul 42-1). Pacienții ce au ingerat *toxine* sau cei cu *infecție toxigenă* au de obicei greață și vărsături ca simptome principale, dar rareori febră înaltă. Durerea abdominală este ușoară, difuză

Tabelul 42-1

Diareea infecțioasă: mecanisme fiziopatologice și cauze

Mecanism fiziopatologic	Exemple
Producție de toxine	
Toxină preformată	*Bacillus cereus*
	Clostridium perfringens
	Staphylococcus aureus
Enterotoxină	*Aeromonas* sp.
	E.coli enterotoxigenă
	Vibrio cholerae
Citotoxină	*Clostridium difficile*
	E.coli 0157:H7
Enteroaderență	Criptosporidioza
	Cyclospora sp.(?)
	E.coli enteroaderentă și enteropatogenă
	Helminți
	Giardia
Invazia mucoasei	
Minimă	Virus Norwalk
	Rotavirus
	Alte virusuri (de ex., adenovirus, astrovirus, calicivirus, coronavirus, citomegalovirus, virus herpes simplex)
Variabilă	*Aeromonas* sp.
	Campylobacter sp.
	Salmonella sp.
	Vibrio parahemolyticus
Severă	*Entamoeba histolytica*
	E.coli enteroinvazivă
	Shigella sp.
Infecție sistemică	Legioneloza
	Listerioza
	Rujeola
	Psitacoza
	Febra pătată a Munților Stâncoși
	Sindromul de șoc toxic
	Hepatita virală

și colicativă și provine din volumele mari de lichid secretat care stimulează peristaltica și provoacă diaree apoasă. Vărsăturile ce încep la câteva ore după ingestia unui aliment sugerează intoxicația alimentară datorată unei toxine preformate. Paraziții care nu invadează mucoasa intestinală, cum sunt *Giardia lamblia* și *Cryptosporidium,* provoacă de obicei numai o jenă abdominală ușoară. *Giardia* poate fi asociată de asemenea cu steatoree ușoară, meteorism și balonare. *Bacteriile invazive,* cum sunt *Campylobacter*, *Salmonella* și *Shigella,* și agenții ce produc citotoxine, cum sunt *Clostridium difficile* și *Escherichia coli* enterohemoragică (serotip 0157:H7), provoacă inflamație intestinală gravă, durere abdominală și deseori febră înaltă; uneori semnele peritoneale pot sugera un abdomen acut. *Yersinia* infectează des ileonul terminal și cecul și prezintă dureri în fosa iliacă dreaptă și sensibilitate evocatoare de apendicită acută. Diareea apoasă este caracteristică pentru microorganisme ce invadează epiteliul intestinal cu *inflamație minimă*, cum sunt virusurile enterice, sau microorganismele ce *aderă* dar nu distrug epiteliul, cum sunt *E. coli* enteropatogen sau enteroaderent, protozoarele și helminții. Unele microorganisme, cum sunt speciile de *Campylobacter*, *Aeromonas*, *Shigella* și *Vibrio* (de ex., *Vibrio parahemolyticus* și *V. fulnifice*), produc enterotoxine și invadează mucoasa intestinală; pacienții se prezintă de aceea deseori cu diaree apoasă, urmată în câteva ore sau zile de diaree sanguinolentă.

Prezența simptomelor sistemice poate furniza indicii suplimentare pentru cauza subiacentă a diareei. Atât shigeloza, cât și infecția cu *E. coli* enterohemoragică pot fi însoțite de un sindrom hemolitic-uremic, în special la persoane care sunt foarte tinere sau foarte vârstnice. Infecția cu *Yersinia* și ocazional alte infecții enterice bacteriene pot fi însoțite de sindrom Reiter (artrită, uretrită și conjunctivită), tiroidită, pericardită sau glomerulonefrită.

Diagnosticul diferențial Potențial, orice *medicație* poate provoca diaree și un istoric medicamentos atent trebuie obținut de la orice pacient cu diaree acută (tabelul 42-3). Alte toxine ingerate trebuie de asemenea avute în vedere, inclusiv insecticidele organofosforice, ciupercile, arsenicul și chiar cafeina. *Diverticulita acută* se poate prezenta uneori cu diaree însoțită de febră și durere abdominală (vezi capitolul 288). La pacienții cu diaree acută sanguinolentă, raționamentul diagnostic poate include *tromboza arterei* sau *venei mezenterice superioare*, *colita indusă medicamentos* sau *ischemică* sau *boli inflamatorii idiopatice ale intestinului* (colita ulcerativă sau boala Crohn) (vezi capitolul 286). La pacientul vârstnic cu colită acută, diferențierea unei cauze ischemice de *E. coli* enterohemoragică 0157: H7 poate fi dificilă, deoarece ambele boli pot fi asociate cu hemoragie submucoasă ce se prezintă ca „amprentă de deget“ pe o radiografie abdominală simplă. În timp ce semnele colonoscopice și radiografice pot fi inaparente în colita infecțioasă și boala inflamatorie intestinală, rezultatele histologice pot fi utile în sugerarea unui diagnostic sau altuia, deoarece infiltratul inflamator în diareea acută infecțioasă constă în principal din leucocite polimorfonucleare, mai degrabă decât infiltratul inflamator cronic cu distorsiuni de cripte, tipice pentru boala inflamatorie intestinală. Prezența de pseudomembrane la colonoscopie indică *C. difficile* ca fiind cauza.

Diagnostic de laborator Diareea acută infecțioasă este de obicei autolimitată, deseori vindecându-se până în momentul în care pacientul solicită îngrijire medicală. Datorită costului coproculturilor și altor teste diagnostice, este necesară o judecată minuțioasă pentru a decide care pacienți cu diaree acută trebuie evaluați și tratați cu antibiotice. Pentru pacienții ce se prezintă fără febră înaltă, diaree sanguinolentă sau deshidratare, terapia simptomatică cu lichide per os în absența investigațiilor diagnostice specifice poate fi suficientă. Pe de altă parte, o febră înaltă, toxicitatea sistemică, diareea sanguinolentă și deshidratarea înclină spre investigare diagnostică, cum se întâmplă într-o epidemie cunoscută de toxiinfecție alimentară, călătorii îndepărtate recente, imunodeficiențele, homosexualitatea masculină sau utilizarea recentă de antibiotice. În aceste situații, scaunul proaspăt recoltat trebuie examinat pentru *hemoragii oculte* și *leucocite*. Decelarea în principal de leucocite polimorfonucleare la o colorație Wright sau albastru de metilen sugerează *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* invazivă, *Yersinia* sau *Entamoeba histolytica*. Deși este o practică uzuală să se obțină o determinare calitativă a grăsimilor fecale la pacienții cu diaree acută, prezența unor mici cantități de lipide în scaun nu este neobișnuită la pacienții cu diaree acută de orice cauză și nu furnizează informații diagnostice particulare. Cheia de boltă a diagnosticului la pacienții cu diaree gravă, în special sanguinolentă sau cu istoric epidemiologic sugestiv o reprezintă *cultura bacteriană* și *examenul microscopic* al scaunelor pentru ouă și paraziți. Cele mai multe laboratoare examinează de rutină eșantioanele de fecale trimise pentru cultură pentru *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* și *Campylobacter*, dar trebuie făcută cerere expresă pentru a identifica alte microorganisme, incluzând *C. difficile* (cultură și toxină) și *E. coli* enterohemoragică. Cultivarea specială sau tehnici de colorație speciale sunt de asemenea necesare pentru identificarea microorganismelor ce provoacă diareea apoasă, inclusiv *Aeromonas*, *Cryptosporidium* și speciile de *Vibrio*. Anumite microorganisme,

Tabelul 42-2

Cauze posibile de diaree la pacienții cu SIDA

Agenți patogeni neoportuniști
Shigella
Salmonella
Campylobacter
Entamoeba histolytica
Chlamydia
Neisseria gonorrhoeae
Treponema pallidum și alte spirochete
Giardia lamblia
Infecții oportuniste
Protozoare
Cryptosporidium
Isospora belli
Microsporidii
Blastocystis hominis
Virusuri
Citomegalovirus
Herpes simplex
Adenovirus
Virusul imunodeficienței umane
Bacterii
Mycobacterium avium complex

Tabelul 42-3

Medicamente ce provoacă frecvent diaree

Medicația aparatului digestiv	Agenți hipolipemianți
Antiacide conținând magneziu	Clofibrat
Laxative	Gemfibrozil
Misoprostol	Lovastatin
Olsalazina	Probucol
Medicația aparatului circulator	Medicamente neuropsihiatrice
Digitala	Litiu
Chinidina	Fluoxetin (Prozac)
Procainamida	Alprazolam (Xanax)
Hidralazina	Acid valproic
Beta-blocante	Etosuximida
Inhibitori ai enzimei de conversie	L-Dopa
Diuretice	Altele
Antibiotice	Teofilina
Clindamicina	Hormoni tiroidieni
Ampicilina	Colchicina
Cefalosporine	Antinflamatorii nesteroidiene
Eritromicina	
Agenți chimioterapici	

cum sunt *Giardia lamblia* și *Strongyloides*, ca și *Cryptosporidium* și *Isospora belli* pot fi dificil de detectat în scaun și sunt diagnosticate mai bine prin *aspirat duodenal* sau biopsie intestinală. Alternativ, o analiză sensibilă și specifică, prin imunoasorbție cu enzimă linkată pentru antigenul *Giardia* în materiile fecale, poate fi utilizată pentru a confirma giardioza. La pacienții cu SIDA, examenul de microscopie electronică al probelor biopsice de intestin subțire poate facilita detectarea de Microsporidia. *Sigmoidoscopia* și uneori *colonoscopia* sunt în general rezervate pentru pacienții cu diaree sanguinolentă, ce nu se ameliorează în 10 zile. Așa cum s-a discutat mai sus, modificările mucoasei pot fi nespecifice, deși în unele cazuri pot fi observate trăsături caracteristice, ca pseudomembranele în colita indusă de *C. difficile*. *Radiografiile cu bariu* sunt de asemenea amânate de preferință până ce evoluția inițială a bolii a fost observată și s-au obținut probe de scaun. Chiar după aplicarea tuturor investigațiilor de laborator disponibile, între 20 și 40% din toate formele de diaree acută infecțioasă rămân nediagnosticate.

Rx TRATAMENT

Tratamentul general și nespecific al diareilor acute infecțioase cuprinde repausul și înlocuirea lichidiană. Deoarece moartea în cele mai multe cazuri de diaree acută se produce prin deshidratare, o atenție deosebită trebuie acordată corectării deficitelor hidroelectrolitice. Terapia lichidiană intravenoasă poate fi necesară la indivizii grav deshidratați, în special copii și vârstnici. Soluțiile electrolitice zaharate administrate per os, utilizate în tratamentul pacienților cu holeră, pot fi de asemenea avute în vedere la pacienții cu diaree acută datorată altor bacterii producătoare de enterotoxină. Antibioterapia în diareile bacteriene este controversată și în general nu este necesară la pacienți cu boală ușoară sau pe cale de vindecare, dar trebuie luată în considerare la pacienții cu shigeloză, diareea călătorului, enterocolita pseudomembranoasă, holeră și boli parazitare. Indiferent de cauza diareei infecțioase, pacienții trebuie tratați dacă sunt imunocompromiși, au o boală malignă, au o valvă cardiacă anormală sau proteze vasculare sau ortopedice, au anemie hemolitică, sunt foarte tineri sau foarte bătrâni. Medicamentele anticolinergice și opiaceele trebuie în general evitate în tratamentul diareei când un microorganism enteroinvaziv este suspectat, din cauza riscului de a prelungi colonizarea sau de a produce un ileus. Totuși, loperamida și subsalicilatul de bismut și-au dovedit eficiența pentru pacienții cu diareea călătorului, care nu prezintă nici febră înaltă, nici sânge sau puroi în scaun.

DIAREEA CRONICĂ Diareea care persistă săptămâni sau luni, fie constantă, fie intermitentă, necesită investigare. Deși în majoritatea cazurilor, cauza se va dovedi a fi sindrom de colon iritabil, diareea poate fi o manifestare a unei boli subiacente grave și trebuie întreprinsă o căutare atentă a unei boli organice. Diareea cronică poate fi clasificată fiziopatologic în diaree inflamatorie, diaree osmotică (de malabsorbție), diaree secretorie, diaree datorată tulburărilor de motilitate intestinală și diaree artificială (tabelul 42-4)

Diareea inflamatorie Diareile inflamatorii se caracterizează în general prin prezența febrei, sensibilității abdominale și sângelui sau leucocitelor în scaun, cu leziuni inflamatorii pe biopsia de mucoasă intestinală. În unele cazuri, hipoalbuminemia, hipoglobulinemia și enteropatia cu pierdere de proteine pot fi prezente. Pe lângă inflamație, mecanismul diareei poate include malabsorbție sau secreție intestinală crescută.

La un pacient care nu are o boală sistemică, un scaun lichid ce prezintă o hemoragie ocultă sau evidentă ridică posibilitatea unui *neoplasm de colon*. Pacienții cu *proctită ulcerativă* pot de asemenea să se prezinte cu astfel de scaune. La un pacient cu boală sistemică și diaree cronică sanguinolentă, diagnosticul de *boală inflamatorie intestinală* (fie *colită*

ulcerativă, fie *boală Crohn*) este sugerat. Aceste afecțiuni trebuie suspectate și când diareea cronică este asociată cu manifestări extraintestinale importante, cuprinzând artrită, leziuni cutanate (ca eritemul nodos sau piodermia gangrenoasă), uveite sau vasculite. Diareea în boala inflamatorie de intestin poate rezulta din leziuni ale epiteliului de suprafață absorbtiv, ca și din eliberarea în circulație de secretagogi ca leucotrienele, prostaglandinele, histamina și alte citokine care stimulează secreția intestinală sau sistemul nervos enteric.

Diareea inflamatorie se întâlnește la pacienți cu *enterocolită cronică de iradiere* ca urmare a iradierii pelviene pentru boli maligne ale tractului urogenital feminin sau masculin – prostata. Segmentele afectate de obicei sunt ileonul terminal, cecul și rectosigmoidul, deoarece ele sunt fixate în pelvis. Riscul enterocolitei de iradiere se corelează cu doza de radiații; frecvența este de 1-5%, cu doze de 45-50Gy (4500-5500 rad) și 35% la doze mai mari. Leziunea de iradiere cronică este caracterizată prin tumefierea progresivă a celulelor endoteliale în arteriolele mici ale submucoasei, ducând la endarterită obliterantă și

Tabelul 42-4

Clasificarea diareei cronice

Mecanism	Trăsături clinice	Exemple
INFLAMATORIE		
Inflamație mucoasă și submucoasă Epiteliu lezat În unele cazuri absorbție intestinală afectată și secreție excesivă	Febră, durere abdominală, sânge și/sau leucocite în scaun	Colita ulcerativă Boala Crohn Enterocolite de iradiație Gastroenterita eozinofilică Infecții asociate cu SIDA
OSMOTICĂ		
Solviți intraluminali neabsorbiți sau nedigerați	Ameliorarea diareei cu post Scaune masive, grăsoase, cu miros neplăcut; pierdere ponderală Deficite nutriționale Hiatus osmotic în apa fecală	Insuficiența pancreatică Proliferarea bacteriană Boala celiacă Deficit de lactază Boala Whipple Abetalipoproteinemia Sindromul de intestin scurt
SECRETORIE		
Secreție excesivă de electroliți	Diaree apoasă, persistă la post Deshidratare Alte efecte sistemice ale hormonilor Absența hiatusului osmotic în apa fecală	Sindrom carcinoid Sindrom Zollinger-Ellison Adenoame pancreatice secretoare de peptide intestinale vasoactive Carcinomul tiroidian medular Adenomul vilos al rectului Colita microscopică Diareea holerică
MOTILITATE INTESTINALĂ MODIFICATĂ		
Tranzit rapid În unele cazuri se asociază cu proliferare bacteriană	Diaree și constipație alternativ Simptome neurologice; afectarea vezicii	Sindrom de colon iritabil Impactare fecală Boli neurologice
ARTIFICIALĂ		
Autoindusă	De obicei femei Diareea apoasă cu hipokaliemie, slăbiciune, edeme	Abuz de laxative

tromboză vasculară și provocând ischemie cu fibroză, îngroșarea peretelui intestinal, ulcerație și fisurare a mucoasei. Colonoscopia poate să arate îngustare luminală, ulcerații, modificări inflamatorii difuze și telangiectazii mucoase caracteristice care pot sângera grav. Diareea poate de asemenea rezulta din malabsorbția acizilor biliari din cauza inflamației ileale sau proliferării bacteriene în condiții de stricturi sau stază intestinală.

Gastroenterita eozinofilică se caracterizează prin infiltrarea oricărei porțiuni a tractului gastrointestinal cu eozinofile. Pe lângă diaree, pacienții prezintă dureri abdominale, greață, vărsături, pierdere ponderală și în 75% din cazuri, eozinofilie periferică; unii pacienți pot prezenta steatoree și enteropatie cu pierdere de proteine. *Enteropatia* severă *cu pierdere de proteine* se manifestă prin edem periferic, ascită și uneori anasarcă. Poate să apară în variate stări patologice, cuprinzând infecții (gastroenterită virală, proliferare bacteriană, infestare parazitară, enterocolita cu *C. difficile* sau boala Whipple), boala inflamatorie de intestin, congestia splanhnică datorată insuficienței cardiace, limfoame sau alte boli asociate cu obstrucție limfatică, cum sunt limfangiectazia intestinală congenitală, boala Ménétrier, lupusul eritematos sistemic sau alergia la lapte. Recent, un număr tot mai mare de cauze infecțioase de diaree cronică au fost asociate cu infecții provocate de virusul imunodeficienței umane (HIV) sau cu SIDA (vezi tabelul 42-2 și capitolul 308). La mulți pacienți cu SIDA și diaree, agenți patogeni potențiali multipli pot fi prezenți în scaune, deși cauza precisă a diareei poate fi incertă pentru că astfel de patogeni pot fi găsiți și în scaunul pacienților cu SIDA fără diaree. Se presupune că virusul HIV însuși provoacă diaree în anumite cazuri (enteropatia SIDA), dar mecanismul nu e înțeles.

Alte diverse boli asociate cu diaree inflamatorie includ *sindromul Behçet* și *sindromul grefă-contra-gazdă* după transplantul de măduvă osoasă alogenă.

Diareea osmotică (vezi capitolul 285) Diareea osmotică apare când o substanță dizolvată ingerată oral nu este absorbită complet în intestinul subțire și de aceea exercită o forță osmotică care antrenează lichidul în lumenul intestinal. Volumul crescut al lichidului luminal depășește capacitatea de reabsorbție a colonului. Solvitul neabsorbit poate fi o substanță nutritivă sau un medicament maldigerat sau malabsorbit. Simptomele clinice sunt de obicei recunoscute datorită malabsorbției *lipidelor* (*steatoree*) sau *carbohidraților*. Malabsorbția *proteinelor* sau *aminoacizilor* (*azotoree*) nu este în general recunoscută clinic decât dacă este destul de severă pentru a provoca malnutriție sau consecințele unui deficit specific al unui aminoacid. Variatele tulburări asociate cu malabsorbția și maldigestia sunt discutate mai detaliat în alte capitole, respectiv tulburările mucoase cu malabsorbție în capitolul 285 și deficitul pancreatic exocrin și tulburările înrudite în capitolul 304.

Maldigestia intraluminală poate rezulta din *insuficiența pancreatică exocrină*, care apare când cel puțin 90% din capacitatea secretorie a pancreasului este pierdută, la pacienți cu *pancreatită cronică* sau uneori cu *obstrucție ductală pancreatică*. Maldigestia și pierderea ponderală apar în ciuda apetitului păstrat. La copii, *fibroza chistică* sau *sindromul Schwachman* pot provoca insuficiența pancreatică cronică. *Somatostatinomul* este o tumoră rară a insulelor pancreatice care duce la litiază biliară, diabet și steatoree, despre care se crede că ar fi provocată de inhibarea secreției pancreatice. Maldigestia intraluminală poate de asemenea rezulta din *obstrucția canalelor biliare* ca urmare a cancerului de cap de pancreas sau din boli hepatice grave cu *colestază*. Deficitul de săruri biliare intraluminale de obicei provoacă doar o malabsorbție ușoară a grăsimilor. *Hiperproliferarea bacteriană* într-o ansă oarbă de intestin sau un segment de stază (de ex., datorită unei fistule enterocolonice, diverticuloze jejunale, dismotilități intestinale datorate sclerodermei, diabetului sau pseudoobstrucției intestinale cronice) poate provoca steatoree datorită deconjugării sărurilor biliare și afectării formării de micelii; factorii adiționali care duc la diaree sunt distrugerea enzimelor marginii în perie, inflamația mucoasei, hidroxilarea lipidelor provocând diaree cu acizi grași.

Diareea osmotică poate rezulta din ingestia cronică a anumitor fructe sau bomboane, gumă, alimente dietetice și medicamente îndulcite cu glucide neabsorbite ca sorbitolul sau fructoza. Absența congenitală a hidrolazelor pentru glucide și proteinelor de transport din marginea în perie pot duce de asemenea la diaree cronică; cel mai frecvent dintre acestea este deficitul de lactază provocând intoleranță la lactoză.

Exemplul clasic de *malabsorbție mucoasă* este *sprue celiac* sau enteropatia gluten-sensibilă (vezi capitolul 285). Pe lângă simptome și semne tipice de malabsorbție, pacientul cu sprue celiac poate prezenta aspecte atipice, incluzând incapacitatea de dezvoltare, „topire“ musculară, distensie abdominală și iritabilitate la copii mici și anemie feriprivă, retardare în creștere și anorexie la adolescenți sau adulți tineri. Mai târziu în cursul vieții, pacienții se pot prezenta cu deficite nutriționale insidioase, sterilitate și boli neuromusculare. Ca și sprue celiac, *sprue tropical* este caracterizat de malabsorbție și modificări histologice în intestinul subțire: atrofie viloasă, hiperplazie a criptelor, epiteliu de suprafață lezat și un infiltrat mononuclear în lamina propria. O boală afectând locuitorii anumitor regiuni tropicale ale lumii, sprue tropical poate să apară chiar la vizitatori ce au petrecut numai 1-3 luni într-o arie endemică. Debutul poate fi acut, sugerând o etiologie infecțioasă.

Malabsorbția intestinală este tipică pentru *boala Whipple* datorată *Tropheryma whippelii*, care afectează de obicei bărbații de vârstă mijlocie, dar poate fi întâlnită la orice vârstă și la pacienți de ambele sexe. Manifestările adiționale cuprind artralgii, febră și frisoane, hipotensiune, adenopatie și afectarea sistemului nervos central (vezi capitolul 285). *Abetalipoproteinemia* este provocată de absența Apo B ducând la o formare defectuoasă a chilomicronilor. Copiii cu această tulburare prezintă steatoree, eritrocite acantocitice, ataxie și retinită pigmentară (vezi capitolul 285). Steatoreea poate fi și rezultatul infecției cu *Giardia lamblia*, *Isospora*, *Strongyloides* și complex *Mycobacterium avium*. Ingestia anumitor *medicamente* poate provoca steatoree datorită lezării enterocitelor; exemple sunt colchicina, neomicina și acidul *para*-aminosalicilic.

Limfangiectazia intestinală (capitolul 285) provoacă enteropatia cu pierdere proteică și steatoree, dar cu absorbția glucidelor păstrată și este astfel un exemplu de *obstrucție postmucoasă a canalelor limfatice*. Boala poate fi congenitală sau dobândită ca urmare a traumatismelor, carcinoamelor sau bolii Whipple.

În final, rezecția intestinală extensivă poate provoca *sindromul de intestin scurt*, în care steatoreea rezultă dintr-o suprafață neadecvată de absorbție, timp scăzut de tranzit și cantitate scăzută de săruri biliare. Alți factori care pot contribui la diaree în sindromul de intestin scurt cuprind efectul osmotic al substanțelor dizolvate neabsorbite, hipersecreția gastrică și, în unele cazuri, proliferarea bacteriană.

Diareea secretorie Diareea secretorie este caracterizată printr-un volum mare de materii fecale evacuate, produse de transportul anormal de lichide și electroliți ce nu este legat în mod necesar de ingestia alimentelor. De aceea, diareea persistă de obicei prin post. Termenul de *diaree apoasă* (hidrică) este deseori utilizat sinonim cu diareea secretorie. Deoarece nu există o substanță dizolvată malabsorbită, osmolalitatea fecalelor în diareea secretorie poate fi datorată constituenților ionici normali fără hiatus osmotic fecal (vezi mai jos).

Exemplele clasice de diaree secretorie sunt cele mediate de hormoni (vezi capitolele 95 și 284). Pacienții cu *tumori carcinoide* metastatice ale tractului gastrointestinal pot avea diaree apoasă ca parte a sindromului carcinoid care cuprinde eritem tegumentar episodic (flushing), leziuni telangiectazice ale pielii, cianoză, leziuni cutanate pelagroide, bronhospasm

și sufluri cardiace datorate leziunilor valvulare din cordul drept. Sindromul carcinoid rezultă din secreția a diverse substanțe vasoactive care sunt secretagoge intestinale puternice, incluzând serotonina, histamina, catecolaminele, prostaglandinele și kininele. *Sindromul Zollinger-Ellison* este caracterizat de ulcere peptice recidivante, refractare și cu localizări neobișnuite, datorate unui gastrinom; diareea apare la o treime din pacienți și poate fi simptomul de prezentare la 10% din cazuri. Diareea este datorată numai parțial volumelor mari de acid clorhidric secretat, dar este de asemenea datorată maldigestiei grăsimilor provocată de inactivarea lipazei pancreatice și precipitarea acizilor biliari la pH scăzut. *Adenoamele celulelor pancreatice non-beta* pot secreta diferite peptide, inclusiv polipeptidul intestinal vasoactiv (VIP), polipeptidul pancreatic, secretina, neurotensina, calcitonina, prostaglandinele și altele. Cele care secretă VIP pot fi asociate cu *sindromul de diaree apoasă/ hipokaliemie-aclorhidrie* (DAHA), caracterizat prin diaree secretorie deseori masivă, aclorhidrie, hipopotasemie, hipomagnezemie, hipercalcemie fără hiperparatiroidism și în unele cazuri flushing, miopatie sau nefropatie. Nu toți pacienții cu sindrom DAHA au un *vipom* și în astfel de cazuri au fost postulați mediatori alternativi ai secreției intestinale. *Carcinomul medular al tiroidei* (capitolul 331) poate fi sporadic sau o caracteristică a sindromului de neoplazie endocrină multiplă de tip IIa cu feocromocitom și hiperparatiroidism. Diareea apoasă este considerată a fi mediată de calcitonina produsă de tumoră, deși în unele cazuri pot fi găsiți alți mediatori. Apariția diareei în carcinomul medular al tiroidei este de obicei asociată cu metastaze și prognostic rezervat. *Mastocitoza sistemică* (capitolul 285), care poate fi asociată cu leziuni cutanate de urticarie pigmentară, poate fi de asemenea asociată cu diaree care este secretorie, mediată de histamină, sau malabsorbtivă, datorată infiltrației mucoasei intestinale de către mastocite.

Diareea asociată cu *adenomul vilos* (capitolul 292) al rectului sau rectosigmoidului se întâlnește de obicei în cazul tumorilor masive, adesea depășind 3-4 cm în diametru. Hipokaliemia datorată pierderii potasiului este frecventă.

Colita microscopică sau *limfocitară* și *colita colagenică* (capitolul 286) pot reprezenta variante ale aceleiași boli. Semnele lor specifice sunt o leziune histologică specifică în ciuda unui aspect normal al mucoasei la colonoscopie și diareea care este de obicei secretorie. În ambele afecțiuni, aspectul histologic este de infiltrare a laminei propria cu celule inflamatorii ca și cu limfocite intraepiteliale, dar numai în colita colagenică există și o bandă subepitelială de colagen caracteristică.

Diareea secretorie poate rezulta din *boli grave*, *rezecție* sau *bypass de ileon distal*, când mai puțin de 100 cm de ileon este afectat (capitolul 285). Se presupune că diareea rezultă din stimularea secreției colonului de către sărurile biliare dihidroxilate care scapă absorbției în ileonul terminal (diareea holerică). Împiedicând contracția veziculei biliare și eliberarea unor mari cantități de bilă în intestin, postul ameliorează acest tip de diaree secretorie. Când peste 100 cm de ileon terminal este lezat sau rezecat, sinteza hepatică nu mai poate menține o rezervă adecvată de săruri biliare intraluminale și apare de asemenea steatoreea. Diareea indusă de acizii biliari poate să apară după colecistectomie, datorită pierderii capacității de depozitare a veziculei biliare. Rareori, *malabsorbția primară* (*idiopatică*) *a acizilor biliari* de către ileonul terminal poate fi cauza unei diarei secretorii, altfel inexplicabile. Tranzitul rapid în intestinul subțire antrenând un aport crescut de acizi biliari în colon poate de asemenea explica *diareea postvagotomie,* care apare până la 30% din pacienții supuși vagotomiei tronculare cu un procedeu de drenaj pentru boala ulceroasă peptică; diareea este mult mai puțin frecventă după vagotomia gastrică proximală.

Alterarea motilității intestinale Diareea poate fi asociată cu tulburări care afectează motilitatea intestinală. Cel mai frecvent dintre acestea este *sindromul de colon iritabil* (capitolul

287), în care diareea alternează tipic cu constipația și este asociată cu dureri abdominale, eliminare de mucus și senzație de evacuare incompletă. Totuși, la anumiți pacienți, numai constipația cu colici abdominale inferioare este manifestarea clinică predominantă, în timp ce alții se prezintă numai cu diaree, fără dureri, probabil datorită afectării motilității intestinale. Diareea poate apărea uneori în mod paradoxal ca rezultat al *blocării fecale* sau al obstrucției tumorale, cu inundație de conținut colonic lichid în jurul materiilor fecale sau obstrucției. Diferite *boli neurologice* pot fi de asemenea asociate cu diaree, datorită modificării controlului autonom al funcției intestinale. Diareea apoasă profuză, deseori cu incontinență, poate fi întâlnită la pacienți cu *diabet tip I* și este deseori asociată cu neuropatie, nefropatie și retinopatie severe. Factorii favorizanți adiționali pot cuprinde proliferarea bacteriană secundară dismotilității intestinale, insuficiența pancreatică exocrină sau, rar, boala celiacă. Diareea poate de asemenea să apară la pacienți cu *neuropatie traumatică*, *sindrom Shy-Drager* sau *leziuni ale cozii de cal*.

Diareea artificială Diareea artificială este autoindusă de pacient și poate rezulta din infecția intestinală, adaosul de apă sau urină la scaun sau automedicație cu laxative. Pacienții sunt în special femei cu diaree apoasă cronică gravă, dureri abdominale, greață și vărsături, pierdere ponderală, edeme periferice și astenie rezultând din hipokaliemie. Diagnosticul de diaree artificială trebuie suspectat la un pacient cu istoric de boală psihiatrică sau numeroase investigații anterioare pentru diaree cu rezultat negativ. Diagnostice suplimentare de avut în vedere la pacienți cu diaree de origine obscură sunt enumerate în tabelul 42-5.

Abordarea pacientului

Cu diaree O anamneză și un examen fizic minuțioase sunt etape inițiale cruciale în evaluarea pacienților cu diaree cronică. Istoricul în mod special poate direcționa evaluarea spre un mecanism fiziopatologic general sau chiar un diagnostic specific și servește ca ghid util selecționării unui număr limitat de investigații diagnostice adecvate.

Diareile inflamatorii pot fi sugerate de prezența febrei cu dureri abdominale, adesea localizate la unul din cadranele inferioare. Manifestările extraintestinale ca artrita, leziunile cutanate sau simptomele oculare sugerează boală intestinală inflamatorie idiopatică. Prezența edemelor periferice, ascitei sau anasarcăi este compatibilă cu enteropatia cu pierdere de proteine. Malabsorbția intestinală este sugerată de (1) scaune voluminoase sau grase cu miros neplăcut, care sunt dificil de întins și lasă grăsime în vas, (2) flatulență și (3) pierdere ponderală. Malabsorbția anumitor substațe nutritive esențiale se poate prezenta ca anemie, tendință de sângerare, osteopenie, amenoree sau sterilitate. Steatoreea este în mod caracteristic mai gravă în insuficiența pancreatică decât în boala mucoasei intestinale, în timp ce flatulența și balonarea sunt mai tipice pentru boala mucoasei intestinale decât pentru insuficiența

Tabelul 42-5

Cauze de diaree cronică de origine obscură
Medicamente (vezi tabelul 42-3)
Abuz de laxative
Colita microscopică sau colagenică
Hiperproliferare bacteriană
Malabsorbția glucidelor
Malabsorbția acizilor biliari (inclusiv după colecistectomie și rezecție ileală)
Diaree diabetică
Diareea cronică epidemică (lapte sau apă contaminate?)
Diaree secretorie cronică idiopatică
Incontinență fecală

pancreatică, datorită malabsorbției asociate a glucidelor. Diareea osmotică de orice cauză se ameliorează adesea sau dispare prin post. În diareile apoase, pierderea ponderală este neobișnuită, exceptând pacienții cu tumori neuroendocrine avansate, care pot fi sugerate de asemenea de manifestările sistemice caracteristice, ca flushing-ul. Simptomele de disfuncție autonomă, cum sunt hipotensiunea posturală, impotența sau tulburările de transpirație sunt des întâlnite la pacienții cu diaree diabetică. Diareea alternând cu constipația este caracteristică pentru sindromul de colon iritabil.

În afara furnizării de indicii pentru cauza subiacentă a diareei, examenul fizic este important în evaluarea prezenței depleției volemice, ce se manifestă prin hipotensiune posturală, tahicardie, absența transpirației axilare, turgor cutanat scăzut, letargie mintală și slăbiciune generalizată.

Investigațiile de laborator pot fi întrebuințate în evaluarea diareei cronice, dar o abordare „dintr-un foc" trebuie evitată. La mulți pacienți este util să se înceapă cu teste uzuale sanguine cum ar fi hemoleucograma și frotiul periferic, electroliții, calciu, fosfat, albumină serică și determinarea cantitativă a imunoglobulinelor.

Diareea inflamatorie poate fi asociată cu leucocitoză, VSH crescut sau hipoalbuminemie. Semnul distinctiv al diareei inflamatorii este prezența *hemoragiei oculte sau macroscopice și a leucocitelor* în scaun; leucocitele pot fi detectate prin colorație Wright sau albastru de metilen. Evaluarea suplimentară presupune de obicei *endoscopie gastrointestinală superioară sau colonoscopie* cu biopsii diagnostice. O *radiografie gastrointestinală superioară cu timp II-intestinal* poate fi de asemenea indicată pentru evaluarea intestinului subțire. În cazuri rare, *scanarea cu leucocite marcate cu indium*^{111} poate fi folosită pentru a detecta o inflamație a intestinului inaparentă la endoscopie sau tranzit baritat convențional. La pacienții cu SIDA și diaree cronică, recoltări multiple de scaun pentru culturi și examene parazitologice pentru ouă și paraziți trebuie obținute înainte de investigații diagnostice mai invazive.

O gamă largă de teste pot fi utile în evaluarea pacienților cu diaree osmotică. Niveluri scăzute de fier, folați, vitamina B_{12}, vitamina D pot sugera malabsorbția. Timpul de protrombină poate fi prelungit datorită deficitului de vitamina K și nivelurile carotenului, colesterolului și albuminei serice pot fi scăzute. Un pH al scaunului mai mic de 5,3 sugerează malabsorbția carbohidraților. Cheia de boltă a investigației malabsorbției intestinale este măsurarea *grăsimilor fecale*, care este descrisă în detaliu în capitolul 285.

Capacitatea intestinului subțire de a absorbi monozaharide poate fi evaluată prin *testul de absorbție la D-xiloză*, în care 25 g din această pentoză sunt administrate oral și este colectată urina în următoarele 5 h; normal, cel puțin 25% din doza administrată este excretată în urină. Sensibilitatea acestui test poate fi crescută prin obținerea unei probe de sânge după doza orală; un nivel sanguin de peste 30 mg/dl la două ore este normal (vezi capitolul 285).

Testul definitiv al malabsorbției prin boli ale mucoasei intestinale este *biopsia de intestin subțire,* care poate fi practicată prin endoscopie superioară cu biopsie cu forceps a duodenului distal sau biopsia intestinului subțire cu un instrument special care ajunge până în jejun. Biopsia intestinului subțire este în general diagnostică în boli caracterizate prin afectare difuză a intestinului subțire, ca boala Whipple, infecția cu *Mycobacterium avium complex* sau abetalipoproteinemia, dar poate fi fals-negativă în boli cu distribuție zonală ca limfoamele, gastroenterita eozinofilică sau amiloidoza. În sprue celiac, examenul histologic poate fi sugestiv, dar diagnosticul poate fi confirmat numai demonstrând că leziunea histologică regresează după excluderea glutenului din alimentație. Diagnosticul de sprue celiac este sugerat, de asemenea, de detectarea anticorpilor anti-endomisiali și anti-gliadină în ser.

Enteropatia cu pierdere de proteine este cel mai bine confirmată prin testarea alfa-1-antitripsinei, o proteină endogenă, pe un eșantion de scaun liofilizat (capitolul 285). Un test screening al *funcției pancreatice* disponibil în unele țări este *testul cu bentiromid*, care depinde de capacitatea chemotripsinei pancreatice de a scinda acidul *para*-aminobenzoic (APAB) dintr-un peptid sintetic – acidul *N*-benzoil-L-tirozil-*para*-aminobenzoic (bentiromid); APAB scindat este absorbit de intestin, conjugat în ficat și excretat în urină. Acesta și alte teste ale funcției pancreatice sunt descrise în capitolul 304.

Testul Schilling, utilizat în investigarea pacienților suspecți de anemie pernicioasă, poate fi utilizat de asemenea ca test diagnostic pentru insuficiența pancreatică, în care absorbția vitaminei B_{12} este împiedicată, deoarece proteinele R gastrice nu sunt scindate de factorul intrinsec, ca urmare a activității proteolitice pancreatice scăzute din intestinul subțire superior; absorbția vitaminei B_{12} se ameliorează când testul este repetat după administrarea orală de enzime pancreatice.

Hiperproliferarea bacteriană poate fi detectată prin aspirarea lichidului din intestinul subțire superior printr-un endoscop sau un tub intestinal mic plasat sub ghidare fluoroscopică și prin găsirea unui *număr de colonii bacteriene* depășind 10^5/ml. Alternativ, diagnosticul proliferării bacteriene este sugerat de o creștere a $^{14}CO_2$ exhalat în 60 min după ingestia a 1 g ^{14}C-D-xiloză (*test respirator cu ^{14}C -xiloză*) sau după ingestia de ^{14}[C] cholilglicină (*test respirator cu acid biliar*) sau detectarea de H_2 crescut în respirație în primele 2 h după ingestia fie de glucoză, fie de făină de orez (*test respirator la hidrogen*) (vezi capitolul 285).

Testele radiologice pot juca un rol diagnostic la pacienții suspecți de malabsorbție. O radiografie abdominală poate demonstra calcificări pancreatice la pacienți cu pancreatită cronică. *Ecografia abdominală*, *tomografia computerizată* sau *colangiopancreatografia endoscopică retrogradă* pot fi de asemenea utile în evaluarea bolilor pancreatice suspectate. *Radiografiile baritate* standard ale tractului gastrointestinal pot sugera îngroșarea valvulelor conivente datorată bolilor infiltrative ca boala Whipple, limfom sau amiloidoză sau dilatația intestinului subțire cu floculare a bariului în sprue celiac. Rezultatele adiționale relevante pot include o fistulă gastrocolică, o ansă oarbă, o strictură sau diverticuli multipli.

Măsurători ale *osmolalității fecalelor* pot fi utile în diferențierea diareilor osmotice de cele secretorii când diareea este apoasă. Osmolalitatea măsurată poate fi comparată cu cea fecală calculată, care este suma concentrației Na^+ și K^+ multiplicată cu doi (pentru a determina anionii). Hiatusul osmotic este osmolalitatea fecală măsurată minus osmolalitatea fecală calculată și corespunde aproximativ concentrației solviților slab absorbiți din apa fecală. Osmolalitatea fecală măsurată ar trebui să aproximeze osmolalitatea plasmatică a cărei valoare este, în general, este 290 mosm/kg H_2O. (De fapt, osmolalitatea fecală măsurată peste 300 mosm/kg H_2O indică degradarea bacteriană a glucidelor neabsorbite din vasul de colectare sau adăugarea de urină în vas). Un hiatus osmotic fecal peste 50 mosm/kg H_2O este semnificativ și sugerează diaree osmotică datorată glucidelor slab absorbite sau ingestiei masive de laxative conținând magneziu. Dacă osmolalitatea fecală este mult sub cea a plasmei (290 mosm/kg H_2O) s-a adăugat lichid scaunului.

La pacienții cu diaree apoasă, trebuie obținute nivelurile sanguine de *serotonină*, *gastrină*, VIP, *calcitonină* și altor secretagogi potențiali, pe lângă nivelul de *acid 5-hidroxi-indolacetic urinar* (5 HIAA). *Sigmoidoscopia flexibilă* sau *colonoscopia* trebuie avute în vedere pentru a exclude adenomul vilos al rectului sau sigmoidului ca și colita microscopică sau colagenică. Colonoscopia poate revela și melanoza colonului, datorată abuzului de laxative antrachinonice. Ingestia laxativelor cu fenolftaleină poate fi detectată prin *alcalinizarea scaunelor*

cu NaOH sau KOH, care duce la o culoare roz sau roșie. Când gradul de suspiciune pentru abuzul de laxative este înalt, o percheziție atentă a camerei poate fi revelatoare. În plus, pot fi realizate spectrometria sau cromatografia în strat subțire, pentru a detecta bisacodilul, fenolftaleina și antrachinonele în urină sau apa fecală.

În cazurile suspectate de malabsorbție ileală de săruri biliare, un *test cu acid ^{75}selenahomotaurocolic (^{75}SeHCAT)* poate fi disponibil în unele centre. Acidul ^{75}SeHCAT este un analog al acidului taurocolic și este astfel absorbit în ileonul terminal; scanarea cu o cameră gama poate fi utilizată pentru a evalua cantitativ absorbția ileală și pierderile crescute de acizi biliari. Alternativ, un test terapeutic cu rășină fixatoare de săruri biliare (*colestiramină*) poate fi administrat.

TRATAMENT

Deși trebuie făcute eforturi pentru a identifica și corecta cauza specifică a diareei, în multe cazuri, o cauză care poate fi tratată în mod specific poate să nu fie identificabilă și tratamentul simptomatic să fie singurul indicat. Psylium și alți agenți hidrofili absorb apa și astfel măresc consistența scaunului. Cei mai mulți din ceilalți agenți antidiareici disponibili acționează prin modificarea motilității intestinale; unii pot de asemenea avea slabe activități proabsorbtive sau antisecretorii. *Opiaceele antidiareice* ca difenoxilatul și loperamida pot fi utile în diareea secretorie de gravitate mică sau medie. Totuși, astfel de agenți antimotilitate pot fi contraindicați în diareea datorată agenților infecțioși, deoarece staza poate mări invazia tisulară de către microorganisme sau întârzia clearance-ul lor din intestin. La pacienții cu boală intestinală inflamatorie gravă, astfel de medicamente pot contribui la dezvoltarea megacolonului toxic și sunt contraindicate. *Octreotidul*, un analog sintetic cu acțiune lungă al somatostatinei are un efect antisecretor semnificativ în sindromul carcinoid și în alte tumori neuroendocrine datorită inhibiției specifice a secreției hormonale; poate aduce unele beneficii și în sindromul de intestin scurt. *Clonidina*, un agonist alfa$_2$-adrenergic, poate fi utilizată în diareea de sevraj la opiacee și în diareea diabetică. *Inhibitorii ATP-azei H^+, K^+*, ca omeprazolul și lansoprazolul și *antagoniștii receptorilor H_2* sunt utili în diareea ce rezultă din hipersecreția gastrică din sindromul Zollinger-Ellison. Alte medicamente ce pot avea unele beneficii în tratamentul diareelor secretorii din tumorile endocrine sau diareelor secretorii neexplicate cuprind *fenotiazinele și blocanții canalelor de calciu*. *Indometacinul*, un inhibitor al sintezei și secreției de prostaglandine, poate aduce beneficii în diareea carcinomului medular al tiroidei și adenoamele viloase. O combinație de antagoniști ai receptorilor H_1 și H_2 poate fi utilă în tratamentul diareei din mastocitoza sistemică. *Colestiramina* este medicamentul de elecție în diareea provocată de malabsorbția ileală a sărurilor biliare.

CONSTIPAȚIA

DEFINIȚIE Constipația este o acuză frecventă în practica clinică. Datorită registrului larg de manifestări intestinale normale, constipația este dificil de definit exact. Cele mai multe persoane au cel puțin 3 scaune/săptămână. *Constipația* a fost definită ca o frecvență a defecației mai rară de 3 ori/săptămână. Totuși, frecvența scaunelor în sine nu e un criteriu suficient, deoarece mulți pacienți constipați descriu o frecvență normală a defecației, dar senzații subiective de efort defecator excesiv, scaune tari, plenitudine abdominală inferioară și o senzație de evacuare incompletă. Astfel, o combinație a criteriilor subiective și obiective trebuie utilizată pentru a defini constipația.

CAUZE Fiziopatologic, constipația provine din *tranzit colonic sau funcție anorectală alterate* ca urmare a unei tulburări primare a motilității, anumitor medicamente sau în asociație cu un număr crescut de boli sistemice care afectează tractul gastrointestinal. Constipația de orice cauză poate fi exacerbată de boli cronice care duc la leziuni fizice sau mintale și antrenează inactivitate sau imobilitate fizică. Factorii favorizanți sunt lipsa fibrelor din dietă, slăbiciune musculară generalizată și, probabil, stres și anxietate.

La pacienții care se prezintă cu un debut recent al constipației trebuie căutată o *leziune obstructivă* a colonului. Pe lângă un *neoplasm de colon*, alte cauze de obstrucție colonică includ *stricturile* datorate ischemiei colonului, boala diverticulară sau boli intestinale inflamatorii, *corpii străini* sau *stricturile anale*. Spasmul sfincterian anal datorat unor *hemoroizi* sau unei *fisuri* dureroase poate de asemenea inhiba dorința de a evacua materiile fecale.

În absența unei leziuni obstructive a colonului, *motilitatea colică modificată* poate mima obstrucția de colon. Întreruperea inervației parasimpatice a colonului ca rezultat al afecțiunilor sau leziunilor coloanei lombosacrate sau nervilor sacrați poate produce constipația cu hipomobilitate, dilatare colonică, tonus și senzații rectale scăzute și defecație defectuoasă. La pacienții cu *scleroză multiplă*, constipația poate fi asociată cu disfuncția neurogenă a altor organe. Similar, constipația poate fi asociată cu *leziuni ale SNC* provocate de parkinsonism sau accident vascular cerebral. În America de Sud, infecția parazitară din *boala Chagas* poate provoca constipația prin lezarea celulelor ganglionare ale plexului mienteric. *Boala Hirschsprung* sau aganglionoza se caracterizează prin absența neuronilor mienterici într-un segment al colonului distal aflat imedial proximal de sfincterul anal. Aceasta determină un segment de intestin contractat care produce obstrucția și dilatarea proximală. În plus, un reflex rectosfincterian inhibitor absent determină imposibilitatea de relaxare a sfincterului anal intern după distensia rectală. Cei mai mulți pacienți cu boală Hirschsprung sunt diagnosticați de la vârsta de 6 luni, dar în unele cazuri simptomele sunt destul de ușoare pentru ca diagnosticul să fie întârziat până la maturitate (vezi capitolul 288).

Medicamente ce pot determina constipație sunt cele cu proprietăți anticolinergice, ca antidepresivele și antipsihoticele, codeina și alte analgezice narcotice, antiacidele conținând aluminiu sau calciu, sucralfatul, compușii cu fier și blocanții canalelor de calciu. La pacienții cu anumite endocrinopatii ca *hipotiroidismul* și *diabetul zaharat*, constipația este în general ușoară și răspunde la terapie. Rareori, un megacolon ce periclitează viața apare la pacienții cu mixedem. Constipația este frecventă în timpul *sarcinii*, probabil ca rezultat al nivelurilor modificate de progesteron și estrogeni care scad tranzitul intestinal. *Bolile vasculare de colagen* pot fi asociate cu constipația, care poate fi o caracteristică deosebit de importantă a *sclerodermiei sistemice progresive*, în care tranzitul intestinal întârziat este provocat de atrofia și fibroza musculaturii netede colice.

La marea majoritate a pacienților cu constipație gravă, nici o cauză clară nu poate fi identificată. În *constipația idiopatică a copilăriei*, atât factorul psihologic cât și cel fiziologic sunt considerați a juca un rol. Copiii afectați au deseori tranzitul colonic lent, localizat la colonul distal și rect și s-a sugerat faptul că, în aceste tulburări, comportamentul de abținere voluntară sau funcția anorectală anormală ar juca un rol. Femeile tinere și de vârstă medie pot prezenta constipație severă caracterizată prin defecație de frecvență scăzută, efort excesiv de defecație și lipsă de răspuns la aportul de fibre sau laxative ușoare. În 70% din astfel de cazuri, tranzitul colonic lent (inerția colonului) poate fi demonstrat de trecerea întârziată a markerilor radioopaci prin colonul proximal. În 30% din cazuri, tranzitul colic este normal și pot fi demonstrate anomalii ale funcțiilor motorii și sensibilității anorectale. Termenii *obstrucție a evacuării* și *anism* au fost utilizați pentru

a descrie această formă de constipație care pare să rezulte din relaxare insuficientă sau contracție inadecvată a mușchilor puborectali și sfincterului anal extern. Deoarece relaxarea acestor mușchi implică inhibiția corticală a reflexului spinal în timpul defecației și poate fi modificată prin biofeedback, se speculează faptul că o astfel de disfuncție rectosfincteriană este mai degrabă dobândită sau învățată decât o boală organică sau neurogenă. „Sforțările“ cronice la defecație pot provoca coborârea planșeului perineal și întinderea nervului rușinos, ducând astfel la un sfincter anal incompetent și incontinență fecală. *Prolapsul rectal* poate afecta defecația ca urmare a invaginării rectale sau lezării cronice a nervului rușinos. *Rectocelul* este o herniere rectală anterioară care poate interfera cu defecația prin umplerea cu materii fecale preferențial în timpul încercărilor de defecație.

Pseudoocluzia intestinală idiopatică cronică este o tulburare rară în care episoade de ocluzie intestinală nu sunt însoțite de semne de blocare mecanică (vezi capitolul 288). Această tulburare poate fi familială, ca rezultat al unei neuropatii sau miopatii afectând intestinul și în unele cazuri vezica urinară. *Megacolonul idiopatic* sau *megarectul* este caracterizat printr-un colon, respectiv rect dilatat, cu constipație și dificultăți la defecație atribuite disfuncției neurogene.

La adulții tineri și de vârstă medie, constipația este cel mai frecvent atribuită *sindromului de colon iritabil*. Spre deosebire de alte sindroame idiopatice de constipație descrise mai sus, sindromul de colon iritabil este în mod caracteristic însoțit de dureri abdominale, în special în abdomenul inferior, ca și de evacuarea unor scaune mici și tari, cu senzație de evacuare incompletă și efort excesiv. Pacienții acuză și flatulență, balonare abdominală, pirozis, greață, disfagie, dureri ale spatelui și simptome genitourinare. Tranzitul colonic este de obicei normal la acești pacienți și baza fiziopatologică exactă pentru simptome este incertă (vezi capitolul 287).

Abordarea pacientului

Cu constipație Trebuie obținută o descriere exactă a simptomelor și duratei lor. O schimbare recentă a obiceiurilor intestinului necesită întotdeauna o evaluare în vederea unui neoplasm obstructiv. O descriere a frecvenței și naturii defecației trebuie obținută, incluzând prezența efortului excesiv, scaunele tari – scibale sau senzația de evacuare incompletă. Pacientul trebuie interogat asupra durerilor abdominale și balonării asociate și simptomelor gastrointestinale superioare sau genitourinare. Este foarte important să se obțină un istoric al utilizării de laxative și durata acestei utilizări. O evaluare blândă, dar atentă trebuie întreprinsă pentru semne de anxietate, suferință emoțională sau tulburări afective și utilizarea de medicamente care alterează starea emoțională.

Examenul fizic trebuie direcționat spre detectarea bolilor nongastrointestinale ce pot contribui la constipație. O atenție particulară trebuie îndreptată către examenul neurologic, inclusiv o evaluare a funcțiilor vegetative. Abdomenul trebuie examinat pentru semne de antecedente chirurgicale, distensie intestinală sau retenție de scaun. O examinare atentă perineală și anorectală trebuie efectuată pentru evidențierea de diformități, atrofie de mușchi fesieri, prolaps rectal, stenoză anală, fisură anală, tumoră rectală sau impactare fecală. Pacientului trebuie să i se ceară să se încordeze pentru a pune în evidență un rectocel sau un prolaps rectal. Prezența unui „clipit anal“ trebuie evaluată prin demonstrarea contracției reflexe a canalului anal după o înțepătură de ac pe perineu. Diversele complicații ale constipației sau tratamentului său pot fi de asemenea detectate și pot fi motivul pentru care pacientul solicită atenția medicului (tabelul 42-6).

Sigmoidoscopia sau *colonoscopia flexibilă* pot demonstra melanoza colonului ca o tulburare de culoare maro-neagră a mucoasei intestinale, ca rezultat al utilizării cronice a laxativelor antrachinonice. Absența haustrațiilor la endoscopie sau irigografie sugerează un „colon purgat“ datorită abuzului de laxative. *Irigografia* poate evidenția și leziuni obstructive colice, megacolonul sau megarectul și, în boala Hirschsprung, va arăta segmentul intestinal denervat caracteristic, cu dilatare proximală a colonului. În astfel de cazuri, biopsiile rectale pot fi obținute pentru a demonstra absența neuronilor.

Investigațiile funcționării colonice și anorectale trebuie rezervate pentru pacienții cu constipație gravă idiopatică refractară la măsuri terapeutice simple (vezi mai jos). La pacienți care acuză defecație rară, *investigațiile tranzitului colonic* pot evidenția inerția colonică. Markerii radioopaci sunt ingerați și tranzitul lor este monitorizat prin radiografii abdominale seriate, până când cel puțin 80% au trecut sau s-a scurs o perioadă prestabilită de timp. Limita superioară normală pentru cei mai mulți adulți este de circa 70 h. La pacienți suspecți de obstrucția evacuării, *investigațiile motilității anorectale* furnizează informații despre senzațiile rectale, vâscoelasticitate, relaxarea sfincterului anal intern și defecația baloanelor umplute cu aer, de diferite mărimi, introduse în rect. În timp ce pacienții cu constipație datorată sindromului de colon iritabil au adesea o complianță rectală scăzută și tolerează greu distensia rectală, cei cu megarect au o complianță rectală foarte mare. Absența relaxării sfincterului anal intern sugerează boala Hirschsprung. În unele centre, manometria anorectală este suplimentată cu *investigații electromiografice* pentru a înregistra funcția sfincterului anal extern, și *defecografie* în care este introdus în rect bariu îngroșat aproximând consistența scaunului și evacuarea sa este monitorizată prin fluoroscopie, în timp ce pacientul stă pe o toaletă.

Tabelul 42-6

Complicații ale constipației sau tratamentul său

Hemoroizi	Colita ischemică
Fisură anală	Volvulus colonic
Prolaps rectal	Perforație colonică
Ulcer stercoral	Incontinență fecală
Melanoză colonică	Retenție urinară
Colon purgat	Disfuncție cardiacă și cerebrovasculară
Impactare fecală	(de exemplu, sincopă, aritmii, angină)

℞ TRATAMENT

Tratamentul constipației trebuie individualizat, luând în considerare durata și gravitatea constipației, factorii favorizanți potențiali, vârsta pacientului și așteptările acestuia. Terapia simptomatică este destul de empirică, în măsura în care există adesea puține semne obiective pentru a susține o anumită strategie. Terapia inițială este de regulă dieta, cu accent pe creșterea ingestiei de fibre din dietă. Deși există puține dovezi că persoanele constipate consumă mai puține fibre în dietă decât cele neconstipate, multe persoane constipate răspund la creșteri ale fibrelor în dietă de 20-30 g/zi. Suplimentarea cu fibre poate crește greutatea scaunului și frecvența defecației și poate scădea timpul de tranzit gastrointestinal. Suplimentarea cu fibre nu este adecvată la pacienții cu leziuni obstructive de tract gastrointestinal sau la cei cu megacolon sau megarect.

Exceptând purgativele de volum, utilizarea de rutină a laxativelor pe perioade lungi de timp trebuie descurajată datorită riscului de efecte secundare, cum sunt pneumonia lipidică datorată uleiului mineral sau leziunile de plex mienteric provocând „colonul purgat“, datorat laxativelor stimulente antrachinonice cum este senna. *Purgativele de volum* sunt alcătuite din polizaharide naturale (psyllium), sau sintetice, sau derivați de celuloză ce acționează într-un mod asemănător fibrelor. Ingestia de lichide trebuie mărită când se utilizează aceste preparate. *Laxativele emoliente* cuprind ulei mineral,

care, administrat oral sau prin clismă, pătrunde şi înmoaie scaunul, şi săruri docusate, care sunt surfactanţi anionici care scad tensiunea superficială a scaunului pentru a permite amestecul substanţelor apoase şi grase şi astfel înmoaie scaunul. *Agenţii hiperosmolari* cuprind soluţii electrolitice amestecate conţinând polietilenglicol şi zaharuri neabsorbabile cum sunt lactuloza şi sorbitolul care acţionează ca agenţi osmotici şi sunt utilizaţi în curăţarea intestinului înaintea colonoscopiei. Lactuloza poate fi prescrisă uneori pentru utilizare pe termen lung. *Laxativele saline* conţin cationi şi anioni care exercită un efect osmotic pentru a creşte conţinutul de apă intraluminală; la pacienţii vârstnici, ele pot determina retenţie de lichide. *Laxativele stimulante* cuprind uleiul de castor, antrachinone ca senna şi difenilmetani, ca fenolftaleina şi bisacodilul. Uleiul de castor este transformat în acid ricinoleic, care stimulează secreţia intestinală şi creşte motilitatea intestinală. Antrachinonele cresc acumularea de lichide şi electroliţi în ileonul distal şi colon. Fenolftaleina şi bisacodilul stimulează activitatea motorie colonică şi inhibă absorbţia de sodiu şi glucoză. Recent, s-a demonstrat faptul că cisapridul, un agent prokinetic, creşte tranzitul intestinal prin colonul proximal, dar rolul său în tratamentul constipaţiei este incert. A fost presupus un rol al opioidelor endogene excesive în constipaţia corelată cu tulburări de motilitate şi beneficiul antagoniştilor de receptori opioizi în tratamentul constipaţiei a fost remarcat, dar necesită studii în continuare. Tehnici de *biofeedback* s-au arătat promiţătoare în tratamentul constipaţiei rezultate din contracţia inadecvată a musculaturii planşeului pelvin şi sfincterului anal extern.

Tratamentul chirurgical pentru constipaţia cronică gravă este în general controversat, exceptând boala Hirschsprung în care rezecţia chirurgicală a segmentului aganglionic este tratamentul de elecţie. În inerţia colonică, colectomia subtotală cu anastomoză ileorectală poate fi indicată la pacienţi selecţionaţi cu atenţie la care motilitatea gastrointestinală superioară e normală şi tulburările de motilitate anorectală au fost excluse. Intervenţia chirurgicală pentru reducerea sau rezecţia unui rectocel, invaginare sau prolaps trebuie întreprinsă cu atenţie, deoarece deseori simptomele nu se ameliorează.

BIBLIOGRAFIE

BOYCE TG et al: *Escherichia coli* O157:H7 and the hemolytic-uremic syndrome. N. Engl J Med 333:364, 1995
CAMILLERI M et al: Clinical management of intractable constipation. Ann Intern Med 121:520, 1994
DONOWITZ M et al: Evaluation of patients with chronic diarrhea. N Engl J Med 332:725, 1995
EHERER AJ, FORDTRAN JS: Fecal osmotic gap and pH in experimental diarrhea of various causes. Gastroenterology 103:545, 1992
FIELD M (ed): *Diarrheal Diseases*. New York, Elsevier, 1991
FIELD M et al: Intestinal electrolyte transport and diarrheal disease. N Engl J Med 321:800, 1989
FINE KD, FORDTRAN JS: The effect of diarrhea on fecal fat excretion. Gastroenterology 102:1936, 1992
FINE KD, FORDTRAN JS et al: Diarrhea, in *Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*, 5th ed, MH Sleisenger, JS Fordtran (eds). Philadelphia, Saunders, 1993, pp 1043-1071
HEATON KW et al: Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: A prospective study. Gut 33:818, 1992
PEMBERTON JH et al: Evaluation and surgical treatment of severe chronic constipation. Ann Surg 214:403, 1991
PHILLIPS S et al: Stool composition in factitial diarrhea: A 6-year experience with stool analysis. Ann Intern Med 123:97, 1995
POWELL DW: Approach to the patient with diarrhea, in *Textbook of Gastroenterology*, 2nd ed. T Yamada et al (eds). Philadelphia, Lippincott, 1995, pp 813-863
READ NW et al: Constipation and incontinence in the elderly. J Clin Gastroenterol 20:61, 1995
SCHILLER LR: Review article: Anti-diarrhoeal pharmacology and therapeutics. Aliment Pharmacol Ther 9:87, 1995
WALD A: Approach to the patient with constipation, in *Textbook of Gastroenterology*, 2nd ed, T Yamada et al (eds). Philadelphia, Lippincott, 1995, pp 864-880
WALD A: Colonic and anorectal motility testing in clinical practice. Am J Gastroenterol 89:2109, 1994
WENZL HH et al: Determinants of decreased fecal consistency in patients with diarrhea. Gastroenterology 108:1729, 1995
WISTROM J et al: Empiric treatment of acute diarrheal disease with norfloxacin. Ann Intern Med 117:202, 1992

43

Daniel W. Foster

CREŞTEREA ŞI SCĂDEREA PONDERALĂ

La persoanele normale, greutatea este stabilă pentru lungi perioade de timp, datorită faptului că aportul alimentar este în echilibru cu consumul energetic prin activitatea nervoasă din hipotalamus, care furnizează semnale pentru a mânca sau pentru oprirea din mâncat. Deoarece sistemul este de obicei eficient, fie câştigarea în greutate, fie pierderea în greutate pot aduce pacientul la medic. Nici o anamneză nu este completă fără a stabili dacă greutatea a crescut sau a scăzut şi, dacă acest lucru s-a întâmplat, cu ce valoare. În general, o modificare cu 5% din greutatea corporală sau cu 5 kg este considerată semnificativă. Oricum, o scădere în greutate cu 5 kg poate să nu fie importantă la o persoană de 130 kg care încearcă să slăbească, în timp ce o scădere cu 2 kg poate fi îngrijorătoare la o persoană cântărind 40 kg.

CREŞTEREA PONDERALĂ

Creşterea în greutate este mai puţin probabil să aibă o cauză patologică decât scăderea în greutate. În cele mai multe cazuri, ea este consecinţa supraalimentării şi a exerciţiului inadecvat şi diagnosticul este de obicei obezitatea simplă. Uneori, obezitatea poate fi consecinţa hipotiroidismului, a sindromului Cushing sau a unei boli hipotalamice, cum ar fi craniofaringiomul (vezi capitolul 75). Căutarea unor cauze patologice ale creşterii în greutate este rareori indicată, dacă semnele asociate nu sugerează o cauză subiacentă. Uneori, creşterea în greutate nu este de natură grăsoasă, ci lichidiană, caz în care problemele principale de luat în considerare sunt insuficienţa cardiacă congestivă, insuficienţa renală sau ciroza cu ascită.

Există o epidemie a obezităţii în Statele Unite şi unele ţări europene, cum ar fi Italia. Această epidemie este aproape sigur datorată accesului la alimente atractive, gustoase şi cu preţ scăzut. În ciuda studiilor multiple sugerând metabolismul alterat şi saţietatea modificată ca factori predispozanţi, o persoană nu se îngraşă fără a se supraalimenta. Toţi pacienţii obezi au, în repaus, rate metabolice absolute crescute, nu scăzute.

Nu se poate spune că mecanismele patologice nu pot juca un anumit rol. Un interes particular s-a îndreptat asupra presupusului semnal de saţietate, leptina, sintetizată în şi eliberată din ţesutul adipos, ca produs al genei *ob*. Se crede că leptina acţionează în hipotalamus, blocând sinteza sau eliberarea neuropeptidului Y, care pare să fie un semnal puternic pentru alimentare. Deşi deficitul de leptină este cauza obezităţii la unele rase de şoareci, mutaţiile sau deleţiile la nivelul genei *ob* nu s-au dovedit operative la oameni. Rezistenţa la leptină poate fi importantă în obezitatea umană. Oricum, la momentul acestei lucrări, nu se ştie cu siguranţă dacă defectele în sinteza/acţiunea leptinei joacă vreun rol semnificativ în starea de obezitate la oameni.

Deşi rareori cauzată de o boală, obezitatea predispune la boală, mai ales diabet zaharat, dar şi litiază biliară, boală articulară degenerativă, hiperlipidemie, ateroscleroză, hipertensiune, apnee de somn şi probabil, cancer.

SCĂDEREA PONDERALĂ

În toate studiile, există pacienți care scad în greutate fără o cauză decelabilă, dar scăderea în greutate semnificativă și involuntară este de obicei un semn al unei boli grave. *Chiar dacă nu este descoperită nici o boală la evaluarea inițială, nu trebuie să se considere că pierderea în greutate este idiopatică*. Pacientul trebuie să fie urmărit la intervale regulate, cu examinare repetată, pentru că boala ocultă care a determinat scăderea în greutate poate să nu se manifeste mult timp.

Există trei mecanisme generale de scădere în greutate, dar la același pacient pot fi operative mai multe mecanisme: creșterea consumului energetic, creșterea pierderii de energie în scaun sau urină și aportul alimentar scăzut. Aportul scăzut este, de departe, cel mai frecvent mecanism; se datorează, în general, scăderii apetitului, dar poate rezulta și din obstrucția esofagului sau a stomacului secundară unei stricturi, unei mase compresive sau unei boli maligne infiltrative. Singurele cauze frecvente de creștere a metabolismului sunt hipertiroidismul, feocromocitomul și programele de exerciții intense. Pierderea energiei ingerate este datorată, în general, fie diabetului zaharat cu glicozurie, fie malabsorbției intestinale cu steatoree. Pancreatita cronică la alcoolici este cea mai frecventă cauză de steatoree. Malabsorbția poate apărea în limfomul intestinal, sprue celiac, tumorile celulelor insulare (cum ar fi somatostatinomul sau gastrinomul), boala de iradiere, obstrucția tractului biliar, boala intestinală inflamatorie și o varietate de alte boli. Dacă scăderea în greutate apare în condițiile unui aport alimentar crescut, diagnosticul este, de obicei, diabet zaharat, hipertiroidism sau sindrom de malabsorbție. Uneori, leucemiile și limfoamele se pot prezenta cu scădere în greutate, în absența anorexiei sau chiar cu aport alimentar crescut.

Nu sunt disponibile studii prospective mari asupra cauzelor de scădere în greutate, iar cele cinci studii retrospective publicate din 1981 până în prezent implică un număr relativ mic de pacienți, ceea ce face ca toate concluziile să fie suspecte. La persoanele tinere, cele mai probabile diagnostice sunt diabetul zaharat, hipertiroidismul, anorexia nervoasă sau infecția, în special cu virusul imunodeficienței umane (HIV). La persoanele vârstnice, cancerul este cea mai probabilă cauză a scăderii semnificative în greutate, cauza secundară, la distanță, fiind boala psihiatrică, cum ar fi boala Alzheimer și depresia.

În cele mai multe circumstanțe, diagnosticarea cauzei de scădere în greutate nu este dificilă și este relevată de istoric, examinarea fizică și testele de laborator de rutină. Cea mai frecventă afecțiune ocultă este cancerul. Bolile maligne gastrointestinale, pancreatice și hepatice predispun în mod particular la scăderea precoce în greutate. Boala infecțioasă poate fi uneori silențioasă din punct de vedere simptomatic. Scăderea în greutate poate apărea în infecția HIV înaintea bolii SIDA definite, iar tuberculoza, boala fungică, endocardita bacteriană sau hepatita se pot manifesta prin scăderea în greutate, în absența unor simptome definitorii. Tulburările de alimentare, boala Alzheimer la debut și depresia pot determina anorexie inexplicabilă și scădere în greutate. Uremia și hipercalcemia pot fi asimptomatice, dar sunt ușor recunoscute prin examinarea testelor de laborator. Valorile crescute ale calciului nu produc numai anorexie, ci, uneori, și diabet insipid nefrogen, contribuind la scăderea în greutate prin depleție de volum. Scăderea în greutate poate fi sau nu o caracteristică importantă a feocromocitomului. Anemia pernicioasă poate determina anorexie înainte să apară modificările hematologice, iar insuficiența suprarenală la debut poate determina scădere în greutate în absența modificărilor electrolitice, a senzației de greață, a vărsăturilor sau hipotensiunii. Alte cauze de pierdere anorexică în greutate sunt boala pulmonară obstructivă/emfizemul, insuficiența cardiacă congestivă, boala cronică de ficat și bolile neurologice, cum ar fi parkinsonismul. Pentru cei întorși din țări străine, bolile parazitare trebuie întotdeauna luate în considerare.

O listă a cauzelor frecvente de scădere în greutate este dată în tabelul 43-1.

DIAGNOSTIC

Creșterea în greutate nu necesită o cheltuială mare în scop diagnostic, atâta vreme cât marea majoritate a cazurilor sunt reprezentate de obezitatea simplă, așa cum s-a menționat mai sus. Există trei scenarii care justifică testele de laborator: simptome sugerând hipotiroidismul [hormonul stimulant tiroidian (TSH)]; obezitatea centrală, diabetul și hipotensiunea, însoțite de slăbiciunea cvadricepsului și echimoze spontane, ridicând posibilitatea sindromului Cushing (testul supresiei nocturne cu dexametazonă, cortizolul liber în urina pe 24 ore); și obezitatea însoțită de cefalee și disfuncție endocrină sugerând craniofaringiom sau tumoră pituitară care comprimă sau invadează hipotalamusul [tomografia computerizată (TC) sau rezonanța magnetică nucleară (RMN) la nivelul capului].

Când scăderea în greutate este cauza principală sau cașexia este semnul major la examinarea fizică, diagnosticul este adesea deja vizibil de la prima evaluare. De obicei, este de ajutor să se facă o cercetare în două etape (tabelul 43-2). Testele din prima fază se fac pentru fiecare pacient. Tabloul chimic multiplu va releva diabet zaharat, hipercalcemie, insuficiență renală, boală de ficat și anomalii ale electroliților, care pot sugera insuficiență suprarenală sau boală gastrointestinală. TSH trebuie să fie cercetat pentru a exclude hipertiroidismul. Testarea HIV este indicată dacă sunt prezenți factori de risc. O radiografie toracopulmonară trebuie să fie obținută întotdeauna. Scaunul trebuie să fie cercetat pentru hemoragii oculte.

A doua fază a testării este inițiată dacă încă nu este aparentă cauza scăderii în greutate și, în cele mai multe cazuri, începe cu o TC abdominală. Dacă este prezentă hipercalcemia, trebuie făcute măsurători serice ale hormonului paratiroidian (PTH), peptidul înrudit cu PTH uman (un marker pentru cancer) și 1,25 dihidroxivitamina D și enzima de conversie a angiotensinei (markeri pentru sarcoidoză). Mamografia este indicată la femei. Slăbiciunea, pigmentarea și hipoglicemia, cu sau fără hiponatremie/hiperkaliemie, necesită un test de administrare a ACTH pentru a exclude insuficiența suprarenală. Scăderea în greutate cu febrilitate face necesară obținerea de hemoculturi și, câteodată, biopsia de măduvă osoasă și cultură. Anemia feriprivă este

Tabelul 43-1

Cauze frecvente de scădere în greutate
1. Consum energetic crescut
a. Hipertiroidism
b. Feocromocitom
c. Exercițiu intens
2. Creșterea pierderii de energie
a. Diabet zaharat
b. Sindroame de malabsorbție
3. Aport alimentar diminuat*
a. Cancer
b. Infecții (HIV, tuberculoză, endocardită)
c. Hipercalcemia (boli maligne, hiperparatiroidism, sarcoidoză)
d. Uremia
e. Boala gastrointestinală obstructivă
f. Anorexia nervoasă
g. Insuficiența suprarenală (primară sau secundară)
h. Anemia pernicioasă
i. Boala Alzheimer
j. Depresia

* Multe alte boli pot fi asociate cu anorexie, de exemplu, insuficiența cardiacă congestivă, boala pulmonară obstructivă cronică, bolile cronice de ficat, bolile neurologice și bolile inflamatorii/autoimune. Afecțiunile citate mai sus sunt subliniate pentru că ele au capacitatea de a fi oculte.

Tabelul 43-2

Teste screening pentru pierderea involuntară în greutate

1. Prima fază de teste*
   a. HLG, viteza de sedimentare a hematiilor
   b. Analiza urinii
   c. Teste chimice multifazice (SMA 20)
   d. TSH
   e. Test HIV pentru persoanele cu risc
   f. Radiografie toracopulmonară
   g. Hemoragii oculte în scaun
2. A doua fază de teste
   a. CT abdominal
   b. Mamografie, electroforeza proteinelor serice, hormon paratiroidian, peptidul înrudit cu PTH uman, enzima de conversie a angiotensinei și 1,25-dihidroxivitamina D, dacă este prezentă hipercalcemia
   c. Colonoscopie, dacă este descoperită anemie feriprivă sau melenă sau dacă este suspectată boala inflamatorie intestinală
   d. Endoscopie superioară pentru hemoragie gastrointestinală superioară sau disfagie
   e. Test scurt la ACTH, pentru slăbiciune, pigmentare sau hiponatremie/hiperkaliemie
   f. Hemoculturi pentru febră de origine necunoscută cu scădere în greutate
   g. Biopsie din măduva osoasă, însoțită de cultură, pentru scădere în greutate, cu febră și hemoculturi negative
   h. Grăsimi în scaunul pe 72 ore pentru scădere în greutate cu diaree cronică
   i. TC sau RMN la nivelul capului pentru scădere în greutate cu cefalee, simptome neurologice sau insuficiență endocrină
   j. RMN a coloanei vertebrale, dacă examinarea sugerează boală paraspinală
   k. Vitamina B_{12}

* Prima și a doua fază de teste sunt definiții arbitrare. Istoricul și examinarea fizică, împreună cu teste de laborator inițiale, pot muta un test din a doua fază la un punct anterior. Ordinea sugerată este pentru o boală cu adevărat inaparentă.

o indicație pentru colonoscopie și, ocazional, pentru endoscopie superioară. Scăderea în greutate cu diaree poate, în plus, să necesite măsurarea conținutului de grăsime în scaunul de 72 ore sau a hormonilor, cum ar fi gastrina, somatostatina sau glucagonul. Chiar în absența anemiei sau a macrocitozei, un nivel al vitaminei B_{12} trebuie măsurat în scăderea inexplicabilă în greutate. Durerile de cap nou apărute sau severe, cu sau fără simptome neurologice sunt indicații pentru o examinare TC, în timp ce durerea de spate cu febră și deficit neurologic sugerează posibilitatea unui abces paraspinal sau epidural, datorat tuberculozei sau unei stafilococii, în special la utilizatorii de droguri intravenoase.

SUMAR

Scăderea în greutate e mai des o problemă de diagnostic decât o creștere în greutate și este, adesea, un semn al unei boli organice grave. Diagnosticul este, de obicei, destul de simplu de pus. În cazurile în care nici o explicație la îndemână nu e disponibilă, perseverența este esențială. Inițial, pacientul trebuie să fie reexaminat la intervale lunare, cu examinări fizice și de laborator complete. Dacă nici o cauză nu este descoperită până în 6 luni, intervalele de revenire pot fi mărite.

BIBLIOGRAFIE

Ezzell C: Research in focus. Fat times for obesity research: Tons of new information, but how does it all fit together? J NIH Res 7:39, 1995

Leibel R et al: Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. N Engl J Med 332:621, 1995

Macallan DC et al: Energy expenditure and wasting in human immunodeficiency virus and infection. N Engl J Med 333:83, 1995

Olefsky JM: Weighing in on the lean genes. J Clin Invest 95:2427, 1995

Rabinovitz M et al: Unintentional weight loss: A retrospective analysis of 154 cases. Arch Intern Med 146:186, 1986

Thompson MP, Morris LK: Unexplained weight loss in the ambulatory elderly. J Am Geriatr Soc 39:497, 1991

Wolf-Kline GP, Silverstone FA: Weight loss and Alzheimer's disease: An international review of the literature. Int Psychogeriatr 6:135, 1994

44

Alan Epstein, Kurt J. Isselbacher

HEMORAGIA GASTROINTESTINALĂ

Hematemeza se definește ca vărsătură cu sânge și *melena,* ca exteriorizare de scaune devenite negre și cu aspect de smoală, prin prezența sângelui. Aceste manifestări clinice de hemoragie gastrointestinală (GI) sugerează o sursă proximală de sângerare. Culoarea sângelui eliminat prin vărsătură depinde de concentrația de acid clorhidric din stomac și de durata contactului acestuia cu sângele. Astfel, dacă vărsătura survine la scurt timp după debutul sângerării, voma pare roșie, iar mai târziu aspectul va fi roșu-închis, maroniu sau negru. Cheagurile de sânge precipitate și sângele degradat de acid din vărsătură vor produce un aspect caracteristic „în zaț de cafea" când sunt eliminate prin vărsătură. Hematemeza indică de obicei sângerarea proximal de ligamentul lui Treitz, deoarece sângele ce pătrunde în tractul gastrointestinal dincolo de duoden intră rareori în stomac.

În timp ce sângerarea, suficientă pentru a produce hematemeză, provoacă de obicei melenă, mai puțin de jumătate din pacienții cu melenă au hematemeză. Melena denotă de obicei sângerare din esofag, stomac sau douden, dar leziuni ale jejunului, ileonului și chiar colonului ascendent pot provoca uneori melenă cu condiția ca timpul de tranzit gastrointestinal să fie suficient de prelungit. Aproximativ 60 ml de sânge sunt necesari pentru a produce un singur scaun negru; pierderea acută de sânge mai mare decât această cantitate poate produce melenă timp de până la 7 zile. După ce culoarea scaunului revine la normal, testele pentru hemoragii oculte pot rămâne pozitive pentru mai mult de o săptămână. Culoarea neagră a melenei provine din contactul sângelui cu acidul clorhidric, producându-se hematină. Astfel de scaune sunt ca păcura („lipicioase") și au un miros caracteristic. Această consistență de păcură este în contrast cu scaunele negre sau gri închise ce apar după ingestia de fier, bismut sau extract de lemn dulce. Hemoragia gastrointestinală, chiar dacă este depistată numai prin teste pozitive ce indică hemoragii oculte, indică o boală potențial gravă ce trebuie investigată suplimentar.

Hematochezia, trecerea de sânge roșu prin rect, semnifică în general sângerarea dintr-o sursă distală ligamentului lui Treitz. Totuși, hemoragiile proximale rapide pot provoca rectoragie datorită unui tranzit accelerat.

Manifestările clinice de sângerare gastrointestinală depind de mărimea și viteza hemoragiei și de prezența bolilor asociate. Pierderile sanguine mai mici de 500 ml sunt rar asociate cu semne sistemice; excepțiile includ sângerările la vârstnici sau la pacientul anemic, la care pierderea unor cantități mai mici de sânge poate produce tulburări hemodinamice. Hemoragia rapidă de volum mai mare provoacă scăderea întoarcerii venoase către inimă, debit cardiac scăzut și rezistență periferică crescută datorată vasoconstricției reflexe (vezi capitolul 38). Hipotensiunea ortostatică mai mare decât o modificare de 10 mmHg indică de obicei o reducere de 20% sau mai mare a volumului sanguin. Simptomele asociate pot include lipotimie, sincopă, greață, transpirație și sete. Când pierderea de sânge este de 25-40% din volumul sanguin, apare frecvent șocul cu tahicardie accentuată și hipotensiune. Paloarea este importantă și pielea

este rece. Oricum, în prezența blocanților beta-adrenergici și ai canalelor de calciu, aceste semne clinice pot fi atenuate.

La evaluarea hemoragiei rapide, hematocritul inițial poate să nu reflecte corect amploarea pierderii de sânge, deoarece echilibrarea cu lichid extravascular și hemodiluția necesită adesea peste 8 h. Rezultatele uzuale de laborator includ o ușoară leucocitoză și trombocitoză care apar în primele 6 h de la debutul sângerării. Ureea sanguină poate fi crescută disproporționat față de creatinină, în special în hemoragii digestive superioare, datorită degradării proteinelor sanguine până la uree de către bacteriile intestinale, ca și datorită unei ușoare reduceri a ratei de filtrare glomerulare.

Hemoragia ocultă, detectată prin testul pentru hemoglobin-peroxidază (de ex., Hemocult), este o modalitate importantă de a descoperi neoplazia colorectală în stadii precoce, potențial curabile. Testul este propus la pacienții peste 50 de ani, ca parte a controlului anual. Trebuie examinate scaune multiple (de obicei două probe din trei scaune), și dacă vreo probă este pozitivă trebuie efectuate investigații suplimentare. Un rezultat pozitiv se poate datora pierderii sanguine fiziologice, peroxidazelor din dietă, cărnii insuficient preparate sau oricărei cauze de sângerare gastrointestinală superioară sau inferioară. Ingestia de vitamină C în cantitate de peste 500 mg/zi poate provoca un test fals negativ. Pentru a limita variabilele confundabile, pacienții trebuie testați în timpul unei diete cu multe fibre și puțină carne, fără ingestie de agenți antiinflamatori nesteroidieni (AINS) sau vitamină C, deși doza scăzută zilnică de aspirină (80-325 mg) luată pentru a preveni boli cardiovasculare, nu duce, în general, la rezultate fals-pozitive.

ETIOLOGIA HEMORAGIILOR DIGESTIVE SUPERIOARE (vezi tabelul 44-1) Un istoric atent și o examinare fizică a orofaringelui și cavității nazale trebuie să ajute la excluderea epistaxisului sau a sângelui înghițit ca sursă a hematemezei sau melenei.

Cele mai frecvente cauze ale hemoragiei digestive superioare sunt: (1) gastropatia erozivă sau hemoragică, (2) ulcerul duodenal, (3) ulcerul gastric, (4) sindromul Mallory-Weiss, (5) varicele sau gastropatia hipertensivă portală și (6) malformații arteriovenoase (MAV). Aceste entități explică peste 90% din toate cauzele de hemoragii GI superioare în care o sursă specifică poate fi găsită.

Eroziunile gastrice sau *gastropatia hemoragică, erozivă* sunt adesea asociate cu ingestia de aspirină sau alte AINS.

Ulcerele peptice (fie duodenal, fie gastric) determinate de *Helicobacter pylori* sunt cele mai frecvente cauze de sângerare gastrointestinală superioară. Deoarece hemoragia poate fi manifestarea inițială a unui ulcer peptic, diagnosticul trebuie luat în considerare chiar când un istoric caracteristic de boală ulceroasă nu este obținut. Utilizarea concomitentă de AINS crește riscul sângerării ulcerului peptic și mortalitatea asociată cu aceasta.

Sângerarea din *varice* sau din *gastropatia hipertensivă portală* este în mod caracteristic brutală și masivă. Sângerarea din varice esofagiene sau gastrice este de obicei rezultatul hipertensiunii portale, secundară cirozei. Deși ciroza alcoolică este cea mai importantă cauză în S.U.A., orice afecțiune ce provoacă hipertensiune portală poate produce sângerare din varice. Mai mult, în timp ce prezența de varice înseamnă de obicei hipertensiune portală instalată de mult timp, hepatita acută sau infiltrația grasă severă a ficatului poate produce uneori varice care dispar o dată ce anomalia hepatică se vindecă. Deși hemoragia digestivă superioară la un pacient cu ciroză sugerează o sursă varicoasă, până la un sfert din acei pacienți vor sângera dintr-o altă leziune, cum ar fi gastropatia erozivă, ulcerul peptic, gastrita, sau sindromul Mallory-Weiss. Ca urmare, este esențial să se determine prompt cauza sângerării astfel încât să fie instituit tratamentul corespunzător.

Fisurile Mallory-Weiss (fisurile mucoasei esofagogastrice) se produc în regiunea joncțiunii esofagogastrice și sunt deseori caracterizate în istoric de eforturi de a voma sau vărsături nehemoragice urmate de hematemeză. Oricum, un istoric de sforțare poate lipsi la mai mult de jumătate din pacienți.

Esofagita, în principal datorată refluxului gastroesofagian, poate determina sângerare. Esofagita asociată cu cancer sau dată de infecții, cum ar fi citomegalovirusul, virusul herpetic sau *Candida*, rareori provoacă sângerare acută; oricum, poate produce pierdere cronică de sânge. Pierderea cronică de sânge poate rezulta, de asemenea, din fisurarea lineară a mucoasei în hernia hiatală mare, prin alunecare, ca rezultat al efectului de tăiere, cauzat de diferențele între presiunea intratoracică și intragastrică.

Carcinomul gastric, limfoamele, polipii și alte tumori ale stomacului și intestinului subțire sunt cauze neobișnuite de hemoragie GI. Leiomiomul și leiomiosarcomul sunt rare, dar pot duce la hemoragie masivă. Sângerarea din diverticulii duodenali și jejunali este o cauză neobișnuită de sângerare GI.

Ruptura anevrismelor aortice arteriosclerotice în intestinul subțire este aproape întotdeauna fatală. Ruptura apare de obicei după chirurgie reconstructivă arterială cu formare de fistulă între grefa sintetică și lumenul intestinal. O sângerare mică sau „prevestitoare“ poate preceda o hemoragie masivă bruscă dintr-o fistulă aortoenterică. Sângerarea bruscă poate de asemenea să apară prin hemobilie, în urma intervenției chirurgicale sau traumatismului ficatului.

Discraziile sanguine primare, vasculitele, telangiectazia hemoragică ereditară și afecțiunile țesutului conjunctiv pot determina sângerări gastrointestinale semnificative. Uremia poate produce pierdere de sânge gastrointestinală, prin telangiectazii de-a lungul întregului tract GI. Cancerul pancreatic poate, uneori, să erodeze în duoden și să producă sângerare GI superioară.

ETIOLOGIA HEMORAGIILOR DIGESTIVE INFERIOARE (vezi tabelul 44-2)

Leziuni anale și rectale Mici cantități de sânge roșu aprins pe suprafața scaunului și hârtiei igienice sunt frecvent provocate de hemoroizi sau fisuri anale; astfel de sângerări sunt în general precipitate de trecerea forțată a unui scaun tare. Proctita este o altă sursă de sângerare rectală.

Leziunile colonului Cancerul de colon, ca și polipii colonului, produc de obicei pierderi sanguine cronice oculte, dar ocazional pot produce sângerare rapidă. Angiodisplazia, o proliferare a mucoasei vasculare, este o sursă majoră de sângerare acută sau cronică la pacienții vârstnici. Diareea hemoragică

Tabelul 44-1

Cauzele frecvente de hemoragie GI superioară acută

1. Gastropatia erozivă, hemoragică (aspirină, alte AINS)
2. Ulcer duodenal
3. Ulcer gastric
4. Sindrom Mallory-Weiss
5. Varice/gastropatie hipertensivă portală
6. Malformații arteriovenoase

Tabelul 44-2

Cauzele frecvente de hemoragie GI inferioară acută (în ordinea frecvenței)

Sub 55 ani	Peste 55 ani
1. Boala anorectală (hemoroizi, fisuri)	1. Boala anorectală (hemoroizi, fisuri)
2. Colita (BII*, infecțioasă)	2. Diverticuloza
3. Diverticuloza	3. Angiodisplazia
4. Polipi, cancer (hiperplastic, hamartomul)	4. Polipi, cancer
5. Angiodisplazia	5. Enterocolita (ischemică, infecțioasă, BII, de iradiere)

* BII, boala inflamatorie intestinală

poate fi simptomul alarmant la pacienții cu colită ulceroasă. Sângerarea poate de asemenea însoți diareea datorată infecțiilor cu *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* 0157:H7 enterohemoragică toxigenă, amoeba și alți paraziți. La pacienții vârstnici, diabetici și la pacienții cu boală vasculară, ischemia mezenterică poate fi o cauză de diaree sanghinolentă.

Diverticulii Sângerarea din diverticulii colonului este o cauză obișnuită de hemoragie digestivă inferioară la pacienții peste 40 ani. Prezentarea uzuală a hemoragiei diverticulare este trecerea nedureroasă, rapidă a unui scaun colorat maroniu. Diverticulul lui Meckel, o anomalie congenitală, cel mai adesea a ileonului distal, este prezent la circa 2% din populație și este o cauză importantă de hemoragie acută la copiii și adulții tineri.

Abordarea pacientului

Cu hemoragie gastrointestinală superioară acută Conduita față de pacientul care sângerează depinde de localizarea, proporția și rapiditatea sângerării. Atenția primordială la îngrijirea unui pacient care sângerează trebuie acordată menținerii unui volum intravascular adecvat și stabilității hemodinamice. Când este consultat prima dată, pacientul poate fi în stare de șoc. Înainte de anamneză și de a întreprinde o examinare fizică amănunțită, trebuie remarcate semnele vitale, trebuie efectuate teste de grup sanguin și probe de compatibilitate și stabilită o cale de abordare venoasă largă pentru o perfuzie salină sau cu masă eritrocitară.

ISTORICUL Un istoric sau simptome sugestive pentru boală peptică ulceroasă poate fi un indiciu util. Similar, utilizarea recentă de AINS poate ridica suspiciunea de gastropatie erozivă. Dacă ingestia de alcool a fost îndelungată și există stigmate de boală hepatică cronică, varicele esofagiene pot fi o sursă de hemoragie. Antecedentele de hemoragie gastrointestinală sau un istoric familial de boli intestinale sau diateză hemoragică pot furniza indicii diagnostice. Contracțiile de vomă recente, urmate de hematemeză, trebuie să sugereze fisuri Mallory-Weiss.

EXAMENUL FIZIC După evaluarea schimbărilor în ortostatism ale pulsului și tensiunii arteriale, aprecierea clinică a presiunii venoase centrale și instituirii umplerii volemice, pacientul trebuie examinat pentru depistarea indiciilor bolii subiacente. O sursă de sângerare extraintestinală trebuie exclusă prin examinarea atentă a cavității bucale și nazofaringelui. Examenul dermatologic poate releva leziunile de telangiectazii caracteristice din boala Osler-Rendu -Weber (deși acestea nu vor fi vizibile dacă există o anemie severă). Stigmatele bolii hepatice cronice, cum sunt angioamele stelate, ginecomastia, atrofia testiculară, icterul, ascita și hepatosplenomegalia sugerează hipertensiune portală cu sângerare din varicele esofagiene sau gastrice, ca o sursă potențială importantă.

INVESTIGAȚII DE LABORATOR Investigațiile inițiale trebuie să includă hematocritul, hemoglobina, o evaluare atentă a caracterelor morfologice ale eritrocitelor (hematii hipocrome, microcitare sugerează că pierderea sanguină este cronică), formula leucocitară, numărul de trombocite. Timpul de protrombină, timpul parțial de tromboplastină sunt necesare pentru a exclude defectele primare sau secundare ale coagulării. O creștere a ureei sangvine și raportul dintre ureea sangvină și creatinină pot ajuta la sugerarea hemoragiei GI superioare. Radiografia abdomenului este rareori utilă în stabilirea unui diagnostic, exceptând cazurile când este suspectată o perforație sau ischemie viscerală sau este prezentă o ocluzie intestinală. Deși investigațiile inițiale sunt valoroase și esențiale, evaluarea repetată a datelor de laborator este importantă pe măsură ce se urmărește cursul clinic al hemoragiei; o diagramă a dinamicii datelor este de dorit și trebuie să includă timpii când produsele de sânge și lichidele intravenoase au fost administrate și suma lor.

CONDUITA DIAGNOSTICĂ ȘI TERAPEUTICĂ (vezi figura 44-1) Abordarea diagnostică a pacientului cu hemoragie gastrointestinală trebuie individualizată. Când există un istoric de melenă sau hematemeză sau suspiciunea de sângerare din partea superioară a tractului gastrointestinal, pacientului trebuie să i se aplice un tub nazogastric pentru a goli stomacul și a determina dacă sângerarea este proximală ligamentului lui Treitz. Dacă aspiratul nazogastric inițial este clar sau bilios, o sângerare activă curentă este improbabilă și tubul poate fi îndepărtat.

Dacă se aspiră sânge roșu sau material în „zaț de cafea" prin tubul nazogastric, trebuie început lavajul cu apă sau soluție salină (la temperatura camerei). Irigația stomacului servește două scopuri: (1) procură clinicianului o evaluare a rapidității sângerării și (2) curăță stomacul de sânge și cheaguri de sânge înaintea unei endoscopii diagnostice care va îmbunătăți posibilitatea de a vedea toate suprafețele mucoasei. Ritmul evaluării diagnostice ulterioare va depinde de caracterul aspiratului nazogastric, ca și de semnele vitale, necesitățile transfuzionale și numărul și consistența scaunelor.

Odată ce pacientul este stabil hemodinamic, endoscopia diagnostică trebuie să fie realizată, pentru a identifica sursa sângerării (vezi figura 44-1). Endoscopia diagnostică precoce poate furniza, de asemenea, informații prognostice cu privire la posibilitatea ca pacientul să resângereze și permite terapia endoscopică. Când există dovada de sângerare GI superioară persistentă, bazată pe continuarea drenajului cu sânge prin tubul nazogastric sau când eșuează stabilizarea hemodinamică a pacientului, situația trebuie privită ca urgentă și endoscopia diagnostică trebuie să înceapă cât de curând posibil. Dacă este descoperită sursa sângerării, endoscopistul trebuie să determine dacă terapia via endoscop poate opri sângerarea. Sângerarea dintr-un ulcer poate fi controlată prin

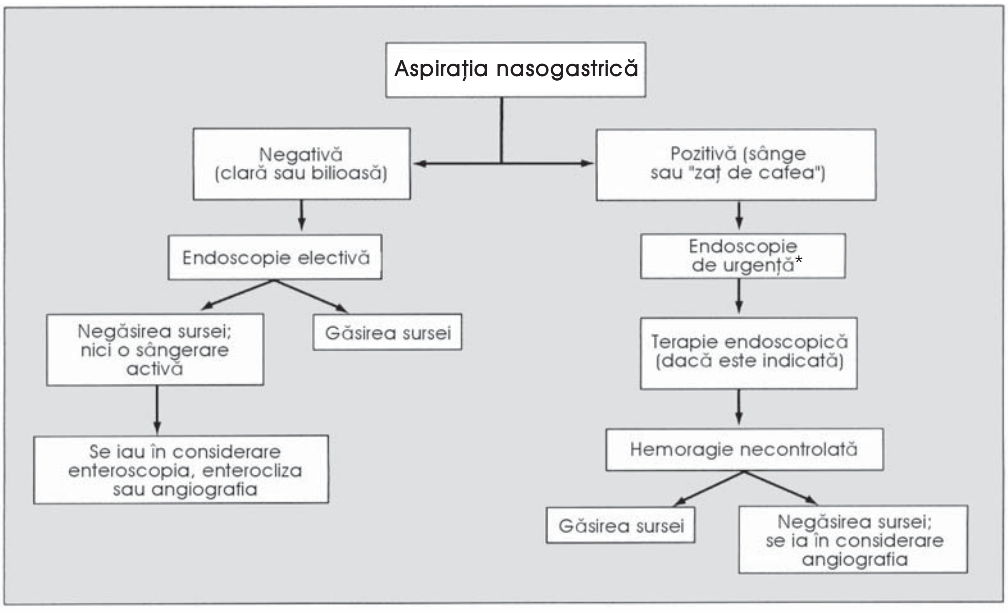


FIGURA 44-1 Abordarea pacientului cu sângerare GI superioară acută (* Se solicită consultație chirurgicală precoce, în situația în care intervenția operativă este necesară.)

injectarea unui agent vasoconstrictor, cum ar fi epinefrina sau a unui agent sclerozant sau prin utilizarea electrocauterizării, cel mai frecvent realizată cu o probă bipolară sau multipolară sau o probă la căldură. Astfel de terapie trebuie încercată când există jet arterial, care este puțin probabil să cedeze spontan, sau când există „un vas vizibil", o arteriolă expusă la baza ulcerului care implică un risc de sângerare de 50%. Gastropatia erozivă sau hemoragică (dată de aspirină sau alte AINS) nu este de obicei accesibilă terapiei endoscopice. Din fericire, această situație se ameliorează adesea cu oprirea agentului agresor și administrarea antagoniștilor de receptori H_2 sau inhibitorilor de pompă protonică. Malformațiile arterio-venoase, când sângerează, se tratează frecvent cu electro-cauterizare bipolară, dar când sunt detectate, de obicei nu sângerează activ. Fisurile Mallory-Weiss se opresc din sângerare, de obicei, spontan, dar pot necesita cauterizarea sau terapia prin injectare, dacă sângerarea persistă.

Sângerarea varicelor esofagiene necesită, de obicei, intervenție endoscopică. Varicele pot sângera activ în jet sau foarte lent sau pot prezenta semne de sângerare recentă prin „urme roșii" sau pete roșii cireșii. Până acum, cea mai comună abordare pentru oprirea sângerării a fost scleroterapia. Aceasta implică injectarea varicelor cu agenți sclerozanți, cum ar fi etanolamina, tetradecilsulfatul de sodiu, moruatul de sodiu și etanolul absolut. Ligatura varicelor esofagiene prin bandare (similar ligaturii cu bandă de cauciuc a hemoroizilor) este o tehnică utilizată în creștere și este asociată cu un risc mai mic de formare a stricturii esofagiene și de toxicitate sistemică decât scleroterapia. Infuzia sistemică de vasopresină împreună cu nitroglicerina administrată intravenos scad presiunea venoasă portală și pot fi utilizate ca adjuvanți în controlul sângerării variceale. Similar, somatostatina sistemică sau analogii săi (de exemplu, octreotidul) pot scădea pesiunea portală și ajută în controlul sângerării din varice, fără efectele secundare periferice vasoconstrictoare ale vasopresinei.

Dacă măsurile endoscopice sau farmacologice eșuează în a stopa sângerarea din varice, tamponada cu balon cu tub Blakemore sau Linton poate fi folosită pentru a comprima

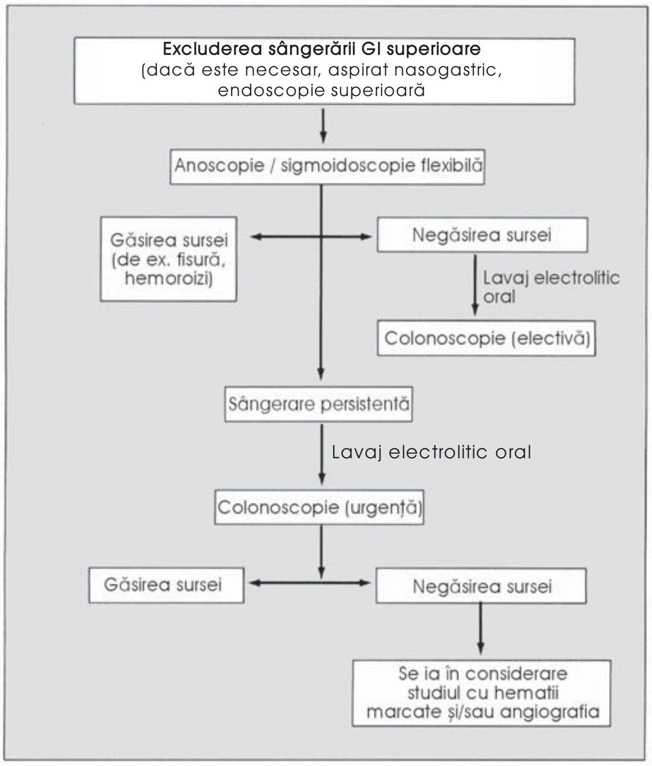


FIGURA 44-2 Abordarea pacientului cu sângerare GI inferioară acută

varicele direct și, astfel, să oprească sângerarea temporar, până când o terapie definitivă poate fi încercată. O altă abordare este plasarea unui șunt portosistemic intrahepatic transjugular. Această procedură implică plasarea unui stent metalic expandabil prin ficat, pentru a conecta vena porta și vena hepatică. Uneori, sângerarea GI superioară este prea rapidă pentru a vizualiza endoscopic sursa sângerării; în astfel de cazuri, angiografia, cum ar fi arteriografia mezenterică selectivă, poate fi indicată. Sângerarea de această magnitudine necesită de obicei intervenție chirurgicală, odată ce sursa sângerării este localizată, dar, uneori, infuzia intraarterială de vasopresină sau injectarea angiografică de spumă-gel sau gheme metalice pot opri sângerarea.

Abordarea pacientului

Cu sângerare GI inferioară acută Cauzele cele mai frecvente de hemoragie GI inferioară variază cu vârsta (vezi tabelul 44-2 și figura 44-2). În toate situațiile, sângerarea GI superioară trebuie exclusă, dacă este necesar, prin aspirat nazogastric sau chiar endoscopie diagnostică și trebuie să se execute cu atenție tușeul rectal și anoscopia pentru a exclude patologia anorectală, cum ar fi fisurile și sângerarea din hemoroizi interni. O sigmoidoscopie flexibilă (după o clismă blândă cu soluție salină) trebuie executată pentru a exclude boala rectosigmoidiană.

La pacientul stabil hemodinamic, colonoscopia electivă trebuie realizată după lavaj cu o soluție orală de polietilenglicol/electroliți sau soluție fosfosodică. Endoscopistul terapeut poate îndepărta polipi, poate cauteriza leziuni angiodisplazice și, uneori, poate injecta un diverticul sângerând cu epinefrină. Dacă colonoscopia este negativă, dar există o sângerare GI inferioară recurentă sau intermitentă, un studiu cu hematii marcate trebuie luată în considerare. Imaginile pot fi obținute până în 48 h. Dacă studiul arată o leziune suspectă, angiografia selectivă ajută la localizarea locului sângerării cu mai multă precizie. Pacientul cu o sângerare GI inferioară torențială de obicei nu poate fi pregătit pentru colonoscopie, nici nu poate aștepta imaginile cu hematii marcate; un astfel de pacient trebuie să suporte o angiografie mezenterică, după ce aspiratul nazogastric a exclus sângerarea GI superioară rapidă. Odată ce locul sângerării este identificat prin angiografie, chirurgia este adesea necesară.

Sângerarea GI superioară și inferioară acută reprezintă o provocare, atât din punct de vedere diagnostic, cât și terapeutic. Ea cere o echipă optimă cu personal de urgență și de terapie intensivă, interniști, gastroenterologi, radiologi invazivi și chirurgi.

BIBLIOGRAFIE

Cello JP et al: Endoscopic sclerotherapy versus portacaval shunt in patients with severe cirrhosis and acute variceal hemorrhage: Long-term follow-up. N Engl J Med 316:11, 1987
Chojkier M et al: A controlled comparison of continuous intraarterial and intravenous infusions of vasopressin in hemorrhage from esophageal varices. Gastroenterology 77:540, 1979
Jensen DM, Machicado CA: Diagnosis and treatment of severe hemotochezia: The role of urgent colonoscopy after purge. Gastroenterology 95:1569, 1988
Kankaria RG, Fleisher DE: Critical management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Crit Care Clin 11:347, 1985
Laine L: Multipolar electrocoagulation in the treatment of active upper gastrointestinal tract hemorrhage. N Engl J Med 316:1613, 1987
Peterson WL et al: Routine early endoscopy in upper gastrointestinal tract bleeding: A randomized, controlled trial. N Engl J Med 304:925, 1981
Reinus JF, Brandt LJ: Vascular ectasias and diverticulosis. Common causes of lower intestinal bleeding. Gastroenterol Clin North Am 23:1, 1988
Richter JM et al: Angiodysplasia: Clinical presentation and colonoscopic diagnosis. Dig Dis Sci 29:481, 1984
Rosen RJ, Sanchez G: Angiographic diagnosis and management of gastrointestinal hemorrhage. Radiol Clin North Am 32:951, 1994
Sung JJY et al: Prospective randomized study of the effects of octreotide on rebleeding from esophageal varices after endoscopic ligation. Lancet 346:1666, 1995

45 Lee M. Kaplan, Kurt J. Isselbacher

ICTERUL

Acumularea bilirubinei în curentul sanguin provoacă pigmentarea galbenă a plasmei, ducând la colorarea țesuturilor bogat perfuzate. Nivelurile bilirubinei serice cresc când producția ei din hem depășește metabolismul și excreția sa. Dezechilibrul dintre producție și clearance poate proveni fie din eliberarea excesivă a precursorilor de bilirubină în fluxul sanguin, fie din procese fiziologice care împiedică preluarea hepatică, metabolismul sau excreția acestui metabolit (vezi tabelul 45-1). Clinic, hiperbilirubinemia apare ca *icter*, pigmentarea galbenă a pielii și sclerelor. Icterul poate fi de regulă detectat când nivelul bilirubinei serice depășește 34-43 μmol/l (2-2,5 mg/dl) sau aproximativ dublu față de limita superioară a valorilor normale, dar poate fi detectabil la niveluri mai mici de bilirubină la pacienții cu piele deschisă la culoare și anemie severă. Invers, icterul este frecvent mascat la indivizii cu piele închisă la culoare sau cu edeme. Țesutul scleral este bogat în elastină, care are o mare afinitate pentru bilirubină, astfel încât icterul scleral este de obicei un semn mai sensibil de hiperbilirubinemie decât icterul generalizat. Un semn la fel de precoce de hiperbilirubinemie este închiderea la culoare a urinei, care rezultă din excreția renală a bilirubinei sub forma bilirubin-glucuronidului. În icterul pronunțat, pielea poate lua o nuanță verzuie datorată oxidării unei părți din bilirubina circulantă la biliverdină. Acest efect este întâlnit mai frecvent în afecțiuni cu hiperbilirubinemie *conjugată,* accentuată sau de lungă durată, cum este ciroza (vezi mai jos). Alte cauze de colorație galbenă a pielii includ *carotenemia*, de regulă apărută ca rezultat al ingestiei și absorbției de mari cantități de β-caroten și compuși pigmentari înrudiți. Spre deosebire de hiperbilirubinemie, totuși carotenemia nu provoacă icter scleral.

PRODUCȚIA ȘI METABOLISMUL BILIRUBINEI

Sursele și caracterizarea chimică a bilirubinei serice Concentrațiile serice normale ale bilirubinei variază între 5 și 17 μmol/l (0,3-1 mg/dl). Mai mult de 90% din bilirubina serică la indivizii normali este sub formă neconjugată, o moleculă nepolară circulând ca un complex legat de albumină. Restul este conjugat cu un grup polar (mai ales glucuronid) ceea ce o face hidrosolubilă și astfel capabilă să fie filtrată și excretată de rinichi. Când este măsurată prin teste clinice de rutină, fracțiunea directă sau conjugată este frecvent supraestimată, ducând la valorile normale raportate de 1,7-8,5 μmol/l (0,1-0,5 mg/dl).

Aproximativ 80% din bilirubina circulantă derivă din eritrocitele îmbătrânite. Când eritrocitele circulante ating sfârșitul vieții lor normale de aproximativ 120 de zile, ele sunt distruse de celulele reticuloendoteliale (figura 45-1). Oxidarea jumătății de hem disociate de hemoglobină în aceste celule generează biliverdină, care este metabolizată apoi la bilirubină. Aproximativ 15-20% din bilirubina circulantă derivă din alte surse, incluzând (1) eritropoieza ineficientă provenind din distrugerea eritrocitelor în maturizare în măduva osoasă și (2) din metabolismul altor proteine ce conțin hem, dintre care cele mai cunoscute sunt citocromii hepatici, mioglobina musculară și enzimele conținând hem, larg răspândite.

Bilirubina neconjugată eliberată în plasmă este legată strâns, dar necovalent, de albumină. Anumiți anioni organici, cum sunt sulfonamidele și salicilații, sunt în competiție cu bilirubina pentru situsurile de legare pe albumină, permițând pigmentului eliberat să intre în țesuturi. În perioada neonatală, celulele creierului, în special cele din ganglionii bazali, au o afinitate pentru bilirubina neconjugată, facilitând retenția sa în creier. Acest fenomen poate explica efectele neurotoxice ale hiperbilirubinemiei neonatale. Bilirubina conjugată este legată de albumină sub două forme, reversibilă și ireversibilă. Legarea necovalentă, reversibilă, este similară cu cea a bilirubinei neconjugate, deși complexul este mai puțin stabil. Când este prezentă în ser pentru perioade lungi de timp (de exemplu, în colestază, obstrucția biliară cu evoluție lungă sau hepatita cronică activă), bilirubina conjugată poate forma un complex covalent ireversibil cu albumina denumită *bilirubina delta* sau *biliproteina.* Datorită ireversibilității legăturii, acest complex nu este excretat de rinichi. Această bilirubină delta are o viață de înjumătățire serică similară cu cea a albuminei (15-20 de zile) și astfel rămâne detectabilă în ser până la câteva săptămâni după eliberarea căii biliare sau în timpul convalescenței după boli hepatocelulare.

Bilirubina este prezentă în lichidele corpului (lichide articulare, lichid pleural, lichidul cefalorahidian) proporțional

Tabelul 45-1

Proprietățile comparate ale bilirubinei conjugate și neconjugate

Proprietăți și reacții	**Neconjugată**	**Conjugată**
Hidrosolubilitate	0	+
Afinitate pentru lipide	++	±
Excreție renală	0	+
Reacția van den Bergh	Indirect (total minus direct)	Direct
Legare de albumina serică (reversibilă)	+++	+
Formare de complexe bilirubină-albumină (ireversibilă; bilirubină delta)	0	+†

† Detectabile în plasmă în condițiile unei hiperbilirubinemii conjugate prelungite (vezi textul).

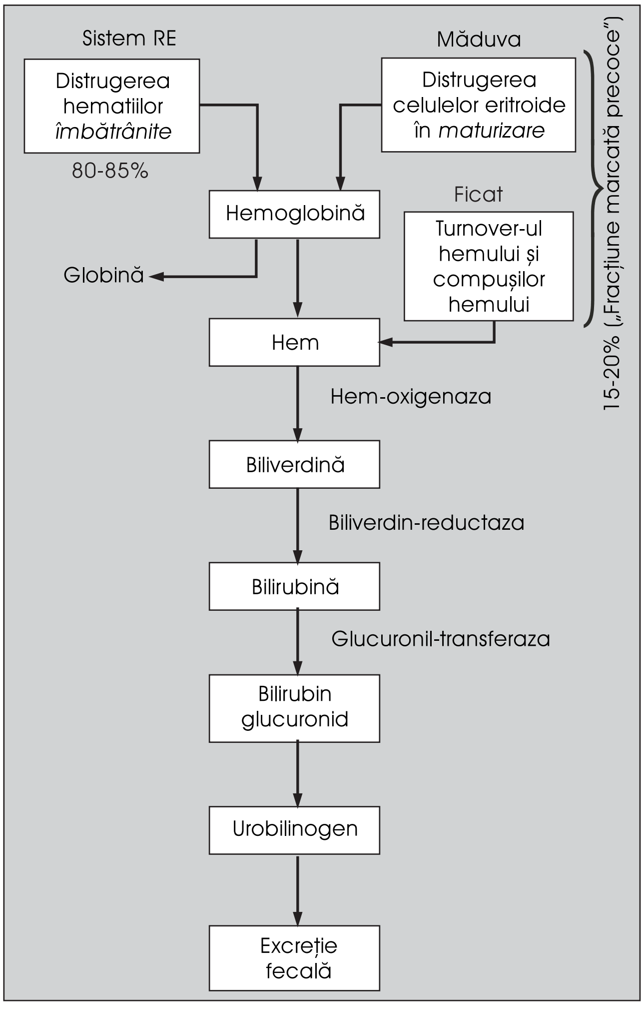


FIGURA 45-1 Sursele și precursorii bilirubinei și etapele metabolismului și excreției sale ulterioare. RE, reticuloendotelial.

cu conținutul lor în albumină și este absentă în secrețiile adevărate, cum sunt lacrimile, saliva și sucul pancreatic. Apariția icterului este de asemenea influențată de fluxul sanguin și de edeme, extremitățile paralizate și edematoase având tendința de a rămâne necolorate.

Metabolismul hepatic al bilirubinei Ficatul are rolul central în metabolismul pigmenților biliari. Acest proces poate fi împărțit în trei faze distincte: (1) preluarea hepatică, (2) conjugarea și (3) excreția în bilă. Din aceste trei faze, excreția pare să fie etapa care limitează ritmul și cea mai susceptibilă de a fi subminată când celula hepatică este afectată.

Captarea Bilirubina neconjugată legată de albumină este prezentată celulei hepatice, unde complexul se disociază și bilirubina nepolară intră în hepatocit prin difuziune sau transport prin membrana plasmatică. Captarea și depozitarea hepatocitară ulterioară a bilirubinei implică legarea bilirubinei de proteine citoplasmatice ce leagă anioni, în special ligandina (glutation-*S*-transferaza B) care împiedică efluxul bilirubinei înapoi în plasmă.

Conjugarea Bilirubina neconjugată este insolubilă în apă dacă nu este combinată cu o moleculă amfifilă cum este albumina. Deoarece albumina lipsește din bilă, bilirubina trebuie convertită într-un derivat hidrosolubil înaintea excreției biliare. Acest proces este îndeplinit mai ales prin conjugarea bilirubinei cu acidul glucuronic, generând bilirubin-glucuronidul. Reacția de conjugare are loc în reticulul endoplasmic al hepatocitelor și este catalizată de bilirubin-glucuronil transferază într-o reacție în doi timpi (vezi figura 45-2).

Excreția În condiții normale, numai bilirubina conjugată poate fi excretată în bilă. Deși procesul global nu este pe deplin înțeles, excreția bilirubinei pare să fie un proces dependent de energie limitat la membrana canaliculară. Excreția este etapa limitatoare de viteză în metabolismul hepatic al acestui pigment. Excreția deficitară duce la concentrații scăzute de bilirubină în bilă și efluxul concomitent al bilirubinei *conjugate* prin membrana sinusoidală a hepatocitului în curentul sanguin. Rolul traficului intracelular de proteine și procesele de transport membranar în excreția normală și anormală a bilirubinei sunt încă insuficient înțeles.

Faza intestinală a metabolismului bilirubinei După secreția în bilă, bilirubina conjugată este transportată prin ductele biliare în duoden. Bilirubina conjugată nu este reabsorbită de mucoasa intestinală. Este fie excretată neschimbată în scaun, fie metabolizată de bacteriile ileale și colonice la *urobilinogen* și produși înrudiți. Urobilinogenul poate fi reabsorbit din intestinul subțire și colon și intră în circulația portală. O parte din urobilinogenul portal este preluat de ficat și reexcretat în bilă, iar restul ocolește ficatul și este excretat de rinichi. În condiții normale, excreția urinară zilnică de urobilinogen nu depășește 4 mg. Când prelucrarea și excreția hepatică a urobilinogenului este afectată (de exemplu, în boli hepatocelulare) sau producția de bilirubină este mult mărită (de exemplu, în hemoliză), excreția zilnică urinară de urobilinogen poate să crească semnificativ. Dimpotrivă, colestaza sau obstrucția biliară extrahepatică interferează cu faza intestinală a metabolismului bilirubinei și duce la o producție și excreție urinară de urobilinogen mult scăzute. Măsurarea urobilinogenului urinar poate astfel să fie un instrument util în a distinge cauzele posibile ale hiperbilirubinemiei.

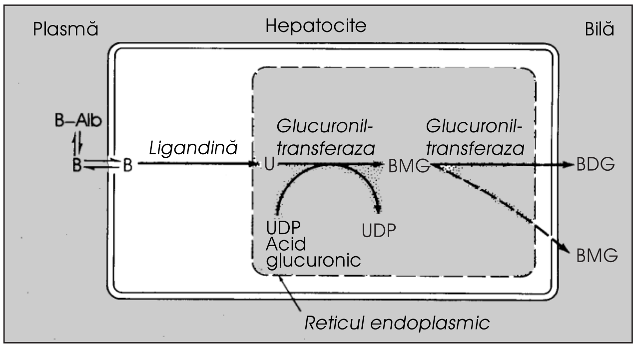


FIGURA 45-2 Schema captării, conjugării și excreției bilirubinei de către celula hepatică. Conversia BMG la BDG este catalizată de glucuronil-transferaza din reticulul endoplasmic. B – bilirubină; BMG – bilirubin-monoglucuronid; BDG – bilirubin-diglucuronid; UDP – uridin-difosfat.

Excreția renală a bilirubinei Urina nu conține în mod normal bilirubină detectabilă prin teste clinice uzuale, deși urme pot fi detectate prin procedee spectrofotometrice sensibile. Bilirubina neconjugată, fiind strâns legată de albumină, nu este filtrată de glomerulii renali. Deoarece nu există un proces de secreție tubulară pentru bilirubină, bilirubina neconjugată nu se excretă în urină. Dimpotrivă, bilirubina conjugată este o moleculă polară mai puțin strâns legată de albumină. O fracțiune semnificativă circulă nelegată, este filtrată de glomerulii renali și apare în urină. *Prezența bilirubinei în urină este dovada hiperbilirubinemiei conjugate* și poate fi un punct de diferențiere util, precoce în evaluarea icterului. Sărurile biliare măresc filtrarea glomerulară a bilirubinei conjugate și în boli asociate cu săruri biliare circulante crescute (de exemplu, colestază, obstrucție biliară extrahepatică) excreția renală de bilirubină este semnificativ intensificată. Această excreție renală crescută poate explica observația că bilirubina conjugată serică tinde să atingă un platou la niveluri sub 510-680 μmol/l (30-40 mg/dl) la pacienții cu *obstrucție de tract biliar*, în timp ce niveluri mai înalte pot să apară la pacienții cu leziuni hepatocelulare grave. Pentru informații suplimentare despre producția, metabolismul și excreția bilirubinei, vezi capitolul 294.

CONSECINȚELE FIZIOPATOLOGICE ALE HIPERBILIRUBINEMIEI În cele mai multe cazuri, hiperbilirubinemia în sine are efecte fiziopatologice nesemnificative. Spre deosebire de sărurile biliare circulante ale căror niveluri sunt de asemenea ridicate în colestază și obstrucția biliară, bilirubina nu se va depozita în țesuturile cutanate și nu produce prurit. Totuși, bilirubina plasmatică neconjugată care nu este legată de albumină poate traversa bariera hematoencefalică. În condiții cum sunt cele din icterul neonatal sau sindromul Crigler-Najjar tipul I sau II (vezi mai jos), concentrații foarte mari (> 340 μmol/l sau > 20 mg/dl) de bilirubină neconjugată se pot acumula, iar difuzia bilirubinei în sistemul nervos central care rezultă poate provoca encefalopatie (icter nuclear) și afectare permanentă a funcției nervoase. Riscul de icter nuclear este mărit de condițiile care favorizează niveluri circulante crescute de bilirubină *nelegată*, neconjugată, cum sunt hemoliza, hipoalbuminemia, acidoza și niveluri crescute ale compușilor care intră în competiție cu bilirubina pentru legarea de albumină, cum sunt acizii grași liberi și medicamentele. Concentrațiile circulante de bilirubină neconjugată pot fi scăzute prin îndepărtarea acestor factori favorizanți și prin facilitarea excreției biliare de bilirubină neconjugată. Expunerea la lumină albastră determină modificări de conformație ale bilirubinei neconjugate, făcând-o mai polară și mai hidrosolubilă. Acești *fotoizomeri* sunt preluați și excretați de ficat și rinichi, fără a necesita conjugare. Tratamentul intens cu lumină albastră poate asigura o izomerizare suficientă a bilirubinei neconjugate circulă prin piele, pentru a preveni icterul nuclear la pacienții cu icter neonatal.

TESTE CHIMICE PENTRU PIGMENȚII BILIARI Cel mai larg utilizat test chimic pentru pigmenții biliari din ser este reacția van den Bergh. Pigmenții de bilirubină sunt expuși la acid sulfanilic pentru a produce diazoconjugații, iar produșii cromogenici sunt măsurați colorimetric. Reacția van den Bergh poate fi utilizată pentru a distinge bilirubina neconjugată de cea conjugată, datorită solubilității diferite a pigmenților. Când reacția este realizată în mediu apos, bilirubina conjugată

hidrosolubilă reacționează direct cu acidul sulfanilic, dând o reacție van den Bergh *directă* pozitivă. Când reacția este realizată în metanol, legăturile de hidrogen intramoleculare ale bilirubinei neconjugate sunt rupte; astfel, atât pigmentul conjugat cât și cel neconjugat reacționează, dând o măsură a nivelului bilirubinei *totale*. Valoarea *indirectă*, reprezentând fracțiunea de bilirubină neconjugată, este estimată prin scăderea fracțiunii care reacționează direct din bilirubina totală măsurată. Capacitatea reacției van den Bergh directe de a distinge între bilirubina conjugată și neconjugată depinde de durata reacției. Dacă reacției i se permite să continue mai mult de 1 minut, o cantitate mică de pigment neconjugat va reacționa în mediul apos, dând o estimare fals mărită a fracțiunii reacționând direct (conjugate). Această observație subliniază importanța considerării acestor reacții mai degrabă ca *aproximări* decât ca măsurători efective ale fracțiunilor conjugate și neconjugate. Măsurători mai exacte ale fracțiunilor bilirubinei în lichidele biologice arată că serul normal conține predominant bilirubină neconjugată (> 96%). Această observație confirmă vechea suspiciune că infima cantitate de bilirubină ce reacționează direct, măsurată în serul normal prin metoda van den Bergh (2-5 μmol/l sau 0,1-0,3 mg/dl) este o supraestimare a cantității prezente efectiv. Un rezumat al diferențelor esențiale între proprietățile și reacțiile pigmenților bilirubinei este arătat în tabelul 45-1.

Determinarea calitativă a bilirubinei în urină poate fi realizată prin reacția specifică cu comprimate Ictotest sau dipstick. Testul spumei este de asemenea un test calitativ simplu. Când urina normală este agitată cu putere într-o eprubetă test, spuma este absolut albă. În cazul urinei conținând bilirubină, spuma va fi galbenă. Această diferență poate fi subtilă, devenind

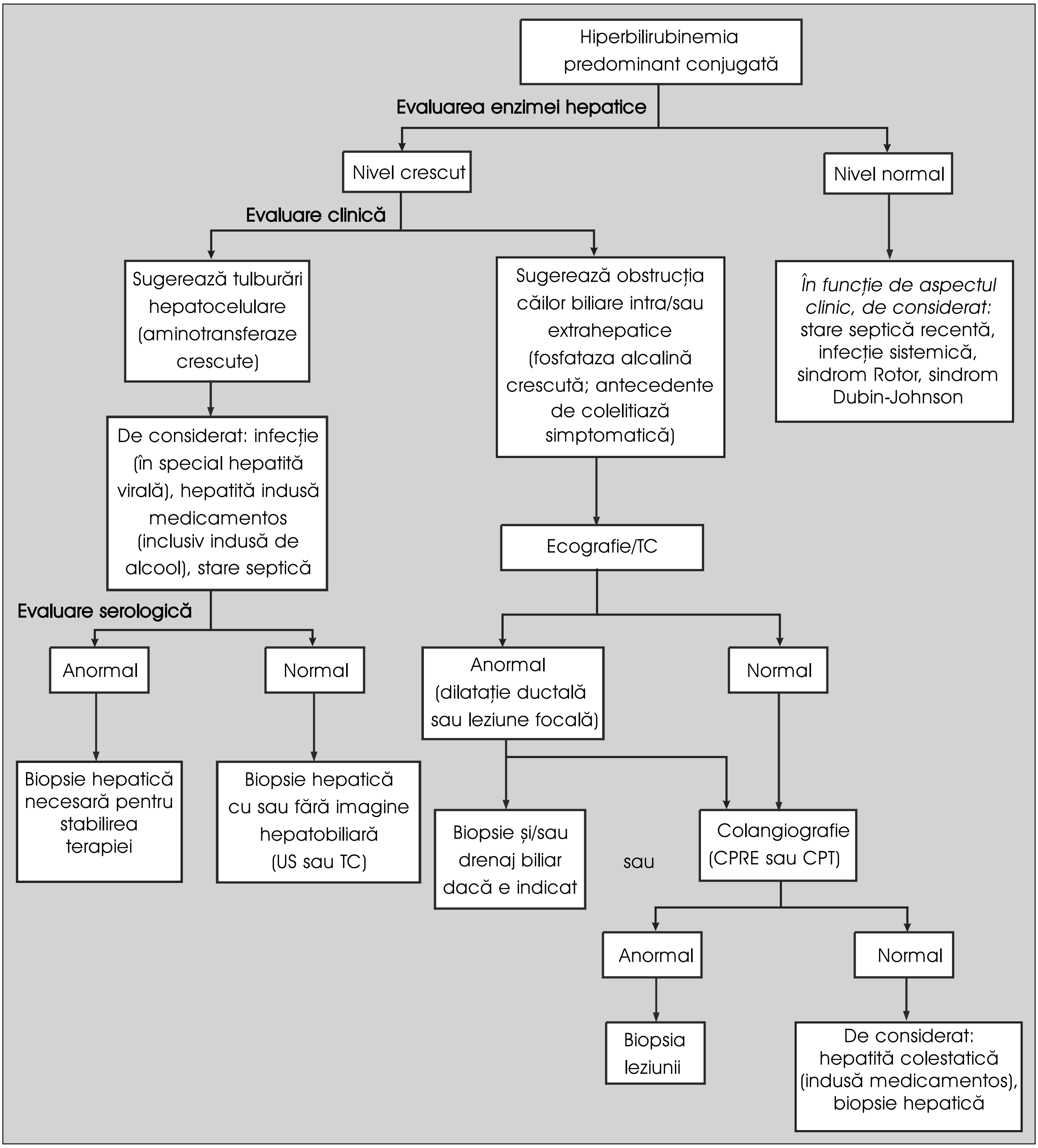


FIGURA 45-3 Algoritm pentru evaluarea hiperbilirubinemiei conjugate. Abrevieri: TC – tomografie computerizată; CPRE – colangiopancreatografie retrogradă endoscopică; CPT – colangiografia percutană transhepatică; US – ultrasonografia (ecografia).

evidentă doar după compararea cu o probă agitată similar de la un individ normal. Exceptând urina concentrată, cea mai frecventă cauză de urină galben-maronie intensă sau urină închisă la culoare este bilirubinuria. Totuși, alte cauze de urină de culoare închisă trebuie avute în vedere, printre care urina galbenă sau portocalie datorată medicamentelor (de exemplu, sulfasalazina, rifampicina, tiamina), urina roșie datorată porfiriei, hemoglobinuriei, mioglobinuriei sau medicamentelor (de exemplu, pyridiu) și urina maro-închis sau neagră datorată acidului homogentizic (în ocronoză) sau melaninei (din melanom).

CONSIDERAȚII ETIOLOGICE ÎN ICTER Odată ce icterul este recunoscut clinic sau chimic, este important să se determine dacă este datorat predominant hiperbilirubinemiei neconjugate sau conjugate (vezi figura 45-3). În absența unor determinări chimice disponibile, o abordare simplă este de a determina dacă bilirubina e prezentă în urină. Absența ei în urină sugerează hiperbilirubinemie neconjugată, întrucât acest pigment nu este filtrat de glomerulii renali; prezența sa indică hiperbilirubinemie conjugată. Când analiza chimică (reacția van den Bergh) indică 80-85% din bilirubina serică totală ca fiind neconjugată, se consideră că pacientul are în principal *hiperbilirubinemie neconjugată*. Un pacient cu peste 50% bilirubină serică directă (conjugată) este considerat a avea predominant *hiperbilirubinemie conjugată*.

O modalitate de clasificare a icterului bazată pe această distincție importantă este prezentată în tabelul 45-2. Tulburările metabolismului bilirubinei pot surveni prin oricare din aceste patru mecanisme: (1) supraproducție, (2) captare hepatică scăzută, (3) conjugare hepatică scăzută și (4) excreție scăzută a bilirubinei în bilă (fie datorită disfuncției intrahepatice, fie obstrucției mecanice extrahepatice). Icterul poate fi de asemenea descris pe baza mecanismelor patogenice sau proceselor patologice ce duc la niveluri crescute de bilirubină. Astfel, termenii de *icter hemolitic*, *icter hepatocelular* și *icter obstructiv* sau *colestatic* sunt frecvent utilizați. Deși aceste clasificări sunt utile, la orice pacient poate opera mai mult de o tulburare izolată a metabolismului bilirubinei, și mai mult de un „tip" de icter, izolat, poate fi prezent. De exemplu, un pacient cu ciroză poate avea nu numai funcția celulară hepatică afectată (și de aici icter hepatocelular), dar și hemoliză. Mai mult, cum s-a indicat mai sus, icterul obstructiv sau colestaza pot fi datorate fie obstrucției *mecanice* a căilor biliare, fie afectării excreției hepatice *funcționale* a bilirubinei. Acest capitol prezintă o scurtă descriere a cauzelor majore de icter. O discuție mai detaliată a bolilor individuale se găsește în capitolul 294.

Tabelul 45-2

Clasificarea icterului pe baza tulburărilor subiacente ale metabolismului bilirubinei

HIPERBILIRUBINEMIA PREDOMINANT *NECONJUGATĂ*

A. Supraproducția
1. Hemoliză (intra- și extravasculară)
2. Eritropoieza ineficientă
B. Captare hepatică scăzută
1. Post prelungit
2. Stare septică
C. Conjugare scăzută a bilirubinei (activitate scăzută a glucuronil-transferazei hepatice)
1. Deficitul ereditar de transferază
   a. Sindromul Gilbert (deficit *ușor* de transferază)
   b. Crigler-Najjar tip II (deficit *moderat* de transferază)
   c. Crigler-Najjar tip I (*absența* transferazei)
2. Icter neonatal (deficit *tranzitor* de transferază)
3. Deficitul dobândit al transferazei
   a. Inhibiție medicamentoasă (de exemplu, cloramfenicol, pregnandiol)
   b. Icterul laptelui de sân (inhibiția transferazei de către pregnandiolul și acizii grași din laptele de sân)
   c. Boală hepatocelulară (hepatită, ciroză)*
4. Stare septică

HIPERBILIRUBINEMIA PREDOMINANT *CONJUGATĂ*

A. Afectarea excreției hepatice (defecte intrahepatice)
1. Tulburări familiale sau ereditare
   a. Sindromul Dubin-Johnson
   b. Sindromul Rotor
   c. Colestaza intrahepatică recurentă (benignă)
   d. Icterul colestatic al sarcinii
2. Afecțiuni dobândite
   a. Boală hepatocelulară (de exemplu, hepatita virală sau indusă medicamentos, ciroza)*
   b. Colestaza indusă medicamentos (de exemplu, contraceptive orale, androgeni, clorpromazina)
   c. Boală hepatică alcoolică
   d. Stare septică
   e. Stare postoperatorie
   f. Nutriție parenterală
   g. Ciroza biliară (primară sau secundară)
B. Obstrucția biliară extrahepatică
1. Obstrucție intraductală
   a. Litiaza biliară
   b. Malformații biliare (de exemplu, strictură, atrezie, chistul coledocului)
   c. Infecția (de exemplu, *Clonorchis*, *Ascaris*, colangiohepatita orientală)
   d. Proliferări maligne (colangiocarcinom, carcinom ampular)
   e. Hemobilia (traumatism, tumoră)
   f. Colangita sclerozantă
2. Compresia ductelor biliare
   a. Malignă (de exemplu, carcinom pancreatic, limfoame, metastaze în ganglionii limfatici portali)
   b. Inflamatorie (de exemplu, pancreatită)

* În boli hepatocelulare (hepatită și ciroză) există de obicei o interferență între cele trei etape majore ale metabolismului bilirubinei – captare, conjugare și excreție. Totuși, excreția este etapa ce limitează viteza și este afectată de obicei în cea mai mare măsură. Drept urmare, bilirubina conjugată predomină în ser.

Icterul cu bilirubinemie predominant neconjugată *Supraproducția de bilirubină* O cantitate crescută de hemoglobină eliberată din eritrocite senescente sau hemolizate duce la o producție mărită de bilirubină. Distrucția eritrocitară ducând la hiperbilirubinemie rezultă cel mai frecvent din hemoliza intravasculară (de exemplu, autoimună, microangiopatică sau asociată cu hemoglobinopatii) sau din resorbția unui hematom voluminos. Producția excesivă de bilirubină se reflectă în niveluri serice de bilirubină crescute până la 51-68 μmol/l (3-4 mg/dl), cu predominanța bilirubinei neconjugate. Pentru o discuție mai detaliată a cauzelor de producție mărită de bilirubină, vezi capitolul 294.

Afectarea captării hepatice a bilirubinei Cum s-a arătat mai sus, preluarea bilirubinei de către hepatocite necesită disocierea moleculei de pigment nepolar de albumină, transportul prin membrana celulară și legarea de ligandină. În cazuri rare de icter indus medicamentos (de exemplu, de acid flavaspidic) și posibil la unii pacienți cu sindromul Gilbert, poate exista o dereglare a acestei faze de captare a bilirubinei.

Afectarea conjugării glucuronice Deficitul în activitatea glucuronil-transferazei poate să apară ca rezultat al unor defecte atât genetice, cât și dobândite. La făt și nou-născut, activitatea glucuronil-transferazei este normal scăzută și hepatocitul imatur are o capacitate crescută de secreție a bilirubinei neconjugate. Deși tranzitorii, aceste deficiențe alături de absorbția intestinală neonatală crescută a bilirubinei neconjugate contribuie la dezvoltarea *icterului neonatal*, care survine între a doua și a cincea zi de viață. Semnificația deficitelor moștenite ale glucuronil-transferazei depinde de gradul de activitate enzimatică reziduală. Sindromul Gilbert, asociat cu o *scădere ușoară* a activității, produce hiperbilirubinemie neconjugată ușoară, asimptomatică. Activitate *moderat scăzută* apare în sindromul Crigler-Najjar tip II; această enzimă *lipsește total* în sindromul Crigler-Najjar tip I, o tulburare autosomal-recesivă asociată cu icter nuclear și mortalitate infantilă prin disfuncția SNC. Defectele dobândite în activitatea glucuronil-transferazei pot fi induse de medicamente (adică prin inhibiție enzimatică

directă) sau asociate în general cu boli hepatice. Totuși, în cele mai multe tulburări hepatocelulare, excreția de bilirubină este afectată într-o măsură mai mare decât conjugarea bilirubinei, ducând la o hiperbilirubinemie în principal *conjugată*.

Icterul cu bilirubinemie predominant conjugată *Afectarea excreției hepatocitare a bilirubinei* Interferența cu excreția biliară a bilirubinei conjugate de către hepatocite duce la o reintrare a acestui pigment în circulația sistemică, ducând la o hiperbilirubinemie predominant conjugată și bilirubinurie consecutivă. Mecanismul acestei vărsări este necunoscut, deși este probabil că excreția canaliculară afectată duce la niveluri intracelulare crescute de bilirubină conjugată, care difuzează sau este transportată prin membrana sinusoidală în sânge. Adițional, necroza hepatocelulară poate contribui la ruptura canaliculelor biliare, ducând la refluxul direct al bilei în sinusoidele hepatice. Mai multe mecanisme au fost postulate pentru a explica excreția scăzută a bilirubinei conjugate în boala hepatocelulară și boala colestatică hepatică: (1) ocluzia canaliculelor de către bila îngroșată, (2) ocluzia canaliculară de către hepatocitele umflate, (3) obstrucția ductelor biliare intrahepatice terminale (colangiole) prin celule inflamatorii, (4) permeabilitate hepatocelulară modificată, permițând recaptarea pigmentului excretat și (5) inhibiția specifică a proteinelor de transport membranare.

Tulburările hepatocelulare în care icterul poate fi asociat ca o fază obstructivă sau colestatică includ (1) reacțiile medicamentoase, în special cele datorate clorpromazinei sau steroizilor anabolici, (2) hepatita alcoolică și infiltrarea grasă a ficatului indusă de alcool, (3) icterul din ultimul trimestru de sarcină, (4) anumite tipuri de icter postoperator, (5) colestaza intrahepatică benignă recurentă, (6) sindroamele Dubin-Johnson și Rotor și (7) cazuri ocazionale de hepatită virală sau autoimună. Afectarea excreției de bilirubină este frecventă în ciroza de orice cauză în stadiul tardiv. Apare mult mai devreme în cursul cirozei biliare primitive și în rarele cazuri de ciroză biliară apărând secundar coledocolitiazei sau colangitei cronice, recurente.

Obstrucția biliară extrahepatică *Obstrucția completă* a ductelor biliare extrahepatice determină icter și hiperbilirubinemie predominant conjugată, asociată cu bilirubinurie marcată și scaune acholice. Cum s-a remarcat mai sus, concentrația de bilirubină crește progresiv și atinge un platou la nivelul de 510-680 μmol/l (30-40 mg/dl). *Obstrucția parțială* a canalelor biliare extrahepatice poate de asemenea provoca icter dacă clearance-ul bilirubinei în duoden este incapabil să echilibreze nivelul producției de pigment. În astfel de cazuri, presiunea intrabiliară este de obicei crescută (la niveluri atingând 250 mmHg). Această presiune mărită interferează cu secreția hepatocitară de bilirubină, exagerând și mai mult dezechilibrul între producția și clearance-ul bilirubinei. În obstrucția biliară parțială, gradul icterului și bilirubinuriei depinde de mai mulți factori, incluzând prezența unei boli hepatocelulare simultane sau a unei colangite, care poate exacerba afectarea excreției hepatocitare de bilirubină. Rezerva funcțională a ficatului este atât de mare încât ocluzia ductelor biliare intrahepatice nu provoacă icter dacă nu este întrerupt drenajul biliar al unui segment întins (> 75%) al parenchimului. La cei mai mulți pacienți, oricare din cele două ducte hepatice principale sau un număr mare de canale secundare pot fi obturate fără apariția icterului. Dimpotrivă, îngustarea difuză a canalelor biliare intrahepatice, chiar fără obstrucție completă, poate produce icter într-un mod analog obstrucției parțiale a canalelor extrahepatice.

EVALUAREA ICTERULUI Prima sarcină în evaluarea icterului este de a determina dacă hiperbilirubinemia se datorează hemolizei sau unei boli hepatobiliare. Această diferențiere este cel mai ușor realizată prin măsurarea fracțiilor de bilirubină directă și indirectă. O hiperbilirubinemie predominant neconjugată indică o tulburare hemolitică datorată distrucției intravasculare accelerate a eritrocitelor sau resorbției unui hematom voluminos. Excepții de la această regulă sunt sindromul Gilbert, celelalte tulburări rare, ereditare ale glucuronil-transferazei și insuficiența hepatică în stadiul final. Evaluarea mai aprofundată a cauzei hemolizei poate apoi continua cum este descris în capitolul 108, „Anemii megaloblastice“, capitolul 107, „Hemoglobinopatii“ și capitolul 109, „Anemii datorate hemolizei și pierderii acute de sânge“.

Icterul asociat cu hiperbilirubinemie predominant (> 50%) conjugată rezultă de obicei din unul din cele trei grupuri de afecțiuni: boli hepatocelulare, obstrucție biliară intrahepatică („colestază“) și obstrucție biliară extrahepatică. Un prim scop este de a determina care categorie de boală explică icterul pacientului. Esențială pentru această determinare este evaluarea *clinică* atentă, cuprinzând istoricul bolii, examenul fizic, testele de bază ale funcției hepatice și o hemoleucogramă completă. Utilizând aceste instrumente simple, clinicienii experimentați pot determina natura globală a icterului în majoritatea cazurilor. Cel mai important, totuși, este că rezultatele evaluării clinice direcționează medicul spre o progresie logică a investigațiilor imagistice, testelor serologice și evaluării patologice. Evaluarea clinică inițială trebuie concentrată pe caracteristicile bolii pacientului, care fac distincția între boala hepatocelulară, colestaza intrahepatică și obstrucția biliară extrahepatică. Un algoritm general pentru evaluarea icterului datorat hiperbilirubinemiei conjugate este prezentat în figura 45-3.

Istoricul Evaluarea antecedentelor trebuie să includă determinarea duratei simptomelor, prezența și caracterul durerii abdominale, febra sau alte simptome de inflamație activă și schimbări ale apetitului, greutății corporale și tranzitului intestinal. O atenție specială trebuie acordată unui istoric de transfuzii de produse sanguine, utilizare de droguri intravenoase, activitate sexuală promiscuă și utilizare a etanolului. Un istoric al utilizării de medicamente trebuie realizat, în special medicamente cunoscute ca provocând colestază, cum sunt steroizii anabolizanți și clorpromazina, sau necroză hepatocelulară, ca acetaminofenul sau izoniazida. Un istoric de artralgii poate sugera hepatită acută virală. Bolile virale trebuie evocate de asemenea la pacienții cu istoric de călătorii în țări în curs de dezvoltare, endemice pentru hepatite cu transmitere enterală E sau țările est-asiatice, unde virusurile hepatitei B și C cu transmitere parenterală sunt larg răspândite. Pruritul este cel mai frecvent asociat cu colestaza cronică, ca urmare fie a obstrucției extrahepatice, fie a unei boli hepatice colestatice cum sunt colangitele sclerozante sau ciroza biliară primitivă. Dimpotrivă, scaunele acholice apar mai frecvent la pacienți cu obstrucție biliară extrahepatică datorată unei tumori, litiazei coledociene sau secundare unei anomalii biliare congenitale, cum ar fi chistul coledocian inflamat. Prezența scaunelor acholice și hem-pozitive (scaune „de argint“) trebuie să sugereze o tumoră a tractului biliar distal cum ar fi carcinomul ampular, periampular sau colangiocarcinomul. Această combinație poate fi întâlnită și la pacienți cu carcinom pancreatic ce pătrunde în traiectul biliar sau duoden. Icterul, în cazul unor intervenții chirurgicale biliare precedente, poate sugera boală litiazică remanentă sau recurentă, strictură biliară sau obstrucția recurentă datorată unei tumori în creștere. În sfârșit, trebuie avută în vedere o afecțiune preexistentă sau subiacentă ce predispune la boli hepatobiliare. De exemplu, boala intestinală inflamatorie, în special colita ulceroasă, poate fi asociată cu colangita sclerozantă. Sarcina predispune la colestază, steatoză și insuficiență hepatică acută. Insuficiența cardiacă dreaptă poate determina congestie hepatică și colestază, și septicemia poate provoca întreruperea selectivă a transportului bilirubinei sau colestază intrahepatică generalizată.

Examenul fizic Examinarea este de asemenea importantă pentru a direcționa evaluarea ulterioară. Excoriațiile sugerează colestază îndelungată sau obstrucție biliară de grad înalt, și o nuanță verzuie a icterului este asociată cu boli hepatice foarte grave sau cu evoluție lungă, ca ciroza biliară, colangita

sclerozantă, hepatita cronică gravă sau obstrucția malignă cu evoluție lungă. Febra și sensibilitatea epigastrică sau în hipocondrul drept sunt frecvent asociate cu litiaza de coledoc și colangita sau colecistita. Dimpotrivă, obstrucția biliară malignă se prezintă de obicei ca icter nedureros. Un ficat mărit, sensibil, sugerează inflamație hepatică acută sau o tumoră hepatică ce se mărește rapid, în timp ce o veziculă biliară palpabilă sugerează obstrucția biliară distală prin tumoră malignă. Prezența unei splenomegalii poate furniza un indiciu pentru o hipertensiune portală, datorată unei hepatite cronice active, unei hepatite alcoolice grave sau acute virale sau unei ciroze. Ciroza este asociată și cu un status hiperestrogenic care poate fi reflectat în ginecomastie, atrofie testiculară sau angioame stelate. Atrofia testiculară poate fi foarte accentuată în ciroza datorată bolii hepatice alcoolice sau hemocromatozei. Eritemul palmar, telangiectaziile faciale și retracția Dupuytren sunt de asemenea asociate cu ciroza, în special ca rezultat al ingestiei cronice de etanol. Scăderea ponderală sau limfadenopatia sugerează neoplasm și, în prezența splenomegaliei, aceste semne pot îndrepta suspiciunea spre o tumoră pancreatică care obstruează vena splenică sau un limfom metastatic larg diseminat. La pacienții al căror istoric al bolii sau examen fizic sugerează neoplazie, o atenție specială trebuie acordată constatărilor clinice care evocă o tumoră primară, incluzând scaune hem-pozitive, tumori abdominale sau ale sânului, noduli tiroidieni și limfadenopatie supraclaviculară. Semnele fizice asociate cu boli hepatice specifice includ vene ale gâtului dilatate și reflux hepatojugular (insuficiență cardiacă dreaptă), xantoame (ciroză biliară primitivă) și inele Kayser-Fleischer (boala Wilson).

Teste de laborator Evaluarea inițială de laborator trebuie centrată pe fracționarea bilirubinei serice. Hiperbilirubinemia predominant *neconjugată* (indirectă) trebuie să îndrepte atenția spre o afecțiune hemolitică, de exemplu, o anemie hemolitică autoimună sau microangiopatică, o eritropoieză ineficientă sau resorbția unui hematom voluminos. Cea mai frecventă cauză de creștere ușoară a fracțiunii neconjugate, totuși, este sindromul Gilbert, o afecțiune ereditară, rezultat al unei deficiențe ușoare a glucuronil-transferazei hepatice. Indivizii cu sindrom Gilbert prezintă creșteri variabile ale bilirubinei neconjugate circulante, în special în asociere cu stres fizic, febră, infecție intercurentă sau intervenție chirurgicală, post sau ingestia masivă de etanol. Această anomalie metabolică ușoară nu produce alte simptome în afara icterului și *nu* este asociată cu anomalii enzimatice hepatice sau efecte adverse pe termen lung.

Hiperbilirubinemia *conjugată* (directă) rezultă de obicei din afecțiuni hepatocelulare sau hepatice colestatice sau obstrucții biliare extrahepatice. Deoarece activitatea glucuronil-transferazei hepatice este prezentă în mod normal din abundență, formarea adecvată a bilirubin-glucuronidului poate avea loc chiar și în boli hepatice grave. La pacienții cu hiperbilirubinemie predominant conjugată, prezența și natura anomaliilor enzimelor hepatice furnizează de obicei indicii importante despre natura procesului subiacent. Hiperbilirubinemia conjugată fără anomalii enzimatice hepatice este relativ neobișnuită, dar se poate întâlni în sarcină, septicemie sau după intervenții chirurgicale recente. Hiperbilirubinemia conjugată izolată este manifestarea primară în două tulburări ereditare, sindroamele Rotor și Dubin-Johnson și poate fi întâlnită și la unii pacienți cu sindromul colestazei intrahepatice recurente benigne. Așa cum este descris mai pe larg în capitolul 292, creșterea disproporționată a aminotransferazelor față de alte enzime hepatice sugerează leziuni hepatocelulare, cel mai frecvent întâlnite în hepatitele toxice, virale sau ischemice, în timp ce creșteri importante ale fosfatazei alcaline, 5'-nucleotidazei și/sau gama-glutamil-transpeptidazei sunt mai sugestive pentru colestaza intrahepatică sau obstrucția extrahepatică. Deși aceste tipare nu sunt diagnostice în mod invariabil, ele sunt utile în direcționarea evaluării ulterioare.

Pacienții cu o evaluare clinică și rezultate de laborator sugestive pentru o afecțiune hepatocelulară trebuie examinați pentru evidențierea unor semne de hepatită virală, toxicitate medicamentoasă, congestie hepatică, cum ar fi cea produsă de insuficiența ventriculară dreaptă sau obstrucția acută a venelor hepatice, sau hepatită ischemică. Într-un cadru clinic adecvat, studiile serologice sunt extrem de utile pentru a stabili sau exclude diagnosticul de hepatită A, hepatită acută și cronică B, hepatită C, D și E și hepatita determinată de virusul citomegalic (VCM) sau virusul Epstein-Barr. Printre cauzele frecvente de hepatită toxică sunt acetaminofenul, izoniazida și agenții anestezici halogenați. Pacienții cu boală hepatică alcoolică sunt foarte susceptibili la toxicitatea acetaminofenului, care, la acești indivizi, poate să apară după doze terapeutice. Pentru pacienții cu afecțiuni hepatocelulare probabile, biopsia hepatică poate furniza informații diagnostice și prognostice importante. Rezultatele biopsiei percutane, transjugulare sau laparoscopice pot de asemenea furniza informații importante pentru terapia optimă. Rolul tehnicilor imagistice hepatobiliare la acești pacienți este mai puțin bine definit. În unele cazuri, identificarea de leziuni focale prin tomografie computerizată (TC), ecografie abdominală (E), sau rezonanță magnetică nucleară (RMN) pot crește exactitatea diagnostică a biopsiei hepatice. Aceste tehnici imagistice pot, de asemenea, orienta diagnosticul prin sugerarea prezenței de depuneri hepatice grase, ciroză sau depuneri hepatice excesive de fier din hemocromatoză. Ecografia este o modalitate foarte sensibilă de a detecta ascita. Combinată cu analiza Doppler a fluxului, poate determina de asemenea permeabilitatea și direcția fluxului în venele portale și hepatice, permițând frecvent diagnosticul noninvaziv al trombozei de venă portă și sindromul Budd-Chiari.

Tehnici imagistice hepatobiliare Pentru pacienții a căror evaluare clinică și chimică hepatică sugerează colestaza sau obstrucția biliară extrahepatică, tehnicile imagistice biliare sunt un important instrument de diagnostic precoce pentru a diferenția cauzele intrahepatice de obstrucția extrahepatică. Atât ecografia, cât și TC detectează canalele biliare extrahepatice dilatate, cu mare sensibilitate. În absența antecedentelor chirurgicale hepatobiliare, specificitatea acestor metode pentru identificarea ductelor extrahepatice dilatate depășește mult 90%. Amândouă tehnicile sunt indicatori sensibili ai maselor intrahepatice, portale și pancreatice, și oricare poate fi eficientă în diferențierea obstrucției biliare de tumori sau calculi blocați. În plus, endoscopia este un mijloc extrem de eficace de a detecta pietre în vezicula biliară și este ceva mai sensibilă decât TC. Aceste tehnici imagistice sunt considerabil mai puțin sensibile în a detecta coledocolitiaza. Nici una dintre aceste tehnici nu reușește să detecteze aproximativ 40% din calculii intraductali, deși studii selecționate sugerează că TC este ceva mai bună în detectarea pietrelor în ductele nedilatate.

La pacienții cu semne clinice și radiografice de obstrucție biliară extrahepatică, evaluarea mai aprofundată trebuie direcționată spre determinarea cauzei obstrucției și obținerea unei ameliorări rapide. Masele identificate prin ecografia transabdominală sau endoscopică, TC sau RMN sunt de obicei accesibile biopsiei percutane direcționate radiografic sau endoscopic. O definire și o ameliorare mai bune în obstrucția biliară extrahepatică pot fi frecvent realizate prin *colangiografia percutană* sau *endoscopică*. În mâinile unor practicieni experimentați, ductele biliare dilatate pot fi accesate percutan la mai mult de 90% din pacienți și până la 70% în cazul ductelor nedilatate. Colangiografia transhepatică percutană (CTP) poate fi utilă în special pentru vizualizare și drenaj la pacienții cu obstrucție biliară deasupra bifurcației canalului biliar comun și la pacienții a căror obstrucție nu poate fi ameliorată în timpul colangiografiei endoscopice. Recoltarea de bilă pentru analiză citologică poate de asemenea permite identificarea leziunii obstructive. Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (CPER) este frecvent tehnica preferată pentru diagnosticul și tratamentul obstrucțiilor biliare distale. Pe

lângă colangiografie, CPER oferă oportunitatea inspectării și biopsierii ampulei Vater și duodenului înconjurător (localizări frecvente ale tumorilor obstruând ductele biliare), vizualizării ductelor pancreatice pentru a detecta semne de litiază a canalelor pancreatice sau mici tumori pancreatice și biopsierii directe a epiteliului ductal biliar și capului pancreatic. Atât CTP, cât și CPER pot realiza ameliorarea obstrucției neoplazice și disoluția sau fragmentarea calculilor ductali. CPER oferă de asemenea posibilitatea unei ameliorări de lungă durată a afecțiunii litiazice prin papilotomia endoscopică și este abordarea preferată a calculilor intraductali restanți după colecistectomia chirurgicală sau laparoscopică.

Pentru pacienții cu semne clinice de colestază, care au ductele de calibru *normal*, atenția trebuie concentrată pe colestaza intrahepatică provocată de ciroza biliară primitivă, medicamente sau toxine (inclusiv etanol) și pe obstrucția extrahepatică *fără* dilatare ductală, care poate fi provocată de colangita sclerozantă primară, ciroza biliară primitivă sau chimioterapia arterială intrahepatică și este întâlnită ocazional la pacienții cu colangiocarcinom. Un proces colestatic asemănător, denumit *sindromul ductului biliar dispărut* (SDBD), poate apărea ca rezultat al rejecției transplantului de ficat, SIDA, infecției cu VCM și al bolii de iradiere. SDBD este rareori asociat cu boala Hodgkin și sarcoidoza și se poate dezvolta după tratamentul cu flucloxacilină, anticonvulsivante și alte medicamente. Dacă tabloul clinic este mai sugestiv pentru colestaza sau ciroza biliară, biopsia hepatică poate furniza calea cea mai directă spre diagnostic. Dimpotrivă, colangiografia cu analiza citologică a bilei și/sau biopsia epiteliului ductal este indicată la pacienții al căror tablou sugerează obstrucția extrahepatică, cum sunt pacienții cu icter și ducte nedilatate, în condiții de pierdere ponderală, adenopatie sau afecțiune intestinală inflamatorie.

BIBLIOGRAFIE

AONO S et al: Analysis of genes for UDP-glucuronosyl transferase in Gilbert's syndrome, Lancet 345:958, 1995

CHOWDHURY JR et al: Hereditary jaundice and disorders of bilirubin metabolism, in *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 7th ed. CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, pp 2161-2208

FRANK BB et al: Clinical evaluation of jaundice: A guideline of the patient care committee of the American Gastroenterological Association. JAMA 262:3031, 1989

LAMONT JT, ISSELBACHER KJ: Postoperative jaundice, in *Wright's Liver and Biliary Disease*, 3d ed. GH Millward-Sadler et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1992, pp 1372-1380

LESTER R (ed): The pathogenesis of cholestasis: Past and future trends. Semin Liver Dis 13:219, 1993

ROY-CHOWDHURY J et al: Bilirubin metabolism and its disorders, in *Hepatology,* 3d ed, D Zakim, T Boyer (eds). Philadelphia, Saunders, 1996, p 323

SHERLOCK S, DOOLEY J (eds): *Diseases of the Liver and Biliary System*, 9th ed. Oxford, Blackwell, 1993, pp 199-213

WEISS JS et al: The clinical importance of a protein-bound fraction of serum bilirubin in patients with hyperbilirubinemia. N Engl J Med 309:147, 1983

46

Robert M. Glickman, Kurt J. Isselbacher

DISTENSIA ABDOMINALĂ ȘI ASCITA

DISTENSIA ABDOMINALĂ Mărirea de volum sau distensia abdominală este o problemă frecventă în medicina clinică și poate fi manifestarea inițială a unei boli sistemice sau a unei afecțiuni abdominale altfel nesuspectate. Mărirea *subiectivă* a abdomenului, deseori descrisă ca o senzație de plenitudine sau balonare, este de obicei tranzitorie și deseori este legată de o tulburare gastrointestinală funcțională când nu e însoțită de semnele fizice obiective de circumferință abdominală mărită sau distensie locală. *Obezitatea* și lordoza lombară, care pot fi asociate cu proeminența abdominală, pot fi de obicei diferențiate de creșteri reale ale volumului cavității peritoneale prin istoric și examinare fizică atentă.

Istoricul clinic Distensia abdominală poate fi observată prima dată de pacient datorită unei creșteri progresive a dimensiunii îmbrăcăminții sau curelei, apariției de hernii abdominale sau inghinale sau dezvoltării unei distensii localizate. Deseori, o mărire abdominală considerabilă a rămas neobservată timp de săptămâni sau luni, fie datorită obezității coexistente, fie datorită unei formări insidioase a ascitei, fără dureri sau simptome localizate. Distensia abdominală progresivă poate fi asociată cu o senzație de „tragere“ sau „întindere“ a flancurilor sau regiunii inghinale și o vagă durere dorsală, joasă. *Durerea* localizată rezultă de obicei din afectarea unui organ abdominal (de exemplu, un ficat pasiv congestionat, o splenomegalie sau o tumoră de colon). Durerea este rară în ciroza cu ascită, iar când este prezentă, trebuie suspectate pancreatita, carcinomul hepatocelular sau peritonita. Ascita în tensiune sau tumorile abdominale pot produce presiune intraabdominală crescută, antrenând *indigestie* și *pirozis* datorate refluxului gastroesofagian sau *dispnee*, *ortopnee* și *tahipnee* prin ridicarea diafragmului. Un epanșament pleural coexistent, mai frecvent pe partea dreaptă, probabil datorat scurgerii de lichid ascitic prin canalele limfatice din diafragm, poate de asemenea contribui la stânjenirea respirației. Pacientul cu distensie abdominală difuză trebuie interogat despre ingestia crescută de alcool, un episod antecedent de icter sau hematurie, sau modificări de tranzit intestinal. Astfel de informații anamnestice pot furniza indicii ce pot duce la suspectarea unei ciroze oculte, unei tumori de colon cu metastazare peritoneală, unei insuficiențe cardiace congestive sau unei nefroze.

Examenul fizic Un examen fizic general, atent realizat, poate furniza indicii valoroase privind etiologia distensiei abdominale. Astfel, eritemul palmar și angioamele stelate sugerează o ciroză subiacentă, în timp ce adenopatia supraclaviculară (ganglionul Virchow) trebuie să ridice suspiciunea unei neoplazii gastrointestinale subiacente.

Inspecția abdomenului este importantă. Observând conturul abdominal, se poate diferenția distensia localizată de cea generalizată. Abdomenul destins, în tensiune, cu pielea mult întinsă, cu flancuri proeminente și ombilic destins este caracteristic pentru ascită. O rețea venoasă abdominală proeminentă cu direcție de scurgere îndepărtându-se de ombilic este deseori o reflectare a hipertensiunii portale; colaterale venoase cu scurgere dinspre partea inferioară a abdomenului spre ombilic sugerează obstrucția venei cave inferioare; fluxul din partea superioară spre ombilic sugerează obstrucția venei cave superioare. Deformarea în „dom“ a abdomenului cu șanțuri vizibile date de buclele intestinale de dedesubt se datorează de obicei ocluziei sau distensiei intestinale. O masă epigastrică, cu peristaltism evident, ce avansează de la stânga la dreapta, indică de obicei obstrucție pilorică subiacentă. Un ficat cu depozite metastatice poate fi vizibil ca o masă nodulară în hipocondrului drept, care se mișcă o dată cu respirația.

Auscultația poate revela sunetele precipitate, cu ton înalt, ale ocluziei intestinale în prima fază sau un sunet de clapotaj datorat cantității crescute de lichid și gaz într-un viscer cavitar dilatat. Auscultația atentă deasupra unui ficat mărit evidențiază uneori suflul aspru al unei tumori vasculare, în special un carcinom hepatocelular, sau zgomotul asemănător frecării pe piele dat de un nodul superficial. Un murmur venos la ombilic poate semnifica hipertensiune portală și un flux sanguin colateral crescut în jurul ficatului. Semnul valului și matitatea flancurilor care se deplasează cu schimbarea poziției pacientului

sunt semne importante care indică prezența de lichid peritoneal. La pacienți obezi, cantitățile mici de lichid pot fi greu de pus în evidență; uneori, lichidul poate fi detectat prin percuție abdominală cu pacientul sprijinit pe mâini și genunchi. Cantități mici de lichid ascitic pot fi adesea detectate doar prin examinarea ecografică a abdomenului. Percuția atentă trebuie să contribuie la diferențierea unei măriri generalizate a abdomenului de distensii localizate datorate unui uter mărit, unui chist ovarian sau unei vezici urinare destinse. Percuția poate de asemenea contura un ficat anormal de mic sau de mare. Pierderea matității hepatice normale poate rezulta din necroză hepatică masivă; poate fi și un indiciu de gaze libere în cavitatea peritoneală, ca în perforația unui viscer cavitar.

Palparea este deseori dificilă în ascita masivă și balotarea lichidului care le acoperă poate fi singura metodă de palpare a ficatului sau splinei. O splină ușor mărită asociată cu ascită poate fi singurul semn al unei ciroze oculte. Când există semne de hipertensiune portală, un ficat moale sugerează că obstrucția fluxului portal este extrahepatică; un ficat ferm sugerează ciroza ca cea mai probabilă cauză a hipertensiunii portale. Un ficat foarte dur sau nodular este un indiciu că ficatul este infiltrat tumoral, iar dacă este însoțit de ascită, sugerează că aceasta se datorează însămânțării peritoneale. Prezența unui nodul dur periombilical (nodulul maicii Mary Joseph) sugerează o metastază dintr-o tumoră primară pelvină sau gastrointestinală. Un ficat pulsatil cu ascită poate fi întâlnit în insuficiența tricuspidiană.

Trebuie făcută o încercare de a determina dacă o masă este solidă sau chistică, netedă sau neregulată și dacă se mișcă cu respirația. Ficatul, splina și vezicula biliară trebuie să coboare cu respirația, dacă nu sunt fixate prin aderențe sau prin extensia unei tumori dincolo de organ. O masă fixă care nu coboară cu respirația poate indica o localizare retroperitoneală. Sensibilitatea, în special dacă e localizată, poate indica un proces inflamator, cum ar fi un abces; se poate datora și unei distensii a peritoneului visceral sau necrozei tumorale. Tușeul rectal și examinarea pelvină sunt obligatorii; ele pot revela mase altfel nedetectabile datorate unei tumori sau infecții.

Examenele radiografice și de laborator sunt esențiale pentru a confirma sau completa impresiile dobândite la examenul fizic. Clișee abdominale în clino- și ortostatism pot evidenția ansele intestinale dilatate, cu niveluri lichidiene caracteristice ocluziei intestinale sau voalarea abdominală difuză și ștergerea marginii psoasului, sugestive pentru ascită. Ecografia este deseori valoroasă în detectarea ascitei, în determinarea prezenței unei mase sau evaluarea dimensiunilor ficatului și splinei. Tomografia computerizată (TC) furnizează informații similare. Scanarea TC este deseori necesară pentru a vizualiza regiunea retroperitoneală, pancreasul și ganglionii limfatici. O radiografie simplă a abdomenului poate revela colonul destins dintr-o colită ulcerativă altfel nesuspectată și poate da informații valoroase privind dimensiunile ficatului și splinei. O hemicupolă diafragmatică dreaptă neregulată și ridicată poate fi un indiciu pentru un abces hepatic sau carcinom hepatocelular. Investigațiile tractului gastrointestinal cu bariu sau alte substanțe de contrast sunt de obicei necesare în căutarea unei tumori primare.

ASCITA Evaluarea unui pacient cu ascită necesită să fie stabilită *cauza* ascitei. În cele mai multe cazuri, ascita va apărea ca o parte a unei boli recunoscute, adică ciroză, insuficiență cardiacă congestivă, nefroză sau carcinomatoză diseminată. În aceste situații, medicul trebuie să determine dacă apariția ascitei este într-adevăr o consecință a bolii subiacente și nu se datorează prezenței unui proces separat sau asociat. Această distincție este necesară chiar când cauza ascitei pare evidentă. De exemplu, când pacientul cu ciroză compensată și ascită minimă dezvoltă ascita progresivă care este din ce în ce mai greu de controlat cu regim fără sare sau diuretice, tentația cea mai mare este de a atribui agravarea tabloului clinic bolii hepatice progresive. Totuși, un carcinom hepatocelular ocult, o tromboză de venă portă, peritonita bacteriană spontană sau chiar tuberculoza pot fi responsabile pentru decompensare. Succesul dezamăgitor de scăzut al diagnosticării peritonitei tuberculoase sau carcinomului hepatocelular la pacientul cu ciroză și ascită reflectă indicele prea scăzut de suspiciune a dezvoltării unor astfel de afecțiuni supraadăugate. Similar, pacientul cu insuficiență cardiacă congestivă poate face ascită datorită unui carcinom diseminat cu metastazare peritoneală.

Paracenteza diagnostică (50-100 ml) trebuie să facă parte din evaluarea de rutină a pacientului cu ascită. Lichidul trebuie examinat macroscopic; trebuie determinate conținutul proteic, numărul de celule și numărătoarea diferențială a celulelor și colorații Gram și pentru germeni acido-alcoolo-rezistenți și

Tabelul 46-1

Caracteristicile lichidului ascitic în diferite afecțiuni

Afecțiunea	Aspect macroscopic	Proteine, g/l	Gradientul albuminei ser – lichid de ascită, g/dl	Număr de celule: Eritrocite, >10.000/μl	Număr de celule: Leucocite/μl	Alte teste
Ciroză	De culoare galben pai sau amestecat cu bilă	<25 (95%)	>1,1	1%	<250 (90%)*; predominant mezoteliale	
Neoplasm	De culoarea paiului, hemoragic, mucoid sau chilos	>25 (75%)	<1,1	20%	>1000 (50%); tipuri celulare variate	Citologie, blocaj celular, biopsie peritoneală
Peritonită tuberculoasă	Clar, turbid, hemoragic, chilos	>25 (50%)	<1,1	7%	>1000 (70%); de obicei >70% limfocite	Biopsie peritoneală, culturi și colorații pentru bacili acido-alcoolo-rezistenți
Peritonită piogenică	Turbid sau purulent	Dacă e purulent, >25	<1,1	Neobișnuit	Predomină leucocitele polimorfonucleare	+frotiu Gram, cultură
Insuficiență cardiacă congestivă	De culoarea paiului	Variabil, 15-53	>1,1	10%	<1000 (90%); de obicei mezoteliale, mononucleare	
Nefroză	De culoarea paiului sau chilos	<25 (100%)	<1,1	Neobișnuit	<250; mezoteliale, mononucleare	Dacă e chilos, extracții cu eter, colorație Sudan
Ascită pancreatică (pancreatită, pseudochist)	Turbid, hemoragic sau chilos	Variabil, des >25	<1,1	Variabil, poate fi hemoragic	Variabil	Amilaze crescute în lichidul ascitic și ser

* Deoarece condițiile examinării lichidului și selecționării pacienților nu au fost identice în fiecare serie, cifrele procentajelor (între paranteze) trebuie luate ca o indicație a gradului de mărime mai degrabă decât a incidenței exacte a oricărui rezultat anormal.

trebuie realizate culturi. Examinările citologice și blocajul celular pot evidenția un carcinom altfel nesuspectat. Tabelul 46-1 prezintă unele caracteristici ale lichidului ascitic tipic întâlnite în diferite afecțiuni. În unele tulburări, cum e ciroza, lichidul are caracterele unui transsudat (<25 g proteine per litru și o densitate sub 1016); în altele, ca peritonita, caracteristicile sunt ale unui exsudat. Unii autori preferă utilizarea, în locul conținutului proteic total al lichidului de ascită, a *gradientului albuminei între plasmă și ascită* (GAPA) pentru caracterizarea ascitei. Gradientul se corelează direct cu presiunea portală. Un gradient mai mare de 1,1 g/dl, este caracteristic pentru ascita cirotică necomplicată; un gradient sub 1,1 g/dl se întâlnește în afecțiuni caracterizate de ascită exsudativă. Deși există o variabilitate a lichidului de ascită în orice stare patologică, unele proprietăți sunt suficient de caracteristice pentru a sugera anumite posibilități diagnostice. De exemplu, lichidul hemoragic cu mai mult de 25 g de proteine la litru este neobișnuit în ciroza necomplicată, dar este compatibil cu o peritonită tuberculoasă sau un neoplasm. Lichidul tulbure cu predominanța celulelor polimorfonucleare și pozitiv la colorația Gram este caracteristic pentru peritonita bacteriană; dacă cele mai multe celule sunt limfocite, trebuie suspectată tuberculoza. Examinarea completă a fiecărei recoltări de lichid este foarte importantă, pentru că uneori un *singur* rezultat poate fi anormal. De exemplu, dacă lichidul este un transsudat tipic, dar conține mai mult de 250 leucocite/mm^3, acest rezultat trebuie recunoscut ca atipic pentru ciroză și trebuie să determine căutarea unei tumori sau infecții. Aceasta este adevărat în special la evaluarea ascitelor cirotice, în care infecția peritoneală ocultă poate fi prezentă numai cu creșteri mici ale numărului de leucocite în lichidul peritoneal (300-500 celule/mm^3). Deoarece colorația Gram a lichidului poate fi negativă într-o mare proporție din astfel de cazuri, cultura lichidului peritoneal este obligatorie. Însămânțarea la patul bolnavului a flacoanelor de cultură de sânge cu lichid ascitic conduce la o incidență dramatic mărită a culturilor pozitive când infecția bacteriană este prezentă (90 față de 40% culturi pozitive la culturile convenționale făcute de laborator). Vizualizarea directă a peritoneului (laparoscopie) poate descoperi depozite peritoneale tumorale, tuberculoase, sau afecțiuni cu metastazare hepatică. Biopsiile se efectuează sub control vizual direct, adeseori mărind exactitatea diagnostică a procedeului.

Ascita chiloasă desemnează un lichid peritoneal turbid, lăptos sau cremos datorat prezenței limfei toracice sau intestinale. Un astfel de lichid prezintă globule de grăsime la examinarea microscopică cu colorația Sudan și un conținut crescut de trigliceride la examinarea chimică. Lichidul opac lactescent are de obicei o concentrație de trigliceride de peste 1000 mg/dl. Un lichid turbid datorat leucocitelor sau celulelor tumorale poate fi confundat cu lichidul chilos (pseudochilos) și deseori este utilă efectuarea alcalinizării și extracției cu eter a probei. Substanțele alcaline vor tinde să dizolve proteinele celulare și de aceea să scadă turbiditatea; extracția cu eter va duce la clarificare dacă turbiditatea lichidului este datorată lipidelor. Ascita chiloasă este cel mai adesea rezultatul obstrucției limfatice produsă prin traumatisme, tumori, tuberculoză, filarioză (vezi capitolul 223) sau anomalii congenitale. Se poate întâlni și în sindromul nefrotic.

Rareori, lichidul de ascită poate fi de aspect *mucoid*, sugerând fie pseudomixomul peritoneal (capitolul 288), fie rareori un carcinom coloid al stomacului sau colonului cu metastaze peritoneale.

Uneori, ascita poate să apară ca o descoperire aparent izolată în absența unei boli subiacente clinic evidente. În aceste condiții, o analiză atentă a lichidului de ascită poate indica direcția în care trebuie să se orienteze evaluarea. O schemă utilă de investigare începe prin a analiza dacă lichidul este transsudat sau exsudat. *Ascita transsudativă* de etiologie neclară este cel mai adesea datorată unei ciroze oculte, unei hipertensiuni venoase drepte crescând presiunea sinusoidelor hepatice, sau unor stări hipoalbuminemice ca nefroza sau enteropatia cu pierdere de proteine. Ciroza cu funcție hepatică bine păstrată (albumină normală) care produce ascită este asociată invariabil cu hipertensiune portală semnificativă (vezi capitolul 298). Evaluarea trebuie să includă teste ale funcției hepatice, tomografie hepatosplenică sau alte proceduri de vizualizare hepatică (adică, TC sau ultrasunete) pentru a detecta modificări nodulare intrahepatice sau o deplasare coloidală a izotopilor sugerând hipertensiunea portală. Uneori, o presiune venoasă hepatică blocată poate fi utilă pentru a dovedi hipertensiunea portală. În sfârșit, dacă este indicată clinic, o biopsie hepatică va confirma diagnosticul de ciroză și poate sugera etiologia sa. Alte etiologii pot provoca congestie venoasă hepatică și ascita consecutivă. Afecțiunile valvulare ale cordului drept și în special pericardita constrictivă trebuie să prezinte un grad înalt de suspiciune și pot necesita tehnici imagistice cardiace și cateterism cardiac pentru diagnosticul definitiv. Tromboza venei hepatice este evaluată prin vizualizarea venelor hepatice utilizând tehnici imagistice (ultrasunete Doppler, angiografie, TC, rezonanță magnetică nucleară) pentru a demonstra obliterarea, tromboza sau obstrucția prin tumoră. Rareori, ascita transsudativă poate fi asociată cu tumori benigne ale ovarului, în special fibroame (sindromul Meigs) cu ascită și hidrotorax.

Ascita exsudativă trebuie să inițieze o investigare pentru procese peritoneale primare, dintre care cele mai importante sunt infecția și tumorile. Culturile bacteriologice de rutină ale lichidului ascitic vor desemna frecvent un anumit microorganism ce provoacă peritonita infecțioasă. Peritonita tuberculoasă (vezi tabelul 46-1) este cel mai bine diagnosticată prin biopsie peritoneală, percutanată sau prin laparoscopie. Examenul histologic arată invariabil granuloame ce pot conține bacili acido-alcoolo-rezistenți. Deoarece culturile de lichid peritoneal și biopsiile pentru tuberculoză pot necesita 6 săptămâni, histologia caracteristică cu colorații adecvate permite începerea promptă a tratamentului antituberculos. Similar, diagnosticul de însămânțare tumorală a peritoneului poate fi făcut de obicei prin analiză citologică a lichidului peritoneal sau prin biopsia peritoneală dacă citologia este negativă. Investigațiile diagnostice adecvate pot fi apoi efectuate pentru a determina natura și localizarea tumorii primare. Ascita pancreatică (vezi tabelul 46-1) este asociată invariabil cu o extravazare a lichidului pancreatic din sistemul canalicular al pancreasului, cel mai frecvent prin scurgerea dintr-un pseudochist. Examenele ultrasonice sau TC a pancreasului urmate de vizualizarea ductului pancreatic prin canulare directă (colangiopancreatografie endoscopică retrogradă, CPER) vor descoperi de regulă localizarea scurgerii și vor permite efectuarea intervenției chirurgicale de rezecție.

O analiză a factorilor fiziologici și metabolici implicați în producerea ascitei (vezi capitolul 298 pentru amănunte), asociată cu o evaluare completă a naturii lichidului ascitic vor descoperi invariabil etiologia ascitei și vor permite instituirea tratamentului adecvat.

BIBLIOGRAFIE

Epstein M: Treatment of refractory ascites. N Engl J Med 321:1675, 1989

Hoefs JC: Globulin correction of the albumin gradient: Correlation with measured ascites colloid osmotic pressure gradients. Hepatology 16:396, 1992

Lipsky MS, Sternbach MR: Evaluation and initial management of patients with ascites. Am Fam Physician 54:1327, 1996

Pinto PC et al: Large volume paracentesis in nonedematous patients with tense ascites: Its effect on intravascular volume. Hepatology 8:207, 1988

Rector WG Jr, Reynolds TB: Superiority of the serum: ascites albumin difference over the ascites total protein concentration in separation of "transudative" and "exudative" ascites. Am J Med 77:83, 1988

Runyon BA: Care of patients with ascites. N Engl J Med 330:337, 1994

Runyon BA et al: The serum-ascites albumin gradient in the differential diagnosis of ascites. Ann Intern Med 117:215, 1992

ALTERĂRI ALE FUNCȚIEI URINARE ȘI ELECTROLIȚILOR

47 *Bradley M. Denker, Barry M. Brenner*

MANIFESTĂRILE PRINCIPALE ALE BOLII RENALE

Pacienții cu boli renale se pot prezenta medicului în moduri diferite, în funcție de natura bolii și de momentul prezentării. Unii pacienți cu boală renală avansată pot avea semne și simptome de uremie cu teste urinare neremarcabile, în timp ce alții au anomalii urinare, dar tulburări ale funcției renale puține sau deloc. După o anamneză și un examen fizic complete, testele urinare și compoziția chimică a serului sunt ajutoare esențiale în diferențierea variatelor etiologii ale bolilor renale. Caracteristicile urinii, incluzând volumul, greutatea specifică, compoziția în electroliți și sedimentul (celule, cilindri și cristale), pot ajuta la definirea procesului specific ce afectează rinichii. Acest capitol se concentrează asupra evaluării pacienților cu o rată a filtrării glomerulare (RFG) redusă și/sau anomalii ale urinii.

AZOTEMIA

EVALUAREA RATEI FILTRĂRII GLOMERULARE

O reducere a RFG duce la retenția de produși azotați de excreție (azotemie), cum sunt azotul ureic sanguin (NUS) și creatinina. Azotemia poate fi rezultatul reducerii perfuziei renale, a unei boli renale intrinseci sau a unui proces postrenal (obstrucție ureterală). Determinarea precisă a RFG este problematică, din moment ce markerii folosiți în mod obișnuit (ureea și creatinina) sunt parțial supuși transportului tubular. Un marker endogen ideal pentru RFG ar trebui să fie produs într-o rată constantă, filtrat liber la nivelul glomerulului, nelegat de proteine și excretat fără modificări tubulare (fără reabsorbție, secreție sau catabolism). NUS variază direct cu aportul de proteine, iar ureea este ușor reabsorbită de tubul colector din medulară. Permeabilitatea tubului la uree este legată de reabsorbția de apă; ea este mică în condiții de diureză și niveluri mici de arginin vasopresină (AVP), dar este crescută în condițiile unui volum intravascular scăzut, a unei rate mici a fluxului fluid tubular și a unor nivelurile crescute de AVP. Sângerările gastrointestinale, glucocorticoizii și tetraciclina pot de asemenea, să crească NUS, în timp ce nivele scăzute pot fi observate la pacienții cu malnutriție și epuizare musculară ce apar în foamete sau bolile hepatice cronice. Clearance-ul ureei este în general o subestimare a RFG datorită reabsorbției tubulare a ureei și poate fi doar jumătate din RFG măsurată prin alte tehnici.

Creatinina este un solvit mic, filtrat liber, a cărui producție variază puțin de la o zi la alta (din moment ce este derivat din metabolismul creatinei musculare). Oricum, creatinina serică poate crește acut prin ingestia alimentară de carne gătită. Creatinina poate fi secretată de tubul proximal pe calea unui cation organic, care este saturabilă și poate fi blocată de unele medicamente folosite în mod obișnuit ce includ cimetidina, trimetoprimul, pirimetamina și dapsona. Componenta secretată de creatinină alterează măsurătorile RFG, deoarece ea poate varia la un individ în decursul timpului; mai mult, proporția de creatinină secretată crește pe măsură ce RFG scade. Clearance-ul extrarenal al creatininei prin metabolismul gastrointestinal cu ajutorul florei bacteriene poate să afecteze măsurătorile RFG atunci când RFG este redusă. Majoritatea autoanalizoarelor pentru creatinina serică evită contribuțiile cromogenilor noncreatininici, dar nivelurile mari de bilirubină pot determina niveluri fals scăzute de creatinină. În ciuda acestor neajunsuri, clearance-ul creatininei rămâne cea mai obișnuită măsură clinică a RFG. Pierderea progresivă de țesut muscular din cauza bolilor cronice, glucocorticoizilor și malnutriției poate masca modificări semnificative ale RFG prin modificări mici sau imperceptibile ale creatininei serice. Sunt disponibile determinări ale RFG de o acuratețe mai mare, folosind clearance-ul la inulină sau markeri cu radioizotopi precum I^{125} — iotalamat sau Cr^{51} acid etilendiamintetraacetic (EDTA).

Abordarea pacientului

Cu azotemie Odată ce a fost stabilit că RFG este redusă, medicul trebuie să decidă dacă aceasta reprezintă o insuficiență renală acută sau cronică. Starea clinică, istoricul și datele de laborator fac deseori ca această distincție să fie ușoară. Anomaliile datelor de laborator caracteristice insuficienței renale cronice includ anemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia și semne radiografice de osteodistrofie renală (capitolul 271). Analizele urinare și ecografia renală pot de asemeni să faciliteze diferențierea între insuficiența renală acută și cea cronică. O abordare a evaluării pacientului cu azotemie este prezentată în figura 47-1. Pacienții cu insuficiență renală cronică avansată au deseori o oarecare proteinurie, urina neconcentrată (izostenurie) și rinichi mici la ecografie, caracterizați de o ecogenitate crescută și subțierea corticalei. Tratamentul trebuie îndreptat spre încetinirea progresiei bolii renale și ameliorarea simptomatică a edemelor, acidozei, anemiei și hiperfosfatemiei, așa cum e discutat în capitolul 271. Insuficiența renală acută poate fi rezultatul unor procese ce afectează fluxul sanguin renal (azotemie prerenală), a unor boli renale intrinseci (ce afectează vasele, glomerulii sau tubulii) sau a unor procese postrenale (obstrucția fluxului urinar la nivelul ureterelor, vezicii sau uretrei) (vezi capitolul 270).

INSUFICIENȚA PRERENALĂ Perfuzia renală scăzută este răspunzătoare de 40-80% din cazurile de insuficiență renală acută și dacă este tratată corespunzător, este ușor reversibilă. Etiologiile azotemiei prerenale includ orice cauză de scădere a volumului sanguin circulant, inclusiv pierderea de volum (hemoragii gastrointestinale, arsuri, diaree, diuretice), sechestrări de volum (pancreatite, peritonine, rabdomioliză) sau volum circulant efectiv scăzut (șoc cardiogen, septicemie). Perfuzia renală poate fi afectată negativ și de reducerile debitului cardiac prin vasodilatație periferică (septicemie, medicamente) sau de vasoconstricția renală profundă [insuficiență cardiacă severă, sindrom hepatorenal, medicamente (de ex., antiinflamatorii nesteroidiene sau AINS)]. Hipovolemia adevărată sau „efectivă" duce la o scădere a presiunii arteriale medii, care în schimb declanșează o serie de răspunsuri nervoase și hormonale ce includ activarea sistemului nervos simpatic și a sistemului renină-angiotensină-aldosteron și eliberarea de AVP. RFG este menținută prin relaxarea arteriolelor aferente mediată de prostaglandine și prin constricția arteriolelor eferente mediată de angiotensina II. Odată ce presiunea arterială medie scade sub 80 mm Hg, se produce un declin abrupt al RFG. Blocarea producției de prostaglandine prin AINS poate avea ca rezultat o vasoconstricție severă și o insuficiență renală acută în prezența hipotensiunii. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) scad tonusul arteriolelor eferente și pot astfel reduce presiunea de perfuzie în capilarele glomerulare. Pacienții aflați sub tratament cu AINS și/sau inhibitori ai ECA sunt cei mai susceptibili să facă insuficiență renală acută mediată hemodinamic atunci când volumul sanguin este redus. Pacienții cu stenoze ale arterei renale sunt dependenți de vasoconstricția arteriolei eferente pentru a putea menține presiunea filtrării glomerulare și sunt deosebit de susceptibili la a suferi un declin precipitat al RFG atunci când li se administrează inhibitori ai ECA.

Tabelul 47-1

Analize de laborator în insuficiența renală acută

Indice	**Azotemie prerenală**	**Insuficiență renală acută oligurică**
Raport NUS / P_{Cr}	> 20 : 1	10-15 : 1
Sodiu urinar (U_{Na}), mEq/L	< 20	> 40
Osmolalitate urinară, mOsm/L H_2O	> 500	< 350
Excreția fracționată de sodiu $FE_{Na} = \frac{U_{Na} \times P_{Cr} \times 100}{P_{Na} \times U_{Cr}}$	< 1 %	> 2 %
Creatinina urinară / Creatinină plasmatică (U_{Cr} / P_{Cr})	> 40	< 20

Notă: NUS, azot ureic sanguin; P_{Cr}, creatinina plasmatică; U_{Na}, concentrația sodiului urinar; P_{Na}, concentrația sodiului plasmatic; U_{Cr}, concentrația creatininei urinare.

Hipoperfuzia renală prelungită poate duce la necroză tubulară acută (NTA), o boală renală intrinsecă discutată mai jos. Analizele urinare și electroliții urinari pot fi folositori în deosebirea azotemiei prerenale de NTA (tabelul 47-1). În insuficiența prerenală tubii sunt intacți, ducând la formarea unei urini concentrate (> 500 mosm/L), retenția avidă de Na (concentrația Na urinar < 20 mosm/L; excreția fracționată de Na < 1 %) și un raport creatinină urinară/creatinină plasmatică > 40 (tabelul 47-1). Sedimentul urinar în insuficiența prerenală este de obicei normal sau are cilindri hialini și granulari ocazionali, în timp ce sedimentul din NTA este de obicei plin cu detritusuri celulare și cilindrii granulari maro-închis.

BOALA RENALĂ INTRINSECĂ Când azotemia prerenală și postrenală au fost excluse ca etiologii ale insuficienței renale, este prezentă o boală renală parenchimală intrinsecă. Boala renală intrinsecă poate proveni din procese ce implică vasele renale mari, microvascularizația și glomerulii sau interstițiul tubular. NTA ischemică și toxică este răspunzătoare de aproximativ 90% din insuficiențele renale acute intrinseci. Așa cum s-a subliniat în figura 47-1, tabloul clinic și analizele urinare sunt de ajutor în separarea posibilelor etiologii ale insuficienței renale acute intrinseci. Azotemia prerenală și NTA sunt parte a spectrului hipoperfuziei renale: în NTA sunt prezente semne de injurii tubulare structurale, în timp ce azotemia prerenală este prompt reversibilă după restaurarea unei perfuzii renale adecvate. Astfel, NTA poate fi deseori deosebită de azotemia prerenală prin analiza urinii și a compoziției electrolitice a urinii (tabelul 47-1 și figura 47-1). NTA ischemică se observă cel mai frecvent la pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală majoră, traumatisme, hipovolemie severă, o septicemie copleșitoare sau arsuri întinse. NTA nefrotoxică complică administrarea multor medicamente obișnuite, de obicei prin inducerea unei combinații de vasoconstricție intrarenală, toxicitate tubulară directă și/sau obstrucție tubulară. Rinichiul este vulnerabil la injuriile toxice datorită vascularizației sale bogate (25% din debitul cardiac) și a capacității sale de a concentra și metaboliza toxine. O căutare atentă a hipotensiunii și a nefrotoxinelor va descoperi de obicei etiologia specifică a NTA → ***O listă extinsă a medicamentelor și toxinelor potențial implicate în NTA poate fi găsită în capitolul 270.***

Procesele ce implică tubii și interstițiul pot duce la insuficiența renală acută. Acestea includ nefrita interstițială indusă de medicamente (în special antibiotice, AINS și diuretice), infecțiile severe (atât bacteriene cât și virale), bolile sistemice (cum este lupusul erimatos sistemic) sau afecțiunile infiltrative (precum sarcoidoza, limfoamele sau leucemia) (vezi capitolul 276). Analizele urinare arată de obicei o proteinurie ușoară sau moderată, hematurie și piurie și ocazional cilindrii leucocitari. Prezența cilindrilor eritrocitari a fost descrisă în nefrita interstițială, dar ea ar trebui să îndrume spre căutarea unei boli glomerulare. Găsirea de eozinofile în urină este sugestivă pentru nefrita interstițială alergică sau ateroemboli.

Ocluzia arterelor și venelor renale mari este o cauză neobișnuită de insuficiență renală acută. O reducere semnificativă a RFG prin acest mecanism sugerează procese bilaterale sau un proces unilateral la un pacient cu un singur rinichi funcțional. Arterele renale pot fi obstrucționate de ateroemboli, tromboemboli, tromboze in situ, disecție de aortă sau vasculită. Insuficiența renală ateroembolică poate să apară spontan, dar cel mai des este asociată cu manevre chirurgicale recente pe aortă. Embolii sunt bogați în colesterol

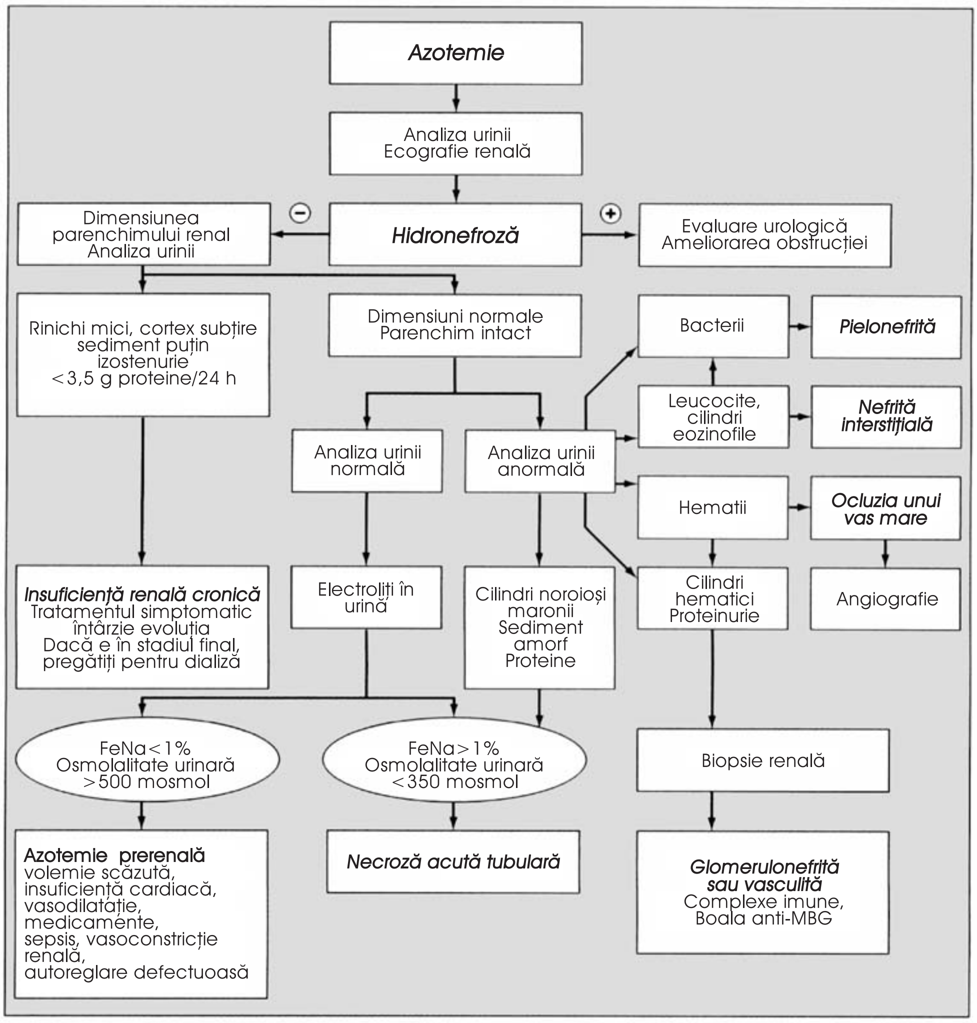


FIGURA 47-1 Abordarea pacientului cu azotemie (L - leucocite; MBG - membrană bazală glomerulară).

și se implementează în arterele renale medii și mici, ducând la o reacție inflamatorie bogată în eozinofile. Analizele urinare în insuficiența renală acută ateroembolică sunt de obicei normale, dar pot conține eozinofile și cilindri. Diagnosticul poate fi confirmat prin biopsie renală, dar deseori aceasta nu este necesară când sunt prezente alte stigmate de ateroembolism (livedo reticularis, infarcte distale periferice, eozinofilie). Tromboza arterei renale poate duce la proteinurie și hematurie ușoare, în timp ce tromboza venei renale induce de obicei proteinurie și hematurie intense. → ***Aceste catastrofe vasculare necesită deseori angiografie pentru confirmare (figura 47-1) și sunt discutate în capitolul 277.***

Bolile glomerulilor (glomerulonefritele sau vasculitele) și ale microvascularizației renale (sindromul hemolitic uremic, purpura trombotică trombocitopenică sau hipertensiunea malignă) apar de obicei cu manifestări variate de injurii glomerulare: proteinurie, hematurie, RFG scăzută și alterări ale excreției sodiului ce duc la hipertensiune, edeme și congestie circulatorie (sindromul nefritic acut). Aceste caracteristici pot apare ca boală renală primară sau ca manifestări renale ale unei boli sistemice. Găsirea cilindrilor eritrocitari în urină constituie o indicație pentru biopsia renală imediată (figura 47-1), deoarece paternul patologic are implicații importante în diagnostic, prognostic și tratament. Hematuria fără cilindri eritrocitari poate fi și ea un indicator de boală glomerulară (figurile 47-1 și 47-2) → ***O discuție detaliată a glomerulonefritelor și bolilor microvascularizației este prezentată în capitolul 274.***

Azotemia postrenală Obstrucția tractului urinar este răspunzătoare de mai puțin de 5% din cazurile de insuficiență renală acută, dar este de obicei reversibilă și trebuie exclusă la începutul evaluării (figura 47-1). Deoarece un singur rinichi este capabil să mențină un clearance adecvat, insuficiența renală acută prin obstrucție necesită fie obstrucția uretrei sau a colului vezical sau a ureterelor bilateral, fie obstrucția unilaterală la un pacient cu un singur rinichi funcțional. Obstrucția este diagnosticată de obicei prin prezența dilatației ureterale la ecografia renală. Totuși, la începutul evoluției obstrucției sau dacă ureterele nu se pot dilata (cum ar fi încastrarea lor într-o tumoră pelvină), ecografia poate fi negativă. → ***Condițiile urologice specifice care determină obstrucție sunt discutate în capitolul 280.***

Oliguria și anuria Oliguria se referă la un debit urinar < 500 ml în 24 h, iar anuria este absența completă a formării urinii. Anuria poate fi determinată de obstrucția totală a tractului urinar, ocluzia totală a arterelor sau venelor renale și șoc (manifestat prin hipotensiune severă și vasoconstrucție renală intensă). Necroza corticală, NTA și glomerulonefrita rapid progresivă pot determina ocazional anurie. Oliguria poate acompania orice cauză de insuficiență renală acută și dă un prognostic mai grav pentru recuperarea renală în toate situațiile, cu excepția azotemiei prerenale. Nonoliguria se referă la un debit urinar > 500 ml/zi la pacienții cu azotemie acută sau cronică. În NTA nonoligurică, perturbările balanței potasiului și hidrogenului sunt mai puțin severe decât la pacienții oligurici, iar revenirea la funcția renală normală este de obicei mai rapidă.

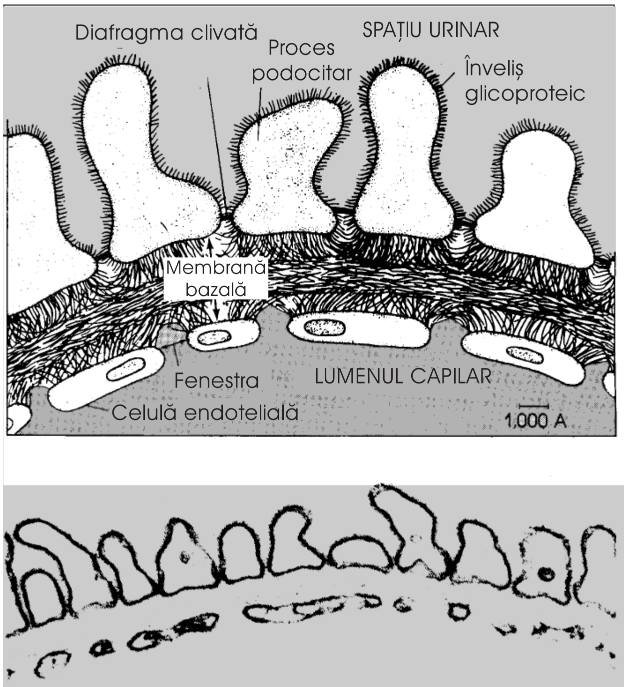


FIGURA 47-2 (*Sus*) Schemă ce ilustrează structurile normale care separă lumenul capilar de spațiul urinar în glomerul. În procesul de filtrare glomerulară, un ultrafiltrat al plasmei traversează peretele capilar glomerular prin fenestrațiile endoteliale, membrana bazală și diafragma clivată. Se pare că macromoleculele plasmatice nu pot intra în urina glomerulară datorită acestor structuri ale peretelui. În plus, polianionii circulanți (de ex., albumina) sunt respinși de glicosialoproteinele încărcate negativ care, așa cum este ilustrat de ariile mai întunecate din schemă, sunt distribuite de-a lungul peretelui glomerular. (*Jos*) O micrografie electronică ce corespunde structurilor prezentate în schema de sus *(Desen realizat de NL Gahan din BM Brenner, R. Beeuwkes, Hosp. Pract., vol 13, no. 7, 1978. Reprodus cu permisiunea autorilor.)*

ANOMALIILE URINEI

PROTEINURIA Mari cantități de proteine plasmatice trec în mod normal prin capilarele glomerulare dar nu intră în spațiul urinar. Selectivitatea atât de sarcină cât și de mărime previne virtual străbaterea peretelui glomerular de către albumină, globuline și alte proteine cu greutate moleculară mare. Proteinele mai mici (< 20 KDa) străbat peretele capilar, dar sunt ușor reabsorbite de către tubul proximal. Majoritatea indivizilor excretă între 30 și 150 mg/zi de proteine totale (limita superioară normală 200 mg/zi) și numai aproximativ 30 mg/zi de albumină. Restul de proteine din urină sunt secretate de tubi (Tamm-Horsfall, Ig A și urokinază) sau reprezintă cantități mici de β_2 microglobuline, apoproteine, enzime și hormoni peptidici filtrate. Proteinuria tubulară datorată proteinelor cu greutate moleculară mică apare în bolile care lezează tubii mai mult decât glomerulii (capitolul 276). Proteinuria rezultată este de obicei între 1 și 3 g/zi, numai cu cantități mici de albumină prezente. Metodele curente de măsurare a proteinuriei variază semnificativ. Determinarea cu dipstick-uri detectează mai ales albumina și dă rezultate fals pozitive când pH-ul > 7 iar urina este foarte concentrată sau contaminată cu sânge. O urină foarte diluată poate ascunde o proteinurie semnificativă pe dipstick. Testele pentru măsurarea cu acuratețe a concentrației urinare totale se bazează pe precipitarea cu acid sulfosalicilic sau tricloracetic. Sunt disponibile în mod curent dipstick-uri care măsoară microalbuminuria (30-200 mg/L), un marker timpuriu al bolilor glomerulare.

Celulele endoteliale glomerulare normale formează o barieră (figura 47-2), penetrată de fenestrații de aproximativ 100 nm, care reține celulele și alte particule dar este un impediment minor la trecerea majorității proteinelor. Membrana bazală glomerulară oprește majoritatea proteinelor mari (> 100 KDa), în timp ce prelungirile celulelor epiteliale (podocite) acoperă versantul urinar al membranei bazale glomerulare și produc o serie de canale înguste (diafragme clivate) ce permit pasajul molecular al solviților mici și apei. Canalele sunt căptușite cu glicoproteine anionice care sunt bogate în glutamat, aspartat și acid sialic și care sunt încărcate negativ la pH-ul fiziologic. Această barieră încărcată negativ împiedică trecerea moleculelor anionice precum albumina. Bolile glomerulare pot întrerupe membrana bazală prin depozitarea de complexe imune, permi-

țând scurgerea de proteine mari. Mai multe boli glomerulare afectează în principal celulele epiteliale și au ca rezultat pierderea prelungirilor podocitare și consecutiv albuminurie. Când excreția totală zilnică de proteine (în majoritate albumine) depășește 3,5 g, se asociază deseori hipoalbuminemie, hiperlipidemie și edeme (sindrom nefrotic). Totuși, în unele discrazii ale celulelor plasmocite (cum ar fi mielomul multiplu) apare o excreție urinară totală de proteine mai mare de 3,5 g/zi, fără alte trăsături ale sindromului nefrotic. Aceste boli pot fi asociate cu mari cantități de lanțuri ușoare excretate în urină, ce nu pot fi detectate de dipstick-uri, care detectează mai ales albumina. Lanțurile ușoare produse în aceste boli sunt filtrate de glomeruli și depășesc capacitatea de reabsorbție a tubului proximal. O cantitate de precipitat al acidului sulfosalicilic care este disproporționată față de estimările de pe dipstick-ul de analiză, este sugestivă pentru lanțurile ușoare (proteina Bence Jones), iar lanțurile ușoare tipic se redizolvă la încălzirea precipitatului. Insuficiența renală din aceste boli apare printr-o varietate de mecanisme ce includ obstrucția tubulară (nefropatia cilindrică) și depozitarea de lanțuri ușoare (vezi capitolul 275).

Hipoalbuminemia din sindromul nefrotic apare prin pierderi urinare excesive, catabolism renal crescut și sinteză hepatică inadecvată. Scăderea rezultată a presiunii oncotice plasmatice contribuie la formarea edemelor prin alterarea forțelor Starling și favorizarea mișcării fluidului din capilare spre interstițiu. Mecanismele homeostatice rezultate, destinate corectării scăderii volumului intravascular efectiv, contribuie la formarea edemelor. Aceste mecanisme includ activarea sistemului renină-angiotensină, AVP și a sistemului nervos simpatic, care contribuie la reabsorbția renală excesivă de sare și apă și pot contribui la edemul inevitabil. Severitatea edemelor se corelează cu gradul hipoalbuminemiei și este modificată de alți factori, precum bolile cardiace sau bolile vasculare periferice. Presiunea oncotică plasmatică scăzută și pierderile urinare de proteine reglatoare par să stimuleze sinteza lipoproteică hepatică. Hiperlipidemia rezultată are ca efect apariția de corpi lipidici în urină (cilindri grăsoși, corpi grași ovalari). Alte proteine se pierd în urină ducând la o varietate de tulburări metabolice; aceste proteine includ globulina ce leagă tiroxina, proteina ce leagă colecalciferolul, transferina și proteine ce leagă metale. O stare de hipercoagulabilitate acompaniază frecvent sindroamele nefrotice severe, datorită pierderii urinare de antitrombină III, nivelurilor serice scăzute de proteine S și C, hiperfibrinogenemiei și agregării plachetare crescute. Unii pacienți dezvoltă deficiențe severe ale Ig G cu defecte consecutive ale imunității.

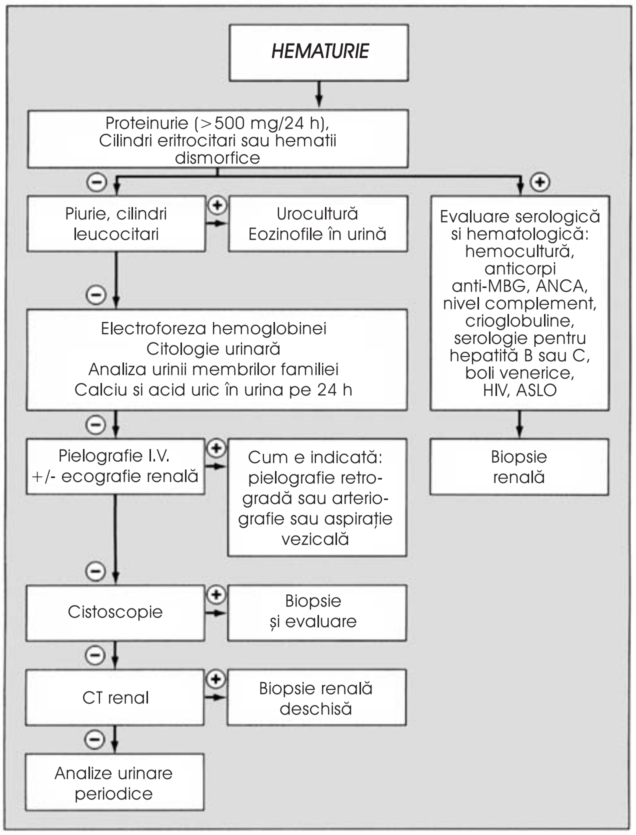


FIGURA 47-3 Abordarea pacientului cu hematurie. (MBG – membrană bazală glomerulară; ANCA – anticorpi citoplasmatici antineutrofile; HIV – virusul imunodeficienței umane; ASLO – antistreptolizina O; CT – tomografie computerizată).

HEMATURIA, PIURIA ȘI CILINDRII Hematuria izolată fără proteinurie, alte celule sau cilindri este deseori indicator al sângerării din tractul urinar. Hematuria este definită ca prezența a două până la cinci eritrocite în câmpul microscopic de mare putere și poate fi detectată cu dipstick-urile. Cauzele obișnuite de hematurie izolată includ calculii, neoplasmele, tuberculoza, traumatismele și prostatitele. Hematuria macroscopică cu cheaguri sanguine nu este aproape niciodată un indicator de sângerare glomerulară, ci mai degrabă sugerează o sursă postrenală, în sistemul colector urinar. Evaluarea pacienților ce prezintă hematurie microscopică este subliniată în figura 47-3. O singură testare urinară ce arată hematurie este obișnuită și poate fi rezultatul menstruației, bolilor virale, alergiei, eforturilor fizice sau traumatismelor ușoare. Totuși, hematuria persistentă sau semnificativă (> trei eritrocite pe câmp microscopic de mare putere la trei analize diferite sau o singură analiză urinară cu > 100 eritrocite sau hematuria macroscopică) identifică leziuni semnificative renale sau urologice. Chiar și pacienții care primesc tratament anticoagulant cronic ar trebui investigați, cum este subliniat în figura 47-3.

Hematuria cu piurie și bacteriurie este tipică pentru infecție și ar trebui tratată cu antibiotice după ce se fac în mod adecvat culturi. Cistita acută sau uretrita acută la femei pot determina hematurie macroscopică. Hipercalciuria și hiperuricozuria sunt de asemeni factori de risc pentru hematuria izolată neexplicată, atât la copii cât și la adulți. La unii din acești pacienți (50-60 %), reducerea excreției calciului și acidului uric prin intervenții în regimul alimentar poate elimina hematuria microscopică. → ***Etiologiile urologice ale hematuriei sunt discutate mai în detaliu în capitolul 286.***

Hematuria microscopică izolată poate fi o manifestare a bolilor glomerulare. Eritrocitele de origine glomerulară sunt deseori dismorfice la examenul microscopic cu contrast de fază. Forme neregulate ale eritrocitelor pot să apară și datorită modificărilor de pH și osmolaritate în tubul distal. Oricum, există o variabilitate semnificativă între observatori în detectarea eritrocitelor dismorfice, mai ales dacă nu dispun de microscop cu contrast de fază. Cele mai frecvente etiologii ale hematuriei glomerulare izolate sunt nefropatia cu Ig A (capitolul 275), nefritele ereditare și boala membranei bazale subțiri. Nefropatia cu Ig A și nefritele ereditare pot prezenta hematurii macroscopice episodice. Un istoric familial de insuficiență renală este deseori prezent la pacienții cu nefrite ereditare, iar pacienții cu boala membranei bazale subțiri au deseori alți membri ai familiei cu hematurie microscopică. Este necesară o biopsie renală pentru diagnosticul definitiv al acestor boli, care sunt discutate mai detaliat în capitolul 275. Hematuria cu eritrocite dismorfice, cilindri eritrocitari și excreție de proteine > 500 mg/zi este virtual diagnostică pentru glomerulonefrite. Cilindrii eritrocitari se formează pe măsură ce eritrocitele intră în fluidul tubular și sunt prinse într-un mulaj cilindric de proteine gelatinoase Tamm-Horsfall. Chiar în absența azotemiei, acești pacienți ar trebui supuși evaluării serologice și biopsiei renale, așa cum se subliniază în figura 47-3.

Piuria izolată este rară, deoarece reacțiile inflamatorii în rinichi sau sistemul colector sunt asociate cu hematurie. Prezența bacteriilor sugerează infecție, iar cilindrii leucocitari alături de bacterii sunt indicatori de pielonefrită. Leucocitele și/sau

cilindrii leucocitari pot fi văzuți în procesele tubulointerstițiale ca nefrita interstițială, lupusul eritematos sistemic și rejecția de transplant. În bolile renale cronice, în urină pot fi văzuți cilindri celulari degenerați numiți cilindri ceroși. Cilindrii mari se crede că apar în tubii dilatați ai nefronilor măriți, care au suferit o hipertrofie compensatorie ca răspuns la masa renală redusă (adică insuficiența renală cronică). Un amestec de cilindri mari împreună cu cilindri celulari și eritrocite poate fi văzut în afecțiunile cu evoluție insidioasă, precum glomerulonefrita cronică cu glomerulită activă persistentă.

ANOMALII ALE VOLUMULUI URINAR

Volumul de urină produs variază în funcție de aportul de lichide, funcția renală și nevoile fiziologice ale individului. Cauzele producției urinare scăzute (oliguria) sau absente (anuria) au fost discutate mai sus în acest capitol. → ***Fiziologia formării apei libere și conservarea renală a apei sunt discutate în capitolul 269.***

POLIURIA Numai din istoric, este deseori dificil să se deosebească frecvența urinării (deseori de volume mici) de poliurie; pentru evaluare este necesară colectarea urinii pe 24 h (figura 47-4). Este necesar să se determine dacă poliuria reprezintă o diureză osmotică sau apoasă și dacă diureza este adecvată circumstanțelor clinice. O persoană obișnuită excretă între 600 și 800 mosm de solvați zilnic, în principal ca uree și electroliți. Osmolaritatea urinară poate ajuta la deosebirea diurezei osmotice de cea apoasă. Dacă debitul urinar este > 3 L/zi (arbitrar definit ca poliurie) iar urina este diluată (< 250 mosmol/L), atunci excreția totală de miliosmoli este normală și este prezentă o diureză apoasă. Această situație poate surveni în polidipsie, secreția inadecvată de AVP (diabet insipid central) sau incapacitatea tubilor renali de a răspunde la AVP (diabet insipid nefrogen). Dacă volumul urinar este > 3 L/zi iar osmolalitatea urinară > 300 mosmol/L, atunci este clar prezentă diureza osmotică și este obligatorie căutarea solvatului (solvaților) responsabil(i).

Filtrarea excesivă a unui solvat greu reabsorbabil precum glucoza, manitolul sau ureea, poate inhiba reabsorbția de NaCl și apă în tubul proximal și conduce la excreție urinară crescută. Diabetul zaharat prost controlat este cea mai obișnuită cauză de diureză osmotică, ce duce la depleție volemică și hipertonia serului. Deoarece concentrația urinară a Na este mai mică decât cea a sângelui, se pierde mai multă apă decât Na, determinând hipernatremie și hipertonie. Diurezele osmotice iatrogene apar în mod obișnuit după administrarea de manitol, substanțe de contrast radiologic și alimentație bogată în proteine (enterală sau parenterală), ce duce la producție și excreție de uree crescute. Mai puțin obișnuit, pierderi excesive de Na pot apare în bolile chistice renale și în sindromul Bartter sau în timpul evoluției unui proces tubulointerstițial (precum necroza tubulară acută în rezoluție). În aceste așa-numite boli cu pierdere de sare, leziunile tubulare au ca rezultat alterarea directă a reabsorbției Na și reduc indirect răspunsul tubilor la aldosteron. De obicei, pierderile de Na sunt mici, iar excreția obligatorie de urină este mai mică de 2 L/zi. (Necroza tubulară acută în remisiune și diureza postobstructivă sunt excepții și pot fi asociate cu o natriureză semnificativă și cu poliurie).

Formarea de volume mari de urină diluată reprezintă statusuri polidipsice sau diabet insipid (capitolele 276 și 330). Polidipsia primară poate fi rezultatul obiceiurilor, bolilor psihice, leziunilor neurologice sau medicamentelor. În timpul polidipsiei deliberate, volumul de lichid extracelular este normal sau crescut, iar nivelele de AVP sunt scăzute, deoarece osmolalitatea serului tinde să fie apropiată de limitele inferioare ale normalului. Reabsorbția apei din tubii contorți distali și din tubii colectori este minimă când nivelele AVP sunt scăzute. Stimulul pentru

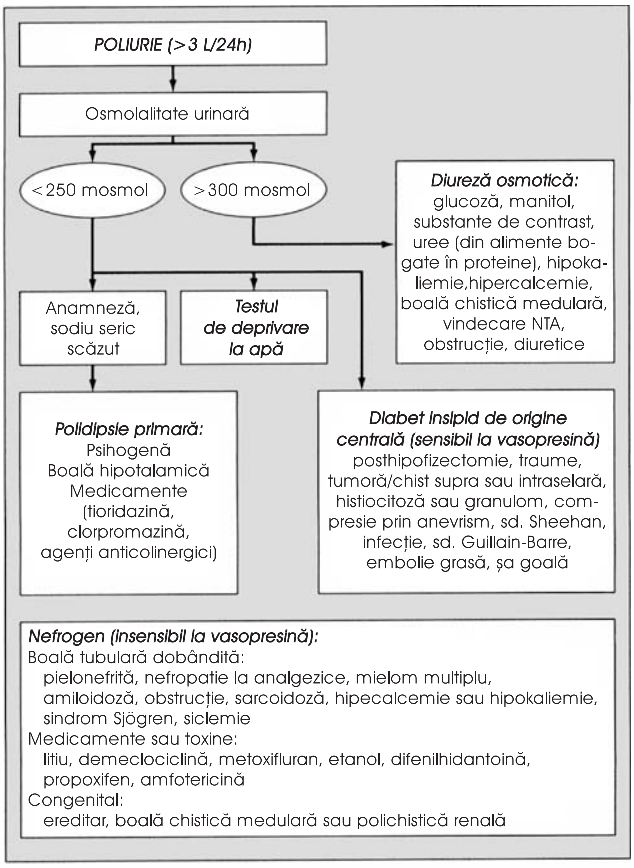


FIGURA 47-4 Abordarea pacientului cu poliurie. (Osm, osmolalitate; NTA, necroză tubulară acută.)

reabsorbția apei este scăzut și el datorită „spălării“ gradientelor de hipertonicitate medulară. Concentrația serică a Na poate ajuta la deosebirea pacienților cu polidipsie primară de cei cu diabet insipid; pacienții cu polidipsie tind să aibă concentrații sodice serice scăzute sau normale, în timp ce pacienții cu diabet insipid au de obicei concentrații normale spre mari. Pentru precizarea diagnosticului exact poate fi necesar un test de deprivare la apă (vezi capitolul 330).

Diabetul insipid central poate avea origine idiopatică sau poate fi secundar unei varietăți de afecțiuni hipotalamice ce includ statusul posthipofizectomie, bolile hipotalamice traumatice, neoplazice, inflamatorii, vasculare sau infecțioase. Diabetul insipid central idiopatic este asociat cu distrugerea selectivă a neuronilor ce secretă vasopresină din nucleii supraoptic și paraventricular și poate fi moștenit ca trăsătură autozomal dominantă sau poate să apară spontan (figura 47-4), (vezi capitolul 330). Diabetul insipid nefrogen poate să apară într-o varietate de situații clinice, așa cum este rezumat în figura 47-4. Hipercalcemia și hipopotasemia sunt cauze reversibile de diabet insipid nefrogen, dar există și afecțiuni familiale. De obicei, diabetul insipid nefrogen este dobândit în urma unei boli renale sau a unui tratament medicamentos (figura 47-4). Atât în diabetul insipid central cât și în cel nefrogen, reabsorbția apei este redusă de-a lungul nefronului distal. Similar cu spălarea gradienților medulari observată în polidipsie, diabetul insipid este asociat cu diluarea solvaților medulari. Administrarea de AVP poate duce la formarea unei urini mai concentrate, dar osmolalitatea urinară maximă atinsă este deseori sub normal (vezi capitolul 330).

Determinarea nivelului plasmatic de AVP este recomandată drept cea mai bună metodă pentru deosebirea diabetului insipid central de cel nefrogen. Alternativ, un test de deprivare la apă (capitolul 330) și administrarea exogenă de AVP pot să deosebească polidipsia primară de diabetul insipid central și nefrogen.

BIBLIOGRAFIE

ANDERSON S et al: Renal and systemic manifestations of glomerular disease, in *The Kidney*, 5th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 1996, p 1981

ANDRES A et al: Isolated hematuria: Hypercalciuria and hyperuricosuria as risk factors. Kidney Int 36:96, 1989

BRADY HR et al: Acute renal failure, in *The Kidney*, 5th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 1996, p 1200

EDDY AA, MICHAEL AF: Immunopathogenic mechanisms of glomerular injury, in *Renal Pathology: With Clinical and Functional Correlations*, 2d ed, CC Tisher, BM Brenner (eds). Philadelphia, Lippincott, 1994, p 1622

FABER MD et al: The differential diagnosis of acute renal failure, in *Acute Renal Failure*, 3d ed, JM Lazarus, BM Brenner (eds). New York, Churchill Livingstone, 1993, p 133

KASISKE BL, KEANE WF: Laboratory assesssment of renal disease: Clearance, urinalysis and renal biopsy, in *The Kidney*, 5th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 1996, p 1137

MARIANI AJ et al: The significance of adult hematuria: 1000 Hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. J Urol 141:350, 1989

ROBERTSON GL, BERL T: Pathophysiology of water metabolism, in *The Kidney*, 5th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 1996, p 873

48

Philippe E. Zimmern, John D. McConnell

TULBURĂRI DE MICȚIUNE, INCONTINENȚA ȘI DUREREA VEZICALĂ

TULBURĂRI DE MICȚIUNE

Umplerea vezicală normală depinde de proprietățile elastice unice ale peretelui vezical, care îi permit creșterea volumului la o presiune mai mică decât cea de la nivelul colului și uretrei (altfel ar apare incontinența). În ciuda manevrelor provocative, cum sunt de exemplu tusea sau săriturile pe călcâie, contracțiile voluntare ale vezicii nu apar. Golirea este dependentă de integritatea unei rețele neuromusculare complexe care determină relaxarea sfincterului ureteral cu câteva milisecunde înainte de contracția detrusorului (mușchiul vezical). În condițiile unei contracții normale, susținute a detrusorului, vezica se golește complet. O vezică care se poate umple și goli în această manieră are un mușchi detrusor normal și este descrisă, în acord cu terminologia curentă, drept *stabilă*.

Deoarece controlul voluntar al micțiunii depinde de conexiunile neurale între cortexul cerebral și trunchiul cerebral, întreruperea acestor căi (tumori cerebrale, accidente vasculare, traumatisme craniene, boala Parkinson) afectează capacitatea de supresie și control a contracțiilor vezicale. O contracție vezicală „fără permisiunea proprietarului“ (McGuire) caracterizează o vezică instabilă. Instabilitatea vezicală sau a detrusorului de origine neurologică este denumită *hiperreflexie de detrusor*. În schimb, mușchiul detrusor care nu se poate contracta în timpul evacuării este denumit *necontractil* sau *subreactiv*, iar subreactivitatea detrusorului datorată unei leziuni a măduvei sacrate sau a nervilor pelvini este numită *areflexia detrusorului*. Acești termeni ce caracterizează funcția mușchiului detrusor și a uretrei au înlocuit termeni ca atonic, hipotonic, autonom sau flasc, care se referă la etiologii ale disfuncției uneori dificil de stabilit cu certitudine.

Contrar credinței obișnuite, centrul care controlează micțiunea normală nu este în măduva spinării ci în trunchiul cerebral. Coordonarea adecvată (sinergia) între detrusor și sfincterele uretrale necesită o comunicare neurală intactă (sistemele nervoase vegetativ și somatic) între vezică și uretră. Lezarea măduvei spinale superioare, de exemplu, poate determina dissinergia dintre vezică și uretră, ceea ce are ca rezultat

incontinența, retenția de urină reziduală, modificări ale peretelui vezicii (trabeculare și fibrozare) și posibil insuficiență renală.

O cale simplă de a clasifica disfuncțiile de evacuare constă în a determina dacă avem în principal o *insuficiență de stocare* sau o *insuficiență de golire*, punând două întrebări:

Disfuncția de evacuare se datorează vezicii sau orificiului (colului vezical sau uretrei) (insuficiență de stocare)?
Este pacientul indemn neurologic (insuficiență de golire)?

Problemele de stocare și golire vezicală pot coexista la același individ și pot determina simptome de tract urinar inferior similare (STUI).

SIMPTOMELE DE TRACT URINAR INFERIOR LA BĂRBAȚI Cea mai frecventă cauză de STUI la bărbații de vârstă medie și bătrâni este hiperplazia prostatică, care determină obstrucția fluxului urinar prin ocuparea lumenului uretral (vezi capitolul 97). Histologic, 50-80 % din volumul prostatic este compus din țesut stromal (mușchi neted), iar ceea ce rămâne este țesut glandular. Zona tranzițională, care este responsabilă de creșterea prostatică benignă, cuprinde 10-15 % din prostată la sfârșitul pubertății, dar crește în volum după vârsta de 40 de ani. Oricum, mărirea prostatei nu este totdeauna însoțită de simptome deoarece direcția de creștere poate fi externă, astfel încât pot apare modificări mici ale fluxului urinar (cel puțin până la un anumit volum prostatic). În schimb, bărbații cu semne histologice incipiente de hiperplazie prostatică pot avea simptome de evacuare semnificative. Motivul acestui din urmă fenomen se crede a fi un tonus crescut al mușchiului neted prostatic, posibil din cauza unei creșteri a numărului de receptori alfa-adrenergici; în această situație, tensiunea prostatică crescută din interiorul unei capsule prostatice nedistensibile poate determina obstrucția.

Ca răspuns la obstrucție, celulele musculare netede vezicale se hipertrofiază pentru a genera o presiune mai mare necesară evacuării, iar creșterea masei musculare vezicale duce la o elasticitate sau complianță scăzută și capacitate vezicală scăzută. Disfuncția detrusorului din cauza obstrucției colului vezical poate determina oricare combinație a STUI descrise mai sus. Când obstrucția progresează, infiltrarea matricei extracelulare dintre fasciculele de mușchi neted ale peretelui vezical poate determina apariția unei vezici hipocontractile sau acontractile (insuficiență vezicală).

În timpul evoluției unui proces obstructiv se pot dezvolta alte complicații, ca infecțiile de tract urinar sau calculii vezicali secundari reziduurilor mari postmicționale (stază) și afecțiunile tractului superior (hidronefroză, reflux). Deși hiperplazia prostatică este cea mai frecventă cauză de obstrucție a colului vezical la bărbați, alte surse de obstrucție includ cancerul prostatic, stricturile uretrale și lipsa relaxării sfincteriene adecvate (cauză neurologică). Cauzele nonobstructive de STUI includ neuropatia diabetică, care poate afecta nervii parasimpatici ai vezicii. Diminuarea senzației de umplere vezicală duce la golirea incompletă și supradistensia vezicii și ca atare la creșterea frecvenței micțiunilor și la nocturie datorită suprafluxului vezical; aceste simptome sunt frecvent înrăutățite de polidipsia/poliuria din diabetul zaharat. Uneori, simptomele de stocare pot fi determinate de alte cauze neurologice, precum accidentele vasculare, scleroza multiplă sau boala Parkinson.

Scorul Internațional pentru Simptomele Prostatice (SISP) este folosit de rutină în evaluarea severității STUI:

Forța scăzută a jetului – în ultima lună, cât de des ați avut un jet urinar slab?
Intermitența – în ultima lună, cât de des v-ați oprit și ați reînceput de mai multe ori în timpul urinatului?
Golirea incompletă – în ultima lună, cât de des ați avut senzația că nu ați golit complet vezica după ce ați terminat de urinat?
Încordarea – în ultima lună, cât de des a trebuit să vă încordați pentru a urina?

SISP evaluează și impactul simptomelor de stocare:

Frecvența – în ultima lună, cât de des ați urinat din nou în decurs de 2 h de la micțiunea anterioară?
Urgența – în ultima lună, cât de des v-a fost greu să amânați micțiunea?
Nocturia – în ultima lună, de câte ori v-ați trezit pentru a urina între momentul când v-ați dus la culcare și trezirea de dimineață? (Interval: nici o dată până la cinci sau de mai multe ori).

Cu excepția nocturiei, răspunsurile iau valori între 0 (deloc) și 5 (aproape totdeauna). Un scor total mai mic de 8 indică disfuncție de evacuare minimă; un scor de 13 sau mai mult este necesar de obicei pentru a recruta pacienții pentru studii farmacologice în vederea tratării hiperplaziei prostatice benigne (HPB); un scor al simptomelor peste 23 sugerează o obstrucție semnificativă a orificiului de evacuare vezical. Deoarece simptome similare pot fi rezultatul unor cauze neurologice, chestionarul SISP nu poate fi folosit pentru a pune diagnosticul de hiperplazie prostatică, ci este folositor numai ca un index de severitate și de răspuns la tratament.

SIMPTOMELE DE TRACT URINAR INFERIOR LA FEMEI Obstrucția uretrală este o cauză rară de STUI la femei. Un examen bimanual atent și introducerea unei sonde urinare sunt suficiente pentru a exclude stenoza uretrală, care este de obicei secundară unor manevre instrumentale anterioare sau proceduri chirurgicale și cancerului uretral. Infecția tractului urinar (cistita) este mult mai frecventă la femei și trebuie exclusă prin analize urinare, iar scleroza multiplă trebuie luată în considerare la femeile de vârstă medie ce prezintă frecvență, imperiozitate sau incontinență. În plus față de multele afecțiuni similare ce produc simptome de evacuare la bărbați, trebuiesc luate în considerare deficiența estrogenică, sindromul frecvență-imperiozitate și cistita interstițială (CI) cu dureri minime. Cistocelul și prolapsul pelvin pot determina frecvență micțională secundar afectării golirii vezicii.

EVALUARE Bărbații și femeile cu STUI și boală neurologică concomitentă ar trebui supuși unei evaluări urodinamice complete. În absența unei boli neurologice, bărbații cu STUI au cel mai frecvent hiperplazie prostatică. Totuși, este necesar să se excludă cancerul prostatic, mai ales dacă există un istoric familial pozitiv, un tușeu rectal anormal sau un nivel ridicat de antigen prostatic specific (PSA). La ambele sexe, cancerul vezical poate da simptome de stocare și este sugerat de hematuria microscopică și/sau citologia urinară anormală. De obicei, un istoric genito-urinar detaliat, o evaluare a simptomelor, un examen neurologic atent care să includă tușeul rectal și evaluarea reflexului bulbocavernos, determinările fluxului urinar și ale volumului urinar rezidual după golire (prin ecografie vezicală în cabinet) și măsurătorile de laborator limitate (analize urinare, culturi urinare, nivelurile de PSA, citologia urinară, nivelurile de uree/creatinină, după cum este cazul) ar trebui să fie suficiente pentru a direcționa terapia. Uneori sunt indicate investigații mai complexe ale tractului urinar inferior (cistoscopie, cistografie micțională, analize urodinamice) și ale tractului urinar superior (pielografie sau ecografie) → ***Pentru terapia HPB, vezi capitolul 97.***

INCONTINENȚA

Incontinența este o afecțiune în care pierderea involuntară de urină este demonstrată obiectiv și este o problemă socială sau de igienă. O variantă obișnuită, *incontinența de stres*, denotă pierderea involuntară de urină în timpul efortului fizic (tuse, strănut, sporturi, activitate sexuală). *Incontinența de impuls* este o pierdere involuntară de urină asociată cu o dorință puternică de a urina, iar *incontinența prin supraplin* este o pierdere involuntară de urină când creșterea presiunii intravezicale cu supraumplerea sau destinderea vezicii depășește presiunea uretrală maximă. Pierderea urinii prin canale, altele decât uretra, este rară (ureter ectopic, fistule) dar determină incontinență totală sau continuă.

INCONTINENȚA LA FEMEI Incontinența urinară afectează aproximativ 20 de milioane de femei în Statele Unite. Dintre femeile de 60 de ani sau mai bătrâne, neinstituționalizate, 25-30 % au incontinență zilnic sau săptămânal, iar aproximativ jumătate din cele 1,5 milioane de femei instituționalizate au incontinență mai mult de o dată pe zi. Costurile anuale pentru îngrijirea persoanelor cu incontinență în Statele Unite au fost estimate la 10 miliarde $.

Incontinența urinară de stress (IUS) este secundară unei hipermobilități uretrale sau, mai puțin obișnuit (< 10%), deficienței sfincteriene intrinseci (DSI). La femeile continente, colul vezical și uretra proximală sunt susținute de peretele vaginal anterior și de prinderea lui laterală la mușchii levatori. Relaxarea peretelui vaginal anterior determină hipermobilitatea uretrală, de obicei din cauza îmbătrânirii și/sau deficienței estrogenice, a unei nașteri traumatice anterioare sau a unei intervenții chirurgicale pelvine. Paradoxal, femeia poate avea semne clinice de hipermobilitate uretrală, dar fără incontinență urinară de stres.

Unele femei au un col vezical și o uretră normale anatomic, dar tot au IUS datorită afectării sfincterului intern (uretră fixată, rigidă sau „în țeavă de pipă"), determinată de o intervenție chirurgicală anti-incontinență, de iradiere sau traumatisme pelvine sau de boli neurologice cu denervarea uretrei. Hipermobilitatea uretrală și DSI pot coexista la unii pacienți și pot cauza persistența (sau recurența rapidă) incontinenței după o intervenție de suspendare simplă a colului vezical ce remediază hipermobilitatea dar lasă sfincterul netratat.

Incontinența de impuls poate fi prezentă singură sau în asociere cu IUS (incontinență mixtă). Cauza contracțiilor vezicale nesupresibile sau neinhibate este de obicei idiopatică, dar trebuiesc excluse cistita bacteriană, tumorile vezicale, obstrucția orificiului de evacuare vezical și vezica neurologică. Incontinența prin supraplin se datorează fie obstrucției orificiului de evacuare vezical (rară la femei), unei vezici acontractile (neuropatie diabetică, scleroză multiplă), relaxării excesive a musculaturii netede din cauza medicamentelor (anticolinergicele), fie retenției psihogene.

INCONTINENȚA LA BĂRBAȚI La bărbați, incontinența e mai puțin obișnuită decât obstrucția, dar urgența și incontinența de impuls pot apărea ca rezultat al obstrucției orificiului vezical de evacuare (ca în hiperplazia prostatică), care deteriorează funcția mușchiului neted detrusor și duce la o instabilitate a detrusorului. Bărbații cu vezică neurologică (neuropatie diabetică, scleroza multiplă, boala Parkinson, accidente vasculare cerebrale) pot dezvolta incontinență de impuls. Trebuiesc excluse alte cauze, precum cistita bacteriană sau tumorile vezicale. IUS la bărbați este de obicei rezultat al prostatectomiei radicale pentru cancerul de prostată.

INCONTINENȚA LA VÂRSTNICI Incontinența urinară tranzitorie este obișnuită la bătrâni. O formulă mnemotehnică a lui Resnick descrie numeroasele sale cauze, și anume delirul, infecția, uretrita atrofică, farmacologice, psihologice, excreție urinară excesivă (hiperglicemie, insuficiență cardiacă congestivă), mobilitate restrânsă și efectul defecației (DIAPPERS). Incontinența de impuls este a doua afecțiune ca frecvență la acest grup de vârstă și este atribuită pierderii progresive a influențelor modulatoare ale lobilor frontali ai cortexului asupra centrilor micțiunii din trunchiul cerebral.

EVALUAREA Evaluarea incontinenței urinare la femei ar trebui să includă: evaluarea istoricului și a calității vieții, un jurnal al micțiunilor, examenul fizic care să includă un examen pelvin, analize și culturi urinare și măsurarea volumului rezidual postmicțional. Pentru pacienții cu un istoric neclar sau după o intervenție pelvină anti-incontinență anterioară,

Tabelul 48-1

Criterii consensuale pentru diagnosticul cistitei interstițiale

CONDIȚII DE EXCLUDERE AUTOMATĂ	
Sub 18 ani	
Tumori vezicale benigne sau maligne	
Cistită de iradiere	
Cistită bacteriană	
Vaginită	
Cistită la ciclofosfamidă	
Diverticul uretral simptomatic	
Cancer uterin, cervical, vaginal sau uretral	
Herpes activ	
Calculi vezicali sau uretrali joși	
Frecvența ieșirilor mai puțin de cinci ori în 12 h	
Nocturia mai rar de două ori pe noapte	
Simptome atenuate de antibiotice, antiseptice urinare, analgezice urinare (de ex., hidroclorat de fenazopiridină)	
Durata mai puțin de 12 luni	
Contracții vezicale involuntare (urodinamică)	
Capacitate mai mare de 400 mL, absența senzației de urgență	
CONDIȚII DE INCLUDERE AUTOMATĂ	
Ulcerul Hunner	
FACTORI POZITIVI	
Durere la umplerea vezicală, atenuată de golire	
Durere (suprapubiană, pelvină, uretrală, vaginală sau perineală)	
Glomerulații la cistoscopie după hidrodistensie	

evaluarea poate include cistoscopia, evaluarea urodinamică și studiile imagistice (de tract urinar inferior și/sau superior). Istoricul trebuie să definească debutul, durata, evoluția și evenimentele declanșatoare ale pierderilor urinare. Trebuie notate tratamentele medicamentoase anterioare, orarul micțiunilor frecvente și regimurile de efort fizic. Severitatea incontinenței este dată de înregistrarea numărului și tipului de tampoane folosite pe zi sau noaptea și a modului în care incontinența afectează activitățile zilnice (chestionarul pentru impactul incontinenței). Trebuiesc obținute informații despre cantitatea și tipul de lichide consumate, istoricul sexual (statusul hormonal, nașterile, bolile venerice), funcția gastrointestinală (incontinență fecală, constipație) și istoricul urologic (udarea patului, intervenții chirurgicale). Examenul fizic trebuie să pună un accent special pe examinarea abdominală, genitală, pelvină (prolapsuri asociate) și neurologică. IUS trebuie demonstrată punând pacientul să tușească, să se încordeze sau să stea în picioare sau ghemuit. În timp ce scurgerile din timpul unui acces de tuse confirmă IUS, scurgerile după tuse se datorează instabilității vezicale (instabilitate indusă de stress). IUS în absența hipermobilității uretrale ridică suspiciunea unui defect sfincterian. Sunt necesare teste mai complexe pentru a determina dacă anatomia uretrei este normală (evaluarea mobilității uretrale, vizualizarea laterală a uretrei în cistouretrografia micțională, cistoscopie), dacă funcția uretrală este normală cu închiderea adecvată (punctul de presiune al scurgerii, profilometria uretrală, studii videourodinamice) sau dacă funcția vezicii este normală (volumul vezical bazat pe un jurnal ținut acasă, cistometrogramă de umplere).

Tabelul 48-2

Posibile cauze de cistită interstițială

Infecții
Bacterii fastidioase
Virusuri latente
Epiteliu vezical disfuncțional
Strat de glicozaminoglicani defectuos
Joncțiuni intercelulare anormale
Substanțe toxice în urină
Cauze alergice /imune/ autoimune
Tulburări neurologice
Mastocitoză vezicală
Psihosomatice
Altele
Intoleranță alimentară
Cauze endocrine

Rx TRATAMENT

Incontinența de stres ușoară poate fi tratată nechirurgical cu medicamente, suplimente hormonale sau tehnici de biofeedback. Sunt în curs de investigare modalități precum dopuri uretrale și proteze pentru peretele vaginal anterior. Incontinența de stres moderată spre severă răspunde la proceduri chirurgicale axate pe susținerea peretelui vaginal anterior (operații vaginale, laparoscopice sau abdominale) sau pe creșterea închiderii uretrale când incontinența de stres e secundară deficienței sfincterului intern (injectarea periuretrală de teflon sau colagen sau inserția unui sfincter uretral artificial).

Incontinența de impuls răspunde la tratamentul cauzei sale, de exemplu îndepărtarea obstrucției orificiului de evacuare. Când ea se datorează unor cauze neurologice sau idiopatice, agenții anticolinergici sunt parțial eficienți, deși efectele secundare ca uscăciunea gurii, vederea încețoșată sau constipația le pot limita utilitatea. Restricția consumului de lichide (care trebuie recomandată numai cu mari precauții) și reeducarea vezicală prin biofeedback pot fi de ajutor. În absența unei boli neurologice, sunt rareori necesare intervenții mai agresive cum ar fi mărirea vezicii sau deviațiile urinare.

DUREREA VEZICALĂ

Boala vezicii dureroase este un termen general pentru orice patologie ce determină dureri suprapubiene, uretrale sau pelvine. CI este cea mai obișnuită cauză de dureri vezicale, dar endometrioza, cistita bacteriană și obstrucțiile orificiului de evacuare ce determină instabilitate vezicală pot mima simptomele de CI.

CISTITA INTERSTIȚIALĂ CI este o afecțiune vezicală cronică, severă, ce determină micțiuni frecvente, nocturie și dureri suprapubiene. Boala afectează de obicei femeile și este rară la rasa neagră. Culturile urinare de rutină sunt uniform negative, iar simptomele nu răspund la terapia antibiotică. Etiologia este probabil multifactorială (tabelul 48-1). Ipotezele curente asupra etiologiei includ reacții autoimune împotriva antigenelor vezicale, deficiențe ale stratului de glicozaminoglicani de pe suprafața vezicii ce permit presupuselor „toxine“ să penetreze mucoasa, infiltrația cu celule mastocitare și activarea acestora, ducând la eliberarea de histamină și lezarea locală a peretelui vezical de către bacterii „criptice“.

Nu există criterii universal acceptate pentru a pune diagnosticul, dar Institutul Național de Sănătate a stabilit o serie de criterii pentru a defini clinic CI (tabelul 48-2). Diagnosticul este unul de excludere – trebuie excluse infecția, cistita de iradiere, diverticulii uretrali, infecția cu herpes simplex și bolile maligne. Cistoscopia sub anestezie poate arăta glomerulații (anomalii vasculare submucoase) sau rar întâlnitul ulcer Hunner sugestiv pentru CI; face posibilă estimarea capacității vezicale (un ghid important pentru tratament); permite biopsia peretelui vezical, când aceasta este indicată; și oferă uneori un beneficiu terapeutic cu reducerea nivelului durerii și a frecvenței urinare până la 6 luni, rareori mai mult.

EVALUARE Frecvența micțională și durerile vezicale cronice afectează calitatea vieții într-un grad extrem, deși majoritatea pacienților au o evoluție ondulatorie; numai 10% din pacienți au o progresiune constantă a simptomelor. Evaluarea trebuie să includă un istoric detaliat; examenul fizic destinat excluderii patologiei neurologice și ginecologice; cistograma micțională pentru a exclude defectele uretrale; și testele urodinamice pentru a elimina vezica neurologică, instabilitatea vezicală sau obstrucția orificiului de evacuare și pentru a

documenta instabilitatea senzorială. Poate fi indicată trimiterea la specialiști pentru a exclude patologia anexelor, endometrioza sau disfuncțiile intestinale sau pentru a utiliza tehnici moderne de tratament al durerii în scopul prevenirii dependenței de medicamente.

TRATAMENT

Tratamentele empirice ce au fost utilizate includ medicația orală (amitriptilină, hidroxizină) și agenții intravezicali (dimetil sulfoxidul, clorpactinul, heparina). Aceste măsuri pot îmbunătăți simptomele urinare și ocazional reduc durerea, dar nu modifică evoluția pe termen lung. Intervenția chirurgicală (cistoplastie de augmentare, derivații urinare) este indicată la mai puțin de 5 % din cazuri deoarece aceasta este o boală cronică cu remisiuni spontane ocazionale ce nu amenință viața. Intervenții de „ultimă instanță“, precum excizia vezicii și a uretrei, nu sunt o garanție a succesului deoarece unii pacienți continuă să aibe dureri pelvine și după aceea.

BIBLIOGRAFIE

Barry MJ et al: The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The measurement committee of the American Urological Association. J Urol 148:1549, 1992

Berry SJ et al: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 132:474, 1984

Chai TB, Steers WD: Neurophysiology of micturition and continence. Urol Clin North Am 23:221, 1996

DuBeau CE: Interpreting the effect of common medical conditions on voiding dysfunction in the elderly. Urol Clin North Am 23:11, 1996

Gillenwater JY, Wein AJ: Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28-29, 1987. J Urol 140:203, 1988

Hurst RE et al: Urinary glycosaminoglycan excretion as a laboratory marker in the diagnosis of interstitial cystitis. J Urol 149:31, 1993

Leach GE et al: Experience with 215 men with post-prostatectomy incontinence. J Urol 155:1256, 1996

McGuire EJ: Urodynamic evaluation of stress incontinence. Urol Clin North Am 22:551, 1995

Ratliff TL et al: The etiology of interstitial cystitis. Urol Clin North Am 21:21, 1994

Resnick N: Geriatric incontinence. Urol Clin North Am 23:55, 1996

Rivas DA, Chancellor MB: Neurogenic vesical dysfunction. Urol Clin North Am 22:579, 1995

Romanzi LJ et al: Preliminary assessment of the incontinent woman. Urol Clin North Am 22:513, 1995

Wein A: Neuromuscular dysfunction of the lower urinary tract, in *Campbell's Urology,* 6th ed, PC Walsh et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1992, p 573

49

Gary G. Singer, Barry M. Brenner

DEZECHILIBRELE FLUIDELOR ȘI ELECTROLIȚILOR

SODIUL ȘI APA

COMPOZIȚIA FLUIDELOR CORPULUI UMAN Apa este cel mai abundent constituent al organismului, reprezentând aproximativ 60% din greutate la bărbat și 50% la femeie. Această diferență este atribuită deosebirilor determinate de proporția diferită a țesutului adipos la bărbați și femei. Cantitatea totală de apă din organism este distribuită în două mari compartimente – între 55-75% intracelular (fluidele intracelulare – FIC) și între 25-45% extracelular (fluidele extracelulare – FEC). FEC sunt împărțite suplimentar între spațiul intravascular (apa din plasmă) și spațiul extravascular (interstițial) într-o proporție de 1 la 3.

Concentrația solvaților sau a particulelor dintr-un lichid este cunoscută ca fiind osmolalitatea acestuia și este exprimată în miliosmoli/kg de apă (mosmoli/kg). Apa traversează membranele celulare pentru a realiza echilibrul osmotic (osmolalitatea FEC = osmolalitatea FIC). Solvații sau osmolii intra- și extracelulari sunt semnificativ diferiți datorită deosebirilor de permeabilitate și prezenței transportorilor și a pompelor active. Cele mai importante particule din FEC sunt Na^+ și anionii care îl însoțesc, Cl^- și HCO_3^-, pe când K^+ și esterii organici fosfatați (ATP, creatin fosfatul și fosfolipidele) sunt predominant osmoli ai FIC. Solvații care sunt limitați la FEC sau FIC determină *osmolalitatea efectivă* (sau *tonicitatea*) compartimentului respectiv. Din moment ce Na^+ este în mare măsură limitat la nivelul compartimentului extracelular, conținutul total de Na^+ din organism este o reflectare a volumului FEC. Asemănător, K^+ și anionii însoțitori sunt predominant limitați la nivelul FIC și sunt necesari pentru o funcționare normală a celulelor. Deci, numărul particulelor intracelulare este relativ constant și o schimbare în osmolalitatea FIC este datorată adesea unei schimbări a conținutului FIC în apă. Totuși, în anumite situații, celulele cerebrale pot varia numărul solvaților intracelulari pentru a se apăra împotriva schimburilor mari de apă. Acest proces de *adaptare osmotică* este important în protejarea volumului celular și apare în hiponatriemia și hipernatriemia cronică. Acest răspuns este mediat inițial prin schimburi transcelulare de K^+ și Na^+ urmate de producerea, importul sau exportul de solvați organici (așa numiții osmoliți) cum ar fi inositol, betaină și glutamină. În hiponatriemia cronică, celulele cerebrale pierd solvați menținându-se astfel volumul celular și diminuându-se simptomele neurologice. Fenomenul invers apare în hipernatriemia cronică. Anumiți solvați, cum ar fi ureea, nu contribuie la schimburile apei la nivelul membranei celulare și sunt cunoscuți ca *osmoli ineficienți*.

Mișcarea lichidelor între spațiul intravascular și cel interstițial apare la nivelul peretelui capilar și este determinată de forțele lui Starling – presiunea hidrostatică capilară și presiunea coloid osmotică. Gradientul presional hidrostatic transcapilar depășește gradientul presional oncotic corespunzător și se favorizează astfel trecerea plasmei ultrafiltrate în spațiul extravascular. Reîntoarcerea lichidelor în spațiul intravascular se realizează prin fluxul limfatic.

ECHILIBRUL APEI (vezi și capitolul 269) Osmolalitatea plasmatică normală este între 275 și 290 mosmol/kg și este păstrată în interiorul acestor limite strânse prin mecanisme capabile să sesizeze modificări de 1-2 procente ale tonicității. Pentru a menține o situație stabilă este necesar ca ingestia de apă să fie egală cu excreția. Tulburări ale homeostaziei apei determină hipo- sau hipernatremie. Indivizii normali au pierderi obligatorii ale apei prin urină, scaun și prin evaporarea apei la nivelul tegumentului și a tractului respirator. Excreția gastrointestinală este în mod obișnuit o componentă minoră a echilibrului total al apei, exceptând pacienții cu vomismente, diaree și enterostomă înaltă. Evaporarea sau pierderea insensibilă a apei este importantă în reglarea temperaturii centrale a corpului. Pierderea obligatorie de apă la nivel renal este impusă de excreția minimă a solvaților necesară pentru a menține starea de echilibru. În mod normal aproximativ 600 mosmoli trebuie excretați zilnic și, din moment ce osmolalitatea maximă urinară este de 1200 mosmoli/kg, este necesară o producție minimă de urină de 500 ml/zi pentru echilibrul solvaților neutri.

Aportul de apă Primul stimulent pentru ingestia de apă este *setea,* mediată atât prin creșterea osmolalității efective, cât și prin descreșterea volumului FEC sau scăderea tensiunii arteriale. *Osmoreceptorii*, situați în *hipotalamusul* anterolateral, sunt stimulați de creșterea tonicității. Osmolii ineficienți, cum sunt ureea și glucoza, nu joacă un rol în stimularea setei. Pragul mediu osmotic pentru apariția setei este în jurul valorii

de 295 mosmoli/kg și variază de la individ de individ. În condiții normale, ingestia zilnică de apă întrece necesitățile fiziologice.

Excreția de apă În contrast cu ingestia de apă, excreția este reglată strict de factori fiziologici. Principalul determinant al excreției de apă la nivel renal este arginin vasopresina (AVP), numită și hormonul antidiuretic, un polipeptid sintetizat în nucleii supraoptici și paraventriculari ai hipotalamusului și secretat de glanda pituitară posterioară. Legarea AVP de receptorii V_2 din membrana bazolaterală a celulelor ductului colector activează adenilciclaza și inițiază o secvență de evenimente care conduce la inserarea canalelor de apă în membrana luminală. Aceste canale de apă, care sunt activate specific de AVP, sunt codificate de gena *acvaporinei 2* (capitolul 330). Efectul de rețea este reprezentat de reabsorbția pasivă a apei, ca urmare a gradientului osmotic dintre lumenul ductului colector și interstițiul medular hiperton. Stimulul major pentru secreția de AVP este hipertonicitatea. Din moment ce solvații majori din FEC sunt reprezentați de sărurile de Na^+, osmolalitatea efectivă este determinată în principal de concentrația de Na^+ din plasmă. O creștere sau descreștere a tonicității este sesizată de osmoreceptorii hipotalamici ca o scădere sau creștere a volumului celular conducând la o creștere sau o scădere a secreției de AVP. Pragul osmotic pentru secreția de AVP este de 280-290 mosmoli/kg, iar sistemul este suficient de sensibil pentru a sesiza o variație a osmolalității plasmatice nu mai mare de 1-2%.

Factorii nonosmotici care reglează secreția de AVP includ *volumul circulant* (arterial) *efectiv*, greața, durerea, stresul, hipoglicemia, sarcina, numeroase medicamente. Răspunsul hemodinamic este mediat de baroreceptorii sinusului carotidian. Sensibilitatea acestor receptori este semnificativ mai joasă decât cea a osmoreceptorilor. De fapt, depleția unui volum sanguin suficient pentru a rezulta o scădere a tensiunii arteriale medii determină secreția de AVP, pe când mici schimbări în volumul circulant sanguin au efecte scăzute. În cadrul hipovolemiei, reglarea osmotică prin AVP rămâne neschimbată. Totuși, pragul osmotic pentru secreția AVP este scăzut și sensibilitatea este crescută.

Pentru a menține homeostazia și concentrația plasmatică normală de Na^+, ingestia de apă fără solvați poate conduce la pierderea unui volum egal de apă fără electroliți. Trei etape sunt necesare pentru ca rinichiul să excrete un exces de apă: (1) filtrarea și transportul apei (și electroliților) către locurile de diluție ale nefronului, (2) reabsorbția activă a Na^+ și Cl^- fără apă în ramura groasă ascendentă a ansei Henle și, în mai mică măsură, în nefronul distal, (3) menținerea unei urini diluate ca urmare a impermeabilității ductului colector pentru apă în absența AVP. Anormalități la nivelul oricăreia dintre aceste trei etape pot determina o alterare a excreției apei libere și eventual hiponatremie.

BALANȚA Na^+ Na^+ este scos activ din celulă de pompa ATP-ază Na^+ - K^+. Ca rezultat, 85-95% din tot Na^+ este extracelular și deci volumul FEC este o reflectare a cantității totale de Na^+ din organism. În mod normal, mecanismele reglatoare ale volumului realizează un echilibru între pierderea și aportul de Na^+. Dacă acest lucru nu se întâmplă, apar excesul sau deficitul de Na^+ manifestate ca edeme sau respectiv stări hipovolemice. Este important a face diferența între perturbări ale reglării osmolare și tulburări ale reglării volemice, din moment ce echilibrele apei și Na^+ sunt reglate independent. Schimbări intervenite în concentrația de Na^+ reflectă în general perturbări ale homeostaziei apei, pe când alterări ale conținutului de Na^+ se manifestă ca expansiuni sau contracții ale FEC și implică un echilibru anormal al Na^+.

Aportul de Na^+ Indivizii care au o dietă tipic occidentală consumă aproximativ 150 mmol NaCl/zi. Acest consum depășește necesarul fiziologic. Cum s-a văzut deja, Na^+ este principalul cation extracelular. Deci, ingestia de Na^+ determină o expansiune a volumului FEC care la rândul lui favorizează creșterea excreției renale menținând echilibrul Na^+.

Excreția de Na^+ (vezi și capitolul 269) Reglarea excreției de Na^+ este multifactorială și este determinanta principală a echilibrului Na^+. Un deficit sau un exces de Na^+ se manifestă ca o scădere sau respectiv creștere a volumului circulant efectiv. Modificări ale volumului circulant efectiv tind să conducă la modificări în același sens ale ratei de filtrare glomerulară (RFG). Totuși, reabsorbția tubulară a Na^+ și nu RFG este principalul mecanism care controlează excreția de Na^+. Aproape 2/3 din Na^+ filtrat se reabsoarbe în tubul contort proximal – acest proces fiind neutru electric și izoosmotic. Reabsorbția suplimentară (25-30%) apare în ramura ascendentă groasă a ansei Henle prin *cotransportorul apical* Na^+ - K^+ - $2Cl^-$ – un proces activ și, de asemenea, neutru electric. Tubul contort distal reabsoarbe 5% din Na^+ prin *cotransportorul* Na^+ - Cl^- *sensibil la tiazidă*. Reabsorbția finală a Na^+ apare în ductele colectoare corticale și medulare, cantitatea excretată fiind aproape echivalentă cu cea ingerată zilnic (capitolul 269).

HIPOVOLEMIA

ETIOLOGIE Pierderea reală de volum sau hipovolemia se referă, în general, la situația în care pierderea concomitentă de apă și sare depășește ingestia, conducând la contracția volumului FEC. Pierderea de Na^+ poate fi renală sau extrarenală (vezi tabelul 49-1).

Renal Pierderea urinară excesivă de NaCl și apă apare în multe cazuri, unul din acestea fiind efectul diureticelor. Diureticele farmacologice inhibă specific reabsorbția de Na^+ de-a lungul nefronului, conducând la o creștere consecutivă a excreției urinare de Na^+. Creșterea filtrării solvaților care nu se reasorb, cum sunt glucoza și ureea, poate de asemenea modifica reabsorbția tubulară de apă și Na^+, conducând la o diureză osmotică. Aceasta apare deseori în diabetul zaharat prost controlat, precum și la pacienții care primesc o dietă hiperproteică. Manitolul este un diuretic care produce o diureză osmotică, pentru că tubul renal este impermeabil la manitol. Multe afecțiuni tubulare și interstițiale renale sunt asociate cu pierderea de Na^+. Pierderea excesivă de Na^+ și apă poate să apară pe parcursul fazei diuretice din necroza tubulară acută (NTA) (capitolul 270) și ca urmare a îndepărtării obstrucției bilaterale de tract urinar. Natriureza și diureza apoasă asociate cu aceste două situații sunt de obicei de scurtă durată și reprezintă un răspuns adecvat la o situație de expansiune a volumului

Tabelul 49-1

Cauze de hipovolemie

I. Scăderea volumului FEC
- A. Pierderi extrarenale de Na^+
  1. Gastrointestinale
  (vomismente, aspirație nasogastrică, drenaj, fistulă, diaree)
  2. Tegumente/tractul respirator
  (pierderi insensibile, transpirație, arsuri)
  3. Hemoragie
- B. Pierderi renale de Na^+ și apă
  1. Diuretice
  2. Diureză osmotică
  3. Hipoaldosteronism
  4. Nefropatii cu pierdere de sare.
- C. Pierderi renale de apă
  1. Diabet insipid (central sau nefrogen)

II. Volum normal sau crescut al FEC
- A. Scăderea debitului cardiac
  1. Afecțiune miocardică, valvulară sau pericardică
- B. Redistribuție
  1. Hipoalbuminemie
  (ciroză hepatică, sindrom nefrotic)
  2. Pierderi la nivelul capilarelor
  (pancreatita acută, intestinul ischemic, rabdomioliză)
- C. Creșterea capacitanței venoase
  1. Sepsis

FEC ce apare ca urmare a oliguriei precedente. Oricum, continuarea pierderilor în absența unei înlocuiri adecvate de lichide poate eventual să conducă la starea de hipovolemie. Insuficiența renală cronică este asociată cu scăderea capacității de a regla adecvat excreția renală de sare și apă (capitolul 271). De aceea, pacienții cu o RFG mai mică de 25 ml/min au o pierdere renală obligatorie de Na^+, care poate să determine o depleție progresivă a volumului FEC dacă există restricții ale ingestiei de Na^+. În final, deficiența de mineralocorticoizi (hipoaldosteronism) cauzează pierderi de sare în prezența unei funcții renale intrinseci normale.

Pierderea renală masivă de apă poate conduce, de asemenea, la hipovolemie. Scăderea volumului FEC este de obicei mai puțin severă, deoarece două treimi din volumul pierdut este intracelular. Situațiile asociate cu pierderea urinară excesivă de apă includ diabetul insipid central și nefrogen. Aceste două afecțiuni sunt determinate de alterarea secreției de AVP și respectiv de neresponsivitatea renală la AVP și sunt tratate mai jos.

Extrarenal Cauzele extrarenale de hipovolemie includ pierderea de lichide prin tractul gastrointestinal, piele și aparatul respirator și acumularea în spațiul trei (arsuri, pancreatite, peritonite). Aproximativ 9 litri de lichide intră în tractul gastrointestinal zilnic, 2 litri prin ingestie și 7 litri prin secreție. Aproape 98% din acest volum este reabsorbit, deci pierderea de lichide prin fecale este de numai 100-200 ml/zi. Afectarea reabsorbției gastrointestinale sau creșterea secreției conduce la pierderea de volum. Deoarece secreția gastrică are un pH acid (concentrație crescută de H^+), vomismentele și diareea sunt adeseori acompaniate de alcaloză și respectiv acidoză metabolică.

Evaporarea de apă de la nivelul pielii și a aparatului respirator contribuie la termoreglare. Aceste *pierderi insensibile* ajung până la 500 ml/zi. În bolile febrile, expunerea prelungită la temperaturi crescute sau exercițiul fizic, creșterea pierderilor de sare și apă prin piele, sub formă de transpirație, poate fi semnificativ și poate conduce la o depleție de volum. Concentrația de Na^+ a transpirației este în mod normal de 20-50 mmol/L și scade în transpirațiile profuze datorită acțiunii aldosteronului. Deoarece transpirația este hipotonă, pierderea de apă depășește pierderea de Na^+. Deficitul de apă este diminuată prin creșterea senzației de sete. Oricum, pierderea continuă de Na^+ se manifestă ca hipovolemie. Pierderile crescute de apă prin evaporare la nivelul aparatului respirator pot fi asociate cu hiperventilația, în special la pacienții febrili, ventilați mecanic.

Anumite condiții conduc la sechestrarea lichidelor în *spațiul trei*. Acest compartiment este extracelular, dar nu este în echilibru nici cu FEC, nici cu FIC. Lichidele sunt pierdute efectiv din FEC și poate rezulta hipovolemie. Exemplele includ lumenul intestinal în obstrucția gastrointestinală, țesuturile subcutanate în arsurile severe, spațiul retroperitoneal în pancreatita acută și cavitatea peritoneală în peritonite. În final, hemoragia severă din oricare sursă poate determina depleție volemică.

FIZIOPATOLOGIE Scăderea volumului FEC se manifestă ca scădere a volumului plasmatic și hipotensiune. Hipotensiunea este determinată de diminuarea întoarcerii venoase (presarcină) și de diminuarea debitului cardiac; sunt stimulați baroreceptorii din sinusul carotidian și arcul aortic; se stimulează astfel activarea sistemului nervos simpatic și a sistemului renină – angiotensină. Efectul net constă în menținerea presiunii arteriale medii și a perfuziei cerebrale și coronare. În contrast cu răspunsul cardiovascular, răspunsul renal țintește refacerea volumului FEC prin scăderea RFG și a filtrării Na^+ și, mult mai important, prin promovarea reabsorbției Na^+ la nivel tubular. Creșterea tonusului simpatic mărește reabsorbția tubulară proximală de Na^+ și scade RFG prin vasoconstricție preferențială a arteriolei aferente. Sodiul este de asemenea reabsorbit în tubul contort proximal ca răspuns atât la creșterea angiotensinei II, cât și la alterarea hemodinamicii capilare peritubulare (scade presiunea hidrostatică și crește presiunea oncotică). Creșterea reabsorbției de Na^+ în ductul colector este o componentă importantă a adaptării renale la scăderea volumului FEC. Aceasta apare ca răspuns la creșterea secreției de *aldosteron* și AVP și la scăderea secreției *peptidului natriuretic atrial* (PNA).

MANIFESTĂRI CLINICE O anamneză atentă este deseori utilă în a determina etiologia scăderii volumului FEC (ex. vomismente, diaree, poliurie, diaforeză). Cele mai multe simptome sunt nespecifice și sunt secundare dezechilibrului electrolitic și hipoperfuziei tisulare și includ oboseală, slăbiciune, crampe musculare, sete și vertij postural. În faze mai avansate ale scăderii volumului se poate ajunge până la ischemia diverselor organe manifestată prin oligurie, cianoză, durere abdominală sau toracică și confuzie sau obnubilare. Diminuarea turgorului cutanat și uscăciunea mucoasei bucale sunt indicatori slabi ai scăderii lichidului interstițial. Semnele ale scăderii volumului intravascular includ reducerea presiunii venoase jugulare, hipotensiune și tahicardie ortostatice. O pierdere mare și bruscă de lichide conduce la șoc hipovolemic, manifestat prin hipotensiune, tahicardie, vasoconstricție periferică și hipoperfuzie – extremități reci, umede și cianotice, oligurie și status mental alterat.

DIAGNOSTIC O anamneză completă și un examen obiectiv atent sunt în general suficiente pentru a diagnostica etiologia hipovolemiei. Datele de laborator confirmă și sprijină, de obicei, diagnosticul clinic. Concentrațiile plasmatice ale ureei și creatininei tind să fie crescute, reflectând o scădere a RFG. În mod normal, raportul uree/creatinină este aproximativ 10/1. Totuși, în *azotemia prerenală*, hipovolemia determină creșterea reabsorbției ureei, ceea ce duce la o creștere a ureei sanguine față de creatinina plasmatică, raportul uree/creatinină devenind 20/1 sau mai mare. O creștere a ureei (în raport cu creatinina) poate, de asemenea, să fie determinată de creșterea producției de uree care apare prin hiperalimentație (cu conținut crescut de proteine), terapie cu glucocorticoizi și sângerare gastrointestinală.

Pierderea de lichide poate fi asociată cu hiponatremie, hipernatremie sau o concentrație normală a Na^+ în plasmă, în funcție de tonicitatea lichidelor pierdute, de prezența setei și de accesul la apă. Hipopotasemia este frecventă în situațiile în care există o pierdere crescută de K^+, renală sau gastrointestinală, iar hiperpotasemia apare în insuficiența renală, insuficiența de mineralocorticoizi și diverse tipuri de acidoză metabolică. Alcaloza metabolică apare în hipovolemia indusă de diuretice și în cazul vomismentelor sau al aspirației nasogastrice. În contrast, acidoza metabolică este asociată cu insuficiența renală, tulburări tubulointerstițiale, insuficiența de mineralocorticoizi, diaree, cetoacidoză diabetică și acidoză lactică. Deoarece albumina și eritrocitele sunt limitate la spațiul intravascular, scăderea volumului FEC conduce deseori la o creștere relativă a hematocritului (hemoconcentrație) și a concentrației albuminei plasmatice.

Răspunsul adecvat la hipovolemie constă în creșterea reabsorbției renale de Na^+ și apă, care se reflectă în compoziția urinei. Concentrația de Na^+ în urină este în mod normal mai mică de 20 mmol/l, exceptând situațiile asociate cu alterarea reabsorbției Na^+, cum ar fi necroza tubulară acută (capitolul 270). O altă excepție este hipovolemia dată de vomismente, deoarece alcaloza metabolică asociată și creșterea filtrării HCO_3^- afectează reabsorbția proximală de Na^+. În acest caz, clorul urinar este scăzut (sub 20 mmol/litru). Osmolalitatea și densitatea urinară la subiecții hipovolemici sunt în general mai mari de 450 mosmoli/kg și respectiv 1015, reflectând creșterea secreției de AVP. Totuși, în cadrul hipovolemiei din diabetul insipid, osmolalitatea și densitatea urinară sunt indicatori ai diluției inadecvate a urinei.

TRATAMENT

Scopurile terapeutice sunt de a restabili normovolemia cu lichide similare din punct de vedere al compoziției cu cele pierdute și de a înlocui pierderile care continuă. Simptomele și semnele, incluzând pierderea în greutate, pot fi de ajutor în aprecierea gradului scăderii volemice și, de asemenea, ar putea fi monitorizate pentru a evalua răspunsul la tratament. O scădere medie a volumului poate fi corectată per os. O hipovolemie mai severă necesită terapie intravenoasă. Soluția izotonică sau normosalină (0.9% NaCl sau 154 mmol/L Na^+) este de ales la pacienții normonatremici sau moderat hiponatremici și trebuie administrată inițial la cei cu hipotensiune sau șoc. Hiponatremia severă necesită soluție salină hipertonă (NaCl 3% sau 513 mmol/L Na^+). Hipernatremia reflectă un deficit proporțional mai mare al apei comparativ cu deficitul Na^+ și corectarea ei necesită o soluție hipotonă, cum ar fi soluția hiposalină (0,45%NaCl sau 77 mmol/L Na^+) sau soluție cu 5% glucoză în apă. Pacienții cu hemoragie semnificativă, anemie sau depleția volumului intravascular pot necesita transfuzii de sânge sau administrarea de soluții cu conținut coloidal (albumină, dextran). Hipopotasemia poate fi prezentă de la început sau poate să apară ca urmare a creșterii excreției urinare de K^+; trebuie corectată prin adăugarea de cantități adecvate de KCl în soluțiile de înlocuire.

HIPONATREMIA

ETIOLOGIE Concentrația plasmatică a Na^+ mai mică de 135 mmol/L reflectă în mod frecvent un status hipoton. Totuși, osmolalitatea plasmatică poate fi normală sau crescută în anumite cazuri de hiponatremie, denumite *pseudohiponatremie*. Plasma conține 93% apă, restul de 7% fiind constituit din lipidele și proteinele plasmatice. Deoarece ionii de Na^+ sunt dizolvați în apa plasmatică, creșterea fazei nonapoase scade în mod artificial concentrația de Na^+ măsurată pe litru de plasmă (exceptând situația în care sunt folosiți electrozii de sticlă Na^+ - sensibili). Osmolalitatea plasmatică și concentrația de Na^+ rămân normale. Acest tip de hiponatremie are semnificație clinică scăzută, exceptând stabilirea cauzei de hiperproteinemie sau hiperlipidemie. Hiponatremia izotonă sau ușor hipotonă poate complica rezecția transuretrală a prostatei sau a vezicii urinare, deoarece volume crescute de soluții izoosmotice (manitol) sau hipoosmotice (sorbitol sau glicină) sunt folosite pentru spălarea vezicii urinare și pot fi absorbite rezultând o hiponatremie de diluție. Metabolismul sorbitolului și glicinei până la CO_2 și apă conduce la hipotonicitate dacă lichidele acumulate și solvații nu sunt rapid excretați. Hiponatremia hipertonă este dată în general de hiperglicemie sau, ocazional, de administrarea intravenoasă a manitolului. Deficiența relativă de insulină determină impermeabilitatea miocitelor la glucoză. Deci, în cazul unui diabet zaharat prost controlat, glucoza este un osmol eficace care atrage apa din celulele musculare și determină hiponatremie. Concentrația plasmatică a Na^+ scade cu 1,4 mmol/L pentru fiecare creștere cu 100mg/dL a concentrației plasmatice a glucozei.

Tabelul 49-2

Cauze de hiponatremie

I. Pseudohiponatremia
- A. Osmolalitatea plasmatică normală
  1. Hiperlipidemie
  2. Hiperproteinemie
  3. Postrezecție transuretrală a tumorilor de prostată sau de vezică urinară.
- B. Osmolalitatea plasmatică crescută
  1. Hiperglicemia
  2. Manitol

II. Hiponatremia hipoosmolală
- A. Pierderea primară de Na^+ (câștig secundar de apă)
  1. Pierderi la nivelul tegumentelor: transpirație, arsuri
  2. Pierderi gastrointestinale: vomismente, drenaj tubar, fistulă, obstrucție, diaree
  3. Pierderi renale: diuretice, diureză osmotică, hipoaldosteronism, nefropatia cu pierdere de sare, diureza postobstructivă, necroza tubulară acută nonoligurică.
- B. Câștig primar de apă (pierdere secundară de Na^+)
  1. Polidipsia primară
  2. Scăderea ingestiei de solvați (ex.: potomania de bere)
  3. Eliberarea de AVP determinată de durere, greață, medicamente.
  4. Sindromul secreției inadecvate de AVP
  5. Deficit de glucorticoizi
  6. Hipotiroidism
  7. Insuficiență renală cronică
- C. Exces primar de Na^+ (depășit de câștigul secundar de apă)
  1. Insuficiență cardiacă
  2. Ciroză hepatică
  3. Sindrom nefrotic

Cele mai multe cauze de hiponatremie sunt asociate cu o osmolalitate plasmatică scăzută (tabelul 49-2). În general, hiponatremia hipotonă este dată fie de câștigul primar de apă (și secundar de pierderea Na^+), fie de pierderea inițială de Na^+ (și secundar de câștigul de apă). Hiponatremia în absența retenției de apă este frecvent asociată cu șocul hipovolemic. Scăderea volumului FEC stimulează setea și secreția de AVP. Creșterea ingestiei de apă și scăderea excreției sale renale determină hiponatremie. Este important de notat că *hiponatremia indusă de diuretice* este aproape întotdeauna determinată de diureticele tiazidice. Diureticele de ansă scad tonicitatea interstițiului medular și afectează capacitatea maximă de concentrare a urinii. Aceasta limitează puterea AVP-ului de a promova retenția de apă. În contrast, diureticele tiazidice conduc la depleție de Na^+ și K^+ și la retenție de apă, mediată de AVP. În prezența unui deficit crescut de K^+, schimbul transcelular de ioni (iese K^+ din celulă și intră Na^+) poate contribui la hiponatremie.

Hiponatremia din cadrul creșterii volumului FEC este în mod obișnuit asociată cu stările edematoase, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă, ciroza hepatică și sindromul nefrotic. Aceste afecțiuni au în comun o scădere efectivă a volumului arterial circulant conducând la creșterea setei și a nivelurilor de AVP. Factori suplimentari care reduc excreția apei fără solvați includ o scădere a RFG, reducerea furnizării de ultrafiltrat către locurile de diluție (dată de creșterea reabsorbției proximale fracționale a Na^+-ului și apei) și terapia diuretică. Gradul de hiponatremie se corelează deseori cu severitatea condițiilor subiacente și este un factor important de prognostic. Insuficiența renală acută sau cronică oligurică se poate asocia cu hiponatremie dacă apa ingerată depășește capacitatea de excreție a unui volum echivalent.

Hiponatremia în absența scăderii volumului FEC, a scăderii volumului arterial circulant efectiv sau a insuficienței renale este frecvent dată de creșterea secreției de AVP care determină o scădere a excreției de apă. Ingestia sau administrarea de apă este de asemenea necesară atunci când niveluri crescute de AVP, singure, sunt insuficiente pentru a produce hiponatremie. Această afecțiune, cunoscută sub numele de *sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (ADH)* (SIADH) este cea mai frecventă cauză de hiponatremie normovolemică și este dată de eliberarea nefiziologică a AVP-ului din glanda pituitară posterioară sau de o sursă ectopică (capitolul 330). Excreția renală de apă liberă este scăzută, pe când echilibrul Na^+-ului este neafectat. Cele mai comune cauze de SIADH includ bolile neuropsihiatrice și pulmonare, tumorile maligne, chirurgia majoră (durere postoperatorie) și agenții farmacologici. Durerea severă și greața sunt stimuli fiziologici ai secreției de AVP; acești stimuli sunt inadecvați în absența hipovolemiei sau hiperosmolalității.

Diverse afecțiuni ale sistemului nervos central pot fi asociate cu SIADH, cum ar fi meningite, encefalite, hemoragii, accident

vascular cerebral, psihoze, tumori primare și metastatice precum și porfiria acută. Pneumonia, empiemul, tuberculoza și insuficiența respiratorie acută pot fi complicate de hiponatremia secundară SIADH. Hipoxemia, hipercapnia și ventilația cu presiune pozitivă sunt toți stimuli nonosmotici pentru eliberarea de AVP. S-a demonstrat că diverse tumori, dintre care carcinomul cu celule în boabe de ovăz al plămânului, secretă ectopic AVP. Multe medicamente fie stimulează eliberarea de AVP, fie potențiază acțiunile sale pe rinichi. Modelul secreției de AVP poate fi folosit pentru a clasifica SIADH în patru subtipuri: 1) secreție autonomă haotică de AVP (producție ectopică), 2) secreție de AVP reglată normal în jurul unei valoari minime fixate a osmolalității sau osmostatul recalibrat (cașexie, malnutriție); 3) răspuns normal al secreției de AVP la hipertonicitate, dar cu incapacitate de supresie completă a acesteia la osmolalitate joasă (secțiunea incompletă a tijei pituitare); 4) secreție normală de AVP cu creșterea sensibilității la acțiunile sau secreția unui alt factor antidiuretic (rar).

Hiponatremia poate fi determinată atât de excesul, cât și de deficitul hormonal. Insuficiența suprarenalei (capitolul 332) și hipotiroidismul (capitolul 331) se pot asocia cu hiponatremie și trebuie diferențiate de SIADH. Deși scăderea mineralocorticoizilor poate contribui la hiponatremia din insuficiența suprarenalei, deficiența de cortizol este aceea care conduce la hipersecreția de AVP atât indirect (secundar depleției de volum), cât și direct (prin cosecreție cu factorul eliberator de corticotropină). Mecanismele prin care hipotiroidismul determină hiponatremie includ scăderea debitului cardiac și a RFG și creșterea secreției de AVP ca răspuns la stimulii hemodinamici.

În final, hiponatremia poate apare în absența secreției de AVP sau a insuficienței renale dacă rinichiul este incapabil să excrete aportul de apă adus prin dietă. În *polidipsia primară* sau psihogenă, consumul compulsiv de apă poate întrece cu mult capacitatea excretorie normală renală de 12 L/zi (capitolul 330). Acești pacienți prezintă deseori afecțiuni psihiatrice care necesită medicație, cum ar fi fenotiazinele, ce cresc senzația de sete prin simptomul de gură uscată. Producția maximă de urină este în funcție de osmolalitatea urinară minimă și de necesarul excreției de solvați. Metabolismul unei diete normale generează aproape 600 mosmoli/zi și minimul osmolalității urinare la oameni este de 50 mosmoli/kg. Deci, producția maximă de urină, zilnică, va fi de aproape 12L ($600 \div 50 = 12$). O rată a excreției solvaților mai mare de 750 mosmoli/zi este definită ca *diureză osmotică*. O dietă săracă în proteine poate produce aproximativ 250 mosmoli/zi, ceea ce corespunde cu o producție maximă de urină de 5 L/zi la o tonicitate urinară minimă de 50mosmoli/kg. Băutorii de bere, în mod tipic, au o ingestie scăzută de proteine și electroliți cu un consum mare de lichide (bere), care poate să depășească capacitatea excretorie renală și să determine hiponatremie. Acest fenomen este cunoscut sub numele de *potomania de bere*.

MANIFESTĂRI CLINICE Manifestările clinice ale hiponatremiei sunt legate de schimbul osmotic al apei, care conduce la creșterea volumului FIC și determină în mod caracteristic balonizarea celulelor cerebrale sau edemul cerebral. Deci, simptomele sunt în primul rând neurologice și severitatea lor este dependentă de rapiditatea debutului și de scăderea concentrației absolute de Na^+ plasmatic. Pacienții pot fi asimptomatici sau se pot plânge de greață și stare de rău. Pe măsură ce concentrația ionilor de Na^+ din plasmă scade, simptomele progresează și includ cefalee, letargie, confuzie și obnubilare. Stuporul, convulsiile și coma nu apar în mod frecvent ci numai dacă concentrația plasmatică a Na^+ scade brusc sub 120 mmol/L sau descrește rapid. Cum s-a descris mai înainte, mecanismele adaptative menite să protejeze volumul celular apar în hiponatremia cronică. Pierderea de Na^+ și K^+, urmată de osmoliții organici din celulele cerebrale scade edemul cerebral datorită unui schimb secundar transcelular al apei (din FIC în FEC). Efectul net este de scădere a edemului cerebral și a simptomelor sale.

DIAGNOSTIC Hiponatremia nu este o boală, ci o manifestare a diverselor afecțiuni. Cauza subiacentă poate fi deseori descoperită printr-o anamneză corectă și o examinare fizică atentă, incluzând o evaluare a statusului volumului FEC și a volumului arterial circulant efectiv. Diagnosticul diferențial al hiponatremiei, al creșterii volumului FEC și al scăderii volumului circulant efectiv include insuficiența cardiacă congestivă, ciroză hepatică și sindromul nefrotic. Hipotiroidismul și insuficiența suprarenalei tind să se manifeste printr-un volum aproape normal al FEC și un volum arterial efectiv circulant scăzut. Toate aceste afecțiuni au anumite semne și simptome caracteristice. Pacienții cu SIDAH sunt în mod frecvent euvolemici.

Patru analize de laborator oferă frecvent informații utile și limitează diagnosticul diferențial al hiponatremiei: 1) osmolalitatea plasmatică, 2) osmolalitatea urinară, 3) concentrația urinară de Na^+ și 4) concentrația urinară de K^+. Deoarece tonicitatea FEC este determinată în primul rând de concentrația de Na^+, cei mai mulți pacienți cu hiponatremie prezintă o osmolalitatea plasmatică scăzută. Dacă osmolalitatea plasmatică nu e scăzută, pseudohiponatremia trebuie eliminată. Răspunsul adecvat al rinichiului la hipoosmolalitate constă în excreția unui volum maxim de urină diluată, cu osmolalitate și densitate mai mică decât 100 mosmoli/kg și respectiv 1003. Acest lucru apare la pacienții cu polidipsie primară. Dacă aceasta nu este prezentă, există posibilitatea unei afectări a excreției apei libere dată de acțiunea AVP asupra rinichiului. Secreția de AVP poate fi un răspuns fiziologic la stimuli hemodinamici sau poate fi un răspuns inadecvat la prezența hiponatremiei și euvolemiei. Deoarece Na^+ este cationul major al FEC și este în mare parte restricționat la acest compartiment, scăderea volumului FEC reprezintă o diminuare a conținutului total în Na^+ al organismului. Deci, depleția de volum la pacienții cu o funcție renală normală duce la creșterea reabsorbției tubulare a Na^+ și la o concentrație a Na^+ în urină sub 20 mmol/L. Descoperirea unei concentrații urinare a Na^+ peste 20 mmol/L în hiponatremia hipovolemică implică prezența unei nefropatii cu pierdere de sare, terapii diuretice, hipoaldosteronismului, sau, ocazional, vomismentelor. Atât osmolalitatea urinară, cât și concentrația urinară a Na^+ pot fi urmărite repetat, când se evaluează răspunsul la terapie.

SIADH este caracterizat prin hiponatremie hipoosmolară în condițiile unei concentrări inadecvate a urinii (osmolalitatea urinară mai mare de 100 mosmoli/kg). Pacienții sunt în mod obișnuit normovolemici și au un echilibru normal al Na^+. Ei tind să aibă o creștere medie de volum secundar retenției de apă și au o rată a excreției urinare de Na^+ egală aportului de Na^+ (concentrația urinară de Na^+ este de obicei mai mare de 40 mmol/L). Prin definiție, ei au funcții renală, suprarenală și tiroidiană normale și constant au un echilibru al K^+-ului și acido-bazic normale. SIDAH este frecvent asociat cu hipouricemia dată de uricozuria indusă de expansiunea de volum. În contrast, pacienții hipovolemici tind să fie hiperuricemici, secundar creșterii reabsorbției proximale a uraților.

ABORDARE CLINICĂ (Vezi figura 49-1)

Rx TRATAMENT

Scopurile terapiei sunt în număr de două: 1) creșterea concentrației plasmatice de Na^+ prin restricția ingestiei de apă și creșterea eliminărilor acesteia și 2) corectarea afecțiunilor subiacente

→ ***Pentru discuții suplimentare, vezi capitolul 330.***

HIPERNATREMIA

ETIOLOGIE Hipernatremia este definită ca o concentrație plasmatică a Na^+ mai mare de 145 mmol/L. Deoarece Na^+ și

anionii care-l acompaniază sunt osmolii eficienți majoritari ai FEC, hipernatremia este o stare de hiperosmolalitate. Ca rezultat al unui număr fix de particule în FIC, menținerea echilibrului osmotic în hipernatremie determină scăderea volumului FIC. Hipernatremia poate fi determinată de câștigul primar de Na^+ sau de deficitul de apă. Cele două componente ale unui răspuns adecvat la hipernatremie sunt reprezentate de creșterea ingestiei de apă stimulată de sete și de excreția unui volum minim de urină maxim concentrată, reflectând secreția de AVP ca răspuns la stimuli osmotici.

În practică, majoritatea cazurilor de hipernatremie rezultă din pierderile de apă. Deoarece apa este distribuită între FIC și FEC în raport de 2:1, o pierdere a unei anumite cantități de apă fără solvați va determina o dublare a contracției compartimentului FIC comparativ cu compartimetul FEC. De exemplu, luăm în considerare trei scenarii: pierderea unui litru de apă, a unui litru de soluție izotonă NaCl și a unui litru de soluție hipotonă de NaCl. Dacă 1 litru de apă este pierdut, volumul FIC va scădea cu 667 ml, pe când volumul FEC va scădea cu doar 333 ml. Datorită faptului că Na^+ este în mare măsură limitat la FEC, acest compartiment va scădea cu 1L dacă fluidul pierdut este izoosmotic. Un litru de soluție hipotonă de NaCl este echivalent cu 500 ml de apă (o treime în FEC, două treimi în FIC) plus 500 ml de soluție izotonică salină (toată în FEC). Deci, pierderea a 1L de soluție salină hipotonă scade volumele FEC și FIC cu 667 ml, respectiv 333 ml.

Gradul de hiperosmolalitate este în mod obișnuit mediu, cu excepția cazului în care mecanismul setei este anormal sau accesul la apă este limitat. Cel din urmă apare la sugar, la handicapații psihic, la pacienții cu afectarea statusului mental, în stările postoperatorii și la pacienții intubați în unitățile de terapie intensivă. Arareori, afectarea setei poate fi datorată *hipodipsiei primare*. Aceasta apare de obicei ca rezultat al afectării osmoreceptorilor hipotalamici care controlează setea și tinde să se asocieze cu reglarea osmotică anormală a secreției de AVP. Hipodipsia primară poate fi dată de o varietate de modificări patologice incluzând boala granulomatoasă, ocluzia vasculară și tumorile. O subgrupă a hiponatremiei hipodipsice se referă la *hipernatremia esențială*, care nu răspunde la forțarea ingestiei de apă. Aceasta pare a fi dată de un defect specific al osmoreceptorilor, care determină reglarea nonosmotică a eliberării de AVP. Astfel, efectele hemodinamice ale încărcării cu apă duc la supresia AVP și la excreția de urină diluată.

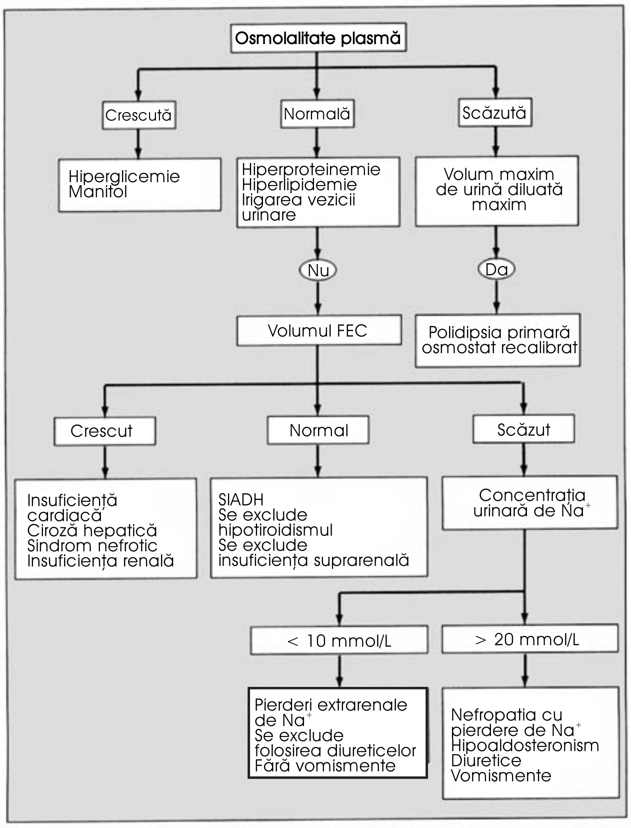


FIGURA 49-1 Algoritmul de descriere a abordării clinice a hiponatremiei. FEC = fluide extracelulare; SIADH = sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic.

Sursa pierderii de apă liberă este atât renală, cât și extrarenală. Pierderile extrarenale de apă pot fi date de evaporarea de la nivelul pielii și a tractului respirator (pierderi insensibile) sau pierderi la nivelul tractului gastrointestinal. Pierderile insensibile sunt crescute în cadrul febrei, exercițiului fizic, expunerii la temperaturi înalte, arsuri severe și la pacienții ventilați mecanic. În plus, concetrația de Na^+ a transpirației scade cu perspirația profundă, crescând astfel pierderea de apă liberă de solvați. Diareea este cea mai comună cauză gastrointestinală de hipernatremie. În mod specific, diareea osmotică (indusă de lactuloză, sorbitol sau de malabsorbția carbohidraților) și gastroenteritele virale determină pierderi de apă care depășesc pierderile de Na^+ și K^+. În contrast, diareea secretorie (ex: holera, carcinoidul, VIP-omul) are o osmolalitate fecală (de două ori suma concentrațiilor de Na^+ și K^+) similară cu cea a plasmei și se însoțește de scăderea volumului FEC și de o concentrație plasmatică normală a Na^+ sau de hiponatremie.

Pierderea renală de apă este cea mai frecventă cauză de hipernatremie și este dată de medicamente, diureză osmotică sau de diabetul insipid (capitolul 330). Diureticele de ansă interferă cu mecanismul de contracurent și produc o diureză izoosmotică. Aceasta determină o scădere a tonicității interstițiale medulare și o afectare a capacității de concentrare a rinichiului. Prezența solvaților organici neresorbiți în lumenul tubular al nefronului afectează reabsorbția osmotică a apei. Aceasta conduce la pierderi de apă în exces față de Na^+ și K^+, cunoscute sub denumirea de diureză osmotică. Cea mai frecventă cauză de diureză osmotică este hiperglicemia și glicozuria din diabetul zaharat prost controlat. Administrarea intravenoasă de manitol și creșterea producției endogene de uree (dietă bogată în proteine) poate de asemenea determina diureză osmotică. Hipernatremia secundară pierderilor urinare nonosmotice de apă este dată în mod obișnuit de: 1) diabet insipid central sau neurogen caracterizat prin afectarea secreției de AVP, sau 2) diabet insipid nefrogen rezultat ca urmare a rezistenței organului țintă (rinichiul) la acțiunea AVP-ului. Cea mai comună cauză de *diabet insipid central* (DIC) este reprezentată de distrugerea neurohipofizei. Aceasta poate să apară ca rezultat al unui traumatism, a neurochirurgiei, a unei boli granulomatoase, al unui neoplasm, al unui accident vascular sau a unei infecții. În multe cazuri, DCI este idiopatic și poate fi ocazional ereditar. Forma familială a acestei boli este moștenită autozomal dominant și a fost atribuită mutațiilor genei propresofizinei (precursoarea AVP-ului). *Diabetul insipid nefrogen* (DIN) poate fi de asemenea moștenit sau dobândit. DIN congenital este o afecțiune X-linkată recesivă determinată de mutațiile genei receptorului V_2. Pot exista de asemenea mutații autozomale ale genei acvaporinei 2. Gena acvaporinei 2 codifică proteinele canalelor de apă a căror inserție membranară este stimulată de AVP. Cauzele de DIN sporadic sunt numeroase și includ medicamente (în special litiul), hipercalcemia, hipopotasemia și situațiile în care este afectată hipertonicitatea medulară (ex: necroza papilară sau diureza osmotică). Femeile gravide, în al doilea sau al treilea trimestru de sarcină, pot dezvolta DIN ca rezultat al elaborării excesive de vasopresinază de către placentă.

În final, destul de rar, un câștig primar de Na^+ poate determina hipernatremie. De exemplu, administrarea inadecvată de soluție hipertonă de NaCl sau $NaHCO_3$ sau înlocuirea zahărului cu sare în formula infant poate produce această complicație.

MANIFESTĂRI CLINICE Ca o consecință a hipertonicității, apa iese din celule, conducând la scăderea volumului FIC. O scădere a volumului celulelor cerebrale este asociată cu creșterea riscului de hemoragie subarahnoidiană sau intracerebrală. Prin urmare, simptomele majore ale hipernatremiei sunt neurologice și includ alterarea statusului mental, slăbiciune, iritabilitate neuromusculară, deficite focale neurologice și ocazional comă sau convulsii. Pacienții pot de asemenea să se plângă de poliurie sau sete. Din motive necunocute, pacienții polidipsici cu DIC preferă apa foarte rece. Aceste semne și simptome ale depleției de volum sunt deseori prezente la pacienții cu transpirații excesive, diaree sau diureză osmotică. Rata mortalității asociată cu concentrația plasmatică a Na^+ mai mare de 180 mmol/L este foarte mare. La fel ca și în cazul hiponatremiei, severitatea manifestărilor clinice este legată de rapiditatea și mărimea creșterii concentrației plasmatice de Na^+. Hipernatremia cronică este în general mai puțin simptomatică, ca rezultat al mecanismelor adaptative de conservare a volumului celular. Celulele cerebrale își cresc inițial concentrația sărurilor de Na^+ și K^+ și ulterior aceasta este urmată de acumularea de osmoliți organici cum ar fi inositolul. Aceasta ajută la aducerea volumului FIC cerebral spre normal.

DIAGNOSTIC O anamneză completă și un examen fizic amănunțit oferă deseori cheia cauzei subiacente a hipernatremiei. Simptomele și semnele relevante includ absența sau prezența setei, diaforeza, diareea, poliuria și manifestările scăderii volumului FIC. Anamneza trebuie să includă o listă a medicamentelor recente și curente, iar o examinare fizică este incompletă fără evaluarea neurologică și a statusului mental.

Măsurarea volumului și osmolalității urinare sunt esențiale pentru evaluarea hiperosmolalității. Răspunsul renal adecvat la hipernatremie este excreția unui volum minim (500 ml/zi) de urină maxim concentrată (osmolalitatea urinară mai mare de 800 mosmoli/kg). Aceste constatări sugerează pierderi renale sau extrarenale de apă sau administrarea de soluții saline hipertone. Prezența unui exces primar de Na^+ poate fi confirmată prin expansiunea volumului FEC și natriureză (concentrația urinară de Na^+ mai mare de 100 mmoli/L). Multe cauze de hipernatremie sunt asociate cu poliurie și cu o osmolalitate urinară submaximală. Produsul dintre volumul și osmolalitatea urinară, adică rata excreției solvaților, este util în determinarea cauzelor poliuriei (vezi mai sus). Pentru a menține un echilibru, excreția totală de solvați trebuie să fie egală cu producția de solvați. Cum s-a văzut mai înainte, indivizii care au o dietă normală generează aproximativ 600 mosmoli/zi. Deci, excreția zilnică de solvați mai mare de 750 mosmoli definește o diureză osmotică. Aceasta poate fi confirmată prin măsurători ale glucozei și ureei urinare. În general, atât DIC cât și DIN au poliurie cu urină hipotonă (osmolalitatea urinară este mai mică de 250 mosmoli/kg). Gradul de hipernatremie este în mod normal mediu, dacă nu se asociază afectări ale setei. Anamneza și examenul obiectiv, precum și datele pertinente de laborator, pot deseori să excludă cauze de DIN dobândit. DIC și DIN se deosebesc, în general, prin administrarea de desmopresină analogă AVP (10μg intranazal) după o restricție atentă de apă. Osmolalitatea urinară trebuie să crească cu cel puțin 50 de procente în DIC și nu se va modifica în DIN. Din păcate, diagnosticul este deseori dificil datorită defectelor parțiale de secreție și acțiune ale AVP-ului.

ABORDARE CLINICĂ Vezi figura 49-2

TRATAMENT

Scopurile terapeutice constau în oprirea pierderii continue de apă prin tratarea cauzelor subiacente și în corectarea deficitului de apă. Volumul FEC trebuie restabilit la pacienții hipovolemici. Cantitatea de apă necesară pentru a corecta deficitul poate fi calculată după următoarea formulă:

$$\text{Deficitul de apă} = \frac{\text{Conc. plasmatică } Na^+ - 140}{140} \times$$

$$\times \text{ cantitatea totală de apă a organismului}$$

În hipernatremia dată de pierderea de apă, cantitatea totală de apă a organismului este aproximativ 50-40% din greutatea uscată la bărbați și respectiv la femei. De exemplu, o femeie cu greutatea de 50 de kg și cu o concentrație plasmatică a Na^+ de 160 mmol/L are un deficit al apei libere estimat la 2,9l [(160-140) ÷ 140 x (0,4x50)]. Ca și în cazul hiponatremiei, corecția rapidă a hipernatremiei este potențial periculoasă. În acest caz, o scădere rapidă a osmolalității poate determina o intrare rapidă a apei în celulele care au prezentat un fenomen continuu de adaptare osmotică. Aceasta ar determina balonizarea celulelor cerebrale și ar crește riscul de convulsii sau de afectare neurologică permanentă. Deci, deficitul de apă trebuie corectat lent în 48-72 ore. Atunci când se calculează rata de înlocuire a apei, trebuie introduse în ecuație și pierderile continue de apă, iar concentrația plasmatică a Na^+ trebuie scăzută cu 0,5 mmol/L/oră, dar nu cu mai mult de 12 mmol/L în primele 24 de ore. Cea mai sigură cale de administrare a apei este per os sau printr-o sondă nasogastrică (sau oricare altă sondă de alimentație). Se pot administra alternativ soluție de 5% dextroză în apă sau soluție hipotonă salină, intravenos. Cel mai adecvat tratament al DIC constă în administrarea de desmopresină intranazal (capitolul 330). Alte alternative folosite pentru scăderea eliminărilor urinare includ o dietă hiposodată în combinație cu doze mici de diuretice tiazidice. La unii pacienți cu DIC parțial, sunt de asemenea de folos medicamentele care stimulează secreția de AVP sau îi cresc acțiunea la nivelul rinichiului. Aceste medicamente includ clorpropamida, clofibratul, carbamazepina și antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS). Defectul de concentrare din DIN poate fi reversibil prin tratarea afecțiunilor subiacente sau prin îndepărtarea medicamentelor care au determinat acest defect. Poliuria simptomatică din DIN poate fi tratată cu o dietă hiposodată și cu diuretice tiazidice, așa cum s-a descris anterior. Aceste măsuri determină o depleție volemică medie, care conduce la creșterea reabsorbției proximale de sare și apă și la scăderea transportului de AVP către locul de acțiune al acestuia, care este ductul colector. Prin afectarea sintezei de prostaglandine renale, AINS potențează acțiunea AVP și astfel cresc osmolalitatea urinară și scad volumul urinar. Amiloridul poate fi util la pacienții cu DIN care necesită administrarea de litiu. Nefrotoxicitatea litiului necesită ca drogul să fie absorbit în celulele ductului colector prin intermediul canalului de Na^+ sensibil la amilorid.

POTASIUL

ECHILIBRUL POTASIULUI Potasiul este cationul intracelular cel mai important. Concentrația normală a K^+ în plasmă este între 3,5-5 mmol/L, pe când în celule este de aproximativ 150 mmol/L. Deci, cantitatea de K^+ din FEC (între 30 și 70 mmoli) reprezintă mai puțin de 2% din conținutul total în K^+ al organismului (între 2500-4500 mmol). Raportul între concentrația de K^+ în FIC și în FEC (în mod normal de 38:1) este rezultatul principal al potențialului membranar de repaus și este esențial pentru funcționarea neuromusculară normală. Pompa bazolaterală Na^+, K^+ - ATPază transportă activ K^+ în interiorul celulei și Na^+ în afara ei în proporție de 2:3, iar difuziunea pasivă spre exterior a K^+-ului este, din punct de vedere cantitativ, cel mai important factor care generează potențialul membranar de repaus. Activitatea pompei electrogenice Na^+, K^+ - ATPază poate fi stimulată ca urmare a creșterii concentrației intracelulare de Na^+ și poate fi inhibată în cazul toxicității digitalice sau a afecțiunilor cronice, cum ar fi insuficiența cardiacă sau insuficiența renală.

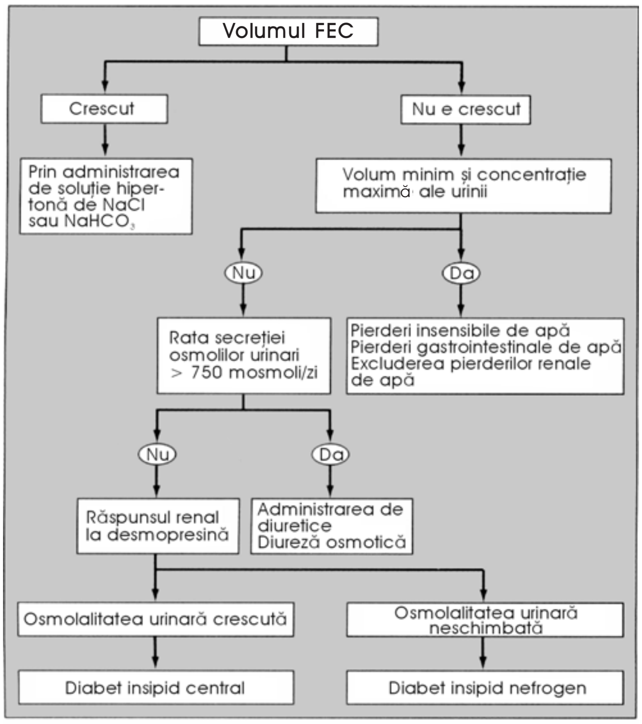


FIGURA 49-2 Algoritm care descrie abordarea clinică a hipernatremiei

Distribuția K^+ este de asemenea afectată de numeroși alți factori, printre care se numără hormoni, echilibrul acido-bazic, osmolalitatea și turnover-ul celular. Insulina crește activitatea pompei Na^+, K^+ - ATPază indirect și independent de efectele sale asupra transportului de glucoză, conducând la intrarea K^+ în celulele musculare și hepatice. În schimb, deficitul de insulină determină trecerea K^+-ului din compartimentul FIC în cel FEC. Catecolaminele au efecte variabile asupra distribuției K^+ - agoniștii beta$_2$-adrenergici stimulează, pe când agoniștii alfa adrenergici inhibă preluarea de K^+ de către celule. Pompa Na^+, K^+ - ATPază, ca și secreția de insulină, sunt stimulate de agoniștii beta$_2$-adrenergici. În contrast, agoniștii alfa-adrenergici au un efect opus. Principala acțiune a aldosteronului este de a crește excreția de K^+ (vezi mai jos). Rolul pH-ului extracelular în echilibrul K^+ este legat de dezechilibrele acido-bazice subiacente. În acidoza metabolică, 60 de procente din cantitatea de H^+ sunt tamponate intracelular. Pentru a menține electroneutralitatea, ionii de H^+ fie sunt însoțiți de un anion, fie sunt schimbați cu K^+ intracelular (conducând la hiperpotasemie). Acidoza organică nu este în mod comun asociată cu un schimb de K^+ legat de pH, deoarece anionii ca lactatul sau β-hidroxibutiratul pot fi rapid preluați de către celulă. Intrarea K^+-ului în celulă poate fi însă observată în alcaloza metabolică. Oricum, acest schimb este mai puțin important datorită diminuării tamponării intracelulare. Tulburările respiratorii primare ale echilibrului acido-bazic determină un transport transcelular minim de K^+. În situațiile de hiperosmolalitate, K^+ difuzează în spațiul extracelular împreună cu apa care constituie astfel *solventul care trage*. Gradientul de concentrație, care favorizează trecerea K^+ în spațiul extracelular este de asemenea crescut ca rezultat al pierderilor de apă din FIC. Distrugerea sau catabolismul tisular determină eliberarea de K^+ intracelular, pe când în formarea de noi celule se folosește K^+-ul de la nivelul FEC. În final, exercițiul fizic moderat sau crescut poate fi asociat cu eliberarea de K^+ de la nivelul musculaturii, conducând la glicogenoliză și vasodilatație locală. Aceasta este în mod normal tranzitorie, dar poate afecta concetrația plasmatică a K^+ dacă pacientul strânge și desface repetat pumnul înainte de puncția venoasă.

Ingerarea de K^+ în cadrul unei diete occidentale medii este de 40 până la 120 mmoli/zi sau aproximativ 1 mmol/kg/zi, dintre care 90% este absorbit prin tractul gastrointestinal. Menținerea unui echilibru necesită o corelare între ingestia și secreția de K^+. Inițial, mecanismele adaptative extrarenale și mai apoi excreția urinară, previn dublarea concentrației plasmatice a K^+, care ar putea să apară dacă întreaga cantitate de K^+ din dietă ar rămâne în spațiul FEC. Imediat după masă, marea majoritate a K^+-ului absorbit intră în celule ca urmare a creșterii inițiale a concentrației plasmatice a K^+, procesul fiind favorizat de eliberarea de insulină și de nivelurile bazale de catecolamine. Un eventual exces de K^+ este excretat prin urină (vezi mai jos). Reglarea absorbției intestinale de K^+ nu este pe deplin înțeleasă. Cantitatea de K^+ pierdută prin scaun poate crește de la 10 la 50 sau 60% (din ingestia zilnică) în insuficiența renală cronică. În plus, secreția colonică de K^+ este stimulată la pacienții cu diaree în cantitate mare putând duce la o depleție severă de K^+.

EXCREȚIA DE POTASIU (Vezi și capitolul 269) Excreția renală este calea principală de eliminare a excesului de K^+ din dietă sau din alte surse. Cantitatea de K^+ filtrat (RFG x concentrația plasmatică a K^+ = 180l/zi x 4 mmol/L = 720mmoli/zi) este de 10-20 ori mai mare decât conținutul de K^+ al FEC. Nouăzeci la sută din K^+-ul filtrat este reabsorbit în tubul contort proximal și în ansa lui Henle. Proximal, K^+-ul este reabsorbit pasiv cu Na^+ și apă, pe când cotransportorul luminal Na^+-K^+-2Cl mediază transportul K^+-ului în ramura ascendentă groasă a ansei Henle. Deci, cantitatea de K^+ care ajunge la nivelul nefronului distal (tubul contort distal și ductul colector cortical) este aproximativ egală cu ingestia zilnică de K^+. Secreția sau reabsorbția distală a K^+ apare în situația unui exces sau respectiv a unei pierderi de K^+. Celula care este responsabilă cu secreția de K^+ la capătul tubului contort distal și la nivelul ductului colector cortical (DCC) este celula principală. De fapt, toată reglarea excreției renale de K^+ și echilibrul K^+-ului total se realizează la nivelul nefronului distal. Forța motrice care determină secreția de K^+ este reprezentată de un gradient electrochimic favorabil de-a lungul membranei luminale a celulei principale. Ca rezultat al acțiunii pompei bazolaterale Na^+, K^+ - ATPază, concentrația intracelulară a K^+ o depășește cu mult pe cea din lichidul care se află în lumenul DCC. Gradientul electric este creat prin reabsorbția electrogenă a Na^+-ului, care duce la o diferență de potențial transepitelială (DPTE) negativă la nivelul lumenului, favorizând secreția de K^+. Generarea unei DPTE negative la nivelul lumenului depinde de rata reabsorbției Na^+ și a anionilor care-l acompaniază (în principal Cl^-). Reabsorbția echimolară de Na^+ și Cl^- este elecroneutră, pe când reabsorbția de Na^+ în exces față de Cl^- este electrogenă. Preluarea Na^+-ului de către celulele principale se realizează prin intermediul unor canale apicale de Na^+ și este determinată de o concentrație scăzută a Na^+ intracelular, raportată la cea din lumenul DCC. Mecanismul și reglarea transportului de Cl^- la nivelul nefronului distal sunt mai puțin clare. Evident că factorii care interferă atât cu reabsorbția Na^+-ului cât și a Cl^--ului la nivelul celulei principale vor influența DPTE. Secreția de potasiu este reglată de doi stimului fiziologici: alderosteronul și hiperpotasemia. Aldosteronul este secretat de celulele zonei glomerulare de la nivelul cortexului suprarenal ca răspuns la cantități crescute de renină și angiotensină II sau la hiperpotasemie. Acțiunile aldosteronului la nivelul celulei principale includ creșterea conducerii transmembranare apicale a Na^+-ului, stimularea Na^+, K^+ - ATPazei bazolaterale și creșterea numărului de canale luminale de K^+. Concentrația plasmatică a K^+-ului, independent de aldosteron, poate afecta direct secreția de K^+. În afara concentrației de K^+ din lumenul DCC, pierderile renale de K^+ depind și de rata fluxului urinar, care depinde la rândul ei de excreția zilnică de solvați (vezi mai sus). Deoarece cantitatea excretată este egală cu produsul dintre concentrație și volum, creșterea fluxului distal poate mări semnificativ eliminările urinare de K^+. În final, în depleția

severă de K^+ secreția de K^+ este redusă, iar reabsorbția pe calea pompei H^+, K^+ - ATPază în ductele colectoare corticale și medulare este crescută.

HIPOPOTASEMIA

ETIOLOGIE (vezi tabelul 49-3) Hipopotasemia, definită ca o concentrație plasmatică a K^+-ului mai mică de 3,5 mmoli/L, poate fi rezultatul unei (sau mai multor) cauze: scăderea ingestiei, intrarea K^+ în celule sau creșterea pierderilor. Scăderea ingestiei este rareori singura cauză de depleție a K^+-ului, deoarece excreția urinară poate fi redusă la mai puțin de 15 mmoli/zi ca rezultat al reabsorbției nete a K^+-ului la nivelul nefronului distal. Cu excepția unor populații urbane sărace sau a anumitor grupuri culturale, cantitatea de K^+ din dietă aproape întotdeauna depășește cantitatea excretată în urină. Oricum, dietele sărace în K^+ pot exacerba hipopotasemia secundar pierderilor crescute gastrointestinale sau renale. O cauză neobișnuită de scădere a aportului de K^+ este ingestia de pământ (geofagia), care leagă K^+ din dietă de fier. Acest obicei a fost frecvent înainte printre afro-americanii din America de Sud.

Transportul de K^+ în celulă poate scădea tranzitoriu concentrația plasmatică a K^+ fără a altera conținutul total al organimului în K^+. Pentru oricare dintre aceste cauze, mărimea variațiilor concentrației K^+-ului este relativ mică, frecvent sub 1 mmol/L. Totuși, o combinație de factori poate conduce la o scădere semnificativă a concentrației plasmatice a K^+ și poate amplifica hipopotasemia dată de pierderile de K^+. Alcaloza, în special aceea dată de creșterea primară de HCO_3^- în plasmă (alcaloza metabolică), este deseori asociată cu hipopotasemie. Aceasta apare ca rezultat al intrării K^+-ului în celule sau ca urmare a pierderilor excesive renale sau gastrointestinale de K^+. Tratamentul cetoacidozei diabetice cu insulină poate conduce la hipopotasemie, datorită stimulării transportului invers Na^+ - H^+ și (secundar) a pompei Na^+, K^+ - ATPazei. Mai mult, hiperglicemia necontrolată conduce deseori la depleție de K^+ printr-o diureză osmotică (vezi mai jos). Eliberarea de catecolamine în urma stresului și administrarea de agoniști $beta_2$-adrenergici induc în mod direct intrarea K^+-ului în celule și stimulează secreția de insulină din celulele β-pancreatice. *Paralizia periodică hipopotasemică* este o situație rară, caracterizată prin episoade recurente de slăbiciune musculară sau paralizie (capitolul 383). Deoarece K^+-ul este principalul cation la nivelul FIC, stările anabolice pot determina o hipopotasemie dată de intrarea K^+-ului în celule. Aceasta poate apărea în cazul unei creșteri celulare rapide observate la pacienții cu anemie pernicioasă tratați cu vitamina B_{12} sau la cei cu neutropenie după tratament cu factor stimulator al coloniilor granulocito-macrofagice. Transfuzia masivă de eritrocite (E) spălate, dezghețate poate cauza hipopotasemie, datorită faptului că înghețarea E determină pierderea a jumătate din conținutul acestora în K^+ pe parcursul conservării.

Tabelul 49-3

Cauze de hipopotasemie

I. Scăderea aportului de K^+
- A. Înfometare
- B. Ingestia de pământ

II. Cauze ale intrării K^+-ului în celule
- A. Acido-bazică
  - 1. Alcaloză metabolică
- B. Hormonală
  - 1. Insulină
  - 2. Agoniști $beta_2$-adrenergici (endogeni sau exogeni)
  - 3. Antagoniști alfa-adrenergici
- C. Statusul anabolic
  - 1. Vitamina B_{12} sau acidul folic (producerea hematiilor)
  - 2. Factorul stimulator de colonii granulocito-macrofagice (producerea de leucocite)
  - 3. Nutriție parenterală totală
- D. Altele
  - 1. Pseudohipopotasemia
  - 2. Hipotermia
  - 3. Paralizii periodice hipokaliemice.
  - 4. Toxicitatea bariului

III. Creșterea pierderilor de K^+
- A. Nonrenale
  - 1. Pierderi gastrointestinale (diareea)
  - 2. Pierderi tegumentare (transpirația)
- B. Renale
  - 1. Creșterea fluxului distal: diuretice, diureză osmotică, nefropatia cu pierdere de sare
  - 2. Creșterea secreției de potasiu
  - a. Exces de mineralocorticoizi: hiperaldosteronism primar, hiperaldosteronism secundar (hipertensiune malignă, tumori secretante de renină, stenoza arterei renale, hipovolemia), aparent exces de mineralocorticoizi (determinat de lemnul-dulce, tutunul masticabil, carbenoxolonă), hiperplazia suprarenală congenitală, sindrom Cushing și sindrom Bartter
  - b. Anionii neresorbiți ajunși la nivel distal: vomismente, aspirație nazogastrică, acidoză tubulară renală proximală (tipul 2), cetoacidoză diabetică, mirositul lipiciului (abuz de toluen), derivați de penicilină
  - c. Altele: amfotericina B, sindrom Liddle, hipomagneziemia

Transpirația excesivă poate determina depleție de K^+ prin creșterea pierderilor tegumentare și renale de K^+. Hiperaldosteronismul, secundar scăderii volumului FEC, crește excreția de K^+ în urină (capitolul 332). În mod normal, pierderea de K^+ în scaun ajunge până la 5-10 mmoli/zi într-un volum de 100 până la 200 ml. Hipopotasemia consecutivă creșterii pierderilor gastrointestinale poate apare la pacienții cu diaree profuză (de obicei secretorie), adenom vilos, VIP-oame sau abuz de laxative. Pierderile de suc gastric nu se numără printre cauzele de depleție severă sau moderată de K^+ care se asociază totuși frecvent cu vomismentele și aspirația nazogastrică. Deoarece concentrația de K^+ a sucului gastric este de 5-10 mmoli/L, ar fi necesari 30-80 l vomismente pentru a atinge un deficit de K^+ de 300-400 mmoli, deficit observat frecvent la acești pacienți. De fapt, hipopotasemia este dată în primul rând de creșterea excreției renale de K^+. Pierderile de conținut gastric determină o depleție volemică și alcaloză metabolică, iar amândouă stimulează kaliureza. Hipovolemia stimulează eliberarea de aldosteron, care crește secreția de K^+ la nivelul celulelor principale. În plus, cantitatea filtrată de HCO_3^- depășește capacitatea de absorbție a tubului contort proximal; astfel, crește aportul la nivelul distal de $NaHCO_3$ care, la rândul său, crește gradientul electrochimic ce favorizează pierderea de K^+ în urină.

În general, cele mai multe cauze de hipopotasemie cronică sunt date de pierderea renală de K^+. Aceasta poate fi determinată de factori care cresc concentrația K^+-ului în lumenul DCC sau măresc fluxul distal. Cum s-a descris mai înainte, secreția de K^+ la nivelul nefronului distal este determinată de o DPTE negativă la nivelul lumenului, care este afectată de aldosteron și de rata reabsorbției Na^+-ului și a anionilor care-l acompaniază. Excesul de mineralocorticoizi determină în mod constant hipopotasemie (capitolul 332). *Hiperaldosteronismul primar* este dat de o afectare a secreției de aldosteron de către un adenom suprarenal (sindromul Conn), de un carcinom sau de hiperplazia corticosuprarenală. La un număr scăzut de pacienți, boala este familială (autozomal dominantă), și nivelurile de aldosteron pot fi scăzute prin administrarea de doze mici de glucocorticoid exogen. Defectul molecular responsabil de *hiperaldosteronismul care răspunde la glucocorticoizi* este reprezentat de o rearanjare genică (dată de o încrucișare cromozomială) ce conține o regiune de reglare 5' a genei 11β-hidroxilazei și care codifică secvența genei care sintetizează aldosteronul. Consecutiv, mineralocorticoidul este sintetizat în zona fasciculată și reglat de corticotropină. Există mai multe condiții asociate cu hiperreninemie care determină hiperaldosteronism secundar și pierderi renale de K^+. Nivelurile

crescute de renină sunt observate atât în hipertensiunea renovasculară, cât și în cea malignă. Tumorile secretante de renină ale aparatului juxtaglomerular sunt o cauză rară de hipopotasemie. Alte tumori au fost incriminate în producerea de renină, incluzând carcinomul renal, carcinomul ovarian și tumora Wilms. Hiperreninemia poate apare și secundar scăderii volumului arterial circulant efectiv.

În absența unor niveluri crescute de renină sau aldosteron, creșterea secreției de K^+ la nivelul nefronului distal poate rezulta prin creșterea producției de mineralocorticoizi nonaldosteronici în *hiperplazia suprarenaliană congenitală* (capitolul 332). Kaliureza stimulată de glucocorticoizi nu este dată în mod normal de conversia cortizolului în cortizon prin intermediul 11β-hidroxisteroid dehidrogenozei (11β-HSDH). De aceea, deficitul sau supresia de 11β-HSDH permite cortizolului să se lege de receptorii aldosteronului și să conducă la *sindromul excesului aparent de mineralocorticoizi*. Medicamentele care inhibă activitatea 11β-HSDH includ acidul gliciretinic prezent în lemnul-dulce, tutunul masticabil și carbenoxolonă. În cadrul sindromului Cushing poate apare hipopotasemia dacă capacitatea 11β-HSDH de a inactiva cortizolul este depășită de niveluri constant crescute de glucocorticoizi.

Sindromul Liddle Este o afecțiune familială rară (autozomal dominantă) caracterizată prin hipertensiune, alcaloză metabolică hipopotasemică, pierderi renale de K^+ și secreție supresată de renină și aldosteron (capitolul 332). Această afecțiune este determinată de mutații în cadrul subunității β ale canalelor de Na^+ apicale ale celulelor principale, determinând creșterea conductivității acestora. Terapia adecvată include restricția de Na^+ și administrarea de amilorid, un inhibitor specific al canalelor de Na^+ luminale ale DCC. Creșterea aportului distal de Na^+ și anioni neresorbabili (în afara Cl^-) crește DPTE negativă luminală și secreția de K^+. Clasic, acest fenomen se observă în *acidoza tubulară renală (ATR) proximală (tip 2)* și vomismente, asociate cu bicarbonaturie. Cetacidoza diabetică și abuzul de toluen (inhalarea vaporilor de adezivi) pot crește aportul de β-hidroxibutirat și respectiv hipurat la nivelul DCC și astfel cresc pierderile renale de K^+. Dozele mari de derivați de penicilină administrate la pacienții cu depleție volemică pot promova la fel ca un diuretic osmotic. *ATR distală clasică* (tipul 1) este asociată cu hipopotasemia datorită creșterii pierderilor renale de K^+ printr-un mecanism mai puțin cunoscut. Amfotericina B determină hipopotasemie prin creșterea permeabilității nefronului distal la Na^+ și K^+ și pierderi renale de K^+.

Sindromul Bartter Este o afecțiune caracterizată prin hipopotasemie, alcaloză metabolică, hiperaldosteronism hiperreninemic secundar scăderii volumului FEC și hiperplazia aparatului juxtaglomerular (capitolul 332). Tensiunea arterială este în mod constant normală, iar hipomagneziemia este adesea prezentă ca rezultat al pierderilor renale de Mg^{2+}. Fiziopatologia sindromului Bartter nu a fost încă elucidată. Mecanismele propuse includ un defect la nivelul cotransportorului Na^+-K^+-$2Cl^-$ de la nivelul ramurii groase ascendente a ansei Henle, afectarea reabsorbției distale a Cl^- și sinteza excesivă de prostaglandine renale. Hipopotasemia refractară la administrarea de K^+ este sugestivă pentru depleția de Mg^{2+}. Deși patogeneza este neclară, hipomagneziemia poate stimula secreția de aldosteron sau poate scădea transportul distal de Cl^-. În final, folosirea și abuzul de diuretice sunt cauzele cele mai frecvente de depleție de K^+. Inhibitorii anhidrazei carbonice, diureticele de ansă și tiazidele sunt toate kaliuretice. Gradul de hipopotasemie tinde să fie mai mare în cazul diureticelor cu acțiune mai lungă și este dependent de doză. Creșterea excreției renale de K^+ este dată în principal de creșterea livrării distale de solvați și secundar de hiperaldosteronism (prin depleție volemică).

MANIFESTĂRI CLINICE Manifestările clinice ale depleției de K^+ variază mult de la pacient la pacient, iar severitatea lor depinde de gradul de hipopotasemie. Simptomele apar uneori la o concentrație plasmatică a K^+ de sub 3 mmol/L. Oboseala, mialgiile și slăbiciunea musculară a membrelor inferioare sunt simptome comune și sunt date de un potențial membranar de repaus scăzut (mai negativ). Hipopotasemia mai severă poate determina slăbiciune musculară progresivă, hipoventilație (prin afectarea mușchilor respiratori) și, eventual, paralizie completă. Afectarea metabolismului muscular și răspunsul hiperemic scăzut la efort, asociate cu depleția mare de K^+, cresc riscul de rabdomioliză. Funcția musculaturii netede poate fi de asemenea afectată și se manifestă ca ileus paralitic.

Modificările electrocardiografice din hipopotasemie (figura 228-19) sunt date de repolarizarea ventriculară întârziată și nu se corelează bine cu concentrația plasmatică de K^+. Primele modificări constau în aplatizarea sau inversia undelor T, undă U proeminentă, subdenivelarea segmentului ST și un interval QU prelungit. Depleția severă de K^+ poate determina alungirea intervalului PR, scăderea amplitudinii și lărgirea complexelor QRS și o creștere a riscului de aritmii ventriculare, în special la pacienții cu ischemie miocardică sau cu hipertrofie ventriculară stângă. Hipopotasemia poate de asemenea predispune la toxicitate digitalică. Studiile epidemiologice fac legătura între o dietă săracă în K^+ și creșterea prevalenței hipertensiunii, în special în rândul afro-americanilor. Mai mult, la pacienții cu hipertensiune arterială esențială, tensiunea arterială sistemică poate fi scăzută prin suplimentarea de K^+. Mecanismul producerii hipertensiunii prin depleția de K^+ nu este clar, dar poate fi legat de o creștere a reabsorbției distale de NaCl.

Hipopotasemia este adeseori asociată cu afectarea echilibrului acido-bazic legat de afecțiuni subiacente. În plus, depleția de K^+ determină acidifierea intracelulară și crește excreția de acid sau producția de HCO_3^-. Aceasta este o consecință a creșterii reabsorbției proximale de HCO_3^-, a amoniogenezei renale și a secreției distale de H^+. Aceasta contribuie la apariția alcalozei metabolice, care este prezentă frecvent la bolnavii cu hipokaliemie. Diabetul insipid nefrogen (vezi mai sus) este destul de frecvent incriminat drept cauză a depleției de K^+ și se manifestă prin polidipsie și poliurie. Intoleranța la glucoză poate de asemenea să se asocieze cu hipopotasemia și a fost atribuită atât scăderii secreției de insulină, cât și rezistenței periferice la insulină.

DIAGNOSTIC În majoritatea cazurilor, etiologia hipopotasemiei poate fi determinată printr-o anamneză atentă. Abuzul de diuretice și laxative, ca și provocarea de vărsături pot fi dificil de identificat, dar trebuie excluse. Rar, pacienții cu leucocitoză marcată (ex. leucemia mieloidă acută) și normokaliemie pot avea o concentrație plasmatică a K^+ scăzută datorită intrării K^+ în leucocite, la temperatura camerei. Această *pseudohipopotasemie* poate fi evitată prin depozitarea probelor de sânge la gheață sau prin separarea rapidă a plasmei (sau serului) de celule. După ce se elimină scăderea aportului și intrarea K^+ în celule, ca fiind potențiale cauze de hipopotasemie, examinarea funcției renale poate fi utilă în clarificarea sursei de pierdere a K^+. Răspunsul adecvat la pierderea de K^+ este o excreție mai mică de 15 mmoli/zi de K^+ în urină, ca urmare a creșterii reabsorbției și scăderii secreției distale. Hipopotasemia cu excreție renală minimă de K^+ sugerează că K^+ a fost pierdut fie la nivelul pielii sau al tractului gastrointestinal, fie este prezent un episod anterior de vomismente sau uz de diuretice. Cum s-a descris mai înainte, pierderea renală de K^+ poate fi determinată de factori care fie cresc concentrația de K^+ la nivelul DCC, fie cresc fluxul distal (sau ambele). Volumul FEC, tensiunea arterială și dezechilibrul acido-bazic asociat pot ajuta la diferențierea cauzelor de pierderi renale excesive de K^+. Un test rapid și simplu destinat să evalueze forța necesară secreției de K^+ este *gradientul concentrației transtubulare a K^+* (GCTK). GCTK este raportul între concentrația K^+ în lumenul DCC ($[K^+]_{DCC}$) și concentrația K^+ în capilarele peritubulare

sau plasmă ($[K^+]_p$). Veridicitatea acestei măsurători depinde de trei elemente: 1) câțiva dintre solvați sunt reabsorbiți în ductul colector medular (DCM), 2) K^+ nu este nici reabsorbit, nici secretat în DMC și 3) osmolalitatea fluidului în DCC terminal este cunoscută. În majoritatea situațiilor, reabsorbția sărurilor de Na^+ în DCM va avea un efect mic asupra GCTK. Reabsorbția sau secreția semnificativă de K^+ în DCM apare rareori, exceptând depleția sau respectiv excesul mare de K^+. Când AVP este activată, osmolalitatea în DCC terminal este aceeași ca în plasmă, iar concentrația K^+ în lumenul nefronului distal poate fi estimată prim împărțirea concentrației K^+ urinar ($[K^+]_u$) la un raport între osmolalitatea urinară și cea plasmatică (OSM_u/OSM_p)

$$[K^+]_{DCC} = [K^+]_u \div (OSM_u/OSM_p)$$

$$GCTK = [K^+]_{DCC} \div [K^+]_p = \frac{[K^+]_u \div (OSM_u / OSM_p)}{[K^+]_p}$$

Pentru a calcula GCTK, osmolalitatea urinară trebuie să fie mai mare decât osmolalitatea plasmatică. Nu există valori normale pentru GCTK deoarece el este dependent de balanța K^+ total din organism. Hipopotasemia cu un GCTK mai mare de 4 sugerează pierderi renale de K^+ prin creșterea secreției distale de K^+. Nivelurile plasmatice de renină și aldosteron sunt deseori utile în diferențierea diverselor cauze de hiperaldosteronism. Bicarbonaturia și prezența altor anioni neresorbiți determină de asemenea creșterea GCTK și duc la pierderi renale de K^+.

ABORDARE CLINICĂ Vezi figura 49-3

℞ TRATAMENT

Scopurile terapeutice constau în corectarea deficitului de K^+ și scăderea pierderilor continue de K^+. Cu excepția paraliziei periodice, hipopotasemia rezultată prin intrarea K^+ în celule necesită rareori suplimentare intravenoasă de K^+, care poate conduce la o hiperpotasemie de rebound. Hipopotasemia este mai sigur de corectat pe cale orală. Gradul depleției de K^+ nu se corelează bine cu concentrația plasmatică a K^+. O scădere de 1 mmol/L a concentrației plasmatice de K^+ (de la 4 la 3 mmoli/L) poate reprezenta un deficit total de K^+ de 200-400 mmoli, iar pacienții cu niveluri plasmatice sub 3 mmoli/L necesită deseori un aport de 600 mmoli K^+ pentru a corecta acest deficit. Mai mult, factorii care stimulează ieșirea K^+ din celule (ex.: deficitul de insulină din cetoacidoza diabetică) pot determina o subestimare a deficitului de K^+. Deci, concentrația plasmatică a K^+ trebuie monitorizată frecvent atunci când se evaluează răspunsul la tratament. Clorura de potasiu este cel mai utilizat preparat și determină o corectare rapidă a hipopotasemiei și alcalozei metabolice. Bicarbonatul și citratul de K^+ (metabolizați la HCO_3^-) tind să alcalinizeze pacientul și sunt mai adecvați pentru hipopotasemia asociată cu diareea cronică sau cu ATR.

Pacienții cu hipopotasemie severă sau cei care sunt incapabili să înghită necesită terapie intravenoasă cu KCl. Concentrația maximă a K^+ administrat trebuie să nu fie mai mare de 40 mmoli/L la nivelul venelor periferice sau de 60 mmoli/L la nivelul venelor centrale. Rata administrării nu trebuie să depășească 20 mmoli/oră, cu excepția paraliziei sau a aritmiilor ventriculare maligne. Ideal, KCl trebuie administrată în soluție salină, deoarece soluția de glucoză poate exacerba inițial hipopotasemia prin intrarea, mediată de insulină, a K^+-ului în celulă. Administrarea rapidă intravenoasă a K^+ trebuie realizată cu mare atenție și necesită o observare atentă a manifestărilor clinice ale hipopotasemiei (electrocardiograma și examenul neuromuscular)

HIPERPOTASEMIA

ETIOLOGIE Hiperpotasemia, definită ca o concentrație plasmatică a K^+ mai mare de 5 mmoli/L, apare ca rezultat atât al eliberării K^+ din celule, cât și al scăderii eliminărilor sale renale. Creșterea ingestiei de K^+ este rareori singura cauză de hiperpotasemie datorită fenomenului de *adaptare la potasiu,* care asigură o excreție rapidă a K^+ ca răspuns la creșterea aportului de K^+ prin dietă. Hiperpotasemia iatrogenă poate apare prin administrarea parenterală exagerată de K^+ sau la pacienți cu insuficiență renală. *Pseudohiperpotasemia* reprezintă false creșteri ale concentrației plasmatice a K^+, determinate de ieșirea K^+ din celule imediat înainte de sau în urma unei puncții venoase. Factorii care contribuie la aceasta sunt folosirea prelungită a garoului cu sau fără strângerea repetată a pumnului, hemoliza și leucocitoza sau trombocitoza marcată. Ultimele două determină concentrații crescute ale K^+ în ser prin eliberarea K^+ intracelular ca urmare a formării cheagului de sânge. Pseudohiperpotasemia trebuie suspectată la pacienții cu niveluri crescute ale K^+ în plasmă, dar care sunt asimptomatici și fără cauze subiacente evidente. Dacă în aceste condiții este folosită o tehnică corectă de puncție venoasă și este măsurată concentrația K^+ în plasmă (nu în ser), aceasta trebuie să fie normală. Hemoliza intravasculară, sindromul de liză tumorală și rabdomioliza conduc la eliberarea de K^+ din celule, ca rezultat al distrucției celulare. Acidoza metabolică, cu excepția celei produse prin acumularea anionilor organici, se poate asocia cu o hiperpotasemie medie rezultată prin tamponarea intracelulară a H^+ (vezi mai sus). Cum s-a descris anterior (p. 271), deficiența de insulină și hipertonicitatea (ex.: hiperglicemia) stimulează mișcarea K^+ din FIC în FEC. Severitatea hiperpotasemiei indusă de efort este legată de gradul de efort fizic. Este determinată prin eliberarea K^+ din mușchi și este de obicei rapid reversibilă, adeseori asociată cu o hipopotasemie de rebound. Tratamentul cu beta-blocanți determină rareori hiperpotasemie, dar poate contribui la creșterea concentrației

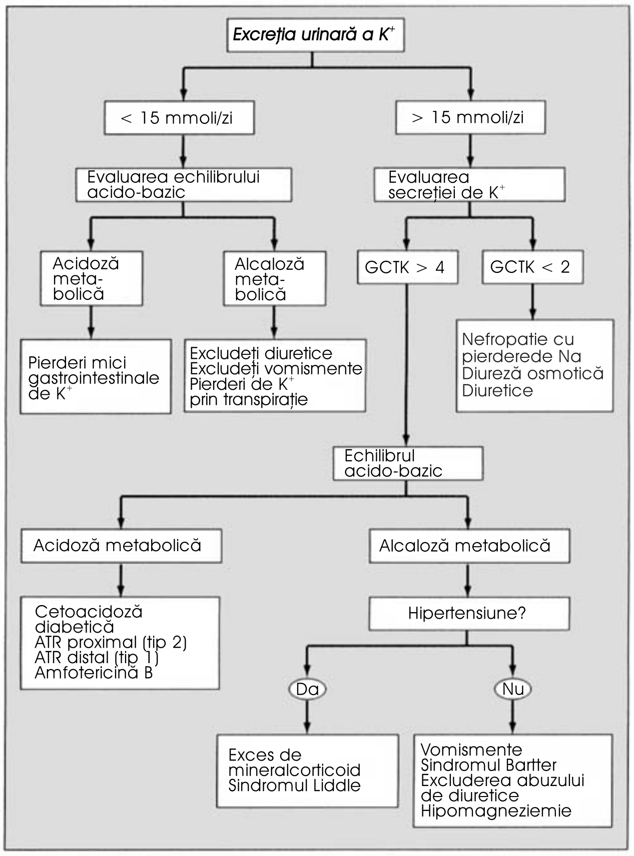


Figura 49-3 Algoritmul care descrie abordarea clinică a hipopotasemiei. ART = acidoză renală tubulară; GCTK = gradientul concentrației transtubulare a K^+

plasmatice a K^+ în alte condiții. *Paralizia periodică hiperpotasemică* (capitolul 383) este o afecțiune autozomal dominantă rară, caracterizată prin slăbiciune sau paralizie musculară episodică, precipitată de stimuli care conduc în mod normal la o hiperpotasemie medie (ex.: exercițiul fizic). Defectul genetic pare a fi substituția unui singur amino-acid, determinată de o mutație la nivelul genei canalelor de Na^+ ale mușchilor scheletici. Hiperpotasemia poate apare în cazul toxicității digitalice severe determinată de inhibiția pompei Na^+, K^+, ATP-ază. Relaxantele depolarizării musculare, cum ar fi succinilcolina, pot crește concentrația plasmatică a K^+ în special la pacienții cu traumatisme masive, arsuri sau boli neuromusculare.

Hiperpotasemia cronică este de fapt asociată întotdeauna cu scăderea secreției renale de K^+ realizată atât prin afectarea secreției, cât și prin scăderea aportului distal de solvați (tabelul 49-4). Ultima este rareori singura cauză de afectare a excreției de K^+, dar poate contribui semnificativ la hiperpotasemia celor cu malnutriție proteică (excreție scăzută de uree) și cu volum FEC scăzut (scăderea aportului distal de NaCl). Scăderea secreției de K^+ la nivelul celulelor principale se realizează atât printr-o afectare a reabsorbției Na^+, cât și printr-o creștere a reabsorbției de Cl^-, amândouă determinând o scădere a DPTE în DCC (printr-o negativitate mai mică a lumenului). *Hipoaldosteronismul hiporeninemic* este un sindrom caracterizat prin euvolemie sau o expansiune a volumului FEC și o supresie a nivelelor de renină și aldosteron (capitolele 332 și 334). Această afecțiune este observată în mod constant în insuficiența renală moderată, nefropatia diabetică sau afecțiunile cronice tubulo-interstițiale. Pacienții au frecvent o scădere a răspunsului kaliuretic la administrarea de mineralocorticoizi exogeni, ceea ce sugerează că o creștere a reabsorbției distale a Cl^- (ca urmare a unei reabsorbții electroneutre de Na^+) poate explica multe dintre trăsăturile hipoaldosteronismului hiporeninemic. AINS inhibă secreția de renină și prostaglandinelor renale vasodilatatoare. Rezultatul este o scădere a RFG și a secreției de K^+ și se manifestă deseori ca hiperpotasemie. Ca o regulă, gradul de hiperpotasemie din cadrul hipoaldosteronismului este mediu în absența unei ingestii crescute de K^+ sau a unei disfuncții renale. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) blochează conversia angiotensinei I în angiotensină II, rezultând o afectare a eliberării de aldosteron. Pacienții cu risc crescut de hiperpotasemie indusă de inhibitorii ECA sunt cei cu diabet zaharat, insuficiență renală, scăderea volumului arterial circulant efectiv, stenoză bilaterală de arteră renală sau cei la care se administrează concomitent diuretice care economisesc K^+ sau AINS.

Scăderea sintezei de aldosteron poate fi determinată de o *insuficiență suprarenală primară* (boala Addison) sau deficiență enzimatică suprarenală congenitală (capitolul 332). Heparina (inclusiv heparina cu greutate moleculară mică) inhibă producția de aldosteron la nivelul celulelor din zona glomerulară și poate conduce la hiperpotasemie severă la pacienții cu afectare renală subiacentă, diabet zaharat sau la cei care primesc diuretice care economisesc K^+, inhibitori ai ECA sau AINS. *Pseudohipoaldosteronismul* este o afecțiune familială rară, caracterizată prin hiperpotasemie, acidoză metabolică, pierdere renală de Na^+, hipotensiune, niveluri crescute de renină și aldosteron și rezistența organelor țintă la aldosteron. Gena care codifică receptorul mineralocorticoidului este normală la acești pacienți, iar tulburările electroliților pot fi reversibile cu doze mari de mineralocorticoid exogen (ex.: 9α-fludrocortizon) sau de inhibitor de 11β-HSDH (ex.: carbenoxolonă). Răspunsul kaliuretic la aldosteron este afectat de către diureticele care economisesc K^+. Spironolactona este un antagonist competitiv al mineralocorticoidului, pe când amiloridul și triamterenul blochează canalele apicale de Na^+ ale celulei principale. Alte două medicamente care afectează secreția de K^+ prin blocarea reabsorbției de Na^+ la nivelul nefronului distal sunt reprezentate de trimetoprim și pentamidină. Acești agenți antimicrobieni pot contribui la hiperpotasemia care este des observată la pacienții infectați cu virusul imunodeficienței umane, pacienți care au fost tratați pentru pneumonie cu *Pneumocystis carinii*.

Tabelul 49-4

Cauze de hiperpotasemie

I. Insuficiența renală
II. Scăderea fluxului distal (adică: scăderea volumului arterial circulant efectiv)
III. Scăderea secreției de K^+
   A. Afectarea reabsorbției de Na^+
      1. Hipoaldosteronismul primar: insuficiența suprarenală, deficiență suprarenală enzimatică (21-hidroxilază, 3β-hidroxisteroid dehidrogenază, corticosteron metil oxidază)
      2. Hipoaldosteronismul secundar: hiporeninemia, inhibitorii enzimei de conversie, AINS, heparina
      3. Rezistența la aldosteron: pseudohipoaldosteronism, afecțiuni tubulo-interstițiale, medicamente (diuretice care economisesc K^+, trimetoprim, pentamidină)
   B. Creșterea reabsorbției de Cl^- (șuntul clorurilor)
      1. Sindrom Gordon
      2. Ciclosporina

Hiperpotasemia complică frecvent insuficiența renală acută oligurică prin creșterea eliberării de K^+ de la nivel celular (acidoză, catabolism) și scăderea excreției. Creșterea ratei fluxului distal și a secreției de K^+ per nefron compensează scăderea masei renale în insuficiența renală cronică. Oricum acest mecanism adaptativ este insuficient în menținerea balanței K^+ când RFG este mai mică de 10-15 ml/min sau apare oliguria. Pe de altă parte, obstrucția asimptomatică a tractului urinar este o cauză frecventă de hiperpotasemie. Alte nefropatii asociate cu afectarea excreției de K^+ includ nefrita interstițială indusă medicamentos, nefrita lupică, anemia cu celule în seceră și nefropatia diabetică.

Sindromul Gordon Este o afecțiune rară, caracterizată prin hiperpotasemie, acidoză metabolică și o RFG normală. Acești pacienți au în mod constant o creștere volemică cu supresia reninei și a aldosteronului, precum și o rezistență la efectul kaliuretic al mineralocorticoizilor exogeni. S-a sugerat că aceste caracteristici se întâlnesc ca urmare a creșterii reabsorbției distale a $Cl^–$ (prin reabsorbția electroneutră a Na^+) sau altfel spus ca urmare a *șuntului $Cl^–$*. Un mecanism similar poate fi parțial responsabil pentru hiperpotasemia asociată cu nefrotoxicitatea ciclosporinei. *ATR distală hiperpotasemică* (tipul 4) poate fi dată atât de hipoaldosteronism, cât și de șuntul $Cl^–$-ului (aldosteron rezistent).

MANIFESTĂRI CLINICE Deoarece potențialul membranar de repaus este în legătură cu raportul dintre concentrațiile K^+ în FIC și FEC, hiperpotasemia depolarizează parțial membrana celulară. Depolarizarea prelungită afectează excitabilitatea membranară și se manifestă ca slăbiciune musculară care poate progresa până la paralizie flască și hipoventilație, dacă sunt implicați și mușchii respiratori. Hiperpotasemia inhibă de asemenea amoniogeneza și reabsorbția de NH_4^+ în ramura ascendentă groasă a ansei Henle. Deci, excreția netă de acid este afectată și rezultă acidoză metabolică, care poate apoi exacerba hiperpotasemia prin ieșirea K^+ din celule.

Cel mai grav efect al hiperpotasemiei este toxicitatea cardiacă, care nu se corelează bine cu concentrația plasmatică a K^+-ului. Cele mai precoce modificări electrocardiografice includ creșterea amplitudinii undei T sau unde T ascuțite. Hiperpotasemia mai severă determină o alungire a intervalului PR și a duratei complexului QRS, întârzierea conducerii atrio-ventriculare și dispariția undelor P. Lărgirea progresivă a complexelor QRS și unirea acestora cu unda T realizează modelul unei unde sinusoide. În final, se ajunge la fibrilație ventriculară sau asistolă.

DIAGNOSTIC Cu rare excepții, hiperpotasemia cronică este dată de scăderea secreției de K^+. Dacă etiologia nu este evidentă și pacientul este asimptomatic, pseudohiperpotasemia trebuie exclusă, cum s-a descris mai sus. Insuficiența renală acută oligurică și insuficiența renală cronică severă trebuie de asemenea excluse. Anamneza trebuie concentrată pe medicația care afectează controlul K^+ și pe sursele potențiale de ingestie a K^+. Evaluarea compartimentului FEC, a volumului circulant efectiv și a eliminării de urină reprezintă un element esențial al examenului fizic. Severitatea hiperpotasemiei este apreciată de simptome, de concentrația plasmatică a K^+-ului și de modificările electrocardiografice.

Răspunsul renal adecvat la hiperpotasemie este o excreție de cel puțin 200 mmoli K^+ zilnic. În majoritatea cazurilor, scăderea eliminărilor de K^+ este dată de scăderea secreției de K^+, care poate fi evaluată prin măsurarea GCTK (vezi mai sus). Un GCTK mai mic de 10 implică o scădere a secreției de K^+ dată atât de hipoaldosteronism, cât și de rezistența renală la efectele mineralocorticoidului. Acesta poate fi determinată prin evaluarea răspunsului kaliuretic la administrarea mineralocorticoidului (ex.: 9α-fludrocortizon). Insuficiența suprarenală primară poate fi diferențiată de hipoaldosteronismul hiporeninemic prin examinarea axei renină-aldosteron. Nivelurile de renină și aldosteron trebuie măsurate în clino- și ortostatism, după trei zile de restricție a ingestiei de Na^+ (ingestia de Na^+ să fie mai mică de 10mmoli/zi) și în combinație cu un diuretic de ansă care să inducă o scădere volemică medie. Hiperpotasemia rezistentă la aldosteron poate avea diverse cauze prin care este afectată reabsorbția distală a Na^+-ului sau șuntul de Cl^-. Prima conduce la pierdere de sare, scăderea volumului FEC și niveluri crescute de renină și aldosteron. În contrast, creșterea reabsorbției distale de Cl^- se asociază cu expansiune volemică și cu supresia secreției de renină și aldosteron. Așa cum s-a menționat anterior, hipoaldosteronismul determină rareori hiperpotasemie severă în absența unei creșteri a ingestiei de K^+, insuficienței renale, schimbului transcelular de K^+ sau a drogurilor antikaliuretice.

ABORDARE CLINICĂ Vezi figura 49-4

Rx TRATAMENT

Abordarea terapeutică depinde de gradul hiperpotasemiei obținut prin determinarea concentrației plasmatice a K^+, de slăbiciunea musculară asociată și de modificările electrocardiogramei. Hiperpotasemia potențial fatală apare rareori, numai în condițiile în care concentrația plasmatică a K^+ depășește 7,5 mmoli/L și se asociază frecvent cu slăbiciune musculară severă, iar pe electrocardiogramă absența undelor P, lărgirea complexului QRS sau aritmii ventriculare.

Hiperpotasemia severă necesită tratament de urgență, care să scadă depolarizarea membranară, să introducă K^+ în celule și să stimuleze pierderile de K^+. În plus, aportul exogen de K^+ și medicamentele antikaliuretice trebuie întrerupte. Administrarea de gluconat de calciu scade excitabilitatea membranară. Doza uzuală este de 10 ml soluție 10% injectată în 2-3 min. Efectul începe în câteva minute, dar este de scurtă durată (30-60 min) și doza trebuie repetată dacă nu apar modificări ale electrocardiogramei după 5-10 minute. Insulina determină intrarea K^+ în celule printr-un mecanism descris anterior și scade temporar concentrația plasmatică a K^+. Deși glucoza singură stimulează eliberarea de insulină din celulele β pancreatice, un răspuns mai rapid apare când se administrează insulină exogenă (împreună cu glucoză pentru a preveni hipoglicemia). O combinație frecvent recomandată este de 10-20 unități de insulină obișnuită și 25-50 g glucoză. Evident, pacienților hiperglicemici nu li se vor administra glucoză. Ca urmare, concentrația plasmatică a K^+ ca scădea cu 0,5-1,5 mmoli/L în 15-30 minute și efectul va dura câteva ore. Terapia alcalinizantă cu $NaHCO_3$ intravenos poate de asemenea introduce K^+ în celule. Acest efect este sigur când se administrează o soluție izotonă de 3 fiole/L (134 mmol/L $NaHCO_3$) și este rezervată în special hiperpotasemiei severe asociată cu acidoza metabolică. Pacienții cu boală renală în stadiul terminal răspund rareori la această manevră și nu tolerează încărcarea cu Na^+ și expansiunea volemică rezultantă. Când sunt administrați parenteral sau sub formă nebulizată, agoniștii beta$_2$-adrenergici stimulează intrarea K^+ în celule (vezi mai sus). Debutul acțiunii acestora este la 30 minute, scăzând concentrația plasmatică a K^+ cu 0,5 până la 1,5 mmoli/L, iar efectul durează 2-4 ore.

Scăderea concentrației de K^+ se poate realiza utilizând diuretice, rășini schimbătoare de cationi sau dializă. Diureticele de ansă și tiazidice, deseori combinate, pot crește excreția de K^+ dacă funcția renală este adecvată. Polistirenul sulfonat de Na^+ este o rășină schimbătoare de cationi, care stimulează schimbul dintre Na^+ și K^+ în tractul gastrointestinal.Fiecare gram leagă un mol de K^+ și eliberează 2-3 moli de Na^+. Când se administrează per os, doza uzuală este de 25-50 g amestecate cu 100 ml sorbitol 20% pentru a preveni constipația. Aceste rășini vor scădea concentrația plasmatică a K^+ cu 0,5-1 mmol/L în 1-2 ore și efectul va dura 4-6 ore. Polistirenul sulfonat de Na^+ poate de asemenea fi administrat sub formă de clismă cu retenție ce conține 50 g rășină și 50 ml sorbitol 70% amestecate cu 150 ml apă. Sorbitolul nu trebuie administrat în clismă postoperator datorită creșterii incidenței necrozei colonice induse de acesta, în special în urma transplantului renal. Cea mai bună și mai rapidă cale de a scădea concentrația plasmatică a K^+ este hemodializa. Aceasta ar trebui rezervată pacienților cu insuficiență renală și celor cu hiperpotasemie severă care nu răspunde la măsuri conservatoare. Dializa peritoneală scade de asemenea concentrația K^+, dar este eficientă doar în proporție de 15-20% față de hemodializă. În final, trebuie tratate cauzele subiacente de hiperpotasemie.

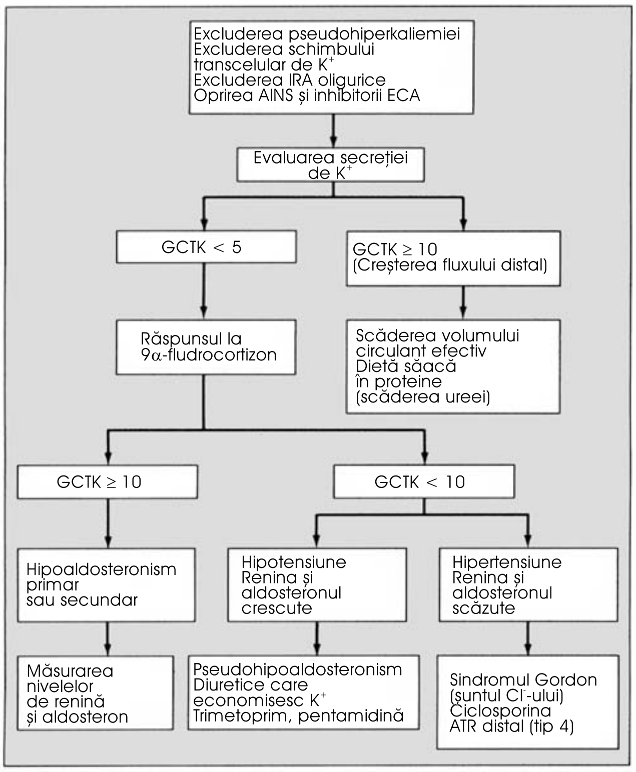


FIGURA 49-4 Algoritmul care descrie abordarea clinică a hiperpotasemiei. AINS, antiinflamatoare nesteroidiene; ECA, enzima de conversie a angiotensinei; GCTK, gradientul concentrației transtubulare a K^+-ului; IRA, insuficiența renală acută; ATR, acidoză tubulară renală.

Aceasta poate presupune modificarea dietei, corecția acidozei metabolice, expansiunea volemică atentă și administrarea de mineralocorticoid exogen.

BIBLIOGRAFIE

APA ȘI SODIUL

Abraham WT, Schrier RW: Body fluid volume regulation in health and disease. Adv Intern Med 39:23, 1994

Fujiwara TM et al: Molecular biology of diabetes insipidus. Ann Rev Med 46:331, 1995

Gines P et al: Vasopressin in pathophysiological states. Semin Nephrol 14:384, 1994

Gullans SR, Verbalis JG: Control of brain volume during hyperosmolar and hypoosmolar conditions. Ann Rev Med 44:289, 1993

Kovacs L, Robertson GL: Syndrome of inappropriate antidiuretics. Endocrinol Metabol Clin North Am 21:859, 1992

Narins RG, Riley LJ: Polyuria: Simple and mixed disorders. Am J Kidney Dis 17:237, 1991

Robertson GL: Disorders of thirst in man, in *Thirst: Physiological and Psychological Aspects*, DJ Ramsay, DA Booth (eds). London, Springer-Verlag, 1991, p 453

Robertson GL, Berl T: Pathophysiology of water metabolism, in *The Kidney*, 5th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 1996, pp 873-928

Sterns RH et al: Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: A multicenter perspective. J Am Soc Nephrol 4:1522, 1994

Sterns RH: Hyponatremia: Pathophysiology, diagnosis, and therapy, in *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*, 5th ed, RG Narins (ed). New York, McGraw-Hill, 1994, pp 583-615

POTASIUL

Brown RS: Extrarenal potassium homeostasis. Kidney Int 30:116, 1986

Defronzo RA, Smith JD: Clinical disorders of hyperkalemia, in *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*, 5th ed, RG Narins (ed). New York, McGraw-Hill, 1994, pp 697-754

Field MJ et al: Regulation of renal potassium metabolism, in *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*, 5th ed, RG Narins (ed). New York, McGraw-Hill, 1994, pp 147-174

Kamel KS et al: Disorders of potassium homeostasis: An approach based on pathophysiology. Am J Kidney Dis 24:597, 1994

Kamel KS et al: Disorders of potassium balance, in *The Kidney*, 5th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 1996, pp 999-1037

Knochel JP: Neuromuscular manifestations of electrolyte disorders. Am J Med 72:521, 1982

Kupin WL, Narins RG: The hyperkalemia of renal failure: Pathophysiology, diagnosis, and therapy. Contrib Nephrol 102:1, 1993

Stein JH: The pathogenetic spectrum of Bartter's syndrome. Kidney Int 28:85, 1985

Tannen RL: Diuretic-induced hypokalemia. Kidney Int 28:988, 1985

White PC: Disorders of aldosterone biosynthesis and action. N Engl J Med 331:250, 1994

50

Thomas D. DuBose, Jr.

ACIDOZA ȘI ALCALOZA

ECHILIBRUL NORMAL ACIDO-BAZIC

pH-ul arterial sistemic este menținut între 7,35 și 7,45 prin sisteme chimice tampon intra- și extracelulare, precum și prin mecanisme de reglare respiratorii și renale. Controlul presiunii arteriale a CO_2 ($PaCO_2$) prin intermediul sistemului nervos central și al aparatului respirator, precum și controlul bicarbonatului plasmatic la nivelul rinichilor determină o stabilizare a pH-ului arterial prin excreția sau retenția de acizi sau baze. Componentele metabolice și respiratorii care reglează pH-ul sistemic sunt descrise de ecuația Henderson – Hasselbalch:

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{\lfloor HCO_3^- \rfloor}{Pa_{CO_2} \times 0{,}0301}$$

În cea mai mare parte a situațiilor, producția și excreția de CO_2 sunt în echilibru și Pa_{CO_2} normală este menținută în jurul valorii de 40mmHg. Excreția scăzută de CO_2 produce hipercapnie, iar excreția exagerată produce hipocapnie. Totuși, în aceste situații producția și excreția sunt echilibrate din nou și se stabilește o nouă valoare a Pa_{CO_2}. Deci, Pa_{CO_2} este reglată primar prin intermediul factorilor nervoși respiratori (capitolul 263) și nu ca urmare a producției de CO_2. Hipercapnia este mai frecvent rezultatul hipoventilației decât al creșterii producției de CO_2. Creșterea sau scăderea Pa_{CO_2} reprezintă afectări ale controlului nervos respirator sau sunt date de modificări compensatorii ca răspuns la scăderea primară a concentrației plasmatice de $[HCO_3^-]$.

Modificările primare ale Pa_{CO_2} pot determina acidoză sau alcaloză, după cum Pa_{CO_2} este deasupra sau dedesubtul valorii normale de 40 mmHg (acidoză sau respectiv alcaloză respiratorie). Modificarea primară a Pa_{CO_2} implică tamponare celulară și adaptare renală, un proces lent, care devine mai eficient pe măsură ce trece timpul. Modificări *primare* ale $[HCO_3^-]$ plasmatic ca rezultat al factorilor metabolici sau renali determină modificări compensatorii ale ventilației, care micșorează variațiile pH-ului sanguin ce s-ar produce altminteri. Aceste variații respiratorii se referă la modificări *secundare* sau compensatorii, din moment ce ele apar ca răspuns la modificările metabolice primare.

Rinichii reglează $[HCO_3^-]$ plasmatic prin trei mecanisme majore: 1) „reabsorbția" HCO_3^- filtrat, 2) formarea de acid titrabil și 3) excreția de NH_4^+ în urină. Rinichii filtrează aproximativ 4000 mmoli de HCO_3^- pe zi. Pentru a reabsorbi cantitatea de HCO_3^- filtrată, tubii renali trebuie deci, să secrete 4000 mmoli ioni de hidrogen. Optzeci până la nouăzeci de procente din HCO_3^- sunt reabsorbiți în tubul proximal. Nefronul distal reabsoarbe protonii rămași și secretați, care provin din metabolism, pentru a menține pH-ul sistemic. Cu toate că această cantitate de protoni, de 40-60 mmoli/zi, este mică, este necesar să fie secretată pentru a preveni pozitivarea cronică a balanței de H^+ și acidoza metabolică. Această cantitate de protoni secretați este reprezentată în urină de aciditatea titrabilă și ionii de NH_4^+. Acidoza metabolică în prezența unei funcții renale normale crește producția și excreția de NH_4^+. Producția și excreția de NH_4^+ sunt alterate în insuficiența renală cronică, hiperpotasemie și acidoză tubulară renală.

Pe scurt, aceste răspunsuri reglatorii, incluzând tamponarea chimică, reglarea Pa_{CO_2} de către sistemul respirator și a $[HCO_3^-]$ prin intermediul rinichilor, acționează în comun pentru a menține un pH sistemic arterial între 7,35 și 7,45.

DIAGNOSTICUL TIPURILOR GENERALE DE DEZECHILIBRE

Cele mai comune dezechilibre sunt afecțiunile simple acido-bazice, ex.: acidoza sau alcaloza metabolică și acidoza sau alcaloza respiratorie. Deoarece compensarea nu este completă, pH-ul în dezechilibrele simple este anormal. Situații clinice mai complicate se întâlnesc în dezechilibrele mixte acido-bazice.

DEZECHILIBRE ACIDO-BAZICE SIMPLE Afectările primare respiratorii (modificările primare ale Pa_{CO_2}) implică răspunsuri secundare metabolice (modificări secundare ale $[HCO_3^-]$), iar modificările primare metabolice necesită răspunsuri respiratorii predictibile. Compensarea fiziologică poate fi prevăzută prin intermediul relațiilor expuse în tabelul 50-1. Modificările primare ale Pa_{CO_2} sau $[HCO_3^-]$ afectează pH-ul sistemic și determină acidoză sau alcaloză. Pentru a ilustra aceasta, acidoza metabolică determinată de o creștere a acizilor endogeni (ex.: cetoacidoză) scade bicarbonatul din lichidul extracelular, scăzând astfel pH-ul extracelular. Ca rezultat,

Tabelul 50-1

Predicția răspunsului compensator în tulburările acido-bazice simple

Afecțiune	Predicția compensării
Acidoză metabolică	$Pa_{CO_2} = (1{,}5 \times [HCO_3^-]) + 8$ *sau* Pa_{CO_2} va ↓ cu 1,25 mmHg pentru fiecare mmol/l ↓ de $[HCO_3^-]$
Alcaloză metabolică	Pa_{CO_2} va ↑ cu 0,75 mmHg pentru fiecare mmol/l ↑ de $[HCO_3^-]$ *sau* Pa_{CO_2} va ↑ cu 6 mmHg pentru fiecare 10 mmol/l ↑ de $[HCO_3^-]$ *sau* $Pa_{CO_2} = [HCO_3^-] + 15$
Alcaloză respiratorie	
Acută	$[HCO_3]$ va ↓ cu 2 mmol/l pentru 10 mmHg ↓ de Pa_{CO_2}
Cronică	$[HCO_3]$ va ↓ cu 4 mmol/l pentru 10 mmHg ↓ de Pa_{CO_2}
Acidoză respiratorie	
Acută	$[HCO_3]$ va ↑ cu 1 mmol/l pentru 10 mmHg ↑ de Pa_{CO_2}
Cronică	$[HCO_3]$ va ↑ cu 4 mmol/l pentru 10 mmHg ↑ de Pa_{CO_2}

chemoreceptorii medulari sunt stimulați pentru a crește ventilația și a restabili astfel raportul dintre $[HCO_3^-]$ și Pa_{CO_2} și a readuce pH-ul la normal. Gradul compensării respiratorii realizate într-o formă simplă de acidoză metabolică poate fi stabilit cu ajutorul formulei: $Pa_{CO_2} = (1{,}5 \times [HCO_3^-]) + 8$, adică: Pa_{CO_2} este așteptat să scadă cu 1,25mmHg pentru fiecare mmol/L scădere a $[HCO_3^-]$. Deci, un pacient cu acidoză metabolică și cu $[HCO_3^-]$ de aproximativ 12 mmoli/L este de așteptat să aibă o Pa_{CO_2} între 24 și 28 mmHg. Valori ale Pa_{CO_2} sub 24 sau mai mari de 28 mmHg definesc un dezechilibru mixt (acidoză metabolică și alcaloză respiratorie sau alcaloză metabolică și acidoză respiratorie). O altă cale de a aprecia oportunitatea răspunsului $[HCO_3^-]$ sau Pa_{CO_2} constă în folosirea unei nomograme acid-bază (figura 50-1). Zonele hașurate ale nomogramei arată o proporție de 95 de procente a limitelor de siguranță pentru compensarea normală în dezechilibrele simple; valorile acido-bazice cuprinse în ariile hașurate nu exclud neapărat un dezechilibru mixt. Suprapunerea a două dezechilibre poate determina valori cuprinse în aria unui al treilea dezechilibru. Deci nomograma, deși mai convenabilă, nu este un substitut pentru ecuația din tabelul 50-1.

DEZECHILIBRELE ACIDO-BAZICE MIXTE Dezechilibrele acido-bazice mixte – definite ca și afecțiuni care coexistă independent, nu neapărat ca răspunsuri compensatorii – sunt observate deseori la pacienții din unitățile de terapie intensivă. La fel ca și în cazul dezechilibrelor acido-bazice simple, diagnosticul diferențial pentru fiecare dintre afecțiunile mixte trebuie considerat în lumina contextului clinic. Acidoza mixtă respiratorie și metabolică sau alcaloza mixtă respiratorie și metabolică pot conduce la valori extreme periculoase ale pH-ului. Un pacient cu cetoacidoză diabetică (acidoză metabolică) poate dezvolta o problemă respiratorie independentă conducând la acidoză sau alcaloză respiratorie. Pacienții cu boală pulmonară subiacentă pot să nu răspundă la acidoza metabolică printr-un răspuns ventilator adecvat din cauza insuficienței respiratorii severe. Astfel, suprapunerea acidozei respiratorii peste acidoza metabolică poate conduce la o acidemie severă cu evoluție gravă. Când acidoza și alcaloza metabolică coexistă la același pacient, pH-ul poate fi normal sau aproape normal. Când pH-ul este normal, o creștere a găurii anionice (vezi mai jos) denotă prezența acidozei metabolice. Un pacient diabetic cu cetoacidoză poate avea o disfuncție renală care conduce la acidoză metabolică simultană. Pacienții care au ingerat o supradoză de combinații medicamentoase, cum ar fi sedative și salicilați, pot avea tulburări mixte ca rezultat al răspunsului acido-bazic la fiecare medicament (acidoză metabolică asociată cu acidoză respiratorie sau respectiv alcaloză respiratorie). Și mai complexe sunt perturbările acido-bazice triple. De exemplu, pacienți cu acidoză metabolică determinată de cetoacidoza alcoolică pot dezvolta alcaloză metabolică prin vomismente peste care se suprapune alcaloza respiratorie dată de hiperventilația din disfuncția hepatică sau din abstinența etanolică.

DIAGNOSTICUL DEZECHILIBRELOR ACIDO-BAZICE Pentru măsurarea gazelor sanguine trebuie ținut cont de faptul că recoltarea probelor de sânge arterial se face fără a întrebuința o cantitate mare de hepa-

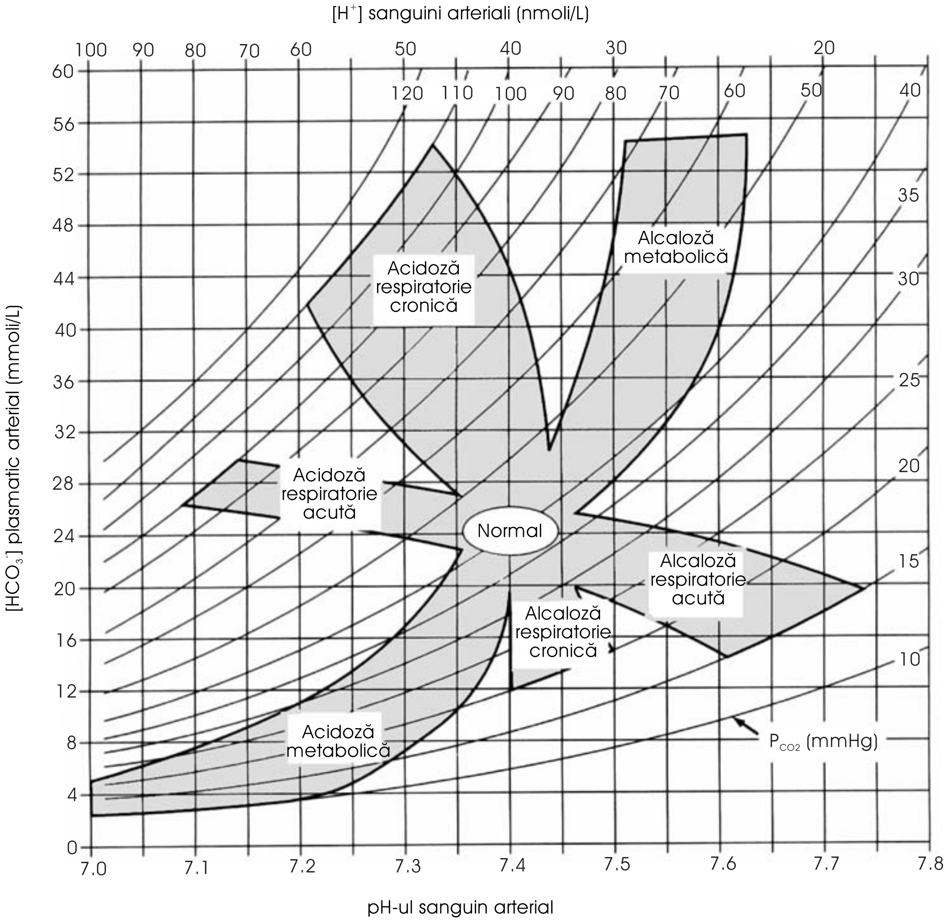


FIGURA 50-1 Nomograma acido-bazică. Arată că există 90 de procente în limita cărora se realizează compensarea respiratorie și metabolică normală a dezechilibrelor primare acido-bazice. [După TD DuBose et al: Acid-base disorders, în *The Kidney,* 5th ed, BM Brenner, FC Rector, Jr. (eds). Philadelphia, Sounders 1996, p. 929-998. Folosită cu permisiunea autorilor.]

rină. Când se determină concetrația gazelor din sângele arterial în laboratorul clinic, se măsoară atât pH-ul, cât și Pa_{CO_2}, iar $[HCO_3^-]$ este calculat din ecuația Henderson–Hasselbalch. Această valoare calculată trebuie comparată cu $[HCO_3^-]$ măsurat (CO_2 total) odată cu electroliții. Aceste două valori trebuie să difere cu cel mult 2 mmoli/L. Dacă diferența este mai mare, aceste două valori nu trebuiesc luate în considerare simultan, existând posibilitatea unei erori de laborator sau a unei erori apărute în calculul $[HCO_3^-]$. După verificarea valorilor acido-bazice sanguine, putem identifica cu precizie dezechilibrul acido-bazic.

Cele mai frecvente cauze de dezechilibre acido-bazice ar trebui reținute pe parcursul anamnezei, ca indicii ale etiologiei. De exemplu, insuficiența renală cronică aparține cauzelor de acidoză metabolică, iar vomismentele cronice produc frecvent alcaloză metabolică. Pacienții cu pneumonie, sepsis sau insuficiență cardiacă au frecvent alcaloză respiratorie, iar pacienții cu boală pulmonară cronică obstructivă sau cei cu o supradoză de sedative fac frecvent acidoză respiratorie. Anamneza medicamentelor ingerate este importantă deoarece diureticele tiazidice și de ansă pot provoca alcaloză metabolică, iar inhibitorii anhidrazei carbonice, acetazolamida, pot determina acidoză metabolică.

Recoltarea de sânge pentru determinarea electroliților și pentru dozarea gazelor din sângele arterial se fac simultan înainte de începerea terapiei, deoarece o creștere a $[HCO_3^-]$ apare atât în alcaloza metabolică, cât și în acidoza respiratorie. În contrast, o scădere a $[HCO_3^-]$ apare în acidoza metabolică și alcaloza respiratorie.

Acidoza metabolică conduce la hiperpotasemie ca rezultat al schimbului celular al H^+ cu K^+ sau Na^+. Pentru fiecare scădere a pH-ului sanguin cu 0,10 $[K^+]$ plasmatic crește cu 0,6 mmol/L. Această relație nu este invariabilă. Cetoacidoza diabetică, acidoza lactică, diareea și acidoza tubulară renală sunt frecvent asociate cu depleția de K^+.

GAURA ANIONICĂ (hiatusul anionic) Toate evaluările dezechilibrelor acido-bazice ar trebui să includă un calcul simplu al găurii anionice (GA); reprezintă acei anioni plasmatici nemăsurabili (în mod normal 10-12 mmoli/L) și se calculează astfel: $GA=[Na^+] - ([Cl^-] +[HCO_3^-])$. Anionii care nu pot fi măsurați includ proteinele anionice, fosfații, sulfații și anionii organici. Când anionii acizi, cum ar fi acetoacetatul și lactatul se acumulează în lichidul extracelular, GA crește, determinând o acidoză cu GA mare. O *creștere* a GA poate fi dată de o scădere a cationilor nemăsurați (calciul, magneziul, potasiul) sau o creștere a anionilor nemăsurabili. În plus, GA poate crește secundar unei creșteri a albuminei anionice fie prin creșterea concentrației albuminei, fie prin alcaloză care alterează sarcina albuminei. O *scădere* a GA poate fi dată de 1) creșterea cationilor nemăsurabili; 2) prezența de cationi anormali în sânge, cum ar fi litiul (intoxicația cu litiu) sau imunoglobulinele cationice (discrazia plasmo-celulară); 3) o scădere a concentrației albuminei anionice plasmatice; 4) o scădere a încărcării anionice efective a albuminei prin acidoză sau 5) hipervâscozitate și hiperlipemie severă care pot duce la o subestimare a concentrației sodiului și clorului.

În fața unei albumine serice normale, o GA mare este dată frecvent de acizii care nu conțin clor, dar conțin anioni anorganici (fosfați, sulfați), organici (cetoacizi, lactat, anioni organici uremici), exogeni (salicilați sau toxine ingerate cu producție de acid organic) sau anoini neidentificați. Prin definiție, o *acidoză cu GA mare* are două caracteristici: un $[HCO_3^-]$ scăzut și o GA mare. Ultima este prezentă chiar dacă suprapunerea unui dezechilibru acido-bazic adițional modifică $[HCO_3^-]$ independent. O acidoză metabolică cu GA mare prezentă simultan cu o acidoză respiratorie cronică sau alcaloză metabolică reprezintă o situație în care $[HCO_3^-]$ poate fi normal sau chiar crescut. Oricum, GA este crescută și $[Cl^-]$ este scăzut.

În mod similar, valori normale pentru $[HCO_3^-]$, Pa_{CO_2} și pH nu implică absența unui dezechilibru acido-bazic. De exemplu, un alcoolic poate dezvolta în urma vomismentelor alcaloză metabolică cu pH 7,55, Pa_{CO_2} de 48 mmHg, $[HCO_3^-]$ de 40 mmoli/L, $[Na^-]$ de 135, $[Cl^-]$ de 80 și $[K^+]$ de 2,8. Dacă un asemenea pacient dezvoltă o cetoacidoză alcoolică suprapusă, cu concentrația β-hidroxibutiratului de 15 m*M*, pH-ul arterial va scădea la 7,40, $[HCO_3^-]$ la 25 mmoli/L și Pa_{CO_2} la 40 mmHg. Deși gazele sanguine sunt normale, GA este crescută la 26 mmoli/L, indicând o suferință mixtă cu alcaloză și acidoză metabolică.

ACIDOZA METABOLICĂ

Acidoza metabolică poate apare din cauza unei creșteri a producției de acizi endogeni (cum ar fi lactatul și cetoacizii), a pierderii de bicarbonat (în diaree) sau a acumulării de acizi endogeni (ca în insuficiența renală). Acidoza metabolică are efecte puternice asupra sistemelor respirator, cardiac și nervos. Scăderea pH-ului sanguin este însoțită de o creștere caracteristică a ventilației, în special a volumului curent (respirația Kussmaul). Contractilitatea cardiacă intrinsecă poate fi deprimată, dar funcția inotropă poate fi normală din cauza eliberării de catecolamine. Pot fi prezente atât vasodilatația arterială periferică, cât și venoconstricția centrală; scăderea complianței vasculare centrale și pulmonare predispune la edem pulmonar, chiar dacă există o supraîncărcare volemică minimă. Funcția sistemului nervos central este deprimată și apar cefalee, letargie, stupoare și în anumite cazuri, chiar comă. Poate apărea de asemenea intoleranța la glucoză.

Rx TRATAMENT

Este general acceptat faptul că tratamentul acidozei metabolice cu soluții alcaline trebuie rezervat acidemiei severe, cu excepția situației în care pacientul nu are „HCO_3^- potențial” în plasmă. $[HCO_3^-]$ potențial poate fi estimat din creșterea (Δ) găurii anionice (ΔGA = GA pacientului – 10). Trebuie determinat dacă acizii anionici plasmatici sunt metabolizabili (ex.: β-hidroxibutirat, acetoacetat, lactat) sau nemetabolizabili (anionii care se acumulează în insuficiența renală cronică sau ingestia de toxine). Cei din urmă necesită restabilirea funcției renale pentru a recupera deficitul de $[HCO_3^-]$, un proces lent și deseori imprevizibil. Consecutiv, pacienții fără GA (acidoză hipercloremică), o GA mică (acidoză mixtă hipercloremică și GA) sau o GA atribuită unor anioni nemetabolizabili, în situația unei insuficiențe renale, necesită terapie alcalină fie orală ($NaHCO_3$ sau soluție Shohl), fie intravenoasă ($NaHCO_3$), într-o cantitate necesară pentru a crește lent bicarbonatul plasmatic la un nivel cuprins între 20 și 22 mmoli/L.

Controversele existente sunt cu privire la folosirea alcalilor la pacienții cu acidoză pură cu GA determinată de acumularea de anioni organici metabolizabili (cetoacidoză sau acidoză lactică). În general, acidoza severă (pH < 7,20) necesită administrarea intravenoasă de 50-100 mEq de $NaHCO_3$, în 30-45 min, în primele 1-2 h de terapie. O asemenea cantitate modestă de alcalii în această situație furnizează o măsură suplimentară de siguranță, dar este esențial să se monitorizeze electroliții plasmatici în cursul terapiei, deoarece $[K^+]$ poate scădea pe măsură ce pH-ul crește.

Așa cum s-a indicat anterior, sunt două categorii mari de acidoze metabolice clinice: 1) cu GA mare și 2) cu GA normală sau acidoză hipercloremică (tabelele 50-2 și 50-3).

ACIDOZELE CU GAURA ANIONICĂ MARE Sunt patru cauze principale ale acidozelor cu GA mare: 1) acidoza lactică, 2) cetoacidoza, 3) ingestia de toxine (tabelul 50-2) și 4) insuficiența renală acută și cronică. Screening-ul inițial care se face pentru a diferenția acidozele cu GA mare trebuie să includă: 1) o anamneză pozitivă a ingestiei de medicamente și toxine, precum și măsurarea

Tabelul 50-2

Cauze de acidoză metabolică cu gaură anionică mare
Acidoza lactică (tipurile A și B)
Cetoacidoza
Diabetică
Alcoolică
De înfometare
Toxine
Etilenglicol
Metanol
Salicilați
Insuficiență renală (acută și cronică)

gazelor arteriale sanguine pentru a detecta coexistența alcalozei respiratorii (salicilați); 2) determinarea prezenței diabetului zaharat (cetoacidoză diabetică); 3) căutarea unor dovezi ale alcoolismului sau ale creșterii nivelurilor de β-hidroxibutirat (cetoacidoză alcoolică); 4) observarea semnelor clinice de uremie și determinarea ureei sanguine (US) și a creatininei (acidoză uremică); 5) inspecția sumarului de urină pentru evidențierea cristalelor de oxalat (etilen glicol); 6) recunoașterea numeroaselor situații clinice în care nivelurile lactatului pot fi crescute (hipotensiune, șoc, insuficiență cardiacă, leucemie, cancer și ingestie de mediamente și toxine)

Acidoza lactică Acumularea în plasmă de L-lactat poate fi secundară unei hipoxii tisulare evidente (tipul A) – insuficiență circulatorie (șoc, insuficiență cardiacă), anemie severă, holeră, defecte enzimatice mitocondriale și inhibitori (monoxid de carbon, cianuri) – sau unor afecțiuni oculte (tipul B) – hipoglicemie (boala stocării glicogenului), convulsii, diabet zaharat, etanol, insuficiență hepatică, malignitate și salicilați – în care pot să apară supraproducția și/sau scăderea metabolizării hepatice a lactatului. Ischemia sau infarctul intestinal nerecunoscute la un pacient cu ateroscleroză severă sau decompensare cardiacă și care primește vasopresoare reprezintă cauze comune de acidoză lactică. Acidoza cu D-lactat, asociată frecvent cu by-pass-ul jejunoileal sau cu obstrucția intestinală, datorat stimulării bacteriilor intestinale, poate determina atât o creștere a GA, cât și hipercloremie.

Tabelul 50-3

Cauze de acidoză hipercloremică
I. Pierderi gastrointestinale de bicarbonat
A. Diaree
B. Drenaj extern pancreatic sau al intestinului subțire
C. Ureterosigmoidostomie, ansă jejunală, ansă ileală
D. Medicamente
1. Clorură de calciu (agent acidifiant)
2. Sulfat de magneziu (diaree)
3. Colestiramină (diaree cu acizi biliari)
II. Acidoza renală
A. Hipopotasemia
1. ATR proximală (tipul II)
2. ATR distală (clasică, tipul I)
B. Hiperpotasemia
1. Disfuncție generalizată a nefronului distal (ATR tipul IV)
a. Deficiența de mineralocorticoid
b. Rezistență la mineralocorticoid
c. ↓ aportului de Na^+ la nivelul nefronului distal
d. Afecțiune tubulo-interstițială
e. Defect de excreție al amoniului
C. Normopotasemie
1. Insuficiență renală incipientă
III. Hiperpotasemia indusă de medicamente (cu insuficiență renală)
A. Diuretice care economisesc potasiul (amilorid, triamteren, spironolactonă)
B. Trimetoprim
C. Pentamidină
D. Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei
E. Antiinflamatoare nesteroidiene
F. Ciclosporina
IV. Altele
A. Încărcare cu acizi (clorură de amoniu, hiperalimentație)
B. Pierderi de bicarbonat: cetoză cu excreție de cetone
C. Creșterea acidozei (administrare rapidă de săruri)
D. Hipurat
E. Rășini schimbătoare de cationi

℞ TRATAMENT

Condițiile subiacente care afectează metabolismul lactatului trebuie corectate primele; perfuzia tisulară trebuie refăcută atunci când ea este inadecvată. Vasoconstrictoarele trebuie evitate dacă este posibil, datorită faptului că ele înrăutățesc perfuzia tisulară. Terapia alcalină este rezervată pentru acidemia acută, severă (pH < 7,1), în ideea îmbunătățirii funcției cardiace și a utilizării lactatului. Totuși, terapia cu $NaHCO_3$ poate produce o depresie paradoxală a funcției cardiace și o exacerbare a acidozei prin creșterea producției de lactat (HCO_3^- stimulează fosfofructochinaza). În timp ce folosirea alcaliilor în acidoza lactică moderată este controversată, se acceptă în general faptul că încercarea de a redresa pH-ul sau [HCO_3^-] la normal prin administrarea de $NaHCO_3$ exogen are efecte negative. O atitudine rezonabilă este aceea de a perfuza de $NaHCO_3$ suficientă pentru a crește pH-ul arterial nu mai mult de 7,2 în 30-40 minute.

Terapia cu $NaHCO_3$ poate determina o supraîncărcare cu lichide și hipertensiune datorită faptului că este necesară o cantitate mare atunci când acumularea de acid lactic este continuă. Administrarea de lichide este prost tolerată din cauza venoconstricției centrale, în special la pacienții oligurici. Atunci când cauzele subiacente ale acidozei lactice pot fi remediate, lactatul din sânge se va converti în HCO_3^- și va determina o alcaloză crescută.

Cetoacidoza *Cetoacidoza diabetică* (vezi și capitolul 334) Această situație este determinată de creșterea metabolismului acizilor grași și acumularea de cetoacizi (acetoacetat și β-hidroxibutirat) Cetoacidoza diabetică apare de obicei în diabetul zaharat insulin-dependent în asociere cu oprirea administrării de insulină sau în condițiile unor afecțiuni intercurente, cum ar fi infecții, gastroenterite, pancreatite sau infarct miocardic care cresc necesarul de insulină, temporar și acut. Acumularea cetoacizilor participă la creșterea GA și se însoțește cel mai frecvent de hiperglicemie (glicemia > 17 mmoli/L (300 mg/dL)). Controlul acestei situații este descris în capitolul 234. Ar trebui notat faptul că deoarece insulina previne producția de cetone, terapia cu bicarbonat este rareori necesară, exceptând acidemia severă (pH < 7,1) și atunci numai între anumite limite (așa cum s-a discutat anterior pentru corectarea acidozei lactice).

Cetoacidoza alcoolică Alcoolismul cronic poate dezvolta cetoacidoză atunci când consumul de alcool este oprit brusc; se asociază frecvent cu vomismente, durere abdominală, înfometare și depleție volemică. Concentrația glucozei este scăzută sau normală și acidoza poate fi severă din cauza nivelului crescut de cetone, predominant β-hidroxibutirat. Acidoza lactică moderată poate coexista din cauza alterării procesului redox. Reacția nitroprusiatului cu cetonele (Acetest) poate detecta acidul cetoacetic, dar nu și β-hidroxibutiratul, deci gradul de cetonă și cetonuria pot fi subestimate. Tipic, nivelurile de insulină sunt scăzute, iar concentrația trigliceridelor, cortizolului, glucagonului și hormonului de creștere sunt crescute.

℞ TRATAMENT

Tratamentul constă în restabilirea volumului intravenos și administrarea de glucoză intravenos (5% glucoză în 0,9% NaCl). Hipofosfatemia, hipokaliemia și hipomagneziemia pot coexista și trebuie corectate. Hipofosfatemia se observă frecvent la 12-24 h după internare și poate fi exagerată de administrarea de glucoză și, dacă e severă, poate induce rabdomioliză. Hemoragia digestivă superioară, pancreatita și pneumonia pot însoți această afecțiune.

Acidoza indusă de medicamente și toxine *Salicilații* Intoxicația cu salicilați la adulți determină acidoză metabolică cu GA mare, în care numai o anumită parte a GA este dată de salicilați. Producția de acid lactic este de asemenea frecvent crescută, pe de o parte ca un efect direct al medicamentului, iar pe de altă parte ca rezultat a stimulării la nivel central al centrului respirator datorată salicilaților ce determină o scădere a Pa_{CO_2} (alcaloză repiratorie). Dezechilibrele mixte acido-bazice (acidoză metabolică concomitent cu alcaloză respiratorie) date de salicilați sunt comune la adulți.

TRATAMENT

Trebuie început prin lavaj gastric cu soluție salină izotonă (nu $NaHCO_3$) și urmat de administrarea de cărbune activ. Pentru a facilita îndepărtarea salicilaților, se administrează $NaHCO_3$ intravenos în cantități adecvate pentru a alcaliniza urina și pentru menținerea debitului urinar (pH-ul urinar > 7,5). Pe când această formă de terapie este simplă la pacienții cu acidoză, alcaloza respiratorie poate face ca această abordare să fie hazardată. Acetazolamida poate fi administrată atunci când nu se poate realiza o diureză alcalină, dar acest medicament poate determina acidoză metabolică sistemică dacă $NaHCO_3$ nu este administrat concomitent. Hipopotasemia, care poate fi severă, apare ca rezultat al diurezei alcaline date de $NaHCO_3$ sau acetazolamidă sau prin alcaloză respiratorie și trebuie tratată prompt și agresiv. Lichidele care conțin glucoză trebuie administrate din cauza pericolului de hipoglicemie. Pierderile insensibile excesive de lichide pot determina o depleție volemică severă și hipernatremie. Dacă insuficiența renală împiedică clearence-ul rapid al salicilaților, hemodializa trebuie efectuată chiar cu un dializat bicarbonat.

Alcoolii În cele mai multe situații fiziologice sodiul, ureea și glucoza generează presiunea osmotică a sângelui. Osmolalitatea plasmatică este calculată conform următoarei ecuații: $P_{osm} = 2Na^+ + Glu + US$ (toate în mmoli/L) sau, folosind valorile de laborator convenționale în care glucoza și US sunt exprimate în mg/dL: $P_{osm} = 2Na^+ + Glu/18 + US/2,8$. Osmolalitatea calculată și cea determinată trebuie să difere cu mai puțin de 10-15 mmoli/kg H_2O. Când osmolalitatea măsurată o depășește pe cea calculată cu mai mult de 15-20 mmoli/kg H_2O, avem de a face cu una sau două situații. Fie sodiul osmotic este scăzut în mod fals, cum ar fi în cazul hiperlipidemiei sau hiperproteinemiei (pseudohiponatremia), fie ceilalți osmoliți diferiți de sărurile de sodiu, glucoză sau uree s-au acumulat în plasmă. Exemplele includ manitol, substanță de contrast, alcool izopropilic, etilenglicol, etanol, metanol și acetonă. În aceste situații, diferența dintre osmolalitatea calculată și cea măsurată (gaura osmolară) este proporțională cu concentrația solvaților nemăsurați. Cu o anamneză adecvată și un grad mare de suspiciune, identificarea găurii osmolare este utilă în identificarea prezenței acidozei cu GA determinată de toxine.

Etilenglicolul Ingestia de etilen glicol (utilizat frecvent ca antigel) conduce la acidoză metabolică și la afectare severă a sistemului nervos central, inimii, plămânilor și rinichilor. Creșterea GA și a găurii osmolare este atribuită etilenglicolului și metaboliților săi, acidul oxalic, acidul glicolic și alți acizi organici. Producția de acid lactic crește secundar inhibării ciclului acizilor tricarboxilici și alterării stării redox intracelulare. Diagnosticul este ușurat de recunoașterea cristalelor de oxalat în urină.

TRATAMENT

Include instituirea promptă a diurezei saline sau osmotice, suplimentare cu tiamină și piridoxină, etanol și dializă. Administrarea de etanol intravenos se face până la atingerea unui nivel de 22 mmoli/L (100 mg/dL) și ajută la obținerea unei toxicități mai mici, deoarece acționează competitiv cu etilenglicolul în cadrul metabolismului, prin intermediul alcool dehidrogenazei și alterează statusul redox celular.

Metanolul Ingestia de metanol (alcool metilic) determină acidoză metabolică și metaboliții săi formaldehida și acidul formic provoacă afectare severă a nervului optic și sistemului nervos central. Acidul lactic, cetoacizii și alți acizi organici neidentificați pot contribui la acidoză. Datorită greutății sale moleculare mici (32 Da), este prezentă frecvent o gaură osmolară.

TRATAMENT

Este similar cu cel folosit în intoxicația cu etilenglicol incluzând măsuri generale suportive, administrare de etanol și hemodializă.

Insuficiența renală (vezi și capitolele 270 și 271) Acidoza hipercloremică din insuficiența renală moderată este transformată în cele din urmă în acidoză cu GA mare în cadrul insuficienței renale avansate. Filtrarea și reabsorbția scăzute ale anionior organici contribuie la patogeneză. Pe măsură ce boala renală progresează, numărul nefronilor funcționali devine insuficient pentru a face față producției nete de acizi. Acidoza uremică este caracterizată deci printr-o scădere a ratei producției de NH_4^+, determinată în principal de scăderea masei renale. $[HCO_3^-]$ coboară rar sub 15 mmoli/L și GA depășește rar 20 mmol/L. Retenția de acid în insuficiența renală cronică este tamponată de sărurile alcaline de la nivelul oaselor. În ciuda retenției semnificative de acid (mai mult de 20 mmoli/zi), $[HCO_3^-]$ seric nu scade mai mult, indicând participarea unor sisteme tampon din afara compartimentului extracelular. Acidoza metabolică cronică determină o scădere semnificativă a masei osoase dată de reducerea carbonatului de calciu osos. Acidoza cronică crește de asemenea excreția urinară de calciu, proporțional cu retenția cumulativă de acid.

TRATAMENT

Atât acidoza uremică, cât și acidoza hipercloremică din cadrul insuficienței renale necesită tratament oral cu alcalii pentru a menține $[HCO_3^-]$ între 20 și 24 mmoli/L. Acest lucru se poate realiza cu o cantitate mică de alcalii (1,0 până la 1,5 mmoli/Kg corp/zi). Este cunoscut faptul că administrarea de alcalii previne efectele dăunătoare ale balanței H^+ asupra oaselor. Citratul de sodiu (soluția Shohl) sau tabletele de $NaHCO_3$ sunt săruri cu un efect alcalinizant egal. Citratul crește absorbția de aluminiu din tractul gastrointestinal și nu trebuie administrat niciodată împreună cu antiacide care conțin aluminiu, din cauza riscului de intoxicație cu aluminiu. Când hiperpotasemia este prezentă se adaugă furosemid (60–80 mg/zi).

ACIDOZA METABOLICĂ HIPERCLOREMICĂ Alcalii pot fi pierduți prin tractul gastrointestinal în diaree sau prin rinichi (în ATR). În aceste afecțiuni (tabelul 50-3), prin schimburile reciproce de $[Cl^-]$ și $[HCO_3^-]$ se realizează o GA *normală*. În acidoza hipercloremică pură, creșterea $[Cl^-]$ peste valorile normale egalează scăderea $[HCO_3^-]$. Absența unei astfel de relații sugerează o afecțiune mixtă.

Diareea determină pierderea unor mari cantități de HCO_3^- și descompunerea HCO_3^-. Deoarece scaunele diareice conțin cantități mai mari de $[HCO_3^-]$ și $[HCO_3^-]$ descompus decât plasma, acidoza metabolică se dezvoltă concomitent cu depleția volemică. În locul unui pH urinar acid (cum ar fi de așteptat într-o acidoză sistemică), pH-ul urinar este frecvent în jurul valorii de 6 datorită faptului că acidoza metabolică și hiperpo-

tasemia cresc sinteza și excreția renală de NH_4^+, furnizând astfel un sistem tampon urinar care crește pH-ul urinei. Acidoza metabolică dată de pierderile gastrointestinale asociată cu un pH urinar mare se diferențiază de acidoza tubulară renală (ATR) (capitolul 278), din cauză că excreția urinară de NH_4^+ este tipic scăzută în ATR și crescută în diaree. Nivelurile urinare de NH_4^+ pot fi estimate prin calcularea încărcării urinare nete (ÎUN): $ÎUN = [Na^+ + K^+]_u - [Cl^-]_u$. Când $[Cl^-]_u > [Na^+ + K^+]$, nivelurile urinare de amoniu sunt crescute adecvat, sugerând o cauză extrarenală de acidoză. În afară de diaree (HCO_3^- pierdut la nivelul tractului gastrointestinal), o altă cauză extrarenală de acidoză metabolică hipercloremică este hiperalimentația parenterală cu săruri de Cl^- ale aminoacizilor esențiali și cu alcali insuficienți (acetat). Totuși, dacă $[NH_4^+]$ urinar este scăzut, cauza cea mai probabilă este ATR. Trebuie luate măsuri de precauție în cazul cetonuriei sau a prezenței anionilor medicamentoși în urină, care anulează încărcătura negativă netă estimată.

Pierderea parenchimului funcțional renal printr-o boală renală progresivă duce la acidoză hipercloremică atunci când rata filtrării glomerulare (RFG) este între 20 și 50 mL/min și la acidoză uremică cu GA mare când RFG scade sub 20 mL/min. O astfel de evoluție apare constant în afecțiunile renale tubulo-interstițiale, dar acidoza metabolică hipercloremică poate exista și în glomerulonefrita avansată. În insuficiența renală avansată, amoniogeneza este redusă proporțional cu pierderea masei renale funcționale, iar acumularea de amoniu la nivelului tubului colector medular poate fi de asemenea afectată. Datorită creșterilor adaptative ale secreției de K^+ la nivelul ductului colector și colonului, acidoza din insuficiența renală cronică este tipic normopotasemică.

Cele mai multe forme de ATR *proximală* (tipul 2 de ATR) sunt determinate de o disfuncție tubulară proximală generalizată cu glicozurie, aminoacidurie generalizată și fosfaturie (*sindromul Fanconi*). Urina este acidifiată adecvat ($pH < 5,5$) și este prezentă fie o concentrație plasmatică joasă a $[HCO_3^-]$, fie o excreție fracționată crescută a $[HCO_3^-]$ (>10-15%) cu un HCO_3^- seric aproape normal (< 20 mmol/L). În ATR proximală sunt necesare cantități mari de HCO_3^- exogen, deoarece HCO_3^- nu este reabsorbit normal în tubul proximal determinând creșterea pierderilor renale de potasiu și hipopotasemie.

ATR *distală clasică* (tipul 1 de ATR) include tipic hipokaliemia, acidoza hipercloremică, excreția urinară scăzută de NH_4^+ (încărcătură netă pozitivă a urinei) și un pH urinar inadecvat ($pH>5,5$). Acești pacienți sunt incapabili de a acidifia urina sub $pH = 5,5$. Aceste tulburări sugerează că una sau ambele pompe active de protoni prezente în ductul colector (H^+-ATPaza sau H^+, K^+-ATPaza) sunt defecte. În plus, rata excretorie a NH_4^+-ului este scăzută uniform atunci când gradul de acidoză sistemică este luat în calcul, indicând faptul că rinichiul este responsabil de acidoza metabolică. Excreția de NH_4^+ este joasă din cauza insuficientei rețineri a NH_4^+-ului în ductul colector medular, ca rezultat al unui pH al lichidului tubular mai mare decât normal în acest segment, iar pH-ul urinar este mare ca urmare a scăderii secreției de H^+. În intoxicația cu amfotericină B, ATR distală este dată de incapacitatea de meținere a unui gradient de pH de-a lungul ductului colector, pe când multe alte forme de ATR distală par a fi rezultatul a eficienței în funcționarea pompei de H^+ sau a unui număr inadecvat de pompe de H^+.

ATR distală apare frecvent în asociere cu o afecțiune sistemică, cum ar fi sindromul Sjögren sau mielomul multiplu și este denumită ATR distală „secundară". Dar ATR distală poate apare și ca o afecțiune ereditară neasociată cu o boală sistemică. ATR din transplantul renal poate fi atât proximală cât și distală, dar rejetul cronic este frecvent asociat cu tipul distal.

Deși acidoza metabolică hipercloremică și hiperpotasemia apar cu regularitate în insuficiența renală avansată, în *tipul 4* de ATR hiperpotasemia este disproporționată față de scăderea RFG din cauza coexistenței disfuncției secreției acide și de potasiu. Excreția amoniului urinar este invariabil scăzută, iar funcția renală poate fi compromisă, datorită nefropatiei diabetice, amiloidozei sau afecțiunilor tubulo-interstițiale.

TRATAMENT

Acidoza metabolică cronică din ATR distală clasică se corectează frecvent prin administrarea orală a unei cantități suficiente de alcalii care să neutralizeze producția de acizi metabolici din dietă. La pacienții adulți cu ATR distală, această cantitate este egală cu 1-3 mmoli/kgc și pe zi sub formă de soluție Shohl sau tablete de $NaHCO_3$. Corectarea acidozei scade excreția urinară de potasiu și rezolvă astfel hipopotasemia și depleția de sodiu. Deci, la majoritatea pacienților adulți cu ATR distală, suplimentul de potasiu nu e necesar.

Hipoaldosteronismul hiporeninemic (vezi și capitolul 332) Această situație determină în mod tipic acidoză metabolică hipercloremică, frecvent la adulți în vârstă cu diabet zaharat sau afectare tubulo-interstițială și insuficiență renală. Pacienții au în mod constant insuficiență renală ușoară spre moderată și acidoză cu creșterea în ser a $[K^+]$ (5,2-6 mmoli/L), hipertensiune asociată și insuficiență cardiacă congestivă. Atât acidoza metabolică, cât și hiperpotasemia sunt mult prea mari în raport cu afectarea RFG. Antiinflamatoarele nesteroidiene pot de asemenea determina hiperpotasemie cu acidoză metabolică hipercloremică la pacienții cu insuficiență renală. În hipoaldosteronismul hiporeninemic, activitatea plasmatică a reninei pare a fi neresponsivă la stimuli fiziologici normali; ca rezultat, secreția de aldosteron este scăzută. Scăderea $[K^+]$ prin administrarea rășinilor schimbătoare de cationi poate crește amoniogeneza renală și îmbunătățește sau corectează frecvent acidoza metabolică și hiperpotasemia. Înlocuirea mineralococorticoidului cu fludrocortizon îmbunătățește de asemenea excreția netă de acid, dar este contraindicată în condițiile hipertensiunii sau a insuficienței cardiace congestive coexistente.

Combinația dintre acidoză metabolică hipercloremică, hiperpotasemie, hipertensiune, activitatea nedetectabilă a reninei plasmatice și niveluri scăzute de aldosteron este cunoscută sub numele de *pseudohipoaldosteronism de tip II*. Această afecțiune de obicei nu se asociază cu afecțiune glomerulară sau tubulo-interstițială. Acidoza este moderată și poate fi dată de hiperpotasemie. Nivelurile de renină și aldosteron cresc dacă expansiunea volemică este corectată prin diuretice sau restricție de sare. Excreția de potasiu răspunde la administrarea de sulfat de sodiu. Rezistența la mineralocorticoid, împreună cu pierderea de sare pot determina acidoză hiperpotasemică hipercloremică din cauza scăderii eficienței mineralocorticoidului la nivelul tubului colector cortical. Pseudohipoaldosteronism poate apare în asociere cu lupusul eritematos sistemic, neuropatii obstructive, anemia cu celule în seceră, nefrite interstițiale induse medicamentos, terapia cu ciclosporină sau rejetul transplantului renal.

TRATAMENT

Tratamentul pacienților cu acidoză metabolică și hiperpotasemie în cadrul insuficienței renale cronice nu este întotdeauna necesar, iar decizia de începere a acestui tratament se bazează deseori pe severitatea hiperpotasemiei. Scăderea $[K^+]$ în ser îmbunătățește deseori acidoza metabolică. Pacienții cu hipoaldosteronism hiporeninemic pot să răspundă la administrarea de rășini schimbătoare de cationi (polistiren sulfonat de sodiu), terapia cu alcalii sau diuretice de ansă. Depleția volemică trebuie evitată, cu excepția situației în care pacientul prezintă expansiune volemică exagerată sau

hipertensiune. Doze de mineralocorticoizi care le depășesc pe cele fiziologice pot fi necesare, dar acestea trebuie adminstrate în combinație cu un diuretic de ansă pentru a evita expansiunea exagerată de volum sau agravarea hipertensiunii și pentru a crește excreția de potasiu. Pacienții cu pseudohipoaldosteronism tip II necesită diuretice tiazidice asociate cu restricție de sare.

ALCALOZA METABOLICĂ

Alcaloza metabolică se manifestă prin pH arterial crescut, o creștere a [HCO_3^-] seric și o creștere a Pa_{CO_2} ca rezultat al hipoventilației alveolare compensatorii. Se asociază deseori cu hipocloremie și hipopotasemie. Pacienții cu [HCO_3^-] mare și [Cl^-] mic au fie alcaloză metabolică, fie acidoză respiratorie cronică. Așa cum s-a arătat în tabelul 50-1, Pa_{CO_2} crește cu 6 mmHg pentru fiecare 10 mmoli/L creștere a [HCO_3^-] peste normal. Stabilită diferit, în raport cu [HCO_3^-] cuprins între 10-40 mmoli/L, Pa_{CO_2} prezisă este aproximativ egală cu [HCO_3^-] +15. pH-ul arterial stabilește diagnosticul, deoarece este crescut în alcaloza metabolică și scăzut sau normal în acidoza respiratorie. Alcaloza metabolică apare frecvent în asociere cu alte afecțiuni, cum ar fi acidoza sau alcaloza respiratorie sau acidoza metabolică.

PATOGENEZA Alcaloza metabolică apare ca rezultat al unui câștig net de [HCO_3^-] sau a pierderii de acizi nonvolatili (frecvent HCl prin vomismente) din lichidul extracelular. Deoarece aportul de alcalii în organism nu este frecvent, afecțiunea implică un *stadiu de generare*, în care pierderea de acizi determină frecvent alcaloză și un *stadiu de întreținere* în care rinichii sunt incapabili să compenseze alcaloza prin excreția de HCO_3^- din cauza scăderii volemice, a unei RFG scăzute sau a depleției de Cl^- sau K^+.

În condiții normale, rinichii au o capacitate impresionantă de excreție a HCO_3^-, iar prezența în continuare a alcalozei metabolice evidențiază o incapacitate a rinichilor de a elimina HCO_3^- într-o manieră comună. Pentru ca HCO_3^- să fie în plus în lichidul extracelular, el trebuie să fie administrat exogen sau să fie sintetizat endogen, în parte sau în întregime de către rinichi. Rinichii vor reține, mai degrabă decât să secrete, excesul de alcalii și astfel vor menține alcaloza dacă unul sau ambele mecanisme care urmează sunt operative:

1. Deficiența de Cl^- (prin scăderea fluidelor extracelulare) existând concomitent cu deficiența de K^+, scăderea RFG și/sau creșterea reabsorbției fracției proximale de HCO_3^-. Această combinație de afecțiuni determină secundar hiperaldosteronism hiperreninemic și stimulează secreția de H^+ la nivelul ductului colector. Alcaloza este corectată prin administrarea de NaCl și KCl.
2. Hiperaldosteronismul și hipokaliemia sunt autonome și neresponsive la creșterea volumului fluidelor extracelulare. Creșterea secreției distale de H^+ este suficientă pentru a reabsorbi cantitatea crescută de [HCO_3^-] filtrată și pentru a depăși reabsorbția proximală scăzută a [HCO_3^-] dată de expansiunea fluidelor extracelulare. Pentru a reduce alcaloza în aceste situații, este necesar să se inhibe secreția sau acțiunea aldosteronului sau să se îndepărteze chirurgical adenomul suprarenal secretor de aldosteron.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Pentru a stabili cauza alcalozei metabolice (tabelul 50-4) este necesar să se evalueze statusul volumului extracelular (VEC), tensiunea arterială în clino- și ortostatism, K^+-ul seric și sistemul renină-aldosteron. De exemplu, prezența hipertensiunii și a hipopotasemiei la un pacient cu alcaloză sugerează fie exces de mineralocorticoizi, fie un pacient hipertensiv care primește diuretice. Activitatea scăzută a reninei plasmatice și valori ale [Na^+] și [Cl^-] normale în urină la un pacient care nu ia diuretice indică un sindrom de exces primar de mineralocorticoid. Combinarea hipopotasemiei cu alcaloza la un pacient normotensiv, needematos

Tabelul 50-4

Cauze de alcaloză metabolică

I. Încărcare exogenă cu HCO_3^-
   A. Administrare acută de alcali
   B. Sindromul lapte-alcaline
II. Scăderea efectivă a VFEC, normotensiune, deficit de K^+ și hiperaldosteronism hiperreninemic secundar
   A. Origine gastrointestinală
      1. Vomismente
      2. Aspirație gastrică
      3. Diaree clorică congenitală
      4. Adenom vilos
   B. Origine renală
      1. Diuretice
      2. Stări edematoase
      3. Stări posthipercapnice
      4. Hipercalcemie / hipoparatiroidism
      5. Recuperare după acidoză lactică sau cetocidoză
      6. Anioni neresorbabili incluzând penicilina, carbenicilina
      7. Deficit de Mg^{2+}
      8. Depleție de K^+
      9. Sindrom Bartter
   C. Sindrom Gitelman
III. Expansiunea VFEC, hipertensiune, deficit de K^+ și exces de mineralocorticoid
   A. Niveluri crescute de renină
      1. Stenoza arterei renale
      2. Hipertensiune accelerată
      3. Tumoră secretantă de renină
      4. Terapie cu estrogeni
   B. Niveluri scăzute de renină
      1. Aldosteronism primar
         a. Adenom
         b. Hiperplazie
         c. Carcinom
      2. Defecte enzimatice suprarenale
         a. Deficiență de 11β-hidroxilază
         b. Deficiență de 17α-hidroxilază
      3. Sindrom Cushing
         a. Corticotropină ectopică
         b. Adenom suprarenal
         c. Primar hipofizar
      4. Altele
         a. Licorice (lemn-dulce)
         b. Carbenoxolonă
         c. Tutun masticabil
         d. Sindrom Liddle

Notă: VFEC, volumul fluidelor extracelulare.

poate fi dată de sindromul Bartter, deficiența de magneziu, vomismente, alcalii exogene sau ingestie de diuretice. Determinarea electroliților urinari (în special [Cl^-] urinar) și screening-ul urinei în cazul diureticelor pot fi folositoare. Dacă urina este alcalină, cu [Na^+] și [K^+] crescute, dar cu [Cl^-] scăzut, diagnosticul este de vomismente (recunoscute sau ascunse) sau ingestie de alcalii. Dacă urina este relativ acidă și are o concentrație scăzută de Na^+, K^+ și Cl^-, este foarte probabilă existența unor vomismente anterioare, o situație posthipercapnică sau o ingestie anterioară de diuretice. Dacă, pe de altă parte, concentrațiile urinare de sodiu, potasiu sau clor nu sunt scăzute, trebuie luate în considerare o deficiență de magneziu, un sindrom Bartter sau o ingestie curentă de diuretice.

Administrarea de alcalii Administrarea cronică de alcalii la pacienții cu funcție renală normală determină cel mult o alcaloză minimă. Totuși, alcaloza la pacienții cu insuficiență renală cronică se poate dezvolta consecutiv administrării de alcalii când este depășită capacitea normală de excreție a HCO_3^- sau când afecțiuni hemodinamice coexistente determină creșterea reabsorbției fracționate de HCO_3^-. Acești pacienți sunt reprezentați de cei care primesc HCO_3^- oral sau intravenos, acetat (soluții parenterale de hiperalimentare), citrat (transfuzii) sau antiacide și rășini schimbătoare de cationi (hidroxid de aluminiu și polistiren sulfonat de sodiu). O cauză rară este

ingestia pe timp îndelungat de lapte și antiacide în exces. Atât hipercalcemia cât și excesul de vitamină D pot crește reabsorbția renală de HCO_3^- și pot cauza nefrocalcinoză, insuficiență renală sau alcaloză metabolică. Oprirea ingestiei sau administrării de alcali este frecvent suficientă pentru a corecta alcaloza.

ALCALOZA METABOLICĂ ASOCIATĂ CU SCĂDEREA VFEC, DEPLEȚIA DE K^+ ȘI CU HIPERALDOSTERONISM HIPERRENINEMIC SECUNDAR **Origine gastrointestinală** *Vomismente și aspirație gastrică* Pierderile gastrointestinale de H^+ determină retenția de HCO_3^-. Creșterea pierderilor de H^+ prin secrețiile gastrice poate fi determinată de vomismente, aspirație gastrică sau fistulă gastrică. Pierderea de lichide și NaCl prin vomismente sau aspirație nasogastrică determină scăderea volumului lichidelor extracelulare (VFEC) și creșterea secreției de renină și aldosteron. Scăderea volumului determină o scădere a RFG și o creștere a capacității tubilor renali de a reabsorbi HCO_3^-. În cursul vomismentelor se realizează un aport plasmatic continuu de HCO_3^- prin schimb cu Cl^-, iar $[HCO_3^-]$ plasmatic depășește capacitatea de reabsorbție a tubului proximal. Excesul de $NaHCO_3$ ajunge la tubul distal, unde o parte din Na^+ va fi schimbat cu K^+ printr-un proces mediat de aldosteron. Din cauza scăderii VFEC și hipocloremiei, Cl^- este conservat de către rinichi. După oprirea vomismentelor, $[HCO_3^-]$ plasmatic scade până la pragul de eliminare renală a HCO_3^-, care este crescut datorită combinării efectelor de scădere a VFEC, hipokaliemiei și hiperaldosteronismului. Alcaloza este mai puțin severă decât în faza de vomismente active și urina este relativ acidă cu concentrație joasă de Na^+, Cl^- și HCO_3^-. Corecția scăderii VFEC cu NaCl poate fi suficientă pentru a reface pH-ul sangvin normal, chiar fără a acoperi deficitul de K^+. Totuși practica dictează, de asemenea, și refacerea K^+.

Adenomul vilos Alcaloza metabolică a fost descrisă în cazuri de adenom vilos și este dată mai degrabă de o depleție de potasiu.

Origine renală *Diureticele* (vezi și capitolul 233) Medicamentele care determină clorureză fără bicarbonaturie, cum ar fi tiazidicele și diureticele de ansă (furosemid, bumetanid, torsemid, acid etacrinic), diminuă *acut* VFEC fără a altera conținutul total de bicarbonat al organismului. $[HCO_3^-]$ seric crește. Pa_{CO_2} nu crește proporțional și rezultă o scădere a alcalozei. Gradul de alcaloză este de obicei mic, datorită tampoanelor celulare și nonHCO_3^-. Administrarea cronică de diuretice tinde să genereze alcaloză prin creșterea livrării distale de sodiu și stimulării în consecință a secreției de K^+ și H^+. Diureticele, prin blocarea reabsorbției Cl^- în tubul distal sau prin creșterea activității pompei de protoni, pot stimula secreția distală de H^+, evidențiată prin creșterea excreției nete de acid. Alcaloza este menținută prin persistența scăderii VFEC, hiperaldosteronismul secundar, deficienței de K^+ și efectului direct al diureticelor (atât timp cât continuă administrarea de diuretice). Controlul alcalozei se realizează prin administrarea de soluții izotone pentru a corecta deficitul de VFEC.

Posthipercapnia Retenția prelungită de CO_2 cu acidoză respiratorie cronică crește absorbția renală de HCO_3^- și generează HCO_3^- nou (crescând excreția acidă netă). Dacă $PaCO_2$ revine la normal, alcaloza metabolică este dată de nivelurile constant crescute ale $[HCO_3^-]$. Alcaloza se dezvoltă imediat dacă $PaCO_2$ crescută este scăzută rapid la normal printr-o modificare a ventilației mecanice controlate și răspunsul bicarbonaturic acut este proporțional cu schimbările $PaCO_2$. Cationul asociat este predominant K^+ (în special dacă K^+ din dietă nu este limitat) cu natriureză proporțională cu ingestia de sare. Hiperaldosteronismul secundar din stările cronice de hipercapnie poate fi responsabil pentru acest tip de răspuns. Scăderea VFEC asociată nu permite o corectare completă a alcalozei numai prin corectarea Pa_{CO_2} și alcaloza persistă până când se realizează o suplimentare cu Cl^-. Creșterea acidifierii proximale, ca rezultat al unei situații induse printr-o stare hipercapnică anterioară, poate de asemenea contribui la alcaloza posthipercapnică.

După tratamentul acidozei lactice și cetoacidozei Atunci când un stimul subiacent pentru generarea de acid lactic sau cetoacid este îndepărtat rapid, printr-o refacere a circulației sau terapie cu insulină, lactatul sau cetonele sunt metabolizate producând o cantitate echivalentă de HCO_3^-; H^+ este consumat prin metabolism de către anionii organici, cu eliberarea unei cantități echivalente de HCO_3^-. Acest proces va regenera HCO_3^- dacă acizii organici sunt metabolizați la HCO_3^- înainte de excreția lor renală. Această producție este în parte compensată prin pierderea urinară de ioni organici. Alte surse de HCO_3^- nou sunt aditive cu cantitatea inițială generată de metabolismul anionilor organici, producând un exces de HCO_3^-. Aceste surse includ: 1) HCO_3^- nou adăugat în sânge de către rinichi ca urmare a creșterii excreției de acid de-a lungul perioadei preexistente de acidoză și 2) terapia alcalină din timpul tratamentului acidozei. Scăderea indusă de acidoză a VFEC și deficiența de K^+ acționează în scopul susținerii alcalozei.

Anionii neresorbabili și deficitul de magneziu Administrarea unor cantități mari de anioni neresorbabili, cum ar fi penicilina sau carbenicilina, poate crește acidifierea distală și secreția de K^+ prin creșterea diferenței luminale de potențial. Deficitul de Mg^{2+} determină alcaloză hipopotasemică prin creșterea acidifierii distale ca urmare a stimulării reninei și deci a secreției de aldosteron.

Depleția de potasiu Depleția pură de K^+ determină o alcaloză metabolică modestă. Depleția de K^+ crește eliminarea urinară de acid sub formă de NH_4^+ și crește de asemenea reabsorbția de HCO_3^-. Alcaloza este moderată datorită faptului că depleția de K^+ determină de asemenea pozitivarea balanței NaCl, cu sau fără administrarea de mineralocorticoid. Retenția de sare, în schimb, scade alcaloza. Când accesul la NaCl și K^+ este restricționat, alcaloza este mai severă. Alcaloza asociată cu depleție severă de K^+ este rezistentă la administrarea de sare, pe când refacerea deficitului de K^+ corectează alcaloza.

Sindromul Bartter → **vezi capitolul 278**

ALCALOZA METABOLICĂ ASOCIATĂ CU EXPANSIUNEA VFEC, HIPERTENSIUNE ȘI HIPERALDOSTERONISM Administrarea de mineralocorticoid sau producția acestuia în exces [aldosteronismul primar din sindromul Cushing și defecte enzimatice corticosuprarenale (capitolul 332)] crește excreția netă de acid și poate produce o alcaloză metabolică care poate fi accentuată de asocierea deficitul de K^+. Expansiunea VFEC prin retenția de sare determină hipertensiune și antagonizează reducerea RFG și/sau crește acidifierea tubulară indusă de aldosteron și de deficitul de K^+. Kaliureza persistă și determină o depleție continuă de K^+ cu polidipsie, incapacitatea de a concentra urina și poliurie. Creșterea nivelurilor de aldosteron poate fi rezultatul unei supraproducții suprarenale primare autonome sau a unei eliberări secundare de aldosteron determinată de o supraproducție renală de renină. În amândouă situațiile, feedback-ul normal al VFEC asupra producției nete de aldosteron este afectat și poate rezulta hipertensiune prin retenție de volum.

Sindromul Liddle (capitolul 278) rezultă ca urmare a creșterii activității canalelor de Na^+ ale ductului colector și este o cauză a expansiunii volemice și a alcalozei hipopotasemice cu niveluri normale de aldosteron.

Simptome Acestea includ tulburări funcționale la nivelul sistemului nervos central și periferic similare cu cele determinate de hipocalcemie: confuzie mentală, obnubilare, predispoziție la convulsii, parestezii, crampe musculare, tetanie, agravarea aritmiilor și hipoxemie în boala pulmonară cronică obstructivă. Anomaliile electrolitice asociate includ hipopotasemie și hipofosfatemie.

TRATAMENT

Este direcționat în principal către corectarea stimulilor subiacenți care generează HCO_3^-. Dacă aldosteronismul primar este prezent, corectarea cauzelor subiacente va corecta și alcaloza. Pierderea de $[H^+]$ la nivelul stomacului sau rinichiului poate fi diminuată prin folosirea blocanților de receptori H_2 sau respectiv întreruperea diureticelor. Cel de-al doilea aspect al tratamentului constă în îndepărtarea factorilor care susțin reabsorbția HCO_3^-, cum ar fi scăderea VFEC sau deficitul de K^+. Deși deficitul de K^+ trebuie corectat, terapia cu NaCl este de obicei suficientă pentru corectarea alcalozei, în condițiile prezenței scăderii VFEC, care este evidențiată prin $[Cl^-]$ scăzut în urină. În anumite cazuri, cunoscute sub numele de *rezistență la sare*, există o asociere cu un deficit mare de K^+ (>1000 mmoli), deficit de Mg^{2+}, sindrom Bartter sau cu secreție primară autonomă de mineralocorticoid. În aceste condiții, terapia trebuie îndreptată către problemele fiziopatologice subiacente.

Dacă situațiile asociate exclud administrarea de sare, pierderile renale de HCO_3^- pot fi accelerate prin administrarea de acetazolamidă, inhibitor ai anhidrazei carbonice, care este constant eficient la pacienții cu funcție renală adecvată, dar care poate crește pierderile de K^+. Acidul clorhidric diluat (0,1 *N* HCl) este de asemenea eficient, dar poate determina hemoliză. Administrarea de aminoacizi, cum ar fi arginina clorhidrat este sigură și eficientă. Acidifierea se poate face de asemenea cu NH_4Cl administrată oral, care trebuie însă evitată în prezența afecțiunilor hepatice. În final, hemodializa efectuată cu un dializat cu $[HCO_3^-]$ mic și $[Cl^-]$ mare poate fi eficace atunci când funcția renală este afectată.

ACIDOZA RESPIRATORIE

Acidoza respiratorie poate fi determinată de afecțiuni pulmonare severe, oboseala mușchilor respiratori sau anomalii în controlul ventilației și este determinată de creșterea Pa_{CO_2} (tabelul 50-5). În acidoza respiratorie acută, există o creștere compensatorie imediată (prin mecanismele tampon celulare) a HCO_3^-, care crește cu 1 mmol/L pentru fiecare 10 mmHg creștere a Pa_{CO_2}. În acidoza respiratorie cronică (> 24 h), apare adaptarea renală și HCO_3^- crește cu 4 mmoli/L pentru fiecare 10 mmHg creștere a Pa_{CO_2}. HCO_3^- seric nu crește în mod normal peste 38 mmoli/L. Compensarea renală (creșterea reabsorbției de HCO_3^-) începe în primele 12-24 h și este completă după 5 zile.

Manifestările clinice variază în funcție de severitatea și durata acidozei respiratorii, a bolilor subiacente și a hipoxemiei, atunci când ea există. O creștere rapidă a Pa_{CO_2} poate determina anxietate, dispnee, confuzie, psihoză, halucinații și, în final, comă. În stadii mai puțin avansate, hipercapnia cronică include tulburări ale somnului, pierderi de memorie, somnolență diurnă, tulburări de personalitate, afectări ale coordonării și tulburări motorii cum ar fi tremor, mioclonii, asterixis. Cefaleea și alte semne care mimează creșterea presiunii intracraniene, cum ar fi edemul papilar, reflexe anormale, slăbiciune musculară focală sunt determinate de vasoconstricția secundară pierderii efectelor vasodilatatoare ale CO_2.

Depresia centrilor respiratorii printr-o diversitate de medicamente, traume sau boli, poate produce acidoză respiratorie. Aceasta poate apare acut în anestezia generală, administrarea de sedative, traume cerebrale sau cronic în administrarea de sedative, alcool, tumori intracerebrale și în sindroamele de tulburări respiratorii din timpul somnului, care includ sindromul de afectare primară alveolară și sindromul de hiperventilație din obezitate (capitolele 263 și 264). Anomaliile sau afecțiunile neuronilor motori, ale joncțiunilor neuromusculare sau ale mușchilor scheletici pot determina hipoventilație prin oboseala mușchilor respiratori. Ventilația mecanică, când nu este adaptată și supravegheată corespunzător, poate determina acidoză respiratorie, mai ales dacă producția de CO_2 crește brusc (din cauza febrei, agitației, sepsisului sau supraalimentării) sau dacă ventilația alveolară scade din cauza deteriorării funcției pulmonare. Nivelurile crescute ale presiunii pozitive de la sfârșitul expirației în prezența unui debit cardiac scăzut pot detemina hipercapnie ca rezultat al unor creșteri mari ale spațiului alveolar mort (capitolul 266).

Hipercapnia acută este deseori consecința obstruării căilor aeriene superioare sau a bronhospasmului generalizat, cum ar fi în astmul sever, anafilaxie, inhalarea de aer fierbinte sau toxine. Hipercapnia cronică și acidoza respiratorie apar în stadiul final al unei afecțiuni pulmonare obstructive. Afecțiunile restrictive incluzând atât peretele toracic, cât și plămânii pot determina acidoză respiratorie din cauza unui efort metabolic mare de respirație, care determină oboseala mușchilor respiratori. Stadiile avansate ale afecțiunilor restrictive intra- și extra-pulmonare se prezintă ca acidoză respiratorie cronică.

Diagnosticul de acidoză respiratorie necesită, prin definiție, măsurători ale Pa_{CO_2} și ale pH-ului arterial. O anamneză detaliată și un examen obiectiv atent indică deseori cauza. Studiile funcției pulmonare (capitolul 250), incluzând spirometria, capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon, volumele pulmonare, presiunea arterială a Pa_{CO_2} și saturația în O_2 precizează, de obicei, dacă acidoza respiratorie este secundară unei boli pulmonare. Studiul cauzelor nonpulmonare trebuie să includă un istoric detaliat al ingestiei de medicamente, măsurarea hematocritului și evaluarea căilor respiratorii superioare, a peretelui toracic, pleurei și a funcției neuromusculare.

TRATAMENT

Tratamentul acidozei respiratorii depinde de debutul și severitatea sa. *Acidoza respiratorie acută* poate fi amenințătoare de viață, iar măsurile luate pentru a îndepărta cauzele subiacente trebuie asociate cu realizarea unei ventilații alveolare adecvate. Aceasta poate să însemne intubație traheală și ventilație mecanică asistată. Administrarea de oxigen trebuie făcută cu atenție la pacienții cu boli pulmonare obstructive severe și cu retenție cronică de CO_2, care respiră spontan (capitolul 258). Când administrarea de oxigen este făcută necorespunzător, acești pacienți pot avea o acidoză respiratorie progresivă. Corectarea rapidă și agresivă a hipercapniei trebuie evitată din cauza faptului că scăderea Pa_{CO_2} poate provoca aceleași complicații apărute în alcaloza respiratorie acută (ex.: aritmii cardiace, scăderea perfuziei cerebrale și convulsii). Pa_{CO_2} trebuie scăzută treptat în acidoza respiratorie cronică către nivelurile de bază ale Pa_{CO_2}, concomitent cu administrarea de suficient Cl^- și K^+ pentru a crește excreția renală de HCO_3^-.

Acidoza respiratorie cronică este adesea dificil de corectat, dar măsurile luate pentru îmbunătățirea funcționării plămânilor, cum ar fi oprirea fumatului, folosirea oxigenului, bronhodilatatoare, glucocorticoizi, diuretice și fizioterapie pot ajuta anumiți pacienți și pot preveni deteriorarea funcției pulmonare la cei mai mulți. Folosirea stimulentelor respiratorii poate fi utilă la pacienții selectați, mai ales dacă hipercapnia este exagerată în raport cu afectarea pulmonară.

ALCALOZA RESPIRATORIE

Hiperventilația alveolară scade Pa_{CO_2} și crește raportul HCO_3^-/Pa_{CO_2}, deci crește pH-ul (tabelul 50-5). Sistemele tampon celulare nebicarbonate răspund prin consumul de HCO_3^-. Hipocapnia se dezvoltă atunci când stimuli ventilatori suficient de puternici determină o eliminare a CO_2 la nivel pulmonar mai mare decât producția sa metabolică la nivel tisular. pH-ul plasmatic și $[HCO_3^-]$ variază proporțional cu Pa_{CO_2} când aceasta este între 40 și 15 mmHg. Relația dintre concentrația arterială a ionilor de hidrogen și Pa_{CO_2} este de 0.7 mmoli/L /mmHg (sau 0,01 unități pH/mmHg), iar pentru $[HCO_3^-]$ plasmatic

Tabelul 50-5

Dezechilibre respiratorii acido-bazice

- I. Alcaloza
  - A. Afecțiuni ale sistemului nervos central
  - B. Sarcina
  - C. Endotoxemia
  - D. Salicilați
  - E. Insuficiența hepatică
  - F. Hipoxemia
  - G. Anxietatea
  - H. Durerea
- II. Acidoza
  - A. Centrală
    - 1. Medicamente (anestezice, morfină, sedative)
    - 2. Accident vascular cerebral
    - 3. Infecții
  - B. Căile respiratorii
    - 1. Obstrucție
    - 2. Astm
  - C. Parenchim
    - 1. Emfizem
    - 2. Pneumoconioză
    - 3. Bronșită
    - 4. Sindromul de detresă respiratorie al adultului
    - 5. Barotraumă
  - D. Neuromuscular
    - 1. Poliomelită
    - 2. Cifoscolioză
    - 3. Miastenie
    - 4. Distrofie musculară
  - E. Altele
    - 1. Obezitate
    - 2. Hipoventilație

este de 0,2 mmol/L/mmHg. Hipocapnia susținută mai mult de 2-6 ore este compensată printr-o scădere a amoniului renal și a excreției de aciditate titrabilă, precum și printr-o reducere a reabsorbției de HCO_3^- filtrat. Adaptarea renală completă la alcaloza respiratorie se face în câteva zile în condițiile unui status volemic și a unei funcții renale normale. Rinichii par a răspunde direct la Pa_{CO_2} scăzută, mai degrabă decât la alcaloză în sine. O scădere de 1mmHg a Pa_{CO_2} determină o scădere de 0,4-0,5 mmol/L a HCO_3^- și de 0,3 mmol/L a $[H^+]$ (sau o creștere cu 0,003 a pH-ului).

Efectele alcalozei respiratorii variază în funcție de durata și severitatea sa, dar sunt reprezentate în principal de cele care țin de afecțiunile subiacente. Scăderea fluxului sanguin cerebral ca rezultat al scăderii rapide a Pa_{CO_2} poate determina amețeli, confuzie mentală și convulsii chiar și în absența hipoxemiei. Efectele cardiovasculare ale hipocapniei acute sunt în general minime la pacienții conștienți, dar la pacienții anesteziați sau ventilați mecanic, debitul cardiac și tensiunea arterială pot să scadă din cauza efectului deprimant al anesteziei și al ventilației cu presiune pozitivă asupra ritmului cardiac, rezistenței sistemice și întoarcerii venoase. Aritmiile cardiace pot să apară la pacienții cu afecțiuni cardiace ca rezultat la scăderii încărcării cu oxigen a sângelui și deplasării spre stânga a curbei de disociere hemoglobină-oxigen (efectul Bohr). Alcaloza respiratorie acută determină schimburi intracelulare de Na^+, K^+ și PO_4^- și scade $[Ca^{2+}]$ liber prin creșterea fracțiunii legate de proteine. Hipocapnia induce hipopotasemie, de obicei minoră.

Alcaloza respiratorie este cel mai frecvent dezechilibru acido-bazic la pacienții cu afecțiuni grave și, când este severă, are un prognostic prost. Multe afecțiuni cardiopulmonare se manifestă prin alcaloză respiratorie în stadiile inițiale și medii, iar descoperirea unei normocapnii și a unei hipoxemii la pacienții cu hiperventilație poate însemna debutul unei insuficiențe respiratorii rapide, fiind necesară o evaluare promptă pentru a determina dacă pacientul devine epuizat. Alcaloza respiratorie este frecventă pe parcursul ventilației mecanice.

Sindromul de hiperventilație poate fi invalidant. Paresteziile, amorțelile circumorale, senzația de apăsare sau durere toracică, amețelile, incapacitatea de a respira adecvat și, rareori, tetania pot fi suficiente pentru a perpetua tulburarea. Analiza gazelor arteriale demonstrează o alcaloză respiratorie acută sau cronică, deseori cu hipocapnie între 15-30 mmHg și fără hipoxemie. Afectarea sistemului nervos central prin boli sau traume poate produce câteva modele de hiperventilație și o Pa_{CO_2} între 20-30 mmHg. Hipertiroidismul, încărcarea calorică mare și efortul fizic cresc rata metabolismului bazal cu creșterea proporțională a ventilației, deci fără modificări ale gazelor sanguine și fără dezvoltarea alcalozei respiratorii. Salicilații reprezintă cea mai frecventă cauză de alcaloză respiratorie indusă de medicamente, apărută ca rezultat al stimulării directe a chemoreceptorilor medulari. Metilxantinele, teofilina și aminofilina stimulează ventilația și cresc răspunsul ventilator la CO_2. Progesteronul crește ventilația și scade Pa_{CO_2} până la 5-10 mmHg. Deci, alcaloza respiratorie este o trăsătură comună sarcinii. Alcaloza respiratorie este prezentă de asemenea în insuficiența hepatică și severitatea ei se corelează cu gradul de insuficiență hepatică. Alcaloza respiratorie este descoperită frecvent în stadiile precoce ale septicemiilor cu gram-negativi, înaintea febrei, hipoxemiei sau hipotensiunii.

Diagnosticul alcalozei respiratorii depinde de valorile pH-ului arterial și ale Pa_{CO_2}. $[K^+]$ plasmatic este deseori scăzut și $[Cl^-]$ crescut. În faza acută, alcaloza respiratorie nu este asociată cu creșterea excreției renale de HCO_3^-, dar în câteva ore excreția netă de acid este scăzută. În general, concentrația HCO_3^- scade cu 2 mmoli/L pentru fiecare scădere cu 10 mmHg a Pa_{CO_2}. Hipocapnia cronică reduce $[HCO_3^-]$ seric cu 5 mmoli/L pentru fiecare 10 mmHg scădere a Pa_{CO_2}. Este neobișnuit să se observe un HCO_3^- seric < 2 mmol/L ca rezultat al unei alcaloze respiratorii pure.

Când este pus diagnosticul de alcaloză respiratorie, trebuie investigate cauzele care l-au determinat. Diagnosticul sindromului de hiperventilație este un diagnostic de excludere. În cazurile dificile, este important să se excludă alte afecțiuni, cum ar fi embolismul pulmonar, boala arterelor coronariene și hipertiroidismul.

Rx TRATAMENT

Tratamentul alcalozei respiratorii este îndreptat către eliminarea cauzelor subiacente. Dacă alcaloza respiratorie complică controlul ventilației, modificările spațiului mort, volumului curent și frecvenței respiratorii pot reduce hipocapnia. Pacienții cu sindrom de hiperventilație pot beneficia de încurajare, respirație într-o pungă de hârtie pe parcursul atacurilor simptomatice și observarea stresurilor psihologice subiacente. Antidepresivele și sedativele nu sunt recomandate, deși blocanții beta-adrenergici pot ameliora manifestările periferice ale statusului hiperadrenergic.

BIBLIOGRAFIE

Alpern RJ et al: Metabolic alkalosis, in *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, 2d ed, DW Seldin, G Giebisch (eds). New York, Raven Press, 1992, pp 2733-2758

Bidani A, DuBose TD Jr: Cellular and whole body acid-base regulation, in *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders*, 2d ed, AI Arieff, RA DeFronzo (eds). New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 69-104

Cogan MG: Diagnosis of acid-base disorders, in *Fluid and Electrolytes*, MG Cogan (ed). Norwalk, Appleton & Lange, 1991, pp 198-202

DuBose TD Jr, Alpern RJ: Renal tubular acidosis, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, pp 3655-3690

DuBose TD Jr, Alpern RJ et al: Acid-base disorders, in *The Kidney*, 5th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 1996, pp 929-998

Emmett M et al: Metabolic acidosis, in *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, 2d ed, DW Seldin, G Giebisch (eds). New York, Raven Press, 1992, pp 2759-2836

Madias NE, Cohen JJ: Respiratory alkalosis and acidosis, in *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, 2d ed, DW Seldin, G Giebisch (eds). New York, Raven Press, 1992, pp 2837-2872

51 IMPOTENȚA

John D. McConnell, Jean D. Wilson

Diferite afecțiuni endocrine, vasculare, neurologice și psihiatrice afectează funcția sexuală și reproductivă normală la bărbați. În plus, disfuncția sexuală poate fi simptomul prin care se manifestă o boală sistemică.

FUNCȚIA SEXUALĂ NORMALĂ

Erecția peniană este inițiată de stimuli neuropsihologici care produc în final vasodilatația spațiilor și a arterelor sinusoide din interiorul celor doi corpi cavernoși. Erecția este precedată în mod normal de dorința sexuală (sau libido), care este reglată parțial de factori psihologici androgen-dependenți. Deși erecțiile spontane nocturne și diurne sunt suprimate la bărbații cu deficit androgenic, erecțiile ca răspuns la stimuli erotici pot continua perioade lungi. Astfel, acțiunea continuă a androgenilor testiculari pare să fie necesară pentru libidoul normal, dar nu pentru mecanismul erecției în sine.

Penisul este inervat prin fibre simpatice, parasimpatice și somatice. Fibrele somatice din nervul dorsal al penisului formează calea aferentă a reflexului erectil prin transmiterea impulsurilor senzitive de la pielea peniană și gland la ganglionii rădăcinii posterioare S_2-S_4 prin nervii rușinoși. Spre deosebire de terminațiile de tip corpuscular din pielea tecii penisului, majoritatea terminațiilor aferente din gland sunt terminații nervoase libere. Calea eferentă începe cu fibre preganglionare parasimpatice din S_2-S_4 care trec în nervii pelvici spre plexul pelvic. Fibrele simpatice ce emerg din ariile cenușii intermediolaterale T_{11}-L_2 trec prin lanțul ganglionar paravertebral simpatic, plexul hipogastric superior și nervii hipogastrici pentru a intra în plexul pelvic alături de fibrele parasimpatice. Fibrele eferente somatice din S_3-S_4 care trec prin nervul rușinos spre mușchii ischiocavernoși și bulbocavernoși și fibrele simpatice postganglionare care inervează mușchiul neted al epididimului, canalele deferente, veziculele seminale și sfincterului vezical intern mediază contracția ritmică a acestor structuri în momentul ejaculării.

Impulsurile nervoase autonome, integrate în plexul pelvin, se proiectează spre penis prin nervii cavernoși, care au traiectul de-a lungul feței postero-laterale a prostatei înainte de a penetra musculatura planșeului pelvin imediat lateral de uretră. Distal față de uretra membranoasă unele fibre intră în corpul spongios, în timp ce celelalte intră în corpii cavernoși odată cu ramurile terminale ale arterei rușinoase și venele cavernoase eferente. Dacă în urma unui traumatism pelvin sau intervenții chirurgicale apare întreruperea nervilor cavernoși, poate rezulta impotența erectilă.

Creierul exercită o influență modulatoare importantă asupra căilor reflexe spinale care controlează funcția peniană. Variați stimuli vizuali, auditivi, olfactivi și imaginativi provoacă răspunsuri erectile care implică eferențe corticale, talamice, rinencefalice și limbice spre aria medială preoptică a hipotalamusului anterior, care acționează ca un centru de integrare. Alte arii ale creierului, ca de exemplu complexul amigdalian, pot inhiba funcția sexuală.

Cu toate că sistemul nervos parasimpatic este efectorul principal al erecției, transformarea penisului într-un organ erect este un fenomen vascular. În stare flască, arterele, arteriolele și spațiile sinusoidale din corpii cavernoși sunt în constricție datorită contracției musculaturii netede din pereții acestor structuri, mediate simpatic. Venulele dintre sinusoide și tunica albuginee densă care înconjoară corpii cavernoși se deschid liber în venele emisare. Erecția începe când relaxarea mușchilor netezi sinusoidali antrenează dilatarea sinusoidelor și o scădere a rezistenței periferice, provocând o creștere rapidă a fluxului sanguin arterial prin arterele rușinoase interne și cavernoase. Expansiunea sistemului sinusoidal comprimă venulele pe fața internă a tunicii albuginee, ducând la ocluzie venoasă. Creșterea presiunii intracorporeale duce la rigiditate; expansiunea incompletă a spațiilor sinusoidale duce la o rigiditate incompletă.

Erecția se produce când tonusul sinusoidal indus adrenergic este antagonizat prin stimulare parasimpatică sacrată care produce relaxare sinusoidală în primul rând prin sinteza și eliberarea neurotransmițătorului nonandrenergic-noncolinergic (NANC), oxidul nitric (NO). Contribuția eliberării acetilcolin-dependente a NO din endoteliul vascular este nesigură. In vitro, stimularea electrică a benzilor izolate din corpul cavernos (cu sau fără endoteliu) determină relaxare sinusoidală prin eliberarea neurotransmițătorilor înăuntrul terminațiilor nervoase, care este rezistentă la blocanții adrenergici și colinergici. Inhibitorii sintezei oxidului nitric sau ai guanozin monofosfatului (GMP), precum și epuratorii oxidului nitric blochează relaxarea sinusoidală. O varietate de neuropeptide găsite în țesuturile corporale, incluzând peptidul vasoactiv intestinal (VIP – vasoactive intestinal peptide) și peptidul înrudit genetic cu calcitonina (CGRP – calcitonin gene-related peptide), produc turgescență când sunt injectați în penis, dar au roluri fiziologice incerte. Norepinefrina joacă un rol important în mecanismul adrenergic de detumescență.

Emisia seminală și ejacularea se află sub controlul sistemului nervos simpatic. Emisia rezultă prin contracția alfa-adrenergic-mediată a epididimului, canalului deferent, veziculelor seminale și prostatei, care face ca lichidul seminal să intre în uretra prostatică. Închiderea concomitentă a colului vezicii urinare previne refluxul spermei în vezică și ejacularea anterogradă rezultă din contracția mușchilor planșeului pelvin, incluzând mușchii bulbocavernoși și ischiocavernoși.

Orgasmul este un fenomen psihosenzorial în care contracțiile ritmice ale mușchilor pelvini sunt percepute ca plăcute. Orgasmul se poate produce fără erecție sau ejaculare sau în prezența ejaculării retrograde.

Detumescența după orgasm și ejaculare este incomplet înțeleasă. După cât se pare, tonusul activ al vaselor din spațiile sinusoidale este refăcut prin contracția musculaturii netede (probabil mediată adrenergic), care scade influxul de sânge în penis și susține golirea țesutului erectil. După orgasm există o perioadă refractară care variază ca durată cu vârsta, condiția fizică și factorii psihici și în timpul căreia erecția și ejacularea sunt inhibate.

IMPOTENȚA Simplu definită, impotența este imposibilitatea obținerii erecției, ejaculării sau amândorura. Bărbații cu disfuncție sexuală prezintă o varietate de simptome, fie separate, fie în combinație: pierderea dorinței (libidou), incapacitate de a iniția sau menține erecția, imposibilitatea ejaculării, ejaculare precoce sau incapacitate de a obține orgasm. Disfuncția sexuală poate fi secundară bolilor sistemice sau tratamentului acestora, tulburărilor specifice ale sistemului urogenital sau endocrin sau dereglărilor psihologice. Inițial s-a crezut că motivul disfuncției la majoritatea bărbaților cu impotență erectilă era psihologic, dar acum se crede că majoritatea bărbaților impotenți au o componentă a unei afecțiuni organice subiacente. Întrucât selectarea și succesul terapiei depind de etiologie, este esențială evaluarea tuturor aspectelor funcției sexuale.

Pierderea dorinței O scădere a dorinței sexuale sau libidoului poate fi datorată deficienței androgenice (apărută într-o

afecțiune fie hipofizară, fie testiculară), tulburărilor psihologice sau câtorva tipuri de medicamente prescrise sau de care se abuzează de obicei. Posibilitatea deficienței androgenice poate fi testată prin măsurarea nivelului testosteronului și gonadotropinei plasmatice. Nivelul minim al testosteronului necesar pentru o funcție erectilă normală rămâne necunoscut. Hipogonadismul de asemenea poate rezulta în absența emisiei, secundar scăderii secreției ejaculatului de către veziculele seminale și prostată.

Imposibilitatea erecției Cauzele organice ale impotenței erectile pot fi grupate în endocrine, medicamentoase, locale, neurologice și vasculare (tabelul 51-1).

Scăderea testosteronului plasmatic secundar insuficienței testiculare este o dereglare neobișnuită, dar ușor de recunoscut și tratat. O scădere a testosteronului plasmatic până la limita inferioară a normalului nu este o cauză a disfuncției sexuale. Totuși, hiperprolactinemia poate cauza impotență la unii bărbați cu tumori hipofizare și poate să nu fie evidentă la examenul fizic; hiperprolactinemia inhibă producția de hormon eliberator al hormonului luteinizant (LHRH – luteinizing hormone releasing hormone) și astfel determină valori scăzute sau la limita inferioară a normalului ale testosteronului și gonadotropinei plasmatice. Bromocriptina, un agonist dopaminergic, poate scădea nivelul prolactinei și recupera potența la acești bărbați.

Deși multe medicamente sunt asociate cu impotența, agenții antihipertensivi, cimetidina și inhibitorii de monoaminoxidază duc mai frecvent la disfuncție erectilă. Medicamentele antihipertensive cu acțiune simpatolitică periferică și centrală sau activitatea blocantă a receptorilor β-adrenergici sunt cel mai frecvent implicate. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, blocanții canalelor de calciu și vasodilatatoarele periferice nu determină o incidență semnificativă a disfuncției sexuale. Antagoniștii receptorilor histaminici (H_2) ca de pildă cimetidina au proprietăți antiandrogenice, pe lângă creșterea secreției de prolactină. Finasteridul, inhibitor de 5α-reductază, de obicei folosit în tratamentul hipertrofiei benigne a prostatei, produce impotență, scăderea libidoului sau tulburări de ejaculare la 10-12% din bărbați. Inhibitorii de monoaminoxidază, medicamentele antipsihotice și antidepresivele triciclice pot afecta funcția sexuală prin acțiune anticolinergică și simpatolitică.

Afecțiunile peniene, incluzând antecedentele de priapism, traumatismul penian și boala Peyronie, pot determina impotență datorită fibrozei spațiilor sinusoide ale corpilor cavernoși, ocluziei arterei corporeale sau mecanismelor neurogene. Boala Peyronie nu este rară; pacienții se prezintă de obicei cu un placard dureros pe fața dorsală a penisului care poate progresa spre dezvoltarea unei încurbări a penisului și o scădere a rigidității erecției.

Multe tipuri de afecțiuni neurologice determină impotență, incluzând leziuni ale lobului temporal anterior, afecțiuni ale măduvei spinării, pierderea aferenței senzitive ca în tabesul dorsal sau lezarea nervilor parasimpatici, de exemplu cea consecutivă unor intervenții chirurgicale ca prostatectomia sau cistectomia radicală (totală). În contrast, prostatectomia transuretrală nu produce impotență organică. În plus, nervii care asigură inervația penisului (nervii cavernoși) merg pe fața posterolaterală a prostatei și dacă sunt menținuți intacți în timpul intervenției chirurgicale radicale pe prostată sau vezica urinară, potența poate fi păstrată la majoritatea bărbaților. Dacă leziunea măduvei spinării se află deasupra regiunii sacrate, reflexul erecției poate avea loc, pe când afectarea difuză a măduvei sacrate determină impotență totală. Până la jumătate din bărbații cu diabet zaharat dezvoltă impotență în 6 ani de la apariția diabetului și impotența poate fi prima manifestare clinică a neuropatiei diabetice. Disfuncția vasculogenă este un factor concomitent la cei mai mulți bărbați cu impotență diabetică. Câțiva factori contribuie la impotența neuropatică, incluzând anormalități ale căilor aferente senzoriale, neuropatia motorie a nervilor cavernoși (care poartă calea eferentă pentru vasodilatație la nivelul penisului) și nivelul scăzut de neurotransmițători în corpii cavernoși. În plus, denervarea mușchilor netezi sinusoidali duce la pierderea elementelor contractile și fibroză, care limitează dilatarea spațiilor. Deși calea vegetativă din penis poate fi testată prin înregistrarea directă a activității electrice în musculatura netedă corporeală, testul poate să nu fie necesar deoarece la cei mai mulți pacienți se evidențiază alte manifestări ale neuropatiei vegetative la o examinare atentă. Multe alte polineuropatii asociate cu impotența au efecte similare.

Bărbații cu impotență vasculogenă se pot prezenta cu impotență erectilă totală, rigiditate peniană redusă sau pierderea erecției în cursul actului sexual. Insuficiența vasculară se poate datora ocluziei aortice (sindromul Leriche) sau mai multor afecțiuni aterosclerotice distale în arterele hipogastrice, rușinoase și cavernoase. Funcția țesutului sinusoidal însăși poate fi afectată negativ de ateroscleroză și de folosirea produselor din tutun, care conțin o diversitate de agenți vasoconstrictori. O afecțiune semnificativă a arterelelor rușinoase și cavernoase poate surveni în absența altor manifestări clinice ale bolii vasculare periferice. Impotența observată de obicei după iradierea pelvisului este datorată probabil unor cauze

TABELUL 51-1

Câteva cauze organice ale impotenței erectile la bărbați

I. Cauze endocrine
- A . Insuficiență testiculară (primară sau secundară)
- B. Hiperprolactinemie

II. Medicamente
- A. Antiandrogene
  1. Blocanți histaminici – H_2 (cimetidina)
  2. Spironolactona
  3. Ketoconazol
  4. Finasterid
- B. Antihipertensive
  1. Simpatolitice cu acțiune centrală (e.g., clonidina și metildopa)
  2. Simpatolitice cu acțiune periferică (e.g., guanadrel)
  3. β-blocante
  4. Tiazide
- C. Anticolinergice
- D. Antidepresive
  1. Inhibitori de monoaminoxidază
  2. Antidepresive triciclice
- E. Antipsihotice
- F. Depresoare ale sistemului nervos central
  1. Sedative (e.g., barbiturice)
  2. Medicamente anxiolitice (e.g., diazepam)
- G. Droguri ce conferă obișnuință sau dependență
  1. Alcool
  2. Metadonă
  3. Heroină
  4. Tutun

III. Afecțiuni peniene
- A. Boala Peyronie
- B. Antecedente de priapism
- C. Traumatisme peniene

IV. Boli neurologice
- A. Leziuni ale lobului temporal anterior
- B. Afecțiuni ale măduvei spinării
- C. Pierderea aferenței senzitive
  1. Tabes dorsal
  2. Afecțiuni ale ganglionilor rădăcinii dorsale
- D. Afecțiuni ale nervilor erigentes
  1. Prostatectomie și cistectomie radicale
  2. Intervenții rectosigmoidiene
- E. Neuropatie diabetică autonomă și diferite polineuropatii

V. Boli vasculare
- A. Ocluzie aortică (sindromul Leriche)
- B. Ocluzie sau stenoza aterosclerotică a arterelor rușinoase și/ sau cavernoase
- C. Leziune arterială datorată iradierii pelvice
- D. Scurgeri venoase
- E. Afecțiuni ale spațiilor sinusoidale

vasculogene. Împreună cu neuropatia, insuficiența vasculară contribuie la impotența multor bărbați cu diabet zaharat.

Ejacularea precoce Această afecțiune are rareori o cauză organică. Este de obicei legată de anxietate în situații sexuale, expectații nerezonabile despre performanță sau tulburări emoționale. Au fost descrise diverse modalități terapeutice de succes, dar terapia comportamentală este cea mai eficientă.

Absența emisiei Acest simptom poate fi datorat (1) unei ejaculări retrograde, (2) denervării simpatice, (3) deficienței androgenice sau (4) medicamentelor. Ejacularea retrogradă poate surveni după o intervenție chirurgicală pe colul vezicii urinare sau se dezvoltă spontan la un bărbat diabetic. Evidențierea spermei într-o mostră de urină postcoitală stabilește diagnosticul. După simpatectomie sau uneori după o intervenție chirurgicală retroperitoneală extensivă, inervația vegetativă a prostatei și a veziculelor seminale se pierde, având ca rezultat absența contracției musculaturii netede în timpul ejaculării. Deficiența androgenică determină o scădere a secreției prostatei și a veziculelor seminale și diminuarea volumului ejaculatului. În sfârșit, medicamente cum sunt guanetidina, fenoxibenzamina, fentolamina și sertralina afectează mai curând ejacularea decât erecția sau libidoul.

Absența orgasmului Dacă libidoul și funcția erectilă sunt normale, absența orgasmului este aproape întotdeauna datorată unei tulburări psihiatrice.

Imposibilitatea detumescenței Priapismul reprezintă o erecție persistentă, dureroasă, adesea nelegată de activitatea sexuală. Priapismul poate fi deosebit de o erecție normală prin absența turgescenței glandului penian. Priapismul poate fi idiopatic, dar poate fi asociat cu siclemia, leucemia granulocitară cronică, leziuni la nivelul măduvei spinării sau injectarea unor agenți vasodilatatori (ca alprostadilul) în penis. Tulburarea poate fi secundară coagulării sângelui în spațiile sinusoidale ale penisului sau anomaliilor mecanismului mediat adrenergic al detumescenței. Nereușita în tratarea promptă a priapismului determină de obicei fibroză și pierderea ulterioară a funcției erectile. În fazele precoce, detumescența se poate realiza uneori prin aspirație, irigarea corpilor cavernoși și injectarea unor vasoconstrictori slabi. Dacă aceasta eșuează, poate fi necesară intervenția chirurgicală de eliberare prin proceduri de șuntare. La pacienții cu priapism secundar siclemiei, măsurile conservatoare ca transfuzia, oxigenarea și irigarea sunt în general preferate procedurilor de șuntare.

EVALUAREA IMPOTENȚEI Frecvența relativă a cauzelor organice, în opoziție cu cele psihogene, ale impotenței erectile se află încă în dezbatere. Cu toate acestea, anxietatea și starea depresivă sunt cauzele obișnuite ale impotenței (vezi capitolul 385). Alți factori psihici, cum ar fi dezinteresul față de partenerul sexual, teama de incompetență sexuală, neînțelegeri maritale, vină legată de atitudini sexuale deviante, îngrijorarea, oboseala și sănătatea precară acționează adesea în diverse combinații spre a reduce impulsul sexual. Problema centrală în evaluarea impotenței este de a separa cazurile datorate factorilor psihici de cele datorate cauzelor organice (tabelul 51-1). Adesea, separarea poate fi făcută pe baza anamnezei. Cu excepția depresiei severe, bărbații cu impotență psihogenă au, de obicei, erecții nocturne și matinale normale. Din copilăria timpurie până în a 8-a decadă, erecțiile apar în timpul somnului normal. Acest fenomen numit tumescență peniană nocturnă (NPT – nocturnal penile tumescence) are loc în timpul somnului paradoxal (REM) și durata totală a NPT este în medie de 100 minute pe noapte. Prin urmare, dacă un bărbat impotent relatează un istoric cu erecții rigide în orice circumstanțe (adesea când se trezește dimineața), sistemele neurologic eferent și circulator care mediază erecția sunt intacte și disfuncția este probabil datorată unei tulburări psihiatrice. La acești pacienți, investigarea trebuie să fie limitată. (Unii pacienți cu neuropatie senzorială timpurie pot avea erecții nocturne.)

Dacă istoricul erecțiilor nocturne este îndoielnic, măsurarea NPT-urilor poate fi făcută în mod oficial prin folosirea unui aparat de măsură a tensiunii într-un laborator de somn sau prin atașarea la un dispozitiv de înregistrare prin fotografiere instantanee sau home-monitor. Deși rezultatele fals pozitive sau fals negative sunt posibile, această procedură ajută la diferențierea impotenței psihogene de cea organică. Pacienții cu impotență vasculogenă pot avea un grad de tumescență peniană fără dezvoltarea unei rigidități adecvate, care poate determina un test NPT fals pozitiv. O alternativă la testarea NPT este testul de stimulare sexuală vizuală, care utilizează material erotic înregistrat video în cadrul unui laborator în care se monitorizează erecția printr-un aparat de măsură a tensiunii. Alte trăsături în sprijinul impotenței organice includ un debut lent, insidios, neasociat cu vreo simptomatologie psihiatrică particulară, o perioadă antecedentă neîntreruptă de funcționare erectilă normală și dorință sexuală persistentă.

După deducerea unei cauze organice, problema fundamentală este diagnosticul diferențial etiologic (tabelul 51-1). Istoricul trebuie probat pentru diabet zaharat, manifestări ale neuropatiei periferice sau disfuncțiilor vezicii urinare, simptome referitoare la sistemul vascular, cum ar fi claudicația intermitentă și simptome ale afecțiunilor peniene cum ar fi antecedente de priapism sau încurbare peniană (boala Peyronie). Un istoric minuțios al administrării de medicamente trebuie obținut și trebuie anchetate antecedentele chirurgicale care ar fi putut produce afectări neurologice. Fumatul nu este numai un factor de risc pentru boala aterosclerotică, dar poate inhiba direct relaxarea sinusoidală.

Examenul fizic trebuie să includă o examinare genitală detaliată pentru a identifica anomalii ale penisului, în special boala Peyronie care, de obicei, se simte cu ușurință ca o placă fibroasă pe fața dorsală a penisului. Testiculele trebuie palpate pentru mărime, simetrie și formațiuni anormale; dacă lungimea este mai mică de 3,5 cm, trebuie luat în considerare hipogonadismul. Semne de feminizare, cum sunt ginecomastia și distribuirea anormală a părului pe corp, trebuie căutate. Toate pulsurile trebuie palpate și trebuie căutată prezența suflurilor. Adesea se poate simți pulsul în artera dorsală a penisului. Dacă anamneza sau examenul fizic indică o cauză vasculară, poate fi recomandată măsurarea directă a debitului sanguin penian.

Cu excepția opțiunilor de tratament minim invaziv, procedurile diagnostice laborioase sunt rar indicate. O prezentare prealabilă a opțiunilor terapeutice ar trebui să preceadă procedurile diagnostice invazive. Dacă pacientul preferă o terapie nonchirurgicală, investigarea suplimentară, dincolo de anamneză, examenul fizic și măsurarea testosteronului plasmatic, este puțin probabil să schimbe conduita terapeutică.

Arteriografia arterei rușinoase oferă cea mai precisă evaluare a afecțiunii arteriale peniene, dar este costisitoare și invazivă. Mai mult, leziunile distale arteriale pot rămâne neidentificate, în afară de cazul când procedura se efectuează în condițiile unei erecții chimice (ex., injectarea de alprostadil). Indicele penian/brahial poate fi folosit pentru a estima fluxul sanguin penian prin împărțirea presiunii sanguine sistolice peniene, determinată prin tehnica Doppler, la presiunea sistolică brahială determinată simultan în clinostatism. Un indice mai mic de 0,6 este sugestiv pentru o impotență vasculogenă. Totuși, testul evaluează numai fluxul prin artera dorsală a penisului, care nu este direct implicată în procesul erecției. O afecțiune semnificativă poate fi prezentă în arterele cavernoase în ciuda fluxului normal prin artera dorsală. Investigarea prin Doppler pulsat și ultrasonografia cu rezoluție înaltă pot fi folosite în asociere cu injectarea intracorporală de alprostadil, pentru a evalua fluxul de sânge în arterele cavernoase. Alternativ, cavernosografia prin infuzie dinamică care măsoară presiunea direct înăuntrul corpilor cavernoși poate fi utilizată pentru a aprecia influxul arterial. Anomaliile mecanismului de ocluzie venoasă la nivelul penisului pot determina impotență datorită

scurgerilor venoase, dar sunt de obicei consecința anomaliilor funcționale ale mușchilor netezi sinusoidali sau mai degrabă a afectării influxului arterial decât a anomaliilor venoase. În plus, încercările chirurgicale de a eradica scurgerile venoase rareori restabilesc funcția erectilă pe termen lung. Cu toate acestea, investigațiile orientate spre identificarea scurgerii venoase sunt rar recomandate.

Examinarea neurologică trebuie să măsoare tonusul sfincterului anal, sensibilitatea perineală și reflexul bulbocavernos. Acest reflex este obținut prin strângerea glandului penisului și observarea gradului de constricție a sfincterului anal. O examinare pentru neuropatia periferică ar trebui să includă evaluarea funcției musculaturii distale, reflexele tendinoase la membrele inferioare și sensibilitatea vibratorie, de poziție, tactilă și dureroasă. În prezența unei neuropatii periferice, testele de evaluare a neuropatiei peniene sunt rareori necesare. În cazurile cu componentă neurologică incertă, înscrierea semnalului electromiografic sacrat al reflexului bulbocavernos sau înregistrarea electrică directă a corpilor cavernoși cu electrozi punctiformi sau de suprafață pot fi de ajutor. Un test specific pentru a dovedi anomaliile căii eferente autonome peniene nu este disponibil.

În absența hipogonadismului sau feminizării, nivelul seric al testosteronului este de regulă normal. Hiperprolactinemia, totuși, poate să nu fie suspectată pe baza anamnezei și a examenului fizic. Deși cauzele endocrine ale disfuncției erectile sunt rare, măsurarea prolactinei serice, a testosteronului seric total și a hormonului luteinizant (vezi capitolul 336) este indicată întrucât anomaliile acestor parametri sunt curabile.

Rx TRATAMENT

Terapia medicală cu androgeni oferă beneficii puțin mai mari decât placebo, cu excepția bărbaților hipogonadici, iar o terapie empirică poate de fapt întârzia identificarea cauzei organice. Dacă este prezentă o tumoră hipofizară secretantă de prolactină, fie îndepărtarea chirurgicală, fie tratamentul cu bromocriptină determină de obicei o revenire a potenței. Yohimbina, un antagonist alfa2-adrenergic, este larg prescrisă, dar acționează numai în impotența psihogenă prin efect placebo. Terapia chirurgicală poate fi utilă în tratamentul potenței scăzute legată de obstrucția aortică; cu toate acestea, potența poate fi mai curând pierdută decât îmbunătățită după chirurgia aortică, dacă eferența nervoasă spre penis este afectată. Revascularizarea peniană este eficace numai la bărbații tineri cu afecțiuni traumatice arteriale. Foarte puțini bărbați cu impotență datorată scurgerilor venoase au avut un beneficiu în urma ligaturii venoase.

O varietate de substanțe vasoactive pot produce erecție când sunt injectate în corpii cavernoși. Autoinjectarea prostaglandinei E2 (alprostadil) produce erecție la mai mult de 90% din bărbații cu impotență psihogenă, neurogenă și vasculogenă ușoară spre moderată. Efectele adverse includ durerea ocazională la injectare, priapismul (1%) și fibroza peniană (2%). Dispozitivele mecanice, disponibile în comerț, care utilizează un vacuum pentru a produce erecția și o bandă de cauciuc la baza penisului pentru a limita întoarcerea venoasă, aduc o alternativă nechirurgicală de succes la mulți pacienți, incluzând pe cei cu diabet zaharat și boală vasculară severă.

Protezele peniene sunt o alternativă terapeutică pentru pacienții impotenți refractari la alte forme de tratament. Tija din plastic maleabil inserată în penis furnizează cel mai simplu sistem și rata cea mai mică de complicații; totuși, performanța funcțională și cosmetică a dispozitivului nu este satisfăcătoare în toate cazurile. Protezele cu funcționare hidraulică, multicomponente, oferă avantajul unei erecții mai fiziologice și o creștere mai mare în diametru a penisului, dar aceste dispozitive sunt predispuse la un eșec mecanic.

Chiar și la pacienții cu impotență organică, psihoterapia este adesea benefică în micșorarea factorilor psihogeni concomitenți care limitează succesul terapiei medicale și chirurgicale.

BIBLIOGRAFIE

Abramowicz M et al: Drugs that cause sexual dysfunction. Med Let 29:65, 1987
Allen RP et al: Comparison of duplex ultrasonography and nocturnal penis tumescence in evaluation of impotence. J Urol 151:1525, 1994
Andersson KE: Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. Pharmacol Rev 45:254, 1993
Andersson KE, Wagner G: Physiology of penile erection. Physiol Rev 75:191, 1995
Burnett AL et al: Nitric oxide: A physiologic mediator of penile erection. Science 257:401, 1992
Fishman JF et al: Experience with inflatable penile prosthesis. Urology 23:86, 1984
Goldstein I et al: Radiation-associated impotence–a clinical study of its mechanism. JAMA 251:903, 1984
Kaiser FE, Korenman SG: Impotence in diabetic men. Am J Med 85(Suppl 5A):147, 1988
Kaplan HS: The combined use of sex therapy and intra penile injections in the treatment of impotence. J Sex Marital Ther 16:195, 1990
Kim N et al: A nitric-oxide like factor mediates nonadrenergic-noncholinergic neurogenic relaxation of penile corpus cavernosum smooth muscle. J Clin Invest 88:112, 1991
Knispel HH: Penile venous surgery in impotence: Results in highly selected cases. Urol Int 47:144, 1991
Kolodny RC et al: Sexual function in diabetic men. Diabetes 23:306, 1974
Krane RJ: Medical progress: Impotence. N Engl J Med 321:1648, 1989
Kwan M et al: The nature of androgen action on male sexuality: A combined laboratory-self-report study on hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 57:557, 1983
Levine SB: Marital sexual dysfunction: Ejaculation disturbances. Ann Intern Med 84:575, 1976
Linet OL, Ogrinc FG: Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group. N Engl J Med 334(14):873, 1996
Lue TF et al: Vasculogenic impotence evaluated by high-resolution ultrasonography and pulsed Doppler spectrum analysis. Radiology 155:777, 1985
Lue TF et al: Functional evaluation of penile veins by cavernosography in papaverine-induced erection. J Urol 135:479, 1986
Meuleman EJ, Diemont WL: Investigation of erectile dysfunction. Urol Clin North Am 22:803, 1995
Montague DK et al: Infusion pharmacocavernosometry and normal penile tumescence findings in men with erectile dysfunction. J Urol 145:768, 1991
Rajfer J: Nitric oxide as a mediator of relaxation in response to non-adrenergic, non-cholinergic neurotransmission. N Engl J Med 326:90, 1992
Saypol DC et al: Impotence. Are the newer diagnostic methods a necessity? J Urol 130:260, 1983
Tiefer L, Schuetz-Mueller D: Psychological issues in diagnosis and treatment of erectile disorders. Urol Clin North Am 22:767, 1995
Virag R et al: Intracavernous self-injection of vasoactive drugs in the treatment of impotence: 8-year experience with 615 cases. J Urol 145:287, 1991
Wabek AJ: Bulbocavernosus reflex testing in 100 consecutive cases of erectile dysfunction. Urology 25:495, 1985
Walsh PC et al: Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention. J Urol 128:492, 1982
Winter CC: Priapism. Urol Surv 28:163, 1978
Witherington R: Vacuum constriction device for management of erectile impotence. J Urol 141:320, 1989

52

Bruce R. Carr, Karen D. Bradshaw

TULBURĂRI MENSTRUALE ȘI ALTE AFECȚIUNI GINECOLOGICE FRECVENTE

Bolile asociate tractului reproductiv feminin pot fi clasificate în tulburări menstruale, dureri pelvine, tulburări ale funcției sexuale sau sterilitate. Totuși, o singură tulburare, spre exemplu leiomiomul uterin, poate prezenta simptome referitoare la una sau mai multe din aceste categorii. În plus, disfuncția sexuală poate interfera cu alte afecțiuni în câteva moduri. Pe de o parte, la femeile cu afecțiuni legate de alte funcții ale aparatului reproductiv, problema fundamentală poate fi pur și simplu disfuncția sexuală severă sau conflictul marital. Pe de altă parte, femeile cu tulburări organice severe ale pelvisului, spre exemplu boala inflamatorie pelvină, se pot prezenta cu disfuncție sexuală cum este dispareunia, care de fapt este o manifestare minoră a bolii de bază.

Întrucât funcția normală reproductivă depinde de acțiunea integrată a sistemului nervos central, glandelor endocrine și organelor reproductive, anomaliile ciclului menstrual, disfuncția sexuală și sterilitatea pot fi rezultatul tulburărilor sistemice și psihologice, la fel ca și al defectelor primare endocrine și ale organelor reproductive. Controlul endocrin și fiziologic – normal și anormal – al pubertății, vieții reproductive și menopauzei sunt discutate în capitolul 337. Subiectul acestui capitol este evaluarea inițială a femeilor cu tulburări ale tractului reproductiv.

TULBURĂRILE MENSTRUALE Tulburările menstruale pot fi împărțite în sângerări uterine anormale și amenoree.

Sângerarea uterină anormală Ciclul menstrual este definit ca intervalul dintre apariția unui episod de sângerare și apariția următorului. La femeile normale, ciclul are obișnuit 28±3 zile, durata medie a fluxului menstrual este de 4±2 zile și pierderea de sânge obișnuită este de 40-100 ml. Între menarhă și menopauză, majoritatea femeilor suferă unul sau mai multe episoade de sângerare uterină anormală, aici definită ca orice tip de sângerare care depășește limitele normale de frecvență, durată și/sau cantitate a sângelui pierdut. Decizia de a evalua o pacientă cu un tip anormal de sângerare depinde de severitatea și frecvența episoadelor anormale.

Când survine o sângerare vaginală, ar trebui stabilit întâi dacă sângele provine din endometrul uterin. Sursele rectale, vezicale, cervicale și vaginale ale sângerării trebuie excluse. Odată ce originea sângerării se dovedește a fi uterină, o afecțiune legată de sarcină (cum ar fi iminența de avort sau avortul incomplet ori sarcina ectopică) trebuie excluse prin examenul fizic și teste de laborator adecvate. Ar trebui să amintim și faptul că sângerarea uterină poate fi de asemenea manifestarea inițială sau principală a diatezelor sanguine generalizate. Celelalte cauze ale sângerării uterine anormale pot fi împărțite în cele asociate cu cicluri ovulatorii și cele asociate cu cicluri anovulatorii.

Ciclurile ovulatorii Sângerarea menstruală în ciclurile ovulatorii este spontană, regulată în apariție, predictibilă ca durată și cantitate a fluxului menstrual și frecvent asociată cu disconfort; este datorată privațiunii de progesteron la sfârșitul fazei luteale (postovulatorii) și necesită mai întâi încărcare cu estrogen a endometrului în faza foliculară (preovulatorie) a ciclului. Când apare abaterea de la tipul stabilit al fluxului menstrual, dar ciclurile sunt încă regulate, cauza obișnuită este afecțiunea tractului de scurgere. Spre exemplu, episoadele de sângerare regulată, prelungită, excesivă pot rezulta din anomalii ale uterului cum ar fi leiomiomul submucos, adenomioza sau polipii endometriali. Pe de altă parte, menstruația ciclică, predictibilă, caracterizată prin sângerare în picături sau ușoară, sugerează obstrucția tractului de scurgere, ca sinechia uterină sau sclerozarea colului. Sângerările intermitente între menstrele ovulatorii ciclice sunt adesea datorate leziunilor cervicale sau endometriale.

Ciclurile anovulatorii Sângerarea uterină neregulată în apariție, imprevizibilă în cantitate și durată a fluxului și, de obicei, nedureroasă, se numește sângerare uterină disfuncțională sau anovulatorie. Acest tip de sângerare este rezultatul tulburărilor în maturația foliculară normală cu anovulație consecutivă și poate fi tranzitorie sau cronică. Întreruperea pasageră a ciclurilor ovulatorii se produce mai frecvent în primii ani de pubertate, în premenopauză sau ca o consecință a variatelor stresuri și afecțiuni intercurente. Sângerarea uterină anormală, persistentă de-a lungul vieții reproductive, poate apărea în câteva boli organice care afectează funcția ovariană, fiind de cele mai multe ori datorată sângerării estrogenice. Sângerările apar când stimularea estrogenică a endometrului este continuă și nu e întreruptă de descreșterea ciclică a progesteronului, așa cum se poate întâmpla în boala ovarelor polichistice.

Amenoreea *Amenoreea* este definită ca lipsa menarhei peste vârsta de 16 ani, indiferent de prezența sau absența caracterelor sexuale secundare sau ca absența menstruației timp de 6 luni la femeile cu menstre periodice anterioare. Amenoreea la o femeie care nu a avut niciodată menstruație se numește *primară*; încetarea menstrelor se denumește *amenoree secundară*. Deoarece unele afecțiuni pot cauza și amenoree primară și secundară, am optat pentru clasificarea funcțională bazată pe natura defectului fundamental, și anume defectele anatomice ale tractului de scurgere (uter, col sau vagin), insuficiența ovariană și anovulația cronică.

Defectele anatomice ale tractului de scurgere includ defectele congenitale ale vaginului, imperforația himenului, septul vaginal transvers, stenoza cervicală, aderențele intrauterine (sinechii), absența vaginului sau a uterului și anomaliile de dezvoltare a uterului. Diagnosticarea unui defect anatomic se face de obicei prin examenul fizic și este confirmată prin demonstrarea lipsei sângerării după administrarea de estrogeni plus un progestativ timp de 21 zile. Ultrasonografia pelvică, rezonanța magnetică nucleară, histerosalpingografia sau histeroscopia pot fi de ajutor în definirea defectului.

Cauzele *insuficienței ovariene* includ disgenezia gonadică, deficiență de $P450_{17\alpha}$, sindromul de ovar rezistent și insuficiența ovariană prematură. Insuficiența ovariană cuprinde afecțiunile în care ovarul este deficitar în celule germinative și cele în care celulele germinative sunt rezistente la hormonul foliculo-stimulant (FSH). Diagnosticul insuficienței ovariene ca și cauză a amenoreei este confirmat de un nivel plasmatic crescut al FSH.

Femeilor cu *anovulație cronică* le lipsește ovulația spontană, dar au capacitatea de ovulare printr-o terapie adecvată. La unele femei cu anovulație cronică, producția estrogenică totală este adecvată, dar nu se secretă într-o modalitate ciclică. La altele, producția estrogenică este deficitară.

Femeile care au producție adecvată de estrogeni și prezintă sângerare de privație după provocare cu un progestativ au de obicei boala ovarelor polichistice (vezi figura 337-8). Alte cauze includ tumorile ovariene și suprarenale hormon-secretante. Femeile cu deficit sau absență a producției estrogenice și, prin urmare, cu absența sângerărilor de privație după administrarea de progestativ, au de obicei hipogonadism hipogonadotrop, datorat unor tulburări organice sau funcționale ale hipofizei sau sistemului nervos central, cum ar fi tumori cerebrale, hipofizare (în special adenomul prolactin-secretant), hipopituitarism primar sau sindromul Sheehan.

DUREREA PELVINĂ Durerea pelvină poate avea originea în pelvis sau poate iradia din altă regiune a corpului. Originea pelvică este sugerată de anamneză (ex., dismenoree și dispareunie) și examenul fizic, dar trebuie întreținut un indice mare de suspiciune pentru afecțiunile extrapelvice cu

iradiere în pelvis, cum ar fi apendicita, colecistita, ocluzia intestinală și infecțiile tractului urinar (vezi capitolul 14).

Durerea pelvină „fiziologică“ *Durerea asociată cu ovulația („mittelschmerz“)* Multe femei au avut disconfort abdominal inferior la ovulație, în mod caracteristic o durere surdă la mijlocul ciclului în unul din cadranele inferioare abdominale, durând de la minute la ore. Aceasta este rar severă sau invalidantă. Durerea poate proveni de la iritația peritoneală dată de lichidul folicular eliminat în cavitatea peritoneală la ovulație. Debutul la mijlocul ciclului și durata scurtă a durerii sunt adesea diagnostice.

Durerea premenstruală sau menstruală La femeile cu ovulație normală, simptomele somatice de-a lungul a câtorva zile dinainte de menstruație pot fi nesemnificative sau pot fi invalidante. Asemenea simptome includ edemele, angorjarea mamară și balonarea sau disconfortul abdominal. Un simptom complex de iritabilitate, depresie și letargie ciclică este cunoscut ca *sindromul premenstrual* (PMS). Cauza PMS este necunoscută și nu există un consens în privința terapiei.

Crampele uterine severe sau invalidante din timpul menstrelor ovulatorii și în absența bolilor pelvine dovedite sunt denumite *dismenoree primară*. Dismenoreea primară este cauzată de ischemia uterină indusă de prostaglandine și se tratează cu inhibitori ai sintezei de prostaglandine sau contraceptive orale.

Durerea pelvină datorată cauzelor organice Dismenoreea severă asociată cu afecțiuni pelvine este denumită *dismenoree secundară*. Cauzele organice ale durerii pelvice pot fi clasificate în (1) uterine, (2) anexiale, (3) vulvare sau vaginale, (4) asociate sarcinii.

Durerea uterină Durerea de etiologie uterină este adesea cronică și continuă și crește în intensitate la menstruație și contact sexual. Cauzele includ leiomiomul uterin (în mod particular leiomiomul submucos și degenerat), adenomioza și stenoza cervicală. Infecția uterului asociată manevrelor intrauterine după dilatare și chiuretaj sau asociată dispozitivelor intrauterine poate de asemenea cauza dureri pelvine (vezi capitolul 337). Durerea pelvină datorată cancerului de endometru sau de col este, de obicei, o manifestare târzie (vezi capitolul 337).

Durerea anexială Cea mai obișnuită cauză de durere la nivelul anexelor (trompe și ovare) este infecția (vezi capitolul 130). Salpingo-ovarita acută se manifestă cu dureri abdominale inferioare, febră și frisoane; începe la câteva zile după perioada menstruală și este datorată, de obicei, infecției cu chlamidia sau gonococ, cu sau fără suprainfecție piogenă. Boala inflamatorie pelvină cronică rezultă dintr-un singur sau mai multe episoade de infecție și se poate prezenta ca sterilitate asociată cu dureri cronice pelvine, care cresc în intensitate la menstruație și contact sexual. La examenul fizic, anexele sunt sensibile și poate fi prezentă o îngroșare anexială cu sau fără existența unei formațiuni. Boala inflamatorie pelvină poate deveni urgență chirurgicală, dacă prin ruperea unui abces tubo-ovarian se produce peritonită. Chisturile ovariene sau neoplasmele pot determina dureri pelvine care devin mai severe la torsionarea sau ruperea formațiunii, iar sarcina ectopică trebuie luată în considerare la diagnosticul diferențial (vezi mai jos). Endometrioza care interesează trompele uterine, ovarele sau peritoneul poate determina durere abdominală joasă cronică și sterilitate; întinderea țesutului implicat nu se corelează întotdeauna cu severitatea simptomelor. Durerea în endometrioză crește tipic la menstruație și, dacă ligamentele posterioare ale uterului sunt implicate, la contactul sexual.

Durerea vulvară sau vaginală Durerea în această regiune este de cele mai multe ori datorată vaginitelor infecțioase cauzate de *Monilia*, *Trichomonas* sau bacterii și este asociată, în mod caracteristic, cu scurgeri vaginale și prurit. Vulvita herpetică, condiloma acuminatum și chisturile sau abcesele glandelor lui Bartholin pot cauza de asemenea durere vulvară.

Tulburări asociate sarcinii Sarcina trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial al durerii pelvine în perioada reproductivă. Iminența de avort sau avortul incomplet se manifestă adesea cu crampe (contracții) uterine, sângerare cu cheaguri de sânge, urmând unei perioade de amenoree. Sarcina ectopică se poate manifesta insidios și are ca rezultat hemoragia intraperitoneală severă și moartea gravidei.

Evaluarea durerii pelvine Evaluarea durerii pelvine necesită o anamneză atentă și examinarea pelvină. Acestea conduc deseori la un diagnostic corect și instituirea unui tratament adecvat. Dacă durerea este severă și diagnosticul neclar, investigarea trebuie să urmărească schema descrie pentru abdomenul acut (capitolul 14). Culdocenteza este indicată dacă se suspectează o sarcină ectopică ruptă. Dacă există nelămuriri asupra unei formațiuni tumorale anexiale sau obezitatea pacientei împiedică examinarea pelvină completă, ecografia poate fi utilă. Determinările în serie a gonadotrofinei corionice (hCG = human chorionic gonadotropin) pot ajuta în stabilirea diagnosticului de sarcină tubară. În sfârșit, laparoscopia și laparotomia diagnostică se pot indica în durerile cu etiologie nedeterminată.

DISFUNCȚIILE SEXUALE Unele femei cu disfuncții sexuale descriu neplăceri minore legate de tractul reproductiv, ca o modalitate de a aduce problemele sexuale în atenția medicului. Pe de altă parte, disfuncțiile sexuale pot fi considerate cauza disconfortului abdominal inferior sau a dispareuniei când de fapt etiologia reală este organică. Totuși, tot mai multe femei cer sfatul medicului din cauza problemelor sexuale care, ca proveniență, se află la interfața dintre medicină și sociologie.

Răspunsul sexual normal începe cu stimularea sexuală care determină vasocongestie genitală, ce duce la lubrifierea vaginului în pregătirea pentru intromisiune. Lubrifierea este determinată de formarea unui transsudat în vagin și, alături de congestia genitală, produce așa-numitul platou orgasmic dinaintea orgasmului. Stimulii sexuali (vizuali, tactili, auditivi și olfactivi) ca și un țesut vaginal sănătos sunt condiții esențiale pentru vasocongestia genitală și lubrifierea vaginală. În timpul etapei a doua a răspunsului sexual, contracții involuntare ale mușchilor pelvici au ca rezultat un fenomen senzorial cortical plăcut, cunoscut ca orgasm. Stimularea directă sau indirectă a clitorisului este importantă în producerea orgasmului la femeie. În termeni simpli, disfuncțiile sexuale se pot datora interferenței cu faza de stimulare sau cea orgasmică a răspunsului sexual. Fiecare dereglare poate fi datorată unei cauze organice sau funcționale ori amândurora.

Bolile care afectează funcția neurologică, cum ar fi diabetul zaharat sau scleroza multiplă, pot împiedica stimularea sexuală normală. Afecțiuni locale pelvine cum sunt vaginitele, endometrioza și salpingo-ovarita pot împiedica răspunsul sexual normal datorită dispareuniei consecutive. Bolile sistemice debilitante, cum sunt cancerul și bolile cardiovasculare pot inhiba indirect răspunsul sexual normal.

Mult mai obișnuit, imposibilitatea unui răspuns sexual normal este datorată unor factori psihologici ce afectează stimularea sexuală. Astfel de probleme includ dezinformarea, spre exemplu perceperea satisfacției sexuale ca pe un lucru rău sau sentimente de vinovăție legate de evenimente traumatice psihologice anterioare cum ar fi incestul, violul sau sarcina nedorită. Pe lângă acestea, femeile care au avut în antecedente histerectomie sau mastectomie se percep pe ele însele ca „incomplete“. Stresuri ca anxietatea, depresia, oboseala și conflictele maritale sau interpersonale pot conduce la imposibilitatea răspunsului vasocongestiv și împiedicarea lubrifierii vaginale. Femeile cu astfel de experiențe pot fi incapabile să ajungă la un răspuns sexual normal dacă nu primesc un consult de specialitate. Astfel de probleme sunt abordate prin încercarea de a identifica și reduce stresurile cauzale.

Imposibilitatea de a ajunge la orgasm este o formă specifică de disfuncție sexuală. În absența orgasmului, multe femei

se bucură de întâlnirile sexuale în grade variabile datorită plăcerii apropierii într-o relaţie dorită, în mod particular cu un partener iubit. Totuşi, pentru alte femei, relaţiile sexuale cu orgasme rare sau absente sunt frustrante şi nesatisfăcătoare. În multe situaţii, imposibilitatea obţinerii orgasmului este datorată stimulării insuficiente clitoridiene şi poate fi îndreptată prin consiliere adecvată şi educaţie cu răbdare.

O entitate specifică, „vaginismul", constă în contracţii dureroase, involuntare ale musculaturii ce înconjoară introitusul vaginal este o cauză rară de dispareunie. Acesta este un răspuns condiţionat la o spaimă anterioară reală sau imaginară ori o experienţă sexuală traumatică. Tratamentul este direcţionat spre eliminarea răspunsului condiţionat prin dilatare progresivă vaginală de către pacientă, asociată cu psihoterapia de cuplu.

REPRODUCEREA Problemele de sterilitate sunt discutate în detaliu în capitolul 337. Abordarea cuplurilor infertile implică întotdeauna evaluarea deopotrivă a bărbatului şi a femeii. Anamneza ar trebui să caute informaţii ca frecvenţa contactelor sexuale, răspunsurile sexuale ale amândurora, folosirea contraceptivelor sau lubrifianţilor, boli medicale precedente sau trecute şi toate medicamentele luate.

Factorii asociaţi bărbaţilor acoperă o treime din problemele de sterilitate. Prin urmare, una din primele proceduri în investigarea cuplurilor infertile trebuie să fie analiza spermei (vezi capitolul 336). Evaluarea iniţială a femeii include o documentare despre ciclurile ovulatorii normale. Un istoric cu menstre regulate, ciclice, predictibile, spontane, indică cicluri ovulatorii, care pot fi confirmate de graficul temperaturii bazale a corpului, biopsia de endometru la momentul adecvat sau măsurători ale progesteronului plasmatic în cursul fazei luteale a ciclului. Diagnosticul de disfuncţie a fazei luteale (secreţie progesteronică scăzută în faza luteală) poate fi stabilit, de asemenea, prin aceste metode. Ecografia transvaginală este folositoare pentru evaluarea dezvoltării foliculare. Dacă diagnosticul stabilit este boala ovarelor polichistice, încercările de a induce ovulaţia pot fi întreprinse printr-o varietate de metode, incluzând administrarea de clomifen, gonadotropine umane de menopauză (HMG = human menopausal gonadotropins), bromocriptină sau agonişti ai hormonului eliberator de hormon luteinizant (LHRH) sau rezecţia cuneiformă a ovarelor (acum realizată obişnuit prin cauterizare laparoscopică sau găurire cu laser) (vezi capitolul 337).

Cea mai frecventă cauză de sterilitate la femei este afecţiunea tubară, de obicei datorată infecţiei (boala inflamatorie pelvină) sau endometriozei. Afecţiunea tubară poate fi evaluată prin obţinerea unei histerosalpingografii sau prin laparoscopie diagnostică. Afecţiunile tubare pot fi tratate obişnuit prin tuboplastie şi liza adeziunilor pe cale laparoscopică; în cazurile severe, infertilitatea se tratează pin fertilizarea in vitro şi transferul embrionului.

Un factor cervical ca şi cauză a sterilităţii este identificat printr-o examinare postcoitală la momentul adecvat. În timpul acestei examinări se observă motilitatea spermatozoizilor în mucusul cervical. De asemenea, etiologiile imunologice ale sterilităţii pot fi testate printr-o varietate de teste de laborator. Cauza sterilităţii este necunoscută la 10% din cupluri. În multe cazuri de infertilitate este acum posibilă folosirea tehnologiilor reproductive ajutătoare, incluzând fertilizarea in vitro şi transferul embrionic, transferul de gameţi intratubar, transferul ovulului şi embrionului crioprezervat şi hiperstimularea ovariană cu clomifen citrat sau gonadotropine urmată de însămânţare intrauterină.

Dorinţa de contracepţie este de asemenea o cauză frecventă pentru care femeile solicită tratament sau evaluare medicală. Cele mai larg folosite metode pentru controlul fertilităţii includ (1) metoda calendarului şi a coitului întrerupt, (2) metode de barieră, (3) dispozitive intrauterine, (4) contraceptive steroide orale, (5) sterilizare şi (6) avort. Aceste metode şi complicaţiile lor sunt discutate în capitolul 337.

BIBLIOGRAFIE

Carr BR, Blackwell RE: *Textbook of Reproductive Medicine.* Norwalk CT, Appleton & Lange, 1993

Cunningham FG et al: *Williams Obstetrics*, 19th ed. Norwalk, Appleton & Lange, 1993

Herbst AL et al: *Comprehensive Gynecology*, 2d ed. St. Louis, Mosby, 1992

Fordney DS: Dyspareunia and vaginismus. Clin Obstet Gynecol 21:205, 1978

Hammond DC: Screening for sexual dysfunction. Clin Obstet Gynecol 27:732, 1984

Hatcher RA et al: *Contraceptive Technology*, 16th ed. New York, Irvington, 1994

Masters W, Johnson V: *Human Sexual Response.* Boston, Little, Brown, 1966

Rosen RJ et al: Prevention of sexual dysfunction in women. J Sex Med Ther 19:171, 1993

Speroff L et al: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989

53 *William J. Kovacs, Jean D. Wilson*

HIRSUTISMUL ŞI VIRILIZAREA

Hirsutismul, tip masculin de creştere a părului la femei, este o problemă obişnuită, dar dificil de abordat. Distribuţia şi creşterea părului la persoanele normale se află sub control complex genetic şi endocrin, de aceea există o variabilitate considerabilă în creşterea părului printre bărbaţii şi femeile normale. În consecinţă, creşterea anormală a părului este dificil de definit. Unii pacienţi solicită atenţie medicală pentru ceea ce medicul poate considera un defect cosmetic nesemnificativ. Alţii, datorită diferenţelor personale şi culturale, pot să nu fie deranjaţi de grade surprinzătoare ale hirsutismului. Problema centrală în abordarea acestor pacienţi este separarea acelor situaţii, rare, în care hirsutismul este o manifestare a unei boli de bază serioase şi curabile, de majoritatea femeilor hirsute la care excesul de păr este, în principal, o problemă cosmetică.

CONTROLUL CREŞTERII ŞI DISTRIBUŢIEI NORMALE A PĂRULUI **Controlul endocrin** Androgenii sunt determinanţii majori ai distribuţiei părului la ambele sexe. Există trei androgeni circulanţi principali la femei – dehidroepiandrosteronul, produs în suprarenală, androstendionul care este produs în mod egal în suprarenală şi ovar şi testosteronul, care este deopotrivă secretat de ovar şi suprarenală şi format în ţesutul extraglandular din dehidroepiandrosteronul şi androstendionul circulanţi. Producţia androgenilor din suprarenală este reglată în primul rând de adrenocorticotropină, în timp ce secreţia androgenică ovariană este reglată de hormonul luteinizant (LH). Aceşti androgeni diferiţi trebuie transformaţi în testosteron (sau dihidrotestosteron) înainte de a se lega de receptorul androgenic al celulelor-ţintă şi a induce un răspuns androgenic. Astfel, androgenii suprarenalieni virilizează numai în măsura în care servesc ca precursori pentru testosteron şi dihidrotestosteron.

Câteva tipuri de relaţii pot fi definite între creşterea părului şi androgeni la indivizii normali. Creşterea genelor, sprâncenelor şi a părului de pe corp nu este dependentă de androgeni. Părul axilar şi pubian este sensibil la mici cantităţi de androgeni; creşterea părului în aceste regiuni începe în momentul adrenarhei sub controlul androgenilor suprarenalieni şi este aproximativ egală la bărbaţi şi femei. Creşterea părului în anumite regiuni, cum ar fi faţa, triunghiul pubian superior, pieptul şi urechile, este mai tipică bărbaţilor şi pare să necesite niveluri mai mari de androgeni produşi de testicule. În sfârşit, părul scalpului prezintă regresie mediată androgenic. Motivul pentru care

diferite regiuni ale corpului răspund diferențiat la același androgen sau unul asemănător este necunoscut. Metabolismul androgenilor poate diferi în locuri diferite. Foliculul pilos, ca și alte ținte androgenice, necesită conversia testosteronului la dihidrotestosteron pentru exprimarea acțiunii androgenice și foliculii piloși din toate regiunile corpului efectuează această conversie. Mai mult decât atât, același receptor care este esențial pentru acțiunea androgenică în alte celule (capitolul 336), mediază efectele dihidrotestosteronului în foliculul pilos. Tulburările genetice cu producție normală de testosteron, dar cu absența receptorului androgenic se manifestă cu deficiența sau absența părului axilar, pubian, facial, de pe trunchi și membre (capitolul 339). Diferențele regionale în responsivitatea androgenică a părului la indivizii normali poate fi, de asemenea, consecința diferențelor regionale în cantitatea de receptori androgenici din foliculul pilos.

Factorii genetici În pofida nivelurilor hormonale similare, distribuția părului variază între indivizi și între diferite grupuri etnice și rasiale. Albii cu păr negru și cu ten închis de oricare sex au tendința de a fi mai hirsuți decât persoanele blonde sau cu tenul deschis. Asiaticii, indienii americani și negrii sunt în medie mai puțin hirsuți decât albii. Asiaticii au părul facial și corporal redus cu excepția regiunilor axilare și pubiană, iar indienii americani, în plus, rareori dezvoltă alopecie. Heterogenitatea tipurilor de păr există, de asemenea, și în cadrul unei familii. Moștenirea tipului de păr este complexă și probabil de natură poligenică.

Alți factori Îmbătrânirea este o condiție esențială pentru unele tipuri de dezvoltare a părului. Spre exemplu, la bărbați, părul de pe trunchi și extremități crește adeseori câțiva ani după ce niveluri maxime ale androgenilor plasmatici au fost atinse. Invers, pierderea androgenilor poate să nu aibă ca rezultat diminuarea creșterii normale a părului la bărbați sau completa anulare a hirsutismului la femei. Femeia în primul trimestru de sarcină în mod obișnuit are o creștere a pilozității pe față, extremități și sâni. Menopauza este deseori asociată cu pierderea părului din regiunile pubiană, axilară și extremități, pe când creșterea părului pe față se intensifică la femeile în postmenopauză. Aceste modificări nu pot fi explicate numai prin modificări în nivelurile androgenilor.

CREȘTEREA ȘI DISTRIBUIREA PATOLOGICĂ A PĂRULUI O considerație centrală în evaluarea femeilor cu hirsutism o are și prezența semnelor de virilizare sau defeminizare (tabelul 53-1), întrucât astfel de semne sugerează exces androgenic marcat. La pacientele cu hiperproducție de androgeni, semnele de defeminizare, ca tulburările de menstruație, sunt mult mai frecvente decât virilizarea. Totuși, prezența sau absența unei virilizări evidente trebuie interpretată cu precauție din cel puțin două motive. În primul rând, semnele de virilizare (clitoromegalia, calviția, înăsprirea părului, hirsutismul) indică un exces androgenic la un moment din viața pacientei, dar nu înseamnă în mod necesar că boala activă este prezentă la momentul evaluării. Este necesar a se măsura nivelurile androgenice plasmatice și/sau rata de producere, pentru a determina dacă excesul androgenic este activ. În al doilea rând, hiperandrogenizarea severă poate exista în absența virilizării clare, adică la același nivel al producției androgenice clitoromegalia poate fi prezentă la o pacientă, iar la alta – nu.

Considerații diagnostice *Medicamentele* Creșterea excesivă a părului poate fi cauzată de medicamente care își exercită efectele independent de androgeni și nu produc defeminizare sau virilizare. Astfel de medicamente includ fenitoinul, minoxidilul, diazoxidul, ciclosporina și hexaclorbenzenul; creșterea părului produsă de acești agenți are, în general, caracterul părului fin de pe corp. Androgenii produc hirsutism, ca și virilizare. Unii progestativi sintetici au activitate androgenică.

Tumori Debutul rapid al creșterii părului, cu sau fără semne însoțitoare de virilizare francă, sugerează o sursă neoplazică de androgeni. Astfel de tumori includ adenomul și carcinomul suprarenalian, tumorile ovariene ca adrenoblastomul care secretă direct androgeni și tumorile Krukenberg ale ovarului care stimulează țesutul stromal ovarian înconjurător să producă androgeni în exces.

Boala ovarelor polichistice Cea mai frecventă cauză a hiperandrogenismului ovarian este boala ovarelor polichistice. Această afecțiune are un spectru larg de manifestări care se întind de la hirsutismul discret la amenoree și virilizare. Trăsătura remarcabilă pentru diagnostic este instalarea pubertară a anovulației cronice și hirsutismului. Ovarele chistice mărite, obezitatea și amenoreea (sindromul Stein-Leventhal) sunt prezente la numai jumătate sau mai puțin din femeile cu această dereglare și nu trebuie să fie prezente pentru diagnostic (vezi capitolul 337). Anomalia fundamentală în boala ovarelor polichistice nu este pe deplin înțeleasă, dar nivelurile crescute ale LH-ului plasmatic determină secreție androgenică mărită de către celulele stromale și tecale ale ovarului.

Forme atenuate de hiperplazie suprarenaliană Suprarenala poate fi sursa excesului androgenic în absența unei tumori. Defectele ereditare în steroidogeneza suprarenaliană (hiperplazia suprarenaliană congenitală), cum ar fi deficitul de 21-hidroxilază ($P450_{C21}$), 11β-hidroxilază ($P450_{C11B}$) și izomeraza 3β-hidroxisteroid dehidrogenazei (3β-HSD), pot produce virilizare și fiecare poate apărea într-o formă cu debut tardiv în care hirsutismul sau virilizarea și ciclurile neregulate apar la momentul așteptat al pubertății sau la maturitate (vezi capitolul 339). Prezentarea clinică în aceste cazuri nu se distinge de obicei de boala ovarelor polichistice. Deficiența de 21-hidroxilază cu debut întârziat este cea mai frecventă formă atenuată a hiperplaziei suprarenaliene congenitale și a fost cea mai intens studiată; incidența acesteia, în populația generală a femeilor hirsute, oligomenoreice, este de ordinul a 1-5%. Prezența nivelurilor plasmatice crescute de androgeni suprarenalieni (cum ar fi dehidroepiandrosteron-sulfatul) sau a hiperandrogenismului supresibil la dexametazonă nu implică în mod necesar ca hiperandrogenizarea să fie datorată unui defect steroidogen suprarenal specific, dar aceste constatări pot fi utile ca și orientare terapeutică.

Hirsutismul idiopatic La multe femei cu hirsutism un diagnostic precis nu poate fi pus. Termenul *hirsutism idiopatic* se aplică femeilor cu semne de exces androgenic, dar cu menstre normale, ovare cu dimensiuni normale, fără evidența unei tumori a suprarenalei sau ovarului și funcție suprarenaliană normală. Ușoara creștere a androstendionului și testosteronului plasmatic este obișnuită la astfel de femei și rata producerii testosteronului este crescută, cu toate că într-un grad mai mic decât la pacientele cu boala ovarelor polichistice.

Experiența dobândită cu antiandrogenii ciproteron acetat și flutamidă indică faptul că această formă de hirsutism este mediată androgenic, întrucât terapia are ca rezultat o ameliorare. Femeile cu hirsutism idiopatic pot constitui capătul extrem

Tabelul 53-1

Semne clinice de defeminizare și virilizare
Semne de defeminizare
Amenoree
Micșorare în volum a sânilor
Pierderea formelor feminine caracteristice ale corpului
Semne de virilizare
Calviție frontală
Dezvoltarea mușchilor centurii scapulare
Clitoromegalie
Înăsprirea vocii
Acnee

După Karp L, Herrmann WL: Diagnosis and treatment of hirsutism in women. Obstet Gynecal 41:238, 1973.

al seriei normale a producției androgenice sau o subgrupă patologică reală. Unele femei cu diagnostic prezumtiv de hirsutism idiopatic au de fapt o formă ușoară sau de debut de boală a ovarelor polichistice, dar la mai multe hirsutismul nu este însoțit sau urmat de semne ale disfuncției ovariene. Dacă aceste femei sunt doar extremele unei limite normale a producției androgenice, atunci hirsutismul lor este în principal un defect cosmetic.

EVALUAREA DIAGNOSTICĂ Decizia referitoare la momentul întreprinderii unei evaluări diagnostice complexe depinde de câțiva factori. O astfel de evaluare este adecvată pentru toate femeile cu hirsutism însoțit de virilizare; dacă ea trebuie efectuată la femeile cu hirsutism izolat, aceasta depinde de severitatea, distribuția și rata de creștere a părului. O manieră de evaluare diagnostică a pacientelor hirsute este arătată în figura 53-1. Anamneza este luată cu o atenție particulară la ingestia de medicamente și la detalii ale dezvoltării pubertare și istoricul menstruației și relația lor cu debutul creșterii excesive a părului. Examenul fizic este direcționat către stabilirea locurilor de creștere a părului androgen-dependente (pubian, axilar, facial, pe trunchi și extremități) și evaluarea semnelor de virilizare care se corelează cu nivelurile înalte ale hiperproducției androgenice și cresc suspiciunea pentru neoplasmele producătoare de androgeni. Astfel de semne includ lărgirea laringeală (îngroșarea vocii), calviția temporală, clitoromegalia și creșterea maselor musculare ale centurii scapulare. Semnele de exces cortizonic (pletoră, obezitate centripetă, striuri și pachete de grăsime dorsocervicale și supraclaviculare) trebuie de asemenea căutate. Examinarea pelvină trebuie să includă căutarea unor mase ovariene palpabile. Testele de laborator includ măsurarea androgenilor serici și când este indicat, radiografia ovarelor și a glandelor suprarenale. Măsurătorile bazale ale dehidroepiandrosteronului-sulfat mai mari de 22 μmol/l (8000 ng/ml) sau ale testosteronului seric peste 7 nmol/l (2 ng/ml) sugerează surse neoplazice ale excesului androgenic; nivelurile de testosteron seric în limite normale sunt mai greu de interpretat, deoarece nivelurile totale la femei nu reflectă în mod necesar nivelurile hormonului liber sau nelegat în condițiile în care globulina ce leagă testosteronul este fie crescută, fie scăzută. Sindromul Cushing suspectat trebuie evaluat, dacă un test de screening (cum ar fi excreția urinară a cortizonului liber sau testul de supresie cu dexametazon „peste noapte“) este anormal. Diagnosticul bolii ovarelor polichistice se face pe baza anamnezei și a trăsăturilor clinice la o femeie cu anovulație cronică. Femeilor li se poate efectua screening pentru hiperplazia suprarenală cu debut întârziat prin testul scurt de stimulare cu ACTH și măsurarea 17-hidroxiprogesteronului plasmatic (vezi capitolul 332).

TRATAMENT

În cazul hirsutismului indus medicamentos și bolii neoplazice a ovarelor sau suprarenalelor, tratamentul este clar – administrarea medicamentelor trebuie oprită sau tumora trebuie îndepărtată. Defectele steroidogenezei suprarenale sunt tratate cu glucocorticoizi pentru a supresa excesul de ACTH și inhiba secreția androgenică suprarenală. În cele mai multe cazuri (boala ovarelor polichistice, ca și hirsutismul idiopatic), atât tratamentul cosmetic cât și supresia producției androgenice sau a acțiunii sale la nivel de receptor sunt necesare.

Terapia cosmetică este orientată spre mascarea sau îndepărtarea părului din zonele expuse ale pielii. Micile cantități de păr pot fi albite (decolorate) cu perhidrol. Metodele de îndepărtare a părului sunt clasificate în depilatorii (îndepărtarea părului de la suprafața pielii) sau epilatorii (îndepărtarea părului intact cu rădăcină). Tehnicile depilatorii includ rasul și metodele chimice. Rasul nu are efecte adverse pe rata de creștere sau înăsprirea părului (deși capetele tocite se pot simți aspre), dar rasul altor regiuni decât axilele sau picioarele este inacceptabil pentru majoritatea femeilor. Depilatoarele chimice sunt eficace pentru zone limitate de îndepărtare a părului și sunt în general sigure, dacă sunt folosite corect. Cele mai eficiente depilatoare sunt derivații de mercaptani, ca acidul tioglicolic, care reduc legăturile disulfidice din lanțurile peptidice ale keratinei. Fibra părului se umflă și se înmoaie până la o consistență la care poate fi spălată de pe piele. Trebuie mare atenție la aplicarea lor, pentru a evita iritarea pielii datorită alcalinității acestor preparate. Epilarea temporară poate fi obținută prin smulgere (utilă numai pentru perii izolați), tratament cu ceară sau folosirea unor dispozitive epilatoare. Cerurile sunt topite și aplicate pe piele. Când ceara se răcește și se întărește, este smulsă, îndepărtându-se firul o dată cu aceasta. Procedeul este relativ dureros și cele mai bune rezultate pot fi obținute în salonul de cosmetică. Epilarea permanentă poate fi obținută numai prin electroliză. Tratamentele sunt scumpe și necesită timp, iar succesul depinde de aptitudinile celui care efectuează această operație.

În timpul tratamentului cosmetic, încercările de a supresa hiperproducția androgenică pot fi, de asemenea, potrivite. Tratamentul cu pilule contraceptive combinate supresează secreția ovariană androgenică, când restabilirea fertilității nu este un obiectiv. Pentru a minimaliza efectele adverse, contraceptivele orale trebuie să conțină progestativul cu cele mai mici efecte adverse androgene (cum sunt desogestrelul sau norgestimatul) și estrogeni la cele mai scăzute doze

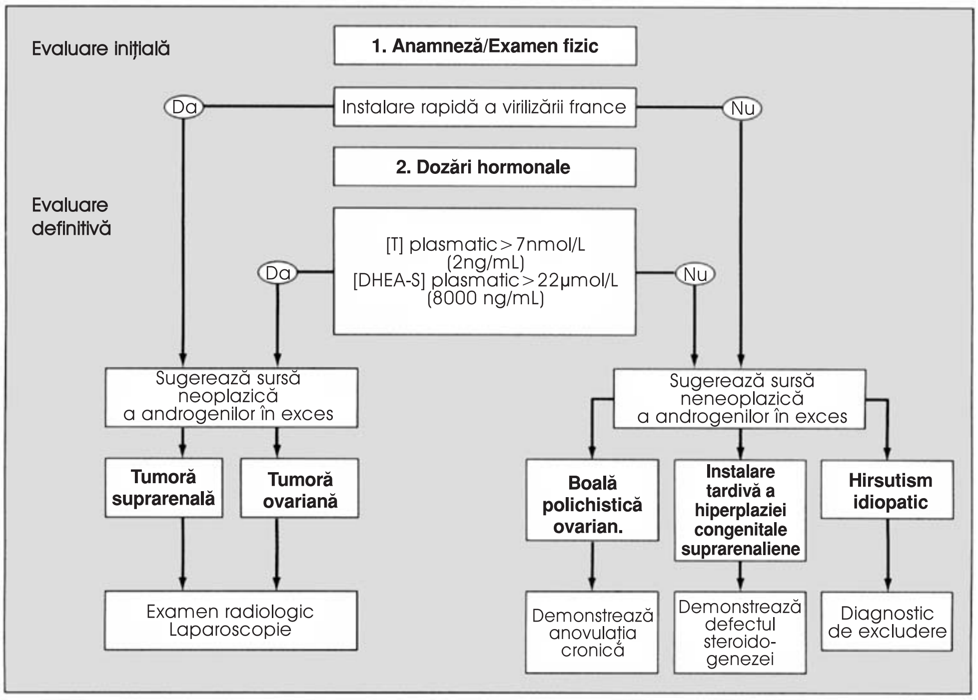


FIGURA 53-1 Metodă de abordare diagnostică a pacientei hirsute. T = testosteron, DHEA-S = dehidroepiandrosteron-sulfat.

eficace. Femeile peste 35 de ani fumătoare și cele cu hipertensiune, istoric de boli tromboembolice, afectare a funcției hepatice sau suspecte de neoplasm estrogenodependent nu trebuie tratate cu contraceptive orale. Combinația dintre contraceptivele orale și analogii hormonului eliberator al hormonului luteinizant nu oferă nici un avantaj suplimentar față de contraceptivele orale exclusiv. Supresia hiperproducției suprarenale androgenice poate fi obținută cu mici doze de dexametazonă și e cea mai folositoare în deficitul de 21-hidroxilază cu debut tardiv.

Antagonizarea efectelor androgenice la nivelul foliculului pilos este baza tratamentului cu antiandrogeni. Ciproteronul-acetat a fost folosit cu succes, dar nu se utilizează pe scară largă în S.U.A. Flutamida, antagonist al receptorului androgenic, este de asemenea eficient, dar el poate determina insuficiență hepatică și va fi evitat. Spironolactona are o acțiune dublă de blocare a receptorilor androgenici și inhibare a producției androgenice și este utilă ca terapie alternativă. Cimetidina de asemenea se leagă de receptorii androgenici și acționează ca un antagonist androgenic, dar nu are un beneficiu general în tratamentul hirsutismului. Finasteridul, inhibitor de 5α-reductază, a fost folosit cu succes pentru acest scop, dar poate determina efecte toxice dacă traversează placenta.

Dacă este întreprinsă terapia farmacologică, pacienta trebuie sfătuită să încerce un tratament de 6 luni pentru o evaluare adecvată a eficacității. Chiar când tratamentul este de lungă durată, reversia spectaculoasă a creșterii părului este puțin probabil să fie obținută prin interferarea cu sinteza sau acțiunea androgenică. Astfel de manipulări hormonale pot opri sau încetini rata creșterii părului, dar de părul de prisos trebuie să se ocupe tratamentul cosmetic.

BIBLIOGRAFIE

Carr BR et al: Oral contraceptive pills, gonadotropin-releasing hormone agonists, or use in combination for treatment of hirsutism: A clinical research center study. J Clin Endocrinol Metab 80:1169, 1995

Cusan L et al: Treatment of hirsutism with the pure antiandrogen flutamide. J Am Acad Dermatol 23:462, 1990

Derksen J et al: Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. N Engl J Med 331:968, 1994

Ehrman DA, Rosenfield RL: An endocrinologic approach to the patient with hirutism. J Clin Endocrinol Metab 71:1, 1990

Fruzzetti F et al: Effects of finasteride, a 5alpha-reductase inhibitor, on circulating androgens and gonadotropin secretion in hirsute women. J Clin Endocrinol Metab 79:1115, 1994

Killeen AA et al: Prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women self-referred for treatment of hirsutism. Am J Med Genet 42:197, 1992

McKenna TJ: Screening for sinister causes of hirsutism. N Engl J Med 331:1015, 1994

O'Brien RC et al: Comparison of sequential cyproterone acetate/estrogen versus spironolactone/oral contraceptive in the treatment of hirsutism. J Clin Endocrinol Metab 72:1008, 1991

Rittmaster RS: Medical treatment of androgen-dependent hirsutism. J Clin Endocrinol Metab 80:2559, 1995

SECȚIUNEA 9

AFECȚIUNILE TEGUMENTULUI

54

Thomas J. Lawley, Kim B. Yancey

ABORDAREA PACIENTULUI CU AFECȚIUNI ALE TEGUMENTULUI

Dificultatea examinării tegumentului constă în a distinge normalul de anormal și aspectele semnificative de cele banale, și în a integra semnele și simptomele pertinente într-un diagnostic diferențial adecvat. Faptul că cel mai întins organ al corpului este vizibil este atât un avantaj, cât și un dezavantaj pentru cei care-l examinează. Este avantajos deoarece nu este necesar nici un instrumentar special în afara unei lupe și pielea poate fi biopsiată cu morbiditate redusă. Totuși, observatorul ocazional poate fi covârșit de o varietate de stimuli și poate trece pe lângă semne importante și subtile de boală sistemică sau cutanată. De exemplu, diferențele uneori mici de culoare și formă care disting un melanom malign de un nev pigmentar benign pot fi dificil de recunoscut. În ajutorul interpretării leziunilor pielii, au fost elaborați diferiți termeni descriptivi pentru a caracteriza leziunile cutanate (tabelele 54-1 și 54-2 și figura 54-1). Stăpânirea acestei terminologii este importantă nu numai pentru a clasifica leziunile cutanate ale unui caz particular, cât și pentru a formula un diagnostic diferențial (tabelul 54-3). De exemplu, descoperirea unui număr mare de papule scuamoase, indicând de obicei o boală cutanată primară, plasează pacientul într-o altă categorie diagnostică decât prezența de papule hemoragice, care ar putea indica o vasculită sau o infecție. Este important să se diferențieze leziunile cutanate primare de modificări secundare ale pielii. Dacă examinatorul se concentrează asupra eroziunilor liniare plasate pe o zonă de eritem și descuamare, el sau ea poate presupune incorect că eroziunea este leziunea primară și eritemul și scuama sunt secundare, în timp ce interpretarea corectă ar fi că pacientul are o dermatită eczematoasă pruriginoasă și eroziunile au fost provocate de scărpinat.

Abordarea pacientului

La examinarea pielii este de obicei recomandabil să se examineze pacientul înainte de a obține anamneza. Astfel, întreaga suprafață cutanată va fi în mod cert evaluată și semnele obiective pot fi integrate cu informațiile relevante din istoric. Patru caracteristici fundamentale ale oricărei leziuni cutanate trebuie remarcate și avute în vedere la examinarea pielii: distribuția erupției, tipul (tipurile) de leziuni primare, forma leziunilor individuale și aranjamentul leziunilor. La examinarea inițială este important ca pacientul să fie dezbrăcat cât mai complet posibil. Aceasta va minimiza riscul de a ignora leziuni individuale importante și va face posibilă evaluarea corectă a distribuției erupției. Pacientul trebuie privit mai întâi de la o distanță de cca 1,5-2 m astfel încât caracterul general al pielii și distribuția leziunilor să poată fi evaluate. Într-adevăr, distribuția leziunilor se corelează deseori strâns cu diagnosticul (figura 54-2). De exemplu, este mai probabil ca un pacient spitalizat cu un exantem eritematos generalizat să aibă o erupție medicamentoasă decât un pacient cu un rash similar limitat la porțiunile fotoexpuse ale feței. Prezența sau absența de leziuni pe suprafețele mucoaselor trebuie de asemenea determinată. O dată ce a fost stabilită distribuția leziunilor, natura leziunii primare trebuie determinată. Astfel, când leziunile sunt distribuite la coate, genunchi și scalp, cele mai probabile afecțiuni, bazându-ne numai pe distribuție, sunt psoriazisul sau dermatita herpetiformă. Leziunea primară în psoriazis este o papulă scuamoasă care formează curând plăci eritematoase

Tabelul 54-1

Descrierea leziunilor cutanate primare

Macula: O leziune plană, colorată, < 2 cm în diametru, care nu este înălțată deasupra suprafeței pielii înconjurătoare. „Pistruii“ sau efelidele sunt un prototip de maculă pigmentată.
Pata: O leziune întinsă (> 2cm), plană, de culoare diferită de cea a pielii înconjurătoare. Aceasta diferă de maculă doar prin dimensiune.
Papula: O leziune mică, solidă, <1 cm în diametru, ridicată deasupra suprafeței pielii înconjurătoare și în consecință palpabilă (de ex. un comedon închis, sau punct alb, în acnee).
Nodulul: O leziune fermă mai mare (1-5 cm), ridicată deasupra suprafeței pielii înconjurătoare. Aceasta diferă de o papulă numai prin dimensiune (de ex. nevul dermal).
Tumora: O proliferare solidă, înălțată, >5 cm în diametru.
Placa: O leziune întinsă (>1 cm), înălțată, cu plafon plan; marginile pot fi nete (de ex. în psoriazis) sau se pot pierde progresiv în pielea înconjurătoare (de ex. în dermatita eczematiformă).
Vezicula: O leziune mică, conținînd lichid, <1 cm în diametru, ridicată deasupra suprafeței pielii înconjurătoare. Lichidul este deseori vizibil și leziunile sunt deseori translucide (de ex. veziculele din dermatita alergică de contact provocată de *Toxicodendron* (iedera otrăvitoare).
Pustula: O veziculă plină cu leucocite. Notă: prezența pustulelor nu semnifică în mod necesar existența unei infecții.
Bula: O leziune proeminentă, cu conținut lichidian, deseori translucidă, >1 cm în diametru.
Chistul: O leziune moale, reliefată, încapsulată, cu conținut semisolid sau lichid.
Papula urticariană (wheal): O papulă sau placă reliefată, eritematoasă, reprezentând de obicei edem dermal cu persistență scurtă.
Telangiectazia: Vase sanguine superficiale dilatate.

acoperite cu o scuamă albă, în timp ce cea din dermatita herpetiformă este o papulă urticariană care devine rapid o mică veziculă. În acest fel, identificarea leziunii primare direcționează examinatorul spre diagnosticul corect. Modificările secundare ale pielii pot fi de asemenea destul de utile. De exemplu, scuama reprezintă epiderm excesiv, în timp ce crusta este rezultatul unui strat celular epitelial inadecvat sau inconsistent. Palparea leziunilor cutanate poate de asemenea oferi percepția caracterului unei erupții. Astfel, papulele roșii pe extremitățile inferioare ce se decolorează la presiune pot fi manifestarea multor boli diferite, dar papulele roșii hemoragice ce nu se decolorează la presiune indică purpura palpabilă caracteristică vasculitei necrotizante.

Forma leziunilor este de asemenea o caracteristică importantă. Papulele și plăcile eritematoase plate, rotunde sunt frecvente în multe boli cutanate. Totuși, leziunile în țintă, care sunt formate parțial din plăci eritematoase, sunt specifice pentru

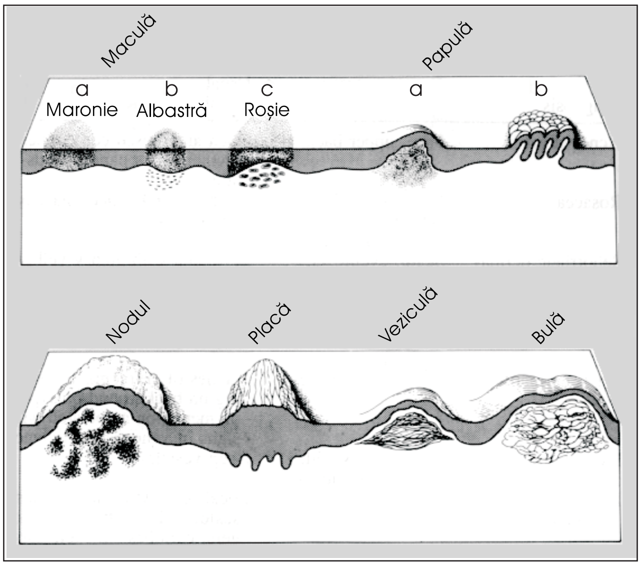


FIGURA 54-1 O reprezentare schematică a câtorva leziuni cutanate primare frecvente. (vezi tabelul 54-1)

eritemul polimorf. La fel, aranjamentul leziunilor individuale este important. Papule eritematoase și vezicule pot apărea în multe afecțiuni, dar aranjamentul lor într-o anumită ordine liniară specifică sugerează o etiologie externă, cum ar fi dermatita alergică de contact sau dermatita iritativă primară. Dimpotrivă, leziunile cu un aranjament generalizat sunt frecvente și sugerează o etiologie sistemică.

Ca și în alte ramuri ale medicinei, un istoric complet trebuie obținut pentru a pune în evidență următoarele caracteristici:

1. Evoluția leziunilor
   a. Localizarea debutului
   b. Modul de răspândire sau progresie a erupției
   c. Durata
   d. Perioadele de ameliorare sau remisiune ale erupțiilor cronice
2. Simptome asociate erupției
   a. Prurit, arsură, durere, parestezii
   b. Ce a ameliorat simptomele (dacă e cazul)
   c. Perioada din zi când simptomele sunt cele mai severe
3. Medicații primite recent sau în prezent (prescrise cât și eliberate fără rețetă)
4. Simptome sistemice asociate (de ex. stare de rău, febră, artralgii)
5. Boli asociate sau antecedente
6. Antecedente de alergii
7. Prezența fotosensibilității
8. Evaluarea sistemelor de organe

TEHNICI DE DIAGNOSTICARE Multe boli cutanate pot fi diagnosticate pe baza aspectului clinic global, dar uneori proceduri diagnostice relativ simple pot furniza informații valoroase. De cele mai multe ori ele pot fi efectuate la patul pacientului, cu un minim de echipament.

Biopsia cutanată Biopsia cutanată este un procedeu chirurgical simplu, totuși, este important să se preleveze din regiunea anatomică cu cea mai mare probabilitate de a furniza rezultate diagnostice. Această decizie poate necesita experiență în boli cutanate și cunoașterea structurilor anatomice superficiale din regiunile alese ale corpului. În acest procedeu, o mică suprafață de piele este anesteziată cu lidocaină 1% cu sau fără epinefrină. Leziunea cutanată respectivă poate fi excizată cu un bisturiu sau extrasă prin biopsie cu o preducea. În această din urmă tehnică, o preducea este presată pe suprafața pielii și rotită sub presiune până penetrează până în țesutul subcutanat.

Tabelul 54-2

Termeni dermatologici uzuali

Lichenificare: O îngroșare distinctivă a pielii care este caracterizată de desen accentuat al pliurilor cutanate și care este groasă și fermă la palpare.
Crustă: Exsudat uscat din lichide ale organismului, ce poate fi galben (exsudat seros) sau roșu (exsudat hemoragic).
Milium: Papule mici, ferme, albe care conțin keratină (și pot semăna parțial cu pustulele).
Eroziune: Deficit epitelial determinând o soluție superficială de integritate a pielii.
Ulcer: Deficit epitelial determinând o discontinuitate profundă a suprafeței.
Excoriații: Eroziuni liniare, angulare care pot fi acoperite de cruste și sunt provocate de scărpinat.
Atrofie: O pierdere dobândită de substanță. În cazul pielii, aceasta poate apărea ca o depresiune cu epiderm intact (adică pierderea de țesut dermal sau subcutanat) sau ca regiuni lezionale strălucitoare, fragile, ridate (adică atrofie epidermică).
Cicatrice: O modificare cutanată secundară traumei sau inflamației. Regiunile pot fi eritematoase, hipopigmentate sau hipertrofice, în funcție de vechimea sau caracterul lor. Localizările în regiunile păroase pot fi caracterizate de distrugere de foliculi piloși.

Biopsia circulară este apoi ridicată cu pensa, și baza este tăiată cu foarfeca. Locul biopsiat poate sau nu să necesite închidere prin sutură în funcție de localizare și dimensiune.

Prepararea cu KOH Un preparat cu hidroxid de potasiu (KOH) este efectuat pentru leziuni scuamoase ale pielii, când se suspectează o etiologie micotică. Marginea unei astfel de leziuni este raclată ușor cu o lamă de bisturiu și scuama obținută este culeasă pe o lamă de microscop și tratată cu 1-2 picături dintr-o soluție de KOH 10-20%. KOH dizolvă keratina și permite vizualizarea mai ușoară a elementelor fungice. Încălzirea scurtă a lamei accelerează dizolvarea keratinei. Când preparatul este privit la microscop, hifele ce refractă lumina vor fi văzute mai ușor când intensitatea luminii este redusă. Această tehnică poate fi utilizată pentru a identifica hifele în infecțiile dermatofitice, pseudohifele și levurile înmugurite în infecțiile cu *Candida*, hifele fragmentate și sporii în tinea versicolor. Aceeași tehnică de recoltare poate fi utilizată pentru a obține scuame pentru cultura anumitor microorganisme patogene.

Citodiagnosticul Tzanck Citodiagnosticul Tzanck, numit după Arnault Tzanck, este o tehnică citologică cel mai frecvent utilizată în diagnosticul infecțiilor herpetice (simplex sau varicelo-zosterian). Unei vezicule proaspete – nu o pustulă sau o leziune crustoasă – i se îndepărtează plafonul și planșeul leziunii este raclat cu blândețe cu o lamă de bisturiu. Materialul este dispus apoi pe o lamă de sticlă, uscat la aer și colorat prin metoda Giemsa sau Wright. Celulele gigante multinucleate sugerează prezența herpesului, dar trebuie efectuată cultura sau testarea prin imunofluorescență pentru a identifica exact virusul.

Diascopia Diascopia este utilizată pentru a evalua dacă o leziune cutanată se decolorează la presiune, ca, de exemplu, pentru a determina dacă o leziune roșie este hemoragică sau

Tabelul 54-3 Unele afecțiuni dermatologice frecvente

Diagnostic	Distribuție frecventă	Morfologie uzuală
Acnee vulgară	Fața, regiunea dorsală superioară	Comedoane închise și deschise, papule eritematoase, pustule, chisturi sebacee
Acnee rozacee	Regiunea de înroșire a obrajilor, nasului, frunții, bărbiei	Eritem, telangiectazii, papule, pustule
Dermatita seboreică	Scalp, sprâncene, perinazal	Eritem cu scuame grase, gălbui-maronii
Dermatita atopică	Fosele antecubitale și poplitee; poate fi diseminată	Macule și plăci de eritem, descuamare și lichenificare; prurit
Dermatita de stază	Glezne, membre inferioare	Macule de eritem și descuamare pe o hiperpigmentare a regiunii, în asociere cu semne de insuficiență venoasă
Eczema dishidrotică	Palme, plante, părțile laterale ale degetelor mâinilor și picioarelor	Vezicule profunde
Dermatita alergică de contact	Oriunde	Eritem localizat, vezicule, scuame și prurit, ex. degete, lobii urechilor - nichel; fața dorsală a piciorului - branțuri sintetice la încălțăminte; suprafețe expuse - dermatita dată de toxicodendron etc.
Psoriazis	Coate, genunchi, scalp, dorsal inferior, unghii (poate fi generalizat)	Papule și plăci acoperite de scuame argintii; unghiile au depresiuni punctiforme
Lichen plan	Încheieturile mâinilor, glezne, cavitatea bucală (poate fi diseminat)	Papule și plăci violacee cu acoperiș plan
Keratoza pilară	Suprafețele de extensie ale brațelor și coapselor, fese	Papule keratotice foliculare cu eritem înconjurător
Melasma	Frunte, obraji, regiunile temporale, buza superioară	Macule cafenii până la maro
Vitiligo	Periorificial, trunchi, suprafețele de extensie ale extremităților, fețele flexoare ale încheieturilor mâinilor, axile	Macule alb-cretoase
Keratoza actinică	Suprafețele expuse la soare	Macule sau papule de culoarea pielii sau roșu-brun, cu scuame uscate, aspre, aderente
Carcinomul celulelor bazale	Față	Papulă cu margine perlată, telangiectazică, pe piele arsă de soare
Carcinomul celulelor scuamoase	Față, în special buza inferioară, urechi	Leziuni indurate și posibil hiperkeratotice, adesea prezentând ulcerații și/sau cruste
Keratoza seboreică	Trunchi, față	Plăci maronii cu scuame grase, aderente; aspect „aplicat“
Foliculita	Orice zonă păroasă	Pustule foliculare
Impetigo	Oriunde	Papule, vezicule, pustule, deseori cu cruste melicerice
Herpes simplex	Buze, organe genitale	Vezicule grupate evoluând spre eroziuni crustoase
Herpes zoster	Dermatomal, de obicei pe trunchi, dar poate fi oriunde	Vezicule limitate la un dermatom (deseori dureroase)
Varicela	Față, trunchi, extremitățile relativ indemne	Leziunile apar în grupuri și progresează rapid de la macule eritematoase la papule, apoi vezicule, pustule și în final cruste
Pitiriasis rosea	Pe trunchi (aspect de pom de Crăciun), pata heraldică, urmată de multiple leziuni mai mici	Macule simetrice eritematoase cu un coleret sau scuamă detașată
Tinea versicolor	Piept, spate, abdomen, proximal pe extremități	Macule scuamoase hiper- sau hipopigmentate
Candidoză	Inghinal, submamar, vagin, cavitatea bucală	Arie eritematoasă macerată cu pustule satelite - macule friabile albe pe mucoase
Dermatofiție	Picior, inghinal, barbă sau scalp	Variază cu localizarea, de ex. tinea corporis - macule anulare scuamoase
Scabie	Inghinal, axilar, interdigital (mâini și picioare), submamar	Papule excoriate, șanțuri, prurit
Înțepături de insecte	Oriunde	Papule eritematoase cu puncte centrale
Angiomul vișiniu	Trunchi	Papule roșii, conținând sânge
Cheloidul	Oriunde (localizarea leziunii precedente)	Tumoră fermă, roz, purpurie sau cafenie
Dermatofibroame	Oriunde	Nodul ferm, roșu până la maroniu, care prezintă ondularea pielii la presiune laterală
Acrocordoane	Inghinal, axilă, gât	Papule cărnoase
Urticaria	Oriunde	Papule urticariene, uneori cu eritem înconjurător, prurit
Dermatoza acantolitică tranzitorie	Trunchi, în special torace anterior	Papule eritematoase
Xerosis	Fețele extensoare ale extremităților, în special picioare	Pete uscate eritematoase, descuamative, prurit

pur și simplu conține sânge. De exemplu, un hemangiom se va decolora la presiune, în timp ce o leziune purpurică provocată de vasculita necrozantă, nu. Diascopia se efectuează apăsând o lamă de microscop sau o lupă pe o anumită leziune și observând gradul de decolorare care apare. Granuloamele au deseori un aspect de „jeleu de mere" la diascopie.

Lumina Wood O lampă Wood generează radiație ultravioletă de 360 nm (sau „lumină neagră") care poate fi utilizată pentru a ajuta evaluarea anumitor afecțiuni cutanate. De exemplu, o lampă Wood va determina eritrasma (o infecție intertriginoasă superficială provocată de *Corynebacterium minutissimum*) să prezinte o culoare caracteristică roșu coral, iar leziunile colonizate de *Pseudomonas* să apară albastru palid. Tinea capitis provocată de anumiți dermatofiți ca *Microsporum canis* sau *M. audouini* prezintă o fluorescență galbenă. Leziunile

pigmentate ale epidermului, cum sunt pistruii, apar accentuate, în timp ce pigmentul dermal, cum apare în hiperpigmentarea postinflamatorie, se șterge sub lumina Wood. Vitiligo apare complet alb sub o lampă Wood și regiuni până atunci nesuspectate de a fi afectate devin deseori aparente. O lampă Wood poate de asemenea să fie utilă la evidențierea tinea versicolor și la recunoașterea maculelor în „frunză de arțar" la pacienții cu scleroză tuberoasă.

Testele epicutane (patch tests) Testarea epicutană este utilizată pentru a atesta sensibilitatea la un antigen specific. În acest procedeu, o baterie de alergeni suspectați este aplicată pe spatele pacientului sub pansament ocluziv și i se permite

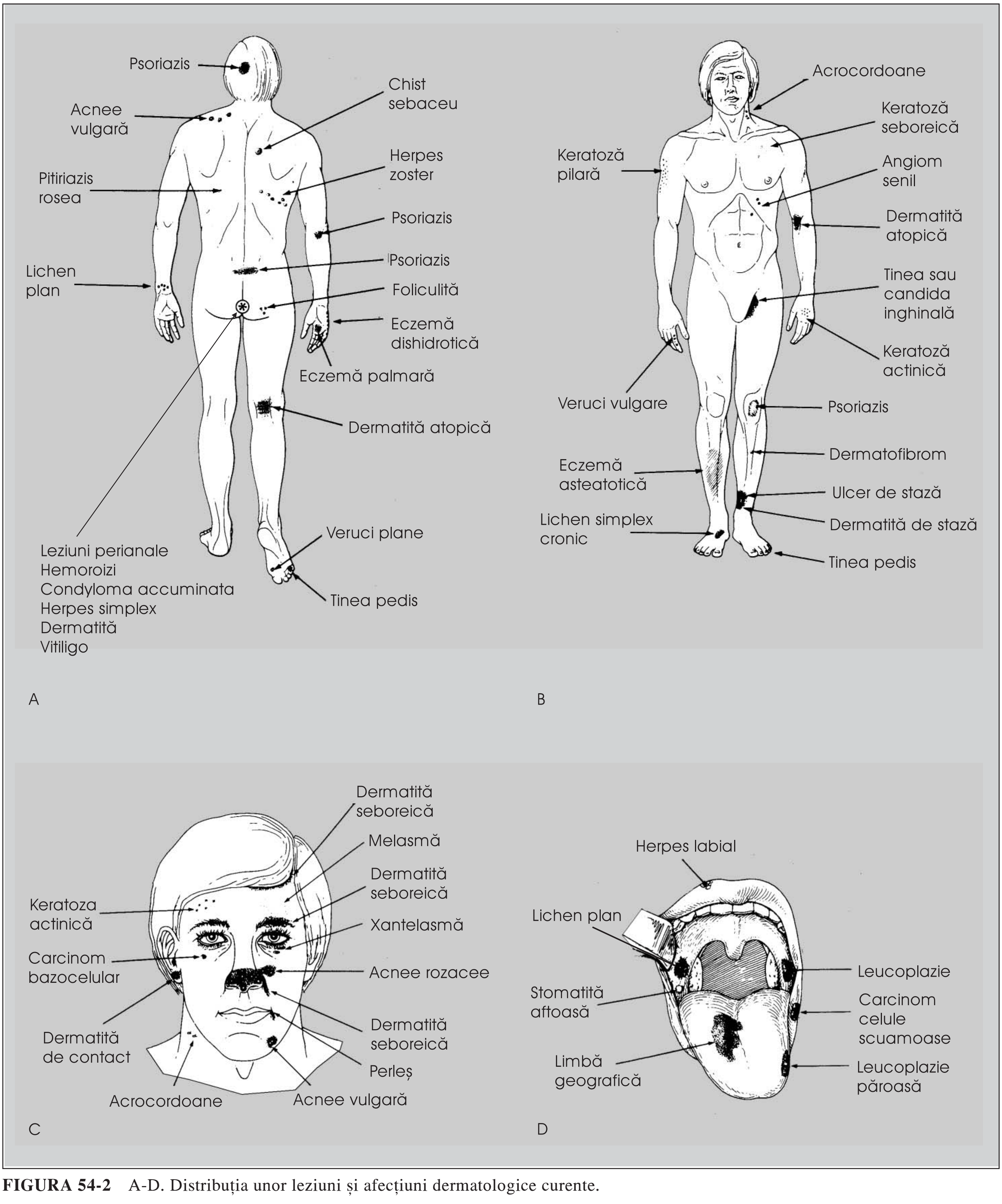


FIGURA 54-2 A-D. Distribuția unor leziuni și afecțiuni dermatologice curente.

contactul cu pielea pentru 48 h. Pansamentele sunt apoi îndepărtate și suprafața este examinată pentru evidențierea reacțiilor de hipersensibilitate întârziată (de ex. eritem, edem sau papulovezicule). Acest test este efectuat în mod optim de medici cu calificare specială în testare epicutană și este deseori util în evaluarea pacienților cu dermatită cronică.

BIBLIOGRAFIE

ARNDT KA et al (eds): *Cutaneous Medicine and Surgery, An Integrated Program in Dermatology*. Philadelphia, Saunders, 1996
ARNOLD HL et al (eds): *Andrew's Diseases of the Skin*, 8th ed. Philadelphia, Saunders, 1990
FITZPATRICK TB et al (eds): *Dermatology in General Medicine*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 1993
LOOKINGBILL DP, MARKS JG: *Principles of Dermatology*. Philadelphia, Saunders, 1986
ROOK A et al (eds): *Textbook of Dermatology*, 5th ed. Oxford, Blackwell Scientific, 1992

55

Robert A. Swerlick, Thomas J. Lawley

ECZEMA, PSORIAZISUL, INFECȚIILE CUTANATE, ACNEEA ȘI ALTE AFECȚIUNI CUTANATE FRECVENTE

AFECȚIUNI CUTANATE FRECVENTE

ECZEMA Eczema sau dermatita este o modalitate de reacție manifestată prin semne clinice și histologice variabile. Eczema este expresia comună finală pentru un număr de afecțiuni printre care dermatita atopică, dermatita alergică și cea iritativă de contact, eczema dishidrotică, eczema numulară, lichen simplex cronic, eczema asteatotică și dermatita seboreică. Leziunile primare pot cuprinde papule, macule eritematoase și vezicule, care se pot uni pentru a forma plăci și pete. În eczema gravă pot predomina leziuni secundare infecției sau excoriației, care sunt marcate de zemuire și formare de cruste. Dermatita cu evoluție îndelungată este deseori uscată și este caracterizată de piele îngroșată, descuamativă (lichenificare).

DERMATITA ATOPICĂ Dermatita atopică este expresia cutanată a terenului atopic, caracterizat la până la 70% din pacienți de antecedente familiale de astm, febra fânului sau dermatită. S-a estimat că aproximativ 20% din copii vor manifesta o formă oarecare de eczemă atopică. Criteriile de diagnosticare ale eczemei atopice sunt prezentate în tabelul 55-1.

Aspectul clinic variază adesea cu vârsta. Modelul infantil este caracterizat de pete inflamatorii zemuinde și plăci crustoase ce apar pe față, gât, suprafețe de extensie și inghinal. Forma copilului mare similară cu a adolescentului este marcată de dermatita pielii flexurale, în special în fosele antecubitale și poplitee. Dermatita atopică se poate vindeca spontan la adulți, dar va persista în viața adultă la mai mult de jumătate din indivizii afectați în copilărie. Distribuția leziunilor poate fi similară ca a celor ce apar la copii. Totuși, adulții afectați de dermatita atopică au frecvent boală localizată, manifestată ca eczemă sau ca lichen simplex chronicus (vezi mai jos).

Pruritul este o caracteristică importantă a dermatitei atopice și multe din modificările cutanate ale pacienților afectați sunt secundare frecării și scărpinatului. Alte stigmate de dermatită atopică sunt paloarea periorală, un pliu cutanat sub pleoapa inferioară (linia Dennie), desen palmar accentuat și incidența crescută a infecției cutanate, în special cu *Staphylococcus aureus*. Indivizii atopici au adesea pielea uscată, pruriginoasă, anomalii ale răspunsului vascular cutanat și, în unele cazuri, niveluri crescute de IgE seric.

Rx TRATAMENT

Terapia dermatitei atopice trebuie bazată pe evitarea iritanților cutanați, hidratarea cutanată adecvată, utilizarea judicioasă a glucocorticoizilor topici de potență mică sau medie și tratamentul prompt al leziunilor cutanate infectate secundar. Cei mai frecvenți iritanți sunt săpunurile și apa fierbinte. Pacienții trebuie instruiți să facă baie utilizând apă caldă, nu fierbinte, și să limiteze utilizarea săpunurilor. Imediat după baie, pielea trebuie lubrifiată cu un glucocorticoid topic de potență mică sau medie, sub formă de cremă sau unguent. Leziunile crustoase și zemuinde trebuie tratate cu antibiotice sistemice cu activitate împotriva *Staph. aureus*, deoarece infecția secundară exacerbează deseori eczema. Rolul alergenilor alimentari în dermatita atopică este controversat, dar există puține dovezi că joacă vreun rol, exceptând copilăria mică.

Controlul pruritului este esențial pentru tratament, deoarece eczema atopică reprezintă deseori „o mâncărime care erupe“. Antihistaminicele sunt utile pentru a controla pruritul care însoțește eczema, dar sedarea le poate limita utilitatea. Spre deosebire de urticarie, antihistaminicele non-sedative sunt de folos limitat deoarece eficacitatea antihistaminicelor în tratamentul pruritului asociat dermatitei atopice este legată în mod primar de efectele lor sedative în opoziție cu orice acțiune specifică pe căile mediate de histamină.

Tratamentul cu glucocorticoizi sistemici trebuie limitat la exacerbări grave ce nu răspund la tratament topic conservator. La pacientul cu eczemă atopică cronică, tratamentul cu glucocorticoizi sistemici va vindeca în general pielea doar pentru scurt timp, dar întreruperea terapiei sistemice va fi însoțită invariabil de reapariția, dacă nu de agravarea dermatitei. Pacienților care nu răspund la terapii convenționale trebuie să li se evalueze oportunitatea unei testări epicutane pentru a elimina posibilitatea unei dermatite alergice de contact. În cazuri rare, dermatita atopică severă ce nu se remite poate necesita terapie imunosupresoare sistemică, dar aceasta trebuie utilizată cu precauție extremă.

DERMATITA DE CONTACT Dermatita de contact este un proces inflamator al pielii provocat de unul sau mai mulți agenți exogeni care afectează direct sau indirect pielea. Această afectare poate fi determinată de o caracteristică inerentă a unui compus [dermatita de contact iritativă (DCI)]. Un exemplu de DCI ar fi dermatita indusă de o bază sau un acid concentrat. Agenții care provoacă dermatita de contact alergică (DCA) induc un răspuns imun antigen specific. Leziunile clinice de dermatită de contact pot fi acute (umede și eritematoase) sau cronice (uscate, îngroșate și scuamoase) în funcție de persistența agresiunii. Prevalența dermatitei de contact în țările vestice industrializate poate atinge cote de 5-20%, cu DCI mult mai frecvent întâlnită decât DCA. Cea mai uzuală prezentare a dermatitei de contact este eczema mâinilor și este frecvent legată de expuneri ocupaționale.

DCI este în general strict demarcată și adeseori localizată în regiuni cu piele subțire (pleoape, regiuni intertriginoase)

Tabelul 55-1

Criterii clinice pentru diagnosticul dermatitei atopice

1. Prurit și grataj
2. Evoluția marcată de exacerbări și remisiuni
3. Leziuni tipice de dermatită eczematoasă
4. Antecedente personale sau familiale de atopie (astm, rinita alergică, alergii alimentare sau eczemă)
5. Evoluție clinică durând mai mult de 6 săptămâni

sau în regiuni în care iritantul a avut contact abuziv. Leziunile pot varia de la eritem cutanat minim până la zone cu edem marcat, vezicule și ulcere. Dermatita iritantă cronică de intensitate moderată este cel mai frecvent tip de DCI, iar regiunile cel mai frecvent afectate sunt mâinile (vezi mai jos). Tratamentul trebuie direcționat spre evitarea iritanților și utilizarea de îmbrăcăminte sau mănuși de protecție.

DCA este o manifestare de hipersensibilitate de tip întârziat mediată de limfocitele T cu memorie din piele. Cea mai frecvent recunoscută formă de DCA apare ca răspuns la antigene derivate din plante. Membrii genului *Toxicodendron* printre care iedera veninoasă, stejarul și sumacul, provoacă o reacție alergică marcată prin eritem, veziculație și prurit intens. Erupția este adesea liniară, corespunzând zonelor în care plantelor au atins pielea. Totuși, alți alergeni pot fi mult mai dificil de identificat, mai ales dacă expunerea este cronică, iar pielea devine îngroșată și scuamoasă.

Rx TRATAMENT

Dacă se suspectează DCA și un agent agresiv este identificat și îndepărtat, erupția se vindecă. De obicei, tratamentul cu un glucocorticoid topic fluorinat de potență înaltă este suficient pentru a ameliora simptomele în timp ce DCA își urmează cursul. Pacienții cu boală deosebit de întinsă sau interesând fața sau organele genitale pot necesita tratament oral cu glucocorticoizi. Deoarece evoluția naturală a DCA este de 2-3 săptămâni, terapia trebuie continuată pentru toată această perioadă de timp. Tratamentul DCA prin cure scurte, rapid scăzute, de glucocorticoizi orali se însoțește aproape întotdeauna de recidiva leziunilor cutanate. În plus, când se utilizează glucocorticoizi sistemici, ei se administrează optim în doze unice de dimineață pentru a limita efectele secundare potențiale.

Identificarea unui alergen de contact poate fi o sarcină dificilă și poate dura mult timp. Pacienții cu o dermatită refractară la tratamentul convențional sau cu distribuție și model neobișnuite trebuie suspectați de DCA. Ei trebuie chestionați atent în privința expunerilor profesionale, medicațiilor topice și orale. Agenții sensibilizanți mai frecvenți cuprind conservanții din preparatele topice, sulfatul de nichel, dicromatul de potasiu, sulfatul de neomicină, aromele, formaldehida și agenții de tratare a cauciucului. Testarea epicutană este utilă în identificarea acestor agenți, dar nu trebuie folosită la pacienți cu dermatită activă diseminată sau la cei aflați sub tratament cu glucocorticoizi sistemici.

ECZEMA MÂINILOR Eczema mâinilor este o afecțiune cronică foarte frecventă a pielii. Ea reprezintă majoritatea covârșitoare a bolilor cutanate legate de ocupație, care este responsabilă de o proporție semnificativă de afectări profesionale și pierderi în timpul de muncă. Poate fi asociată cu alte tulburări cutanate ca dermatita atopică, ori poate surveni izolat. Ca și în alte forme de dermatită, atât factorii exogeni cât și factorii endogeni joacă roluri importante în expresia dermatitei mâinilor. Expunerea cronică, excesivă, la apă și detergenți poate iniția sau agrava această afecțiune. Se poate prezenta cu uscăciune și fisurare a pielii mâinilor, ca și cu grade variabile de eritem și edem. Deseori, dermatita începe sub inele, unde apa și iritanții sunt captivi. O variantă de dermatită a mâinilor, eczema dishidrotică, se prezintă cu multiple papule și vezicule mici, intens pruriginoase, pe eminențele tenară și hipotenară și pe părțile laterale ale degetelor. Leziunile tind să apară în ciorchini, care formează lent cruste și se vindecă.

Evaluarea unui pacient cu eczemă a mâinilor trebuie să cuprindă o determinare a expunerilor potențiale asociate de ocupație. Afectarea predominantă a suprafeței dorsale a mâinilor cu respectarea feței palmare trebuie să sugereze o posibilă dermatită de contact. Anamneza trebuie direcționată spre identificarea posibilelor expuneri la iritații sau alergeni. Utilizarea de mănuși de cauciuc pentru a proteja pielea dermatitică este uneori asociată cu apariția de reacții de hipersensibilitate de tip întârziat la agenții utilizați pentru realizarea legăturilor încrucișate ale cauciucului. Aceste reacții de hipersensibilitate de tip întârziat pot fi detectate prin testare epicutană. Mai puțin frecvent, pacienții pot să manifeste dermatită a mâinilor ca o consecință a apariției de reacții de hipersensibilitate de tip imediat la latex. Aceste reacții sunt de interes deosebit deoarece acești pacienți prezintă risc de reacții anafilactice. Cea mai sensibilă metodă de detecție este utilizarea testării de scarificare cu extract de latex. Totuși, aceasta trebuie întreprinsă cu precauție maximă numai într-un loc unde poate fi tratată o reacție anafilactică. Este disponibil un test radioalergosorbant (RAST) pentru latex, dar acesta are o sensibilitate de numai 60%.

Rx TRATAMENT

Tratamentul dermatitei mâinilor este direcționat spre evitarea iritanților, identificarea posibililor alergeni de contact, tratamentul infecției coexistente, și aplicarea de glucocorticoizi topici. Oricând este posibil, mâinile trebuie protejate cu mănuși, de preferat mănuși de vinil. Cei mai mulți pacienți pot fi tratați prin aplicarea de comprese (pansamente) umede, răcoritoare, pentru a usca și debrida leziunile inflamatorii acute și a ameliora tumefacția, urmate de un glucocorticoid topic de potență medie sub formă de cremă sau unguent. Ca și în dermatita atopică, tratamentul infecției secundare cu stafilococi sau streptococi este esențial pentru un bun control. În plus, pacienții cu dermatita mâinilor trebuie examinați pentru infecție cu dermatofiți prin preparare cu KOH și cultură (vezi mai jos).

ECZEMA NUMULARĂ Eczema numulară este caracterizată prin leziuni circulare sau ovale asemănătoare monedelor. Inițial această erupție este alcătuită din papule edematoase mici care se acoperă de scuame și cruste. Localizările cele mai frecvente sunt pe trunchi sau pe suprafețele extensoare ale extremităților, în special în regiunile pretibiale sau dosul mâinilor. Apare cel mai frecvent la bărbați și cel mai adesea la vârstă medie. Etiologia este necunoscută. Este controversată ipoteza că eczema numulară reprezintă o variantă de eczemă atopică. Tratamentul eczemei numulare este similar cu cel pentru alte forme de dermatite.

LICHENUL SIMPLU CRONIC Lichenul simplu cronic poate reprezenta stadiul final al unor tulburări pruriginoase și eczematoase variate. Este alcătuit dintr-o placă bine delimitată sau din plăci cu piele lichenificată sau îngroșată datorită frecării sau gratajului cronic. Regiunile afectate de obicei cuprind regiunea nucală posterioară (ceafă), fața dorsală a picioarelor sau gleznele. Tratamentul lichenului simplu cronic se centrează pe ruperea ciclului de prurit cronic și grataj care are loc adesea în timpul somnului. Glucocorticoizii topici potenți sunt utili în ameliorarea pruritului în cele mai multe cazuri, dar în cazurile recalcitrante, aplicarea glucocorticoizilor sub ocluzie sau injecțiile intralezionale de glucocorticoizi pot fi necesare. Antihistaminicele orale sunt utile ca antipruriginoase, în primul rând datorită acțiunii lor de sedare, și sunt utile mai ales la culcare.

ECZEMA ASTEATOTICĂ Eczema asteatotică, cunoscută și ca eczema xerotică sau „mâncărimea de iarnă“, este o variantă ușor inflamatorie de dermatită care se dezvoltă cel mai adesea pe extremitățile membrelor inferioare ale indivizilor vârstnici în timpul perioadelor uscate ale anului. Fisuri subțiri, cu sau fără eritem, asemănătoare crăpăturilor din porțelanuri, apar în mod caracteristic pe suprafețele anterioare ale extremităților inferioare. Pruritul este variabil. Eczema asteatotică răspunde bine la evitarea iritanților, rehidratarea pielii și aplicarea de emolienți topici.

DERMATITA DE STAZĂ ȘI ULCERELE DE STAZĂ Dermatita de stază se dezvoltă pe extremitățile inferioare secundar edemului cronic și insuficienței venoase. Modificările precoce din dermatita de stază pot fi constituite dintr-un eritem ușor și descuamare asociate cu prurit. Sediul inițial tipic al afecțiunii este deasupra feței mediale a gleznei, adesea peste o venă dilatată. Dermatita progresează spre a deveni pigmentată datorită extravazării cronice de eritrocite ce duce la depunerea cutanată de hemosiderină. Ca și în alte forme de dermatită, dermatita de stază poate deveni inflamată acut, cu formare de cruste și exsudare. Dermatita de stază cronică este deseori asociată cu fibroză dermică care este recunoscută clinic printr-un edem rigid. Dermatita de stază este deseori complicată de infecție secundară și dermatită de contact. Dermatita de stază gravă poate să preceadă apariția de ulcere de stază.

TRATAMENT

Evitarea iritanților și utilizarea de emolienți și/sau de glucocorticoizi topici de medie potență sunt cheile de bază ale terapiei pentru dermatita de stază. Stăpânirea edemului cronic este importantă pentru împiedicarea ulcerelor de gambă. Pacienții trebuie instruiți să-și ridice extremitatea afectată când se așează. Ciorapii compresivi cu un gradient de minim 30-40 mm Hg sunt cei mai eficienți pentru controlul edemului și sunt mult mai eficienți în prevenirea edemului cronic decât colanții antiembolism.

Ulcerațiile de stază sunt dificil de tratat, și vindecarea acestor leziuni este lentă chiar în cele mai bune circumstanțe. Este extrem de important ca membrul afectat să fie ridicat cât de mult posibil. Ulcerul trebuie păstrat liber de material necrotic prin debridare blândă și trebuie acoperite cu un pansament semipermeabil sub presiune. Pe ulcere nu trebuie aplicați glucocorticoizi întrucât aceștia pot întârzia vindecarea. Leziunile infectate secundar trebuie tratate cu antibiotice orale adecvate, dar trebuie remarcat că toate ulcerele se vor coloniza cu bacterii, iar țelul terapiei antibiotice nu trebuie să fie eliminarea oricărei creșteri bacteriene. Unele ulcerații pot cere luni pentru a se vindeca și pot necesita grefe de piele.

DERMATITA SEBOREICĂ Dermatita seboreică este o tulburare cronică frecventă caracterizată de scuame onctuoase acoperind macule sau plăci eritematoase. Cea mai frecventă localizare este în scalp, unde poate fi identificată sub formă de mătreață severă. Pe față afectează sprâncenele, pleoapele, glabela, pliul nazolabial sau urechile. Descuamarea în urechea externă este deseori confundată cu o infecție fungică cronică (otomicoză), iar dermatita retroauriculară deseori devine macerată și sensibilă. Adițional, dermatita seboreică poate apărea în zona presternală, axile, inghinal, șanțurile submamare și pliul fesier. Rareori poate să determine o dermatită diseminată generalizată. Dermatita seboreică este de obicei simptomatică, pacienții plângându-se de arsuri sau prurit.

Dermatita seboreică poate fi evidentă din primele săptămâni de viață, iar în acest context apare pe scalp („boneta de leagăn"), față sau inghinal. Se întâlnește rar la copii peste vârsta de 2 ani, dar redevine evidentă în timpul vieții adulte. Deși este întâlnită frecvent la pacienți cu boala Parkinson, la cei care au avut accidente cerebrovasculare și la cei infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV), marea majoritate a indivizilor cu dermatită seboreică nu au o afecțiune subiacentă.

TRATAMENT

Tratamentul cu glucocorticoizi topici de potență scăzută alături de șampoane conținând gudroane de cărbune și/sau acid salicilic este în general suficient pentru a controla activitatea acestei afecțiuni. Soluțiile cu glucocorticoizi topici de potență înaltă (betametazonă sau fluocinonid) sunt eficiente pentru stăpânirea afectării scalpului. Glucocorticoizii topici fluorinați nu trebuie utilizați pe față, deoarece se asociază frecvent cu agravare de rebound și cu rozacee sau atrofie indusă de steroizi.

AFECȚIUNI PAPULOSCUAMOASE

(Tabelul 55-2)

PSORIAZIS Psoriazisul este una dintre cele mai frecvente boli dermatologice, afectând până la 1-2% din populația lumii. Este o afecțiune cronică inflamatorie a pielii caracterizată prin papule și plăci rotunjite net delimitate, acoperite de scuame micacee argintii. Leziunile cutanate de psoriazis sunt variabil pruriginoase. Regiunile traumatizate fac deseori leziuni de psoriazis (fenomenul Koebner sau izomorfic). În plus, alți factori extremi pot exacerba psoriazisul, printre care infecțiile, stresul și medicamentele (litiu, betablocanți și antipaludice).

Cea mai frecventă varietate de psoriazis se numește *psoriazis în plăci*. Pacienții cu psoriazis în plăci vor avea plăci stabile, cu creștere lentă, care rămân în mare neschimbate pentru perioade lungi de timp. Regiunile afectate cel mai frecvent de psoriazisul în plăci sunt coatele, genunchii, șanțul interfesier și scalpul. Afectarea tinde să fie simetrică. *Psoriazisul invers* afectează regiunile intertriginoase printre care axila, regiunea inghinală, submamară și ombilicul și tinde să afecteze de asemenea și scalpul, palmele și plantele. Leziunile individuale sunt plăci net delimitate, dar pot fi umede datorită localizării lor. Forma de psoriazis în plăci apare de obicei lent și parcurge o evoluție indolentă. Rareori se remite spontan.

Psoriazisul eruptiv (psoriazisul gutat sau „în picături") este cel mai frecvent la copil și adultul tânăr. Debutează acut la indivizi fără psoriazis sau la cei cu psoriazis cronic în

Tabelul 55-2

Afecțiuni papuloscuamoase

	Caractere clinice	Alte caracteristici notabile	Caracteristici histologice
Psoriazis	Plăci eritematoase net delimitate cu scuame micacee; predominant coate, genunchi și scalp; forme atipice se pot localiza în zone intertriginoase; forme eruptive pot fi asociate cu infecții (sindrom Reiter)	Poate fi agravat de anumite medicamente, infecții; forme grave se pot întâlni asociate cu HIV	Acantoză, proliferare vasculară
Lichen plan	Papule poligonale purpurii marcate de prurit grav; marcaje albe în rețea, în special asociate cu leziunile mucoaselor	Unele medicamente pot fi inductoare: tiazide, antimalarice	Dermatita de interfață
Pitiriazis rozat	Erupție deseori precedată de pata heraldică; plăci ovale sau rotunde cu scuamă „atârnată"; cel mai frecvent afectează trunchiul, iar liniile de erupție urmând pliurile cu aspect asemănător unui „brad"; respectă, în general, palmele și plantele	Prurit variabil; autolimitată vindecându-se în 2-3 săptămâni; poate fi imitată de sifilisul secundar	Caracterele histopatologice adesea nespecifice
Dermatofiții	Aspect polimorf depinzând de dermatofit, zona corporală și răspunsul gazdei; plăci scuamoase bine delimitate sau variabil până la slab demarcate, cu sau fără inflamație;poate asocia pierderea firelor de păr	Prepararea KOH poate evidenția hife ramificate; cultura e utilă	Hife și neutrofile în stratul cornos

plăci. Pacienții se prezintă cu numeroase papule mici, eritematoase și scuamoase, adeseori după o infecție de căi respiratorii superioare cu streptococi beta-hemolitici. Diagnosticul diferențial trebuie să cuprindă pitiriazisul rozat și sifilisul secundar. Pacienții cu psoriazis pot prezenta și leziuni pustuloase. Acestea pot fi localizate la palme și plante sau pot fi generalizate și asociate cu febră, stări de rău, diaree și artralgii.

Circa jumătate din toți pacienții cu psoriazis prezintă afectare unghială, prezentându-se ca depresiuni punctiforme, îngroșări unghiale sau hiperkeratoză subunghială. Aproximativ 5-10% din psoriazici au dureri articulare asociate, întâlnite cel mai frecvent la pacienții cu afectare unghială. Deși unii au artrită reumatoidă tipică cu apariție concomitentă (vezi capitolul 313), mulți au boală articulară care se încadrează într-unul din următoarele cinci asociate psoriazisului: (1) boală limitată la o singură sau câteva articulații mici (70% din cazuri), (2) o boală asemănătoare artritei reumatoide seronegative, (3) afectarea articulațiilor distale interfalangiene, (4) artrită gravă distructivă, cu dezvoltarea „artritei mutilans“ și (5) boală limitată la coloana vertebrală.

Etiologia psoriazisului este încă puțin înțeleasă, dar există clar o componentă genetică. Peste 50% din pacienții cu psoriazis raportează antecedente familiale pozitive, iar studiile pe gemeni raportează o concordanță de 65-72% între gemenii monozigoți. S-au acumulat probe ce indică clar un rol al celulelor T în fiziopatologia psoriazisului. Psoriazisul poate deveni extrem de grav la indivizii infectați cu HIV (vezi capitolul 308). Stimularea funcției imune cu citokine de tipul interleukina 2 a fost asociată cu o agravare brutală a unui psoriazis preexistent, iar transplantul de măduvă a dus la remiterea bolii. În plus, agenți ce inhibă funcționarea celulelor T activate sunt adeseori eficienți în tratamentul psoriazisului grav.

Rx TRATAMENT

Tratamentul depinde de tipul, localizarea și extensia bolii. Toți pacienții trebuie instruiți să evite uscăciunea excesivă sau iritarea pielii și să mențină o hidratare adecvată a ei. Cei mai mulți pacienți cu psoriazis localizat în plăci pot fi tratați cu glucocorticoizi topici de potență medie, deși utilizarea lor pe termen lung este deseori însoțită de pierderea eficienței (tahifilaxie). Gudronul de cărbune (1-5% sub formă de unguent) este o metodă veche dar utilă de tratament, în asociație cu terapia cu lumină ultravioletă. Un analog topic de vitamină D (calcipotriol) este eficace de asemenea în tratamentul psoriazisului.

Lumina ultravioletă este o terapie eficientă pentu pacienții cu psoriazis diseminat. Spectrul ultravioletelor B (UV-B) este eficace singur sau poate fi combinat cu gudronul de cărbune (regimul Goeckerman) sau antralină (regimul Ingram). Poate fi utilizată lumina solară naturală sau o sursă artificială de lumină. Combinația ultravioletelor A cu psoraleni, fie oral, fie topic, este de asemenea extrem de eficace în tratamentul psoriazisului, dar utilizarea pe termen lung poate fi asociată cu o incidență crescută a carcinomului spinos celular al pielii.

Diferiți alți agenți pot fi utilizați pentru boala diseminată. Metotrexatul este un agent eficient, mai ales la pacienții cu artrită psoriazică asociată. Toxicitatea hepatică datorată utilizării pe termen lung restrânge utilizarea sa la pacienți cu boală diseminată ce nu răspunde la modalități mai puțin agresive. Etretinatul, un retinoid sintetic, este demonstrat a fi eficient la unii pacienți cu psoriazis grav, dar este un teratogen puternic cu o viață de înjumătățire extrem de lungă, excluzând astfel utilizarea sa la femeile în perioada fertilă.

LICHEN PLAN Lichenul plan (LP) este o afecțiune papuloscuamoasă în care leziunile primare sunt papule pruriginoase, poligonale, violacee, cu planșeu neted. Examinarea atentă a suprafeței acestor papule va revela deseori o rețea de linii cenușii (striurile Wickham). Leziunile cutanate pot apărea oriunde, dar au o predilecție pentru încheieturile mâinilor, regiunile pretibiale, partea inferioară a spatelui și organele genitale. Afectarea scalpului poate antrena pierderea părului. LP afectează de obicei mucoasele, în special mucoasa bucală, unde se poate prezenta ca o erupție albicioasă, în rețea. Etiologia este necunoscută, dar erupții cutanate asemănătoare clinic LP au fost observate după administrarea de numeroase medicamente, printre care diuretice, aur, antimalarice, penicilamină și fenotiazine și la pacienți cu leziuni cutanate ale bolii grefă-contra-gazdă. În plus, LP asociat cu funcția hepatică anormală a fost corelat cu hepatita virală, în special în infecția cu virusul hepatitic C. Evoluția este variabilă, dar cei mai mulți pacienți au remisiuni spontane într-un interval de 6 luni până la 2 ani de la debutul bolii. Glucocorticoizii topici sunt axul tratamentului.

PITIRIAZIS ROZAT Pitiriazisul rozat (PR) este o erupție papuloscuamoasă de origine necunoscută care apare mai frecvent primăvara și toamna. Prima ei manifestare este apariția unei leziuni anulare de 2-6 cm (pata heraldică). Aceasta este urmată într-un interval de câteva zile până la câteva săptămâni de numeroase leziuni mai mici, anulare sau papulare, cu o predilecție pentru trunchi. Leziunile sunt în general ovale, cu axul lung paralel cu liniile de pliere ale pielii. Leziunile individuale pot varia ca și culoare de la roșu la brun și au o scuamă aderând doar periferic. PR are numeroase caractere clinice comune cu erupția de sifilis secundar, dar leziunile din palme sau plante sunt extrem de rare în PR și frecvente în sifilisul secundar. Erupția tinde să fie moderat pruriginoasă și durează 3-8 săptămâni. Tratamentul este în general direcționat spre ameliorarea pruritului și constă din antihistaminice orale, glucocorticoizi topici de potență medie, și, uneori, utilizarea fototerapiei UV-B.

INFECȚII CUTANATE (Tabelul 55-3)

IMPETIGO ȘI ECTIMA Impetigo-ul este o infecție bacteriană superficială frecventă provocată de streptococi

Tabelul 55-3

Infecții cutanale uzuale

	Caractere clinice	Agent biologic	Tratament
Impetigo	Papule, plăci sau bule, cu cruste melicerice	*Streptococcus* grup A și *Staphylococcus aureus*	Antibiotice antistafilococice sistemice sau topice
Dermatofiții	Plăci scuamoanunulare inflamatorii sau neinflamatorii; poate exista pierderea firelor de păr; afectarea inghinală respectă scrotul; hife la prepararea KOH	*Trichophyton*, *Epidermophyton* sau *Microsporum sp*	Azoli topic, griseofulvină sau azoli sistemic
Candidoză	Papule și plăci inflamatorii cu pustule satelite, frecvent în regiuni intertriginoase; pot afecta scrotul; pseudohife la prepararea KOH	*Candida albicans* și alte specii de *Candida*	Azoli sau nistatin topic; azoli sistemic pentru afecțiune rezistentă
Tinea versicolor	Pete scuamoase hiperpigmentate sau hipopigmentate pe trunchi; amestec caracteristic de hife și spori la prepararea KOH („spaghetti cu carne“)	Prepararea KOH poate arăta hife ramificate; cultura e utilă	Azoli sau loțiune de sulfură de seleniu topic

beta-hemolitici din grupul A (vezi capitolul 143) sau de *S. aureus* (vezi capitolul 142). Leziunea primară este o pustulă superficială care se rupe și formează o crustă caracteristică galben-maronie, „melicerică“. Leziunile determinate de stafilococi pot fi bule clare în tensiune și această formă mai puțin obișnuită de boală se numește *impetigo bulos*. Leziunile pot să apară pe piele normală sau în arii deja afectate de alte boli de piele. Ectima este o variantă de impetigo pe membrele inferioare și produce leziuni ulcerative decupate. Tratamentul ectimei și impetigo-ului recurge la debridarea blîndă a crustelor aderente, care este facilitată de utilizarea de băi și antibiotice locale, alături de antibiotice orale adecvate.

ERIZIPELUL ȘI CELULITA Vezi capitolul 133.

DERMATOFIȚIILE Dermatofiții reprezintă fungi care infectează pielea, părul și unghiile și cuprind reprezentanți ai genurilor *Trichophyton*, *Microsporum* și *Epidermophyton*. Infecția piciorului (*tinea pedis*) este extrem de frecventă și este deseori cronică; este caracterizată de eritem și edem variabile, formare de scuame, prurit și uneori veziculație. Afectarea poate fi diseminată sau localizată, dar aproape constant spațiul dintre degetele patru și cinci ale piciorului este afectat. Infecția unghiilor (tinea unguium) apare la mulți pacienți cu tinea pedis și este caracterizată de unghii opacifiate, îngroșate și reziduuri subunghiale. Regiunea inghinală este zona următoare ca frecvență a afectării (tinea cruris), bărbații fiind afectați mult mai frecvent decât femeile. Se prezintă ca o erupție eritematoasă descuamativă, care respectă scrotul. Examenul microscopic al scuamei după digestia cu hidroxid de potasiu (prepararea cu KOH) în tinea pedis și tinea cruris netratate arată de obicei hife.

Infecția dermatofitică a scalpului (tinea capitis) a revenit la proporții epidemice, mai ales în clinicile intraurbane. Microorganismul predominant este *Trichophyton tonsurans*. Acesta poate determina o infecție inflamatorie sau relativ neinflamatorie, care se poate prezenta ca regiuni fie bine delimitate, fie neregulate, difuze de descuamare ușoară și pierdere a părului. Tinea corporis sau infecția diseminată a pielii glabre poate avea un aspect variabil, depinzând de mărimea reacției inflamatorii asociate. Poate avea aspectul anular tipic de herpes circinat („ringworm“) sau să se prezinte ca noduli inflamatori profunzi (pe scalp cunoscuți sub denumirea de *kerion*) sau ca granuloame. Examinarea cu KOH a scuamei sau firului de păr de la pacienții cu tinea capitis sau tinea corporis inflamatorie deseori nu revelează hife și diagnosticul poate necesita culturi sau biopsie.

℞ TRATAMENT

Pot fi utilizate atât terapii topice cât și sistemice pentru a trata infecția dermatofitică. Tratamentul depinde de zona afectată și de tipul de infecție. Terapia topică este în general eficientă pentru cazurile necomplicate de tinea corporis, tinea cruris și tinea pedis. Nu este eficace ca monoterapie pentru tinea capitis sau tinea ungium. Imidazolii (miconazol, ketoconazol, econazol, clotrimazol, oxiconazol și sulconazol), triazolii (terconazolii) și alilaminele (terbinafina și naftifina) topice pot constitui cu toții terapii locale pentru infecțiile cu dermatofiți. Haloproginul, acidul undecilenic, ciclopiroxolamina și tolnaftatul sunt de asemenea eficiente, dar nistatinul nu este activ împotriva dermatofiților. Tratamentul trebuie să continue până când pacientul este vindecat de infecție, atât la examen clinic cât și la cultură. Tinea pedis necesită deseori perioade mai lungi de tratament și este asociată în procentaje foarte înalte cu recădere.

Griseofulvina este medicamentul de elecție pentru infecțiile dermatofitice necesitând terapie sistemică. O doză zilnică de 500 mg de griseofulvină micronizată sau 350 mg ultramicronizată administrate cu o masă cu grăsimi este adecvată pentru cele mai multe infecții cu dermatofiți. Infecțiile care nu răspund la aceste doze pot răspunde la dublarea dozei. Cele mai frecvente efecte secundare ale griseofulvinei sunt tulburările gastrointestinale și cefaleea. Este de asemenea asociată rareori cu anomalii hematologice și ale funcției hepatice și pacienții cu tratament de lungă durată trebuie monitorizați la intervale regulate.

Pentru tinea pedis cronică neinflamatorie, agenții locali sunt utili pentru limitarea pruritului și descuamării, dar sunt rareori curativi. Tratamentul cu griseofulvină per os este eficient pentru tinea pedis, dar poate necesita luni de tratament pentru vindecare. Chiar și atunci este asociat cu o incidență crescută a recidivelor, în special dacă sunt afectate unghiile. Terapia pentru tinea corporis depinde de extensia bolii. Infecția localizată este tratată cel mai bine cu imidazoli topici, dar boala diseminată, în special la pacienți cu imunitate celulară diminuată, necesită terapie antimicotică sistemică. Infecția dermatofitică a regiunilor păroase (cum ar fi tinea capitis) necesită tratament antimicotic sistemic și acesta trebuie continuat pentru 6-8 săptămâni. Utilizarea complementară de antimicotice topice pe lîngă terapia sistemică poate fi utilă, dar terapia topică izolată nu este adecvată. Tinea capitis cu caracter intens inflamator poate conduce la cicatrici și pierderea părului și glucocorticoizii sistemici sau topici pot fi utili în prevenirea acestor sechele.

Azolii sistemici sunt în prezent disponibili pentru administrare orală. Ketoconazolul a fost primul azol oral de spectru larg disponibil în Statele Unite. Utilizarea sa a fost limitată de toxicitatea hepatică idiosincrazică ce a fost estimată a surveni la 1 din 10.000 de pacienți. În prezent sunt disponibile atât fluconazolul, cât și itraconazolul pentru infecțiile fungice sistemice și sunt în desfășurare studii care examinează eficacitatea lor în infecțiile cu dermatofiți, în special ale unghiilor. Acești agenți ar putea în cele din urmă să înlocuiască griseofulvina ca terapie de primă linie pentru infecțiile cu dermatofiți.

TINEA VERSICOLOR Tinea versicolor este provocată de o ciupercă dimorfică nedermatofitică care este un saprofit al pielii. În forma de miceliu, *Pityrosporum orbiculare* nu provoacă în general boală (exceptând foliculită la anumiți indivizi). Totuși, la anumiți indivizi, se transformă în forma de hifă și determină leziuni caracteristice. Expresia infecției este favorizată de căldură și umiditate. Leziunile tipice constau în macule, papule și pete ovale scuamoase, concentrate pe piept, umeri și spate și numai rareori pe față sau extremitățile distale. Pe pielea închisă la culoare ele apar deseori sub formă de zone hipopigmentare, în timp ce pe pielea de culoare deschisă sunt ușor hiperpigmentare. La unii indivizi închis pigmentați pot apărea numai ca pete scuamoase. O preparare KOH din leziunile scuamoase va evidenția o confluență de hife scurte și spori rotunzi (așa-zisele spaghetti cu carne). Soluții conținând sulf, acid salicilic sau sulfură de seleniu vor îndepărta infecția, dacă sunt utilizate zilnic pentru o săptămână și ulterior intermitent. Imidazolii topici sunt de asemenea eficienți.

CANDIDOZA Candidoza este o infecție fungică provocată de un grup înrudit de fungi, ale căror manifestări pot fi localizate la piele sau pot fi rareori sistemice și amenința viața. Microorganismul în cauză este de obicei *Candida albicans,* dar poate fi și *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* sau *C. krusei*. Aceste organisme sunt colonizanți saprofitici normali ai tractului gastrointestinal, dar pot prolifera (de obicei datorită terapiei antibiotice cu spectru larg) și determina boala în mai multe localizări cutanate. Alți factori predispozanți cuprind: diabetul zaharat, intertrigo-ul cronic, utilizarea de anticoncepționale orale și deficitul imunitar celular. Candidoza este o infecție foarte frecventă la indivizii infectați cu HIV (vezi Cap. 308). Cavitatea orală este frecvent afectată. Leziunile pot să apară pe limbă sau mucoasa bucală (muguet sau mărgăritărel) și apar ca plăci albe. Examenul

microscopic după recoltare prin raclare evidențiază atât pseudohife, cât și forme miceliene. Leziunile fisurate, macerate ale colțului gurii (perleș) se întâlnesc frecvent la indivizii cu proteze dentare neadecvat ajustate și pot fi de asemenea asociate cu infecția candidozică. În plus, infecțiile candidozice au o afinitate pentru regiunile care sunt în permanență umede și macerate și pot să apară în jurul unghiilor (onixis și paraonixis) și în regiunile intertriginoase. Leziunile intertriginoase sunt în mod caracteristic edematoase, eritematoase și scuamoase, cu „pustule satelite" împrăștiate. La bărbați există frecvent afectarea penisului și scrotului, ca și a feței interne a coapselor. În contrast cu infecțiile cu dermatofiți, infecțiile candidozice sunt frecvent însoțite de un răspuns inflamator intens. Diagnosticul se bazează pe aspectul clinic și evidențierea de fungi pe prepararea cu KOH sau în culturi.

Rx TRATAMENT

Tratamentul de rutină cuprinde îndepărtarea oricăror factori predispozanți, cum ar fi terapia antibiotică sau umiditatea cronică și utilizarea de agenți antimicotici topici sau sistemici adecvați. Printre agenții topici eficienți se numără nistatinul sau azolii topici (miconazol, clotrimazol, econazol sau ketoconazol). Acești agenți sunt în general eficienți în îndepărtarea afecțiunilor mucoaselor sau pielii glabre la pacienții non-imunosupresați. Răspunsul inflamator asociat care însoțește frecvent infecția candidozică pe piele glabră trebuie tratat cu o loțiune sau cremă glucocorticoidă blândă (hidrocortizon 2,5%) într-o bază sicativă. Terapia sistemică este rezervată în general pentru pacienții imunosupresați sau pentru indivizii cu afecțiune recurentă sau cronică ce nu răspund sau nu tolerează terapia topică adecvată. Candidoza vulvovaginală răspunde la tratament cu o doză unică de fluconazol (150 mg).

VERUCILE Verucile sunt neoplazii cutanate provocate de papilomavirusuri. Peste 50 de papilomavirusuri umane (HPV) diferite au fost descrise și numărul acesta va continua aproape sigur să crească. Leziunile verucilor vulgare tipice sunt sesile, în formă de dom, de obicei de circa 1 cm în diametru și au o suprafață alcătuită din numeroase mici proiecții filamentoase. HPV care provoacă verucile vulgare provoacă de asemenea și verucile plantare tipice, verucile plane (verruca plana) și verucile filiforme din regiunile intertriginoase. Verucile plantare sunt endofitice și sunt acoperite de keratină groasă. Decaparea verucii va evidenția în general un miez central din reziduu keratinizat și locuri punctiforme de sângerare. Verucile filiforme sunt cele mai frecvente pe față, gât și în pliurile cutanate și se prezintă ca leziuni papilomatoase cu o bază îngustă. Verucile plane sunt doar puțin ridicate și au o suprafață catifelată, neverucoasă. Ele au un tropism pentru față, brațe și picioare și deseori se răspândesc prin bărbierit.

Multe tipuri de HPV au fost asociate cu leziuni ale tractului genital. Ele încep în general ca mici papiloame și pot crește pentru a forma leziuni întinse. La femei ele pot afecta labiile, perineul sau pielea perianală. În plus, mucoasa vaginului, uretra și anusul pot fi implicate, ca și epiteliul cervical. La bărbați leziunile apar deseori inițial în șanțul balanoprepuțial dar pot fi întâlnite pe teaca penisului, scrot, pielea perianală sau în uretră.

În ultimul deceniu s-au acumulat dovezi apreciabile sugerând că HPV ar juca un rol în dezvoltarea neoplaziei colului cervical și organelor genitale externe (vezi capitolul 99). HPV tipurile 16 și 18 au fost cel mai intens studiate, în timp ce dovezi recente implică de asemenea alte tipuri. Aceste leziuni pot inițial apărea ca papule mici, plate, catifelate, hiperpigmentate, ce apar pe organele genitale sau pe pielea perianală. Examinarea histologică a biopsiilor din regiunile afectate poate revela modificări asociate cu verucile tipice și/sau caractere tipice pentru carcinomul intraepidermal (boala Bowen). Carcinoame spinocelulare asociate cu infecții cu papilomavirus au fost de asemenea observate în pielea extragenitală. Aceasta s-a remarcat cel mai frecvent la pacienți imunosupresați după transplant de organ.

Rx TRATAMENT

Există multe moduri de a trata verucile, dar nici unul nu este universal eficace. Poate cea mai utilă și convenabilă metodă pentru tratarea verucilor cu orice localizare este crioterapia cu azot lichid. La fel de eficientă, dar necesitând mult mai multă complianță din partea pacientului este utilizarea de agenți keratolitici cum ar fi plasturii de acid salicilic sau combinații de acid lactic și acid salicilic. Pentru verucile genitale, aplicarea de soluție de podofilină este moderat eficientă, dar poate fi asociată cu reacții locale intense la anumiți indivizi. Alți agenți topici utilizați sunt acidul tricloracetic sau cantaridina. Electrocauterizarea și chiuretajul sau excizia cu laser cu dioxid de carbon sunt de asemenea eficiente, dar necesită anestezie locală. Recurența verucilor pare să fie comună tuturor acestor variante, deoarece materialul genomic viral este prezent în pielea de aspect normal adiacentă leziunilor clinice. Tratamentul verucilor trebuie temperat de recunoașterea faptului că cele mai multe veruci la indivizii normali se vindecă spontan în 1-2 ani. De asemenea, numai o proporție extrem de mică a verucilor este asociată cu neoplazia și acestea sunt aproape exclusiv localizate pe organele genitale sau tegumentul perianal.

HERPES SIMPLEX Vezi capitolul 184.
HERPES ZOSTER Vezi capitolul 185.

ACNEEA

ACNEEA VULGARĂ Acneea vulgară este de obicei o afecțiune autolimitată, predominant a adolescenților și adulților tineri, deși 10-20% din adulți pot prezenta o formă oarecare a afecțiunii. Factorul permisiv pentru expresia bolii în adolescență este creșterea eliberării de sebum de către glandele sebacee după pubertate. Chisturi mici, numite *comedoane*, se formează în foliculii piloși datorită blocării orificiului folicular prin retenția de sebum și material keratinos. Acțiunea levurilor lipofile (*Pytirosporum orbiculare*) și bacteriilor (*Proprionobacterium acnes*) în interiorul comedoanelor eliberează acizi grași liberi din sebum, provoacă inflamație în chist și duce la ruptura peretelui chistului. O reacție inflamatorie de corp străin apare ca rezultat al exteriorizării de reziduuri uleioase și keratinoase din chist.

Semnul distinctiv clinic al acneei vulgare este comedonul, care poate fi închis (punct alb) sau deschis (punct negru). Comedoanele închise apar ca papule albe granuloase de 1-2 mm care sunt accentuate când pielea este întinsă. Ele sunt precursoare ale leziunilor inflamatorii de acnee vulgară. Conținutul comedoanelor incluse nu se evacuează cu ușurință. Comedoanele deschise, care rareori se transformă în leziuni inflamatorii de acnee, au un orificiu folicular mult dilatat și sunt pline cu reziduuri uleioase oxidate, închise la culoare și ușor de evacuat. Comedoanele sunt de obicei însoțite de leziuni inflamatorii: papule, pustule sau noduli.

Cele mai timpurii leziuni ce apar în adolescență sunt în general comedoane ușor inflamate sau neinflamatorii, pe frunte. Ulterior apar leziuni inflamatorii mai caracteristice pe obraji, nas și bărbie. Cea mai frecventă localizare a acneei este fața, dar afectarea pieptului și spatelui nu este neobișnuită. Cele mai multe forme rămân ușoare și nu duc la cicatrice. Totuși un mic subgrup de pacienți dezvoltă chisturi și noduli inflamatori mari, care pot drena și provoca cicatrici semnificative.

Factori exogeni și endogeni pot modifica expresia acneei vulgare. Fricțiunea și traumatismele pot rupe microcomedoanele preexistente

și provoca leziuni de acnee inflamatorie. Aceasta se întâlnește frecvent la bandajele pentru cap și curelele pentru bărbie ale căștilor sportive. Aplicarea de agenți topici comedogenici cosmetici sau în preparate pentru păr și expunerea topică cronică la anumiți compuși industriali care sunt comedogenici poate provoca sau agrava acneea. Glucocorticoizii, aplicați topic sau administrați sistemic în doze mari, pot de asemenea provoca acnee. Alte medicații sistemice ca litiul, izoniazida, halogenii, fenitoinul și fenobarbitalul pot produce erupții acneiforme sau agrava acneea preexistentă.

℞ TRATAMENT

Tratamentul acneei vulgare este direcționat spre eliminarea comedoanelor, scăderea populației de bacterii și levuri lipofile și reducerea inflamației. Deși regiunile afectate de acnee trebuie păstrate curate, există puține dovezi că îndepărtarea grăsimilor de suprafață ar avea un rol important în terapie. Curățarea viguroasă excesivă poate să agraveze acneea datorită rupturii mecanice a comedoanelor. Tetraciclina sau eritromicina per os, în doze de 250-1000 mg zilnic, vor descrește colonizarea foliculară cu unele microorganisme lipofile. Ele par să aibă de asemenea un efect antiinflamator independent de efectul antibacterian. Agenții topici, ca acidul retinoic, benzoil-peroxidul sau acidul salicilic, pot schimba modalitatea de descuamare epidermică, împiedicând formarea de comedoane și ajutând la vindecarea chisturilor preexistente. Agenții antibacterieni topici ca benzoil-peroxidul, eritromicina, clindamicina sau tetraciclina topice sunt de asemenea adaosuri utile în terapie. Acneea nodulo-chistică gravă care nu răspunde la antibiotice orale și la terapia topică poate fi tratată cu retinoidul sintetic izotretinoin. Este utilizat în doze de 0,5-2,0 mg/kg/zi, în priză zilnică unică, timp de 15-20 de săptămâni. Utilizarea acestui medicament este limitată de teratogenitatea sa și femeile trebuie testate pentru sarcină înaintea inițierii terapiei, trebuie să folosească o metodă de contracepție în timpul tratamentului și să fie testate pentru sarcină cât durează terapia. Pacienții primind această medicație dezvoltă o piele extrem de uscată și cheilită și trebuie urmăriți pentru apariția hipertrigliceridemiei.

ACNEEA ROZACEE Acneea rozacee este o tulburare inflamatorie afectând predominant centrul feței. Se întâlnește aproape exclusiv la adulți afectând numai rareori pacienți sub 30 de ani. Rozaceea este mai frecventă la femei, dar cei mai grav afectați sunt bărbații. Este caracterizată de prezența de eritem, telangiectazii și pustule superficiale dar nu este asociată cu prezența de comedoane. Rozaceea afectează doar rareori pieptul sau spatele.

Există o relație între tendința la eritem (flushing) facial pronunțat și dezvoltarea ulterioară a rozaceei. Adeseori, indivizii cu acnee rozacee prezintă inițial o reacție pronunțată de flushing. Aceasta poate fi ca răspuns la căldură, stimuli emoționali, alcool, băuturi calde sau alimente condimentate. Pe măsură ce boala progresează, eritemul persistă tot mai mult, devenind în final permanent. Papule, pustule și telangiectazii sunt supraadăugate apoi pe eritemul persistent. Acneea rozacee de lungă durată poate duce la proliferarea țesutului conjunctiv, în special al nasului (rinofima). Ea poate fi de asemenea complicată de diferite tulburări inflamatorii ale ochiului, cuprinzând keratită, blefarită, irită și chalazion recurent. Aceste probleme oculare amenință potențial vederea și impun evaluarea oftalmologică.

℞ TRATAMENT

Acneea rozacee poate în general fi tratată eficient cu tetraciclină oral în doze între 250 și 1000 mg/zi. Metronidazolul topic este de asemenea eficient. În plus, utilizarea de glucocorticoizi topici nefluorurați de mică potență, în special după băi răcoritoare, este utilă în a ameliora eritemul facial. Glucocorticoizii topici fluorurați trebuie evitați, deoarece utilizarea cronică a acestor preparate poate efectiv provoca acneea rozacee. Terapia topică nu este eficientă pentru boala oculară.

BIBLIOGRAFIE

ARNDT KA et al (eds): *Cutaneous Medicine and Surgery: An Integrated Program in Dermatology*. Philadelphia, Saunders, 1996

BATA-CSORGO Z et al: Intralesional T-lymphocyte activation as a mediator of psoriatic epidermal hyperplasia. J Invest Dermatol 105:89S, 1995

FITZPATRICK TB et al (eds): *Dermatology in General Medicine*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 1993

GOTTLIEB SL et al: Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389 IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. Nat Med 1:442, 1995

HANAFIN JM et al: Recombinant interferon gamma therapy for atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 28:189, 1993

MARKS JG Jr, DeLeo VA: *Contact and Occupational Dermatitis*. St. Louis, Mosby Year Book, 1992

MURPHY GF (ed): *Dermatopathology: A Practical Guide to Common Disorders*. Philadelphia, Saunders, 1995

PETO R, ZUR HAUSEN H: *Viral Etiology of Cervical Cancer. Banbury Report*. Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory, 1986

PLEWIG G, Kligman AM: *Acne: Morphogenesis and Treatment*. New York, Springer, 1975

SOWDEN JM et al: Double-blind, controlled, cross-over study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. Lancet 338:137, 1991

56

Bruce U. Wintroub, Robert S. Stern

REACȚII CUTANATE INDUSE DE MEDICAMENTE

Reacțiile cutanate sunt printre cele mai frecvente reacții adverse la medicamente. În primele faze ale bolii induse medicamentos, intervenția terapeutică promptă poate limita toxicitatea. Acest capitol se concentrează asupra reacțiilor adverse cutanate la alte medicamente decât agenții topici, și trece în revistă incidența, manifestările și patogenia reacțiilor cutanate la medicamente și agenți terapeutici.

UTILIZAREA DE MEDICAMENTE PRESCRISE ÎN STATELE UNITE Peste 1,5 miliarde de rețete, pentru 60.000 de produse medicamentoase care includ circa 2.000 de agenți activi diferiți, sunt eliberate anual în S.U.A. Numai pacienții spitalizați primesc anual circa 120 milioane de cure terapeutice medicamentoase, și jumătate din adulții americani primesc medicamente prescrise pe rețetă în ambulatoriu în mod regulat. Până la 15% din zilele de spitalizare sunt dedicate tratamentului toxicității medicamentoase.

INCIDENȚA REACȚIILOR CUTANATE Deși reacțiile adverse medicamentoase sunt frecvente, este dificil de a preciza incidența, gravitatea și efectele lor finale asupra sănătății. Faptul că informațiile detaliate asupra acestor reacții sunt inadecvate reflectă în parte dificultatea stabilirii unui sistem pentru supravegherea postmarketing (după comercializare) care să fie economic realizabil și, în același timp, capabil de a furniza date clinice utile. Informațiile disponibile provin din evaluarea pacienților spitalizați, din anchete epidemiologice, din studii de premarketing și din raportări voluntare.

Într-un studiu, circa 2% din pacienții spitalizați au avut reacții cutanate, constând din erupție (rash), urticarie sau prurit în timpul spitalizării și indicele de reacție globală pe cură de tratament medicamentos a fost de 3:1000. Penicilinele, sulfonamidele și derivații de sânge sunt răspunzătoare pentru două treimi din reacțiile cutanate. Au fost calculate estimări

algoritmice specifice ale indicilor cantitativi de reacție specifici pentru anumite medicamente dintre cele frecvent utilizate la cei spitalizați. Indicii de reacție pentru anumite medicamente frecvent utilizate sunt rezumați în tabelul 56-1. Studiul a arătat că cele mai multe reacții cutanate apar în prima săptămână de expunere la medicament. Excepții au fost penicilinele semisintetice și ampicilina; aproximativ jumătate din reacțiile la aceste medicamente au apărut la mai mult de 1 săptămână de la administrarea inițială. Riscul reacțiilor alergice nu a fost legat de vârstă, diagnostic sau de nivelul sanguin de uree la internare. Reacțiile cutanate au fost mai frecvente la femei.

Distribuția tiparelor morfologice ale erupțiilor medicamentoase îngrijite într-o secție de dermatologie dintr-un spital finlandez cu interes special pentru eritem fix postmedicamentos a cuprins reacțiile de tip exantem (32%), urticarie și/sau angioedem (20%), erupții medicamentoase fixe (34%), eritem polimorf (2%), sindrom Stevens-Johnson (1%), dermatită exfoliativă (1%) și reacții de fotosensibilitate (3%).

Atestarea riscului celor mai grave forme de erupții medicamentoase asociate cu anumite medicamente rămâne o preocupare importantă. Alcătuite pe baza unor studii de specialitate retrospective pe un eșantion de populație reprezentativ pentru necroliza epidermică toxică (NET) și sindromul Stevens-Johnson din Germania și Franța, există în prezent studii prospective ce servesc ca bază pentru studii de control în aceste țări și în altele. Aceste informații, împreună cu date de la organizații de promovare a sănătății și de la Medicaid, sugerează că riscul acestor reacții este între 1 și 10 la milion persoană-ani. Medicamentele cel mai frecvent asociate cu aceste reacții cuprind antibioticele sulfonamidice, aminopenicilinele, fenitoinul și medicațiile antiepileptice structural înrudite și unele medicamente antiinflamatorii nesteroidiene.

PATOGENIA REACȚIILOR MEDICAMENTOASE

Răspunsuri cutanate nefavorabile la medicamente pot apărea ca rezultat al unor mecanisme imunologice sau neimunologice. Reacțiile imunologice necesită activarea căilor imunologice ale gazdei și sunt desemnate ca *alergii medicamentoase*. Reacțiile medicamentoase survenind prin mecanisme neimunologice se pot datora activării căilor efectoare, supradozării, toxicității cumulative, efectelor secundare, tulburărilor ecologice, interacțiunilor dintre medicamente, modificărilor metabolice, exacerbării unor afecțiuni dermatologice preexistente sau deficiențelor proteice sau enzimatice ereditare. Reacțiile cutanate nonimunologice la medicamente sunt mai frecvente, iar apariția reacțiilor imunologice este imprevizibilă. Deseori, nu este posibilă specificarea medicamentului responsabil sau mecanismului patogenic, deoarece pielea răspunde la stimuli variați printr-un număr limitat de tipare de reacție. Mecanismul multor reacții medicamentoase este necunoscut.

REACȚII MEDICAMENTOASE IMUNOLOGICE Medicamentele suscită frecvent un răspuns imun, dar numai un număr mic de indivizi fac reacții de hipersensibilitate clinic manifeste. De exemplu, cei mai mulți pacienți expuși la penicilină formează anticorpi demonstrabili la penicilină, dar nu manifestă reacții medicamentoase manifeste clinic când sunt expuși la penicilină. Factori multipli determină capacitatea unui medicament de a provoca un răspuns imun, inclusiv *caracteristicile moleculare* ale medicamentului și *efectele asupra gazdei*.

Creșteri ale complexității și dimensiunii *moleculare* sunt asociate cu imunogenicitatea crescută, iar medicamentele macromoleculare, cum sunt proteinele sau hormonii peptidici, sunt puternic antigenice. Cele mai multe medicamente sunt molecule organice mici, cu dimensiuni sub 1000 daltoni, și capacitatea unor astfel de molecule mici de a provoca un răspuns imun depinde de aptitudinea lor de a acționa ca haptene, adică de a forma legături stabile, de obicei covalente, cu macromoleculele tisulare. Din fericire, cele mai multe medicamente au aptitudini scăzute sau nule de a forma legături covalente cu componentele tisulare, iar sensibilizarea clinică apare din cauza contaminanților minori sau din conversia medicamentelor propriu-zise în produși metabolici reactivi.

Calea de administrare a unui medicament sau a unei substanțe chimice simple poate influența natura răspunsului imun al *gazdei*. De exemplu, aplicarea topică de antigene tinde să inducă hipersensibilitate întârziată, iar expunerea la antigene pe cale orală sau nazală stimulează producția de imunoglobuline secretorii, IgA și IgE, și ocazional IgM. Unii agenți, cum este pentadecacatecholul, produc rapid sensibilizarea dacă sunt aplicați pe piele, dar numai într-o mică măsură dacă sunt ingerați oral sau aplicați pe suprafața unei mucoase. Frecvența sensibilizării prin administrarea intravenoasă de medicamente este variabilă, dar anafilaxia este o consecință clinică mai probabilă pentru această cale de expunere.

Gradul de expunere la medicament și variabilitatea individuală în absorbția și metabolizarea unui anumit agent poate modifica puterea imunogenică. Gradul variabil de acetilare in vivo a hidralazinei constituie un exemplu clinic pentru acest fenomen. Hidralazina produce un sindrom asemănător lupusului, asociat cu formarea de anticorpi antinucleari mai frecvent la pacienții lent-acetilatori. Curele terapeutice frecvente cu doze mari și curele terapeutice întrerupte sunt, de asemenea, factori de risc importanți pentru apariția alergiei medicamentoase.

Patogenia reacțiilor alergice medicamentoase Reacțiile medicamentoase alergice sunt cel mai frecvent dependente de IgE sau de complexele imune. Nu s-a demonstrat că citotoxicitatea și hipersensibilitatea întârziată ar provoca reacții sistemice cutanate la medicamente.

Reacțiile dependente de IgE Reacțiile medicamentoase dependente de IgE se manifestă de obicei cutanat, gastrointestinal, respirator și cardiovascular (vezi capitolul 310). Simptomele și semnele principale cuprind pruritul, urticaria, greața și vărsăturile, crampe musculare, bronhospasm și edem laringian și, uneori, șoc anafilactic cu hipotensiune și exitus. Reacțiile imediate pot să apară în câteva minute de la expunerea la medicament, iar reacțiile accelerate apar la câteva ore sau zile după administrarea medicamentului. Reacțiile accelerate sunt de obicei urticariene și pot induce edemul laringian. Reacțiile dependente de IgE se datorează de obicei penicilinelor; manifestările sunt provocate de eliberarea din mastocitele țesuturilor sensibilizate sau din leucocitele bazofile circulante a mediatorilor chimici cum sunt histamina, adenozina, leucotrienele, prostaglandinele, factorul de activare plachetar, enzimele și proteoglicanii. Eliberarea este declanșată când complexul polivalent proteină-medicament se cuplează încrucișat cu molecule de IgE fixate pe celulele sensibilizate. Manifestările clinice sunt determinate de interacțiunea mediatorului chimic eliberat cu organul său țintă, ex. pielea, aparatul respirator, gastrointestinal și/sau cardiovascular. Unele căi

Tabelul 56-1

Indici (la 1000 de primitori) de reacții cutanate la anumite medicamente

Medicament	Indice de reacție cutanată
Amoxicilină	51
Trimetoprim-sulfametoxazol	34
Ampicilină	33
Alte peniciline	20
Sânge	21
Alopurinol	8
Gentamicină	5
Barbiturice	4

SURSĂ: Adaptare după Bigby et al.

de administrare favorizează anumite manifestări clinice (de exemplu, calea orală – efecte gastrointestinale, calea intravenoasă – efecte circulatorii).

Reacții dependente de complexele imune Boala serului este produsă de complexe imune circulante, și este caracterizată prin febră, artrită, nefrită, nevrită, edeme și un exantem urticarian papular sau pruriginos (vezi capitolul 319). Sindromul necesită un antigen care rămâne în circulație timp îndelungat, astfel încât, atunci când anticorpul este sintetizat, se formează complexele circulante antigen-anticorp. Boala serului a fost prima dată descrisă după administrarea de heteroseruri, dar în prezent medicamentele sunt cauza obișnuită. Medicamentele ce produc boala serului includ penicilinele, sulfonamidele, tiouracilii, substanțele de contrast colecistografice, fenitoina, acidul aminosalicilic, streptomicina, heparina și globulina antilimfocitară. Simptomele apar la 6 zile sau mai mult după expunerea la un medicament, perioadă de latență reprezentând timpul necesar pentru a sintetiza anticorpul. Anticorpii responsabili de reacțiile medicamentoase dependente de complexele imune sunt în mare parte din clasa IgG sau IgM.

REACȚII MEDICAMENTOASE NEIMUNOLOGICE Deși mecanismele neimunologice sunt responsabile de majoritatea reacțiilor medicamentoase, vor fi discutate doar cele mai importante mecanisme.

Activarea neimunologică a căilor efectoare Reacțiile medicamentoase pot rezulta din activarea neimunologică a căilor efectoare prin trei mecanisme: întâi, medicamentele pot elibera mediatori direct din mastocite și bazofile, și se manifestă ca reacție anafilactică sau urticariană și/sau angioedem. Reacțiile anafilactice urticariene induse de opiacee, polimixină B, tubocurarină, medii de contrast radiologic și dextrani pot apărea prin acest mecanism. În al doilea rând, medicamentele pot activa complementul în absența anticorpului. Acesta este un mecanism adițional prin care pot acționa mediile de contrast radiologic. În al treilea rând, medicamente ca aspirina și alți agenți antiinflamatori nesteroidieni pot să modifice căile metabolismului acidului arahidonic; aceste medicamente inhibă ciclooxigenaza care catalizează, in vitro, generarea de prostaglandine din acid arahidonic.

Fototoxicitatea Reacțiile fototoxice pot fi induse medicamentos sau pot apărea în tulburări metabolice în care o substanță chimică fotosensibilizantă corespunzătoare este produsă în exces. În fiecare caz, reacția fototoxică apare când suficient cromofor (medicament sau produs metabolic) absoarbe radiație suficientă în țesutul reactiv. Reacțiile fototoxice induse medicamentos pot apărea la prima expunere, și incidența fototoxicității este direct proporțională cu concentrația de sensibilizant și cu cantitatea de lumină. Cel puțin trei mecanisme fotochimice distincte au fost descrise. În primul rând, reacția dintre starea excitată a unei molecule fototoxice și o țintă biologică poate determina formarea unui produs covalent de fotoadiție. În al doilea rând, molecula fototoxică poate absorbi protoni pentru a forma fotoproduși stabili care sunt toxici pentru substraturile biologice. În al treilea rând, iradierea unei molecule fototoxice poate duce la transferul de energie către moleculele de oxigen, provocând sinteza unor forme toxice de oxigen, cum sunt oxigenul atomic, anionul superoxid sau radicalul hidroxil. Interacțiunea acestora cu țintele biologice produce molecule fotooxidate. Sistemele dependente de proteinele serice și celulele efectoare circulante joacă un rol, in vivo, în leziunile tisulare fototoxice acute datorate agenților exogeni; sunt necesare un număr normal de polimorfonucleare și un sistem complement intact pentru dezvoltarea deplină a leziunilor fototoxice induse de demeclociclină.

Exacerbarea bolilor preexistente Variați agenți pot exacerba bolile preexistente. De exemplu, litiul poate exacerba acneea și psoriazisul, într-o modalitate ce depinde de doză. Agenții beta-blocanți și litiul pot induce o dermatită psoriaziformă, și întreruperea glucocorticoizilor poate exacerba psoriazisul sau dermatita atopică. Exacerbări ale lupusului cutanat au fost observate în asociere cu utilizarea de cimetidină. Vasodilatatoarele pot exacerba acneea rozacee.

Deficiențe enzimatice sau proteice ereditare Defecte specifice determinate genetic ale capacității unui individ de a detoxifica metaboliți medicamentoși reactivi toxici pot predispune acești indivizi la apariția de reacții medicamentoase grave, mai ales sindrom de hipersensibilitate și necroliză epidermică toxică (NET) asociate cu utilizarea de sulfonamide și de anticonvulsivante.

Modificări ale stării imunologice Modificări în starea imunologică a pacientului pot, de asemenea, să modifice riscul de reacții cutanate. Pacienții cu transplant de măduvă osoasă prezintă deseori reacții cutanate medicamentoase. Aceste reacții pot fi foarte dificil de diferențiat de reacțiile acute grefă contra gazdă, chiar când se practică o biopsie cutanată.

Persoanele infectate cu virusul imunodeficienței umane (HIV) prezintă un risc de 5-10 ori mai mare de a dezvolta erupții cutanate, și acest risc crescut nu este explicat doar de numărul mai mare de medicamente utilizate de acești pacienți (vezi capitolul 308). Riscul acestor reacții crește pe măsură ce funcțiile imunologice se alterează. Reacțiile cutanate la trimetoprim-sulfametoxazol se întâlnesc la circa o treime din utilizatorii infectați cu HIV ai acestui medicament. Dapsona, trimetoprimul singur și amoxicilina cu acid clavulanic sunt, de asemenea, cauze frecvente de erupții medicamentoase la acești pacienți. Unele medicamente provoacă probleme specifice la persoanele infectate cu HIV. De exemplu, foscarnetul provoacă un ulcer penian dureros la un număr substanțial de pacienți. Persoanele infectate cu HIV prezintă un risc mai mare pentru cele mai grave tipuri de reacții, inclusiv necroliză epidermică toxică (NET) și sindromul Stevens-Johnson.

TRĂSĂTURI CARACTERISTICE ALE REACȚIILOR CUTANATE MEDICAMENTOASE

Tulburările cutanate induse de medicamente prin mecanisme cunoscute cuprind urticaria, fotosensibilitatea, modificările de pigmentare, vasculita, sindromul de hipersensibilizare la fenitoin și necroza warfarinică a pielii. Reacțiile cu mecanism incert cuprind reacțiile morbiliforme, eritemul polimorf, reacțiile medicamentoase fixe, eritemul nodos, reacțiile lichenoide, reacțiile medicamentoase buloase și NET.

REACȚII DE CAUZĂ CUNOSCUTĂ **Urticaria** *Urticaria* este o reacție cutanată caracterizată prin papule roșii, pruriginoase. Leziunile pot să varieze de la un mic punct la o zonă întinsă. Leziunile individuale persistă rareori mai mult de 24 h. Când sunt edemațiate și țesuturile dermului profund și cele subcutanate, această reacție este numită *angioedem*. Angioedemul poate interesa mucoasele și poate fi o componentă a unei reacții anafilactice ce pune în pericol viața. Leziunile urticariene, împreună cu pruritul și erupțiile morbiliforme (sau maculopapulare), sunt printre cele mai frecvente tipuri de reacții cutanate la medicamente.

Urticaria indusă de medicamente poate fi provocată prin trei mecanisme: un mecanism IgE dependent, complexe imune circulante (boala serului) și activarea neimunologică a căilor efectoare. Reacțiile urticariene IgE dependente apar de obicei într-un interval de 36 h, dar pot apărea în câteva minute. Reacțiile ce apar la minute sau ore de la expunere la medicament sunt desemnate ca *reacții imediate*, iar cele care apar în 12-36 h după expunerea la medicament se numesc *reacții accelerate*. Urticaria indusă prin complexe imune, asociată cu boala serului, poate surveni la 4-12 zile de la expunere. În acest sindrom, erupția urticariană poate fi însoțită de febră, hematurie și artralgii, disfuncție hepatică și simptome neurologice.

Anumite medicamente, cum sunt agenții antiinflamatori nesteroidieni, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și substanțele radioopace, pot induce reacții urticariene, angioedem și anafilaxie în absența anticorpilor specifici medicamentului. Deși aspirina, penicilina și produsele derivate din sânge sunt cele mai frecvente cauze de erupții urticariene, urticaria a fost observată în asociere cu aproape toate medicamentele.

Medicamentele pot provoca și urticarie cronică, care durează peste 6 săptămâni. Mecanismele urticariei cronice sunt neclare. Aspirina exacerbează frecvent această afecțiune.

Tratamentul urticariei sau angioedemului depinde de gravitatea reacției și de viteza cu care acestea evoluează. Pe lângă stoparea administrării medicamentului, pentru pacienții ce au doar simptome cutanate, fără simptome de angioedem sau anafilaxie, sunt suficiente de obicei antihistaminicele. Pentru pacienții cu anafilaxie sunt utili glucocorticoizii sistemici, uneori în administrare intravenoasă. În cazurile cu alterări grave respiratorii sau cardiovasculare este utilă epinefrina.

Erupțiile datorate fotosensibilității Erupțiile produse prin fotosensibilizare sunt de obicei mai pregnante în zonele expuse la soare, dar se pot extinde în zonele protejate de soare. Reacțiile fototoxice sunt mai frecvente decât cele fotoalergice. Reacțiile fototoxice seamănă de obicei cu arsura solară, pot să apară la prima expunere la medicament și sunt dependente de doză. Spectrul de acțiune pentru fototoxicitate este similar spectrului de absorbție în ultraviolet al medicamentului. Nici un sistem de testare nu pare să estimeze eficient potențialul de fotosensibilizare pentru un anumit compus.

Mecanismul fotoalergiei la medicații sistemice nu este bine definit. Medicamentul, răspunsul imun și lumina sunt necesare pentru a produce fotoalergia clinică, și reacțiile fotoalergice pot fi răspunsuri de hipersensibilitate întârziată. Erupțiile variază de la papule lichenoide la modificări eczematoase.

Medicamentele administrate oral care provoacă reacții fotoalergice sau fototoxice cuprind clorpromazina, tetraciclina, tiazidele, doi agenți antiinflamatori nesteroidieni (benoxaprofen și piroxicam) și antibioticele chinolonice. Pe baza sistemelor de testare, majoritatea fotosensibilizanților obișnuiți par să aibă un spectru de acțiune situat în domeniul ultravioletelor cu lungime de undă mare (UV-A) și sunt de obicei fototoxici. Acest lucru este favorabil, deoarece reacțiile fototoxice vor dispărea la îndepărtarea fie a medicamentului, fie a radiației ultraviolete, dar unele reacții fotoalergice pot persita după ce a fost întreruptă administrarea medicamentului. Deoarece UV-A și lumina vizibilă care declanșează aceste reacții nu sunt absorbite ușor de filtrele solare neopace, aceste reacții pot fi dificil de blocat.

Reacțiile de fotosensibilitate se tratează prin evitarea expunerii la ultraviolete (lumină solară) și tratament similar unei arsuri solare. Trebuie reținut că indivizii care prezintă reacții grave de fotosensibilitate pot reacționa după câteva săptămâni de evitare a luminii solare, întrucât medicamentul poate persista un timp în piele. Uneori, indivizii dezvoltă sensibilitatea persistentă la lumină, necesitând evitarea pe termen lung a expunerii solare.

Modificări pigmentare Medicamentele pot provoca modificări pigmentare variate ale pielii. Unele medicamente stimulează activitatea melanocitară și accentuează pigmentarea. Depunerile medicamentoase pot, de asemenea, duce la pigmentare; acest fenomen apare la metalele grele. Fenotiazinele pot fi depozitate în piele și provoacă o colorație cenușie, ca ardezia. Antimalaricele pot provoca o pigmentare galbenă sau cenușie, ca ardezia. Administrarea îndelungată de minociclină poate produce o colorație cenușie (ardezie), mai ales în zonele cu inflamație cronică. Arsenul anorganic, altădată folosit pentru tratamentul psoriazisului, este asociat cu pigmentare difuză de tip macular. Alte metale grele ce determină modificări pigmentare sunt argintul, aurul, bismutul și mercurul. Utilizarea pe termen lung de fenitoin poate produce, la femei, o pigmentare asemănătoare cloasmei. Anumiți agenți citostatici pot, de asemenea, provoca modificări pigmentare. Examenul histologic este adesea diagnostic pentru bolile cu depozitare medicamentoasă.

Zidovudina (AZT) este o cauză frecventă de pigmentare, în special a unghiilor. Clofazimina, un colorant aminofenazinic utilizat în tratamentul leprei, provoacă o colorație roșie a pielii, care este atât de marcată încât unii pacienți întrerup terapia. Metisergidul produce o culoare roșie a pielii și o textură „în coajă de portocală". Acidul nicotinic în doze mari poate determina o pigmentare brună. Contraceptivele orale pot produce cloasma, și adrenocorticotropina poate provoca o hipermelanoză asemănătoare celei din insuficiența suprarenaliană primară. În plus, amiodarona poate determina hiperpigmentare violacee, care este mai intensă pe pielea expusă la soare. Medicamentele cum sunt metalele grele, cuprul, agenții antimalarici și arsenicali și ACTH-ul pot modifica și culoarea mucoasei bucale.

Vasculita Vasculita cutanată necrotizantă se prezintă adesea sub formă de leziuni purpurice palpabile, care pot fi generalizate sau limitate la membrele inferioare sau alte regiuni declive (vezi capitolul 319). Leziuni urticariene, ulcere și bule hemoragice apar de asemenea. Vasculita poate să afecteze și alte organe, incluzând ficatul, rinichiul, creierul și articulațiile. Medicamentele sunt doar una dintre cauzele de vasculită. Reacțiile produse de complexele imune sunt probabil responsabile pentru vasculita indusă de medicamente și/sau boala serului. Propiltiouracilul induce o vasculită cutanată însoțită de leucopenie și splenomegalie. Modificările imunofluorescenței directe în aceste leziuni sugerează depuneri de complexe imune. Medicamentele implicate în erupțiile vasculitice includ alopurinolul, tiazidele, penicilina și fenitoinul.

Reacția de hipersensibilitate la fenitoin (anticonvulsivant) Reacția de hipersensibilitate la fenitoin, una din multele reacții cutanate induse de fenitoin, este o erupție eritematoasă, care devine ulterior purpurică și este însoțită de febră, edem facial și periorbital, adenopatie generalizată dureroasă, leucocitoză (deseori cu limfocite și eozinofile atipice), hepatită și, uneori, nefrită. Reacția cutanată debutează de obicei la 1-3 săptămâni după începerea administrării fenitoinului și se vindecă rapid după întreruperea medicamentului și tratament cu glucocorticoizi sistemici. Erupția reapare la reexpunere, iar reacții încrucișate cu alte anticonvulsivante aromatice, incluzând carbamazepina și barbituricele, sunt frecvente. Acest sindrom rezultă aparent dintr-un deficit ereditar al epoxidhidrolazei, o enzimă necesară pentru metabolismul unui aren-oxid intermediar toxic care este format în timpul metabolismului fenitoinei de către sistemul citocrom P450. Deși nu sunt disponibile studii controlate, glucocorticoizii sistemici (prednison 0,5-1,0 mg/kg) vor reduce semnele, simptomele și modificările de laborator ce atestă reacțiile grave prin hipersensibilizare la anticonvulsivante.

Necroza cutanată datorată warfarinei Această reacție rară apare de obicei între ziua a 3-a și a 10-a a terapiei cu derivați warfarinici, de obicei la femei. Leziunile sunt net delimitate, indurate, eritematoase și purpurice și se pot vindeca sau progresa spre formarea de bule hemoragice mari, neregulate, cu necroză finală și formarea de escare ce se vindecă lent.

Apariția sindromului nu este legată de doza de medicament sau de afecțiunea subiacentă. Localizările predilecte sunt sânii, coapsele și fesele. Evoluția nu este modificată de întreruperea medicamentului după debutul erupției. Reacții similare au fost asociate cu heparina. Reacțiile la warfarină sunt asociate cu deficitul în proteina C. Proteina C este o proteină dependentă de vitamina K, cu un timp de înjumătățire mai scurt decât alte proteine ale coagulării și este parțial responsabilă de controlul fibrinolizei. Deoarece warfarina inhibă sinteza factorilor de coagulare dependenți de vitamina K, anticoagularea cu warfarină la indivizii cu deficit heterozigot de proteină C

provoacă o prăbușire abruptă a nivelului circulant de proteină C, permițând hipercoagulabilitatea și tromboza în microvascularizația cutanată, cu arii consecutive de necroză. Necroza indusă de heparină poate avea caractere clinice similare, dar este probabil datorată agregării plachetare induse de heparină, cu ocluzia consecutivă a vaselor sangvine.

Necroza cutanată indusă de warfarină se tratează cu vitamină K și heparină. Vitamina K anulează efectele warfarinei, iar heparina acționează ca anticoagulant. Tratamentul cu concentrat de proteină C poate fi, de asemenea, util la indivizii cu deficit de proteină C, factorul predispozant pentru apariția acestor reacții.

REACȚII DE CAUZĂ INCERTĂ **Reacții morbiliforme** *Erupțiile morbiliforme* sau *maculopapulare* pot fi cele mai frecvente dintre toate reacțiile induse de medicamente, încep deseori pe trunchi sau în zonele traumatizate sau de presiune și constau în macule și papule eritematoase ce sunt frecvent simetrice și pot deveni confluente. Afectarea mucoaselor, palmelor și plantelor este variabilă; erupția poate fi asociată cu prurit moderat până la sever și febră.

Patogenia nu este clară. Un mecanism de hipersensibilitate a fost sugerat, deși aceste reacții nu recidivează întotdeauna la reexpunerea la medicament. Diagnosticul este rareori susținut de teste de laborator; deosebirea de exantemele virale este principala problemă de diagnostic diferențial. În timp ce aceste reacții necesită de obicei întreruperea administrării medicamentului, erupțiile pot uneori să diminueze sau să dispară în condițiile continuării administrării medicamentului responsabil.

Reacțiile morbiliforme apar de obicei în cursul primei săptămâni de la inițierea terapiei și durează 1-2 săptămâni; totuși, reacțiile la anumite medicamente, în special penicilină, pot începe la mai mult de 2 săptămâni după începerea terapiei, și pot persista până la 2 săptămâni după întreruperea terapiei. Aceste erupții sunt frecvente la pacienții care primesc ampicilină, amoxicilină sau alopurinol; trimetoprim-sulfametoxazolul provoacă frecvent reacții la pacienții cu SIDA.

Erupțiile morbiliforme se tratează de obicei simptomatic. Antihistaminicele orale și compresele calmante sunt utile pentru tratamentul pruritului. Antihistaminicele topice pot avea, de asemenea, efect favorabil, ca și emolientele. Cure scurte de glucocorticoizi topici potenți pot reduce inflamația și simptomele și sunt probabil de ajutor. Efectul benefic al glucocorticoizilor sistemici în raport cu riscul lor este mai puțin clar pentru erupțiile morbiliforme.

Reacții medicamentoase fixe Aceste reacții sunt caracterizate prin una sau mai multe leziuni net delimitate, eritematoase, în care hiperpigmentarea apare după vindecarea inflamației acute; la reexpunere, leziunea recidivează în același loc („fixă"). Leziunile afectează deseori fața, organele genitale și mucoasa bucală și provoacă senzație de arsură. Erupțiile medicamentoase fixe au fost asociate cu fenolftaleina, sulfonamidele, tetraciclina, fenilbutazona și barbituricele. Deși sensibilitatea încrucișată pare să apară între diferiți compuși tetraciclinici, sensibilitatea încrucișată nu a fost provocată când compuși sulfonamidici diferiți au fost administrați pacienților în cadrul unui test de provocare.

Evidențierea unui infiltrat mononuclear caracteristic al papilelor dermice în strânsă apropiere cu joncțiunea dermo-epidermică poate confirma diagnosticul clinic. Degenerarea extensivă a celulelor bazale poate duce la formarea de bule și dispersia pigmentului. Chiar și când leziunile sunt complet vindecate, macrofage încărcate cu melanină sunt prezente în derm.

Eritemul nodos *Eritemul nodos* este o paniculită caracterizată prin noduli eritematoși subcutanați sensibili, dispuși de obicei pe porțiunea anterioară a picioarelor. Hipersensibilitatea medicamentoasă, frecvent la contraceptive orale, este una din cauzele acestei reacții. Mecanismul este necunoscut.

Erupții medicamentoase lichenoide *O reacție cutanată lichenoidă*, clinic și morfopatologic de nedeosebit de lichenul plan, este asociată cu variate medicamente și substanțe chimice. Eozinofilele în lichenul plan sunt mai frecvente când reacția este indusă medicamentos. Aurul și antimalaricele sunt cel mai frecvent asociate cu această erupție. Agenții antihipertensivi, incluzând beta-blocantele și captoprilul, provoacă, de asemenea, o reacție lichenoidă.

Erupțiile buloase Bulele însoțesc o mare varietate de reacții cutanate, în special erupțiile grave morbiliforme, și pot fi o parte integrantă a unor reacții fototoxice, a unui sindrom Stevens-Johnson, a unei necrolize epidermice toxice (NET) și a unor erupții medicamentoase fixe. Acidul nalidixic și furosemidul provoacă erupții buloase ce nu pot fi distinse de bolile buloase primare. Alte exemple sunt o erupție asemănătoare pemfigusului foliaceu întâlnită la penicilamină și pemfigoidul cicatriceal care a fost întâlnit la clonidină.

Erupții pustuloase *Erupțiile exantemice pustuloase* active sunt, de asemenea, asociate cu expunerea la medicamente, în special antibiotice. Aceste erupții pot fi deosebite de psoriazisul pustulos prin debutul mai rapid al febrei și pustulizării și prin vindecarea lor rapidă și spontană după întreruperea medicamentului.

Eritemul polimorf *Eritemul polimorf* este o boală acută inflamatorie autolimitată a pielii și mucoaselor, caracterizată prin leziuni distinctive în iris sau în semn „de tras la țintă", având de obicei distribuție acrală și fiind adesea asociate cu dureri faringiene și indispoziție. Multe medicamente, incluzând sulfonamide, penicilină, fenitoin și fenilbutazonă, pot provoca eritem polimorf; sulfonamidele cu durată lungă de acțiune sunt cel mai bine studiate. Eritemul polimorf are cel mai adesea cauze nemedicamentoase, cel mai frecvent infecția cu herpes simplex.

Sindromul Stevens-Johnson Sindromul Stevens-Johnson (SSJ) este o afecțiune buloasă care este de obicei mai gravă decât eritemul polimorf. Pe lângă eroziuni ale mucoaselor, această erupție este caracterizată de mici vezicule ce apar pe macule purpurice sau de leziuni în semn „de tras la țintă" atipice. Procentul total din suprafața corporală reprezentat de regiunea clivată este sub 10%. Suprapunerea SSJ/NET prezintă atât caracter de SSJ, cât și de NET, cu 10-30% din suprafața corporală clivată epidemic. Apar, de asemenea, febră și stare generală alterată.

Necroliza epidermică toxică NET este cea mai gravă reacție cutanată medicamentoasă și poate fi fatală. Medicamentele sunt cauza cea mai frecventă la adulți. Debutul este în general acut și se caracterizează prin necroza epidermului, interesând peste 30% din suprafața corporală. Această reacție este cel mai des asociată cu sulfonamidele, aminopenicilinele, anticonvulsivantele, agenții antiinflamatori nesteroidieni din grupa oxicamilor și alopurinolul.

MEDICAMENTE DE INTERES PARTICULAR

PENICILINA Incidența reacțiilor la penicilină este de circa 1%. Nu toate reacțiile adverse sunt imunologice, exemple fiind erupțiile morbiliforme induse de ampicilină și reacțiile sistemului nervos central la procain-penicilină.

Pot fi produși anticorpi de tip IgG, IgM și IgE; anticorpii antipenicilină IgG și IgM joacă un rol în apariția anemiei hemolitice, în timp ce anafilaxia și boala serului par să se datoreze anticorpilor IgE din ser.

Deoarece reacțiile la penicilină apar deseori la pacienți fără antecedente de alergie la penicilină, utilitatea unor teste de sensibilizare precise și ușor de efectuat este evidentă. Practica curentă constă în efectuarea testării cutanate cu un preparat disponibil în comerț care conține un determinant antigenic de determinare al penicilloylului (Pre-pen, Kremers-Urban) și cu penicilină proaspătă și, dacă e posibil, cu o altă sursă de determinanți minori (non-penicilloyl), cum este penicilina

expirată sau tratată cu baze. Anticorpii la determinanți minori sunt frecvenți la pacienții prezentând anafilaxie. Testarea numai cu determinanți majori detectează cei mai mulți pacienți cu risc pentru anafilaxie.

În medie, 27% (10-36%) din pacienții cu antecedente pozitive de alergie la penicilină au, de asemenea, un test cutanat pozitiv, în timp ce 6% (3-10%) din cei cu istoric negativ prezintă un răspuns cutanat pozitiv la penicilină. Administrarea penicilinei la acei pacienți cu test cutanat pozitiv produce reacții într-o proporție mare (50-100%); dimpotrivă, numai puțini pacienți (circa 0,5%) cu teste cutanate negative reacționează la medicament și reacțiile tind să fie moderate și să apară tardiv. Deoarece un test cutanat negativ poate apărea în timpul sau imediat după o reacție acută, testarea trebuie întreprinsă fie prospectiv, fie la câteva luni după o presupusă reacție. Până la 80% din pacienți pierd sensibilitatea anafilactică și anticorpii IgE după câțiva ani. Testul radioalergosorbent (RAST) și alte teste in vitro nu oferă nici un avantaj față de testarea cutanată corect efectuată.

Un grad de activitate încrucișată există între penicilină și antibioticele β-lactamice nonpenicilinice (de exemplu, cefalosporine). Circa jumătate din pacienții care reacționează la testarea cutanată la penicilină, reacționează și la testarea cutanată la cefalosporine; anafilaxia la cefalosporine a apărut la pacienți cu testări pozitive la penicilină. Beneficiul testării cutanate cu derivați penicilinici și cefalosporine, în plus față de cea la penicilină, este incert; într-un studiu, nici unul din cei 120 de pacienți cu rezultate negative la testele cutanate la penicilină nu a reacționat la derivați semisintetici penicilinazo-rezistenți.

În fața unui istoric clinic pozitiv de reacție la penicilină trebuie ales un alt medicament. Dacă aceasta nu este realizabil sau nu este prudent (de exemplu, la o pacientă gravidă cu sifilis; în endocardita enterococică), testarea cutanată cu penicilină este justificată. Dacă testele cutanate sunt negative, administrarea precaută de penicilină este acceptabilă, deși unii recomandă desensibilizarea acestor pacienți. La cei cu teste cutanate pozitive, desensibilizarea este obligatorie dacă utilizarea terapeutică de antibiotice beta-lactamice trebuie întreprinsă. Sunt disponibile diferite protocoale ce includ administrări orale și parenterale. Desensibilizarea orală pare să prezinte un risc mai mic de reacții anafilactice grave în timpul desensibilizării. Totuși, desensibilizarea comportă un risc de anafilaxie, indiferent de modul în care este realizată. După desensibilizare, mulți pacienți prezintă în cursul terapiei reacții adverse IgE mediate la penicilină ce nu periclitează viața. Desensibilizarea nu este eficientă la cei cu dermatită exfoliativă sau reacții morbiliforme datorate penicilinei.

MEDICAMENTE ANTIINFLAMATORII NESTEROIDIENE Medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), incluzând aspirina (dar nu salicilații în general) și indometacinul, provoacă două categorii largi de simptome de tip alergic la indivizii sensibili: (1) aproximativ 1% din persoane prezintă urticarie sau angioedem și (2) circa jumătate din acest număr (0,5%) prezintă rinosinuzită și astm; totuși, circa 10% din astmaticii adulți și o treime din indivizii cu polipoză nazală și sinuzită pot avea reacții adverse la aspirină.

Urticaria/angioedemul pot apărea chiar după 24 h și pot surveni la orice vârstă. Sindromul rinosinuzită-astm apare în general în prima oră de la administrarea medicamentului. La tineri, modul de reacție începe deseori ca o rinoree apoasă, care poate fi complicată de infecție nazală și sinusală, și polipoză, secreție sanghinolentă și eozinofilie nazală. La mulți indivizi cu acest sindrom apare în final astmul, care poate periclita viața la orice ingestie ulterioară de AINS, iar simptomele pot persista în ciuda evitării acestor medicamente. Dovedirea asocierii simptomelor cu utilizarea AINS necesită fie un istoric categoric al simptomatologiei urmând ingestiei medicamentoase, fie o testare orală. Pentru ca aceasta din urmă să fie efectuată în relativă siguranță, (1) astmul trebuie să fie bine controlat, (2) procedura trebuie îndeplinită în mediul spitalicesc de către personal experimentat, capabil să recunoască și să trateze reacții respiratorii acute și (3) testul de provocare trebuie început cu doze foarte mici (adică < 30 mg) de aspirină și crescând la fiecare 1-2 h prin dublarea dozei în funcție de toleranță până la 650 mg. Într-un studiu asupra a 50 de pacienți succesivi cu istoric pozitiv de bronhospasm indus de aspirină, 84% au prezentat simptome pulmonare sau nazo-oculare la aspirină, dar 16% nu au reacționat; mai mult, când subiecții, care inițial au avut teste pozitive la o expunere, au fost reexpuși la aspirină, modelul reacției clinice a fost identic la numai 60%.

În timp ce reactivitatea încrucișată între AINS este obișnuită, ea este neimunologică, iar pacienții care sunt sensibili la AINS nu pot fi identificați prin evaluarea anticorpilor IgE la aspirină, sensibilizare limfocitară sau testare imunologică in vitro. Toate medicamentele ce reacționează încrucișat sunt inhibitori de ciclooxigenază, deși salicilații inhibă și ei ciclooxigenaza, dar (cu excepția aspirinei) nu provoacă răspunsul.

„Desensibilizarea“ la efectele adverse ale AINS poate fi efectuată prin testul de provocare expus mai sus, deși pot fi necesare expuneri repetate, cu doza inițială de provocare. Desensibilizarea funcționează prin mecanisme necunoscute, face subiectul tolerant la toate AINS studiate până acum, persistă cel puțin 24 h până la 96 h și este probabil universală, dar nu are un efect pozitiv pe tulburarea subiacentă.

SUBSTANȚE DE CONTRAST PENTRU EXPLORĂRI RADIOLOGICE Tot mai mulți pacienți sunt supuși la agenți de radiocontrast și 5-10% din pacienții ce îi primesc prezintă o anumită reacție: urticarie la 1%, dispnee la 0,25% și exitus la 0,01%. Reacții alergice cu urticarie și angioedem, astm și hipotensiune, imitând anafilaxia, apar la mai puțin de 1% din procedurile de contrast radiologic. Circa o treime din cei cu reacții ușoare la expuneri anterioare reacționează din nou la re-expunere.

Nu este dovedit un mecanism imunologic pentru reacțiile la mediile de radiocontrast. Creșteri ale histaminei plasmatice apar la cei cu și fără reacție și se pot datora hipertonicității acestor substanțe. În plus, activarea complementului, atât pe calea clasică, cât și pe cea alternativă, apare la indivizii reactivi și la cei normali. Pe scurt, mecanismul acestor reacții nu este înțeles și nici un test nu identifică pacienții cu risc de reacție la un mediu de contrast radiologic. Deoarece reacțiile repetate sunt frecvente, efectuarea unei anamneze minuțioase este cea mai bună tehnică disponibilă pentru a-i identifica pe cei predispuși la o reacție adversă. Mai multe regimuri sunt recomandate pentru scăderea ratei repetării reacției până la circa 10%. O schemă constă în administrarea a 50 mg de prednison cu 13,7 și 1 h înaintea procedurii și 50 mg difenhidramină cu 1 h înaintea procedurii.

HIDANTOINELE Fenitoinul și alte hidantoine provoacă erupții morbiliforme, eritem polimorf și NET, ca și o reacție de hipersensibilitate (descrisă mai sus) și sindromul pseudolimfomatos. Într-un studiu, 5% din copiii tratați cu fenitoin au dezvoltat o erupție maculopapulară ușoară, dependentă de doză, durând 3-5 zile și survenind în primele 2 săptămâni de la începerea tratamentului.

Sindromul pseudolimfomatos, constând în adenopatie și atipii la examenul histopatologic al ganglionilor limfatici, este o formă mai cronică a sindromului de hipersensibilitate la fenitoin, iar modificările cutanate sunt mai puțin marcate în acest sindrom.

Utilizarea fenitoinului este frecvent asociată cu hiperplazie gingivală și rareori cu un sindrom asemănător lupusului eritematos sistemic, dermatitei exfoliative grave și poliarteritei nodoase. Deoarece multe efecte secundare ale hidantoinei pot fi legate de doză, medicamentele care interferează cu eliminarea acesteia (de exemplu, cloramfenicolul) prelungesc efectiv acele efecte. Sulfasalazina, alte sulfonamide și alopu-

rinolul provoacă reacții care nu pot fi deosebite de cele din sindromul de hipersensibilitate la fenitoin.

TIAZIDELE ȘI SULFONAMIDELE Tiazidele sunt printre cele mai frecvente cauze de urticarie și erupție morbiliformă induse medicamentos; ele produc, de asemenea, eritem polimorf, vasculită cutanată indusă medicamentos și erupții lichenoide și de fotosensibilitate. Deoarece sunt sulfonamide substituite, anticorpii la aceste diuretice pot reacționa încrucișat cu antibioticele sulfonamidice și cu agenții hipoglicemianți din clasa sulfonamidelor. Combinația de sulfametoxazol și trimetoprim provoacă două reacții cutanate distincte: (1) o erupție urticariană începând în primele câteva zile de tratament și (2) o erupție morbiliformă apărând adesea la mai mult de o săptămână după începerea terapiei. Reacția morbiliformă este frecventă la pacienții cu SIDA și este asociată cu pancitopenie la unii pacienți. Erupția poate avea un caracter intens purpuric, independent de prezența vasculitei. Un pacient a prezentat NET și pancitopenie după administrarea de trimetoprim-sulfametoxazol.

AGENȚI FOLOSIȚI ÎN TERAPIA CANCERULUI Deoarece mulți agenți folosiți în chimioterapia cancerului inhibă diviziunea celulară, structurile rapid proliferative ale pielii, cuprinzând părul, mucoasele și anexele, sunt sensibile la efectele lor; ca rezultat, stomatita și alopecia sunt printre cele mai frecvente efecte secundare dependente de doză ale chimioterapiei. Onicodistrofia (modificări distrofice unghiale) este întâlnită și la bleomicină, hidroxiuree (hidroxicarbamidă) și 5-fluorouracil. Celulita sterilă, flebita și ulcerarea zonelor de presiune apar la mulți dintre acești agenți. Urticaria, angioedemul, dermatita exfoliativă și eritemul palmar și plantar au fost, de asemenea, întâlnite, ca și hiperpigmentarea locală și difuză. Diagnosticul și tratamentul acestor reacții sunt deosebit de dificile, datorită bolii maligne subiacente.

TETRACICLINELE În timp ce urticaria și erupțiile morbiliforme sunt neobișnuite, tetraciclinele provoacă uneori alte efecte secundare cutanate, incluzând o reacție de fotosensibilitate (ca urmare a fototoxicității induse medicamentos) și onicoliza (uneori fără fotosensibilitate cutanată aparentă). Aceste reacții apar la demeclociclină, doxiciclină, minociclină, tetraciclină și oxitetraciclină. Tetraciclinele provoacă și erupții lichenoide, precum și erupții medicamentoase fixe. O foliculită acneiformă, cu gram-negativi, după utilizarea pe termen lung a tetraciclinei se datorează proliferării bacteriilor rezistente.

Au fost remarcate mai multe anomalii pigmentare. Dacă este utilizată în timpul sarcinii sau la copilul mic, tetraciclina pătează dinții, uneori definitiv. Minociclina a fost asociată cu un sindrom asemănător gripei (însoțit de cefalee, stare de rău și eozinofilie), care recidivează la reexpunere.

GLUCOCORTICOIZII Atât glucocorticoizii sistemici, cât și cei topici provoacă variate modificări cutanate, cuprinzând erupții acneiforme, atrofie, striuri și alte stigmate ale sindromului Cushing, iar în doze suficient de mari pot întârzia vindecarea rănilor. Pacienții ce utilizează glucocorticoizi au un risc mai mare pentru infecții cutanate bacteriene, micotice și cu levuri, ce pot fi interpretate greșit ca erupții medicamentoase, dar sunt de fapt efecte adverse medicamentoase.

AGENȚII ANTIMALARICI Antimalaricele sunt utilizate în tratamentul mai multor boli de piele, printre care manifestările cutanate ale lupusului și erupția polimorfă la lumină, dar pot induce, de asemenea, reacții cutanate. La pacienții cu porfiria cutanea tarda asimptomatică, clorochinul crește nivelul porfirinelor și poate exacerba boala.

Tulburările pigmentare, incluzând pigmentarea neagră a feței, mucoaselor și regiunilor pretibiale și subunghiale, apar la antimalarice, iar quinacrina (mepacrin) provoacă o modificare generalizată a culorii cutanate în galben. Agenții antimalarici pot exacerba psoriazisul și au fost semnalate ca reacții adverse dermatita exfoliativă, eritemul fix medicamentos, dermatita lichenoidă și eritemul anular centrifug în timpul utilizării lor.

AURUL Crisoterapia a fost asociată cu variate reacții dermatologice dependente de doză (incluzând erupții maculopapulare), ce se pot dezvolta până la 2 ani după inițierea terapiei și necesită luni pentru a se vindeca. Ca reacții adverse au fost semnalate eritemul nodos, dermatita psoriaziformă, pruritul vaginal, erupții similare cu pitiriazis rosea, hiperpigmentare și erupții lichenoide asemănătoare celor întâlnite la agenți antimalarici. După o reacție cutanată, este posibil uneori să se reinstituie terapia cu aur la doze mai mici, fără recidiva dermatitei.

DIAGNOSTICUL REACȚIILOR MEDICAMENTOASE

Cauzele posibile ale unei reacții adverse pot fi evaluate ca certe, probabile, posibile sau improbabile pe baza a șase variabile: (1) experiența anterioară cu medicamentul respectiv în populația generală; (2) candidați etiologici alternativi; (3) cronologia evenimentelor; (4) nivelul medicamentului sau semnele de supradozaj; (5) reacția pacientului la întreruperea administrării și (6) reacția pacientului la reexpunere.

EXPERIENȚA ANTERIOARĂ Tabele de rate relative ale reacțiilor sunt disponibile și sunt utile pentru a evalua probabilitatea ca un anumit medicament să fie responsabil de o anumită reacție, cutanată. Tipul morfologic specific al unei reacții medicamentoase poate totuși modifica acești indici de reacție prin creșterea sau scăderea probabilității ca un anumit medicament să fie responsabil pentru o anumită reacție. De exemplu, deoarece erupțiile medicamentoase fixe sunt mai des întâlnite la barbiturice decât la penicilină, un eritem fix medicamentos la un pacient primind ambele tipuri de medicamente este mai probabil datorat barbituricelor, chiar dacă penicilina are un indice global de reacții medicamentoase mai mare.

CANDIDAȚI ETIOLOGICI ALTERNATIVI O erupție cutanată se poate datora exacerbării unei boli preexistente sau apariției unei noi boli nelegate de medicamente. De exemplu, un pacient cu psoriazis poate avea o exacerbare a bolii coincidentă cu administrarea de penicilină pentru o infecție streptococică; în acest caz, infecția este o cauză mai probabilă a puseului decât reacția la medicament.

CRONOLOGIA EVENIMENTELOR Deoarece cele mai multe reacții medicamentoase ale pielii apar în primele 2 săptămâni de la începerea terapiei, reacțiile ce încep după 2 săptămâni sunt mai puțin probabil datorate medicamentelor.

NIVELUL CONCENTRAȚIEI MEDICAMENTULUI Unele reacții cutanate sunt dependente de dozaj sau de toxicitatea cumulativă. De exemplu, dermatozele lichenoide datorate administrării de aur apar mai frecvent la pacienții ce iau doze mari.

ÎNTRERUPEREA EXPUNERII Cele mai multe reacții adverse cutanate se remit la întreruperea agentului suspectat. Este improbabil ca o reacție să fie legată de medicamente dacă ameliorarea survine când medicamentul este administrat în continuare sau dacă starea unui pacient nu se ameliorează după întreruperea medicamentului și terapie adecvată.

TESTUL DE PROVOCARE Testul de provocare furnizează cea mai categorică informație asupra reacțiilor adverse cutanate la medicamente, deoarece dacă reacția nu apare după testul de provocare cu un medicament este improbabil ca acel medicament să fie implicat. Testul de provocare de multe ori nu este practicabil, deoarece siguranța și confortul pacientului sunt mai importante decât obținerea unei informații de certitudine prin testul de provocare.

De importanță specială este recunoașterea rapidă a reacțiilor ce pot deveni serioase sau cu evoluție fatală. Tabelul 56-2 corespunde caracterelor clinice și de laborator, care dacă sunt prezente sugerează că reacția cutanată poate fi gravă. Tabelul 56-3 prezintă caracterele celor mai grave reacții adverse cutanate.

Tabel 56-2

Semne clinice și de laborator asociate manifestărilor clinice cutanate mai grave induse de medicamente

Cutanate
- Eritem confluent
- Edem facial sau afectare facială centrală
- Durere cutanată
- Purpură palpabilă
- Necroză cutanată
- Bule sau detașare epidermică
- Semnul Nikolsky pozitiv
- Eroziuni ale mucoaselor
- Urticarie
- Tumefierea limbii

Generale
- Febră înaltă (temperatură > 40°C)
- Mărirea ganglionilor limfatici
- Artralgii sau artrită
- Dispnee, wheezing, hipotensiune

Rezultate de laborator
- Eozinofilie > 1000/µL
- Limfocitoză cu limfocite atipice
- Probe funcționale hepatice anormale

SURSĂ: Adaptat din Roujeau și Stern.

DIAGNOSTICUL ALERGIEI MEDICAMENTOASE

Testele pentru răspunsul IgE includ metode in vivo și in vitro, dar aceste teste se pot face numai cu un număr limitat de medicamente, incluzând penicilinele și cefalosporinele, unele peptide și medicamente cu structură proteică (insulină și seruri xenogenice) și unele substanțe utilizate pentru anestezia generală. Testarea in vivo este realizată prin teste prick (scarificare) și/sau teste intradermice. Un răspuns eritem-papulă mai mare de 2x2 mm decât cel observat la o probă de control cu ser fiziologic care apare în 20 min. este considerat reprezentativ pentru degranularea IgE mediată a mastocitelor, cu condiția ca: 1) pacientul să nu aibă dermografism; 2) medicamentul să nu degranuleze nespecific mastocitele; 3) concentrația medicamentului să nu fie suficient de mare pentru a fi iritantă; 4) solventul („the buffer“) să nu producă răspuns de tip eritem-papulă.

Testele cutanate cu determinanți majori și minori ai penicilinelor și cefalosporinelor s-au dovedit utile pentru identificarea pacienților cu risc de a dezvolta reacții anafilactice la aceste medicamente. Totuși, testele cutanate în sine au un mic risc de anafilaxie. Testele cutanate negative nu exclud reactivitatea mediată de IgE și riscul de anafilaxie ca răspuns la administrarea de penicilină la pacienții cu teste cutanate negative este de circa 1%; aproximativ două treimi din pacienții cu un test cutanat pozitiv și antecedente de reacții adverse la penicilină prezintă un răspuns alergic la reexpunere. Testele cutanate pot fi negative la pacienții alergici care primesc antihistaminice sau la cel la care alergia este la determinanți ce nu sunt prezenți în reactivul de testare. Deși mai puțin bine studiate, tehnici similare pot identifica pacienții care sunt sensibili la medicamente proteice și la agenți ca galamina și succinilcolina. Majoritatea celorlalte medicamente sunt molecule mici și testarea cutanată la ele nu este edificatoare.

Testarea in vitro pentru IgE poate fi făcută prin evaluarea capacității serului de a se lega de antigen și de a lega apoi

Tabelul 56-3

Caractere clinice ale anumitor reacții cutanate grave induse frecvent de medicamente

Diagnosticul	Leziuni mucoase	Leziuni cutanate tipice	Semne și simptome frecvente	Cauze alternative nelegate de medicamente
Sindromul Stevens-Johnson	Eroziuni de obicei în cel puțin 2 regiuni	Vezicule mici pe macule purpurice brune sau leziuni „în țintă“ atipice; rar zone de confluență; decolare ≤10% din suprafața corpului	10-30% din cazuri prezintă febră, leziuni ale căilor respiratorii și tractului gastrointestinal	Eritem polimorf major postinfecțios (mai ales în cazul infecției cu herpes simplex sau micoplasma)
Necroliza epidermică toxică	Eroziuni în ≥ 2 regiuni	Leziuni individuale ca cele din sindromul Stevens-Johnson; stratul extern al epidermului se separă cu ușurință de cel bazal la presiune laterală; plaje întinse de epiderm necrotic; clivare totală a > 30% din suprafața corporală	Aproape toate cazurile prezintă febră, „insuficiență cutanată acută“, leucopenie, leziuni ale căilor respiratorii și tractului gastrointestinal	
Sindromul de hipersensibilitate	Rare	Erupție exantematoasă gravă (poate deveni purpurică), dermatită exfoliativă	30-50% din cazuri prezintă febră, limfadenopatii, hepatită, cardită, eozinofilie, limfocite atipice	Limfom cutanat
Vasculita vaselor mici	Rare	Purpură palpabilă, cel mai adesea pe membrele inferioare; noduli, ulcerații; urticarie	30-50% din cazuri afectează tractul gastrointestinal, nevrită, febră, glomerulonefrită	Infecții, boli reumatice, limfoame
Boala serului sau reacții asemănătoare bolii serului	Absente	Leziuni morbiliforme, uneori cu urticarie	Febră, artralgii	Infecții
Necroza indusă de anticoagulante	Rare	Eritem, apoi purpură și necroză, în special ale regiunilor cu strat adipos	Dureri în regiunile afectate	Coagulare intravasculară diseminată, septicemie
Angioedemul	Afectate frecvent	Urticarie sau tumefierea părții centrale a feței	Detresă respiratorie, colaps cardiovascular	Înțepături de insecte, alimente

SURSĂ: Adaptat din Roujeau și Stern.

anticorpi radiomarcați de IgE (test RAST) sau prin evaluarea capacității medicamentului de a provoca eliberare histaminică din bazofile de la indivizii sensibili la medicament. Testul RAST este sensibil și specific, dar nu e disponibil pentru cele mai multe medicamente; chiar în cazul penicilinei, este disponibil numai pentru determinanții majori.De asemenea, eliberarea de histamină din bazofile este o tehnică de cercetare ce nu e general disponibilă.

Nu există teste sigure și disponibile pe scară largă pentru testarea sensibilității la AINS, la agenții care degranulează direct mastocitele sau la medicamente ce provoacă manifestări prin activarea complementului mediată de complexe imune. Deși este posibilă investigarea pentru absența anticorpilor IgA, utilitatea acestei manevre în prevenirea anafilaxiei asociate transfuziilor la indivizi deficitari în IgA nu a fost evidențiată.

BIBLIOGRAFIE

ALANKO K et al: Cutaneous drug reactions: Clinical types and causative agents, Five-year survey of inpatients (1981-1985). Acta Derm Venereol (Stockh) 69:223, 1989

BASTUJI-GARIN S et al: Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol 129(1):92, 1993

BIELORY L et al: Human serum sickness: A prospective analysis of 35 inpatients treated with equine anti-thymocyte globulin for bone marrow failure. Medicine 67:40, 1988

BIGBY M et al: Drug-induced cutaneous reactions: A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975-1982. JAMA 256:3358, 1986

CHAN HL et al: The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: A population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. Arch Dermatol 126:43, 1990

COOPMAN SA et al: Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. N Engl J Med 328(23):1670, 1993

JUNG AC, PAAUW DS: Management of adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in human immunodeficiency virus-infected patients. Arch Intern Med 154(21):2402, 1994

KAUFMANN D et al: Severe episode of high fever with rash, lymphadenopathy, neutropenia, and eosinophilia after minocycline therapy for acne. Arch Intern Med 154(17):1983, 1994

ROUJEAU JC, STERN RS: Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 331(19):1272, 1994

—— et al: Acute generalized exanthematous pustulosis: Analysis of 63 cases. Arch Dermatol 127:1333, 1991

57

Jean L. Bolognia, Irwin M. Braverman

MANIFESTĂRI CUTANATE ALE BOLILOR INTERNE

Este acum un fapt general acceptat în medicină că pielea poate prezenta semne ale unor boli interne. De aceea, în tratatele de medicină se găsește un capitol ce descrie detaliat afecțiunile sistemice majore care pot fi identificate prin semne cutanate. Presupunerea care stă la baza unui astfel de capitol este că un clinician a fost capabil de a identifica afecțiunea pacientului și are doar nevoie să citească despre aceasta în tratat. În realitate, diagnosticul diferențial rapid și identificarea acestor afecțiuni sunt de fapt dificile pentru un nedermatolog, deoarece acesta nu este versat în recunoașterea leziunilor cutanate sau a spectrului lor de prezentare. De aceea, autorii acestui capitol au decis să acopere tema particulară a medicinei cutanate nu prin discutarea afecțiunilor individuale, ci prin descrierea și discutarea diferitelor semne și simptome clinice de prezentare care indică prezența acestor afecțiuni. Vor fi prezentate diagnostice diferențiale concise, în care bolile semnificative vor fi discutate pe scurt și separate de afecțiunile mai frecvente care nu au semnificație pentru bolile interne. Acestea din urmă sunt rezumate în tabele și trebuie întotdeauna excluse când ne gândim la o afecțiune dermatologică. Pentru o descriere detaliată a bolilor individuale, cititorul trebuie să studieze un text dermatologic. Categoriile de leziuni cutanate discutate cuprind leziunile papuloscuamoase, eritrodermia, alopecia, leziunile figurate, acneea, pustulele, telangiectaziile, hipopigmentarea, hiperpigmentarea, veziculele/bulele, exantemele, urticaria, leziunile papulonodulare, purpura și ulcerele. În încercarea de a determina categoria adecvată pentru o anumită leziune, este important să se examineze atent aspectul ei de suprafață, forma și culoarea, precum și localizarea și distribuția (vezi capitolul 54).

LEZIUNI CUTANATE PAPULOSCUAMOASE (tabelul 57-1) Când o erupție este caracterizată de leziuni elevate, papule (<1cm) sau plăci (>1cm), în asociere cu scuame, ea este denumită *papuloscuamoasă*. Cele mai frecvente afecțiuni papuloscuamoase – *psoriazisul*, *tinea*, *pitiriazisul rozat* și *lichenul plan* – sunt afecțiuni cutanate primare (tabelul 57-2). Când leziunile psoriazice sunt însoțite de artrită, trebuie luată în considerare posibilitatea existenței artritei psoriazice sau a *bolii Reiter*. Un istoric de ulcerații orale, conjunctivită, uveită și/sau uretrită indică acest ultim diagnostic. În *psoriazisul gutat* există un debut acut cu leziuni mici, uniforme, diseminate pe suprafețe întinse, deseori în asociație cu o infecție streptococică. Litiul, beta-blocantele, infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și scăderea rapidă a dozei glucocorticoizilor sistemici sunt cunoscuți, de asemenea, ca factori ce exacerbează psoriazisul. Hiperproliferarea epidermică și maturizarea incompletă sunt responsabile pentru formarea plăcilor și scuamelor caracteristice pentru psoriazis. Bolile papuloscuamoase sunt discutate amănunțit în capitolul 55.

Întotdeauna când se pune diagnosticul de pitiriazis rozat sau de lichen plan, este important să se verifice medicația pacientului, deoarece erupția poate fi tratată prin simpla întrerupere a agentului provocator. Erupțiile induse medicamentos asemănătoare pitiriazisului rozat se întâlnesc cel mai frecvent ca reacții la beta-blocante, captopril, aur și metronidazol, în timp ce medicamentele ce pot provoca o erupție lichenoidă cuprind aurul, antimalaricele, tiazidele, chinidina, fenotiazinele, sulfonilurea, beta-blocantele și captoprilul. Leziunile de tip lichen plan se întâlnesc, de asemenea, în boala cronică grefă-contra-gazdă.

Parapsoriazisul este o boală intermediară, deoarece poate rămâne numai ca o boală cutanată primară sau poate progresa spre un limfom cutanat cu celule T (LCCT) după o perioadă de latență de până la 40 de ani. Există mai multe forme de parapsoriazis, cuprinzând forma cu plăci mici (0,5-5 cm), cu plăci mari (>6 cm) și cea retiformă. Leziunile parapsoriazisului cu plăci mici și cele ale parapsoriazisului cu plăci mari sunt superficiale, de culoare portocalie, cu scuame albe fine. În formele cu plăci mici, leziunile sunt de obicei pe trunchi, dar pot fi larg diseminate. În formele cu plăci mari, localizarea cea mai frecventă este aria „centurii" și deseori se întâlnește o ridare fină secundară atrofiei epidermice. Parapsoriazisul retiform determină un aspect în rețea și papulele individuale sunt roșii-brune și plate. Ultimele două forme de parapsoriazis, cu plăci mari și retiform, pot evolua spre LCCT.

Un indiciu al dezvoltării LCCT în leziunile de parapsoriazis cu plăci mari sau retiform este o amplificare a componentei palpabile a plăcii (infiltrare crescută). În stadiile lui timpurii, LCCT poate fi confundat cu eczema sau psoriazisul, dar deseori nu răspunde la terapia adecvată acestor boli inflamatorii. Diagnosticul de LCCT este stabilit prin biopsia cutanată care evidențiază colecții de limfocite T atipice ce se găsesc în epiderm și derm. Pe măsură ce boala progresează, pot să apară tumori cutanate și afectarea ganglionilor limfatici.

În *sifilisul secundar* apar papule roșii-brune diseminate, cu scuamă subțire. Erupția afectează adesea palmele și plantele și poate să semene cu pitiriazisul rozat. Constatările asociate sunt utile în stabilirea diagnosticului și cuprind plăci anulare

Tabelul 57-1

Cauze importante de leziuni cutanate papuloscuamoase

1. Afecțiuni cutanate primare
   a. Psoriazis*
   b. Tinea*
   c. Pitiriazis rozat*
   d. Lichen plan*
   e. Parapsoriazis
   f. Boala Bowen (carcinom spinocelular in situ)†
2. Medicamente
3. Boli sistemice
   a. Lupus eritematos‡
   b. Limfom cutanat cu celule T
   c. Sifilis secundar
   d. Sindromul Reiter

* Discutate în detaliu în capitolul 55.
† Asociată cu expunere cronică la soare și expunerea la arsenic.
‡ Vezi și „Leziuni roșii" din „Leziuni cutanate papulonodulare".

pe față, alopecie necicatriceală, condiloma lata (cu bază largă și umedă) și plăci mucoase, ca și adenopatii, indispoziție, febră, cefalee și mialgii. Intervalul între șancrul primar și stadiul secundar este de obicei de 4-8 săptămâni și rezoluția spontană în lipsa unei terapii adecvate este întâlnită.

ERITRODERMIA (tabelul 57-3) *Eritrodermia* este termenul utilizat când majoritatea suprafeței cutanate este eritematoasă (roșie la culoare). Se pot asocia scuame, eroziuni sau pustule, ca și căderea părului sau unghiilor. Manifestările sistemice potențiale cuprind febra, frisoanele, hipotermia, adenopatia reactivă, edemul periferic, hipoalbuminemia și insuficiență cardiacă cu debit crescut. Cauzele principale ale eritrodermiei sunt: (1) *bolile cutanate,* ca psoriazisul și dermatita (tabelul 57-4), (2) *medicamentele*, (3) *bolile sistemice*, cel mai frecvent LCCT și (4) *idiopatice*. În primele trei grupe, localizarea și descrierea leziunilor inițiale, înaintea apariției eritrodermiei, ajută la diagnostic. De exemplu, un istoric de plăci roșii scuamoase pe coate și genunchi ar indica psoriazisul. Este de asemenea important să se examineze pielea atent, urmărindu-se eventuala migrare a eritemului și modificările secundare asociate, ca pustule sau eroziuni. Pusee migratoare cu eritem presărat cu pustule superficiale se întâlnesc în *psoriazisul pustulos*.

O eritrodermie secundară unei boli cutanate subiacente se datorează cel mai frecvent *psoriazisului* sau uneia dintre formele variate de *dermatită* (eczemă). Fiecare tip de dermatită are trăsăturile sale distinctive, dar acestea pot fi limitate la leziunile inițiale (tabelul 57-4).

Eritrodermia indusă medicamentos (dermatită exfoliativă) poate începe ca o erupție morbiliformă sau poate debuta ca un eritem difuz. Febra și eozinofilia periferică însoțesc deseori erupția, iar uneori se asociază o nefrită interstițială alergică. Un număr de *medicamente* pot provoca eritrodermia, cuprinzând penicilinele, sulfonamidele, carbamazepina, fenitoinul, aurul, alopurinolul, captoprilul și factorul de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage. În timp ce reacțiile la anticonvulsivante pot provoca un sindrom pseudolimfomatos, reacțiile la alopurinol pot fi însoțite de hepatită, hemoragii gastrointestinale și nefropatie.

Cea mai frecventă boală malignă care este asociată cu eritrodermia este *LCCT*; în unele serii, până la 25% din cazurile de eritrodermie se datorau LCCT. Leziunile pacientului pot fi papule și tumori izolate, dar mai frecvent eritrodermia este prezentă de-a lungul evoluției bolii (sindrom Sézary). În sindromul Sézary există limfocite T atipice circulante, prurit și adenopatie. În cazurile de eritrodermie în care nu există nici o cauză aparentă (idiopatice), supravegherea în timp este obligatorie pentru a monitoriza o posibilă apariție a LCCT. Alte tipuri de *limfoame* pot fi asociate cu eritrodermie, inclusiv limfoamele Hodgkin și nonhodgkiniene, primele fiind mai frecvente. Au fost de asemenea semnalate cazuri izolate de eritrodermie secundară unor tumori solide ale plămânului, ficatului, prostatei, tiroidei și colonului – dar de obicei într-un stadiu tardiv al bolii.

ALOPECIA (tabelul 57-5) Cele două forme majore de *alopecie* sunt: cicatriceală și necicatriceală. În *alopecia cica-*

Tabelul 57-2

Afecțiuni cutanate papuloscuamoase (afecțiuni cutanate primare)*

	Leziune caracteristică	Localizare	Alte semne	Investigații utile pentru diagnostic	Tratament†
Psoriazis	Roz-roșie, cu scuamă argintie, demarcație netă	Coate, genunchi, scalp, aria presacrată	Distrofie unghială: depresiuni punctiforme (pitting), onicoliză, modificare în galben a culorii Artrita: mai ales articulațiile mici (mâini și picioare)	Biopsie cutanată Cultură pentru streptococ beta hemolitic	Întreruperea posibililor agenți provocatori; glucocorticoizi topici, keratolitice, gudroane și vitamina D; UV-B‡; PUVA§; metotrexat
Tinea	Roz-roșie, frecventă vindecare centrală, margine activă, cu descuamații	Fața internă a coapsei (tinea cruris), palme, plante, orice suprafață a corpului	Invazia stratului cornos de către dermatofiți	KOH și/sau cultură micotică din scuame	Antimicotice topice sau sistemice, de ex. imidazoli, triazoli, alilamine, griseofulvină
Pitiriazis rozat	Roz-portocaliu, formă ovală, axul lung urmează liniile de clivaj ale pielii, colorate periferic, scuamos	Trunchi, extremități proximale	Pata heraldică: leziune inițială și de obicei cea mai mare ca dimensiuni Vindecare spontană în 2-3 luni	Biopsie cutanată, VDRL pentru excluderea sifilisului secundar	Întreruperea posibililor agenți provocatori; antihistaminice; glucocorticoizi topici; UV-B‡ dacă e diseminat
Lichen plan	De culoare violet, poligonal, cu acoperiș plat, traversat de linii albe subțiri (striurile Wickham)	Regiunile de flexie ale articulațiilor mâinii, gleznelor, aria presacrată, glandul penisului	Mucoasa bucală: plăci albe reticulate și/sau eroziuni. Prurit. Distrofie unghială: pterigium, șanțuri longitudinale	Biopsie cutanată	Îndepărtarea posibililor agenți provocatori; glucocorticoizi topici; PUVA§; glucocorticoizi per os

* Discutate în detaliu în capitolul 55.
† Când sunt enumerate mai multe tratamente, tratamentul pentru bolile ușoare sau moderate sunt primele, urmate de cele pentru afectările grave.
‡ UV-B, ultraviolete B.
§ PUVA, psoralen+iradiere cu ultraviolete A.

Tabelul 57-3

Cauze de eritrodermie

1. Afecțiuni cutanate primare
   a. Psoriazis*
   b. Dermatită (atopică, de stază, de contact, seboreică) *
   c. Pitiriazis rubra pilaris
2. Medicamente
3. Boli sistemice
   a. Limfom cutanat cu celule T
   b. Limfoame
4. Idiopatice

* Discutate în detaliu în capitolul 55.

tricealǎ apar asociate fibroza, inflamația și pierderea foliculilor piloși. La examenul clinic, tegumentele scalpului sunt netede, cu un număr scăzut de orificii foliculare, dar în unele cazuri modificările sunt vizibile doar în probele biopsice recoltate din regiunile afectate. În *alopecia necicatricealǎ,* porțiunile aeriene ale firului de păr au dispărut, dar foliculii piloși sunt păstrați, explicând natura reversibilă a alopeciei necicatriceale.

Afecțiunile cutanate primare sunt cele mai frecvente cauze de alopecie necicatricealǎ și cuprind *efluviul telogen*, *alopecia androgeneticǎ*, *alopecia areata*, *tinea capitis* și *alopecia traumaticǎ* (tabelul 57-6). La femeile cu alopecie androgenică, se poate întâlni o creștere a nivelului de androgeni circulanți, ca urmare a unei disfuncții ovariene sau suprarenale. Când există semne de virilizare, cum sunt vocea îngroșată și clitorisul mărit, posibilitatea unei tumori de ovar sau de glandă suprarenală trebuie luată în considerare.

Expunerea la diferite *medicamente* poate provoca, de asemenea, o pierdere difuză a părului, de obicei prin inducerea unui efluviu telogen. O excepție este efluviul anagen observat la agenții antimitotici, ca daunorubicina. Alopecia este un efect secundar al următoarelor medicamente: warfarină, heparină, propiltiouracil, carbimazol, vitamina A, isotretinoin, etretinat, litiu, beta-blocante, colchicină, amfetamine și thaliu. Din fericire, părul crește, de obicei, spontan din nou după întreruperea agentului provocator.

Tabelul 57-4

Eritrodermia (afecțiuni cutanate primare)

	Leziuni inițiale	Localizarea leziunilor inițiale	Alte constatări	Investigații utile pentru diagnostic	Tratament
Psoriazis*	Roz-roșii, scuamă argintie, delimitare netă	Coate, genunchi, scalp, aria presacrată	Distrofie unghială, artrită, pustule	Biopsie cutanată	Etretinat ± PUVA†; metotrexat
Dermatită*:					
Atopică	Acută: Eritem, scuamă fină, crustă, margini difuze Cronică: Lichenificare (desen cutanat accentuat)	Fosele antecubitale și poplitee, gât, mâini	Prurit Antecedentele familiale de atopie care cuprind astm, rinită alergică, conjunctivită alergică și dermatită atopică. Eliminarea infecției secundare cu *S. aureus* Eliminarea dermatitei iritative de contact supraadăugate	Biopsie cutanată	Glucocorticoizi topici, gudron și antipruriginoase; antihistaminice per os; împachetări umede neocluzive: UV-B‡+UV-A§; PUVA; glucocorticoizi per os/IM** Antibiotice topice sau per os
De stază	Eritem, cruste, excoriații	Extremitățile inferioare	Prurit, edem al membrelor inferioare Antecedente de ulcere venoase, tromboflebită și/sau celulită Excluderea existenței unei celulitei Excluderea dermatitei de contact supraadăugate, de exemplu, cea dată de neomicina aplicată topic	Biopsie cutanată	Glucocorticoizi topici; comprese umede nonocluzive; ridicarea piciorului deasupra planului orizontal; ciorapi medicali (compresivi)
De contact local:	Eritem, cruste, vezicule și bule	Depinde de agentul provocator	Iritativă: debut deseori în câteva ore Alergică: hipersensibilitate de tip întârziat; timp de latență de 48 h	Testare epicutană	Îndepărtarea iritantului sau alergenului; glucocorticoizi topici; antihistaminice orale; glucocorticoizi per os/IM**
De contact sistemică:	Eritem, scuamă fină, crustă	Generalizată	Pacientul are antecedente de dermită alergică de contact la un agent topic și primește apoi medicație sistemică care este structural înrudită cu acesta, de exemplu, etilendiamină (topic) și aminofilina (IV)	Testare epicutană	Similar cu al formei locale
Seboreică	Roz-roșii, cu scuamă grăsoasă	Scalp, pliuri nazolabiale, sprâncene, zone intertriginoase	Se exacerbează la stres, infecție cu HIV Asociată cu boala Parkinson	Biopsie cutanată	Glucocorticoizi topici și imidazoli
Pitiriasis rubra pilaris	Roșu-portocaliu, perifolicular, papule	Generalizat, dar cu regiuni caracteristice de piele normală („omise“)	Keratodermie ceroasă Excluderea existenței limfomului cutanat cu celule T	Biopsie cutanată	Isotretinoin sau etretinat; metotrexat

* Discutate în detaliu în capitolul 55.
† PUVA, psoralen+iradiere cu ultraviolete A.
‡ UV-B, ultraviolete B.
§ UV-A, ultraviolete A.
** IM, intramuscular.

Tabelul 57-5

Cauze de alopecie

I. Alopecie necicatriceală
  A. Afecțiuni cutanate primare
    1. Efluviu telogen
    2. Alopecia androgenetică
    3. Alopecia areata
    4. Tinea capitis
    5. Alopecie traumatică
  B. Medicamente
  C. Boli sistemice
    1. Lupus eritematos
    2. Sifilis secundar
    3. Hipotiroidism
    4. Hipertiroidism
    5. Deficite proteice, de fier, biotină și zinc
    6. Infecție cu HIV
II. Alopecie cicatriceală
  A. Boli cutanate primare
    1. Lupus cutanat
    2. Lichen plan
    3. Foliculită decalvantă
    4. Sclerodermie liniară (morfee)
  B. Boli sistemice
    1. Lupus eritematos
    2. Sarcoidoză
    3. Metastaze cutanate

Mai rar, alopecia necicatriceală este asociată cu *lupusul eritematos* sau cu *sifilisul secundar*. În lupusul sistemic există două forme de alopecie – una este cicatriceală, secundară leziunilor discoide (vezi mai jos), iar cealaltă este necicatriceală. Această ultimă formă poate fi difuză și poate afecta întregul scalp sau poate fi localizată la scalpul frontal sub formă de multiple fire de păr scurte („perii lupici"). Zone diseminate de alopecie, slab circumscrise, cu aspect „mâncat de molii" sunt o manifestare a stadiului secundar al sifilisului (vezi „Leziuni cutanate papuloscuamoase"). Rărirea difuză a firelor de păr este de asemenea asociată cu hipotiroidismul, hipertiroidismul, hipopituitarismul, infecția cu HIV și deficitele de proteine, fier, biotină și zinc.

Alopecia cicatriceală este mai frecvent rezultatul unei boli cutanate primare, ca *lichenul plan*, *foliculita decalvantă*, *lupusul cutanat* sau *sclerodermia liniară (morfeea),* decât semnul unei afecțiuni sistemice. Deși leziunile cicatriceale ale lupusului discoid pot fi întâlnite la pacienți cu lupus sistemic, în majoritatea cazurilor procesul patologic este limitat la piele. Cauzele mai puțin frecvente de alopecie cicatriceală cuprind *sarcoidoza* (vezi „Leziuni cutanate papulonodulare") și *metastazele* cutanate.

În fazele precoce ale lupusului discoid, lichenului plan și foliculitei decalvante există regiuni circumscrise de alopecie. Fibroza și pierderea consecutivă a foliculilor sunt observate în special în centrul leziunilor individuale, în timp ce procesul inflamator este cel mai intens la periferie. Regiunile de inflamație activă din *lupusul discoid* sunt eritematoase, cu scuame, în timp ce regiunile de inflamație anterioară sunt adesea hipopigmentate, cu o margine de hiperpigmentare. În *lichenul plan,* maculele perifoliculare periferice sunt de culoare violet și hiperpigmentarea postinflamatorie este un semn caracteristic. Examinarea completă a pielii și mucoasei bucale, combinate cu o biopsie și cu imunofluorescența directă, vor ajuta în deosebirea acestor două entități. Leziunile active periferice din *foliculita decalvantă* sunt pustule perifoliculare care conțin de obicei *Staphylococcus aureus* sau flora normală. Acești pacienți au adesea alte forme de acnee și foliculită și pot prezenta o artrită reactivă.

LEZIUNI CUTANATE FIGURATE (tabelul 57-7) În erupțiile *figurate*, leziunile formează inele și arcuri care sunt de obicei eritematoase, dar pot fi de culoarea pielii, până la brun. Cel mai frecvent sunt datorate unor boli cutanate primare ca *tinea*, *urticaria*, *eritemul anular centrifug* și *granulomul anular* (tabelul 57-8). O boală sistemică subiacentă este prezentă la un al doilea grup, mai puțin frecvent, de eriteme anulare

Tabelul 57-6

Alopecia necicatriceală (afecțiuni cutanate primare)

	Caracteristici clinice	Patogenie	Tratament
Efluviul telogen	Căderea difuză a firelor normale de păr Apare fie după un stres major (febră înaltă, infecție gravă), fie după modificări hormonale (post partum) Reversibil fără tratament	Stresul provoacă sincronizarea ciclurilor de creștere ale firelor individuale de păr, care normal sunt asincrone; de aceea, un număr mare de fire de păr în creștere (anagenă) intră simultan în faza de moarte (telogenă)	Supraveghere; întreruperea oricăror medicamente ce au ca efect secundar alopecia; verificarea existenței unei cauze metabolice subiacente, de ex. hipotiroidism, hipertiroidism
Alopecia androgenetică	Miniaturizarea firelor de păr de-a lungul liniei mijlocii a scalpului Retragerea liniei anterioare la bărbați și la unele femei	Sensibilitate crescută a firelor de păr afectate la efectele testosteronului Niveluri crescute ale androgenilor circulanți (de origine ovariană sau suprarenală la femei)	Dacă nu există dovezi ale unei stări de hiperandrogenism, atunci minoxidil topic ± tretinoin; transplant de păr
Alopecia areata	Zone circulare, bine delimitate, cu diametru de 2-5 cm, de pierdere a firelor de păr. În cazurile extensive, confluarea leziunilor și/sau afectarea altor suprafețe păroase ale corpului Depresiuni punctiforme ale unghiilor	Zonele germinative ale foliculilor piloși sunt înconjurate de limfocite T Boli asociate ocazional: hipertiroidism, hipotiroidism, vitiligo, sindrom Down	Antralină topic; glucocorticoizi intralezional; sensibilizanți de contact topic
Tinea	Variază de la descuamare cu pierdere minimă a părului, la pete izolate cu „puncte negre" (fire rupte) și la placa „mlăștinoasă" cu pustule (kerion)	Invazia firelor de păr de către dermatofiți, cel mai frecvent *Trichophyton tonsurans*	Griseofulvină oral plus șampon cu sulfură de seleniu 2,5% sau ketoconazol; examinarea membrilor familiei
Alopecia traumatică	Fire de păr rupte Contur neregulat	Tracțiunea părului cu bigudiuri, bandă de cauciuc, împletirea părului Expunerea la căldură sau substanțe chimice Tracțiune mecanică (tricotilmania)	Schimbarea stilului coafurii sau a tratamentelor chimice agresive pentru păr; tricotilmania poate impune tăierea părului și examinarea firelor de păr sau biopsie diagnostică, urmate de psihoterapie

Tabelul 57-7

Cauze ale leziunilor cutanate figurate

I. Afecțiuni cutanate primare
  A. Tinea
  B. Urticaria
  C. Eritem anular centrifug
  D. Granulom inelar
II. Afecțiuni sistemice
  A. Migratoare
    1. Eritem migrator
    2. Erythema gyratum repens
    3. Eritem marginat
    4. Psoriazis pustulos
    5. Eritem necrolitic migrator (sindromul glucagonomului)*
  B. Nemigratoare
    1. Sarcoidoza
    2. Lupus eritematos subacut
    3. Sifilis secundar
    4. Limfom cutanat cu celule T

* Eritem migrator cu eroziuni; în special pe membrele inferioare și regiunea centurii.

migratoare. El cuprinde *erythema gyratum repens*, *erythema migrans*, *erythema marginatum* și *eritemul migrator necrolitic*.

În *erythema gyratum repens* se pot vedea sute de arcuri concentrice mobile și fronturi de undă ce se aseamănă cu fibrele de lemn. Căutarea unei boli maligne subiacente este obligatorie la un pacient cu această erupție. *Eritemul migrator* (erythema migrans) este manifestarea cutanată a bolii Lyme, care este provocată de spirocheta *Borrelia burgdorferi*. În stadiul inițial (3-30 de zile după mușcătura de căpușă), apare de obicei o leziune inelară unică, ce se poate extinde până la ≥10 cm în diametru. În câteva zile, la aproximativ jumătate dintre pacienți apar multiple leziuni eritematoase mai mici, în locuri îndepărtate de mușcătură. Simptomele asociate cuprind febră, cefalee, mialgii, fotofobie, artralgii și rash malar. *Eritemul marginat* (erythema marginatum) se întâlnește la pacienții cu reumatism articular acut, în special pe trunchi. Leziunile sunt roz-roșii la culoare, plane sau ușor elevate și tranzitorii.

Există și alte boli cutanate care se prezintă ca erupții inelare, dar nu au o componentă migratorie evidentă. Printre exemple sunt *LCCT*, *lupusul cutanat anular*, numit și *lupus subacut*, *sifilisul secundar* și *sarcoidoza* (vezi „Leziuni cutanate papulo-nodulare").

ACNEEA (tabelul 57-9) *Acneea vulgară* și *acneea rozacee* sunt cele două forme importante de acnee (tabelul 57-10 și capitolul 55). Estrogenii scad activitatea glandelor sebacee, în timp ce androgenii măresc producția de sebum. De aceea, acneea vulgară la un adult, în special dacă este de debut recent, poate fi reflectarea unor niveluri crescute de *androgeni* circulanți. Disfuncția ovariană sau a glandelor suprarenale, de exemplu boala ovarelor polichistice, sindromul Cushing sau deficiența parțială a 21-hidroxilazei poate duce la dezechilibru hormonal. Examinarea pacientului în căutarea unor semne ca hirsutismul, alopecia androgenetică, hipertensiunea și redistribuția grăsimii subcutanate vor ajuta la precizarea diagnosticului.

Exacerbări ale acneei vulgare urmează ingestiei anumitor medicamente, ca ioduri, bromuri, glucocorticoizi și litiu, ca și aplicării locale de compuși conținând uleiuri. Leziuni acneiforme se pot întâlni la pacienții cu boala Behçet (vezi „Ulcere"), iar, la pacienții imunocompromiși, *criptococoza* diseminată poate apărea ca o erupție acneiformă.

Pacienții cu sindrom carcinoid au episoade de congestii acute și tranzitive (flushing) la nivelul capului, gâtului și uneori trunchiului. Modificările cutanate faciale rezultate, în special telangiectaziile, mimează aspectul clinic al acneei rozacee. Sufuziunile faciale, cum se întâlnesc în policitemia vera, pot fi de asemenea confundate cu acneea rozacee.

LEZIUNI PUSTULOASE *Erupțiile acneiforme* (vezi „Acneea") și *foliculita* reprezintă cele mai frecvente dermatoze pustuloase. Un considerent important în evaluarea pustulelor perifoliculare este determinarea agentului patogen asociat, de ex., floră normală, *S. aureus*, *Pityrosporum*. Formele neinfecțioase de foliculită cuprind foliculita eozinofilică și foliculita secundară indusă de medicamente ca glucocorticoizii și litiul. Foliculita eozinofilică se poate întâlni la indivizii infectați cu HIV și este caracterizată prin leziuni pruriginoase multiple pe față și pe trunchi. Administrarea de doze mari de glucocorticoizi orali poate provoca o erupție diseminată de pustule perifoliculare pe trunchi, caracterizate prin leziuni în același stadiu de dezvoltare. În ceea ce privește bolile sistemice subiacente, pustulele sunt o componentă caracteristică a psoriazisului pustulos și se pot întâlni în cazul unor embolii septice de origine bacteriană sau fungică (vezi „Purpura"). De exemplu, leziunile cutanate din gonococia diseminată au deseori un halou de eritem înconjurând o pustulă centrală.

TELANGIECTAZII (tabelul 57-11) Pentru a deosebi diferitele tipuri de telangiectazii, este important să se examineze forma și configurația vaselor sanguine dilatate. *Telangiectaziile liniare* se întâlnesc pe fața pacienților *cu piele lezată actinic* și *acnee rozacee* și pe membrele inferioare ale pacienților cu *hipertensiune venoasă* și *telangiectazii esențiale* (tabelul 57-12). Pacienții cu o formă neobișnuită de *mastocitoză*

Tabelul 57-8

Erupții figurate (afecțiuni cutanate primare)

	Caracteristici clinice	Patogenie	Tratament
Tinea	Margine eritematoasă descuamativă, activă, cu vindecare centrală Se extinde lent	Invazia stratului cornos de către dermatofiți	Antimicotice orale sau topice, de ex., imidazoli, alilamine
Urticaria	Papulă urticariană centrală cu periferie eritematoasă Tranzitorie și/sau migratorie Pruriginoasă	Eliberare de histamină din mastocite prin mecanisme imunologice (IgE, hipersensibilitate de tip I) sau neimunologice (de exemplu morfina)	Îndepărtarea agentului provocator; antihistaminice; dacă e cronică, excluderea vasculitei urticariene
Eritem inelar centrifug	Se mărește lent Eritematos, neted sau ușor elevat Scuamă de formă caracteristică pe porțiunea internă a inelului în expansiune Fese, coapse în regiunea superioară	Necunoscută De obicei idiopatic Uneori asociat cu tinea pedis, hipersensibilitate la medicamente Rar, paraneoplazic	Supraveghere; tratarea infecției fungice subiacente
Granulom inelar	Margine compusă din papule de culoarea pielii până la roșu-brun. Extremități	Procesul granulomatos este limitat la piele Etiologie necunoscută Forma diseminată este asociată cu diabetul zaharat	Glucocorticoizi topic și intralezional; niacinamida

Tabelul 57-9

Etiologia erupțiilor acneiforme

I. Afecțiuni cutanate primare
  A. Acneea vulgară
  B. Acneea rozacee
II. Medicamente
III. Afecțiuni sistemice
  A. Producția crescută de androgeni
    1. Origine suprarenală, de exemplu: boala Cushing, deficit de 21-hidroxilază
    2. Origine ovariană, de exemplu: boala ovarelor polichistice
  B. Criptococoza diseminată
  C. Boala Behçet

(telangiectasia macularis eruptiva perstans), *sindrom carcinoid* (vezi „Acneea") și *ataxia-telangiectazia* au, de asemenea, telangiectazii liniare. În ataxie-telangiectazie, telangiectaziile liniare apar pe conjunctiva bulbară în timpul copilăriei. În final, apare afectarea urechilor, pleoapelor, obrajilor și/sau ariilor flexurale, cum sunt fosele antecubitale și poplitee. În sfârșit, telangiectaziile liniare se întâlnesc în zonele de inflamație cutanată. De exemplu, leziunile de lupus discoid au frecvent telangiectazii.

Poikilodermia este un termen utilizat pentru a descrie o zonă de piele cu (1) hipo- și hiperpigmentare reticulată, (2) ridare secundară atrofiei epidermice și (3) telangiectazii. Poikilodermia nu reprezintă o afecțiune unică – se întâlnește în pielea lezată de *radiații ionizante*, în *poikiloderma vasculare atroficans* (PVA) și *xeroderma pigmentosum*, ca și la pacienții cu boli de țesut conjuctiv, în special *dermatomiozită* (DM). PVA este o leziune precursoare a LCCT, iar regiunile de poikilodermie încep în zonele flexurale ale axilei și cele inghinale.

În *sclerodermie*, vasele sanguine dilatate au o configurație unică și sunt cunoscute sub numele de *telangiectazii „în rețea"*. Leziunile sunt macule largi, care măsoară de obicei 2-7 mm în diametru; uneori sunt mai mari. Leziunile reticulare au formă poligonală sau ovală și aspectul lor eritematos poate fi uniform sau rezultatul unor telangiectazii fine. Cele mai frecvente localizări ale telangiectaziilor de acest tip sunt: fața, mucoasa bucală și mâinile – regiuni periferice susceptibile la ischemie intermitentă. Sindromul CREST (*c*alcinosus cutis, fenomen *R*aynaud, tulburări de motilitate *e*sofagiană, *s*clerodactilie și *t*elangiectazii), o formă a sclerodermiei (vezi capitolul 314) este asociat cu evoluție cronică și anticorpi anti-centromer. Telangiectaziile reticulare sunt un indiciu important pentru diagnosticul sindromului CREST, ca și al sclerodermiei sistemice, pentru că pot constitui singurul semn cutanat.

Telangiectaziile periunghiale sunt semne patognomonice pentru trei boli majore de țesut conjunctiv – *lupusul eritematos* (LE), *sclerodermia* și *dermatomiozita* (DM). Sunt ușor de vizualizat cu ochiul liber și apar la cel puțin două treimi din acești pacienți. În DM și în lupus apare un eritem asociat al

Tabelul 57-11

Cauze de telangiectazii

I. Afecțiuni cutanate primare
  A. Liniare
    1. Acnee rozacee
    2. Pielea lezată actinic
    3. Hipertensiune venoasă
    4. Telangiectazii esențiale
  B. Poikilodermie
    1. Radiații ionizante
    2. Poikilodermie vasculară atrofiantă
  C. Angiom stelat
    1. Idiopatic
    2. De sarcină
II. Afecțiuni sistemice
  A. Liniare
    1. Carcinoid
    2. Ataxia-telangiectazia
    3. Mastocitoză
  B. Poikilodermie
    1. Dermatomiozită
    2. Xeroderma pigmentosum
    3. Limfom cutanat cu celule T
  C. Reticulare
    1. Sclerodermie
  D. Periunghiale
    1. Lupus eritematos
    2. Sclerodermie
    3. Dermatomiozită
  E. Papulare
    1. Telangiectazia hemoragică ereditară
  F Angiom stelat
    1. Ciroză

repliului unghial, iar în DM eritemul este adesea însoțit de cuticule „zdrențuite" și sensibilitate a vârfurilor degetelor. Privite la o mărire de 10x, vasele sanguine din repliurile unghiale ale pacienților cu lupus sunt contorsionate și seamănă cu „glomerulii", în timp ce în sclerodermie și în DM există o pierdere a anselor capilare, iar cele care rămân sunt intens dilatate.

În *telangiectazia hemoragică ereditară* (boala Rendu-Osler-Weber), leziunile apar, de obicei, în perioada adultă și se întâlnesc cel mai frecvent pe mucoase, față și extremitățile distale, inclusiv subunghial. Ele reprezintă malformații arteriovenoase (AV) ale microvascularizației dermice, sunt roșii-închise la culoare și de obicei sunt ușor proeminente. Când pielea este întinsă peste o leziune individuală, se evidențiază un punct excentric, cu prelungiri radiale. Deși gradul de afectare sistemică e variabil în această boală autosomal dominantă, simptomele majore sunt epistaxisul recurent și hemoragia gastrointestinală. Faptul că aceste telangiectazii mucoase sunt de fapt comunicări AV, ajută la explicarea tendinței lor de a sângera.

HIPOPIGMENTAREA (tabelul 57-13) Afecțiunile cu hipopigmentare sunt clasificate în difuze și localizate. Exemplul

Tabelul 57-10

Acneea (afecțiuni cutanate primare)*

	Caracteristici clinice	Patogenie	Tratament
Acneea vulgară	Papule eritematoase, pustule, comedoane deschise (puncte negre), comedoane închise (puncte albe) și chisturi Regiuni ce conțin glande sebacee: față, gât, trunchi superior	Hiperproliferarea epitelială în infundibulul foliculului pilos duce la formarea de comedoane Factori adiționali: acizii grași liberi derivați din sebum, *Propionibacterium acnes*	Eritromicină , clindamicină, benzoil peroxid și tretinoin, aplicații topice; antibiotice per os; în forme grave, isotretinoin
Acneea rozacee	Papule, pustule; regiunea centrală a feței Telangiectazii ale nasului și obrajilor Eritem facial Congestie acută și tranzitivă (flushing) la alimente fierbinți și alcool Afectare oculară: conjunctivită, blefarită, keratită	Necunoscută Fără reactivitate mărită a vaselor sanguine cutanate la vasodilatatoare Producție de sebum normală	Antibiotice topic și oral; metronidazol topic; evitarea alcoolului și a alimentelor fierbinți sau condimentate

* Vezi capitolul 55.

clasic de hipopigmentare *difuză* este *albinismul oculocutanat* (AOC). Cele mai întâlnite forme ale bolii sunt datorate unor mutații ale genei tirozinazei (tipul I) sau ale genei P (tipul II); unii pacienți cu tipul I de AOC au lipsă totală a activității enzimatice. La naștere, diferitele tipuri de AOC pot avea aspect similar – păr alb, ochii gri-albaștri și pielea alb-roz. Cu toate acestea, pacienții fără activitate tirozinazică își mențin acest fenotip, în timp ce aceia care prezintă activitate scăzută sau mutații ale genei P vor dobândi cu vârsta un grad de pigmentare al ochilor, părului și pielii. Gradul formării de pigment este în funcție de proveniența rasială, dar hipopigmentarea este evidentă când sunt comparați cu rudele lor de gradul întâi.

Semnele oculare în AOC se corelează cu gradul de hipopigmentare și includ acuitatea vizuală scăzută, nistagmus, fotofobie și viziune monoculară. Vitiligo-ul generalizat, fenilcetonuria și homocistinuria sunt alte cauze neobișnuite de depigmentare difuză. În vitiligo generalizat, melanocitele nu se găsesc în pielea afectată, în timp ce în AOC sunt prezente, dar au activitate scăzută. Teste adecvate de laborator exclud celelalte tulburări de metabolism.

Diagnosticul diferențial al hipomelanozei *localizate* cuprinde următoarele afecțiuni cutanate primitive: *vitiligo*, *leucodermia chimică*, *piebaldism-ul*, *nevus depigmentosus* (vezi mai jos), *hipomelanoza postinflamatorie* și *tinea versicolor* (tabelul 57-14). În acest grup de boli, în regiunile afectate, apar macule sau zone ce au o diminuare sau absență a pigmentării, iar în primele patru afecțiuni menționate, modificările secundare, cum sunt crustele sau scuamele, sunt absente. Pacienții cu vitiligo au o incidență crescută a unor tulburări autoimune, incluzând hipotiroidismul, boala Graves, anemia pernicioasă, boala Addison, uveita, alopecia areata, candidoza mucocutanată cronică și sindroamele poliglandulare autoimune (tipurile I și II). Bolile glandei tiroide sunt cele mai frecvente tulburări asociate, apărând la peste 30% din pacienții cu vitiligo. Autoanticorpii circulanți sunt deseori descoperiți, și cei mai frecvenți sunt anticorpii antitireoglobulină, antimicrozomali și anti-celulă parietală.

Există trei boli sistemice care trebuie avute în vedere la un pacient cu constatări clinice sugestive pentru vitiligo – *sindromul Vogt-Koyanagi-Harada*, *sclerodermia* și *leucodermia asociată melanomului*. Un istoric de meningită aseptică, uveită netraumatică, tinitus, pierderea auzului și/sau disacuzie indică diagnosticul de sindrom Vogt-Koyanagi-Harada. La acești pacienți, fața și scalpul sunt cele mai frevente localizări ale pierderii pigmentului. Leucodermia asemănătoare vitiligo-ului, întâlnită la pacienții cu sclerodermie, se aseamănă clinic cu vitiligo-ul idiopatic care a început să se repigmenteze ca rezultat al tratamentului; macule perifoliculare de pigmentare normală sunt prezente în ariile de depigmentare. Baza acestei leucodermii este necunoscută; nu există semne de inflamație în regiunile afectate, dar afecțiunea se poate vindeca dacă boala subiacentă de țesut conjunctiv devine inactivă. Spre deosebire de vitiligo-ul idiopatic, leucodermia asociată melanomului începe adesea pe trunchi și apariția ei trebuie să determine căutarea unei boli metastatice. Există posibilitatea ca distrugerea melanocitelor normale să fie rezultatul unui răspuns imun împotriva melanocitelor maligne.

Există două afecțiuni sistemice care au semnele cutanate ale piebaldismului (vezi tabelul 57-14). Acestea sunt *boala Hirschsprung* și *sindromul Waardenburg*. O explicație posibilă pentru ambele afecțiuni este o migrare embrionară anormală a două din elementele derivate din creasta neurală, unul fiind melanocitele și celălalt celulele ganglionilor mienterici (boala Hirschsprung) sau celulele nervului auditiv (sindromul Waardenburg). Acest ultim sindrom este caracterizat prin pierderea congenitală senzorineurală a auzului, dystopia canthorum (deplasarea laterală a cantusurilor interne, dar cu distanță interpupilară normală), iris heterocrom și o rădăcină a nasului largă, pe lângă piebaldism. S-a demonstrat că pacienții cu sindrom Waardenburg au mutații la nivelul a două gene care codifică proteinele de legătură ale ADN-ului, *PAX-3* și *MITF*, pe când unii pacienți cu boală Hirschsprung și cu pete albe au o mutație la nivelul unuia dintre cei doi receptori ai endotelinei.

În *scleroza tuberoasă*, cel mai precoce semn cutanat este pata în „frunză de frasin“. Aceste leziuni sunt adesea prezente

Tabelul 57-13

Cauze de hipopigmentare

I. Afecțiuni cutanate primare	II. Afecțiuni sistemice
A. Difuză 1. Vitiligo generalizat B. Localizată 1. Vitiligo 2. Leucodermie chimică 3. Piebaldism 4. Nervus depigmentosus 5. Postinflamator 6. Tinea versicolor	A. Difuză 1. Albinismul oculocutanat a. Sindrom Hermansky-Pudlak* b. Sindrom Chédiak-Higashi† B. Localizată 1. Vogt-Koyanagi-Harada 2. Sclerodermie 3. Leucodermie asociată melanomului 4. Scleroza tuberoasă 5. Hipomelanoza Ito/mozaicism 6. Sarcoidoza 7. Lepra tuberculoidă și nedeterminată 8. Limfom cutanat cu celule T

* Defect de stocare a plachetelor și boală pulmonară restrictivă secundară depozitelor de material tip ceroid.
† Granule lizozomale gigante și infecții recurente.

Tabelul 57-12

Telangiectazii (boli cutanate primare)

Tip	Afecțiunea asociată	Caracteristici clinice	Patogenie	Tratament
Liniare: linie simplă roșie sau albastră care dispare la diascopie (presiune)	Acnee rozacee	Față Asociată cu congestie acută și temporară a feței (flushing), eritem, papulopustule și rinofima	Vasodilatație	Laser, colorație pulsatilă
	Pielea lezată actinic	Față, brațe, trunchiul superior Asociată cu hipopigmentare, hiperpigmentare și keratoză	Leziuni ale țesutului conjunctiv subacut	Laser, colorație pulsatilă
	Telangiectazii esențiale	Dispoziție în rețea Începe pe membrele inferioare Pot fi diseminate Mai frecvent la femei	Necunoscută	? Scleroterapie
Angioame stelate: punct central pulsatil cu prelungiri radiale	Idiopatice Sarcină	Jumătatea superioară a corpului Halou de paloare secundar fenomenului de furt local	Proliferarea vaselor sanguine, în asociere cu estrogeni circulanți crescuți	Laser, colorație pulsatilă

la naștere și deseori sunt multiple; totuși, detectarea poate necesita examinarea cu lampa Wood, în special la indivizii cu piele deschisă. Pigmentul din ele este redus, dar nu absent. Dimensiunea medie este de 1-3 cm și formele uzuale sunt ovale, poligonale și lanceolate, în timp ce forme mai puțin frecvente sunt: dermatomală și asemănătoare cu confetti. Examinarea pacientului în căutarea semnelor cutanate suplimentare, ca adenoamele sebacee (angiofibroame multiple pe față), fibroame unghiale și gingivale, plăci fibroase ale frunții și nevi ai țesutului conjunctiv (petele sagrin), este recomandată. Este important de amintit că o pată în „frunză de frasin“ pe scalp va duce la *polioză*, care este o maculă circumscrisă de păr cenușiu-alb. Manifestările interne cuprind crize epileptice, retard mental, hamartoame ale SNC și retiniene, angiomiolipoame renale și rabdomioame cardiace. Acestea din urmă pot fi detectate prin ecografie la până 60% dintre copiii (<18 ani) cu scleroză tuberoasă.

Nevus depigmentosus (nevul depigmentat) este o hipomelanoză stabilă, bine circumscrisă, care este prezentă la naștere. Există de obicei o leziune unică circulară sau rectangulară, dar uneori nevul are o distribuție dermatomală sau în spirală. Este important să se deosebească această leziune de o maculă în „frunză de frasin“, în special atunci când

Tabelul 57-14

Hipopigmentarea (afecțiuni cutanate primare localizate)

	Caracteristici clinice	Examen cu lampa Wood (UV-A; maxim la 365 nm)	Biopsie cutanată	Patogenie	Tratament
Vitiligo	Dobândit; progresiv Regiuni simetrice de pierderea completă a pigmentului Periorificial – în jurul gurii, nasului, ochilor, mameloanelor, ombilicului, anusului Alte regiuni – zona de flexie a pumnului, zona de extensie distală a extremităților Forma segmentară este mai rară – unilaterală, tip dermatomal	Mai evident Alb-cretos	Absența melanocitelor Inflamație minimă	Posibil fenomen autoimun care duce la distrugerea melanocitelor – umoral și/sau celular Ipoteza alternativă este autodistrucția melanocitelor și anticorpi circulanți față de melanocite, care apar ca un fenomen secundar	Glucocorticoizi topici; PUVA*; transplante; depigmentare de tegument dacă zonele afectate sunt extinse
Leucodermie chimică	Aspect similar cu vitiligo Începe adesea la mâini Leziuni satelite în regiuni neexpuse la substanțe chimice	Mai evident Alb-cretos	Număr scăzut sau absența melanocitelor	Expunerea la substanțe chimice care distrug selectiv melanocitele, în particular fenolii și catecolii (germicide; produși din industria cauciucului) Eliberarea de antigene celulare și activarea limfocitelor circulante pot explica fenomenele satelite	Evitarea expunerii la agentul provocator, apoi tratament ca în vitiligo
Piebaldism	Autosomal dominant Congenital, stabil Meșă albă Regiunile de hipomelanoză conțin macule normal pigmentate și hiperpigmentate, de dimensiuni variate Afectare simetrică a centrului frunții, trunchiului ventral și regiunile mijlocii ale extremităților superioare și inferioare	Accentuarea leucodermiei și maculelor hiperpigmentate	Regiuni hipomelanotice cu puține melanocite sau fără melanocite	Defect în migrarea melanoblaștilor din creasta neurală spre pielea ventrală sau imposibilitatea melanoblaștilor de a supraviețui sau a se diferenția în aceste regiuni Mutații în protooncogena *c-kit* care codifică receptorul tirozin-kinazei pentru factorul de creștere mast/stem cell	Nici unul; uneori transplant
Post-inflamatorie	Hipopigmentarea poate apărea în leziuni active, ca în lupusul subacut, sau după ce leziunea se șterge, ca în dermatită	Depinde de fiecare afecțiune în parte De obicei intensitatea depigmentării e mai mică decât în vitiligo	Tipul de infiltrat inflamator depinde de afecțiunea specifică	Blocajul în transferul melaninei de la melanocite la keratinocite poate fi secundar edemului sau scăderii timpului de contact Distrucția melanocitelor, dacă celulele inflamatorii atacă stratul bazal	Tratarea bolii inflamatorii subiacente
Tinea versicolor	Afecțiune frecventă Trunchi superior și gât Distribuție în eșarfă Adulți tineri Maculele au scuame albe fine la grataj	Fluorescență aurie	Hife și levuri înmugurite în stratul cornos	Invazia stratului cornos de către levura *Pityrosporum* Levura este lipofilă și produce acizi dicarboxilici C_9 și C_{11}, care inhibă in vitro tirozinaza	Sulfură de seleniu 2,5%; imidazoli topici; imidazoli sau triazoli per os

* PUVA=*p*soraleni+*u*ltra*v*iolete *A*

există leziuni multiple. În *hipomelanoza Ito* (incontinentia pigmenti achromians), vârtejuri și dungi de hipopigmentare sunt dispuse paralel una cu cealaltă, într-o formă care seamănă cu o prăjitură marmorată. Leziunile pot progresa sau regresa în timp și la cel puțin 1/3 dintre pacienți se găsesc anomalii ale sistemul musculo-scheletic (asimetrie), SNC (epilepsie și retard mental) și ochi (strabism și hipertelorism). Au fost raportate mozaicismul cromozomial și mixoploidia diploidă/triploidă la acești pacienți; aceasta susține ipoteza că desenul cutanat este rezultatul migrării a două clone de melanocite primordiale, fiecare cu un potențial pigmentar diferit.

Regiunile localizate de depigmentare scăzută sunt de obicei întâlnite ca rezultat al inflamației cutanate (vezi tabelul 57-14) și au fost observate la pielea acoperind leziunile active de *sarcoidoză* (vezi „Leziuni cutanate papulonodulare"), ca și de *LCCT*. Infecțiile cutanate prezintă, de asemenea, tulburări de hipopigmentare, și în *lepra tuberculoidă* există câteva pete asimetrice de hipomelanoză care sunt anestezice, anhidrotice și cu alopecie. Biopsia marginii palpabile arată granuloame dermice în care lipsește *Mycobacterium leprae*.

HIPERPIGMENTAREA (tabelul 57-15) Tulburările de hiperpigmentare sunt de asemenea împărțite în două grupuri – localizate și difuze. Formele *localizate* se datorează unei modificări epidermice, unei proliferări melanocitare sau unei creșteri a producției de pigment. Atât *keratozele seboreice*, cât și acanthosis nigricans aparțin primului grup (tabelul 57-16). Keratozele seboreice sunt leziuni frecvente, dar într-o anumită circumstanță clinică sunt semne de afecțiune sistemică, iar această circumstanță este reprezentată de apariția bruscă de leziuni multiple, adesea cu o bază inflamatorie, în asociere cu acrocordoame și acanthosis nigricans. Aceasta constituie *semnul Leser-Trélat* și semnifică existența unei tumori maligne interne. Acanthosis nigricans poate fi, de asemeni, reflecția unei afecțiuni maligne interne, cel mai frecvent a traiectului gastrointestinal, și apare ca o hiperpigmentare catifelată (vezi tabelul 57-16). La majoritatea pacienților, acanthosis nigricans este asociat cu obezitatea, dar poate fi reflectarea unei endocrinopatii, ca acromegalia, sindromul Cushing, sindromul Stein-Leventhal sau asocierea cu diabetul zaharat insulino-rezistent (tip A, tip B și formele lipoatrofice).

O proliferare a melanocitelor provoacă următoarele leziuni pigmentare: *lentigo*, *nev melanocitar* și *melanom* (vezi tabelul 57-16). La adult, majoritatea lentiginelor sunt legate de expunerea solară, ceea ce explică distribuția lor. Totuși, în sindromul Peutz-Jeghers și LEOPARD [*l*entigine; anormalități ale *E*CG; defecte primitive de conducere; hipertelorism *o*cular; stenoză *p*ulmonară și stenoză valvulară subaortică; *a*nomalii genitale (criptorhidism, hipospadias); *r*etardarea creșterii și surditatea (*d*eafness) senzorineurală], lentiginele servesc drept indicii pentru o boală sistemică. În cazul lentiginelor multiple sau a *sindromului LEOPARD*, sute de lentigine se dezvoltă în copilărie și sunt dispersate pe întreaga suprafață corporală. Lentiginele la pacienții cu *sindrom Peutz-Jeghers* se localizează mai ales în jurul nasului și gurii, pe picioare și mâini și în cavitatea bucală. În timp ce maculele pigmentate de pe față se pot șterge cu vârsta, leziunile orale persistă. Totuși, leziuni intraorale similare se întâlnesc și în boala Addison și sunt normale la indivizii intens pigmentați. Pacienții cu acest sindrom autosomal dominant au polipi benigni multipli ai tractului gastrointestinal, tumori ovariene și aproximativ 6% riscă să dezvolte o boală malignă gastrointestinală când polipii apar în stomac, duoden sau colon.

Lentiginele se întâlnesc și în asociație cu mixoame cardiace și au fost descrise în două sindroame în care semnele clinice se suprapun: *sindromul LAMB* (L, *l*entigine; A, mixoame *a*triale; M, *m*ixoame mucocutanate; și B, nevi albaștri – blue nevi); *sindromul NAME* [N, *n*ev; A, mixoame *a*triale; M,

Tabelul 57-15

Cauze de hiperpigmentare

I. Afecțiuni cutanate primare
- A. Localizate
  - 1. Modificare epidermică
    - a. Keratoză seboreică
    - b. Acanthosis nigricans (obezitate)
    - c. Keratoza pigmentată actinică
  - 2. Proliferarea melanocitelor
    - a. Lentigo
    - b. Nev
    - c. Melanom
  - 3. Producție crescută de pigment
    - a. Efelide (pistrui)
    - b. Pete café-au-lait
- B. Localizate și difuze
  - 1. Medicamente

II. Boli sistemice
- A. Localizate
  - 1. Modificare epidermică
    - a. Keratoze seboreice (semnul Leser-Trélat)
    - b. Acanthosis nigricans (tulburări endocrine, paraneoplazice)
  - 2. Proliferarea melanocitelor
    - a. Lentigine (sindromul Peutz-Jeghers, sindromul LEOPARD, xeroderma pigmentosum)
    - b. Nevi [complexul Carney (sindroamele LAMB și NAME)]*
  - 3. Producție crescută de pigment
    - a. Pete café-au-lait (neurofibromatoză, sindrom Albright)
    - b. Urticaria pigmentosa (vezi „Leziuni cutanate papulonodulare")
  - 4. Pigmentare dermică
    - a. Incontinentia pigmenti
    - b. Diskeratoză congenitală
- B. Difuze
  - 1. Endocrinopatii
    - a. Boala Addison
    - b. Sindrom Nelson
    - c. Sindrom de ACTH ectopic
  - 2. Metabolice
    - a. Porfiria cutanată tardivă
    - b. Hemocromatoza
    - c. Deficitele în vitamina B_{12}, folați
    - d. Pelagra
    - e. Malabsorbție, boala Whipple
  - 3. Melanoză secundară unui melanom metastatic
  - 4. Autoimune
    - a. Ciroză biliară
    - b. Sclerodermie
    - c. Sindromul POEMS
    - d. Sindromul eozinofilie-mialgie
  - 5. Medicamente și metale

* De asemenea, lentigine.

neurofibroame *m*ixoide și E, *e*felide (pistrui)]. Acești pacienți pot avea și semne de supraactivitate endocrină, sub forma sindromului Cushing, acromegaliei sau precocității sexuale.

Al treilea tip de hiperpigmentare localizată este datorat unei creșteri locale în producția de pigment și cuprinde *efelidele* (vezi tabelul 57-16) și petele café-au-lait (CAL). Ultimele sunt cel mai frecvent asociate cu două afecțiuni – neurofibromatoza (NF) și sindromul Albright. *Petele café-au-lait* (CAL) sunt netede, de culoare uniform maro deschis și pot varia în dimensiune de la 0,5 la 12 cm. Aproximativ 80% din pacienții cu *NF tip I* au șase sau mai multe CAL, de 1,5 cm sau mai mult în diametru. Constatările suplimentare sunt discutate în secțiunea despre neurofibroame (vezi „Leziuni cutanate papulonodulare"). În comparație cu NF, petele CAL la pacienții cu *boala Albright* [displazie fibroasă poliostotică cu pubertate precoce la femei dată de mozaicism printr-o mutație a proteinei G ($G_s\alpha$)] sunt de obicei mai mari, mai neregulate în contur și respectă linia mediană. Petele CAL au fost de asemenea asociate cu scleroza tuberoasă, sindromul LEOPARD și ataxia-telangiectazia, dar câteva astfel de leziuni pot fi găsite și la indivizii normali.

În incontinentia pigmenti, diskeratoza congenitală și pigmentarea la bleomicină, regiunile de hiperpigmentare localizată

formează un model – spiralat în primul, reticulat în al doilea și flagelat în al treilea. Pacienții cu *incontinentia pigmenti,* afecțiune dominantă X-linkată, pot avea bule liniare și papule verucoase în perioada de sugar. În timpul copilăriei apar vârtejuri și benzi paralele de hiperpigmentare pe trunchi și, uneori, dungi de hipopigmentare pe extremități. Simptomele asociate pot fi: crize epileptice, retard mental, strabism, cataractă și dentiție întârziată sau defectuoasă. Biopsia leziunilor va arăta pigment în macrofagele dermice („pigment incontinent"). În *diskeratoza congenitală*, hiperpigmentarea atrofică reticulată se întâlnește pe gât, coapse și trunchi și este însoțită de distrofie unghială, pancitopenie și leucoplazie a mucoaselor orale și anale. Aceasta din urmă evoluează deseori spre carcinom spinocelular. Pe lângă pigmentarea flagelată (dungi liniare) pe trunchi, pacienții ce primesc bleomicină prezintă deseori hiperpigmentare pe coate, genunchi și articulațiile mici ale mâinii.

Hiperpigmentarea localizată se întâlnește ca efect secundar al altor câtorva *medicații sistemice*, cuprinzând pe cele care produc reacții fixe medicamentoase (fenolftaleina, tetraciclinele, sulfonamidele, barbituricele și analgezicele) și cele care se pot lega de melanină (antimalarice). Erupțiile fixe recidivează cu aceleași localizări, sub forma unor zone circulare de eritem care pot deveni buloase și apoi se vindecă sub formă de macule brune. Erupția apare de obicei la câteva ore de la administrarea agentului provocator și localizările frecvente cuprind organele genitale, extremitățile și regiunea periorală. Clorochinul și hidroxiclorochinul pot produce o colorație gri-brună până la albastru-negru a regiunii pretibiale, palatului dur și feței, în timp ce macule albastre se întâlnesc pe membrele inferioare și în zonele inflamatorii după administrarea prelungită de minociclină. Estrogenii din contraceptivele orale pot induce melasma – pete cafeni simetrice pe față, în special obraji, buză superioară și frunte. Modificări similare se întâlnesc în sarcină, la pacienții ce primesc hidantoin și în forma adultului a bolii Gaucher. În acest ultim grup există și hiperpigmentarea porțiunilor distale ale membrelor inferioare.

În formele *difuze* de hiperpigmentare, închiderea culorii pielii poate fi de intensitate egală pe întregul corp sau poate fi accentuată în regiunile expuse la soare. Cauzele hiperpigmentării difuze pot fi împărțite în patru grupe – endocrine, metabolice, autoimune și medicamentoase. Endocrinopatiile care au frecvent asociată hiperpigmentare cuprind *boala Addison*, *sindromul Nelson* și *sindromul de ACTH ectopic*. În aceste boli, hiperpigmentarea este difuză, dar este accentuată în șanțurile palmare, regiunile de fricțiune, cicatrice și pe mucoasa bucală. O supraproducție a unuia sau a tuturor hormonilor pituitari – alfa-MSH (hormonul melanocito-stimulator), ACTH și beta-lipotropina poate duce la o creștere a activității melanocitare. Toate aceste peptide sunt produse ale genei proopiomelanocortină și de aceea prezintă omologii; de exemplu, alfa-MSH și ACTH au în comun 13 aminoacizi. Un număr redus de pacienți cu boala Cushing sau hipertiroidism au hiperpigmentare generalizată.

Cauzele metabolice de hiperpigmentare cuprind *porfiria cutanată tardivă* (PCT), *hemocromatoza*, *deficitul în vitamină* B_{12}, *deficitul de acid folic*, *pelagra*, *malabsorbția* și *boala Whipple*. La pacienții cu *PCT* (vezi „Vezicule/Bule"), închiderea culorii pielii se întâlnește în regiunile expuse la soare și este un efect al proprietăților fotoreactive ale porfirinelor. Nivelul crescut al fierului în pielea pacienților cu *hemocromatoză* stimulează producția pigmentului melanic și duce la culoarea clasică de bronz. Pacienții cu *pelagră* au o tulburare de culoare brună a pielii, în special în regiunile expuse solar, ca urmare a deficitului în acid nicotinic (niacina). În zonele cu pigmentare crescută, există o scuamă fină ca smalțul. Aceste modificări se întâlnesc și la pacienții deficitari în vitamina B_6, la cei cu tumori carcinoide funcționale (consum crescut de niacină) sau care iau izoniazidă. Aproximativ 50% din pacienții cu *boala Whipple* au o hiperpigmentare generalizată asociată

Tabelul 57-16

Hiperpigmentarea (afecțiuni cutanate primare localizate)

	Caracteristici clinice	Histopatologie	Tratament
Keratoza seboreică	Papulă cafenie până la negru Suprafață verucoasă și/sau grăsoasă Aspect „aplicat" Dispusă pe trunchi	Hiperplazie epidermică	Ținută sub observație; dacă este iritată sau sângerează, trebuie îndepărtată
Acanthosis nigricans	Suprafață catifelată Gât, axile, inghinal Uneori pe dosul mâinii, la colțurile gurii	Pliuri epidermice Pigment crescut în stratul bazal	Tretinoin topic, α-hidroxiacizi sau keratolitice; scădere în greutate dacă se asociază obezitatea
Keratoza actinică pigmentată	Maculă brună, 3-10 mm Scuamă aspră Regiuni expuse solar, în special fața și dosul mâinilor	Displazia keratinocitelor în treimea inferioară a epidermului Pigment crescut în epiderm	Chiuretaj sau criochirurgie
Efelide (pistrui)	Maculă de 2-5 mm Culoare cafenie Suprafețe expuse la soare Se închid la culoare după expunere solară	Cantitate crescută de pigment în epiderm	Nici unul
Lentigo	Maculă 0,3-1,5 cm Cafenie până la neagră Cel mai frecvent în regiuni expuse la soare Față, trunchi superior și extremități	Număr crescut de melanocite în epiderm Cantitate crescută de pigment în epiderm	Ținut sub observație; criochirurgie; laser ce acționează pe melanină
Nev			
Joncțional	Maculă brună până la negru, 2-6 mm	Cuiburi de melanocite la joncțiunea dermo-epidermică	Ținut sub observație pentru cazul în care apar modificări
Compus	Papulă cafenie până la brună, 2-8 mm	Cuiburi de melanocite în epiderm și derm	Ținut sub observație pentru cazul în care apar modificări
Dermic	Papulă de culoarea pielii	Cuiburi de melanocite în derm	Ținut sub observație
Melanom	Variații de colorit: brun, negru, albastru, roșu, alb Contur și suprafață neregulate, >5 mm în diametru Asimetric	Neoplasm malign al melanocitelor	Excizie cu limite de siguranță (0,5-2 cm), în funcție de adâncimea Breslow*

* Vezi capitolul 88.

cu diaree, pierdere ponderală, artrită și adenopatie. O culoare difuză albastru-ardezie se întâlnește la pacienții cu melanoză secundară *melanomului metastatic*. Există o controversă privind faptul dacă hiperpigmentarea se datorează metastazelor unicelulare din derm sau unei depuneri diseminate a melaninei provenind din concentrația înaltă a precursorilor circulanți de melanină. Există mai multe evidențe care susțin ultima ipoteză.

Dintre bolile autoimune asociate cu hiperpigmentare difuză, *ciroza biliară* și *sclerodermia* sunt cele mai frecvente și uneori ambele afecțiuni se întâlnesc la același pacient. Pielea are culoare brun-închisă, în special în regiunile expuse solar. În ciroza biliară, hiperpigmentarea este însoțită de prurit, icter și xantoame, în timp ce în sclerodermie este însoțită de scleroza extremităților, feței și, mai rar, a trunchiului. Indicii adiționale pentru sclerodermie sunt telangiectaziile, calcinozele cutanate, fenomenul Raynaud și ulcerațiile distale (vezi „Telangiectaziile"). Diagnosticul diferențial al sclerozei cutanate cu hiperpigmentare cuprinde *sindromul POEMS*: P, polineuropatie; O, organomegalie (ficat, splină, ganglioni limfatici); E, endocrinopatii (impotență, ginecomastie); M, proteina M; și S, modificări ale pielii (skin). Modificările pielii cuprind hiperpigmentare, îngroșarea pielii, hipertricoză, hiperhidroză și angioame.

Recent, a fost descrisă o epidemie a sindromului eozinofilie-mialgie, care probabil că se datorează preparatelor de L triptofan contaminate. În afara erupției maculo-papulare și a alopeciei, se observă mari zone asemănătoare indurațiilor sclerodermice, însoțite de hiperpigmentare.

Hiperpigmentarea difuză datorată *medicamentelor* sau *metalelor* poate rezulta printr-unul sau mai multe mecanisme – inducerea formării de pigment melanic, formarea unor complexe între medicament sau metaboliții săi cu melanină și depozite de medicament în derm. Busulfanul, ciclofosfamida, ACTH-ul retard în doze mari și arsenicul anorganic induc producția de pigment. Complexe conținând melanină sau hemosiderină plus medicamentul sau metaboliții săi se întâlnesc la pacienții ce primesc clorpromazină și minociclină. Pielea expusă la soare, ca și conjunctivele pacienților primind clorpromazină în doze mari, timp îndelungat, pot deveni gri-albăstrui la culoare. Pacienții care iau minociclină pot căpăta un colorit difuz gri-albastru, întunecat a zonelor de tegument expuse la soare, pe lângă pigmentarea mucoaselor, dinților, unghiilor, oaselor și tiroidei. Administrarea de amiodaronă poate provoca atât o erupție fototoxică (arsură solară exagerată), cât și/sau o colorație gri-albăstrui a pielii expuse la soare. Probele biopsice, în ultimul caz, prezintă granule galben-maronii în macrofagele dermice, care reprezintă acumulări intralizozomale de lipide, amiodaronă și metaboliți ai săi. Depuneri efective ale unui anumit medicament sau metal în piele se întâlnesc la argint (argiria), în care pielea apare gri-albăstrui la culoare; aur (chrysiasis), în care pielea are o culoare brună până la albastru-cenușie; și la clofazimin, în care pielea apare roșu-brună. Hiperpigmentarea asociată este accentuată în regiunile expuse la soare și modificarea de culoare a ochilor se întâlnește pentru aur (sclere) și clofazimin (conjunctive).

VEZICULE/BULE (tabelul 57-17) În funcție de mărimea lor, leziunile cutanate cu conținut lichid sunt numite *vezicule* (<0,5 cm) sau *bule* (>0,5 cm). Afecțiunile buloase primare cuprind *pemfigusul vulgar*, *pemfigusul foliaceu*, *pemfigusul eritematos*, *pemfigoidul bulos*, *herpesul gestationis*, *pemfigoidul cicatriceal*, *epidermoliza buloasă dobândită, boala cu IgA liniare* și *dermatita herpetiformă* (vezi capitolul 311).

Veziculele și bulele sunt întâlnite și în *dermatita de contact,* atât în forma iritativă, cât și în cea alergică (vezi capitolul 55). Când există un aranjament liniar al leziunilor veziculoase, o cauză exogenă trebuie suspectată. Bolile buloase secundare ingestiei de medicamente pot lua una dintre formele: erupție fototoxică, bule izolate, necroliză epidermică toxică și eritem polimorf (capitolul 56). Clinic, erupțiile fototoxice seamănă cu o arsură solară exagerată, cu eritem difuz și bule în regiunile expuse la soare. Medicamentele cel mai frecvent asociate sunt tiazidele, tetraciclinele, sulfonamidele, fenotiazinele, antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) și psoralenii. Apariția unei erupții fototoxice depinde de dozele de medicament și de iradierea cu UV-A.

Necroliza epidermică toxică (NET) se caracterizează prin bule care apar pe suprafața unor zone întinse de eritem, care apoi se decolează. Aceasta duce la zone întinse de piele denudată. Morbiditatea asociată, ca septicemia, și mortalitatea sunt relativ crescute și sunt funcție de extinderea necrozei epidermice. În plus, acești pacienți pot prezenta și afectarea mucoaselor și tractului intestinal. Medicamentele sunt cauza primară a NET și cei mai frecvenți agenți etiologici sunt fenitoinul, barbituricele, sulfonamidele, penicilinele și AINS. Boala acută severă grefă-contra-gazdă (gradul 4) poate de asemenea semăna cu NET.

În *eritemul polimorf* (EP), leziunile primare sunt macule roz-roșii și papule edematoase, al căror centru poate deveni veziculos. Ceea ce sugerează diagnosticul de EP, mai degrabă decât un exantem morbiliform indus medicamentos, este apariția unei culori violet întunecat a peteșiilor în centrul leziunilor. Leziunile „în țintă" sau iris sunt, de asemenea, caracteristice pentru EP și ele apar ca urmare a aspectului marginilor și centrului mai intens colorat, mai activ în combinație cu extensia centrifugă. Totuși, leziunile în iris nu trebuie să fie prezente pentru a confirma diagnosticul de EP. Regiunile preferate de afectare cuprind mâinile, antebrațele – fețele extensoare, palmele, plantele și mucoasele (orală, nazală, oculară și genitală). Crustele hemoragice ale buzelor sunt caracteristice pentru EP, ca și pentru alte două afecțiuni buloase – pemfigusul vulgar și NET. Febra, indispoziția, mialgiile, durerile faringiene și tusea pot preceda sau însoți erupția. Leziunile EP se vindecă de obicei în 3-6 săptămâni, dar pot fi recidivante.

Medicamentele pot induce EP, în special sulfonamidele, fenitoinul, barbituricele, penicilinele și carbamazepina, dar

Tabelul 57-17

Cauze ale veziculelor/bulelor

I. Afecțiuni cutanate primare
  A. Afecțiuni buloase primare
    1. Pemfigus*
    2. Pemfigoid bulos†
    3. Herpes gestationes†
    4. Pemfigoidul cicatriceal†
    5. Dermatită herpetiformă†
    6. Boala cu IgA liniară†
    7. Epidermoliza buloasă dobândită†
  B. Afecțiuni buloase secundare
    1. Contact*
    2. Eritem polimorf*†
    3. Necroliza epidermică toxică*†
  C. Infecții
    1. Varicela, zoster*‡
    2. Herpes simplex*‡
    3. Necroliză epidermică stafilococică [Staphylococcal scalded skin syndrome (S.S.S.S)]*
    4. Impetigo bulos*
II. Afecțiuni sistemice
  A. Autoimune
    1. Pemfigus paraneoplazic
  B. Infecții
    1. Emboli cutanați†
  C. Metabolice
    1. Bule diabetice*†
    2. Porfiria cutanată tardivă†
    3. Porfiria variegata†
    4. Pseudoporfiria†
    5. Dermatoza buloasă a hemodializei†
  D. Ischemie
    1. Bulele din stările comatoase

Intraepidermic * Subepidermic † Și sistemic ‡

nu ele constituie factorii declanșatori în majoritatea cazurilor, în special la adulții tineri. Infecțiile cu herpes simplex sunt cea mai frecventă cauză de EP la acest grup de vârstă și leziunile apar la 7-12 zile după erupția virală. Alți agenți infecțioși asociați cu EP cuprind *Mycoplasma pneumoniae*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Yersinia enterocolitica* și mai multe virusuri (echovirusul, coxsackie, Epstein-Barr și virusul gripal). EP poate urma și după vaccinările cu BCG, antipolio sau virusul vaccinal și după terapia cu radiații (radioterapie) și expunerea la toxine din mediul înconjurător.

Pe lângă afecțiunile buloase primare și reacțiile de hipersensibilitate, infecțiile virale și bacteriene pot produce vezicule și bule. Cei mai frecvenți agenți infecțioși sunt herpes simplex (vezi capitolul 184), herpes varicelo-zoster (vezi capitolul 185) și stafilococii (vezi capitolul 142).

Sindromul de necroliză epidermică stafilococică (S.S.S.S.) și *impetigo-ul bulos* sunt două afecțiuni buloase asociate cu infecție stafilococică (fagi grup II). În S.S.S.S., semnele inițiale sunt eritemul și durerea în regiunea feței, a gâtului, a trunchiului și a zonelor intertriginoase. Aceastea sunt urmate de bule flasce cu durată scurtă, decolarea sau exfoliere a epidermului superficial. Zone crustoase apar apoi, caracteristic în jurul gurii. S.S.S.S. se distinge de NET prin următoarele trăsături: grup de vârstă mai tânăr, stratul mai superficial al formării bulelor, nu există leziuni la nivelul cavității bucale, evoluție mai scurtă, morbiditate și mortalitate mai mici și o asociere cu toxina exfoliativă stafilococică („exfoliatina"), nu se asociază cu medicamente. Un diagnostic diferențial rapid între S.S.S.S. și NET poate fi făcut printr-o secțiune a bulei (cu criocauterul) sau prin citologia exfoliativă a conținutului bulelor. În S.S.S.S., localizarea infecției stafilococice este de obicei extracutanată (conjunctivită, rinoree, otită medie, faringită, amigdalită) și leziunile sunt sterile, în timp ce în *impetigo bulos* leziunile sunt în regiunea infecției. Impetigo-ul este mai localizat decât S.S.S.S. și se prezintă de obicei cu cruste melicerice. Uneori, bule superficiale purulente pot de asemenea să se formeze. *Embolii cutanați* din infecțiile gram-negative se pot prezenta ca bule izolate, dar baza leziunii este purpurică sau necrotică și pot evolua spre un ulcer (vezi „Purpura").

Mai multe tulburări metabolice sunt asociate cu formare de bule, cuprinzând diabetul zaharat, insuficiența renală și porfiria. Hipoxia locală secundară unui flux sanguin scăzut poate produce de asemenea bule, ceea ce explică prezența de bule pe punctele de presiune la pacienții comatoși (bulele din comă). În *diabetul zaharat*, bule tensionate cu lichid vâscos clar apar pe piele normală. Leziunile pot avea până la 6 cm diametru și sunt localizate pe extremitățile distale. Există mai multe tipuri de porfirie, dar cea mai frecventă formă cu semne cutanate este *porfiria cutanată tardivă* (PCT). Pe regiunile expuse solar (în special fața și mâinile), pielea este foarte fragilă și traumatismele provoacă eroziuni și bule în tensiune. Aceste leziuni se vindecă ulterior cu cicatrizare și formare de milium; acestea din urmă sunt papule ferme, albe sau galbene, de 2-3 mm, care reprezintă chisturi epidermoide de incluziune. Leziuni asociate pot fi hipertricoza regiunilor malare laterale (la bărbați) sau feței (la femei) și, în zonele expuse la soare, hiperpigmentare și papule scleroase ferme. Un nivel crescut al uroporfirinelor urinare confirmă diagnosticul și se datorează unei scăderi în activitatea uroporfirinogen-decarboxilazei. Agenții favorizanți cuprind alcoolul, fierul, hidrocarburile clorurate și infecția cu virusul hepatitei C.

Diagnosticul diferențial al PCT cuprinde: (1) *porfiria variegata* – semnele cutanate de PCT plus constatările sistemice de porfirie intermitentă acută; are o emisiune fluorescentă diagnostică a porfirinei plasmatice la 626 nm; (2) *reacții de fotosensibilitate cu caracter bulos induse medicamentos* (pseudoporfiria) – constatările clinice și histologice sunt similare PCT, dar porfirinele sunt normale; agenții etiologici sunt furosemidul, tetraciclina, acidul nalidixic, dapsona, naproxenul și piridoxina (3) *dermatoza buloasă a hemodializei* – același aspect ca PCT, dar porfirinele sunt de obicei normale sau uneori ridicate la limita normalului; pacienții au insuficiență renală cronică și sunt hemodializați; (4) PCT asociată cu hepatoame, carcinoame hepatice și hemodializă; și (5) *epidermoliza buloasă dobândită* (vezi capitolul 311).

EXANTEME (tabelul 57-18) Exantemele sunt caracterizate printr-o erupție acută generalizată. Cele două modalități de prezentare cu frecvență maximă sunt: papule și macule eritematoase (morbiliforme) și eritem confluent (scarlatiniform). Erupțiile *morbiliforme* se datorează de obicei fie *medicamentelor*, fie *infecțiilor virale*. De exemplu, până la 5% dintre pacienții care primesc peniciline, sulfonamide, captopril, fenitoin sau aur vor dezvolta o erupție maculopapulară. Semnele însoțitoare pot include pruritul, febra, eozinofilia și adenopatia tranzitorie. Erupții maculopapulare similare se întâlnesc în exantemele virale clasice ale copilăriei, cuprinzând: (1) *rujeola* (pojarul) – un prodrom cu coriză, tuse, conjunctivită și petele Koplik pe mucoasa bucală; erupția începe retroauricular, la linia de implantare a părului și pe frunte și se extinde apoi în jos pe corp, devenind adesea confluentă; (2) *rubeola* – începe pe frunte și față și se întinde apoi în jos pe corp; se vindecă în aceeași ordine și este asociată cu adenopatie retroauriculară și suboccipitală; și (3) *eritemul infecțios* (boala a cincea) – eritemul obrajilor este urmat de un desen reticulat pe extremități; este secundar unei infecții cu parvovirus și la adulți se întâlnește artrită asociată.

Atât pojarul, cât și rubeola se întâlnesc la tinerii adulți nevaccinați și o formă atipică de pojar se întâlnește la adulții imunizați fie cu vaccin rujeolic (inactivat), fie cu vaccin (inactivat) urmat în timp de vaccin cu virusuri vii. Spre deosebire de pojarul clasic, erupția din pojarul atipic începe pe palme, plante, articulația pumnului și încheieturile degetelor și leziunile pot deveni purpurice. Pacientul cu pojar atipic poate avea afectare pulmonară și o stare generală alterată. Erupțiile rubeoliforme și rozeoliforme sunt asociate și cu infecțiile cu virusul *Epstein-Barr* (5-15% din pacienți), *echovirus*, *virus coxsackie* și *adenovirus*. Detectarea unor anticorpi IgM specifici sau o mărire de patru ori a nivelelor serice de IgG permite diagnosticul corect. Uneori o erupție maculopapulară este rezultatul unei interacțiuni virus-medicament. De exemplu, circa 95% din pacienții cu mononucleoză infecțioasă care primesc ampicilină vor dezvolta o erupție.

De remarcat, timpuriu în evoluția infecțiilor cu *Rickettsia* și *meningococ*, înaintea apariției purpurei, leziunile pot fi macule și papule eritematoase. La fel se întâmplă și în varicelă înaintea apariției veziculelor. Erupțiile maculopapuloase sunt asociate cu *infecția* precoce cu *HIV*, *sifilisul* secundar precoce, *febra tifoidă* și *boala acută grefă contra gazdă*. În aceasta din urmă, leziunile încep frecvent pe palme și plante; petele maculare roz ale febrei tifoide cuprind mai ales trunchiul anterior.

Erupția *scarlatiniformă* tipică se întâlnește în *scarlatină* și se datorează unei eritrotoxine produse de infecțiile cu streptococ beta-hemolitic grup A, cel mai frecvent faringite. Există un eritem difuz, care începe pe gât și trunchiul superior și puncte roșii perifoliculare. Leziunile asociate sunt limba albă zmeurie (suprafață albă cu papile roșii), urmată de limba roșie zmeurie (limbă roșie cu papile roșii), peteșii ale palatului, un flush facial cu paloare în jurul gurii, peteșii liniare în fosele antecubitale și descuamarea pielii afectate, palmelor și plantelor la 5-20 de zile după debutul erupției. O descuamare similară a palmelor și plantelor se întâlnește în sindromul de șoc septic, boala Kawasaki și după boli febrile grave. Anumite tulpini de stafilococi produc, de asemenea, o eritrotoxină care provoacă aceleași semne clinice ca în scarlatina streptococică, exceptând titrul antistreptolizinei O (ASLO) care nu e crescut.

Tabelul 57-18

Cauze de exanteme

I. Morbiliforme
  A. Medicamente
  B. Virale
    1. Rujeola (pojar)
    2. Rubeola
    3. Eritem infecțios
    4. Epstein-Barr, echovirus, virus Coxsackie și adenovirus
    5. HIV precoce
  C. Bacteriene
    1. Febra tifoidă
    2. Sifilis secundar precoce
    3. Precoce în rickettsioze
    4. Precoce în meningococemii
  D. Boala acută grefă-contra-gazdă
II. Scarlatiniforme
  A. Scarlatina
  B. Sindromul de șoc toxic
  C. Boala Kawasaki

În *sindromul de șoc septic* (TSS – toxic shock syndrome), infecțiile stafilococice (fagi grup I) produc o exotoxină (TSST-1) care provoacă febra și erupția, ca și enterotoxine. Inițial, majoritatea cazurilor erau raportate la femei care utilizau tampoane în timpul perioadei menstruale.Totuși, alte situsuri de infecție, incluzând rănile și vaginita, pot produce TSS. Diagnosticul se bazează pe criteriile clinice și trei dintre acestea cuprind localizări mucocutanate. Criteriile clinice sunt: (1) febră, (2) eritem cutanat difuz, (3) descuamare palmo-plantară la 1-2 săptămâni după debutul bolii, (4) hipotensiunea și (5) afectarea a trei sau mai multe sisteme de organe, incluzând tractul gastrointestinal, musculatura, rinichii, ficatul, SNC, sângele (trombocitopenie) și mucoasele. Leziunile acestea din urmă sunt reprezentate prin hiperemie a vaginului, orofaringelui sau conjunctivelor. Leziuni sistemice similare au fost descrise și în sindromul asemănător șocului septic streptococic (capitolul 143), *streptococcal toxic skin-like syndrome,* și deși un exantem este observat mai rar decât în TSS determinat de o infecție stafilococică, infecția subiacentă se găsește deseori la nivelul țesuturilor moi.

Erupția cutanată din *boala Kawasaki* (sindromul mucocutanat și al ganglionilor limfatici) este polimorfă, dar cele mai frecvente forme clinice sunt morbiliforme și cea scarlatiniformă. Majoritatea cazurilor se întâlnesc la copiii sub 5 ani, dar au fost semnalate și cazuri la adult. Diagnosticul se bazează pe febră, depășind 5 zile, plus patru sau cinci din criteriile următoare: (1) eritem conjunctival bilateral, (2) exantem, (3) adenopatie cervicală, de obicei unilaterală,(4) eritem și edem al mâinilor și picioarelor, urmate de descuamare și (5) eritem difuz al orofaringelui, limbă zmeurie și eroziuni ale buzelor cu formare de cruste. Acest tablou clinic poate să semene cu șocul septic și scarlatina, dar indiciile pentru diagnosticul de boală Kawasaki sunt adenopatia cervicală, eroziunile labiale și trombocitoză. Cea mai gravă manifestare sistemică asociată în această boală este anevrismul coronarian secundar arteritei. Anevrismele pot duce la moarte subită, în special în primele 30 de zile de boală. Erupțiile scarlatiniforme se întâlnesc și în faza precoce a SSS (vezi „Vezicule/Bule"), și ca reacții la medicamente.

URTICARIA (tabelul 57-19) *Urticaria* („blândele") reprezintă leziuni tranzitorii care sunt alcătuite dintr-o papulă centrală înconjurată de un halou eritematos. Leziunile individuale sunt rotunde, ovale sau figurate și sunt deseori pruriginoase. Urticaria *acută și cronică* are o varietate largă de cauze alergice. Cauze sistemice mai puțin obișnuite de urticarie sunt mastocitoza (urticaria pigmentosa), hipertiroidismul, bolile maligne și artrita reumatoidă juvenilă (ARJ). În ARJ, leziunile coincid cu croșetul febril și sunt tranzitorii, dar nu migratorii ca în erythema marginatum.

Urticariile fizice obișnuite cuprind *dermatografismul*, *urticaria solară*, *urticaria la frig* și *urticaria colinergică*. Pacienții cu dermatografism prezintă papule urticariene liniare urmând unei presiunii minore sau gratajului pielii. Este o tulburare frecventă, afectând aproximativ 5% din populație. Urticaria solară apare în mod caracteristic la câteva minute după expunerea la soare și este un semn al unei boli sistemice – protoporfiria eritropoietică. Pe lângă urticarie, acești pacienți au cicatrici punctiforme fine ale nasului și mâinilor. Urticaria la frig este declanșată de expunerea la frig și de aceea zonele expuse sunt cele afectate de obicei. În unele cazuri, boala este asociată cu proteine anormale circulante – mai frecvent crioglobuline și hemolizine la rece și mai rar criofibrinogeni și aglutinine la rece. Simptomele sistemice adiționale cuprind wheezing-ul și sincopa, explicând astfel necesitatea ca acești pacienți să evite înotul în apă rece. Urticaria colinergică este precipitată de căldură, exercițiu sau emoție și se caracterizează prin papule urticariene mici cu eritem relativ întins. Este asociată ocazional cu wheezing.

În timp ce urticaria este rezultatul edemului dermic, edemul subcutanat duce la tabloul clinic de *angioedem*. Regiunile afectate cuprind pleoapele, buzele, limba, laringele și tractul gastrointestinal, ca și țesutul subcutanat. Angioedemul apare izolat sau în combinație cu urticaria, inclusiv vasculita urticariană și urticariile fizice. Apar atât forma dobândită, cât și forma ereditară (autosomal dominantă) de angioedem (vezi capitolul 310), iar în ultima, urticaria este întâlnită rareori.

Vasculita urticariană este o boală cu complexe imune, care poate fi confundată cu urticaria simplă. Spre deosebire de urticaria simplă, leziunile individuale tind să persiste peste 24 h și de obicei dezvoltă peteșii centrale care pot fi observate chiar după ce faza urticariană a dispărut. Pacientul poate avea, de asemenea, senzații de arsură, mai degrabă decât prurit. La biopsie, există o vasculită leucocitoclastică a vaselor sanguine mici. Deși multe cazuri de vasculită urticariană sunt de origine idiopatică, ea poate fi reflectarea unei boli sistemice subiacente, ca lupusul eritematos, sindromul Sjögren sau deficitul ereditar de complement. Există un spectru al vasculitei urticariene, care se întinde de la afectarea pur cutanată până la cea multisistemică. Cele mai frecvente semne și simptome sistemice sunt artralgiile și/sau artritele, nefrita și durerile abdominale colicative, iar astmul și boala pulmonară cronică obstructivă sunt întâlnite mai rar. Hipocomplementemia apare la o treime până la două treimi din pacienți, chiar în cazurile idiopatice. Semne cutanate similare, articulare și renale pot fi întâlnite în prodromul infecției hepatitice B, în boala serului și boli asemănătoare bolii serului.

LEZIUNI CUTANATE PAPULONODULARE (tabelul 57-20) În *bolile papulonodulare*, leziunile sunt proeminente și pot fuziona, pentru a forma plăci. Localizarea, consistența și culoarea leziunilor sunt elementele-cheie pentru diagnostic. Această secțiune este organizată pe baza culorii, iar grupele de culoare sunt alb, culoarea pielii normale, roz, galben, roșu, roșu-brun, albastru, violaceu, purpuriu și brun-negru.

Tabelul 57-19

Cauze de urticarie

I. Afecțiuni cutanate primare
  A. Urticaria acută și cronică
  B. Urticaria fizică
    1. Dermatografism
    2. Urticaria solară*
    3. Urticaria la frig*
    4. Urticaria colinergică*
  C. Angioedemul (ereditar și dobândit)*
II. Afecțiuni sistemice
  A. Vasculita urticariană
  B. Infecția cu virusul hepatitei B
  C. Boala serului
  D. Angioedemul (ereditar și dobândit)

* Și sistemic

Leziuni albe În *calcinoza cutanată* apar papule dure albe sau alb-gălbui, cu suprafață neregulată. Când conținutul se elimină, se vede un material alb cretos. Calcificarea *distrofică* se întâlnește în locurile în care anterior a existat inflamație sau distrucție a pielii. Apare în zonele cicatricelor postacnee și pe porțiunile distale ale extremităților la pacienții cu sclerodermie, și în țesutul subcutanat și planurile fasciale intermusculare în dermatomiozită. La aceasta din urmă, calcificarea este mai extensivă și se întâlnește mai frecvent la copii. Un produs fosfocalcic crescut, ca în hiperparatiroidismul secundar, poate duce la noduli de calcinoză cutanată *metastatică*, care tind să fie subcutanați și periarticulari. Această formă este deseori însoțită de calcificarea arterelor musculare și necroză ischemică consecutivă (calcifilaxie).

Leziuni de culoarea pielii normale Există mai multe tipuri de leziuni de culoarea pielii, incluzând chisturile epidermoide, lipoame, noduli reumatoizi, neurofibroame, angiofibroame, neuroame și tumori ale anexelor, cum ar fi tricolemoamele. Atât *chisturile epidermoide*, cât și *lipoamele* sunt noduli subcutanați mobili foarte frecvenți – primele sunt elastice și compresibile și drenează un material brânzos (sebum și keratină) dacă sunt incizate. Lipoamele sunt ferme și oarecum lobulate la palpare. Când chisturile epidermoide de incluziune extensive ale feței apar în copilărie sau există antecedente familiale de astfel de leziuni, pacientul trebuie examinat în căutarea altor semne de sindrom Gardner, incluzând osteoame și tumori desmoide. *Nodulii reumatoizi* sunt noduli fermi, de 0,5-4 cm, care tind să se localizeze în jurul punctelor de presiune, în special la coate. Se întâlnesc la aproximativ 20% din pacienții cu artrită reumatoidă și la 6% din pacienții cu boala Still. Biopsiile nodulilor arată granuloame în palisadă.

Tabelul 57-20

Leziuni cutanate papulonodulare în funcție de grupele de culoare

- I. Alb
  - A. Calcinoza cutanată
- II. Piele
  - A. Nodul reumatoid
  - B. Neurofibroame (boala von Recklinghausen)
  - C. Angiofibroame (scleroza tuberoasă)
  - D. Neuroame (sindrom de neoplazie endocrină multiplă tip 2b)
  - E. Tumori ale anexelor
    - 1. Epitelioame bazocelulare (sindromul nevului bazocelular)
    - 2. Tricholemoame (boala Cowden)
  - F. Afecțiuni cutanate primare
    - 1. Chisturi epidermice de incluziune
    - 2. Lipoame
- III. Roz/Translucide
  - A. Amiloidoză
  - B. Mucinoza papulară
- IV. Galben
  - A. Xantoame
  - B. Tofi
  - C. Necrobiosis lipoidica
  - D. Pseudoxantoma elasticum
  - E. Adenoame sebacee (sindrom Torre)
- V. Roșu
  - A. Papule
    - 1. Angiokeratoame (boala Fabry)
    - 2. Angiomatoza bacilară (în special în SIDA)
  - B. Papule/Plăci
    - 1. Lupusul cutanat
    - 2. Limfomul cutanat
    - 3. Leucemie cutanată
  - C. Noduli
    - 1. Paniculite
    - 2. Poliarterita nodoasă cutanată
    - 3. Vasculite sistemice
  - D. Afecțiuni cutanate primare
    - 1. Mușcătura de artropode
    - 2. Hemangioame vișinii
    - 3. Infecții, de exemplu, erizipelul, sporotrichoză
    - 4. Erupția polimorfă la lumină
    - 5. Limfocitomul cutanat (pseudolimfomul)
- VI. Roșu–brun
  - A. Sarcoidoza
  - B. Sindromul Sweet
  - C. Urticaria pigmentosa
  - D. Eritema elevatum diutinum (vasculita leucocitoclastică cronică)
  - E. Lupus vulgaris
- VII. Albastru
  - A. Malformații venoase (sindromul hematoamelor albastre – blue rubber bleb syndrome)
  - B. Afecțiuni cutanate primare
    - 1. Lacul venos
    - 2. Nevul albastru
- VIII. Violaceu
  - A. Lupus pernio (sarcoidoză)
  - B. Limfom cutanat
  - C. Lupus cutanat
- IX. Purpuriu
  - A. Sarcomul Kaposi
  - B. Angiosarcom
  - C. Purpura
- X. Brun-negru
  - Vezi „Hiperpigmentarea“
- XI. Orice culoare
  - A. Metastaze

Leziuni similare, care sunt mai mici și cu viață mai scurtă, se întâlnesc în reumatismul articular acut.

Neurofibroamele (tumori benigne cu celule Schwann) sunt noduli sau papule moi care prezintă semnul „butonierei“, adică la presiune se invaginează în piele, asemănător unei hernii. Leziunile unice se întâlnesc la indivizii normali, dar neurofibroamele multiple, în combinație cu șase sau mai multe pete café-au-lait de peste 1,5 cm (vezi „Hiperpigmentarea“) și noduli multipli Lisch se întâlnesc în boala von Recklinghausen (NF tip I). Nodulii Lisch sunt pete galben-maronii de 1 mm, dispuse pe iris și se observă cel mai bine la examenul cu lampa cu fantă. Manifestările asociate cuprind „pistruii“ axilari și tumori periferice și ale SNC (vezi capitolul 375). La unii pacienți, neurofibroamele sunt localizate și unilaterale, în timp ce la alții sunt limitate la SNC.

Angiofibroamele sunt papule ferme, roz sau de culoarea pielii, ce măsoară aproximativ 3 mm și au câțiva centrimetri în diametru. Când sunt localizate în zona centrală a obrajilor (adenoame sebacee) sau când fibroame multiple se întâlnesc periunghial, pacientul are scleroză tuberoasă. Aceasta este o tulburare autosomal dominantă și constatările asociate sunt discutate în secțiunea asupra petelor în „frunză de arțar“, ca și în capitolul 375.

Neuroamele (proliferări benigne ale fibrelor nervoase) sunt, de asemenea, papule ferme de culoarea pielii. Se găsesc cel mai frecvent în regiunile de amputație și ca degete supranumerare rudimentare. Totuși, când există neuroame multiple pe pleoape, buze, porțiunea distală a limbii și/sau mucoasă bucală, pacientul trebuie investigat pentru alte semne ale sindromului de neoplazie endocrină multiplă tip 2 b. Manifestările asociate sunt: aspectul fizic marfanoid, buze protuberante, ganglioneuroame intestinale și carcinom medular tiroidian (>75% din pacienți) (vezi capitolul 340).

Tumorile anexelor derivă din celulele pluripotente ale epidermului, care se pot diferenția spre formarea părului, a glandelor sebacee, a glandelor apocrine sau ecrine, sau rămân nediferențiate. *Epitelioamele bazocelulare* (EBC) sunt exemple de tumori anexiale care nu prezintă semne de diferențiere sau prezintă mici semne de diferențiere. Clinic, ele sunt papule translucide cu marginile proeminente, telangiectazii și eroziune centrală. EBC apar frecvent pe pielea degradată solar a capului și gâtului. Când un pacient, în special sub 30 de ani, are EBC multiple, posibilitatea unui sindrom de nev bazocelular trebuie suspectată. Este o afecțiune ereditară autosomal dominantă și se asociază cu chisturi maxilare, depresiuni punctiforme palmoplantare, frunte boselală, anomalii ale coastelor și calcifieri la nivelul falx cerebri și diaphragma selae. *Tricholemoamele* sunt, de asemenea, tumori ale anexelor, de culoarea pielii, dar se diferențiază către foliculi piloși și pot avea un aspect verucos. Prezența de tricholemoame multiple pe față și mucoasa bucală indică diagnosticul de boală Cowden (sindromul hamartoamelor multiple). Tricholemoamele orale se întâlnesc în primul rând pe limbă și gingie și dau acestor regiuni un aspect de „piatră de pavaj“. Afectarea organelor interne (în ordine descrescătoare a frecvenței) cuprinde boala fibrochistică și carcinomul sânului, adenoame și carcinoame tiroidiene și polipoză gastrointestinală. Keratoze palmare, plantare și ale dosului mâinilor se întâlnesc de asemenea.

Leziuni roz Leziunile cutanate asociate cu *amiloidoza* sistemică primară sunt de culoare roz, translucide. Localizările frecvente sunt fața, în special regiunile periorbitale și periorale, și zonele flexurale. La biopsie, depozite omogene de amiloid se întâlnesc în derm și pereții vaselor sanguine; cele din urmă, antrenează o creștere a fragilității peretelui vascular. Ca urmare, apar peteșii și purpură în pielea normală clinic, ca și în cea lezională, după traumatisme minore, de unde termenul de „purpura de ciupitură“. Depozite de amiloid se întâlnesc și în mușchii striați ai limbii și acestea duc la macroglosie.

Chiar dacă leziuni mucocutanate specifice se întâlnesc rar în amiloidoza secundară și sunt prezente doar la circa 30% din pacienții cu amiloidoză primară, un diagnostic rapid de amiloidoză sistemică poate fi făcut prin examinarea țesutului adipos subcutanat abdominal. Printr-o colorație specială, depozitele se evidențiază în jurul vaselor sanguine sau a celulelor adipoase individuale la 40-50% din pacienți. Există, de asemenea, trei forme de amiloidoză care sunt limitate la piele și care nu trebuie interpretate ca leziuni cutanate de amiloidoză sistemică. Ele sunt amiloidul macular (spate superior), amiloidoza lichenoidă (de obicei membrele inferioare) și amiloidoza medulară. În amiloidoza maculară și lichenoidă, depozitele sunt compuse din keratină epidermică modificată. Recent, amiloidoza maculară și lichenoidă a fost asociată cu sindromul de neoplazie endocrină multiplă, tip 2a.

Pacienții cu *reticulohistiocitoză multicentrică* au, de asemenea, noduli și papule roz pe față și mucoase, ca și pe zonele de extensie ale mâinilor și antebrațelor. Ei au o poliartrită care poate mima clinic poliartrita reumatoidă. La examenul histologic, papulele au celule gigante caracteristice, care nu se întâlnesc în biopsiile nodulilor reumatoizi. Papule care variază de la roz până la culoarea pielii ferme, de 2-5 mm în diametru și adesea într-un aranjament liniar se întâlnesc la pacienții cu *mucinoză papulară*. Această boală este numită și *lichen mixedematos* sau *scleromixedem*. Acest ultim nume provine de la indurația accentuată a feței și extremităților, care poate însoți erupția papuloasă. Biopsiile din papule prezintă depunere localizată de mucină și electroforeza proteinelor serice arată un vârf monoclonal al IgG, de obicei cu un lanț ușor λ.

Leziuni galbene Mai multe afecțiuni sistemice sunt caracterizate de plăci sau papule cutanate de culoare galbenă – hiperlipidemia (xantoame), guta (tofi), diabetul (necrobioză lipoidă), pseudoxantoma elasticum și sindromul Torre (tumori sebacee). Xantoamele eruptive sunt formele cele mai frecvente de *xantoame* și sunt asociate cu hipertrigliceridemia (tipurile I, III, IV și V). Buchetele de papule galbene cu halouri eritematoase apar în primul rând pe fețele extensoare ale extremităților și pe fese, în asociere cu creșteri ale trigliceridelor circulante. Ele involuează spontan concomitent cu scăderea lipidelor serice. β-lipoproteinele crescute (în special tipurile II și III) produc unul sau mai multe dintre următoarele tipuri de xantoame: xantelasma, xantoame ale tendoanelor și xantoame plane. Xantelasma apare pe pleoape, în timp ce xantoamele tendinoase sunt frecvent asociate cu tendoanele lui Ahile și cele extensoare ale degetelor; xantoamele plane sunt netede și au predilecție pentru șanțurile palmare, față, trunchiul superior și cicatrice. Xantoamele tuberoase sunt frecvent asociate cu hipertrigliceridemia, dar se întâlnesc și la pacienții cu hipercolesterolemie (tip II) și se găsesc cel mai frecvent în regiunile articulațiilor mari sau la mână. Biopsia din xantoame arată colecții de macrofage conținând lipide (celule spumoase).

Pacienții cu mai multe afecțiuni, inclusiv ciroza biliară, pot avea o formă secundară de hiperlipidemie, cu xantoame tuberoase și plane asociate. Totuși, pacienții cu mielom au xantoame plane *normolipemice*. Această ultimă formă de xantoame are în general diametrul $\geq$ 12 cm și se întâlnește cel mai frecvent pe trunchiul superior sau laterocervical. Este de asemenea important de remarcat că cea mai importantă afecțiune în care apar xantoame eruptive este diabetul zaharat necontrolat. Cel mai puțin specific semn de hiperlipidemie este xantelasma, deoarece cel puțin 50% din pacienții cu acest semn au profile lipidice normale.

În *guta tofacee* există depozite cutanate de urat monosodic în zona periarticulară, în special articulațiile mâinilor și picioarelor. Zone adiționale de formare de *tofi* cuprind helixul urechii, olecranul și bursele prepatelare. Leziunile sunt ferme, de culoare galbenă și uneori se evacuează un material cretos. Dimensiunile lor variază de la 1 mm la 7 cm și diagnosticul poate fi stabilit prin polarizarea conținutului aspirat al unei leziuni. Leziunile de *necrobioză lipoidă* se întâlnesc mai ales pretibial (90%) și majoritatea pacienților au diabet zaharat sau îl dezvoltă ulterior. Leziunile caracteristice au culoarea galbenă centrală, atrofie (transparență), telangiectazii și o margine eritematoasă. Ulcerațiile pot să apară, de asemenea, în interiorul plăcilor. Biopsia arată necrobioza colagenului, inflamație granulomatoasă și endarterită obliterantă.

În *pseudoxantoma elasticum* (PXE) există o depunere anormală de calciu pe fibrele elastice ale pielii, ochiului și vaselor sanguine. Cutanat, zonele flexurale cum sunt gâtul, axilele, fosele antecubitale și regiunea inghinală sunt primele regiuni afectare. Papule galbene fuzionează pentru a forma plăci reticulate cu aspect similar „pielii de găină“. Pielea grav afectată are pliuri excesive atârnânde. Unii pacienți au o formă maculară, mai subtilă de boală și inspecția atentă este necesară. Biopsia din pielea afectată arată fibre elastice tumefiate și grupate neregulat, cu depozite de calciu. În ochi, depozitele de calciu din membrana Bruch duc la benzi angioide și coroidită; în arterele inimii, rinichiului, tractului gastrointestinal și extremităților, depozitele duc la apariția anginei pectorale, a hipertensiunii, sângerări gastrointestinale și, respectiv, claudicație. Administrarea pe termen lung de D-penicilamină poate provoca modificări cutanate asemănătoare celor din PXE, ca și modificări ale fibrelor elastice în organele interne.

Tumorile anexelor care s-au diferențiat spre glande sebacee cuprind: adenomul sebaceu, epiteliomul sebaceu, carcinomul sebaceu și hiperplazia sebacee. În afară de hiperplazia sebacee care se întâlnește frecvent pe față, aceste tumori sunt solitare și neobișnuite. Pacienții cu sindrom Torre au *adenoame sebacee* și în majoritatea cazurilor există multiple astfel de tumori. Acești pacienți pot avea și carcinoame sebacee și hiperplazie sebacee, ca și keratoacantoame. Manifestările interne ale sindromului Torre cuprind carcinoame *multiple* ale tractului gastrointestinal (în primul rând de colon), ca și cancere ale laringelui, tractului genitourinar, ovar și endometru. Unii pacienți au și antecedente familiale de cancer.

Leziuni roșii Leziunile cutanate care sunt roșii la culoare au o mare varietate de etiologii și, într-o încercare de a simplifica identificarea lor, vor fi subîmpărțite în papule, papule/plăci și noduli subcutanați. Papulele roșii obișnuite cuprind *mușcăturile/înțepăturile de artropode* și *hemangioamele vișinii*; ultimele sunt papule mici, roșu-aprins, în formă de dom, care reprezintă proliferări benigne ale capilarelor. La pacienții cu SIDA, apariția de multiple leziuni roșii asemănătoare hemangioamelor indică angiomatoza bacilară, și biopsia arată grămezi de bacili ce sunt pozitivi la colorația Warthin-Starry; agentul patogen a fost identificat ca *Rochalimaea henselae* și *Bartanella quintana*. Boala diseminată visceral se întâlnește în primul rând la gazde imunocompromise, dar poate apărea și la indivizi imunocompetenți.

Angiokeratoamele multiple se întâlnesc în boala Fabry, o boală de tezaurizare lizozomală recesivă X-linkată care se datorează deficitului de alfa-galactozidază A. Leziunile sunt de culoare roșie până la roșu-albastru și pot fi destul de mici în dimensiuni (1-3 mm), cea mai frecventă localizare fiind trunchiul inferior. Simptomele asociate cuprind: insuficiență renală cronică, neuropatie periferică și opacități corneene (cornea verticillata). Fotomicrografii electronice ale angiokeratoamelor și tegumentului clinic normal arată depozite lipidice lamelare în fibroblaști, pericitele și celule endoteliale, care sunt diagnostice pentru această boală. Erupțiile acute diseminate de papule eritematoase sunt abordate în secțiunea despre exanteme.

Există mai multe boli infecțioase care se prezintă ca niște noduli sau papule eritematoase cu aspect sporotricoid, adică într-un aranjament liniar de-a lungul canalelor limfatice. Cele două etiologii mai frecvente sunt *Sporothrix schenckii* (sporotricoza) și *Mycobacterium marinum* (micobacterii atipice).

Microorganismele sunt introduse ca urmare a unor traumatisme și un loc primar de inoculare este deseori întâlnit pe lângă ganglionii limfatici. Cauzele adiționale cuprind *Nocardia*, *Leishmania* și alți fungi dimorfici; cultura din țesutul lezional va orienta diagnosticul.

Bolile ce sunt caracterizate prin plăci eritematoase cu scuame sunt rezumate în secțiunea despre afecțiunile papuloscuamoase și diferitele forme de dermatită sunt discutate în secțiunea despre afecțiunile eritrodermice. Alte afecțiuni cu care se face diagnostic diferențial în cazul papulelor/plăcilor roșii cuprind *erizipelul*, *erupția polimorfă la lumină* (EPML), *limfocitomul cutanat*, *lupusul cutanat*, *limfoame cutanate* și *leucemii cutanate*. Primele trei boli reprezintă afecțiuni cutanate primare. Erupția polimorfă la lumină (EPML) este caracterizată prin papule și plăci eritematoase, în special în zonele de tegument expuse la soare – dosul mâinilor, fețele de extensie ale antebrațelor și față. Leziunile sunt secundare expunerii la UV-B și UV-A și, la latitudini nordice, EPML este mai gravă la sfârșitul primăverii și începutul verii. Un proces denumit „călire“ apare la expunerea continuă la UV, când erupția se șterge, dar în climat temperat va recidiva în sezonul de primăvară. EPML trebuie diferențiată de lupusul cutanat și aceasta se realizează prin examen histologic și imunofluorescență directă a leziunilor. Limfocitomul cutanat (pseudolimfomul) este o proliferare *benignă* de limfocite în piele care se prezintă ca papule și plăci infiltrate roz-roșii până la roșu-violaceu. Trebuie deosebit de lupusul cutanat și limfoamele cutanate.

Mai multe tipuri de plăci roșii se întâlnesc la pacienții cu *lupus* sistemic, cuprinzând: (1) plăci urticariene eritematoase afectând obrajii și nasul într-o erupție clasică „în fluture“; (2) leziuni eritematoase discoide cu scuamă fină sau cu aspect de „cuie de tapițer“, telangiectazii, hipopigmentare centrală, hiperpigmentare periferică, dopuri foliculare și atrofie localizată pe față, scalp, ureche externă, brațe și trunchi superior și (3) leziuni psoriaziforme sau inelare ale lupusului subacut, cu centre hipopigmentate, localizate pe față, regiunile de extensie ale brațelor și trunchiului superior. Alte leziuni cutanate sunt: (1) eritem violaceu acut și temporar al feței și V-ului gâtului, (2) vasculită urticariană (vezi „Urticaria“), (3) paniculită lupică (vezi mai jos), (4) alopecia difuză, (5) alopecia secundară leziunilor discoide, (6) telangiectazii și eritem periunghial, (7) leziuni asemănătoare eritemului polimorf, ce pot deveni buloase și (8) ulcerații distale secundare fenomenului Raynaud, vasculitei sau vasculitei livedoide. Pacienții prezentând doar leziuni de lupus discoid au de regulă forma de lupus limitată la piele. Totuși, 2–10% din acești pacienți dezvoltă până la urmă lupus sistemic. Imunofluorescența directă a pielii afectate arată depozite de IgG sau IgM și C3 într-o distribuție granulară de-a lungul joncțiunii dermoepidermice.

În *limfomul cutanat* există o proliferare de histiocite sau limfocite maligne în piele și aspectul clinic seamănă cu cel din limfocitomul cutanat – papule și plăci infiltrate roz-roșii până la roșu-purpurii. Limfomul cutanat poate să apară oriunde pe suprafața pielii, în timp ce regiunile de predilecție ale limfomului sunt proeminențele malare, vârful nasului, lobii urechilor, antebrațele și scrotul. Pacienții cu limfoame nehodgkiniene au leziuni cutanate specifice mai des decât cei cu boala Hodgkin și, uneori, nodulii cutanați preced apariția limfomului nonhodgkin extracutanat. Leziunile arcuate se întâlnesc uneori în limfom și limfocitomul cutanat, ca și în LCCT. *Leucemia cutanată* are același aspect ca limfomul cutanat și leziunile specifice se întâlnesc mai frecvent în leucemiile monocitare decât în cele limfocitare sau granulocitare. Cloroamele cutanate (sarcoamele granulocitare) pot preceda apariția blaștilor circulanți în leucemia acută non-limfocitară și, ca atare, reprezintă o formă de leucemie cutanată aleucemică.

Cauzele frecvente de noduli subcutanați eritematoși cuprind chisturile epidermice de incluziune inflamate, chisturile din acnee și furuncule. *Paniculita*, o inflamație a stratului grăsos, se prezintă, de asemenea, ca noduli subcutanați și este frecvent un semn de afecțiune sistemică. Există mai multe forme de paniculită, cuprinzând eritemul nodos, eritemul indurat, lupusul profund, boala Weber-Christian, deficitul de a_1-antitripsină, forma facticială și necroza țesutului adipos secundară unei boli pancreatice. În toate aceste boli, cu excepția eritemului nodos, leziunile se pot fisura și ulcera sau se pot vindeca cu cicatrice. Regiunea pretibială este cea mai frecventă localizare pentru nodulii de eritem nodos, în timp ce fața posterioară a gambei este cea mai frecventă localizare pentru leziunile de eritem indurat. În eritemul nodos, nodulii sunt inițial roșii, dar apoi capătă o culoare albastră pe măsură ce se vindecă. Pacienții cu eritem nodos și fără o boală sistemică subiacentă pot totuși prezenta febră, indispoziție, leucocitoză, artralgii și/sau artrită. Totuși, posibilitatea unei boli subiacente trebuie exclusă și cele mai frecvente asociații sunt infecțiile streptococice, infecțiile căilor respiratorii superioare, sarcoidoza și boala intestinală inflamatorie. Asociații mai rare sunt cu tuberculoza, histoplasmoza, coccidioidomicoza, psitacoza, medicamente (contraceptive orale, sulfonamide, aspartam, bromuri, ioduri), boala ghearelor de pisică și infecțiile cu *Yersinia*, *Salmonella* și *Chlamydia*.

La cei mai mulți pacienți, eritemul indurat/vasculita nodulară este o boală idiopatică; totuși, la aproximativ 25-50% dintre pacienți, reacția de polimerizare în lanț (PCR) va demonstra prezența unui ADN aparținând *Mycobacterium tuberculosis*. Leziunile de lupus profund se găsesc în primul rând pe față, brațe, în regiunea superioară și fese (zone cu adipozitate abundentă) și se întâlnesc atât în formele cutanate, cât și în cele sistemice de lupus. Pielea de deasupra poate fi normală, eritematoasă sau poate prezenta modificările de lupus discoid. Necroza țesutului adipos subcutanat care este asociată cu boli pancreatice este probabil secundară lipazelor circulante și se întâlnește la pacienții cu carcinom pancreatic, ca și la cei cu pancreatită acută și cronică. În această afecțiune și în boala Weber-Christian pot apărea simptome asociate: artrită, febră și inflamație a țesutului adipos visceral. Examenul histologic al probelor biopsice recoltate prin incizie profundă vor ajuta la diagnosticul acestui tip particular de paniculită.

Nodulii eritematoși subcutanați se întâlnesc și în *poliarterita nodoasă* (PAN) *cutanată* și ca o manifestare de *vasculită sistemică*, de exemplu, PAN sistemică, granulomatoza alergică sau granulomatoza Wegener. PAN cutanată se prezintă cu noduli subcutanați dureroși și ulcere pe fondul unei rețele roșii-violacee de livedo reticularis. Aceasta din urmă este datorată unui flux sanguin scăzut prin plexurile venoase orizontale superficiale. Majoritatea leziunilor se găsesc pe membrele inferioare și în timp ce artralgiile și mialgiile pot însoți PAN cutanată, nu există semne de afectare sistemică. Și în formele cutanate, și în cele sistemice de vasculită, probele biopsice cutanate din nodulii asociați vor arăta modificările caracteristice unei vasculite; mărimea vasului afectat depinde de fiecare afecțiune în parte.

Leziuni roșii-brune Leziunile cutanate din *sarcoidoză* sunt, clasic, de culoare roșie, roșu-brun și la diascopie (presiune cu o lamă de sticlă) se observă o culoare galben-maronie reziduală, care este secundară infiltratului granulomatos. Papulele și plăcile ceroase pot fi întâlnite oriunde pe piele, dar fața este cea mai frecventă localizare. De obicei, nu există modificări de suprafață, dar uneori leziunile vor avea scuame. Biopsiile din papule arată granuloame „nude“ în derm, adică granuloame înconjurate de un număr minim de limfocite. Alte leziuni cutanate în sarcoidoză sunt leziuni inelare cu centrul atrofic sau scuamos, papule pe cicatrici, macule și papule hipopigmentate, alopecie, ihtioză dobândită, eritem nodos și lupus pernio (vezi mai jos). Simptomele asociate sunt adenopatia periferică și mărirea glandelor parotide și lacrimale. Când există afectare cutanată a mâinilor, radiografiile vor arăta leziuni litice în osul subiacent.

Diagnosticul diferențial al sarcoidozei se face cu granuloamele de corp străin produse de substanțe chimice ca beriliul și zirconiul, cu sifilisul secundar tardiv și *lupusul vulgar*. Lupusul vulgar este o formă de tuberculoză cutanată întâlnită la indivizii infectați sau sensibilizați înainte. Există deseori o tuberculoză activă subiacentă în altă parte, de obicei pulmonară sau a ganglionilor limfatici. Cel puțin 90% din leziuni apar în regiunea capului și gâtului și sunt plăci roșii-brune sau de culoare galben-brună la diascopie. Cicatrizarea secundară și carcinoamele spinocelulare pot apărea în plăci. Trebuie făcute culturi din leziuni sau analiză PCR, deoarece rareori colorațiile pentru germeni acid-alcoolo-rezistenți evidențiază bacili în granuloamele dermice.

Sindromul Sweet este caracterizat prin plăci roșii-brune și noduli care sunt frecvent dureroși și apar, în primul rând, pe cap, gât și extremitățile superioare. Pacienții prezintă febră, neutrofilie și un infiltrat dermic dens cu neutrofile în leziuni. La aproximativ 10% din pacienți există asociat o boală malignă, cel mai frecvent leucemie acută nonlimfocitară. A fost de asemenea semnalat concomitent cu limfoame, leucemie cronică, mielom, sindroame mielodisplazice și tumori solide (în special de tract urogenital). Regiunile extracutanate de afectare cuprind articulațiile, mușchii, ochiul, rinichiul (proteinurie, uneori glomerulonefrită) și plămânul (infiltrate neutrofilice). Forma idiopatică a sindromului Sweet se întâlnește mai des la femei, după o infecție a căilor respiratorii.

O distribuție generalizată a maculelor și papulelor roșii-brune se întâlnește în forma de mastocitoză cunoscută ca *urticaria pigmentosa* (vezi capitolul 310). Fiecare leziune reprezintă o colecție de mastocite în derm, cu hiperpigmentarea epidermului supraiacent. Stimulii ca frecarea și căldura provoacă degranularea mastocitelor și aceasta determină formarea urticariei localizate (semnul Darier). Simptomele adiționale pot rezulta din degranularea mastocitelor și cuprind cefalee, flushing, diaree și prurit. Mastocitele infiltrează și diferite organe ca ficatul, splina și tractul gastrointestinal la aproximativ 30–50% din pacienții cu urticaria pigmentosa, iar acumulările de mastocite în oase pot produce umbre osteosclerotice sau osteolitice pe radiografii. La majoritatea acestor pacienți, afectarea internă rămâne evident statică. Un subtip de vasculită leucocitoclazică cronică, *eritema elevatum diutinum* (EED), se prezintă, de asemenea, cu papule de culoare roșu-brună. Aceste papule fuzionează în plăci pe suprafețele extensoare ale genunchilor, coatelor și articulațiilor mici ale mâinii. Pusee de EED au fost asociate cu infecțiile streptococice.

Leziunile albastre Leziunile de culoare albastră sunt rezultatul tumorilor și ectaziilor vasculare sau ale pigmentului melanic în derm. *Lacurile venoase* (ectaziile) sunt leziuni compresibile albastru închis, ce se găsesc de obicei în regiunea capului și gâtului. Malformațiile venoase sunt, de asemenea, noduli și papule compresibile albastre ce pot apărea oriunde pe corp, inclusiv pe mucoasa bucală. Când sunt leziuni congenitale multiple, mai degrabă decât unice, pacientul poate avea sindromul hematoamelor albastre (blue rubber bleb naevus) sau sindromul Mafucci. Pacienții cu sindromul hematoamelor albastre au și anomalii vasculare ale tractului gastrointestinal ce pot sângera, în timp ce pacienții cu sindrom Mafucci au osteocondroame și discondroplazie asociată. În cazul hemangioamelor izolate cu dimensiuni relativ mari poate exista distrucție plachetară asociată (sindromul Kasabach-Merritt) sau defecte musculoscheletice. *Nevii albaștri* se întâlnesc atunci când există grupe de celule nevice producătoare de pigment în derm. Aceste leziuni papulare benigne au formă de dom și apar cel mai frecvent pe dosul mâinilor și brațe.

Leziunile violacee Plăci și papule violacee se întâlnesc în *lupus pernio*, *limfom cutanat* și *lupus cutanat*. Lupus pernio este un tip particular de sarcoidoză, care afectează vârful nasului și lobii urechilor, cu leziuni ce sunt violacee la culoare, mai degrabă decât roșu-brun. Această formă de sarcoidoză este asociată cu afectarea căilor respiratorii superioare. Plăcile de limfom cutanat și lupus cutanat pot fi roșii sau violacee la culoare și au fost discutate mai sus.

Leziuni purpurii Papule și plăci purpurii se întâlnesc în tumorile vasculare, cum sunt *sarcomul Kaposi* (vezi capitolul 308) și *angiosarcomul* și când există extravazare de eritrocite în pielea asociată cu inflamație, ca în *purpura palpabilă* (vezi „Purpura“). Pacienții cu fistule arteriovenoase congenitale sau dobândite și hipertensiune venoasă pot avea papule violacee pe membrele inferioare, ce pot să semene clinic și histologic cu sarcomul Kaposi, și această afecțiune este denumită sarcom pseudo-Kaposi (angiodermatită acrală). *Angiosarcomul* se întâlnește cel mai frecvent pe scalp și față la pacienții vârstnici sau în regiunile de limfedem cronic și se prezintă ca papule și plăci violacee. În regiunea capului și gâtului tumora se extinde deseori dincolo de marginile definite clinic și poate fi însoțită de edem facial.

Leziunile maronii și negre Papulele maronii și negre sunt rezumate în secțiunea despre hiperpigmentare.

Metastazele cutanate Sunt abordate în final, deoarece pot avea o gamă variată de culori. Cel mai frecvent se prezintă ca noduli subcutanați fermi de culoarea pielii, fie ca papulo-noduli roșii, roșii-maronii. Leziunile de limfom cutanat variază de la roz-roșu la culoarea prunei, în timp ce melanomul metastatic poate fi roz, albastru sau negru la culoare. Metastazele cutanate apar prin diseminare hematogenă sau limfatică și se datorează cel mai frecvent următoarelor carcinoame primare: la bărbați, plămân, colon, melanom și cavitatea bucală; la femei, sân, colon și plămân. Aceste leziuni metastatice pot fi prezentarea inițială a carcinomului, în special când localizarea primară este plămânul, rinichiul sau ovarul.

PURPURA (tabelul 57-21) *Purpura* se întâlnește când există o extravazare de eritrocite în derm și, ca urmare, leziunile nu se albesc la presiune. Aceasta este în contrast cu acele leziuni eritematoase sau de colorație violet datorate vasodilatației localizate – care se albesc la presiune. Purpura (mai mare sau egală cu 3 mm) și peteșiile (mai mici sau egale cu 2 mm) se împart în două grupe mari: palpabile și nepalpabile. Cele mai frecvente cauze de purpură și peteșii *nepalpabile* sunt afecțiunile cutanate primare ca *traumatismul*, *purpura solară și capilarita*. Cauze mai rare sunt *purpura steroidă* și *vasculita livedoidă* (vezi „Ulcere“). Purpura solară se întâlnește în primul rând pe fața de extensie a antebrațelor, în timp ce purpura glucocorticoidică (secundară steroizilor topici potenți) sau cea din sindromul Cushing endogen sau exogen poate fi mai extinsă. În ambele cazuri există o modificare a țesutului conjunctiv de sprijin care înconjoară vasele sanguine dermice. În contrast, peteșiile ce provin din capilarită se găsesc în special pe membrele inferioare. În capilarită există o extravazare a eritrocitelor, ca urmare a inflamației perivasculare limfocitare. Peteșiile sunt de culoare roșu-aprins, de 1-2 mm dimensiune și diseminate în interiorul unor macule galben-cafenii inelare sau sub formă de monede. Culoarea galben-cafenie este provocată de depozitele de hemosiderină din derm.

Cauzele sistemice de purpură nepalpabilă se împart în mai multe categorii. Mai întâi vor fi abordate cele secundare unor tulburări de coagulare și fragilității vasculare. Primul grup cuprinde *trombocitopenia* (vezi capitolul 117), *funcția plachetară anormală*, ca în uremie, și *defectele factorilor coagulării*. Localizarea inițială a peteșiilor induse de trombocitopenie este la nivelul extremităților distale ale membrelor inferioare. Fragilitatea capilară duce la purpură nepalpabilă la pacienții cu *amiloidoză* sistemică (vezi „Leziuni cutanate papulo-nodulare“), tulburări ale producției de colagen, ca *sindromul Ehlers-Danlos*, și *scorbutul*. În scorbut apar fire de păr în tirbușon, cu hemoragie înconjurătoare, dispuse pe membrele inferioare, plus gingivită. Vitamina C este un cofactor pentru lizil-hidroxilază, o enzimă implicată în modificarea posttransla-

țională a procolagenului, care este necesară pentru formarea de legături încrucișate.

În contrast cu grupul anterior de afecțiuni, în care pentru purpura nepalpabilă este responsabilă fie o anomalie de coagulare, fie fragilitatea capilară, purpura ce apare în următorul grup de afecțiuni este asociată cu formarea de trombi în vase. Este important de observat că acești trombi sunt sesizabili în biopsiile cutanate. Acest grup de afecțiuni cuprinde *coagularea intravasculară diseminată* (CID), *crioglobulinemia monoclonală*, *purpura trombocitopenică trombotică* și *reacțiile la warfarină*. Coagularea intravasculară diseminată (CID) este declanșată de mai multe tipuri de infecție (gram-negativi, gram-pozitivi, virală și rickettsii), ca și de neoplasme și leziuni tisulare. Purpura extinsă (diseminată) și infarcte hemoragice ale extremităților distale sunt întâlnite. Leziuni similare apar în purpura fulminans, care este o formă de CID asociată cu febră și hipotensiune, ce survine mai frecvent la copii după o boală infecțioasă ca varicela, scarlatina sau o infecție a căilor respiratorii superioare. În ambele afecțiuni pot să apară bule hemoragice pe pielea afectată.

Crioglobulinemia monoclonală este asociată cu mielomul multiplu, macroglobulinemia Waldenström, leucemia limfocitară și limfoamele. Purpura, în special pe membrele inferioare, și infarctele hemoragice ale degetelor mâinilor și picioarelor se întâlnesc la acești pacienți. Exacerbarea activității bolii poate surveni după expunerea la frig sau o creștere a vâscozității serului. Biopsiile arată precipitate de crioglobulină în vasele dermice. Depozite similare au fost găsite în plămân, creier și glomerulii renali. Pacienții cu *purpură trombotică trombocitopenică* pot avea, de asemenea, infarcte hemoragice ca urmare a trombozelor intravasculare. Semnele adiționale cuprind purpura trombocitopenică, febra și anemia hemolitică microangiopatică (vezi capitolul 109).

Administrarea de *warfarină* poate provoca zone dureroase de eritem, care devin purpurice și apoi necrotice, cu o escară neagră aderentă. Această reacție se întâlnește mai frecvent la femei și în zone cu țesut adipos subcutanat abundent – sâni, abdomen, fese, coapse și gambe. Eritemul și purpura apar între a 3-a și a 10-a zi de terapie, cel mai probabil ca rezultat al unui dezechilibru pasager între nivelurile de factori anticoagulanți și procoagulanți dependenți de vitamina K. Terapia continuă nu exacerbează leziunile preexistente și pacienții cu un deficit ereditar sau dobândit de proteină C prezintă un risc crescut pentru această reacție particulară, ca și pentru purpura fulminans.

Purpura secundară *embolilor colesterolici* se întâlnește, de obicei, pe membrele inferioare ale pacienților cu boală vasculară aterosclerotică. Ea urmează frecvent terapia anticoagulantă sau o procedură vasculară invazivă ca arteriografia, dar poate apărea și spontan, prin dezintegrarea plăcilor ateromatoase. Leziunile asociate sunt livedo reticularis, gangrenă, cianoză, noduli subcutanați și ulcerații ischemice. Secțiuni multiple ale piesei recoltate prin biopsie pot fi necesare pentru a evidenția fisurile de colesterol din vase. Peteșiile sunt, de asemenea, un semn important de *embolism grăsos* și apar în special în partea superioară a corpului la 2-3 zile după o leziune majoră. Prin utilizarea unor fixativi speciali, embolii pot fi evidențiați în probele biopsice din peteșii. Embolii tumorali sau trombii se întâlnesc la pacienții cu mixoame atriale și endocardită marantică.

În sindromul *Gardner-Diamond* (sensibilitate autoeritrocitară), pacientele prezintă echimoze întinse în interiorul unor regiuni de eritem cald, dureros. Un episod de traumatism semnificativ precede frecvent debutul acestui sindrom. Injecțiile intradermice de eritrocite autologe sau fosfatidil serine derivate din membrana eritrocitară pot reproduce leziunea la unele paciente; totuși, există cazuri când o reacție apare la locul de injectare de pe antebraț, dar nu și în regiunea mijlocie a spatelui. Aceasta a făcut ca unii cercetători să considere sindromul Gardner-Diamond ca o manifestare cutanată a unui factor de stres emoțional grav. *Purpura hipergamaglobulinemică Waldenström* este o afecțiune cronică caracterizată prin peteșii pe membrele inferioare. Există complexe circulante de molecule IgG și anti IgG și exacerbările sunt asociate cu ortostatismul sau mersul îndelungat.

Purpura *palpabilă* se subîmparte la rândul ei în vasculitică și embolică. În grupul afecțiunilor vasculitice, *vasculita leucocitoclastică* (VLC), cunoscută și ca *vasculită alergică*, este cel mai frecvent asociată cu purpura palpabilă (vezi capitolul 319). *Purpura Henoch-Schönlein* este un subtip de VLC acută care se întâlnește în primul rând la copii și adolescenți după o infecție de căi respiratorii superioare. Majoritatea leziunilor sunt găsite pe membrele inferioare și fese. Manifestările sistemice includ febră, artralgii (mai ales ale genunchilor și gleznelor), dureri abdominale, hemoragii gastrointestinale și nefrită. Examenul cu imunofluorescență directă arată depozite de IgA în pereții vaselor sanguine dermice. În *poliarterita nodoasă*, leziunile cutanate specifice rezultă dintr-o vasculită a vaselor arteriale, mai degrabă decât a venulelor postcapilare ca în VLC. Arterita duce la ischemie cutanată și aceasta explică conturul neregulat al purpurei (vezi mai jos).

Mai multe tipuri de emboli infecțioși pot provoca purpură palpabilă. Aceste leziuni embolice sunt de obicei *neregulate* în contur, spre deosebire de leziunile de vasculită leucocitoclastică, care au contur *circular*. Conturul neregulat indică un infarct cutanat și mărimea corespunde zonei de piele irigată prin acea arteră sau arteriolă particulară. Purpura palpabilă în VLC este circulară, deoarece eritrocitele pur și simplu difuzează egal în afara venulelor postcapilare ca urmare a inflamației. Embolii infecțioși sunt cel mai frecvent datorați unor coci gram-negativi (meningococ, gonococ), bacili gram-negativi (Enterobacteriaceae) și coci gram-pozitivi (stafilococ). Cauze suplimentare pot fi *Rickettsia* și, la pacienții imunocompromiși, *Candida* și *Aspergillus*.

Leziunile embolice în *meningoccocemia acută* se întâlnesc mai ales pe trunchi, membre inferioare și zone de presiune și o culoare gri-metal apare deseori. Mărimea lor variază între 1 mm și mai mulți centrimetri și microorganismul poate fi cultivat din leziune. Constatările asociate cuprind o infecție precedentă a căilor respiratorii superioare, febră, meningită,

Tabelul 57-21

Cauze de purpură

I. Afecțiuni cutanate primare
  A. Nepalpabilă
    1. Traumatism
    2. Purpura solară
    3. Purpura steroidiană
    4. Capilarita
    5. Vasculita livedoidă*
II. Boli sistemice
  A. Nepalpabilă
    1. Tulburări de coagulare
      a. Trombocitopenia (inclusiv ITP)
      b. Funcție plachetară anormală
      c. Defecte ale factorilor coagulării
    2. Fragilitate vasculară
      a. Amiloidoză
      b. Sindrom Ehlers-Danlos
      c. Scorbut
    3. Trombi
      a. Coagulare intravasculară diseminată
      b. Crioglobulinemia monoclonală
      c. Purpura trombocitopenică trombotică
      d. Reacția la warfarină
    4. Emboli
      a. Colesterol
      b. Grășoși
    5. Posibile complexe imune
      a. Sindrom Gardner-Diamond (sensibilizare autoeritrocitară)
      b. Purpura hipergamaglobulinemică Waldenström
  B. Palpabilă
    1. Vasculite
      a. Vasculite leucocitoclastice
      b. Poliarterita nodoasă
    2. Emboli
      a. Meningococcemia acută
      b. Infecția gonococică diseminată
      c. Febra pătată din Munții Stâncoși
      d. Ectima gangrenosum

* Și sistemică.

coagulare intravasculară diseminată și, la unii pacienți, un deficit al componentelor terminale ale complementului. În *infecția gonococică diseminată* (sindromul artrită-dermatită), un număr mic de papule și vezicopustule cu purpură centrală sau necroză hemoragică se găsesc în jurul articulațiilor extremităților distale. Simptomele asociate includ artralgii, tenosinovită și febră. Pentru a stabili diagnosticul, trebuie efectuată colorația Gram din aceste leziuni. *Febra pătată a Munților Stâncoși* este o boală transmisă de o căpușă, provocată de *Rickettsia rickettsii*. Un istoric de mai multe zile cu febră, frisoane, cefalee severă și fotofobie precede debutul erupției cutanate. Leziunile inițiale sunt macule și papule eritematoase la încheietura pumnului, glezne, palme și plante. În timp, leziunile se extind centripet și devin purpurice.

Leziunile de *ectima gangrenosum* încep ca papule sau plăci edematoase, eritematoase, care dezvoltă ulterior purpură centrală și necroză. Formarea de bule apare, de asemenea, în aceste leziuni și ele se găsesc frecvent în zona centurii. Microorganismul clasic asociat cu ectima gangrenosum este *Pseudomonas aeruginosa*, dar alți bacili gram-negativi, cum sunt *Klebsiella*, *E. Coli* și *Serratia,* pot produce leziuni similare. La gazdele imunocompromise, lista agenților patogeni potențiali este extinsă pentru a include *Candida* și *Aspergillus*.

ULCERELE (tabelul 57-22) În abordarea pacientului cu un ulcer cutanat, etiologiile sunt împărțite în două grupe mari: (1) afecțiuni cutanate primare și (2) afecțiuni sistemice subiacente. În grupul de *afecțiuni cutanate primare* există trei categorii: vasculare, asociate cu tumori și infecțioase. *Grupul periferic vascular* trebuie abordat primul, deoarece reprezintă cauza cea mai frecventă de ulcere ale extremităților la adulți, *hipertensiunea venoasă*. Ulcerele de stază sunt caracteristic nedureroase și conțin țesut de granulație adecvat. Ele se găsesc deseori pe maleolele mediale, pe un fond de varicozități, dermatită de stază, edem și depuneri de hemosiderină (colorație galben-brună a pielii).

În contrast, ulcerele membrelor inferioare datorate *arteriosclerozei obliterante* sunt deseori dureroase și sunt asociate cu tegumente reci, atrofice, cu alopecie și unghii distrofice – toate ca reflectare a unei descreșteri în fluxul sanguin. Majoritatea pacienților sunt bărbați și au frecvent semne de ateroscleroză a altor artere de calibru mare și mediu. *Trombangeita obliterantă* (boala Buerger) și *arterioscleroza Mönckeberg* sunt două boli arteriale mai rare, care pot provoca ulcere ale extremității distale superioare, ca și ale extremității inferioare. Cea din urmă este întâlnită la pacienții cu hiperparatiroidism primar sau secundar și calcificarea tunicii medii a arterelor musculare afectate apare la radiografie ca o calcifiere difuză în „țeavă“. Boala Buerger apare în special la bărbații tineri (25-40 ani) care fumează sau au fost fumători.

Vasculita livedoidă (atrophie blanche) reprezintă combinația unei vasculopatii cu o tromboză intravasculară. Leziunile purpurice și de livedo reticularis se găsesc asociate cu ulcerații dureroase ale membrelor inferioare. Aceste ulcere se vindecă adesea lent, dar când se vindecă, se formează o cicatrice albă de formă neregulată. Majoritatea cazurilor sunt de origine idiopatică, dar posibile afecțiuni sistemice subiacente cuprind: lupusul sistemic, sindromul antifosfolipidic, sclerodermia, crioglobulinemia și criofibrinogenemia. Pacienții cu sindromul antifosfolipidic au anticorpi anticardiolipină, teste biologice fals pozitive pentru sifilis și timpii de tromboplastină parțial activată prelungiți; ultimii se datorează anticoagulantului lupic. Acești anticorpi antifosfolipidici se întâlnesc cel mai frecvent la pacienții cu lupus sistemic, dar sunt asociați și cu alte boli de țesut conjunctiv. Pe lângă leziunile de vasculită livedoidă, pacienții cu sindrom antifosfolipidic au tromboze venoase recidivante, tromboze arteriale (inclusiv accidente vasculare cerebrale), avorturi spontane și trombocitopenie.

Tabelul 57-22

Cauze de ulcere cutanate

I. Afecțiuni cutanate primare
- A. Boli vasculare periferice
  1. Venoase
  2. Arteriale
- B. Vasculita livedoidă*
- C. Carcinom spinocelular, de exemplu, cel apărut pe cicatrice
- D. Infecții, de exemplu, ectima

II. Boli sistemice
- A. Membre inferioare
  1. Vasculita leucocitoclastică
  2. Hemoglobinopatii
  3. Crioglobulinemia, criofibrinogenemia
  4. Emboli de colesterol
  5. Necrobioză lipoidă
  6. Sindrom antifosfolipidic
- B. Mâini și picioare
  1. Boala Raynaud
- C. Generalizat
  1. Pioderma gangrenosum
  2. Infecții, ex., fungi dimorfici, herpes varicelo-zosterian cronic
  3. Limfoame
- D. Mucoase
  1. Sindromul Behçet
  2. Eritem polimorf
  3. Afecțiuni buloase primare
  4. Lupus eritematos
  5. Boală inflamatorie intestinală

* inclusiv sistemică

Mai multe tipuri de *carcinoame* se pot prezenta ca ulcere cutanate, de exemplu, carcinomul bazocelular, carcinomul scuamos și, mai rar, melanomul. Când un ulcer al membrului inferior nu se vindecă în ciuda tratamentului adecvat, trebuie biopsiat pentru a se elimina carcinomul, în special carcinomul spinocelular. Același lucru este valabil și pentru ulcere care apar pe cicatrici. *Infecțiile* bacteriene și virale duc, de asemenea, la ulcerații cutanate și unul dintre agenții cel mai frecvent izolați este *streptococul*. Termenul de *ectimă* este utilizat pentru a descrie leziunile ulcerative, deseori extinse, provocate de această bacterie. Ectima este o afecțiune cutanată primară și nu trebuie confundată cu ectima gangrenosum, care este secundară unor emboli purtați de sânge (vezi „Purpura“). În ulcerul Meleney, un ulcer în expansiune progresivă începe într-o zonă de traumatism sau intervenție chirurgicală. Aspectul clinic este similar cu cel din pioderma gangrenosum, dar este datorat unei infecții sinergice care include, de obicei, streptococi anaerobi.

Pentru un anumit grup de pacienți cu ulcere cutanate datorate unei boli sistemice subiacente, membrul inferior este localizarea primară a leziunilor. La un pacient tânăr, ulcerele cutanate ischemice pe picior trebuie să ridice suspiciunea de *hemoglobinopatie* sau *sferocitoză ereditară*. Tromboza intravasculară este cauza presupusă a acestor ulcere, ca și pentru ulcerele la pacienții cu *crioglobulinemie monoclonală* (vezi „Purpura“). Formele primare și secundare de VLC, ca și *embolii de colesterol* pot provoca ulcerații cutanate, la fel, mai ales pe membrele inferioare (vezi „Purpura“). De exemplu, ulcerele membrelor inferioare la pacienții cu artrită reumatoidă se datorează deseori vasculitei. În plus, plăcile galbene atrofice ale *necrobiozei lipoidice* se pot fisura central formând un ulcer (vezi „ Leziuni cutanate papulonodulare“).

Vasospasmul apare la pacienții cu *fenomen Raynaud* și poate provoca ulcerații ale mâinilor, ca și ale picioarelor. Fenomenul Raynaud este definit ca o reacție trifazică de paloare, cianoză și hiperemie ca răspuns la frig sau stres emoțional. Vasospasmul se întâlnește și la pacienții aflați sub tratament cu norepinefrină, vasopresină, ergotamină și bleomicină. Pacientul cu boală Raynaud și ulcerații ale vârfului degetelor trebuie examinat atent în căutarea telangiectaziilor reticulate periunghiale și semnelor discrete de sclerodermie. Fenomenul

Raynaud se întâlnește și la pacienți cu dermatomiozită, lupus sistemic, crioglobulinemie, sindrom de coastă cervicală și de scalenus anticus, boala ciocanului pneumatic și acro-osteoliza ocupațională (asociată cu fabricarea de clorură de polivinil).

În *pioderma gangrenosum*, marginea ulcerului are un aspect caracteristic de margine necrotică albăstruie atonă și un halou periferic eritematos. Ulcerele încep adesea ca pustule care se extind apoi rapid până la o dimensiune de până la 20 cm. Deși aceste leziuni sunt cel mai frecvente întâlnite pe membrele inferioare, ele pot să apară oriunde pe suprafața corpului, inclusiv în zonele de traumatism (patergie). Aproximativ 30-50% din cazuri sunt idiopatice și cele mai frecvente afecțiuni asociate sunt colita ulcerativă și boala Crohn. Mai rar, există asociere cu hepatita cronică activă, artrita reumatoidă seropozitivă, leucemia granulocitară acută și cronică, policitemia vera și mielomul. Constatările adiționale la acești pacienți, chiar la cei cu boală idiopatică, sunt anergia cutanată și o gamapatie monoclonală benignă. Deoarece histologia din pioderma gangrenosum este nespecifică, diagnosticul se face clinic prin excluderea cauzelor mai rare de ulcere cu aspect similar, ca vasculita necrotizantă, ulcerul Meleney (vezi mai sus), fungii dimorfici, amoebiaza cutanată, mușcăturile de păianjen și formele facticiale. În afecțiunile mieloproliferative, ulcerele pot fi superficiale, cu o margine pustulobuloasă și aceste leziuni furnizează o conexiune între pioderma gangrenosum clasică și dermatoza neutrofilică febrilă acută (sindromul Sweet).

Diagnosticul clinic al *bolii Behçet* (vezi capitolul 318) necesită prezența de ulcerații orale recidivante (cel puțin de trei ori într-o perioadă de 12 luni), pe lângă 2-4 din criteriile următoare: (1) ulcere genitale recurente, în special pe vulvă și scrot, (2) leziuni oculare, fie uveită, fie vasculită retiniană, (3) leziuni cutanate și (4) un test de patergie pozitiv. Ulcerele la nivelul cavității bucale sunt de obicei dureroase și bine delimitate, cu un halou eritematos, în timp ce ulcerele genitale tind să fie mai profunde și se vindecă cu cicatrice. Eritemul nodos, „pseudofoliculita", leziunile papulopustulare *sau* nodulii acneiformi la un pacient trecut de adolescență și care nu face tratament cu glucocorticoizi sunt leziunile cutanate. Testul patergiei, care se definește ca reproducerea unei leziuni cutanate prin traumatism, se efectuează injectând ser fiziologic steril în derm. Înainte de stabilirea diagnosticului de boală Behçet, trebuie excluse următoarele afecțiuni: eritemul polimorf recidivant (vezi „Vezicule/Bule"), herpes simplex, boli inflamatorii intestinale, lupus sistemic și afecțiuni buloase primare.

FEBRĂ ȘI ERUPȚIE Principalele afecțiuni luate în considerare la un pacient cu febră și erupție sunt bolile inflamatorii și bolile infecțioase. În cadrul spitalicesc, cel mai frecvent scenariu este un pacient care are o erupție medicamentoasă plus febră secundară unei infecții subiacente. Totuși, trebuie subliniat că o reacție medicamentoasă poate duce atât la o erupție cutanată, cât și la febră („febra medicamentoasă"). Alte boli inflamatorii care sunt adesea asociate cu febră cuprind psoriazisul pustulos, eritrodermia și sindromul Sweet. Boala Lyme, sifilisul secundar și exantemele virale și bacteriene (vezi „Exanteme") sunt exemple de boli infecțioase care produc erupție și febră. În sfârșit, este important de determinat dacă leziunile cutanate reprezintă emboli septici (vezi „Purpura"). Astfel de leziuni au de obicei semne de ischemie sub formă de purpură, necroză sau iminență de necroză (culoare gri-metalic). La pacientul cu trombocitopenie, leziunile purpurice pot fi întâlnite în reacții inflamatorii, ca erupțiile morbiliforme medicamentoase și leziunile infecțioase.

BIBLIOGRAFIE

ARNDT KA et al: *Cutaneous Medicine and Surgery.* Philadelphia, Saunders, 1995

BORK K: *Cutaneous Side Effects of Drugs.* Philadelphia, Saunders, 1988

BRAVERMAN IM: *Skin Signs of Systemic Disease,* 2d ed. Philadelphia, Saunders, 1981

CALLEN JP: *Dermatology Clinics,* vol 8, no 2: *Skin Signs of Internal Disease II.* Philadelphia, Saunders, 1990

CALLEN JP, JORIZZO JL: *Dermatology Clinics,* vol 7, no 3: *Skin Signs of Internal Disease.* Philadelphia, Saunders, 1989

CHAMPION RH et al (eds): *Textbook of Dermatology*, 5th ed. Oxford, Blackwell Scientific, 1992

LEVER WF, SCHAUMBURG-LEVER G: *Histopathology of the Skin*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott, 1990

KOVICE D et al: *Handbook of Genetic Skin Disorders.* Philadelphia, Saunders, 1994

ZURCHER K, KREBS A: *Cutaneous Drug Reactions,* 2d ed. Basel, Karger, 1992

58

David R. Bickers

FOTOSENSIBILITATEA ȘI ALTE REACȚII LA LUMINĂ

RADIAȚIA SOLARĂ Lumina solară este cea mai vizibilă și mai evidentă sursă de confort din mediul înconjurător. Această înclinație naturală spre soare are rezultatele benefice ale căldurii și sintezei de vitamina D, dar poate produce și consecințe patologice. Puține efecte datorate expunerii la soare au fost identificate în afara celor tegumentare, dar expunerea cutanată la lumina solară poate declanșa răspunsuri imunosupresoare și modificări genetice care pot fi relevante pentru patogenia cancerelor cutanate nonmelanomice și poate a infecțiilor, de exemplu, herpesul simplex.

Energia soarelui cuprinde o gamă largă de radiații, de la radiații ionizante ultrascurte (10^{-2} μm) până la unde radio ultralungi, cu energie fotonică foarte joasă (10^{7} μm). Astfel, spectrul de emisie se etalează pe nouă ordine de magnitudine, dar cel care atinge suprafața pământului este îngust și limitat la componentele ultraviolete (UV), lumină vizibilă și porțiuni din infraroșii. Punctul de oprire la capătul scurt al ultravioletelor este la aproximativ 290 nm, deoarece ozonul stratosferic este format din radiații ionizante cu lungime de undă sub 100 nm și absoarbe energia solară dintre 120 și 310 nm, împiedicând astfel penetrarea spre suprafața pământului a lungimilor de undă mai scurte, de energie mai mare și potențial mai periculoase ale radiației solare. Într-adevăr, preocuparea pentru distrugerea stratului de ozon de către clorofluorocarbonii eliberați în atmosferă a dus la acorduri internaționale pentru a reduce producerea acestor substanțe chimice.

Măsurătorile fluxului solar indică faptul că există o variație regională de douăzeci de ori în cantitatea de energie la 300 nm care atinge suprafața pământului. Variabilitatea aceasta este legată de efectele de sezon, de calea transmisiei luminii solare prin ozon și aer, de altitudine (creștere de 4% pentru fiecare 300 m altitudine), de latitudine (creșterea intensității cu scăderea latitudinii) și de cantitatea de nori, ceață și poluare.

Componentele majore ale spectrului de acțiune fotobiologică includ lungimile de undă ultraviolete și vizibile dintre 290 și 700 nm. În plus, lungimile de undă dincolo de 700 nm în infraroșu provoacă mai ales căldură, dar încălzirea pielii poate mări răspunsul biologic la lungimile de undă din spectrul ultraviolet și vizibil.

Spectrul ultravioletelor este împărțit arbitrar în trei segmente mari: C, B și A. Acestea cuprind lungimile de undă dintre 10 și 400 nm. Ultravioletele C (UV-C) constau din lungimile de undă între 10 și 290 nm și nu ajung la pământ din cauza absorbției lor de către ozonul stratosferic. Aceste lungimi de undă nu sunt o cauză de fotosensibilitate, exceptând mediile ocupaționale în care surse artificiale ale acestei energii sunt utilizate, de exemplu, pentru efecte germicide. Ultravioletele B (UV-B) cuprind lungimi de undă între 290 și 320 nm. Această

porțiune a spectrului de acțiune fotobiologic este cea mai eficientă în producerea roșeții sau a eritemului tegumentului uman și de aceea este uneori numită „spectrul arsurii solare". Ultravioletele A (UV-A) reprezintă acele lungimi de undă dintre 320 și 400 nm și sunt aproximativ de o mie de ori mai puțin eficiente în a produce hiperemia pielii decât UV-B. Și UV-A au fost împărțite în două părți numite UV-A1 (340-400 nm) și UV-A2 (320-340 nm).

Lungimile de undă vizibile dintre 400 și 700 nm cuprind binecunoscuta lumină albă, care atunci când este trecută printr-o prismă se dovedește a fi compusă din diferite culori, cuprinzând violet, indigo, albastru, verde, galben, portocaliu și roșu. Energia deținută de fotonii din spectrul vizibil nu este de obicei capabilă de a leza pielea umană în lipsa unei substanțe chimice fotosensibilizante. Absorbția de energie este hotărâtoare pentru apariția fotosensibilității. Astfel, *spectrul de absorbție* al unei molecule se definește prin gama de lungimi de undă absorbită de aceasta, în timp ce *spectrul de acțiune* pentru un efect al radiației incidente este definit prin gama de lungimi de undă care provoacă răspunsul.

Fotosensibilitatea apare când o substanță chimică absorbantă de fotoni (cromofor) prezentă în piele absoarbe energie incidentă, devine excitată și transferă energia absorbită diferitelor structuri sau către oxigen. Energia absorbită trebuie să fie disipată prin procese ce cuprind căldura, fluorescența și fosforescența. Este important de subliniat că spectrele de absorbție și spectrele de acțiune nu trebuie să fie superpozabile, dar trebuie să existe o suprapunere într-un punct oarecare pentru a produce fotosensibilitate.

STRUCTURA ȘI FUNCȚIA PIELII Expunerea pielii la soare permite absorbția unor lungimi de undă și transmisia altora. În esență, pielea umană este un sandviș alcătuit din două compartimente distincte, epidermul și dermul, separate de o membrană bazală. Epidermul este un epiteliu stratificat scuamos, cuprinzând la suprafață stratul cornos (o membrană compactă bogată în proteine și lipide), stratul granulos, stratul spinos și stratul celulelor bazale. Stratul celulelor bazale conține o populație heterogenă de celule, din care unele migrează în sus în procesul de diferențiere terminală care duce la exprimarea genelor specifice ale keratinei și la formarea stratului cornos. Celulele epidermice sunt keratinocitele și melanocitele rezidente și celule imigrante, cuprinzând celulele active imunologic Langerhans, limfocite, leucocite polimorfonucleare, monocite și macrofage, făcând din epiderm o componentă majoră a sistemului imun. Ramuri ale terminațiilor nervoase senzitive ajung, de asemenea, în acest compartiment.

A doua componentă majoră a pielii este dermul, care este relativ întins și mai puțin dens populat cu celule, printre care fibroblaști, celule endoteliale în interiorul vaselor dermice și mastocite. Macrofagele tisulare și celulele inflamatorii rar distribuite sunt, de asemenea, prezente. Toate aceste celule există în interiorul unei matrici extracelulare de colagen, elastină și glicozaminoglicani. Spre deosebire de epiderm, vascularizația bogată a dermului îi permite să joace un rol important în reglarea temperaturii.

RADIAȚIA ULTRAVIOLETĂ (UVR) ȘI PIELEA Epidermul și dermul conțin mai mulți cromofori capabili să interacționeze cu energia solară incidentă. Aceste interacțiuni includ reflexia, refracția, absorbția și transmisia. Stratul cornos este un impediment major pentru transmisia UV-B și sub 10% din lungimile de undă incidente din această regiune penetrează membrana bazală. Aproximativ 3% din radiația sub 300 nm, 20% din radiația sub 360 nm și 33% din radiația vizibilă scurtă ajunge la stratul celular bazal în pielea umană nebronzată. Proteinele și acizii nucleici absorb intens din gama UV-B scurte. În contrast, UV-A 1 și 2 penetrează epidermul eficient pentru a ajunge în derm, unde produc probabil modificări în proteinele structurale și matriceale, care contribuie la aspectul îmbătrânit al pielii expuse cronic la soare, în special la indivizii cu ten deschis.

Una din consecințele absorbției UV-B de către ADN este producerea de dimeri de pirimidină. Aceste modificări structurale pot fi reparate de mecanisme care duc la recunoașterea, excizia și restabilirea secvenței normale de baze. Repararea eficientă a acestor aberații structurale este crucială, deoarece indivizii cu reparație deficitară a ADN-ului au risc crescut de a dezvolta cancer cutanat. De exemplu, pacienții cu xeroderma pigmentosum, o afecțiune autosomal recesivă, sunt caracterizați prin reparația diminuată, în grade variabile, a fotoprodușilor induși de UV și pielea lor poate dezvolta, în primele două decade de viață, aspectul xerotic de fotosenescență, ca și carcinoame bazo- și spinocelulare și melanoame. Studiile pe șoareci utilizând genetica knockout au verificat importanța genelor ce reglează aceste căi de reparare în împiedicarea apariției cancerelor induse de UV.

Cromoforii și optica cutanată Cromoforii sunt compuși chimici endogeni sau exogeni care pot absorbi energie fizică. Cromoforii endogeni ai pielii sunt de două tipuri: (1) substanțe chimice ce sunt prezente în mod normal, cuprinzând acizi nucleici, proteine, lipide și 7-dehidrocolesterol, precursorul vitaminei D și (2) substanțe chimice, cum sunt porfirinele, sintetizate în altă parte în organism, care circulă în fluxul sanguin și difuzează în piele. În mod normal, numai urme de porfirine sunt prezente în piele, dar în bolile numite porfirii, cantități crescute de porfirine sunt eliberate în circulație și sunt transportate la piele, unde absorb energia incidentă atât în banda Soret, în jurul a 400 nm (spectru vizibil scurt), cât și, într-o măsură mai mică, în porțiunea roșie a spectrului vizibil (580-660 nm). Aceasta conduce la leziuni structurale ale pielii, ce se pot manifesta ca eritem, edem, urticarie sau formare de bule (vezi capitolul 343).

Efectele acute ale expunerii la soare Consecințele cutanate imediate ale expunerii la soare cuprind arsura solară și sinteza vitaminei D.

Arsura solară Această afecțiune foarte frecventă a pielii umane este provocată de expunerea la UVR. În general, capacitatea unui individ de a tolera lumina solară este invers proporțională cu pigmentarea sa melanică. Melanina este un polimer complex de tirozină, care funcționează ca un filtru eficient de densitate neutră cu absorbție largă în porțiunea UV a spectrului solar. Melanina este sintetizată în celule dendritice epidermice specializate numite *melanocite* și este stocată în *melanozomi,* care sunt transferați prin prelungirile dendritice în *keratinocite*, unde asigură fotoprotecția. Melanogeneza indusă de soare este o urmare a creșterii activității tirozinazei în melanocite, care la rândul ei poate fi datorată unei eliberări combinate de eicosanoid și de endotelină-1. Toleranța la expunerea la soare este în funcție de eficiența unității melanice epidermale și poate fi de obicei certificată în cadrul anamnezei prin două întrebări: (1) Vă ardeți după expunerea la soare? și (2) Vă bronzați după expunerea la soare? Din răspunsurile la aceste întrebări este de obicei posibil să se împartă populația în șase tipuri de piele, variind de la tipul I (se arde întotdeauna, nu se bronzează niciodată) la tipul VI (nu se arde niciodată, se bronzează întotdeauna) (vezi tabelul 58-1).

Există două teorii generale despre patogeneza reacției tip arsură solară. Întâi, faza de latență în timp dintre expunerea pielii și apariția eritemului vizibil (de obicei 4-12 h) sugerează existența unui cromofor epidermic care provoacă producția întârziată și/sau eliberarea unuia (mai multor) mediator(i) vasoactiv(i) sau citokine ce difuzează către vasele dermice pentru a determina vasodilatație. Într-adevăr, UVR stimulează eliberarea unui mare număr de citokine proinflamatorii și de oxid de azot de către keratinocite. În al doilea rând, este posibil ca acea cantitate mică de radiație UV-B incidentă (10% sau mai puțin) care penetrează până la derm să poată fi absorbită direct de celulele endoteliale din vase, producând astfel direct vasodilatație. Problema rămâne nerezolvată.

Spectrul de acțiune pentru eritemul arsurii solare include radiațiile UV-B și UV-A. Fotonii din UV-B mai scurte sunt de cel puțin o mie de ori mai eficienți decât fotonii din UV-B mai lungi și din UV-A în provocarea răspunsului. Totuși, UV-A pot contribui la eritemul arsurii solare la amiază, când există mult mai multe UV-A decât UV-B.

Mecanismul leziunii rămâne incomplet definit, dar spectrul de acțiune pentru eritemul UV-B seamănă bine cu spectrul de absorbție pentru ADN, după ajustările pentru absorbția energiei incidente de către stratul cornos. Keratinocitele apoptotice (așa-zisele celule de arsură solară) sunt vizibile histologic în prima oră de expunere și sunt maximale în primele 24 h. UV-A sunt mai puțin eficiente decât UV-B în a produce celulelor arsura solară. Mastocitele pot elibera mediatori de inflamație după expunerea la UV-B și UV-A. De exemplu, dozele eritem ale UV-A și UV-B cresc nivelul histaminei în bulele de sucțiune ale pielii umane, care revine la normal după 24 h (înainte ca eritemul vizibil să dispară). Prostaglandina E_2 crește la aproximativ 150% la 24 h față de nivelul de control și apoi scade. Deoarece prostaglandinele provoacă atât durere, cât și eritem când sunt injectate intradermic, prezența lor în bulele de sucțiune după expunerea la UV-B sugerează un rol în eritemul UV-B. Poate exista un declin legat de vârstă al cantității de mediatori inflamatori detectabili în pielea umană după iradierea UV-B. Eritemul UV-A induce la puține celule epidermice arsură solară, dar leziunile endoteliale vasculare sunt mai ample decât pentru UV-B. În plus, există niveluri crescute de acid arahidonic și de prostaglandine D_2, E_2 și I_2, care ating maximul în 5-9 h și apoi descresc, înaintea apariției eritemului maxim. În ciuda dovezilor privind rolul prostaglandinelor, atât pentru pielea iradiată cu UV-B, cât și pentru cea iradiată cu UV-A, administrarea de medicamente antiinflamatorii nesteroidiene este mai eficientă în reducerea eritemului produs de UV-B decât cel produs de UV-A. UV-B induce, de asemenea, în câteva ore de la expunere.

Fotochimia vitaminei D Expunerea cutanată la UV-B provoacă fotoliza provitaminei D_3 (7-dehidrocolesterol) din epiderm la previtamina D_3, care apoi este supusă unei izomerizări dependente de temperatură pentru a forma hormonul-vitamină D_3 stabil. Acest compus difuzează apoi în vascularizația dermică și în circuitul sistemic, unde este convertit în hormonul funcțional 1,25-dihidroxi-vitamina D_3 – [1,25$(OH)_2D_3$]. Metaboliții vitaminei D din circulație sau cei produși chiar în piele pot mări semnalele de diferențiere epidermică. Îmbătrânirea scade substanțial capacitatea pielii umane de a sintetiza vitamina D_3. Aceasta, împreună cu utilizarea larg recomandată a cremelor ecran solare ce filtrează UV-B, a condus la preocuparea că deficitul de vitamină D ar putea deveni o problemă clinică semnificativă la vârstnici. Într-adevăr, studiile au arătat că utilizarea de creme ecran solare poate împiedica producția viteminei D_3 în pielea omului.

Efecte cronice ale expunerii la soare: nonmaligne Caracterele clinice ale pielii fotodeteriorate expuse la soare constau în ridare, pete, telangiectazii și un aspect aspru, neregulat. Nu este clar dacă aceste schimbări, care sunt denumite de unii *fotoîmbătrânire* sau *dermatohelioză*, reprezintă o îmbătrânire cronologică accelerată sau un proces deosebit și separat.

În epidermul expus cronic la soare există o îngroșare (acantoză) și o heterogenitate morfologică în stratul celulelor bazale. Un conținut mai mare, dar neregulat, de melanozomi poate fi prezent în unele keratinocite, indicând rămânerea prelungită a celulelor în stratul bazal. Aceste modificări structurale pot ajuta la explicarea texturii cu aspect de piele tăbăcită și a tulburărilor de colorit în pete prezente în pielea lezată de soare.

Dermul este locul principal al distrugerii cronice asociate cu expunerea la soare, prezentându-se sub forma creșterii masive a grupurilor neregulate de fibre elastice dispuse dezordonat, ce apar ca urmare a expunerii crescute a genelor elastinei. Fibrele de colagen sunt, de asemenea, anormal grupate în dermul mai profund. Fibroblaștii sunt în număr crescut și prezintă semne morfologice sugerând activitate. Mastocitele degradate pot fi prezente în derm, dar importanța lor rămâne neclară.

Aceste modificări morfologice, atât macro-, cât și microscopice, sunt caractere ale pielii expuse cronic la soare. Cromoforul (cromoforii), spectrele de acțiune și evenimentele biochimice specifice care orchestrează aceste modificări sunt necunoscute.

Efecte cronice ale expunerii la soare: maligne Una din consecințele majore cunoscute ale expunerii cutanate cronice la lumina solară este cancerul cutanat nonmelanomic. Cele două tipuri de cancer cutanat nonmelanomic sunt carcinomul bazocelular și carcinomul spinocelular (vezi capitolul 88). Există trei etape majore pentru inducerea cancerului: inițierea, promovarea și progresia. Expunerea cronică a pielii animale la surse artificiale de lumină ce imită UVR solară determină *inițierea*, o etapă în care modificările structurale (mutagene) ale ADN-ului provoacă o modificare ireversibilă în celula țintă (keratinocit), care începe procesul de geneză tumorală. Expunerea la un inițiator tumoral este considerată a fi o etapă necesară, dar insuficientă în procesul malign, deoarece celulele cutanate inițiate ce nu sunt expuse la promotori tumorali nu dezvoltă în general tumori. Al doilea stadiu în dezvoltarea tumorală este *promovarea*, un proces pluristadial în care celulele inițiate sunt expuse unor agenți fizici și chimici care provoacă modificări epigenetice ce culminează cu expansiunea clonală a celulelor inițiate și provoacă dezvoltarea, într-o perioadă de săptămâni până la luni, de creșteri benigne, cunoscute ca *papiloame*. Din nou, utilizând animale transgenice, a fost demonstrată importanța efectelor UV asupra expresiei de oncogene adiționale, cum sunt *fos* și *jun*, în apariția papiloamelor. UV-B este un *carcinogen complet*, aceasta însemnând că poate funcționa atât ca inițiator, cât și ca promotor, ducând la inducție tumorală. *Carcinogenii incompleți* pot iniția tumorogeneza, dar necesită expunerea cutanată adițională la promotori tumorali pentru a provoca tumori. Promotorul tumoral prototip este esterul de forbol 12-*O*-tetradecanoil-forbol-13-acetat. Promovarea tumorală necesită de obicei multiple expuneri în timp pentru a provoca un neoplasm.

Etapa finală în procesul malign este conversia precursorilor benigni în leziuni maligne, un proces considerat a necesita modificări genetice adiționale în celulele deja transformate. Într-adevăr, mutații ale genei *ras* au fost depistate într-o minoritate de cancere cutanate umane nonmelanomice. Mutații ale genei de supresie tumorală P53 apar, de asemenea, în pielea umană degradată de soare.

Se crede că expunerea solară produce cancere de tip melanomic și nonmelanomic ale pielii, deși dovezile sunt mult mai directe pentru rolul său în cancerele de tip nonmelanomic (carcinoamele bazo- și spinocelulare) decât în melanoame. Aproximativ 80% din cancerele cutanate nonmelanomice apar pe regiuni corporale expuse, cuprinzând fața, gâtul și mâinile. Bărbații cu ten deschis care lucrează în aer liber au o probabilitate de două ori mai mare decât femeile de a dezvolta aceste tipuri de cancer. Albii cu ten mai închis (de exemplu, hispanicii) au o zecime din riscul de a dezvolta astfel de cancere pe

Tabelul 58-1

Tipul de piele și sensibilitatea la arsura solară

Tipul	Descrierea
I	Întotdeauna se arde, niciodată nu se bronzează
II	Întotdeauna se arde, uneori se bronzează
III	Uneori se arde, uneori se bronzează
IV	Uneori se arde, întotdeauna se bronzează
V	Niciodată nu se arde, uneori se bronzează
VI	Niciodată nu se arde, întotdeauna se bronzează

care-l au indivizii cu piele deschisă. Negrii prezintă cel mai scăzut risc pentru toate formele de cancer cutanat. Între 600.000 și 800.000 de indivizi din S.U.A. dezvoltă anual cancere cutanate nonmelanomice și riscul pe durata vieții pentru un individ alb de a dezvolta un astfel de neoplasm este estimat la circa 15%. Există un consens că incidența cancerului cutanat nonmelanomice în populație crește din cauze care nu sunt clare.

Relația dintre expunerea la soare și melanom este mai puțin clară, dar dovezi sugestive indică o asociere. Melanoamele se dezvoltă uneori în anii adolescenței, indicând că perioada de latență pentru creșterea tumorală este mai mică decât cea a nonmelanoamelor. Melanoamele sunt printre cele mai rapide proliferări maligne umane. Studii epidemiologice pe imigranți de proveniență etnică similară indică faptul că indivizii născuți într-o regiune sau cei care au imigrat în aceeași zonă înaintea vârstei de 10 ani au rate mai înalte, pe grupe de vârstă, de dezvoltare a unui melanom decât cei veniți mai târziu. De aceea, este acceptabil să se concluzioneze că viața într-un climat însorit de la naștere sau din copilăria timpurie crește riscul de melanom. În general, riscul nu se corelează cu expunerea cumulativă la soare, ci se poate lega de sechele ale expunerii la soare din copilărie. Astfel, o arsură solară buloasă este asociată cu dublarea riscului de melanom în regiunea acestei reacții.

Efecte imunologice Expunerea la radiația solară influențează atât răspunsul imun local, cât și pe cel sistemic. UV-B pare să fie cea mai eficientă în modificarea răspunsului imun, probabil în legătură cu capacitatea acestei energii de a afecta prezentarea antigenului în piele, interacționând cu celulele epidermice Langerhans. Aceste celule dendritice derivate din măduva osoasă posedă markeri de suprafață caracteristici pentru monocite și macrofage. După expunerea cutanată la doze eritemogene de UV-B, celulele Langerhans suferă modificări funcționale și morfologice care duc la răspunsuri alergice de contact diminuate când se aplică haptene pe locul iradiat. Această capacitate scăzută de sensibilizare se datorează inducției limfocitelor T supresoare antigen-specifice. Într-adevăr, în timp ce efectul imunosupresor al iradierii este limitat la haptene aplicate pe locul iradiat, rezultatul net este supresia imună sistemică la acel antigen datorită inducției celulelor T supresoare.

Doze mai mari de radiație suscită răspunsuri imunologice diminuate la antigene introduse epicutanat sau intradermic în locuri îndepărtate de regiunea iradiată. Aceste răspunsuri supresate sunt, de asemenea, asociate cu inducția limfocitelor T supresoare antigen-specifice și pot fi mediate de factori încă nedefiniți, ce sunt eliberați de celulele epidermice din regiunea iradiată. Implicațiile acestei supresii imune generalizate în ceea ce privește susceptibilitatea modificată la cancere cutanate sau infecții rămâne de definit.

Se știe că tumorile induse de UV în pielea de șobolan sunt antigenice și sunt rapid respinse când sunt transplantate la animale normal singenice. Dacă tumorile sunt transplantate la animale expuse mai înainte la doze subcarcinogenice de UV-B, ele nu sunt respinse, ci cresc treptat la primitori. Această incapacitate a animalelor iradiate de a respinge tumorile transplantate se datorează dezvoltării celulelor T supresoare, care împiedică răspunsul de respingere. În timp ce mecanismul supresiei respingerii tumorale este necunoscut, un astfel de răspuns poate fi un determinant esențial al riscului de cancer cutanat la om.

BOLI DATORATE FOTOSENSIBILITĂȚII Diagnosticul de fotosensibilitate necesită un istoric atent pentru a defini durata semnelor și simptomelor, lungimea timpului dintre expunerea la lumina solară și apariția acuzelor subiective și modificările vizibile ale pielii. Vârsta de debut poate, de asemenea, să fie un indiciu util; de exemplu, fotosensibilitatea acută din protoporfiria eritropoietică începe aproape întotdeauna în copilărie, în timp ce fotosensibilitatea cronică din porfiria cutanată tardivă începe tipic în deceniile patru și cinci de viață. Un istoric de expunere la medicamente și substanțe chimice sistemice și topice poate furniza informații importante. Multe clase de medicamente pot provoca fotosensibilitate, fie pe baza fototoxicității, fie a fotoalergiei. Aromele, precum moscul conținut în numeroase produse cosmetice, sunt, de asemenea, fotosensibilizanți puternici.

Examinarea pielii poate oferi, de asemenea, indicii importante. Regiunile anatomice care sunt protejate natural de lumina solară directă, cum sunt pielea păroasă a capului, pleoapele superioare, regiunile retroauriculare, infranazale și submentoniere pot fi respectate, în timp ce regiunile expuse prezintă trăsăturile caracteristice ale procesului patologic. Aceste modele de localizare anatomică sunt utile, dar nu infailibile în a pune diagnosticul. De exemplu, sensibilizatorii de contact aeropurtați care vin în contact cu pielea pot produce o dermatită ce poate fi dificil de deosebit de fotosensibilitate, în ciuda faptului că o astfel de substanță poate declanșa reactivitatea cutanată în regiuni apărate de lumina solară directă.

Multe afecțiuni dermatologice pot fi provocate sau agravate de lumină (tabelul 58-2). Rolul luminii în provocarea acestor răspunsuri poate fi dependent de anomalii genetice, variind de la defectele bine descrise în repararea ADN-ului din xeroderma pigmentosum, până la anomaliile ereditare în sinteza hemului, care caracterizează porfiriile. În anumite boli de fotosensibilitate a fost identificat cromoforul, în timp ce în majoritatea, agentul absorbant de energie este necunoscut.

Erupția polimorfă la lumină După arsura solară, cel mai frecvent tip de boală de fotosensibilitate este *erupția polimorfă la lumină*, al cărei mecanism este necunoscut. Mulți indivizi afectați nu cer niciodată asistență medicală, deoarece afecțiunea este deseori tranzitorie, devenind manifestă în fiecare

Tabelul 58-2

Clasificarea bolilor datorate fotosensibilității

Tip de afecțiune	Afecțiune
Genetice	Porfiria eritropoietică
	Protoporfiria eritropoietică
	Porfiria cutanată tardivă familială
	Porfiria variegata
	Porfiria hepatoeritropoietică
	Albinismul
	Xeroderma pigmentosum
	Boala Rothmund-Thompson
	Boala Bloom
	Boala Cockayne
	Fenilcetonuria
Metabolice	Porfiria cutanată tardivă sporadică
	Boala Hartnup
	Kwashiorkor
	Pelagra
	Sindromul carcinoid
	Pseudoporfiria
Fototoxice	
Interne	Medicamente
Externe	Medicamente, plante, alimente
Fotoalergice	
Imediate	Urticaria solară
Întârziate	Fotoalergia medicamentoasă
	Reacția persistentă la lumină/dermatita actinică cronică
Neoplazice și degenerative	Fotoîmbătrânirea
	Keratoze actinice
	Carcinomul bazocelular
Idiopatice	Erupția polimorfă la lumină
	Hydroa aestivale
	Reticuloidul actinic
Fotoagravate	Lupusul eritematos
	Sistemic
	Cutanat subacut
	Dermatomiozita
	Pemfigus foliaceu
	Herpes simplex
	Lichen plan actinic
	Acneea vulgară (estivală)
	Dermatoza acantolitică tranzitorie

primăvară la expunerea inițială la soare, dar apoi dispărând spontan cu continuarea expunerii, un fenomen cunoscut drept „călire“. Manifestările majore de erupție polimorfă la lumină cuprind papule eritematoase pruriginoase (deseori intens pruriginoase), care pot fuziona în plăci pe ariile expuse ale feței și brațelor sau și în alte zone, făcând distribuția în plăci și neomogenă.

Diagnosticul poate fi confirmat prin biopsie cutanată și prin efectuarea unor procedee de fototestare, în care pielea este expusă la doze eritematogene multiple de UV-A și UV-B. Spectrul de acțiune pentru erupția polimorfă la lumină este, de obicei, în aceste porțiuni ale spectrului solar.

Tratamentul acestei boli cuprinde inducerea „călirii“ prin administrare controlată de lumină UV, fie singură, fie în asociație cu fotosensibilizatori ca psoralenii (vezi mai jos).

Fototoxicitatea și fotoalergia Aceste afecțiuni de fotosensibilitate sunt legate de administrarea topică sau sistemică de medicamente și alte substanțe chimice. Ambele necesită absorbția de energie de către un medicament sau o substanță chimică, ducând la producerea unui fotosensibilizant în stare excitată, care poate transfera energia absorbită unei molecule de vecinătate sau oxigenului molecular, generând, astfel, substanțe chimice tisular distructive.

Fototoxicitatea este o reacție neimunologică provocată de medicamente și substanțe chimice, dintre care, câteva sunt enumerate în tabelul 58-3. Manifestările clinice frecvente cuprind eritemul asemănător unei arsurii solare care se descuamează rapid sau se exfoliază în câteva zile. În plus, pot să apară edem, vezicule și bule.

Fotoalergia este deosebită prin faptul că sistemul imun participă la procesul patologic. Sensibilizantul în stare excitată poate crea radicali liberi haptenici foarte instabili, care se leagă covalent de macromolecule pentru a forma un antigen funcțional capabil să provoace un răspuns de hipersensibilitate întârziată. Unele din aceste medicamente și substanțe chimice ce produc fotoalergie sunt enumerate în tabelul 58-4. Manifestările clinice diferă tipic de cele de fototoxicitate prin faptul că o dermatită eczematoasă intens pruriginoasă tinde să predomine și evoluează spre modificări de tip lichenificare, infiltrare, „de piele tăbăcită“ în zonele expuse solar. Un mic subgrup (poate 5-10%) dintre pacienții cu fotoalergie poate dezvolta o hipersensibilitate persistentă de excepție la lumină, chiar când medicamentul sau substanța chimică declanșatoare

Tabelul 58-3

Medicamente și substanțe chimice fototoxice

	Topic	Sistemic
DERIVAȚI DE GUDRON DE CĂRBUNE		
Acridin	+	
Antracen	+	
Fenantren	+	
MEDICAMENTE		
Amiodarona		+
Dacarbazina		+
Fluorochinolone		+
5-Fluorouracil	+	+
Furosemid		+
Acid nalidixic		+
Fenotiazine		+
Psoraleni	+	+
Retinoizi	+	+
Sulfonamide		+
Sulfoniluree		+
Tetracicline		+
Tiazide		+
Vinblastin		+
COLORANȚI		
Antrachinona		+
Eozina		+
Albastru de metilen		+
Roz bengal		+

Tabelul 58-4

Medicamente și substanțe chimice fotoalergizante

	Topic	Sistemic
Antibiotice		
Sulfonamide		+
Antifungice		
Fenticlor	+	
Jadit	+	
Multifungin	+	
Diuretice		
Tiazide		+
Arome		
Mosc	+	
6-Metil-cumarina	+	
Oleorășini vegetale	+	
Salicilamide halogenate		
Bitionol	+	
Tetraclorsalicilanilide	+	
Tribromsalicilanilida	+	
Agenții antiinflamatori nesteroidieni		
Piroxicam	+	
Fenotiazine		
Clorpromazina	+	
Prometazina	+	
Sulfoniluree		+
Ecrane solare		
Acid para-aminobenzoic și esteri	+	
Agenți de albire		
Stilbeni	+	

a fost identificată și eliminată. Cunoscută ca *reacție persistentă la lumină*, aceasta poate fi debilitantă pentru ani de zile. Unii au întrebuințat termenul de *dermatită actinică cronică* pentru a cuprinde aceste stări hiperresponsive cronice.

Confirmarea diagnostică a fototoxicității și fotoalergiei poate fi deseori obținută utilizând procedee de fototestare. La pacienții suspecți de fototoxicitate, determinarea dozei eritematogene minime (DEM) în timp ce pacientul este expus la un agent suspectat și apoi repetarea DEM după întreruperea agentului poate furniza un indiciu pentru identificarea medicamentului sau substanței chimice cauzale. Se pot face teste fotoepicutane pentru a confirma diagnosticul de fotoalergie. Aceasta este o variantă simplă a testării epicutane („patch“) obișnuite, în care o serie de fotoalergeni cunoscuți sunt aplicați pe piele în duplicat și un set este iradiat cu o doză suberitematoasă de UV-A. Apariția de modificări eczematoase în regiunile expuse la sensibilizant și lumină este un rezultat pozitiv. Anomalia caracteristică la pacienții cu reacție persistentă la lumină este un prag scăzut la eritemul provocat de UV-B. Pacienții cu dermatită actinică cronică pot avea un spectru larg de hiperresponsivitate la UV.

Tratamentul fotosensibilității la medicamente constă, cu prioritate, din eliminarea expunerii la agenții chimici responsabili pentru reacție și din minimalizarea expunerii la soare. Simptomele acute de fototoxicitate pot fi ameliorate de comprese umede răcoritoare, glucocorticoizi topici și agenți antiinflamatori nesteroidieni administrați sistemic. La indivizii grav afectați, o cură rapid descrescătoare de glucocorticoizi sistemici poate fi utilă. Utilizarea judicioasă a analgezicelor poate fi necesară.

Reacțiile fotoalergice necesită o conduită terapeutică similară. Mai mult, indivizii suferind de reactivitate persistentă la lumină trebuie protejați cu meticulozitate de expunerea la lumină. La unii pacienți la care glucocorticoizii sistemici administrați cronic și în doze mari provoacă riscuri inacceptabile, se impune utilizarea agenților citotoxici, ca azatioprina sau ciclofosfamida.

Porfiria Porfiriile (vezi capitolul 343) sunt un grup de boli care au în comun tulburări variate în sinteza hemului. Hemul este un tetrapirol chelat cu fier sau porfirină, iar porfirinele care nu sunt chelate cu metale sunt fotosensibilizanți puternici

care absorb intens lumina atât în porțiunile scurte (400-410 nm), cât și în cele lungi (580-650 nm) ale spectrului vizibil.

Hemul nu poate fi reutilizat și trebuie sintetizat continuu, iar cele două compartimente ale organismului care au cele mai mari capacități de producție a sa sunt măduva osoasă și ficatul. Corespunzător, porfiriile își au originea în unul sau celălalt dintre aceste organe, cu rezultatul final al producției endogene excesive de porfirine puternic fotosensibilizante. Porfirinele circulă în fluxul sanguin și se difuzează în piele, unde absorb energia solară, devin fotoexcitate și provoacă fotosensibilitate cutanată. Mecanismul fotosensibilității porfirinelor este cunoscut ca fiind o reacție fotodinamică sau oxigen-dependentă și este mediată de specii reactive de oxigen, ca anionii superoxid.

Porfiria cutanată tardivă este cel mai frecvent tip de porfirie și este asociată cu activitatea scăzută a enzimei uroporfirinogen-decarboxilază, coroborată cu un număr de mutații genetice. Există două tipuri principale de porfirie cutanată tardivă: tipul sporadic sau dobândit, întâlnit în general la indivizii consumatori de etanol sau primind estrogeni, și tipul ereditar, în care există transmitere autosomal dominantă a activității enzimatice deficitare. Ambele forme sunt asociate cu depozite hepatice crescute de fier.

În ambele tipuri de porfirie cutanată tardivă trăsătura predominantă este o fotosensibilitate cronică, caracterizată prin fragilitate crescută a pielii expuse la soare, în special a zonelor supuse traumatismelor repetate, cum sunt fața dorsală a mâinilor, antebrațele, fața și urechile. Leziunile cutanate predominante sunt veziculele și bulele care se rup, producând eroziuni umede, adesea cu bază hemoragică și care se vindecă lent, cu formare de cruste și colorație violacee a pielii afectate. Hipertricoza, modificările pigmentare neomogene și indurarea asemănătoare sclerodermiei sunt simptome asociate. Confirmarea biochimică a diagnosticului poate fi obținută prin măsurarea excreției urinare de porfirine, măsurarea porfirinei plasmatice și prin determinarea uroporfirinogen-decarboxilazei. Mutații multiple ale genei uroporfirinogen-decarboxilazei, printre care exoni scăpați și substituții de baze, au fost identificate la populații umane.

Tratamentul constă în flebotomii repetate, pentru a diminua depozitele hepatice excesive de fier, și/sau doze intermitente scăzute de antimalarice, clorochină și hidroxiclorochină. Remisiunea pe termen lung a bolii poate fi realizată dacă pacientul întrerupe expunerea la agenții porfirinogeni.

Protoporfiria eritropoietică își are originea în măduva osoasă și se datorează unei scăderi a enzimei mitocondriale ferochelatază, în urma unui număr de mutații genice. Trăsăturile clinice majore cuprind o fotosensibilizare acută, caracterizată prin semne subiective la nivelul pielii expuse la soare și care apar adesea în timpul sau imediat după expunere. Se poate asocia tumefierea cutanată și, după episoade repetate, o cicatrizare ceroasă.

Diagnosticul este confirmat prin evidențierea nivelurilor crescute de porfirină eritrocitară liberă. Detectarea protoporfirinei plasmatice crescute ajută la diferențierea de intoxicația cu plumb și de anemia feriprivă, în ambele apărând protoporfirine eritrocitare crescute în absența fotosensibilității cutanate și a protoporfirinei plasmatice crescute.

Tratamentul constă în reducerea expunerii la soare și administrarea orală a carotenoidului beta-caroten, care este un captator eficient al radicalilor liberi. Acest medicament crește toleranța la expunerea solară a multor indivizi afectați, deși nu are nici un efect pe deficitul de ferochelatoză.

Un algoritm pentru abordarea pacientului cu fotosensibilitate este ilustrat în figura 58-1.

FOTOPROTECȚIA Deoarece fotosensibilitatea cutanată este cauzată de expunerea la lumina solară, rezultă că evitarea soarelui ar elimina aceste tulburări. Din nefericire, presiunile sociale fac din aceasta o alternativă nepractică pentru cei mai mulți indivizi, ducând la căutarea unei abordări mai bune a fotoprotecției.

Fotoprotecția naturală este asigurată de proteine structurale din epiderm, în special keratinele și melanina. Cantitatea de melanină și distribuția ei în celule este reglată genetic și indivizii cu ten mai închis (tip cutanat IV-VI) prezintă un risc scăzut de apariție a cancerelor cutanate.

Alte forme de fotoprotecție cuprind îmbrăcămintea și ecranele solare. Îmbrăcămintea constituită din materiale textile strâns țesute, indiferent de culoare, asigură o protecție substanțială. Pălăriile cu boruri largi, mânecile lungi și pantalonii reduc toate expunerea directă. Ecranele solare sunt de două mari tipuri – chimice și fizice. Ecranele cu agenți chimici sunt cromofori care absorb energia din regiunile UV-A și/sau UV-B, diminuând astfel absorbția fotonilor de către piele (tabelul 58-5). Ecranele solare sunt evaluate în ce privește efectul lor fotoprotector prin *factorul de protecție solară* (FPS). FPS este pur și simplu raportul dintre timpul necesar pentru a produce eritem de arsură solară, cu și fără aplicare de ecran solar. Niveluri ale FPS de 15 sau mai mult asigură protecție efectivă împotriva UV-B

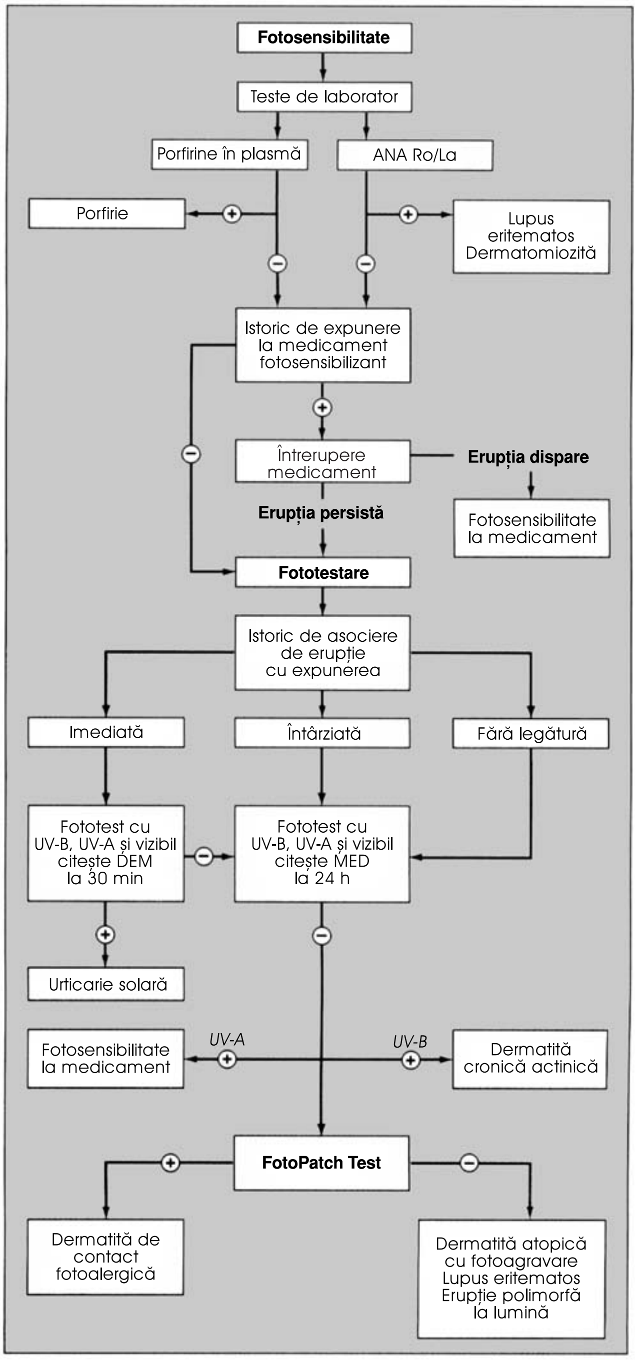


FIGURA 58-1 Un algoritm pentru diagnosticarea unui pacient cu fotosensibilitate

Tabelul 58-5

Proprietățile unor ecrane solare

Ingrediente	Nume comercial	FPS* (în aer liber)	Substantivitate†
Acid p-amino-benzoic(PABA) (5% în etanol)	Pre-Sun 15	10-12	Excelentă
Esterii PABA (3,5% padimat A + 3% octildimetil PABA)	Original Eclipse	4-6	Satisfăcătoare
Combinații de esteri PABA (7% padimat O+2,5% oxibenzonă + 5% dioxibenzonă)	Bain de Soleil	9	Excelentă
Non-PABA (3% 2-hidroxi- 4 me-toxi benzofenonă)	Ti-Screen-15	10-12	Excelentă
Ecrane fizice (5% dioxid de titan + 5% metil-antrani-lat)	A-Fil	4-6	Bună

* FPS = factor de protecție solară
† Substantivitatea este capacitatea de a rămâne pe piele.

și, într-un grad mai redus, UV-A. Categoriile majore de ecrane solare chimice cuprind acidul *p*-aminobenzoic și esterii săi, benzofenone, antranilați, cinamați și salicilați. Ecranele solare fizice sunt mixturi opace la lumină ce conțin particule metalice, cum este oxidul de titan, care împrăștie lumina, reducând astfel absorbția de fotoni de către piele.

Pe lângă absorbția luminii, un determinant decisiv al efectului fotoprotector al ecranelor solare este capacitatea lor de a rămâne pe piele, o proprietate denumită *substantivitate*. În general, esterii acidului p-aminobenzoic în formulă cu vehiculi umidifianți asigură cea mai mare substantivitate.

Fotoprotecția poate fi realizată și prin limitarea timpului de expunere în timpul zilei. Deoarece majoritatea expunerii solare totale pe viață a unui individ poate avea loc până la 18 ani, este important să se educe părinții și copiii mici în legătură cu riscurile luminii solare. Simpla eliminare a expunerii la orele amiezii va aduce o reducere substanțială a expunerii pe viață la UV-B.

FOTOTERAPIA ȘI FOTOCHIMIOTERAPIA UVR poate fi utilizată și terapeutic. Administrarea de UV-B izolată sau în combinație cu compuși aplicați topic poate induce remisiuni în psoriazis și în dermatita atopică.

Fotochimioterapia în care UV-A sunt administrate în combinație cu *psoraleni* aplicați topic sau sistemic (PUVA) este de asemenea eficientă în tratamentul psoriazisului, în stadiile timpurii ale limfoamelor cutanate cu celule T și în vitiligo. Psoralenii sunt furocumarine triciclice care, dacă sunt intercalate în ADN și expuse la UV-A, produc legături monofuncționale în bazele pirimidinice și, în final, formează legături încrucișate în ADN. Aceste modificări structurale sunt considerate a scădea sinteza ADN și sunt legate de ameliorarea ce apare în psoriazis. Cauza pentru care fotochimioterapia este eficientă în limfoamele cutanate cu celule T nu este clară.

Pe lângă efectele ei pe ADN, fotochimioterapia stimulează și sinteza de melanină și aceasta constituie rațiunea utilizării ei în boala cu depigmentare, vitiligo. 8-metoxipsoralenul administrat oral și UV-A par să fie cele mai eficiente în această privință, dar pot fi necesare până la 100 de tratamente de-a lungul a 12-18 luni pentru a obține o repigmentare satisfăcătoare.

Efectele secundare majore ale UV-B și fotochimioterapiei PUVA se datorează efectelor cumulative ale absorbției fotonice și cuprind uscăciunea pielii, keratoze actinice și un risc crescut de cancer cutanat nonmelanomic. În ciuda acestor riscuri, indexul terapeutic al acestor modalități este relativ acceptabil.

BIBLIOGRAFIE

FISHER GJ et al: Molecular basis of sun-induced premature skin aging and retinoid antagonism. Nature 379:335, 1996
GILCHREST BA et al: Mechanisms of ultraviolet light-induced pigmentation. Photochem Photobiol 63:1, 1996
GOULD JW et al: Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. J Am Acad Dermatol 33:551, 1995
HARBER LC, BICKERS DR: *Photosensitivity Diseases*, 2d ed. Toronto, Decker, 1989
HONIGSMANN H, STINGL G: *Therapeutic Photomedicine*. Basel, Karger, 1986
MAGNUS IA: *Dermatological Photobiology.* Oxford, Blackwell, 1976
PATHAK MA et al: Preventive treatment of sunburn, dermatoheliosis, and skin cancer with sun-protective agents, in *Dermatology in General Medicine*, 4th ed, TB Fitzpatrick et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1993, Chap. 137
ZIEGLER A et al: Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. Nature 372:773, 1994

SECȚIUNEA 10

ALTERĂRI HEMATOLOGICE

59 *Robert S. Hillman*

ANEMIA

Oxigenul necesar metabolismului tisular normal este furnizat de globulele roșii circulante (eritrocite). Eritrocitul este structurat în mod ideal pentru distribuirea oxigenului. În esență, el este un „container“ cu hemoglobină, proteina responsabilă de transportul oxigenului. Fiind lipsit de nucleu, eritrocitul prezintă deformabilitate, ceea ce îi permite nenumărate pasaje prin microcirculație. În același timp are numai acele structuri metabolice necesare menținerii integrității celulare puțin peste 100 de zile. Din acest motiv este necesară o regenerare constantă a globulelor roșii printr-un proces regulat de producție a celulelor noi, numit *eritropoieză.*

Etapele eritropoiezei normale sunt ilustrate în figura 59-1. Celulele interstițiale peritubulare ale rinichiului sunt responsabile de reglarea producției de eritropoietină în funcție de modificările aportului de oxigen. Zilnic sunt secretate niveluri scăzute de eritropoietină pentru a menține eritropoieza bazală. Când nivelul de hemoglobină scade sub 100-120 g/l (10-12 g/dl), sunt recrutate noi celule și nivelul de eritropoietină crește logaritmic, în concordanță cu severitatea anemiei. Aceasta stimulează proliferarea precursorilor eritrocitari din măduvă și crește de câteva ori producția de globule roșii. Această capacitate funcțională a eritropoiezei necesită o funcție renală normală, o măduvă sănătoasă și o aprovizionare adecvată cu substanțe nutritive, în special fier. Alterarea uneia sau mai multor etape esențiale în eritropoieză duce la apariția anemiei.

Prin definiție, un pacient are anemie dacă nivelul de hemoglobină sau numărul de eritrocite circulante este redus semnificativ. Din punct de vedere biologic, prezența și severitatea anemiei sunt determinate cu ușurință pe baza deviației hemoglobinei/hematocritului pacientului de la un nivel standard

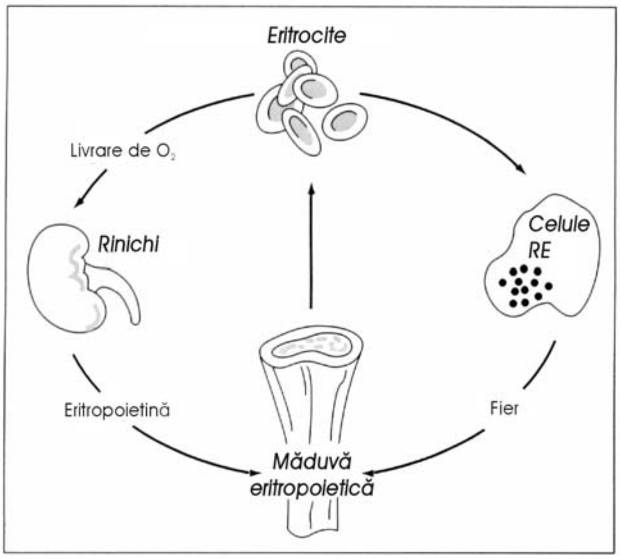


FIGURA 59-1 Etapele eritropoiezei normale. Înlocuirea zilnică a eritrocitelor circulante și răspunsul proliferativ la anemie sunt reglate de rinichi prin eliberarea de eritropoietină. Răspunsul măduvei eritrocitare la creșterea nivelului de eritropoietină necesită atât existența unei măduve normale, cât și a unei aprovizionări adecvate cu fier din depozitele reticuloendoteliale (celule RE) și prin aport oral.

de valori normale. Totuși, diagnosticul anemiei este mult mai complex din punct de vedere clinic. Dacă s-ar putea realiza, cel mai sensibil indicator al anemiei ar fi măsurarea directă a nivelului de oxigen livrat țesuturilor periferice. Acest lucru nefiind posibil, anemia semnificativă clinic este cel mai bine detectată și definită de observarea modificărilor ce apar în procesul de eritropoieză normală. Măsurarea producției, maturării, morfologiei și a rezervelor de fier ale globulelor roșii se face pentru a identifica și clasifica anemia, ca defect fie în producția medulară și maturarea precursorilor eritrocitari, fie în durata de viață a eritrocitelor. Clasificarea funcțională a anemiei este utilă în selectarea unui număr de studii clinice și de laborator necesare pentru a completa diagnosticul diferențial al afecțiunii.

TABLOU CLINIC

Prezența anemiei poate fi suspectată pe baza naturii bolii pacientului. Hemoragia severă va determina anemie printr-o pierdere acută de sânge, în timp ce sângerarea cronică va duce la un deficit de fier. Pe de altă parte, un pacient cu o boală vasculară de colagen se va prezenta cu anemie hemolitică autoimună. Semnele și simptomele clinice ale anemiei depind de rapiditatea instalării, severitatea sa și vârsta pacientului. Anemia ușoară este compensată rapid de capacitatea înnăscută a curbei de disociație hemoglobină-oxigen de a menține aprovizionarea cu oxigen a țesuturilor, chiar dacă nivelul de hemoglobină scade (figura 107-2). Totuși, modificarea curbei va reduce progresiv capacitatea eritrocitelor de a răspunde la situațiile în care cererea crește. Pacienții vor prezenta o pierdere a rezistenței la oboseală, o frecvență cardiacă crescută și dispnee la efort fizic. Când hemoglobina scade sub 70-80 g/l (7-8 g/dl), capacitatea de efort fizic este redusă marcat; orice efort fizic se asociază cu dispnee, palpitații, cefalee pulsatilă și extenuare rapidă. Vârstnicii care suferă de boli cardiovasculare pot dezvolta angină agravată, claudicație și insuficiență cardiacă.

Capacitatea de compensare depinde și de cauza anemiei și de modul în care se instalează aceasta. Pierderea acută de sânge implică o reducere bruscă atât a volumului sanguin, cât și a masei eritrocitare. În timp ce ajustarea curbei de disociație hemoglobină-oxigen pentru a elibera mai mult oxigen în țesuturi poate face față unei reduceri a numărului eritrocitelor circulante (vezi capitolul 107), chiar și o scădere modestă a volumului sanguin total interferă cu răspunsul cardiovascular. Un pacient cu hemoragie severă va prezenta semne și simptome de hipoxie tisulară și de colaps vascular. Acest lucru nu se întâmplă la pacienții ce dezvoltă o anemie cronică, al căror volum sanguin total rămâne normal, iar modificările în debitul cardiac și fluxul sanguin regional ajută la compensarea pierderii capacității de transport a oxigenului.

Abordarea pacientului

Anamneza și un examen fizic detaliat sunt esențiale pentru diagnosticul și abordarea terapeutică a anemiei. Indicii ale etiologiei pot apare în orice segment al istoricului - bolile prezente, cele din antecedente, istoricul familial sau după examinarea tuturor sistemelor. Pot fi utile simptomele unor boli acute sau cronice, informații cu privire la transfuziile sau hemogramele efectuate, deprinderile nutriționale, aportul de alcool sau medicamente și istoricul familial de anemie. Este importantă rasa căreia îi aparține pacientul, deoarece multe din defectele metabolice eritrocitare urmează o linie etnică. Anumite acuze furnizează indicii ale tipurilor specifice de anemie. De exemplu, pacienții cu siclemie vor descrie dureri osoase și articulare severe, ce apar periodic, de foarte mult timp. Pacienții cu deficit sever de fier acuză frecvent dureri la nivelul cavității bucale și disfagie sau poftă de a mânca gheață sau pământ (pica sau picofagie).

Examenul fizic al pacientului cu anemie trebuie să evalueze, în special, gradul de oxigenare a țesuturilor. După sângerările acute, semnele de hipovolemie și hipoxie tisulară indică cel mai corect severitatea anemiei. Când se pierde rapid mai mult de 30% din volumul sanguin, pacienții nu mai pot compensa prin mecanismele uzuale - spasm venos și modificări în fluxul sanguin regional. Acești pacienți rămân în clinostatism și prezintă hipotensiune persistentă și tahicardie dacă sunt mobilizați. Dacă pierderea de volum sanguin depășește 40% (adică > 2000 ml la un adult cu greutate medie), apar semnele de șoc hipovolemic cu sete de aer, confuzie, diaforeză, hipotensiune și tahicardie. Acești pacienți prezintă deficite semnificative ale perfuziei organelor vitale și necesită reumplere vasculară imediată.

Când anemia se dezvoltă treptat, nu apare hipovolemie. De fapt, o mică expansiune a volumului sanguin și o creștere a debitului cardiac sunt semne de compensare eficientă. Pacienții prezintă un șoc apexian puternic, puls periferic amplu cu presiune crescută și un suflu mezo- sau holosistolic secundar fluxului și turbulenței sanguine mărite. Un alt semn de anemie severă [nivelul de hemoglobină < 80-100 g/l (8-10 g/dl)] este paloarea tegumentelor și mucoaselor. Acest semn nu este concludent la pacienții cu edem subcutanat, scădere marcată a fluxului sanguin cutanat sau piele intens pigmentată. De aceea, trebuie examinate cu atenție zonele în care vasele sunt aproape de suprafață, de exemplu la nivelul mucoaselor, patului unghial și șanțurilor palmare ale mâinii. Când acestea din urmă sunt mai palide decât pielea din jur, nivelul de hemoglobină este de obicei mai mic de 80 g/l (8 g/dl).

Anemii foarte ușoare nu determină semne și simptome clinice evidente. Acest fapt se datorează mecanismului de compensare propriu eritrocitelor – capacitatea curbei de disociație hemoglobină-oxigen de a ajusta aprovizionarea cu oxigen a țesuturilor. În mod normal, numai porțiunea de vârf a curbei este utilizată, determinând o creștere considerabilă a capacității de livrare a oxigenului atunci când necesitățile de oxigen sunt mari (vezi figura 107-2). În cazul anemiei acute, modificările ușoare ale pH-ului și ale concentrației de CO_2 în periferie vor deplasa instantaneu curba de disociație la dreapta (efect Bohr), ceea ce crește eliberarea de oxigen la nivel tisular. În anemia cronică, fiecare eritrocit menține această deplasare prin creșterea producției intracelulare de 2,3 difosfoglicerat.

Acest mecanism de compensare este suficient prin el însuși pentru a menține o aprovizionare normală cu oxigen a țesuturilor, în ciuda scăderii hemoglobinei la 20-30 g/l (2-3 g/dl). Din această cauză, anemia ușoară este detectată prin testarea de rutină a hemoglobinei sau hematocritului, mai degrabă decât prin anamneză sau examen fizic.

Teste de laborator Laboratorul clinic furnizează un număr de teste utile în diagnosticarea anemiei (tabelul 59-1). Cele mai importante dintre acestea sunt hemoleucograma (HLG), numărarea reticulocitelor și evaluarea rezervelor de fier, ce cuprinde dozarea fierului seric, a capacității totale de legare a fierului și a feritinei serice. La pacienții cu anemie severă și anomalii în morfologia eritrocitelor, importantă pentru diagnostic este realizarea unui aspirat și a unei biopsii din măduva osoasă. Alte teste de valoare în diagnosticarea anemiei specifice sunt discutate în capitolele ce tratează aceste forme ale bolii.

HEMOLEUCOGRAMA Există aparate ce măsoară automat o serie de parametrii ce sunt incluși în HLG, adică hemoglobina, numărul de eritrocite, volumul de distribuție al eritrocitelor, numărul de trombocite și cel de leucocite. Aparatul calculează și hematocritul (pe baza numărului și volumului eritrocitelor), volumul eritrocitar mediu (VEM) (în funcție de volumul de distribuție), hemoglobina eritrocitară medie (HEM) (hemoglobina raportată la numărul de eritrocite), concentrația medie de hemoglobină eritrocitară (CMHE) (hemoglobina raportată la hematocrit) și volumul de distribuție al eritrocitelor (VDE). Indicii eritrocitari și VDE sunt utilizați, alături de frotiul în picătură Wright, pentru a evalua morfologia eritrocitară.

HLG furnizează informații asupra unor etape clinice ale eritropoiezei. Nivelul de hemoglobină și hematocritul sunt utilizate pentru identificarea prezenței și severității anemiei, în funcție de un set standard de valori „normale" (tabelul 59-2). Variațiile normale ale HLG ce apar odată cu vârsta sunt indicate în anexă (tabelele A-7 și A-8). Câțiva factori fiziologici și de mediu pot afecta aceste valori normale. Influențele vârstei, sexului și sarcinii sunt prezentate în tabelul 59-2. Trebuie stabilite valori normale mai mari pentru adulții de ambele sexe ce trăiesc la mare altitudine sau fumează mai mult de 1 pachet de țigări pe zi. Marii fumători pot prezenta o creștere a nivelului de hemoglobină de 5-10 g/l (0,5-1 g/dl), secundar legării monoxidului de carbon la hemoglobină. Este importantă și constatarea că valorile normale ale hemoglobinei și hematocritului au o distribuție gaussiană în jurul valorii normale medii. De aceea, probabilitatea ca un pacient să fie anemic depinde de cât de scăzute sunt hematocritul și hemoglobina față de valorile de referință, la fel ca și de prevalența diferitelor tipuri de anemie în populație. Un nivel al hemoglobinei < 100g/l (10 g/dl) la o femeie adultă este sigur anormal, în timp ce o valoare de 110-120 g/l (11-12 g/dl) poate să nu indice anemie.

Alte componente ale HLG pot ajuta la detectarea și clasificarea anemiei. Indicii eritrocitari, în special VEM, vor indica o creștere (*macrocitoză*) sau o descreștere (*microcitoză*) a volumului eritrocitelor, în timp ce HEM este sensibil la defectele de producție a hemoglobinei (*hipocromie*). Valorile normale ale acestor indici sunt prezentate în tabelul 59-3. Aparatele automate de numărat sunt foarte precise în aprecierea volumului de distribuție a eritrocitelor (figura 59-2). VEM, care reprezintă vârful curbei de distribuție, nu este sensibil la apariția micilor populații de macrocite sau microcite. Erorile de măsurare pot apare și ca urmare a unei distorsiuni majore în forma eritrocitelor, a aglutinării eritrocitare sau a prezenței unui număr foarte mare de leucocite. Tehnicianul sau clinicianul poate corecta erorile de măsurare prin revederea curbei de distribuție a eritrocitelor furnizată de aparat și prin inspectarea directă a frotiului de sânge periferic.

Aparatele automate de măsurat furnizează un index numeric al volumului de distribuție a eritrocitelor, VDE. După cum se arată în figura 59-2, VDE poate fi măsurat în două puncte pe curba de distribuție a volumului eritrocitar. VDE-CV este un raport calculat ca mărime a histiogramei la o deviație standard împărțită la VEM, în timp ce VDE-SD reprezintă mărimea curbei de distribuție la nivelul de frecvență 20%. Deoarece este un raport, VDE-CV va tinde să crească variațiile în mărimea celulei la pacienții cu anemie microcitară. De aceea, este utilă separarea pacienților cu deficit precoce de fier, care au o populație mixtă de celule mici și celule de mărime normală, de pacienții cu talasemie minoră, care prezintă o microcitoză mai uniformă. În același timp, VDE-CV este mai puțin sensibil la macrocitoza precoce. În schimb, VDE-SD este foarte sensibil la apariția chiar și a unei mici populații de microcite sau macrocite.

FROTIUL DE SÂNGE PERIFERIC Frotiul de sânge periferic poate furniza informații importante în legătură cu prezența și natura unui defect eritropoietic. Prepararea atentă a frotiului este foarte importantă. Folosind lame și lamele de sticlă și o centrifugă, o mică picătură de sânge poate fi întinsă pentru a crea un monostrat de eritrocite. Lama astfel obținută este bine uscată și apoi supusă colorației Wright pentru a distinge detalii nucleare și citoplasmatice. Dacă filmul este prea subțire sau prea gros, forma biconcavă normală a eritrocitului se pierde. Din acest motiv, este esențial ca interpretarea morfologiei

Tabelul 59-1

Teste de laborator în diagnosticarea anemiei

I. Hemoleucograma
  A. Numărul de eritrocite
    1. hemoglobina
    2. hematocrit
  B. Indici eritrocitari
    1. Volum eritrocitar mediu (VEM)
    2. Hemoglobina eritrocitară medie (HEM)
    3. Concentrația medie de hemoglobină eritrocitară (CMHE)
    4. Volumul de distribuție a eritrocitelor (VDE)
  C. Numărul de leucocite
    1. Celule distincte
    2. Segmentarea nucleară a neutrofilelor
  D. Numărul de trombocite
  E. Morfologia eritrocitară
    1. Mărimea celulei
    2. Conținutul de hemoglobină
    3. Anizocitoza
    4. Poikilocitoza
    5. Policromia
II. Numărul de reticulocite
III. Depozitele de fier
  A. Fier seric
  B. Capacitatea totală de legare a fierului
  C. Feritina serică, frotiu medular
IV. Examinarea măduvei osoase
  A. Aspirat medular
    1. Raportul E/G*
    2. Morfologia celulară
    3. Frotiu
  B. Biopsie medulară
    1. Celularitate
    2. Morfologie

* Raportul E/G, raportul între precursorii eritrocitari și cei ai granulocitelor

Tabelul 59-2

Valori normale ale hemoglobinei și hematocritului

Vârstă/sex	Hemoglobina, g/l	Hematocrit, %
Adolescenți	130	40
Adulți de sex masculin	160 (± 20)*	47 (± 6)
Adulți de sex feminin	130 (± 20)	40 (± 6)
Adulți de sex feminin (postmenopauză)	140 (± 20)	42 (± 6)
Sarcină (trimestrul al III-lea)	120 (± 20)	37 (± 6)

* ± 2 deviații standard

Tabelul 59-3

Valori normale ale indicilor eritrocitari	
Volumul eritrocitar mediu (VEM)	90 ± 9 fl*
Hemoglobina eritrocitară medie (HEM)	32 ± 2 pg
Concentratia medie de hemoglobină eritrocitară (CMHE)	33 ± 3 %
Volumul de distribuție a eritrocitelor (VDE)	
VDE-CV	13 ± 1%
VDE-SD	42 ± 5 fl*

* 10^{-15} l

celulare să se facă prin inspectarea celei mai bune zone de pe lama cel mai bine preparată (**vezi planșa IV-1**). În plus față de indicii eritrocitari, sunt verificate modificările în diametrul celular și cele de formă și conținut în hemoglobină, pentru a identifica microcitoza și macrocitoza chiar înainte de a apărea alterări majore ale VEM, HEM sau VDE. Frotiul de sânge este important și pentru descrierea variațiilor în mărimea (*anizocitoză*) și forma (*poikilocitoză*) celulei. Gradul de anizocitoză se corelează, de obicei, cu creșterea VDE. Poikilocitoza sugerează existența unui defect în maturarea prescursorilor eritrocitari sau hemoliză fragmentată. Pe frotiu se poate studia și existența *policromaziei*, adică a macrocitelor policromatice – celule ce sunt puțin mai mari și de culoare albastru-gri. Acestea sunt reticulocite medulare ce conțin reziduuri de ARN și ribozomi. Apar în circulație ca urmare a creșterii nivelului de stimulare prin eritropoietină și, din acest motiv, pot fi utilizate ca markeri ai răspunsului adecvat al eritropoietinei. Alte anomalii celulare individuale, inclusiv apariția eritrocitelor nucleate, a corpilor Howell-Jolly, a celulor în țintă sau în formă de seceră, sunt indicii ale unor tipuri specifice de anemie.

NUMĂRUL DE RETICULOCITE O numărare corectă a reticulocitelor este esențială pentru clasificarea inițială a oricărei anemii. Reticulocitele sunt eritrocite tinere care conțin suficiente reziduuri de ARN pentru a putea fi colorate și evaluate ca proporție din populația de eritrocite circulante. În starea bazală, numărul de reticulocite este de 1-2%, în funcție de metoda de numărare. Acest fapt se corelează cu înlocuirea zilnică normală a aproximativ 1% din populația de eritrocite circulante. Creșterea numărului reticulocitelor asigură o evaluare corectă a producției de eritrocite ca răspuns la anemie.

Pentru a utiliza numărul de reticulocite ca indicator al producției eritrocitare, trebuie mai întâi să fie corectat în funcție de modificările hematocritului pacientului și de efectul eritropoietinei asupra eliberării precoce în circulație a eritrocitelor din măduvă. Corecția hematocritului (Ht) transformă procentul de reticulocite într-un număr absolut:

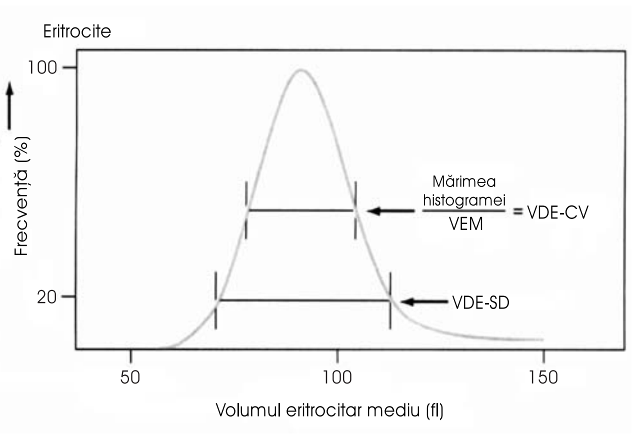


FIGURA 59-2 Aparatele automate de numărat prezintă o curbă de distribuție a volumului eritrocitar și calculează două formule ale volumului de distribuție. VDE-CV este calculat ca raport între mărimea curbei la o deviație standard și VEM . VDE-SD este mărimea curbei măsurată la nivelul de frecvență 20% (VDE, volumul de distribuție al eritrocitelor) (*După Hillman și Ault.*)

$$\% \text{ reticulocite} \times \frac{\text{Ht pacientului}}{45\%} = \% \text{ absolut de reticulocite}$$

Corecția reticulocitelor medulare („shift“) se face prin împărțirea procentului absolut la un factor de 1,5 - 2,5, dacă există policromazie accentuată pe frotiul de sânge periferic (figura 59-3). Corecția shift trebuie aplicată oricărui pacient cu anemie și un număr foarte mare de reticulocite, pentru a furniza un index adevărat al producției efective de eritrocite. Un pacient normal va răspunde la un hematocrit mai mic de 30% cu o creștere de două sau trei ori a indexului de producție al eritrocitelor. Pacienții cu anemie hemolitică cronică severă pot avea un index reticulocitar de cinci sau șase ori mai mare decât normalul. De aceea, numai această măsurare va confirma faptul că pacientul are un răspuns adecvat la eritropoietină, o măduva normală și un depozit suficient de fier pentru a susține acest răspuns. Când indexul reticulocitar scade sub 2, este probabilă existența unui defect în proliferarea medulară sau în maturarea precursorilor.

EVALUAREA REZERVELOR DE FIER Evaluarea standard a rezervelor de fier include determinarea concentrației fierului seric, a capacității totale de legare a fierului (CTLF) și a nivelului seric de feritină. Nivelul normal de fier seric este cuprins între 9 și 27 mmol/l (50-150 µg/dl), în timp ce CTLF normală este de 54-64 mmol/l (300-360 µg/dl). Din acest motiv, în starea bazală numai 30-50% din transferina circulantă este saturată cu fier. Informații importante sunt furnizate de fiecare test, ca și de calcularea procentului de saturație. Feritina serică este utilă pentru evaluarea depozitelor de fier din organism. Adulții de sex masculin au nivelul de feritină serică între 50-150 µg/l, ceea ce corespunde unui depozit de fier de 600-1000 mg. Femeile adulte au un nivel mai scăzut de feritină serică (15-50 µg/l) și depozite de fier mai mici (1-300 mg). Niveluri scăzute de feritină serică apar când depozitele de fier sunt cosumate; niveluri mai mici de 15 µg/l indică golirea depozitelor și deficitul de fier. Supraîncărcarea cu fier (hemocromatoza și hemosideroza) poate determina niveluri de 500-1000 mg/l.

EXAMINAREA MĂDUVEI OSOASE Un eșantion din măduva osoasă se poate obține foarte ușor prin aspirație cu un ac sau prin biopsie. Cea mai mare valoare o are la pacienții cu anemie hipoproliferativă sau cu o tulburare a maturării eritrocitelor, furnizând informații importante cu privire la celularitatea și structura măduvei, ca și despre proliferarea și maturarea

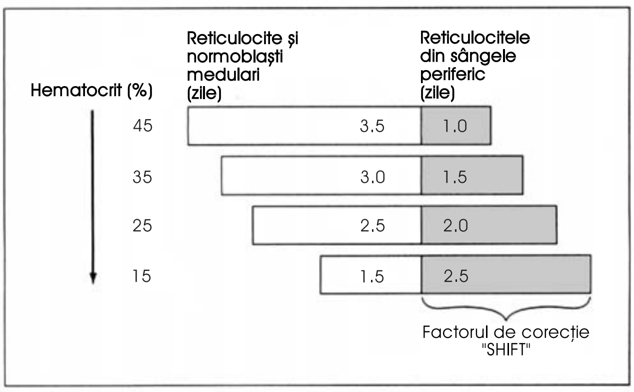


FIGURA 59-3 Corecția „shift“ a reticulocitelor. Pe măsură ce nivelul de stimulare prin eritropoietină crește odată cu agravarea anemiei, reticulocitele medulare părăsesc măduva într-un moment precoce al maturației lor. Acest fapt prelungește perioada de maturație în circulație și permite ca reticulocitele să fie numărate mai mult de 1 zi. Aceasta trebuie luată în considerare când se numără reticulocitele. Atunci când există policromie accentuată pe frotiul de sânge periferic, întârzierea în maturație de 1,5 la 2,5 zile trebuie folosită ca factor de corecție „shift“ pentru a calcula adevăratul index de producție a reticulocitelor:

$$\frac{\% \text{ absolut de reticulocite}}{\text{factorul „shift“}} = \text{indexul de producție a reticulocitelor}$$

(După Hillman și Ault.)

precursorilor. Raportul între precursorii seriei eritrocitare și cei ai seriei granulocitare (raportul E/G) este folosit pentru a evalua capacitatea proliferativă a precursorilor eritrocitari. Un pacient cu anemie hipoproliferativă și index reticulocitar < 2 va prezența un raport E/G ≤ 1 : 3 sau 1 : 2. În schimb, pacienții cu anemie hemolitică și un index reticulocitar ≥ 3-5 vor avea un raport E/G > 1 : 1. Defectele precursorilor eritrocitelor sunt identificate datorită nepotrivirii între raportul E/G și indexul reticulocitar. Acești indivizi prezintă un raport E/G mai mare de 1 : 1, alături de un index reticulocitar scăzut, tipic pentru eritropoieza ineficientă din tulburările de maturație.

TESTE DE LABORATOR SUPLIMENTARE Există numeroase alte teste de laborator de valoare în diagnosticarea diferitelor tipuri de anemie. Detalii despre aceste teste sunt prezentate în capitolele ce tratează bolile respective. Valorile normale sunt prezentate în „Anexă: valori de laborator cu importanță clinică".

ABORDAREA DIAGNOSTICULUI DE ANEMIE

Evaluarea anemiei, fie că este o tulburare hematologică primară sau apare secundar unei alte boli, este frecventă în practica medicală. Succesul acestei evaluări nu depinde numai de cunoștințele și înțelegerea medicului, ci și de viteza și îndemânarea cu care este realizată. Ca regulă generală, anemia semnificativă trebuie evaluată fără întârziere, folosind o baterie de teste de laborator, pentru a obține informații clare despre anomalia eritropoietică. Aceasta va evita interpretarea greșită a unui test din cauza modificării statusului clinic al pacientului. De exemplu, diagnosticarea unei anemii nutriționale va fi împiedicată dacă pacientul își modifică dieta sau primește vitamine sau suplimente minerale. O transfuzie de sânge realizată înainte de testare va modifica măsurarea producției de eritrocite necesară pentru diagnostic, prin reducerea răspunsului la eritropoietină. Este important și a nu presupune o relație diagnostică înainte de examenul paraclinic. Chiar dacă etiologia anemiei este sugerată de tabloul clinic, o evaluare de laborator completă este esențială. Anemiile sunt rezultatul mai multor factori asociați și nu a unuia singur.

CLASIFICAREA INIȚIALĂ A ANEMIEI Primul pas în diagnosticarea anemiei este clasificarea, ținând seama de defectul funcțional al eritropoiezei – dacă există o insuficiență a producției de eritrocite, o anomalie a maturării precursorilor sau o creștere a eritrolizei. La un pacient cu anemie moderată până la severă, indexul reticulocitar și HLG sunt suficiente pentru a face o distincție. După cum se arată în figura 59-4, un defect în producția eritrocitelor (anemia hipoproliferativă) va fi caracterizat de un index reticulocitar scăzut și o mică sau nici o modificare a morfologiei eritrocitelor, aceasta fiind o anemie normocromă, normocitară. Tulburarea de maturație prezintă și ea un index reticulocitar scăzut, dar este însoțită de o morfologie fie microcitară, fie macrocitară. Creșterea eritrolizei secundară hemolizei sau hemoragiei duce în mod tipic la creșterea indexului reticulocitar la niveluri de trei ori mai mari decât normalul. Morfologia eritrocitelor depinde de tipul specific de afecțiune. VEM este de obicei normal sau puțin crescut, în funcție de nivelul reticulocitozei. Examinarea frotiului poate releva forme celulare caracteristice, care pot ajuta la elaborarea diagnosticului specific. Clasificarea anemiei în concordanță cu defectul funcțional este de ajutor în alegerea testelor de laborator ce vor fi efectuate în continuare.

ANEMIILE HIPOPROLIFERATIVE Cele mai multe anemii întâlnite în practica medicală sunt hipoproliferative, ele apărând ca urmare a răspunsului insuficient al producției medulare de eritrocite la gradul de anemie. După cum se arată în figura 59-4, ele pot rezulta prin lezarea măduvei (capitolul 110), deficit de fier sau insuficiența răspunsului secretor de eritropoietină la anemie (capitolul 106). Ultima cauză poate reflecta inhibarea eliberării de eritropoietină de

către citokinele inflamatorii, necesitățile metabolice scăzute sau pierderea permanentă de celule interstițiale peritubulare în stadiile finale ale unei afecțiuni renale. Testele de laborator ce ajută la diferențierea acestor defecte includ evaluarea depozitelor de fier și examinarea măduvei osoase. Pacienții cu anemie datorată unei inflamații acute sau cronice prezintă valori caracteristice ale fierului seric, CTLF și ale feritinei serice. Același lucru este valabil și pentru pierderile de fier ce duc la deficitul de fier. Insuficiența primară în proliferarea precursorilor, datorată unei leziuni medulare produsă de un medicament, o alterare leucemică sau o infiltrare tumorală, poate fi diagnosticată, de obicei, prin examinarea morfologiei măduvei osoase.

TULBURĂRI DE MATURAȚIE Defectele de maturație ale precursorilor eritrocitari sunt recunoscute inițial prin asocierea unui index reticulocitar scăzut cu o modificare distinctă a morfologiei celulare. Pacienții prezintă o anemie fie macrocitară (VEM > 100 fl), fie microcitară (VEM < 80 fl). Indexul de producție reticulocitară scăzut reflectă ineficiența eritropoiezei determinată de alterarea maturării precursorilor. Examinarea morfologiei medulare va indica o creștere a raportului E/G la niveluri mai mari de 1:1, ceea ce confirmă proliferarea măduvei eritroide. Motivul maturației deficitare a precursorilor poate fi evident. Un defect în maturarea nucleară, care determină o anemie macrocitară, va fi însoțit de o morfologie megaloblastică a măduvei osoase (capitolul 108). Pacienții cu defecte de maturație ale citoplasmei vor prezenta o scădere a încărcării cu hemoglobină a precursorilor eritrocitari mai maturi.

Cele mai frecvente cauze ale defectelor de maturație nucleară și citoplasmatică sunt prezentate în figura 59-4. Deficitul sever de fier și defectele moștenite de sinteză a lanțurilor

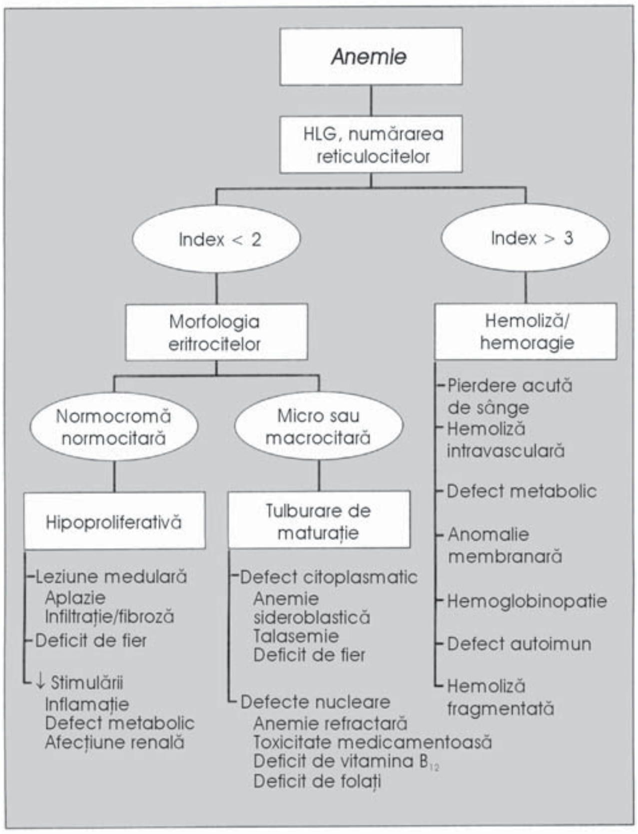


FIGURA 59-4 Clasificarea anemiei. Hemoleucograma și indexul reticulocitar sunt utile inițial pentru a clasifica anemia în proliferativă, tulburare de maturație sau anemie hemolitică/hemoragică. Sunt prezentate diagnosticele diferențiale ale tipurilor specifice de anemie din fiecare categorie. Examinarea măduvei osoase și evaluarea rezervei de fier sunt foarte importante pentru diagnosticul diferențial.

globinei (talasemiile) determină o anemie hipocromă, microcitară, moderată până la severă (capitolul 107). Aceste tulburări pot fi simplu diferențiate pe baza morfologiei frotiului de sânge și a originii rasiale a pacientului. Dacă acest lucru nu este posibil, evaluarea rezervelor de fier va ajuta la elaborarea diagnosticului. Anomaliile moștenite sau dobândite în funcția mitocondrială pot duce la anemie fie microcitară, fie macrocitară. Pe baza detectării sideroblaștilor inelați pe frotiul medular colorat, ele sunt mai întâi clasificate ca anemii sideroblastice (capitolul 106). Și în acest caz, evaluarea rezervelor de fier este importantă pentru diagnosticul diferențial și abordarea pacientului. Defectele de maturație nucleară se datorează deficitului de acid folic sau vitamină B_{12}, expunerii la un agent chimioterapic și unei stări mielodisplazice sau preleucemice (capitolul 110). În ceea ce privește diagnosticul diferențial al defectelor citoplasmatice, morfologia medulară și evaluarea rezervelor de fier sunt utile în diferențierea etiologiei afecțiunii. Determinarea nivelurilor serice de acid folic și vitamina B_{12} este utilă pentru identificarea unor deficite reversibile.

ERITROLIZA CRESCUTĂ Această categorie de anemii este identificată cu ușurință, datorită creșterii indexului reticulocitar, alături de o morfologie eritrocitară normocitară sau numai ușor macrocitară (figura 59-4). Aceste date reflectă capacitatea măduvei eritroide de a compensa pierderea de sânge sau anemia hemolitică prin creșterea producției de eritrocite. Nivelul răspunsului depinde de severitatea anemiei, cât și de natura procesului patologic inițial. Deoarece răspunsul la pierderea de sânge este limitat de disponibilitatea rezervelor de fier, răspunsul reticulocitar inițial nu depășește, de obicei, de trei ori nivelul bazal și poate fi de scurtă durată. În schimb, pacienții cu anemie hemolitică acută sau cronică vor atinge un nivel de producție mult mai înalt, care va fi susținut nedefinit.

În timp ce pierderile de sânge sunt, de obicei, evidente clinic, anemiile hemolitice se pot prezenta în forme diferite (capitolul 109). Unele vor apare brusc, ca episod acut, auto-limitat, de hemoliză intravasculară sau extravasculară. Acest tip de tablou clinic este întâlnit frecvent la pacienții cu defecte metabolice eritrocitare sau anemie hemolitică autoimună. Pacienții cu defecte moștenite ale hemoglobinei sau ale membranei eritrocitare vor descrie, în general, o evoluție clinică ce începe de la naștere, tipică pentru procesul patologic respectiv. Acest lucru este valabil mai ales în cazul pacienților cu siclemie sau o asociere a siclemiei cu alte hemoglobinopatii (capitolul 107). Asemănator, pacienții cu sferocitoză ereditară, un defect de membrană frecvent întâlnit, se vor prezenta cu o complicație datorată necesității de a menține un nivel ridicat al producției de eritrocite pe toată durata vieții, o criză hemolitică sau aplastică, litiază biliară simptomatică sau splenomegalie semnificativă (capitolul 109).

Diagnosticul diferențial al unei anemii hemolitice acute sau cronice necesită o evaluare atentă a datelor de istoric familial și de apartenență la o anumită rasă, a tabloului clinic și a unui număr de teste de laborator țintite. Unele din cele mai frecvente anemii hemolitice congenitale pot fi identificate datorită morfologiei eritrocitelor sau prin teste de laborator de rutină, cum ar fi electroforeza hemoglobinei sau testul screening enzimatic. De exemplu, hemoglobinopatiile de lanț beta cele mai frecvente - siclemia, boala hemoglobinei SC și siclemia-talasemia - prezintă tipuri distincte de hemoglobină la electroforeză. Deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD), un defect metabolic eritrocitar comun, poate fi ușor descoperit prin utilizarea unui test enzimatic G6PD. Există, totuși, un mare număr de alte defecte ale membranei eritrocitare, ale hemoglobinei și ale metabolismului intracelular care pot fi identificate numai cu ajutorul unui laborator hematologic experimentat.

Rx TRATAMENT

Abordarea terapeutică a anemiei începe din timpul evaluării clinice. La fel de importantă ca realizarea fără întârziere a unei anamneze atente, a unui examen fizic și a unei baterii de teste de laborator este inițierea rapidă a tratamentului indicat. Dacă anemia este atât de severă încât amenință viața pacientului, trebuie luate câteva măsuri terapeutice pentru a asigura aportul de oxigen la țesuturi. Acestea includ perfuzia de electroliți și soluții coloidale, pentru a corecta hipovolemia, și transfuzii cu masă eritrocitară, pentru a asigura oxigenarea țesuturilor. Poate fi necesară suplimentarea aportului de oxigen. De asemenea, poate fi necesară și administrarea unor vitamine sau medicament(e) esențiale pentru un tip specific de anemie.

Dacă anemia este mai puțin severă, transfuzia cu masă eritrocitară sau terapia cu minerale sau vitamine trebuie amânată până ce diagnosticul este sigur. Tratamentul „agresiv“ cu fier și câteva vitamine administrate simultan nu este niciodată potrivit. Alegerea terapiei trebuie făcută în funcție de cauza sau cauzele ce au determinat anemia. Deseori, trebuie acționat asupra mai mult de un factor etiologic. De exemplu, un pacient cu anemie de stadiu final al unei boli renale va necesita tratament cu eritropoietină pentru a compensa pierderea celulelor ce secretă eritropoietina. Totuși, eficacitatea eritropoietinei recombinate depinde de statusul rezervei de fier a pacientului. Dacă pacientului îi lipsesc depozitele reticuloendoteliale adecvate, insuficiența rezervelor de fier va împiedica măduva eritroidă să prolifereze după administrarea de eritropoietină. De aceea, este important să fie evaluate rezervele de fier ale pacientului înainte sau după începerea tratamentului.

Opțiunile terapeutice pentru tratarea diferitelor forme de anemie au crescut foarte mult în ultimele două decenii. Componentele sângelui sunt disponibile imediat și sunt extrem de sigure. Sunt bine stabilite tratamente eficiente pentru anemiile nutriționale, cele hipoproliferative asociate stadiului final al bolilor renale și inflamațiilor cronice și anemiile hemolitice asociate cu boli autoimune. A devenit disponibil și un tratament chimioterapic eficient care ajută la prevenirea crizelor în siclemie. Se preconizează ca în viitor multe din defectele congenitale ale structurii hemoglobinei și ale sintezei de hemoglobină să fie tratate prin cele mai noi tehnici de inginerie moleculară.

BIBLIOGRAFIE

Beutler E et al (eds): *Williams Hematology* , 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1995, pp 3-22

Hillman RS, Ault KA: *Hematology in Clinical Practice*. New York, McGraw-Hill, 1995

Hillman RS, Finch CA: *Red Cell Manual*, 7th ed. Philadelphia, FA Davis, 1996

60

Robert I. Handin

HEMORAGIA ȘI TROMBOZA

Hemoragia, tromboza intravasculară și embolia sunt manifestări clinice comune multor boli. Hemostaza normală limitează pierderile de sânge prin interacțiuni precis reglate între componentele peretelui vascular, plachetele sanguine și proteinele plasmatice. Totuși, când o boală sau un traumatism afectează arterele și venele mari, poate apărea o hemoragie masivă, deși mecanismele de hemostază sunt normale. Mai puțin frecvent, hemoragia poate fi determinată de o afecțiune moștenită sau dobândită a mecanismelor de hemostază. Au fost identificate un mare număr de astfel de deficite de coagulare.

În plus, activarea necontrolată a mecanismelor de hemostază poate determina tromboză și embolii, care la rândul lor pot scădea fluxul sanguin către organele vitale, cum sunt creierul și miocardul. Deși fiziopatologia trombozei este mai puțin înțeleasă decât cea a deficitelor de hemostază, au fost identificate unele grupuri de pacienți predispuși în mod particular la tromboză și embolie. Acestea includ pacienții (1) imobilizați după intervenții chirurgicale, (2) cei cu insuficiență cardiacă congestivă cronică, (3) ateroscleroză, (4) neoplazii sau (5) în cursul sarcinii. Majoritatea acestor pacienți nu prezintă nici o modificare evidentă a mecanismelor de hemostază. Totuși, există anumite grupe de pacienți care au moștenit sau dobândit o stare de „hipercoagulabilitate“ sau „pretrombotică“ ce predispune la tromboze recurente.

Manifestările esențiale ale tulburărilor hemostazei, care determină hemoragii sau tromboze, sunt discutate mai jos, împreună cu modul de abordare clinică și de evaluare a acestor pacienți. Unele informații asupra istoricului pacientului, cum ar fi modul de debut și sediul hemoragiei, un istoric familial de sângerare sau ingestia unor medicamente în antecedente, pot ajuta la stabilirea unui diagnostic corect. Examenul fizic poate identifica hemoragii la nivelul tegumentelor sau deformări articulare datorate unor hemartroze precedente. În cele din urmă, tulburările de coagulare sunt diagnosticate prin teste de laborator. Pentru a ajunge la un diagnostic corect, se utilizează inițial testele generale, de rutină, pentru evidențierea unei afecțiuni sistemice, completate apoi cu teste specifice pentru proteinele de coagulare sau funcția plachetară.

Pacienții cu stări de hipercoagulabilitate sau stări pretrombotice pot fi, de asemenea, identificați printr-o anamneză atentă. Există trei elemente importante pentru diagnostic: (1) episoade repetate de tromboembolism, fără o cauză predispozantă evidentă; (2) un istoric familial de tromboză și (3) tromboembolismul apărut la adolescenți și adulți tineri, bine documentat. Până acum, deși sunt în curs de evaluare câteva teste, nu există teste screening utile, din punct de vedere clinic, pentru depistarea pacienților cu stări pretrombotice. Totuși, unele dintre tulburările pretrombotice moștenite pot fi diagnosticate prin investigații imunologice și funcționale specifice.

HEMOSTAZA NORMALĂ

Diagnosticul și tratamentul corect al pacienților cu hemoragie sau tromboză necesită cunoașterea fiziopatologiei hemostazei. Acest proces poate fi împărțit într-o componentă primară și una secundară, și este inițiat atunci când un traumatism, o intervenție chirurgicală sau o altă afecțiune distruge endoteliul vascular și sângele intră în contact cu țesutul conjunctiv subendotelial. *Hemostaza primară* este termenul ce definește procesul de formare a trombușilor plachetari la locul leziunii. Acest proces este inițiat la câteva secunde după apariția leziunii și are o importanță majoră în stoparea pierderilor de sânge din capilare, arteriole mici și venule (vezi figura 60-1). *Hemostaza secundară* constă din reacțiile sistemelor plasmatice de coagulare, care au drept rezultat formarea fibrinei. Ea necesită câteva minute. Filamentele de fibrină produse întăresc trombusul plachetar inițial. Acest mecanism are o importanță deosebită la nivelul vaselor mari, deoarece previne recurența hemoragiei după o perioadă de ore sau zile de la leziunea inițială. Deși prezentate aici ca fenomene separate, hemostaza primară și cea secundară sunt strâns legate. De exemplu, activarea plachetară accelerează mecanismele plasmatice ale coagulării, iar produșii reacțiilor de coagulare plasmatică, cum ar fi trombina, stimulează activarea plachetară.

O hemostază primară eficientă necesită trei factori majori: adezivitatea plachetară, eliberarea constituenților granulari și agregarea plachetară. În câteva secunde de la producerea leziunii, plachetele aderă la fibrilele de colagen subendoteliale printr-un receptor plachetar specific pentru colagen, glicoproteina Ia/IIa, care face parte din familia integrinelor. După cum se arată în figura 60-2, această interacțiune este stabilizată de factorul von Willebrand, o glicoproteină aderentă ce permite plachetelor să rămână atașate de peretele vascular, în pofida puternicelor forțe disruptive generate în lumenul vascular. Factorul von Willebrand realizează acest lucru prin crearea unei legături între receptorul plachetar, de pe glicoproteina Ib/IX, și fibrilele subendoteliale de colagen. Plachetele care au aderat eliberează apoi constituenții granulari preformați și generează mediatori de novo, cum sunt cei ilustrați în figura 60-1.

Ca și la alte celule, activarea și secreția plachetară sunt reglate de modificările nivelului nucleotidelor ciclice, de influxul de calciu, hidroliza fosfolipidelor din membrană și de fosforilarea unor proteine intracelulare esențiale. Mecanismele caracteristice sunt ilustrate în figurile 60-3 și 60-4. Legarea unor substanțe cu acțiune agonistă, cum ar fi epinefrina, colagenul sau trombina, de receptorii plachetari de suprafață activează două enzime membranare – fosfolipaza C și fosfolipaza A_2. Aceste enzime catalizează eliberarea acidului arahidonic din două fosfolipide membranare majore, fosfatidilinozitol și fosfatidilcolină. Inițial, o cantitate mică din acidul arahidonic eliberat este convertită în tromboxan A_2 (TXA_2) care, la rândul său, poate activa fosfolipaza C. Formarea TXA_2 din acidul arahidonic este mediată de enzima denumită ciclooxigenază (vezi figura 60-3). Această enzimă este inhibată de aspirină și de antiinflamatorii nesteroidiene. Inhibarea sintezei de TXA_2 reprezintă o cauză de hemoragie ușoară la unii pacienți, precum și mecanismul de bază al acțiunii unor medicamente antitrombotice.

Hidroliza fosfolipidei membranare fosfatidilinozitol 4,5-bifosfat (PIP_2) produce diacil-glicerol (DAG) și inozitol trifosfat (IP_3), ambele având un rol esențial în metabolismul plachetar. IP_3 mediază influxul de calciu către citosolul plachetar și stimulează fosforilarea lanțurilor ușoare de miozină. Acestea din urmă interacționează cu actina, facilitând deplasarea granulelor și modificarea formei plachetare. DAG activează proteinkinaza C care, la rândul ei, fosforilează diferite substraturi ce includ miozinkinaza lanțurilor ușoare și a unei proteine de 47000 Da (plekstrină). Fosforilarea acestora și a altor proteine intervine în reglarea secreției granulare a plachetelor.

Ritmul și nivelul activării plachetare sunt controlate de un mecanism fin echilibrat, care este ilustrat în figura 60-3. TXA_2, un produs plachetar al acidului arahidonic, stimulează activarea și secreția plachetară. În schimb, prostaciclina (PGI_2),

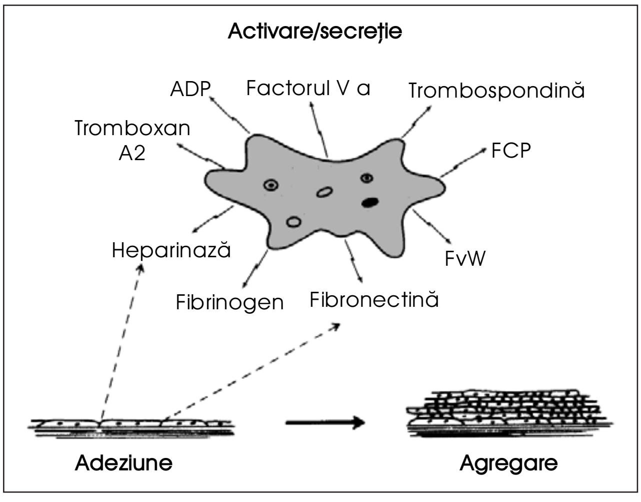


FIGURA 60-1 Prezentarea schematică a etapelor majore din cursul hemostazei primare. Prima etapă este aderarea plachetară, adică interacțiunea dintre plachete și o suprafață neplachetară, subendoteliul vascular. Urmează apoi activarea și secreția plachetară. Sunt ilustrați o parte din compușii secretați. Abrevieri – ADP, adenozin difosfat; FCP, factorul de creștere plachetar; FvW, factorul von Willebrand. Evenimentul final este legarea plachetelor de stratul aderent prin procesul de agregare plachetară.

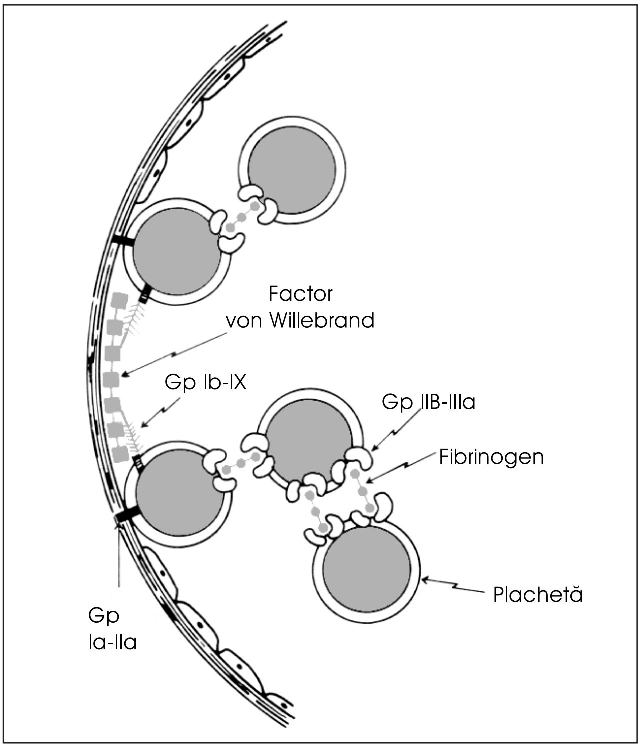


FIGURA 60-2 Bazele moleculare ale adezivității și agregării plachetare. Aderarea plachetelor la stratul subendotelial este facilitată de factorul von Willebrand, care formeaza o punte între fibrilele de colagen din peretele vascular și receptorul plachetar, glicoproteina Ib/IX (Gp Ib-IX). Într-un mod asemănător, agregarea plachetară este mediată de fibrinogen, care leagă plachetele adiacente prin intermediul receptorului plachetar format din complexul de glicoproteine IIb și IIIa (Gp IIb-IIIa).

un derivat endotelial al acidului arahidonic, inhibă activarea plachetară prin creșterea nivelului AMP ciclic intraplachetar. Mecanisme similare de reglare a activării și secreției se întâlnesc și la alte celule.

După activare, plachetele își elimină conținutul granulelor în plasmă. Din lizozomi sunt eliberate endoglicozidaze și o enzimă ce fracționează heparina; calciul, serotonina și adenozindifosfatul (ADP) sunt eliberate din granulele dense, iar mai multe proteine, incluzând factorul von Willebrand, fibronectina, tromboplastina, factorul de creștere plachetar (FCP) și o proteină ce neutralizează heparina (factorul 4 plachetar) sunt eliberate din granulele alfa. După eliberare, ADP se leagă de un receptor purinergic specific care, după activare, modifică conformația complexului glicoproteic IIb/IIIa, astfel încât acesta se leagă de fibrinogen, unind plachetele adiacente într-un trombus hemostatic (figura 60-2). Factorul de creștere plachetar stimulează creșterea și migrarea fibroblastelor și a celulelor musculare netede în peretele vascular, ceea ce reprezintă o parte importantă a procesului de hemostază.

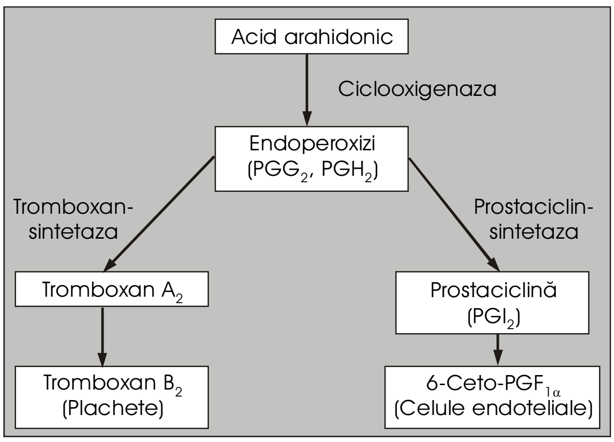


FIGURA 60-3 Generarea tromboxanului A_2 de către plachete și a prostaciclinei (PGI_2) de către celulele endoteliale.

În timp ce trombusul primar se formează, proteinele plasmatice de coagulare sunt activate, inițiind hemostaza secundară. O privire generală asupra mecanismelor coagulării, inclusiv asupra rolului variaților factori de inhibiție, este prezentată în figura 60-5. Mecanismul coagulării poate fi subdivizat într-o serie de reacții (evidențiate în figura 60-6) ce duc în final la producerea unei cantități suficiente de trombină, pentru a transforma o mică proporție din fibrinogenul plasmatic în fibrină. Fiecare reacție necesită formarea unui complex legat de suprafață și conversia proteinelor precursoare inactive în proteaze active printr-o proteoliză limitată, fiecare fiind reglată de cofactorii plasmatici și celulari, precum și de calciu.

În prima reacție, faza intrinsecă sau de contact a coagulării, trei proteine plasmatice, factorul Hageman (factorul XII), kininogenul cu greutate moleculară mare (KGMM) și prekalikreina (PK) formează un complex la nivelul colagenului subendotelial vascular. După legarea de KGMM, factorul XII este lent convertit într-o protează activă (XIIa), care apoi convertește atât PK în kalikreină, cât și factorul XI în forma activă (XIa). La rândul ei, kalikreina (K) accelerează transformarea factorului XII în forma activă XIIa, în timp ce XIa participă la următoarele reacții de coagulare. Deși aceste interacțiuni sunt bine caracterizate in vitro, este posibilă existența unui mecanism alternativ de activare a factorului XI, întrucât pacienții cu deficit de factor XII, KGMM sau PK au o hemostază aparent normală, fără hemoragie evidentă clinic.

A doua reacție furnizează o cale secundară de inițiere a coagulării prin conversia factorului VII într-o protează activă. În această cale, denumită extrinsecă sau dependentă de factorii tisulari, se formează un complex între factorul VII, calciu și factorul tisular, o lipoproteină prezentă în membranele celulare care este expusă după legarea acestora. Există din ce în ce mai multe dovezi că mecanismul factor tisular-factor VII este continuu activ și are o contribuție majoră la coagularea

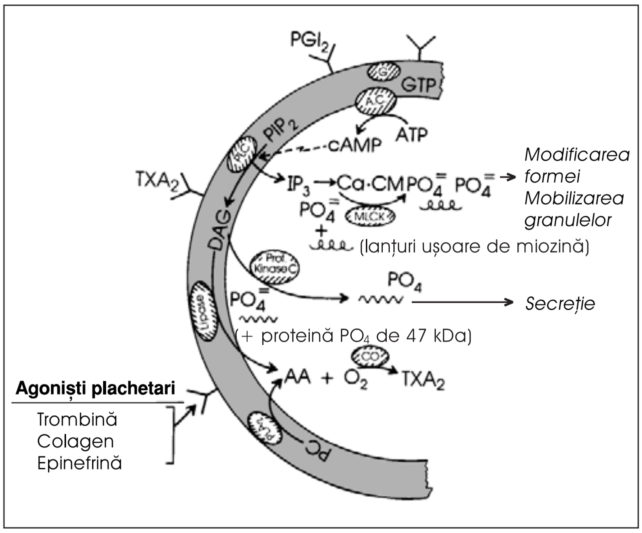


FIGURA 60-4 Bazele biochimice ale activării și secreției plachetare. Legarea unor agoniști, cum ar fi epinefrina, trombina și colagenul, declanșează un lanț de fenomene ce determină hidroliza fosfolipidelor membranare, inhibarea adenilatciclazei, mobilizarea calciului intracelular și fosforilarea unor proteine intracelulare esențiale. Rezultatul final este modificarea formei, mișcarea granulelor către sistemul canalicular, generarea de mediatori, cum ar fi tromboxanul A_2, și secreția granulară. Abrevieri – AC, adenilat ciclaza; G, proteina de legare a guaninei; PIP_2, fosfatidilinozitol-4,5-bifosfat ; PLC, fosfolipaza C; DAG, diacilglicerol; PLA_2, fosfolipaza A_2; PC, fosfatidilcolina; AA, acid arahidonic; CO, ciclooxigenază; O_2, oxigen; IP_3, inozitol trifosfat; AMPc, AMP ciclic; Ca-CM, complexul calciu-calmodulină; MKLU, miozin-kinaza lanțurilor ușoare.

primară. Factorul VII și alte trei proteine ale coagulării – factorii II (protrombina), IX și X – necesită calciu și vitamina K pentru a fi active din punct de vedere biologic. Aceste proteine sunt sintetizate în ficat, unde există o carboxilază dependentă de vitamina K, care catalizează o modificare posttranslațională unică, ce adaugă un al doilea radical carboxil unor resturi de acid glutamic. Perechi din aceste molecule de acid di-gamma-carboxiglutamic (G1a) leagă calciul, ce ancorează proteinele de suprafețele fosfolipidice încărcate negativ și le conferă activitate biologică. Inhibarea acestei modificări posttranslaționale prin antagoniști ai vitaminei K (de exemplu, warfarina) reprezintă baza uneia din cele mai obișnuite forme de terapie anticoagulantă.

În a treia reacție, factorul X este activat de către proteazele generate în reacțiile precedente. Într-una din acestea se formează un complex dependent de lipide și calciu între factorii VIII, IX și X. În acest complex, factorul IX este convertit mai întâi în IXa de către factorul XIa generat pe calea intrinsecă (reacția I). Factorul X este apoi activat de IXa, în același timp cu factorul VIII. Pe de altă parte, atât factorii IX, cât și X pot fi activați de către factorul VIIa, care a fost generat pe calea extrinsecă (reacția 2). Activarea factorilor IX și X reprezintă o conexiune importantă între mecanismul intrinsec și cel extrinsec al coagulării (vezi figura 60-5).

Reacția a IV-a, cea finală, convertește protrombina în trombină, în prezența factorului V, a calciului și a fosfolipidelor. Deși conversia protrombinei poate avea loc pe diverse suprafețe naturale și artificiale bogate în fosfolipide, ea se produce de mii de ori mai repede pe suprafața plachetelor activate. Produsul acestei reacții, trombina, are multiple funcții în hemostază. Deși principalul ei rol este de a converti fibrinogenul în fibrină, ea activează, de asemenea, factorii V, VIII și XIII și stimulează agregarea și secreția plachetară. Ca urmare a eliberării fibrinopeptidelor A și B din lanțurile α și β de fibrinogen, molecula modificată, denumită acum monomer de fibrină, se polimerizează pentru a forma un gel insolubil. Polimerul de fibrină este apoi stabilizat prin legarea încrucișată a lanțurilor de fibrină de către factorul XIIIa, o transglutaminază plasmatică (figura 60-5).

Deși concepția clasică asupra coagulării prezentată mai sus este utilă din punct de vedere clinic, rămân fără răspuns câteva întrebări importante. Unele din acestea sunt (1) de ce deficiența de factor XII produce o prelungire dramatică a timpului parțial de tromboplastină (PTT), dar nu determină sângerare? (2) De ce există o heterogenitate a simptomelor de sângerare la pacienți cu deficiență de factor XI? (3) De ce deficiențele de factor VIII sau IX determină o sângerare atât de severă, deși calea extrinsecă rămâne intactă? Acum se știe că acționarea factorilor IX și X de către complexul factor tisular – VIIa joacă un rol major în inițierea hemostazei. Odată ce coagularea este inițiată prin această interacțiune, o proteină descoperită recent – factorul tisular de inhibare a căii (FTIC) – blochează calea extrinsecă, iar elemente ale căii intrinseci, în special factorii VIII și IX, devin principalii reglatori ai formării trombinei. Această nouă etapă în coagulare ar explica de ce pacienții cu deficiență de factor XIII sunt asimptomatici și de ce pacienții de deficiență de factor XI prezintă o diateză hemoragică ușoară până la moderată. Această schemă este ilustrată în figura 60-7.

Liza cheagului și refacerea peretelui vascular încep imediat după formarea trombusului definitiv. Sistemul fibrinolitic este activat de trei factori potențiali: fragmente de factor Hageman, activatorul urinar al plasminogenului (uPA) sau urokinază (UK) și activatorul tisular al plasminogenului (tAP). Principalii activatori fiziologici, tAP și uPA, difuzează din celulele endoteliale și convertesc plasminogenul absorbit pe suprafața cheagului de fibrină în plasmină (figura 60-8). Consecutiv, plasmina degradează polimerul de fibrină în fragmente mici, care sunt apoi îndepărtate de sistemul monocito-macrofagic. Deși plasmina poate degrada și fibrinogenul, reacția rămâne localizată, deoarece (1) tAP și unele forme de uPA activează mai eficient plasminogenul când acesta este absorbit pe cheagul de fibrină, (2) plasmina circulantă este legată și neutralizată de inhibitorul α_2 al plasminei (importanța acestui factor este subliniată de faptul că pacienții cu un deficit al inhibitorului α_2 al plasminei prezintă fibrinoliză necontrolată și hemoragii) și (3) celulele endoteliale eliberează un inhibitor al activării plasminogenului (PIA-1), ce blochează direct acțiunea tAP.

După cum s-a arătat mai sus, sistemul de coagulare plasmatică este fin reglat, astfel încât doar o cantitate scăzută din fiecare enzimă a coagulării este convertită la forma activă. În consecință, trombusul hemostatic nu se extinde dincolo de locul leziunii. Această reglare precisă este importantă, deoarece într-un singur mililitru de sânge există suficiente enzime pentru a coagula în 10-15 secunde tot fibrinogenul din organism. Fluiditatea sângelui este menținută prin însuși fluxul său, ce reduce concentrația reactanților, prin absorbția factorilor de coagulare pe suprafețe și prezența multiplilor inhibitori plasmatici. Antitrombina, proteinele C și S, precum și FTIC sunt cei mai importanți factori care, împreună, mențin fluiditatea sângelui.

Acești inhibitori au moduri diferite de acțiune. Antitrombina formează complexe cu toți factorii coagulării, cu excepția factorului VII (vezi figura 60-5). Viteza formării acestor complexe este mărită de heparina și moleculele heparin-like de pe suprafața celulelor endoteliale. Această capacitate a heparinei de a crește activitatea antitrombinei stă la baza acțiunii ei ca anticoagulant puternic. Proteina C este convertită într-o protează activă de către trombină, după ce este fixată pe o proteină endotelială denumită trombomodulină. Proteina C activată determină inactivarea cofactorilor plasmatici V și VIII, printr-o proteoliză limitată care încetinește două din reacțiile importante ale coagulării. De asemenea, proteina C poate stimula eliberarea activatorului tisular de plasminogen din celulele endoteliale. Funcția inhibitorie a proteinei C este amplificată de proteina S. Datorită acestor procese, niveluri scăzute de antitrombină sau proteine C și S, sau structuri

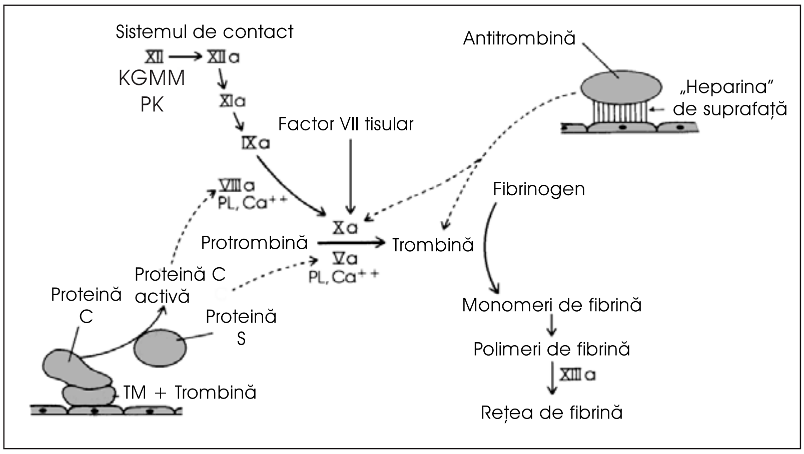


FIGURA 60-5 Diagramă schematică a reacțiilor coagulării ce au importanță clinică. Proteinele precursoare sau inactive sunt indicate prin cifre romane, iar forma activă prin adăugarea indicelui „a" – convenție standard. Alte abrevieri sunt KGMM, kininogenul cu greutate moleculară mare; PK, prekalikreină; PL, fosfolipid; TM, trombomodulină; Ca^{2+}, calciu. Există două căi independente de activare: sistemul de contact și cel mediat de factori tisulari sau extrinsec. Ele se întâlnesc în momentul activării factorului X și duc la generarea trombinei, care convertește fibrinogenul în fibrină. Aceste reacții sunt reglate de antitrombină, care formează complexe cu toate proteinele coagulării, cu excepția factorului VII, și a sistemului proteină C-proteină S ce inactivează factorii V și VIII.

disfuncționale ale moleculelor acestora duc la stări de hipercoagulabilitate sau pretrombotice. În plus, un defect moștenit ce se întâlnește frecvent este prezența unei forme a factorului V (factorul V Leiden) rezistentă la inhibarea de către proteina C. 20-50% din pacienții cu trombembolism venos neexplicat pot avea acest defect.

Descrierea mecanismelor coagulării implică faptul că procesul se desfășoară la fel în tot organismul. De fapt, procesul nu este uniform și compoziția cheagului variază în funcție de sediul leziunii. Trombii ce se formează în vene, unde viteza fluxului sanguin este scăzută, sunt bogați în fibrină și eritrocite și conțin relativ puține trombocite. Sunt frecvent denumiți *trombi roșii*, datorită aspectului lor la examinarea chirurgicală și anatomopatologică. Extremitățile friabile ale acestor trombi roșii, care se formează deseori în venele membrelor inferioare, se pot desprinde și determina embolii pulmonare. Cheagurile formate în artere, unde viteza de circulație este mare, sunt alcătuite predominant din trombocite și au puțină fibrină. Acești *trombi albi* pot fi dislocați ușor de pe peretele arterial și produc embolii la distanță, cu ischemie temporară sau permanentă. Frecvent, embolia are loc în circulația cerebrală și retiniană și poate determina disfuncții neurologice tranzitorii (atac ischemic tranzitor), inclusiv cecitate monoculară temporară (amauroză fugace), sau accidente vasculare cerebrale. În plus, majoritatea episoadelor de infarct miocardic acut se datorează trombilor formați după ruperea plăcilor aterosclerotice din arterele coronare afectate. Este important de reținut că există doar mici diferențe între cheagul hemostatic, format ca răspuns fiziologic la o leziune, și trombușii patologici. Pentru a sublinia asemănarea, tromboza a fost descrisă ca o coagulare apărută la locul sau momentul nepotrivit.

EVALUARE CLINICĂ

ISTORIC Unele elemente ale anamnezei sunt utile pentru a determina dacă o hemoragie este produsă de o perturbare a hemostazei sau de un defect anatomic local. Un prim element ar fi un istoric de hemoragie după traumatisme locale obișnuite, cum ar fi o extracție dentară, naștere sau intervenții chirurgicale minore. Hemoragia suficient de mare pentru a impune o transfuzie necesită o atenție specială. Un istoric familial de hemoragie sau hemoragii cu sedii multiple care nu pot fi explicate printr-un traumatism sau o intervenție chirurgicală sugerează, de asemenea, o afecțiune sistemică. Întrucât hemoragia poate fi moderată, absența unui istoric familial nu exclude o afecțiune moștenită a hemostazei.

Defectul poate fi localizat la nivelul trombocitelor sau al sistemului de coagulare plasmatic (tabelul 60-1). Hemoragia datorată unor defecte plachetare este de obicei superficială, localizată la nivelul tegumentelor și mucoaselor, apare imediat după traumatisme sau intervenții chirurgicale și este ușor controlabilă prin tratament local. Hemoragiile ce apar ca urmare a unui defect al hemostazei secundare (sistemul plasmatic de coagulare) se manifestă la ore sau zile de la producerea leziunii și nu sunt influențate de terapia locală. Acest tip de hemoragie este localizată cel mai frecvent la nivelul țesutului subcutanat, mușchilor, articulațiilor și cavităților organismului. Un istoric atent și meticulos reprezintă, probabil, cea mai importantă etapă în stabilirea prezenței unei tulburări a hemostazei și în ghidarea testelor de laborator inițiale.

EXAMEN FIZIC Asociat cu un istoric atent, examenul fizic aduce informații utile pentru evaluarea pacienților cu tulburări ale hemostazei. Sediul cel mai frecvent în care se pot observa hemoragiile este reprezentat de tegumente și mucoase. Colecțiile sanguine la nivelul tegumentelor sunt denumite *purpură* și pot fi clasificate în funcție de sediul hemoragiei. Hemoragiile mici, punctiforme, intradermice, datorate extravazării hematiilor din capilare, sunt denumite *peteșii* și sunt caracteristice pentru defectele plachetare, în special pentru trombocitopenia

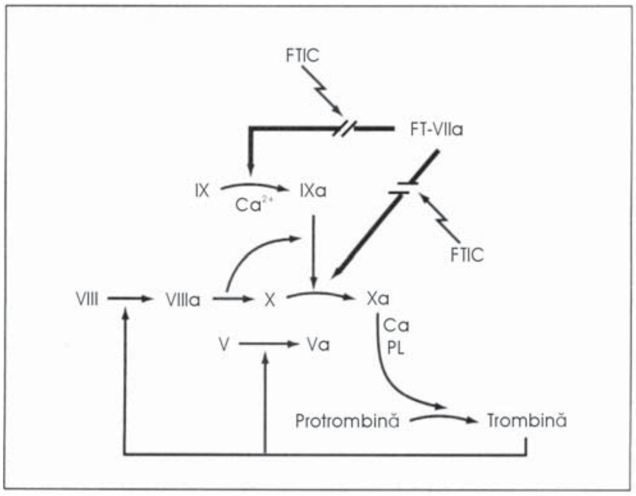


FIGURA 60-7 Contribuția complexului factor tisular – VIIa (FT-VIIa) și a factorului tisular de inhibare a căii (FTIC) la coagulare. Activarea inițială a factorului IX de către FT-VIIa compensează deficitele în factori ce intervin înainte, de exemplu cele de factori XII și XI. Inhibarea consecutivă a FT-VIIa de către FTIC face ca activarea susținută a factorului X de către IXa și VIIIa să fie esențială pentru o hemostază normală. PL = fosfolipid

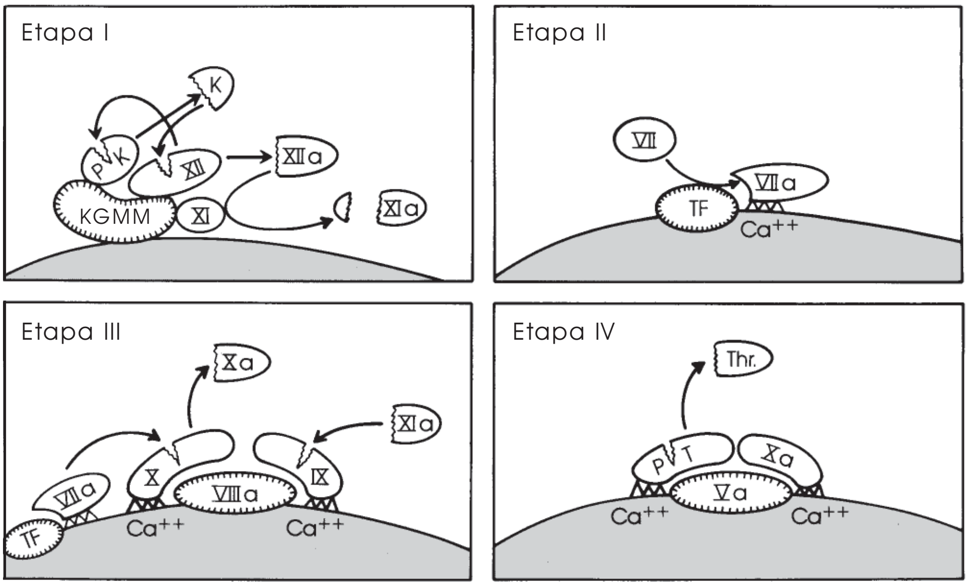


FIGURA 60-6 Principalele reacții ale coagulării sunt separate și ilustrate într-o formă schematică, pentru a evidenția asemănarea lor. Toate aceste reacții se bazează pe formarea unor complexe între enzimele legate de suprafață și cofactori. Abrevieri: PK, prekalikreină; K, kalikreină; KGMM, kininogen cu greutate moleculară mare; FT, factor tisular; Ca^{2+}, calciu; PT protrombină; Tr, trombină. Prin convenție, alți factori ai coagulării sunt indicați prin cifre romane, indicele „a" reprezentând forma activă. Semnul /\/\/\ indică domeniile factorilor VII, IX, X, Xa și PT, ce conțin G1a (acidul di-γ-carboxiglutamic), care leagă calciul și fosfolipidele. Hașura indică proteinele ce aderă la suprafețe prin interacțiuni hidrofobe.

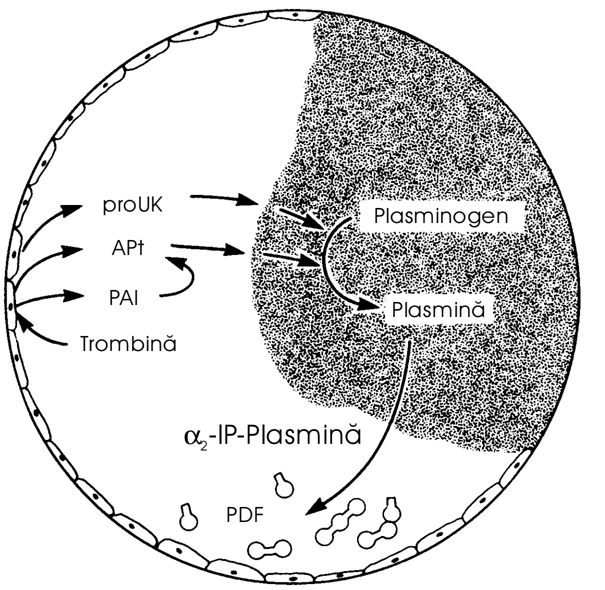


FIGURA 60-8 Diagrama schematică a fibrinolizei. Activatorul tisular al plasminogenului (APt) este eliberat din celulele endoteliale, pătrunde în trombul de fibrină și activează plasminogenul în plasmină. Plasmina liberă formează complexe cu α_2 IP (inhibitorul alfa$_2$ al plasminei). Fibrina este degradată în fragmente cu greutate moleculară mică, produși de degradare ai fibrinei (PDF).

severă. Colecțiile subcutanate mai mari, datorate extravazării sângelui din arteriolele și venulele mici, reprezintă *echimoze* (vânătăi) sau, dacă sunt mai profunde și palpabile, *hematoame*. Sunt frecvente la pacienții cu defecte plachetare și urmează unor traumatisme minore. Există și alte leziuni cutanate și mucoase, cum ar fi dilatația capilarelor, telangiectazia, ce pot determina hemoragii în absența oricăror tulburări de hemostază. În plus, pierderea suportului de țesut conjunctiv pentru capilare și vene mici, ce apare cu vârsta, crește fragilitatea venelor superficiale, cum ar fi cele de pe fața dorsală a mâinii, ducând la extravazarea sângelui în țesutul celular subcutanat, *purpura senilă*. Menoragia este uneori o problemă gravă pentru femeile cu trombocitopenie severă sau disfuncție plachetară. În plus, pacienții cu tulburări ale hemostazei primare, în special cei cu boala von Willebrand, pot avea hemoragii gastrointestinale recurente.

După cum s-a menționat anterior, hemoragia în cavitățile seroase, retroperitoneal sau în articulații reprezintă o manifestare frecventă a deficitelor de coagulare plasmatică. Hemoragiile articulare repetate pot duce la îngroșarea sinovialei, inflamație cronică, apariția colecțiilor lichidiene și pot eroda cartilajul articular, determinând deformări articulare cronice, cu limitarea

Tabelul 60-1

Diferențe în manifestările clinice ale perturbărilor hemostazei primare și secundare

Manifestări	Defecte ale hemostazei primare (defect plachetar)	Defecte ale hemostazei secundare (defecte ale proteinelor plasmatice)
Apariția hemoragiei după un traumatism	Imediat	Tardiv – ore sau zile
Sediul hemoragiei	Superficial – piele; mucoase; cavitatea nazală; tract gastrointestinal și uro-genital	Profund – articulații, mușchi, spațiul retroperitoneal
Semne clinice	Peteșii, echimoze	Hematoame, hemartroze
Istoric familial	Autosomal dominant	Autosomal recesiv sau X-linkat
Răspuns la tratament	Imediat; tratament local eficient	Necesită terapie sistemică susținută

mobilității. Astfel de deformări sunt prezente în special la pacienții cu deficit de factori VIII și IX, cele două tulburări de coagulare sex-linkate, denumite *hemofilii*. Din motive neclare, hemartrozele sunt mai puțin frecvente în alte defecte ale coagulării plasmatice. Colecțiile sanguine la nivelul cavităților seroase sau ale țesuturilor moi pot determina necroză secundară a țesuturilor sau compresie nervoasă. Hematoamele retroperitoneale pot produce compresia nervului femural, iar colecțiile de sânge slab coagulat la nivelul țesuturilor moi pot mima o transformare malignă – sindromul pseudotumoral. Hemoragiile la nivelul orofaringelui, unde sângerarea poate compromite funcționarea normală a căilor aeriene, și cele de la nivelul sistemului nervos central pot pune în pericol viața. Hemoragiile intracerebrale reprezintă una din cauzele majore de deces la pacienții cu defecte severe de coagulare.

TESTE DE LABORATOR Cele mai importante teste de screening ale mecanismelor hemostazei primare sunt (1) *timpul de sângerare* (un indicator sensibil al funcției plachetare) și (2) *numărătoarea trombocitelor*. Ultimul este foarte util, fiind ușor de realizat și se corelează bine cu predispoziția la hemoragii. Valorile normale ale trombocitelor sunt între 150.000 și 450.000 pe milimetru cub de sânge. Atât timp cât numărul plachetelor este peste 100.000 pe milimetru cub, pacienții rămân asimptomatici și timpul de sângerare este normal. Valori între 50.000 și 100.000 plachete pe milimetru cub determină o prelungire moderată a timpului de sângerare, astfel încât hemoragia apare doar după traume severe sau alt stres. Pacienții cu un număr de plachete sub 50.000 pe milimetru cub prezintă hemoragii rapide după contuzii, manifestate prin purpură cutanată după traumatisme minore și sângerări după intervenții chirurgicale la nivelul mucoaselor. Pacienții cu mai puțin de 20.000 trombocite pe milimetru cub au o incidență mult crescută a hemoragiilor spontane, prezintă de obicei peteșii și pot avea hemoragii intracraniene sau alte hemoragii interne spontane. Principalele cauze de trombocitopenie sunt evidențiate în tabelul 60-2.

Pacienții cu anomalii calitative ale trombocitelor au un număr de plachete normal și un timp de sângerare prelungit (tabelul 60-3). Timpul de sângerare se determină prin practicarea unei incizii mici, superficiale, și măsurarea duratei sângerării din acea zonă. Deși este un „biotest“ relativ simplu, datorită unei standardizări atente, a devenit un test fidel și sensibil al funcției plachetare. Tehnica cea mai larg răspândită utilizează un bisturiu tip sau automat pentru controlul lungimii și profunzimii inciziei (de obicei 1 mm adâncime și 9 mm lungime) și un sfigmomanometru reglat la 40 mmHg, pentru a destinde uniform patul capilar de la nivelul antebrațului. Pentru a fi util, timpul de sângerare trebuie practicat de un tehnician cu experiență, întrucât diferențe mici de tehnică au un mare efect asupra rezultatelor testului. Deși orice pacient cu un timp de sângerare peste 10 minute are un risc ușor crescut de hemoragie, acest risc nu devine semnificativ decât la pacienții cu valori ale timpului de sângerare ce depășesc 15-20 minute. După cum se arată în figura 60-9, există o corelație aproape liniară între timpul de sângerare și numărul de trombocite. Când se descoperă un deficit al hemostazei primare, sunt necesare teste specializate pentru a determina cauza disfuncției plachetare (tabelul 60-3). Un diagnostic precis este important, deoarece pacienții cu hemoragii datorate afectării hemostazei primare pot necesita tratament cu masă trombocitară, cu anumiți hormoni (desmopresină, estrogeni, glucocorticoizi) sau cu fracțiuni plasmatice, în funcție de natura afecțiunii. Ocazional, pacienții cu multiple antecedente de hemoragii, în special cei cu boala von Willebrand – forma ușoară, pot avea un timp de sângerare normal la o testare inițială, datorită variațiilor ciclice ale nivelului factorului von Willebrand. Aceștia necesită testări repetate pentru a se stabili un diagnostic precis.

Tabelul 60-2

Cauze de trombocitopenie
Scăderea producției medulare de megacariocite
Infiltrarea măduvei prin tumori, fibroze
Insuficiență medulară – anemie aplastică, hipoplastică, efect al medicamentelor
Sechestrarea splenică a plachetelor circulante
Hipertrofia splinei datorată infiltrării tumorale
Congestia splinei datorată hipertensiunii portale
Distrugerea crescută a plachetelor circulante
Distrugere nonimună
Proteze vasculare, valve cardiace
Coagulare intravasculară diseminată
Septicemie
Vasculită
Distrugere imună
Autoanticorpi față de antigenele plachetare
Anticorpi asociați cu ingestia de medicamente
Complexe imune circulante – lupus eritematos sistemic, agenți virali, septicemii bacteriene

Funcția de coagulare a plasmei este evaluată ușor cu ajutorul unor teste de laborator simple – timpul de tromboplastină parțială (TPT), timpul de protrombină (TP), timpul de trombină (TT) și determinarea cantitativă a fibrinogenului (figura 60-5, tabelul 60-4). TPT testează calea intrinsecă a coagulării, evaluând eficacitatea factorilor XII, KGMM, PK, XI, IX și VIII. TP testează calea extrinsecă, dependentă de factorul tisular. Ambele teste evaluează calea comună a coagulării, ce implică toate reacțiile care apar după activarea factorului X. Prelungirea TPT și TP ce nu se corectează după adăugarea de plasmă normală sugerează prezența unui inhibitor al coagulării. Când atât TPT, cât și TP sunt prelungite, devine necesară utilizarea unui test specific pentru a evalua conversia fibrinogenului în fibrină – poate fi utilizat fie TT, fie determinarea nivelului fibrinogenului. Când se constată anomalii în oricare din aceste teste, pot fi solicitate investigații mai specifice ale factorilor de coagulare, pentru a determina natura defectului.

Există câteva anomalii rare ale coagulării, care pot rămâne nedetectate, deoarece nu modifică testele de screening discutate. Acestea sunt deficitul de factor XIII, deficitul de inhibitor α_2 al plasminei, deficitul de PAI-1 (PAI-1 este cel mai important inhibitor al activatorilor plasminogenului) și sindromul Scott, un defect de coagulare plachetar. Un test pentru polimerizarea fibrinei (dependentă de factorul XIII), cum ar fi solubilitatea cheagului în 5-M-uree, trebuie solicitat atunci când TP și TPT sunt amândouă normale, dar există un istoric de hemoragii frecvente. Sistemul fibrinolitic poate fi investigat prin măsurarea timpului de liză a cheagului euglobulinic sau a cheagului sanguin total și pentru măsurarea nivelelor de inhibitor α_2

Tabelul 60-3

Tulburări ale hemostazei primare (ale plachetelor)
Defecte ale adeziunii plachetare
Boala von Willebrand
Sindromul Bernard-Soulier (absența sau disfuncția GpIb/IX)
Defecte ale agregării plachetare
Trombastenia Glanzmann (absența sau disfuncția GpIIb/IIIa)
Defecte ale secreției plachetare
Scăderea activității ciclooxigenazei
Medicamente – aspirină, antiinflamatorii nesteroidiene
Congenitală
Deficite ale depozitelor granulelor
Congenitale
Dobândite
Uremie
„Acoperiri“ plachetare (de exemplu penicilină sau paraproteine)
Defect de coagulare plachetar
Sindromul Scott

ABREVIERE: Gp = glicoproteină

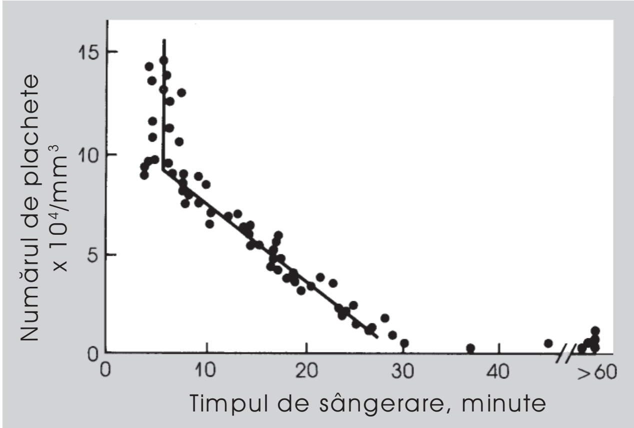


FIGURA 60-9 Relația dintre numărul de trombocite și timpul de sângerare (*După Harker L.A., Hemostasis Manual, 2d ed, Philadelphia, F.A. Davis Company, 1974.*)

al plasminei și IAP-1. Sindromul Scott poate fi diagnosticat prin măsurarea timpului de protrombină, care evaluează cantitatea de protrombină reziduală.

Bolile asociate cu tromboza sunt enunțate în tabelul 60-5. Nu există teste clinice de screening pentru depistarea pacienților suspecți de a avea o stare de hipercoagulabilitate sau tulburări pretrombotice. În laboratoarele de cercetare au fost elaborate teste ce măsoară peptidele cu greutate moleculară mică sau complexele ce inhibă enzimele generate în timpul coagulării. De exemplu, au fost puse la punct teste radioimunologice pentru fibrinopeptidele A și B, pentru complexul trombină-antitrombină și pentru fragmentele de clivare ale protrombinei. La pacienții cu stări pretrombotice sau la cei cu tromboembolism au fost raportate niveluri crescute ale acestor produși. În prezent, pacienții suspectați de a avea o stare de hipercoagulabilitate pe baza datelor clinice trebuie supuși unor teste specifice pentru depistarea puținelor defecte cunoscute actualmente (tabelul 60-5). Testele disponibile în mod curent pot identifica 10 până la 20% din cazurile de tromboză familială, ce reprezintă o mică parte din pacienții ce se prezintă la medic cu fenomene tromboembolice.

Sindroamele inhibitorii sau anticoagulantele circulante se datorează, de obicei, anticorpilor care scad activitatea factorilor de coagulare. Nu reprezintă o cauză frecventă de hemoragie, și necesită teste diagnostice specifice. Prezența inhibitorilor

Tabelul 60-4

Relația dintre tulburările de hemostază primară și modificările testelor de laborator
Prelungirea timpului parțial de tromboplastină (TPT)
Fără hemoragie clinică – factorii XII, KGMM, PK
Hemoragie moderată sau rară – factorul XI
Hemoragie severă frecventă – factorii VIII și IX
Prelungirea timpului de protrombină (TP)
Deficit de factor VII
Deficit de vitamină K – precoce
Tratament anticoagulant cu warfarină
Prelungirea TPT și TP
Deficit de factori II, V sau X
Deficit de vitamină K – tardiv
Tratament anticoagulant cu warfarină
Prelungirea timpului de trombină (TT)
Hemoragii moderate sau rare – afibrinogenemie
Hemoragii severe frecvente – disfibrinogenemie
Administrarea de heparină sau inhibitori heparin-like
Prelungirea TP și/sau TPT ce nu se corectează cu plasmă normală
Sindromul inhibitorilor specifici sau nespecifici
Solubilitatea cheagului în 5-M-uree
Deficit de factor XIII
Inhibitori sau defecte în formarea cheagului de fibrină
Liză rapidă a cheagului
Inhibitorul α_2 al plasminei

ABREVIERI: KGMM = kininogenul cu greutate moleculară mare; PK = prekalikreină

Tabelul 60-5

Afecțiuni trombotice
Congenitale
Inhibiție deficitară a factorilor de coagulare
Factor V Leiden (rezistent la inhibiția de către proteina C activată)
Deficit de antitrombină III
Deficit de proteină C
Deficit de proteină S
Liză alterată a cheagului
Disfibrinogenemia
Deficitul de plasminogen
Deficit de tAP
Exces de PAI-1
Mecanism incert
Hemocistinuria
Dobândite
Boli sau sindroame
Lupus anticoagulant
Malignități
Boli mieloproliferative
Purpura trombotică trombocitopenică
Tratament estrogenic
Hiperlipemia
Diabet zaharat
Hipervâscozitate
Sindrom nefrotic
Insuficiență cardiacă congestivă
Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
Stări fiziologice
Sarcina
Obezitatea
Stări postoperatorii
Imobilizarea
Vârsta înaintată

este probabilă atunci când modificările testelor de screening nu pot fi corectate prin adăugarea de plasmă normală în plasma pacientului. Anticorpii specifici împotriva unor factori ai coagulării pot fi prezenți (1) postpartum, (2) la pacienți cu boli autoimune, ca lupusul eritematos sistemic, (3) la pacienți ce folosesc medicamente cum ar fi penicilina sau streptomicina și (4) la pacienți în vârstă, fără alte boli. În plus, dintre pacienții cu hemofilie severă care au primit transfuzii multiple, 10 până la 20% dezvoltă anticorpi inhibitori. Unii pacienți, în special cei cu lupus eritematos sistemic, pot avea anticorpi anticoagulanți nespecifici ce interferă cu legarea factorilor coagulării de fosfolipide și prelungesc TP și TPT, dar nu determină o hemoragie evidentă clinic. Prezența anticoagulantelor specifice lupusului poate crește riscul de tromboembolism și poate determina infarct placentar și avorturi recurente în al doilea trimestru. Uneori, pacienții pot dezvolta inhibitori care nu sunt anticorpi. De exemplu, la mulți pacienți cu hemoragie evidentă clinic s-au descris mucopolizaharide circulante cu activitate heparin-like.

BIBLIOGRAFIE

Broze GJ: The role of tissue factor pathway inhibitor in a revised coagulation cascade. Blood 29:159, 1992

Colman RW et al (eds): *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott, 1996

Handin RI: Diseases of the platelet and vessel wall, in *Hematology of Infancy and Childhood*, 5th ed., DG Nathan et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1997 (in press)

Handin RI et al (eds): *Blood: Principles and Practice of Hematology and Hematologic Oncology*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott, 1994

Lind SE: The bleeding time does not predict surgical bleeding. Blood 77:2547, 1991

Roberts HR, Lozier JN: New perspectives on the coagulation cascade. Hosp Pract Jan 1992, 97

61

Patrick H. Henry, Dan L. Longo

ADENOPATIILE ȘI SPLENOMEGALIA

Acest capitol intenționează să fie un ghid pentru evaluarea pacienților ce prezintă o mărire a ganglionilor limfatici (*adenopatie*) sau a splinei (*splenomegalie*). Adenopatia este destul de frecvent întâlnită în practica medicală primară, în timp ce splenomegalia se întâlnește mai rar.

ADENOPATIA

Adenopatia poate fi o descoperire întâmplătoare la pacienții examinați din motive variate sau poate constitui un semn sau un simptom al bolii pacientului. Medicul trebuie să decidă dacă adenopatia este normală în contextul respectiv sau necesită o examinare mai atentă, până la practicarea unei biopsii. Ganglionii submandibulari moi, plați (< 1 cm) sunt frecvent palpabili la copiii și adulții tineri sănătoși, iar adulții sănătoși pot prezenta ganglioni inghinali palpabili de până la 2 cm, care sunt considerați normali. Evaluarea aprofundată a acestora nu este recomandată. În schimb, dacă medicul crede că acești ganglioni sunt anormali, este necesară realizarea unei diagnosticări mai precise.

Abordarea pacientului

Adenopatia poate fi manifestarea primară sau secundară a numeroase afecțiuni, după cum se arată în tabelul 61-1. Multe din aceste boli determină rar adenopatie. Analizarea adenopatiei în practica medicală primară a arătat că mai mult de două treimi din pacienți aveau o cauză nespecifică sau afecțiuni ale tractului respirator superior (virale sau bacteriene) și mai puțin de 1% aveau un neoplasm. Într-un studiu, cercetătorii au raportat că 186 din 220 de pacienți (84%) trimiși pentru evaluarea unei adenopatii au primit un diagnostic „benign". Ceilalți 34 de pacienți (16%) aveau un neoplasm (limfom sau adenocarcinom metastatic). 63% (112) din cei 186 de pacienți cu adenopatie benignă aveau o cauză nespecifică sau reactivă (nici un agent cauzator nu a fost găsit), iar ceilalți aveau o etiologie specifică demonstrată, cel mai frecvent mononucleoză infecțioasă, toxoplasmoză sau tuberculoză. Astfel, majoritatea pacienților cu adenopatie aveau o etiologie nespecifică, ce a necesitat doar câteva teste diagnostice.

Evaluare clinică Medicul va fi ajutat în căutarea unei explicații a adenopatiei de realizarea unei anamneze atente, examen fizic, teste de laborator selectate și, poate, excizia și biopsierea nodulului limfatic.

Anamneza trebuie să descopere împrejurările în care a apărut adenopatia. Trebuie căutate simptome ca durerea în gât, tusea, febra, transpirațiile nocturne, oboseala, scăderea în greutate sau durerea la nivelul nodulilor. Alte elemente importante ale anamnezei sunt vârsta, sexul, profesia, expunerea la animale de casă, comportamentul sexual al pacientului și utilizarea unor medicamente, cum este difenilhidantoina. De exemplu, copiii și adulții tineri prezintă de obicei afecțiuni benigne (adică nonmaligne), cum sunt infecțiile tractului respirator superior, virale sau bacteriene, mononucleoza infecțioasă, toxoplasmoza și, în unele țări, tuberculoza, care explică adenopatia observată. În schimb, după 50 de ani, incidența afecțiunilor maligne crește, iar cea a afecțiunilor benigne scade.

Examenul fizic poate furniza informații importante, ca extensia adenopatiei (localizată sau generalizată), mărimea ganglionilor, consistența, prezența sau absența durerii la nivelul lor, semne de inflamație în jurul acestora, leziuni tegumentare și splenomegalia. O examinare a gâtului, nasului și urechilor

(ORL) este indicată la pacienții adulți cu adenopatie cervicală și fumători. Adenopatia regională sau localizată cuprinde o singură zonă anatomică. Adenopatia generalizată a fost definită drept implicarea a trei sau mai multe arii cu ganglioni limfatici ce nu se învecinează una cu alta. Multe din cauzele de adenopatie (tabelul 61-1) pot determina adenopatie localizată *sau* generalizată, așa că această distincție are o utilitate limitată în diagnosticul diferențial. Totuși, adenopatia generalizată este frecvent asociată cu boli non-maligne, cum sunt mononucleoza infecțioasă [virusul Epstein-Barr (EBV) sau virusul citomegalic (CMV)], toxoplasmoza, SIDA, alte boli infecțioase, lupusul eritematos sistemic (LES) și boala mixtă a țesutului conjunctiv. Leucemiile limfocitare acute sau cronice și limfoamele maligne pot și ele determina adenopatie generalizată la adulți.

Localizarea adenopatiei regionale poate oferi indicii importante în legătură cu etiologia. Adenopatia occipitală apare, de obicei, în infecțiile scalpului, iar adenopatia preauriculară însoțește infecțiile conjunctivale și boala ghearelor de pisică. Cea mai frecventă localizare a adenopatiei regionale este gâtul, iar cele mai multe din cauze sunt benigne – infecții ale tractului respirator superior, leziuni orale și dentare, mononucleoza infecțioasă, alte boli virale. Cea mai importantă cauză malignă este metastazarea neoplasmelor primare de la nivelul capului și gâtului, sânilor, plămânilor și tiroidei. Mărirea ganglionilor supraclaviculari și scaleni este întotdeauna anormală. Deoarece acești ganglioni drenează limfa de la nivelul plămânilor și spațiului retroperitoneal, ei pot indica existența unui limfom, a altui neoplasm sau a unui proces infecțios în aceste zone. Ganglionul Virchow este un ganglion supraclavicular stâng mărit, infiltrat neoplazic, de la un cancer gastric primar. Metastaze în ganglionii supraclaviculari sunt date și de neoplasmele de sân, plămâni sau cele genitale. Tuberculoza, sarcoidoza și toxoplasmoza sunt alte cauze (non-maligne) de adenopatie supraclaviculară. Adenopatia axilară se datorează, de obicei, leziunilor sau infecțiilor localizate ale membrului superior ipsilateral. Cauzele maligne cuprind melanomul și limfomul, iar la femei, cancerul de sân. Adenopatia inghinală este, de obicei, secundară infecției sau traumatismului membrelor inferioare și poate însoți boli transmise sexual, ca limfogranulomatoza veneriană, sifilisul primar, herpesul genital sau șancrul. Aceste adenopatii pot fi determinate și de limfoame sau metastaze ale neoplasmelor primare localizate la nivelul rectului, membrelor inferioare (melanoame) sau la nivel genital.

Mărimea și consistența ganglionilor limfatici și prezența durerii sunt parametrii utili în evaluarea pacienților cu adenopatie. Ganglionii cu aria < 1 cm^2 (1 × 1 cm sau mai puțin) sunt aproape întotdeauna secundari unor cauze reactive benigne. Într-o analiză retrospectivă a pacienților tineri (între 9 și 25 ani) la care au fost biopsiați ganglionii limfatici, diametrul maxim de > 2 cm a fost utilizat drept factor discriminativ, care indică faptul că biopsia va releva o boală malignă sau granulomatoasă. Alt studiu a arătat că dimensiunea unui ganglion mai mare de 2,25 cm^2 (1,5 cm × 1,5 cm) este cea mai bună limită discriminativă pentru a distinge o adenopatie malignă sau granulomatoasă de alte cauze de adenopatie. Pacienții cu ganglioni ≤ 1 cm^2 trebie să rămână sub observație, după excluderea unei mononucleoze infecțioase/toxoplasmoze, numai dacă semnele și simptomele nu indică o boală sistemică de bază.

Consistența ganglionilor limfatici poate fi descrisă drept moale, fermă, asemănătoare cauciucului, dură, heterogenă, mată sau ganglionii pot fi sensibili, mobili sau fixați. Sensibilitatea la palpare se întâlnește atunci când capsula este întinsă datorită creșterii rapide a volumului, de obicei secundară unui proces inflamator. Unele boli maligne, cum ar fi leucemia acută, pot determina mărirea bruscă și durere la nivelul ganglionilor. Ganglionii interesați în limfom sunt mari, heterogeni, simetrici, de consistența cauciucului, fermi, mobili și

Tabelul 61-1

Boli asociate cu adenopatie

1. Boli infecțioase
   a. Virale - sindroamele mononucleozei infecțioase (EBV, CMV), hepatita infecțioasă, herpex simplex, herpesvirus-6, virusurile varicelei-zona zoster, rubeolei, pojarului, adenovirusurile, HIV, keratoconjunctivita epidemică, vaccina
   b. Bacteriene - streptococi, stafilococi, boala ghearelor de pisică, bruceloza, tularemia, ciuma, șancru moale, tuberculoza, infecția micobacteriană atipică, sifilisul primar și secundar, difteria, lepra
   c. Fungice - histoplasmoza, coccidiomicoza, paracoccidiomicoza
   d. Chlamidiale - limfogranulomatoza veneriană, trahomul
   e. Parazitare - toxoplasmoza, leishmanioza, tripanosomiaza, filarioza
   f. Rickettsiale - tifos exantematic, rickettsialpox
2. Boli imunologice
   a. Poliartrita reumatoidă
   b. Poliartrita reumatoidă juvenilă
   c. Boala mixtă a țesutului conjunctiv
   d. Lupusul eritematos sistemic
   e. Dermatomiozita
   f. Sindromul Sjögren
   g. Boala serului
   h. Hipersensibilitate la medicamente - difenilhidantoina, hidralazina, allopurinol, primidona, săruri de aur, carbamazepina, etc.
   i. Limfadenopatia angioimunoblastică
   j. Ciroza biliara primitivă
   k. Boala gazdei-contra-grefei
   l. Asociate siliconului
3. Boli maligne
   a. Hematologice - boala Hodgkin, limfom non-Hodgkin, leucemia limfatică acută sau cronică, leucemia cu celule păroase, histiocitoza malignă, amiloidoza
   b. Metastatice - din numeroase afectări primare
4. Boala depozitelor de lipide - Gaucher, Niemann-Pick, Fabry, Tangier
5. Boli endocrine - hipertiroidismul
6. Alte boli
   a. Boala Castleman (hiperplazia gigantă a ganglionilor limfatici)
   b. Sarcoidoza
   c. Limfadenita dermatologică
   d. Granulomatoza limfoidă
   e. Limfadenita histiocitară necrotizantă (boala Kikuchi)
   f. Histiocitoza sinusală cu limfadenopatie masivă (boala Rosai-Dorfman)
   g. Sindromul mucocutanat al ganglionilor limfatici (boala Kawasaki)
   h. Histiocitoza X
   i. Febra mediteraneană familială
   j. Hipertrigliceridemia severă
   k. Transformarea vasculară a sinusurilor
   l. Pseudotumora inflamatorie a ganglionilor limfatici

nu sunt sensibili la palpare. Ganglionii de metastază sunt, de obicei, duri, nedureroși și imobili datorită fixării la țesuturile din jur. Coexistența splenomegaliei la un pacient cu adenopatie implică o boală sistemică, cum ar fi mononucleoza infecțioasă, limfomul, leucemia acută sau cronică, LES, sarcoidoza, toxoplasmoza, boala ghearelor de pisică sau alte tulburări hematologice mai rar întâlnite.

Adenopatiile profunde (toracice sau abdominale) sunt detectate, de obicei, datorită unei evaluări dictate de simptomatologie. Adenopatia toracică poate fi detectată prin radiografia toracică de rutină sau în timpul evaluării secundare descoperirii unei adenopatii superficiale. Poate fi descoperită și deoarece pacientul se plânge de tuse și wheezing prin compresia căilor respiratorii, răgușeală în cazul implicării nervului laringian recurent, disfagie datorită compresiei esofagului sau edem al feței, gâtului sau a brațelor ca urmare a compresiei venei cave superioare sau a venei subclaviculare. Diagnosticul diferențial al adenopatiei mediastinale și hilare include bolile pulmonare primare și bolile sistemice care interesează în mod caracteristic nodulii mediastinali sau hilari. La tineri, adenopatia mediastinală este asociată cu mononucleoza infecțioasă și

sarcoidoza. În regiunile endemice, histoplasmoza poate determina o interesare unilaterală a ganglionilor limfatici paratraheali ce mimează limfomul. Și tuberculoza poate determina adenopatie unilaterală. La vârstnici, diagnosticul diferențial include neoplasmul pulmonar primar (în special la fumători), limfomul, carcinomul metastatic (de obicei pulmonar), tuberculoza, infecțiile fungice și sarcoidoza.

Ganglionii intraabdominali sau retroperitoneali măriți sunt, de obicei, maligni. Deși tuberculoza poate determina adenopatie mezenterică, aceste mase conțin, de obicei, limfoame sau, la bărbații tineri, celule tumorale metastazate.

Investigații de laborator Investigațiile de laborator ale pacienților cu adenopatie trebuie conduse astfel încât să elucideze etiologia suspectată după anamneză și examenul fizic. Un studiu efectuat într-o clinică de medicină de familie a arătat că 249 de pacienți tineri s-au prezentat cu „ganglioni limfatici măriți, neinfectați“ sau „adenopatie“. Dintre aceștia, 51% nu aveau efectuate teste de laborator. În cazurile în care s-au realizat investigații de laborator, cel mai frecvent era vorba de o hemoleucogramă (33%), un aspirat traheal (16%), o radiografie toracică (12%) sau un test serologic (10%). Numai opt pacienți (3%) au suferit o biopsie a ganglionului și jumătate din acestea au fost normale sau reactive. Hemoleucograma poate furniza date utile pentru diagnosticarea leucemiilor acute sau cronice, a mononucleozei EBV sau CMV, a limfomului cu o componentă leucemică, a infecțiilor cu piogeni sau a citopeniei imune din boli ca LES. Studiile serologice pot determina anticorpi specifici la componente ale EBV sau CMV, virusul imunodeficienței umane (HIV) și alte virusuri, *Toxoplasma gondii, Brucella*, etc. Dacă se suspectează LES, este indicată determinarea anticorpilor antinucleari sau anti-ADN.

Radiografia toracică este, de obicei, negativă, dar prezența unui infiltrat pulmonar sau a unei adenopatii mediastinale sugerează tuberculoză , histoplasmoză, sarcoidoză, limfom, neoplasm pulmonar primar sau neoplasm metastazat și necesită investigații aprofundate.

Indicațiile pentru biopsierea unui ganglion limfatic nu sunt bine precizate, aceasta fiind totuși un instrument diagnostic util. Decizia efectuării unei biopsii poate fi luată precoce după evaluarea unui pacient sau întârziată o perioadă (aproximativ 2 săptămâni), suficientă pentru observație. Biopsia trebuie efectuată imediat dacă istoricul pacientului și datele furnizate de examenul fizic sugerează malignitate; un exemplu este adenopatia cervicală dură, nedureroasă, la un pacient vârstnic, vechi fumător, adenopatia supraclaviculară și adenopatia solitară sau generalizată, care este fermă, mobilă și sugestivă pentru un limfom. Dacă este suspectat un neoplasm primar la nivelul capului sau gâtului pe baza prezenței unui ganglion cervical solitar, dur, trebuie realizată o examinare ORL. Orice leziune pe mucoase care este suspectă pentru un proces neoplazic primar trebuie biopsiată prima. Dacă nu există nici o leziune pe mucoase, trebuie biopsiat cel mai mare ganglion. Aspirația cu ac fin nu este indicată ca procedură diagnostică inițială. Cele mai multe diagnostice necesită mai mult țesut decât poate asigura această procedură, care poate întârzia diagnosticul definitiv. Aspirația cu ac fin trebuie rezervată pentru nodulii tiroidieni și pentru confirmarea recăderii în cazul pacienților al căror diagnostic este cunoscut. Dacă medicul este nesigur asupra realizării unei biopsii, poate fi utilă consultarea unui hematolog sau a unui oncolog. În practica medicală primară, mai puțin de 5% din adenopatii necesită biopsiere. Acest procent este considerabil mai mare în practica specializată, adică hematologică, oncologică și otorinolaringologică (ORL).

Două grupuri de studiu au raportat algoritme care ar putea identifica mai precis pacienții cu adenopatie ce ar trebui biopsiați. Ambele studii erau analize retrospective în practica specializată. Primul studiu cuprindea pacienți între 9 și 25 de ani care au suferit o biopsie ganglionară. Au fost identificate trei variabile care indică acei pacienți tineri cu adenopatie periferică ce trebuie biopsiată; mărimea nodulului > 2 cm în diametru și radiografia toracică anormală sunt factori predictivi pozitivi, în timp ce simptomele ORL recente au o valoare predictivă negativă. Cel de-al doilea studiu evaluează 220 de pacienți cu adenopatie într-o clinică hematologică și identifică cinci variabile [mărimea nodulului limfatic, localizarea (supraclavicular sau non-supraclavicular), vârsta (> 40 de ani sau < 40 de ani), consistența (dură sau nu) și sensibilitatea la palpare] care erau incluse într-o formulă matematică, pentru a identifica acei pacienți ce au nevoie de biopsie. Valorile predictive pozitive găsite au fost vârsta > 40 de ani, localizarea supraclaviculară, mărimea nodulului > 2,25 cm^2, consistența dură și lipsa durerii sau a sensibilității la palpare. Valorile predictive negative sunt vârsta < 40 de ani, mărimea nodulului < 1 cm^2, consistența moale și durere sau sensibilitate la palpare. 91% din cei care necesitau biopsiere au fost clasificați corect după această formulă. Deoarece ambele studii sunt analize retrospective și unul este limitat la pacienți tineri, nu se cunoaște cât de utile sunt aceste formule aplicate prospectiv în practica medicală primară.

Cei mai mulți pacienți cu adenopatie nu necesită biopsiere și cel puțin jumătate nu au nevoie nici de investigații de laborator. Dacă anamneza și datele examenului fizic indică o cauză benignă a adenopatiei, trebuie realizată o supraveghere atentă timp de 2-4 săptămâni. Pacienții trebuie sfătuiți să revină pentru reevaluare dacă nodulul crește în volum. Nu sunt indicate antibioticele, în afară de situația în care există dovezi clare ale unei infecții bacteriene. Nu trebuie utilizați glucocorticoizii în tratarea adenopatiei, deoarece efectul lor limfolitic poate ascunde unele diagnostice (limfopenia, leucemia, boala Castleman) și contribuie la întârzierea vindecării sau la declanșarea unei infecții. O excepție de la această regulă este obstrucția faringelui prin creșterea țesutului limfoid al inelului Waldeyer, ce apare uneori în mononucleoza infecțioasă, care poate amenința viața pacientului.

SPLENOMEGALIA

STRUCTURA ȘI FUNCȚIA SPLINEI Splina este un organ reticuloendotelial ce își are originea embriologică în mezogastrul dorsal în săptămâna a 5-a de gestație. Apare ca mici insule care migrează în localizarea normală la adult din hipocondrul stâng și se atașează de stomac prin ligamentul gastrosplenic și de rinichi prin ligamentul splenorenal. Când insulele nu se unifică într-o masă unică, la aproximativ 20% din persoane, apar spline accesorii. Funcția splinei nu a fost bine cunoscută. Galen credea că splina este sursa „bilei albe“ sau melancoliei, iar cuvântul *hipocondrie* (literal, mai jos de coaste) și expresia „a-și da drumul la splină“ atestă credința că splina are o importantă influență asupra psihicului și emoțiilor. Unele din secretele sale, dar nu toate, au fost descoperite de știință. La oameni, funcțiile sale fiziologice par a fi urmatoarele:

1. Menținerea controlului calitativ al eritrocitelor în pulpa roșie, prin eliminarea eritrocitelor bătrâne sau cu defecțiuni. Splina realizează acest lucru prin organizarea unică a parenchimului și vascularizației sale (figura 61-1).
2. Sinteza de anticorpi în pulpa albă.
3. Eliminarea bacteriilor și a eritrocitelor acoperite cu anticorpi.

O creștere a funcțiilor sale normale duce la splenomegalie, cu sau fără hipersplenism.

Splina este formată din pulpa roșie și pulpa albă, care sunt termenii folosiți de Malpighi pentru sinusurile pline cu reticulocite și pentru cordoanele de celule reticuloendoteliale și foliculii limfoizi albi ce se găsesc din abundență în matricea pulpei roșii. Splina participă la circulația portală. Motivul acestui fapt este necunoscut, dar se presupune că presiunea

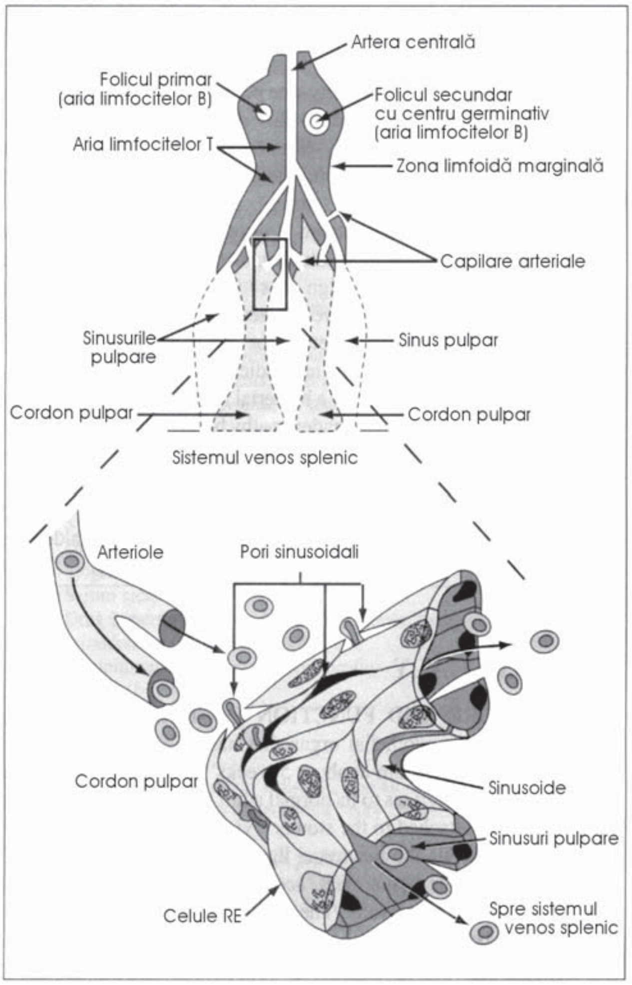


FIGURA 61-1 Structura schematică a splinei. Splina conține multe unități de pulpă roșie și albă, centrate în jurul ramurilor mici ale arterei splenice, denumite arteriole centrale. Pulpa albă este de natură limfoidă și conține foliculi cu limfocite B, o zonă marginală în jurul foliculilor și zone bogate în limfocite T ce înconjură arteriolele. Ariile cu pulpă roșie cuprind sinusuri și cordoane pulpare. Cordoanele sunt zone terminale. Pentru a reintra în circulație, eritrocitele trebuie să treacă prin mici deschizături din învelișul cordoanelor. Eritrocitele rigide, alterate sau bătrâne nu pot trece în sinusuri. (*Partea de jos a figurii din RS Hilmann, KA Ault: Hematology în Clinical Practice, New York, McGraw-Hill, 1995*).

joasă permite un flux mai puțin rapid și micșorează alterarea eritrocitelor normale. Fluxul sanguin în splină este de aproximativ 150 ml/min prin artera splenică, care se ramifică în arteriole centrale. O parte din sânge trece din arteriole în capilare și apoi în venele splenice și iese afară din splină, dar cea mai mare parte din sângele arteriolelor centrale trece în sinusurile și cordoanele mărginite de macrofage. Sângele ce a intrat în sinusuri revine în circulație prin venulele splenice, dar cel care a intrat în cordoane este supus unei verificări a calității. Pentru a se reîntoarce în circulație, eritrocitele din cordoane trebuie să se strecoare prin fisurile peretelui acestora și să treacă în sinusurile ce duc la venule. Eritrocitele bătrâne sunt mai puțin deformabile și sunt reținute în cordoane, unde sunt distruse, iar componentele lor, reciclate. Incluziunile citoplasmatice din eritrocite, cum sunt paraziții, reziduurile nucleare (corpii Howell-Jolly) sau hemoglobina denaturată (corpii Heinz) sunt eliminate după trecerea prin fisuri, un proces numit *îngropare*. Selectarea eritrocitelor moarte sau alterate și eliminarea incluziunilor se face rapid, deoarece timpul în care sângele trece prin splină este doar cu puțin mai mare decât în alte organe.

Splina este capabilă și să ajute gazda în adaptarea la un mediu ostil. Ea are cel puțin trei funcții adaptative: (1) eliminarea bacteriilor și a particulelor din sânge, (2) generarea unui răspuns imun la agenții patogeni și (3) generarea unor componente celulare ale sângelui în cazul în care măduva nu poate acoperi cererea (adică hematopoieza extramedulară). Ultima funcție adaptativă este o reluare a funcției de formare a sângelui, pe care splina o îndeplinea în timpul gestației. La unele animale, splina joacă un rol în adaptarea vasculară la stres, deoarece depozitează eritrocite (deseori hemoconcentrate cu un hematocrit mai mare decât normal) în condiții normale și se contractă după stimularea beta-adrenergică, asigurând animalului o autotransfuzie și îmbunătățind capacitatea de transport a oxigenului. Totuși, splina umană normală nu sechestrează sau depozitează eritrocite și nu se contractă ca răspuns la stimularea simpatică. Splina umană normală conține aproximativ o treime din numărul total de trombocite din organism și un număr semnificativ de neutrofile marginate. Aceste celule sechestrate sunt disponibile când este necesar răspunsul la o infecție sau sângerare.

Abordarea pacientului

Evaluare clinică Cele mai comune *simptome* produse de afecțiunile ce interesează splina sunt durerea și senzația de greutate în hipocondrul stâng. Durerea poate fi determinată de edemul acut al splinei, cu întinderea capsulei, de infarct sau de inflamația capsulei. Mulți ani s-a crezut că infarctul splenic este silențios din punct de vedere clinic, ceea ce este uneori adevărat. Totuși, Soma Weiss, în clasicul său raport din 1942 asupra autoobservațiilor unui student la medicină din Harvard privind evoluția clinică a endocarditei bacteriene subacute, afirmă că durerea din hipocondrul stâng și cea toracică pleuritică severă pot însoți ocluzia tromboembolică a fluxului sanguin în splină. Ocluzia vasculară, cu infarct și durere, este frecvent întâlnită la copiii cu crize de siclemie. Ruptura splinei, cauzată fie de un traumatism, fie de o boală infiltrativă care distruge capsula, poate duce la sângerare intraperitoneală, șoc și deces. Ruptura în sine poate fi nedureroasă.

O splină palpabilă este *semnul fizic* major determinat de boala ce afectează splina și sugerează că organul este mărit. Splina normală cântărește mai puțin de 250 g, scade în volum cu vârsta, în mod normal se află în întregime în interiorul cutiei toracice, are un diametru cefalocaudal maxim de 13 cm la ultrasonografie sau lungime maximă de 12 cm și/sau lățime de 7 cm la scanarea cu radioizotopi, și este de obicei nepalpabilă. Totuși, o splină palpabilă a fost descoperită la 3% din 2200 studenți de anul I, de sex masculin, asimptomatici. Urmărirea pe o perioada de 3 ani a relevat că 30% din acești studenți au în continuare o splină palpabilă, fără nici o creștere a morbidității. După 10 ani nu s-a observat nici o dovadă de malignitate limfoidă. Mai mult, în unele țări tropicale (de ex., Noua Guinee) incidența splenomegaliei atinge 60%. Astfel, prezența unei spline palpabile nu indică întotdeauna existența unei boli. Chiar și atunci când este prezentă o boală, splenomegalia poate să nu fie semnul afecțiunii primare, ci mai degrabă o reacție la aceasta. De exemplu, la pacienții cu boala Hodgkin, numai două treimi din splinele palpabile arată o implicare a procesului neoplazic.

Examinarea fizică a splinei se face mai întâi prin palpare și percuție. Inspecția poate releva o formațiune în hipocondrul stâng care coboară în inspir, ceea ce corespunde unei spline foarte mult mărite. Auscultația poate decela un murmur venos sau o frecătură.

Palparea poate fi realizată bimanual, prin balotare și palpare de sus (manevra Middleton). Pentru palparea bimanuală, care este cel puțin la fel de eficientă ca și celelalte tehnici, pacientul este în clinostatism cu genunchii ridicați. Mâna stânga a examinatorului este plasată pe partea de jos a cutiei toracice și împinge splina spre rebordul costal, permițând vârfurilor degetelor mâinii drepte să simtă vârful splinei, care coboară

în timp ce pacientul inspiră lent, liniștit și profund. Palparea se începe cu mâna dreaptă plasată în cadranul inferior stâng cu o mișcare graduală spre rebordul costal stâng, identificând astfel marginea inferioară a unei spline mult mărite. Când se simte vârful splinei, mărimea acesteia este evaluată ca număr de centimetri sub rebordul costal stâng de la un punct ales arbitrar, adică 10-15 cm de la ombilic sau de la joncțiunea xifosternală. Aceasta permite altor examinatori să compare datele găsite sau primului examinator să determine modificările de mărime apărute în timp. Palparea bimanuală în decubit lateral drept nu aduce nimic în plus față de examinarea în clinostatism.

Percuția matității splenice este realizată prin una din cele trei tehnici descrise de Nixon, Castell și Barkun:

1. *Metoda Nixon*: Pacientul este plasat în decubit lateral drept, astfel încât splina se află deasupra colonului și stomacului. Percuția începe de la cel mai jos nivel de sonoritate pulmonară pe linia axilară posterioară și coboară în diagonală spre rebordul costal anterior și medial. Marginea superioară a matității se află normal la 6-8 cm deasupra rebordului costal. Matitatea mai mare de 8 cm la adult se presupune că indică mărirea splinei.
2. *Metoda Castell*: Pacientul fiind în clinostatism, percuția în cel mai jos spațiu intercostal (8 sau 9) pe linia axilară anterioară determină o notă rezonantă dacă splina are dimensiuni normale. Acest lucru se întâmplă în timpul expirului sau inspirului profund. Matitate la percuție în inspir profund sugerează splenomegalia.
3. *Percuția în spațiul semilunar Traube:* Limitele spațiului Traube sunt a șasea coastă superior, linia axilară medie lateral și rebordul costal stâng inferior. Pacientul este în clinostatism cu brațul drept ușor ridicat. În timpul unei respirații normale, acest spațiu este percutat de la marginea medială la cea externă, producând un sunet rezonant normal. Matitate la percuție sugerează splenomegalie.

Studii ce compară metodele de percuție și palpare cu datele obținute prin ultrasonografie și scintigrafie standard au relevat o sensibilitate de 56-71% pentru palpare și de 59-82% pentru percuție. Reproductibilitatea între examinatori este mai bună pentru palpare decât pentru percuție. Ambele tehnici sunt mai puțin eficiente la pacienții obezi sau la cei care tocmai au mâncat. Astfel, tehnicile examenului fizic de palpare și percuție sunt cel puțin imprecise. S-a recomandat ca examinatorul să realizeze mai întâi percuția, și, dacă este pozitivă, să continue cu palparea; dacă splina este palpabilă, atunci există o mare probabilitate ca splenomegalia să fie prezentă. Totuși, nu toate masele din hipocondrul stâng sunt spline mărite; tumorile gastrice sau colonice și chisturile sau tumorile pancreatice și renale pot mima splenomegalia.

Prezența unei spline mărite poate fi mult mai precis determinată, dacă este necesar, prin scanare cu radioizotopi, computer tomografie (CT), rezonanță magnetică nucleară (RMN) sau ultrasonografie. Ultima tehnică este procedura de elecție pentru evaluarea de rutină a dimensiunilor splinei (normal = un diametru cefalocaudal maxim de 13 cm), deoarece are o mare sensibilitate și specificitate și este sigură, neinvazivă, rapidă, mobilă și ieftină. Scanarea medicală nucleară este sensibilă, precisă și fiabilă, dar este scumpă, necesită un timp mai mare de procesare a datelor și folosește echipament imobil. Are avantajul de a descoperi țesutul splenic accesor. CT și RMN oferă o evaluare exactă a dimensiunilor splinei, dar echipamentul este imobil, iar tehnicile sunt costisitoare. RMN nu oferă nici un avantaj față de CT. Modificările în structura splinei, cum ar fi formațiuni tumorale, infarcte, infiltrate neomogene și chisturi, sunt cel mai bine evaluate prin CT, RMN sau ultrasonografie. Nici una din aceste tehnici nu este foarte eficientă în descoperirea infiltratelor nodulare (de ex., boala Hodgkin).

Diagnosticul diferențial Multe din bolile asociate cu splenomegalia sunt prezentate în tabelul 61-2. Ele sunt grupate

în funcție de mecanismul de bază presupus a fi responsabil de mărirea organului:

1. Hiperplazia sau hipertrofia legată de o funcție particulară a splinei, cum este hiperplazia reticuloendotelială (hipertrofia prin hiperfuncție), în boli cum sunt sferocitoza ereditară sau talasemia, care necesită eliminarea unui mare număr de eritrocite alterate; hiperplazia imună ca răspuns la infecția sistemică (mononucleoza infecțioasă, endocardita bacteriană subacută) sau la boli imunologice (trombocitemia imună, LES, sindromul Felty).
2. Congestie pasivă datorată scăderii fluxului sanguin în splină, datorită hipertensiunii portale (în ciroză, sindromul Budd-Chiari, insuficiența cardiacă congestivă).
3. Bolile infiltrative ale splinei (limfom, metastaze neoplazice, amiloidoza, boala Gaucher, tulburările mieloproliferative cu hematopoieză extramedualară).

Diagnosticul diferențial este mult mai limitat când splina este „masiv mărită“, ceea ce înseamnă că se palpează mai mult de 8 cm sub rebordul costal stâng sau greutatea sa uscată este 1000 g (tabelul 61-3). Marea majoritate a acestor pacienți au limfom non-Hodgkin, leucemie limfatică cronică, leucemie cu celule păroase, leucemie mieloidă cronică, mielofibroză cu metaplazie mieloidă sau policitemie vera.

Investigații de laborator Anomaliile de laborator majore ce însoțesc splenomegalia sunt determinate de boala sistemică de bază. Numărul de eritrocite poate fi normal, scăzut (talasemia majoră, LES, ciroza cu hipertensiune portală) sau crescut (policitemia vera). Numărul de granulocite poate fi normal, scăzut (sindromul Felty, splenomegalia congestivă, leucemii), sau crescut (boli infecțioase sau inflamatorii, tulburări mieloproliferative). În mod similar, numărul de trombocite poate fi normal, scăzut, când există o sechestrare sau o distrugere mărită a trombocitelor într-o splină de volum crescut (splenomegalia congestivă, boala Gaucher, trombocitopenia imună), sau crescut în tulburările mieloproliferative cum este policitemia vera.

Hemoleucograma poate releva citopenia uneia sau mai multor tipuri de celule sanguine, ceea ce sugerează *hipersplenismul*. Aceasta stare e caracterizată de splenomegalie, citopenie, măduvă osoasă normală sau hiperplastică și răspunde favorabil la splenectomie. Ultima caracteristică nu este foarte sigură, deoarece dispariția citopeniei, în special a granulocitopeniei, nu este permanentă după splenectomie. Citopenia apare ca rezultat al creșterii distrucției elementelor celulare, secundar scăderii fluxului sanguin prin cordoanele mărite și congestionate (splenomegalie congestivă) sau a mecanismelor mediate imun. În hipersplenism, diferitele tipuri de celule au, de obicei, o morfologie normală la examinarea frotiului de sânge periferic, deși eritrocitele pot fi sferice, datorită pierderii unor zone de suprafață în timpul tranzitului prelungit prin splina mărită. Creșterea producției de eritrocite în măduvă ar trebui să fie reflectată de creșterea indexului reticulocitar, deși valoarea acestuia poate fi mai mică decât este de așteptat din cauza sechestrării reticulocitelor în splină.

După cum s-a menționat mai sus, dimensiunile splinei pot fi confirmate, dacă este nevoie, prin ultrasonografie, CT sau RMN. Necesitatea unor examene de laborator adiționale este dictată de diagnosticul diferențial al bolilor de bază, manifestate în principal prin splenomegalie.

SPLENECTOMIA Splenectomia este rareori efectuată în scop diagnostic, în special în absența altor manifestări clinice sau teste diagnostice care să sugereze boala de bază. Mult mai frecvent, splenectomia este realizată pentru a stadializa extinderea afecțiunii la pacienții cu boala Hodgkin, pentru ameliorarea simptomelor la pacienții cu splenomegalie masivă, pentru ameliorarea bolii la pacienții cu leucemie cu celule

păroase sau prolimfocitară, pentru controlul sângerării la pacienții cu ruptură traumatică de splină sau pentru corectarea citopeniei la pacienții cu hipersplenism sau distrucții mediate imun a unuia sau mai multor tipuri de celule sanguine. Splenectomia este necesară de rutină pentru stadializarea bolii la pacienții cu boală Hodgkin, radioterapia fiind indicată numai la cei în stadiul I sau II. Stadializarea neinvazivă în boala Hodgkin nu oferă suficientă siguranță în luarea deciziilor terapeutice, deoarece o treime din splinele cu dimensiuni normale pot fi implicate în boala Hodgkin și o treime din splinele mărite nu vor prezenta tumora. Deși s-a stabilit clar faptul că splenectomia în leucemia mieloidă cronică nu influențează evoluția naturală a bolii, eliminarea splinei masive oferă pacienților mai mult confort și simplifică considerabil abordarea terapeutică, reducând necesarul de transfuzii. Splenectomia este un tratament eficient pentru două leucemii cronice cu celule B, leucemia cu celule păroase și leucemia prolimfocitară și pentru rar întâlnitul limfom de zonă marginală splenică. Splenectomia în aceste boli se asociază cu o reducere semnificativă a tumorii în măduva osoasă și alte localizări ale bolii. Regresii similare ale bolilor sistemice au fost consemnate după iradierea locală a splinei în unele tipuri de boli limfoproliferative, în special leucemia limfocitară cronică. Această evoluție a fost denumită *efectul abscopal*. Faptul că tumori sistemice răspund la iradierea locală a splinei sugerează că există un hormon sau factor de creștere produs de splină care afectează proliferarea celulară tumorală, dar această explicație nu este confirmată încă. Cea mai frecventă indicație de splenectomie este ruptura splenică traumatică sau iatrogenă. La o parte din pacienții cu ruptură de splină, însămânțarea peritoneală cu fragmente de splină poate determina splenoza - prezența unor multiple resturi de splină neconectate la circulația portală. Acest țesut splenic ectopic poate determina dureri sau ocluzie gastrointestinală, ca în endometrioză. Un mare număr de cauze hematologice, imunologice și congestive pot duce la distrugerea unuia sau mai multor tipuri de celule sanguine. În majoritatea cazurilor, splenectomia poate corecta citopenia, în special anemia și trombocitopenia. Probabil singura contraindicație pentru splenectomie este prezența insuficienței medulare, în acest caz splina fiind singura sursă de țesut hematopoietic.

Absența splinei are efecte minime pe termen lung asupra profilului hematologic. În perioada imediat următoare splenectomiei, pot apare leucocitoza (până la 25 000/μl^3) și trombocitoza (până la 1 X $10^6/mm^3$), dar în 2-3 săptămâni hemoleucograma și supraviețuirea fiecărei linii celulare sunt, de obicei, normale. Manifestările cronice ale splenectomiei sunt variațiile marcate ale dimensiunilor și formei eritrocitelor (anizocitoza, poikilocitoza) și prezența corpilor Howell-Jolly (resturi nucleare), corpilor Heinz (hemoglobină denaturată), puncte bazofilice și, ocazional, un eritrocit nucleat în sângele periferic. Când astfel de anomalii eritrocitare apar la un pacient a cărui splină nu a fost îndepărtată, se poate suspecta infiltrarea tumorală a splinei, care interferă cu funcția sa normală de selectare și eliminare.

Cea mai gravă consecință a splenectomiei este creșterea susceptibilității la infecțiile bacteriene, în special cu bacterii capsulate, cum sunt *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* și unele bacterii gram-negative intestinale. Pacienții sub 20 de ani sunt în mod particular susceptibili la septicemia cu *S. pneumoniae*, iar riscul statistic total de sepsis la pacienții splenectomizați este de 7% în 10 ani. Aproape 25% din acești pacienți vor dezvolta o infecție la un moment dat. Cea mai mare frecvență este în primii 3 ani după splenectomie. Aproximativ 15% din infecții sunt polimicrobiene, iar cele mai frecvente localizări sunt plămânii, tegumentul și sângele. Se pare că nu există risc crescut pentru infecții virale la pacienții splenectomizați. Susceptibilitatea față de infecțiile bacteriene este legată de incapacitatea de a elimina bacteriile opsonizate din circulația sanguină și un defect în producerea de anticorpi împotriva unor antigene limfocit T-independente, cum sunt componentele polizaharidice ale capsulei bacteriene. Vaccinul pneumococic poate fi profilactic dacă este administrat înainte de splenectomie, dar nu există date care să susțină eficiența sa după intervenție. De fapt, deoarece pacienții nu pot sintetiza anticorpi contra polizaharidelor pneumococice după splenec-

Tabelul 61-2

Boli asociate cu splenomegalie grupate după mecanismul patogenic

MĂRIRE DATORATĂ HIPERFUNCȚIEI SPLENICE

Hiperplazia sistemului reticuloendotelial (pentru eliminarea eritrocitelor alterate)
- Sferocitoza
- Siclemia precoce
- Ovalocitoza
- Talasemia majoră
- Hemoglobinopatii
- Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
- Anemiile nutriționale

Hiperplazia imună
- Răspuns la infecții (virale, bacteriene, fungice, parazitare)
  - Mononucleoza infecțioasă
  - SIDA
  - Hepatita virală
  - Virus citomegalic
  - Endocardita bacteriană subacută
  - Septicemie bacteriană
  - Sifilis congenital
  - Abcese splenice
  - Tuberculoza
  - Histoplasmoza
  - Malaria
  - Leishmanioza
  - Tripanosomiaza
- Imunoreglare alterată
  - Poliartrita reumatoidă (sindromul Felty)
  - Lupus eritematos sistemic
  - Colagenoze vasculare
  - Boala serului
  - Anemie hemolitică imună
  - Trombocitopenie imună
  - Neutropenie imună
  - Limfadenopatie angioimunoblastică
  - Sarcoidoza
  - Tireotoxicoza (hipertrofie limfoidă benignă)

Hematopoieza extramedulară
- Mielofibroza
- Leziuni medulare determinate de toxine, radiații, stronțiu
- Infiltrare medulară prin tumori, în leucemii, boala Gaucher

MĂRIRE DATORATĂ FLUXULUI SANGUIN PORTAL SAU SPLENIC ANORMAL

- Ciroze
- Obstrucția venei hepatice
- Obstrucția venei porte intra- sau extrahepatic
- Transformare cavernoasă a venei porte
- Obstrucția venei splenice
- Anevrism al arterei splenice
- Schistosomiaza hepatică
- Insuficiența cardiacă congestivă
- Echinococoza hepatică
- Hipertensiune portală (orice cauză, inclusiv cele de mai sus): „boala Banti"

INFILTRAREA SPLINEI

Depozite intra- sau extracelulare
- Amiloidoza
- Boala Gaucher
- Boala Niemann-Pick
- Boala Tangier
- Sindromul Hurler și alte mucopolizaharidoze
- Hiperlipidemii

Infiltrare celulară benignă sau malignă
- Leucemii (acute, cronice, limfoide, mieloide, monocitare)
- Limfoame
- Boala Hodgkin
- Sindroame mieloproliferative (de ex., în policitemia vera)
- Angiosarcoame
- Tumori metastatice (melanomul este cel mai frecvent)
- Granulom eozinofilic
- Histiocitoza X
- Hamartoame
- Hemangioame, fibroame, limfangioame
- Chisturi splenice

ETIOLOGIE NECUNOSCUTA

- Splenomegalie idiopatică
- Berilioza
- Anemie prin deficit de fier

Tabelul 61-3

Boli asociate cu splenomegalie masivă*

Leucemia mieloidă cronică
Limfoame
Leucemia cu celule păroase
Mielofibroza cu metaplazie mieloidă
Policitemia rubra vera
Boala Gaucher
Leucemia limfatică cronică
Sarcoidoza
Anemia hemolitica autoimună
Hemangiomatoza splenică difuză

* Splina se palpează mai mult de 8 cm sub rebordul costal stâng și/ sau cântărește mai mult de 1000 g.

tomie, administrarea vaccinului poate chiar scădea titrul anticorpilor antipneumococici specifici și, teoretic, poate face pacientul și mai susceptibil la infecție. Vaccinul pentru *H. influenzae* trebuie și el administrat la pacienții la care este planificată splenectomia. Nici un alt vaccin nu mai este recomandat de rutină în aceste condiții. După splenectomie, nu sunt contraindicate vaccinările contra antigenelor limfocit T-dependente, dar cele contra antigenelor limfocit T-independente sunt ineficace.

În plus față de susceptibilitatea crescută la infecții bacteriene, pacienții splenectomizați sunt mai susceptibili și la boala parazitară denumită babesioză. Pacienții splenectomizați trebuie să evite regiunile în care parazitul *Babesia* este endemic (de ex., Cape Cod, MA).

Îndepărtarea chirurgicală a splinei este o cauză evidentă de *hiposplenism*. Pacienții cu siclemie suferă deseori de autosplenectomie, ca rezultat al distrugerii splinei prin numeroasele infarcte asociate crizelor din copilărie. Astfel, prezența unei spline palpabile la un pacient cu siclemie după vârsta de 5 ani sugerează coexistența unei hemoglobinopatii, de exemplu, talasemie sau hemoglobina C. În plus, pacienții a căror splină este iradiată terapeutic pentru o boală neoplazică sau autoimună prezintă și ei hiposplenism. Termenul *hiposplenism* este preferat celui de *asplenism* când se face referire la consecințele fiziologice ale splenectomiei, deoarece asplenia este o anomalie congenitală rară, specifică și fatală, asociată unei insuficiențe în dezvoltarea normală a părții stângi a cavității celomice (care cuprinde mugurele splenic). Copiii cu asplenie nu au splină, dar aceasta este cea mai mică din problemele lor. Partea dreaptă a embrionului este duplicată pe stânga, astfel că apare ficatul în locul splinei, există doi plămâni drepți, iar inima este formată din două atrii drepte și doi ventriculi drepți.

BIBLIOGRAFIE

Barkun AN et al: Splenic enlargement and Traube's space: How useful in percussion? Am J Med 87:562, 1989
Barkun AN et al: The bedside assessment of splenic enlargement. Am J Med 91:512, 1991
Castell DO: The spleen percussion sign: A useful diagnostic technique. Ann Intern Med 67:1265, 1967
Graves SA et al: Does this patient have splenomegaly? JAMA 270:2218, 1993
Kubota T: The evaluation of peripheral adenopathy. Primary Care 7:461, 1980
McIntyre OR, Ebaugh FG JR: Palpable spleens: Ten year follow-up. Ann Intern Med 90:130, 1979
McIntyre OR, Ebaugh FG JR: Palpable spleens in college freshmen. Ann Intern Med 66:301, 1967
Nixon RK Jr: The detection of splenomegaly by percussion. N Engl J Med 250:166, 1954
Pangalis GA et al: Clinical approach to lymphadenopathy. Semin Oncol 20:570, 1993
Slap GB et al: Validation of a model to identify young patients for lymph node biopsy. JAMA 255:2768, 1986
Weiss S : Self-observation and psychologic reactions of medical student A.S.R. to the onset and symptoms of subacute bacterial endocarditis. J Mt Sinai Hospital 8:1079, 1942
Williamson HA JR: Lymphadenopathy in a family practice: A descriptive study of 240 cases. J Fam Pract 20:449, 1985
Zuelzer W, Kaplan J : The child with lymphadenopathy. Semin Hematol 12:323, 1975

62

Steven M. Holland, John I. Gallin

MODIFICĂRI PATOLOGICE ALE GRANULOCITELOR ȘI MONOCITELOR

Leucocitele sunt cele mai importante componente celulare ale răspunsurilor inflamator și imun, fiind reprezentate de neutrofile, limfocite B și de celule „natural killer" (NK), monocite, eozinofile și bazofile. Aceste celule au funcții specifice, cum sunt producerea de anticorpi de către limfocitele B sau distrugerea bacteriilor de către neutrofile, dar în nici o boală infecțioasă rolul exact al fiecărui tip de celulă nu este complet elucidat. Astfel, deși se cunoaște că neutrofilele au un rol esențial în apărarea antibacteriană a gazdei, există din ce în ce mai multe dovezi asupra importantului rol jucat de neutrofile în infecțiile virale.

Sângele este cea mai accesibilă sursă de leucocite și servește drept vehicul pentru transportul lor la țesuturi, din măduva osoasă unde se formează. Numărul normal de leucocite este prezentat în Anexă (tabelele A-7 și A-8). Se știe că diferitele tipuri de leucocite derivă dintr-o celulă stem comună din măduva osoasă. Trei sferturi din celulele nucleate ale măduvei sunt responsabile pentru producerea de leucocite. Maturarea leucocitelor în măduvă este controlată de un număr de factori cunoscuți drept factori stimulatori ai coloniilor și de interleukine (vezi capitolul 105). Deoarece alterarea numărului și tipului leucocitelor se asociază frecvent cu un proces patologic, numărul total de leucocite (L) (celule/microlitru) și numărul diferitelor tipuri de leucocite este frecvent determinat. Limfocitele și bazofilele sunt prezentate în capitolele 305 și 310. Acest capitol se concentrează asupra neutrofilelor, monocitelor și eozinofilelor.

NEUTROFILELE

MATURAȚIA Cele mai importante evenimente în formarea neutrofilelor sunt ilustrate în figura 62-1. La oamenii normali, neutrofilele sunt produse numai în măduva osoasă. Cele mai bune estimări indică faptul că numărul adecvat al celulelor stem pentru a susține hematopoieza este de 400-500. Există dovezi convingătoare că monocitele și macrofagele tisulare umane produc factori stimulanți ai coloniilor, hormoni necesari creșterii monocitelor și neutrofilelor în măduva osoasă. Nu numai că sistemul hematopoietic produce destule neutrofile (aproximativ $1,3 \times 10^{11}$ pe zi la o persoană de 80 kg) pentru a îndeplini funcțiile fiziologice, dar are și o mare rezervă depozitată în măduvă, ce poate fi mobilizată ca răspuns la infecție sau inflamație. Creșterea numărului de neutrofile în sânge este denumită *neutrofilie*, iar prezența celulelor imature este denumită *deplasare la stânga*. Scăderea numărului neutrofilelor circulante este denumită *neutropenie*.

Neutrofilele și monocitele provin din celulele stem pluripotente, sub influența citokinelor și a factorilor de stimulare a coloniilor (figura 62-2). Mieloblastul este primul precursor care poate fi recunoscut, urmat fiind de *promielocit* (**Planșa IV-15**). Promielocitul evoluează dacă sunt produse granulele lizozomale clasice, denumite *granule primare* sau *azurofile*. Granulele primare conțin hidrolaze, elastaze, mieloperoxidaze, proteine cationice și proteine bactericide care cresc permeabilitatea (PCP), importante pentru distrugerea bacteriilor gram-negative. Granulele azurofile conțin și *proteine de protecție* (*defensine*), o familie de polipeptide bogate în cisteină, cu o activitate antimicrobiană largă împotriva bacteriilor, fungilor și a unor virusuri cu înveliș. Promielocitul se divide și dă naștere *mielocitului*, o celulă răspunzătoare pentru sinteza *granulelor secundare* sau *specifice* ce conțin constituenți unici

(specifici) cum sunt lactoferina, proteinele ce leagă vitamina B_{12}, componentele membranare ale nicotinamid-adenin-dinucleotid fosfat (NADPH) oxidazei necesară în procesele de producție a hidrogenului peroxid, histaminaze și receptori pentru unii factori chemotactici și proaderenți (CR_3), ca și receptori pentru laminina din țesutul conjunctiv. Granulele secundare nu conțin hidrolaze acide și, de aceea, nu sunt lizozomi clasici. Ei sunt eliberați prompt în spațiul extracelular și mobilizarea lor este probabil importantă în modularea inflamației. Pe parcursul etapelor finale de maturație nu există diviziune, celula trecând prin stadiul de *metamielocit* și apoi de neutrofil *tânăr*, cu un nucleu de formă alungită (**Planșa IV-17**). Când celulele tinere se maturează, nucleul devine lobat. Nucleul neutrofilelor conține în mod normal până la patru segmente. Segmentarea excesivă (mai mare de cinci lobi nucleari) poate fi manifestarea unui deficit de vitamina B_{12} (**Planșa IV-18**). Anomalia Pelger-Hüet (**Planșa IV-19 *B***), o caracteristică moștenită, benignă și rară, duce la apariția neutrofilelor cu nuclei bilobați, ce trebuie distinse de formele tinere. Rolul fiziologic al nucleilor multilobați ai neutrofilelor este necunoscut, dar acesta poate permite o mai mare deformare a neutrofilelor în timpul migrației spre țesuturi, la locul inflamației. La debutul infecției bacteriene severe, ocazional, sunt observate granulele citoplasmatice proeminente ale neutrofilelor, denumite granulații toxice (**Planșa IV-16**). Se știe că granulele toxice sunt granule azurofile imature sau colorate anormal. Incluziunile citoplasmatice, denumite și *corpi Döhle* (**Planșa IV-17**), pot fi observate în timpul infecțiilor și, probabil, sunt fragmente ale reticulului endoplasmatic bogat în ribozomi. Vacuole mari ale neutrofilelor sunt frecvent prezente în infecțiile bacteriene acute și se formează probabil prin pinocitoză (internalizare).

Neutrofilele au fost mult timp considerate o populație omogenă de celule. Totuși, studiile asupra funcției neutrofilelor au sugerat că sunt heterogene. Recent au fost sintetizați anticorpi monoclonali care recunosc numai un subgrup din neutrofilele mature. Semnificația heterogenității neutrofilelor este necunoscută.

SINTEZA MEDULARĂ ȘI COMPARTIMENTUL CIRCULATOR Semnale specifice, incluzând interleukina (IL) 1, factorul de necroză tumorala α (TNF), factorii de stimulare ai coloniilor, fracțiunea C3 a complementului și poate alte citokine, mobilizează leucocitele din măduva osoasă și le eliberează în sânge într-o formă inactivă. În condiții normale, aproape 90% din rezerva de neutrofile se află în măduvă, 2-3% în circulație și restul în țesuturi (figura 62-3).

În circulație există două componente dinamice : neutrofilele libere și cele marginate. Compartimentul neutrofilelor libere reprezintă aproape jumătate din neutrofile în starea bazală și este format din acele celule care se află în sânge și nu în contact cu endoteliul. Leucocitele marginate sunt acele celule care se află în contact fizic strâns cu endoteliul (figura 62-4). În circulația pulmonară, unde există un pat capilar extins (aproximativ 1ooo capilare pe alveolă), marginația apare deoarece capilarele au aproape aceeași mărime ca cea a neutrofilelor mature. De aceea, deformabilitatea și fluiditatea neutrofilelor sunt necesare pentru a realiza un tranzit prin patul capilar pulmonar. Rigiditatea crescută a neutrofilelor și deformabilitatea scăzută duc la creșterea marginației și a sechestrării acestora în plămâni. În schimb, în venulele postcapilare sistemice, marginația este mediată prin interacțiuni cu molecule specifice de suprafață. *Selectinele* sunt glicoproteine exprimate pe neutrofile și celulele endoteliale, printre altele, care determină o scădere a afinității ce duce la „rularea“ neutrofilelor de-a lungul suprafeței endoteliale. Pe neutrofile, moleculele de L-selectină (CD 62L) se leagă de proteinele glicozilate de pe celulele endoteliale [de ex., molecula de adeziune dependentă de glicozilare (GlyCAM) 1 și CD34]. Glicoproteinele neutrofilelor, dintre care cea mai importantă este sialyl-Lewis^x (SLe^x, CD15s), sunt ținte de care se leagă selectinele celulelor endoteliale [E-selectina(CD62E) și P-selectina (CD62P)] și alte leucocite. Ca răspuns la stimulii chemotactici veniți de la țesuturile lezate (de ex., fracțiunea C5a a complementului, leucotriena B_4 derivată din acidul arahidonic, citokina IL-8) sau substanțele sintetizate de bacterii [de ex., *N*-formilmetionilleucilfenilalanina (f-metleufe)], adezivitatea neutrofilelor crește, acestea „lipindu-se“ de endoteliu prin intermediul *integrinelor*. Integrinele sunt glicoproteine leucocitare formate din complexe de CD18 lanț-β cu CD11a (LFA-1), CD11b (denumit și receptor Mac-1, CR3 sau C3bi) și CD11c (p150, 95). CD11a/CD18 și CD11b/CD18 mediază legarea la receptorii endoteliali specifici [molecule de adeziune intercelulară (ICAM)] 1 și 2.

Receptorii pentru factorii chemotactici și opsonine sunt și ei mobilizați; fagocitele orientează spre sursa chemotactică în spațiul extravascular, le crește motilitatea (chemokineză) și migrează (chemotaxis) spre țesuturi. Biologia și biochimia

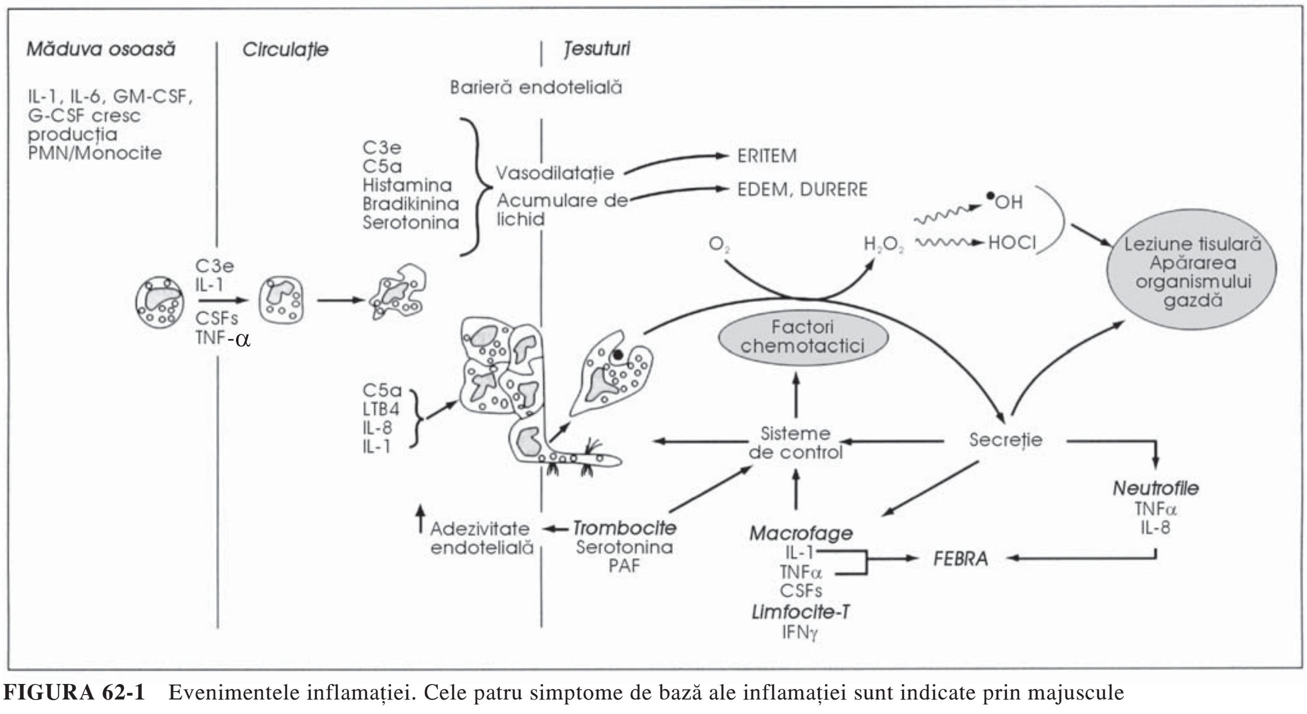


FIGURA 62-1 Evenimentele inflamației. Cele patru simptome de bază ale inflamației sunt indicate prin majuscule

celulară a acestor procese sunt rapid dezvăluite (vezi bibliografia). Procesul de migrare în țesuturi este denumit *diapedeză* și implică strecurarea neutrofilelor printre celulele endoteliale postcapilare, deschizând astfel joncțiunile între celulele adiacente, pentru a permite trecerea leucocitelor. Diapedeza implică molecula de adeziune celulară plachetară/endotelială (PECAM) 1 (CD31), care este exprimată atât pe leucocitele migrate, cât și pe celulele endoteliale. Răspunsul endotelial (flux sanguin crescut secundar vasodilatației și permeabilității crescute) este mediat de anafilatoxine (de ex., fracțiunile complementului C3a și C5a), la fel ca și de vasodilatatoare ca histamina, bradikinina, serotonina și prostaglandinele E și I. La adulții sănătoși, cele mai multe neutrofile părăsesc organismul prin mucoasa tractului gastrointestinal. În mod normal, neutrofilele rămân un timp relativ scurt în circulație, având un timp de înjumătățire de 6-7 ore. Neutrofilele senescente sunt eliminate din circulație de către macrofagele din splină și plămâni. Odată ajunse în țesuturi, neutrofilele eliberează enzime, ca elastaza și colagenaza, care ajută la formarea cavității abcesului. Neutrofilele ingeră (fagocitoză) materiale patogenice care au fost modificate corect (opsonizate) de substanțe ca IgG și fracțiunea C3b a complementului. Fibronectina și tetrapeptidul tuftsină facilitează procesul de fagocitoză.

Concomitent cu fagocitoza apare o creștere bruscă a consumului de oxigen și a activării șuntului hexoză-monofosfat. Oxidaza NADPH asociată membranei, formată din componente membranare și ale citosolului, este asamblată și catalizează reducerea oxigenului la anionul superoxid, care este convertit apoi la apă oxigenată și alți produși toxici ai oxigenului (de ex., apă oxigenată și radical hidroxil). Apa oxigenată + cloridul + mieloperoxidaza neutrofilică formează un sistem foarte toxic, care generează acid hipocloros, hipoclorit și clor. Acești produși oxidează și halogenează microorganismele și celulele tumorale, și , necontrolate, pot leza țesuturile gazdei. Proteinele puternic cationice și cele de apărare participă și ele la distrugerea microbilor. Alte enzime, precum lizozimul și proteazele acide, ajută la digerarea resturilor microbiene. După 1-4 zile în țesuturi, neutrofilele mor. În unele situații, cum ar fi imunitatea de hipersensibilitate întârziată, acumularea monocitelor apare în 6-12 ore după inițierea inflamației. Neutrofilele, monocitele, microorganismele în diferite stadii de digestie și celulele alterate ale țesuturilor din jur formează exsudatul inflamator, puroiul. Neutrofilele eliberează în circulație moleculele de selectină-L la intrarea în locul inflamației. Mieloperoxidaza (denumită în trecut verdoperoxidaza) conferă puroiului culoarea verde caracteristică și poate participa la încetarea procesului inflamator prin inhibarea factorilor chemotactici și imobilizarea fagocitelor.

Neutrofilele reacționează la o serie de citokine [interferon γ (IFNγ), factorul de stimulare al coloniilor monocit-macrofag (GM-CSF), IL-8] și produce citokine [TNFα, IL-8, proteina inflamatorie a macrofagelor (MIP) 1α] care modulează răspunsul inflamator. O clasă de peptide proinflamatorii importante pentru recrutarea și activarea monocitelor și neutrofilelor, ce se extinde rapid, este cea a *chemokinelor* (cito*kine chemo*tactice). Aceste mici proteine sunt produse de multe tipuri de celule, inclusiv celulele endoteliale, fibroblaști, celulele epiteliale, neutrofilele și monocitele și sunt necesare în dezvoltarea răspunsului inflamator. Chemochinele își transmit semnalele prin receptorii legați de proteina G heterotrimerică, care au șapte domenii răspândite pe membrana celulară, același tip de receptor de suprafață ce mediază răspunsul la factorii chemotactici clasici N-f-metleufe și C5a. Există două clase majore funcționale și structurale de chemokine: chemokinele α (de ex., IL-8), ce sunt chemotactice în special pentru neutrofile, în timp ce chemokinele β (de ex., MIP-1α) sunt chemotactice mai mult pentru monocite și limfocite.

ANOMALII ALE NEUTROFILELOR O defecțiune apărută în orice moment al evoluției neutrofilelor poate duce la disfuncționalitatea și compromiterea apărării gazdei. Inflamația este deseori supresată, rezultatul clinic fiind infecțiile bacteriene și fungice frecvent recurente, care fac dificilă abordarea terapeutică. Diagnosticul de tulburare a celulelor fagocitare este sugerat de evaluarea clinică. Ulcerațiile aftoase ale mucoaselor (ulcerații gri fără puroi), gingivitele și bolile periodontale sunt frecvente. Pacienții cu defecte congenitale ale fagocitelor pot prezenta infecții din primele zile ale vieții. Sunt comune infecțiile tegumentare, la nivelul urechii, a tractului respirator superior și inferior și al oaselor. Septicemia și meningita sunt rare. În unele tulburări, frecvența infecțiilor este variabilă și pacienții pot prezenta

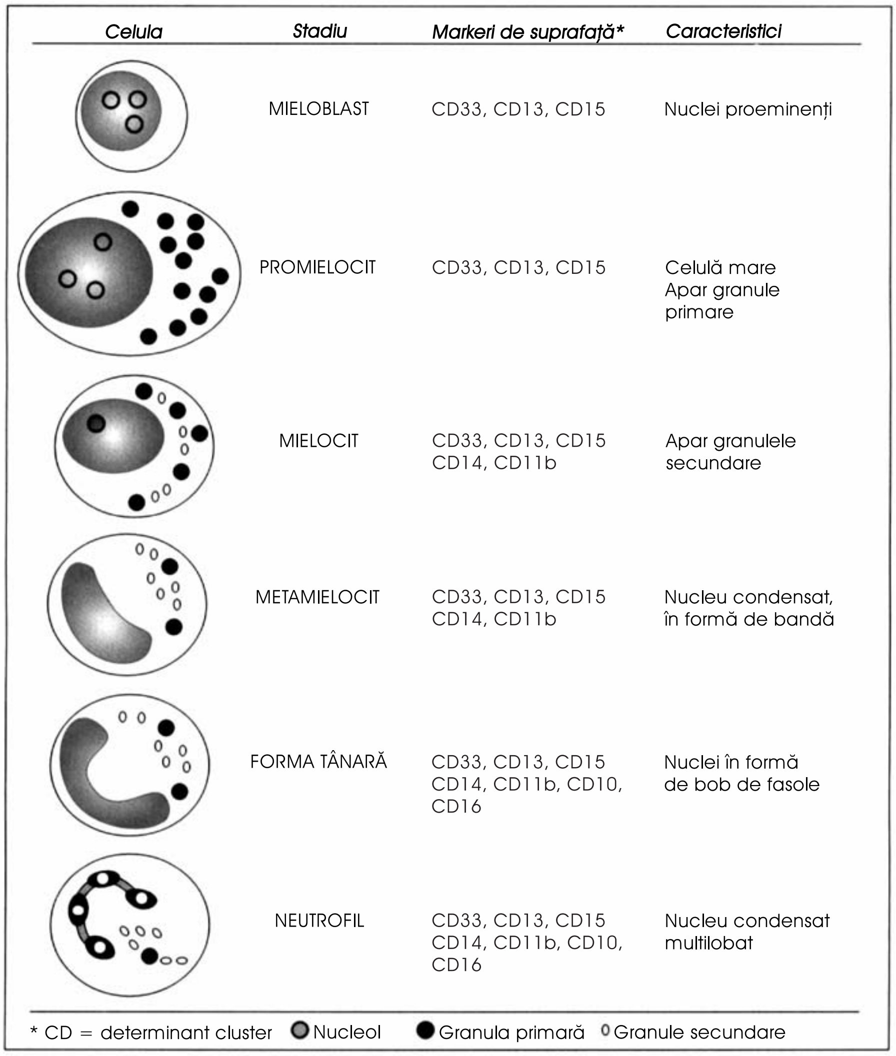


FIGURA 62-2 Stadiile de dezvoltare ale neutrofilelor, prezentate schematic. G-CSF și GM-CSF sunt esențiale în acest proces. Caracteristicile celulare identificabile și markerii de suprafață specifici sunt prezentați pentru fiecare stadiu de maturație.

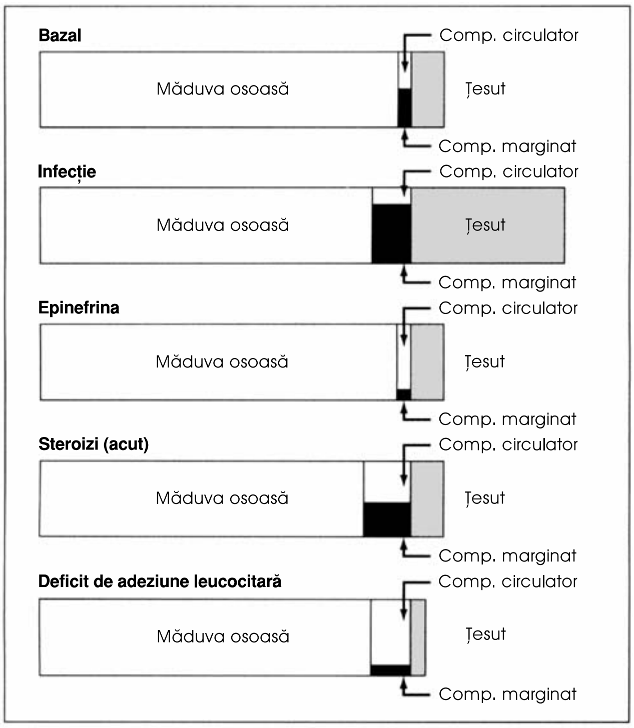


FIGURA 62-3 Schema distribuției și cineticii neutrofilelor între compartimentele anatomice și funcționale.

perioade de luni sau chiar ani fără o infecție majoră. Persoanele cu defecte congenitale rareori trăiau mai mult de 30 de ani în trecut. Totuși, abordarea terapeutică agresivă a extins speranța de viață la acești pacienți.

Neutropenia Consecințele lipsei neutrofilelor constituie o dovadă dramatică a importanței lor în apărarea gazdei. Un mare număr de date clinice indică faptul că susceptibilitatea la infecții crește mult când numărul de neutrofile scade sub 1000 celule/mm^3. Când numărul total de neutrofile (NTN; forme tinere și neutrofile mature asociate) scade sub 500 celule/mm^3, controlul florei microbiene endogene (de ex., orală, intestinală) este tulburat; când există mai puțin de 200 celule/mm^3, procesul inflamator este absent. Cauzele neutropeniei sunt legate de scăderea producției, creșterea distrucției periferice sau mărirea excesivă a compartimentului periferic. O prăbușire a numărului neutrofilelor sau o scădere semnificativă a acestuia sub nivelele de stabilitate, împreună cu incapacitatea de a crește numărul neutrofilelor la debutul infecției sau la altă solicitare a rezervei măduvei osoase, trebuie investigată. Neutropenia acută, ca cea determinată de chimioterapie în neoplasm, este mult mai probabil să se asocieze cu risc crescut de infecție decât neutropenia de lungă durată (luni sau ani) care dispare ca răspuns la infecție sau după administrarea atent controlată a endotoxinelor (vezi mai jos „Diagnosticul de laborator").

Unele din cauzele neutropeniei moștenite sau dobândite sunt prezentate în tabelul 62-1. Cele mai frecvente neutropenii sunt iatrogene, determinate de utilizarea pe scară largă a terapiei imunosupresive în neoplasm sau pentru controlul bolilor autoimune. Aceste medicamente determină neutropenie deoarece sunt toxice și duc la scăderea producției de celule precursoare (stem) cu creștere rapidă din măduva osoasă. Chimioterapicele citotoxice intră în această categorie, dar și o serie de antibiotice precum cloramfenicolul, trimetropim-sulfametoxazolul, flucitozina, vidarabina și medicamentul antiretroviral zidovudină pot cauza neutropenie prin inhibarea proliferării precursorilor mieloizi. Supresia măduvei este în general dependentă de doză și de administrarea continuă a medicamentului. Factorul recombinant uman de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) este un medicament important pentru ameliorarea acestei forme de neutropenie și este util în mod special în chimioterapia cancerului.

Un alt mecanism important al neutropeniei induse iatrogen este efectul medicamentelor ce servesc drept haptene imune, sensibilizând neutrofilele periferice sau precursorii neutrofilelor la distrucția periferică mediată imun. Această formă de neutropenie indusă medicamentos poate fi observată după 7 zile de administrare a medicamentului; când există o expunere precedentă la acest medicament, ceea ce a determinat formarea de anticorpi, neutropenia poate apare în câteva ore. Deși orice medicament poate determina această formă de neutropenie, cele mai frecvente sunt antibioticele folosite pe scară largă, cum sunt sulfamidele, penicilinele și cefalosporinele. Febra și eozinofilia pot fi și ele asociate reacției la medicamente, dar de obicei aceste semne lipsesc. Neutropenia indusă medicamentos poate fi severă, dar întreruperea medicamentului sensibilizant este suficientă pentru recuperare, care apare în general după 5-7 zile și este completă după 10 zile. Readministrarea medicamentului sensibilizant trebuie evitată, din moment

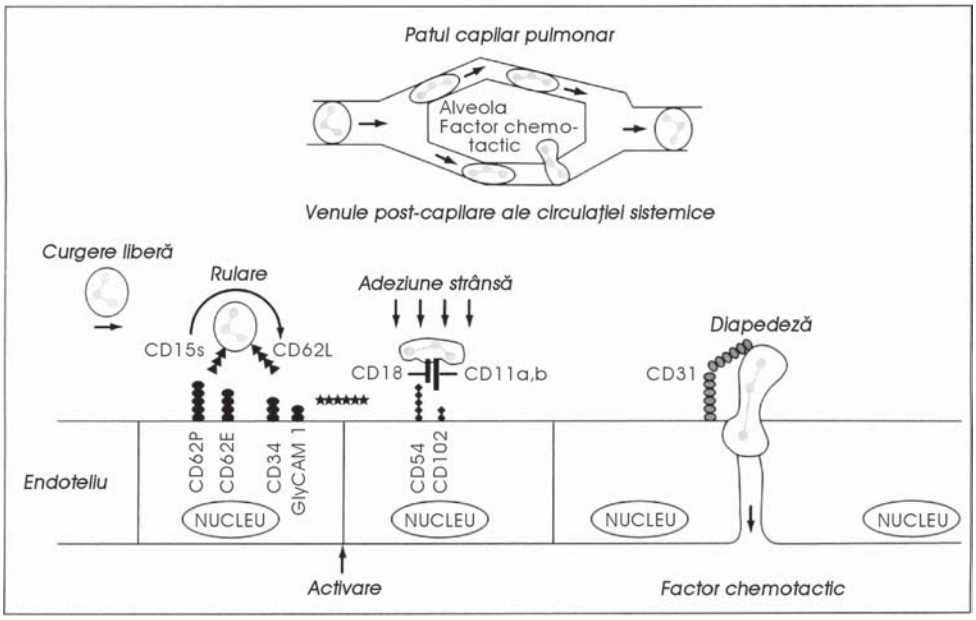


FIGURA 62-4 Deplasarea neutrofilelor prin capilarele pulmonare depinde de deformabiliatea lor. Rigiditatea neutrofilelor (de ex., determinată de C5a) mărește sechestrarea pulmonară și răspunsul la patogeni pulmonari, într-un mod care nu depinde atât de mult de receptorii de suprafață. Factorii chemotactici intraalveolari, cum sunt cei produși de unele bacterii (de ex., *Streptococcus pneumoniae*), determină diapedeza neutrofilelor din capilarele pulmonare în spațiul alveolar. Interacțiunea neutrofilelor cu endoteliul venulelor post-capilare ale circulației sistemice depinde de moleculele de aderare. Neutrofilele „rulează" de-a lungul endoteliului folosindu-se de selectine: CD15s (sialyl-Lewis^x) al neutrofilului se leagă de CD62E (selectina-E) și CD62P (selectina-P) ale celulelor endoteliale; CD62L (selectina-L) de pe neutrofile se leagă de CD34 și alte molecule (de ex., GlyCAM-1) exprimate pe endoteliu. Chemokinele sau alți factori de activare stimulează „adeziunea strânsă" mediată de integrine: CD11a/CD18 (LFA-1) și CD11b/CD18 (Mac-1, CR3) se leagă de CD54 (ICAM-1) și CD102 (ICAM-2) pe endoteliu. Diapedeza apare între celulele endoteliale: CD31 (PECAM-1) exprimat de neutrofilele migrate interacționează cu CD31 exprimat la nivelul joncțiunilor intercelulare endoteliale.

ce poate apare neutropenie acută. Din acest motiv, testarea diagnostică a sensibilității trebuie evitată în majoritatea cazurilor.

Neutropeniile autoimune determinate de anticorpi circulanți antineutrofile sunt o altă formă de neutropenie dobândită ce duce la o distrugere în masă a neutrofilelor. Neutropenia dobândită poate fi întâlnită și în infecțiile virale, inclusiv cea cu virusul imunodeficienței umane. Rareori, neutropenia dobândită poate fi de natură ciclică, apărând la intervale de câteva săptămâni. Neutropenia dobândită ciclică poate fi asociată cu o creștere a celulelor NK și poate răspunde la terapia cu corticosteroizi.

Au fost descrise sindroame în care expansiunea granulocitelor mari (large granular lymphocytes - LGL) se asociază cu neutropenia. Pacienții cu limfocitoză LGL pot prezenta limfocitoză sanguină și medulară moderată, neutropenie, hipergamaglobulinemie policlonală, splenomegalie și absența adenopatiei. Acești pacienți pot avea o evoluție cronică și relativ stabilă. Infecțiile bacteriene recurente sunt relativ frecvente. Există atât forme maligne, cât și benigne ale acestui sindrom. La unii pacienți a apărut o regresie spontană chiar și după 11 ani, sugerând că la baza, cel puțin a unei forme a acestei boli, se află un defect de imunoreglare.

Neutropeniile ereditare sunt rare și se manifestă în copilăria timpurie, ca o profundă și constantă agranulocitoză sau neutropenie. Exemple de forme congenitale de neutropenie sunt sindromul Kostmann, care este frecvent fatal (mai puțin de 100 neutrofile/µl), neutropenia idiopatică cronică, mai puțin gravă (300-1500 neutrofile/µl); sindromul hipoplazie-cartilaj-păr, sindromul Shwachman asociat cu insuficiența pancreatică, și neutropeniile asociate cu alte defecte imune (agamaglobulinemia X-linkată, ataxia telangiectazică, deficitul de IgA). Recent au fost identificate forme severe ale neutropeniei congenitale, în care apare o mutație a receptorului G-CSF, codificat pe cromozomul 1, ceea ce determină o responsivitate scăzută a G-CSF și aparent predispune la dezvoltarea neoplasmului mieloid. Neutropenia ereditară ciclică, transmisă autosomal dominant, poate apare în copilărie și este caracterizată de un ciclu de 3 săptămâni remarcabil de regulat. Neutropenia ereditară ciclică este, de fapt, o hematopoieză ciclică. Deși mecanismul neutropeniei congenitale ciclice este necunoscut, corticosteroizii și G-CSF atenuează ciclurile la unii pacienți. Factorii maternali pot fi asociați cu neutropenia la nou născut. Transferul transplacentar de IgG împotriva antigenelor neutrofilelor fetale poate duce la distrucție periferică. Medicamentele (de ex., tiazidele) ingerate în timpul sarcinii pot cauza neutropenie la nou născut fie prin supresia producției, fie prin distrucție periferică.

Prezența imunoglobulinelor anti-neutrofile este întâlnită în sindromul Felty (triada: artrită reumatoidă, splenomegalie și neutropenie; vezi capitolul 61). Pacienții cu sindrom Felty care răspund la splenectomie prin creșterea numărului de neutrofile prezintă postoperator și un nivel seric mai scăzut al complexelor IgG-neutrofile, ceea ce sugerează că unul din efectele benefice ale splenectomiei este scăderea anticorpilor anti-neutrofile. Splenomegalia cu sechestrarea și distrucția periferică a neutrofilelor este întâlnită și în boala depozitelor lizozomale și în hipertensiunea portală.

Neutrofilia Neutrofilia apare prin creșterea producției, a eliberării din măduvă sau a insuficientei marginații a neutrofilelor (tabelul 62-2). Cea mai importantă cauză acută a neutrofiliei, necesitând atenție medicală promptă, este infecția. Neutrofilia din infecție apare atât prin creșterea producției, cât și a eliberării din măduvă. Producția crescută este asociată și cu inflamația cronică și cu unele boli mieloproliferative. Creșterea eliberării din măduvă și a mobilizării leucocitelor marginate este indusă de glucocorticoizi. Eliberarea de noradrenalină în efortul fizic susținut, emoție sau stres va mobiliza neutrofilele marginate din splină și plămâni și va dubla numărul acestora. Leucocitoza de 10 000-25 000 celule/µl apare ca răspuns la infecție și la alte forme de inflamație acută și este determinată atât de mobilizarea rezervelor medulare, cât și de eliberarea leucocitelor marginate. Neutrofilia persistentă de 30 000-50 000 celule/µl sau mai mult este denumită *reacție leucemoidă*, un termen ce face distincția între acest tip de neutrofilie și leucemie. Într-o reacție leucemoidă, neutrofilele circulante sunt, de obicei, mature și nu derivate clonale.

Tabelul 62-1

Cauze de neutropenie

PRODUCȚIE SCĂZUTĂ
Indusă medicamentos - agenți alkilanți (nitrogen mustard, busulfan, clorambucil, ciclofosfamida); antimetaboliți (metotrexat, 6-mercaptopurina, 5-flucitozina); agenți noncitotoxici [antibiotice (cloramfenicol, peniciline, sulfonamide), fenotiazina, tranchilizante (meprobamat), anticonvulsivante (carbamazepina), antipsihotice (clozapina), unele diuretice, agenți antiinflamatori, medicamente antitiroidiene și multe altele]
Boli hematologice - idiopatice, neutropenia ciclică, sindromul Chédiak-Higashi, anemia aplastică, tulburarea genetică infantilă (vezi textul)
Invazie tumorală, mielofibroza
Deficiențe nutriționale - vitamina B_{12}, folați (în special la alcoolici)
Infecții - tuberculoza, febra tifoidă, bruceloza, tularemia, pojar, mononucleoza infecțioasă, malaria, hepatita virală, leishmanioza, SIDA
DISTRUCȚIE PERIFERICĂ
Anticorpi antineutrofile și/sau sechestrare în splină sau plămâni (macrofage alveolare)
Boli autoimune - sindromul Felty, poliartrita reumatoidă, lupus eritematos
Medicamente ca haptene - aminopirina, α-metil dopa, fenilbutazona, diuretice mercuriale, unele fenotiazine
Granulomatoza Wegener
ACUMULARE PERIFERICĂ (NEUTROPENIE TRANZITORIE)
Infecție bacteriană generalizată (endotoxemie acută)
Hemodializa
Bypass cardiopulmonar

Tabelul 62-2

Cauze de neutrofilie

PRODUCȚIE CRESCUTĂ
Idiopatică
Indusă medicamentos - glucocorticoizi
Infecții - bacteriene, fungice, rareori virale
Inflamație - leziune termică, necroză tisulară, infarct pulmonar sau miocardic, stări de hipersensibilitate, boli vasculare de colagen
Boli mieloproliferative - leucemia mieloidă, metaplazia mieloidă, policitemia vera
MOBILIZARE CRESCUTĂ DIN MĂDUVĂ
Glucocorticoizi
Infecție acută (endotoxine)
Inflamație - leziune termică
MARGINAȚIE INSUFICIENTĂ
Medicamente - epinefrina, glucocorticoizi, agenți antiinflamatori nonsteroidieni
Stres, emoții, efort fizic marcat
Deficiența de adeziune leucocitară tip 1 (lanțul β al integrinelor, CD18), deficiența de adeziune leucocitară tip 2 (ligand selectină, CD15s, sialil-Lewis^{x})
ALTE CAUZE
Tulburări metabolice - cetoacidoza, insuficiența renală acută, eclampsie, intoxicație acută
Medicamente - litiu
Altele - carcinom metastatic, hemoliză sau hemoragie acută

Anomalii funcţionale ale neutrofilelor Tipurile de anomalii moştenite şi dobândite ale funcţiei fagocitelor sunt descrise în tabelul 62-3. Bolile determinate de acestea sunt cel mai bine tratate ca defecte ale aderenţei, chemotactismului şi activităţii bactericide. Elementele caracteristice celor mai importante defecte moştenite ale funcţiei fagocitelor sunt prezentate în tabelul 62-4, unele dintre ele fiind discutate mai jos.

Au fost descrise două tipuri ale deficienţei de adeziune leucocitară (LAD); amândouă sunt transmise autosomal recesiv şi determină incapacitatea neutrofilelor de a părăsi circulaţia pentru a ajunge la locul infecţiei, ceea ce duce la o leucocitoză constantă şi susceptibilitate crescută la infecţii. Pacienţii cu LAD 1 au mutaţii în CD18, componentul comun al integrinelor LFA-1, Mac-1 şi p150,95, ceea ce duce la un defect în adeziunea strânsă dintre neutrofile şi endoteliu. Heterodimerul format de CD18/CD11b (Mac-1) este şi receptor pentru opsonina derivată din complement C3bi (CR3). Gena CD18 este localizată pe cromozomul distal 21q. Exprimarea variabilă a defectului determină gravitatea tabloului clinic. Lipsa completă de expresie a proteinelor de adeziune leucocitară de către neutrofilele inactive determină fenotipul sever în care citokinele inflamatorii nu cresc exprimarea proteinelor de adeziune leucocitară pe neutrofile sau celulele B sau T activate. Anomaliile funcţionale sunt predictibile din cauza rolului pe care îl joacă aceste molecule în funcţionarea leucocitară normală. Neutrofilele (şi monocitele) pacienţilor cu LAD 1 aderă slab la celulele endoteliale şi la suprafeţele acoperite de proteine şi prezintă deficienţe de migrare, agregare şi chemotactism. Pacienţii cu acest sindrom prezintă infecţii bacteriene şi fungice recurente ale pielii, mucoasei orale şi genitale, tracturilor respirator şi intestinal, leucocitoză persistentă (15 000 -20 000 neutrofile/μl) deoarece celulele nu marginează şi, în cazuri severe, istoric de separare întârziată de cordonul ombilical. Infecţiile, în special cele tegumentare, tind să devină necrotice, cu margini ce se lărgesc progresiv, cu întârzierea vindecării şi dezvoltarea cicatricelor cheloide. Cea mai frecventă bacterie este *Staphylococcus aureus* şi bacteriile gram-negative intestinale. LAD 2 este determinată de o anomalie a SLe^x (CD15s), ligandul neutrofilelor ce interacţionează cu selectinele celulelor endoteliale.

Chemotactismul anormal al neutrofilelor şi monocitelor apare în *infecţia recurentă cu hiperimunoglobulina E* (HIE) sau *sindromul Job*. Baza moleculară a acestui sindrom este necunoscută, dar unele cazuri par a se transmite autosomal dominant. Pacienţii cu acest sindrom prezintă facies grosolan, anomalii osoase, incluzând hiperostoza frontală externă, hipertelorism, cifoscolioză, osteoporoză şi eczeme. Ei dezvoltă infecţii recurente sinopulmonare şi cutanate care tind să fie mult mai puţin inflamate decât ar corespunde severităţii infecţiei, denumite „abcese reci". Un grad mare de suspiciune este necesar pentru a diagnostica infecţiile la aceşti pacienţi care pot părea normali, în ciuda extensiei bolii. Mulţi ani abcesele reci au fost considerate rezultatul tulburării chemotactismului, cu prea puţine fagocite ce ajung prea târziu, probabil secundar unui factor limfocitar ce inhibă chemotactismul. Totuşi, nu este clar dacă defectul de chemotactism este variabil, iar explicaţia fundamentală a alterării apărării este complexă şi incomplet descifrată.

Cel mai frecvent întîlnit defect al neutrofilelor este *deficienţa de mieloperoxidază,* care este transmis autozomal recesiv şi poate avea o incidenţă în jur de 1 la 2000 de persoane. Deficienţa izolată de mieloperoxidază nu se asociază cu apărare compromisă manifestă clinic, deoarece alte sisteme defensive, cum este generarea de apă oxigenată, sunt accelerate. Activitatea bactericidă a neutrofilelor este întârziată, dar nu absentă. Totuşi, dacă un alt defect în sistemul imun al gazdei, cum ar fi diabetul zaharat decompensat, însoţeşte deficitul de peroxidază, atunci apărarea antimicrobiană a gazdei poate fi semnificativ compromisă. O formă dobândită a deficienţei de mieloperoxidază apare în leucemia mielomonocitară şi leucemia mieloblastică acută.

Sindromul Chédiak-Higashi (SCH) este o boală rară ce se transmite autosomal recesiv. Neutrofilele şi alte celule ce conţin lizozomi ale pacienţilor cu SCH prezintă în mod caracteristic granule mari (**Planşa IV-19A**). Pacienţii cu SCH au numeroase infecţii datorate unei multitudini de agenţi infecţioşi. În SCH, neutrofilele şi monocitele au chemotactism alterat şi rate anormale de distrugere a microbilor, datorate încetinirii fuziunii granulelor lizozomale cu fagozomii. Funcţia „natural killer" este şi ea alterată.

Boala granulomatoasă cronică (BGC) reprezintă un grup de tulburări ale metabolismului oxidativ monocitar şi granulocitar. Deşi BGC este rară, apărând o dată la 250 000 de indivizi după estimările actuale, ea constituie un model important al metabolismului oxidativ alterat în neutrofile. Cel mai adesea, BGC este transmisă X-linkat recesiv, deşi la aproximativ 40% din pacienţi boala este transmisă autosomal recesiv. La toţi pacienţii cu BGC au loc mutaţii a patru gene ce corespund la patru proteine care sunt incluse în membrana plasmatică. Două proteine (o proteină de 91 kDa, anormală în BCG X-linkată şi o proteină de 22 kDa absentă într-o formă a BGC autosomal recesivă) formează heterodimerul citocrom b-558 în membrana plasmatică. Două alte proteine (de 47 şi 67 kDa anormale în celelalte forme autosomal recesive ale BGC) au origine citoplasmatică şi interacţionează cu citocromul, după activarea celulară, pentru a forma oxidaza NADPH, necesară pentru producţia de apă oxigenată. Leucocitele pacienţilor cu BGC au o producţie de apă oxigenată sever diminuată. Genele implicate în fiecare din aceste defecte au fost clonate şi

Tabelul 62-3

Tipuri de anomalii ale monocitelor şi granulocitelor

	Cauze ale disfuncţiei indicate		
Funcţie	**Induse medicamentos**	**Dobândite**	**Moştenite**
Aderenţă-agregare	Aspirina, colchicina, alcool, glucocorticoizi, ibuprofen, piroxicam	Status neonatal, hemodializa	Deficienţa aderenţei leucocitare tip 1 şi 2
Deformabilitate		Leucemie, status neonatal, diabet zaharat, neutrofile imature	
Chemokinezie-chemotactism	Glucocorticoizi (doză mare), auranofin, colchicina (efect slab), fenilbutazona, naproxen, indometacin, interleukina 2	Agresiune termică, malignitate, malnutriţie, afecţiuni periodontale, status neonatal, lupus eritematos sistemic, poliartrita reumatoidă, diabet zaharat, sepsis, infecţie virală cu influenza, herpes simplex, acrodermatita enteropatică, SIDA	Sindromul Chédiak-Higashi, deficitul granulelor specifice neutrofilelor, sindromul infecţiei recurente hiper-IgE (Job) (la unii pacienţi), sindromul Down, deficienţa de α manozidază, imunodeficienţa combinată severă, sindromul Wiskott-Aldrich
Activitate bactericidă	Colchicina, ciclofosfamida, glucocorticoizi (doză mare)	Leucemie, anemie aplastică, unele neutropenii, deficit de tuftsină, agresiune termică, sepsis, status neonatal, diabet zaharat, malnutriţie, SIDA	Sindromul Chédiak-Higashi, deficitul granulelor specifice neutrofilelor, afecţiuni cronice granulomatoase

secvențializate, iar localizarea lor pe cromozom identificată. Pacienții cu BGC prezintă, în mod caracteristic, infecții cu microorganisme catalazo-pozitive (organisme care își distrug propria producție de apă oxigenată). Când pacienții cu BGC se infectează, prezintă reacții inflamatorii extinse și supurații ale nodulilor limfatici, în ciuda tratamentului corect cu antibiotice. De obicei, sunt prezente ulcerațiile aftoase și inflamația cronică a nărilor. Granuloamele sunt frecvente și pot obstrua tractul gastrointestinal sau pe cel genitourinar. Reacțiile inflamatorii excesive reflectă probabil cronicizarea anormală a inflamației, prin incapacitatea de a degrada factorii chemotactici și antigenele care determină acumulare neutrofilică persistentă. Alterarea distrugerii microorganismelor intracelulare de către macrofage poate duce la persistența imunității mediate celular și formarea de granuloame.

FAGOCITELE MONONUCLEARE

Sistemul fagocitelor mononucleare este definit drept relația continuă a monoblastelor, promonocitelor și monocitelor cu macrofagele tisulare variate structural, ceea ce formează sistemul reticuloendotelial la care ne-am referit până acum. Macrofagele sunt celule fagocitare cu o viață lungă, ce pot îndeplini multe din funcțiile neutrofilelor. În plus, sunt importante celule secretorii care, prin receptorii și produșii lor de secreție, participă la multe procese inflamatorii și imunologice complexe, ce nu sunt realizate de neutrofile. Monocitele părăsesc circulația prin diapedeză, mai încet decât neutrofilele, și au un timp de înjumătățire în sânge de 12-24 de ore.

După ce monocitele sanguine ajung în țesuturi, se diferențiază în macrofage („mari mâncătoare“) cu funcții specializate după localizarea antomică. Macrofagele sunt abundente în special în peretele capilarelor din plămâni, splină, ficat și măduva osoasă, funcțiile lor fiind de a elimina microorganismele și alte elemente nocive din sânge. Macrofagele alveolare, celulele hepatice Kupffer, macrofagele splenice, macrofagele peritumorale, macrofagele din măduva osoasă, macrofagele limfatice,

Tabelul 62-4

Tulburări funcționale moștenite ale fagocitelor: elemente caracteristice

Manifestări clinice	Defecte celulare și moleculare	Diagnostic
BOALA GRANULOMATOASĂ CRONICĂ A COPILĂRIEI (60% X-LINKATĂ, 40% AUTOSOMAL RECESIVĂ)		
Infecții severe ale pielii, urechilor, plămânilor, ficatului și osului cu microorganisme catalazo-pozitive, cum sunt *S. aureus, Burkholderia cepacia, Aspergillus* sp., *Chromobacterium violaceum;* organisme adesea greu de cultivat; inflamație excesivă cu granuloame, supurația frecventă a ganglionilor limfatici; granuloamele pot obstrucționa tracturile GI sau GU; gingivite, ulcerații aftoase, dermatite seboreice	Absența arderilor respiratorii datorată lipsei uneia din cele patru subunități ale NADPH oxidazei din neutrofile, monocite și eozinofile	Test NBT; absența producerii de superoxid și H_2O_2 de către neutrofile; absența chemoluminiscenței; test de migrare (imunoblot) a componentelor oxidazei NADPH
SINDROMUL CHÉDIAK-HIGASCHI (AUTOSOMAL RECESIVĂ)		
Infecții recurente cu piogeni , în special cu *S.aureus*; mulți pacienți prezintă o boală asemănătoare limfomului în copilărie; boală periodontală; albinism parțial oculocutanat, nistagmus, neuropatie periferică progresivă, retardare mintală la unii pacienți	Reducerea chemotactismului și a fuziunii fagolizozomilor, creșterea arderilor respiratorii, eliberare insufucientă din măduvă, teste tegumentare anormale	Neutrofile cu granule primare gigante și alte celule cu granule (colorația Wright)
DEFICIENȚA DE GRANULE SPECIFICE (AUTOSOMAL RECESIVĂ?)		
Infecții recurente ale pielii, urechilor și tractului sinopulmonar; vindecare întârziată a plăgilor; inflamație scăzută; diateză hemoragică	Chemotactism anormal, tulburarea arderilor respiratorii și a distrugerii bacteriilor, incapacitate de a regla receptorii de chemotactism și adeziune în funcție de stimulare, defect în transcrierea proteinelor granulare	Lipsa granulelor secundare (specifice) în neutrofile (coloratia Wright), absența conținutului granular specific neutrofilelor (adică, lactoferina), absența proteinelor de apărare, anomalii ale granulelor plachetare
DEFICIENȚA MIELOPEROXIDAZEI (AUTOSOMAL RECESIVĂ)		
Normali din punct de vedere clinic, cu excepția pacienților cu o boala asociată, cum ar fi diabetul zaharat; apoi, candidoza sau alte infecții fungice	Absența mieloperoxidazei, datorată defectelor pre- și posttranslaționale	Absența peroxidazei în neutrofile
DEFICIENȚA ADEZIUNII LEUCOCITARE (AUTOSOMAL RECESIVĂ)		
Tip 1 Întârzierea separării de cordonul ombilical, granulocitoză susținută, infecții recurente ale pielii și mucoaselor, gingivită, boală periodontală	Tulburarea aderenței , agregării, migrării, chemotactismului și fagocitării particulelor acoperite de C3bi de către fagocite; producție deficientă a subunității CD18, comună integrinelor leucocitare	Reducerea exprimării pe suprafață a integrinelor ce conțin CD18, folosind anticorpi monoclonali anti - LFA-1 (CD18/CD11a), Mac-1 sau CR3 (CD18/CD11b), p150,95 (CD18/CD11c)
Tip 2 Retardare mintală severă, statură mică, fenotip sanguin Bombay (hh), infecții recurente, granulocitoză	Tulburarea rulării fagocitelor de-a lungul endoteliului	Reducerea exprimării pe suprafața fagocitelor a Sialyl-Lewis^x, folosind anticorpi monoclonali anti- CD15s
SINDROMUL INFECȚIEI RECURENTE - HIPER IgE (AUTOSOMAL) (SINDROMUL JOB)		
Dermatită eczematoasă sau pruriginoasă, abcese „reci“ ale pielii, pneumonii recurente cu *S. aureus* cu formare de fistule bronhopleurale și chisturi, eozinofilie medie, candidoză mucocutanată, atopie, facies grosolan, boli pulmonare restrictive, scolioză	Reducerea chemotactismului la unii pacienți, reducerea activității limfocitelor T supresoare	Elemente clinice, IgE seric > 2000 UI/ml, nivelul seric al IgE anti-*S. aureus* crescut, nivele seric și salivar ale IgA anti-*S. aureus* scăzute

celulele microgliale din creier și macrofagele dendritice au toate funcții specializate. Produșii secretați de macrofage includ lizozimul, proteaze neutre, hidrolaze acide, arginaze, numeroase fracțiuni ale complementului, inhibitori enzimatici (plasmina, α_2 macroglobulina), proteine de legare (transferina, fibronectina, transcobalamina II), nucleozide și citokine (TNFα, IL-1,-8,-12). Interleukina 1 (vezi capitolele 17 și 305) are multe funcții importante, ce includ stimularea hipotalamusului pentru a iniția febra, mobilizarea leucocitelor din măduva osoasă, la fel ca și activarea limfocitelor și neutrofilelor. Factorul de necroză tumorală α (denumit și *cașectină*) este un pirogen care îndeplinește multe din acțiunile IL-1 și joacă un rol important în patogeneza șocului cu gram-negativi (vezi și capitolul 124). Acesta poate stimula producția de apă oxigenată și alți radicali toxici ai oxigenului de către macrofage și neutrofile. În plus, TNFα induce răspunsul catabolic la inflamația cronică, care contribuie la scăderea masivă în greutate (cașexia), asociată cu numeroase boli cronice.

Alți produși secretați de macrofage sunt metaboliții reactivi ai oxigenului, lipidele bioactive (metaboliți arahidonici și factori ce activează trombocitele), chemokine, factori de stimulare a coloniilor în măduva osoasă și factori ce stimulează fibroblaștii și proliferarea microvaselor. Macrofagele participă la reglarea replicării limfocitelor și la distrugerea tumorilor, virusurilor și a unor bacterii (*Mycobacterium tuberculosis* și *Listeria monocytogenes)*. Macrofagele sunt celule efectoare esențiale în eliminarea microorganismelor intracelulare. Capacitatea lor de a fuziona și forma celule gigante care se grupează în granuloame ca răspuns la unii stimuli inflamatori este importantă în eliminarea bacteriilor intracelulare și poate fi sub controlul IFNγ.

Macrofagele joacă un rol important în răspunsul imun (vezi capitolul 305). Ele procesează și prezintă antigenele limfocitelor și secretă citokine care modulează și direcționează dezvoltarea și funcția limfocitelor. Macrofagele participă la fenomenul autoimun prin eliminarea complexelor imune și a altor substanțe imunologic active din circulație. În plus, ele joacă un rol în vindecarea plăgilor, în eliminarea celulelor senescente și în dezvoltarea plăcilor de aterom.

TULBURĂRI ALE SISTEMULUI FAGOCITELOR MONONUCLEARE Multe alterări ale neutrofilelor se extind și asupra fagocitelor mononucleare. Acele medicamente care inhibă producția de neutrofile în măduva osoasă determină, de obicei, și monocitopenie. Monocitopenia tranzitorie apare și după stres și administrarea de glucocorticoizi. Monocitoza este asociată cu unele infecții, ca tuberculoza, bruceloza, endocardita bacteriană subacută, febra pătată a Munților Stâncoși, malaria și leishmanioza viscerală (kala azar). Monocitoza este întâlnită și în boli maligne, leucemii, sindroame mieloproliferative, anemii hemolitice, neutropenie idiopatică cronică și boli granulomatoase precum sarcoidoza, enterita regională și unele boli vasculare de colagen. Toți pacienții cu LAD, sindromul HIE (Job), CHS și boală granulomatoasă cronică au defecte în sistemul fagocitelor mononucleare. Alterarea producției monocitare de către citokine a fost descoperită la unii pacienți cu infecție micobacteriană nontuberculoasă diseminată, care nu sunt infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Unele infecții virale alterează funcția fagocitelor mononucleare. De exemplu, infecția cu virusul gripal este asociată cu un chemotactism anormal al monocitelor. Fagocitele mononucleare pot fi infectate cu HIV, iar chemotactismul monocitar anormal și clearance-ul alterat al eritrocitelor acoperite cu IgG (discutat mai jos) sunt și ele întâlnite în SIDA (vezi capitolul 308). Este probabil ca aceste defecte ale sistemului monocite-macrofage să contribuie în SIDA la tulburarea imunoreglării și creșterea susceptibilității la infecții oportuniste datorate unor microorganisme intracelulare ca *Pneumocystis carinii* și complexul *M. avium*. Limfocitele T produc IFN γ, care induce exprimarea receptorului Fc și fagocitoza și stimulează producerea de apă oxigenată de către fagocitele mononucleare și neutrofile. În unele boli, cum este SIDA, producția de IFN γ poate fi deficientă, în timp ce în alte afecțiuni, ca de exemplu, limfomul cu celule T, se bănuiește că eliberarea excesivă de IFN γ determină fagocitarea eritrocitelor de către macrofagele splenice.

Defectele specifice ale fagocitelor mononucleare au fost descrise în unele boli autoimune. Clearance-ul eritrocitelor autologe radiomarcate acoperite de IgG, probabil prin intermediul receptorului Fc al macrofagelor splenice, este profund alterat la pacienții cu lupus eritematos sistemic activ. Pacienții cu alte boli autoimune caracterizate prin depunere de complexe imune în țesuturi, cum se întâmpla în sindromul Sjögren, crioglobulinemia mixtă, dermatita herpetiformă și scleroza multiplă progresivă cronică, au și un defect în funcția receptorului Fc, ilustrat de clearance-ul eritrocitelor acoperite cu IgG (vezi capitolul 311). Din punct de vedere clinic, subiecții normali cu haplotipuri genetice întâlnite frecvent în bolile autoimune (adică HLA-B8/DRw3) prezintă și o creștere a incidenței anomaliei activității funcționale specifice a receptorului Fc, ceea ce sugerează că acest defect predispune indivizii cu acest profil genetic la boala complexelor imune.

Monocitopenia apare în infecții acute, stres și după administrarea de glucocorticoizi. Monocitopenia apare și în anemia aplastică, leucemia cu celule păroase și leucemia mieloidă acută, ca rezultat direct al medicației imunosupresoare și citotoxice.

EOZINOFILELE

Eozinofilele și neutrofilele au morfologie, mulți constituenți lizozomali, capacitate fagocitară și metabolism oxidativ similare. Eozinofilele au un receptor chemotactic specific și răspund la o chemokină specifică, eotaxina. Totuși, există diferențe majore între cele două tipuri de celule și se știe puțin despre funcția naturală a eozinofilelor. Eozinofilele trăiesc mult mai mult decât neutrofilele și, față de neutrofile, eozinofilele tisulare pot fi recirculate. În timpul majorității infecțiilor, eozinofilele nu par a avea vreo funcție importantă. Totuși, în infecția helmintică invazivă, cum este cea cu viermele-cârlig, schistosomiaza, strongiloidoza, toxocariaza, trichineloza, filarioza, echinococoza și cisticercoza, eozinofilele joacă, probabil, un rol central în apărarea imună a gazdei. Eozinofilele sunt asociate și astmului bronșic, reacțiilor alergice cutanate și altor stări de hipersensibilitate.

Granulele caracteristice eozinofilelor, colorate în roșu (colorația Wright), conțin un număr de constituenți unici. Elementul distinctiv al granulei eozinofilice este miezul său cristalin, format dintr-o proteină bogată în arginină (proteina bazică majoră), cu activitate histaminică care este, probabil, importantă în apărarea antiparazitară. Granulele eozinofilice conțin și o peroxidază unică, ce catalizează oxidarea multor substanțe la apă oxigenată și poate facilita distrugerea microorganismelor.

Peroxidaza eozinofilică, în prezența apei oxigenate și a halidului, inițiază secreția celulelor mastocitare in vitro, contribuind în acest fel la inflamație. Alte substanțe din eozinofile sunt proteinele cationice, unele dintre ele legându-se de heparină și reducându-i activitatea anticoagulantă. Citoplasma eozinofilelor conține proteine cristalizate Charcot-Leyden, un cristal bipiramidal hexagonal, descris pentru prima dată în leucemii și apoi în sputa pacienților cu astm bronșic, care este o fosfolipază și poate acționa pentru micșorarea toxicității unor lizofosfolipide. Eozinofilele conțin și o puternică neurotoxină. Pacienții cu sindrom hipereozinofilic și eozinofilie în lichidul cefalorahidian prezintă variate anomalii neurologice.

Câțiva factori stimulează funcția eozinofilelor în apărarea imună a gazdei. De exemplu, factorii stimulanți derivați din celulele T cresc capacitatea eozinofilelor de a distruge paraziții.

Factorul chemotactic eozinofilic derivat din celulele mastocitare ale anafilaxiei (ECFa) crește numărul receptorilor complement ai eozinofilelor și capacitatea acestora de a distruge paraziții. În plus, factorul eozinofilic de stimulare a coloniilor (de ex., IL-5) produs de macrofage nu numai că poate crește producția de eozinofile în măduva osoasă, dar și activează eozinofilele pentru a distruge paraziții.

EOZINOFILIA Eozinofilia este prezența a mai mult de 500 de eozinofile/μl de sânge și se întâlnește frecvent în multe situații, nu numai în infecțiile parazitare. Eozinofilia tisulară semnificativă poate apare fără a fi însoțită de eozinofilie sanguină. Probabil că cea mai frecventă cauză de eozinofilie este reacția alergică la medicamente, ca produșii iodați, aspirina, sulfonamide, nitrofurantoin, peniciline și cefalosporine. Stările alergice din febra fânului, astm, eczeme, boala serului, vasculite alergice și pemfigus se asociază, în mod caracteristic, cu eozinofilie. Eozinofilia apare și în bolile vasculare de colagen (de ex., poliartrita reumatoidă, fasceita eozinofilică, angeita alergică și periarterita nodoasă) și în cele maligne (de ex., boala Hodgkin, micoza fungică, leucemie mieloidă cronică și cancerul plămânilor, stomacului, pancresului, ovarelor și uterului), ca și în boli rare, ca sindromul Job și BGC; mecanismul eozinofiliei în aceste afecțiuni este necunoscut. Eozinofilia se întâlnește caracteristic în inflamațiile helmintice. Administrarea terapeutică a citokinelor IL-2 și GM-CSF determină frecvent eozinofilie tranzitorie. Cele mai dramatice sindroame hipereozinofilice sunt sindromul Loeffler, endocardita Loeffler, leucemia eozinofilică și sindromul hipereozinofilic idiopatic (cu nivel de 50 000-100 000 eozinofile/μl).

Sindromul hipereozinofilic idiopatic cuprinde un grup heterogen de tulburări, a căror trăsătură comună este hipereozinofilia prelungită de cauză necunoscută, și disfuncție de organ asociată, ce poate afecta inima, sistemul nervos central, rinichii, plămânii, tractul gastrointestinal și pielea. Măduva osoasă este afectată la toți pacienții, dar cele mai severe complicații sunt cele care implică inima și sistemul nervos central. Eozinofilele sunt descoperite în țesuturile afectate și se presupune că determină leziuni prin depunere locală de proteine eozinofilice toxice, cum sunt proteina eozinofilică cationică și cea bazică majoră. La nivelul inimii, modificările patologice duc la tromboză, care poate determina fibroza endocardică și endocardomiopatie restrictivă. Modificări patologice similare contribuie la leziunile tisulare din alte organe. Deși mecanismul hipereozinofiliei nu este cunoscut, s-a observat că administrarea glucorticoizilor induce, de obicei, remisiunea. La pacienții ce nu răspund la glucocorticoizi a fost folosit cu succes un agent citotoxic de tipul hidroxiureei, pentru a micșora nivelul sanguin periferic al eozinofilelor și pentru a îmbunătăți mult prognosticul. Interferonul α este și el eficient la unii pacienți, inclusiv la cei ce nu răspund la hidroxiuree. Abordări terapeutice medicale și chirurgicale agresive sunt folosite la pacienții cu complicații cardiovasculare.

Sindromul eozinofilie-mialgie este o boală multisistemică, cu manifestări grave cutanate, hematologice și viscerale, care evoluează frecvent cronic și uneori pot fi fatale. Sindromul e caracterizat de eozinofilie (mai mare de 1000 eozinofile/μl) și mialgii generale debilitante, fără o cauză ce poate fi recunoscută. Au fost descrise fasceita eozinofilică, pneumonita, miocardita și neuropatia, ce culminează cu insuficiența, respiratorie și encefalopatie. Asocierea acestei boli cu ingestia de produse ce conțin L-triptofan ce provin dintr-o singură sursă a dus la identificarea și caracterizarea agenților etiologici prezumtivi care au contaminat aceste preparate. Deși acumularea de eozinofile, limfocite, macrofage și fibroblaști în țesuturile afectate sugerează că aceste celule joacă un rol important în patogeneza sindromului eozinofilie-mialgie, mecanismul precis prin care acționează nu a fost stabilit. Câteva studii au demonstrat activarea eozinofilelor și depozitarea proteinelor toxice derivate din eozinofile în țesuturile afectate. Au fost demonstrate activarea fibroblaștilor și exprimarea crescută a genelor ce codifică

molecule ale diferitelor tipuri de țesut conjunctiv. Mai mult, IL-5 și factorul de creștere și transformare β au fost implicate ca potențiali mediatori. Tratamentul a constat în interzicerea produselor ce conțin L-triptofan și administrarea de glucocorticoizi. Cei mai mulți pacienți au recuperat în întregime, au rămas stabili, sau au prezentat o recuperare lentă, dar pentru unii pacienți (până la 5%) boala poate fi fatală. Această afecțiune subliniază importanța factorilor chimici și de mediu în dezvoltarea tulburărilor sistemice caracterizate prin inflamație cronică și fibroză.

EOZINOPENIA Aceasta apare în solicitări, de tipul infecției bacteriene acute și după administrarea de glucocorticoizi. Mecanismul eozinopeniei acute din infecția bacteriană acută este necunoscut, dar este independent de glucocorticoizii endogeni, din moment ce apare la animale ce au fost adrenalectomizate complet. Nu se cunoaște vreun efect advers al eozinopeniei.

DIAGNOSTICUL ȘI EVALUAREA DE LABORATOR

Studiile inițiale ale hemoleucogramei în întregime și a diferitelor tipuri de celule, precum și examinarea măduvei osoase sunt urmate de evaluarea rezervelor măduvei osoase (testul de provocare cu steroizi), a vârfului de marginație a celulelor circulante (testul de provocare cu epinefrină) și a capacității de marginație a celulelor (testul de provocare cu endotoxină) (vezi figura 62-3). Evaluarea in vivo a inflamației este posibilă cu ajutorul testului cutanat Rebuck sau testului blister in vivo, care măsoară capacitatea leucocitelor și a mediatorilor inflamației de a se acumula local la nivelul pielii. In vivo, clearance-ul eritrocitelor acoperite cu IgG furnizează o modalitate utilă de a monitoriza sistemul fagocitelor mononucleare. In vitro, testele de agregare, aderență, chemotactism, fagocitoză, degranulare și activitate antibacteriană (pentru *Staph. aureus*) a fagocitelor ajută la precizarea leziunilor celulare sau umorale, ce pot fi caracterizate mai departe la nivel molecular. Afectarea metabolismului oxidativ este cercetată cu ajutorul testului de colorație cu nitroblue tetrazolium (NBT), care se bazează pe capacitatea produșilor metabolismului oxidativ de a reduce NBT solubil, galben, la formazan negru-albăstrui, un compus insolubil care precipită intracelular și poate fi observat la microscop. Alte aspecte ale metabolismului oxidativ neutrofilic sunt definite prin studii ale producției de superoxid și apă oxigenată.

Cel mai important aspect al evaluării pacienților este faptul că pacienții cu leucopenie sau disfuncții leucocitare au frecvent răspunsuri inflamatorii întârziate. De aceea, manifestările clinice pot fi minime, în ciuda infecției generalizate, și infecțiile obișnuite trebuie mereu suspectate. Semnele precoce ale infecției necesită identificarea promptă prin culturi a microorganismului responsabil și utilizarea antibioticelor și a drenajului chirurgical al abceselor. Deseori este necesară antibioterapia prelungită. Transfuzia zilnică cu preparate leucocitare (îmbogățite în neutrofile) este controversată. La pacienții cu BGC, antibioterapia zilnică (trimetropim-sulfametoxazol) diminuă frecvența infecțiilor grave. Tratamentul chirurgical este necesar pentru drenajul complet al abceselor hepatice, pulmonare și osoase. Curele scurte de corticoizi au avut efecte extrem de benefice în tratamentul granuloamelor din BGC. De exemplu, obstrucția tractului gastrointestinal sau genitourinar în BGC poate fi diminuată utilizând cure scurte de corticosteroizi, urmate de un tratament de durată cu antiinflamatorii nesteroidiene. IFNγ recombinant uman, care stimulează nespecific funcția celulelor fagocitare, reduce atât frecvența infecțiilor la pacienții cu BGC cu 70%, cât și severitatea infecțiilor (numărul de zile de spitalizare pentru infecție). Acest efect al IFNγ se adaugă

la cel profilactic al antibioticelor. Interferonul γ a fost aprobat de *U.S. Food and Drug Administration* pentru a fi utilizat în BGC la doza recomandată de 50 μl/m² de suprafață corporală, administrată subcutanat de trei ori pe săptămână. Interferonul γ a fost utilizat cu succes și în tratamentul leprei, a micobacteriozei nontuberculoase și a leishmaniozei viscerale.

Igiena orală riguroasă reduce, dar nu elimină, disconfortul gingivitelor, al bolii periodontale și al ulcerațiilor aftoase; spălăturile orale cu clorhexidina și periajul dinților cu pastă cu bicarbonat de sodiu-apă oxigenată ajută mulți pacienți. Ketoconazolul a avut efecte extrem de benefice asupra candidozei mucocutanate la pacienții cu sindromul Job. Tratamentul de refacere a mielopoiezei la pacienții cu neutropenie datorată producției insuficiente a inclus utilizarea androgenilor, glucocorticoizilor, litiului și terapiei imunosupresive. G-CSF recombinat a fost utilizat cu succes în tratamentul unor forme de neutropenie datorată producției supresate, în special în cea determinată de chimioterapia neoplasmului. Pacienții cu neutropenie cronică a căror rezervă medulară osoasă este bună nu trebuie să primească antibioterapie profilactică.

Pacienții cu un nivel al neutrofilelor constant sau ciclic sub 500 celule/μl pot beneficia de antibioterapia profilactică și G-CSF în perioadele de neutropenie. Trimetropim - sulfametoxazolul (160/800 mg) administrat de două ori pe zi este folosit curent pentru a preveni infecțiile, deși există indicii că predispune la infecții fungice. Nu au fost întâlnite infecții fungice mai frecvente la pacienții cu BGC tratați cu acest antibiotic. Ca alternative se pot folosi chinolonele orale, precum norfloxacina și ciprofloxacina.

Eficacitatea dovedită a trimetroprim-sulfametoxazolului în prevenirea pneumoniei cu *P. carinii* la pacienții cu neutropenie severă, persistentă, datorată chimioterapiei cu citotoxice încurajează folosirea acestui tip de profilaxie. Acești pacienți și cei cu disfuncții ale celulelor fagocitare trebuie să evite expunerea prelungită la aerosoli, praf sau materie în descompunere (strat protector, bălegar), care sunt frecvent bogate în spori de *Aspergillus* sau alți fungi. Restricționarea activităților sau a contactelor sociale nu are foarte mare influență asupra riscului de infecție.

Tratarea unor defecte congenitale ale fagocitelor este posibilă, teoretic, prin transplantul de măduva osoasă (vezi capitolul 116). Totuși, complicațiile transplantului de măduvă osoasă sunt grave, iar pacienții cu defecte ale fagocitelor, îngrijiți corect din punct de vedere medical, pot trăi mulți ani fără să contacteze o infecție letală. Identificarea defectelor genetice specifice la pacienții cu LAD 1 și BGC a permis corecția, in vitro, a limfocitelor B prin transfer de gene. Corecția genetică a fost realizată asupra celulelor progenitoare din sângele periferic al pacienților cu BGC. Această abordare terapeutică a avut succes în vitro, ducând la refacerea funcțională a oxidazei NADPH. Au fost realizate și experimente pe oameni, ceea ce face ca terapia genetică a BGC și a altor boli genetice să poată fi folosită în viitor.

BIBLIOGRAFIE

CASSATELLA MA: The production of cytokines by polymorphonuclear neutrophils. Immunol Today 16:21, 1995

DONG F et al: Mutations in the gene for the granulocyte colony-stimulating factor receptor in patients with acute myeloid leukemia preceded by severe congenital neutropenia. New Engl J Med 333:487, 1995

GALLIN JI et al: Interferon-g in the management of infectious diseases. Ann Intern Med 123:216, 1995

HOGG JC, DOERSCHUK CM: Leukocyte traffic in the lung. Annu Rev Physiol 57:97, 1995

HOLLAND SM, GALLIN JI: Neutrophil disorders, in *Samter's Immunologic Diseases*, MM Frank et al (eds). Boston, Little, Brown, 1995, p 529

KUHNS DB et al: Increased circulating cytokines, cytokine antagonists, and E-selectin after intravenous administration of endotoxin in humans. J Infect Dis 171:145, 1995

LETO TL et al: Assembly of the phagocyte NADPH oxidase:binding of Src homology 3 domains to proline-rich targets. Proc Natl Acad Sci USA 91:10650, 1994

LIESCHKE GJ, BURGESS AW: Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. N Engl J Med 327:28, 99, 1992

SPRINGER TA: Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: The multistep paradigm. Cell 76:301, 1994

VARGA J et al: The cause and pathogenesis of the eosinophil-myalgia syndrome. Ann Intern Med 116:140, 1992

SECȚIUNEA 11

MANIFESTĂRILE CANCERULUI

63

Daniel C. Ihde, Dan L. Longo

FORME DE PREZENTARE A PACIENȚILOR NEOPLAZICI: TUMORI SOLIDE LA ADULȚI

IMPORTANȚA PROBLEMEI

Cancerul este o cauză majoră de morbiditate în Statele Unite. În 1996, American Cancer Society a estimat că 1.359.150 de persoane au fost diagnosticate cu neoplasm malign și 554.740 au decedat datorită unei forme a acestei boli. Cancerul este responsabil pentru 23,9% din totalul deceselor ce au loc în America și este depășit numai de bolile cardiace în ierarhia cauzelor de mortalitate (33% din decese). Din nefericire, mortalitatea datorată cancerului este în creștere, în timp ce mortalitatea prin boli cardiace este în declin și se preconizează că la începutul secolului următor cancerul va deveni principala cauză de deces în această țară, așa cum se întâmplă deja în Japonia.

Toate formele de cancer au o caracteristică comună – tulburarea controlului normal asupra diviziunii, creșterii și diferențierii celulare. Manifestările clinice inițiale sunt extrem de heterogene, totuși, sunt recunoscute peste 70 de tipuri de cancer, ce apar practic în orice organ sau țesut al organismului. Ele pot fi total asimptomatice până târziu în evoluția bolii. În general, simptomele legate de creșterea celulară neoplazică fac parte din una din următoarele trei categorii: (1) local – durere sau o formațiune tumorală ce poate fi dureroasă sau nedureroasă, într-o zonă de expansiune celulară, (2) regional – disfuncția organului de origine sau a organelor adiacente ori situate la distanță, legată de creșterea locală sau metastazarea tumorii și (3) sistemic – efecte la distanță determinate de producția de hormoni sau citokine de către tumoră sau de reacția gazdei la tumoră (vezi tabelul 63-1). În plus față de problemele legate de tumora însăși, există și manifestări psiho-sociale induse prin *diagnosticarea* cancerului. Pot apărea tulburări psihologice, anxietate și depresie, într-o măsură ce nu este legată de prognostic, ca răspuns la diagnosticul de cancer. → ***Problemele asociate cu diagnosticul de cancer sunt discutate în capitolul 81.***

Efectele locale includ durerea, fără existența unei formațiuni tumorale, sau prezența acesteia, asociată sau nu cu durere. Efectele regionale sunt edemul sau infiltrația datorate obstrucției căilor de drenaj limfatic; disfuncția de organ (de ex., anomalii funcționale hepatice sau anemie mieloftizică); obstrucția căilor aeriene, sanguine, urinare, cerebrospinale, biliare, de evacuare a materiilor fecale și limfatice; disfuncția neurologică prin compresia traiectelor nervoase (de ex., răgușeala prin compresia nervului laringean) și alterarea integrității structurale (de ex., fractură osoasă, ruperea vaselor sanguine sau perforația viscerală). → ***Manifestările paraneoplazice ale cancerului sunt numeroase și sunt discutate detaliat în capitolele 102 și 103.***

Aproape orice manifestare patologică majoră prezentată în această carte poate fi asociată cancerului. Totuși, unele manifestări pot fi întâlnite mai ales în cele mai comune boli neoplazice. De aceea, acest capitol prezintă simptomele și semnele de prezentare cel mai des întâlnite, care duc la diagnosticarea unui neoplasm malign la pacienții care prezintă una din cele 10 tumori solide ce apar cel mai frecvent la indivizii de ambele sexe, care sunt de departe cauzele majore ale deceselor prin cancer. → ***O discuție similară asupra problemelor diagnostice în evaluarea pacienților cu neoplasm hematopoietic (leucemii și limfoame) este realizată în capitolele 61 și 62.***

Tabelul 63-2 arată că există o largă suprapunere a tipurilor specifice de tumori solide care sunt diagnosticate cel mai frecvent la bărbați și femei. Șase din aceste forme de cancer – cele de plămân, colon și rect, vezică urinară, rinichi, pancreas și melanomul cutanat – sunt printre cele 10 tumori întâlnite cel mai frecvent la ambele sexe. Patru dintre cancerele frecvente sunt specifice unuia dintre sexe – cancerul de endometru, ovar și cervix la femei și cel de prostată la bărbați – cel de-al cincilea, neoplasmul de sân, apărând la femei în proporție de 99%. Cele trei forme rămase, cancerele laringeale/orofaringeale, de stomac și cerebrale sunt printre cele 10 cancere mai frecvente la bărbați, dar nu sunt rare nici la femei. Este de notat faptul că numărul de cazuri de cancer nou diagnosticate în cadrul categoriei de 10 tumori solide întâlnite cel mai des la fiecare sex totalizează 1.090.100 indivizi, 80,2% din toți pacienții neoplazici diagnosticați în 1996. Astfel, cunoașterea simptomelor și semnelor frecvente cu care se prezintă persoanele ce suferă de unul din cele 10 forme de cancer, femei sau bărbați, va putea fi aplicată la majoritatea pacienților neoplazici.

GRUPAREA FORMELOR DE CANCER DUPĂ ORGANUL AFECTAT

CANCERUL CĂII AERODIGESTIVE SUPERIOARE

Orofaringe/Laringe Tumorile cavității bucale, simptomatice sau asimptomatice, atât precanceroase, cât și canceroase sunt frecvent descoperite în timpul unei examinări a dinților. Leucoplakia, o pată albicioasă pe mucoasa bucală ce nu poate fi îndepărtată și eritroplakia, o leziune roșietică, uneori proeminentă sau catifelată, nedureroasă, sunt leziuni precanceroase, în special când se asociază cu displazie la biopsie. Carcinomul scuamos este cea mai comună ulcerație persistentă în cavitatea bucală. Aceste leziuni sunt, de obicei, nedureroase și prezintă atât caracter infiltrativ (asemănător unui crater cu margini înalte), cât și de proliferare exofitică albicioasă. Ulcerațiile bucale neexplicate care nu se vindecă după câteva săptămâni trebuie biopsiate.

Tumorile laringeale, orofaringeale și hipofaringeale se prezintă, de obicei, cu noduli metastatici la nivelul gâtului; biopsia excizională trebuie întotdeauna luată în considerare în cazul unei mase cervicale neinflamatorii persistente. Răgușeala (disfonia) este asociată cu cancerul laringeal și orofaringeal, dificultăți la deglutiție cu leziunile orofaringeale și otalgia cu tumorile hipofaringelui. Aceste simptome apar cel mai frecvent în stadii mai avansate ale bolii. Halena și hemoptizia pot fi și ele prezente.

Plămânii Nenumărate sunt semnele și simptomele ce pot ridica suspiciunea de cancer pulmonar. Simptomele determinate de o tumoră pulmonară includ pneumonia postobstrucție, stridorul, dispneea determinată de tumori intrinseci ori extrinseci, sau de prezența lichidului în pleură, hemoptizia și tusea. Simptomele regionale intratoracice variază, putând fi: sindromul venei cave superioare, paralizia diafragmatică prin comprimarea nervului frenic, disfonia prin comprimarea nervului laringeu recurent de către ganglionii mediastinali, disfagia prin compresia esofagului, durerea severă ce iradiază de-a lungul brațului prin compresia nervului brahial de către tumorile Pancoast și tamponada cardiacă.

Pacientul poate avea ca primă manifestare pe cea determinată de metastazarea la distanță a tumorii, cum ar fi convulsiile în cazul metastazelor cerebrale, sau durerea în cazul celor osoase sau hepatice. Sindroamele paraneoplazice includ hipercalcemia sau osteoartropatia hipertrofică în cancerul pulmonar, altul decât cel cu celule mici, și sindromul Eaton-Lambert, secreția inadecvată de hormon antidiuretic și sindromul Cushing ectopic în tumorile pulmonare cu celule mici. Scăderea apetitului și pierderea în greutate nu sunt rare și sunt, probabil, manifestările unui sindrom paraneoplazic puțin studiat. Printre pacienții cu un carcinom cu localizare primară necunoscută, cancerul pulmonar este una din cele două tumori identificate cel mai frecvent ulterior. Nu este rară descoperirea unei mase pulmonare la un pacient asimptomatic, a cărui radiografie toracică a fost efectuată din alte motive; acești pacienți au, de obicei, un prognostic mai bun.

CANCERUL DE SÂN În ultima decadă, cancerul de sân este diagnosticat mult mai devreme în cursul evoluției sale naturale. Majoritatea pacienților se prezintă în stadiul I al bolii (fără dovezi de implicare a ganglionilor limfatici) sau cel de carcinom in situ. Astfel, cele mai comune forme de prezentare în zilele noastre sunt anomaliile mamografice detectate în timpul unei examinări de screening sau un nodul la nivelul sânului. → ***O discuție detaliată a evaluării anomaliilor sânului este prezentată în capitolul 64.***

Tabelul 63-1

Manifestările bolii maligne
Local
Durere
Formațiune tumorală
Regional și la distanță
Durere
Formațiune tumorală
Edem
Disfuncție de organ
Obstrucția căilor aeriene, vasculare, urinare, ale LCR, biliare, de tranzit a materiilor fecale
Compresia nervoasă
Slăbire sau distrugere a integrității structurale (oase, vase sanguine, intestin subțire)
Sindroame paraneoplazice (vezi capitolul 102)
Tulburări metabolice
Hipercalcemie
Cașexie
Febră
Hiponatremie
Producția ectopică de hormoni
ACTH
Neuropatie și anomalii ale SNC (vezi capitolul 103)
Afectări dermatologice (vezi capitolul 57)
Anomalii hematologice, ce includ tromboza și sângerarea
Imunosupresia și autoimunitatea
Efecte psiho-sociale
Anxietate
Depresie
Pierderea autonomiei
Teamă de moarte sau de a muri
Teamă de durere sau alterarea imaginii corpului
Alienare

NOTĂ: LCR, lichid cefalorahidian; ACTH, hormon adrenocorticotrop; SNC, sistemul nervos central.

CANCERELE GASTROINTESTINALE **Cancerul gastric** Puține simptome sunt asociate stadiului precoce al cancerului gastric, cei mai mulți pacienți fiind diagnosticați în stadii de evoluție mai tardive. Disconfortul epigastric, anorexia și scăderea nesemnificativă în greutate, ce apar uneori, sunt relativ nespecifice. Prezența anemiei neexplicate poate duce la investigații endoscopice și la diagnostic, dar sângerarea gastrointestinală apare rareori în stadiile precoce, curabile ale bolii. Simptomele și semnele grave, cum sunt sațietatea precoce, datorată unei tumori infiltrate difuz, vărsăturile, prin obstrucție pilorică, palparea unui nodul supraclavicular stâng sau a unei mase rectale (în fundul de sac Blumer) și metastazele ovariene indică de obicei o boală incurabilă.

Cancerul pancreatic Cei mai mulți pacienți sunt incurabili în momentul diagnosticării. Durerea severă ce iradiază în spate, probabil datorată invaziei nervului splanhnic, și scăderea în greutate sunt simptome caracteristice acestei boli. Icterul obstructiv, mai ales când nu e însoțit de durere și scădere în greutate, se asociază cu tumorile de cap de pancreas, care sunt mai frecvent rezecabile chirurgical. Tumorile de corp pancreatic nu determină obstrucție și, de obicei, nu pot fi rezecate atunci când sunt diagnosticate. Obstrucția duodenului și stomacului prin tumori este asociată cu tulburarea motilității intestinale, probabil prin infiltrarea nervilor splanhnici.

Cancerul colorectal Cancerul colorectal poate fi diagnosticat la un pacient simptomatic sau ca rezultat al unui program de screening pentru hemoragie ocultă sau de examinare endoscopică. Pacienții cu tumori în stadiu precoce, rezecabile, sunt, de obicei, asimptomatici sau au numai simptome nespecifice; indivizii cărora nu li s-a descoperit un cancer colorectal pot prezenta uneori modificări ale tranzitului intestinal, dureri abdominale și sângerare rectală.

Pacienții simptomatici cu neoplasm colorectal prezintă, de obicei, dureri abdominale sau greață și vărsături, datorate obstrucției, sângerare din tumoră, însoțită uneori de anemie, sau perforația cronică sau acută a intestinului. În stadiile mai avansate ale bolii pot fi prezente hiperbilirubinemia sau alte anomalii biochimice determinate de metastazele hepatice. Tumorile de colon drept sunt mai insidioase și este puțin probabil să determine obstrucție, deoarece lumenul intestinal este mai mare, iar materiile fecale sunt neformate. Obstrucția malignă apare, de obicei, în leziunile situate pe stânga, unde diametrul luminal este mai mic și materiile fecale sunt mai solide. Tumorile rectale se prezintă, de obicei, cu hematochezie și tenesme.

CANCERE GINECOLOGICE **Cancerul de ovar** Unele paciente cu neoplasm ovarian prezintă simptome nespecifice de greață, dispepsie sau senzații de balonare și disconfort în abdomenul inferior; altele nu au nici un fel de acuze. Simptome mai evidente, cum sunt durerea, distensia sau masele abdominale și sângerarea vaginală, sunt, de obicei, manifestări ale stadiilor avansate de boală. La diagnosticare, neoplasmul a diseminat extra-ovarian în 75% din cazuri și extra-pelvin în 60%. Toate femeile în perioada de premenopauză sau după instalarea acesteia, ce prezintă simptome abdominale sau pelvine, trebuie examinate fizic local și general. O masă anexială la o femeie în post-menopauză necesită laparotomie exploratorie promptă, din moment ce chisturile ovariene funcționale nu pot apare la femei ce nu au menstruație.

Cancerul endometrial Aproape toate femeile ce au carcinom al endometrului dezvoltă sângerare vaginală, fie sub formă de secreții serosanguinolente, fie de hemoragie francă. La trei sferturi din pacientele aflate în post-menopauză, acestea sunt ușor de detectat. Totuși, numai o cincime din femeile aflate în post-menopauză, care sângerează, au cancer endometrial. Trebuie realizate examinarea pelvină și biopsia endometrială. La femeile în post-menopauză, și piometria necesită, de asemenea, examinarea neîntârziată pelvină și biopsie endometrială. Durerea, secrețiile vaginale, scăderea în greutate și simptomele urinare sau gastrointestinale apar, de obicei, în stadii de evoluție mai avansate.

Cancerul de col uterin Carcinomul in situ al cervixului uterin poate fi detectat prin testul Pap, dar nu este asociat cu nici un simptom. Cancerul invaziv în stadiul timpuriu se poate asocia cu secreții sau sângerare vaginală, mai ales postcoital. În cancerele invazive mai agresive, secreția vaginală serosanguinolentă sau purulentă devine din ce în ce mai abundentă. Sângerările intermenstruale se accentuează. Durerile pelviene și simptomele urinare și rectale pot fi asociate cu necroze tumorale sau inflamația cronică. Durerea lombară sau cea de la nivelul membrelor inferioare indică compresia nervilor lombosacrali sau obstrucție ureterală. Micțiunile frecvente sau imperioase, tenesmele rectale și sângerările sunt consecințe directe ale invaziei vezicii urinare sau rectului.

Frotiul Pap trebuie realizat în timpul examinării pelviene a oricărei femei, dar, în special, a celor cu simptome pelviene descrise mai sus. Orice anomalie detectată vizual trebuie examinată ulterior prin colposcopie, curetaj endocervical și biopsii cervicale direcționate colposcopic. Dacă aceste investigații relevă un rezultat pozitiv al curetajului endocervical, o vizualizare colposcopică nesatisfăcătoare sau microinvazie și alte anomalii, trebuie realizată o biopsie în con, care îndepărtează o porțiune conică din col, ce include întreaga zonă de transformare și o parte din endocol.

CANCERE GENITOURINARE **Cancerul tractului urinar superior/renal** Triada clasică – durere, hematurii și masă palpabilă în flancuri – apare la mai puțin de 20% din pacienții cu adenocarcinom renal (hipernefrom). În jur de o treime din pacienți se prezintă cu metastaze, din care un sfert cu boală avansată local și 45% cu tumoră localizată. Manifestările sistemice ale bolii includ anemia hipocromă, febra, scăderea în greutate și anomaliile non-metastatice ale funcției hepatice; acestea din urmă indică un prognostic prost, dar pot fi reversibile dacă tumora primară este îndepărtată. Până la 5% din pacienți au policitemie sau hipercalcemie.

Carcinoamele cu celule tranziționale ale pelvisului renal și ureterelor sunt asociate cu abuzul de țigări. Aceste tumori sunt manifestări ale unui defect regional, în care pacienții cu tumori mari și carcinom in situ prezintă risc crescut de recurențe multifocale. În cele mai multe cazuri, hematuria este simptomul inițial.

Tabelul 63-2

Zece tumori solide întâlnite cel mai frecvent la pacienți de ambele sexe, 1996

	Bărbați		Femei	
Nr.	Tip	Cazuri noi	Tip	Cazuri noi
1.	Prostată	317.100	Sâni	184.300
2.	Plămâni	98.900	Plămâni	78.100
3.	Colorectal	67.600	Colorectal	65.900
4.	Vezică urinară	38.300	Endometrial	34.000
5.	Orofaringe/laringe	29.300	Ovarian	26.700
6.	Melanom cutanat	21.800	Melanom cutanat	16.500
7.	Rinichi/tract urinar superior	18.500	Col uterin	15.700
8.	Stomac	14.000	Vezică urinară	14.600
9.	Pancreas	12.400	Pancreas	13.900
10.	Creier/SNC	10.400	Rinichi/tract urinar superior	12.100
	Total	628.300	Total	461.800

NOTĂ: SNC, sistem nervos central
SURSA: După Parker et al, cu permisiunea autorilor

Cancerul de vezică urinară Hematuria macro- sau microscopică, de obicei neînsoțită de dureri, este de departe cea mai frecventă manifestare la pacienții cu neoplasm de vezică urinară, ce apare în aproximativ 75% din cazuri. Hematuria microscopică intermitentă poate fi manifestarea inițială a cancerului. Iritația vezicală este prezentă la aproximativ 30% din pacienți și este asociată carcinomului in situ. La pacienții cu cancer vezical avansat poate fi prezentă durerea determinată de o masă tumorală ce crește în dimensiuni sau de compresia rădăcinii unui nerv. Durerea în flancuri este un simptom evident la pacienții cu obstrucție ureterală. Poate apărea și edemul jumătății inferioare a corpului, datorat obstrucției venoase sau limfatice.

Cancerul de prostată Cancerul de prostată localizat este deseori asimptomatic, dar poate fi detectat prin palparea unuia sau mai multor noduli la tușeul rectal. La mai mult de jumătate din pacienții ce se prezintă cu tumoră localizată avansată sau metastaze la distanță pot apărea simptome ale obstrucției tractului urinar sau dureri osoase.

Recent, s-a realizat detectarea precoce a cancerului de prostată prin testarea screening pentru nivelele serice crescute de antigen specifice prostatei (PSA). Mulți pacienți care au fost diagnosticați cu ajutorul acestui test nu au nici un nodul prostatic palpabil, iar cancerul este documentat prin biopsii oarbe sau ghidate ecografic. Acești pacienți sunt mai frecvent într-un stadiu precoce al bolii, cu tumori cel mai frecvent anatomopatologice, limitate la prostată, spre deosebire de pacienții ale căror tumori sunt detectate clinic. Rezultatele studiilor clinice controlate pe baza dozării screening a PSA și urmărirea evoluției acestor pacienți va decide dacă această detectare precoce va reduce mortalitatea prin cancer de prostată.

MELANOMUL CUTANAT Melanoamele maligne sunt tumori intens pigmentate ale pielii, sau pot apărea pe orice segment al corpului, dar se întâlnește mai frecvent pe picioare la femei și pe trunchi la bărbați. Caracterele tipice ale tumorii care duc la biopsierea și diagnosticarea sa sunt variația de culoare, marginile neregulate, cu indentații, o suprafață neregulată și ulcerații la suprafața leziunii. Deoarece melanoamele pot evolua sub o mare varietate de forme, orice leziune pigmentată care își modifică caracterele trebuie biopsiată.

Persoanele cu risc de a dezvolta melanoame cutanate sunt cele cu tendință de a suferii arsuri solare, cu păr blond sau roșcat, piele deschisă la culoare și mai mult de 20 de nevi pigmentari. Persoanele cu nevi displazici sau melanom familial au cel mai mare risc și trebuie examinate frecvent pe toată suprafața pielii.

TUMORI CEREBRALE Neoplasmele cerebrale ale adulților sunt, cel mai frecvent, metastaze ale cancerelor din alte organe, decât tumori cerebrale primare. Cele mai des întâlnite tumori cerebrale primare la adulți sunt astrocitoamele, care reprezintă mai mult de jumătate din toate tumorile cerebrale și provin din celulele gliale și cele de susținere. Acestea prezintă manifestări clinice heterogene, care variază de la o rată scăzută a creșterii în glioamele de grad mic, la o evoluție agresivă în glioblastomul multiform. Cefaleea, mai severă, de obicei dimineața la trezire, este cel mai frecvent simptom al glioamelor și este, de obicei, determinată de creșterea presiunii intracraniene datorate unei mase tumorale. Convulsiile se află pe locul al doilea ca manifestare comună a tumorilor cerebrale primare la adulți. Numeroase simptome sunt specifice porțiunii creierului unde apare tumora, de exemplu, hemianopsia omonimă în leziunile de lob occipital. Când se suspectează o tumoră cerebrală primară, este indicată examinarea neurologică completă și o investigare cerebrală prin rezonanță magnetică nucleară.

CELE ȘAPTE SEMNE DE ALARMĂ ÎN CANCER

Mulți ani, American Cancer Society a făcut publică o listă de șapte semne de alarmă ale unei posibile boli canceroase. Prezența oricăruia din aceste semne trebuie să ducă la examinarea promptă a pacientului de către medic.

1. Modificarea tranzitului intestinal și a micțiunilor. Apariția diareei, constipației, dificultăților la defecare și scaunelor gri sau negre poate sugera prezența icterului sau a sângerării gastrointestinale. Prezența sângelui sau a puroiului în urină, micțiunile frecvente și dureroase și apariția bruscă a nocturiei pot indica sângerarea tractului urinar sau obstrucția prostatică, sau altă obstrucție .
2. O leziune tegumentară ce nu se vindecă poate sugera un cancer tegumentar.
3. Sângerările sau secrețiile nazale, bucale, tegumentare, mamelonare sau vaginale pot fi o manifestare a cancerului, deși ele sunt mult mai frecvent semne de infecții.
4. O îngroșare sau prezența unui nodul la nivelul sânului sau în alt țesut poate fi primul semn al unui cancer de sân sau a unui sarcom de țesuturi moi.
5. Indigestia sau disfagia, deși cel mai frecvent sunt de cauză benignă, cum ar fi hernia hiatală, pot fi datorate unei tumori esofagiene sau gastrice. Dacă aceste simptome persistă sau se înrăutățesc, trebuie aduse în atenția unui medic.
6. Modificări evidente ale unei veruci sau nev, cum ar fi creșterea în dimensiuni, modificarea culorii sau a formei, pot fi semnele unui melanom malign. Aceste leziuni trebuie examinate de către medic.
7. Tusea sâcâitoare, în special dacă este însoțită de expectorații sanguinolente și răgușeala, ce se poate datora unei compresii a nervului ce inervează corzile vocale, pot fi amândouă semnele unui cancer pulmonar, mai ales dacă apar la un fumător.

BIBLIOGRAFIE

BEATTIE EJ: Seven warning signs of cancer: A fuller explanation for patients. Prim Care Cancer September: 45, 1989

CONN RB (ed): *Current Diagnosis*, 8th ed. Philadelphia, Saunders, 1991

DEVITA VT et al (eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott, 1997

PARKER SL et al: Cancer statistics, 1996. CA Cancer J Clin 46:5, 1996

64

Marc E. Lippman

EVALUAREA NODULILOR MAMARI LA AMBELE SEXE

Examinarea sânilor este o parte esențială a examenului fizic, deoarece sânii sunt localizarea frecventă a unor boli fatale la femei și oferă deseori indicii în legătură cu afecțiunile sistemice subiacente, atât la femei, cât și la bărbați. Din nefericire, medicii interniști nu examinează glandele mamare la bărbați, iar la femei preferă să lase această evaluare în grija ginecologilor. Datorită asocierii detectării precoce cu o evoluție bună, este datoria oricărui medic să distingă anomaliile glandei mamare în cel mai precoce stadiu posibil și să inițieze investigația diagnostică definitivă de câte ori este necesar. Din acest motiv, toate femeile ar trebui instruite în vederea autoexaminării sânilor. Deși cancerul de sân este neobișnuit la bărbați, leziunile unilaterale trebuie evaluate în același mod ca și la femei, știindu-se că ginecomastia la bărbați apare uneori unilateral și este frecvent asimetrică. Totuși, aproape tot atâtea leziuni mamare suspecte sunt descoperite astăzi prin mamografii de rutină, ca și prin examinarea fizică.

Toate cancerele mamare sunt diagnosticate prin biopsia unui nodul detectat fie pe mamografie, fie prin palpare. O serie de algoritmi au fost puși la punct pentru a crește probabilitatea diagnosticării corecte a unui cancer mamar și pentru a reduce frecvența biopsiilor care nu sunt absolut necesare.

FORMAȚIUNILE TUMORALE MAMARE PALPABILE Femeile trebuie încurajate să-și examineze singure sânii lunar. Cel mai mic dintre beneficiile acestei autoexaminări este detectarea unui nodul când este încă mic și poate fi tratat printr-o intervenție chirurgicală limitată. Examinarea sânului de către medic trebuie realizată într-o încăpere bine iluminată, pentru a observa orice retracție sau modificare a pielii. Trebuie examinate mameloanele și areolele mamare, fiind necesară și o manevră pentru a determina existența unei secreții la nivelul mameloanelor. De asemenea, trebuie examinate toate ariile unde există ganglioni limfatici regionali și orice leziune trebuie măsurată. Unele leziuni cu anumite caractere au o mare probabilitate de a fi canceroase (dure, neregulate, fixe sau nedureroase), dar numai examinarea fizică nu poate exclude malignitatea. Mai mult, o mamogramă negativă în prezența unui nodul persistent al sânului nu exclude malignitatea.

La femeile în premenopauză, leziunile echivoce sau cele care nu sunt suspecte la examenul fizic trebuie reexaminate la 2-4 săptămâni, în timpul fazei foliculare a ciclului menstrual. Zilele 5-7 ale ciclului sunt cele mai bune pentru examinările sânilor. Un nodul mare la o femeie la post-menopauză sau un nodul mare care persistă tot timpul ciclului menstrual la femeile în premenopauză, trebuie aspirat printr-un ac fin de biopsie sau trebuie trimis spre examinare unui chirurg. Dacă se aspiră lichid care nu conține sânge și astfel leziunea este vindecată definitiv, înseamnă că diagnosticul, tratamentul și evaluarea posttratament au fost realizate în același timp. Leziunile solide și chisturile persistente, recurente, complexe sau sângerânde necesită mamografie și biopsie, deși la anumiți pacienți pot fi realizate trei tehnici diagnostice care să evite biopsia (figurile 64-1; 64-2 și 64-3). Ultrasunetele pot fi folosite în locul aspirației pe ac fin pentru a deosebi chisturile de leziunile solide. Nu toate formațiunile solide sunt detectate prin ultrasunete totuși, astfel încât o masă palpabilă care nu se vizualizează ecografic se presupune a fi solidă.

Câteva etape sunt esențiale în realizarea schemei de evaluare. Mai întâi, analiza factorilor de risc nu face parte din structura

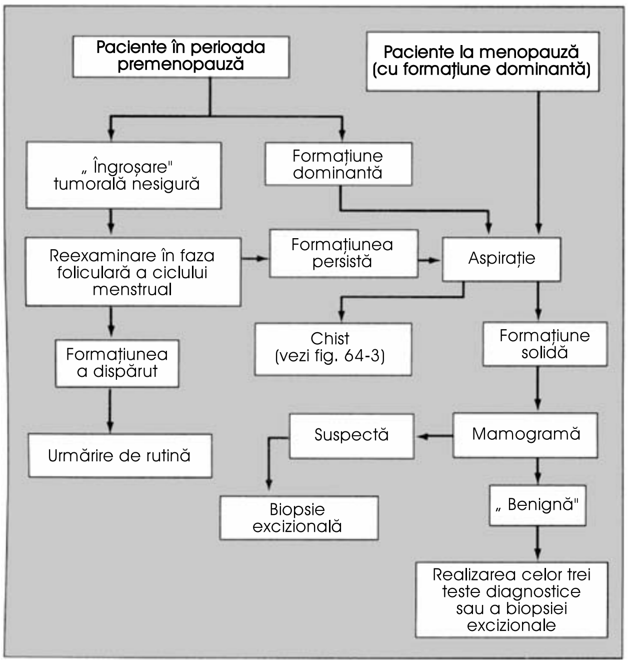


FIGURA 64-1 Abordarea unei formațiuni mamare palpabile.

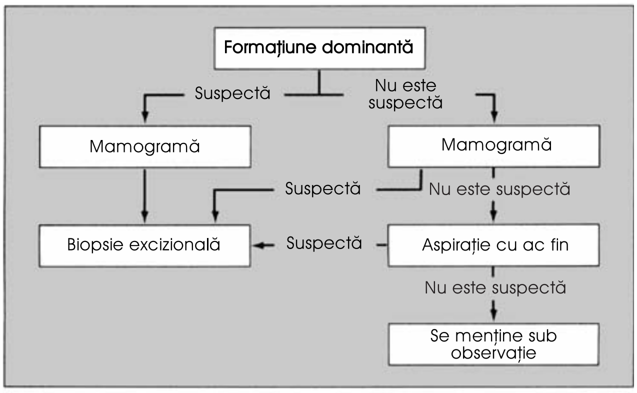


FIGURA 64-2 „Tehnica triplului diagnostic".

de decizie. În al doilea rând, aspirația cu ac fin trebuie realizată numai în acele centre care au dovedit că stăpânesc tehnica *și* pot analiza din punct de vedere citopatologic fragmentele de țesut obținute. Deși probabilitatea existenței unui cancer este mică când se obțin rezultate „triplu negative" la toate cele trei teste diagnostice (nodul benign la palpare, mamogramă negativă și aspirație cu ac fin negativă), aceasta nu este nulă, iar pacienții și medicii trebuie să-și asume un risc de 1% al unui fals rezultat negativ. În al treilea rând, tehnicile adiționale, precum rezonanța magnetică nucleară, ecografia și vizualizarea cu Sestamibi nu pot fi folosite pentru a exclude necesitatea unei biopsii, deși în circumstanțe neobișnuite pot determina efectuarea uneia.

MAMOGRAMA ANORMALĂ Mamografia de screening a redus mortalitatea prin cancer mamar, datorită promovării unei detectări în stadii precoce. Procedura este justificată, pe baza unui examen anual la femeile peste 50 de ani, iar o meta-analiză sugerează un beneficiu pentru femeile peste 40 de ani, dar acest lucru este controversat.

Mamografia de screening nu trebuie confundată cu mamografia diagnostică, care este realizată după ce a fost detectată o anomalie palpabilă. Mamografia diagnostică are drept scop, în general, evaluarea restului sânului înainte de biopsiere sau, ocazional, face parte din strategia „triplului test", efectuat pentru a exclude biopsierea imediată.

Anomaliile subtile detectate mai întâi prin mamografia de screening trebuie evaluate cu grijă și aproape întotdeauna prin tehnici de compresie și mărire a imaginii. Aceste anomalii includ microcalcificările, zonele hiperdense (mai ales dacă au și spiculi) și distorsiunile arhitecturale noi sau care deplasează țesuturile învecinate. În cazul unor leziuni nepalpabile, ecografia poate fi utilă atât pentru identificarea chisturilor, cât și pentru ghidarea biopsiei. De obicei, abordarea pacienților ce prezintă

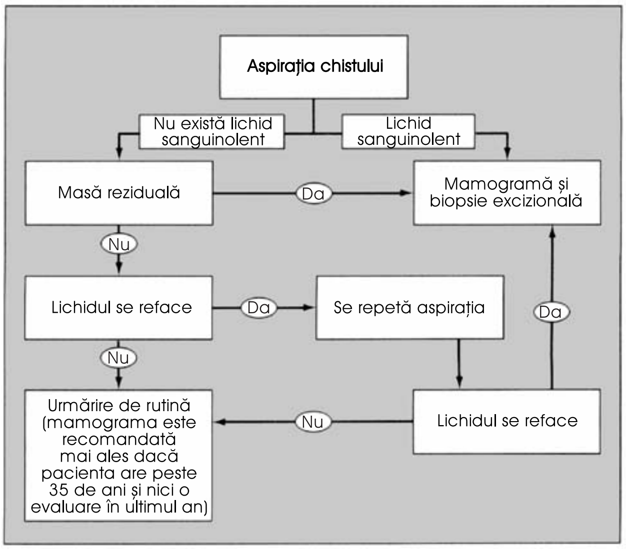


FIGURA 64-3 Abordarea chistului mamar.

astfel de anomalii este bine stabilită. Dacă nu există nici o leziune palpabilă sau evaluările mamografice detaliate sunt în mod clar benigne, următoarea etapă este urmărirea de rutină a pacientului, după o metodă adecvată cu vârsta acestuia.

Dacă leziunea mamografică nepalpabilă are un indice scăzut de suspiciune, urmărirea mamografică timp de 3-6 luni este suficientă. Leziunile prost definite sau suspecte necesită biopsie chirurgicală. Această abordare a leziunilor suspecte a devenit mai complexă odată cu apariția biopsiilor stereotactice. Morrow și colegii săi au sugerat că aceste proceduri sunt indicate în cazul leziunilor care necesită biopsiere, dar sunt cu mare probabilitate benigne – adică, în cazurile în care această procedură va elimina intervențiile chirurgicale suplimentare. Când o leziune este cu mare probabilitate malignă, trebuie realizată o biopsie excizională deschisă, cu o tehnică de localizare cu ajutorul acului. Alții au propus utilizarea mai largă a biopsiilor stereotactice pentru leziunile nepalpabile din motive economice și pentru că diagnosticarea permite stabilirea cât mai precoce a planului de tratament. Totuși, diagnosticarea stereotactică a unei leziuni maligne nu elimină necesitatea unor proceduri chirurgicale definitive, mai ales când se încearcă conservarea sânului. De exemplu, după biopsierea unui nodul mamar cu localizare prin ac (adică, excizie locală), diagnosticat stereotactic ca fiind malign, poate fi necesară reexcizia, pentru a îndepărta formațiunea cu marginile negative. Într-o oarecare măsură, aceste probleme sunt decise în funcție de principiile fiecărei clinici și de disponibilitatea resurselor pentru a realiza biopsii stereotactice. O abordare rezonabilă este prezentată în figura 64-4.

Acordarea unei atenții deosebite acestor recomandări va reduce șansele ca un cancer mamar să rămână nediagnosticat.

FORMAȚIUNI MAMARE LA FEMEI ÎNSĂRCINATE SAU CARE ALĂPTEAZĂ În timpul sarcinii, sânii se măresc sub influența estrogenului, progesteronului, prolactinei și lactogenului placentar uman. Lactația este supresată de estrogen și progesteron, care blochează efectele prolactinei. După naștere, lactația este stimulată prin scăderea nivelurilor de estrogen și progesteron, ceea ce lasă efectele prolactinei necontracarate. Dezvoltarea unei formațiuni dominante în timpul nașterii sau alăptării nu trebuie niciodată atribuită modificărilor hormonale, iar biopsia trebuie efectuată sub anestezie locală. Cancerul mamar apare la 1 din 3000-4000 de sarcini. Stadiile cancerului de sân la pacientele însărcinate nu sunt diferite de cele ale pacientelor cu cancer de sân în perioada premenopauză, care nu sunt însărcinate. Totuși, femeile însărcinate au mai frecvent un stadiu mai avansat al bolii, deoarece formațiunea mamară este ignorată.

FORMAȚIUNI MAMARE BENIGNE Numai aproximativ unul din 5-10 pacienți care suferă o biopsie este diagnosticat cu cancer, deși frecvența biopsiilor pozitive variază în diferite țări (aceste diferențe pot fi legate de modul de interpretare a mamogramelor). Marea majoritate a formațiunilor mamare benigne sunt datorate unei boli „fibrochistice“, un termen descriptiv pentru chisturile mici pline cu lichid și hiperplazia moderată a țesutului fibros și celulelor epiteliale.

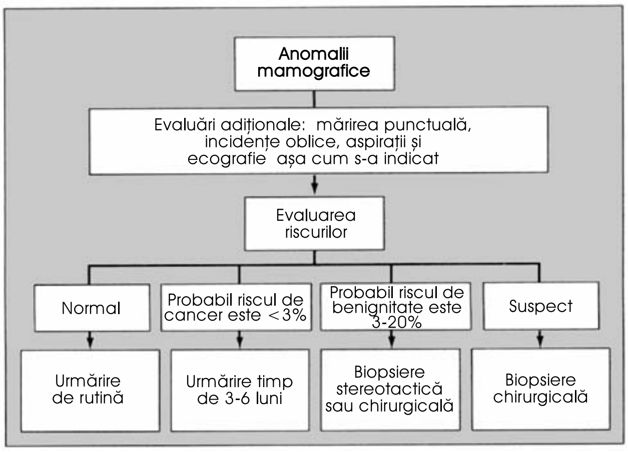


FIGURA 64-4 Abordarea anomaliilor detectate pe mamogramă.

Totuși, boala fibrochistică este un diagnostic histologic și nu unul clinic, dar femeile cărora li s-a efectuat o biopsie pentru o leziune benignă au un risc mai mare de a dezvolta cancer la sân decât cele care nu au suferit nici o biopsie. Într-adevăr, subgrupul de femei cu proliferare celulară lobulară sau ductală (aproximativ 30% din paciente), în special mica fracțiune (3%) cu hiperplazie atipică, are un risc de patru ori mai mare de a dezvolta cancer mamar decât femeile nebiopsiate, iar riscul crește de 9 ori pentru femeile din această categorie care au o rudă de gradul întâi afectată. De aceea, urmărirea atentă a acestor paciente este absolut necesară. În schimb, pacientele cu o biopsie benignă și fără hiperplazie atipică au risc scăzut și trebuie urmărite de rutină.

→ Abordarea pacienților cu secreție mamelonară sau mastalgie este discutată în cap. 338.

BIBLIOGRAFIE

DONEGAN WL: Evaluation of a palpable breast mass. N Engl J Med 327:937, 1992

KERLIKOWSKE K et al: Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. JAMA 273:149, 1995

LAYFIELD LJ et al: Fine needle aspiration in the management of breast masses. Pathol Annu 24:23, 1989

MORROW M et al: Preoperative evaluation of abnormal mammographic findings to avoid unnecessary breast biopsies. Arch Surg 129:1091, 1994

OSUCH JR: Abnormalities in physical examination, in *Diseases of the Breast*, JR Harris et al (eds). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, pp 110-114

TALAMONT MS, MORROW M: The abnormal mammogram, in *Diseases of the Breast*, JR Harris et al (eds). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, pp 114-122

GENETICA ȘI BOLILE

65

Arthur L. Beaudet

GENETICA ȘI BOLILE

MEDICINA GENOMICĂ

Medicina genomică (domeniul medical în care se intervine la nivelul genomului – n. trad.) poate fi definită prin prisma folosirii analizei genotipului (testarea ADN-ului), pentru creșterea calității actului medical, incluzând în aceasta identificarea presimptomatică a predispoziției pentru o anumită boală, intervenția profilactică, selectarea terapiei farmacologice și îngrijirea medicală individualizată, bazată pe genotip. Progresul obținut în construcția genomului uman și în cercetările din medicina moleculară au făcut din genetica medicală o strategie importantă. Genotipul poate fi dedus din analiza proteinelor (de exemplu, hemoglobină sau α_1-antitripsină), ARN sau ADN, dar analiza ADN-ului este metoda uzuală. Deși nu este vorba despre noi principii sau concepte implicate în medicina genomului, totuși aceasta va schimba modul practicării medicinei în viitor, în special intervențiile posibile pentru bolile frecvente. Testarea pentru predispoziția față de o boală are dezavantajul apariției unei eventuale discriminări, dar aduce și beneficii extraordinare. Medicii din asistența primară de sănătate sunt în poziția în care pot evalua beneficiile și elimina dezavantajele. Analiza genotipului este practica standard în cazul bolilor unde o singură genă are un rol determinant.

Această analiză genetică are un rol mai puțin stabilit în cazul bolilor cu mai mulți determinanți genetici sau factori nongenetici implicați în tulburări poligenice. Oricum, genetica medicală are potențialul de a reduce volumul acestei patologii. Informația dată de genotip are două aplicații largi: prima, de a modifica serviciul medical oferit individual, și a doua, de a face posibilă planificarea familială pentru cuplurile care doresc să aibă copii. Este important de a face distincția între rezultatele genotipice care pot aduce beneficii (de ex.: hemocromatoza) și situațiile în care intervențiile nu au o valoare clară (de ex.: demența Alzheimer sau boala Huntington). Cele mai multe boli aparțin unei categorii intermediare, unde oportunitatea prevenirii sau tratamentului este indiscutabilă, dar limitată.

Rolul testelor de screening în populație, pentru a identifica indivizi la risc pentru o anumită stare patologică și pentru a interveni prevenind manifestarea bolii, este bine stabilit. De exemplu, tensiunea arterială și nivelul colesterolului în sânge sunt măsurate și evaluate prin teste de screening cu scopul de a identifica potențialii pacienți care sunt asimptomatici, dar au predispoziție pentru bolile cardiovasculare. La aceștia, se încearcă să se intervină prin terapie farmacologică și modificări în stilul de viață. Deși tratamentul nu este întotdeauna eficient, deseori se înregistrează beneficii aduse atât sănătății, cât și individului. De asemenea, în medicina perinatală, screeningul populațional este folosit pentru a identifica potențialii pacienți cu genotipuri particulare, care pot beneficia de tratament, ca de exemplu, cei cu fenilcetonurie. Rațiunea pentru mamografia de rutină, testarea sângelui și a materiilor fecale, măsurarea antigenului specific de prostată și screeningul pentru glaucom, toate au la bază principiul că un diagnostic precoce duce la o intervenție terapeutică eficace. Deși o parte din aceste teste vizează boala și mai puțin predipoziția la boală, toate aceste strategii se bazează pe același concept: diagnostic precoce – eficacitate terapeutică. Limita dintre predipoziția la boală și boala în perioada presimptomatică nu este încă stabilită. Este hipertensiunea o boală, sau o predipoziție către un eveniment simptomatic, ca de ex.: accidentul vascular cerebral? Este mutația genetică a genei BRCA1 a cancerului de sân și ovar o predipoziție pentru cancerul de sân, sau o fază precoce a exprimării bolii? Ca orice strategie medicală, intervenția terapeutică bazată pe informația dată de genotip este valabilă numai dacă beneficiile pentru pacient sunt mai mari decât dauna potențială cauzată de analiza genotipică (vezi „Discriminarea și problemele etice“, mai jos). Un exemplu de neutralizare a oportunităților genetice medicale este testul de screening populațional de identificare a celor cu predispoziție la emfizem datorită deficienței de α_1-antitripsină; acești pacienți pot fi identificați prin analiza proteinelor sau a ADN-ului și trebuie sfătuiți privind impactul fumatului asupra evoluției bolii lor. O astfel de utilizare pe scară largă a testelor de screening pentru depistarea și urmărirea pacienților poate necesita reorganizarea sistemului medical și a finanțării acestuia.

Metodele de recombinare a ADN-ului, reacția de polimerizare în lanț (PCR), proiectul genomului uman, noile tehnologii pentru analiza ADN-ului și cercetările din medicina moleculară au făcut posibilă obținerea de informație genetică la un preț scăzut, dar fără a afla care varietate de informație poate fi folosită cu efecte benefice. Deoarece evaluarea ADN-ului a devenit un test de rutină, acesta ar trebui inclus în practica medicală și în foaia de observații, în aceeași măsură ca și înregistrarea tensiunii arteriale, colesterolul și hemoglobina sanguină. Propunerea ca informația ADN să fie utilizată astfel reflectă un punct de vedere exagerat asupra valorii predictive a majorității informației dată de ADN. Într-adevăr, multe informații obținute de la pacienți, ca obezitatea, consumul de alcool, fumatul, antecedentele personale patologice și heredocolaterale au mai multă valoare predictivă decât majoritatea analizelor ADN.

TULBURĂRI EREDITARE MONOGENICE Analiza genotipului este folosită pentru diagnosticarea și evaluarea terapeutică a multor boli în care o singură genă joacă un rol important în determinarea bolii. Genele relevante au fost clonate și au fost identificate mutații genetice pentru cele mai multe boli genetice comune, printre care neurofibromatoza, sindromul Marfan, hipercolesterolemia familială, osteogenesis imperfecta, distrofia miotonică, acondroplazia, polipoza familială a colonului, boala Huntington, boala polichistică renală a adultului, fibroza chistică și hemoglobinopatiile. Pentru aceste boli, analiza genetică poate confirma diagnosticul, poate determina riscul îmbolnăvirii descendenților și rudelor pacientului, uneori putând evalua severitatea bolii și asigura un diagnostic precoce în stadiul presimptomatic, precum și baza sfatului genetic. Un astfel de exemplu este neoplazia multiplă endocrină tipul 2, unde analiza genetică elimină costul mare necesar testelor endocrine de screening pentru membrii familiei și îmbunătățește strategia terapeutică și prevenția pentru cei care au gena mutantă. De beneficii similare se bucură acum și alte boli genetice. Mutațiile la nivelul unei singure gene pot influența, de asemenea, susceptibilitatea farmacogenetică a individului la administrarea unui medicament, rezultând reacții adverse catastrofale la cei predispuși genetic. Astfel de exemple ar fi deficitul de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază, sensibilitatea la suxametonium, hipertermia malignă, sensibilitatea la 5-fluorouracil sau 6-mercaptopurină și multe altele (vezi „Farmacogenetica“, mai jos).

TULBURĂRI EREDITARE COMPLEXE ȘI HETEROGENITATEA În tulburările ereditare complexe, cunoscute, de altfel, și ca boli multifactoriale, gene multiple și factori nongenetici interacționează, contribuind la prezența sau absența bolii. Un astfel de exemplu este diabetul zaharat tip 1 sau

insulino-necesitant, unde se considera a fi implicate ereditar cel puțin 10 gene, incluzând sistemul HLA și gena insulinei. Nu există o singură genă responsabilă predominant pentru DZ tip 1. Situația în care gene singulare au un efect predominant, dar gena implicată respectivă poate varia de la o familie la alta, este numită *heterogenitate genetică*. Exemple de heterogenitate genetică sunt: diabetul zaharat matur cu debut la tinerețe (MODY), unde gena ce îl cauzează ar putea fi cea corespondentă glucokinazei, sau altei gene de pe alți cromozomi; cancerul de sân ereditar, datorat poate mutațiilor de la nivelul genei BRCA1 de pe cromozomul 17 sau gena BRCA2 de pe cromozomul 13; cancerul de colon cauzat, poate, de mutații la nivelul genei responsabile de polipoza ereditară a colonului de pe cromozomul 5 sau de mutații în alte gene ce cauzează cancerul de colon ereditar, fără polipoză. Boala coronariană ischemică (și probabil alte boli comune ale adultului) poate implica fie tulburări ereditare complexe, fie heterogenitate genetică. O parte din pacienți pot avea un debut precoce al bolii coronariene ischemice, în principal datorită unor mutații la nivelul unui singur locus, ca în hipercolesterolemia familială sau disfuncții ale apolipoproteinei E, în timp ce în majoritatea cazurilor se datorează interacțiunilor factorilor nongenetici (de ex.: fumatul și dieta), cu variații în mai multe gene, incluzând apolipoproteina (a), B, alte apolipoproteine, receptorii apolipoproteinelor, lipoproteinlipaza, enzima de conversie a angiotensinei, gene ce afectează concentrațiile de homocisteină, sistemul coagulării, adeziunea celulelor endoteliale și leucocitelor și multe altele. Chiar și atunci când o singură genă are rolul predominant, ca în hipercolesterolemia familială heterozigotă, alte gene pot modifica efectele. Faptul că pot exista atât efecte majore, cât și minore într-o afecțiune individuală, face neclară limita dintre conceptele privind trăsăturile complexe ale bolii și heterogenitatea genetică.

Heterogenitatea genetică este bine demonstrată pentru hipertensiunea arterială, cu efecte datorate predominant unei singure gene ce implică subunitatea β sau γ a canalului de sodiu sensibil la amilorid, de la nivelul celulei renale, enzima 11-β-hidroxisteroid dehidrogenaza (aldosteron sintaza/11β-hidroxilaza) cu rol în sinteza aldosteronului sub controlul ACTH-ului, cotransportorul renal de Na-Cl sensibil la tiazidice și mulți alți loci. Această patologie relevă efecte dominante în anumite cazuri și recesive în altele, variații considerabile ale manifestărilor, chiar și într-o singură familie, și necesitatea intervenției terapeutice diferite, bazată pe deficitul genetic specific. Descoperirile extensive făcute în genetica hipertensiunii au îngustat conceptul de „hipertensiune esențială“ și ilustrează potențialul practicării medicii genomice.

ASPECTE ETICE ȘI DE DISCRIMINARE Există temeri că discriminarea în legătură cu angajările, cu actul medical și asigurările de sănătate va fi bazată pe rezultatele din testele genetice. Aceste probleme sunt similare cu cele în legătură cu alte informații medicale, ca hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, istoria familială a unor boli genetice, ca boala Huntington, cancerul de sân sau boala coronariană ischemică. Este imperativ ca individul să nu fie discriminat pe baza informației genetice. Va fi un test pentru societate și pentru profesiunea medicală, ca să diferențieze beneficiile geneticii medicale de efectele negative posibile ca de exemplu, discriminarea. Vor trebui luate măsuri guvernamentale și legale, necesare pentru a interzice o astfel de discriminare (bazată pe genotip sau predipoziții genetice). Multe societăți garantează accesul universal la actul medical și este posibil ca testele genetice să crească în SUA nevoia accesului universal la sistemul de sănătate, având costuri standardizate. Această problemă este complexă, nu este unică pentru genetică și va fi în continuare dezbătută. S-a propus testarea genetică anonimă pentru aceia care vor să obțină un sfat genetic, cu un minim risc de dezvăluire a confidențialității (de exemplu, teste anonime pentru boala Huntington sau pentru o predipoziție oncologică). Testele anonime creează dificultăți în asigurarea că cei cu rezultate îngrijorătoare pot beneficia de o interpretare corectă a testelor, consiliere și tratament eficient, existând deja experiențe similare cu testele anonime pentru virusul imunodeficienței umane.

BAZELE MOLECULARE ALE EXPRESIEI GENETICE

Genomul uman este estimat a conține 50.000 până la 100.000 gene, fiecare dintre ele fiind compusă dintr-un polimer liniar de ADN. Genele sunt asamblate în lanțuri liniare lungi, care, împreună cu proteinele cromatinei, formează *cromozomii*. Toate celulele nucleate umane normale, cu excepția spermatozoidului sau ovulului, conțin 46 de cromozomi, dispuși în 23 perechi, fiecare componentă a unei perechi derivând din fiecare individ-părinte. Descoperirea faptului că genele nu sunt secvențe continue de ADN, ci sunt compuse din secvențe codate (exoni) întrerupte de secvențe ce se interpun (introni), a dus la o viziune mai complexă a expresiei genetice.

Câteva dintre aproximările referitoare la mărimea și organizarea genomului uman sunt prezentate în figura 65-1. Genele, estimate a fi de la 50.000 la 100.000, sunt înscrise în cele 3 bilioane de perechi de baze ale ADN-ului, care reprezintă genomul haploid. Lungimea ADN-ului e măsurată cantitativ în kilobaze (kb), unități a 1.000 perechi de baze, sau megabaze (Mb), adică 1 milion de perechi de baze. Studiile linkage-ului arată că genomul uman este compus din aproximativ 3.000 centimorgane (cM) în lungimi recombinate. Un centimorgan (1/100 dintr-un Morgan) este o măsură a distanței genetice, care reflectă probabilitatea încrucișării între doi loci în timpul meiozei. Un centimorgan aproximează la 1% șansa încrucișării din timpul meiozei. Deci, un cromozom conține, în medie, de la 2.000 la 5.000 gene, în 130 milioane de perechi de baze ale ADN-ului și este echivalent cu aproximativ 130 cM de material genetic. O microbandă tipică pe un cromozom (însemnat la nivelul de rezoluție al bandei de 800) ar trebui să conțină 3 până la 5 milioane perechi de baze și de la 60 la 120 de gene. Această formulare simplifică mult numeroase aspecte. Estimarea numărului total de gene este imprecisă și, deși

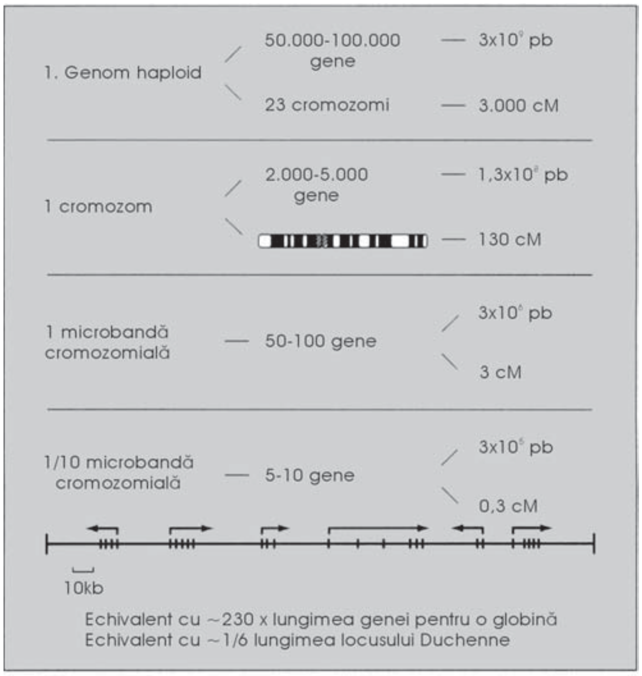


FIGURE 65-1 Perspective privind masa de ADN, numărul de gene și distanța genetică în genomul uman. Săgețile de jos indică transcripții ipotetice, cu linii verticale indicând exoni în gene. *(Din Scriver et al, cu permisiunea lor)*

distanța medie de recombinare este de aproximativ 1cM pe 1 milion de perechi de baze de ADN, există variații largi la distanțele scurte și variații legate de sex. Genele variază în mărime de la mici (1,5 Kb pentru gena globulinei) la cele mari (aproximativ 2.000 Kb pentru locusul distrofiei musculare Duchenne). Elementele reglatoare ce acționează în configurațiile *cis* (de ex.: pe lanțul continuu al ADN) pot avea o distanță considerabilă de la nivelul regiunii de codare, de ex.: 50 Kb 5' și 20 Kb 3' la gena β-globinei, extinzând astfel domeniile funcționale ale genelor și complicând evaluarea limitelor. Genomul uman conține, de asemenea, numeroase secvențe ce se repetă frecvent, cu funcții necunoscute.

Dacă cineva ar vrea să scrie pe hârtie *o copie a unui lanț* de ADN al genomului haploid uman, ar umple un text de 170 de ori mai mare ca cel al *Harrison-ului*. Analogia dintre genomul uman și un text mare poate fi dusă și mai departe. Textul poate fi văzut ca fiind legat în 23 de volume separate, de diferite mărimi, fiecare echivalând cu un cromozom. Indivizii ar moșteni un set patern de 23 volume și un set matern de 23 volume. Mutația care cauzează siclemia ar fi echivalentul schimbării unei singure litere pe o pagină a unui volum din fiecare set, în timp ce eliminarea genei pentru α-globină în α-talasemie ar fi echivalentă cu pierderea unei sau a două pagini de text din fiecare set. Acest text poate fi văzut, de asemenea, ca fiind copiat de foarte multe ori de-a lungul a mii de generații, cu multiple erori sau mutații ce apar și sunt moștenite de generațiile următoare. În sfârșit, gândind analogic, în conceptul încrucișării genetice, fiecare volum din fiecare set poate face schimb de părți de la una până la șase regiuni pe un volum, astfel încât se crează un text unic din 23 de volume, ce cuprinde porțiuni mixte și care va fi moștenit de generația următoare. Acest unic genotip rezultat este baza individualității noastre genetice.

FLUXUL MOLECULAR DE INFORMAȚIE Se cunosc multe despre modalitatea în care organismele vii depozitează, transmit și utilizează informația genetică. Două cărți excelente de Alberts și colab. și Darnell și colab. cuprind foarte sistematic și clar terapia oferită de biologia moleculară și celulară, iar textele scrise de Watson și colab., 1987, și de Lewin descriu o viziune detaliată a geneticii moleculare.

Informația genetică transportată pe cromozomi este transmisă celulelor fiice în două tipuri diferite de circumstanțe. *Mitoza* se întâmplă de fiecare dată când o celulă somatică (de ex.: celula negerminativă) se divide și transmite două copii identice fiecărei gene, către fiecare celulă fiică, menținând astfel o compoziție genetică uniformă în toate celulele organismului. În cealaltă circumstanță, *meioza*, informația genetică se transmite de la un individ la un descendent. În meioză, cei 46 de cromozomi ai unei celule germinative imature se aranjează singuri în 23 de perechi în centrul nucleului, fiecare pereche fiind compusă dintr-un cromozom derivat de la mamă și din cromozomul omolog de la tată. În timpul meiozei, cei doi cromozomi parteneri se separă, și numai unul din fiecare pereche se va duce în fiecare gamet. Deci, meioza reduce numărul cromozomilor de la 46 la 23, fiecare gamet primind un cromozom din fiecare cele 23 de perechi. Asortarea fiecărei perechi de cromozomi este aleatorie, astfel încât fiecare gamet primește o combinație diferită de cromozomi materni și paterni. Combinarea la fertilizarea ovulului și spermatozoidului, fiecare având 23 de cromozomi, duce la un individ cu 46 de cromozomi.

Combinarea independentă a cromozomilor în gameți din timpul meiozei produce o diversitate enormă printre genotipurile posibile ale progenitorilor. Pentru fiecare 23 de perechi de cromozomi există 2^{23} de combinații diferite care se pot forma, iar posibilitatea ca un set de părinți să producă 2 urmași cu complement identic de cromozomi este una din 2^{23} sau una la 8,4 milioane (exceptând gemenii monozigoți). Se poate adăuga în plus la diversitatea genetică enormă și fenomenul *recombinării genetice* (vezi „Harta genetică și principiul încrucișării genetice", mai jos).

STRUCTURA ADN-ULUI Majoritatea organismelor stochează informația genetică în *acidul deoxiribonucleic* (ADN). ADN-ul este un polimer linear, format din patru unități monomerice diferite, numite *deoxiribonucleotide* sau, simplu, *nucleotide*, legate împreună într-un lanț prin legături fosfodiesterice. O moleculă tipică de ADN e compusă din două lanțuri de polinucleotide, rulate unul în jurul celuilalt, fiecare conținând multe mii și chiar câteva milioane de perechi de baze. Fiecare nucleotidă dintr-un lanț este legată specific prin legături de hidrogen de o nucleotidă din celălalt lanț. Doar două tipuri de perechi de nucleotide sunt găsite în ADN: deoxiadenozină monofosfat cu timidină monofosfat (perechea A-T) și deoxiguanozină monofosfat cu deoxicitidină monofosfat (perechea G-C). Deci, secvența de nucleotide a unui lanț fixează secvența celuilalt lanț și astfel cele două lanțuri se numesc *complementare* unul celuilalt.

Secvența celor patru nucleotide de-a lungul lanțului de polinucleotide variază printre ADN-urile organismelor neînrudite și reprezintă baza moleculară a diversității genetice. Datorită faptului că majoritatea caracteristicilor genetice sunt stabil transmise de la părinte la progenitură, secvența de nucleotide din ADN trebuie să fie fidel copiată sau replicată atunci când organismul se autoreproduce. Aceasta se întâmplă prin separarea celor două lanțuri catenare și polimerizarea celor două lanțuri fiice de-a lungul catenelor parentale separate. Secvența de nucleotide și informația genetică este conservată în timpul acestui proces, deoarece fiecare nucleotidă din lanțurile fiice este perechea specifică cu complementara ei din lanțul parental, înainte de a începe reacția de polimerizare.

Procesul replicării este complex din punct de vedere mecanic, dar simplu din punct de vedere conceptual. Două catene ale ADN-ului se separă și fiecare este copiată de o serie de enzime, care inserează o bază complementară opusă fiecărei baze de pe catena originală de ADN. Astfel, sunt formate două catene dublu helicoidale identice dintr-una singură.

CODUL GENETIC Secvența bazelor dintr-o genă dictează, în final, secvența de aminoacizi dintr-o proteină specifică (figura 65-2). Coliniaritatea dintr-o moleculă de ADN și secvența proteică este obținută prin *codul genetic*. Cele patru tipuri de baze din ADN sunt aranjate în triplete, fiecare formând

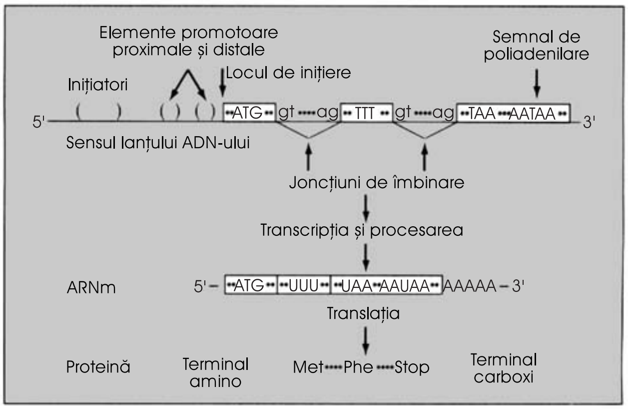


FIGURA 65-2 Genă eukariotă prototip. Într-o formă schematică, o genă celulară este descrisă în exonii sau regiunile de codare (dreptunghiuri) separați prin secvențele de intervenție (introni). Intronii încep cu dinucleotidul GT și se termină cu AG. O secvență scurtă a AATAA (sau variante modificate) direcționează clivajul endonucleolitic și poliadenilarea ARN-ului în curs de formare. Elementele promotoare, figurate ca paranteze goale, se așează în amonte față de începutul genei și, deseori, sunt multiple în origine. Elementele promotoare comune includ secvențe cum ar fi TATA și CCAAT (dreptunghiurile TATA și CAT), GGCGGG (sediul de legare a factorului nuclear Spl). Secvențe adiționale, cunoscute ca acceleratori, intensifică transcripția și se pot așeza înainte, în interiorul sau după genă. După transcripție, ARN este procesat pentru a se produce mARN matur, care este translat pentru a se produce proteina. *(După Scriver și colab., cu permisiunea autorilor.)*

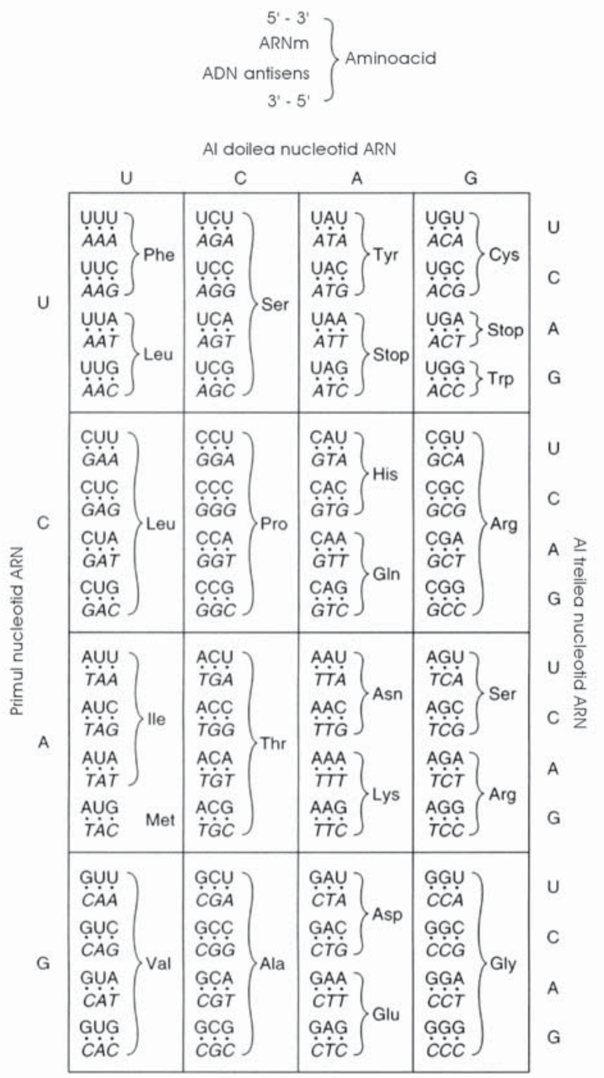


FIGURA 65-3 Codul genetic. Codonii ARN apar scriși normal; codonii ADN complementar sunt în italic. A, adenina; C, citozina; G, guanina; T, timina; U, uridina (înlocuiește timina în ARN). În ARN, adenina este complementară timinei din ADN; uridina este complementară adeninei din ADN; citozina este complementară guaninei și vice versa. „Stop" este punctuație. Cele trei litere și singura literă de prescurtare a aminoacizilor este următoarea: Ala (A), alanină; Arg (R), arginina; Asn (N), asparagina; Asp (D), acid aspartic; Cys (C), cisteina; Gln (Q), glutamina; Glu (E), acid glutamic; Gly (G), glicina; His (H), histidina; Ile (I), izoleucina; Leu (L), leucina; Lys (K), lisina; Met (M), metionina; Phe (F), fenilalanina; Pro (P), prolina; Ser (S), serina; Thr (T), treonina; Trp (W), triptofan; Tyr (Y), tirozina; Val (V), valina. (*Din Scriver et al, cu permisiunea lor*)

un cuvânt codat sau *codon,* care în cele din urmă semnifică un singur aminoacid. Există triplete de codoni pentru fiecare dintre cei 20 de aminoacizi care se găsesc în proteine (figura 65-3); sunt diferențe mici în codul genetic mitocondrial. Deoarece se pot forma 64 de triplete diferite din patru baze și există doar 20 de aminoacizi, se consideră codul genetic ca fiind *degenerat*. Majoritatea aminoacizilor sunt specificați de mai mult de un codon, fiecare dintre ei fiind complet specific. Astfel, secvența dublucatenară adenină-adenină-adenină (sau AAA) în catena antisens [complementară ARN-ului mesager (ARNm)] în cea timină-timină-timină (sau TTT) în sensul catenei (aceeași secvență ca ARNm) codifică uridina-uridina-uridina (sau UUU) în ARNm, care este translaționat în fenilalanină în proteină (figura 65-2).

ADN → ARN → PROTEINĂ Pentru translația informației genetice, cu formarea unei proteine, un segment de ADN este mai întâi transcris în ARNm. ARN-ul mesager conține o secvență de baze de purină și pirimidină, care este complementară bazelor din sensul opus al catenei de ADN. Prin acest mecanism, fiecare adenină a ADNului devine uridină în ARN, fiecare citozină din ADN devine guanină în ARN, fiecare timină din ADN devine adenină în ARN și fiecare guanină din ADN devine citozină în ARN. Astfel, fiecare triplu codon din ADN este transformat prin translație într-un triplu codon corespondent din ARN.

ARN-ul mesager pentru fiecare genă este modificat major în nucleul celulei, prin tăierea și eliminarea secvențelor de introni. Apoi, traversează membrana nucleară și intră în citoplasmă, unde servește ca matriță pentru sinteza unei proteine specifice. Pentru translația ARNm cu formarea de proteină, ARNm se leagă de o structură complexă numită *ribozom*, compus din tipuri diferite de ARN [ARN ribozomal (ARNr)] și un număr mare de proteine. Fiecare din cei 20 de aminoacizi este atașat în citoplasmă la un tip de ARN [ARN de transfer (ARNt)], pentru a fi așezat la locul său potrivit în secvența proteică. Fiecare ARNt conține o ansă anticodon, care include o secvență de trei baze, complementară cu un codon specific în ARN-ul mesager (ARNm) corespunzător. De ex.: fenilalanina este atașată la un ARNt al cărui anticodon conține secvența AAA, care este complementară codonului UUU din ARNm, ce codifică aminoacidul.

Sub influența factorilor citoplasmatici (factori de inițiere, elongare și terminare), legăturile peptidice sunt formate între diferiți aminoacizi aliniați de-a lungul ARNm. Uneori, este găsit un codon de terminare și polipeptidul complet este eliberat de la nivelul ribozomului. Deoarece secvența primară de baze din regiunile de codare ale ADN-ului determină secvența de aminoacizi din proteină, se consideră că gena și proteina respectivă sunt *coliniare*. Astfel, orice modificare a secvenței de baze din genă determină modificarea proteinei la un anumit nivel în secvența ei.

CONTROLUL EXPRESIEI GENETICE Controlul expresiei genetice la nivel transcripțional este complex. Secvențele ADN reglatoare ce acționează la configurațiile *cis* sunt parte ale aceleiași molecule duplex ADN ca și secvența de codare, iar factorii ce acționează la configurațiile *trans* (de obicei, proteine) sunt codate de alte gene. Acești ultimi factori interacționează cu primii, controlând procesul de transcripție. Mulți factori din prima categorie sunt la distanțe scurte în amonte de locul de inițiere a transcripției, dar alții acționează la distanțe mari (ex.: 5-50 Kb) în amonte și în aval de locul de inițiere a transcripției.

Prima familie de factori transcripționali descrisă a fost cea a proteinelor de răsucire helicoidală, iar proteinele homeodomeniului conțin un astfel de tip de secvență de helicoidare. Aglomerări complexe de gene homeotice au fost supuse mutațiilor la șoareci, folosind metodologia de țintire a genei și, astfel, un număr crescând de mutații umane sunt acum cunoscute. Un alt grup de factori transcripționali conțin secvențe de tip „deget de zinc", asemenea receptorilor steroizi. Alte familii includ proteine cu „fermoar leucinic" sau secvențe de tip helix-buclă-helix. Cele de leucină sunt caracterizate prin heptade de leucină repetate, care inițiază formarea dimerilor și formează variați heterodimeri ce pot activa sau inhiba transcripția. Proteinele tip helix-buclă-helix formează, de asemenea, dimeri cu efecte reglatoare pozitive sau negative.

Reglarea expresiei genetice are loc și la nivel posttranscripțional, incluzând reglarea exportului de ARNm din nucleu în citoplasmă, îmbinările alternative ale fragmentelor transcrise, poliadenilarea transcripției, translația ARNm și stabilizarea ARNm. Există numeroase exemple unde funcția genei este reglată prin îmbinări alternative, cum ar fi controlul secreției imunoglobulinelor, producerea de calcitonină sau peptid înrudit genetic cu calcitonina și modularea structurii și funcției troponinei-T.

MUTAȚIA – BAZA VARIAȚIILOR NORMALE ȘI A BOLILOR GENETICE

Mutația a fost definită ca o modificare stabilă, moștenită a ADN-ului, definiție independentă de semnificația funcțională

a modificării. Aceasta se produce în secvența primară de nucleotide, iar schimbările, cum ar fi cele ce implică metilări, sunt considerate a fi *evenimente epigenetice*. Mutațiile în celulele somatice pot avea semnificație în producerea cancerului sau în procesul îmbătrânirii, și, pe de altă parte, pot fi de mică importanță fenotipică. Mutațiile în celulele germinative au impact la nivelul generației viitoare. Ideea că mutațiile sunt modificări stabile rămâne general valabilă, dar s-a descoperit că anumite mutații pot fi instabile, fie la nivelul celulelor germinative, fie al celor somatice. Unele mutații sunt genetic letale și nu pot fi moștenite de la o generație la alta, în timp ce altele sunt mai puțin distructive și sunt tolerate la descendenți. Din punct de vedere al evoluției, mutațiile asigură diversitate genetică suficientă pentru a permite speciilor să se adapteze la modificările din mediul înconjurător, prin mecanismul selecției naturale.

Mutațiile sunt diverse (tabel 65-1) și pot cuprinde alterații mari (de milioane de perechi de baze) în structura cromozomului; acestea includ duplicări, deleții și translocații ale unei porțiuni de cromozom la un altul (vezi capitolul 66). Ele pot cuprinde genomul întreg (3 bilioane perechi de baze), ca în triploidie, unde există a treia copie a unui întreg cromozom. Pe de altă parte, mutațiile pot fi foarte mici, implicând deleții, inserări sau înlocuirea unei singure baze. Mutațiile foarte mici sau ale unei singure baze se numesc *mutații punctiforme*. Dacă delețiile sau inserțiile unei baze sau două se produc într-o regiune de codare, acestea dau naștere la mutații cu schimbarea structurii (*frameshift mutation*), pentru că modifică structura de citire a tripletului genetic din ARNm, așa încât fiecare codon situat distal de mutație în gena respectivă este citit în sens greșit. Mutațiile frameshift modifică secvența proteică și, de obicei, duc la terminarea prematura a lanțului peptidic, datorită întâlnirii codonului de terminare. Mici deleții sau inserții pot și ele afecta transcripția, excizia sau procesarea ARN-ului, în funcție de localizarea lor.

Atunci când o bază este înlocuită cu o alta în regiunea de codare, mutația punctiformă poate fi de 3 tipuri: 1) *mutație sinonimă sau tăcută*, fără expresie fenotipică (reprezentând 23% din substituțiile aleatoare de baze în regiunile de codare), în care înlocuirea bazei nu duce la modificarea aminoacizilor, ci doar la substituția unui codon diferit pentru același aminoacid (de ex.: înlocuirea unei singure perechi de baze în ADN, astfel încât codonul ARN pentru fenilalanină va fi transcris în ARN nu ca UUU, ci ca UUC, care totuși codifică același aminoacid, fenilalanină); 2) *mutație cu sens greșit* (*missense mutation*) (aproximativ 73% din substituțiile de baze), în care înlocuirea bazei modifică codonul pentru un aminoacid la un alt aminoacid (de ex.: înlocuirea unei perechi de baze în ADN în codonul pentru fenilalanină, astfel încât va fi transcris în ARN nu ca UUU, ci ca UUA, va duce la formarea leucinei); și 3) *mutații fără sens* (*nonsense mutation*) (aproximativ 4% din substituțiile de baze), în care înlocuirea bazei modifică codonul cu unul de terminare (ex.: înlocuirea unei perechi de baze în codonul pentru tirozină, așa încât va fi transcris în ARN nu ca UAU, ci ca un codon de oprire UAA). Ocazional, substituția unei baze în regiunea de codare poate altera îmbinarea ARN, fie prin crearea unui spațiu criptic, fie prin interferarea cu funcția unui spațiu normal de îmbinare. Pentru mutațiile cu sens greșit, codul aminoacizilor format dintr-o singură literă este deseori folosit pentru a indica substituțiile, ca de ex.: R560T înseamnă înlocuirea argininei (R) la poziția 560 din proteină, cu treonină (T).

Deleții mai mari pot afecta o porțiune din genă, întreaga genă sau un set de gene alăturate. Sindroamele genei alăturate sunt discutate în Scriver și colab. Aceste mutații prin deleții pot întrerupe sau elimina regiunea de codare a genei, ducând la absența formării proteinei. Alternativ, o deleție poate

Tabelul 65-1

Mecanisme comune ale mutației

Tipul	**Efecte uzuale**	**Exemple**
MUTAȚII LARGI		
Deleții	Nul*	Distrofia Duchenne Gene învecinate
Inserții	Nul	Hemofilia A/LINE
Duplicații	Nul, gena modificată Dozaj, gena intactă	Distrofia Duchenne Charcot-Marie-Tooth
Inversii	Nul	Hemofilia A
Triplete expansive	Nul Dobândirea funcției?	Sdr. X fragil Boala Huntington
MUTAȚII PUNCTIFORME		
Tăcute (în interiorul sau exteriorul codării)	Nici unul	Fibroza chistică
Deleție cu sens greșit sau în structură	Nul, hipomorfic, funcție alterată, dobândire de funcție, benignă	Globina Fibroza chistică
Nonsens	Nul	Fibroză chistică
Frameshift	Nul	Fibroza chistică
Splicing (ag/gt)†	Nul	Globină
Splicing (ag/gt în afară)†	Hipomorfic	Globină
Reglatorii (TATA, alta)	Hipomorfic	Globină
Reglatorii (locul polyA)	Hipomorfic	Globină

* „Null" indică produsul genei nefuncțional.
† „ag/gt" indică mutații în mod aproape absolut ale primelor două sau ultimilor două perechi de baze canonice ale fiecărui intron, în timp ce „ag/gt în afară" indică mutații splicing în secvențe mai puțin canonice ale intronilor și exonilor.

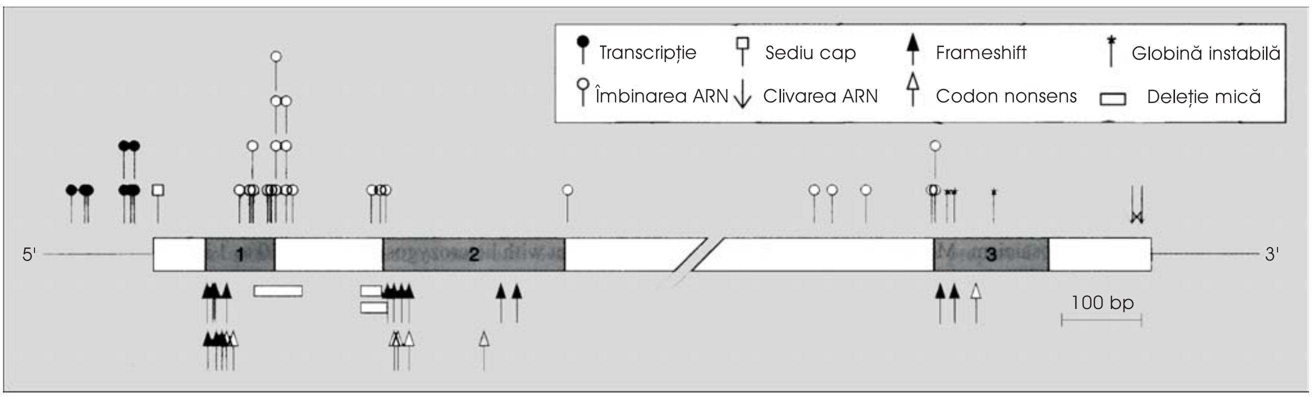


FIGURA 65-4 Mutația punctiformă în β talasemie. Gena globinei β este descrisă cu arii hașurate numerotate, reprezentând regiunile de codare ale exonilor. Ariile pătrate deschise dintre exoni și introni, iar ariile pătrate deschise la nivelul capetelor terminale 5' și 3' ale genei sunt regiuni netranslatate care apar în ARNul mesager. Tipurile variate de mutații sunt descrise prin simboluri diferite *(Din HH Kazazian, Jr., CD Boehm, Blood 72:1107, 1988, cu permisiunea lor)*

face legături între regiunile de codare ale unor două gene și pot produce o fiziune, ducând la formarea unei proteine hibride, compusă din secvența inițială a unei proteine, urmată de secvența finală a celeilalte proteine. Acest ultim tip de mutație se poate produce, în mod particular, prin încrucișarea inegală între gene omoloage repetate în tandem, cum sunt genele globinei. Dimensiunile mutațiilor observate la locusul β-globinei umane ne dau o bună perspectivă asupra heterogenității mutațiilor posibile. Mai mult de 200 de mutații cu sens greșit duc la substituții de aminoacizi la nivelul locusului β-globinei și pot avea loc variate uniri δβ și βδ.Numeroase mutații ce intervin în transcripția,îmbinarea și procesarea ARN-ului, cauzând β-talasemia, sunt arătate în figura 65-4. Rezultatele reciproce ale delețiilor cauzate de încrucișări inegale sunt duplicațiile, acestea fiind cea mai frecventă mutație ce determină boala Charcot-Marie-Tooth tipul IA. De asemenea, se produc inserții în genomul ADN prin retrotranspoziție, exemplificată de apariția unei secvențe ce se repetă în gena factorului de coagulare VIII, ce duce la hemofilia A. Inversia, ce afectează gena factorului VIII, este cauza comună de hemofilie A, formă severă.

Mutațiile de triplete repetitive ce se extind sunt cunoscute a cauza retardarea mintală din sindromul X-fragil, distrofia miotonică, atrofia musculară spinobulbară, boala Huntington, ataxia spinocerebeloasă tipul I și alte boli. Aceste triplete ce se repetă pot apare în regiunile 5' netranslatate, de codare, intronice sau 3' netranslatate. Secvențe mai lungi care se repetă sunt în general asociate cu fenotipuri mai severe și/ sau cu debut precoce, iar secvențele doar puțin mai lungi față de cele normale pot funcționa ca premutații la indivizii asimptomatici. Tripletele premutante și mutațiile triple extinse repetitive sunt instabile și pot deveni mai instabile când sunt transmise de la sexul feminin, ca în cazul sindromului X-fragil și a distrofiei miotonice, sau de la sexul masculin, ca în cazul bolii Huntington și a ataxiei spinocerebeloase. Pentru multe din bolile neurodegenerative (boala Huntington, atrofia musculară spinobulbară, ataxia spinocerebeloasă tip I și altele), aceste triplete conțin informația pentru un lanț de poliglutamine din proteină, dar mecanismul prin care acestea produc efectiv neurodegenerarea nu este cunoscut. Aceste mutații constituie unul din mecanismele ce stau la baza fenomenului de *anticipare*, în care fenotipul unei boli se agravează de-a lungul unor generații succesive din cadrul unei familii.

Tipul și frecvența mutațiilor umane este un subiect complex (vezi Scriver și colab.). Mutațiile ce determină aneuploidie cromozomială se produc cu atât mai frecvent cu cât mama este mai în vârstă. Unele tipuri de mutații se produc mai frecvent cu creșterea în vârstă a tatălui. Câțiva loci, ca aceia ai distrofiei musculare Duchenne și ai acondroplaziei, sunt obiectul unei frecvențe mari de noi mutații. În distrofia musculară Duchenne, acestea pot avea legătură, în parte, cu neobișnuita mărime a genei responsabile. Structura genei, poziția ei în genom și represorii produsului genei pot contribui la creșterea frecvenței unor noi mutații. Apariția 5-metil-citozinei la nivelul perechilor de baze CG duce la zone cu o frecvență mutațională mare, datorită dezaminării spontane a 5-metil-citozinei, cu producerea timinei. Această proprietate conduce la creșterea polimorfismului în zonele CG din genom și e responsabilă pentru anumite puncte mutaționale; în acondroplazie, o modificare specifică a bazelor C la T este foarte frecventă, dar alterări similare se produc și în hemofilia A,B și alte boli. Existența tehnicilor de recombinare a ADN-ului face posibilă definirea naturii exacte a mutațiilor, determinarea originii lor materne sau paterne și analizarea mutației, dacă aceasta este mai veche sau este recentă. Mutațiile comune din populație, apărute ca urmare a unui singur eveniment, pot fi recunoscute prin apariția unui polimorfism al ADN-ului, cu haplotipuri specifice în jurul mutațiilor; aceasta a fost bine studiată pentru talasemie, fenilcetonurie și fibroza chistică. *Haplotipul* este un grup de markerii genetici uniți împreună pe un singur cromozom, ca în cazul unui grup de polimorfisme ADN, sau a unui grup de alele ale antigenelor leucocitare umane (sistemul de histocompatibilitate HLA).

Când mutațiile au loc în celulele germinative, expresia modificată a genei mutante nu afectează fenotipul individului, dar se manifestă în generațiile următoare. De obicei, aceste mutații noi sunt sporadice în populația umană, dar o mutație ce apare în celulele somatice într-un stadiu timpuriu de dezvoltare poate afecta adăpostirea individuală a mutației și aceasta poate fi sau nu transmisă generațiilor următoare. Adăpostirea individuală a unei mutații, cum ar fi a unei celule somatice, se consideră a fi un *mozaic,* deoarece sunt prezente două populații de celule: celulele normale și celulele ce adăpostesc gena mutantă. Mutațiile ce apar într-o linie timpurie de celule germinative pot duce la mozaicism gonadal, astfel încât mulți gameți mutanți pot apare datorită unui eveniment. Mozaicismul gonadal este documentat în osteogeneza imperfecta, în distrofia musculară Duchenne și, probabil, și pentru alte gene ale unor boli. Motivul apariției mai frecvente a mozaicismului gonadal pentru osteogeneza imperfecta, comparativ cu raritatea sa pentru boli ca acondroplazia, este necunoscut, dar mutațiile ce intervin în timpul meiozei (de ex.: încrucișarea inegală), sau mai târziu în viață, nu ar trebui să fie mozaicism gonadal. Mutațiile asociate cu înaintarea în vârstă a tatălui (de ex.: acondroplazia) nu implică, de regulă, mozaicism gonadal.

În context clinic, mutațiile genetice umane intră în două categorii. Unele mutații sunt relativ vechi, fiind găsite la mii sau la milioane de oameni, ca în cazul hemoglobinopatiei S, genele alele Z din deficitul de α_1-antitripsină și din fibroza chistică. Aceste mutații fie au tendința de a fi recesive, așa încât alelele mutante persistă în populație prin heterozigoți, fie sunt suficient de benigne, permițând reproducerea. Existența aceleași gene mutante de alele la mulți indivizi are implicații în strategiile de diagnostic și screening pe baza ADN-ului (vezi „Analiza mutațiilor genetice“, mai jos). Dacă predispoziția genetică la boli comune a adultului este asociată cu mutațiile ancestrale, screeningul populațional ar fi fezabil prin metode la nivel molecular. Alte mutații umane sunt fie recente, fie noi, fiind diagnosticate ca prim caz într-o familie. Acest context este cel mai comun pentru cele autosomal dominante, mutații prin deleții și pentru mutații legate de cromozomul X, care modifică reproducerea la sexul masculin. Aceste mutații au tendințe de a fi heterogene, cu mutații diferite în fiecare familie luată în studiu, cu doar rare mutații identice apărute. Scenariul acesta e tipic pentru boli ca distrofia musculară Duchenne, neurofibromatoză, retinoblastom și multe altele, care au efecte la nivelul potențialului reproductiv. Mutațiile noi sunt discutate mai jos (vezi „Mutații noi dominante“ și „Mutații noi legate de cromozomul X“).

DIVERSITATEA GENETICĂ UMANĂ: INDIVIDUALITATEA CHIMICĂ A LUI GARROD ȘI CONCEPTUL DE POLIMORFISM

În 1902, Garrod a observat că metabolismul anormal prezent în tulburări ca alcaptonuria ar putea implica o individualitate chimică mult mai mare, iar acest concept și-a găsit explicarea sa prin realizarea faptului că gena unei anumite proteine există frecvent în forme diferite la diverși oameni normali și prin recunoașterea că există chiar și variații mari în secvența ADN-ului genomului uman în populație. Diversitatea genetică, larg răspândită, a putut fi prima dată sesizată în momentul când a fost posibil studiul enzimatic prin electroforeza extractelor celulare, identificând astfel variante structurale ale enzimelor, fără a fi necesar procesul de purificare a

lor. Folosind acestă tehnică, a fost demonstrat că multe proteine există în două sau mai multe forme în populație. Aceste forme multiple se datoresc existenței în populație a multiple variații ale unei gene (denumite *gene alele*) la nivelul aceluiași locus genetic, ce codifică aceeași proteină. Fiecare individ are două alele, pentru mulți loci, fiecare genă alelă aparținând de la fiecare părinte. Dacă cele două alele sunt identice, individul se spune că este *homozigot*, dacă ele diferă, individul se numește *heterozigot*. Alelele variate au derivat dintr-o singură genă alelă precursoare prin mutații în timpul evoluției speciilor; în general, ele diferă una de alta doar prin înlocuirea unei baze cu o alta (mutații missense). În majoritatea cazurilor, proteinele produse de ambele alele la nivelul locusului dat sunt funcțional identice, de ex.: diferența aminoacidului este „neutră“ ori foarte aproape de punctul selecției naturale.

La nivelul secvenței proteice, mulți loci genetici (ca de ex.: cei ai lanțului β al hemoglobinei) au alele standard, care reprezintă majoritatea genelor alele din populație, în timp ce alte alele sunt rare. La nivelul altor loci genetici, nici o singură alelă nu există cu o frecvență suficientă pentru a fi desemnată standard sau normală. Variațiile în lanțul α al haptoglobinei și al apolipoproteinei (a) reprezintă exemplele unui astfel de polimorfism genetic extrem. Un locus polimorfic (sau regiune de nucleotidă) este acela unde cea mai frecventă alelă are frecvența mai mică de 0,99. Această definiție se referă numai la frecvența variantelor la nivelul locusului și nu atinge aspectul consecințelor funcționale ale formelor variate.

Recunoașterea polimorfismului a fost lărgită de descoperirea variației extraordinare la nivelul secvenței de ADN. Între 1 din 100 și 1 din 200 perechi de baze din genomul uman sunt polimorfice; aceasta se corelează cu heterozigozitatea la 1 din 250 până la 1 din 500 perechi de baze. Este posibil a detecta polimorfism la nivelul unei singure baze a ADN-ului, ceea ce reprezintă diferențe sinonime sau polimorfism aminoacidic în regiunile de codare, iar polimorfismul ADN-ului apare cu o și mai mare frecvență dincolo de regiunile de codare în părți ale genomului care nu au deloc sau au foarte puțină expresie genetică. Polimorfismul ADN-ului include, în afară de diferențe la nivelul unei singure baze, inserții, deleții și variații în numărul secvențelor repetate în tandem. Ultimele sunt numite *repetări în tandem variabile ca număr* (VNTR), dacă sunt lungi, sau *repetări în tandem scurte* (STR), dacă sunt foarte scurte, de exemplu, repetări de tetra-, tri-, di- sau mononucleotide.

Recunoscând mărimea polimorfismului ADN (diferențe de milioane de nucleotide dintre două genoame haploide luate la întâmplare), este clar că ADN-ul fiecărui individ conține milioane de diferențe în comparație cu ADN-ul altuia, cu excepția gemenilor identici. Aceste diferențe de ADN pot fi împărțite în patru mari categorii: 1) cele fără expresie fenotipică (de exemplu, polimorfismul ADN folosit la testarea identității); 2) cele care cauzează diferențe fenotipice, fără să afecteze susceptibilitatea pentru boli (de ex.: diferențele în înălțime, culoarea părului); 3) cele ce își aduc contribuții minore în procesul bolii (de ex.: pentru tulburările patologice complexe); și 4) cele cu o contribuție majoră în cauzarea fenotipului de boală (de ex.: pentru bolile cauzate de o singură genă).

METODE DE ANALIZĂ A ADN-ULUI UMAN

Analizele moleculare cu relevanță clinică se bazează pe multiple caracteristici și strategii multiple, incluzând: 1) abilitatea de a clona gene și fragmente de ADN folosind metode de recombinare; 2) determinarea secvenței de fragmente de ADN; 3) specificitatea hibridizării acidului nucleic; 4) specificitatea zonelor de recunoaștere ale endonucleazelor de restricție; 5) puterea amplificării ADN-ului folosind reacția de polimerizare în lanț (PCR) și 6) abilitatea de transcriere și translație a ADN in vitro pentru analiza proteinei rezultate. Combinații variate ale acestor abordări sunt folosite ca metode diagnostice, iar câteva metode utilizează mai curând ARNm decât ADN, ca material de bază.

CLONAREA MOLECULARĂ ȘI STUDIUL SECVENȚELOR ADN Mărimea, complexitatea și variabilitatea genomului uman constituie bariere în analiza genelor și tulburărilor individuale. Fezabilitatea unei asemenea analize a fost mult crescută de dezvoltarea tehnicii de recombinare a ADN-ului, care permite izolarea unor fragmente mici de ADN și producerea unor cantități nelimitate de material clonat. Sute de gene umane au fost clonate, ca de exemplu, genele fibrozei chistice, sindromului Marfan, polipozei colonului, neurofibromatozei, distrofiei miotonice, retardării mentale a sindromului de cromozom X-fragil, boala Huntington, cancerului de sân (BRCA1), cancerului de colon ereditar nonpolipozic și ale multor alte boli. Odată clonate, genele și expresia lor genetică pot fi utilizate pentru studiul structurii și funcției genelor normale și patologice, cu implicații diagnostice, terapeutice, de cercetare și consiliere genetică.

Clonarea ADN implică izolarea de fragmente ADN, cu inserția lor în acidul nucleic al altei surse biologice (vector), cu rol de manipulare și propagare. Acești vectori pot încorpora fragmente de ADN cu o mărime de la zeci până la sute de kilobaze. Metodele variate de clonare ADN sunt descrise în Watson și colab., 1992.

Majoritatea genelor sunt divizate în exoni de codare și introni de intervenție în ADN-ul genomic. ARNm-ul din genă este îmbinat pentru a se lega de segmentele de codare și ARNm-ul poate fi copiat in vitro pentru a sintetiza ADNc (ADN complementar cu ARNm) pentru analiză și clonare. ADN-ul genomic și clonele de ADNc au fost izolate pentru sute de gene umane și pentru mii de fragmente de gene și secvențe *anonime*. Regiunile anonime ale ADN-ului genomic reprezintă sedii unice în genom și sunt frecvent asociate cu markerii polimorfici care caracterizează acel sediu. Clonele complete de ADNc sau chiar fragmente din acestea pot fi deduse pentru a coda secvențele proteice care pot fi omoloage cu proteine cunoscute. Copii ADN radioactive, biotinilate sau altfel modificate pot fi obținute din orice fragment clonat și pot servi ca *sonde* moleculare specifice. Sondele radioactive pot fi detectate prin autoradiografie, în timp ce sondele biotinilate pot fi evidențiate utilizând metode de detecție neradioactive. Unele produse ale clonării moleculare reprezintă disponibilitățile sondelor pentru proceduri analitice, disponibilitățile secvenței de ADN atât pentru a deduce secvența proteică, cât și pentru a permite amplificarea ADN (vezi „Reacția de polimerizare în lanț“, mai jos) și disponibilitatea pentru analiza mutațiilor patologice.

HIBRIDIZAREA ACIDULUI NUCLEIC Mulți din pașii analizei recombinării ADN-ului au avantajul naturii complementare a interacțiunii acidului nucleic, care este esențial în sinteza

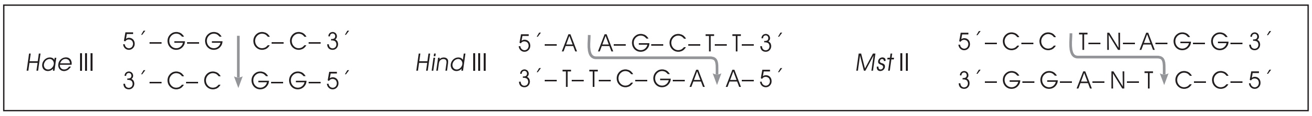


FIGURA 65-5 Specificitatea secvenței ADN și activitatea nucleazei pentru trei endonucleaze de restricție. Hae lll lasă un terminal abrupt, în timp ce alte enzime duc la formarea de terminale monocatenare.

de ADN și ARN. Părți liniare ale ADN-ului dublu catenar (nativ) pot fi tratate la căldură sau cu alcali, cu disocierea celor două lanțuri, formând ADN-ul denaturat monocatenar. ADN-ul denaturat poate fi incubat în condiții care permit hibridizarea acidului nucleic, de exemplu, recunoașterea a două lanțuri complementare și formarea de molecule dublu-catenare, prin formarea de perechi de baze. Hibridizarea acidului nucleic este așa de sensibilă, că o moleculă de ADN formată dintr-un singur lanț poate fi hibridizată specific la un lanț complementar de ARN sau ADN și detectată dacă există la aproximativ 1 parte din 10000. Este posibil a identifica și a distinge secvențe omologe parțiale sau totale. Specificitatea hibridizarii acidului nucleic, deseori în combinație cu proceduri de fracționare sau amplificare, permite detectarea unei singure gene printre zeci de mii de gene sau a acidului nucleic dintr-un organism infecțios, care poate fi prezent la o frecvență mai mică decât o copie la o singură celulă umană. Majoritatea probelor de hibridizare au fost preparate în forma radioactivă, dar folosirea metodelor de detecție neradioactive a luat amploare.

O variație particulară utilă a hibridizarii acidului nucleic implică folosirea de oligonucleotide alele-specifice (ASO). Proba ASO este o oligonucleotidă monocatenară sintetică, în lungime de obicei de 15 pînă la 20 de baze. Două probe sunt sintetizate de obicei cu diferențe la nivelul locului mutației de o singură bază, una potrivindu-se perfect cu secvența normală, iar una potrivindu-se cu secvența mutantă, cu nucleotidul variabil situat în porțiunea de mijloc a oligonucleotidului. Condițiile de hibridizare sunt astfel ajustate încât oligonucleotidul detectează o secvență ce se potrivește perfect, dar eșuează în a hibridiza dacă există o singură nepotrivire de bază. ASO poate fi folosită în combinație cu metoda de marcare Southern, dar acum este mult mai larg folosită în combinație cu amplificarea ADN-ului.

ENDONUCLEAZE DE RESTRICȚIE Descoperirea în microorganisme de endonucleaze de restricție, cunoscute ca enzime de restricție, facilitează manipularea recombinării ADN-ului. Fiecare enzimă recunoaște o secvență scurtă specifică în ADN-ul dublu-helicoidal, tipic de la 4 la 8 perechi de baze (pb), și clivează ADN-ul la acest nivel. Sunt cunoscute sute de enzime, fiecare recunoscând o secvență ADN unică (figura 65-5). De exemplu, o enzimă (*Hae*III) ce recunoaște doar secvențe în lungime de 4 pb, clivează secvența 5'-GGCC-3'. Specificitatea enzimei de restricție pentru o secvență este o unealtă importantă în disecția genoamelor largi. Cînd ADN-ul uman este lizat cu o enzimă de restricție particulară, sute de mii de fragmente de ADN sunt generate într-o manieră reproductibilă, care poate varia de la câteva perechi de baze la mii de perechi de baze în lungime, depinzând de enzima folosită. Cu ajutorul enzimelor de restricție multiple este posibil a defini o hartă detaliată a locurilor de clivare a enzimelor de restricție pentru un anumit segment de ADN. Enzimele care taie ADN-ul nu pot fi folosite în mod frecvent pentru a prepara hărți de ADN pe distanțe de megabaze. Așa cum este descris mai jos, variații în secvențele locurilor de clivare pot arăta un polimorfism sau mutații în genomul uman.

METODA DE MARCARE SOUTHERN Multe analize ale genomului uman utilizează procedura de marcare dezvoltată de E.M. Southern, care implică hibridizarea ADN-ului în soluție cu ADN-ul fixat pe un suport membranar. *Metoda de marcare Southern* (Southern blotting) (figura 65-6) pentru analiza clinică începe cu izolarea ADN-ului genomic din surse ca leucocite periferice sau celule fetale. Sensibilitatea metodei Southern este obținuta prin clivarea ADN-ului în fragmente mici, fragmentele fiind fracționate prin electroforeză pe gel de agaroz și aplicând o metodă sensibilă de identificare a fragmentelor specifice (hibridizarea acidului nucleic). Această metodă poate detecta fragmente unice ale ADN-ului genomic, fragmente ce reprezintă tipic aproximativ 1 parte din 1 milion a genomului. Performanța clinică a metodei de marcare Southern constă în capacitatea de a analiza o porțiune mică specifică

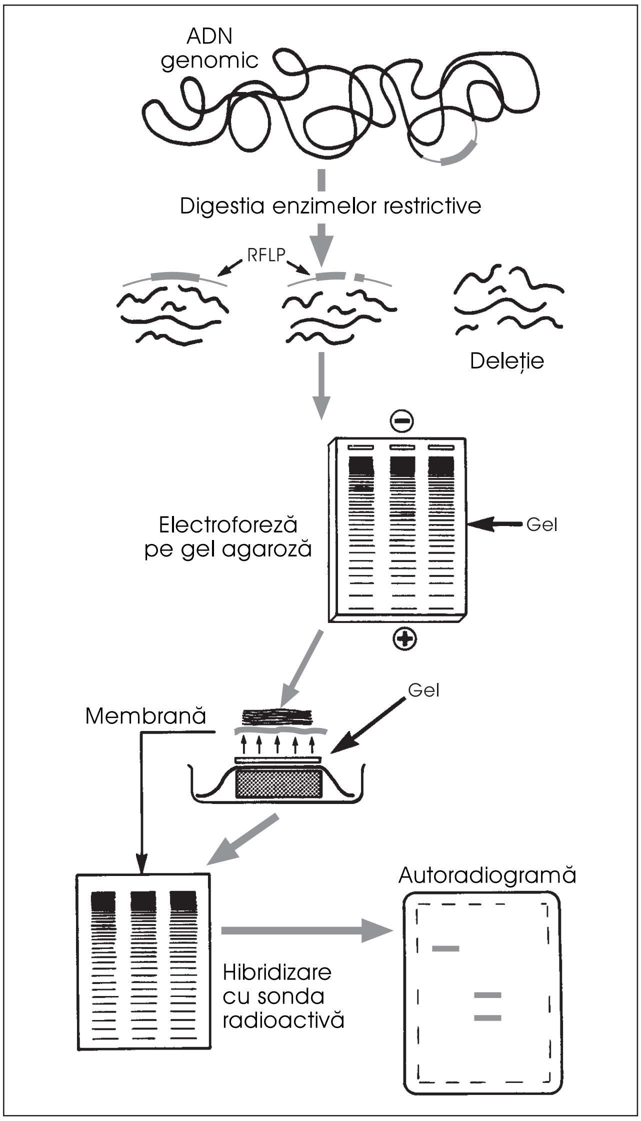


FIGURA 65-6 Analiza prin metoda de marcare Southern a ADN-ului genomic. Polimorfismul fragmentului de restricție în lungime, RFLP.

a structurii primare a ADN-ului genomic uman de la un individ. Procedura este utilă pentru detectarea rearanjamentelor mari din ADN și a câtorva mutații punctiforme, dar majoritatea mutațiilor punctiforme nu sunt detectate prin această metodă.

O procedură similară, care începe cu ARN-ul pentru analiză, este denumită *metoda de marcare northern* (northern blotting) -în contrast cu Southern blotting. În această procedură poate fi determinată prezența sau absența și mărimea aproximativă a unui ARNm particular. Termenul de *imunomarcare* sau *marcare western* (western blotting) descrie o procedură creată pentru a analiza antigene proteice. Proteinele sunt separate prin electroforeză și transferate pe o membrană solidă prin intermediul procedurii de marcare. Membrana este analizată prin incubarea cu anticorpi, urmată de a doua etapă, pentru detectarea enzimatică sau radioactivă a anticorpilor legați. Astfel, metodele de marcare Southern, northern și imunomarcarea sau marcarea western combină fiecare o fracționare a unui fragment și o metodă de detecție ce asigură o tehnică sensibilă pentru analiza ADN-ului, ARN-ului și respectiv a proteinei (tabel 65-2).

REACȚIA DE POLIMERIZARE ÎN LANȚ Tehnica reacției de polimerizare în lanț, PCR, folosită pentru amplificarea ADN-ului, a avut un impact revoluționar asupra diagnosticului molecular. Tehnica se bazează pe cunoașterea secvenței acidului nucleic pentru o regiune, care trebuie analizată repetat la

Tabelul 65-2

Proceduri analitice de marcare

Metoda de marcare	Materialul de analizat	Fracționarea	Detectarea
Southern	ADN	Electroforeză	Hibridizarea acidului nucleic
Northern	ARN	Electroforeză	Hibridizarea acidului nucleic
Western sau imunomarcare	Proteină	Electroforeză	Imunologic

indivizi diferiți în vederea formulării unui diagnostic. Primerii oligonucleotidici sunt preparați așa încât sunt complementari lanțurilor opuse de ADN și sunt separați pînă la câteva sute de perechi de baze (figura 65-7). Acești primeri sunt incubați cu ADN-ul țintă, în vederea amplificării, împreună cu o polimerază ADN ce sintetizează un lanț complementar într-o direcție 5'-la-3'. Specificitatea este considerabilă, fiind asigurată de necesitatea ca primerii să ducă la o sinteză convergentă, pentru ca amplificarea să fie efectivă. Reacția este supusă unor variații de temperatură, incluzând și temperatura de denaturare, la care ADN-ul dublu catenar este disociat la ADN monocatenar. Temperatura extrem de mare la care primerii formați din oligonucleotide hibridizează cu ADN-ul țintă este o temperatură de polimerizare pentru etapa sintezei. Reacția este de obicei realizată folosind o polimerază termostabilă, astfel încât polimeraza rămâne activă în timpul ciclurilor de temperatură (de obicei între 50 și 95 grade C). După un număr de astfel de cicluri, în mod tipic 20, 30 sau mai multe, sute de mii de copii ale secvenței originale țintă sunt sintetizate, așa cum este descris în figura 65-7. Majoritatea produsului este un fragment de ADN dublu catenar de o lungime specifică. Tehnica este atât de sensibilă încât poate fi utilizată pentru a amplifica și analiza ADN-ul dintr-un singur nucleu uman, care conține o moleculă țintă duplicată de ADN. PCR-ul este ușor de realizat, cu o preparare minimă a mostrelor brute, chiar și denaturate, permițând analiza din sînge, filtre de sânge uscate, spălătură bucală, secțiuni de țesuturi vechi și alte surse. PCR-ul poate fi executat începând cu ADN-ul genomic ca matriță; alternativ, ARN-ul poate fi invers transcris, obținând ADNc, care este folosit ca matriță, un procedeu cunoscut ca transcripție-inversă-PCR (RT-PCR). Diagnosticul molecular cu PCR poate include: (1) determinarea prezenței sau absenței unui produs amplificat, (2) digestia produsului amplificat cu o enzimă de restricție, (3) hibridizarea produsului PCR cu oligonucleotide alele-specifice, (4) secvențializarea directă a produsului rezultat din PCR, (5) analizarea rației de ARN din două alele, folosind RT-PCR și (6) analiza expresiei în vitro, în scopul căutării de mutații ce trunchiază ADN-ul. Între variații și modificări sunt incluse sinteza de ADN monocatenar prin alterarea raportului de primeri de oligonucleotide, prepararea de ADN recombinat, mutageneza ADN-ului clonat, detectarea secvențelor de nucleotide rare și detectarea de nucleotide ale agenților infecțioși. Metoda polimerizăii în lanț, PCR, oferă o analiză extrem de rapidă (într-o singură zi), ușor de automatizat, relativ economică și cu o specificitate extraordinară.

TESTE DE SEPARARE (TRUNCHIERE) PROTEICĂ Testele de separare proteică (PTT) pot fi folosite pentru a detecta orice mutație ce duce la terminarea prematură a peptidului în timpul sintezei proteice; acestea sunt în primul rând mutații nonsens, de modificare a structurii (frameshift) și unele mutații de îmbinare (fig. 65-8). În PTT, ADN-ul genomic amplificat ce codifică un exon sau ADNc amplificat este transcris și translat in vitro, iar compușii proteici sunt analizați folosind electroforeza pe gel pentru a detecta proteinele separate. PTT a fost cel mai mult folosit pentru a detecta mutații heterozigote

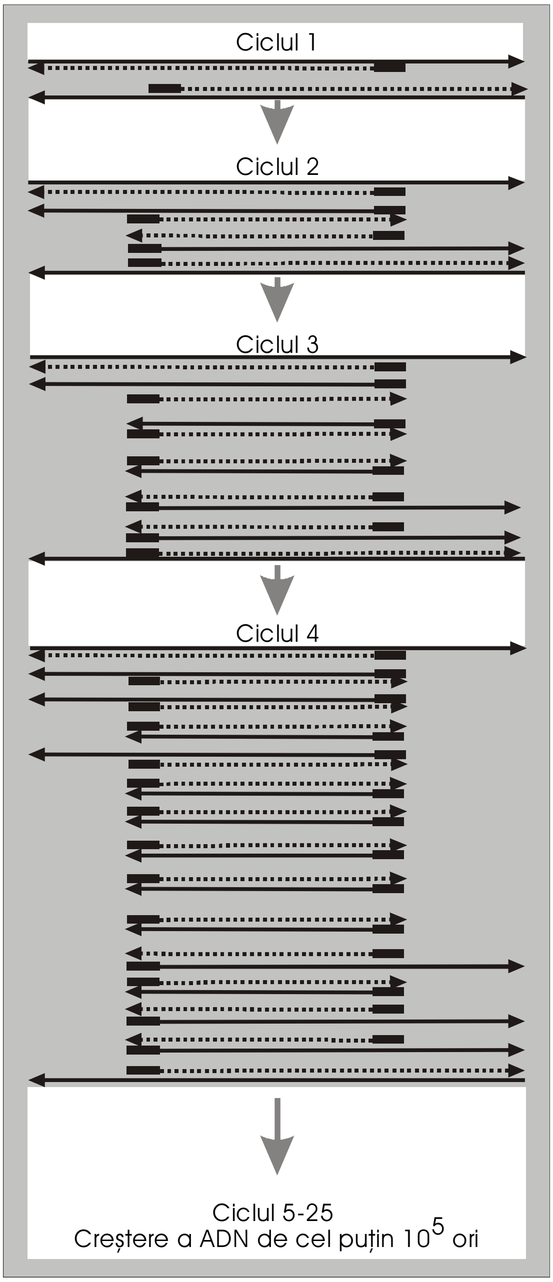


FIGURA 65-7 Reacția de polimerizare în lanț pentru amplificarea ADN-ului. ADN-ul țintă este indicat cu o linie continuă în ciclul 1. ADN-ul nou sintetizat este indicat prin punctate în fiecare ciclu. Oligonucleotidele primere sunt descrise prin dreptunghiuri solide. Fiecare lanț ADN este marcat cu o săgeată ce indică sensul 5'-la-3'

în boli autozomal dominante, dar metoda este aplicabilă în general și potrivită în mod particular pentru detectarea mutațiilor care duc la pierderea funcției materialului genetic respectiv.

ANALIZA MUTAȚIILOR Provocarea de a detecta mutații necunoscute este diferită de testarea în scop diagnostic a mutațiilor cunoscute. Mutațiile mari sunt mult mai ușor detectate prin metoda de marcare Southern sau reacția de polimerizare în lanț pentru detectarea tripletelor extinse ce se repetă, delețiilor, inserțiilor, și a altor rearanjamente. RT-PCR se folosește pentru a detecta absența sau reducerea majoră a ARNm, determinată de alele mutante; în primul rînd, polimorfismul comun este folosit pentru identificarea heterozigotismului de la nivelul unui exon al ADN-ului genomic, urmat de analiza rației ARNm a celei de a doua alele. Această strategie va detecta orice mutație ce reduce serios nivelul ARNm. Metode mai discriminative sunt necesare pentru detectarea mutațiilor punctiforme. Metodele cel mai bine caracterizate necesare detectării mutațiilor necunoscute sunt: clivarea ribonucleazei, electroforeza de denaturare pe gradient-gel, modificarea carbodiimidei, clivarea chimică a legăturilor greșite, analiza

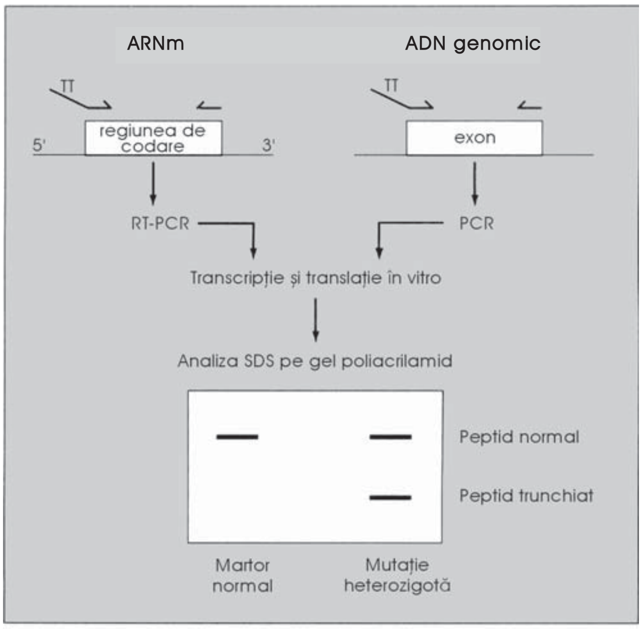


FIGURA 65-8 Testarea trunchierii proteice. PCR începe cu ADN-ul genomic sau PCR de transcripție inversat utilizând ARNm. Secvențele pentru transcripție și translație(TT) sunt introduse la capătul 5' al segmentelor de codare. Mutațiile ce duc la trunchierea proteinei sunt detectate prin analiza pe gel.

polimorfismului conformației unicatenare, analiza heteroduplexului și analiza secvenței de ADN (figura 65-9). Aceste metode implică recunoașterea chimică sau enzimatică a legăturilor greșite în duplexele de acid nucleic, separarea electroforetică a lanțurilor uni- sau dublucatenare de ADN sau analiza secvențelor ADN-ului. Această ultimă metodă poate fi realizată direct pe produsele obținute din reacția de polimerizare în lanț sau din clone individuale sau grupuri de clone. Sensibilitatea detectării mutațiilor variază de la 80 la virtual 100 procente, iar analiza poate fi realizată pe ADN-ul genomic sau ARNm (ADNc), depinzând de circumstanțele specifice. PTT detectează un subset de mutații, în primul rând cele nonsens și cele de modificare a structurii. În cazul mutațiilor vechi distribuite larg în populație, metodele diagnostice se concentrează pe prezența sau absența mutațiilor particulare. Aceste metode include hibridizarea ASO, amplificarea alele-specifică, amplificarea sau estimarea ligazei de secvențializare a extensiei primerului și analiza enzimei de restricție (incluzând introducerea artificială de zone de restricție; figura 65-9). Toate aceste metode depind de hibridizarea sau de reacția enzimatică necesară diferențierii secvențelor de acid nucleic ce diferă chiar și numai printr-o singură bază.

CHIPSURI ADN Termenul de *chip ADN* se referă la metodele ce se bazează pe prepararea de zone largi de nucleotide pe suporturi solide miniaturizate necesare analizei secvenței de ADN (figura 65-10). Într-una din aceste metode, un număr larg de oligonucleotide (de exemplu, toate nucleotidele posibile de octomere 65,536 sau fiecare secvență de decanucleotide necesară pentru a analiza o secvență cunoscută a unei gene; vezi pentru detalii referințele date de metoda Southern) pot fi direcționate pe o mică suprafață, adaptând metode fotolitografice. Utilizarea de chipsuri ADN oferă promisiunea unei oportunități extinse enorm, necesară comparării secvenței de gene patologice existente în populație și a analizei automate a mutațiilor cu un raport bun eficiență-cost. Deși chipsurile ADN nu au obținut încă statutul de aplicație practică, pot deveni o componentă cheie a diagnosticului medical în viitor.

ANALIZA GENOMULUI UMAN

Harta topografică a ADN-ului genomic uman poate fi împărțită în regiuni ce corespund benzilor cromozomiale identificate vizual de analiza citogenetică standard a celor 24 de cromozomi (22 autozomi și cromozomii X și Y). Încă din 1996, aproximativ 3700 de loci au fost poziționați în locuri specifice pe harta genetică umană, în conformitate cu *Ereditatea mendeliană la om – online* (adresa electronică http://www.3.ncbi.nlm.nih.gov/omin/). S-au dezvoltat două tipuri de hărți ce descriu relativa distanță și ordine a markerilor genetici și poziția lor într-o anumită regiune definită – hărți genetice și fizice; prima reprezintă o analiză statistică indirectă, bazată pe recombinarea

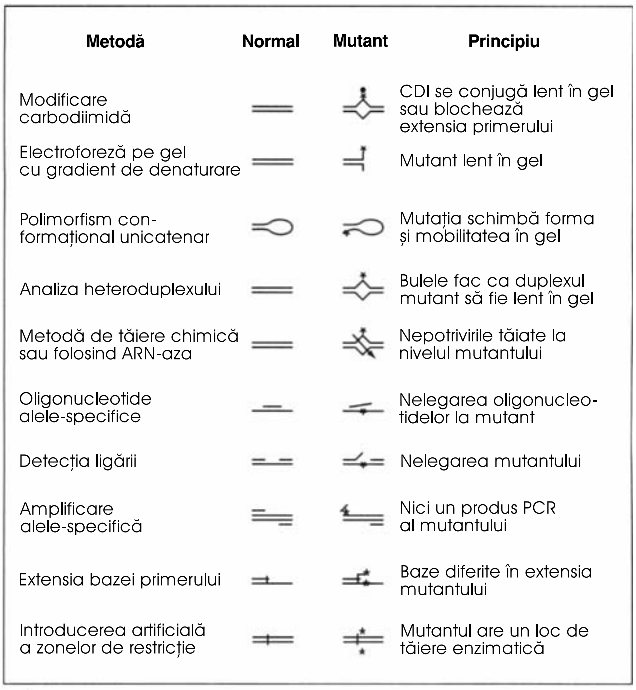


FIGURA 65-9 Metode de detecție a mutațiilor."*" este poziția mutației. PCR, reacția de polimerizare în lanț (*Modificat după Cotton, Hum Mutat 285:125, 1993, cu permisiune*)

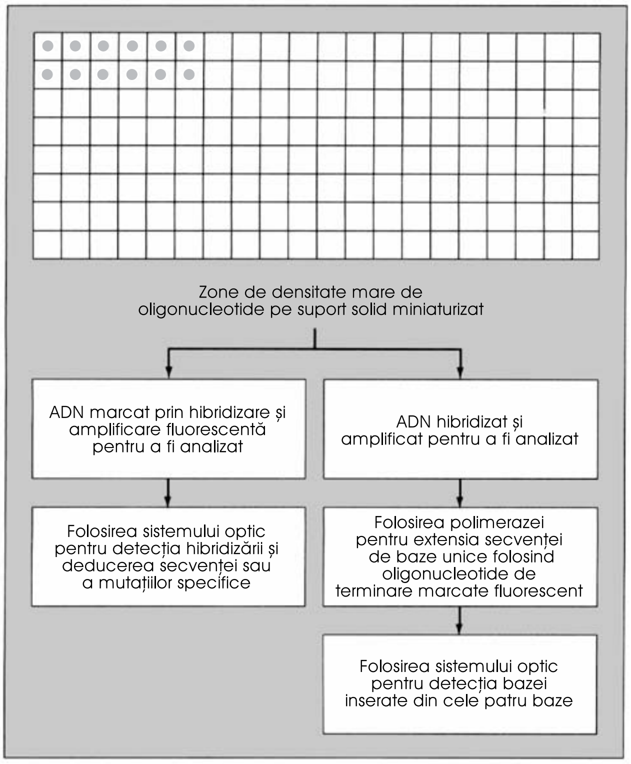


FIGURA 65-10 Folosirea de chipsuri ADN pentru analiza moleculară. Multe oligonucleotide unice sunt așezate pe suport solid și analizate. Vezi metoda de marcare Southern pentru detalii.

genetică, în timp ce a doua se bazează pe măsurarea directă a lungimii ADN-ului.

HARTA GENETICĂ ȘI PRINCIPIUL LEGĂTURILOR GENETICE (LINKAGE-UL GENETIC) Legătura genetică este esențială pentru realizarea hărții genomului uman și este folosită de rutină în diagnosticul molecular. Distanța genetică, exprimată în centimorgani (cM), este o măsură a posibilității încrucișării. Doi loci se află la 1 cM distanță dacă probabilitatea ca ei să se încrucișeze în timpul meiozei este de 1%. În timpul meiozei se produc în medie 30-35 încrucișări la bărbați și,probabil, de două ori mai multe la femei.

Fezabilitatea analizei legăturii genetice umane a fost revoluționată prin demonstrarea variației genetice în mărimea fragmentelor generate de digestia ADN-ului uman normal de către endonucleazele de restricție. Acest polimorfism în lungimea fragmentului de restricție (RFLP) este consecința polimorfismului secvenței de ADN și este moștenit conform legilor mendeliene (figura 65-11) . Metodele de digestie cu enzime de restricție și metoda de marcare Southern au făcut posibilă utilizarea acestor polimorfisme ca markeri genetici pentru regiuni situate la nivelul genomului. Dacă una din perechile de baze din secvența de recunoaștere a unei enzime de restricție diferă între copiile individuale ale genomului sau există o variație în lungimea ADN-ului, atunci va exista variație în mărimea fragmentelor de ADN, fragmente generate prin digestia dată de enzima de restricție.

Un subset informațional particular al RFLP este rezultatul VNTR. Acestea sunt zone ce variază ca lungime, în care secvența de ADN este repetată variabil și în tandem la nivelul diferiților cromozomi, astfel încât variatele mărimi ale fragmentelor de ADN pot fi privite ca alele diferite, situate la o zonă VNTR. Unitatea ce se repetă în VNTR poate fi formată din zeci sau sute de baze în lungimea ei, cu variații ce iau naștere din încrucișări inegale.În cazul genei apolipoproteinei (a), o unitate repetitivă a VNTR conține doi exoni, dând astfel naștere la polimorfism atât în lungimea genei, cât și a proteinei. STR sunt unități repetitive de tetra-, tri-, di- și mononucleotide din genom, în care variația a luat naștere prin „alunecarea“ polimerazei ADN-ului la replicare, pentru a crește sau a scade numărul de unități ce se repetă. La nivelul cromozomului, STR sunt foarte polimorfice, ușor de analizat și larg distribuite în genom (figura 65-12). O caracteristică esențială a analizei legăturilor genetice, fie pentru realizarea hărții genetice, fie pentru diagnosticul clinic, este aceea că markerii, ADN-ului au alele diferite la nivelul locusului markerului, astfel încât cei doi cromozomi ai individului pot fi diferențiați.

Legătura genetică poate fi estimată între orice grup de markeri, dintre care una poate reprezenta o mutație ce cauzează un fenotip patologic.În cazul genelor autozomale, fiecare

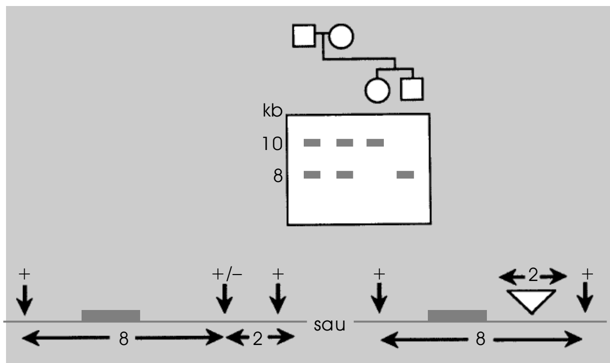


FIGURA 65-11 Exemple de fragment de restricție polimorf (RFLP) din ADN-ul uman prin metoda de marcare Southern. Părinții sunt heterozigoți și copiii sunt homozigoți pentru RFLP. Simbolurile de mai sus indică tăierea (+) sau netăierea (-) de către endonucleazele de restricție. Numerele indică lungimea ADN-ului în kilobaze (kb).

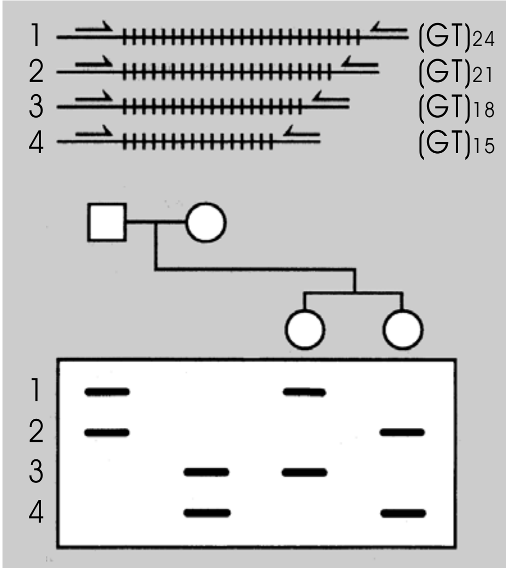


FIGURA 65-12 Descrierea unui polimorfism repetitiv în tandem pentru un dinucleotid (GT)n repetitiv. Fiecare este separat de o linie verticală; locurile pentru doi primeri ai PCR sunt indicați de săgeți. Patru alele GT repetate de 24,21,18 și 15 ori sunt descrise. Moștenirea de alele într-o familie este detectată de PCR, așa cum este descris mai jos.

individ moștenește o copie a fiecărui cromozom de la fiecare părinte. Linia *A* din figura 65-13 descrie o pereche de cromozomi pregătiți penru a începe meioza cu o copie normală a unei gene (pătratul deschis) și o copie greșită a aceleași gene (pătratul umplut). Sunt reprezentate, de asemenea, patru markeri ADN, în mod tipic polimorfisme repetate de dinucleotide cu alele A/B, F/G, K/L și R/S situate la 0, 1, 10 și >50 cM de gena răspunzătoare de boală. După meioză și trei încrucișări, sunt formați gameții ce conțin un cromozom cu segmente variate ale cromozomilor originali. Alelele A și F sunt la markerii ADN în (A) sau în vecinătate cu (F) gena ce ne interesează, și rămân pe cromozomul cu copia normală a genei. În plus, markerii ADN au o probabilitate mare de încrucișare, iar alelele L ale unui marker ADN se află acum pe cromozomul cu copie normală a genei, deși anterior se afla pe cromozomul cu copia greșită a genei. Cu cât este mai mare distanța dintre markeri și gene, cu atât este mai mare probabilitatea încrucișării. Alelele pentru o genă și pentru markerii de la nivelul cromozomilor sunt moștenite într-o manieră complet independentă.

Secțiunea *B* din fig. 65-13 reprezintă analiza markerilor ADN la o familie cu o boală autozomal dominantă, cum este boala Huntington. Este reprezentat markerul ADN K/L, situat la distanța de 10 cM de gena bolii, și pentru markerul ADN Y/Z, situat pe un cromozom diferit.Un cercetator ce încearcă să realizeze harta genetică a bolii este nevoit a studia mulți markeri ADN, cum este markerul ADN Y/Z, ce nu arată nici o corelație între care dintre alelele markerului este moștenită și dacă fenotipul de boală este moștenit.În final, un marker, cum ar fi K/L, este descoperit în vecinătatea genei ce cauzează boala. Analiza mai multor familii poate aduce evidențe statistice concluzive și anume faptul că un marker ADN polimorfic este situat aproape de gena patologică, făcând astfel posibilă folosirea markerilor pentru diagnostic într-o familie ca cea descrisă în fig. 65-13 (vezi „Diagnosticul prin analiza legăturilor genetice“, mai jos) și deschide calea clonării poziționale a genei bolii (vezi „Clonarea și identificarea genelor patologiei umane“, mai jos). Frecvența încrucișărilor, așa cum este arătată pentru ultima generație în fig.65-13, este o măsură a distanței genetice dintre markerul ADN și gena ce cauzează boala. Odată ce un marker ADN legat este găsit, pot fi identificați rapid markeri ADN din vecinătate.

HARTA FIZICĂ Harta fizică se bazează pe analiza directă a ADN-ului și nu este influențată de diferențele regionale în frecvența recombinărilor. O astfel de hartă facilitează atât

izolarea markerilor ADN abundenți, cât și identificarea și clonarea genelor într-o regiune.

Strategiile majore pentru realizarea hărții fizice a genomului uman includ hibridizarea in situ,descrierea delețiilor, a restricțiilor cu extensie lungă și izolarea cromozomului artificial din drojdie (YAC) sau a altor clone cu inserție mare.În cazul hibridizării in situ, hibridizarea directă a markerului ADN cu un cromozom permite alinierea markerului la o anumită bandă cromozomială specifică. Cu ajutorul tehnologiei de hibridizare in situ fluorescentă (FISH), este posibilă acum folosirea de sonde colorate diferit pentru descrierea fizică simultană a mai multor markeri AND, iar hibridizarea cu nuclei în interfază permite determinarea așezării markerilor într-o regiune cromozomială particulară. De asemenea, această tehnică este foarte eficientă pentru identificarea anomaliilor cromozomiale (vezi capitolul 66).

Descrierea în harta fizică a delețiilor se bazează pe prezența sau absența unei regiuni particulare sau a unui locus din ADN de la pacienți cu anomalii cromozomiale sau de la hibrizi ai celulei somatice umane/de șoarece ce conțin segmente definite ale cromozomilor umani. Aceasta este în special utilă pentru descrierea hărții cromozomului X, deoarece deleții ale cromozomului X determină frecvent un fenotip patologic la bărbați și deoarece regiunile nulizomice pot fi definite fără a fi necesar a separa cromozomul anormal în celulele somatice hibride.De asemenea, este utilă în stabilirea aranjării relative a seturilor de markeri în genom, deși nu oferă informații precise asupra distanței implicate.

Informația privind distanța fizică este dată de realizarea hărții de restricție cu extensie largă. În această tehnică, ADN-ul cu greutate moleculară mare este tăiat în fragmente mari (de la 100 kb pînă la 4Mb), folosind enzime de restricție care taie foarte rar în genom, iar aceste fragmente sunt separate prin electroforeza cu câmp pulsator de gel (PFGE) și hibridizate cu câțiva markeri ADN, folosind procedura Southern. Dacă, de exemplu, două probe de ADN hibridizează la același fragment de restricție de 200 kb, se poate concluziona că distanța maximă dintre cei doi loci este de 200 kb.

O altă strategie folosește clonele YAC, care transportă fragmente largi de ADN genomic (de la 50 kb la 1 sau 2 Mb în lungime). Acești vectori YAC conțin telomeri și centromeri din drojdie, iar clonele sunt, de fapt, propagate ca și cromozomii separați din drojdie.

PROIECTUL GENOMULUI UMAN Proiectul genomului uman reprezintă un efort internațional început la mijlocul anilor 1980 cu scopul de a caracteriza complet ADN-ul genomic uman. Scopurile specifice includ: (1)dezvoltarea hărților genetice și fizice detaliate, (2) clonarea întregului genom în suprapunerile YAC sau alți vectori largi de inserție, (3) identificarea și caracterizarea tuturor genelor, (4)secvențierea întregului genom haploid uman și (5) interpretarea biologică a informației codate în secvența nucleotidică. Acest proiect aproape sigur va mări cunoștințele atât din biologie, cât și din medicină. În ultimul domeniu, un scop important îl reprezintă identificarea genelor implicate în predispoziția genetică la cancer și la boli complexe, cum sunt hipertensiunea și ateroscleroza.Din anul 1996, o hartă detaliată a genomului uman a fost obținută prin analiza a 5264 dinucleotide bogate informațional, polimorfisme repetitive în tandem scurt; 2032 din acești markeri au putut fi aliniați cu o mare siguranță, asigurând un interval mediu între markeri de 1,6 cM. Secvențierea a fost realizată pentru mii de fragmente de ADNc (etichete de secvențe exprimate), făcând astfel posibilă cercetarea computerizată a ADN-ului și deducerea secvențelor proteice. Numeroase baze de date electronice sunt valabile pentru accesarea informației acumulate în acest proiect al genomului uman.

CLONAREA ȘI IDENTIFICAREA GENELOR BOLILOR UMANE Există patru strategii generale folosite pentru clonarea genelor patologice umane: (1)începând cu cunoașterea și accesibilitatea proteinei, (2) folosind abilitatea selectării

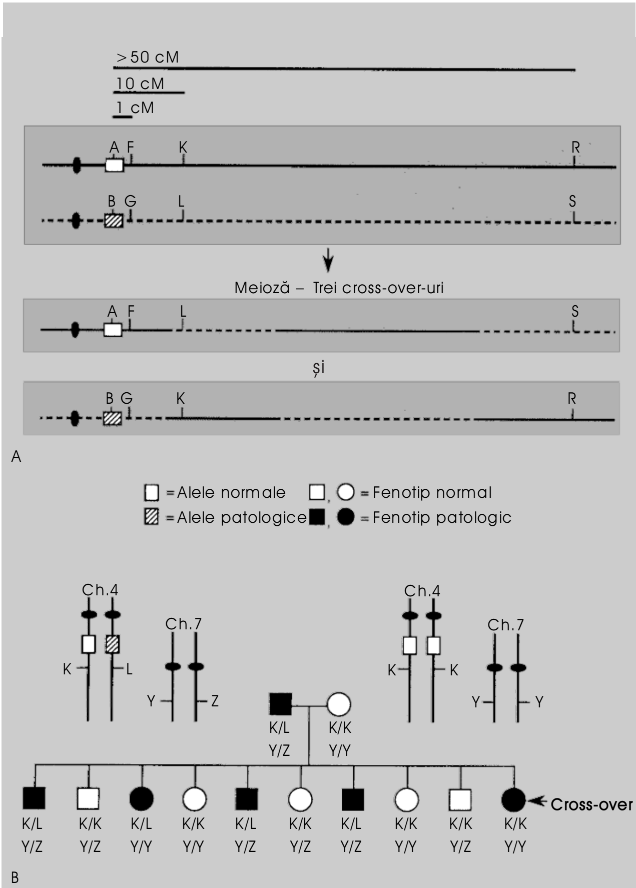


FIGURA 65-13 Ilustrarea unei încrucișări meiotice și analiza legăturilor genetice. *A.* Două copii ale unui cromozom (unul în linie continuă și celălalt cu linie punctată) de la un individ, înainte și după încrucușarea meiotică. Individul este heterozigot pentru un locus patologic, cu o alelă normală (pătratul gol) și o alelă patologică (pătratul solid), și este heterozigot pentru patru markeri ADN cu alele A/B, F/G, K/L și R/S la 0, 1, 10 și >50cM de locusul patologic. *B.* Analiza unei boli autozomal dominante intr-o familie.Sunt ilustrați: markerul ADN cu alele K/Lla 10cM de locusul patologic pe cromozomul 4 și un alt marker ADN cu alele Y/Z pe cromozomul 7.Se observă cromozomii 4 și 7 de la fiecare părinte și genotipurile date pentru fiecare membru de familie. Fenotipul bolii este moștenit de la tatăl cu alele L pentru markerul ADN, cu excepția ultimului copil, care reprezintă o încrucișare a tipului, arătată în *A.*Vezi textul pentru discuție.

conform funcției genei, (3)determinând localizarea genetică precisă (clonarea pozițională); și (4) câteva combinații ale informației referitoare la fenotip, localizarea pe harta genetică a genei respective și a genelor relevante (o abordare pozițională a genei candidate). Multe din primele succese ale clonării s-au bazat pe purificarea proteinei, determinarea secvenței parțiale a aminoacidului, prepararea anticorpilor și dezvoltarea examinării enzimatice sau a altor tipuri de metode.Folosind toată această informație, clonele de ADNc au fost izolate utilizând abordări ca purificarea ARNm, screeningul pentru hibridizarea cu oligonucleotide, bazat pe secvența de aminoacid aflat la dispoziție, amplificarea prin reacția de polimerizare în lanț, având la bază oligonucleotide similare, screeningul de tip imunologic al bibliotecilor informaționale de expresii ale ADNc și alte abordări înrudite. În prezent, secvențele de ADN exprimate pot fi deseori găsite în bazele de date, dacă avem la dispoziție secvența minimă de aminoacid. În anumite situații, genele au fost clonate pe baza unei proprietăți funcționale, fără a cunoaște proteina sau localizarea ei în cadrul hărții genetice. De exemplu, gene diferite implicate în tulburările reparării ADN-ului au fost izolate, folosind selecția în cultura de țesuturi, pentru a identifica clonele ce corectează fenotipul celular al reparării ADN-ului defectiv.

Clonarea pozițională reprezintă izolarea genei cauzatoare de boală, ce se bazează pe localizarea ei în genom, fără a cunoaște funcția ei. Această metodă este dependentă de analiza mostrelor de ADN de la familii afectate de boală, pentru a găsi un marker ADN localizat în vecinătatea locusului bolii, așa cum s-a discutat mai sus și ilustrat în fig. 65-13*B* . Localizând gena bolii, într-un mod general, este posibilă izolarea ADN-ului regiunii relevante în clonele ce se suprapun, identificarea genelor din regiune și, în cele din urmă, găsirea genei cauzatoare de boală, deseori prin identificarea de mutații mici într-una din gene (figura 65-14). Această metodă este îmbunătățită dacă sunt accesibile translocații cromozomiale, pentru a ajuta la identificarea și întocmirea hărții genei implicate. Această abordare a avut un succes remarcabil, așa cum s-a întâmplat în identificarea genelor distrofiei musculare Duchenne, fibrozei chistice, retinoblastomului, polipozei colonului, bolii Huntington și cancerul de sân (BRCA 1 și BRCA2).

Cu cât mai multe gene sunt descrise, abordarea genei candidate, din punct de vedere pozițional, a devenit foarte productivă în identificarea genelor patologice. O astfel de strategie pură implică deducerea genei răspunzatoare de boală dintre proteinele cunoscute, bazându-ne pe fenotipul bolii, dar, mai adesea, abordarea genei candidate necesită realizarea unei hărți genetice aproximative, nu însă atât de des pe cât ar fi necesar pentru un efort de clonare pozițională. Bazându-ne pe informația limitată dată de întocmirea hărții, pe cunoașterea așezării unor gene relevante din aceeași regiune și probabil luând în considerare informația cunoscută de la alte specii, cum ar fi șoarecele, putem formula și testa ipoteza conform căreia o genă particulară este supusă mutației într-o boală specifică prin amplificarea și/sau clonarea genei respective de la pacienții afectați de boală, în căutarea mutațiilor. O astfel de abordare duce la identificarea mutațiilor de la nivelul genelor lanțurilor grele de miozină din miocard, care cauzează cardiomiopatia hipertrofică familială, în gena fibrilinei din sindromul Marfan, în protooncogena *RET* din neoplazia multiplă endocrină tipul 2 și în variatele gene de reparare a ADN-ului din cancerul de colon fără polipoză ereditară. Folosirea informației obținute de la șoarece a dus la recunoașterea faptului că gena *PAX3* suferă o mutație în sindromul Waardenburg. O variație în abordarea genei candidate implică producerea de șoareci cu mutații țintite și identificarea genelor candidate, ținând cont de fenotipurile șoarecilor, care se aseamănă cu fenotipul uman. Localizarea pe harta genetică a multor stări patologice este ilustrată în figura 65-15, majoritatea acestor gene fiind clonate.

ȘOARECELE TRANSGENIC ȘI MUTANT Structura și funcția genei sunt, de obicei, similare la șoarece și la oameni, astfel că studiile pe șoareci pot fi deseori valoroase în înțelegerea bolilor umane (figura 65-16). După microinjectarea de secvențe de ADN clonate în pronucleul de sex masculin al ouălelor fertilizate de șoarece, ADN-ul injectat se integreză în ADN-ul cromozomial al șoarecelui, într-o fracție a celulelor injectate, inclusiv celulele germinative, așa încât, o serie a animalelor descendente va fi expresia transgenei. Fiecare regiune de integrare a ADN-ului străin se comportă ca o caracteristică mendeliană singulară, iar animalele heterozigote și homozigote pot fi reproduse.Această metodă poate fi folosită pentru a produce modele ale bolilor umane la șoareci în cazul alelelor dominant negative sau în cazul alelelor ce dobândesc funcții noi, așa cum s-a realizat pentru osteogenesis imperfecta și ataxia spinocerebeloasă de tip 1.

Animalele transgenice sunt în special utile în evaluarea secvențelor ADN reglatoare ce acționează în pozițiile *cis* și care controlează aspecte tisulare și ale expresiei genetice temporale specifice. Secvențele reglatoare acceptate sunt legate de o genă observatoare, ce codifică un produs ușor detectabil. Folosind această strategie s-a arătat că secvențele de ADN scurte asigură specificitatea tisulară discriminatorie pentru gene ca insulina și elastaza, iar secvențele reglatorii mai complexe și mai îndepărtate controlează expresia genelor globinei. Metoda transgenică a fost, de asemenea, utilizată pentru introducerea protooncogenelor celulare sau virusale la animale, în scopul inducerii de tumori, deschizând noi căi în studiul biologiei tumorale. De exemplu, o secvență reglatorie tisular specifică legată la antigenul SV40 T produce tumori în tipuri de celule specifice. O altă strategie transgenică la șoareci implică legarea secvențelor reglatorii de o toxină care va ucide selectiv celulele a căror expresie este tocmai secvența respectivă. Ca un exemplu, legarea secvenței reglatorii a insulinei de toxina difterică poate genera șoareci cu absența selectivă a celulelor beta pancreatice. În alte aplicații, animale mari transgenice pot fi folosite pentru producerea medicamentelor ce urmează a fi obținute din lapte sau sânge.

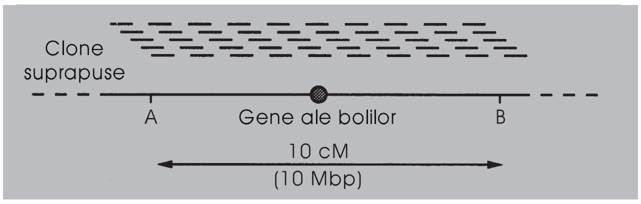


FIGURA 65-14 O strategie de clonare pozițională. Markerii ADN în locurile A și B flanchează o genă cauzatoare de boală. Clonele de ADN suprapuse sunt izolate în regiune și gena este identificată la nivelul regiunii.

De asemenea, este posibilă inducerea de mutații la șoareci, iar tratamentul animalelor de gen masculin cu etilnitrozureea este foarte eficient în producerea de mutații mici. Deoarece integrarea ADN-ului transgenic este relativ aleatoare, aceste inserții pot întrerupe uneori genele normale ale șoarecilor. Retrovirusurile pot fi, de asemenea, folosite pentru infectarea celulelor embrionare ale șoarecilor, cu producerea unei mutageneze inserționale aleatorii și fenotipurile mutante pot fi apoi determinte în șoarecii heterozigoți sau homozigoți rezultați, incluzând identificarea defectelor ce sunt benigne la heterozigoți, dar sunt letale embrionar la homozigoți. Deoarece retrovirusul realizează inserția la nivelul genei afectate, sunt posibile identificarea multor mutații noi și clonarea genelor relevante.

Recombinarea omoloagă cu celule stem embrionare (ES) de șoarece asigură oportunități adiționale. Celulele ES sunt multipotente, putând fi manipulate în cultură și apoi reintroduse în embrionii de șoarece. Folosind recombinarea omoloagă în celulele ES, este posibil a ținti o genă specifică pentru mutații subtile sau pentru inactivare („knock out“). Celulele ES modificate sunt injectate în blastocite, cu rol de recipient, dând naștere la animale himerice, constituite parțial din celule mutante derivate din cultura de celule (ES). Celulele alterate genetic sunt deseori reprezentate în sperma animalelor himerice rezultate, iar șoarecele mutant poate fi obținut și crescut în scopul studierii heterozigoților și al homozigoților. Tehnica a permis producerea de modele de șoareci bolnavi de retinoblastom, deficiență de oncogenă p53 (sindromul neoplazic familial Li-Fraumeni), fibroză chistică, sindromul Lesch-Nyhan, boala Gaucher, deficiența de apolipoproteină E și altele. În anumite situații, există diferențe fenotipice pentru aceeași mutație la șoareci și la oameni, asigurând o oportunitate pentru studii biologice introspective importante, iar în alte cazuri, fenotipul la șoareci și la oameni este foarte asemănător, astfel încât studiul patogenezei la animale este de valoare și pentru trialurile terapeutice. Șoarecii mutanți ai acestor tipuri vor fi folositori pentru descoperirea factorilor genetici din procesele patologice complexe, ca ateroscleroza, și pentru analiza funcțiilor neurologice. Capacitatea de a obține șoareci mutanți pentru virtual orice genă clonată reprezintă o oportunitate în analizarea funcției genelor clonate ale căror roluri biologice nu sunt încă stabilite.

TIPURI DE BOLI GENETICE

Bolile genetice intră în general în trei categorii: (1) *Tulburări cromozomiale,* ce implică absența, excesul sau aranjarea anormală a unuia sau mai multor cromozomi, producând cantități mari de material genetic excesiv sau deficitar, și care afectează multe gene. (2) *Tulburări mendeliene sau monogenice*, determinate în principal de o singură genă mutantă. Aceste tulburări au caracteristici de moștenire simple, de tip mendelian și pot fi clasificate în autozomal dominante, autozomal recesive sau cele legate de cromozomul X. (3) *Tulburări complexe*, cauzate de interacțiunea mai multor gene cu numeroși factori exogeni sau din mediul înconjurător. Deși multe din aceste tulburări complexe, ca de exemplu, diabetul zaharat, guta și despicarea palatului și a buzei, dovedesc aglomerare familială, modul de moștenire este complex, iar riscul pentru rude este mai mic decât în cazul tulburărilor pacienților de sex masculin, cu deleții vizibile citogenetic la nivelul brațului scurt al cromozomului X, asociate cu distrofia musculară Duchenne, boala granulomatoasă cronică, retinitis pigmentosa și cu fenotipul McLeod. Deleții la locusul retinoblastomului la nivelul cromozomului 13 pot fi vizibile sau pot fi microscopice și se pot extinde la nivelul unor loci din apropiere, ca cei ai esterazei D. Deci, aceste defecte realizează legătura dintre tulburările cromozomiale și cele monogenice. Fenotipul cauzat de tulburările cromozomiale se datorează, evident, alterării expresiei unei singure gene din regiunea anormală. Translocațiile cromozomiale pot întrerupe gene singulare, așa cum se întâmplă în cazul femeilor bolnave de distrofie musculară Duchenne datorată translocațiilor X/autozomale.

Fenotipurile multor tulburări monogenice sunt modificate de gene situate în alți loci și de factori ce aparțin mediului înconjurător. Într-devăr, un singur locus determină *complet* fenotipul bolii în puține tulburări monogenice. Exemple ale efectelor factorilor nongenetici care influențează tulburările monogenice includ: expunerea la medicamente în cazul deficienței de glucozo-6-fosfat dehidrogenează și porfiriei acute intermitente, cazul absorbției de fier și pierderii de sânge din hemocromatoză, fumatul în cazul deficienței de alfa-1 antitripsină și rolul dietei în deficiența de lipoprotein lipază. În mod similar, gene situate la nivelul altor loci pot modifica fenotipul, așa cum este exemplificat de efectul genotipului în grupul alfa-globinei asupra siclemiei. Delimitarea dintre tulburările monogenice și cele complexe nu este una evidentă, din moment ce alte gene joacă deseori un rol în tulburările genetice complexe (de exemplu, genotipul HLA și diabetul zaharat tipul 1). Deși tulburările monogenice reprezintă un excelent punct de pornire necesar studiului bolilor genetice umane, o și mai mare provocare este înțelegerea mult mai frecventelor tulburări genetice complexe.

FRECVENȚA BOLILOR GENETICE În studiile făcute în Montreal, Baltimore și Newcastle, 6 până la 8 % din bolile copiilor spitalizați au fost atribuite defectelor monogenice și 0,4 pînă la 2,5% datorate anomaliilor cromozomiale; alte 22 până la 31 % au fost considerate a fi influențate genetic. Frecvența tuturor tulburărilor monogenice este de aproximativ 1% și aproximativ 5,3 % din indivizii sub 25 de ani vor avea o boală cu o importantă componentă genetică (monogenică, cromozomială sau complexă). Dacă sunt incluse și tulburările genetice complexe cu debut târziu, aproximativ 60 % din populație prezintă la un moment dat boli influențate genetic. Factorii genetici contribuie într-un mod semnificativ chiar la un procent mai mare de boli în populație, atunci când bolile infecțioase comune sunt controlate.

TULBURĂRILE CROMOZOMIALE Tulburările cromozomiale implică cele mai mari schimbări în ADN și pot include o întreagă extra-copie a genomului (triploidie), un extra-cromozom (trizomie), deleții sau duplicații ale unor porțiuni de cromozom și alte defecte. Modificările cromozomiale sunt cauze frecvente de avorturi spontane, malformații, retardare mentală și tumori (tabel 65-3). Tulburările cromozomiale sunt discutate pe larg în capitolul 66.

TULBURĂRI MONOGENICE Deși puține fenotipuri sunt determinate complet de un singur locus, conceptul *tulburărilor monogenice* este încă valabil. În mod normal, aceste tulburări prezintă trei tipuri ereditare: (1) autozomal dominante, (2) autozomal recesive, (3) cele legate de cromozomul X. Frecvența în populație a tulburărilor monogenice este de aproximativ 10 la 1000 de născuți vii, cuprinzând circa 7 la 1000 dominante, 2,5 la 1000 recesive și 0,4 la 1000 legate de cromozomul X (excluzând cecitatea pentru culori). Tabelul 65-4 cuprinde câteva dintre cele mai comune tulburări mendeliene la adulți.

Dacă o boală particulară prezintă toate cele trei tipuri mendeliene de transmitere ereditară, patogenitatea ei, indiferent cât de complexă ar fi, se datorează unei modificări la nivelul unei singure regiuni din genom, de obicei implicând o singură proteină. De exemplu, în siclemie, tot sindromul clinic, inclusiv problemele aparent neînrudite ca anemia, crizele dureroase, nefropatia și predispoziția la infecții cu pneumococ, reprezintă consecința fiziologică a schimbării unei singure baze într-o regiune specifică a genei care codifică lanțul beta al hemoglobinei, producând o substituție a unei valine în schimbul acidului glutamic în poziția a șasea din secvența proteică.

Se cunoaște gena mutantă și implicit proteina modificată în cazul multor tulburări ereditare mendeliene, chiar și atunci când nu este cunoscută întreaga patogeneză a bolii.

Leziunile biologice fundamentale din tulburările ereditare monogenice implică defecte la nivelul unei mari varietăți de proteine, inclusiv enzime, receptori, proteine de transport, hormoni peptidici, imunoglobuline, tipuri de colagen, factori de transcripție și factori de coagulare. Defectele situate la nivelul genelor care nu codifică proteine (de exemplu, defecte în genele ARNt din genomul mitocondrial) sunt rare.

SEMNIFICAȚIA DOMINANȚEI SAU A RECESIVITĂȚII Termenii *dominant* și *recesiv*, exceptând cazurile când este altfel specificat, se referă la fenotipul clinic asociat cu alele particulare. Această delimitare este utilă diagnosticului clinic, analizei legăturilor genetice și sfatului genetic, dar există o serie de probleme complexe inerente în folosirea acestor termeni. Contextul este relativ simplu dacă individul heterozigot este identic cu unul sau altul dintre homozigoți. În acest caz, tulburarea dominantă (boala) sau alelele (mutația), este aceea care predomină în individul heterozigot. În tulburările recesive pure, fenotipul heterozigoților este comparabil cu normalul, iar în cele dominante pure, fenotipul heterozigoților este comparabil cu cel al indivizilor homozigoți afectați de boală. Deși multe tulburări recesive par la prima vedere ca recesive pure, heterozigoții multor din aceste tulburări prezintă diferențe subtile în fenotip, care pot fi amplificate de factori din mediul exterior. Aceste consecințe fenotipice subtile pot fi avantajoase sau dezavantajoase. Indivizii care sunt heterozigoți pentru alele recesive ce și-au pierdut funcția, chiar și atunci când par „normali clinic“, demonstrează deseori diferențe metabolice și întotdeauna au diferențe ce se pot verifica la nivelul proteinei. Aceste situații complexe sunt exemplificate de siclemie, care este, din punct de vedere clinic, o boală recesivă, în care heterozigoții sunt de obicei indivizi sănătoși. Totuși, heterozigoții au un avantaj selectiv de rezistență la malarie și au anomalii fiziologice subtile în funcția de concentrare a urinii și în adaptarea cardiopulmonară la altitudine. Efectele fenotipice subtile la heterozigoții tulburărilor recesive pot fi mult mai frecvente decât sunt recunoscute în general și pot contribui la fenotipuri considerate de obicei a aparține tulburărilor ereditare complexe. De exemplu, heterozigoții ataxiei telangiectazice și a altor tulburări ale reparării ADN-ului pot avea un risc crescut de neoplazii, starea de heterozigot

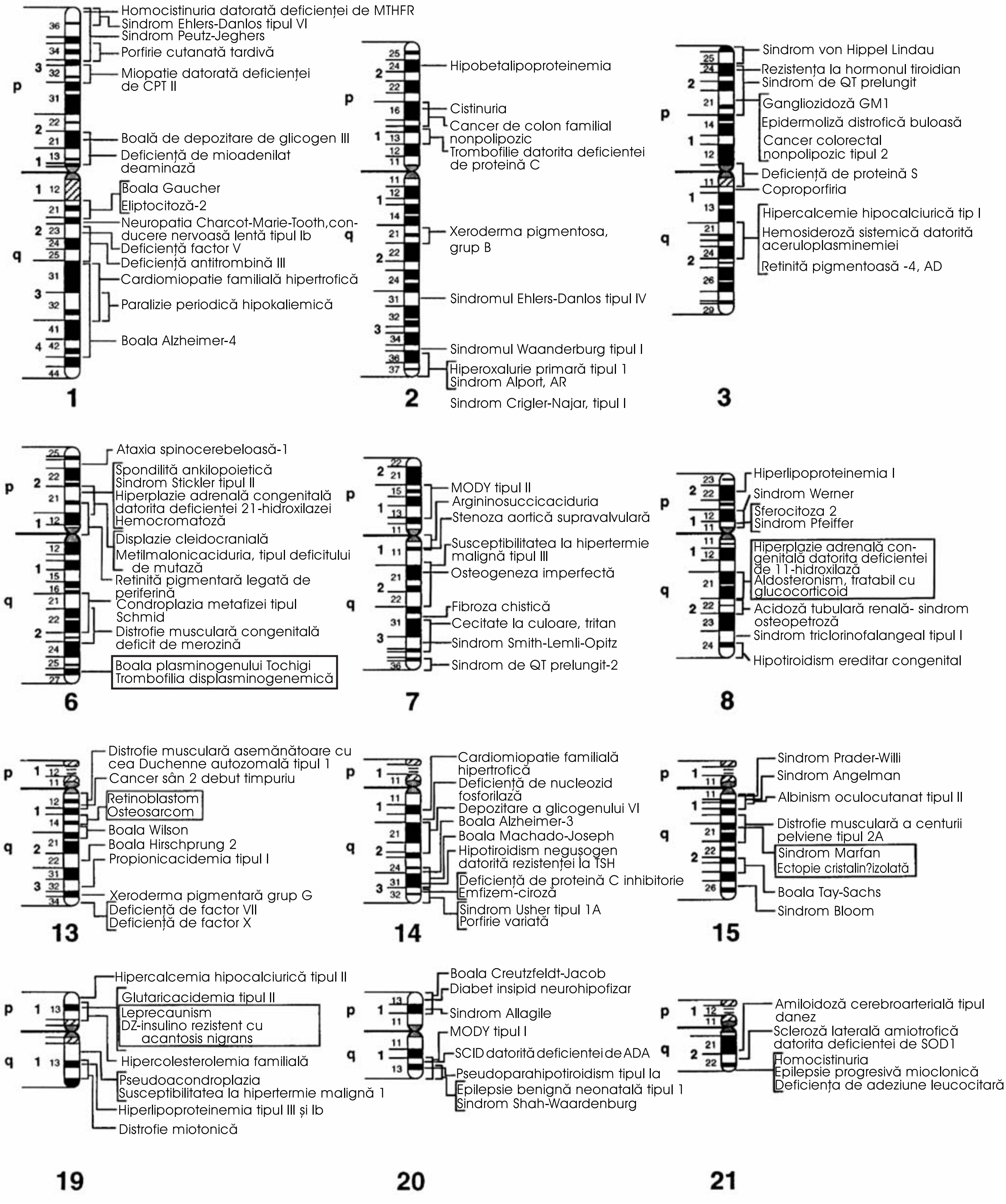
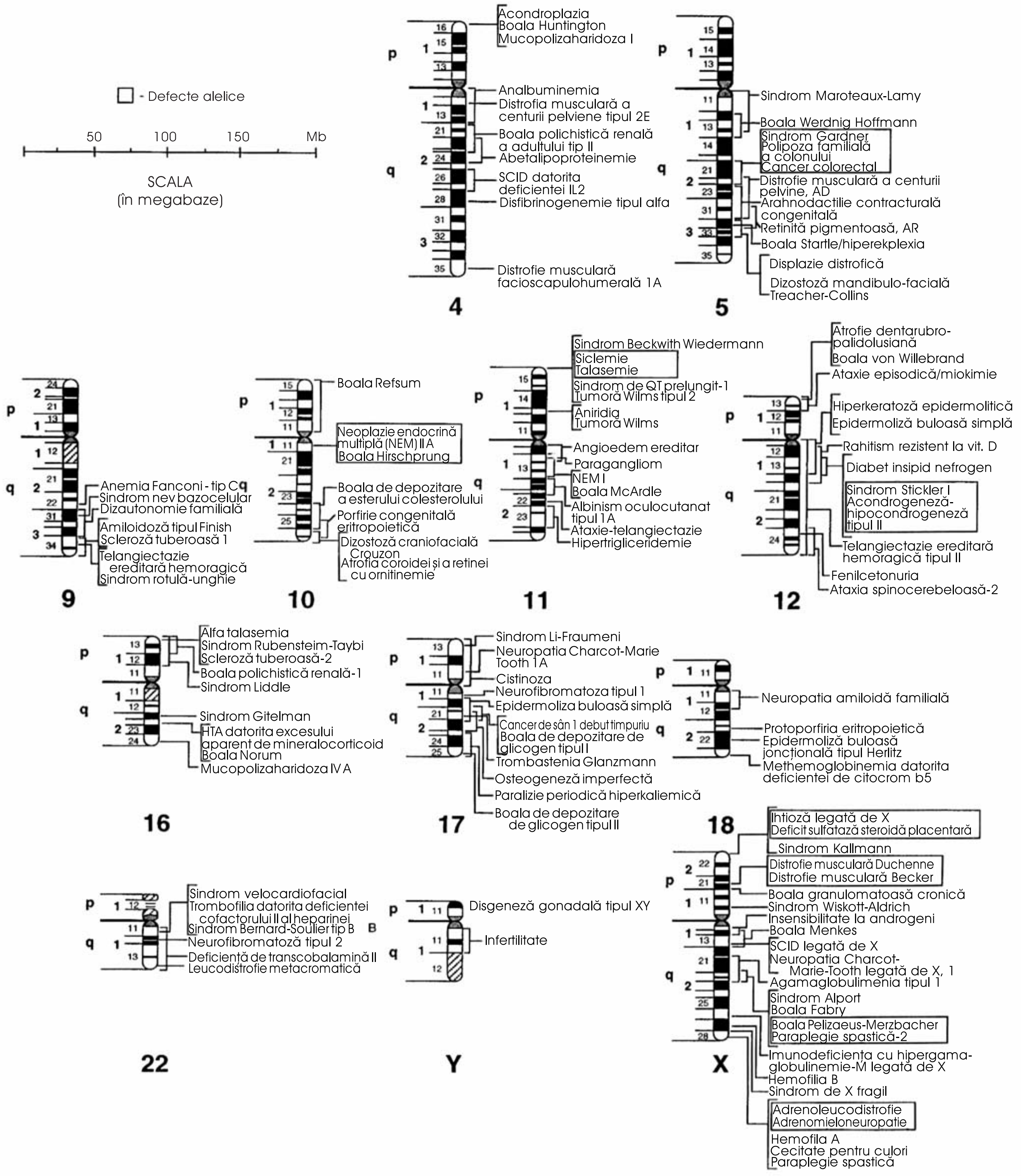


FIGURA 65-15 Anatomia patologică a genomului uman adaptată pentru a sublinia tulburările discutate în *Harrison. (Cu amabilitatea Joanna S. Amberger și a lui Victor A, McKusick, M.D.)*

în homocistinurie reprezintă probabil un factor de risc pentru bolile vasculare, iar heterozigozitatea în deficiența de alfa1-antitripsină poate predispune la boli pulmonare. Statutul de heterozigot pentru tulburările recesive cunoscute realizează o contribuție majoră la individualitatea biochimică și medicală.

Situația este diferită în cazul fenotipurilor dominante; foarte puține tulburări sunt cu adevărat dominante, așa cum este cazul bolii Huntington. Homozigoții din majoritatea tulburărilor dominante sunt rar descoperiți, iar când sunt recunoscuți, boala este de obicei mult mai severă decât la heterozigoți, indicând astfel că majoritatea acestor tulburări sunt de fapt caractristici semidominante (incomplet sau parțial dominante) (de exemplu, în hipercolesterolemia familială și acondroplazia). Termenul de codominant are o aplicabilitate clinică relativ mică și descrie o situație cum ar fi alelele grupelor de sânge A și B, în care prezența unui determinant antigenic nu afectează prezența sau absența altuia.

Situații complexe apar când consecințele fenotipice ale heterozigotismului pot fi inconsistente și pot cauza nesiguranță în a spune dacă boala este dominantă sau recesivă. Heterozigoții prezintă simptome doar în foarte puține cazuri sau au simptome subtile sau moderate, ce nu pot proba un diagnostic clinic. Homozigoții pentru aceste caracteristici au în mod tipic manifestări de netăgăduit ale bolii. Din punctul de vedere



clinic și din cel al sfatului genetic, majoritatea tulburărilor medicale intră în categoria celor dominante sau recesive, în ciuda faptului că această clasificare este mai mult arbitrară decât o demarcare biologică adevărată.

Deși există o tendință să se considere că un anume locus patologic dat implică tipic mutații dominante sau recesive, această clasificare în dominant sau recesiv trebuie să fie făcută pe motivul alele-alături de-alele, și nu pe motivul locus- alături de-locus, ca în cazul bolii osteogenesis imperfecta, unde mutații diferite în cadrul aceleași gene pot avea efecte dominante sau recesive. Când două alele mutante diferite sunt prezente în același locus, pacienții se definesc a fi *heterozigoți compuși s*au *combinări genetice*. Aceasta este diferit de individul dublu heterozigot, care este heterozigot la nivelul a doi loci diferiți. Majoritatea genotipurilor heterozigote sunt compuse din alele recesive diferite la nivelul locusului, dar fenotipul homozigotic al caracteristicilor dominante (ca de exemplu, hipercolesterolemia familială) poate fi heterozigot combinat în plus și la nivel molecular. În schimb, heterozigoții combinați pot avea o alelă recesivă și una dominantă, astfel încât heterozigoții alelei recesive sunt normal fenotipic, iar cei ai alelei dominante prezintă un proces patologic. Indivizii heterozigoți combinați manifestă boala distinct (de obicei, mult mai sever) față de heterozigoții alelei dominante. Asemenea situație se întâmplă în osteogenesis imperfecta.

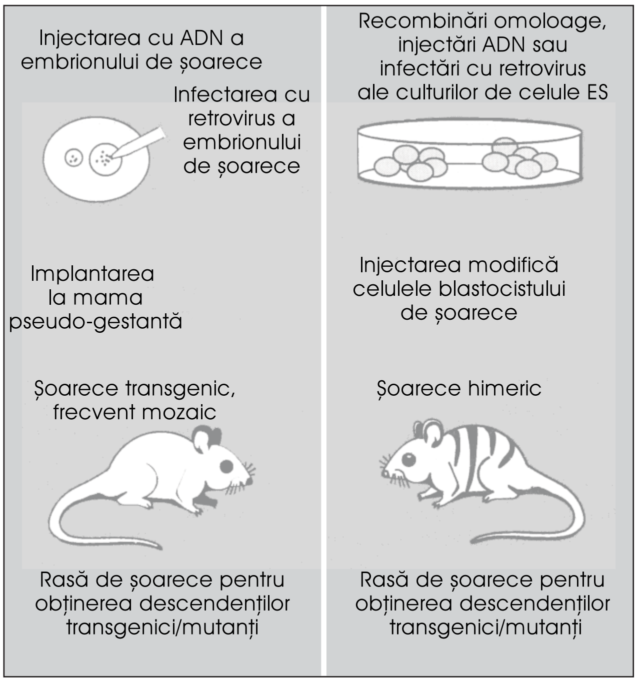


FIGURA 65-16 Strategii variate în producerea șoarecilor transgenici și mutanți. AND-ul poate fi integrat în pronucleul masculin al ouălelor de șoareci fertilizați, urmat de implantarea la mame pseudoînsărcinate. Embrionii de șoareci pot fi infectați cu retrovirușii in vivo sau in vitro. Șoarecele transgenic poate fi mozaic, dar transgenul poate fi restabilit în forma nonmozaic la urmașii acestor șoareci. Aceste strategii sunt prezentate în partea stângă. În dreapta, celulele stem embrionice cultivate pot fi modificate prin recombinări omoloage sau nonomoloage sau prin infectare retrovirală. Celulele modificate pot fi selectate și injectate într-un blastocist de șoarece, pentru a produce un șoarece himeric, cu restabilirea ulterioară a mutației în linia germinativă a urmașilor șoarecelui himeric.

Alelele mutante pot cauza pierderea totală sau parțială a funcției (se denumesc *alele nule,* respectiv *alele hipomorfice*), pot avea funcția alterată sau pot dobândi o nouă funcție. În general, majoritatea alelelor care și-au pierdut funcția tind a fi recesive, așa cum se întâmplă în cazul majorității deficiențelor enzimatice la oameni și aproape toate mutațiile nule produse la șoareci. Oricum, câteva dintre alelele nule au efecte fenotipice și duc la producerea bolii dacă nivelul înjumătățit al proteinei rezultate este insuficient fiziologiei normale. Generarea de către o mutație a unei tulburări dominante sau recesive este determinată de doi factori: (1) efectul mutației asupra funcției produsului genei și (2) toleranța sistemului biologic la perturbarea suferită de acel produs al genei respective. În sistemele tolerante, mutațiile tind a duce la fenotipuri recesive; în sistemele mai puțin tolerante, mutațiile duc la fenotipuri dominante. Locii care codifică enzimele duc de obicei la fenotipuri recesive, datorită naturii catalitice a enzimelor și deoarece enzimele sunt prezente în mod normal în cantități mai mari decât cele

Tabelul 65-3

Frecvența tulburărilor cromozomiale printre nou-născuții vii

Tulburări	Frecvență
Anomalii autozomale	
Trizomia 21 (sindromul Down)	1 din 600
Trizomia 18	1 din 5000
Trizomia 13	1 din 15 000
Anomaliile cromozomilor sexuali	
Sindromul Klinefelter (47, XXY)	1 din 700 bărbați
Sindromul XYY (47, XYY)	1 din 800 bărbați
Sindromul triplului X (47, XXX)	1 din 1000 femei
Sindromul Turner (45,X sau 45X/46XX sau 45X/46XY sau izocromozom Xq)	1 din 1500 femei

Tabelul 65-4

Câteva tulburări mendeliene relativ frecvente la adulți

TULBURĂRI AUTOZOMAL DOMINANTE
Hipercolesterolemie familială
Cancerul ereditar nonpolipozic de colon
Polipoza colonică
Cancer de sân BRCA1 și BRCA2
Telangiectazia hemoragică ereditară
Sindromul Marfan
Sferocitoza ereditară
Boala polichistică renală a adultului
Coreea Huntington
Porfiria acută intermitentă
Osteogenesis imperfecta tarda
Boala von Willebrand
Distrofia miotonică
Cardiomiopatia hipertrofică familială
Neurofibromatoza
Scleroza tuberoasă
AFECȚIUNI AUTOZOMAL RECESIVE
Surditate
Albinism
Boala Wilson
Hemocromatoza
Siclemie
Beta talasemia
Fibroza chistică
Emfizemul ereditar (deficit de alfa1-antitripsină)
Homocistinuria
Ataxia Friedreich
Fenilcetonurie
TULBURĂRI LEGATE DE CROMOZOMUL X
Hemofilia A
Deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază
Distrofia musculară Duchenne/Becker
Boala Fabry
Albinism ocular
Testicul feminizant
Boala granulomatoasă cronică
Rahitismul hipofosfatemic
Sindromul X-fragil
Cecitate pentru culori

necesare pentru a menține nivele relativ normale de substrate și produși. Deci, o schimbare mai mare în activitatea enzimei poate avea efecte neglijabile în cadrul multor căi metabolice. Exemple de boli unde o mutație cu pierderea funcției cauzează o stare patologică la heterozigoți includ câteva forme de porfirie, hipercolesterolemia familială și osteogenesis imperfecta.În cazul tulburărilor recesive, prezența proteinei cu o funcție reziduală poate duce la forme moderate de boală, incluzând în acestea tulburări ale metabolismului aminoacizilor și bolile de depozitare lizozomală.

Termenul de *dominant negativ* se aplică alelelor mutante în care o proteină mutantă interferă într-un mod sau altul cu funcția proteinei normale, produsă de alelele normale la un heterozigot. Alelele dominant negative apar când proteinele sunt implicate în structurile subunităților sau când interacționează cu alte proteine sau acizi nucleici. Un mecanism dominant negativ este deseori implicat când alele mutante cauzează un fenotip mai sever la heterozigoți față de acela cauzat de alele nule, datorită unor efecte adverse ale produsului anormal asupra funcției produsului normal. De exemplu, în osteogenesis imperfecta, mutațiile cu sens greșit pot interfera cu asamblarea fibrelor de colagen și duc la o formă letală de boală la heterozigoți, în timp ce alele nule duc la o formă mai moderată de boală. În alte situații, alele mutante generează un efect biologic nou, care nu poate fi descris în termeni de creștere sau scădere a funcției alelei normale; acestea se definesc ca *alele cu dobândire de funcție* sau *alele neomorfice*. În amiloidoză, proprietățile anormale de împachetare a proteinei mutante duc la depunerea de material extracelular, cu efecte negative, material ce nu

apare înrudit cu funcția normala a proteinei. Caracteristicile extinse ale poliglutaminei din alelele mutante în boala Huntington, ataxia spinocerebeloasă și atrofia musculară spinobulbară ar reprezenta alele cu o funcție nou dobândită, dar totuși nu este cunoscută pe deplin patogeneza bolilor.

EXCEPȚII DE LA REGULĂ (MUTAȚII INSTABILE, DIZOMIE UNIPARENTALĂ, GENE INSCRIPȚIONATE ȘI DISTORSIUNI ALE RATEI DE TRANSMISIE) Formularea tradițională a tulburărilor monogenice implică presupunerea că se desfășoară în general corect, incluzând în aceasta stabilitatea mutațiilor, moștenirea unei alele de la fiecare părinte pentru un locus autozomal, expresia egală a ambelor alele la nivelul locusului autozomal și transmisia aleatorie a alelelor la un descendent. Sfatul genetic, analiza legăturilor genetice și interpretarea datelor genetice se bazează tocmai pe aceste presupuneri. Oricum, sunt extrem de multe exemple de excepții de la aceste reguli.

Așa cum s-a menționat mai sus, exemplele cele mai clare de mutații instabile ar fi tripletele extinse repetate ce cauzează sindromul X fragil, distrofia miotonică, boala Huntington, atrofia musculară spinobulbară, ataxia spinocerebeloasă tipul 1 și alte boli. Înainte, semnificația *anticipației* (definită ca înrăutățirea fenotipului bolii de-a lungul generațiilor într-o familie) nu a fost bine precizată, iar studiilor la nivel molecular le-au lipsit conceptul de premutație.Mutațiile tripletelor extinse au demonstrat că premutațiile pot exista ca expansiuni modeste ale tripletelor (probabil cuprinzând diferențe minore ale secvențelor față de alelele stabile). Aceste premutații nu cauzează ele însele efecte fenotipice clare, dar pot determina expansiuni în continuare și pot duce astfel la exprimarea bolii. Fenomenul anticipației se datorează creșterii mărimii secvențelor repetitive, ducând la debutul timpuriu al bolii sau la un fenotip mai sever.

Recunoașterea faptului că indivizii pot moșteni două copii ale unei părți de cromozom sau ale cromozomului întreg de la un părinte și nici o copie de la celălat părinte este, de asemenea, o abatere rară de la legile mendeleiene ale eredității. Acest fenomen de *dizomie uniparentală* este relativ rar, dar contribuie la apariția sindroamelor Prader-Willi și Angelman. Semnificația dizomiei uniparentale se datorează în mare parte existenței *imprimării,* datorită căreia copia maternă a unei gene și copia paternă a ei sunt exprimate diferit. Copiile genelor ce codifică factorul 2 de creștere asemănător insulinei *(IFG2)* și ribonucleotidul N nuclear mic *(SNRPN)* moștenite pe linie paternă sunt exprimate, în timp ce copiile moștenite pe linie maternă se află în represie la oameni și la șoareci; în contrast, copia maternă a genei H19 este exprimată, iar cea paternă este în represie la șoareci și la oameni. Gena (genele) ce cauzează sindromul Prader-Willi pare a fi exprimată, de la copia paternă, iar cea responsabilă de sindromul Angelman provine de la copia maternă. Modelele de moștenire a bolilor ce implică mutații în gene imprimate derivă din legile mendeliene cunoscute (vezi „Tulburări ale genelor imprimate“, mai jos).

Există probabil abateri în plus de la legile mendeliene. *Distorsiunea ratei de transmisie* (sau modul de diviziune meiotică) descrie circumstanțele unde există o transmisie preferențială a unei alele la descendent dintr-un părinte heterozigot. Fenomenul acesta este bine documentat pentru alele variate de la nivelul locusului *T* la șoareci și poate exista și la oameni.

TULBURĂRI AUTOZOMAL DOMINANTE Tulburările dominante își găsesc expresie clinică la heterozigoți, de exemplu, când numai o genă anormală (*alele mutante*) este prezentă, iar alelele corespondente de pe cromozomul omolog sunt normale. Prin definiție, gena responsabilă de tulburarea autozomal dominantă trebuie să fie localizată pe unul din cei 22 de cromozomi; în plus, atât sexul masculin, cât și cel feminin poate fi afectat. Din moment ce alelele se divid independent în timpul meiozei, există 1 la 2 șansă ca descendentul unui heterozigot afectat de boală să moștenească acele alele mutante.

Figura 65-17 prezintă pedigree-uri tipice ce implică caracteristici autozomal dominante: (1) fiecare individ afectat de boală are un părinte bolnav (cu excepția când boala survine datorită unei noi mutații la nivelul spermei sau ovulului sau dacă alele mutante sunt prezente, dar fără efect fenotipic la părintele bolnav, așa cum este discutat în „Penetranță și expresivitate“, mai jos); (2) individul afectat de boală are o probabilitate de 50 % de a transmite boala la fiecare descendent; (3) copiii sănătoși ai unui individ bolnav au numai descendenți sănătoși; (4) sexul masculin și cel feminin este afectat de boală în egală măsură, cu excepția tulburărilor dependente de cromozomii X sau Y; (5) fiecare sex transmite egal boala descendenților de sex masculin sau feminin, incluzând și transmisia de la sexul masculin la descendent de sex masculin și (6) transmisia verticală a bolii de-a lungul a generații succesive se întâmplă atunci când nu se modifică capacitatea reproductivă. Tulburările autozomal dominante pot fi moștenite într-un model limitat sau modificat de cromozomul de sex, așa cum este exemplificat de cancerul de sân /ovar la femei și de pubertatea precoce masculină familială la băieți.

Mutații dominante noi În cazul tulburărilor autozomal dominante, o anumită proporție de cazuri se datorează mai degrabă unor noi mutații decât unor mutații moștenite. Din moment ce o estimare brută a frecvențelor mutațiilor este de 5×10^{-6} mutații per genă per generație și există două copii ale fiecărei gene autozomale, ne putem aștepta ca aproximativ 1 din 100000 de nou-născuți să posede o noua mutație la oricare din locusurile genetice date. Multe din aceste mutații fie nu alterează funcția produsului genei, fie au un efect recesiv, așa încât mutația este clinic absentă. Altele, dimpotrivă, dau naștere la caracteristici dominante. Părintele în ale cărui celule germinative ia naștere mutația este normal clinic, iar progenitorii individului afectat de boală sunt de obicei sănătoși, deoarece mutația afectează doar una sau puține celule germinative. Dată fiind natura proliferării celulei germinative, mutațiile se produc cel mai frecvent la unul din stadiile de final ale diviziunii, dar mulți gameți mutanți pot fi descendenți dintr-un singur eveniment mutațional în anumite cazuri (mozaicismul gonadal). Ținând cont de acești factori și din moment ce oamenii au în general puțini descendenți, probabilitatea recurenței bolii printre progenitorii unui individ ce are o nouă mutație este de obicei foarte mică. Prezența de mutații identice la descendenți, când nici un părinte nu are mutația la nivelul celulelor somatice, poate apărea prin mozaicism gonadal și va determina o recurență mai mare la progenitori, așa cum s-a dovedit pentru osteogenesis imperfecta și pentru distrofia musculară Duchenne. Este posibilă, în anumite cazuri, estimarea proporției mozaicismului gonadal, prin analiza moleculară a spermei. Indivizii ce posedă mutații noi dominante sunt capabili de a transmite boala, iar fiecare descendent are un risc de 50 de procente de a avea boala.

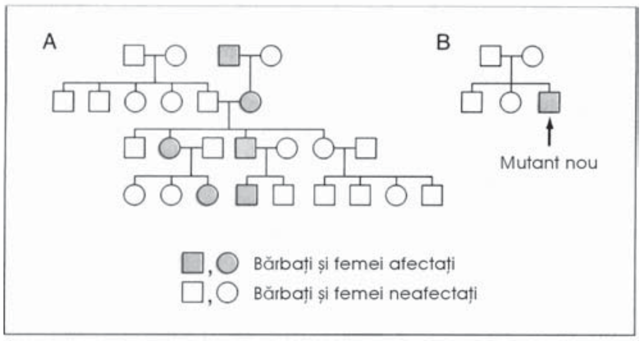


FIGURA 65-17 Exemplu de arbore genealogic pentru o tulburare dominantă autozomală. Observați modelul *vertical* de transmitere; comparați mutația nouă și arborele genealogic al transmiterii.

Tabelul 65-5

Procente aproximative de pacienți afectați de mutații noi pe linie germinativă în unele tulburări autozomal dominante

Boală	**Procentaj**
Acondroplazia	80
Scleroza tuberoasă	80
Neurofibromatoza	40
Sindromul Marfan	30
Polipoza colonică	30
Distrofia miotonică	Anticipație*
Boala Huntington	Anticipație*
Boala polichistică renală a adultului	1
Hipercolesterolemia familială	Foarte mic
Cancer de sân BRCA1	Foarte mic

* Anticipația vrea să indice un proces cu mai multe etape, de la tipul sălbatic, la premutație și mutație. O mare parte din aceste cazuri sunt moștenite.

Proporția tulburărilor autozomal dominante datorate unor mutații noi este invers proporțională cu efectul asupra sănătății biologice (tabel 65-5).

Termenul de *sănătate biologică* se referă la capacitatea unui individ de a da naștere unor copii ce supraviețuiesc până ajung la viața adultă și se reproduc.În cazul extrem, dacă o mutație dominantă cauzează infertilitate, atunci toate cazurile observate din necesitate reprezintă mutații noi și nu vor fi evidențe ale transmisiei familiale. Displazia tanatoforică este o astfel de boală. În boli moderat severe, cum este scleroza tuberoasă, sănătatea biologică este de circa 20 % din normal și aproximativ 80 % din cazuri apar datorită mutațiilor noi. În boli ca hipercolesterolemia familială, în care există o foarte mică sau chiar nici o reducere a sănătății biologice, aproape toate persoanele afectate au un pedigree ce arată clasica transmisie verticală. Incidența tulburărilor dominante este dependentă atât de sănătatea biologică, cât și de frecvența mutațiilor pentru locus, care este larg variabilă. Deși proporția cazurilor ce se datorează unor mutații noi este în legătură directă cu sănătatea biologică, sfatul genetic și planificarea reproducerii pot modifica acum această proporție.

Multe mutații noi au loc în celulele germinative ale taților care au o vârstă înaintată. De exemplu, în sindromul Marfan, vârsta medie a taților în cazurile sporadice sau cu o „nouă mutație" (37 de ani) este mai mare decât cea a taților care transmit boala ca și o mutație moștenită (30 de ani). Efectul vârstei paternale este, de asemenea, proeminent în acondroplazie. Există dovada faptului că mutațiile asociate cu vârsta paternală înaintată sunt frecvent mutații punctiforme, deseori tranziții C cu T în dinucleotidele CG. Diferențele în ratele mutațiilor pentru gameții masculini și cei feminini sunt discutate mai jos în „Mutații noi condiționate de cromozomul X și determinarea heterozigotă".

Înainte de a trage concluzia că o tulburare dominantă a unui pacient cu părinții sănătoși este rezultatul unei mutații noi, este important a considera alte două posibilități: (1) gena poate a fost purtată de unul din părinți, în care alelele mutante nu sunt penetrante; (2) este vorba de non-paternitate (de exemplu, tatăl este altcineva decât cel declarat), așa cum se întâmplă în 3 pînă la 5 % din copiii studiați aleator în multe populații de diferite culturi.

Penetranță și expresivitate Acești termeni sunt frecvent subiect de confuzie și se folosesc în moduri diferite. În context medical, *penetranța* este proporția de indivizi cu un anumit genotip, care prezintă *orice* caracteristici fenotipice ale bolii (de exemplu, acesta este un fenomen de tipul „totul-sau-nimic"). Deși într-un sens, penetranța poate varia cu vârsta, ca în cazul bolii Huntington, variația vârstei de debut a bolii este cel mai des considerată un aspect de expresie variabilă. În anumite cazuri, penetranța depinde de expunerea la mediu exterior, ca în deficiența de glucozo-6-fosfat dehidrogenază. În contextul autozomal dominant, este instructiv a considera conceptul penetranței din perspectiva sfatului genetic și în termeni de diagnostic molecular. Penetranța este o problemă ce se pune când un descendent aparent neafectat de boală al unui părinte cu o tulburare dominantă dorește să cunoască dacă poartă gena mutantă și dacă este la risc de a avea progenitori afectați de boală. Gena mutantă nu este penetrantă dacă un individ ce poartă gena mutantă nu are nici un efect fenotipic. În termeni moleculari, prezența sau absența genei mutante poate fi determinată cu teste diagnostice potrivite, iar o persoană fără gena mutantă poate fi deosebită de una ce are gena mutantă impenetrantă. Din punct de vedere clinic, definiția penetranței depinde deseori de calitatea metodologiei clinice; de exemplu, rezonanța magnetică nucleară poate releva și demonstra date care nu au fost recunoscute anterior. În contextul medical, gena este de obicei considerată penetrantă dacă datele anormale găsite prin diagnostic pot fi dovedite, chiar dacă individul este asimptomatic.În context biologic, gena poate fi considerată penetrantă dacă afectează funcționarea persoanei ca individ.

Expresivitatea sau *variabilitatea în expresia clinică* descrie gama efectelor fenotipice la indivizi ce poartă o mutație dată. Această variabilitate poate cuprinde tipul, severitatea și vârsta de debut a simptomelor. Variabilitatea expresiei clinice este dramatic ilustrată în neoplazia endocrină multiplă, tipul 1. Pacienții din aceeași familie, cu aceeași gena anormală, pot avea hiperplazie sau neoplazie a unui țesut endocrin sau a tuturor glandelor endocrine, inclusiv pancreasul, glandele paratiroide, glanda pituitară sau țesutul adipos. Manifestările rezultate sunt extrem de diverse; membri diferiți ai aceleiași familii pot dezvolta ulcere peptice, hipoglicemie, calculi renali sau tumori pituitare. În cazul unor tulburări dominante caracterizate prin formarea unei tumori, o parte din variabilitatea clinică poate fi explicată prin mutații secundare aleatorii în genele supresoare ale tumorii.

Din punct de vedere al momentului debutului bolii, se observă o variație în boala Huntington și în boala polichistică renală a adultului. Deseori, aceste boli nu devin simptomatice decât în viața adultă, deși gena mutantă este prezentă de-a lungul întregii vieți.Este oarecum arbitrar dacă variația momentului debutului bolii este considerată o formă de variație în expresie.Într-un sens, nu se poate spune că gena mutantă a fost impenetrantă la un individ, până când persoana nu este complet evaluată și decedează din alte motive. Lipsa penetranței poate fi considerată ca sfârșitul absolut al spectrumului expresiei, astfel încât nici un efect fenotipic nu este observat. În contextul sfatului genetic, variația în expresie, distinctă de penetranță, este problema de dezbătut, când un individ cu o tulburare dominantă dorește să știe dacă un progenitor ce transportă mutația va avea simptome moderate sau severe. În termeni moleculari, analiza locusului genei nu va da răspunsul la această întrebare (de exemplu, variația previzibilă în expresie într-o familie), dar poate determina dacă gena mutantă este prezentă, dar nu este penetrantă.

Cel puțin trei factori stau la baza lipsei de penetranță și a variabilității în expresie: (1) efectele genelor de la nivelul acelorași loci sau loci diferiți, (2) factori exogeni sau din mediul exterior și (3) factori stocastici. Efecte în același locus al genei pot fi văzute cu mutațiile din alfa-spectrină, unde un polimorfism la nivelul expresiei genetice modifică fenotipul. Alele cu expresie genetică mică modifică fenotipul eliptocitozei ereditare, unde cu mutația în poziția *cis* se înrăutățește fenotipul, iar în poziția *trans* este heterozigot pentru mutație. În cazul fibrozei chistice, severitatea fenotipică a mutației R117H variază printr-un efect *cis* la nivelul ARNm funcțional, datorat unui polimorfism la nivel joncțional, prin îmbinare, care influențează sărirea unui exon. Genotipul locusului alfa-globinei, ce afectează fenotipul siclemiei, și loci diferiți ce modifică hiperlipidemiile monogenice sunt exemple de efecte date de gene situate la

nivelul altor loci. Fenotipurile din hiperlipidemiile monogenice, porfirii și hemocromatoză pot fi modificate de dietă, consumul de alcool, fumat și de exercițiul fizic. Efectele factorilor stocastici sunt exemplificate de variabilitatea în severitatea și distribuția leziunilor la gemenii identici bolnavi de retinoblastom, neurofibromatoză sau scleroză tuberoasă. Alte astfel de exemple de evenimente ce pot modifica fenotipurile sunt date de diferențele în inactivarea aleatorie a cromozomului X la heterozigoții gemeni identici de sex feminin pentru o boală legată de cromozomul X și rearanjări somatice și mutații asociate cu expresia imunoglobulinelor și a receptorilor celulari T. Deși problemele penetranței și ale expresivității sunt deseori definite în contextul tulburărilor autozomal dominante, aceste principii sunt relevante pentru tulburările cromozomiale, tulburările autozomal recesive sau cele condiționate de cromozomul X, precum și tulburările ereditare complexe.

Fundamentul biochimic al alelelor dominante Au fost determinate defectele moleculare și/sau biochimice ce cauzează tulburări dominante ca hipercolesterolemia familială, amiloidoza, sferocitoza ereditară, osteogenesis imperfecta, retinoblastomul ereditar, neurofibromatoza, sindromul Marfan și boala Huntington. Un număr de mecanisme pot fi luate în considerare pentru un fenotip anormal în prezența unei gene mutante. Unul din mecanisme este *insuficiența haploidă* – ceea ce înseamnă că o cantitate înjumătățită a produsului codificat de genă este insuficientă pentru a menține un fenotip normal (de exemplu, procesul este sensibil la reducerea dozajului). Acest fapt este adevărat când produsele genei reglează căi metabolice complexe, așa cum este cazul receptorilor membranari și enzimelor limitate de rată în căile de biosinteză sub control feedback (de exemplu, în hipercolesterolemia familială și în porfirii dominante). În alte cazuri, efectul dozajului datorat duplicării genei poate cauza un fenotip dominant, ca în cazul mutației comune din boala Charcot-Marie-Tooth, tipul 1A, unde dozajul triploid pentru gena *PMP22* duce la exprimarea bolii. Aceasta înseamnă că organismul este sensibil până la 150 % din nivelul normal al produsului genetic. Alt mecanism implică anomalii ale proteinelor structurale, unde intervine o rețea complexă de interacțiuni proteice directe (de exemplu, tipurile de colagen din osteogenesis imperfecta și proteinele citoscheletului eritrocitelor din sferocitoză și eliptocitoză). Mutațiile dominant negative sunt exemple în care moleculele produsului genei mutante interferă cu funcția produșilor genei normale. Multe mutații ce implică proteine structurale au o componentă dominant negativă și câteva mutații *missens* pot fi mult mai dăunatoare decât mutațiile nule, așa cum se întâmplă în osteogenesis imperfecta. Efectele fenotipului dominant pot de asemenea să apară când copia normală a genei rămase este mutată la nivel monocelular, așa încât ambele copii ale locusului sunt inactivate (de exemplu, în retinoblastomul ereditar). Aceste defecte pot fi considerate dominante la nivelul pedigree-ului și recesive la nivel monocelular. Este util, din punct de vedere conceptual, a deosebi mutațiile dominante care generează produși cu proprietăți biologice noi sau neomorfice și care duc la efecte dăunatoare (de exemplu, în amiloidoză) de acelea datorate deficienței produsului genei normale (de exemplu, în hipercolesterolemia familiala și în porfirii). În grupul anterior, restaurarea nivelului normal de produs nu neutralizează efectul dat de gena mutantă.

Tulburări ale genelor imprimate Dacă un locus autozomal este imprimat astfel încât este exprimat de la o alelă și supresat de o alta, nu se mai pune problema efectului dominant sau recesiv, din moment ce gena este hemizigotă din punct de vedere funcțional. Modelul familial este mai similar cu pedigree-uri dominante, deoarece boala se poate produce de-a lungul multor generații (de exemplu, vezi transmisia verticală; figura 65-18). Există exemple bune de pedigreeuri mari, cu fenotipuri moștenite ce implică gene imprimate. Paragangliomatoza ereditară este o boală în care fenotipul este exprimat numai când alela mutantă este moștenită de la tată (figura 65-18). Sindromul Angelman, prin contrast, este exprimat numai când alela mutantă este moștenită de la mamă (figura 65-18).

TULBURĂRI AUTOZOMAL RECESIVE Tulburările autozomal recesive sunt vizibile clinic numai la homozigoții sau la heterozigoții combinați, de exemplu, când ambele alele de la un locus genetic particular sunt mutante. Este util a deosebi „homozigoții" fenotipici (probabil fiind mai corect numiți indivizi afectați de boală), în care ambele copii ale genei sunt defecte, față de homozigoții la nivel molecular, unde analiza ADN-ului relevă mutații identice în ambele copii ale genei. Prin definiție, gena responsabilă de o tulburare autozomal recesivă trebuie să fie localizată pe unul din cei 22 de autozomi, astfel încât atât bărbații, cât și femeile sunt afectați de boală.

Figura 65-19 prezintă două pedigree-uri, familii cu o caracteristică autozomal recesivă. Familiile monoplexe (figura 65-19*A*) sunt cele mai comune, dar apar și familii cu multipli indivizi afectați de boală. Trăsăturile următoare sunt caracteristice: (1) părinții sunt normali clinic; (2) doar descendenții sunt afectați, iar transmisia verticală de obicei nu apare; (3) bărbații și femeile sunt afectați în proporții egale, cu excepția efectelor condiționate de sex; (4) consanguinitatea poate fi un factor favorizant.

Varietatea alelelor recesive și necesitatea a două copii anormale pentru exprimarea clinică crează condiții speciale moștenirii autozomal recesive: (1) cu cât este mai puțin frecventă gena mutantă în populație, cu atât mai mare este posibilitatea ca indivizii bolnavi să fie rezultatul consanguinătății (vezi „Consanguinatatea", mai jos); (2) dacă ambii părinți transportă

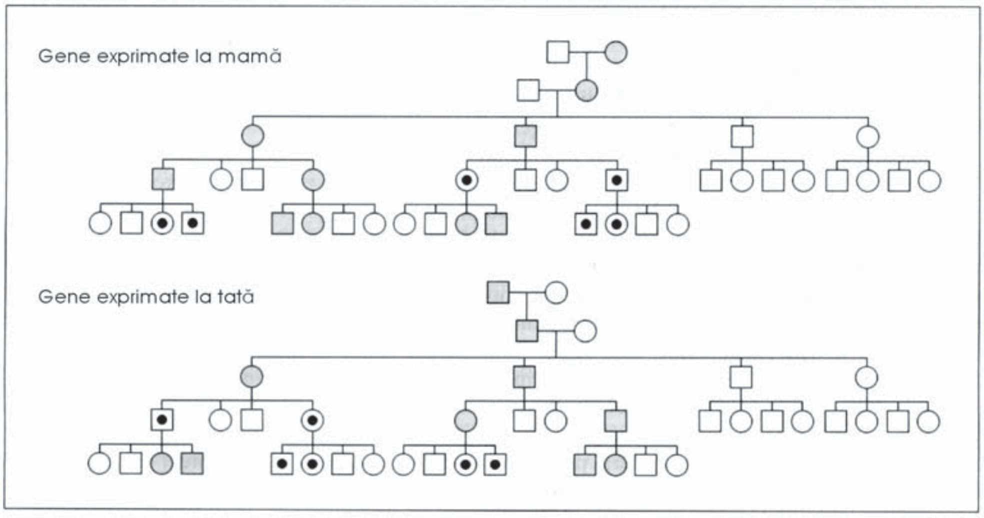


FIGURA 65-18 Genealogii idealizate pentru tulburări implicând gene imprimate. Simbolurile pline indică indivizi care poartă mutația și sunt afectați de boală. Simbolurile cu un punct solid în centru indică indivizi care sunt asimptomatici, dar poartă mutația pe alele silențioase. Simbolurile goale indică indivizi care nu poartă mutația și sunt asimptomatici. Arborele genealogic superior descrie o genă exprimată de origine maternală, ca în cazul sindromului Angelman, în timp ce cel inferior descrie o genă exprimată de origine patrnă, ca în cazul paragangliomatozei ereditare (*Adaptat după Sapienza și Hall, în Scriver et al, cu permisiune)*

aceeași genă autozomal recesivă, probabilitatea ca descendenții să se îmbolnăvească este de 0,25, pentru un heterozigot (purtător) este de 0,50, iar pentru un descendent normal (non-purtător) este de 0,25; (3) dacă un individ afectat face un cuplu cu un heterozigot, atunci este o probabilitate de 50 % de boală pentru fiecare copil al lor și poate rezulta un pedigree ce simulează o moștenire dominantă; și (4) dacă doi indivizi cu aceeași boală recesivă realizează un cuplu, toți copiii lor vor fi afectați de boală.

Caracteristicile clinice ale tulburărilor autozomal recesive tind a fi mai uniforme decât acelea ale tulburărilor dominante și sunt mult mai frecvent diagnosticate la copii. Multe tulburări autozomal recesive cauzează o morbiditate importantă în perioada vieții adulte, printre care se află deficiența de alfa1-antitripsina, hemocromatoza (vezi capitolul 342), hemoglobinopatiile, câteva forme de hiperlipidemie (vezi capitolul 341) și bolile de stocare lizozomală cu debut târziu (vezi capitolul 346).

Din moment ce probabilitatea ca progenitorii să facă boala este doar de unu la patru indivizi, majoritatea cazurilor apar la indivizi izolați, în mod particular când familii mici conviețuiesc. Să luăm în considerare 16 familii în care ambii părinți sunt heterozigoți pentru aceeași tulburare autozomal recesivă, cum ar fi fibroza chistică. Dacă fiecare familie are 2 copii, probabilitatea este ca 9 din 16 familii să aibă copii normali, 6 să aibă 1 copil afectat și 1 copil normal, doar 1 din 16 familii să aibă 2 copii afectați de boală. Din cauza tendinței către familii mici, medicii văd de obicei cazuri izolate cu boala recesivă, fără descendenți afectați care i-ar putea alerta cu privire la posibilitatea unei boli genetice. Din fericire, datorită manifestărilor relativ uniforme ale tulburărilor recesive și pentru că multe dintre ele pot fi diagnosticate direct prin teste moleculare și biochimice, diagnosticul bolii genetice poate fi frecvent pus chiar și atunci când nici un alt membru al familiei nu este afectat clinic. Tulburările autozomal recesive pot fi moștenite într-o manieră condiționată de sex, cum este în deficiența de 5alfa-reductază 2, unde numai bărbații 46XY sunt anormali, cu un fenotip patologic.

Fundamentul biochimic al alelelor recesive Defectele biochimice ce stau la baza multor tulburări autozomal recesive au fost identificate. Cea mai mare parte a alelelor au mutații ce duc la pierderea parțială sau totală a funcției, de multe ori fiind vorba de proteine enzimatice. În aceste condiții, ereditatea recesivă apare datorită unei mutații ce modifică activitatea catalitică a unei enzime, fără a interveni asupra sănătății heterozigotului. Mecanismele reglatorii intervin pentru a evita consecințele clinice a acestei deficiențe de 50% și, astfel, heterozigoții cu defecte enzimatice sunt de obicei normali clinic. Pe de altă parte, când un individ moștenește alele anormale în ambii loci ce specifică o enzimă, se va ajunge la exprimarea bolii.

Multe din deficiențele enzimatice din bolile recesive implică enzime din căile metabolice de tip catabolic, în mod frecvent enzime ce degradează moleculele organice din dietă, cum sunt galactoza (galactozemia, vezi capitolul 349), fenilalanina (fenilcetonuria, vezi capitolul 349) și acidul fitanic (sindromul Refsum). Când deficiența afectează o hidrolază acidă (*tulburările de depozitare lizozomală*), substratul, de obicei un complex lipidic sau o polizaharidă, se acumulează în lizozomii măriți de volum. Exemple de astfel de boli ar fi mucopolizaharidozele, ca sindromul Hurler (deficiența de alfa-iduronidaza), și sfingolipidozele, ca boala Gaucher (deficiența de glucocerebrozidază).

Prevalența alelelor recesive în populație În general, bolile recesive sunt rare, deoarece sănătatea biologică redusă a homozigoților ajută la eliminarea genei mutante din populație. Puține boli recesive letale, cum sunt fibroza chistică, talasemia și siclemia, sunt frecvente. Pentru explicarea acestui paradox, s-a postulat că sănătatea biologică a heterozigoților este mai

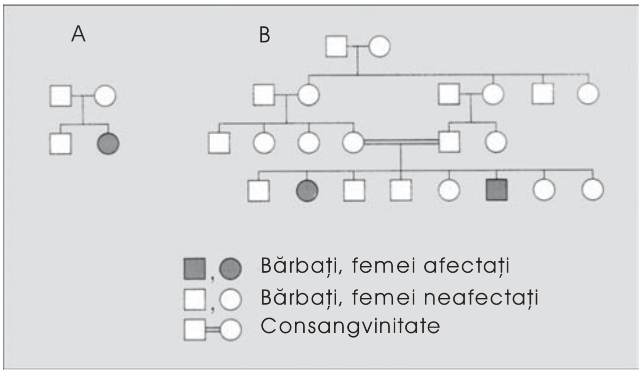


FIGURA 65-19 Model de arbore genealogic pentru o tulburare autozomal recesivă. Observați modelul *orizontal* de moștenire și consanguinitatea în arborele genealogic multiplex (B), în comparație cu arborele genealogic monoplex (A) mai comun (*După Scriver et al, cu permisiune)*

mare decât a celor ce nu poartă aceste gene mutante. Într-un astfel de caz, frecvența genei în populație depinde de echilibrul dintre creșterea sănătății a relativ numeroșilor heterozogoți și de reducerea acesteia la homozigoții mai puțin frecvenți. În termeni de reproducere, rezultă un mic avantaj selectiv pentru heterozigoții ce au o frecvență crescută a genei și, în plus, a posibilității de a da naștere la homozigoți, chiar și atunci când boala este letală. Asfel, aproximativ 1 din 25 de caucazieni sunt heterozigoți (purtători) ai bolii genetice letale, fibroza chistică, iar boala apare în circa 1 din 2500 de nou-născuți caucazieni. Pentru a menține o astfel de frecvență genetică mare, heterozigoții fibrozei chistice pot avea un avantaj selectiv, comparativ cu cei care nu transportă gena, avantaj ce poate implica o protecție împotriva decesului datorită diareii din copilărie. Alternativ, ar putea fi o ușoară perturbare a ratei de transmitere (calea meiotică), de exemplu, gameții ce transportă gena mutantă ar putea avea o probabilitate puțin mai mare de fertilizare comparativ cu gameții normali sau tulburările să fi realizat o frecvență mare, fără nici un avantaj selectiv, de exemplu, prin șansă. Informații date de haplotip arată că acei cromozomi ce transportă alele comune delta F508 pentru fibroza chistică derivă dintr-un singur eveniment mutațional, dar aceasta nu explică de ce gena mutantă este așa de frecventă. În siclemie, o altă boală recesivă cu frecvență mare în cadrul unei anumite populații, heterozigoții au rezistență crescută la malarie (malaria falciparum).

Consanguinitatea Prin definiție, o boală recesivă necesită moștenirea unei alele mutante, în același locus genetic, de la fiecare părinte. Când genele sunt rare, posibilitatea ca părinții, care nu sunt rude, să fie transportori ai aceluiași defect este mică. Dacă însă părinții au un strămoș comun care a transportat gena recesivă, posibilitatea ca doi din descendenți să fi moștenit aceleași alele este crescută. Cu cât gena recesivă este mai puțin frecventă, cu atât mai mare este posibilitatea ca un individ afectat de boală să fie descendentul unui cuplu consanguin. Pe de altă parte, când genele recesive sunt comune în populație, posibilitatea ca doi părinți neînrudiți să fie transportori este de ajuns de mare ca să minimalizeze rolul consanguinității. În cazul bolilor comune ca siclemia, fenilcetonuria, fibroza chistică și boala Tay-Sachs, consanguinitatea părinților nu este frecventă.

Mutații recesive noi Mutații noi pentru tulburările genetice recesive pot fi rar identificate, deoarece aceste mutații generează de obicei heterozigoți asimptomatici. Doar generațiile de mai târziu vor avea descendenți ai indivizilor cu aceea mutație care vor forma cupluri cu alți heterozigoți cu o mutație la nivelul aceluiași locus. Presiunea selectivă de eliminare a carateristicilor recesive dăunătoare din populație este scăzută, deoarece aceste caracteristici sunt ușor transmise în forma heterozigotă. Majoritatea bolilor recesive par a se datora unor mutații care au avut loc cu multe generații mai devreme, așa cum indică analiza haplotipului ce duce la fenilcetonurie,

beta-talasemie, siclemie, boala Tay-Sachs, fibroza chistica și la alte boli.

TULBURĂRI GENETICE LEGATE DE CROMOZOMUL X Genele responsabile de tulburările genetice legate de cromozomul X sunt localizate la nivelul cromozomului X, riscurile clinice fiind diferite pentru cele două sexe. Deoarece o femeie are doi cromozomi X, ea poate fii fie heterozigotă, fie homozigotă pentru o genă mutantă și alelele mutante pot avea expresie fie recesivă, fie dominantă. La sexul feminin, expresia genetică este deseori variabilă și este influențată de inactivarea aleatorie a cromozomului X. Pe de altă parte, sexul masculin are un singur cromozom X, deci băieții vor avea o probabilitate mult mai mare de a prezenta fenotipul complet, indiferent dacă mutația produce alele recesive sau dominante la sexul feminin. De aceea, termenii de *x-linkat dominant* și *x-linkat recesiv* se referă doar la exprisia mutației la femei.

Delimitarea tulburărilor genetice legate de cromozomul X în recesive sau dominante este complicată de efectul inactivării cromozomului X. În deficiența de ornitin-transcarbamilaza, deseori descrisă ca boală dominantă legată de cromozomul X, și în boala Fabry, descrisă ca boală recesivă legată de cromozomul X, anomaliile fenotipice sunt relativ frecvente la heterozigoți. Deoarece nu există o delimitare clară, este mai bine a considera aceste tulburări ca fiind condiționate de cromozomul X, fără a le defini ca recesive sau dominante. Descrierea recesivității sau a dominanței este mult mai utilă în cazul tulburărilor genetice legate de cromozomul X în care heterozigoții sunt constant asimptomatici (de exemplu, mucopolizaharidoza Hunter recesivă legată de cromozomul X) sau constant simptomatici, într-o manieră similară cu cea a bărbaților hemizigoți (de exemplu, rahitismul hipofosfatemic dominant legat de cromozomul X).

O importantă caracteristică a tuturor bolilor genetice legate de cromozomul X este absența transmiteri tulburării de la sex masculin la sex masculin (de exemplu, de la tată la fiu). Acest lucru este posibil deoarece un bărbat contribuie cu cromozomul său Y la materialul genetic al fiului său și nu cu cromozomul X. Pe de altă parte, din moment ce bărbatul contribuie cu singurul său cromozom X la materialul genetic al fiecărei fiice, toate fiicele sale vor moșteni alelele sale mutante.

Figura 65-20 ilustrează un pedigree cu câteva din trăsăturile caracteristice ale eredității legate de cromozomul X. (1) În contrast cu transmisia verticală din caracteristicile dominante (părinți și copii afectați) și cea orizontală din carateristicele recesive (copii afectați), modelul de pedigree din tulburările genetice legate de cromozomul X tinde să fie oblic; astfel, caracteristicile apar la unchii din partea mamei bărbaților afectați de boală și la verișorii de sex masculin care sunt descendenți din surorile mamei care transportă gena mutantă (figura 65-20*A*). (2) Descendenții de sex masculin ai femeilor

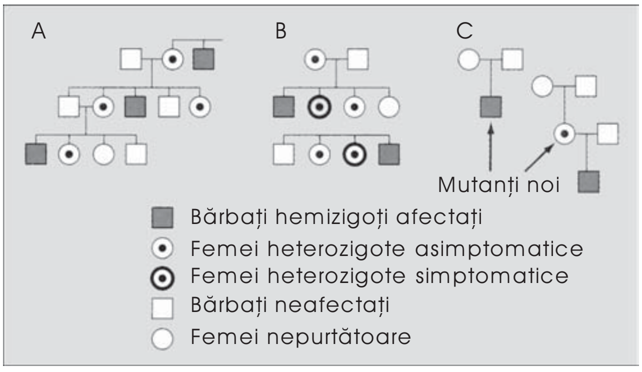


FIGURA 65-20 Model genealogic pentru o tulburare legată de cromozomul X. *A*. Observați modelul *oblic* de moștenire. *B*. Observați apariția formelor hetrozigote simptomatice și asimptomatice în anumite boli. Heterozigoții sunt constant asimptomatici în unele boli (recesive) și sunt variabil simptomatici în altele (vezi textul). *C*. Mutații noi pot da naștere fie la bărbați afectați, fie la femei heterozigote (*După Scriver et al, cu permisiune)*

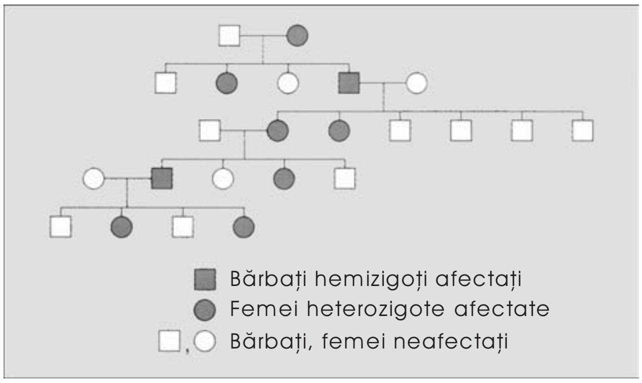


FIGURA 65-21 Model de arbore genealogic al unei tulburări dominante legate de cromozomul X. (*După Scriver et al, cu permisiune)*

purtătoare au o șansă de 50% să fie afectați de boală. (3) Toți descendenții de sex feminin ai bărbaților bolnavi poartă gena și bărbații afectați nu transmit boala fiilor lor. (4) Bărbații care nu sunt afectați de boală nu transmit tulburarea genetică nici unui urmaș. (5) Femeile homozigote afectate de boală apar numai când un bărbat bolnav va face un cuplu cu o femeie purtătoare de genă mutantă.

Exemple de tulburări genetice legate de cromozomul X includ sindromul Lesch-Nyhan, deficiența de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, testiculul feminizant și mucopolizaharidoza Hunter. Cecitatea pentru culori este o tulburare recesivă legată de cromozomul X, frecventă (apare la aproximativ 8% din bărbații apaținând rasei albe), așa încât posibilitatea apariției femeilor homozigote cu această boală este o raritate. În figura 65-20*B* este ilustrat un pedigree pentru o tulburare genetică legată de cromozomul X, cu simptomatologie la femei, iar figura 65-20*C* ilustrează un pedigree cu o boală condiționată tot de cromozomul X, apărută datorită unei mutații noi (vezi „Mutații noi în tulburările genetice legate de cromozomul X și detectarea statutului de heterozigot“, mai jos).

Ereditatea dominantă condiționată de cromozomul X este ilustrată de pedigreeul din figura 65-21. (1) Femeile sunt afectate de boală de două ori mai mult decât bărbații, (2) o femeie bolnavă are o probabilitate de 50% de a transmite boala fiilor sau fiicelor ei, (3) un bărbat bolnav transmite boala la toate fiicele sale și niciunuia dintre fii săi și (4) fenotipul poate fi mult mai variabil și mai puțin sever la femeile afectate heterozigote decât la bărbații afectați hemizigoți. O caracteristică comună, grupul sanguin Xg (a+), este moștenită ca o tulburare dominantă legată de cromozomul X, așa cum este cazul puținor boli, ca de exemplu, rahitismul hipofosfatemic.

Câteva tulburări rare pot fi moștenite ca dominante și condiționate de cromozomul X, în care la bărbații hemizigoți există letalitate (figura 65-22). (1) Boala apare doar la femeile heterozigote genei mutante; (2) o mamă afectată de boală are o probabilitate de 50 % de transmitere la fiicele ei; (3) la femeile afectate de boală apare o creștere a frecvenței avorturilor spontane, acestea reprezentând fetuși masculini afectați. Un astfel de exemplu de transmitere este incontinentia pigmenti. Câteva boli condiționate de cromozomul X sunt letale in utero la bărbați și alterează reproducerea la femei, așa încât o tulburare apare mai ales sau exclusiv la femei, datorită unei mutații noi. Astfel de exemple sunt sindromul Aicardi, sindromul Goltz și sindromul Rett.

Genele din regiunea pseudoautozomală a cromozomului X au o copie omoloagă pe cromozomul Y, iar modelul de moștenire al acestor gene este nediferențiabil de circumstanțe autozomale, așa cum sugerează și terminologia.

Inactivarea cromozomului X Expresia fenotipică a tulburărilor genetice legate de cromozomul X este mult

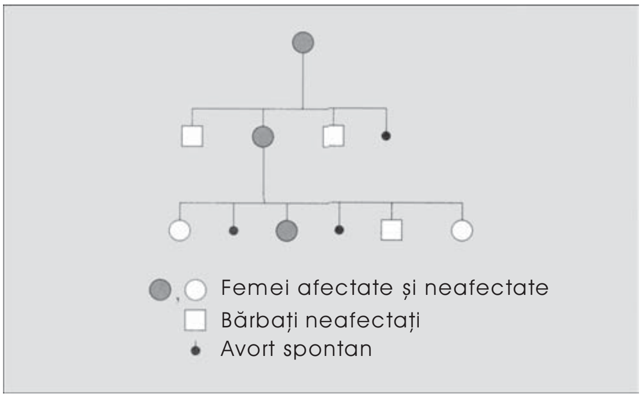


FIGURA 65-22 Model de arbore genealogic al unei tulburări letale dominante legată de cromozomul X la bărbați hemizigoți (*După Scriver et al, cu permisiune)*

influențată de fenomenul aleator de inactivare a cromozomului X. La începutul dezvoltării embrionare, unul din cei doi cromozomi X din fiecare celulă somatică a femeii este inactivat aleator, astfel încât pentru fiecare celulă există probabilitatea egală ca să fie inactivat cromozomul X patern sau matern. Inactivarea este stabilă și, deci, toți progenitorii celulei inițiale moștenesc aceeași cromozomi X activi sau inactivi. Deci, fiecare femeie este un mozaic; în medie, jumătate din celule exprimă cromozomul X patern, iar jumătate exprimă cromozomul X matern. Dacă o mutație la nivelul unei gene este purtată pe unul din cromozomii X, circa jumătate din celulele din fiecare țesut vor fi normale și cealaltă jumătate vor prezenta fenotipul mutant. Șansa sau supraviețuirea preferențială a unei clone a celulelor poate altera aceste proporții la orice individ. În funcție de proporțiile de cromozomi X mutanți și normali care sunt activi în fiecare țesut, o femeie heterozigotă din punct de vedere genetic poate fi normală clinic sau poate avea simptome severe ale bolii.

Cromozomul X nefuncțional din fiecare celulă feminină poate fi identificat ca o masă condensată de cromatină-corpusculul Barr. Cromozomul X inactiv se replică târziu, iar ADN-ul său este mult mai metilat. Se consideră că metilarea ADN-ului ar juca un rol în menținerea inactivării cromozomului X. Gena XIST [pentru transcrieri specifice cromozomului X (inactiv)] este transcrisă exclusiv din cromozomi X inactivi și este necesară pentru inactivarea cromozomului X, dar mecanismul molecular al inactivării cromozomului X nu este înțeles.

Inactivarea aleatorie a cromozomului X este cel mai important determinant al expresiei la femei a multor tulburări genetice legate de cromozomul X. Mulți indivizi sunt asimptomatici, alții au simptome moderate, iar alții au manifestări severe. Frecvența alterărilor fenotipice detectabile depinde de cât de atent sunt examinați heterozigoții și, în anumite cazuri, de vârsta pacientului la examinare. Deficiența ornitin-transcarbamilazei prezintă expresii fenotipice variabile la heterozigoți. Mulți heterozigoți sunt asimptomatici; câțiva au intoleranță proteică minimă, iar alții au come intermitente hiperamoniacale, care ocazional pot deveni fatale. Bărbații afectați hemizigoți sunt mult mai constant și mai sever simptomatici decât femeile heterozigote. Alte exemple în care expresia clinică poate apare la femei includ distrofia musculară Duchenne, hemofilia A și boala Fabry. În anumite cazuri, defectul biochimic se comportă într-o manieră autonomă celulară, rezultând un model patern tisular mozaical, ca în coroideremie și anumite forme de albinism ocular legate de cromozomul X. Dacă defectul implică un produs secretat de celule, efectul fenotipic este o medie a țesuturilor somatice relevante, precum nivelul factorului VIII în hemofilia A. Așa cum deja s-a discutat în „Tulburările genetice legate de cromozomul X", este de preferat ca aceste tulburări să fie descrise ca fiind condiționate de cromozomul X, fără a le mai denumi dominante sau recesive, deoarece literatura de specialitate nu este constantă.

Mutații noi legate de cromozomul X și detectarea statutului de heterozigot Identificarea de noi mutații în genele condiționate de cromozomul X este o importantă problemă de sfat genetic la familii în care un bărbat izolat este afectat (familii monoplexe, figura 65-20*C*). În aceste familii, mama poate să nu fie purtătoare a genei mutante și poate să fi contribuit cu o nouă mutație. Tatăl nu poate contribui la mutația nouă, deoarece el aduce cromozomul Y. Alternativ, mama poate fi o transportoare a genei mutante, care a primit un gamete cu o mutație preexistentă de la mama ei sau cu o nouă mutație fie de la tatăl, fie de la mama ei. Dacă rata noii mutații pentru gameții masculini este mai mare decât pentru gameții feminini, așa cum s-a stabilit în anumite situații, atunci o mai mare parte a mamelor bărbatului afectat de boală și izolat (adică este un caz singular în familie) vor fi purtătoare de gena mutantă. Așa cum s-a formulat de către Haldane, considerând că bărbații afectați nu se reproduc, aproximativ două treimi din mamele bărbaților izolați afectați se așteaptă a fi purtătoare de genă mutantă, dacă ratele de mutație pentru gameții masculini și feminini sunt identice. Această proporție crește dacă rata de mutație pentru gameții masculini depășește pe cea a gameților feminini, un fapt adeseori ignorat. Ratele de mutație pentru gameții masculini și cei feminini sunt similare în cazul distrofiei musculare Duchenne (o boală datorată predominant unor deleții mari), iar ratele de mutație pentru gameții masculini sunt mai mari în cazul hemofiliei A și B (boli datorate în mare parte unor mutații punctiforme). Deci, o proporție mai mare de mame din cazurile izolate de hemofilie sunt purtătoare decât cea din cazurile izolate de distrofie musculară Duchenne.

Heterozigoții feminini pot fi uneori detectați folosind metode biochimice, ca în sindromul Lesch-Nyhan, boala Fabry, sindromul Hunter, hemofilia A, hemofilia B, deficiența de ornitin transcarbamilază și distrofia musculară Duchenne. Aceste metode biochimice sunt rareori complet precise, datorită inactivării aleatorii a cromozomului X, care duce la un rezultat biochimic normal. Precizia poate fi crescută prin alegerea de mostre de analizat din celule clonate, ca rădăcina firului de păr sau fibroblaști de piele clonați. Metodele moleculare pot avea un avantaj față de problemele date de analiza biochimică a produsului genei, atunci când mutația poate fi detectată direct.

TULBURĂRI GENETICE LEGATE DE CROMOZOMUL Y Doar câteva gene sunt cunoscute pe cromozomul Y, cea mai importantă fiind gena ce codifică regiunea legată de sex, care determină factorul Y (SRY) (denumit și factorul determinant testicular, TDF). Prin translocații între cromozomii X și Y pot rezulta femei XY, la care cromozomului Y îi lipsește gena SRY. Există situația reciprocă în care bărbați XX posedă un cromozom X ce transportă o copie a genei SRY. Mutații punctiforme care alterează funcția factorului SRY pot de asemenea avea ca rezultat femei XY. În cazul genelor legate de cromozomul Y, tații transmit caracteristica la toți fii și nu o transmit la fiice. Fenotipul masculin este cea mai evidentă caracteristică legată de cromozomul Y. Numărul tulburărilor genetice legate de cromozomul Y pare a rămâne limitat, datorită numărului mic de gene situate pe cromozomul Y, nu mai mult de 18% din bărbați cu oligospermie severă/azoospermie având microdeleții la nivelul brațului lung al cromozomului Y pe care este situată gena factorului azoospermic (AZF).

EREDITATEA MITOCONDRIALĂ Există multe tulburări genetice care afectează funcția mitocondrială. Mitocondria conține un genom ADN circular de 16,6 kb, care codifică ARN ribozomal și ARN de transfer pentru sinteza proteinelor mitocondriale. Acest genom codifică, de asemenea, câteva din proteinele esențiale fosforilării oxidative, dar multe dintre proteinele mitocondriale sunt codificate în genomul nuclear, sintetizate în citoplasmă și transportate în interiorul mitocondriei. Tulburările genetice ce afectează mitocondria

pot fi împărțite în două clase: mutații în genomul nuclear și mutații în genomul mitocondrial. Transmiterea mutațiilor din genomul nuclear este de același tip ca pentru celelalte gene nucleare, dar mutațiile din genomul mitocondrial au un model distinct de transmitere.

Există o mare variație în numărul de mitocondrii per celulă și în numărul genomurilor ADN mitocondriale per mitocondrie (tipic 2 la 10), așa încât fiecare celulă conține mii de copii ale ADN-ului mitocondrial. ADN-ul mitocondrial este moștenit pe linie maternă, cu 200000 pînă la 300000 de copii per ovul și o contribuție nesemnificativă a spermei. Aceasta înseamnă că toți indivizii moștenesc genomul mitocondrial de la mamele lor. Dacă este prezentă o mutație patologică la nivelul genomului mitocondrial, aceasta afectează în mod tipic o anumită proporție a genomului mitocondrial per celulă, această heterogenitate a ADN-ului mitocondrial într-o singură celulă la un individ numindu-se *heteroplasmie*. Dacă o femeie poartă o mutație în genomul mitocondrial, ea va putea transmite această mutație la toți copii ei, în timp ce un bărbat cu o astfel de mutație nu o va transmite nici unui copil al său. Aceasta dă naștere la un model tipic de moștenire cu o transmitere verticală, tulburarea genetică fiind transmisă majorității sau tuturor urmașilor unei femei afectate de acest tip de mutație genetică. Raportul dintre mitocondria mutantă și cea modificată într-o anumită proporție poate varia printre indivizii dintr-un pedigree, ducând la heterogenitate fenotipică. Tulburările genetice date de genomul mitocondrial includ oftalmoplegia externă progresivă cronică, sindromul Kearns-Sayre, neuropatia optică ereditară Leber, epilepsia mioclonică, câteva forme de miopatie mitocondrială și alte boli (vezi Scriver și colab.).

HETEROGENITATEA GENETICĂ

Heterogenitatea genetică poate rezulta din mutații diferite la nivelul unui singur locus (*heterogenitate alelică*) sau din mutații la nivelul unor loci diferiți (*heterogenitate nonalelică sau de locus*). De exemplu, atrofia neurogenică Charcot-Marie-Tooth, surditatea neurosenzorială congenitală și retinitis pigmentosa au forme autozomal dominante, autozomal recesive și legate de cromozomul X. Heterogenitatea nonalelică este responsabilă în multe cazuri, dar mutațiile alelice pot fi, de asemenea, responsabile de variații dominante și recesive la nivelul unui singur locus. O tulburare hemoragică similară poate fi cauzată de mutații în cei doi loci de la nivelul cromozomului X, unul cauzând deficiența factorului VIII (hemofilia clasică, hemofilia A), iar celălalt deficiența factorului IX (boala Christmas, hemofilia B). Methemoglobinemia ereditară, considerată în trecut o entitate clinică omogenă, este rezultatul a cel puțin 10 mutații diferite la nivelul a trei loci distincți ai genei: două la nivelul locusului ce codifică lanțul alfa al hemoglobinei, trei la nivelul locusului ce codifică lanțul β (beta) al hemoglobinei și cel puțin cinci la nivelul locusului dehidrogenazei NADH. Majoritatea bolilor ereditare sunt heterogene din punct de vedere genetic.

Extinderea heterogenității alelice este în mod special impresionantă. Întra-devăr, un mare număr de mutații au fost caracterizate ca fiind cauzele hemoglobinopatiilor și talasemiilor, fibrozei chistice, hipercolesterolemiei familiale, fenilcetonuriei și cancerul de sân via locusul BRCA1. O mare problemă a heterogenității clinice se datorează mutațiilor diferite de la nivelul unui singur locus. Folosind o caracterizare moleculară detaliată, mulți pacienți cu tulburări autozomal recesive sunt de fapt heterozigoți combinați la nivel molecular. Acești heterozigoți au mutații diferite în alelele mutante, asa cum este exemplificat de hemoglobinopatia SC sau de fibroza chistică datorită unui genotip deltaF508/G542X. Excepții de la această generalizare apar când un pacient este urmașul unui cuplu consanguin și când alele mutante particulare sunt prezente cu frecvență mare în populație, de exemplu, în siclemia cu genotip SS sau în fibroza chistică cu genotip deltaF508/deltaF508.

Variația în manifestări este în mod special importantă și se datorează heterogenitații alelice. De exemplu, mucopolizaharidozele Hurler și Scheie au fost considerate condiții genetice diferite pe baza fenotipului sever, letal în boala Hurler și a fenotipului moderat al bolii osteoarticulare Scheie. De fapt, ambele condiții sunt consecința deficienței de L-iduronidaza. În mod similar, distrofia musculară Duchenne severă și distrofia musculară Becker moderată sunt tulburări alelice, fiecare dintre ele putând fi cauzate de deleții ale genei, mai frecvent cu modificarea structurii, ca în boala Duchenne, și fără modificări la nivelul structurii, ca în boala Becker. Formele clasice și atenuate ale polipozei colonice adenomatoase au aproximativ 15 ani diferență în vârsta de debut a bolii, astfel încât boala atenuată are un impact minim asupra reproducerii, iar alelele nerecunoscute de acest tip pot fi un factor semnificativ ce contribuie la riscul dezvoltării cancerului de colon. Exemple în plus ale manifestărilor clinice diferite datorate heterogenității alelice sunt găsite peste tot în genetică. În multe cazuri, un fenotip clasic apare când este format produsul unei gene nefuncționale și există frecvent o expresie moderată continuă ce ia naștere din mutații care modifică parțial funcția produsului genei. Heterozigoții compuși contribuie la complexitatea manifestărilor clinice continue. La sfârșitul lor, alelele mutante codifică un produs ce duce la un fenotip aproape normal clinic sau la un fenotip care este normal în multe circumstanțe din mediul exterior. Acest continuum clinic include o variație biochimică detectabilă, care nu este în mod normal asociată cu vreun efect clinic. Evident, cantitatea de produs a genei funcționale necesară a preveni simptomele clinice depinde de alți factori genetici și din mediul înconjurător. Ca un exemplu, un individ cu acidemie metilmalonică „benignă“ se află la risc în contextul unor tulburări catabolice majore, așa încât benignitatea ține doar de condiții. Acest tip de heterogenitate genetică formează o parte a graniței dintre tulburări monogenice și cele multifactoriale.

TULBURĂRI GENETICE COMPLEXE

Bolile comune ale adulților (ca hipertensiunea esențială și schizofrenia) și bolile congenitale comune (precum keilopalatoschizis, spina bifidă și bolile cardiace congenitale) au fost mult timp cunoscute ca având o componentă familială, indicând o contribuție genetică la etiologia lor. Aceste boli sunt *tulburări genetice complexe* sau *boli genetice multifactoriale*. Este util a recunoaște heterogenitatea etiologiei acestor boli. În keilopalatoschizis, câteva cazuri se datorează defectelor unei singure gene, câteva sunt rezultatul anomaliilor cromozomiale, iar majoritatea par a fi cauzate de factori genetici multipli și factori din mediul înconjurător. Conceptul de tulburări genetice complexe implică, ca în cele mai multe cazuri, factori multipli, ce determină un *caz unic*. În mod similar, etiologia bolilor coronariene este heterogenă; o proporție mică de cazuri rezultă din defecte monogenice (de exemplu, hipercolesterolemia familială), în timp ce majoritatea sunt multifactoriale (de exemplu, factori multipli contribuie la etiologia unor cazuri individuale). Tulburările genetice complexe implică interacțiunea mai multor gene și multiplii factori din mediul înconjurător cu rol în etiologia cazurilor individuale ce cauzează agregare familială, fără un mod de transmitere de tip mendelian simplu.

În tulburările genetice complexe, *componentele constituționale (poligenice)* sunt compuse din gene multiple la nivelul unor loci independenți, ale căror efecte interacționează într-o manieră cumulativă. Un individ care moștenește o combinație particulară a acestor gene are un risc relativ care se poate combina cu o *componentă ambientală* pentru a trece un „prag“ al semnificației biologice, astfel încât individul este afectat

de boală. Pentru ca un alt individ din aceeași familie să aibă același sindrom, o combinație similară de gene ar prezenta riscuri similare. Din moment ce descendenții împart jumătate din genele lor, probabilitatea ca un urmaș să moștenească aceeași combinație de gene este de $(1/2)^n$, unde n este numărul de gene necesare pentru expresia bolii (presupunând că nici una din gene nu este legată).

Numărul de gene responsabile pentru tulburările poligenice este necunoscut, iar estimările riscului se bazează pe cifre de risc empirice (de exemplu, o proporție directă numărată de rude afectate de boală în familii anterior raportate). În contrast cu bolile monogenice, în care 25 sau 50% din rudele de gradul unu ale unui proband care nu este afectat sunt la risc, tulburările genetice complexe afectează de obicei mai mult de 5 sau 10% din rudele de gradul unu. Mai mult, riscul recurenței pentru aceste boli variază de la familie la familie și este influențat de doi factori: cu cât este mai mare numărul de rude afectate și cu cât este mai severă boala lor, cu atât este mai mare riscul altor rude de a face boala. De exemplu, riscul apariției keiloschizisului la frații unui copil cu defect unilateral este de aproximativ 2,5%, dar, dacă leziunea în cazul respectiv este bilaterală, atunci riscul crește la 6%.

Etiologia multifactorială este considerată importantă în cazul multor boli care apar după adolescență, iar bolile cu debut tardiv au în medie o transmisie ereditară scazută. De exemplu, în unele boli multifactoriale a fost evident un declin în impactul genelor asupra bolii odată cu creșterea în vârstă.

Ipoteza unei componente poligenice în modul de transmitere a bolilor mutifactoriale este susținută de observațiile că cel puțin 28% din toți locii genetici prezintă alele polimorfice. Această variație la genele normale asigură un substrat pentru variațiile ce apar ca răspuns la factorii din mediul înconjurător. În momentul de față, locii genetici cel mai evident asociați cu predispoziția la boli specifice sunt aceia care constituie sistemul major de histocompatibilitate sau complexul genelor HLA, localizat pe brațul scurt al cromozomului 6, constituit din loci multipli, distincți, dar strâns legați (A, B, DR, DQ și DP). Produsele acestor gene sunt proteine aflate la suprafața celulelor implicate în recunoașterea imună celulară. Fiecare locus HLA din populație este alcătuit din alele multiple, fiecare din aceștia produc o proteină distinctă imunologic. De exemplu, un individ poate moșteni oricare 2 din mai mult de 36 de alele de la nivelul locusului HLA-B. Moștenirea anumitor alele predispune la dezvoltarea anumitor boli, atunci când individul este expus la modificări ce țin de mediul înconjurător (Vezi capitolul 306).

Tulburările genetice complexe au o etiologie heterogenă, în sensul că relativa contribuție a factorilor genetici („gene de risc“) și a celor din mediul înconjurător variază de la pacient la pacient. Așa cum s-a discutat și mai sus, printre fenotipurile comune care sunt amplu multifactoriale, câteva cazuri se pot datora anomaliilor monogenice sau cromozomiale. De exemplu, deși boala cardiacă ischemică are de obicei o etiologie complexă, aproximativ 5% din pacienții cu infarct miocardic prematur sunt heterozigoți pentru hipercolesterolemia familială, o boală monogenică care produce ateroscleroză, în absența unui factor deosebit din mediul înconjurător (vezi capitolul 341). Oricum, chiar și într-o boală monogenică ca hipercolesterolemia familială, alți loci, cum sunt genele pentru apolipoproteina B, apolipoproteina (a), lipoproteinlipaza și apoproteina E, și factori nongenetici (dietă și fumat) pot influența fenotipul. Complexitatea etiologiei pentru boala cardiacă ischemică este detaliată mai departe în capitolul 242. Numeroși factori genetici și nongenetici afectează riscul. O apreciere a acestei heterogenități etiologice și o atentă investigare a fiecărui pacient sunt condiții necesare pentru sfătuirea familiilor cu risc în cazul acestor boli.

Metode de evidențiere ale bazelor moleculare ale etiologiei multifactoriale includ analiza genelor candidate, folosind studii de asociere, analiza perechilor de descendenți și alte strategii. Avantajele concentrării pe variațiile moleculare care sunt importante în funcționarea genei au fost accentuate. Complexitatea acestor abordări este frustrantă, dar majoritatea locilor au fost identificați pentru un număr de boli multifactoriale, incluzînd hipertensiunea (vezi „Tulburări genetice complexe“, mai sus) și diabetul zaharat insulino-dependent, în care câțiva loci sunt implicați împreună cu sistemul HLA.

INTERACȚIUNEA ÎNTRE FACTORUL GENETIC UNIC ȘI FACTORII DE MEDIU; FARMACOGENETICA

În plus față de condițiile poligenice, mutațiile monogenice pot cauza răspunsuri anormale față de factori din mediul înconjurător, așa cum este ilustrat de bolile ce produc reacții

Tabelul 65-6

Exemple de boli moștenite ce implică un răspuns anormal la medicamente

Boală	Anomalie moleculară	Mod de moștenire	Frecvență	Efecte clinice	Medicamente ce produc răspunsuri anormale
Inactivare lentă a izoniazidei	Acetilaza izoniazidei în ficat	Autozomal recesivă	50% din populația SUA	Polinevrită	Izoniazidă, sulfametazină, sulfamaprină, fenelzină, dapsone, hidralazină
Sensibilitate la suxametonium	Pseudocolinesteraza în plasmă	Autozomal recesivă	Câteva alele mutante; cele mai frecvente afectează 1 din 2500	Apnee	Suxametonium, succinilcolină
Hipertermie malignă	Receptor ryanodină	Autozomal dominantă	1 din 20.000 de pacienți anesteziați	Hiperpirexie severă, rigiditate musculară, moarte	Anestezice ca halotan, succinilcolină, metoxifluran, eter, ciclopropan
Sensibilitate la debrisoquină	Citocrom p450, CYP2D6	Autozomal recesivă	5-10%; în grupuri etnice variază 0-18%	Toxicitate dată de medicamente, ca de exemplu, hipotensiune posturală	Antiaritmice, beta-blocante, neuroleptice, antidepresanți triciclici
Deficiența de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază	Deficiența de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază în eritrocite	Boală recesivă legată de cromozomul X	~ $1x10^8$ persoane bolnave în lume; frecventă la africani, cei de origine mediteraniană, asiatică; alele mutante multiple	Hemoliză	Analgezice, sulfonamide, antimalarice, nitrofurantoin și altele

majore, care deseori amenință viața, idiosincrazice, la medicamente (tabel 65-6).Există o variație genetică importantă în răspunsul la administrarea unor medicamente cum sunt: izoniazida, câteva beta-blocante adrenergice și antidepresive triciclice. Alte interacțiuni importante dintre genotip și medicamente includ deficiența de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază, porfiria acută intermitentă, hemocromatoza și boli musculare cu susceptibilitate la hipertermie malignă.

Interpretarea greșită a reacțiilor adverse medicamentoase poate cauza o vătămare serioasă pacienților, iar reacțiile neuzuale sau idiosincrazice ar trebui să fie considerate a fi determinate genetic, cel puțin până când nu se va dovedi contrariul. Din fericire, tulburările farmacogenetice reprezintă un grup de boli pentru care terapia este clară: evitarea medicamentului nociv de către pacient și de către rudele lui care au acest risc.

În plus față de medicamente, factorii din mediul înconjurător pot agrava tulburările genetice specifice. Fumatul este în mod particular dăunător persoanelor homozigote (și posibil și pentru cele heterozigote) pentru deficiența de alfa1-antitripsină, care sunt predispuși la dezvoltarea emfizemului. Pacienții cu xeroderma pigmentosum sunt sensibili la expunerea la razele ultraviolete ale soarelui. Evitarea laptelui la vârste fragede previne complicațiile ce amenință viața celor cu galactozemie, iar dieta este o variabilă importantă pentru cele mai multe forme de hiperlipidemie. Din nefericire, o societate modernă este supusă unui șir fără sfârșit de expuneri noi ce aparțin mediului înconjurător. Utilizarea actuală pe scară largă a aspartamului este un exemplu de risc special al persoanelor cu fenilcetonurie.

OBȚINEREA ANTECEDENTELOR HEREDOCOLATERALE

Obținerea *antecedentelor heredocolaterale* ar trebui să fie o parte de rutină a asistenței medicale primare (figura 65-23) și ar trebui acordată o grijă deosebită acestui segment al anamnezei la pacienții cu o boală probabil genetică. Primul pas este în a obține anumite informații despre *proband* sau despre *cazul catalogat* și despre fiecare dintre *rudele de gradul întâi* (adică părinți, frați și urmașii probandului). Această informație cuprinde numele, prenumele, numele de fată (dacă este cazul), data nașterii sau vârsta actuală, vârsta la care au decedat rudele menționate în istoricul familial, cauza decesului și numele sau descrierea oricărei boli sau defect. Informații similare trebuie luate și partenerilor de viață, când este cazul. Rudele mai îndepărtate ar trebui incluse pentru bolile autozomal dominante, bolile legate de cromozomul X și de translocațiile cromozomiale. Pentru sfatul genetic, planurile de reproducere ale unui cuplu trebuie înregistrate, inclusiv folosirea contracepției sau alte proceduri de sterilizare folosite anterior. Este important să întrebăm, în mod specific, despre avorturi spontane, nou-născuți morți și decese ale urmașilor survenite în copilărie, pentru că acestea sunt frecvent omise și pot furniza informații de o mare relevanță. Trebuie făcut arborele genealogic într-o manieră ce deosebește frații de sânge de cei vitregi.

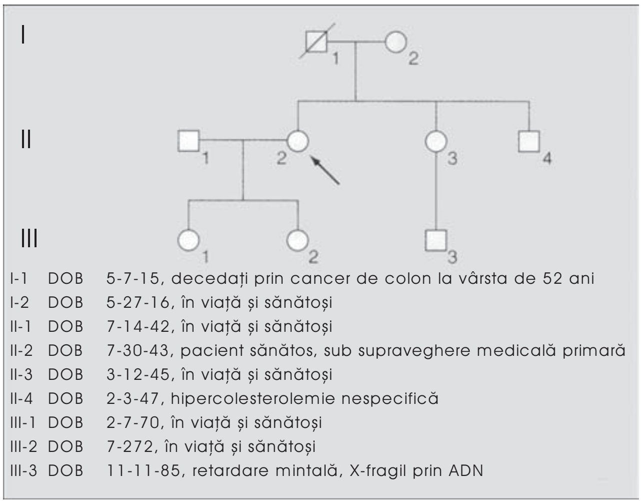


FIGURA 65-23 O sugestie pentru înregistrarea de rutină a istoricului familial. II-2 este un individ sănătos într-un cabinet de medicină de familie.

În realizarea istoricului familial, trebuie puse de rutină întrebări directe cu privire la o posibilă consanguinitate, aceasta având o relevanță particulară asupra apariției bolilor recesive autozomale. Cuplurile fertile trebuie întrebate dacă ar putea fi rude într-un fel sau altul, iar această informație trebuie completată de aflarea numelui, statusului etnic și originii geografice a familiei. Cuplurile între verișori sunt comune în multe societăți și în arii izolate. Incestul este o formă extremă de consanguinitate și poate surveni în contextul abuzului sexual asupra copiilor și adolescenților. Riscul bolilor autozomal recesive, inclusiv retardarea mintală, este mare în cazul cuplurilor incestuoase.

Interpretarea istoricului familial este ajutată de înțelegerea variației în expresia tulburărilor specifice genetice. Presupunând că istoricul familial este concentrat pe prezența unei boli specifice dintr-o familie, sunt importante întrebările meticuloase despre posibilele manifestări ale acesteia la rude. Alături de stabilirea stării generale, din punct de vedere medical, a tuturor rudelor de gradul întâi, trebuie cercetate și alte condiții determinate genetic din acea familie. Acest lucru se realizează deseori întrebând dacă există o rudă care a avut o boală genetică, boli rare, retardare mentală, defecte la naștere, decese în copilărie sau despre apariția de boli comune adultului la vârste tinere. Filozofia medicului ar trebui să fie identificarea oricărei date genetice de o importață potențială pentru toți membrii familiei și de a încuraja evaluarea necesară, educarea, sfatul genetic și intervenția terapeutică pertinentă.

Originea etnică și geografică a membrilor familiei poate

Tabelul 65-7

Exemple de boli moștenite care apar cu frecvență crescută în grupuri etnice specifice

Grup etnic	Boală moștenită
Negrii africani	Hemoglobinopatii, în special Hb S, Hb C, Hb F persistentă, alfa și beta talasemie
	Deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază
Armeni	Febra mediteraniană familială
Evrei ashkenazi	Abetalipoproteinemia
	Sindromul Bloom
	Dystonia musculorum deformans (forma recesivă)
	Boala Gaucher (forma adultului)
	Cancer de sân și ovarian BRCA1 (mutație specifică)
Chinezi	Alfa talasemia
	Deficiența de lactază a adultului
Eschimoși (Inuit)	Deficitul de pseudocolinesterază
	Hiperplazia adrenală congenitală
Finlandezi	Nefroză congenitală
	Aspartilglucozaminuria
Canadieni francezi	Tirozinemia
	Hipercolesterolemia familială
Japonezi	Acatalazemia
Libanezi	Hipercolesterolemia familială
Popoare mediteraniene (italieni, greci, evrei sefardici)	Beta talasemia
	Deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază
	Febra mediteraniană familială
	Boala de depozitare a glicogenului, tip III
Europeni	Fibroza chistică
Scandinavi	Deficit de alfa1-antitripsină
	Deficitul de LCAT(lecitin-colesterol aciltransferaza)
Albi sud-africani	Porfiria variegata
	Hipercolesterolemia familială

fi o parte importantă din istoricul familial, deoarece tulburările genetice monogenice și cele complexe apar cu frecvențe diferite în populații diferite (tabel 65-7). Este deosebit de important sceeningul pentru diabet zaharat, hipertensiune și hiperlipidemie, în special în populațiile cu risc crescut (de exemplu, incidența mare a diabetului zaharat în câteva populații native Nord-Americane), și opțiuni diferite pentru screeningul reproductiv sunt oferite grupurilor etnice diferite (de exemplu, testarea Tay Sachs pentru evreii ashkenazi, testarea pentru talasemie a populației mediteraniene, testarea pentru siclemie a populației provenite din descendenți din Africa și, probabil, testarea pentru fibroza chistică a populației provenite din descendenți europeni).

STRATEGII MOLECULARE PENTRU ANALIZA TULBURĂRILOR GENETICE MENDELIENE

Ca pentru orice formă de diagnostic clinic, un istoric detaliat, incluzând istoricul familial, și examinarea clinică constituie punctul de plecare potrivit. În anumite cazuri, fenotipul pacientului poate fi caracteristic pentru o boală genetică specifică, iar informația dată de diagnostic poate fi suplimentată de istoricul familial sau de teste biochimice specifice. O schemă generală de utilizare a metodelor moleculare pentru diagnostic sunt ilustrate în figura 65-24. Deși aceste tehnici sunt eficiente și asigură o informație precisă, studiile sunt deseori realizate de laboratoare de cercetare, academice și comerciale, cu nivele variabile de experiență și atenție la asigurarea calității testării. O lucrare de documentare a găsit 34 de erori într-un total de 360 de teste ce analizează mutațiile din fibroza chistică din 40 de laboratoare. Este esențial ca medicii clinicieni să cunoască ce calitate au testările din laboratoarele ce pun diagnosticul și să interpreteze prudent datele furnizate într-un context complet de circumstanțe medicale.

DIAGNOSTICUL GENETIC DETERMINAT CLINIC ȘI/SAU BIOCHIMIC În multe cazuri, analiza ADN-ului este efectuată pentru a confirma un diagnostic deja stabilit. Scopurile în acest caz pot include o corelare genotip/fenotip, adică predicția severității bolii bazându-ne pe mutații. De exemplu, câteva mutații cauzează boala Gaucher nonneuropatică și altele cauzează boli neuropatice (vezi capitolul 346). Predicția fenotipului, a riscurilor viitoare și a complicațiilor, luând în considerare genotipul, reprezintă un studiu complex. Sunt necesare studii extinse și o mare prudență pentru a evita interpretările din exces de zel sau interpretările greșite ale datelor moleculare. În principiu, deciziile terapeutice importante se pot baza pe date genotipice (de exemplu, deficiența de alfa1-antitripsină sau hipercolesterolemia familială), dar predicții exacte pentru indivizi pot fi hazardate, datorită variației în exprimarea bolii, chiar și atunci când cunoașterea moleculară detaliată este valabilă (de exemplu, lungimea tripletului repetitiv în boala Huntington). Studii extensive se află în progres pentru sindromul Marfan și pentru cancerul de sân datorat mutațiilor BRCA1, dar puterea și limitațiile corelațiilor genotip/fenotip nu au fost bine definite pentru multe boli. Corelația genotip/fenotip și confirmarea diagnosticului se bazează pe analiza mutațiilor și, în general, nu se pot baza pe studiul legăturilor genetice. Aplicațiile suplimentare ale diagnosticului molecular cuprind detectarea statutului de heterozigot, diagnosticul presimptomatic și diagnosticul prenatal. Studiile din familie trebuie realizate folosind, dacă este posibil, analiza mutației, lăsând, ca o a doua opțiune, studiul legăturilor genetice.

CLARIFICAREA UNUI POSIBIL DIAGNOSTIC GENETIC În anumite cazuri, poate exista o suspiciune a unei boli genetice particulare, dar datele sunt neconcludente, deoarece este prea devreme în cursul clinic al bolii sau datele sunt atipice într-o anumită privință. Acest fapt se întâmplă frecvent când este posibil a detecta câteva mutații ce cauzează o boală, dar când este imposibil a elimina posibilitatea unei mutații nedetectate. În cazul bolilor dominante sau al celor legate de cromozomul X la bărbați, un diagnostic poate fi stabilit prin demonstrarea deleției, schimbării structurii sau mutației nonsens, triplete expandate repetitive, sau mutații de scurtare nespecifice. Incapacitatea de a găsi o mutație nu elimină diagnosticul, dar îl face mai puțin probabil dacă analiza este cunoscută a detecta majoritatea mutațiilor bolii. Analiza moleculară este utilă în special în diagnosticul diferențial al tulburărilor genetice cu triplete repetitive, din moment ce, în mod virtual, toate expansiunile importante clinic pot fi identificate.În plus, testarea separării proteice poate fi de ajutor în evaluarea cazurilor posibile de neurofibromatoză sau cancer de sân ereditar, dar nu va detecta toate mutațiile. Pentru tulburările autozomal recesive, situația poate fi complexă (de exemplu, un fenotip de bronșiectazie înrudit posibil cu fibroza chistică). Identificarea de mutații patologice în ambele copii ale genei stabilește un diagnostic, în timp ce identificarea unei mutații patologice la nivelul unei alele crește doar probabilitatea, dar nu demonstrează că fenotipul suspect are legătură cu mutația din acel locus. Incapacitatea de a identifica orice mutații patologice micșorează posibilitatea ca boala să aibă legatură cu mutația din acel locus, dar nu elimină acea posibilitate, din moment ce mutațiile pot apare în afara secvenței de codare.

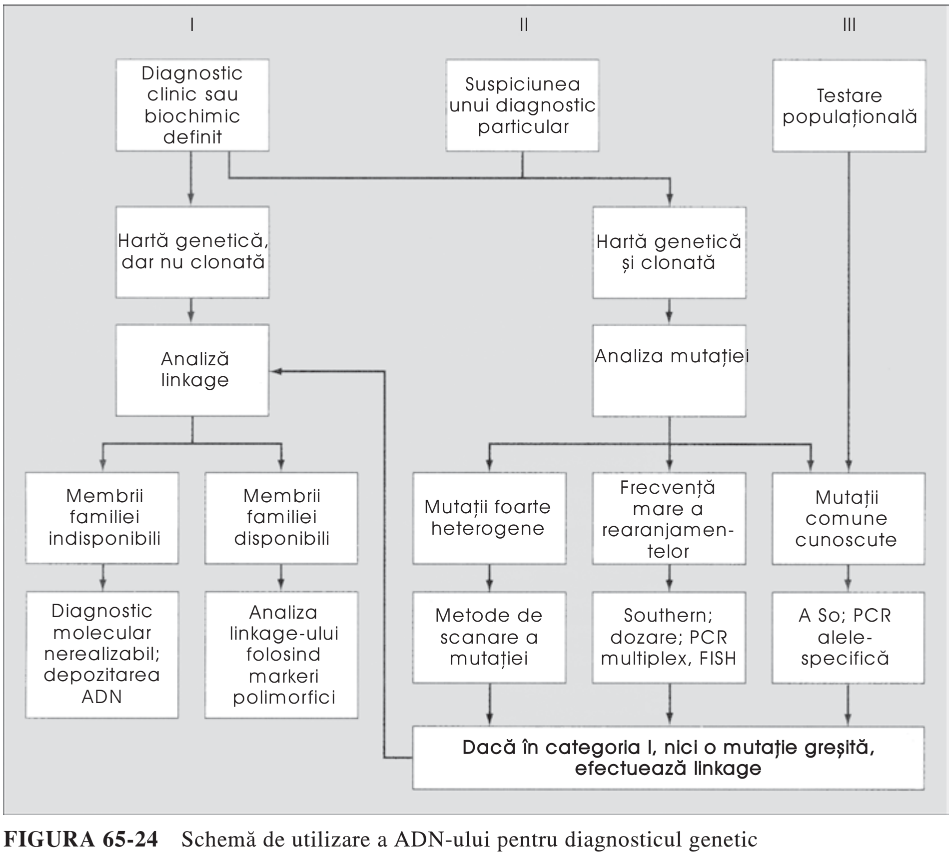


FIGURA 65-24 Schemă de utilizare a ADN-ului pentru diagnosticul genetic

TESTAREA ADN-ULUI PE BAZA STUDIILOR POPULAȚIONALE Utilizarea testării ADN-ului ca metodă de screening în populație este similară cu metodele nemoleculare de screening populațional, cum ar fi screeningul la nou-născut; determinările colesterolului; mamografia; testarea antigenului specific de prostată; screening pentru purtătorii bolii Tay-Sachs, siclemiei sau talasemiei și screening pentru alfa-fetoproteina maternă din ser. La fel ca metodele de screening stabilite, testarea ADN-ului poate fi aplicată pentru (1) detectarea presimptomatică a susceptibilității pentru boală, cu măsuri pentru intervenția terapeutică, (2) screening pentru cei ce transportă boala, cu scopul de a oferi sfat genetic reproductiv sau (3) testarea prenatală. Multe forme de analiză genotipică bazate pe metode proteice (de exemplu, siclemia, alfa 1-antitripsina și testarea bolii Tay-Sachs) ar putea fi realizate mult mai specific sau mai economic în viitor folosind metode ADN. Dacă analiza ADN-ului pentru screeningul purtătorilor mutațiilor fibrozei chistice ar trebui să fie oferit de rutină sau nu, este încă o problemă controversată. Cu variația ADN-ului cu semnificație patologică, cunoscută sau bănuită, în genele apolipoproteinei E, apolipoproteinei (a),angiotensinogenului, enzimei de conversie a angiotensinei, alfa 1-antitripsinei și multe altele, testele de screening ADN din populație ar putea deveni o abordare preventivă eficientă, facând posibile intervenții farmacologice și în stilul de viață al indivizilor cu genotipuri cu risc crescut. Există o controversă privind oportunitatea acestor teste de screening pentru tulburări genetice în care definirea riscului și a potențialului pentru intervenție terapeutică nu sunt pe deplin cunoscute, așa cum este exemplificat de mutații ca BRCA 1 sau mutații ce cauzează cancerul de colon nonpolipozic ereditar. Testarea pentru tulburări genetice în care specificitatea este mică și/sau nu există potențial pentru intervenție terapeutică, este în mod general descurajatoare (de exemplu, genotipul apolipoproteinei E și riscul bolii Alzheimer).

EXEMPLE DE DETECTARE A MUTAȚIILOR Așa cum s-a indicat în secțiunea denumită „Harta genetică și clonarea“, din figura 65-24, metode diferite de analiză vor fi luate în considerare pentru diagnosticul molecular, depinzând de cele mai comune tipuri de mutații pentru o boală particulară, dacă mutațiile sunt rearanjamente mari sau mutații punctiforme, și dacă mutațiile sunt predictibile, din origini vechi, sau sunt mai heterogene și mai recente în origine (tabel 65-8).

Exemple de defecte moleculare mari care pot fi detectate prin metoda de marcare Southern includ alfa -talasemia, câteva forme ale beta-talasemiei și persistența ereditară a hemoglobinei fetale (figura 65-25). Pentru distrofia musculară Duchenne/Becker, 60% pînă la 70% din cazuri implică deleții largi, care sunt ușor detectate prin metoda de marcare Southern (figura 65-26). Dacă se consideră figura 65-26 în contextul detectării purtătorilor pentru membrii familiei, un caz ca în linia 1, cu un fragment ADN joncțional, este optim, din moment ce prezența acestui fragment va fi un diagnostic absolut pentru statusul de purtător al femeilor din această familie. În cazurile din linia 3, detectarea stării de heterozigot depinde de analiza cantitativă, cu o copie a fragmentelor cu deleții la femeile ce poartă mutația și cu două copii ale fragmentelor fără deleții. Analiza cantitativă este mult mai dificilă și necesită o dozare cantitativă meticuloasă și atenție la controalele interne. Pentru familiile din tipul descris în linia 2, unde metoda Southern este normală și nu detectează o mutație punctiformă presupusă la nivelul genei, această analiză nu va fi utilă pentru detectarea purtătorilor. Deleții ca acelea văzute în distrofia Duchenne/Becker pot fi, de asemenea, detectate, folosind reacția de polimerizare în lanț, pentru a testa prezența sau absența unor regiuni variate la nivelul genei (figura 65-27). Segmentele cu deleții sunt identificate prin absența unor produse particulare ale reacției de polimerizare în lanț, printr-o reacție multiplexă ce testează prezența unor regiuni variate de-a lungul lungimii genei.

Mutațiile tripletelor extinse repetitive reprezintă cauza distrofiei miotonice, retardării mentale din sindromul cromozomului X fragil, bolii Huntington, atrofiei musculare spinobulbare legată de cromozomul X și a altor boli neurodegenerative. Cu retardarea mentală din sindromul cromozomului X fragil și distrofia miotonică, severitatea bolii crește, pe măsură ce premutația progresează la mutație și mutația moderată progresează la mutație severă, reprezentând fenomenul de anticipație. Depinzând de mărimea tripletelor extinse repetitive, aceste mutații pot fi detectate prin metoda de marcare Southern și/sau analiza reacției de polimerizare în lanț. Un exemplu de astfel de mutație, cu o boală mai severă la generațiile mai târzii, este descrisă în figura 65-28. Deși mărimea tripletului aduce informații potențiale pentru corelațiile genotip/fenotip, sunt necesare experiență și precauție pentru a face predicții fenotipice.

Pentru multe tulburări genetice, incluzând în mod tipic orice tulburare genetică autozomal recesivă și tulburări genetice autozomal dominante și cele legate de cromozomul X cu efect minim pe reproducere, mutații vechi pot fi prezente la mulți oameni din populație, dar, chiar când există mutații comune, există o heterogenitate moleculară extinsă, ca în cazul beta talasemiei (figura 65-4). În plus, în fibroza chistică, mutația comună delta F508 reprezintă circa 70% din mutațiile din majoritatea populațiilor, dar sute de mutații diferite au fost identificate printre cele 30% rămase de cromozomi mutanți. Mutații comune de acest tip sunt de obicei cel mai bine testate folosind câteva metode alele-specifice, cum ar fi hibridizarea cu oligonucleotide alele-specifice. În mod tipic, o astfel de analiză pentru o singură boală poate necesita testarea doar a câtorva alele, ca în deficiența de alfa-1 antitripsina, sau a 10 până la 30 de mutații în cazul beta-talasemiei sau al fibrozei chistice (figurile 65-29 și 65-30).

În anumite cazuri, analiza mutației este dificilă, deoarece cei mai mulți pacienți poartă mutații punctiforme heterogene, inclusiv tulburări autozomal dominante ce modifică sănătatea reproductivă, și tulburări legate de cromozomul X, care limitează reproducerea la bărbați. Factorii ce influențează proporția cazurilor de tulburări autozomal dominante datorate unor mutații noi sunt discutate mai sus. În aceste cazuri de mutații heterogene, sunt necesare câteva metode de analizare a întregii

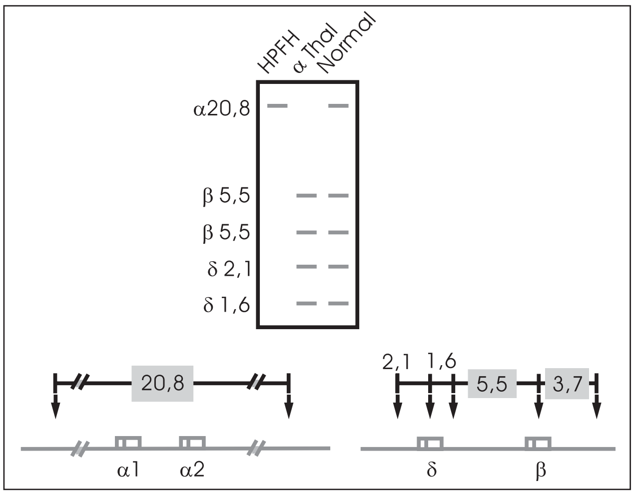


FIGURA 65-25 Ilustrarea analizei Southern blot a genelor globinei umane. În partea de sus, ADN-ul a fost izolat de la un subiect normal și de la pacienți homozigoți cu persistența ereditară a hemoglobinei fetale (HPFH) sau α-talasemie. ADN-ul a fost supus digestiei cu enzima *Eco*RI. O sondă ADN mixtă a fost preparată prin revers-transcripția ARNm al globinei reticulocitare. În partea de jos, săgețile arată locurile de clivaj ale *Eco*RI pe regiunile α- și β- globinei, iar numerele indică dimensiunea în kilobaze a fragmentelor de ADN.

gene. Secvențierea tuturor exonilor genei este fezabilă în puține cazuri dacă regiunea de codare a genei este mică, iar această abordare este folosită pentru puține gene. Oricum, secvențierea întregii lungimi este scumpă și impracticabilă pentru majoritatea genelor cu tehnologia actuală, iar identificarea mutațiilor depinde de o varietate de proceduri destinate a detecta mutații mici în ADN, așa cum s-a discutat mai sus (vezi „Analiza mutațiilor“). Testarea separării proteinei este utilă în detectarea anumitor clase de mutații și este folosită pentru polipoza colonului (figura 65-31) și pentru cancerul de sân datorat mutațiilor BRCA 1. În multe cazuri, căutarea mutațiilor este o activitate pentru laboratoarele de cercetare și depășește capacitatea testelor clinice de rutină.

DIAGNOSTICARE PRIN ANALIZA LEGĂTURILOR GENETICE Când o genă este clonată, dar nu este un mod practic de a identifica mutația sau mutațiile într-o familie dată,este uneori posibil a realiza diagnosticul molecular, folosind analiza legăturilor genetice. În alte cazuri, analiza mutației este imposibilă, deoarece gena care cauzează boala nu este clonată, dar markerii descriptivi ai ADN pot fi la îndemână. În aceste cazuri, diagnosticul legăturilor genetice poate fi realizat cu o posibilitate neglijabilă de încrucișări (vezi figura 65-13). Pentru analiza legăturilor genetice, un marker genetic situat în vecinătatea locusului bolii trebuie să fie *descriptiv,* adică un individ cheie în arborele genealogic trebuie să aibă două alele diferite situate la nivelul locusului markerului. Analiza legăturilor genetice este necesară atunci când un individ poartă o genă mutantă și o genă normală, scopul fiind de a determina care a fost transmisă generației următoare. Multe analize din acestea sunt descriptive, deoarece polimorfismele STR, de altfel foarte polimorfice, sunt prezente frecvent în interiorul genei și lângă genele ce cauzează bolile respective.

O a doua cerință pentru analiza legăturilor genetice este aceea a informației de *fază* dintre locusul markerului și locusul bolii, necesară analizei genetice. Dacă un individ este heterozigot pentru un marker care este strâns legat de o mutație, trebuie să se determine care dintre alelele markerului se află pe cromozomul cu alelele bolnave și care se află pe cromozomul omolog cu alelele normale. Când markerul genetic este descriptiv și faza este cunoscută, diagnosticul genetic poate include detectarea heterozigotului, diagnosticul presimptomatic, detectarea lipsei de penetranță și diagnosticul prenatal. Când proba ADN sau markerul se află la nivelul genei mutante, încrucișările dintre markerul genetic și boala care cauzează mutația sunt de obicei neglijabile. O excepție este distrofia Duchenne, unde gena responsabilă este extrem de mare, iar încrucișările apar la nivelul genei cu o frecvență detectabilă.

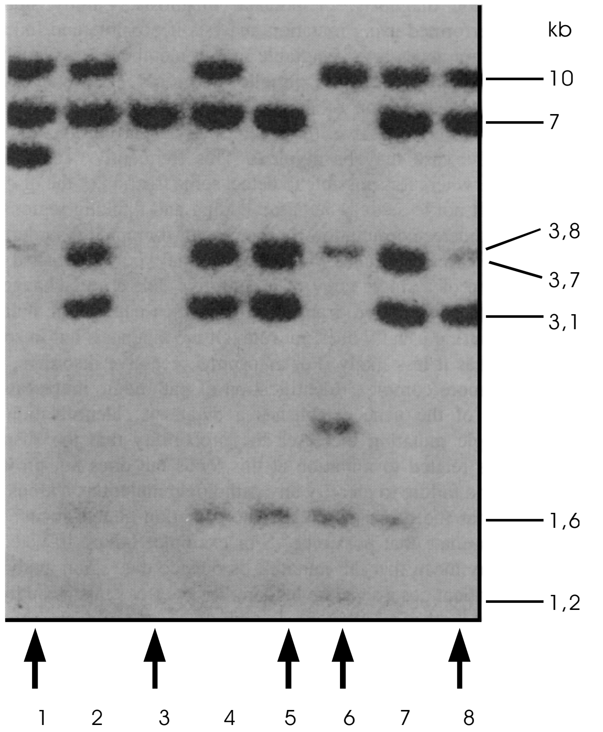


FIGURA 65-26 Detecția delețiilor ADN-ului izolat de la pacienți cu distrofie musculară Duchenne, folosind o probă ADNc distrofină. Analiza Southern detectează delețiile (absența fragmentelor) la 5 din cei 8 pacienți (săgeți). Un fragment de joncțiune este clar demonstrat la pacienții 1 și 6.

Tabelul 65-8

Exemple ale rolului analizei moleculare în diagnosticul de boală genetică

Boala	Detectarea mutației	Analiza legăturilor genetice	Comentarii
Siclemie	++++		PCR cu ASO
Alte tulburări globinice	++++	+	PCR cu ASO
Hemofilia A și B	+++	++	Scanarea mutațiilor și secvențierii
Fenilcetonuria	+	++	PCR cu ASO
alfa1-Antitripsin ZZ	++++		PCR cu ASO
Hipercolesterolemia familială	++	++	Scanarea mutațiilor și secvențierii
Sindrom Lesch-Nyhan	++++	+	PCR și secvențiere directă
Boala Tay-Sacks	+++	+	PCR cu ASO în Ashkezi
Distrofia musculară Duchenne	+++	++	Multiplex PCR, Southern
Retinoblastom	+++	+	Scanarea mutațiilor și secvențierii
Boala Huntington	++++		Southern și PCR pentru triplete extinse
Distrofie miotonică	++++		Southern și PCR pentru triplete extinse
Boala polichistică renală la adult	++	++	Scanarea mutațiilor și secvențierii
Sindrom X fragil	++++		Southern și PCR pentru triplete extinse
Fibroza chistică	+++	+	PCR cu ASO
Neurofibromatoza 1	++	++	Scanarea mutațiilor și secvențierii, PTT
BRCA1 cancer de sân	+++	+	ASO pentru unii și PTT
Polipoza de colon	++	++	Scanarea mutațiilor și secvențierii, PTT
Sindrom Marfan	++	++	PCR cu ASO la Askezi
Boala Gaucher	++++	+	PCR cu ASO
Boala stocării de glicogen, Ia	+++	+	PCR cu ASO
Cardiomiopatie hipertrofică familială	++++	+	Southern și secvențierea mutațiilor
Atrofie spinală musculară	+++	+	Southern și PCR pentru deleții
Boala Charcot-Marie-Tooth IA	++++	+	PFGE ori FISH pentru duplicații
Sindrom Prader-Willi	++++		FISH pt. deleție și STR pentru dizomie uniparentală
Sindrom DiGeorge/Velo-Cardio-Facial	++++		FISH pt. deleție

* Simbolurile de + și ++++ indică importanța relativă a unei abordări din 1996; statusul bolii poate evolua rapid.

NOTĂ: PCR, reacția de polimerizare în lanț, ASO oligonucleotide alele-specifice; PFGE, electroforeză pe câmp de gel; STR, repetări în tandem scurte; FISH, hibridizare in situ fluorescentă; PTT, test de trunchiere proteică.

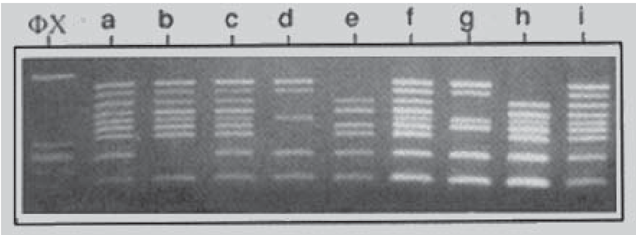


FIGURA 65-27 Amplificarea multiplexă a ADN-ului folosind reacția de polimerizare în lanț pentru a detecta deleții în gena distrofinei. Nouă amplificări ce detectează fragmentele a nouă exoni diferiți sunt realizate într-un tub unic și analizate pe un gel-agaroză. Delețiile pot fi văzute ca fragmente lipsă la pacienții cu distrofie Duchenne, așa cum se vede în liniile b, d, e, g și h, în timp ce nici o deleție nu e observată în liniile a, c, f și i. Φ x indică markerii ADN. *(După M Koenig et al, Cell 50:509, 1987, cu permisiune)*

Exemple ale diagnosticului molecular realizat prin legături genetice, când există recombinări neglijabile între loci, sunt prezentate în figura 65-32. Datele markerului genetic sunt prezentate ca litere care reprezintă alele marker simple sau haplotipuri de marker. Un *haplotip* este o aglomerare de alele specifice, strâns legate, situate la nivelul unui cromozom. Faza poate fi determinată de obicei dintr-un singur caz catalogat pentru tulburări genetice autozomale recesive (figura 65-32 *A*). În figura 65-32 *A* se prezice că fetușii fenotipului AC vor fi afectați, în timp ce fetușii fenotipului AA sau BC sunt purtători, iar cei ai genotipului AB nonpurtători. În figura 65-32 *B* se face detectarea stării de purtător pentru mătușa și unchiul celui afectat de boală. Datele asupra părții materne necesită analiza bunicilor și prezic faptul că mătușa nu este transportoare. Deși bunicii paterni sunt decedați, este totuși posibil a concluziona că unchiul nu este totuși un purtător, din moment ce el nu moștenește haplotipul C, care este legat de alelele bolii din partea paternă. Pentru tulburările genetice autozomal dominante, faza legăturii genetice nu poate fi de obicei determinată de la un singur individ afectat (figura 65-32 *C*). Excepții apar în retinoblastom, unde analiza ADN-ului tumoral poate distinge alelele de pe cromozomul anormal (deseori reținut în tumoră) de alele de pe cromozomul normal (deseori pierdut în tumoră). Faza legăturii genetice, pentru legături genetice autozomal dominante, poate fi determinată de la doi indivizi potriviți și nu este necesar ca ambii să fie afectați, dacă penetranța este completă. Fetușii genotipurilor AA și AC sunt prevăzuți a fi

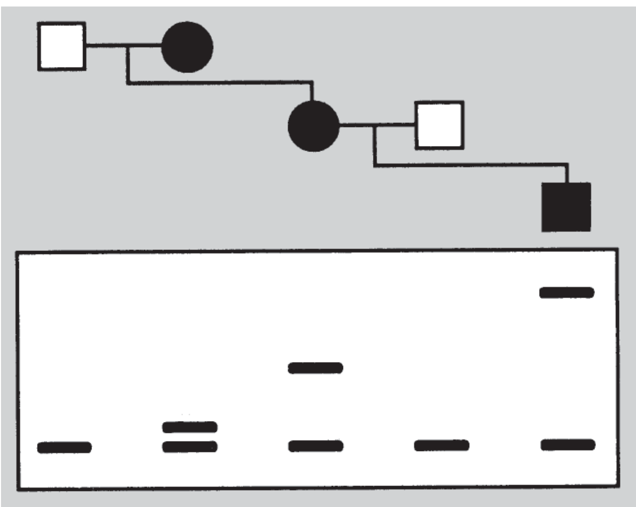


FIGURA 65-28 Reprezentarea schematică a analizei de marcare Southern, arătând o mutație triplă extinsă la o familie cu miotonie distrofică. Bunica și mama cu forma adultă a bolii și un copil cu forma infantilă a bolii sunt reprezentați în desen. Fragmentul genomic ADN de mărime normală (cea mai joasă bandă) este prezent în forma homozigotă la indivizi neafectați și în forma heterozigotă la membrii de familie afectați. Fragmentul mutant mai mare este prezent la toți indivizii afectați, cu creșterea mărimii de la bunică, la mamă, la copil.

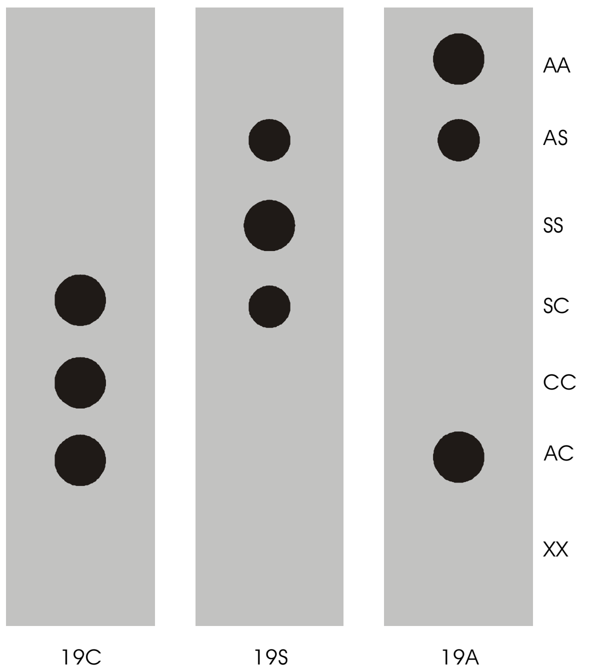


FIGURA 65-29 Analiza genotipului a ADN-ului genomic amplificat de reacția de polimerizare în lanț, folosind probe de oligonucleotide alele-specifică (ASO). ADN a fost extras din sângele indivizilor cu genotipuri ale β globinei AA, AS, SS, SC, CC și AC și deleție homozigotă (XX). ADN-ul a fost pus pentru a replica filtre pentru hibridizarea cu ASO, după cum urmează: proba β^A (19A), proba β^S (19S) sau proba β^C (19C) *(După K Mullis et al, Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 51:263, 1986, cu permisiune)*

afectați în figura 65-32 *D*, în timp ce fetușii genotipurilor AB și BC sunt prevăzuți a fi afectați în figura 65-32 *E*. Pentru tulburările genetice legate de cromozomul X, faza poate fi obținută de la un singur bărbat afectat (figura 65-32 *F*). În general, deși informația legăturii genetice poate prezice genotipul descendentului indivizilor cu un genotip cunoscut, nu poate fi folosită consecvent pentru a determina genotipul antecedenților indivizilor cu genotipul cunoscut, datorită posibilității unei mutații noi de la o generație la următoarea. Acest fapt este exemplificat de o tulburare genetică legată de cromozomul X, unde infomația legăturii genetice nu va clarifica dacă mama unui bărbat afectat de boală izolat este sau nu heterozigotă (figura 65-32 *G*). Această limitare este o diferență importantă între detectarea directă a mutației și analiza legăturii genetice, dar uneori aceasta din urmă poate sugera genotipul unui antecedent. Observați în figura 65-32 *G* că mutația ia naștere pe cromozomul din partea bunicului maternal neafectat de boală; se poate prezice că bunica și mătușa din partea mamei cazului catalogat nu poartă mutația și că nici mama, nici cazul nu sunt recipienți ai noii mutații. Situația este similară în figura 65-32 *H*, cu excepția că mutația se află pe cromozomul de la bunica din partea mamei, iar noua mutație s-a putut duce din nou în familie. Tot prin analiza legăturii, mătușa din partea mamei nu poartă mutația. Genotipul unui antecedent poate fi dedus și când o femeie are doi băieți cu același marker ADN, unul dintre băieți fiind afectat și celălalt nu de tulburarea genetică legată de cromozomul X (figura 65-32 *I*). În această situație, mama nu este heterozigotă pentru tulburarea legată de cromozomul X, deși posibilitatea mozaicismului gonadal cu o anumită proporție a celulelor germinative materne cu o nouă mutație nu este eliminată.

Analiza legăturii genetice poate fi de asemenea realizată cu markeri ADN care prezintă recombinări detectabile cu un locus patologic, dar aceasta introduce probabilitățile unui diagnostic greșit datorită recombinării. Recombinarea, în diagnosticul legăturilor genetice, devine mult mai puțin comună, markeri descriptivi nenumărați sunt identificați.

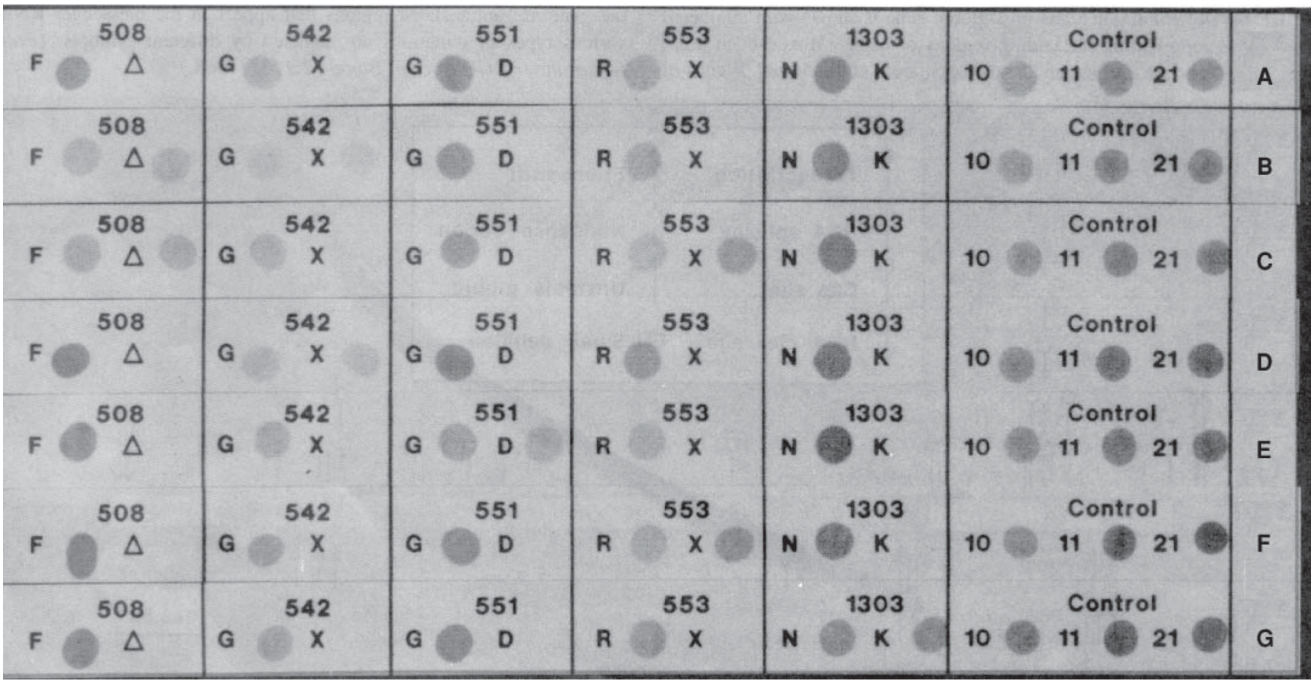


FIGURA 65-30 Analiza ASO pentru variate mutații punctiforme ce cauzează fibroza chistică. Pentru fiecare mutație, produsul PCR-ului este hibridizat cu un punct ASO la stânga pentru alele normale și la dreapta pentru alele mutante. Pozițiile pentru fiecare ASO sunt indicate după cum urmează: F și D pentru mutația DF508, G și X pentru mutația G542X, G și D pentru mutația G551D, R și X pentru mutația R553X, N și K pentru mutația N1303K și 10 sau 11 sau 21 sub control ASO cu scopul detectării amplificării exonilor acelor numere. Mutațiile sunt reprezentate de codul aminoacizilor (X, nonsense) cu aminoacidul normal substituit.Astfel, G551D este substituția acidului aspartic (D) pentru glicină (G) la poziția 551. DF508 este deleția fenilalaninei (F) la poziția 508. Literele din marginea din dreapta identifică indivizii următoarelor genotipuri: A, nici o mutație; B, DF508/G542X heterozigot compus, C, DF508/R553X heterozigot compus, D, G642X heterozigot; E, G551D heterozigot, F, R553X heterozigot, G, N1303K heterozigot *(După H Erlich, Roche Molecular Systems)*

DIAGNOSTICUL ȘI PREVENIREA BOLII GENETICE

În practica medicinei, este important a recunoaște că multe procese patologice au o contribuție majoră, pornind de la o singură genă. Aceste tulburări monogenetice trec deseori nediagnosticate sau contribuția genetică la procesul bolii trece nerecunoscută numai dacă medicul nu este bine informat și nu are un grad mare de suspiciune. Mai mult, contribuția genetică parțială în cazul bolii complexe poate fi chiar mai frecventă. Medicii din asistența primară trebuie să recunoască contribuțiile genetice la boală și să urmărească implicațiile în legătură cu intervenția terapeutică și sfatul genetic. În multe situații, sfatul genetic poate fi dat de medicul de familie, odată ce principiile relativ simple ale geneticii medicale și ale consilierii genetice sunt bine cunoscute. În alte situații, complexitățile duc la necesitatea abordării unui specialist în genetică.

SFATUL GENETIC ȘI CATALOGAREA CAZULUI Diagnosticul unei tulburări monogenice la un individ sau o familie obligă medicul de a asigura informație genetică și sfat genetic potrivit. Prima etapă este a stabili diagnosticul corect cu o siguranță maximă, utilizând, acolo unde posibil, testări biochimice și/sau moleculare. Siguranța diagnosticului este crucială pentru interpretarea adecvată a modului de transmisie genetică și pentru calcularea riscului bolii printre rude. Fapte ca mutații noi, lipsa de penetranță, variație în expresie și corelații genotip/fenotip sunt frecvent importante. Membrii familiei ar trebui sfătuiți privind opțiuni ca: diagnosticul presimptomatic, testarea statutului de purtător și posibilitatea diagnosticului prenatal.

SFATUL GENETIC REPRODUCTIV, DIAGNOSTICUL PRENATAL ȘI SCREENINGUL PENTRU STATUTUL DE PURTĂTOR (CARRIER) Diagnosticul prenatal poate fi oferit cuplurilor ce au cunoștință de prezența unei boli genetice în familie și în câteva cazuri uzuale de graviditate, așa cum s-a exemplificat, prin testare citogenetică în cazurile cu vîrsta maternală avansată. Mostre fetale obținute prin amniocenteză sau mostre din vilozitățile corionice (CVS) pot fi folosite pentru studii citogenetice, biochimice și moleculare. În mod virtual, toate tulburările citogenetice pot fi detectate folosind metode standard: hibridizarea in situ fluorescentă poate fi folosită pentru a detecta defecte citogenetice subtile, majoritatea erorilor înnăscute de metabolism sunt detectabile prin metode biochimice, metode moleculare pot fi folosite în multe circumstanțe, iar ecografia permite studii anatomice detaliate ale fetusului.

Testele de screening pentru tulburările genetice și defectele de la naștere reprezintă o rutină a îngrijirii prenatale, incluzând în această analiză alfa-fetoproteina din serul mamei, gonadotropina corionică umană și estrolul neconjugat pentru screeningul defectelor tubului neural, trizomiei și al altor patologii fetale. Testarea pentru statutul de purtător al unor tulburări autozomal recesive este o opțiune în cazul bolii Tay-Sachs și în hemoglobinopatiile din populațiile corespunzătoare și poate fi folosită în boli ca fibroza chistică. Screeningul pentru tulburările genetice legate de cromozomul X, cum sunt distrofia Duchenne și retardarea mentală din sindromul cromozomului X fragil, nu se practică de rutină în prezent.

SCREENINGUL GENETIC POPULAȚIONAL Așa cum s-a discutat în „Medicina genomică“ la începutul acestui capitol, realizarea testelor de screening poate deveni practică în cazul genotipurilor care predispun la bolile comune ale adultului (hipertensiunea, ateroscleroza, emfizemul, hemocromatoza și forme variate de cancer), deși momentul în care aceste testări vor fi de rutină este dificil de prezis. Importanța acestor testări este o funcție a potențialului intervenției medicale. Screeningul noului-născut în fenilcetonurie este un exemplu în care screeningul bolii genetice din țările dezvoltate a asigurat un beneficiu medical extraordinar. Viitorul va aduce mai mult ca sigur oportunități mai mari în beneficiul actului medical, având la bază testarea genetică a populației.

MULȚUMIRI Acest capitol reprezintă evoluția unor contribuții cumulative din edițiile anterioare. Printre cei care au contribuit în trecut au fost incluși John B.Stanbury, James B.Wyngaarden, Donald S.Fredrickson, Joseph L. Goldstein, Michael S. Brown,

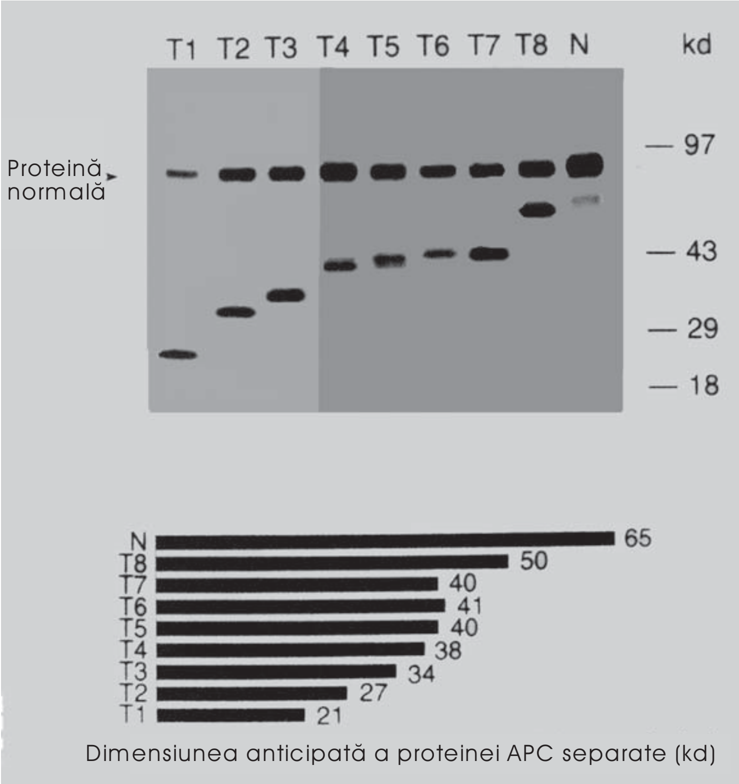


FIGURA 65-31 Proteină pentru detectarea mutațiilor de trunchiere cunoscute ce cauzează polipoza familială. Mostre reprezentative de tumori colorectale sporadice (T la T8) cunoscute (ATC) a avea mutații de trunchiuri din analiza secvenței, demonstrează proteinele polipozei adenomatoase, truncheate. O cantia'tate substanțială de proteină APC de lungome întreagă se observă în alelele normale rămase. Este arătată de asemenea o mostră de țesut normal (N). Numerele din dreptul coloanelor orizontale indică mărirea prezisă a proteinei APC truncheate *(Din Powell și colab, cu permisiune)*

Charles.R.Scriver, William S.Sly, David Valle și Andrea Ballabio. Autorul multumește cu recunoștință contribuțiilor acestor predecesori și colegi.

BIBLIOGRAFIE

ALBERTS B et al: *Molecular Biology of the Cell*, 3d ed. New York, Garland Publishing, 1994

COLLINS FS: Positional cloning moves from perditional to traditional. Nat Genet 9:347, 1995

DARNELL J et al: *Molecular Cell Biology*, 3d ed. New York, Scientific American Books, 1995

HARPER PS: *Practical Genetic Counselling*, 4th ed. Stoneham, MA, Butterworth-Heinemann, 1993

LEWIN B: *Genes V*. New York, Oxford University Press, 1994

LIFTON RP: Molecular genetics of human blood pressure variation. Science 272:676, 1996

PATTERSON M, TODD JA: A complex issue. Trends Genet 11:592, 1995

POWELL SM et al: Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. N Engl J Med 329:1982, 1993

RIMOIN DL et al: *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 3rd ed. New York, Churchill and Livingstone, 1996

SCRIVER CR et al: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995

SIMPSON JL, ELIAS S: *Essentials of Prenatal Diagnosis*, vol I. New York, Churchill Livingstone, 1993

SOUTHERN EM: DNA chips: Analysing sequence by hybridization to oligonucleotides on a large scale. Trends Genet 12:110, 1996

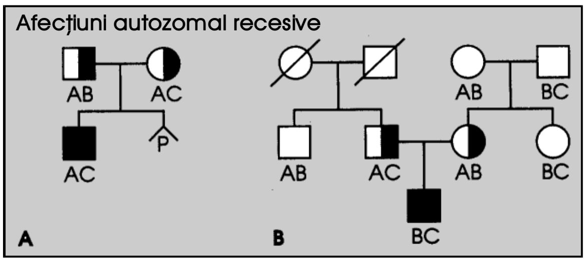
THOMPSON MW et al: *Genetics in Medicine*, Philadephia, Saunders, 1993

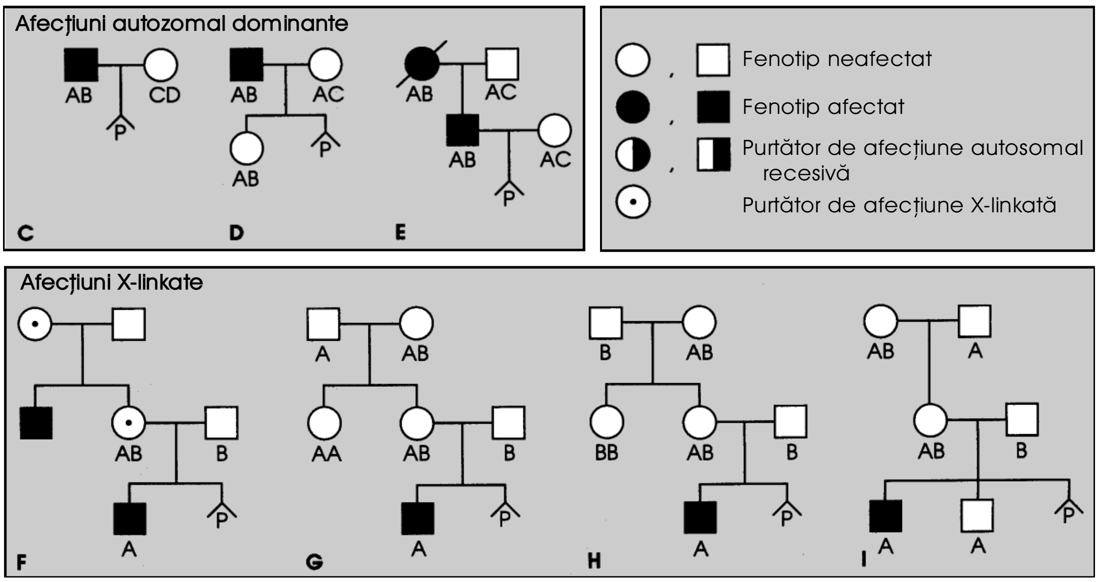
VOGEL F, MOTULSKY AG: *Human Genetics: Problems and Approaches*, 3d ed. Berlin, Springer-Verlag, 1996

WATSON JD: *Molecular Biology of the Gene*, vols I and II, 4th ed. Menlo Park, CA, Benjamin/Cummings, 1987

WATSON JD et al: *Recombinant DNA*. New York, Freeman, 1992

FIGURA 65-32 Exemple de diagnostic molecular prin linkaj genetic cu recombinare neglijabilă între sonda ADN și locusul afecțiunii. Literele de sub simbolurile arborilor genealogici indică alelele unui marker ADN. Familiile *A* și *B* prezintă afecțiuni autozomal recesive, *C – E* afecțiuni autozomal dominante, iar *F – I* afecțiuni X-linkate. Este presupusă o penetranță completă. Vezi textul pentru discuții.





66 *James German*

ASPECTE CITOGENETICE ALE AFECȚIUNILOR UMANE

Setul de cromozomi al unui individ este protejat cu grijă împotriva modificărilor; majoritatea mutațiilor cromozomiale, fie structurale, fie numerice, sunt letale. Câteodată, un rearanjament structural este introdus în populație, fiind transmis din generație în generație, adică o mutație cromozomială care nu are drept rezultat nici deleția, nici duplicarea unor segmente cromozomiale semnificative. De regulă, un număr anormal de autozomi duce la moarte prematură, cu excepția trizomiei celui mai scurt cromozom. Spre deosebire de această situație, un număr anormal de cromozomi sexuali este bine tolerat în limite rezonabile, cu toate că, de obicei, duce la infertilitate sau reducerea fertilității. Cu toate acestea, la nivelul embrionilor umani, anomaliile cromozomiale structurale sau numerice sunt principalele cauze ale pierderii precoce a embrionului sau a fătului. Totuși, nu orice făt cu un set cromozomial anormal este avortat, iar cei care supraviețuiesc reprezintă un subiect de studiu pentru citogenetica medicală. Dezechilibrul cromozomial produce diverse caracteristici, inclusiv o dezvoltare anatomică anormală, retardare mentală, tulburări comportamentale, sexuale și de creștere. Uneori, persoanele cu seturi cromozomiale anormale a căror dezvoltare generală este normală prezintă infertilitate, avorturi repetitive sau nașterea de copii malformați.

Afecțiunile enumerate se datorează unui dezechilibru cromozomial care afectează toate țesuturile organismului. În plus, pot avea loc schimbări în setul cromozomial al unei singure celule dintr-un anumit țesut somatic. O astfel de celulă mutantă poate avea un avantaj proliferativ față de celulele normale dacă mutația afectează anumite locusuri care controlează creșterea și este specifică; în acest caz, se dezvoltă printre celulele normale o clonă care prezintă setul cromozomial anormal. Deși astfel de clone mutante sunt adeseori nesemnificative clinic, unele sunt importante în etiologia cancerului și posibil a altor afecțiuni, care pot fi denumite afecțiuni mutaționale somatice.

Acest capitol tratează acele aspecte ale structurii și funcției cromozomilor normali care constituie baza pentru înțelegerea alterărilor cromozomiale importante care au fost sau vor fi descoperite. Ca exemplu, sunt menționate câteva din aceste alterări și consecințele lor.

STRUCTURA ȘI FUNCȚIA CROMOZOMILOR Cromozomii autozomi umani sunt numerotați de la 1 la 22, iar cromozomii sexuali sunt denumiți X și Y. Setul cromozomial uman normal este arătat în figura 66-1. În legenda figurii sunt definiți mai mulți termeni utilizați în citogenetica umană. Numai șapte dintre cromozomi pot fi identificați microscopic pe baza lungimii lor relative și a poziției centromerului (autozomii 1-3 și 6-18, și cromozomul Y), dar caracteristicile unice de colorare – modelele de benzi – fac posibilă identificarea fiecăruia dintre ei.

Un cromozom de mamifer este alcătuit dintr-un dublu helix ADN care se extinde de la un capăt la celălalt, trecând prin centromer. Autozomii proveniți de la tată și de la mamă, care compun o pereche, precum și perechea de cromozomi X de la femei sunt omologi din punct de vedere genetic, diferențele dintre ei fiind calitative, adică dependente de alelele primite de la fiecare părinte în locusurile polimorfe. Spre deosebire de acest fapt, cromozomii X și Y la bărbați sunt aproape complet diferiți, cu excepția *regiunilor pseudoautozomale*, scurte segmente omologe la capetele brațelor scurte, care, de fapt, constituie a 24-a pereche de autozomi. Cei doi cromozomi omologi ai fiecărei perechi de autozomi realizează sinapse și schimbă segmente de cromatide în timpul meiozei, la fel ca și regiunile pseudoautozomale. În ceea ce privește cromozomii sexuali, în celulele germinale din ovar cei doi cromozomi X se împerechează în meioză și suferă o *recombinare*, la fel ca și autozomii; la bărbat, împerecherea și recombinarea cromozomilor X și Y normali este limitată la regiunile pseudoautozomale. În celulele somatice ale femeii, cu excepția primelor etape ale vieții embrionare, un cromozom X suferă o inactivare extinsă, astfel bărbatul și femeia posedând aproximativ același număr de gene active X-linkate.

Ciclul de diviziune celulară Cromozomii trebuie să se duplice înaintea diviziunii celulare. Această duplicare are loc înainte de începutul mitozei sau meiozei, într-o fază a ciclului celular denumită *S*, de la sinteza ADN-ului (figura 66-2). Astfel, de la terminarea fazei S până la terminarea metafazei, fiecare cromozom conține două dublu helix-uri identice de ADN dublu catenar, iar nucleul conține de patru ori mai mult ADN decât un spermatozoid sau un ovul. În timpul mitozei, cromozomii sunt condensați, iar cele două cromatide surori se pot vizualiza la sfârșitul profazei sau la începutul metafazei (figura 66-1). (Metafaza este stadiul ciclului de diviziune celulară folosit, de regulă, în analiza citogenetică).

La începutul anafazei, regiunile centromerice ale fiecărui cromozom se separă, iar cele două cromatide se deplasează rapid la polii opuși ai fusului mitotic. Când polii primesc setul complet de cromatide (denumite acum cromozomi), membranele nucleare se asamblează în jurul fiecărei aglomerări, pentru a forma nucleii celor două celule surori care vor rezulta în urma mitozei; membrana nucleară a fost dezasamblată la sfârșitul profazei. Celulele fiice intră în ceea se numește faza G_1 a ciclului celular, când nu se mai produce replicarea lor, cu excepția situației în care se pregătește o altă diviziune, în acest caz ele intrând în S. Celulele implicate într-o anumită funcție diferențiată rămân de regulă nereplicate, în acest caz G_1 putând fi numită G_0.

Majoritatea celulelor normale din corpul uman sunt diploide, având dublul numărului haploid de cromozomi, adică numărul de cromozomi dintr-un gamet (haploid = 23, diploid = 46). În liniile germinative, adică liniile celulare specializate în formarea gameților, celulele destinate să se diferențieze în spermatozoizi sau ovule parcurg cicluri celulare mitotice până când intră în *meioză*, un ansamblu de două diviziuni care se produc doar în aceste linii. În meioză are loc împerecherea cromozomilor omologi (cromozomul 1 patern cu cromozomul 1 matern, cromozomul 2 patern cu cromozomul 2 matern, ș.a.m.d.) și se produce recombinarea genetică printr-un proces denumit *crossing-over*, un schimb de segmente între cromozomii paterni și materni, prin care constituția genetică a ambilor este modificată calitativ (vezi capitolul 65). În prima diviziune meiotică are loc segregarea cromozomilor omologi, iar numărul diploid de cromozomi este redus la cel haploid, adică fiecare celulă va conține câte unul din cei 22 de autozomi (duplicați) plus un cromozom sexual (duplicat). Între prima și a doua diviziune meiotică nu are loc nici o fază S (ilustrate în figura 66-2, în dreapta), astfel încât în a doua diviziune, în care cromatidele surori se separă, celulele rezultante își mențin numărul haploid de cromozomi, dar își reduc conținutul de ADN la jumătate din cel al celulelor diploide în G_1 din țesuturile somatice. Prin fertilizare, atât compoziția cromozomială, cât și conținutul de ADN ale zigotului sunt restabilite, redevenind similare cu cele ale unei celule somatice în G_1. Urmează o fază S a zigotului, care permite restabilirea ciclurilor obișnuite de diviziune celulară caracteristice celulelor somatice.

Diferențierea cromozomilor Un cromozom se diferențiază de-a lungul său, unele aspecte ale acestei diferențieri fiind observabile la microscop. ADN-ul formează complexe cu

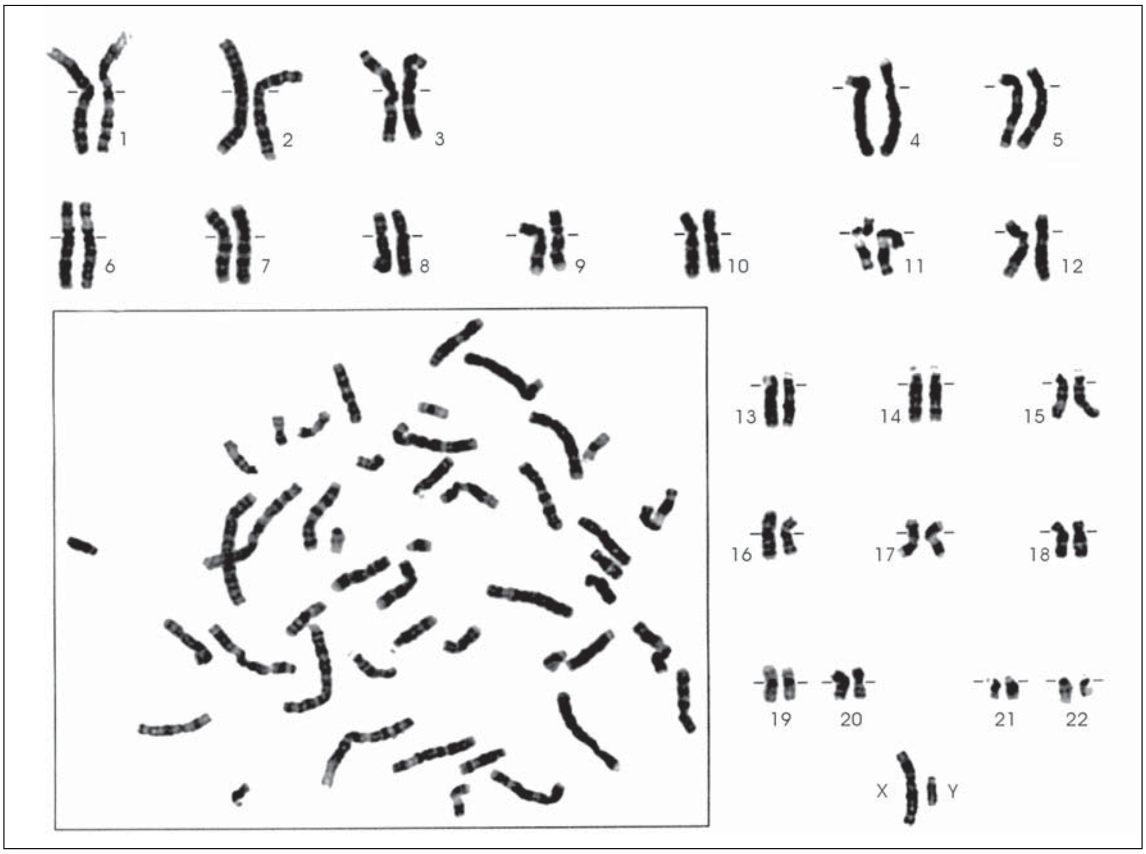


FIGURA 66-1 Cromozomii limfocitelor umane normale blocate în metafază și colorate prin tehnica Giemsa. În medalion este arătată dispoziția cromozomilor într-o celulă intactă, iar în restul figurii aranjarea lor ordonată într-un cariotip. La începutul mitozei, fiecare cromozom este alcătuit din două părți identice, denumite cromatide surori, și este identificat prin lungimea sa relativă, poziția centromerului și o secvență distinctă de benzi cu lungimi și grade de colorare diferite. Numărul benzilor vizibile microscopic variază de la o celulă la alta, în funcție de gradul de condensarea al cromozomilor. Cele 300 până la 400 de benzi observate în această celulă pot fi multiplicate de câteva ori dacă sunt alese pentru analiză celulele cu cromozomi mai lungi, în acest fel multe dintre benzi divizându-se în subbenzi. În mod normal, modelul de benzi al celor doi cromozomi dintr-o pereche este același, cu excepția anumitor regiuni polimorfe, din care sunt ilustrate câteva exemple în figura 66-3.

Centromerul unui cromozom îl împarte într-un braț scurt (p) și un braț lung (q). Cromozomii 13-15, 21, 22 și Y se numesc *acrocentrici* datorită poziției aproape terminale a centromerilor lor; brațul minusculul p al fiecărui autozom acrocentric prezintă o regiune de organizare a nucleolului, care produce adeseori o constricție secundară a cromozomului în metafază (constricția la nivelul centromerului fiind constricția primară).

După nomenclatura standard, acest cariotip este descris ca 46XY, indicând faptul că numărul de cromozomi este 46, cromozomii sexuali sunt X și Y, iar numărul de autozomi (ceilalți în afară de X și Y) este 44. Următoarele exemple arată utilizarea generală a acestei nomenclaturi; cariotipul unei femei normale este descris ca 46XX. O femeie cu un cromozom 18 suplimentar (trizomie 18) este descrisă ca 47XX+18. O celulă cu un singur cromozom sexual X și cu o deleție a brațului scurt al cromozomului 5 este descrisă ca 45X5p-. O celulă a unui mascul cu o translocație între cromozomii 2 și 3, cu puncte de ruptură în banda 13 a 2p și banda 22 a 3p este descrisă ca 46XYt(2;3)(p13;p22) (vezi și nota de subsol a tabelului 66-2).

un număr de proteine într-un mod foarte specific. Complexul ADN-proteine, împreună cu anumite ARN asociate, este denumit *cromatină*. Structura fină, modul în care ADN este compactat și interacționează cu proteinele, precum și organizarea cromatinei din nucleul în interfază par să fie în legătură cu controlul producerii ARN, al replicării ADN și, probabil, cu diferențierea celulară.

Secvențele de baze nucleotidice din ADN, care constituie genele și care pot fi transcrise în ARN mesager, sunt distribuite de-a lungul diferiților cromozomi. Aceste secvențe sunt prea scurte pentru a fi observabile microscopic. Aproximativ 3.000 de gene au fost localizate pe cromozomi specifici, în multe cazuri pe benzi specifice ale unui cromozom, iar ordinea în care sunt *legate genetic* (N.Tr. linkage=legătură genetică) a fost, de asemenea, determinată.

Anumite segmente vizibile din cel puțin 12 cromozomi variază în lungime de la un individ la altul. Ele pot fi identificate pe baza caracteristicilor de colorare (de exemplu, figura 66-3). Aceste segmente variabile conțin secvențe nucleotidice de ADN înalt repetitive, netranscrise și sunt transmise de la părinți la descendenți într-o manieră mendeliană directă. Tehnicile geneticii moleculare fac posibilă identificarea și definirea moleculară a nenumăratelor segmente polimorfice de ADN transmisibile, segmente care sunt submicroscopice, la fel ca genele însele. Aceste segmente necodificante sunt denumite *polimorfisme ale lungimii fragmentelor de restricție* (RFLP – restriction fragment length polymorphisms) sau *repetări de tandemuri în număr variabil* (VNTR – variable number of tandem repeats) sau repetări în tandem scurt polimorfic de di- sau tetranucleotide. Variațiile segmentelor vizibile sau invizibile microscopic nu se asociază, de obicei, cu un efect fenotipic detectabil. Totuși, ele sunt utile ca markeri genetici în diagnosticul prenatal atunci când sunt strâns legate cu locusuri asociate unor afecțiuni (de ex., în distrofia musculară Duchenne) și în determinarea zigoției gemenilor, a paternității și a supraviețuirii transplanturilor. De asemenea, acești markeri ADN, în special VNTR alcătuite din repetări oligonucleotidice scurte care sunt înalt polimorfice și au o largă răspândire în genom, reprezintă un ajutor neprețuit în efortul de cartografiere a genomului uman. În acest sens, locusurile importante în dezvoltarea normală și diferențierea funcțiilor celulare, inclusiv cele ale căror mutații duc la afecțiuni umane, sunt poziționate în ordine corectă și în legătură una cu cealaltă de-a lungul cromozomilor.

Segmente identificabile microscopic de pe brațele scurte ale autozomilor acrocentrici (menționate în legenda figura 66-1) sunt destinate producției de ARN ribozomal și de nucleoli. Pe măsură ce se desfășoară mitoza, aceste regiuni de organizare nucleolară rămân relativ necondensate. În consecință, în metafază ele apar decolorate și separă segmentele condensate de cromatină aflate distal de ele pe brațele cromozomilor – *sateliții*. (ADN-ul sateliților nu conține gene; sateliții sunt exemple de segmente

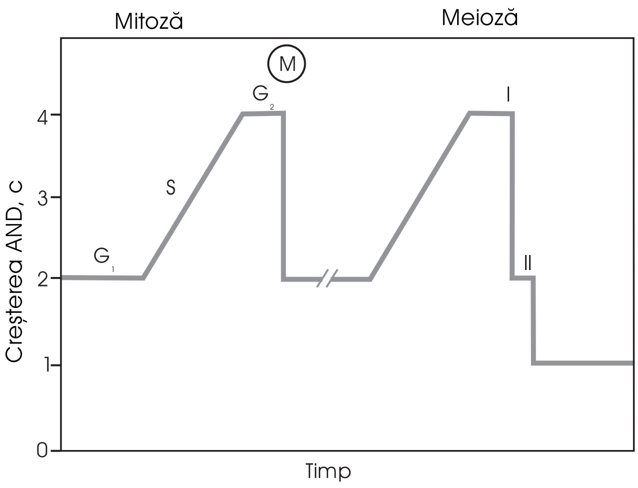


FIGURA 66-2 Reprezentarea schematică a ciclurilor de diviziune celulară mitotic și meiotic, urmând descrierea din text. G_1 și G_2 = intervale de timp înainte și după S, perioada în care ADN se replică. Fiecare din aceste intervale durează câteva ore; împreună, ele alcătuiesc interfaza. M = mitoză; I și II = cele două diviziuni ale meiozei. Conținutul de ADN al celulelor din ciclu este indicat pe axa verticală: 1c = conținutul unui gamet; 2c = conținutul unui ou imediat după fertilizare sau al unei celule somatice imediat după mitoză; 4c = conținutul unei celule care și-a încheiat duplicarea cromozomială și este pregătită să intre în mitoză sau în meioză.

polimorfice menționate anterior). Alte câteva regiuni care rămân relativ necondensate în metafază pot fi recunoscute într-un mic procent de celule și sunt denumite *situsuri fragile*, deoarece pot suferi fragmentări complete („rupturi") pe preparatele în metafază. Singura regiune de acest fel semnificativă pentru o afecțiune umană – entitatea clinică denumită *sindromul X fragil* – este localizată în apropiere de capătul distal (capătul depărtat de centromer) al brațului lung al cromozomului X (vezi în continuare, în paragraful „Dezechilibrul cromozomilor sexuali"). Alte exemple de specializare segmentară de-a lungul cromozomilor includ *telomerii* și *centromerii*. Telomerii, terminațiile distale ale fiecărui braț, sunt în legătură cu membrana nucleară și, probabil, sunt importanți în menținerea ordinii în nucleu în interfază și în împerecherea corectă a cromozomilor omologi în meioză; regiunile centromerice sunt locuri de atașare a microtubulilor în metafază.

Un alt exemplu de diferențiere cromozomială este secvența în care diferite segmente se replică în cursul fazei S; anumite segmente se replică devreme, altele târziu. În general, replicarea tardivă a unui segment cromozomial se corelează cu inactivitatea genetică. Această corelație este exemplificată prin unul din cei doi cromozomi X din celulele femeii; acel cromozom X în care întregul cromozom, cu excepția regiunii pseudoautozomale terminale și a câtorva locusuri adiționale, este inactivat printr-un fenomen denumit *efect Lyon* (vezi capitolul 65). Cromozomul inactivat X se replică aproape în întregime tardiv. În timpul interfazei este strâns condensat și poate fi vizualizat microscopic ca și *cromatină sexuală* sau *corpuscul Barr*. Asincronismul replicării omologe, cel mai bine exemplificat de cromozomii X, se produce de asemenea în segmentele scurte a unor autozomi. Semnificația sa la autozomi nu este cunoscută, dar poate fi în legătură cu memoria genomică (vezi mai jos).

Un tip de cromatină puțin înțeles este denumit *heterocromatină*. Ea este puternic condensată, nu numai în metafază, ci pe toată durata interfazei. O astfel de condensare a cromatinei se corelează cu inactivitatea genetică și cu replicarea tardivă. Anumite regiuni sunt condensate și inactive în toate celulele (heterocromatina constitutivă), în timp ce în altele, de exemplu cromozomul X, pot fi condensate și inactive sau decondensate și active (heterocromatina facultativă). Activitatea genelor poate fi uneori afectată, chiar anulată, dacă sunt amplasate aberant lângă regiuni de heterocromatină, așa cum se poate întâmpla în rupturi și rearanjamente cromozomiale.

Astfel, în dezechilibrele cromozomiale sunt importante atât locusurile genetice specifice, cât și tipurile particulare de cromatină ce a suferit deleții sau a fost duplicată. Multe dezechilibre cromozomiale care permit viabilitatea dincolo de viața intrauterină implică segmente cromozomiale bogate în tipuri de cromatină aparent inactive sau inactivabile. Aceasta este valabil pentru cromozomii care pot fi trisomici la indivizi născuți vii sau în cazul cromozomului X monozomic. De asemenea, semnificația unui rearanjament cromozomial depinde, probabil, de poziționarea nouă și anormală a genelor structurale și reglatoare în legătură una cu alta și cu heterocromatina.

Din fericire pentru citogenetician, câteva trăsături diferențiale ale cromozomilor se corelează cu caracteristici reproductibile citologice care pot fi produse și vizualizate în laborator. În prezent, sunt folosite numeroase tehnici care evidențiază modelul constant de benzi de diferite lungimi și cu caracteristici de colorare deja menționate (figurile 66-1 și 66-3). Aceste modele sunt identice pentru fiecare cromozom 1, fiecare cromozom 2, etc., cu variații doar ale regiunilor polimorfice inerte menționate anterior, astfel încât pot fi folosite în citogenetica clinică pentru a identifica cromozomii și pentru a detecta și defini rearanjamentele structurale.

Surse de eroare Un mare număr de locusuri genetice trebuie să fie active pentru a produce enzimele și proteinele structurale necesare pentru inițierea și parcurgerea ciclului de diviziune celulară. O remarcabilă precizie și acuratețe sunt necesare permanent în activități precum trecerea unei celule din G_1 în S, succesiunea ordonată a replicării, asamblarea fusului mitotic, coeziunea și apoi disjuncția cromatidelor și acțiunea fusului de segregare a cromatidelor în mitoză. În celulele germinale sunt activate locusuri suplimentare, care permit celulei dintr-o linie germinală să treacă cu succes prin profaza meiozei, realizând împerecherea cromozomilor omologi, recombinarea genetică și apoi desfacerea cromozomilor omologi recombinați în anafaza primei diviziuni. Aceste mecanisme sunt procese supuse erorilor, unele spontane, altele provocate de influențe nefavorabile din mediul înconjurător (figura 66-4) sau consecință a mutațiilor care afectează ciclul celular. Mai mult, materialul genetic în sine este supus degradării, iar anumite tipuri de leziuni ale ADN nereparate sau reparate incorect predispun la mutații, inclusiv rearanjamente cromozomiale. Erori în mulți dintre acești pași sau erori introduse în timpul reparării ADN-ului alterat stau la baza dezechilibrului

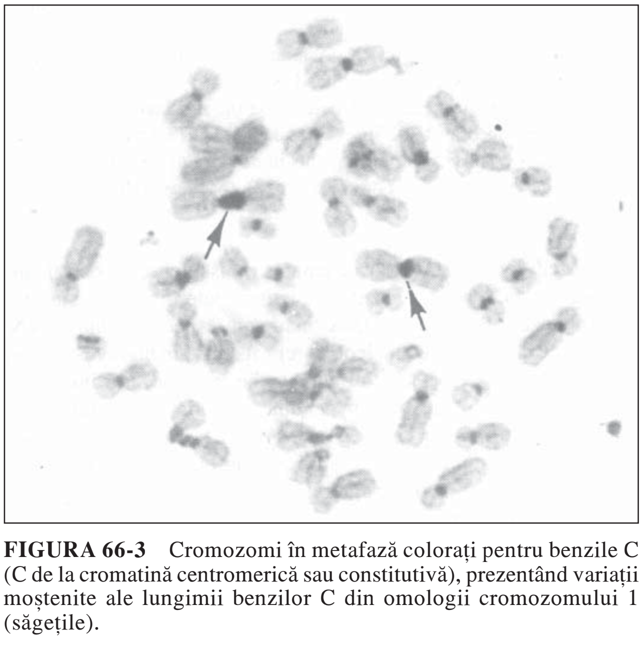


FIGURA 66-3 Cromozomi în metafază colorați pentru benzile C (C de la cromatină centromerică sau constitutivă), prezentând variații moștenite ale lungimii benzilor C din omologii cromozomului 1 (săgețile).

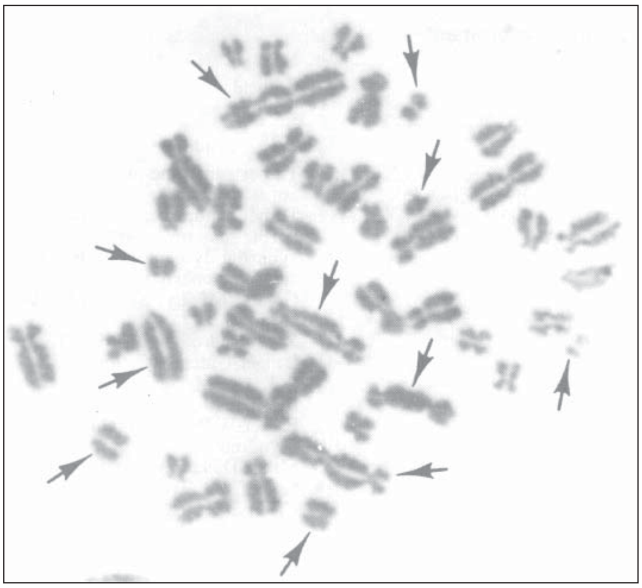


FIGURA 66-4 Rupturi și rearanjamente (săgeți) în cromozomii din metafază ai unui limfocit din sânge care a fost expus radiațiilor ionizante, înainte de a fi stimulat cu fitohemaglutinină pentru a intra în faza S și a se divide.

cromozomial. Mutațiile cromozomiale care apar în celulele germinale în cursul fertilizării sau în primele diviziuni de după fertilizare sunt cauze importante de afectare a dezvoltării embrionare și a fertilității; mutațiile din celulele somatice sunt cauze importante de neoplazie.

ANOMALII CROMOZOMIALE Mutațiile unei singure baze dintr-o genă și delețiile sau duplicările unor segmente cromozomiale conținând până la sute de perechi de baze nu sunt vizibile microscopic. De fapt, pentru a fi perturbat în mod observabil modelul de benzi al unui cromozom normal, un segment lung de ADN, probabil mai mult de 3 milioane de perechi de baze, trebuie deletat, duplicat sau transpus. Oricum, aceiași agenți din mediul încojurător care produc mutații punctiforme (mutageni în sensul obișnuit al cuvântului) sunt și agenți de rupere ai cromozomilor și invers. Astfel, mutațiile formează un spectru continuu, mergând de la mutațiile observabile de către citogenetician până la cele care trebuie definite prin secvențializarea nucleotidelor. Mutațiile vizibile exercită de obicei efecte mai extinse asupra dezvoltării decât mutațiile punctiforme; genele obișnuite – adeseori multe dintre ele – precum și alte tipuri specializate de cromatină a căror funcție sau semnificație nu este cunoscută sunt implicate în mutații vizibile citogenetic.

Dacă un întreg cromozom este afectat într-un dezechilibru, genomul este denumit fie *trizomic*, fie *monozomic* pentru acel cromozom (de ex., trizomia 13, monozomia X). Genele și cromatina purtate de cromozomul afectat vor fi prezente în cantitate triplă sau unică, în locul cantității duble – *dizomice* – normale. O cantitate anormală, afectând mai puțin decât un cromozom întreg (rezultatul unei ruperi și rearanjări cromozomiale), este adeseori denumită *trizomie parțială* sau *monozomie parțială*, pentru a indica implicarea doar a anumitor segmente și nu a unui cromozom întreg (de ex., trizomie parțială 13q, monozomie parțială 4p). Unele dezechilibre cromozomiale recurente, atât numerice, cât și structurale sunt enumerate în tabelul 66-1.

Dizomia uniparentală se referă la situația în care ambii cromozomi ai unei perechi sau poate unul dintre ei plus un segment din celălalt sunt moșteniți în mod eronat de la un singur părinte. În asemenea cazuri, prezența unui segment cromozomial homozigot poate avea efecte nefavorabile asupra dezvoltării. *Marcarea genetică* are efecte critice asupra dezvoltării (vezi „Dezechilibru autozomal“, mai jos). În plus, faptul că individul afectat este homozigot la nivelul tuturor locusurilor pe cromozomul dizomic (sau segment) înseamnă că aproape orice alelă recesivă deletată care este prezentă poate cauza boala. Părintele ce a contribuit la dizomie probabil a fost heterozigot la acei loci și, deci, sănătos (Vezi, de asemenea, capitolul 65).

Incidență Frecvența cu care sunt detectate dezechilibrele cromozomiale depinde de populația investigată. Se estimează că minimum 1 din 10 produși de concepție umani are o anomalie cromozomială și dezechilibrul cromozomial este prezent în 5 până la 6% din sarcinile recunoscute. La embrionii și fetii umani avortați spontan, dezechilibrul cromozomial atinge un vârf în săptămânile 8-11 de sarcină. Contribuția dezechilibrelor cromozomiale la avorturile tardive și nașterile de feți morți, este, de asemenea, semnificativă. În studiile realizate la peste 65 000 nou-născuți vii examinați în diferite laboratoare, aproximativ 1 din 200 are o anomalie cromozomială semnificativă, numerică sau structurală. În astfel de studii, cel puțin 1 din 700 nou-născuți este trizomic pentru unul din autozomii 21, 18 sau 13; aproximativ 1 din 350 nou-născuți de sex masculin are cariotipul 47XXY sau 47XYY. Unul din câteva mii de nou-născuți are monozomie X. Unul din 500 are anumite rearanjamente structurale, majoritatea lor fiind echilibrate genetic. Screening-ul populației generale adulte evidențiază rearanjamente structurale echilibrate moștenite ocazional, precum și numărul prevăzut de cariotipuri XXY, XYY și XXX; polimorfismele segmentare moștenite, aparent inofensive (de exemplu, polimorfismul cromozomului 9 arătat în figura 66-1 și polimorfismul benzii C din figura 66-3) sunt întâlnite din abundență.

Dintre indivizii cu deficit mental, 10-15% au o anomalie cromozomială semnificativă, proporția fiind mai mare dacă sunt prezente și malformații anatomice. La anumite grupuri de bărbați cu afecțiuni comportamentale sau infertilitate este găsită o incidență crescută a indivizilor cu un cromozom X sau Y suplimentar. Femeile infertile sau subfertile cuprind, de asemenea, un mare număr de indivizi cu cromozomi sexuali anormali sau absenți; aproximativ un sfert dintre femeile cu amenoree primară au anumite anomalii ale cromozomului X. Un număr apreciabil de bărbați și femei infertile au rearanjamente cromozomiale structurale.

Anomalii numerice Trizomia (47 de cromozomi) este cel mai frecvent dezechilibru cromozomial în avorturile spontane precoce, urmată de monozomie (45 de cromozomi) și triploidie (69 de cromozomi). Cromozomii suplimentari sau absenți pot proveni fie de la tată, fie de la mamă, iar eroarea în segregarea cromozomilor poate avea loc în linia germinală, în oul fertilizat (zigot) sau în primele stadii de dezvoltare ale embrionului. Trizomia fiecărui cromozom, cu excepția cromozomului 1, a fost observată în avorturile spontane, trizomia 16 fiind cea mai frecventă. Majoritatea trizomiilor cromozomiale sunt de origine maternă, iar incidența lor crește odată cu vârsta mamei. Triploidia este de obicei rezultatul dispermiei (fertilizarea simultană a unui ou de către doi spermatozoizi).

Trizomia cromozomilor sexuali (XXY, XYY sau XXX) este compatibilă cu supraviețuirea intrauterină; spre deosebire de aceasta, trizomia autozomală permite rareori supraviețuirea la termen. Totuși, o mică proporție de trizomici autozomali sunt născuți vii. În scopuri practice, se descriu ca trizomii viabile trizomia 21, 18 și 13, în ordine descrescătoare a frecvenței. Trizomiile 18 și 13 duc la deces în copilărie. De aceea, trizomiile semnificative la adult sunt doar trizomia 21, XXY, XXX și XYY. Rareori apar și alte câteva trizomii autozomale, cum ar fi trizomia 8, de obicei în mozaicism cu o componentă celulară normală. (*Mozaicismul* reprezintă coexistența în același individ a unor populații celulare multiple, diferite genetic, toate provenind însă din același zigot.)

Monozomia autozomală este rară chiar și în produsele de avort. Spre deosebire de ea, monozomia X (45X) are loc la aproximativ 1,5% din totalul concepțiilor. Ea este prezentă (aproximativ 10%) la embrionii umani avortați spontan și la unul din câteva mii de nou-născuți vii. Motivul

Tabelul 66-1

Câteva dezechilibre cromozomiale recurente care duc la sindroame distincte*

Categoria de dezechilibru	Cromozomul afectat	Cariotipuri†	Trăsături clinice‡
Monozomie	X	45X	Sindrom Turner
Deficit segmentar „monozomie parțială“	X	46XXp-; 46XXq-; 46Xr(X); 46Xiso(Xp); 46Xiso(Xq);	Sindrom Turner sau anumite trăsături ale sale
	Y	46XYp-; 46XYq-; 46Xr(Y); 46Xiso(Yp); 46Xiso(Yq)	Sindrom Turner sau anumite trăsături ale sale, uneori cu „disgenezie gonadală mixtă“, atunci când coexistă o linie celulară 45,X (mozaicism)
	4	46XY4p-	Gr, Cf, Mi, Ey, Sk, Ge, Ht, Co, Me
	5	46XY5p-	Sindrom 5p-: Cr, Mi, Cf, Me
	8	46XY8q- (q22 q 24)	Sindrom Langer-Gideon
	11	46XY11p- sau 11p-(p13)	WT, Ge, Me
	13	46XY13q-	RB, Cf, Me
	15	46XY15q- sau 15q-(q11 q13)	Sindrom Prader-Willi (sau Angelman)
	17	46XY17p- (q13)	Sindrom Miller-Dieker
	18	46XY18p-	Gr, Cf, Ea, Te, Po, Sk, Ht, Me
	18	46XY18q-	Cf, Hy, Sk, Ey
	21	46XYr(21)	Cf, Hp, Ea, Me
Trizomii	X	47XXX	Se, Me (moderată), Ps
	X	47XXY	Sindrom Klinefelter
	Y	47XYY	Ta, Ac, Su, B; dar adeseori normali
	8	46XY/47XY+8	Cf, Sk, Me (moderată)
	13	47XY+13	Sindromul trizomiei 13: Cp, Ey, Pd, Po, Ht, D, V, Sc, F, Ar, Me
	18	47XY+18	Sindromul trizomiei 18: Cf, Ea, V, F, Gr, D, Hc, Me
	21	47XY+21	Trizomie 21 (sindrom Down)
Duplicare segmentară „trizomie parțială“	Y	46Xt(X;Y)&	Masculi XX
	9	9p+†	Cf
	21	21q+ (q distal)	Sindromul trizomiei 21
	22	22q+¶	Gr, Cf, Ea, Cp, Hy, Co
Himerism	Întregul set	46XY/46XX	Pseudohermafroditism sau hermafroditism adevărat; dimorfism al antigenelor de suprafață ale celulelor sanguine
Triploidie	Întregul set	69XXY	Hc, Me, Sy, Ht, Ge, D

* Pentru o listă completă, consultați DeGrouchy și Turleau.
† Alcătuirea cromosomului sexual poate fi fie xx, fie xy, dar în exemplul de cariotip dat, xy este folosit arbitrar în majoritate.
‡ Caracteristicile clinice date includ doar unele din cele mai constante. Deficiența unui singur segment este adeseori însoțită de duplicarea altuia, și efectul fenotipic este consecința dezechilibrului combinat. Abrevierile sunt prezentate mai jos.
§ Translocația pe un cromozom X a unui segment Y leagă locusul responsabil pentru diferențierea testiculară.
¶ Realizat prin oricare din cele câteva rearanjamente.
Abrevieri: –, absența unui cromozom dacă este în fața numărului, sau deleția din cromozom sau brațul său indicat dacă este plasat după număr; +, opusul semnului minus; Ac, acnee; Ar, arinencefalie; B, afecțiune de comportament; Cr, plâns anormal caracteristic; Cf, dismorfism craniofacial caracteristic; Co, convulsii; Cp, palat despicat; D, moarte precoce; del, deleție; Ea, urechi anormale caracteristic; Ey, anomalii oculare; F, bătăi caracteristice ale degetelor; Ge, anomalii ale organelor genitale externe; Gr, deficit de creștere sever; Hc, hidrocefalie; Hp, hipertonie; Ht, malformații cardiace; Hy, hipotonie infantilă; ISO, isocromozomul brațului cromozomial indicat în paranteza rotundă; Me, deficit intelectual; Mi, microcefalie; Om, omfalocel; p, brațul scurt al unui cromozom; Po, postură anormală caracteristică; Pd, polidactilie; Ps, predispoziție psihotică; q, brațul lung al unui cromozom; r, cromozom inelar; RB, retinoblastom; Sc, defect al scalpului; Se, amenoree secundară; Sk, anomalii scheletale; Su, subfertilitate; Sy, sindactilie; t, translocația cromozomului din parantezele rotunde; Ta, gigantism; Te, anomalii dentare caracteristice; V, anomalii viscerale; WT, tumoră Wilms cu aniridice.

pentru care embrionii și feții 45 X nu supraviețuiesc este necunoscut, deși anomaliile cardiovasculare și renale sunt frecvente la puțini din supraviețuitori. Motivele genetice ale letalității pot fi hemizigoția pentru anumite locusuri vitale sau loci la care indivizii normali au două copii (a doua copie fiind localizată pe cromozomul Y la bărbați și la femei pe una din părțile cromozomului X care nu este inactivat de efectul Lyon, așa ca regiunea pseudoautozomală). O posibilă explicație a supraviețuirii ocazionale a indivizilor 45X este mozaicismul ocult, celulele non-monozomale, probabil limitate la câteva țesuturi, trecând neobservate. În monozomia X, cromozomul sexual lipsă poate fi Y sau X și, dacă este vorba de cromozomul X, atunci acesta poate fi de proveniență paternă sau maternă. Adeseori, al doilea cromozom sexual nu este complet absent, dar este înlocuit cu un cromozom Y sau X rearanjat structural. Mozaicismul este adeseori demonstrabil la nou-născuții vii cu monozomie X; celulele non-monozomale pot avea fie un cariotip normal, în acest caz 46XY sau 46XX, fie un cariotip în care al doilea cromozom sexual este rearanjat într-un anumit fel.

Efectele fenotipice ale trizomiilor autozomale, ale sindromului 47XXY și ale monozomiei X (45X) sunt caracteristice și bine definite, astfel încât, de obicei, diagnosticul lor nu este dificil (vezi capitolul 339). Efectele cariotipurilor 47XYY și 47XXX sunt mai puțin evidente, fapt ce duce la subdiagnosticarea acestor sindroame. În mozaicism, fenotipul poate fi apropiat de cel normal.

Mecanismele răspunzătoare de anomaliile numerice nu sunt definite și pot fi multiple. În trizomia 21, cromozomul suplimentar este matern în 95% din cazuri, rezultând, de obicei, din non-segregarea cromozomilor 21 în prima diviziune meiotică. Există un efect al vârstei materne în trizomiile 21, 18, 13, XXY și XXX. Peste o treime din copiii cu trizomie 21 sunt născuți de femei a căror vârstă depășește 35 de ani, în timp ce doar aproximativ o zecime din totalul nașterilor are loc în această grupă de vârstă. Frecvența trizomiei 21 crește de la 0,5-0,7 la 1 000 de nou-născuți vii între 21-23 de ani la 3 la 1 000 la 35 de ani, 10 la 1 000 la 40 de ani și 34 la 1 000 la 45 de ani. După nașterea unui copil cu trizomie 21, riscul de recurență la nașterile ulterioare este de aproximativ 1%. În ceea ce privește cauza monozomiei X, asocierea frecventă a cariotipului 45X în mozaicism cu cariotipul normal și cu rearanjamente structurale ale cromozomilor X și Y, sugerează că zigotul sau embrionul înainte de implantare sunt adeseori ținta unui eveniment de rupere cromozomială, mai degrabă decât non-disjuncția în timpul meiozei, așa cum se întâmplă în trizomie.

Anomalii structurale Unele rearanjamente structurale cromozomiale sunt moștenite, altele reprezintă mutații noi. Cauza rearanjamentelor noi este necunoscută, deși se presupune că ele sunt parțial spontane și parțial efectul agenților din mediul înconjurător cum ar fi substanțele chimice mutagene sau radiațiile ionizante (figura 66-4), care acționează asupra liniei germinale, a zigotului sau a embrionului în stadiile inițiale. Majoritatea rearanjamentelor de novo au loc în cromozomii de proveniență paternă.

Multe rearanjări cromozomiale au fost detectate doar o singură dată sau de puține ori, altele având loc la indivizi și familii neînrudite. De exemplu, cea mai frecventă translocație, care poate fi rezultatul unei mutații de novo sau poate fi transmisă, afectează un cromozom 13 și un cromozom 14 în apropierea centromerilor lor sau la nivelul centromerilor. În această translocație se pierde de pe minusculele brațe scurte numai cromatină inertă sau funcțională, care este prezentă pretutindeni în genom – în regiunile de organizare nucleolară și în sateliții menționați anterior. O translocație similară afectează cromozomii 14 și 21. Purtătorul normal al acestor anomalii (așa numita *translocație Robertsoniană*) are mai curând 45 de cromozomi decât 46 de cromozomi.

Seturile de cromozomi cu rearanjamente pot fi echilibrate genetic sau funcțional, neavând nici un efect defavorabil asupra purtătorilor lor; aproximativ două treimi din rearanjamentele detectate în cursul studiilor efectuate la nou-născuții vii sunt echilibrate. Setul cromozomial poate fi însă dezechilibrat, ducând la afectarea dezvoltării, cele mai frecvente cazuri fiind rearanjamentele detectate în studiul avorturilor spontane sau al indivizilor cu anomalii multiple și deficiențe mentale.

Unele rearanjamente cromozomiale echilibrate sunt transmise din generație în generație fără a produce efecte clinice. Altele sunt răspunzătoare de concepția unor embrioni cu genomuri dezechilibrate. De exemplu, translocațiile moștenite implicând cromozomul 21 predispun la sindromul de trizomie 21. Aproximativ 5% din nou-născuții vii cu acest sindrom au o translocație, iar la aproximativ o cincime dintre ei aceasta este detectabilă și la unul dintre părinți. Deoarece majoritatea copiilor cu trizomie 21 produsă prin translocații sunt născuți de femei sub 30 de ani, căutarea unei translocații poate fi importantă atunci când un copil cu acest sindrom clinic provine din părinți tineri. Diferitele translocații conferă purtătorilor lor riscuri diferite de a avea descendenți cu rearanjamente dezechilibrate, adică trizomii sau monozomii parțiale. Adeseori, aceste riscuri nu pot fi prezise pe baza considerentelor teoretice. Valori empirice utile ale riscurilor au fost acumulate pentru translocațiile obișnuite; de exemplu, translocația Robertsoniană 14;21 conferă un risc de 2% unui purtător echilibrat de sex masculin și un risc de peste 10% unei femei purtătoare de a avea un copil cu sindromul de trizomie 21.

Instabilitatea cromozomială determinată genetic Mulți produși genetici interacționează cu cromozomul în timpul replicării ADN-ului, a transcripției, recombinării și reparării, incluzând polimeraze, helicaze, topoizomeraze, ligaze și deoxiribonucleaze, la fel ca și produșii genetici care reglează ciclul celular. Mutații la nivelul genelor ce codifică aceste proteine pot avea efecte profunde, inclusiv interferența cu integritatea cromozomilor, cum sunt defectele reparării ADN-ului (de ex., cel care cauzează xeroderma pigmentosum) și sindroamele de rupere a cromozomului (de ex., sindromul Bloom, ataxia-telangiectazia, anemia Fanconi și sindromul Werner) (vezi capitolul 84). Sindroamele ruperii cromozomului au în comun două caracteristici importante: o predispoziție la cancer și creșterea numărului de ruperi și/sau rearanjamente cromozomiale în celulele somatice. Sindromul Bloom este caracterizat de un pacient cu corpul de dimensiuni mici, imunodeficiență, eritem facial sensibil la lumină și o mare predispoziție la cancer. Ataxia-telangiectazia este asociată cu un număr crescut de translocații, în special cele ce implică loci la nivelul receptorilor celulelor T. Anemia Fanconi determină un număr crescut de spații libere (gap-uri) și rupturi la nivelul cromatidei, iar sindromul Werner este asociat cu translocații în regiuni variate. Pe măsură ce genele mutante din aceste sindroame rare au fost identificate, s-a observat că alelele normale ale acestor gene joacă un rol critic în stabilitatea genomică. De exemplu, gena mutantă din sindromul Bloom codifică o helicază ADN, a cărei funcție normală este de a garanta fidelitatea replicării cromozomiale. Aceste sindroame rare sunt modele importante în studiul tulburărilor mutațiilor somatice.

Marcarea genomică poate influența profund consecințele mutațiilor cromozomiale asupra dezvoltării organismului. Puțini loci genetici sunt cunoscuți a fi subiectele modelării funcționale, care are loc, probabil, în timpul pasajului prin linia germinală. Modulația diferă, depinzând de trecerea genomului prin spermatogeneză sau ovogeneză. Sursa parentală a mutației cromozomiale, care afectează un astfel de locus sau loci marcați, poate determina apariția unui defect de dezvoltare și natura acestui defect. Un exemplu de marcare genomică este deleția benzii cromozomiale 15q12; deleția regiunii de pe cromozomul patern (fără contribuție paternală) determină sindromul Prader-Willi, în timp ce deleția la nivelul cromozomului matern determină sindromul Angelman (tabelul 66-1). Deoarece tulburările genetice se datorează lipsei contribuției unui părinte, dizomia uniparentală a cromozomului 15 poate fi, de asemenea, responsabilă de aceste tulburări genetice. De exemplu, aproximativ o pătrime din cazurile cu sindrom Prader-Willi se datorează dizomiei uniparentale materne; o proporție mai mică din cazurile de sindrom Angelman se datorează dizomiei uniparentale paterne. Cromozomii 7, 11 și 14 sunt de asemenea cunoscuți a exercita efecte clinice printr-un mecanism de dizomie uniparentală.

ASOCIAȚII DE BOLI Diferite combinații de anomalii la indivizii malformați și cu deficite mentale se corelează cu anomali cromozomiale.

Dezechilibrul autozomilor Din cele trei trizomii autozomale întâlnite la nou-născuții vii, numai trizomia 21 este compatibilă cu supraviețuirea prelungită. Fenotipul produs de un cromozom 21 suplimentar, denumit înainte *mongolism* și în prezent *sindrom Down* sau *sindromul trizomiei 21*, este caracteristic și ușor de diagnosticat. Malformațiile cardiace duc la decesul în copilărie al unei treimi din cazurile cu trizomie 21, iar alte malformații pot produce, de asemenea, moartea prematură. Totuși, indivizii care supraviețuiesc după copilărie ajung adeseori în stadiul de adult, iar unii dintre ei chiar la bătrânețe. Femeile afectate pot rămâne uneori însărcinate și aproximativ jumătate din copiii lor au trizomie 21.

Mozaicismul trizomiei 21 cu celule normale (46 XY/47 XY, +21) poate exista la indivizi normali sau la cei cu trăsături modificate ale sindromului trizomiei 21. Copiii persoanelor cu un astfel de mozaicism au un risc mai mare decât riscul normal de a avea trizomie 21. Din păcate, oricum, populația de celule anormale este de obicei detectată numai după nașterea copilului bolnav.

Trizomia parțială, monozomia parțială sau combinația celor două, afectând unul din multiplele segmente cromozomiale ale genomului, explică multe situații de defecte multiple de dezvoltare combinate cu deficit mental. Uneori, o translocație autozomală echilibrată este detectată la adulții normal dezvoltați, cu avorturi spontane repetate sau cu fertilitate scăzută, cu sau fără nou-născuți vii anormali.

Cu toate că efectele fenotipice ale multor dezechilibre cromozomiale segmentare sunt variate și nespecifice, uneori anomaliile includ sindroame clinice recognoscibile. Iată două exemple: (1) Dacă un rearanjament produce o trizomie parțială doar a benzii distale a 21q, brațul lung al cromozomului 21, apar toate caracteristicile clinice ale sindromului Down clasic. (O cantitate triplă din alte segmente ale brațului lung al cromozomului 21 are, de asemenea, efecte negative, dar nu produce sindromul Down.) (2) Monozomia parțială a unui scurt segment de pe brațul scurt al cromozomului 5 produce deficiență mentală, un facies și un plâns caracteristic în timpul copilăriei. Această grupare de semne este cunoscută sub numele de sindrom 5p- sau sindromul „cri-du-chat".

Multe alte sindroame identificabile produse prin dezechilibrul diferitelor segmente cromozomiale sunt enumerate în tabelul 66-1, de exemplu, trizomia parțială 4p-, 9p, sindroamele 13q-

și 18q-, pentru a menționa doar câteva. În plus, aplicarea tehnicilor de stratificare în benzi de înaltă rezoluție și a hibridizării fluorescente in situ (FISH) (descrisă în continuare în paragraful „Considerații tehnice") face posibilă identificarea exactă a benzii/benzilor deficitare sau duplicate. Analiza moleculară ce implică o baterie de tehnici arată că translocațiile neechilibrate și delețiile prea mici pentru a fi detectate de microscopie pot cauza defecte de dezvoltare și retardare mentală. Rearanjamente care nu au fost descrise anterior și sindroamele lor clinice corespunzătoare continuă să fie identificate. Aceste sindroame pot apare fie ca rezultat al unor rearanjamente cromozomiale de novo, fie prin formarea unui gamet dezechilibrat genetic la o persoană dezvoltată normal, purtătoare a rearanjamentului ce afectează segmentul implicat în stare echilibrată.

La mulți indivizi cu dezechilibru cromozomial este prezent un grad de similitudine a fenotipului, indiferent de segmentul afectat. Aceste trăsături recurente și nespecifice includ retardare mentală, deficit de creștere, urechi, nas și gură dismorfice, malformații cardiace standard, anomalii ale dermatoglifelor și degete dismorfice. (De regulă, nu trebuie suspectat un dezechilibru autozomal în etiologia defectelor anatomice neînsoțite de retardare mentală.) Nu se știe de ce se produc anomalii similare în dezechilibre segmentare atât de diferite, dar atunci când sunt observate mai multe astfel de trăsături la un singur individ, ele pot reprezenta o indicație clinică valoroasă pentru analiza citogenetică. Dezechilibrul afectând anumite segmente produce și modificări fenotipice specifice, de exemplu, sindromul 5p-, retinoblastomul – mutația unei benzi particulare a cromozomului 13 (banda 13q14.2) – sindromul WAGR (tumoră Wilms, aniridie, anomalii genitale și retardare mentală) produs prin deleția benzii 11p13 și sindromul Prader-Willi, care este adeseori consecința deleției unei benzi specifice din apropierea centromerului cromozomului 15 (banda 15q12). În timp ce modificările nespecifice servesc pentru a atrage atenția asupra posibilității unui dezechilibru cromozomial, trăsăturile specifice sau constelația de trăsături poate sugera exact segmentul din genom afectat.

Aceste constelații de trăsături sunt denumite uneori sindroame contigue de deleție de gene, de exemplu, sindromul WAGR (descris anterior) sau deleția de segmente ale Xp pot duce la pierderea unor locusuri contigue, producând distrofie musculară Duchenne, boală granulomatoasă cronică, retinită pigmentară sau fenotip MacLeod. Translocații aparent echilibrate sunt găsite cu frecvență mare la persoane cu deficiențe mentale. În aceste cazuri, anomaliile se pare că se datorează unor dezechilibre mici, nedetectabile rezoluției ordinare microscopice, sau unor alterări în poziționarea genei. Descoperirea unor astfel de translocații noi în studiile diagnostice prenatale reprezintă o etapă dificilă a consilierării genetice; date limitate duc la ipoteza că aceste translocații împărtășesc un risc de circa 7% pentru anomalii.

Dezechilibrul cromozomilor sexuali (vezi și capitolul 339) Spre deosebire de trizomia autozomală, un cromozom sexual suplimentar duce la efecte fenotipice moderate. Acest fapt are loc deoarece cromozomii X suplimentari din setul celulelor somatice sunt de obicei inactivați aproape în totalitate, regiunea pseudoautozomală este mult mai scurtă decât oricare autozom și porțiunile strict legate de sex ale cromozomului Y conțin puține gene. Locusurile X-legate genetic de cromozomul X (spre deosebire de locusurile autozomale) funcționează normal în cantități unice; femeia este un hemizigot funcțional pentru majoritatea locusurilor de pe cromozomul X prin efect Lyon; bărbatul, având un singur cromozom X, este hemizigot pentru genele X-linkate, cu excepția locusurilor aglomerate în segmentul pseudoautozomal și a câtorva locusuri împrăștiate în regiunile proximale ale Yp și Yq. Adaosul unui cromozom sexual suplimentar are un efect fenotipic, insuficient pentru a afecta supraviețuirea intrauterină. Deoarece adeseori lipsesc defectele anatomice majore, bărbații cu cariotip 47XXY și 47XYY și femeile 47XXX de cele mai multe ori scapă recunoașterii.

Sindromul Klinefelter (capitolul 339) constă, în forma clasică, din testicule mici, infertilitate, ginecomastie și diferite grade de subandrogenizare, uneori cu deficit mental moderat, comportament antisocial sau cu ambele. Este consecința prezenței unui cromozom X suplimentar în cariotipul masculin: 47XXY. Cromozomul X suplimentar interferă cu supraviețuirea celulelor germinale, consecința fiind atrofia tubilor spermatici și azoospermia. Uneori, efectele fenotipice sunt moderate, atrofia testiculară fiind singura trăsătură remarcabilă la un bărbat sănătos în rest și adaptat social. Mozaicismul 46XY/47XXY apare uneori și poate ameliora efectul fenotipic al cromozomului X suplimentar. Atunci când apar mai mulți cromozomi X suplimentari în cariotipul masculin normal (48XXXY sau 49XXXXY) se produc efecte fenotipice mai ample și retardare mentală.

Efectul fenotipic al cariotipului 47XYY este mai puțin bine definit; deși pot apare frecvent creșterea în înălțime, dificultăți comportamentale și infertilitate, uneori cromozomul Y suplimentar este descoperit la bărbați normali clinic. Cariotipul rar întâlnit 48XXYY duce la infertilitate. Fenotipul asociat cu 47XXX este, de asemenea, slab definit; deși femeile cu deficit mental moderat, psihoză și tulburări menstruale au uneori acest cariotip, el este descoperit și la femei normale, sănătoase.

Pierderea cromozomului Y sau a celui de-al doilea cromozom X are efecte drastice asupra dezvoltării. Dacă nu duce la avort (după cum s-a discutat deja), poate fi recunoscută sau nu la naștere. Laxitatea plicilor pielii nucale și edemul mâinilor și picioarelor la o fetiță nou-născută, cu sau făra anomalii renale sau cardiovasculare, pot sugera diagnosticul de cariotip 45X. *Sindromul Turner* (disgenezia gonadală) reprezintă manifestările ulterioare din cursul vieții (capitolul 339): statură redusă, infantilism al organelor genitale externe și interne feminine, gonade fără celule germinale, denumite creste gonadale, și diferite anomalii renale, cardiovasculare, osoase și ectodermice.

Sindromul Turner poate fi consecința fenotipică a altor constituții cromozomiale în afară de 45X. Mozaicismul sau alte anomalii structurale afectând anumite segmente ale celui de-al doilea cromozom sexual, fie Y, fie X, produc un spectru de afecțiuni atât la nivel clinic, cât și la nivel citogenetic. Anomaliile comune ale cromozomilor X și Y cuprind formarea de izocromozomi (un braț deletat și celălalt duplicat) sau deleția parțială sau totală a unui braț. La unii indivizi afectați, toate celulele au 46 de cromozomi, cu un cromozom X normal și un cromozom X sau Y anormal, de exemplu, 46XXp-, deleția unui segment de pe brațul scurt al unui cromozom X. Alteori poate fi prezentă o a doua sau o a treia componentă celulară, de exemplu, 45X/46XX/46XXp-. Sindromul Turner tipic poate fi găsit în asociere cu diferite combinații ale acestor cariotipuri, dacă unul dintre ele este monozomic sau parțial monozomic pentru X. Totuși, atunci când celulele purtătoare de cromozom Y coexistă cu celulele 45X, de exemplu, 45X/46XY, apare adesea o ambiguitate genitală, morfologia gonadelor variind de la creste la testicule funcționale (sindromul de *disgenezie gonadală mixtă*); când o linie celulară Y este prezentă, atunci riscul de neoplazie gonadală este semnificativ. Atunci când celulele 46XX coexistă cu celule 45X, se pot menține diverse grade ale funcției ovariene, inclusiv ovulația. Astfel, fenotipul asociat cu monozomia X și anomalii structurale ale cromozomilor X sau Y variază de la aspectul masculin, trecând prin sindromul Turner, până la cel feminin.

Deficiența mentală legată de cromozomul X În populația generală sunt mai mulți bărbați cu deficit mental decât femei, în timp ce deficitul mental familial afectează preferențial bărbații. În unele din aceste familii, deficitul mental apare ca o afecțiune legată genetic de cromozomul X, în prezent fiind recunoscute

mai multe asemenea sindroame. Cel mai frecvent dintre ele, *sindromul de situs fragil X*, se manifestă prin retardare mentală, un facies caracteristic și macroorhidie. Afecțiunea poate fi recunoscută prin tehnici citogenetice. Într-o proporție variabilă, dar de obicei mică, de metafaze de la persoanele afectate, cromozomul X anormal exprimă un așa numit situs fragil în apropierea capătului distal al Xq. Acest situs este răspunzător de aspectul decondensat al regiunii în metafază, iar fragilitatea se datorează amplificării în exces a secvenței trinucleotidice CGG. Această secvență de baze este repetată în mod normal de 2 până la 50 de ori în locusul X fragil, în timp ce în sindromul de cromozom X fragil numărul de repetări depășește 2.000. Se crede că această amplificare afectează funcționarea normală a determinanților genetici învecinați, producând astfel fenotipul anormal. În prezent această tulburare genetică este diagnosticată prin tehnici moleculare.

Modificări cromozomiale în cancer Majoritatea cancerelor urmane prezintă cariotipuri cromozomiale alterate, vizibile microscopic. Într-adevăr, trăsăturile citogenetice din leucemie și tumorile solide au fost unele din primele observații privind natura clonală a cancerelor umane.

Tabelul 66-2 enumeră câteva anomalii cromozomiale găsite cu regularitate în cancerele umane. În leucemii, limfoame și anumite afecțiuni mieloproliferative, alterările sunt mai puțin extinse decât în tumorile solide și de aceea sunt mai ușor de definit. De exemplu, cromozomul 14 suferă frecvent rearanjamente structurale în anumite limfoame, punctul de ruptură fiind situat în apropierea locusului pentru lanțul greu al imunoglobulinei; rearanjamentul translocă locusul *myc* din poziția sa normală de pe cromozomul 8 pe cromozomul 14. De asemenea, în peste 95% din cazurile de leucemie granulocitară cronică este detectată o translocație afectând cromozomii 9 și 22 (deja menționată), ducând la cromozomul Philadelphia, sau Ph, un cromozom 22 anormal de scurt. Dacă leucemia progresează în faza „blastică“, cariotipul deja modificat evoluează; se adaugă progresiv noi modificări ale anumitor cromozomi într-o succesiune nealeatorie. În această boală și în alte anumite leucemii, modificările cromozomiale, demonstrabile fie prin tehnici citogenetice convenționale și microscopie, fie prin microscopie și tehnici moleculare, pot avea utilitate diagnostică și o anumită valoare prognostică și în alegerea terapiei. Carcinoamele obișnuite, cum ar fi cele pulmonare, de sân sau de colon, deși sunt mai dificil de studiat prin tehnici citogenetice convenționale, prezintă, de asemenea, mutații cromozomiale specifice, adeseori evidențiabile mai greu prin tehnici moleculare.

Mutațiile cromozomiale găsite cu regularitate în neoplasmele umane (tabelul 66-2) afectează adeseori locusuri cu funcții reglatoare ale creșterii celulelor normale. În unele cazuri, rupturile cromozomiale afectează oncogene celulare cunoscute, dar analiza punctelor de ruptură în neoplasme a dus la identificarea unor determinante genetice necunoscute anterior, de exemplu, gene ce codifică factori reglatori transcripționali și locusuri implicate în reglarea dezvoltării normale. În exemplele date de limfoame, *C-myc*, în noua sa poziție de pe cromozomul 14, este acum sub influența elementelor activatoare ale locusului de transcriere a imunoglobulinelor din celule diferențiate pentru sinteza de anticorpi. În limfomul folicular, translocația t (14;18) (q32;q21) rezultă în activarea unui locus ce determină supresia apoptozei și duce la supraviețuirea prelungită a limfocitelor. În cromozomul Ph, oncogena celulară *abl* este translocată din poziția sa normală de pe cromozomul 9 într-o regiune specifică de pe cromozomul 22, rezultând ceea ce se numește o *genă de fuziune*; în celulele mieloide, acest locus mutant este transcris, iar ARNm este translatat într-o nouă proteină care joacă probabil un rol cauzal în creșterea autonomă a liniei celulare neoplazice, care este recunoscută clinic drept leucemie granulocitară cronică.

Alt proces care pare important în evoluția anumitor tumori este *amplificarea genelor*. Un anumit segment cromozomial

Tabelul 66-2

Câteva anomalii cromozomiale recurente întâlnite în neoplasmele umane*

Neoplasmul	Aberația	Regiunea cromozomială afectată
Leucemii		
Cronică granulocitară	Translocație	9q34 și 22q11
Acută nelimfocitară		
M1	Translocație	9q34 și 22q11
M2	Translocație	8q22 și 21q22
M3	Translocație	15q22 și 17q11
Cronică limfocitară	Trizomie	12
Acută limfocitară		
L1-L2	Translocație	9q34 și 22q11
L3	Translocație	4q21 și 11q23
	Translocație	8q24 și 14q32
Limfoame		
Burkitt	Translocație	8q24 și 14q32
Folicular	Translocație	14q32 și 18q21
Tumori solide		
Benigne		
Meningiom	Deleție sau monozomie	22q
Leiomiom uterin	Translocație	2q13-15 și 14q23-24
Adenoame ale glandelor salivare	Translocație	3p25 și 8q12
Maligne		
Sarcom Ewing	Translocație	11q24 și 22q12
Rabdomiosarcom alveolar	Translocație	2q35-37 și 13q14
Tumoră testiculară cu celule germinale	Izocromozom	12p
Carcinom pulmonar cu celule mici	Deleție	3p13-23
Liposarcom mixoid	Translocație	12q13 și 16p11
Sarcom sinovial	Translocație	Xp11 și 18q11
Neuroblastom	Deleție	1p31 până la 3p36
Chistadenocarcinom ovarian	Translocație	6q21 și 14q24
Retinoblastom	Deleție	13q14
Tumoră Wilms	Deleție	11p13

* Pentru o listă mai completă vezi Solomon.

NOTA: A fost utilizată clasificarea FAB (Franco-Americano-Britanică) a leucemiilor. Punctele de ruptură cromozomială și nomenclatura benzilor sunt cele adoptate în Conferința de la Paris (Defecte la naștere: articole originale seria VIII (7):1-46, 1971). Denumirile cromozomilor și ale brațelor lor (de ex., 9q înseamnă brațul lung al cromozomului 9) apar pe primele poziții, urmate de regiunea cromozomială și de banda de pe acel braț (de ex., 9q34 înseamnă banda a patra din regiunea a treia de pe brațul lung al cromozomului 9).

este replicat selectiv, uneori într-o asemenea măsură încât modelul normal de formare a benzilor regiunii cromozomiale afectate este vizibil perturbat, rezultatul fiind o *regiune colorată omogen* (HSR – homogeneously staining region). Uneori, regiunea amplificată, în loc să producă o HSR, este expulzată din cromozom, iar în nucleu se acumulează numeroase fragmente minuscule de ADN, fără centromeri, numite *minuscule duble* (DM – double minutes), ce pot fi observate în metafază. Se poate presupune că atât în HSR, cât și în DM are loc amplificarea ADN-ului unui locus particular, cu valoare specială pentru celula neoplazică, favorizând astfel evoluția clonei neoplazice sau probabil rezistența la agenți chimioterapeutici.

Pierderea unei gene esențiale supresiei normale a dezvoltării, poate de asemenea contribui la inițierea și progresia neoplaziei. O astfel de pierdere are loc prin deleția sau ruperea genei printr-un punct de translocație. Câteva astfel de situații sunt azi recunoscute; sunt considerate a fi recesive deoarece prezența unei singure alele de tip sălbatic este suficientă în a asigura controlul normal al creșterii. Astfel de mutații pot fi moștenite sau apar de novo ca mutații noi; mecanismul cromozomial prin care genele normale pot fi pierdute în celulele somatice includ nondisjuncția cromatidei, cu pierderea unui cromozom

întreg, deleții segmentare ale unei porțiuni dintr-un cromozom și încrucișările genetice (crossing-over). Consecința homozigoției sau hemizigoției într-un astfel de locus mutant este pierderea controlului normal al creșterii, adică dobândirea unei creșteri autonome de către celula afectată și urmașele sale. Astfel de mutații au fost recunoscute inițial în neoplasme rare, precum retinoblastomul sau tumora Wilms, în care locusurile afectate erau pe cromozomul 13 și respectiv 11. În unele cazuri de retinoblastom, mutația originală (recesivă) consta în deleția completă a locusului; apoi, la producerea crossing-over-ului somatic, consecința a fost homozigoția brațului cromozomului afectat distal de punctul de schimb, iar celula și urmașele sale au devenit *nulizomice* pentru locusul retinoblastomului. Transmiterea prin linia germinală a unor mutații recesive oculte în locusurile supresoare ale creșterii explică de ce în manifestarea familială a acestor neoplasme genealogia sugestionează o moștenire de tip dominant.

Astfel, mutații cromozomiale de cel puțin patru tipuri constituie pași cruciali în inițierea și evoluția neoplaziilor maligne: (1) translocațiile care perturbă reglarea locusurilor implicate în creștere sau care produc gene noi ce afectează creșterea, (2) deleții sau mutații ale locusurilor recesive de control al creșterii (de ex., locusul retinoblastomului menționat anterior), mutații care pot fi transmise prin linia germinală sau pot apare de novo într-o celulă somatică, (3) recombinarea ducând la homozigoție pentru mutații preexistente ce afectează tipul de locus menționat mai sus și (4) amplificarea unui anumit locus care facilitează expansiunea populației neoplazice. Aceste mutații și consecințele lor oncogenice constituie subiectul unor investigații extinse. La rândul lor, punctele de ruptură din gene găsite în neoplasme ajută la identificarea determinaților genetici care împreună orchestrează proliferarea celulară normală și creșterea tisulară.

CONSIDERAȚII TEHNICE Cromozomii umani în metafază pot fi examinați prin microscopie optică în orice țesut în care se produc suficiente diviziuni celulare. De aceea, preparatele pot fi realizate direct din aproape orice țesut embrionar și din măduva osoasă a adultului, țesutul limfoid și anumite țesuturi maligne. În investigarea mozaicismului și himerismului este necesară adeseori studierea mai multor țesuturi. Unele țesuturi care nu conțin celule în metafază pot fi cultivate, iar preparatele cromozomiale pot fi realizate din celulele care intră în mitoză in vitro. Limfocitele T sanguine, stimulate cu fitohemaglutinină pentru a intra în ciclul de diviziune celulară, reprezintă materialul standard pentru diagnosticul dezechilibrelor cromozomiale constituționale. În anumite leucemii și afecțiuni mieloproliferative, celulele circulante nestimulate se divid spontan după câteva ore în cultură. Lichidul amniotic este o sursă adecvată de celule pentru culturi, iar celulele, fiind de origine fetală, sunt folosite pe scară largă în diagnosticul prenatal al dezechilibrelor cromozomiale. Preparate în metafază pot fi realizate și din biopsiile de vilozități coriale realizate în primul trimestru de sarcină sau din țesuturi fetale avortate. Fibroblaștii pot fi cultivați din minuscule biopsii cutanate sau din fragmente ale multor altor tipuri de țesuturi, deși durează mai mult obținerea preparatelor citogenetice din această sursă.

Preparatele cromozomiale în meioză din biopsii testiculare sunt uneori utile în cazuri obscure de infertilitate. Pe ele pot fi identificate translocații și tulburări ale împerecherii meiotice determinate genetic.

Combinarea tehnicilor convenționale cu tehnologia ADN recombinat și microscopia cu fluorescență face posibilă detectarea unor anomalii precum trizomiile, translocațiile și duplicările sau deficitele segmentare. Disponibilitatea sondelor moleculare pentru multe locusuri specifice, a căror poziție pe hartă este cunoscută și care acoperă întreg genomul, face posibilă identificarea rearanjamentelor nedetectabile numai prin tehnici de bandare. Prin FISH, sonde moleculare specifice pentru fiecare cromozom pot fi folosite pentru a „picta" un cromozom în mod diferit pe toată lungimea sa, putându-se determina, de exemplu, care parte a cromozomului ar putea fi translocată în mod aberant pe alt cromozom sau dacă anumiți cromozomi (sau segmente cromozomiale) sunt trizomici. FISH permite, de asemenea, localizarea cromozomială exactă a unor secvențe ADN cunoscute incluzând gene specifice, putând determina chiar și ordinea lor. Pentru a răspunde la anumite întrebări, studiul nucleilor în interfază, folosind sonde de pictare (specifice unui cromozom) sau secvențe de genă clonată, elimină necesitatea de a aduce celulele în metafază pentru a identifica mutațiilor. Adeseori, utilizarea FISH împreună cu microscopia, testul de marcare Southern sau reacția de polimerizare în lanț poate furniza o caracterizare detaliată a rearanjamentelor cromozomiale, atât a celor constituționale, cât și a celor din clone celulare neoplazice.

Uneori, cromozomii în metafază sau anafază sunt analizați pentru a determina dacă alterarea materialului genetic a fost indusă de un agent din mediul înconjurător (radiații, substanțe chimice, virusuri) sau dacă este prezentă o instabilitate genomică constituțională. Celulele care au proliferat in vivo și au fost apoi incubate o scurtă perioadă in vitro pot fi folosite pentru căutarea unor dovezi de alterare a materialului genetic la anumite persoane sau la o populație (de ex., figura 66-4).

BIBLIOGRAFIE

COHEN MM et al: Human cytogenetics: A current overview. Am J Dis Child 147:1159, 1993

DE GROUCHY J, TURLEAU C: *Clinical Atlas of Human Chromosomes*, 2d ed. New York, Wiley, 1984

GARDNER RJM, SUTHERLAND GR: *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 1996

GERMAN JL: Studying human chromosomes today. Am Sci 58:182, 1970

GERMAN JL: Bloom syndrome: A Mendelian prototype of somatic mutational disease. Medicine 72:393, 1993

GRUMBACH MM, CONTE FA: Disorders of sex differentiation, in *Williams Textbook of Endocrinology*, 8th ed, JD Wilson, DW Foster (eds). Philadelphia, Saunders, 1992, pp 853-951

SCHIZEL A: *Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations*. Berlin, Walter de Gruyter, 1983.

SOLOMON E et al: Chromosome aberrations and cancer. Science 254:1153, 1991

67

David Valle

TRATAMENTUL ȘI PREVENIREA BOLILOR GENETICE

Dezvoltarea normală și homeostazia fiziologică depind de interacțiunile coordonate ale produselor mai multor gene care acționează împreună în sistemele metabolice. Aceste sisteme sunt adaptabile, între anumite limite, permițând menținerea homeostaziei normale în diverse condiții ale mediului înconjurător. Spre exemplu, produsele a 30-40 gene participă la reglarea nivelului sanguin al glucozei; împreună, acestea asigură un nivel relativ constant al glicemiei, în ciuda aportului alimentar intermitent și foarte variabil al precursorilor glucozei. La o scară mai mare, se crede că pentru dezvoltarea și funcționalitatea normală a sistemului nervos central sunt necesare interacțiuni homeostatice dintre aproximativ 10 000 de produși ai genelor. Mutațiile care reduc capacitatea adaptativă a acestor sisteme au drept rezultat tulburări pe care noi le recunoaștem ca boli genetice. Gena mutantă poate compromite așa de mult un sistem de dezvoltare sau homeostatic, încât funcția acestuia

să fie grav deteriorată sau absentă în toate circumstanțele, producând astfel o tulburare monogenică. Pe de altă parte, gena mutantă poate avea efecte minime în condiții obișnuite, dar în anumite situații poate tulbura dezvoltarea sau homeostazia, provocând ceea ce noi recunoaștem drept o afecțiune multifactorială. Astfel, rolul genelor în determinarea stării de sănătate și a bolilor este esențial și complex. Ca urmare, tratamentul bolilor genetice este dificil și, deseori, departe de a fi eficient în totalitate.

Rx TRATAMENT

Tratamentul eficient al tulburărilor genetice necesită un diagnostic precis, intervenția timpurie, înaintea afectării tisulare ireversibile, și o înțelegere a mecanismelor biochimice alterate sau a fiziopatologiei metabolismului. Progresul în definirea bazelor moleculare ale bolilor genetice a îmbunătățit posibilitățile de a stabili un diagnostic precis al afecțiunilor monogenice. Înțelegerea fiziopatologiei metabolismelor avansează mai încet, în primul rând din cauză că progresul în acest domeniu de cele mai multe ori necesită elucidarea fiziologiei integrative, prin studiul organismului intact. Dezvoltarea tehnicilor de monitorizare metabolică non-invazive, ca tomografia cu emisie de pozitroni și spectrometria cu rezonanță magnetică topică, precum și noile tehnologii genetice de producere a bolilor genetice umane pe modele de animale oferă promisiuni pentru progrese în acest domeniu. Modalitatea de abordare a tratamentului bolilor genetice poate fi organizată plecând de la fenotipul clinic, ajungând la produșii anormali ai metabolismului și proteinele disfuncționale, până la nivelul genei defective (tabelul 67-1).

Tratamentul fenotipului clinic Tratamentul fenotipului clinic cuprinde metode medicale convenționale, cum ar fi instruirea pacientului, intervenții farmacologice și proceduri chirurgicale. Acesta depinde de o înțelegere amănunțită a evoluției naturale a unei anumite afecțiuni, pentru a evita sau a preîntâmpina, în fazele inițiale, complicațiile potențiale, în vederea diminuării consecințelor. Cu toate că tratamentul la acest nivel nu urmărește înlăturarea defectului primar, calitatea vieții poate fi mult îmbunătățită. Astfel de exemple sunt instruirea pacienților cu albinism sau xeroderma de a evita expunerea la soare sau a pacienților cu deficit al glucozo-6-fosfat dehidrogenazei de a evita medicamentele nocive; administrarea de betablocante la pacienții cu sindrom Marfan pentru a preveni dilatarea lentă a rădăcinii aortei, anticonvulsivante la pacienții cu tulburări neurologice sau antihipertensive la pacienții cu hipertensiune secundară; și o serie de intervenții chirurgicale la pacienții cu malformații genetice, displazii osoase și neoplasme.

Tratamentul fenotipului metabolic Tratamentul la nivel metabolic implică abordarea nutrițională sau farmacologică și se bazează pe înțelegerea fiziopatologiei biochimice (figura 67-1). Alterarea funcției unei proteine mutante poate conduce la fenotipul patologic, deoarece: (1) substratul se acumulează la niveluri toxice (toxicitatea precursorului), (2) produsul unei căi metabolice alterne este format în cantități excesive (creșterea fluxului căii metabolice alterne), (3) formarea produsului de reacție sau a unui produs metabolic din aval este defectuoasă (deficiența produsului) ori (4) printr-o combinație a acestor posibilități. Cu toate că această paradigmă este cel mai ușor vizualizată pentru enzimele unei căi metabolice, aceasta rămâne valabilă pentru practic toate proteinele. Fiziopatologia poate fi *locală*, la nivelul celulei sau țesutului care exprimă în mod normal proteina mutantă, sau poate avea efecte biochimice la *distanță*, ca o consecință a perturbării concentrațiilor metabolitului în lichidul extracelular. De exemplu, manifestarea neurologică a bolii Tay-Sachs este rezultatul distrugerii neuronilor dată de deficiența producției de hexozaminidază A, în timp ce retardarea mentală din fenilcetonuria netratată este o consecință la distanță, datorată deficitului de fenilalanin-hidroxilază, produsă prin acumularea sistemică a fenilalaninei.

TOXICITATEA PRECURSORULUI Corecția toxicității precursorului presupune adeseori restricții dietetice ale unui substrat a cărui sursă principală este de natură alimentară. Tulburările genetice ale metabolismului aminoacizilor sau hidraților de carbon sunt exemple ale unei asemenea modalități de abordare. Un regim alimentar sărac în aminoacizi cu catenă ramificată (leucină, izoleucină, valină) este eficace în prevenirea retardării mentale asociată bolii urinei cu miros ca siropul de arțar, datorată deficitului decarboxilazei cetoacizilor cu catenă ramificată (vezi capitolul 349). Astfel de regimuri alimentare trebuie începute cât mai curând după naștere, continuate pe parcursul vieții și monitorizate, astfel încât aportul acestor aminoacizi esențiali să fie strict suficient pentru creșterea normală. Maladiile care induc creșterea catabolismului proteic (de exemplu, cele asociate infecțiilor intercurente sau traumatismelor) complică periodic acest tratament, prin eliberarea unor cantități crescute de aminoacizi nocivi, rezultați din scindarea proteinelor endogene. Asemenea episoade pot necesita spitalizarea, pentru administrarea de lichide pe cale intravenoasă sau pentru dializă. La fel, restricția aportului alimentar de galactoză pe parcursul întregii vieți, la pacienții cu galactozemie prin deficitul galactozo-1-fosfat uridil transferazei, corectează deficitul de creștere, previne cataracta și ameliorează performanța intelectuală (vezi capitolul 351).

UTILIZAREA CĂII ALTERNE În anumite tulburări, căile metabolice alterne pot fi folosite pentru înlăturarea metaboliților toxici. Eficacitatea acestei modalități de abordare este limitată de capacitatea căii alterne, deseori fiind necesară restricția dietetică a substratului nociv. Administrarea de benzoat și fenilacetat la pacienții cu tulburări genetice ale metabolismului ureei este un bun exemplu al acestui mod de abordare. Acești compuși sunt conjugați cu glicina și glutamina endogenă, formând hipurat și, respectiv, fenilacetilglutamină. Atunci când este folosit în combinație cu reducerea aportului proteic, acest tratament diminuă acumularea de amoniac la pacienții cu afecțiuni genetice ale ciclului ureei și ale metabolismului acizilor organici. Modalități de abordare similare cuprind administrarea carnitinei, care se conjugă cu diverși esteri acumulați ai CoA, la pacienții cu defecte ale metabolismului acizilor organici; cisteamina, care ajută la eliminarea excesului de cistină din cistinoză; și penicilamina, care diminuă depozitele excesive de cupru din boala Wilson și pe cele de fier din hemocromatoză.

INHIBAREA CĂII METABOLICE SUPRASOLICITATE În alte tulburări, în special cele în care debitul crescut al căii alterne produce un nivel toxic al unui anumit metabolit, se poate preveni acumularea acestuia prin inhibarea unei enzime a căii afectate.

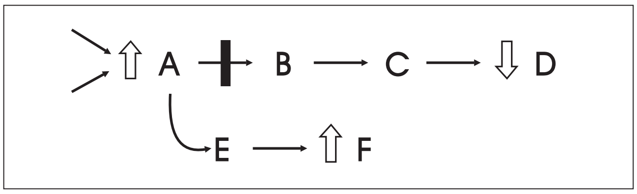


FIGURA 67-1 Consecințele fiziopatologice ale unui defect genetic la nivelul unei căi metabolice. Substratul A este transformat prin intermediul mai multor intermediari în produsul final D. Enzimele care catalizează aceste reacții sunt reprezentate prin săgeți orizontale. A poate fi transformat, de asemenea, în F, pe căi metabolice alterne. Defectul genetic al enzimei care catalizează transformarea lui A în B (ilustrat prin dreptunghiul hașurat) poate avea consecințe fiziopatologice rezultate prin acumularea lui A (toxicitatea precursorului), prin creșterea debitului substanței F (debit crescut al căii metabolice alterne), prin producția deficitară a lui D (deficiența produsului) ori prin combinarea acestor posibilități.

Acest mod de abordare poate conduce la acumularea substratelor din amonte, care trebuie să fie bine tolerate dacă tratamentul se vrea a fi pozitiv. De exemplu, în gută și în alte tulburări în care degradarea excesivă a purinelor are ca rezultat acumularea de acid uric, inhibiția xantin-oxidazei de către allopurinol reduce producerea de acid uric și diminuă incidența nefropatiei urice și a artritei gutoase. Xantina acumulată este mai hidrosolubilă decât acidul uric și, de obicei, este bine tolerată. Asemănător, pacienții cu hipercolesterolemie care sunt heterozigoți pentru mutații ale receptorului lipoproteinei cu densitate joasă (LDL) prezintă scăderi marcate ale nivelului plasmatic al colesterolului sub tratament cu lovastatin, un medicament care inhibă hidroximetilglutaril coenzima A reductaza, care catalizează o etapă inițială, reglatorie în sinteza colesterolului (vezi capitolul 341).

DEFICIENȚA PRODUSULUI Pentru afecțiuni în care fiziopatologia implică deficiența produsului, metodele nutriționale sau farmacologice pentru refacerea produsului pot fi eficiente dacă substanța administrată poate ajunge în compartimentul fiziologic corespunzător. Spre exemplu, multe tulburări genetice cu afectarea biosintezei hormonale, cum sunt diversele forme de hiperplazie corticosuprarenaliană congenitală și defectele ereditare ale biosintezei hormonilor tiroidieni, răspund bine la tratamentul hormonal substitutiv. Spre deosebire de exemplul anterior, administrarea melaninei la cei cu albinism nu corectează deficitul pigmentar de la nivelul melanocitelor.

Tratamentul orientat spre fenotipul proteic Tratamentul de la nivelul proteinei disfuncționale implică fie activarea, fie înlocuirea proteinei mutante.

ACTIVAREA PROTEINEI MUTANTE Activarea poate fi posibilă dacă proteina necesită un cofactor vitaminic și dacă vitamina este bine tolerată în doze farmacologice. Evident, nu vor răspunde toate mutațiile unei gene care codifică o proteină dependentă de o vitamină. Cele care răspund sunt probabil mutații cu sens greșit care fie scad afinitatea enzimei pentru cofactorul său, fie destabilizează proteina într-un mod care poate fi parțial rezolvat de creșteri substanțiale ale concentrației cofactorului. Aproximativ o treime din cazurile cu homocistinurie datorate deficienței cistation-β sintetazei, enzimă dependentă de piridoxal fosfat, prezintă creșterea semnificativă a activitații sub tratament cu doze farmacologice (50 la 500 mg/zi) de piridoxină (vitamina B6). Creșterea reală a activității enzimatice poate fi infimă, dar aceasta este suficientă pentru a ameliora fluxul metabolic la nivelul căii afectate. Deoarece activarea activității reziduale reduce atât acumularea precursorilor, cât și creșterea formării produsului, cunoașterea mecanismului fiziopatologic este mai puțin importantă pentru acest tip de tratament.

TERAPIILE DE SUBSTITUȚIE PROTEICĂ O alternativă de tratament presupune înlocuirea proteinei printr-un aport exogen. Pentru ca tratamentul să fie eficient, proteina trebuie administrată direct în compartimentul fiziologic corespunzător sau preparatul să poată ajunge la acest nivel. Astfel, proteinele sanguine sau proteinele care traversează compartimentul vascular (cum sunt hormonii de natură peptidică) sunt candidații unei astfel de abordări. Alte considerații includ disponibilitatea, stabilitatea și imunogenicitatea proteinei. În anumite situații, proteina administrată poate fi modificată pentru a-i crește stabilitatea și/sau orientarea înspre celula sau țesutul corespunzător. De exemplu, legarea adenozin-dezaminazei de polietilen-glicol sporește stabilitatea, iar deglicozilarea parțială a glucocerebrozidazei expune reziduurile de manoză la suprafața proteinei, care o direcționează înspre macrofage, prin intermediul receptorului de manoză. Tehnologia ADN-ului recombinant poate fi utilizată uneori pentru producerea unor cantități suficiente de proteină

Tabelul 67-1

Unele tratamente pentru afecțiunile monogenice

Nivel al tratamentului și metodă	Afecțiune(uni)
FENOTIP CLINIC	
Instruirea pacientului	
Evitarea factorilor agravanți (regim alimentar bogat în hidrați de carbon, expunerea la frig)	Sindroamele paralitice periodice
Evitarea anumitor medicamente	Afecțiuni farmacogenetice, porfiria intermitentă acută
Evitarea expunerii la soare	Xeroderma pigmentosum, albinism
Evitarea anumitor activități fizice	Condrodistrofii
Atenționarea medicului referitor la creșterea rapidă a unei formațiunii tumorale sau prezența tinitus-ului	Neurofibromatoza
Farmacologic	
Beta blocante	Sindromul Marfan
Anticonvulsivante	Tulburări neurodegenerative
Chirurgical	
Reconstrucție ortopedică	Condrodistrofii
Colectomie	Polipoza familială a colonului
Reconstrucția plastică a malformațiilor faciale	Sindromul Treacher-Collins, mai multe sindroame monogenice ce produc cheilo- și/sau palatoschizis
FENOTIP METABOLIC	
Tulburare metabolică	
Restricția substratului	
Fenilalanină	Fenilcetonurie
Aminoacizi cu catenă ramificată	Boala uriniei cu miros ca siropul de arțar
Galactoză	Galactozemie
Fructoză	Intoleranță ereditară la fructoză
Lactoză	Deficiența lactozei
Acid fitanic	Boala Refsum
Utilizarea căii metabolice alterne	
Benzoat și fenilacetat	Tulburări ale ciclului ureei
Glicină	Acidemia izovalerică
Carnitină	Acidoză organică
Cisteamină	Cistinoză
Penicilamină	Boala Wilson
Inhibiție metabolică	
Allopurinol	Gută
Mevinolin	Hipercolesterolemia familială
Înlocuirea produșilor deficitari	
Polimeri ai glucozei (amidonul din porumb)	Glicogenoze, tipurile I și III
Uridină	Aciduria orotică ereditară
Tiroxină	Gușa familială
Biotină	Deficiența de biotinidază
Alterare proteică	
Activarea proteinelor mutante	
Piridoxină (vitamina B6)	Homocistinurie
Tiamină	Boala urinei cu miros ca siropul de arțar
Hidroxicobalamină (vitamina B_{12})	Anumite forme ale acidemiei metilmalonice
Înlocuirea proteinelor mutante	
Hormonul de creștere	Deficiența hormonului de creștere
Factorul VIII	Hemofilia clasică
α_1-antitripsina	Deficiența de α_1-antitripsină
Polietilen glicol-adenozin dezaminază	Deficiența de adenozin dezaminază
Manozo-terminal-glucocerebrozidază	Boala Gaucher
Transplantul de organ	
Ca sursă a unei anumite proteine	
Transplantul medular allogen	Boli de acumulare lizozomală, talasemie
Transplant hepatic	Glicogenoze tipul I, hipercolesterolemia familială, deficiența de ornitin-transcarbamilază
Ca sursă proteică și pentru înlocuirea organului lezat	
Transplant hepatic	Deficiența de α_1-antitripsină, tirozinemia hepatorenală
Transplant renal	Cistinoză

pură (de exemplu, hormonul de creștere uman, α_1-antitripsină și glucocerebrozidază). Acest proces asigură cantități suficiente și evită riscul transmiterii virusurilor patologice care contaminează proteinele purificate obținute pe cale naturală.

Transplantul de organ Transplantul de organ se situează la limita dintre tratamentul de la nivelul proteinei disfuncționale și terapia genică. Pe de o parte, un organ transplantat asigură aportul unei proteine deficitare; pe de altă parte, țesutul transplantat aduce și o informație genetică nouă, care, spre deosebire de modelele standard ale terapiei genice, nu este integrată în genomul gazdei. Transplantul renal, hepatic și medular sunt folosite în diverse boli genetice. Dezvoltarea agenților imunosupresori mai eficienți și mai specifici (ciclosporina și tacrolima), precum și ineficiența mai multor tratamente mai puțin invazive explică, în parte, folosirea crescută a acestui tip de tratament. În anumite situații, scopul transplantului este furnizarea unui țesut care poate substitui o proteină mutantă (de exemplu, transplantul hepatic pentru deficiența receptorului lipoproteinelor de densitate joasă (LDL) sau pentru deficiența uneia din enzimele ciclului ureei). Pentru alte afecțiuni (de exemplu, deficiența de α_1-antitripsină sau tirozinemia hepatorenală), transplantul furnizează proteina, dar și înlocuiește organul lezat. Mecanismul fiziopatologic al bolii este relevant; medicul trebuie să analizeze dacă proteina nou furnizată urmează a fi folosită strict local sau dacă va avea acces la țesuturile interesate. Eficacitatea pe termen lung și consecințele transplantului de organ în tratamentul bolilor genetice rămân a fi precizate.

Noi abordări ale terapiei genice În prezent, sunt disponibile mai multe metode pentru a introduce un material genetic nou în celulele mamiferelor. Aceste metode permit o abordare mai directă a tratamentului bolilor genetice, denumită terapie genică, sau introducerea unei gene funcționale pentru a înlocui sau pentru a suplimenta activitatea defectuoasă a unei gene locale. În mod caracteristic, două strategii au fost considerate: terapia genică a liniei germinale și terapia genică somatică, care diferă după tipul celulelor în care se face inserția genică. În cazul terapiei genice a liniei germinale, ADN-ul străin este introdus în zigot sau în embrionul timpuriu, cu speranța că noul material se va integra în linia germinală a primitorului, asigurând transmiterea acestuia generației următoare. În cazul modelelor terapiei genice somatice, prin contrast, materialul genetic este introdus doar la nivelul celulelor somatice și nu este transmis celulelor liniei germinale. A treia abordare a terapiei genice implică activarea genelor endogene, pentru a spori sau a scurtcircuita o genă defectuoasă. Folosirea hidroxiureei pentru creșterea sintezei globulinei fetale la pacienții cu β hemoglobinipatii este un exemplu excelent al acestei strategii.

Mare parte a tehnologiei terapiei genice a liniei germinale a fost dezvoltată pe șoarecii transgenici. Ouăle fertilizate ale șoarecelui sunt recoltate de la o femelă superovulată, microinjectată cu molecule de ADN și reimplantate într-o femelă pseudogravidă. Diverse boli genetice murine, dintre care deficiența hormonului de creștere, a proteinei bazice a mielinei și a β globinei au fost „tratate“ în acest mod, având ca rezultat general ameliorarea semnificativă a fenotipului bolii. Aceste experimente au furnizat numeroase informații referitoare la reglarea expresiei genelor și patogenia bolilor genetice. Cu toate acestea, metoda este ineficientă: doar 15 până la 20% dintre ovulele injectate produc animale transgenice, și, dintre acestea, doar 20 până la 30% exprimă în fapt gena introdusă. Mai mult, prin inserția întâmplătoare a ADN-ului străin, există riscuri apreciabile, inclusiv posibilitatea lezării genei deja existente (mutageneză inserțională), rezultând în pierderea funcției sau în reglarea aberantă, care duce la cancer. În cazul afecțiunilor umane, disponibilitatea reactivilor moleculari pentru o astfel de abordare face posibil diagnosticul prenatal. Certitudinea de a avea un copil neafectat, stabilită prin diagnosticul prenatal, este preferabilă comparativ cu incertitudinea și riscurile unei abordări transgenice. Prin urmare, terapia genică pe liniile germinale nu este aplicabilă în cazul bolilor genetice umane.

În schimb, sunt în derulare trialuri privind bolile genetice umane, utilizând terapia genică somatică. metodele de introducere a materialului genetic și celulele primitoare variază, depinzând, în parte, de boala ce urmează a fi tratată. Gama sistemelor de transport include vectori virali (retrovirusuri cu replicare deficitară, adenovirusuri, adenovirusuri asociate, herpes virus și altele) și non-virali, cum ar fi lipozomii, complexe ADN-proteice și complexe de ADN-proteină-virus defectiv. Transportul materialului genetic poate fi efectuat in vitro, prin introducerea materialului genetic în culturi de celule care, ulterior, sunt administrate primitorului. Alternativ, transportul poate fi efectuat in vitro, prin transferul genei și vectorului său direct în celulele pacientului (figura 67-2). Ultima metodă evită problemele legate de reintroducerea unui număr adecvat de celule asemănătoare și a sediului eficient la pacient. Prima metodă este încă atractivă pentru strategiile care implică transportul către celulele stem ale măduvei osoase și alte celule care pot fi cultivate in vitro într-un număr mare. Pentru ambele metode este important să se considere aspectele cantitative ale terapiei genice. Câtă expresie este necesară pentru a ameliora sau corecta fenotipul afectat și expresia pe celulă convertită și numărul de celule convertite vor fi suficiente pentru a obține un efect terapeutic?

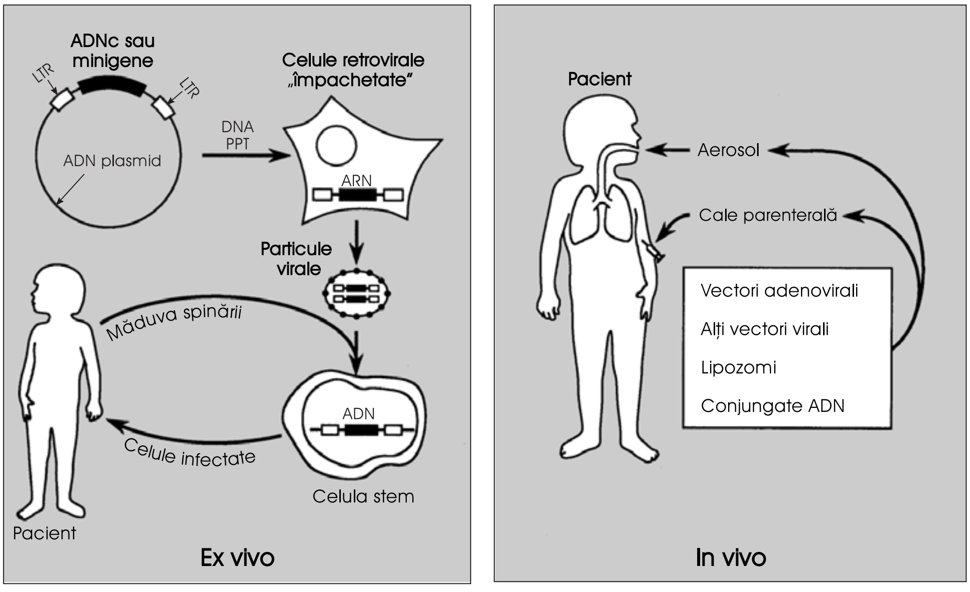


FIGURA 67-2 Comparație a strategiilor pentru terapia genică somatică in vitro și in vivo. În stânga este ilustrată o procedură in vitro pentru infecția retrovirală a celulelor stem din măduva osoasă. În dreapta, aceasta este comparată cu aportul inhalației de aerosoli pentru o boală cum este fibroza chistică sau cu aportul injecțiilor parentale pentru organe țintă cum sunt ficatul sau mușchiul, utilizând o varietate de vectori sau sisteme de transport.

Vectorii virali au fost utilizați pentru majoritatea trialurilor legate de terapia genică somatică. Fiecare are avantaje și dezavantaje. Vectorii retrovirali cu replicare deficitară asigură o integrare eficientă a ADN-ului străin și alterarea permanentă a celulei primitoare. Totuși, aceștia țintesc doar celulele în diviziune, au riscul de a produce mutații inserționale și produc titruri relativ joase de virus recombinat, iar expresia genelor transportate scade adeseori la nivele nemăsurabile după câteva luni. Vectorii adenovirali transferă eficient gene atât la nivelul celulelor ce se divid, cât și la cele care nu se află în diviziune. Ei nu se integrează și obțin titruri mari de vectori recombinați, cu un nivel crescut al expresiei genice introduse. Oricum, vectorii adenovirali folosiți în mod curent determină inflamație nespecifică și răspunsuri ale imunității celulare antivirale, care limitează exprimarea la săptămâni sau luni. Deci, vectorii virali folosiți actualmente au dezavantaje majore. Îmbunătățiri considerabile ale acestora sau alte sisteme vectoriale vor fi necesare pentru a face eficientă terapia genică somatică.

Numărul de boli candidate la terapia genică somatică este în creștere. Experiența acumulată cu terapia convențională se va aplica terapiei genice și va trebui considerată pentru orice boală candidată. Importanța intervenției timpurii, înaintea dezvoltării leziunilor ireversibile, considerarea mecanismelor fiziopatologice și necesitatea interacțiunilor reglate a produsului genei introduse cu alți membrii ai homeostaziei sistemice, toate acestea sunt relevante. În plus față de bolile monogenice, sunt în progres trialuri ale terapiei genice somatice pentru cancer, SIDA și alte boli. Strategiile investigate pentru cancer includ: (1) alterarea celulelor neoplazice sau a altor celule ale gazdei cu scopul producerii de citokine sau alte molecule ce alterează răspunsul gazdei la neoplazie; (2) exprimarea antigenelor (de exemplu, proteinele HLA alogenice) pe celulele neoplazice pentru inducerea unui răspuns imun al gazdei; (3) inserția de secvențe genice supresoare ale tumorii sau alte secvențe cu scopul diminuării creșterii celulare și (4) introducerea în celulele normale de gene rezistente la medicamente (de exemplu, la nivel medular) pentru facilitarea unei chimioterapii mai agresive. Primele două abordări imunomodulatoare sunt baza câtorva protocoale de cercetare actuală.

Contribuția finală a terapiei genice somatice la tratamentul bolilor genetice și a altor boli încă nu este clară. După revizuirea detaliată a acestui domeniu, s-a concluzionat că metoda este o mare promisiune, dar necesită cercetări suplimentare, pentru a eficientiza terapia genică.

EVALUAREA TRATAMENTULUI PENTRU BOLILE GENETICE

Două întrebări generale trebuie cântărite în evaluarea terapiei afecțiunilor genetice. În primul rând, aduce tratamentul un beneficiu terapeutic? În al doilea rând, revine pacientul prin tratament la o stare de normalitate? Aceste întrebări se pot pune în legătură cu tratamentul oricărei boli, dar au o semnificație aparte în cazul bolilor genetice care sunt predictibile și pot fi prevenite. Studiile lui Costa, Scriver și Childs din 1983 au evaluat eficacitatea tratamentului pentru 351 de afecțiuni monogenice reprezentative, pe baza a trei variabile fundamentale: durata vieții, capacitatea reproductivă și adaptarea socială; în studiul lor, terapiile disponibile au readus la normal durata vieții în 15% dintre afecțiuni, capacitatea de reproducere în 11% din cazuri și au ameliorat adaptarea socială pentru 6% dintre tulburări. Rezultate ușor ameliorate s-au înregistrat pentru o categorie de 65 de afecțiuni în care defectul primar este cunoscut. La reexaminarea efectului terapeutic pentru aceleași 65 de boli genetice după 10 ani, Treacy și colab. au constatat că terapia a corectat toate manifestările bolii în 12%, a fost parțial efectivă în 57% și nu a avut efect în 31%. Deci, abilitatea de a trata bolile genetice s-a îmbunătățit, dar încă este scăzută. Se speră că în cazul bolilor specifice creșterea înțelegerii patofiziologiei bolii, în particular prin studii pe module de boală la șoarecii „knockout", și avansarea continuă a tehnologiei terapiei genice va duce la un progres substanțial în tratarea bolilor genetice în viitor. Oricum, rata înceată de progres în recunoașterea complexității problemei a dus la înțelegerea faptului că măsurile de prevenire a bolilor genetice trebuie să aibă o mare prioritate.

PREVENIREA BOLILOR GENETICE

Recunoașterea limitelor tratamentului în bolile genetice plus predictibilitatea modelului de transmitere a genelor de la o generație la alta a focalizat atenția spre profilaxie, ca mijlocul cel mai realizabil și eficient în abordarea afecțiunilor ereditare. Profilaxia cuprinde screening-ul genetic, sfatul genetic și diagnosticul prenatal.

SCREENING-UL GENETIC Pentru afecțiunile autozomal recesive există două tipuri de programe de screening genetic: programele de screening pentru homozigoți, în vederea depistării indivizilor cu boală manifestă, și programele screening pentru heterozigoți, ce urmăresc depistarea indivizilor purtători ai unei anumite gene mutante, care prezintă astfel riscul transmiterii urmașilor unei anumite afecțiuni. Succesul unui program screening pentru homozigoți necesită o investigație ieftină și precisă, recunoașterea unui anumit beneficiu (tratament, sfat genetic) pentru diagnosticul precoce și instruirea indivizilor și/sau a familiilor investigate, pentru ca aceștia să înțeleagă semnificația rezultatelor. Cel mai bun exemplu al unor asemenea programe sunt programele de screening ale nou-născuților. Bolile cuprinse în screening variază de la stat la stat, dar includ fenilcetonuria, homocistinuria, boala urinei cu miros ca siropul de arțar, galactozemia, fibroza chistică, hipotiroidismul și siclemia. În fiecare caz, testul screening permite detectarea precoce și oportunitatea instituirii tratamentului corespunzător, înaintea debutului leziunilor ireversibile. De asemenea, părinții unui individ afectat sunt conștientizați asupra riscului bolii la un alt descendent și au opțiunea diagnosticului prenatal. Programele screening pentru heterozigoți sunt cel mai bine exemplificate prin programele de detectare a purtătorilor bolii Tay Sachs, o maladie fatală de depozitare lizozomală, cu transmitere autozomal recesivă și pentru care nu există un tratament eficient. Screening-ul heterozigoților în cadrul subpopulațiilor definite cu o frecvență crescută a purtătorilor (de exemplu, evreii așkenazi, în rândul cărora frecvența purtătorilor este de aproximativ 1/25, comparativ cu aproximativ 1/200 la anglo-saxoni) identifică cuplurile aflate la risc, în care ambii părinți potențiali sunt heterozigoți, cu o șansă de 25% de a avea un copil afectat. Diagnosticul prenatal este posibil, iar metoda furnizează un mijloc pentru ca un cuplu să aibă un copil neafectat.

SFATUL GENETIC Odată cu creșterea rapidă a aprecierii generale a rolului genelor în cadrul bolilor, a crescut și cererea pentru consiliere și sfat genetic. Viitorii părinți care caută să se intereseze asupra riscului unei afecțiuni genetice la descendenții lor pot veni la medic pentru sfat genetic. Prin urmare, toți medicii trebuie să fie familiarizați cu principiile geneticii medicale și să folosească aceste metode în vederea acordării sfatului genetic. Acest efort poate cuprinde și alte categorii profesionale cum ar fi consilieri genetici și geneticieni medicali, care pot realiza sfatul genetic inițial, cu întărirea și revizuirea ulterioară asigurată de medicul curant.

Cuplurile pot fi identificate ca prezentând un risc crescut de a avea descendenți cu o boală genetică ca urmare a afectării anterioare a unui alt copil sau pe baza afectării unei rude apropiate. Dacă unul sau ambii părinți aparțin unui grup cu un risc crescut cunoscut (identificat ca purtător printr-o

investigație screening pentru heterozigoți) ori vârsta maternă este crescută (> 35 ani în momentul nașterii) crește riscul de a avea un copil cu o trizomie autozomală.

O latură a sfatului genetic cuprinde stabilirea riscului de a avea un copil afectat, astfel încât viitorii părinți să poată lua deciziile reproductive în cunoștință de cauză. Prima etapă, în cazul când un membru al familiei suferă de o boală genetică, este determinarea valabilității diagnosticului. Aceasta, de regulă, necesită examinarea critică a datelor medicale existente și/sau evaluarea suplimentară a altor membri afectați din cadrul familiei. Informațiile sunt apoi asamblate pentru stabilirea genealogiei familiale, pentru a stabili modul de transmitere în cadrul familiei și pentru a-l compara cu cel așteptat pentru afecțiunea diagnosticată. În funcție de tipul bolii (monogenică, multifactorială sau cromozomială) și pe baza validității diagnosticului, riscul descendentului următor va fi estimat cu o certitudine mai mare sau aproape perfectă. Valabilitatea diagnosticului va fi influențată de existența etiologiilor multiple pentru un anumit fenotip și disponibilitatea investigațiilor diagnostice specifice. Investigațiile moleculare care determină direct și fără nici o ambiguitate genotipul parental sunt disponibile în unele cazuri și permit estimarea precisă a riscului recurenței și diagnosticul prenatal pentru anumite afecțiuni monogenice (vezi capitolul 65). În cazul afecțiunilor autozomal recesive și cele legate genetic de cromozomul X, în care defectul biochimic primar este cunoscut, diagnosticul precis este posibil prin investigarea funcționalității produsului genei (de exemplu, determinarea activității enzimatice). În cazul multor afecțiuni autozomal dominante, defectul biochimic primar nu este cunoscut, iar identificarea genotipului parental poate fi eronat, ca rezultat al heterogenității manifestărilor. Disponibilitatea markerilor moleculari legați genetic, de exemplu, RFLP și identificarea genelor implicate, va îmbunătăți în mare măsură precizia și acuratețea sfatului genetic pentru unele din aceste tulburări.

Sfatul genetic în cazul tulburărilor multifactoriale comune (de ex., diabet zaharat, hipertensiune, ateroscleroză, malformații congenitale și afecțiuni psihiatrice) este departe de a fi perfect și va rămâne în acest stadiu până când nu vom avea o înțelegere mai bună a interacțiunilor diverselor gene și factori de mediu care produc aceste boli. La anumite familii, etiologia poate presupune contribuția majoră a unei singure gene, pe când la altele cauza este reprezentată de o combinație dintre mai multe gene și factori de mediu. În prima situație, riscul poate fi estimat după modelul monogenic, în timp ce la ceilalți nu mai este suficient un model simplu. La aceștia, medicul trebuie să recurgă la estimări empirice ale riscului, derivate din asamblarea retrospectivă a datelor bazate pe media rezultatelor din multe alte familii.

Pe lângă stabilirea riscului, alte informații trebuie să fie obținute anterior sfatului genetic. Prognosticul și tratamentul afecțiunii trebuie să fie revăzut, iar disponibilitatea diagnosticului prenatal și testarea stării de purtător trebuie să fie determinată. În cele din urmă, cel care acordă sfatul trebuie să ia în considerare impactul emoțional pe care informația furnizată o poate avea asupra celor în cauză.

Pe parcursul ședinței de sfat genetic, comunicarea eficientă a informației depinde de exprimarea punctelor esențiale pentru cei cărora le este adresată. Notițele scrise și schemele sunt deseori folositoare și pot fi luate acasă la sfârșitul sesiunii. În cele din urmă, scrisori sumare și revizuirea datelor la vizitele ulterioare ajută la corectarea părerilor greșite și facilitează reținerea informației. Din acest punct de vedere, medicul care a stabilit deja o relație cu familia poate beneficia de un avantaj față de persoanele calificate în acest domeniu, care întâlnesc persoanele implicate doar o dată sau de două ori.

DIAGNOSTICUL PRENATAL În urma sfatului genetic, cuplul cu risc de a avea un copil cu o maladie genetică are mai multe opțiuni, care, în parte, depind de natura afecțiunii. Aceștia trebuie încurajați și trebuie acționat, în ciuda riscului, în lipsa altei monitorizări ulterioare. Aceștia pot să considere riscurile ca fiind mult prea mari și pot opta pentru a nu mai avea alți copii sau pentru o adopțiune. Pe de altă parte, atunci când ambii părinți sunt heterozigoți pentru o afecțiune autozomal recesivă, în vederea reducerii riscului, aceștia pot opta pentru o însămânțare artificială de către un donor. Diminuarea riscului furnizat de această metodă depinde de frecvența stării de purtător pentru o anumită afecțiune în rândul populației generale. În cazul unui cuplu cu 1 din 4 sau 25% șanse de a avea un copil cu fenilcetonurie, riscul în cazul însămânțării de la un donor va scădea la 1 din 260 (1 x 1/65 x 1/4), deoarece frecvența stării de purtător în populația generală este de 1 din 65. Atunci când alelele mutante ale genei în cauză sunt în mod preferențial asociate cu anumiți markeri legați genetic (dezechilibru de legare genetică), riscul poate fi redus mai mult prin pre-screening-ul donorilor.

În cele din urmă, dacă afecțiunea poate fi diagnosticată antenatal, cuplul poate decide realizarea actului reproductiv și poate folosi diagnosticul prenatal, cu avortul selectiv al feților afectați. Deoarece riscul ca fătul să fie afectat este de maxim 50% pentru heterozigoții cu afecțiuni autozomal dominante și sub 10% pentru aproape toate afecțiunile cromozomiale și multifactoriale, majoritatea sarcinilor monitorizate prin diagnostic prenatal au feți neafectați. Această frecvență relativ scăzută a afectării fetale, împreună cu sporirea activității reproductive, care deseori este rezultatul sprijinului acordat

Tabelul 67-2

Indicațiile majore ale diagnosticului prenatal

Indicație	Risc pentru fătul afectat, %	Metodă de detectare
AFECȚIUNI CROMOZOMIALE		
Vârstă maternă avansată (> 35 ani)	1-10 în funcție de vârsta mamei	
Pacient cu o translocație echilibrată	3-20 în funcție de translocație	Analiza cromozomială a celulelor obținute prin RVC* sau prin amniocenteză
Copil anterior cu anomalii cromozomiale	~1	
AFECȚIUNI MONOGENICE		
Cuplu cu risc de a avea un copil cu o tulburare metabolică genetică autozomal recesivă	25	Analiză biochimică și/sau moleculară a celulelor obținute prin RVC sau prin amniocenteză
Cuplu cu risc de a avea un copil cu tulburare monogenică pentru care sunt disponibili markeri moleculari	25-50	Analiza moleculară a ADN-ului obținut din celulele obținute prin RVC sau prin amniocenteză
Cuplu cu risc de a avea un copil cu un sindrom malformativ monogenic, fără markeri biochimici sau moleculari	25-50	Examinarea imagistică fetală prin ecografie
AFECȚIUNI MALFORMATIVE		
Cupluri cu risc de a avea un copil cu defect al tubului neural (anencefalie sau meningomielcel) sau alte sindroame malformative multifactoriale	1-10	Vizualizarea imagistică a fătului prin ecografie și pentru defectele de tub neural, determinarea alfa fetoproteinei și a altor markeri fetali din lichidul amniotic obținut prin amniocenteză

* RVC, recoltarea de la nivelul vilozităților coriale

prin disponibilitatea diagnosticului prenatal, conduce la creșterea membrilor familiei cuplurilor aflate la risc. Astfel, contrar unor concepții publice greșite, disponibilitatea diagnosticului prenatal de fapt are ca rezultat creșterea numărului descendenților. Indicațiile diagnosticului prenatal se bazează pe compararea riscului investigațiilor față de riscul de a avea un copil afectat (tabelul 67-2).

Sunt disponibile numeroase metode pentru diagnosticul prenatal (tabelul 67-3). Alegerea metodei depinde de afecțiunea în cauză și de preferințele familiei. Determinarea nivelului alfa fetoproteinei (AFP) și al altor proteine fetale în serul matern este non-invazivă și poate fi folosită în screening-ul sarcinilor cu risc pentru defecte ale tubului neural (nivel crescut al AFP în serul matern) și pentru aneuploidiile fetale (nivel scăzut al AFP în serul matern). Cu ajutorul ecografiei se pot vizualiza numeroase malformații fetale și tulburări de creștere și se pot monitoriza tehnici de recoltare fetală mai invazive, cu diminuarea riscului acestor proceduri. Cu toate că recoltarea fetală prin amniocenteză, realizată în cel de-al doilea trimestru (15-16 săptămâni de gestație), este larg folosită pentru obținerea celulelor fetale, tehnicile de recoltare de la nivelul vilozităților coriale (RVC) pe cale transcervicală sau transabdominală furnizează celule fetale și pot fi realizate mai devreme, la 10-12 săptămâni de gestație. RVC permite stabilirea mai precoce a diagnosticului, și dacă este ales avortul, acesta va fi realizat într-un stadiu când legătura mamă-copil este mai mică. În cele din urmă, avortul selectiv la 12 săptămâni este o procedură de 2-3 ore care se poate realiza în ambulator, în timp ce avortul selectiv din cel de-al doilea trimestru necesită 1-3 zile de spitalizare. Riscul RVC în mâna unor experți pare a fi comparabil cu cel al amniocentezei. Țesutul obținut prin RVC este țesut trofoblastic fetal, care exprimă aproape toate enzimele găsite în celulele lichidului amniotic și furnizează o sursă excelentă de ADN fetal. Diagnosticul prenatal de preimplantație prin metode moleculare, aplicat unei singure celule luată de la un embrion în stadiul cu opt celule, produs prin fertilizare în vitro, a fost folosit cu succes pentru un număr mic de boli monogenice, inclusiv fibroza chistică și boala Tay-Sacks. Această metodă are avantajul că embrionii afectați nu sunt returnați mamei, eliminând necesitatea avortului. Oricum, tehnica necesită inducerea ovulației și colecționarea oului pentru fertilizarea în vitro și returnarea lui în uterul mamei. Aceste tehnici sunt scumpe și nu foarte eficiente, necesitând studii în plus, pentru a determina valabilitatea și riscul lor.

BIBLIOGRAFIE

Charache S et al: Effect od hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. N Engl J Med 332:1317, 1995
Costa T et al: The effect on mendelian disease on human health: A measurement. Am J Hum Genet 21:231, 1985
Crystal RG: Transfer of genes to humans: Early lessons and obstacles to succes. Science 270:404, 1995
Harrison MR et al: *The unborn patient: Prenatal Diagnosis and Treatment*, 2d ed. Philadelphia, Saunders, 1991
Marshall E: Gene therapy's growing pains. Science 269:1050, 1995
Scriver CR et al (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995
Treacy E et al: Response to treatment in hereditary metabolis disease: 1993 survey and 10-year comparison. Am J Hum Genet 56:359, 1995

Tabelul 67-3

Metode de diagnostic prenatal

Metodă	Vârsta sarcinii, săptămâni	Eșantion	Afecțiuni fetale	Riscuri
Recoltarea serului matern	15-18	Alfa fetoproteina și alte proteine fetale	Defecte ale tubului neural, aneuploidii	Neglijabil
Ecografie fetală	6-40	Vizualizare	Stabilirea vârstei fetale, malformații morfologice, displazii osoase	Neglijabil
Recoltări de produse fetale				
Recoltarea de la nivelul vilozităților coriale	9-12	Țesut trofoblasic fetal	Citogenetice, biochimice, moleculare	1-2% pierderea sarcinii
Amniocenteză	15-18	Lichid și celule amniotice	Defecte de tub neural, citogenetice, biochimice și moleculare	0,2-0,5% pierderea sarcinii
Biopsie fetală	18-20	Tegument fetal	Dermatologice	~2% pierderea sarcinii
		Ficat fetal	Defecte enzimatice cu specificitate hepatică	2-5% pierderea sarcinii
		Cordon ombilical, sânge	Tulburări sanguine	~2% pierderea sarcinii.

PARTEA A PATRA

FARMACOLOGIE CLINICĂ

68

John A. Oates, Grant R. Wilkinson

PRINCIPIILE TERAPIEI MEDICAMENTOASE

DETERMINANȚI CANTITATIVI AI ACȚIUNII MEDICAMENTOASE

O terapie cu medicamente sigură și eficace necesită distribuirea acestora la țesuturile țintă, într-o astfel de concentrație încât să se încadreze în intervalul ce produce eficacitate fără toxicitate. Concentrația medicamentului în cadrul acestei „ferestre terapeutice“ poate fi obținută cu regimuri care se bazează pe cinetica disponibilității acestuia la nivelul locurilor țintă. Acest capitol tratează principiile eliminării și distribuției medicamentelor, care formează baza regimurilor de încărcare și de întreținere pentru un pacient obișnuit, luându-se în considerare și situațiile în care excreția medicamentului este diminuată (de exemplu, insuficiența renală). Sunt discutate, de asemenea, principiile pentru utilizarea optimă a datelor obținute prin studierea nivelului plasmatic al medicamentului.

NIVELURILE PLASMATICE DUPĂ O DOZĂ UNICĂ Nivelul plasmatic al lidocainei după administrarea intravenoasă scade în două etape, așa cum este ilustrat în figura 68-1; acest declin bifazic este tipic pentru multe medicamente. Imediat după injectarea rapidă, practic tot medicamentul se află în compartimentul plasmatic, concentrația plasmatică inițială mare (*Cpo*) reflectând limitarea lui în acest sector. Ulterior, medicamentul este transferat în compartimentul extravascular, în decursul unei perioade denumită *faza de distribuție*. Pentru lidocaină, faza de distribuție este virtual completă în 30 de minute. Urmează apoi faza cu rată de declin mai lentă, denumită *fază de echilibru* sau de *eliminare*. În cursul acesteia din urmă, nivelurile plasmatice ale medicamentului se modifică în paralel cu cele tisulare. Deși acest profil de dispoziție este comun multor medicamente administrate intravenos, parametrii caracteristici variază în rândul medicamentelor.

Faza de distribuție Procesele farmacologice din cursul fazei de distribuție depind de existența unei concentrații a medicamentului la nivelul receptorilor similară cu cea plasmatică. În acest caz, efectele farmacologice – fie favorabile, fie adverse – pot fi intense în această fază, din cauza nivelurilor plasmatice inițial ridicate. De exemplu, după o doză mică în

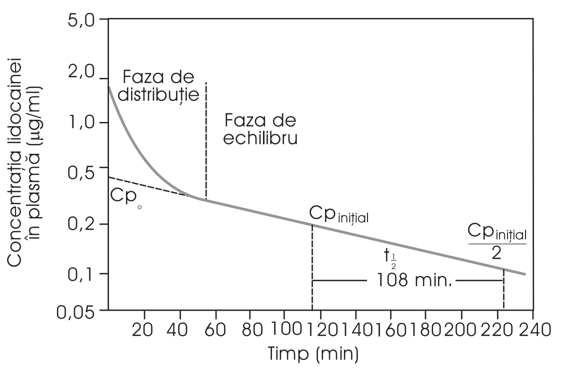


FIGURA 68-1 Concentrația plasmatică a lidocainei după administrarea a 50 mg intravenos. Timpul de înjumătățire ($t_{1/2}$) de 108 minute este calculat ca timpul necesar scăderii concentrației plasmatice, de la o valoare dată, în cursul fazei de echilibru ($Cp_{\text{inițial}}$), la jumătate din acest nivel. Cp_0 este o concentrație plasmatică ipotetică a lidocainei, la momentul zero, dacă echilibrul s-ar fi realizat instantaneu.

bolus (50 mg) de lidocaină, efectele antiaritmice pot fi evidente în timpul fazei inițiale, de distribuție, dar dispar când nivelul plasmatic scade sub cel minim eficient, chiar înainte de a se atinge echilibrul între plasmă și țesuturi. Astfel, pentru a se menține efectul medicamentului în timpul fazei de echilibru, trebuie administrate fie o doză unică mare, fie multiple doze mici. Toxicitatea care decurge din concentrațiile mari ale unor medicamente în cursul fazei de distribuție exclude administrarea intravenoasă a unei doze unice de încărcare, ce ar atinge niveluri terapeutice în cursul fazei de echilibru. De exemplu, administrarea dozei totale de încărcare de fenitoină în bolus intravenos poate provoca colaps cardiovascular, datorită nivelurilor ridicate din cursul fazei de distribuție. Dacă se administrează intravenos o doză de încărcare de fenitoină, aceasta trebuie fracționată la intervale de timp suficiente, pentru a permite o distribuție substanțială între doze (de exemplu, 100 mg la fiecare 3-5 minute). Din motive similare, doza de încărcare (de atac) a multor medicamente de potență mare, care se echilibrează rapid cu receptorii lor, este fie divizată în doze fracționate date la intervale de timp sau se administrează în perfuzie într-o perioadă de timp similară.

După o doză orală care furnizează o cantitate echivalentă de medicament în circulația sistemică, nivelurile plasmatice în cursul perioadei inițiale după administrare nu sunt la fel de ridicate ca după o doză în bolus intravenos. Deoarece după administrarea orală medicamentul nu este absorbit instantaneu și este eliberat în circulația sistemică mai lent, o mare parte din medicament este deja distribuit atunci când absorbția este completă. Astfel, procainamida, care este aproape total absorbită după administrarea orală, poate fi administrată oral în doză unică de încărcare de 750 mg, cu risc mic de hipotensiune; în contrast, injectarea medicamentului în doză de încărcare pe cale intravenoasă este mult mai puțin riscantă prin fracționarea dozei în câte 100 mg la intervale de 5 minute sau prin introducere în perfuzie lentă, pentru a evita hipotensiunea în cursul fazei de distribuție.

Unele medicamente sunt distribuite lent la locurile lor de acțiune în timpul fazei de distribuție. De exemplu, concentrația digoxinei la nivelul receptorilor (și efectul ei farmacologic) nu reflectă nivelul ei plasmatic în cursul fazei de distribuție. Digoxina este transportată (sau fixată) lent de receptorii ei cardiaci, printr-un proces ce acționează pe tot parcursul fazei de distribuție. Astfel, nivelurile plasmatice scad în cursul fazei de distribuție în câteva ore, în timp ce concentrația la locul de acțiune și efectul farmacologic cresc. Numai la sfârșitul fazei de distribuție, când medicamentul a atins echilibrul cu receptorul, concentrația plasmatică a digoxinei reflectă efectul farmacologic. Din acest motiv, pentru a controla terapia, trebuie să existe 6-8 ore de pauză după administrare, înainte ca nivelurile plasmatice ale digoxinei să fie măsurate.

Faza de echilibru După ce distribuția a decurs până la punctul în care concentrația medicamentului din plasmă este în echilibru dinamic cu cea din țesuturi, nivelurile plasmatic și tisular descresc în paralel, pe măsură ce medicamentul este eliminat din organism. De aceea, *faza de echilibru* este numită și *fază de eliminare*. Măsurarea concentrației plasmatice a medicamentului oferă cea mai bună reflectare a nivelului acestuia în țesuturi pe parcursul acestei faze.

Cele mai multe medicamente sunt eliminate printr-un proces cinetic de ordinul I. În cursul fazei de echilibru, o caracteristică a procesului de ordinul I este aceea că timpul necesar scăderii la jumătate din valoarea inițială a nivelului plasmatic al medicamentului (timp de înjumătățire, $t_{1/2}$) este același, indiferent de punctul ales pe curba nivelului plasmatic ca punct de pornire

Tabelul 68-1

Cantitatea din doza medicamentului ce rămâne în organism după $t_{1/2}$ succesivi

Numărul timpilor de înjumătățire	Cantitate din doză rămasă în organism, %	Cantitatea din doză eliminată, %
1	50	50
2	25	75
3	12,5	87,5
4	6,25	93,75
5	3,125	96,875

pentru măsurare. O altă caracteristică a procesului de ordinul I este faptul că reprezentarea semilogaritmică a concentrației plasmatice în funcție de timp în cursul fazei de echilibru este liniară. Dintr-o astfel de diagramă (figura 68-1) se poate observa că timpul de înjumătățire a lidocainei este de 108 minute.

Dacă se cunoaște $t_{1/2}$, se poate calcula ce cantitate din doza administrată rămâne în organism în orice moment după administrarea medicamentului. Tabelul 68-1 arată cum se modifică cantitatea din doza administrată în decursul a 5 timpi de înjumătățire succesivi.

Din punct de vedere clinic, eliminarea este practic completă când atinge 90%. De aceea, din scopuri practice, *un proces de eliminare de ordinul I este împlinit după 3-4 timpi de înjumătățire*.

ACUMULAREA MEDICAMENTULUI – DOZE DE ÎNCĂRCARE (DE ATAC) ȘI DE ÎNTREȚINERE În cazul administrării repetate a unui medicament la intervale de timp mai scurte decât timpul necesar eliminării dozei, atât cantitatea de medicament din organism, cât și efectul farmacologic cresc cu continuarea administrării, până când ajung la un platou. Acumularea digoxinei administrată în doze de întreținere repetate (fără o doză de încărcare) este ilustrată în figura 68-2. Întrucât timpul de înjumătățire a digoxinei este de aproximativ 1,6 zile la un pacient cu funcție renală normală, 65% din digoxină rămâne în organism la sfârșitul primei zile. A doua doză va crește cantitatea de digoxină din oganism (și concentrația plasmatică medie) la 165%. Fiecare doză următoare va produce o creștere, până la realizarea unei *stări de echilibru*. În acest punct, absorbția medicamentului pe unitatea de timp se face în același ritm cu rata eliminării, menținându-se constantă fluctuația nivelurilor plasmatice de vârf și bază. Dacă doza este modificată ulterior, va fi atinsă o nouă stare de echilibru. Injectarea continuă a unui medicament la o rată constantă va duce, de asemenea, la o acumulare progresivă, până la o stare de echilibru care poate fi anticipată (figura 68-3). În acest caz, nivelul plasmatic constant (Cp_{ss}) se situează între

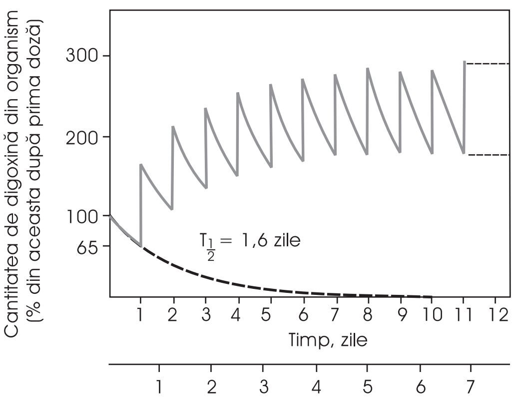


FIGURA 68-2 Evoluția în timp a acumulării digoxinei când se administrează zilnic o doză unică de întreținere, fără o doză de încărcare; se observă că acumularea este completă în măsură mai mare de 90% la sfârșitul a patru timpi de înjumătățire.

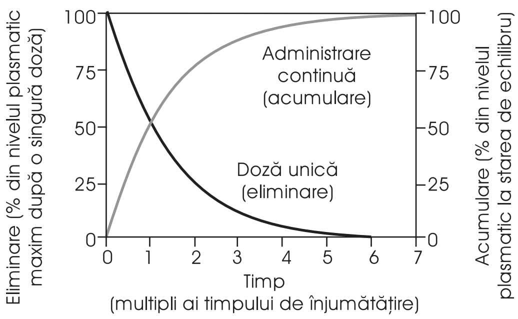


FIGURA 68-3 Variația în timp a nivelului plasmatic al unui medicament, după o doză unică intravenoasă, comparativ cu aceea din timpul unei perfuzii intravenoase constante. Această relație se aplică la toate medicamentele care realizează rapid echilibrul între plasmă și țesuturi.

maximul și minimul valorii atinse când se administrează intermitent aceeași doză de medicament în aceeași perioadă de timp. Pentru toate medicamentele cu cinetică de ordinul I, timpul necesar pentru obținerea stării stabile poate fi calculat din timpul de înjumătățire, deoarece acumularea este, de asemenea, un proces de ordinul I, cu un timp de înjumătățire identic cu acela al eliminării. Astfel, acumularea atinge 90% din nivelul stării de echilibru la sfârșitul a 3-4 timpi de înjumătățire. Acest aspect este valabil și pentru administrarea intermitentă și pentru cea continuă (figura 68-3).

Timpul necesar realizării stării de echilibru se poate scurta prin administrarea unei doze de încărcare –o cantitate de medicament ce realizează repede concentrația plasmatică constantă la nivelul dorit. Doza de încărcare (de atac) poate fi estimată dacă se cunosc atât nivelul plasmatic dorit (Cpss), cât și proporția distribuției extravasculare a medicamentului la echilibru (volumul aparent de distribuție sau V_d):

$$\text{Doza de încărcare} = \text{nivelul plasmatic dorit} \times \text{volum de distribuție în starea stabilă} = Cp_{ss} \times V_d$$

Încărcarea poate fi realizată prin administrarea cantității totale de încărcare ca doză unică; dacă există un risc toxic mare, cantitatea de încărcare se administrează fracționat. Divizarea dozei de atac în fracțiuni se recomandă pentru multe medicamente care au un indice terapeutic mic (*indicele terapeutic* este raportul între doza toxică și cea terapeutică). Aceasta permite o mai bună individualizare a cantității de încărcare administrate și minimalizează efectele adverse.

Doza de atac necesară pentru atingerea nivelului plasmatic constant dorit se poate calcula în funcție de fracția de medicament eliminată în intervalul dintre doze și doza de întreținere (în cazul administrării intermitente a medicamentului). De exemplu, dacă fracția de digoxină eliminată zilnic este de 35% și doza de întreținere planificată este de 0,25 mg zilnic, atunci doza de încărcare necesară pentru a atinge nivelul plasmatic de echilibru va fi: 100/35 x doza de întreținere, deci aproximativ 0,75 mg. Astfel:

$$\text{Doza de încărcare} = \frac{100}{\text{\% din medicamentul eliminat în intervalul dintre doze}} \times \text{Doza de întreținere}$$

Fracțiunea de medicament eliminată în timpul oricărui interval dintre doze poate fi determinată folosind un grafic semilogaritmic, în care cantitatea totală de medicament din organism la timpul zero este situată la 100%, iar fracția rămasă la sfârșitul unui timp de înjumătățire este de 50%[1].

[1] Ca alternativă, fracția de medicament pierdută de organism în timpul intervalului dintre doze poate fi determinată non-grafic din această ecuație:

$$\text{Fracțiunea de drog pierdută de organism} = 1 - e^{-kt}$$

Valori pentru e^{-kt} pot fi obținute dintr-un tabel al funcțiilor exponențiale naturale sau cu ajutorul calculatorului, unde $k = (0{,}693/t_{1/2})$ este constanta fracțională (descrisă în secțiunea următoare) și t este intervalul după administrarea medicamentului.

Pentru a calcula doza de încărcare menită să atingă concentrația plasmatică de echilibru, pentru o anumită rată de introducere în perfuzie,

$$\text{Doza de încărcare} = \frac{\text{rata administrării}}{k}$$

unde *k* notează constanta de eliminare fracționată ce descrie rata eliminării medicamentului[1].

Indiferent de mărimea dozei de încărcare, *după o terapie de întreținere care a fost administrată pentru 3-4 timpi de înjumătățire, cantitatea de medicament din organism este determinată de doza de întreținere*. Non-dependența nivelului plasmatic de echilibru față de doza de încărcare este ilustrată în figura 68-3, care arată că eliminarea dozei de încărcare este practic completă după 3-4 timpi de înjumătățire.

DETERMINANȚI AI NIVELURILOR PLASMATICE ÎN CURSUL FAZEI DE ECHILIBRU Un determinant important al nivelului plasmatic al medicamentului în cursul fazei de echilibru după o doză unică este extinderea distribuției medicamentului în afara compartimentului plasmatic. De exemplu, dacă distribuția unei doze de 3 mg dintr-o macromoleculă voluminoasă este limitată la un volum plasmatic de 3 l, atunci concentrația plasmatică va fi de 1 mg/l. Totuși, dacă un alt medicament este distribuit astfel încât 90% din acesta părăsește compartimentul plasmatic, atunci numai 0,3 mg vor rămâne în cei 3 l de volum plasmatic și concentrația lui în plasmă va fi de numai 0,1 mg/l. *Volumul aparent de distribuție* V_d exprimă relația dintre cantitatea de medicament din organism și concentrația lui plasmatică la echilibru.

$$V_d = \frac{\text{cantitatea de medicament din organism}}{\text{concentrația plasmatică}}$$

Cantitatea de medicament din organism este exprimată ca masă (de exemplu, miligrame) și concentrația plasmatică este exprimată ca masă per volum (de exemplu, miligrame pe litru). Astfel, V_d este un volum ipotetic, în care cantitatea de medicament s-ar distribui, dacă concentrația lui în întregul volum ar fi aceeași cu cea plasmatică. Deși nu este un volum real, este un concept important, deoarece prin intermediul său se determină fracțiunea plasmatică din cantitatea totală de medicament și, astfel, fracțiunea disponibilă pentru organele de epurare. Se poate obține o aproximare a V_d în faza de echilibru, prin estimarea concentrației plasmatice a medicamentului la momentul zero (Cp_0) prin extrapolarea retrogradă a reprezentării fazei de echilibru la momentul zero, așa cum e ilustrat în figura 68-1. Astfel, după administrarea intravenoasă, când doza este cantitatea din organism la momentul zero, avem:

$$V_d = \frac{\text{doză}}{Cp_0}$$

Pentru administrarea macromoleculei voluminoase menționate mai sus, Cp_0 măsurat de 1 mg/l, după o doză de 3 mg, indică un V_d care este un volum real, volumul plasmatic. Aceasta este o excepție totuși, pentru că V_d al celor mai multe medicamente este mai mare decât volumul plasmatic; multe medicamente sunt preluate atât de mult de către celule, încât nivelurile tisulare le depășesc pe cele plasmatice. Pentru asemenea medicamente, volumul ipotetic V_d este mare, chiar mai mare decât volumul apei din organism. De exemplu, figura 68-1 arată că Cp_0 obținut prin extrapolare după administrarea a 50 mg lidocaină este de 0,42 mg/l, rezultând un V_d de 119 l.

Având în vedere că eliminarea este în general efectuată de rinichi și ficat, este util să privim eliminarea medicamentelor în conformitate cu conceptul de *clearance*. De exemplu, în rinichi, indiferent de gradul în care epurarea medicamentului este determinată de filtrare, secreție sau reabsorbție, rezultatul net este reducerea concentrației plasmatice a medicamentului pe măsură ce traversează organul. Valoarea acestei reduceri se exprimă ca proporție de extracție sau E, aceasta fiind constantă atâta timp cât are loc un proces de eliminare de ordinul I.

$$E = C_a - C_v$$

unde C_a = concentrația plasmatică arterială și C_v = concentrația plasmatică venoasă. Dacă extracția este completă, $E = 1$. Dacă fluxul plasmatic total renal este Q (ml/min), volumul plasmatic total din care medicamentul este complet epurat în unitatea de timp (clearance, Cl) este determinat prin:

$$\mathrm{Cl}_{\mathrm{renal}} = QE$$

Dacă proporția de extracție renală a penicilinei este 0,5 și fluxul plasmatic renal este 680 ml/min, atunci clearance-ul renal al penicilinei este de 340 ml/min. Dacă proporția de extracție este mare, cum este cazul extracției renale a aminohipuratului sau extracția hepatică a propranololului, atunci clearance-ul este dependent de fluxul sanguin la nivelul organului[2].

Clearance-ul sistemic (Cl) este suma clearance-urilor tuturor organelor de eliminare, fiind cea mai bună măsură a eficienței procesului de eliminare. Dacă medicamentul este epurat atât de rinichi, cât și de ficat, atunci:

$$\mathrm{Cl} = \mathrm{Cl}_{\mathrm{renal}} + \mathrm{Cl}_{\mathrm{hepatic}}$$

Astfel, dacă la o persoană normală penicilina este eliminată atât prin clearence renal (340 ml/min), cât și prin clearance hepatic (36 ml/min), clearance-ul total este de 376 ml/min. Dacă clearance-ul renal este redus la jumătate, clearance-ul total este 170 + 36 sau 206 ml/min. În anurie, clearance-ul total este egal cu clearance-ul hepatic.

Numai medicamentul din compartimentul vascular poate fi eliminat în cursul fiecărui pasaj printr-un organ. Pentru a stabili ponderea clearance-ului plasmatic realizat de unul sau mai multe organe față de rata de epurare a medicamentului din organism, clearance-ul trebuie raportat la volumul „echivalenților plasmatici" la dispoziția procesului de epurare, acesta fiind volumul de distribuție. Dacă volumul de distribuție este 10 l și clearance-ul este de 1 l/min, atunci se elimină pe minut o zecime din medicamentul aflat în organism. Această fracție, Cl/V_d, este cunoscută drept *constantă de epurare* (constantă de eliminare fracțională) și este notată cu k:

$$k = \frac{\mathrm{Cl}}{V_d}$$

Dacă constanta *k* este înmulțită cu cantitatea totală de medicament din organism, se poate determina în orice moment rata actuală de eliminare:

$$\text{Rata de eliminare} = k \times \text{cantitatea din organism} = \mathrm{Cl} \cdot C_p$$

Aceasta este ecuația generală pentru toate procesele de ordinul I și exprimă faptul că într-un astfel de proces rata de eliminare este proporțională cu diminuarea cantității.

Întrucât timpul de înjumătățire este o expresie temporală a procesului exponențial de ordinul I, timpul de înjumătățire ($t_{1/2}$) poate fi raportat la k după cum urmează:

$$t_{1/2} = \frac{0{,}693}{k}$$

Deoarece

$$k = \frac{\mathrm{Cl}}{V_d}$$

[2] Când medicamentul este prezent în elementele figurate ale sângelui și se echilibrează rapid cu concentrația din plasmă, atunci calcularea extracției și clearence-ului este mai corectă când se face pentru sânge decât pentru plasmă.

atunci

$$t_{1/2} = \frac{0{,}693\ V_d}{Cl}$$

Așa cum este arătat în secțiunea despre dozarea medicamentelor în caz de insuficiență renală („Efecte ale afecțiunilor renale", mai jos descrise), relația liniară dintre k sau Cl și clearence-ul creatininei face din k un parametru util pentru estimarea modificărilor eliminării medicamentului odată cu reducerea clearance-ului creatininei în insuficiență renală. Timpul de înjumătățire nu este dependent linear de clearance.

Relația importantă:

$$t_{1/2} = \frac{0{,}693\ V_d}{Cl}$$

indică în mod clar dependența timpului de înjumătățire – o măsură a ratei de eliminare – de două variabile fiziologice independente, volumul de distribuție și clearance-ul, ultima exprimând eficiența eliminării. De exemplu, timpul de înjumătățire este scurtat atunci când fenobarbitalul induce eliberarea enzimelor responsabile de clearance-ul hepatic al medicamentului și este prelungit în insuficiența renală, când clearance-ul renal al medicamentului este diminuat. De asemenea, timpul de înjumătățire al anumitor medicamente este mai scurt atunci când volumul lor de distribuție este redus. În tratamentul pacienților după o supradoză de medicament, efectele hemodializei asupra eliminării medicamentului depind de volumul acestuia de distribuție. Când volumul de distribuție este mare, așa cum este cazul pentru antidepresivele triciclice (V_d al desipraminei depășește 1500 l), epurarea medicamentului decurge încet, chiar la o dializare cu un clearance performant.

Măsura în care un medicament este legat de proteinele plasmatice influențează, de asemenea, fracția extrasă de organele de eliminare. Defectele de legare modifică semnificativ rata excreției, dar numai atunci când eliminarea este limitată la medicamentul nelegat (liber) din plasmă. Măsura în care legarea influențează eliminarea depinde de afinitățile relative ale medicamentului pentru legarea în plasmă și pentru procesul de extracție. Afinitatea mare a sistemului renal tubular de transport anionic pentru multe medicamente determină extracția medicamentului legat sau nelegat, iar procesul eficient prin care ficatul epurează propranololul extrage din sânge cea mai mare parte a acestui medicament legat în proporție mare. În cazul medicamentelor cu rație mică de extracție de către organ, numai moleculele nelegate sunt disponibile pentru eliminare.

STAREA DE ECHILIBRU În starea de echilibru, la o perfuzie iv continuă a medicamentului, rata de administrare este egală cu rata de eliminare. De aceea:

$$\underset{\text{(cant/unitate timp)}}{\text{Rata de administrare}} = \underset{\text{(cant/vol)}}{Cp_{ss}} \times \underset{\text{(vol/unitate timp)}}{Cl}$$

când unitățile de măsură pentru cantitate, volum și timp sunt compatibile.

Astfel, dacă clearance-ul (Cl) este cunoscut, se poate calcula rata de administrare necesară pentru a realiza un anumit nivel plasmatic constant. Estimarea clearance-ului medicamentului este discutată în secțiunea despre afecțiunile renale.

Atunci când în loc de perfuzie doza este administrată intermitent, relația de mai sus, dintre concentrația plasmatică și doza administrată, pentru fiecare interval dintre doze, poate fi exprimată astfel:

$$\text{Doza} = Cp_m \times Cl \times \text{interval dintre doze}$$

Deoarece concentrația plasmatică medie este redată ca valoare medie (Cp_m), așa cum se observă din figura 68-2, nivelurile plasmatice pot fi mai crescute sau mai scăzute la diferite momente în intervalul dintre doze.

Când un medicament este administrat oral, fracțiunea F din doza administrată ce ajunge în circulația sistemică este expresia *biodisponibilității* medicamentului. Reducerea biodisponibilității se poate datora formei farmaceutice necorespunzătoare, care nu permite dezintegrarea sau dizolvarea medicamentului în sucurile gastro-intestinale. Reglementări standard au redus importanța acestei probleme. Interacțiunile medicamentelor pot scădea, de asemenea, absorbția după administrarea orală. Biodisponibilitatea mai poate fi redusă din cauza metabolizării medicamentului în tractul gastro-intestinal și/sau în ficat, în cursul procesului de absorbție, proces denumit *efect de prim-pasaj*. Aceasta este o particularitate a medicamentelor care sunt extrase din plasmă în mod extensiv de către aceste organe, de aceea există deseori o variabilitate individuală considerabilă a biodisponibilității. Lidocaina, folosită ca antiaritmic, nu se administrează oral, din cauza efectului de prim pasaj. Medicamentele care sunt injectate intramuscular, pot avea, de asemenea, o biodisponibilitate scăzută, un exemplu fiind fenitoina. Un răspuns medicamentos neprevăzut ar trebui să conducă la luarea în considerare a biodisponibilității ca factor posibil. Calculul regimului de dozaj poate necesita corecție pentru biodisponibilitate, astfel:

$$\text{Doza orală} = \frac{Cp_m \times \text{Cl} \times \text{intervalul între doze}}{F}$$

Localizarea acțiunii medicamentoase Administrarea intraarterială directă a unor medicamente selectate poate fi considerată ca o măsură de obținere a unui efect farmacologic țintit pe un organ specific. Pentru ca o asemenea strategie să fie eficientă, medicamentul trebuie să exercite o acțiune în organul țintă, care să fie mai amplă decât în cazul administrării orale sau intravenoase, fără accentuarea efectelor adverse sistemice (respectiv, un indice terapeutic mai mare). Pentru a obține un indice terapeutic mai mare în cazul administrării intraarteriale, medicamentul trebuie să fie marcat extras de organ în timpul primului pasaj al circulației sale. Mai mult, efectul farmacologic local trebuie să fie susținut pe durata necesară obținerii efectului terapeutic.

Administrarea intracoronariană a nitroglicerinei îndeplinește aceste criterii. Nitroglicerina este marcat extrasă în timpul primului pasaj printr-un organ; este un prodrog și metabolizarea sa la oxid nitric în peretele arterial localizează acțiunea sa vasodilatatoare la nivelul acestei activări metabolice.

În mod experimental, lipozomii sunt investigați ca o posibilitate de transport țintit al medicamentelor, deoarece ei sunt marcat extrași în timpul primului pasaj printr-un organ. Datele obiective privind faptul că un medicament îndeplinește criteriile pentru atingerea unui indice terapeutic mai mare prin administrarea intraarterială trebuie să fie suficient de puternice pentru a justifica riscul procedurii invazive necesare.

ELIMINAREA MEDICAMENTELOR PRIN ALT PROCES DECÂT CEL DE ORDINUL I Eliminarea unor droguri ca fenitoină, salicilați, propafenonă și teofilină *nu urmează o cinetică de ordinul I* atunci când cantitatea de medicament din organism se află în cadrul intervalului terapeutic. Pentru aceste medicamente, clearance-ul scade odată cu scăderea cantității de medicament în organism prin eliminare sau după modificarea dozei. Acest model de epurare este denumit *dependent de doză*. Corespunzător, timpul necesar pentru a se reduce la jumătate concentrația devine mai scurt odată cu reducerea nivelurilor plasmatice; acest timp de reducere la jumătate nu este un adevărat timp de înjumătățire, deoarece termenul de înjumătățire se aplică pentru cinetica de ordinul I și este o constantă. Când un medicament este eliminat printr-un mecanism de ordinul I, nivelul plasmatic la starea de echilibru depinde direct de doza de întreținere, iar dublarea dozei va determina dublarea nivelului plasmatic de echilibru. Pentru medicamentele cu cinetică dependentă de doză, creșterea dozei poate provoca o creștere disproporționată a nivelului plasmatic. Gradul creșterii nu este previzibil, în primul rând din cauza

variabilității individuale, în măsura în care eliminarea nu mai este de ordinul I. Modificările în regimurile de dozaj pentru medicamentele cu cinetică dependentă de doză, cum ar fi fenitoinul, salicilații și etanolul, trebuie întotdeauna însoțite de o supraveghere atentă a efectelor adverse și de măsurarea concentrației plasmatice a medicamentului după un timp suficient pentru stabilirea noii stări de echilibru. Mecanismele implicate în cinetica dependentă de doză pot include saturația unei trepte limitante a metabolismului sau o inhibare feedback a enzimei limitante de către un produs al reacției.

INDIVIDUALIZAREA TERAPIEI MEDICAMENTOASE

Terapia medicamentoasă optimă necesită administrarea exactă a cantității de medicament potrivită cu particularitățile pacientului – o doză prea mică poate fi ineficientă, iar o doză prea mare crește riscul efectelor nedorite. Când răspunsul dorit este un efect clinic bine determinat, cum ar fi modificarea presiunii sanguine sau timpul de coagulare, atunci dozarea optimă se poate realiza într-un mod empiric. Totuși, pentru medicamentele potențial toxice, modificarea dozelor trebuie să implice schimbări modeste ale cantității (≤50%) și să nu fie mai frecventă decât la fiecare 2-3 timpi de înjumătățire. În cele mai multe cazuri, terapia medicamentoasă trebuie condusă conform conceptului „ferestrei terapeutice“, în cadrul căreia concentrația medicamentului trebuie menținută. Dacă fereastra terapeutică e largă, ceea ce înseamnă că toxicitatea dependentă de doză este redusă, atunci eficiența maximă, dorită și realizabilă, poate fi obținută prin administrarea unei doze supraeficiente. O asemenea strategie este deseori folosită pentru penicilină și pentru mulți agenți blocanți β-adrenergici. În aceste circumstanțe, este posibil, de asemenea, să se extindă în mod util durata de acțiune a medicamentului, în special când acesta este rapid eliminat din organism. Astfel, administrarea a 75 mg de captopril determină reducerea presiunii arteriale pentru mai mult de 12 h, deși timpul de înjumătățire al inhibitorului enzimei de conversie este de aproximativ 2 h. Fereastra terapeutică pentru cele mai multe medicamente este mult mai îngustă și, în anumite cazuri (vezi tabelul 68-5), are valoarea cât dublul diferenței între doza de medicament ce produce răspunsul dorit și cea care produce un efect advers. În aceste cazuri, aplicarea principiilor farmacocinetice este hotărâtoare pentru obținerea obiectivelor terapeutice definite.

În cursul terapiei pe termen lung, cel mai important factor farmacocinetic este clearance-ul, întrucât el determină starea de echilibru a concentrației plasmatice. Astfel, după o doză orală, ținând cont că acest clearance este o constantă indiferent de doză, avem:

$$Cp_m = \frac{\text{rata dozajului}}{\text{clearance}} = \frac{F \times \text{doza orală}}{Cl \times \text{intervalul între doze}}$$

În consecință, nivelurile medicamentului la starea de echilibru și, prin urmare, intensitatea răspunsului, pot fi ajustate prin modificarea ratei de dozare. În cele mai multe cazuri, acest deziderat este realizat prin modificarea dozei medicamentului și menținerea aceluiași interval dintre doze; de exemplu, 250 mg la fiecare 8 h în comparație cu 200 mg la fiecare 8 h. O schimbare de acest fel va modifica în mod proporțional nivelurile medicamentului, dar fluctuațiile relative între valorile maxime și minime vor rămâne aceleași. O asemenea abordare este acceptabilă dacă concentrația maximă obținută nu este toxică și cea minimă nu scade sub cea minimă eficace pentru timp prea îndelungat. Alternativ, nivelul stării de echilibru poate fi schimbat modificând frecvența administrării intermitente, cu menținerea aceleași cantități de medicament la fiecare administrare. În acest caz, mărimea fluctuației relative a concentrației medii de echilibru se va modifica – cu cât este mai scurt intervalul dintre doze, cu atât este mai mare diferența dintre nivelurile maxim și minim (figura 68-4).

EFECTELE INSUFICIENȚEI RENALE Cum excreția urinară este o importantă cale de eliminare, insuficiența renală are ca efect un clearance scăzut al medicamentului și, prin urmare, o epurare lentă a acestuia din organism, deci administrarea dozelor uzuale conduce la acumulări mari și la o probabilitate crescută de apariție a toxicității. Obiectivul, în asemenea cazuri, este de a modifica planificarea dozării, astfel încât în plasma pacientului cu insuficiență renală să se realizeze o concentrație de medicament asemănătoare cu cea normală (într-un timp dat) și starea de echilibru să fie atinsă după un interval de timp similar cu cel valabil la pacientul cu funcție renală normală. Modificarea cu grijă a schemei de dozare este importantă pentru medicamentele cu timp de înjumătățire mare și indice terapeutic limitat (de exemplu, digoxină); întrucât:

$$Cp_m = \frac{\text{doză}}{\text{intervalul dintre doze}} \times \frac{F}{Cl} = \frac{\text{doză}}{\text{intervalul dintre doze}} \times \frac{F}{kV_d}$$

Cp_m realizat la pacienți cu o funcție renală normală se poate obține la pacienții cu alterări ale funcției renale (deci, cu un clearance scăzut) fie administrând doze mai mici, fie prelungind intervalul între doze, fie prin ambele modalități. Factorul de modificare pentru regimul dozării este dependent de relația dintre clearance-ul medicamentului sau rata eliminării la pacientul cu insuficiență renală și la cel cu funcție renală normală.

Dacă doar doza va fi modificată, atunci este necesar să se calculeze *fracțiunea din doza normală* ce trebuie administrată (la un interval normal între doze). Această fracțiune poate fi determinată fie din clearance-ul medicamentului, fie din constanta de eliminare fracționată (k), deoarece ambele valori sunt proporționale cu clearance-ul creatininei (Cl_{cr}). Clearance-ul creatininei se determină cel mai bine direct. Creatinina serică (C_{cr}) se poate folosi pentru estimarea acestei valori prin intermediul următoarei ecuații (valabilă la bărbați):

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{vârstă}) \times \text{greutate (kg)}}{72 \times C_{cr} \ (\text{mg/dl})} \ (\text{ml/min})$$

Pentru femei, valoarea estimată corect este 85% din cea obținută prin această ecuație. Această abordare nu este valabilă

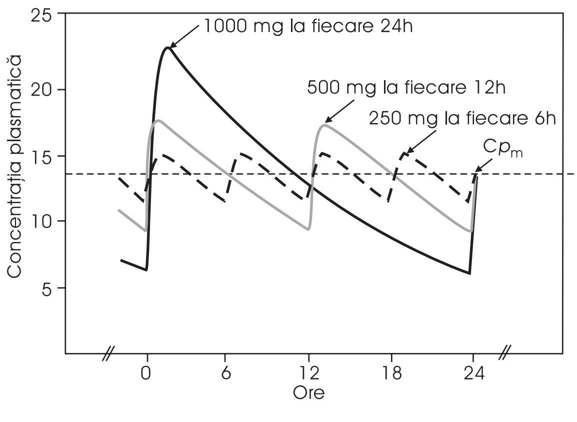


FIGURA 68-4 Concentrațiile plasmatice ale unui medicament cu un timp de înjumătățire de 12 h în cursul terapiei cronice, folosind diferite regimuri de dozaj pentru o perioadă de timp suficientă pentru a atinge starea de echilibru. Reducerile și creșterile proporționale ale valorii dozei de întreținere și intervalului dintre doze modifică importanța fluctuațiilor nivelurilor plasmatice, dar nu are nici un efect asupra valorii medii corespunzătoare stării de echilibru (Cp_m), întrucât aceasta depinde de raportul între D și t.

în insuficiența renală severă (C_{cr} > 5 mg/dl) sau în caz de variații rapide ale funcției renale.

Abordarea prin clearance Calcularea dozei medicamentului, cu cea mai mare acuratețe, se bazează pe clearance-ul medicamentului. Din valorile clearance-ului medicamentului se poate calcula doza în insuficiența renală ($Doza_{ir}$) după cum urmează:

$$Doza_{ir} = doza \times \frac{Cl_{ir}}{Cl}$$

unde ir = insuficiență renală;Cl = clearance sistemic cu funcție renală normală; Cl_{ir} = clearance sistemic din insuficiența renală; Doza = doza de întreținere pentru funcție renală normală ($Cl_{cr} \approx 100$ ml/min)

Clearance-ul normal și cel din insuficiența renală pot fi obținute folosind datele din tabelul 68-2, în următoarele ecuații:

$$Cl = Cl_{renal} + Cl_{extrarenal}$$

$$Cl_{ir} = Cl_{renal} \times \frac{Cl_{cr}\ \text{măsurat}}{100\ ml/min} + Cl_{extrarenal}$$

Valorile Cl_{renal} din tabelul 68-2 corespund Cl_{cr} = 100 ml/min, iar clearance-ul renal al medicamentului în insuficiența renală este obținut înmulțind Cl_{renal} cu raportul Cl_{cr} măsurat (în mililitri pe minut) supra 100 ml/min.

Pentru gentamicină, cu un Cl_{renal} normal de 78 ml/min și $Cl_{extrarenal}$ de 3 ml/min, Cl normal este de 81 ml/min. De aceea, dacă Cl_{cr} măsurat la un pacient cu insuficiență renală este de 12 ml/min, atunci Cl_{ir} = 78 x (12/100) + 3 = 12,4 ml/min. Dacă doza de gentamicină pentru o infecție dată ar trebui să fie 4,5 mg/kg și zi în prezența unei funcții renale normale și intervalul ales dintre două doze este de 24 h, atunci:

$$Doza_{ir} = \frac{4{,}5\ mg/kg}{24\ h} \times \frac{12{,}4\ ml/min}{81\ ml/min} = \frac{0{,}69\ mg/kg}{24\ h}$$

La pacienții cu insuficiență renală, pentru un interval dintre doze stabilit, doza calculată astfel va produce o concentrație plasmatică medie egală cu cea produsă de doza normală dată la un pacient cu funcție renală normală. Totuși, fluctuațiile dintre vârfuri și minime vor fi mai puțin pronunțate, valoarea vârfului poate să fie sub nivelul terapeutic, iar concentrația minimă mai mare. Pentru a compensa parțial aplatizarea curbei concentrației plasmatice, se poate modifica intervalul dintre doze, de exemplu, pentru gentamicină, în insuficiența renală, administrarea la fiecare 12 h pentru Cl_{cr} > 50, la fiecare 24 h pentru Cl_{cr} = 10 – 49 și la 48 h pentru Cl_{cr} < 10 ml/min; astfel, formula de mai sus se bazează pe doza potrivită pentru intervalul uzual dintre doze, la un pacient cu funcție renală normală.

Pentru anumite medicamente, în insuficiența renală, se recomandă modificarea intervalului dintre doze, menținând aceeași doză folosită când funcția renală este normală:

$$\text{Interval dintre doze} \times \frac{Cl}{Cl_{ir}} = \text{Interval dintre doze}_{ir}$$

Cu această strategie, posibilitatea ca nivelele plasmatice să fie subterapeutice pentru perioade critice de timp trebuie să fie evaluată.

În unele cazuri, este de dorit să se calculeze o doză care să determine un anumit nivel plasmatic constant. Această abordare este mai potrivită în cazul perfuziilor intravenoase constante, unde 100% din doză este eliberată în circulația sistemică. Când clearance-ul unui medicament la un pacient cu insuficiență renală este calculat ca mai sus, atunci

$$\underset{\text{(cant/unitate de timp)}}{Doza_{ir}} = \underset{\text{(vol/unitate de timp)}}{Cl_{ir}} \times \underset{\text{(cant/vol)}}{Cp}$$

Tabelul 68-2

Clearance-ul medicamentelor

Medicament	Clearance renal* ml/min	Clearance extrarenal ml/min
Ampicilină†	340	12
Carbenicilină	68	10
Digoxin†	110	36
Gentamicină	78	3
Kanamicină	60	0
Penicilină G‡	340	36

* Clearance-ul renal „normal“ este cel asociat cu un clearance al creatininei de 100 ml/min.
† Fracțiunea de digoxin absorbită după o doză orală (*F*) este de aproximativ 0,75, iar *F* pentru ampicilină este 0,5.
‡ Un microgram de penicilină G = 1,6 unități.

unde unitățile de timp, cantitate și volum sunt compatibile.

Dacă la un pacient cu un clearance al creatininei de 25 ml/min, concentrația plasmatică a carbenicilinei de 100 μg/ml este obiectivul terapeutic, rata administrării în perfuzie intravenoasă este calculată după cum urmează. Clearance-ul carbenicilinei este

$$Cl_{ir} = \left(68 \times \frac{25}{100}\right) + 10 = 27\ ml/min$$

De aceea, carbenicilina ar trebui injectată într-un ritm de 2700 μg/min.

Abordarea constantei de eliminare fracționată (k) Datele clearance-ului în insuficiența renală nu sunt disponibile pentru multe medicamente. În aceste cazuri, fracțiunea din doza normală necesară la un pacient cu insuficiență renală poate fi aproximată din raportul între constanta de eliminare fracționată din organismul cu insuficiență renală (k_{ir}) și constanta din organismul cu funcție renală normală (k). Această abordare presupune că distribuția medicamentului (V_d) nu este afectată de boala renală. Asemenea mod de interpretare este echivalent cu cel care întrebuințează datele de clearance:

$$Doza_{ir} = doza \times \frac{k_{ir}}{k}$$

Întrucât raportul k_{ir}/k este fracțiunea din doza uzuală folosită pentru un anumit grad al insuficienței renale, el este denumit *fracția dozei* și poate fi estimat din informațiile redate în tabelul 68-3 și din nomograma din figura 68-5. Tabelul 68-3 redă fracțiunea din doza uzuală a medicamentului necesară la un clearance al creatininei de zero (fracția dozei_0). Nomograma prezintă fracția dozei ca o funcție liniară a clearance-ului creatininei.

Pentru calcularea $\text{fracției dozei}_{ir}$, fracția dozei_0 este obținută din tabelul 68-3, marcată pe ordonata stângă a nomogramei și conectată cu colțul din dreapta sus a nomogramei, printr-o linie dreaptă. Această linie descrie fracția dozei pe parcursul unui interval al clearance-ului creatininei cuprins între 0 și 100 ml/min. Punctul de intersecție dintre clearance-ul măsurat al creatininei (de pe abscisa inferioară) și această linie a fracției dozei este o coordonată pentru care fracția dozei (de pe ordonata stângă) corespunde clearance-ului particular al creatininei.

Eliminarea multor medicamente este suficient de rapidă la pacienții cu funcție renală normală pentru ca timpul necesar pentru atingerea stării de echilibru să fie nesemnificativ, ceea ce face ca de obicei să nu fie necesară o doză de încărcare. În insuficiența renală, unde timpul de înjumătățire poate fi semnificativ prelungit, această perioadă de acumulare ar putea deveni inacceptabil de lungă. În asemenea cazuri, poate fi indicată o doză de încărcare; se va administra aceeași doză de încărcare de medicament ca în cazurile cu funcție renală normală (descrise mai sus, în secțiunea „Acumularea medicamentului – Doze de încărcare și de întreținere“).

Considerații generale pentru determinarea dozajului în insuficiența renală Din cauza diferențelor dintre volumele

Tabelul 68-3

Informații pentru estimarea dozelor utilizate la pacienții cu insuficiență renală

Medicament	**Fracția dozei$_0$***	***k* (pe oră)†**
ANTIBIOTICE		
Amikacină	0,05	0,4
Amoxicilină	0,15	0,7
Ampicilină	0,1	0,6
Aztreonam	0,25	0,4
Carbenicilină	0,1	0,6
Cefazolin	0,06	0,35
Cefotaxime	0,3	0,7
Cefoxitin	0,1	0,8
Ceftazidime	0,1	0,4
Ceftriaxone‡	0,5	0,09
Cefalexin	0,04	0,7
Cefalotin	0,02	1,4
Cloramfenicol	0,8	0,3
Ciprofloxacin	0,33	0,2
Clindamicin	0,8	0,2
Cloxacilin	0,25	1,2
Dicloxacilin	0,5	1,2
Doxiciclină	0,8	0,03
Eritromicină	0,7	0,5
Gentamicină	0,05	0,3
Imipenem	0,25	0,7
Izoniazidă:		
inactivatori rapizi	0,8	0,5
inactivatori lenți	0,5	0,25
Meticilină	0,12	1,4
Minociclină	0,9	0,06
Nafcilină	0,4	1,2
Norfloxacin	0,5	0,2
Ofloxacin	0,22	0,1
Oxacilină	0,25	1,4
Penicilină G	0,1	1,4
Piperacilină	0,33	0,5
Rifampicină	1,0	0,25
Streptomicină	0,05	0,25
Sulfadiazină	0,45	0,7
Sulfametoxazol	0,85	0,07
Tetraciclină	0,12	0,08
Ticarcilină	0,1	0,6
Tobramicină	0,05	0,35
Trimetoprim	0,45	0,06
Vancomicină	0,03	0,12
MEDICAMENTE DIVERSE		
Clorpropamid	0,4	0,02
Lidocaină	0,9	0,4
Sulfinpirazonă	0,55	0,3
GLICOZIZI CARDIACI		
		***k* (pe zi)**
Digitoxină	0,7	0,1
Digoxin	0,3	0,45

* Fracția dozei$_0$, fracția dozei pentru un pacient cu clearance la creatinină egal cu zero.
† k, constanta ratei de eliminare fracționată medie generală pentru un pacient cu funcție renală normală.
‡ Clearance-ul extrarenal, de asemenea, poate fi redus la pacienții cu insuficiență renală care sunt uremici și/sau bolnavi.

de distribuție și ratele de metabolism la pacienți, calcularea dozei de medicament în insuficiența renală trebuie privită ca o aproximare valabilă, care previne folosirea dozelor excesiv de mari, inadecvate pentru cei mai mulți pacienți.Totuși, *dozele de întreținere sunt determinate cel mai exact atunci când sunt folosite datele nivelului plasmatic pentru ajustarea lor.*

Metaboliții activi sau toxici ai medicamentelor se pot, de asemenea, acumula în insuficiența renală. De exemplu, meperidina este epurată în mare parte prin metabolizare și concentrația ei plasmatică e puțin influențată de insuficiența renală. Totuși, concentrația plasmatică a unuia din metaboliții săi, normeperidina, este crescută când eliminarea lui renală este scăzută. Întrucât normeperidina are activitate convulsivantă mai mare decât meperidina, acumularea ei la pacienții cu insuficiență

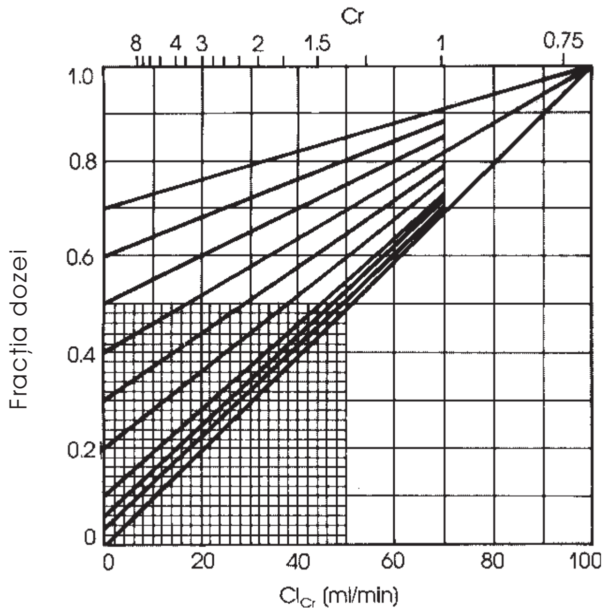


FIGURA 68-5 Nomogramă pentru estimarea fracției dozei la un pacient cu insuficiență renală. Cr = creatinină, Cl_{cr} = clearance-ul creatininei. (*După Dettli L: Dozajul medicamentului în bolile renale. Clin Pharmacokinet 1:126, 1976.*)

renală este responsabilă, probabil, de semnele de excitație a sistemului nervos central, cum ar fi iritabilitate, secuse și convulsii, care apar după administrarea mai multor doze de meperidină la pacienții cu insuficiență renală.

EFECTELE BOLILOR HEPATICE Spre deosebire de scăderea previzibilă a clearance-ului renal al medicamentelor în cazul filtrării glomerulare reduse, nu se poate realiza o anticipare generală în ceea ce privește efectul afecțiunilor hepatice asupra biotransformării medicamentelor în ficat (vezi capitolul 291). Modificările din hepatite și ciroze pot varia de la un clearance medicamentos scăzut până la unul crescut. Chiar și în bolile hepatocelulare avansate, clearance-ului medicamentului scade de numai aproximativ două până la cinci ori. Oricum, amplitudinea unor asemenea modificări nu poate fi prevăzută prin testele funcționale hepatice obișnuite. În consecință, chiar și atunci când bănuim că eliminarea medicamentului este afectată de boala hepatică, nu există nici o bază cantitativă – alta decât evaluarea răspunsului clinic și concentrația plasmatică a medicamentului – prin care să se ajusteze regimul de dozare.

EFECTE ALE INSUFICIENȚEI CIRCULATORII – INSUFICIENȚEI CARDIACE ȘI ȘOCULUI În condițiile unei perfuzii tisulare scăzute, are loc redistribuirea debitului cardiac, pentru menținerea fluxului sanguin al inimii și creierului pe seama altor țesuturi (capitolul 38). Ca rezultat, medicamentul este distribuit într-un volum de distribuție mai mic, concentrația medicamentului în plasmă este crescută, iar țesuturile care sunt cel mai bine perfuzate sunt expuse la aceste concentrații mari. Dacă inima sau creierul sunt sensibile la medicament, poate interveni o alterare a răspunsului.

Mai mult, o perfuzare scăzută a rinichilor sau ficatului poate scădea clearance-ul medicamentului în aceste organe, direct sau indirect. Astfel, în insuficiența cardiacă congestivă severă, în șocul hemoragic și șocul cardiogen, răspunsul la doza obișnuită a medicamentului poate fi excesiv, putând fi astfel necesară modificarea dozei. De exemplu, clearance-ul lidocainei este redus cu 50% în insuficiența cardiacă și nivelurile plasmatice terapeutice sunt realizate la o rată de administrare iv. de numai aproximativ jumătate din doza necesară în mod obișnuit. De asemenea, este redus semnificativ volumul de distribuție al lidocainei, de unde necesitatea unei doze de

încărcare mai mici. Se crede că există situații similare pentru procainamidă, teofilină și, posibil, chinidină. Din păcate, nu avem factori predictivi pentru aceste tipuri de afectare farmacocinetică. De aceea, doza de încărcare trebuie să fie conservativă și continuarea terapiei trebuie monitorizată îndeaproape, urmărind indicatorii clinici de toxicitate și nivelurile plasmatice.

AFECȚIUNILE CARE INDUC MODIFICĂRI ÎN LEGAREA DE PROTEINELE PLASMATICE Multe medicamente circulă în plasmă parțial legate de proteinele plasmatice. Întrucât numai medicamentul nelegat sau liber se poate distribui la locul de acțiune farmacologică, răspunsul terapeutic trebuie asociat mai ales cu concentrația medicamentului liber din plasmă, decât cu concentrația plasmatică totală a medicamentului circulant. În cele mai multe cazuri, gradul de legare este aproximativ constant de-a lungul intervalului concentrației terapeutice, astfel încât nivelurile plasmatice totale ale medicamentului pot fi baza ajustării dozajului, fără a rezulta erori semnificative. Totuși, stări cum ar fi hipoalbuminemia, bolile hepatice și bolile renale pot să scadă proporția de legare a medicamentelor, în mod particular a medicamentelor acide și neutre, în așa fel încât, la orice nivel plasmatic total, există o concentrație mai mare de medicament liber și, astfel, un răspuns crescut și un risc toxic mai mare. Anumite situații clinice, de exemplu, infarctul miocardic, intervenții chirurgicale, boli neoplazice, artrită reumatoidă și arsuri, care conduc la o concentrație plasmatică crescută a reactantului de fază acută, alfa$_1$-acid-glicoproteină, măresc legarea medicamentelor bazice (care sunt legate de aceste macromolecule) cu consecințe inverse. Medicamentele pentru care schimbările în legarea de proteine sunt importante sunt cele care, în mod normal, sunt legate într-o proporție mare în plasmă (> 90%), deoarece o schimbare mică în gradul de legare produce o schimbare mare a cantității de molecule libere.

Consecințele acestor modificări ale legării, în particular cu respectarea nivelurilor totale ale medicamentului, sunt diferite, după cum clearence-ul interesează forma nelegată sau ambele forme. Pentru multe medicamente, eliminarea și distribuția sunt în mare măsură limitate de fracțiunea nelegată, de aceea, scăderea legării conduce la creșterea clearance-ului și a distribuției medicamentului. Dimensiunea relativă a acestor modificări se poate echivala, ca efect net, cu scurtarea timpului de înjumătățire.

În cazul medicamentelor legate de alfa$_1$-acid glicoproteină, creșterile patologice ale legării au efecte opuse, micșorând clearance-ul și distribuția medicamentului. De exemplu, perfuzia constantă cu lidocaină, ca antiaritmic, după infarctul miocardic, va mări procesul de acumulare a medicamentului total.

ACȚIUNILE VARIABILE ALE MEDICAMENTELOR DETERMINATE DE DIFERENȚELE GENETICE ÎN METABOLIZAREA ACESTORA

ACETILAREA Izoniazida, hidralazina, procainamida și un număr de alte medicamente sunt metabolizate prin acetilarea grupării aminice sau hidrazinice. Această reacție este catalizată de N-acetil-transferaza-2, o enzimă din citosolul hepatic, care transferă medicamentului o grupare acetil de pe acetil-coenzima A. Există diferențe individuale mari în ceea ce privește rata de acetilare a medicamentelor, respectiv o distribuție bimodală a populației în „acetilatori rapizi" și „acetilatori lenți". Rata de acetilare este controlată genetic; acetilarea lentă este o trăsătură autosomal recesivă.

Fenotipul de acetilare poate fi determinat măsurând raportul dintre dapsona sau sulfametazina acetilată și cea neacetilată din plasmă sau urină, după administrarea unei doze-test din aceste substraturi de acetilare. Raportul dintre monoacetil-dapsonă și dapsonă din plasmă la 6 h după administrare este mai mic de 0,30 pentru acetilatorii lenți și mai mare de 0,35 pentru acetilatorii rapizi. La 6 h după administrarea de sulfametazină la acetilorii lenți, mai puțin de 25% din medicamentul din plasmă este sub formă acetilată, iar la acetilatorii rapizi, mai mult de 25% din medicament se află sub formă acetilată; în urina colectată după 5-6 h de la administrare, la acetilatorii lenți, mai puțin de 70% din medicament se află sub formă acetilată, iar la acetilorii rapizi, forma acetilată este într-un procent mai mare de 70%. Mai recent, s-a utilizat ca indicator al statutului fenotipic acetilarea unui metabolit al cafeinei, probabil cel mai larg consumat drog din întreaga lume, deoarece acesta este prezent într-o mare varietate de alimente. În această procedură, este determinat raportul molar urinar între 5-acetilamino-6-amino-3-metiluracil și metilxantină, după ingestia de cafea sau cola. Cifre între 1,8 și 6,6 separă acetilatorii lenți, intermediari și rapizi; mai mult, aceste 3 grupuri par să corespundă genotipurilor scontate. Bazele moleculare ale activității modificate ale N-acetil transferazei au fost stabilite la nivelul genei și au fost caracterizate câteva NAT-2 gene alele. Astfel, acum este posibil a identifica un „acetilator lent" prin genotipare, folosind genomul ADN-ului obținut din leucocitele sanguine.

METABOLIZAREA DE CĂTRE OXIDAZELE CU FUNCȚIE MIXTĂ La persoanele sănătoase care nu iau alte medicamente, determinantul major al ratei de metabolizare a medicamentelor de către oxidazele cu funcție mixtă din ficat este cel genetic. Reticulul endoplasmic hepatic conține o familie de izoenzime citocrom P450 (CYP), cu diferite specificități de substrat. Multe medicamente sunt supuse metabolizării oxidative de către mai mult de o izoenzimă, concentrația plasmatică a unor asemenea medicamente în starea de echilibru fiind dependentă de suma activităților acestor izoenzime și a altor enzime de metabolizare. Când un medicament este metabolizat pe mai multe căi, activitățile catalitice ale enzimelor participante sunt reglate de un număr de gene, astfel încât ratele clearance-ului și concentrațiile de echilibru ale medicamentului tind să se distribuie unimodal în cadrul populației. Gradul de activitate poate să difere foarte mult (de zece ori sau mai mult) între diferite persoane, cum este în cazul clorpromazinei, și nu există nici o modalitate de anticipare a acestuia înainte de începutul terapiei.

Pentru anumite căi metabolice, o activitate distribuită bimodal sugerează controlul de către o singură genă și au fost identificate câteva polimorfisme. Ca rezultat, sunt de obicei prezente două populații fenotipice, ca și în cazul N-acetilării (vezi mai sus). Majoritatea populației este reprezentată de metabolizatorii puternici (fenotip MP), iar un grup mai mic de persoane cu metabolizatori slabi (fenotip MS) au o capacitate scăzută (sau absentă) de a metaboliza medicamentul.

Isoenzima CYP2D6 a citocromului P450 este polimorf distribuită în populație și circa 8 până la 10 la sută din populația albă prezintă un deficit al aceastei enzime. CYP2D6 reprezintă principala cale metabolică pentru unele medicamente ce includ agenți antiaritmici (propafenonă, flecainidă), blocanți β-adrenergici (alprenolol, metoprolol, timolol), antidepresive triciclice (nortriptilină, dezipramină, imipramină, clomipramină), medicamente neuroleptice (perfenazină, tioridazină și, posibil, haloperidol), inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (fluoxetină și paroxetină) și anumite opiacee, cum sunt codeina și dextrometorfanul. Astfel, efectul analgezic al codeinei este mult mai slab la pacienții slab metabolizatori, din cauza unei producții scăzute a metabolitului activ, morfina. În mod similar, pacienții cu fenotip de metabolizare slabă resimt efectele blocării receptorilor β-adrenergici mai puternic după administrarea unei soluții oftalmice de timolol. Activitatea catalitică a CYP2D6 poate fi estimată la oameni folosind un medicament-test, debrisoquin, care este aproape complet epurat pe calea hidroxilării de către CYP2D6. O situație similară survine

în cazul polimorfismului oxidativ ce implică metabolismul mefenitoinei, implicând o izoenzimă diferită, CYP2C19. Această enzimă este, de asemenea, implicată în metabolismul omeprazolului, proguanilului, diazepamului și citalopramului. Situația se complică în plus, datorită diferențelor interrasiale în frecvența polimorfismului. De exemplu, hidroxilarea scăzută a mefenitoinei este prezentă la 3 până la 5% din albi, dar incidența este de aproximativ 20% la persoanele cu descendență japoneză sau chineză; asemănător, frecvența fenotipului de metabolizator slab pentru hidroxilarea debrisoquinului pare să descrească de la grupurile populaționale vestice (8-10%) la cele estice (0-1%).

Polimorfismul în capacitatea de metabolizare poate fi asociat cu variații individuale mari ale dispoziției medicamentelor, în special când calea de metabolizare implicată are o contribuție importantă în eliminarea generală a acestora. De exemplu, clearance-ul mefenitoinei administrată oral diferă de 100-200 de ori între persoanele cu fenotipuri MP și MS. Ca un rezultat, concentrația plasmatică de vârf și biodisponibilitatea după administrarea orală poate fi mult crescută, iar rata eliminării medicamentului poate fi scăzută la persoanele MS comparativ cu MP. Rezultatul la persoanele cu fenotip MS constă în acumularea medicamentului și exagerarea răspunsului farmacologic, inclusiv a toxicității, când este administrată doza uzuală de medicament. Interacțiunile medicamentoase între compușii care sunt metabolizați de citocromul CYP2D6 (de exemplu, anumiți inhibitori ai recaptării serotininei) sau care inhibă necompetitiv activitatea acestuia, de exemplu, chinidina, pot fi de o importanță clinică considerabilă la pacienții cu fenotip MP, întrucât administrarea concomitentă determină deseori îngreunarea mânuirii medicamentului, caracteristică fenotipului MS. Individualizarea eficientă a terapiei este importantă în special atunci când sunt utilizate medicamente cu metabolism polimorf. Similar cu polimorfismul NAT-2, în acest scop, poate fi utilă creșterea disponibilității metodelor de laborator destinate identificării prin genotipare a fenotipului MS pentru CYP2D6 și CYP2C19.

UTILIZAREA MEDICAMENTELOR LA VÂRSTNICI (Vezi și capitolul 9) Vârstnicii (peste 65 ani) constituie aproximativ 12% din populația Statelor Unite, procent ce va crește la aproximativ 20%, sau la 50-60 milioane de persoane, în următorii 20 de ani. Acești pacienți folosesc o cantitate disproporționată de prescripții medicale (30%). De asemenea, 70% din vârstnici folosesc cu regularitate medicamente vândute fără rețetă, comparativ cu numai 10% din populația generală. Îmbătrânirea are ca rezultat modificări ale funcțiilor organelor, în special ale acelor organe implicate în dispoziția medicamentului, precum și modificări ale dimensiunii și compoziției organismului. De aceea, nu sunt surprinzătoare diferențele farmacocinetice prezente deseori la persoanele vârstnice, comparativ cu cele tinere. Din nefericire, există puține generalizări privind tipul, mărimea și importanța clinică a schimbărilor asociate vârstei. La pacienții vârstnici sunt prezente frecvent multiple boli și de aceea ei consumă un număr mare de medicamente. Interacțiunile medicamentoase consecutive, împreună cu vulnerabilitate crescută la morbiditate și mortalitate, contribuie la o incidență crescută a reacțiilor adverse ale medicamentelor la pacienții vârstnici. Sensibilitatea mărită a organelor țintă și sistemele de control fiziologic deficitare, cum este cel implicat în reglarea circulației, pot fi, de asemenea, factori importanți. În consecință, optimizarea terapiei medicamentoase la vârstnici, în particular la pacienții fragili, este deseori dificilă, întrucât o varietate de factori, adeseori incomplet definiți, accentuează variabilitatea interindividuală uzuală a răspunsului medicamentos.

Deși multe persoane conservă o funcție renală bună până la vârste înaintate, pacienții vârstnici ca grup au o probabilitate crescută de excreție renală scăzută a medicamentelor. Chiar în absența unei boli renale, clearance-ul renal este în general redus cu aproximativ 35 până la 50% la pacienții vârstnici. De aceea, sunt necesare ajustări de doze la fel ca pentru pacienții cu disfuncții renale (vezi mai sus) – pentru medicamentele ce sunt eliminate din organism predominant pe cale renală, de exemplu: digoxin, aminoglicozide, litiu și alte medicamente enumerate în tabelul 68-3. În această privință, este important faptul că reducerea masei musculare la vârstnici determină o reducere a ratei de producție a creatininei; astfel, o concentrație serică normală a creatininei poate fi prezentă chiar și atunci când clearance-ul creatininei este scăzut.

Îmbătrânirea determină, de asemenea, scăderea dimensiunilor ficatului, a fluxului sanguin hepatic și, probabil, a activitatății enzimelor hepatice care metabolizează medicamentele; în consecință, clearance-ul hepatic al unor medicamente este scăzut la vârstnici. Din nefericire, nu pare a exista un model consecvent de aplicabilitate clinică. Mai mult, modificările care pot exista sunt deseori modeste față de variabilitatea interindividuală în cadrul populației de pacienți. Oricum, chiar și mici reduceri ale extracției hepatice pot determina creșteri semnificative ale biodisponibilității orale a medicamentelor cu un efect de prim-pasaj hepatic important, cum sunt propranololul și labetalolul.

Ca o consecință a clearance-ului scăzut și/sau a distribuției crescute, timpul de înjumătățire a medicamentelor poate crește cu vârsta. Astfel, dacă este necesară o modificare a dozelor la pacientul vârstnic, deseori putem realiza aceasta prin scăderea frecvenței administrării medicametului, eventual împreună cu o reducere a dozei.

Chiar dacă farmacocinetica medicamentului nu este modificată, pacienții vârstnici pot necesita doze de medicament mai mici, din cauza sensibilității farmacodinamice crescute. Exemplele cuprind efectele analgezice mai mari ale opioidelor, efectul sedativ mai mare al benzodiazepinelor și al altor deprimante ale sistemului nervos central, precum și riscul crescut de sângerare în timpul terapiei anticoagulante, chiar și atunci când parametrii coagulării sunt bine controlați. Răspunsuri exagerate la medicația cardiovasculară se întâlnesc, de asemenea, frecvent, din cauza reactivității scăzute a mecanismelor homeostatice normale. Asemenea modificări asociate vârstei necesită o monitorizare atentă a răspunsului clinic al pacienților și titrarea corespunzătoare a dozelor.

În general, terapia medicamentoasă a vârstnicilor necesită atenție la posibilitatea reducerii moderate a clearance-ului medicamentelor și a reactivității farmacodinamice exagerate.

INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE

Efectele unor medicamente pot fi marcat modificate prin administrarea altor agenți. Asemenea interacțiuni pot compromite intenția terapeutică, prin amplificarea acțiunii medicamentului (cu efecte adverse) sau diminuarea acesteia, până la ineficiență terapeutică. Interacțiunile medicamentoase trebuie luate în considerație în diagnosticul diferențial al răspunsurilor terapeutice neașteptate la medicamente, ținând seama și de faptul că pacienții vin deseori la medic cu o moștenire de medicamente prescrise în cursul experiențelor medicale anterioare. O anamneză meticuloasă referitoare la medicațiile primite va minimaliza elementele necunoscute din spectrul terapeutic. Aceasta trebuie să includă examinarea tratamentelor medicamentoase anterioare și, dacă este necesar, apelarea farmacistului pentru a identifica prescripțiile.

Există două tipuri principale de interacțiuni medicamentoase. *Interacțiunile farmacocinetice* rezultă din modificarea distribuției medicamentelor la locurile lor de acțiune. *Interacțiunile farmacodinamice* sunt datorate modificării reactivității organului sau sistemului țintă.

Tabelul 68-4 furnizează un index al interacțiunilor medicamentoase discutate în acest capitol. Sunt incluse interacțiuni

care s-au dovedit semnificative clinic și câteva care sunt potențial atât de periculoase încât au fost preluate din date experimentale sau din raportări clinice izolate care sugerează posibilitatea apariției lor.

I. INTERACȚIUNI FARMACOCINETICE CE DETERMINĂ O DISPONIBILITATE DIMINUATĂ A MEDICAMENTELOR

A. Absorbția gastrointestinală scăzută Colestiramina, o rășină schimbătoare de ioni, leagă tiroxina, triiodotironina și glicozizii cardiaci cu o afinitate suficient de ridicată pentru a scădea absorbția lor din tractul gastrointestinal. De asemenea, această rășină interferă probabil și cu absorbția altor medicamente, de aceea, este recomandabil ca timp de 2 h de la administrarea lor pacienții să nu primească colestiramină. Ionii de aluminiu prezenți în antiacide formează chelatori insolubili cu tetraciclinele, de aceea, împiedică absorbția acestora. Ionii feroși blochează în mod similar absorbția tetraciclinei. Suspensiile de caolin-pectină leagă digoxina și, atunci când sunt administrate împreună, absorbția digoxinei este redusă la aproximativ jumătate. Când caolin-pectina este administrată la 2 h după digoxină, absorbția acesteia nu este modificată.

Ketoconazolul este o bază slabă ce se dizolvă bine numai la un pH acid. Antagoniștii receptorilor histaminei H2, cum sunt cimetidina și ranitidina, micșorează dizolvarea și absorbția ketoconazolului. În contrast, absorbția fluconazolului nu este scăzută de creșterea pH-ului gastric. Administrarea orală de aminosalicilați interferă cu absorbția rifampicinei printr-un mecanism necunoscut.

B. Inducția enzimelor hepatice care intervin în metabolizarea medicamentelor Atunci când epurarea medicamentului se face, în cea mai mare parte, prin metabolizare, o creștere a ratei metabolizării reduce disponibilitatea lui la locurile de acțiune. Metabolismul celor mai multe medicamente are loc în principal în ficat, din cauza masei lui, a fluxului sanguin ridicat și a concentrației în enzime metabolizante. Primul pas în procesul metabolic al multor medicamente este mediat de un grup de citocrom P450 oxidaze cu funcție mixtă, localizate în reticulul endoplasmic (vezi mai sus „Metabolizarea de către oxidaze cu funcție mixtă“). Aceste sisteme enzimatice oxidează moleculele medicamentului printr-o varietate de reacții, incluzând hidroxilări aromatice, N-demetilări, O-demetilări și sulfoxidări. Produșii de reacție sunt în general mai polari decât compușii inițiali (și, astfel, mai apți pentru excreția renală).

Expresia unor izoforme ale oxidazelor cu funcție mixtă (CYP) este reglată și conținutul lor în ficat poate fi crescut de către un număr de medicamente. Fenobarbitalul este prototipul acestor inductori și toate barbituricele folosite în clinică cresc activitatea oxidazelor cu funcție mixtă. Inducția acestor enzime prin fenobarbital se poate realiza cu o doză mică, de 60 mg pe zi. Oxidazele cu funcție mixtă pot fi, de asemenea, induse de rifampicină, carbamazepină, fenitoină și glutetimidă, precum și de tutun, expunerea la insecticide clorurate, cum este DDT, și ingestia cronică de alcool.

Fenobarbitalul, rifampicina și alți inductori scad nivelurile plasmatice ale multor medicamente, cum ar fi warfarina, chinidina, mexiletina, verapamilul, ketoconazolul, intraconazol, ciclosporina, dexametazona, metilprednisolonul, prednisolonul (metabolit activ al prednisonului), steroizii contraceptivi orali, metadona, metronidazolul și metirapone. Toate aceste interacțiuni au semnificație clinică evidentă. La administrarea de anticoagulante cumarinice, pacientul este plasat într-o categorie de risc crescut atunci când este realizat nivelul adecvat de anticoagulare, în condițiile asocierii cu un agent inductor, iar acesta este apoi întrerupt, de exemplu, după eliberarea pacientului din spital. Nivelurile plasmatice ale anticoagulantului cumarinic vor crește pe măsura ștergerii efectului inductor, conducând la o anticoagulare excesivă.

Tabelul 68-4

Indexul interacțiunilor medicamentoase

Medicament	Secțiunea de capitol care descrie interacțiunile
Alopurinol	IIA
p-Aminosalicilat	IA
Amfetamină	IC
Amilorid	III
Amiodaronă	IIA, IIC
Antidepresive triciclice (dezipramină, nortriptilină, imipramină, doxepin, protriptilină, amitriptilină)	IC
Antiinflamatoare nesteroidiene	III
Aspirină	IIB, III
Astemizol	IIA
Azatioprină	IIA
Barbiturice (clasa)	IB
Caolin-pectină	IA
Carbamazepină	IB, IIA
Chinidină	IB, IIA, IIC, III
Ciclosporina	IB, IIA
Cimetidină	IA, IIA, IIB
Cisaprid	IIA
Clofibrat	IIA
Clonidină	IC
Clorpromazină	IC, IIA
Codeină	IIA
Colestiramină	IA
Contraceptive orale	IB
Cotrimoxazol	IIA
Dexametazonă	IB
Digoxin	IA, IIC
Diltiazem	IIA
Diuretice tiazidice	III
Diuretice	III
Efedrină	IC
Eritromicină	IIA
Etanol	IIA
Fenilbutazonă	IIA, IIB
Fenitoin (difenilhidantoină)	IB, IIA
Fenobarbital	IB
Fluconazol	IIA
Fluoxetin	IIA
Guanadrel	IC
Guanetidină	IC
Haloperidol	IIA
Indometacin	III
Itraconazol	IB, IIA
Izoniazidă	IIA
Ketoconazol	IA, IB, IIA
Lidocaină	IIA
Lovastatin	IIA
6-Mercaptopurină	IIA
Metadonă	IB
Metilprednisolon	IB, IIA
Metirapon	IB
Metotrexat	IIB
Metronidazol	IB, IIA
Mexiletin	IB
Nicardipin	IIA
Nifedipin	IIA
Piroxicam	III
Potasiu	III
Prednison	IB
Probenecid	IIB
Procainamidă	IIB
Propranolol	III
Ranitidină	IA, IIA
Rifampicină	IA, IB
Salicilați	IIB
Spironolactonă	III
Teofilină	IIA
Terfenadină	IIA
Tetraciclină	IA
Tolbutamidă	IIA
Triamteren	III
Triazolam	IIA
Verapamil	IB, IIA, IIC
Warfarină	IB, IIA, III

Există variații interindividuale considerabile în ceea ce privește măsura în care este indusă metabolizarea medicamentului. La unii pacienți, fenobarbitalul provoacă o accelerare marcată a ratei de metabolizare a medicamentelor, în vreme ce la alții inducția este slabă.

În plus față de efectul inductor cert al izoenzimelor unor oxidaze cu funcție mixtă, fenobarbitalul are și alte efecte asupra funcțiilor hepatice. El crește fluxul sanguin hepatic, fluxul biliar și transportul hepatocelular al anionilor organici. Conjugarea medicamentelor și a bilirubinei poate fi, de asemenea, intensificată de către agenții inductori.

C. Inhibarea captării sau legării celulare Antihipertensivele guanidinice – guanetidina și guanadrelul – sunt transportate la locul lor de acțiune în neuronii adrenergici printr-un sistem membranar de transport pentru monoamine biogene, cu consum de energie. Deși funcția fiziologică a sistemului transportor este recaptarea neurotransmițătorilor adrenergici, el transportă la neuronul adrenergic o varietate de substituenți bazici ciclici, incluzând guanetidina și compuși guanidinici, împotriva unui gradient de concentrație. Inhibitorii captării de norepinefrină împiedică captarea antihipertensivelor guanidinice în neuronii adrenergici și blochează efectele lor farmacologice. Antidepresivele triciclice sunt inhibitori puternici ai captării norepinefrinei. În consecință, administrarea concomitentă a unor doze terapeutice de antidepresive triciclice, cum sunt desipramina, protiptilina, nortriptilina și amitriptilina, abolește aproape total efectele antihipertensive ale guanetidinei și guanadrelului. Deși sunt inhibitori mai slabi ai captării norepinefrinei, doxepina și clorpromazina se comportă antagonist dependent de doză față de antihipertensivele guanidinice. Efedrina, un component al multor combinații medicamentoase folosite în astm, antagonizează, de asemenea, efectul guanetidinei. La pacienții cu hipertensiune severă, pierderea controlului asupra presiunii sanguine, provocată de aceste interacțiuni medicamentoase, poate fi cauză de ictus și hipertensiune malignă.

Efectul antihipertensiv al clonidinei este parțial antagonizat de antidepresivele triciclice. Clonidina scade presiunea arterială prin reducerea impulsurilor simpatice pornite de la centrii de reglare ai presiunii sanguine din creierul posterior (capitolul 246). Această acțiune hipotensivă centrală este antagonizată de antidepresivele triciclice.

II. INTERACȚIUNI FARMACOCINETICE CE DETERMINĂ O DISPONIBILITATE CRESCUTĂ A MEDICAMENTELOR

A. Inhibarea metabolizării medicamentelor Dacă forma activă a medicamentului este epurată predominant prin biotransformare, inhibarea metabolizării sale determină un clearance redus, un timp de înjumătățire prelungit și acumularea medicamentului în cursul tratamentului de întreținere. Acumularea excesivă din cauza inhibării metabolismului poate fi cauză de efecte adverse.

Cimetidina este un inhibitor puternic al metabolismului oxidativ al multor medicamente, incluzând warfarina, chinidina, nifedipina, lidocaina, teofilina și fenitoina. Reacții adverse, multe dintre ele severe, au rezultat în urma administrării acestor medicamente în asociație cu cimetidina. Acest medicament este un inhibitor mai puternic decât ranitidina al oxidazelor cu funcție mixtă, în timp ce ranitidina este mai activă ca antagonist al receptorilor histaminici H_2. Astfel, ranitidina, administrată în doze de 150 mg de două ori pe zi, nu inhibă metabolismul oxidativ al celor mai multe medicamente; atunci când s-a observat o epurare redusă a medicamentelor, efectul ranitidinei a fost mai slab decât cel al cimetidinei și lipsit de consecințe farmacodinamice semnificative. Totuși, doze de ranitidină mai mari de 150 mg pot produce o inhibiție mai mare a oxidării medicamentoase. Famotidina și nizatidina nu produc o inhibiție relevantă clinic a metabolismului medicamentelor.

Cunoașterea izoenzimei P450 (CYP), care catalizează principala cale de metabolizare a medicamentelor, furnizează o bază pentru predicția și înțelegerea interacțiunilor medicamentoase. De exemplu, familia de izoenzime CYP 3A catalizează metabolismul multor medicamente, care devin toxice atunci când metabolismul lor este blocat. Medicamentele care depind de CYP 3A ca principală cale de metabolism includ ciclosporina, chinidina, lovastatina, warfarina, nifedipina, lidocaina, terfenadina, astemizolul, cisaprida, eritromicina, metil-prednisolonul, carbamazepina, midazolamul și triazolamul.

Eritromicina, ketoconazolul și intraconazolul sunt inhibitori puternici ai enzimelor din familia CYP 3A. Unii blocanți ai canalelor de calciu, diltiazemul, nicardipina și verapamilul, pot, de asemenea, inhiba CYP 3A, ca și câteva din substraturile acesteia, cum ar fi ciclosporina. Astfel, ciclosporina poate provoca fenomene toxice severe când metabolizarea sa este inhibată de către eritromicină, ketoconazol, diltiazem, nicardipină și verapamil. Lovastatina determină miopatie severă, cu rabdomioliză, când este administrat împreună cu eritromicina sau ciclosporina și este foarte probabil că și alți inhibitori cunoscuți de CYP 3A pot micșora disponibilitatea lovastatinei. Tahicardia ventriculară polimorfă (torsada vârfurilor) produsă de terfenadină, astemizol și cisapridă poate surveni când metabolismul acestora este blocat de inhibitori ai CYP 3A, ca intraconazolul, ketoconazolul și eritromicina.

Ori de câte ori se administrează pacienților eritromicină, intraconazol sau ketoconazol, medicul trebuie să fie prudent cu privire la potențialul serios de interacțiune cu medicamentele metabolizate de CYP 3A.

Izoenzima CYP 2D6, care catalizează metabolismul polimorf al debrisoquinei, este foarte puternic inhibată de chinidină și, de asemenea, este blocată de un număr de medicamente neuroleptice, cum sunt clorpromazina, fluoxetina și haloperidolul. Efectul analgezic al codeinei depinde de metabolizarea ei în morfină, prin intermediul CYP 2D6, la persoanele cu fenotipul de metabolizator puternic (MP). De aceea, chinidina împiedică efectul analgezic al codeinei la metabolizatorii puternici (MP). Având în vedere că dezipramina este epurată larg prin metabolizare de către CYP 2D6 la metabolizatorii puternici, nivelurile ei cresc substanțial prin administrarea cocomitentă de chinidină, fluoxetină sau alte medicamente neuroleptice blocante ale P450 2D6.

Unele medicamente sunt inactivate prin alte mecanisme, în afara enzimelor hepatice metabolizante. Azatioprina este transformată în organism într-un metabolit activ, 6-mercaptopurina, care este oxidată de către xantinoxidază, cu formare de acid 6-tiouric. Când se administrează concomitent alopurinol, un inhibitor puternic de xantinoxidază, și doze standard de azatioprină sau 6-mercaptopurină, se pot produce fenomene toxice cu risc letal (supresie medulară).

Alte medicamente care inhibă biotransformarea compușilor farmacologici (cu exemple de medicamente care au metabolismul blocat de inhibitorii enumerați în paranteze) sunt:

- Amiodaronă (warfarină, chinidină)
- Clofibrat (fenitoină, tolbutamidă)
- Ingestia excesivă de etanol (warfarină)
- Izoniazidă (fenitoină)
- Metronidazol, cotrimoxazole (warfarină)
- Fenilbutazonă (warfarină, fenitoină, tolbutamidă)

B. Inhibarea eliminării renale Un număr de medicamente sunt secretate de către sistemele de transport tubular renal pentru anionii organici. Inhibarea acestui sistem de transport tubular poate provoca acumularea excesivă a medicamentului. Fenilbutazona, probenecidul și salicilații inhibă competitiv acest sistem transportor. Salicilații, de exemplu, reduc clearance-ul renal al metotrexatului, interacțiune care poate crește toxicitatea methotrexatului. Secreția renală tubulară contribuie substanțial la eliminarea penicilinei, care poate fi inhibată de probenecid.

Inhibarea sistemului de transport tubular al cationilor de către cimetidină micșorează clearance-ul renal al procainamidei și al metabolitului ei activ, N-acetilprocainamidă.

C. Inhibarea clearance-ului prin mecanisme multiple Concentrația plasmatică a digoxinei este crescută de chinidină, în mare parte din cauza inhibării eliminării renale și, parțial, a secreției biliare. Atunci când chinidina este administrată în asociație cu o glicozidă cardiacă există risc de aritmii.

Amiodarona, ciclosporina și verapamilul inhibă, de asemenea, clearance-ul digoxinei și cresc concentrația digoxinei în plasmă.

III. INTERACȚIUNI FARMACODINAMICE ȘI ALTE INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE Interacțiuni terapeutice utile apar când efectul a două medicamente asociate este mai mare decât acela al sumei efectelor lor când sunt folosite individual. Aceste asociații medicamentoase favorabile sunt descrise în secțiuni de terapie specifică din acest text, iar ceea ce urmează este direcționat spre acele interacțiuni ce creează efecte nedorite. Două medicamente pot acționa pe componente separate ale aceluiași proces, producând un efect mai mare decât fiecare separat. De exemplu, deși doze mici de aspirină (mai puțin de 1 g pe zi) nu modifică apreciabil timpul de protrombină la pacienții supuși unei terapii cu warfarină, totuși riscul de sângerare crește, din cauză că aspirina inhibă agregarea plachetară. Astfel, combinarea funcției plachetare diminuate și a sistemului de coagulare defectuos crește potențialul complicațiilor hemoragice la pacienții care primesc tratament cu warfarină. Antiinflamatoarele nesteroidiene provoacă ulcere gastrice și duodenale și, la pacienții tratați cu warfarină, riscul sângerării de la nivelul ulcerului peptic este crescut aproape de 3 ori de folosirea concomitentă a antiinflamatoarelor nesteroidiene. Aceasta este cu siguranță o interacțiune medicamentoasă cu consecințe serioase.

Indometacina, piroxicamul și, probabil, alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene antagonizează efectele antihipertensive ale blocanților receptorilor beta-adrenergici, ale diureticelor, inhibitorilor enzimei de conversie și altor medicamente. Rezultă o creștere variabilă a presiunii sanguine, de la ușoară la severă. Totuși, aspirina și sulindacul nu cresc presiunea arterială la pacienții hipertensivi sub tratament.

Tahicardia ventriculară polimorfă (torsada vârfurilor) din cursul administrării chinidinei survine mult mai frecvent la pacienții care primesc diuretice, probabil ca o consecință a pierderilor de potasiu și/sau magneziu.

Administrarea suplimentară de potasiu conduce mai frecvent la o hiperkalemie mult mai severă atunci când eliminarea potasiului este redusă de un tratament concomitent cu inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei, spironolactonă, amilorid sau triamteren.

CONCENTRAȚIA PLASMATICĂ A MEDICAMENTELOR CA GHID TERAPEUTIC

Individualizarea optimă a terapiei se poate realiza prin măsurarea concentrației plasmatice a anumitor medicamente. Variațiile genetice ale ratelor de epurare, interacțiunile cu alte medicamente, afecțiunile ce provoacă modificări în epurare și distribuție, precum și alți factori se combină pentru a produce o mare diversitate de niveluri plasmatice la pacienți ce primesc aceeași doză. În plus, problema noncomplianței cu tratamentele prescrise în cursul terapiei prelungite este o cauză endemică și greu sesizabilă de insucces terapeutic (vezi mai jos). Indicatorii clinici ajută la titrarea unor medicamente în cadrul intervalului dorit și nici o determinare chimică nu reprezintă un substituent al observației atente a răspunsului la tratament.Totuși, efectele terapeutice și adverse nu pot fi precis cuantificate pentru toate medicamentele și, în situații clinice complexe, estimarea acțiunii medicamentului poate fi greșită. De exemplu, o afecțiune neurologică preexistentă poate ascunde consecințele neurologice ale intoxicației cu fenitoină. Deoarece clearance-ul, timpul de înjumătățire, acumularea și nivelurile plasmatice de echilibru sunt dificil de prevăzut, măsurarea nivelurilor plasmatice este deseori un ghid util pentru doza optimă. Această metodă se aplică mai ales când există o zonă îngustă între nivelurile plasmatice care produc efecte terapeutice și cele care produc efecte adverse. Pentru medicamente care au asemenea caracteristici, de exemplu, digoxina, teofilina, lidocaina, aminoglicozidele și anticonvulsivantele, optimizarea dozei ar trebui să implice modificarea dozei standard, pe baza principiilor farmacocinetice descrise mai sus. În anumite situații, s-au dezvoltat algoritmi și nomograme predictive, pentru a facilita modificările necesare. Totuși, cea mai flexibilă și precisă metodă pentru individualizarea dozării medicamentului pare să fie abordarea retroaferentă (feedback), folosind un număr mic de date privind nivelurile plasmatice obținute anterior și predicția bayesiană. În studii controlate, acest tip de dozare asistată de computer s-a dovedit utilă pentru îmbunătățirea îngrijirii pacienților. Oricum, raportul cost/beneficiu al acestor metode în abordarea terapeutică de rutină rămâne de dovedit.

Pentru medicamentele cu o fereastră terapeutică îngustă, care sunt epurate printr-un proces de ordinul I, ajustarea dozelor poate fi făcută pe baza presupunerii că există o relație liniară între concentrațiile medie, maximă și minimă și rata de dozare. Astfel, doza poate fi ajustată pe baza raportului dintre concentrația dorită și cea măsurată:

$$\frac{Cp_{ss}\ (\text{optimă})}{Cp_{ss}\ (\text{măsurată})} = \frac{\text{doza (nouă)}}{\text{doza (anterioară)}}$$

Pentru medicamentele cu o cinetică dependentă de doză (de exemplu, fenitoina și teofilina), modificările concentrațiilor plasmatice sunt disproporționat mai mari decât modificările ratei de dozare. Nu numai că modificările dozei trebuie să fie mici pentru a minimaliza gradul de neprevăzut, dar și monitorizarea concentrației plasmatice trebuie să asigure modificările adecvate.

Variabilitatea între răspunsurile individuale la anumite niveluri plasmatice date trebuie să fie identificată. Aceasta este ilustrată prin curba concentrație-răspuns populațională ipotetică (figura 68-6) și prin relația ei cu zona terapeutică sau fereastra terapeutică a nivelurilor plasmatice dorite. Fereastra terapeutică definită ar trebui să includă niveluri la care majoritatea pacienților realizează efectul farmacologic scontat. Există însă un număr mic de persoane sensibile la efectele terapeutice, care răspund la niveluri mai joase, în timp ce alții sunt suficient de refractari pentru a necesita niveluri ce pot provoca efecte adverse. De exemplu, un număr mic de pacienți cu comițialitate accentuată necesită niveluri plasmatice de fenitoină ce depășesc 20 mg/ml pentru a controla convulsiile. Dozarea necesară pentru a realiza acest efect poate fi utilă.

Așa cum este ilustrat și în figura 68-6, unii pacienți pot prezenta susceptibilitate spre efecte adverse la niveluri care sunt tolerate de marea majoritate a populației, de aceea creșterea acestor niveluri spre cele cu probabilitate ridicată de efect terapeutic poate produce acțiuni nedorite la acești pacienți. Tabelul 68-5 prezintă pentru câteva medicamente concentrațiile plasmatice asociate cu efecte adverse și terapeutice la majoritatea pacienților. Folosirea acestora în limitele ghidurilor medicale discutate trebuie să permită o terapie mai eficientă și fără putere nocivă pentru pacienții care nu aparțin „mediei“.

PARTICIPAREA EFECTIVĂ A PACIENTULUI LA PROGRAMA TERAPEUTICĂ Măsurarea concentrației plasmatice a medicamentului este cea mai eficientă metodă de a determina când a omis pacientul să ia medicamentul respectiv. Asemenea „noncomplianță“ este o problemă frecventă în tratamentul pe termen lung al unor boli, cum ar fi hipertensiunea și epilepsia, survenind la 25% din pacienți sau mai mult în mediile spitalicești în care nu se depun eforturi speciale

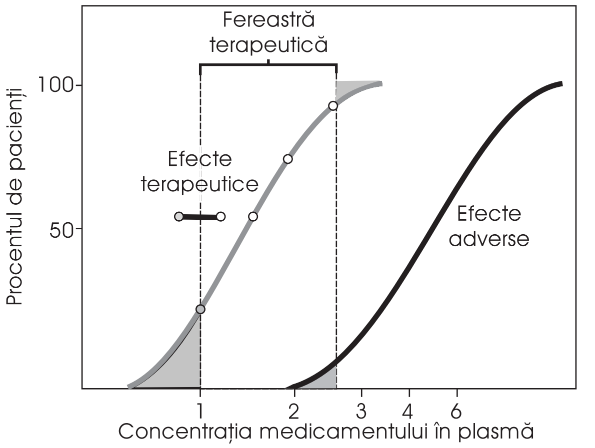


FIGURA 68-6 Procentajul cumulativ al pacienților care răspund la creșterea nivelurilor medicamentului în plasmă, cu efecte atât terapeutice, cât și adverse. Fereastra terapeutică definește intervalul concentrațiilor medicamentoase care vor realiza efectele terapeutice la cei mai mulți pacienți, cu efecte adverse numai la un mic procentaj.

pentru responsabilizarea pacienților față de propria lor sănătate. Ocazional, noncomplianța poate fi descoperită prin chestionarea amicală, neincriminativă, însă mult mai frecvent este recunoscută numai după ce dozarea concentrației plasmatice a medicamentului arată valori nule sau scăzute de repetate ori. Deoarece și alți factori pot determina niveluri plasmatice mai mici decât cele scontate, comparația cu nivelurile obținute în cursul tratamentului pacientului în spital poate fi necesară pentru a se confirma că, în fapt, a survenit noncomplianța. Odată ce medicul este sigur de acest fapt, o discuție neacuzatorie a problemei cu pacientul poate elucida motivul neparticipării și poate servi drept bază pentru o coooperare mai eficientă cu pacientul. Au fost încercate multe abordări pentru a spori responsabilitatea pacienților pentru propriul lor tratament, cele mai multe bazate pe o comunicare îmbunătățită referitoare la natura afecțiunii și la probabilitatea succesului sau insuccesului terapeutic. Această comunicare poate constitui și o oportunitate pentru pacient de a relata problemele asociate tratamentului. Se pot realiza îmbunătățiri prin implicarea în proces a asistentelor medicale și a personalului paramedical. Reducerea la minimum a complexității regimului este folositoare atât în ceea ce privește numărul de medicamente, cât și frecvența lor de administrare. Educarea pacienților pentru asumarea rolului principal în îngrijirea propriei lor sănătăți necesită o îmbinare a artei comunicării și a științei medicale.

Tabelul 68-5

Concentrațiile plasmatice ale medicamentelor: relația cu eficacitatea și efectele adverse

Medicament	Eficacitate*	Efecte adverse[†]
Amikacină (vârf)	20 μg/ml	40 μg/ml
Carbenicilină	100 μg/ml[‡]	300 μg/ml
Carbamazepină	3 μg/ml	10 μg/ml
Digitoxin	12 ng/ml	25-30 ng/ml
Digoxin	0,8 ng/ml	2,0 ng/ml
Etosuximid	40 μg/ml	100 μg/ml
Gentamicină (vârf)	5 μg/ml	10 μg/ml
Gentamicină (predoză)		2,5 μg/ml
Lidocaină	1,5 μg/ml	5 μg/ml
Litiu	0,5 mEq/l	1,3 mEq/l
Penicilină G	1-25 μg/ml[§]	
Fenitoin (difenilhidantoină)	10 μg/ml	20 μg/ml
Procainamidă	4 μg/ml	10 μg/ml
Chinidină	2,5 μg/ml	6 μg/ml
Teofilină	8 μg/ml	20 μg/ml

* Efectul terapeutic este rar sau slab sub aceste niveluri.
[†] Frecvența efectelor adverse crește puternic când sunt depășite aceste niveluri.
[‡] Concentrația minimă inhibitorie (CMI) pentru cele mai multe specii de *Pseudomonas aeruginosa*. CMI pentru alte microorganisme mai sensibile este mai mică.
[§] Aici este un interval larg al CMI pentru variate organisme, iar CMI pentru toate acelea pentru care este folosită penicilina este sub 20. Terapia „masivă“ cu penicilină cu 20 milioane unități pe zi realizează niveluri de 20-25 μg/ml la pacienții cu un clearance al creatininei de 100 ml/min.

BIBLIOGRAFIE

Benet LZ et al: Design and optimization of dosage regimens: Pharmacokinetic data, in *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed, JG Hardman et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, Appendix II, p 1707

Bennett WM et al: *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults*, 2d ed. Philadelphia, American College of Physicians, 1991

Brown GR et al: Drug concentration monitoring. An approach to rational use. Clin Pharmacokinet 24:187, 1993

Meyer UA: Drugs in special patient groups: Clinical importance of genetics in drug effects, in *Clinical Pharmacology: Basic Principles in Therapeutics*, 3d ed, KL Melmon et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1992, p 875

Nebert DW et al: The P450 superfamily: Update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. Pharmacogenetics 6:1, 1996

Reynolds DJ, Aronson JK: ABCs of monitoring drug therapy. Making the most of plasma drug concentration measurements. BMJ 306:48, 1993

Tukey RH, Johnson EF: Molecular aspects of regulation and structure of drug metabolizing enzymes, in *Principles of Drug Action: The Basis of Pharmacology*, 3d ed, WB Pratt, P Taylor (eds). New York, Churchill Livingstone, 1990, p 423

69

Alastair J. J. Wood

REACȚII ADVERSE MEDICAMENTOASE

Efectele benefice ale medicamentelor sunt însoțite de un risc inevitabil de apariție a efectelor nedorite. Morbiditatea și mortalitatea datorate acestor efecte nedorite pun frecvent probleme de diagnostic, deoarece pot afecta orice organ și sistem al corpului, fiind deseori interpretate greșit drept semne ale bolii de bază. Progresele majore în cercetarea, dezvoltarea și reglementarea medicamentelor ne asigură, în cele mai multe cazuri, că ele sunt uniforme, eficace și relativ sigure și că riscurile recunoscute sunt publicate. Cu toate acestea, numărul crescut și varietatea medicamentelor disponibile fără rețetă sau prin prescripție fac imposibilă, pentru pacient sau medic, obținerea și memorarea cunoștințelor necesare utilizării corecte a tuturor medicamentelor. Se înțelege, deci, că multe dintre medicamentele eliberate fără rețetă sunt utilizate fără discernământ de către public, iar medicamentele cu restricții pot fi prescrise incorect de către medic.

În practică, majoritatea medicilor nu folosesc mai mult de 50 de medicamente, dobândind o bună cunoaștere în privința siguranței și eficienței lor. Majoritatea pacienților utilizează, probabil, un număr redus de medicamente eliberate fără rețetă. Cu toate acestea, mulți pacienți sunt îngrijiți și primesc rețete de la mai mulți doctori, iar într-o lună, mulți pacienți folosesc mai mult de trei medicamente diferite eliberate fără rețetă, ce conțin nouă sau mai mulți agenți chimici.

25-50% din pacienți fac greșeli în autoadministrarea medicamentelor prescrise și aceste greșeli pot fi răspunzătoare de efectele adverse ale medicamentelor. Pacienții vârstnici sunt grupul cel mai susceptibil să comită asemenea erori, probabil fiindcă, printre altele, ei consumă mai multe medicamente. O treime sau chiar mai mult dintre pacienți pot, de asemenea,

să nu urmeze tratamentul prescris. În mod similar, pacienții comit erori la administrarea medicamentelor eliberate fără rețetă, necitind sau neurmând exact instrucțiunile de utilizare prevăzute în prospectele ce însoțesc medicamentele. Medicii trebuie să recunoască faptul că rețetele însoțite de indicațiile privind administrarea nu garantează întotdeauna și complianța (conformarea la tratament).

Fiecare medicament poate produce consecințe nedorite, chiar și atunci când este utilizat în conformitate cu metodele standard sau recomandate de administrare. Atunci când este folosit incorect, eficacitatea sa poate fi redusă, iar reacțiile adverse pot fi mai frecvente. De asemenea, administrarea simultană a mai multor medicamente poate duce la interacțiuni adverse (vezi capitolul 68). În spital, toate medicamentele ar trebui administrate sub controlul medicului, iar participarea pacientului este, în general, asigurată. Erori se pot produce și așa – pot fi administrate medicamente sau doze greșite sau medicamentul poate fi administrat unui pacient nepotrivit –deși sistemele îmbunătățite de distribuire și administrare a medicamentelor au redus importanța aceastei probleme. Pe de altă parte, nu există modalități de a controla modul în care pacienții din ambulator iau medicamentele prescrise sau pe cele care se eliberează fără rețetă.

EPIDEMIOLOGIE Studiile epidemiologice ale reacțiilor adverse la medicamente au fost de mare ajutor la evaluarea dimensiunilor problemei în întregime, la calculul frecvenței reacțiilor adverse la anumite medicamente specifice și la caracterizarea unor determinanți ai efectelor adverse la medicamente.

În cursul fiecărei spitalizări, pacienții primesc, în medie, 10 medicamente diferite. Cu cât pacientul este mai bolnav, cu atât primește mai multe medicamente, cu o creștere corespunzătoare a probabilității de producere a reacțiilor adverse. Când pacienții internați primesc mai puțin de 6 medicamente diferite, probabilitatea de apariție a unei reacții adverse este de aproximativ 5%, iar când primesc mai mult de 15 medicamente, probabilitatea este de peste 40%. Analiza retrospectivă a pacienților din ambulator a relevat reacții adverse la medicamente în 20% din cazuri.

Importanța bolilor provocate de medicament este mare. 2-5% dintre cazurile de internare în serviciile de pediatrie și medicină internă sunt datorate îmbolnăvirii atribuite medicamentelor. Raportul caz /fatalitate în bolile induse de medicamente la pacienții spitalizați variază între 2 și 12%. Mai mult, unele anomalii fetale sau neonatale sunt provocate de medicamente luate de mamă în timpul sarcinii sau parturiției.

Un grup restrâns de medicamente de largă utilizare este răspunzător de majoritatea reacțiilor adverse. Aspirina și alte analgezice, digoxina, anticoagulantele, diureticele, antimicrobienele, steroizii, antineoplazicele și agenții hipoglicemianți sunt răspunzătoare de 90% din reacțiile adverse, deși medicamentele implicate diferă la pacienții tratați în ambulator față de cei spitalizați. Costul morbidității și al mortalității induse de medicamente în ambulator este estimat între 30 și 130 miliarde de dolari.

REACȚII ADVERSE MEDICAMENTOASE LA VÂRSTNICI (vezi și capitolul 9) Vârstnicii, ca grup, au o încărcătură patologică mai mare și primesc un număr mai mare de medicamente, comparativ cu alte persoane. De aceea, nu este de mirare că reacțiile adverse la medicamente apar mai frecvent la vârstnici. Nu s-a demonstrat foarte clar dacă un vârstnic este mai susceptibil de a dezvolta o reacție adversă la medicamente decât un tânăr, cu același număr de boli și aceeași terapie. Oricum, în studiile populaționale făcute pe vârstnicii neinstituționalizați, mai mult de 10% din ei au raportat că au avut cel puțin o reacție adversă la medicamente în ultimul an. Se pare că incidența este mai mare la pacienții vârstnici spitalizați. Deși se crede, în general, că vârstnicii sunt mai sensibili la medicamente decât cei tineri, acest lucru nu este valabil pentru toate medicamentele. De exemplu, s-a demonstrat la vârstnici o scădere marcată a sensibilității la medicamentele ce acționează pe receptorii beta-adrenergici. Consecințele reacțiilor adverse la medicamente pot fi diferite la vârstnici, datorită probabilității mai mari de existență a unei alte boli. De exemplu, folosirea benzodiazepinelor cu timp de înjumătățire lung este legată de apariția fracturilor de șold la vârstnici, aceasta reflectând, probabil, atât un risc de cădere datorită acestor medicamente, cât și o incidență crescută a osteoporozei. Chiar și atunci când un medicament afectează o funcție în mod similar la pacienți din grupe de vârstă diferite, nivelul mai slab al funcției la vârstnici îi poate expune la un risc mai mare de reacții adverse.

Când se prescrie un medicament unui pacient vârstnic, trebuie luată în considerare posibilitatea ca mecanismele de excreție hepatică sau renală să fie afectate. Reacțiile adverse la medicamente pot fi mai puțin zgomotoase la vârstnici decât la restul populației, iar medicul trebuie să fie atent la posibilitatea ca semnele și simptomele pacientului să reflecte un efect advers al medicației.

ETIOLOGIE Cele mai multe reacții adverse la medicamente pot fi prevenite, iar studiile recente, folosind o abordare analitică a sistemelor, au sugerat că cea mai comună insuficiență de sistem asociată unei reacții adverse la medicamente constă în răspândirea insuficientă a cunoștințelor despre medicamente, privitor la prescrierea și administrare lor. Majoritatea reacțiilor adverse se clasifică în două grupe. Cele mai frecvente rezultă din acțiunea farmacologică exagerată, dar anticipată, a medicamentului. Alte reacții adverse decurg din efecte toxice, fără legătură cu acțiunile farmacologice dorite. Acestea din urmă sunt deseori imprevizibile, sunt frecvent severe și sunt rezultatul unor mecanisme recunoscute, dar și al unora nedescoperite. Unele mecanisme, nelegate de activitatea farmacologică primară a medicamentului, includ citotoxicitatea directă, inițierea unor răspunsuri imune anormale și perturbări ale proceselor metabolice la persoanele cu defecte enzimatice genetice. Înțelegerea suplimentară a diferențelor interindividuale în expresia enzimelor responsabile de metabolizarea medicamentelor a contribuit la înțelegerea unor reacții adverse medicamentoase care anterior erau considerate ca idiosincrazice. De exemplu, hemotoxicitatea dapsonei, care include hemoliza la pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD), ca și agranulocitoza, se presupune a fi datorată metabolizării, pe calea unor enzime specifice ale citocromului P450, la metabolitul său hidroxilaminat. Măsura în care dapsona este convertită la acest metabolit toxic depinde de activitatea acestor enzime ale citocromului P450, specifică fiecărui individ, care, astfel, determină susceptibilitatea individuală la reacția adversă. Invers, cunoașterea enzimei responsabile de producerea metabolitului toxic poate face posibilă coadministrarea de inhibitori enzimatici specifici, care vor preveni efectul toxic.

Prin luarea în considerație de la început a factorilor cunoscuți ca modificând acțiunea medicamentelor, aceste reacții adverse pot fi deseori prevenite.

Cauza uzuală a acestor reacții este *concentrația anormal de mare a medicamentului la nivelul receptorului* (locul de acțiune), datorită variabilității farmacocinetice (vezi capitolul 68). De exemplu, reducerea volumului de distribuție, a ratei metabolismului sau a ratei de excreție, toate determină o concentrație a medicamentului la nivelul receptorului mai mare decât cea așteptată, cu o creștere consecutivă a efectului farmacologic.

Recent, au fost identificați citocromii P450 specifici implicați în metabolismul medicamentelor. Recunoașterea distribuției polimorfe a unora din aceste activități enzimatice într-o populație explică variabilitatea interindividuală a clearance-ului medicamentului. De asemenea, odată cu realizarea de teste simple pentru a caracteriza activitatea individuală a citocromului

P450 specific, va fi posibil să se identifice, în avans, persoanele cu un risc particular de reacții adverse, dependente de concentrația medicamentului. Pentru enzimele a căror activitate este distribuită polimorf, o proporție din populație are o activitate enzimatică scăzută sau absentă. La aceste persoane, concentrația medicamentului este mai mare decât cea normală și poate avea efecte toxice. Dimpotrivă, când toxicitatea sau eficacitatea este produsă de un metabolit, la metabolizatorii lenți o toxicitate sau eficacitate vor fi limitate. Distribuția polimorfă a enzimelor de metabolizare a medicamentelor poate explica unele efecte adverse, anterior etichetate ca idiosincrazice.

Alterarea curbei doză-răspuns, datorită unei sensibilități crescute a receptorului, determină un efect sporit al medicamentului la aceeași concentrație. Un exemplu este răspunsul exagerat al persoanelor vârstnice la anticoagulantul warfarină, la niveluri sanguine normale sau scăzute.

Forma curbei doză-răspuns, poate, de asemenea, determina probabilitatea unor reacții adverse la medicamente. Astfel, medicamentele ce prezintă o curbă doză-răspuns de tip abrupt sau un index terapeutic mic (vezi capitolul 68) se asociază mai probabil cu o toxicitate legată de doză, deoarece o creștere mică a dozei produce o modificare mare a efectului farmacologic. O creștere a dozei medicamentelor care prezintă o cinetică neliniară, de tipul fenitoinei (vezi capitolul 68), poate produce o creștere mai mare a nivelului seric, determinând fenomene toxice.

Administrarea concomitentă a altor medicamente poate afecta farmacocinetica sau farmacodinamica acestora. Farmacocinetica poate fi afectată prin alterarea biodisponibilității, a legării de proteinele plasmatice sau a ratei de metabolizare sau excreție. Farmacodinamica poate fi modificată de un alt medicament, care concurează pentru aceleași situsuri de pe receptor, împiedicând medicamentul să ajungă la locul său de acțiune sau care antagonizează sau crește efectul farmacologic. Inhibarea metabolizării unui medicament de către altul poate avea loc atunci când ambele medicamente se leagă la același citrocrom P450. De aceea, odată cu identificarea citrocromului P450 specific, responsabil de metabolismul unui anume medicament, anticiparea interacțiunilor medicamentoase are o bază mai științifică. Un exemplu important recent de astfel de mecanism este inhibarea metabolizării terfenadinei prin inhibitori ai CYP 3A, de felul eritromicinei și antimicoticelor sistemice. O astfel de inhibiție a produs torsadă de vârfuri și aritmii cardiace letale (vezi capitolul 68).

TOXICITATEA NELEGATĂ DE ACTIVITATEA FARMACOLOGICĂ PRIMARĂ A MEDICAMENTULUI

Reacții citotoxice Înțelegerea așa-numitor reacții idiosincrazice a fost mult îmbunătățită prin recunoașterea faptului că multe dintre acestea se datorează legării ireversibile a medicamentului sau metaboliților săi de macromolecule tisulare, prin legături covalente. Unele substanțe carcinogene, de tipul agenților alchilanți, se combină direct cu ADN-ul. De obicei, legăturile covalente se produc numai după activarea metabolică a medicamentului, prin formarea de metaboliți reactivi. Această activare are loc, de obicei, în sistemul oxidazic microzomal cu funcție mixtă, sistem enzimatic hepatic responsabil de metabolizarea multor medicamente (capitolul 68). În cursul metabolizării medicamentului, metaboliții reactivi se pot lega covalent la macromoleculele tisulare, determinând lezarea țesutului respectiv. Datorită reactivității acestor metaboliți, legăturile covalente se produc deseori în apropierea locului lor de formare. În mod caracteristic, acela este ficatul, dar sistemul oxidazic cu funcție mixtă se găsește și în alte țesuturi.

Un exemplu al acestui tip de reacție adversă medicamentoasă este hepatotoxicitatea asociată cu izoniazida. Acest medicament este metabolizat în principal prin acetilare la acetilizoniazidă, care este apoi hidrolizată la acetilhidrazină. Metabolizarea ulterioară a acetilhidrazinei de către sistemul oxidazic cu funcție mixtă duce la eliberarea unor metaboliți reactivi, care se leagă covalent de macromolecule hepatice, determinând

necroză hepatică. Administrarea unor medicamente care cresc activitatea sistemului oxidazic microzomal cu funcție mixtă – de exemplu, fenobarbitalul sau rifampicina – concomitent cu izoniazida este asociată cu o producție crescută de metaboliți reactivi, cu formarea unui număr mare de legături covalente și cu un risc mai mare de leziuni hepatice. Necroza hepatică produsă prin supradozarea acetaminofenului este, de asemenea, determinată de metaboliți reactivi. În condiții normale, acești metaboliți sunt epurați prin combinarea cu glutationul hepatic. Când glutationul este epuizat, metaboliții se leagă de proteinele hepatice, provocând leziuni ale hepatocitelor. Necroza hepatică produsă prin ingestia de acetaminofen poate fi prevenită, sau cel puțin atenuată, prin administrarea de substanțe de tipul N-acetilcisteinei, care reduce legarea metaboliților electrofili de proteinele hepatice. Riscul de necroză hepatică este crescut la pacienții care primesc medicamente de tipul fenobarbitalului, care crește rata metabolizării medicamentoase și a producției de metaboliți toxici.

Este probabil, deși încă nu s-a demonstrat, că alte reacții idiosincrazice sunt provocate de legarea covalentă a metaboliților reactivi de macromoleculele tisulare, cu efect citotoxic direct sau prin inițierea unui răspuns imun.

Mecanisme imune Majoritatea agenților farmacologici au o imunogenitate scăzută, deoarece sunt molecule mici, cu greutate moleculară sub 2000. Stimularea sintezei de anticorpi sau sensibilizarea limfocitelor sub acțiunea unui medicament ori a unui metabolit al acestuia necesită de obicei activarea in vivo și legarea covalentă de proteine, glucide sau acizi nucleici.

Stimularea sintezei de anticorpi sub acțiunea unui medicament poate media lezarea tisulară prin unul sau mai multe mecanisme. Anticorpii pot ataca medicamentul când acesta este atașat la o celulă printr-o legătură covalentă, producând distrugerea celulei. Acest mecanism se produce în anemia hemolitică indusă de penicilină. Complexele anticorp-antigen medicamentos pot fi adsorbite pasiv pe suprafața unei celule, care este apoi distrusă prin activarea complementului; acest mecanism apare în trombocitopenia indusă de chinină și chinidină. Medicamentele sau metaboliții lor activi pot produce alterări ale țesutului gazdă, făcându-l antigenic și stimulând sinteza de autoanticorpi. De exemplu, hidralazina și procainamida pot modifica chimic conținutul nuclear, stimulând formarea anticorpilor antinucleari și provocând ocazional lupus eritematos. Sinteza de autoanticorpi poate fi stimulată de medicamente care nici nu interacționează cu antigenele gazdei, nici nu au asemănare cu țesutul-gazdă; de exemplu, alfa-metildopa stimulează frecvent formarea de anticorpi față de eritrocitele gazdei, cu toate că medicamentul în sine nu se atașează la eritrocit și nici nu are similarități structurale cu determinații antigenici de pe suprafața eritrocitelor.

Aplazia eritrocitară pură indusă de medicamente (capitolul 110) are la bază o reacție imunologică față de medicamente. Formarea eritrocitelor în culturile de măduvă osoasă poate fi inhibată de fenitoină și de IgG purificată obținută de la un pacient cu aplazie eritrocitară pură datorată fenitoinei.

Boala serului (capitolul 310) este determinată de depozitarea complexelor anticorp-medicament circulante pe suprafața endoteliului. Are loc activarea complementului, sunt generați local factori chemotactici și se dezvoltă un răspuns inflamator la locul fixării acestor complexe. Pot să apară artralgii, urticarie, limfadenopatie, glomerulonefrită sau cerebrită. Actualmente, penicilina este cea mai frecventă cauză a bolii serului. Multe medicamente, în particular agenți antimicrobieni, induc sinteza de IgE, care se atașează de membranele mastocitelor. Contactul cu un antigen medicamentos inițiază o serie de fenomene biochimice în interiorul mastocitului, având ca rezultat eliberarea unor mediatori care pot produce urticarie, wheezing,

rinoree, congestie și ocazional hipotensiune – caracteristice anafilaxiei.

Medicamentele pot stimula, de asemenea, răspunsul imun mediat celular. Substanțele administrate topic pot interacționa cu grupările sulfhidril sau amino de la nivelul pielii și reacționează cu limfocite sensibilizate, producând rash-ul caracteristic dermatitei de contact. Alte tipuri de rash pot să apară, de asemenea, în urma interacțiunii dintre factorii serici, medicamente și limfocitele sensibilizate. Nu este cunoscut rolul limfocitelor activate de medicament în mecanismele imune răspunzătoare de distrucția tisulară viscerală.

Toxicitatea asociată cu defecte enzimatice determinate genetic În porfirii, medicamentele care stimulează activitatea enzimelor situate înaintea enzimei deficitare în calea de biosinteză a porfirinelor pot crește cantitatea de precursori porfirinici, care se acumulează proximal de enzima deficitară (capitolul 343). Aceste medicamente sunt cuprinse în tabelul 69-1.

Pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD) dezvoltă anemie hemolitică la administrarea de primachină și un număr de alte medicamente (tabelul 69-1) care nu determină hemoliză la pacienții care au cantități adecvate ale acestei enzime (capitolul 109).

DIAGNOSTIC Manifestările bolilor induse de medicamente seamănă, de obicei, cu cele ale altor boli și un set dat de manifestări poate fi produs de medicamente diferite. Recunoașterea rolului unui medicament sau al unor medicamente într-o boală depinde de aprecierea unor posibile reacții adverse la medicamente în orice boală, de identificarea unei legături temporale între administrarea medicamentului și apariția bolii, precum și de similitudinea cu manifestările provocate frecvent de anumite droguri. Au fost descrise numeroase asociații între anumite medicamente și reacții specifice, dar există întotdeauna un „prim caz" pentru o nouă asociere și orice medicament trebuie suspectat drept cauză a unui efect advers atunci când cadrul clinic este sugestiv.

Boala legată de o acțiune farmacologică a medicamentului este adesea mai ușor de recunoscut decât cea de natură imunologică sau prin alte mecanisme. De exemplu, reacții adverse de tipul aritmiilor cardiace la pacienții care primesc digitală, hipoglicemia la cei care primesc insulină și sângerările la pacienții ce primesc anticoagulante pot fi mai ușor legate de administrarea acestor medicamente, spre deosebire de simptome de tipul febrei sau rash-ului care pot fi provocate de multe medicamente sau de alți factori.

Odată suspectată o reacție adversă, întreruperea administrării medicamentului incriminat, urmată de dispariția reacției adverse este o dovadă prezumtivă de afecțiune produsă de medicament. Dovada hotărâtoare poate fi adusă prin reintroducerea precaută a medicamentului și observarea reapariției reacției. Aceasta este necesar numai dacă confirmarea este utilă pentru tratamentul ulterior al pacientului și dacă manevra nu implică un risc excesiv. În cazul reacțiilor adverse dependente de concentrația medicamentului, scăderea dozei poate fi urmată de dispariția reacțiilor, iar creșterea dozei poate duce la reapariția lor. Atunci când se bănuiește o reacție alergică, readministrarea medicamentului ar putea fi riscantă, deoarece este posibilă apariția șocului anafilactic. Readministrarea nu este indicată în aceste condiții, în afară de cazul în care nu sunt disponibile medicamente alternative, iar tratamentul este absolut necesar.

Dacă pacientul primește mai multe medicamente în momentul în care se suspectează o reacție adversă, medicamentele incriminate cel mai probabil în producerea acestora pot fi obișnuit identificate. Toate medicamentele trebuie întrerupte imediat sau, dacă nu este posibil, ele pot fi întrerupte pe rând, începând cu cel bănuit cel mai mult de reacții adverse, iar pacientul trebuie monitorizat pentru observarea ameliorării simptomatologiei. Timpul necesar pentru dispariția efectelor adverse dependente de concentrația medicamentului depinde de perioada de timp în care concentrația scade sub nivelul asociat cu efecte adverse și aceasta depinde, la rândul său, de concentrația sanguină inițială și de rata eliminării sau metabolizării medicamentului. Efectele secundare ale medicamentelor cu timp de înjumătățire lung, de tipul fenobarbitalului, dispar în timp îndelungat.

Medicamentele recunoscute ca producând un număr de reacții adverse sunt cuprinse în tabelul 69-1. Acest tabel include atât reacții adverse bine documentate, cât și unele mai puțin cunoscute, concentrându-se asupra acelora care sunt suficient de nocive pentru a fi luate în considerare. El poate fi utilizat pentru a sugera medicamentul care determină cel mai probabil o anumită reacție adversă; absența unui medicament din tabel nu exclude posibilitatea implicării acestuia în acea reacție adversă.

Au fost identificați anticorpi serici la unele persoane cu alergii medicamentoase, implicând elementele figurate sanguine, cum ar fi agranulocitoza, anemia hemolitică și trombocitopenia. De exemplu, atât chinina, cât și chinidina pot produce agregare plachetară in vitro, în prezența complementului și a serului provenit de la un pacient care a dezvoltat o trombocitopenie după administrarea unuia dintre aceste medicamente.

Este important pentru diagnostic să obținem de la pacient un istoric al terapiei urmate. Atenția trebuie îndreptată atât

Tabelul 69-1

Manifestări clinice ale reacțiilor adverse la medicamente

I. MANIFESTĂRI MULTISISTEMICE

Anafilaxie	Lupus indus medicamentos	Febră	Boala serului
Cefalosporine	Acebutolol	Acid aminosalicilic	Aspirină
Demeclociclină	Asparaginază	Amfotericina B	Beta-lactamine
Dextran	Barbiturice	Antihistaminice	Peniciline
Dextran feric	Bleomicină	Carbenicilină	Propiltiouracil
Imunoglobuline administrate intravenos	Cefalosporine	Imunoglobuline administrate intravenos	Streptokinază
Inhibitori ai enzimei de conversie	Chinidină	Novobiocină	Streptomicină
Insulină	Fenolftaleină	Pamidronat	Sulfonamide
Lidocaină	Fenitoină	Peniciline	Vasculită
Medicamente iodurate sau substanțe de contrast iodate	Hidralazină	Streptokinază	Alopurinol
Penicilină	Ioduri	Hiperpirexie	Aminopeniciline
Procaină	Izoniazidă	Antipsihotice	Hidantoine
Streptomicină	Metildopa	Sindrom neuroleptic malign	Penicilină
Sulfobromoftaleină	Procainamidă	Antipsihotice	Propiltiouracil
Angioedem	Sulfonamide	Antidopaminergice	Sulfonamide
Inhibitori ai enzimei de conversie	Tiouracil		Tiazide
Peniciline			

(continuare)

Manifestări clinice ale reacțiilor adverse la medicamente

II. MANIFESTĂRI ENDOCRINE

- Sindrom Addison-like
  - Busulfan
  - Etomidat
  - Ketoconazol
- Galactoree (pot determina și amenoree)
  - Antidepresive triciclice
  - Domperidon
  - Fenotiazine
  - Metildopa
  - Metoclopramid
  - Rezerpină
- Ginecomastie
  - Antagoniști ai canalelor de calciu
  - Clomifen
  - Digitală
  - Estrogeni
  - Etionamidă
- Ginecomastie *(cont.)*
  - Griseofulvină
  - Izoniazidă
  - Metildopa
  - Rezerpină
  - Spironolactonă
  - Testosteron
- Disfuncții sexuale
  - Tulburări de ejaculare
    - Betanidină
    - Debrisoquină
    - Guanetidină
    - Tioridazină
  - Scăderea libidoului și impotență
    - Beta blocanți
    - Clonidină
    - Contraceptive orale
    - Diuretice
    - Litiu
- Disfuncții sexuale
  - Scăderea libidoului și impotență *(cont.)*
    - Metildopa
    - Tranchilizante majore
    - Sedative
  - Tulburări ale spermatogenezei sau ovogenezei
    - Citotoxice
  - Priapism
    - Trazodonă
- Tulburări ale funcției tiroidiene (afecțiuni care determină rezultate anormale ale testelor funcționale tiroidiene)
  - Acetazolamidă
  - Amiodaronă
  - Bromsulfoftaleină
  - Clorpropamidă
- Tulburări ale funcției tiroidiene *(cont.)*
  - Clofibrat
  - Colestipol și acid nicotinic
  - Contraceptive orale
  - Dimercaprol
  - Fenindionă
  - Fenotiazine (pe termen lung)
  - Fenilbutazona
  - Fenitoină
  - Ioduri
  - Litiu
  - Săruri de aur
  - Sulfamide
  - Tolbutamidă
- Carcinom vaginal
  - Dietilstilbestrol (administrat mamei)

III. MANIFESTĂRI METABOLICE

- Hiperbilirubinemie
  - Novobiocină
  - Rifampicină
- Hipercalcemie
  - Antiacide cu alcalii absorbabili
  - Calcitonină
  - Tiazide
  - Vitamină D
- Hiperglicemie
  - Asparaginază
  - Acid etacrinic
  - Clortalidonă
  - Contraceptive orale
  - Diazoxid
  - Encainidă
  - Fenitoină
  - Furosemid
  - Glucocorticoizi
  - Hormon de creștere
  - Niacină
  - Pentamidină
  - Tiazide
- Hipoglicemie
  - Chinină
  - Hipoglicemiante orale
  - Insulină
  - Octreotid
  - Pentamidină
- Hiperpotasemie
  - Amilorid
  - Ciclosporină
  - Citotoxice
  - Heparină
  - Inhibitori ai enzimei de conversie
  - Litiu
  - Pentamidină
  - Preparate de potasiu (inclusiv substituenți ai sării)
  - Medicamente săruri de potasiu
  - Spironolactonă
  - Succinilcolină
  - Supradoză de digitală
  - Triamteren
  - Trimetoprim
- Hipopotasemie
  - Alcaloză de alcali-indusă
  - Amfotericina B
  - Carbenoxolona
  - Corticosteroizi
  - Diuretice
  - Diuretice osmotice
  - Gentamicină
  - Insulină
  - Abuz de laxative
- Hipopotasemie *(cont.)*
  - Mineralocorticoizi, unii glucocorticoizi
  - Simpatomimetice
  - Tetraciclină (degradată)
  - Teofilină
  - Vitamină B_{12}
- Hiperuricemie
  - Acid etacrinic
  - Alimentație în exces
  - Aspirină (doze mici)
  - Clortalidonă
  - Ciclosporină
  - Citotoxice
  - Fructoză (iv)
  - Furosemid
  - Pirazinamidă
  - Tiazide
- Hiponatremie
  - De diluție:
    - Antipsihotice
    - Carbamazepină
    - Clorpropamidă
    - Ciclofosfamidă
    - Desmopresină
    - Diuretice
    - Octreotid
    - Vincristină
- Hiponatremie *(cont.)*
  - Pierdere de sare:
    - Clisme
    - Diuretice
    - Imunoglobuline administrate intravenos
    - Manitol
- Acidoză metabolică
  - Acetazolamidă
  - Fenformină
  - Metformină
  - Paraldehidă (degradată)
  - Salicilați
  - Spironolactonă
- Exacerbarea porfiriei
  - Barbiturice
  - Clordiazepoxid
  - Clorpropamidă
  - Contraceptive orale
  - Estrogeni
  - Fenitoin
  - Glutetimid
  - Griseofulvină
  - Meprobamat
  - Rifampicină
  - Sulfonamide

IV. MANIFESTĂRI DERMATOLOGICE

- Acnee
  - Bromuri
  - Contraceptive orale
  - Glucocorticoizi
  - Ioduri
  - Izoniazidă
  - Steroizi anabolizanți sau androgenici
  - Troxidonă
- Alopecie
  - Beta-blocanți
  - Citotoxice
  - Colchicină
  - Contraceptive orale (la întrerupere)
  - Etionamidă
  - Fluconazal
  - Heparină
  - Interferon
  - Litiu
  - Retinoizi
- Eczeme
  - Antihistaminice topice
  - Antimicrobiene topice
  - Anestezice locale topice
  - Captopril
- Eczeme *(cont.)*
  - Creme și loțiuni folosite ca excipienți
  - Lanolină
- Eritem multiform sau sindrom Steven-Johnson
  - Acid nalidixic
  - Acid valproic
  - Alopurinol
  - Aminopeniciline
  - Barbiturice
  - Carbamazepină
  - Clorpropamidă
  - Codeină
  - Etosuximidă
  - Fenilbutazonă
  - Fenitoină
  - Fenolftaleină
  - Imidazoli
  - Ioduri
  - Lamotrigină
  - Peniciline
  - Piroxicam
  - Salicilați
  - Sulfamide
- Eritem multiform sau sindrom Steven-Johnson *(cont.)*
  - Sulfone
  - Tetracicline
  - Tiazide
  - Tocainidă
- Eritem nodos
  - Contraceptive orale
  - Peniciline
  - Sulfonamide
- Dermatită exfoliativă
  - Barbiturice
  - Chinidină
  - Fenilbutazonă
  - Fenitoină
  - Peniciline
  - Săruri de aur
  - Sulfonamide
- Erupții medicamentoase cu localizare specifică
  - Barbiturice
  - Captopril
  - Chinină
  - Foscarnet (ulcerație peniană)
  - Fenolftaleină
- Erupții medicamentoase cu localizare specifică *(cont.)*
  - Fenilbutazonă
  - Salicilați
  - Sulfonamide
- Hiperpigmentație
  - Bleomicină
  - Busulfan
  - Ciclofosfamidă
  - Clorochină și alte antimalarice
  - Contraceptive orale
  - Corticotropină
  - Hipervitaminoză A
  - Fenotiazine
  - Săruri de aur
- Hipertricoză
  - Ciclosporină
  - Fenitoină
  - Minoxidil
- Erupții lichenoide
  - Acid aminosalicilic
  - Antimalarice
  - Clorpropamidă
  - Metildopa

(continuare)

Tabelul 69-1 *(continuare)*

Manifestări clinice ale reacțiilor adverse la medicamente

IV. MANIFESTĂRI DERMATOLOGICE *(continuare)*

Erupții lichenoide *(cont.)*
- Fenotiazine
- Săruri de aur

Modificări unghiale
- Penicilamină
- Retinoizi
- Tetracicline

Fotodermatite
- Acid nalidixic
- AINS
- Captopril
- Clordiazepoxid
- Contraceptive orale

Fotodermatite *(cont.)*
- Furosemid
- Fenotiazine
- Griseofulvină
- Sulfonamide
- Sulfoniluree
- Tetracicline (în special demeclociclină)
- Tiazide

Purpură (vezi și trombocitopenie)
- Aspirină
- Glucocorticoizii
- Rash (nespecific)

Purpură (vezi și trombocitopenie) *(cont.)*
- Allopurinol
- Ampicilină
- Barbiturice
- Fenitoin
- Indapamidă
- Metildopa

Boala Raynaud sau necroza degetelor
- Alcaloizi din ergot
- Betablocante
- Bleomicină

Necroză cutanată
- Warfarină

Urticarie
- Aspirină
- Barbiturice
- Captopril
- Enalapril
- Imunoglobuline administrate intravenos
- Peniciline
- Sulfonamide

V. MANIFESTĂRI HEMATOLOGICE

Agranulocitoză (vezi și pancitopenia)
- Antidepresive triciclice
- Aprindină
- Captopril
- Carbimazol
- Cefotaximă
- Cloramfenicol
- Clozapină
- Cotrimoxazol
- Citotoxice
- Fenotiazine
- Fenilbutazonă
- Indometacină
- Metimazol
- Oxifenbutazonă
- Propiltiouracil
- Săruri de aur
- Sulfonamide
- Ticlopidină
- Tolbutamidă

Anomalii de coagulare/hipotrombinemie
- Acid valproic
- Cefamandol
- Cefoperazonă
- Ketorolac
- Mezlocilină
- Moxalactam
- Piperacilină

Eozinofilie
- Acid aminosalicilic
- Clorpropamidă
- Eritromicină estolat
- Imipramină
- Metotrexat

Eozinofilie *(cont.)*
- Nitrofurantoină
- Procarbazină
- Sulfonamide
- L-Triptofan

Anemie hemolitică
- Acid aminosalicilic
- Acid mefenamic
- Cefalosporine
- Chinidină
- Clorpromazină
- Dapsonă
- Fenacetină
- Insulină
- Izoniazidă
- Levodopa
- Melfalan
- Metildopa
- Peniciline
- Procainamidă
- Rifampicină
- Sulfonamide

Anemie hemolitică (în prezența deficitului de G6PD)
- Acid aminosalicilic
- Acid nalidixic
- Antimalarice, de exemplu primachină
- Aspirină
- Chinidină
- Cloramfenicol
- Cotrimoxazol
- Dapsonă
- Fenacetină
- Nitrofurantoină
- Probenecid

Anemie hemolitică *(cont.)*
- Procainamidă
- Sulfonamide
- Vitamină C
- Vitamină K

Leucocitoză
- Glucocorticoizi
- Litiu

Limfadenopatie
- Fenitoină
- Primidonă

Anemie megaloblastică
- Antagoniști ai acidului folic
- Contraceptive orale
- Cotrimoxazol
- Fenobarbital
- Fenitoină
- Primidonă
- Protoxid de azot (expunere repetată sau prelungită)
- Triamteren
- Trimetroprim

Pancitopenie (anemie aplastică)
- Carbamazepină
- Carbimazol
- Cloramfenicol
- Citotoxice
- Felbamat
- Fenilbutazonă
- Fenitoină
- Mefenitoină
- Mepacrină
- Oxifenbutazonă
- Perclorat de potasiu
- Quinacrină
- Săruri de aur

Pancitopenie *(cont.)*
- Sulfonamide
- Tiouracil
- Trimetadionă
- Zidovudină (AZT)

Aplazie eritrocitară pură
- Azatioprină
- Clorpropamidă
- Fenitoină
- Izoniazidă

Trombocitopenie (vezi și pancitopenie)
- Acetazolamidă
- Aspirină
- Carbamazepină
- Carbenicilină
- Chinidină
- Chinină
- Clorpropamidă
- Clortalidonă
- Cotrimoxazol
- Digitoxină
- Fenilbutazonă
- Fenitoină și alte hidantoine
- Furosemid
- Heparină
- Indometacină
- Izoniazidă
- Metildopa
- Moxalactam
- Novobiocină
- Oxifenbutazonă
- Săruri de aur
- Tiazide
- Ticarcilină

VI. MANIFESTĂRI CARDIOVASCULARE

Durere toracică acută (neischemică)
- Bleomicină

Exacerbarea anginei
- Alfa-blocanți
- Beta-blocanți (la întreruperea tratamentului)
- Ergotamină
- Hidralazină
- Metisergidă
- Minoxidil
- Nifedipină
- Oxitocină
- Sumatriptan
- Tiroxină în exces
- Vasopresină

Aritmii
- Adriamicină
- Antiaritmice
- Antidepresive triciclice
- Astemizol
- Atropină
- Anticolinesterazice

Aritmii *(cont.)*
- Beta-blocanți
- Cisapridă
- Daunorubicină
- Digitală
- Emetină
- Eritomicină
- Fenotiazine (în special tioridazin)
- Guanetidină
- Hormoni tiroidieni
- Ketanserină
- Litiu
- Papaverină
- Pentamidină
- Probucol
- Simpatomimetice
- Terfenadină
- Teofilină
- Verapamil

Bloc AV
- Clonidină
- Metildopa
- Verapamil

Cardiomiopatie
- Adriamicină
- Daunorubicină
- Emetină
- Litiu
- Fenotiazine
- Sulfonamide
- Simpatomimetice

Retenție de lichide/insuficiență cardiacă congestivă/edem
- Beta-blocanți
- Blocanți ai canalelor calciului
- Carbenoxolonă
- Diazoxid
- Estrogeni
- Fenilbutazonă
- Indometacină
- Manitol
- Minoxidil
- Steroizi
- Verapamil

Hipotensiune (vezi și aritmii)
- Amiodaronă (perioperator)

Hipotensiune *(cont.)*
- Blocanți ai canalelor de calciu, de exemplu nifedipină
- Chinidină
- Diuretice
- Fenotiazine
- Interleukină 2
- Levodopa
- Morfină
- Nitroglicerină
- Protamină
- Sânge citratat

Hipertensiune
- AINS (unele)
- Antidepresive triciclice cu simpatomimetice
- Clonidină (la întrerupere)
- Contraceptive orale
- Corticotropină
- Ciclosporină
- Glucocorticoizi
- Inhibitori ai monoaminoxidazei cu simpatomimetice

(continuare)

Tabelul 69-1 *(continuare)*

Manifestări clinice ale reacțiilor adverse la medicamente

VI. MANIFESTĂRI CARDIOVASCULARE – *(continuare)*

Hipertensiune *(cont.)*
- Simpatomimetice

Pericardită
- Emetină
- Hidralazină
- Metisergidă
- Procainamidă

Efuziune pericardiacă
- Minoxidil

Tromboembolism
- Contraceptive orale

VII. MANIFESTĂRI RESPIRATORII

Obstrucție a căilor aeriene (bronhospasm, astm; vezi și anafilaxia)
- Adenozină
- AINS, de exemplu aspirină, indometacină
- Beta-blocanți
- Cefalosporine
- Medicamente colinergice
- Penicilină
- Pentazocină
- Streptomicină
- Tartrazină (medicamente cu pigment galben)

Tuse
- Inhibitori ai enzimei de conversie (IEC)

Congestie nazală
- Abuz de decongestionante
- Contraceptive orale
- Guanetidină
- Izoproterenol
- Rezerpină

Edem pulmonar
- Heroină
- Hidroclorotiazidă
- Interleukină 2
- Metadonă
- Propoxifen
- Substanțe de contrast

Hipertensiune pulmonară
- Fenfluramină

Infiltrate pulmonare
- Aciclovir
- Amiodaronă
- Aur
- Azatioprină
- Bleomicină
- Busulfan
- Carmustină (BCNU)
- Clorambucil
- Ciclofosfamidă
- Melfalan
- Metotrexat

Infiltrate pulmonare *(cont.)*
- Metisergidă
- Mitomicină C
- Nitrofurantoină
- Procarbazină
- Sulfonamide

Deprimare respiratorie
- Aminoglicozide
- Hipnotice
- Opioide
- Polimixine
- Sedative
- Trimetafan

VIII. MANIFESTĂRI GASTROINTESTINALE

Hepatită colestatică
- Acetohexamidă
- Acid clavulanic/Amoxicilină
- Androgeni
- Ciclosporine
- Clorpropamidă
- Contraceptive orale
- Eritromicină estolat
- Fenotiazine
- Flucloxacilină
- Metimazol
- Nitrofurantoină
- Săruri de aur
- Steroizi anabolizanți

Constipație sau ileus
- Antidepresive triciclice
- Carbonat de calciu
- Fenotiazine
- Ganglioplegice
- Hidroxid de aluminiu
- Opiacee
- Rășini schimbătoare de ioni
- Sulfat de bariu
- Sulfat feros
- Verapamil

Diaree sau colită
- Antibiotice (cu spectru larg)
- Clindamicină
- Cocaină
- Colchicină
- Contraceptive orale
- Digitală
- Guanetidină
- Lactoza (excipient)
- Lincomicină
- Magneziu din antiacide
- Metildopa
- Misoprostol
- Purgative
- Rezerpină
- Ticlopidină

Leziuni hepatocelulare difuze
- Acetaminofen (paracetamol)
- Acebutolol
- Alopurinol
- Acid aminosalicilic
- Amiodaronă
- Aprindină
- Carbenicilină
- Ciclofosfamidă
- Dapsonă
- Diclofenac
- Eritromicină estolat
- Etionamidă
- Felbamat
- Fenitoină și alte hidantoine
- Gliburidă
- Halotan
- Inhibitori ai monoaminoxidazei
- Izoniazidă
- Ketoconazol
- Labetalol
- Lovastatină
- Metimazol
- Metotrexat
- Metoxifluran
- Metildopa
- Niacină
- Nifedipină
- Nitrofurantionă
- Oxifenisatină
- Propoxifen
- Propiltiouracil
- Piridium
- Rifampicină
- Salicilați
- Sulfonamide
- Tacrină
- Tetracicline
- Trazodonă
- Valproat de sodiu
- Verapamil
- Zidovudină (AZT)

Calculi vezicali/pseudolitiază biliară
- Ceftriaxonă

Ulcerații intestinale
- Forme farmaceutice solide de KCl

Malabsorbție
- Acid aminosalicilic
- Antibiotice (cu spectru larg)
- Colestiramină
- Colchicină
- Colestipol
- Citotoxice
- Fenobarbital
- Fenitoina
- Neomicină
- Primidonă

Greață sau vărsături
- Clorură de potasiu
- Digitală
- Estrogeni
- Levodopa
- Opiacee
- Sulfat feros
- Tetracicline
- Teofilină

Modificări orale
- Decolorarea dinților:
  - Tetraciclină
- Uscăciunea gurii:
  - Anticolinergice
  - Antidepresive triciclice
  - Clonidină
  - Levodopă
  - Metildopă
- Hiperplazie gingivală:
  - Antagoniști de calciu
  - Ciclosporină
  - Fenitoină
- Tumefierea glandelor salivare
  - Bethanidină
  - Bretiliu

Modificări orale
- Tumefierea glandelor salivare *(cont.)*
  - Clonidină
  - Fenilbutazonă
  - Guanetidină
  - Ioduri
- Modificări ale gustului
  - Acetazolamidă
  - Biguanide
  - Captopril
  - Griseofulvină
  - Litiu
  - Metronidazol
  - Pencilamină
  - Rifampicină
- Ulcerații
  - Aspirină
  - Citotoxice
  - Izoproterenol (sublingual)
  - Violet de gențiană
- Pancreatină

Pancreatită
- Acid valproic
- Asparaginază
- Azatioprină
- Acid etacrinic
- Contraceptive orale
- Didanozină
- Estrogeni
- Furosemid
- Glucocorticoizi
- Mercaptapurină
- Opiacee
- Pentamidină
- Sulfonamide
- Tiazide

Ulcer peptic sau hemoragie
- AINS
- Aspirină
- Acid etacrinic
- Glucocorticoizi
- Rezerpină (în doze mari)

IX. MANIFESTĂRI RENALE

Incontinență/Disfuncții vezicale
- Anticolinergice
- Antidepresive triciclice
- Disopiramidă
- Inhibitori ai monoaminoxidazei
- Prazosin
- Terazosin

Calculi
- Acetazolamidă
- Vitamină D

Defect de concentrare cu poliurie (sau diabet insipid nefrogen)
- Demeclociclină
- Litiu
- Metoxifluran
- Vitamină D

Cistită hemoragică
- Ciclofosfamidă

Nefrită interstițială
- AINS
- Alopurinol
- Cefalosporine

Nefrită interstițială *(cont.)*
- Ciprofloxacină
- Fenindionă
- Furosemid
- Peniciline, în special meticilină
- Rifampicină
- Sulfonamide
- Tiazide

(continuare)

Tabelul 69-1 *(continuare)*

Manifestări clinice ale reacțiilor adverse la medicamente

IX. MANIFESTĂRI RENALE

- Nefropatii
  - Analgezice (de exemplu, fenacetină)
- Sindrom nefrotic
  - Captopril
  - Fenindionă
  - Ketoprofen
  - Penicilamină
  - Probenecid
  - Săruri de aur
- Uropatie obstructivă
  - Extrarenală
  - Metisergidă
- Intrarenală
  - Acyclovir
  - Citotoxice
  - Metotrexat
  - Metirozină
- Disfuncție renală
  - AINS
  - Ciclosporină
  - Inhibitori ai enzimei de conversie
  - Pentamidină
  - Triamteren
- Acidoză tubulară renală
  - Acetazolamidă
  - Amfotericină B
  - Tetraciclină degradată
- Necroză tubulară
  - Aminoglicozide
  - Amfotericina B
  - Cefaloridină
  - Colistină
  - Ciclosporină
  - Imunoglobuline administrate intravenos
  - Metoxifluran
  - Polimixine
  - Substanțe de contrast radioiodate
  - Sulfonamide
  - Tetracicline

X. MANIFESTĂRI NEUROLOGICE

- Meningite aseptice
  - Imunoglobuline administrate intravenos
- SNC/vasculită/hemoragie cerebrală
  - Fenilpropanolamină
- Exacerbarea miasteniei
  - Aminoglicozide
  - D-Penicilamină
  - Polimixine
- Efecte extrapiramidale
  - Antidepresive triciclice
  - Butirofenone, (de exemplu haloperidol)
  - Contraceptive orale
  - Fenotiazine
  - Levodopa
  - Metildopa
  - Metoclopramidă
  - Rezerpină
- Celafee
  - Bromuri
  - Ergotamină (la întrerupere)
  - Gliceril trinitrat
  - Hidralazină
  - Imunoglobuline administrate intravenos
  - Indometacină
- Neuropatie periferică
  - Acid nalidixic
  - Amiodaronă
  - Antidepresive triciclice
  - Cisplatină
  - Clioquinol
  - Clofibrat
  - Cloramfenicol
  - Clorochină
  - Clorpropramid
  - Demeclociclină
  - Disopiramidă
  - Etambutol
  - Etionamidă
  - Fenelzină
  - Fenitoină
  - Glutetimidă
  - Hidralazină
  - Izoniazidă
  - Metisergidă
  - Metronidazol
  - Mustină
  - Nitrofurantoină
  - Perhexilină
  - Polimixină, colistină
  - Procarbazină
  - Streptomicină
  - Tolbutamidă
  - Vincristină
- Pseudotumor cerebri (sau hipertensiune intracraniană)
  - Amiodaronă
  - Contraceptive orale
  - Glucocorticoizi
  - Hipervitaminoză A
  - Mineralocorticoizi
  - Tetracicline
- Convulsii
  - Acid nalidixic
  - Amfetamine
  - Analeptice
  - Antidepresive triciclice
  - Fenotiazine
  - Fizostigmină
  - Imipenem
  - Izoniazidă
  - Lidocaină
  - Litiu
  - Meperidină
  - Peniciline
  - Teofilină
  - Vincristină
- Tulburări ale somnului
  - Lovastatina
- Accident vascular cerebral
  - Cocaină
  - Contraceptive orale
- Tremurături
  - Agoniști beta-adrenergici

XI. MANIFESTĂRI OCULARE

- Cataractă
  - Busulfan
  - Clorambucil
  - Fenotiazine
  - Glucorticoizi
- Alterări ale vederii în culori
  - Barbiturice
  - Digitală
  - Metaqualonă
  - Streptomicină
  - Sulfonamide
  - Tiazide
  - Troxidonă
- Edem cornean
  - Contraceptive orale
- Opacități corneene
  - Clorochină
  - Indometacină
  - Mepacrin
  - Vitamină D
- Dureri oculare
  - Nifedipină
- Glaucom
  - Bromură de ipratropiu
  - Midriatice
  - Simpatomimetice
- Nevrită optică
  - Acid aminosalicilic
  - Chinină
  - Cloramfenicol
  - Clioquinol
  - Etambutol
  - Fenotiazine
  - Fenilbutazonă
  - Izoniazidă
  - Penicilamină
  - Streptomicină
- Retinopatie
  - Clorochină
  - Fenotiazine

XII. MANIFESTĂRI OTICE

- Surditate
  - Acid etacrinic
  - Aminoglicozide
  - Aspirină
  - Bleomicină
  - Chinină
  - Cisplatină
  - Clorochină
  - Deferoxamină
  - Eritromicină
  - Furosemid
  - Interferon
  - Mustină
  - Nortriptilină
- Tulburări vestibulare
  - Aminoglicozide
  - Chinină
  - Mustină

XIII. MANIFESTĂRI MUSCULO-SCHELETICE

- Tulburări osoase
  - Osteoporoza:
    - Glucocorticoizi
    - Heparină
  - Gută: vezi Hiperuricemia
  - Osteomalacie:
    - Anticonvulsivante
    - Glutetimidă
    - Hidroxid de aluminiu
- Miopatie sau mialgie
  - Amfotericină B
  - Carbenoxolonă
  - Cimetidină
  - Clorochină
  - Clofibrat
  - Contraceptive orale
  - Glucocorticoizi
  - Zidovudină
- Rabdomioliză
  - Gemfibrozil
  - Lovastatină
- Ruptură de tendoane
  - Triazolam

XIV. MANIFESTĂRI PSIHICE

- Stări delirante sau confuzive
  - Amantadină
  - Aminofilină
  - Anticolinergice
  - Antidepresive
  - Bromuri
  - Cimetidină
  - Digitală
  - Glucocorticoizi
  - Izonianidă
  - Fenotiazine
  - Levodopa
  - Metildopa
  - Peniciline
  - Ranitidină
  - Sedative și hipnotice
  - Vigabatrină
- Depresie
  - Amfetamină (la întrerupere)
  - Antihipertensive cu acțiune centrală (rezerpină, metildopa, clonidină)
  - Beta-blocanți
  - Glucocorticoizi
  - Levodopa

(continuare)

Tabelul 69-1 *(continuare)*

Manifestări clinice ale reacțiilor adverse la medicamente

XIV. MANIFESTĂRI PSIHICE – *(continuare)*

Somnolență	Stări halucinatorii *(cont.)*	Hipomanie, manie sau reacții	Reacții schizofrenic-like sau
Antidepresive triciclice	Beta-blocanți	de excitație *(cont.)*	paranoide *(cont.)*
Antihistaminice	Levodopa	Levodopa	Antidepresive triciclice
Anxiolitice	Meperidină	Simpatomimetice	Bromuri
Clonidină	Opioide	Hipersexualitate	Glucocorticoizi
Metildopa	Pentazocină	Antiparkinsoniene	Inhibitori MAO
Rezerpină	Hipomanie, manie sau reacții	Pierderea memoriei	Levodopa
Tranchilizante majore	de excitație	Triazolam	Tulburări de somn
Stări halucinatorii	Antidepresive triciclice	Reacții schizofrenic-like sau	Anorexice
Amantadină	Glucocorticoizi	paranoide	Inhibitori MAO
Antidepresive triciclice	Inhibitori ai MAO	Acid lisergic	Levodopa
		Amfetamine	Simpatomimetice

către medicamentele care se eliberează fără rețetă, cât și către cele eliberate numai cu rețetă. Fiecare medicament poate fi responsabil de efecte secundare și pot să apară interacțiuni adverse între cele eliberate cu rețetă și cele eliberate fără rețetă. În plus, se întâmplă frecvent ca pacienții să fie sub îngrijirea mai multor medici, de aceea pacienților li se pot recomanda medicamente cu efect sinergic, analog, cumulativ sau opus, dacă medicii nu sunt avizați asupra istoricului medicamentelor administrate pacientului. Înainte de a-i prescrie orice fel de medicație, fiecare medic trebuie să se informeze asupra medicamentelor pe care le-a primit pacientul, cel puțin în ultimele 30 zile. O sursă de expunere la un medicament suplimentar, frecvent omisă, este terapia topică; de exemplu, un pacient care acuză simptome asociate bronhspasmului poate să omită faptul că folosește un beta blocant pentru uz oflalmic, dacă nu este întrebat în acest sens. Deseori, există antecedente de reacții adverse la medicamente ale pacientului. Deoarece asemenea pacienți au predispoziție pentru afecțiuni induse de medicamente, anamneza în această privință reprezintă o precauție suplimentară pentru prescrierea medicamentelor.

Pot fi identificați pacienții cu anomalii biochimice, cum ar fi deficitul de G6PD eritrocitară. Cei mai mulți pacienți cu deficit de G6PD sunt negri sau provin din zona mediteraneană. Crizele hemolitice induse de medicamente pot fi evitate prin testarea activității enzimatice înainte de administrarea medicamentelor care pot determina reacția. În mod similar, pacienții cu un nivel seric anormal al pseudocolinesterazei pot avea apnee prelungită atunci când primesc succinilcolină.

COMENTARII GENERALE Nici un medicament nu este complet lipsit de efecte secundare, iar un efect secundar pentru un pacient poate fi efectul farmacologic dorit pentru un alt pacient. Reglementările curente privind medicamentele permit medicilor să aibă o încredere considerabilă în puritatea, biodisponibilitatea și eficacitatea medicamentelor pe care le prescriu. Totuși, medicii trebuie să cântărească bine toxicitatea potențială, în raport cu beneficiile posibile. Astfel, toxicitatea care ar fi acceptată în cazul unui agent antineoplazic eficient nu este permisă la contraceptivele orale. Datorită numărului mic de pacienți tratați, necesari în studiile de premarketing, nu pot fi identificate reacțiile adverse rare, de aceea, prima responsabilitate pentru identificare și raportarea acestor efecte revine clinicianului, prin folosirea unor variate sisteme naționale de raportare a reacțiilor adverse, cum ar fi cele elaborate de Food and Drug Administration în Statele Unite ale Americii și Committee on Safety of Medicine în Marea Britanie. Publicarea unei reacții adverse recent identificate poate stimula, într-un timp scurt, raportarea unor reacții similare, care anterior nu erau recunoscute.

Prevenirea reacțiilor adverse la medicamente implică, în primul rând, un indice mare de suspiciune că apariția unui nou semn sau simptom poate fi legală de medicament. Reducerea dozei sau întreruperea medicației suspectate clarifică de obicei problema reacțiilor toxice dependente de concentrația medicamentului. Medicii trebuie să cunoască bine efectele adverse obișnuite ale medicamentelor pe care le utilizează, iar atunci când au dubii să consulte literatura de specialitate.

BIBLIOGRAFIE

Brennan TA et al: Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: Results of the Harvard Medical Practice Study I. N Engl J Med 324:370, 1991

Davies DM: *Textbook of Adverse Drug Reactions*, 4th ed. New York, Oxford University Press, 1991

Feldmann U: Design and analysis of drug safety studies, with special reference to sporadic drug use and acute adverse reactions. J Clin Epidemiol 46:237, 1993

Hallas J et al: Drug related admissions to medical wards: A population based survey. Br J Clin Pharmacol 33:61, 1992

Hoigne R et al: Risk factors for adverse drug reactions: Epidemiological approaches. Eur J Clin Pharmacol 39:321, 1990

Johnson JA, Bootman JL: Drug-related morbidity and mortality: A cost-of-illness model. Arch Intern Med 155:1949, 1995

Leape LL et al: The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. N Engl J Med 324:377, 1991

Roujeau J-C et al: Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. N Engl J Med 333:1600, 1995

Roujeau J-C, Stern RS: Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 331:1272, 1994

Waller PC: Measuring the frequency of adverse drug reactions. Br J Clin Pharmacol 33:249, 1992

70

Lewis Landsberg, James B. Young

FIZIOLOGIA ȘI FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

ORGANIZAREA FUNCȚIONALĂ A SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

Sistemul nervos vegetativ inervează mușchii netezi vasculari și viscerali, glandele endocrine și exocrine, precum și celulele parenchimatoase din diferite organe. Funcționând sub nivelul de conștiență, sistemul nervos vegetativ răspunde rapid și continuu la orice perturbare care amenință homeostazia mediului intern. Multe funcții sunt guvernate de acest sistem: distribuția fluxului sanguin și menținerea perfuziei tisulare, reglarea presiunii sanguine, reglarea volumului și a compoziției fluidului extracelular, utilizarea energiei metabolice și aportul de substrat, controlul mușchilor netezi viscerali și al glandelor.

ORGANIZARE ANATOMICĂ Neuronii vegetativi, localizați în ganglioni situați în afara sistemului nervos central, dau naștere nervilor vegetativi postganglionari, care inervează organe și țesuturi din întreg organismul (figura 70-1). Activitatea nervilor vegetativi este controlată de neuroni centrali sensibili

la diferite impulsuri aferente. După integrarea centrală a informației aferente, eferența vegetativă este ajustată astfel încât să permită funcționarea celor mai importante organe, în concordanță cu nevoile întregului organism. Conexiunile între cortexul cerebral și centrii vegetativi din trunchiul cerebral coordonează eferențele vegetative cu funcțiile psihice superioare.

Diviziunile simpatică și parasimpatică Neuronii preganglionari ai sistemului nervos parasimpatic trimit axoni care părăsesc sistemul nervos central, participă la formarea nervilor cranieni III, VII, IX și X, precum și a nervilor sacrați 2 și 3, pe când neuronii preganglionari ai sistemului nervos simpatic trimit axoni ce părăsesc măduva spinării între segmentele T1-L2 (figura 70-1). Răspunsurile la stimularea simpatică și parasimpatică sunt frecvent antagonice, de exemplu, efectele opuse asupra frecvenței cardiace și motilității intestinale. Acest antagonism reflectă interacțiuni extrem de coordonate în cadrul sistemului nervos central; modificările care rezultă în activitatea simpatică și parasimpatică, deseori reciproce, asigură un control mai precis asupra răspunsurilor vegetative, decât cel care s-ar realiza prin modulări ale unui singur sistem.

Neurotransmițători *Acetilcolina* (AC) este neurotransmițătorul preganglionar pentru ambele diviziuni ale sistemului nervos vegetativ, dar și neurotransmițătorul postganglionar al neuronilor parasimpatici. Nervii care eliberează AC sunt denumiți colinergici. *Norepinefrina* (NE) este neurotransmițătorul neuronilor simpatici postganglionari; acești nervi sunt denumiți adrenergici. În cadrul eferenței simpatice, neuronii postganglionari care inervează glandele sudoripare ecrine (și probabil unele vase sanguine care vascularizează mușchii scheletici) sunt de tip colinergic.

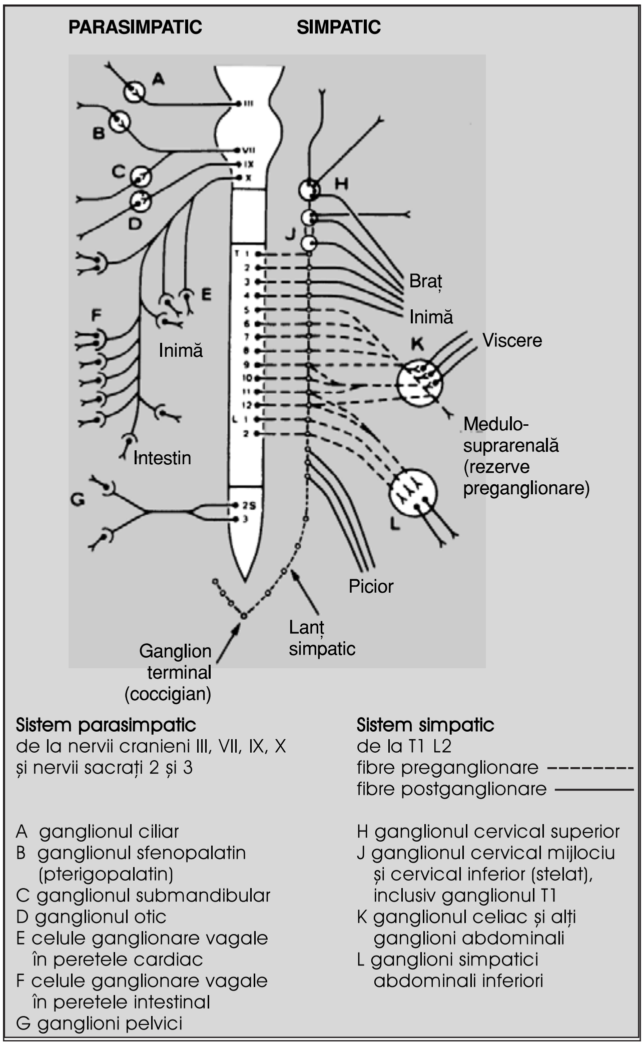


FIGURA 70-1 Reprezentarea schematică a sistemului nervos vegetativ. (*După Moskowitz M. Clin Endocrin Metab 6:77, 1977.*)

SISTEMUL NERVOS SIMPATIC ȘI MEDULOSUPRARENALA

CATECOLAMINELE Toate cele 3 catecolamine naturale, *norepinefrina* (NE), *epinefrina* (E) și *dopamina*, funcționează ca neurotransmițători în cadrul sistemului nervos central. NE, neurotransmițătorul terminațiilor nervoase simpatice postganglionare, își exercită efectele locale în imediata vecinătate a locului eliberării sale. E, hormonul circulant al medulosuprarenalei, influențează o serie de procese din întreg organismul. Există, de asemenea, un sistem dopaminergic periferic, care nu este însă suficient cunoscut.

Biosinteză (figura 70-2) Catecolaminele sunt sintetizate din aminoacidul tirozină, care este hidroxilat secvențial la dihidroxifenilalanină (dopa), decarboxilat la dopamină, apoi hidroxilat în poziția beta a catenei laterale, formând NE. Prima etapă – hidroxilarea tirozinei – este etapa care limitează rata de sintetizare și este controlată în așa fel încât sinteza dopa să fie cuplată cu eliberarea de NE. Acest control este realizat de modificări în activitatea și concentrația tirozin-hidroxilazei. La nivelul medulosuprarenalei și neuronilor centrali ce utilizează E drept neurotransmițător, NE este N-metilată la E sub acțiunea enzimei feniletanolamin-N-metiltransferaza (FNMT).

Metabolismul catecolaminelor Transformările metabolice majore ale catecolaminelor sunt reprezentate de O-metilarea la nivelul grupării hidroxil din poziția meta și de dezaminarea oxidativă. O-metilarea este catalizată de enzima catecol-O-metiltransferază (COMT), iar dezaminarea oxidativă are loc sub acțiunea monoaminoxidazei (MAO). În ficat și rinichi, COMT este importantă în metabolismul catecolaminelor circulante. MAO, o enzimă mitocondrială prezentă în majoritatea țesuturilor, inclusiv la nivelul terminațiilor nervoase, are un rol mai puțin important în metabolismul catecolaminelor circulante, dar este importantă pentru reglarea depozitelor catecolaminice din terminațiile nervoase simpatice periferice. Metanefrinele și acidul 4-hidroxi-3-metoximandelic (AVM) sunt principalii produși finali ai metabolismului E și NE. Acidul homovanilic (AHV) este produsul final al metabolismului dopaminei.

STOCAREA ȘI ELIBERAREA CATECOLAMINELOR Atât la nivelul medulosuprarenalei, cât și la nivelul terminațiilor nervoase simpatice, catecolaminele sunt stocate în granulații subcelulare și eliberate prin exocitoză. Depozitele mari de catecolamine din aceste țesuturi asigură o importantă rezervă fiziologică, ce menține un aport adecvat de catecolamine în condițiile unei stimulări intense. O varietate de substanțe pot fi stocate, împreună cu catecolaminele, în terminațiile nervoase simpatice și medulosuprarenală și eliberate odată cu catecolaminele în timpul exocitozei. Aceste substanțe, care pot funcționa ca neuromodulatori sau cotransmițători, cuprind peptide de tipul neuropeptidei Y, substanța P și encefalinele; purine, ca ATP și adenozina; alte amine, ca de exemplu, serotonina. La nivelul joncțiunii neuroefectoare, neuromodulatorii coeliberați modifică răspunsul la NE, în timp ce cotransmițătorii exercită efecte fiziologice independente de cele induse de NE.

Medulosuprarenala Țesutul cromafin medulosuprarenal, cuprins într-o pereche de glande suprarenale umane normale, cântărește aproximativ 1 g și conține aproximativ 6 mg de catecolamine, din care 85% E.

Secreția catecolaminică, stimulată de AC eliberată din nervii simpatici preganglionari, are loc după ce influxul de calciu inițiază fuzionarea membranelor granulelor cromafine cu membrana celulară; obliterarea membranei celulare la locul de fuzionare și expulzia întregului conținut solubil al granulelor în spațiul extracelular încheie procesul de exocitoză (figura 70-2). Deși mecanismele moleculare implicate în procesul

de excitoză sunt numai parțial înțelese, s-a dovedit că în proces sunt implicate proteine care au capacitatea de a lega calciul. Odată legat de proteine, ionul de calciu induce o modificare conformațională a acestora, care favorizează fuzionarea granulelor și „ancorarea“ lor la nivelul membranei celulare.

Terminațiile nervoase simpatice periferice Terminațiile nervoase simpatice periferice formează un plex reticular sau bazal care aduce fibrele terminale în contact intim cu celulele efectorii. Întreaga NE din țesuturile periferice se află în terminațiile nervoase simpatice, iar țesuturile bogat inervate conțin mai mult de 1-2 mg/g de țesut. NE stocată în terminațiile nervoase se află în particule subcelulare discrete, analoage granulelor cromafine din medulosuprarenală. MAO din mitocondriile terminațiilor nervoase joacă un rol important în reglarea concentrației locale a NE (figura 70-2). Aminele din veziculele de depozit sunt protejate de dezaminarea oxidativă; aminele din citoplasmă sunt însă dezaminate la metaboliți inactivi. Eliberarea din terminațiile nervoase are loc drept răspuns la potențialele de acțiune propagate în fibrele simpatice terminale.

JONCȚIUNEA PERIFERICĂ NEUROEFECTORIE ADRENERGICĂ Terminațiile nervoase periferice simpatice conțin un sistem de transport aminic, care preia activ aminele din mediul extracelular. Recaptarea NE eliberate local pune capăt acțiunii transmițătorului și contribuie la menținerea rezervelor de NE.

O varietate de factori modifică relația dintre conducerea impulsului neuronal și eliberarea NE. Scăderea temperaturii și acidoza, de exemplu, scad cantitatea de NE eliberată ca răspuns la impulsurile simpatice. Câțiva mediatori chimici operează la nivelul terminațiilor nervoase periferice simpatice (denumite zone prejoncționale sau presinaptice), modificând neurotransmisia simpatică, prin influențarea cantității de NE eliberate ca răspuns la impulsurile nervoase. Modularea prejoncțională poate fi inhibitorie sau stimulatorie. Anumiți modulatori, ca de exemplu, catecolaminele și AC, pot să inhibe sau să faciliteze eliberarea NE, efecte antagonice care sunt mediate de diferiți receptori adrenergici, respectiv colinergici. Compușii care exercită un *efect inhibitor* asupra eliberării NE la nivelul terminației nervoase prejoncționale sunt următorii: catecolaminele (receptorul alfa$_2$), AC (receptorul muscarinic), dopamina (receptorul D$_2$), histamina (receptorul H$_2$), serotonina, adenozina, enkefalinele și prostaglandinele.

Catecolaminele scad eliberarea NE prin intermediul receptorilor alfa prejoncționali, în cadrul unui sistem clasic de feedback negativ. Reglarea prin feedback este complicată de faptul că activarea receptorilor beta facilitează eliberarea NE.

Deși au fost descrise ambele efecte, stimulator și inhibitor, ale AC asupra eliberării NE, efectul inhibitor al AC, mediat de receptorul colinergic muscarinic, are loc la concentrații mici de AC și are, probabil, o mare importanță fiziologică.

REGLAREA CENTRALĂ A EFERENȚELOR SIMPATOADRENERGICE **Centrii simpatici ai trunchiului cerebral** Eferențele simpatice își au originea în substanța reticulată din măduva spinării și punte, precum și în centrii hipotalamici. Porțiunea ventro-rostrală a măduvei spinării, în particular aria desemnată ca măduva rostrală ventrolaterală (MRVL), pare să conțină arii importante simpatoexcitatorii. Fibrele descendente cu originea în acești centri fac sinapsă cu neuronii simpatici preganglionari din cordonul celular intermediolateral al măduvei spinării. Modificări ale proprietăților fizice și chimice ale lichidului extracelular, inclusiv ale nivelurilor circulante ale hormonilor și substraturilor, afectează, de asemenea, eferențele sistemului nervos simpatic. Aria postrema din planșeul ventriculului IV, împreună cu celelalte formațiuni periventriculare se află în afara barierei hematoencefalice și poate avea un rol important în această privință. Deși markerul stimulării simpatoadrenergice intense este un răspuns global (reacția de fugă sau luptă a lui Cannon), modificări discrete ale eferenței simpatice către diferite organe și sisteme controlează continuu numeroase funcții vegetative.

Relația între sistemul nervos simpatic și medulosuprarenală Activitatea sistemului nervos simpatic și secreția medulosuparenalei sunt coordonate, dar nu întotdeauna congruente. În timpul perioadelor de intensă stimulare simpatică, ca de exemplu, expunerea la frig sau efortul fizic intens, medulosuprarenala intervine progresiv, iar E circulantă întărește efectele fiziologice ale stimulării simpatice. În alte situații, sistemul nervos simpatic și medulosuprarenala sunt stimulate independent. Răspunsul la ortostatism, de exemplu, implică predominant sistemul nervos simpatic, în timp ce hipoglicemia stimulează numai medulosuprarenala.

Reglarea simpatică a sistemului cardiovascular Receptorii de întindere din arterele și venele sistemice și pulmonare monitorizează continuu presiunea intravasculară; impulsurile aferente rezultate, după transmiterea și integrarea în trunchiul cerebral, modifică activitatea simpatică

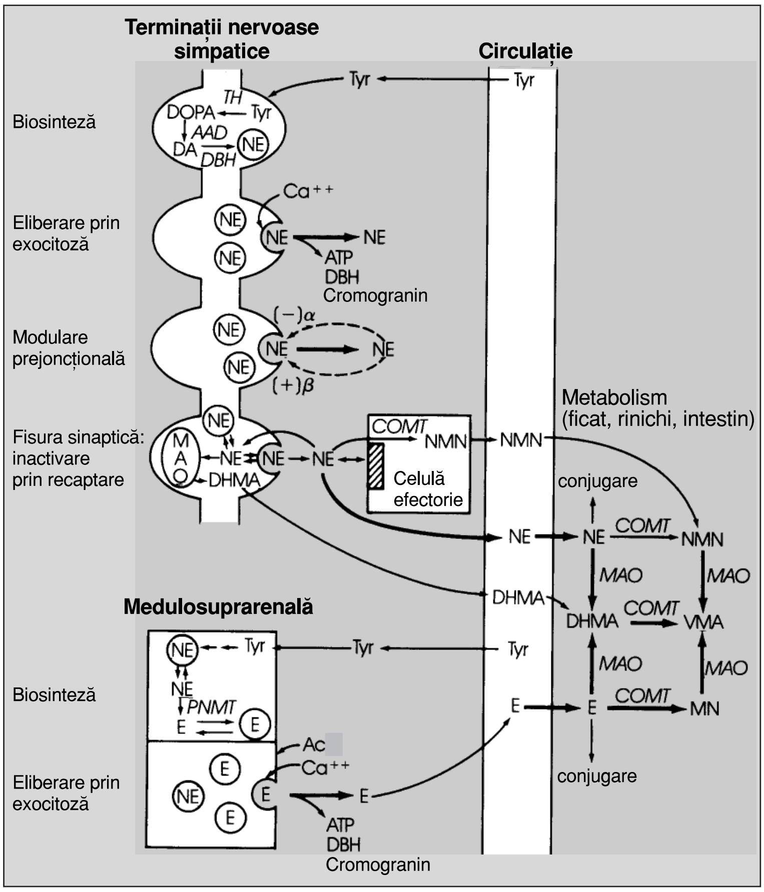


FIGURA 70-2 Biosinteza, eliberarea și metabolismul catecolaminelor. Reprezentarea schematică a unei terminații nervoase simpatice periferice este prezentată în partea superioară a diagramei, ariile bulboase ale terminației nervoase reprezintă varicozitățile identificate prin tehnici de histochimie fluorescentă ca locuri cu concentrație mare a neurotransmițătorului. Sunt reprezentate secvențial, numai în scop demonstrativ, procesele de biosinteză, eliberare, modulare și recaptare; in vivo, ele se desfășoară simultan. În partea inferioară a diagramei sunt ilustrate celulele cromafine ale medulosuprarenalei. (TH = tirozin-hidroxilaza; AAD = decarboxilaza acidului 1-aminoaromatic, DA = dopamina, DBH = dopamin-betahidroxilaza; NE = norepinefrină; PNMT = feniletanolamin-N-metiltransferaza, E = epinefrina, COMT = catecol-O-metil-transferaza, NMN = normetanefrina, MAO = monoaminoxidaza, DHMA = acidul 3,4-dihidroximandelic, VMA = acidul 3-metoxi-4-hidroximandelic).

pentru a menține presiunea sanguină și debitul sanguin la nivelul ariilor critice (figura 70-3).

Baroreceptorii arteriali Creșterea presiunii sanguine stimulează receptorii sinusului aortic și ai arcului aortic. Impulsurile aferente rezultante, după ce sunt transmise la nucleul tractului solitar (NTS) din trunchiul cerebral, inhibă centrii simpatici de la acest nivel (figura 70-3). Acest arc reflex baroreceptor formează o buclă de feedback negativ, în care o creștere a presiuni arteriale determină inhibarea eferențelor simpatice centrale. O cale noradrenergică a trunchiului cerebral interacționează cu NTS, participând la inhibarea eferențelor simpatice. Această cale inhibitorie noradrenergică este stimulată de agoniștii alfa-adrenergici cu acțiune centrală și poate fi implicată în acțiunea anumitor medicamente antihipertensive, ca de exemplu, clonidina, care potențează răspunsul vasodepresor mediat de baroreceptori (capitolul 246). Invers, atunci când presiunea sanguină scade, diminuarea impulsurilor aferente scade inhibiția centrală, determinând creșterea impulsurilor eferente simpatice și creșterea presiunii arteriale.

Presiunea venoasă centrală Receptorii localizați la nivelul pereților venelor mari și ai atriilor sunt implicați, de asemenea, în controlul eferențelor simpatice. Stimularea acestor receptori de către presiunea venoasă mare inhibă centrii simpatici din trunchiul cerebral; când presiunea venoasă centrală este mică, eferența simpatică crește. Conexiunile centrale sunt puțin cunoscute, dar impulsurile aferente sunt transmise prin nervul vag (figura 70-3).

EVALUAREA ACTIVITĂȚII SIMPATOADRENERGICE Evaluarea clinică a activității simpatoadrenergice implică determinări cantitative ale catecolaminelor plasmatice și ale catecolaminelor și metaboliților lor în urină. Cantitatea de catecolamine și metaboliți catecolaminici urinari este utilă în diagnosticul feocromocitomului (capitolul 333).

Catecolaminele plasmatice Catecolaminele din plasma umană pot fi dozate prin tehnici radioenzimatice cu izotopi sau prin cromatografie în fază lichidă, de înaltă performanță, combinată cu detectare electrochimică. Măsurarea catecolaminelor plasmatice furnizează informații asupra activității sistemului nervos simpatic și a activității medulosuprarenalei și a fost larg utilizată la evaluarea activității simpatoadrenergice în cursul investigațiilor clinice la subiecți umani. Cu toate acestea, utilitatea dozării catecolaminelor plasmatice este compromisă de factori ce modifică relația între concentrația plasmatică a catecolaminelor și starea funcțională a sistemului simpatoadrenergic, precum și de importante diferențe regionale ale influențelor simpatice. Tehnicile utilizând ca trasor injecțiile de NE tritiată, care corectează modificările clearance-ului NE, atunci când sunt aplicate pentru o anumită regiune anatomică, estimează, cu o anumită precizie, influențele simpatice regionale și au fost de ajutor în definirea activității diferențiate a sistemului nervos simpatic. Utilitatea clinică a dozării catecolaminelor plasmatice rămâne limitată la evaluarea pacienților cu insuficiență vegetativă și, ocazional, la evaluarea pacienților suspectați de feocromocitom (capitolul 333).

Concentrațiile bazale ale NE plasmatice sunt cuprinse între 0,09-1,8 nmol/l (150-350 pg/ml); nivelurile bazale ale E sunt cuprinse între 135-270 pmol/l (25-50 pg/ml). Timpul de înjumătățire al NE circulante este de aproximativ 2 minute. Nivelul plasmatic al NE este mult influențat de numeroși factori, inclusiv de postură; drept urmare, trebuie să fie controlate condițiile de recoltare a probelor de sânge. Prin convenție, nivelurile plasmatice bazale ale NE sunt cele obținute prin recoltare cu cateter intravenos, după ce pacientul s-a odihnit în decubit dorsal într-un mediu relaxant, cel puțin 30 minute.

Răspunsul NE plasmatice la ortostatism Creșterea predictibilă a concentrației NE circulante în cursul ortostatismului constituie un test convenabil al funcției sistemului nervos simpatic. După 5 minute de menținere a poziției ortostatice, se obține o creștere de 2-3 ori a nivelului plasmatic al NE. Pentru a obține un răspuns normal, este necesar un sistem aferent intact, o transmitere adecvată a aferențelor în sistemul nervos central și un sistem nervos simpatic periferic intact; afectarea oricărei componente reduce creșterea NE circulante.

Nivelurile plasmatice ale E sunt, de asemenea, influențate de starea fizică și mentală a subiectului. Modificarea E plasmatice în ortostatism este de obicei mică. Hipoglicemia, exercițiul fizic intens și diferite tipuri de stress psihic pot determina creșteri mari ale nivelului plasmatic al E.

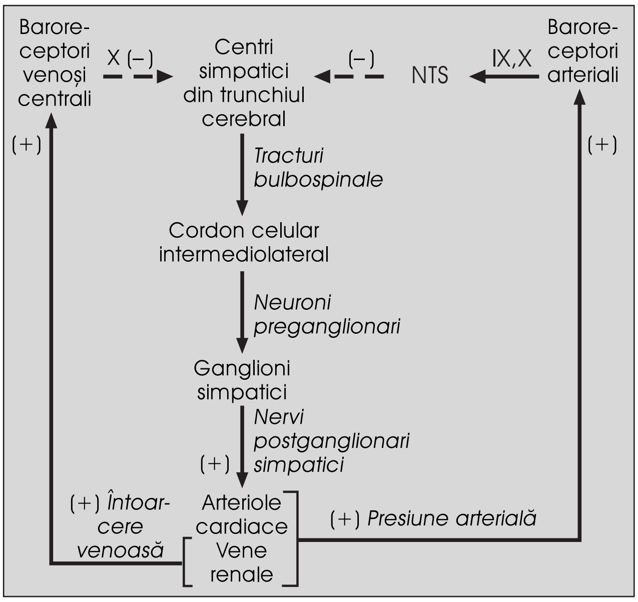


FIGURA 70-3 Reglarea simpatică a circulației sanguine. Receptorii localizați la nivelul circulației arteriale și venoase sunt stimulați de întinderea, determinată de creșterea presiunii; impulsurile aferente provenite de la acești receptori sunt transmise la sistemul nervos central de nervii cranieni IX și X. Rezultatul net al acestor impulsuri, după ce sunt transmise trunchiului cerebral, este inhibiția eferențelor simpatice centrale. Reflexul baroreceptor arterial implică transmisia impulsurilor la nivelul nucleului tractului solitar (+, stimulare ; –, inhibare).

SISTEMUL DOPAMINERGIC PERIFERIC

Pe lângă rolul său de neurotransmițător în sistemul nervos central, dopamina funcționează și ca un transmițător inhibitor în sinusul carotidian și ganglionii simpatici. De asemenea, se presupune că există un sistem dopaminergic periferic distinct. Dopamina provoacă o serie de răspunsuri care nu pot fi atribuite stimulării clasice a receptorilor adrenergici; ea relaxează sfincterul esofagian inferior, întârzie golirea stomacului, produce vasodilatație la nivelul circulației arteriale mezenterice și renale, inhibă secreția de aldosteron, stimulează direct excreția renală a sodiului și inhibă eliberarea NE la nivelul terminațiilor nervoase simpatice printr-un mecanism inhibitor presimpatic. Medierea acestor efecte dopaminergice in vivo este puțin cunoscută. Dopamina nu pare să fie un hormon circulant.

RECEPTORII ADRENERGICI

Catecolaminele influențează celulele efectorii prin interacțiune cu receptori specifici de pe suprafața celulelor. Când sunt stimulați de catecolamine, receptorii adrenergici inițiază o serie de modificări membranare, urmate de o cascadă de evenimente intracelulare, care culminează cu un răspuns măsurabil.

Două mari categorii de răspunsuri la catecolamine reflectă activarea a două populații de receptori adrenergici, numiți *alfa* și *beta*. Atât receptorii alfa, cât și cei beta au fost împărțiți suplimentar în subtipuri, care îndeplinesc diferite funcții și sunt susceptibili la stimulare și blocare diferențiată.

RECEPTORII ALFA-ADRENERGICI Receptorii alfa-adrenergici mediază vasconstricția, relaxarea intestinală și dilatarea pupilei. E și NE sunt aproximativ echipotente ca agoniști ai receptorilor alfa. Sunt recunoscute subtipuri distincte de receptori $alfa_1$ și $alfa_2$. Inițial, receptorii alfa-adrenergici postsinaptici sau postjoncționali de la nivelul celulelor efectorii au fost desemnați $alfa_1$, în timp ce receptorii alfa-adrenergici prejoncționali de la nivelul terminațiilor nervoase simpatice au fost desemnați drept $alfa_2$. În prezent, este recunoscut faptul că procesele non-neurale (postsinaptice) sunt mediate, de asemenea, de receptorii $alfa_2$. Receptorii $alfa_1$ mediază efectele alfa clasice, inclusiv vasoconstricția; fenilefrina și metoxamina sunt agoniști $alfa_1$ selectivi, iar prazosinul este un antagonist $alfa_1$ selectiv. Receptorul $alfa_2$ mediază inhibarea presinaptică a eliberării NE din terminațiile nervoase adrenergice, precum și alte răspunsuri, inclusiv inhibarea eliberării AC din terminațiile nervoase colinergice, inhibarea lipolizei în adipocite, inhibarea secreției insulinice, stimularea agregării plachetare și vasconstricția în anumite paturi vasculare. Agoniștii specifici $alfa_2$ includ clonidina și alfa-metilnorepinefrina; acești agenți, ultimul fiind derivat al alfa-metildopa in vivo, exercită un efect antihipertensiv, prin interacțiunea cu receptorii $alfa_2$ de la nivelul centrilor simpatici din trunchiul cerebral, care reglează presiunea sanguină. Yohimbina este un antagonist specific $alfa_2$.

RECEPTORII BETA-ADRENERGICI Evenimentele fiziologice asociate cu răspunsurile receptorului beta-adrenergic includ: stimularea contractilității și a frecvenței cardiace, vasodilatația, bronhodilatația și lipoliza. Răspunsurile receptorilor beta pot fi împărțite, de asemenea, în două tipuri. Receptorii $beta_1$ răspund în mod egal la E și NE și mediază stimularea cardiacă și lipoliza. Receptorul $beta_2$ este mai sensibil la E decât la NE și mediază răspunsuri de tipul vasodilatației și bronhodilatației. Isoproterenolul stimulează, iar propranololul blochează receptorii $beta_1$ și $beta_2$. Alți agoniști și antagoniști, cu selectivitate parțială pentru receptorii $beta_1$ sau $beta_2$ au fost folosiți în scop terapeutic, atunci când răspunsul care se dorea implica predominant unul din cele două subtipuri.

Atât studiile farmacologice, cât și cele de genetică moleculară au demonstrat existența unui receptor $beta_3$-adrenergic distinct, care promovează lipoliza în țesutul adipos alb și brun, precum și producerea de energie calorică în țesutul adipos brun. Receptorul $beta_3$-adrenergic uman a fost clonat și s-a observat un polimorfism distinct, care poate fi asociat cu creșterea ponderală, rezistența la insulină și diabetul zaharat tip 2. Receptorul $beta_3$-adrenergic are o afinitate mai mare pentru NE decât pentru E și, spre deosebire de receptorii $beta_1$ și $beta_2$, nu prezintă desensibilizare. Agoniștii sintetici pentru receptorul $beta_3$, în prezent în studiu, au un rol potențial în tratamentul obezității, prin creșterea ratei metabolismului.

RECEPTORII DOPAMINERGICI Receptori dopaminergici specifici, distincți de receptorii clasici alfa și beta-adrenergici, se găsesc în sistemul nervos central și periferic și în câteva țesuturi non-neuronale. Două tipuri de receptori dopaminergici au funcții diferite și diferiți mesageri secunzi. Dopamina este un agonist potent pentru ambele tipuri de receptori; acțiunea dopaminei este antagonizată de fenotiazine și tioxantine. Receptorul D_1 mediază vasodilatația în teritoriul renal, mezenteric, coronarian și cerebral. Fenoldopam-ul este un agonist selectiv, investigațional, al receptorului D_1. Receptorul D_2 inhibă transmiterea impulsurilor nervoase în ganglionii simpatici, inhibă eliberarea NE din terminațiile nervoase simpatice prin acțiune pe membrana presinaptică (figura 70-2), inhibă eliberarea prolactinei din hipofiză și provoacă vomă. Agoniștii selectivi ai receptorului D_2 includ: bromocriptina, lergotrilul și apomorfina, în timp ce butirofenonele, ca de exemplu, haloperidolul (activ la nivelul sistemului nervos central), domperidona (nu trece bariera hematoencefalică cu ușurință) și sulpirida (o benzamidă) sunt antagoniști relativ selectivi ai receptorilor D_2.

STRUCTURA ȘI FUNCȚIA RECEPTORILOR ADRENERGICI Receptorii adrenergici aparțin unei superfamilii de proteine membranare cuplate cu proteina G, înrudite, din care fac parte proteina vizuală – rodopsina – și receptorii colinergici muscarinici. Aceste proteine au secvențe analoage și, așa cum rezultă din proprietățile aminoacizilor constituenți, o topografie similară în structura membranei celulare. Structura postulată a acestei familii de proteine-receptor este ilustrată schematic în figura 70-4. Trăsăturile caracteristice includ 7 secvențe transmembranare hidrofobe ce conțin 20-28 de aminoacizi fiecare. Secvențele transmembranare, în special M-7 (figura 70-4), par să fie importante pentru legarea caracteristică a agonistului.

Cuplarea ocupării receptorului cu răspunsul celular Mediatorii majori ai răspunsurilor celulare adrenergice (și multe altele) aparțin unei familii de proteine reglatoare denumite proteine G, care, atunci când sunt activate, leagă nucleotidul guanozin trifosfat (GTP). Cele mai bine descrise proteine G sunt cele care stimulează sau inhibă adenilatciclaza, proteine desemnate G_s, respectiv G_i (figura 70-5). Receptorii $beta_1$, $beta_2$ și D_1 sunt cuplați cu G_s; acționarea receptorilor este deci asociată cu stimularea adenilat-ciclazei și determină creșterea intracelulară a adenozin monofosfatului ciclic (AMPc), care duce, la rândul său, la activarea protein-kinazei A și a altor protein-kinaze AMPc-dependente. Fosforilarea consecutivă a unor proteine modifică activitatea unor enzime și funcția altor proteine, culminând cu răspunsul celular caracteristic țesutului stimulat. Receptorul $alfa_2$, subtipul M_2 al receptorului colinergic muscarinic și receptorul D_2 sunt cuplați cu G_i,

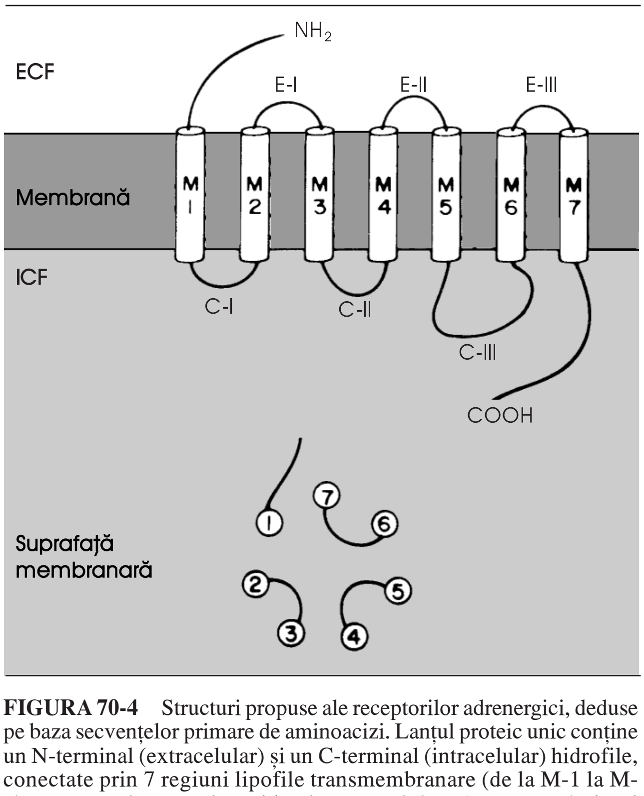


FIGURA 70-4 Structuri propuse ale receptorilor adrenergici, deduse pe baza secvențelor primare de aminoacizi. Lanțul proteic unic conține un N-terminal (extracelular) și un C-terminal (intracelular) hidrofile, conectate prin 7 regiuni lipofile transmembranare (de la M-1 la M-7), care sunt legate prin trei bucle extracelulare (E-I – E-III) și trei bucle citoplasmatice (C-I – C-III). Receptorii $alfa_1$, $alfa_2$, $beta_1$ și $beta_2$ adrenergici au secvențe omoloage asemănătoare și se presupune că se potrivesc modelului structural general arătat. Specificitatea de legare a agonistului poate fi asigurată de structura terțiară a unora dintre secvențele transmembranare, în timp ce specificitatea răspunsului intracelular se poate datora lungimii și structurii terțiare a buclelor citoplasmatice și a carbonului terminal. În porțiunea superioară a imaginii se află o reprezentare longitudinală a proteinei receptoare din membrana celulară; în partea inferioară este ilustrat un aranjament ipotetic, mai compact, văzut de la suprafața membranei. (ECF = lichid extracelular, ICF = lichid intracelular.) (*după Landsberg și Yonny, 1992*)

determinând scăderea activității adenilatciclazei și scăderea concentrației AMPc. Modificările consecutive ale activității enzimatice și funcției altor proteine determină o serie de răspunsuri celulare alternative, frecvent opuse. Deși multe răspunsuri alfa$_2$ pot fi explicate prin inhibarea adenilat-ciclazei, pot fi implicate la fel de bine și alte mecanisme.

Receptorul alfa$_1$ adrenergic (ca și subtipul M_1 al receptorului pentru acetilcolină) pare să fie cuplat cu o proteină G diferită, care activează fosfolipaza C; acestă proteină G nu a fost așa bine caracterizată și este uneori desemnată G_q. Acționarea receptorului stimulează fosfolipaza C, care catalizează desfacerea unor fosfolipide atașate membranei, în special fosfatidilinozitol-4,5-bifosfat (PIP_2) cu producerea de inozitol-1,4,5-trisfosfat (IP_3) și 1,2-diacilglicerolului (DAG), ambii acționând ca mesageri secunzi (figura 70-5). IP_3 mobilizează rapid calciul din depozitele intracelulare ale reticulului endoplasmic, producând o creștere a calciului liber citoplasmic, care, el însuși și pe calea proteinkinazelor calciu-calmodulin dependente, influențează procese celulare adecvate celulei stimulate. Creșterea tranzitorie a calciului, produsă de IP_3 prin eliberare din depozitele intracelulare, este consolidată în prezența stimulării agoniste continue prin modificări ale fluxului membranar al calciului, având drept rezultat, eventual, captarea de calciu din mediul extracelular prin mecanisme care sunt incomplet caracterizate.

DAG, cel de-al doilea mesager secund produs sub acțiunea fosfolipazei C asupra PIP_2 (ca și asupra altor fosfolipide membranare), rămâne asociat membranei celulare și activează proteinkinaza C, care are substraturi diferite de cele ale kinazelor calciu-calmodulin dependente stimulate de IP_3. Fosforilarea proteinelor, stimulată de proteinkinaza C, contribuie la răspunsuri tisulare specifice pe căi ce sunt puțin cunoscute. Creșterea calciului intracelular potențează, de asemenea, activarea proteinkinazei C (figura 70-5).

REGLAREA RECEPTORILOR ADRENERGICI Expunerea prelungită la agoniștii alfa- sau beta-adrenergici scade numărul receptorilor adrenergici respectivi la nivelul celulelor efectorii. Deși mecanismele biochimice implicate sunt neclare, internalizarea receptorului beta-adrenergic în celulă apare în timpul expunerii la agonist în anumite sisteme, sugerând că translocarea internă contribuie la scăderea numărului de receptori în aceste circumstanțe.

Modificarea concentrației agonistului poate afecta, de asemenea, afinitatea receptorului pentru agonist. Receptorii adrenergici care utilizează adenilat-ciclaza ca mesager secund (receptorii beta și alfa$_2$ adrenergici) există în stări de înaltă și de joasă afinitate; expunerea la agonist diminuează proporția de receptori în stare de afinitate crescută. Aceste modificări ale receptorilor adrenergici, induse de agoniști adrenergici, sunt denumite *reglare omoloagă*. Se pare că modificările densității și afinității receptorilor adrenergici, induse de agoniști, contribuie la diminuarea răspunsului fiziologic, ce apare după expunerea prelungită a țesutului efector la agonistul adrenergic, fenomen cunoscut drept *tahifilaxie* sau *desensibilizare*.

Receptorii adrenergici sunt de asemenea influențați și de alți factori, în afară de agoniștii adrenergici, proces denumit *reglare heteroloagă*. Creșterea afinității receptorului alfa-adrenergic, de exemplu, poate sublinia potențarea răspunsurilor alfa-adrenergice ce apar ca răspuns la temperaturile scăzute ale mediului extern. Hormonii tiroidieni potențează răspunsurile receptorilor beta, prin modificarea numărului lor și a eficienței cuplării acționării receptorilor cu răspunsul fiziologic. Estrogenii și progesteronul modifică sensibilitatea miometrului la catecolamine, prin efecte asupra receptorilor alfa-adrenergici. Glucocorticoizii pot influența funcția adrenergică, antagonizând scăderea receptorilor adrenergici indusă de agoniști și astfel contracarând tahifilaxia apărută drept răspuns la stimularea adrenergică intensă.

Alterări ale sensibilității la catecolamine pot să apară, de asemenea, ca o consecință a modificărilor post-receptor, deși acestea rămân puțin cunoscute.

FIZIOLOGIA SISTEMULUI SIMPATOADRENERGIC

Catecolaminele influențează toate organele și sistemele importante. Efectele asupra lor au loc în secunde și se pot produce anticipând necesitățile fiziologice. O creștere a activității simpatoadrenergice, care precede un efort fizic intens, de exemplu, scade impactul efortului fizic asupra mediului intern.

EFECTE DIRECTE ALE CATECOLAMINELOR **Sistemul cardiovascular** Catecolaminele stimulează vasoconstricția în teritoriul vascular subcutanat, mucos, renal și splahnic, prin mecanisme mediate de receptorul alfa. Deși vasoconstricția a fost inițial considerată un răspuns al receptorului alfa$_1$, tonusul

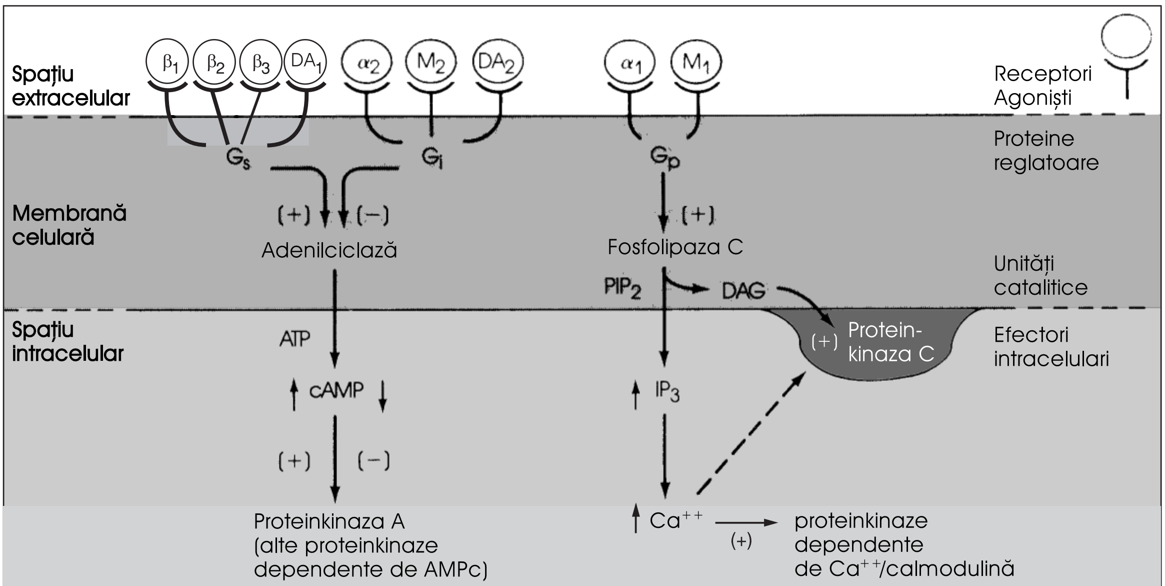


FIGURA 70-5 Interacțiunea agoniștilor vegetativi cu proteine reglatoare atașate membranei celulare și sistemele de efectori celulari. Denumirile α și β se referă la receptorii adrenergici, DA la receptorii dopaminergici , iar M la receptorii muscarinici. G desemnează proteinele reglatoare asociate GTP; acestea pot avea un efect stimulator (s) sau inhibitor (i) asupra adenilatciclazei, sau pot stimula fosfolipaza C (p). (+) semnifică stimulare, (–) semnifică inhibare. PIP_2 = fosfatidilinozitol 4,5-bifosfat; DAG = 1,2-diacilglicerol; IP_3 = inozitol-1,4,5-trifosfat. Vezi textul pentru detalii.

vascular pare să fie controlat mai complex, iar în multe zone implică și răspunsuri mediate de receptori alfa$_2$. Circulația venoasă, în particular, este înzestrată cu receptori alfa$_2$. Reglarea diferențiată a celor două tipuri de receptori alfa contribuie, în anumite circumstanțe, la un răspuns fiziologic integrat. Deoarece vasocontricția este minimă la nivelul circulației coronariene și cerebrale, debitul în aceste zone este menținut în timpul stimulării simpatice. Vasele mușchilor scheletici conțin beta-receptori sensibili la niveluri circulante scăzute ale E, astfel încât debitul sanguin din mușchii scheletici este mărit în cursul activării medulosuprarenalei.

Efectele catecolaminelor asupra cordului sunt mediate de receptorii beta$_1$ și constau în creșterea frecvenței cardiace, îmbunătățirea contractilității cardiace și creșterea vitezei de conducere. Creșterea contractilității miocardului este ilustrată printr-o deplasare spre stânga și în sus a curbei funcției ventriculare (figura 232-6), care exprimă legătura între lucrul mecanic cardiac și lungimea fibrei musculare în diastolă; la orice lungime inițială a fibrei, catecolaminele măresc lucrul mecanic cardiac. De asemenea, catecolaminele măresc debitul cardiac prin stimularea venoconstricției, creșterea întoarcerii venoase și creșterea forței de contracție atrială, mărind astfel volumul diastolic și deci lungimea fibrei musculare. Accelerarea conducerii în țesuturile joncționale determină o mai mare sincronizare, deci o contracție ventriculară mai eficientă. Stimularea cardiacă crește consumul miocardic de oxigen, fiind un factor major în patogenia și tratamentul ischemiei miocardice.

Metabolism Catecolaminele cresc rata metabolismului. La mamiferele mici, respirația mitocondrială în țesutul adipos brun nu este cuplată funcțional cu NE. Într-o reacție specifică țesutului adipos brun, NE stimulează receptorul beta$_3$ adrenergic, care activează o proteină mitocondrială specifică de decuplare, reducând gradientul protonic dintre matricea mitocondrială internă și citoplasmă și decuplând astfel utilizarea substratului de sinteza ATP. La om, nu a fost stabilit cu certitudine un rol funcțional al țesutului adipos brun, dar un număr crescut de probe sugerează un rol potențial al acestuia în producerea de căldură, stimulată de catecolamine.

Mobilizarea substratului În diferite țesuturi, catecolaminele stimulează eliberarea materialului combustibil stocat, cu producerea substratului necesar consumului local; în cord, de exemplu, glicogenoliza furnizează substratul pentru metabolismul imediat la nivelul miocardului. Catecolaminele accelerează, de asemenea, mobilizarea rezervelor din ficat, țesutul adipos și mușchiul scheletic, eliberând în circulație substraturi (glucoză, acizi grași liberi, lactat) ce vor fi utilizate de întreg organismul.

Fluide și electroliți Prin acțiune directă asupra tubilor renali, NE stimulează reabsorbția sodiului, menținând astfel volumul lichidului extracelular. Dopamina, dimpotrivă, stimulează excreția sodiului. NE și E stimulează, de asemenea, pătrunderea potasiului în celulă, contribuind astfel la prevenirea hiperpotasemiei.

Viscere Catecolaminele influențează funcțiile viscerelor, acționând asupra epiteliului glandular și musculaturii netede. Mușchii netezi ai vezicii urinare și intestinului sunt relaxați, în timp ce sfincterele corespunzătoare sunt contractate. Golirea veziculei biliare implică, de asemenea, mecanisme simpatice. La femei, contracția mușchilor netezi, mediată de catecolamine, ajută ovulația și contribuie la transportul ovulului de-a lungul trompei uterine, iar la bărbați asigură forța propulsivă necesară lichidului seminal în timpul ejaculării. Receptorii alfa$_2$ inhibitori de pe neuronii colinergici de la nivel intestinal contribuie la relaxarea intestinului. Catecolaminele provoacă bronhodilatație prin mecanism mediat de receptori beta$_2$.

EFECTE INDIRECTE ALE CATECOLAMINELOR Răspunsul fiziologic fundamental la catecolamine implică modificări ale secreției hormonale și ale distribuției fluxului sanguin, ambele susținând și amplificând efectele directe ale catecolaminelor.

Sistemul endocrin Catecolaminele influențează secreția de renină, insulină, glucagon, calcitonină, parathormon, tiroxină, gastrină, eritropoietină, progesteron și, probabil, testosteron. Secreția fiecăruia din acești hormoni este guvernată de bucle complexe de feedback. Cu excepția tiroxinei și a steroizilor sexuali, toți ceilalți hormoni sunt polipeptide care nu se află sub controlul direct al hipofizei. Intervenția simpatoadrenergică în secreția acestor hormoni asigură un mecanism de reglare de către sistemul nervos central și un răspuns hormonal coordonat, în concordanță cu necesitățile homeostatice ale organismului.

Renina (vezi și capitolul 246) Stimularea simpatică determină creșterea eliberării de renină, printr-un efect direct mediat de receptorul beta, independent de modificările vasculare renale. Răspunsul reninei la depleția de volum este mediat simpatic și este inițiat de scăderea presiunii venoase centrale. Deoarece secreția de renină activează sistemul angiotensină-aldosteron, vasoconstricția produsă de angiotensină întreține efectele directe ale catecolaminelor asupra vaselor sanguine, în timp ce reabsorbția sodiului, mediată de aldosteron, completează creșterea directă a reabsorbției sodiului produsă de stimularea simpatică. Agenții blocanți ai receptorilor beta suprimă secreția reninei.

Insulina și glucagonul Stimularea nervilor simpatici pancreatici sau creșterea catecolaminelor circulante inhibă eliberarea de insulină și crește eliberarea glucagonului. Inhibarea secreției insulinice este mediată de receptorul alfa$_2$, iar stimularea glucagonului este mediată de receptorul beta. Această combinație de efecte contribuie la mobilizarea substraturilor energetice, consolidând efectele directe ale catecolaminelor asupra lipolizei și eliberării hepatice de glucoză. Deși, de obicei, predomină supresia eliberării de insulină mediată de receptorul alfa, în anumite condiții, un mecanism mediat de receptorul beta poate crește secreția insulinică.

FUNCȚIA SIMPATOADRENERGICĂ ÎN ANUMITE STĂRI FIZIOLOGICE ȘI FIZIOPATOLOGICE **Susținerea circulației sanguine** Sistemul nervos simpatic funcționează în scopul menținerii unei circulații sanguine adecvate. În timpul ortostatismului și deplețiilor volemice, scăderea impulsurilor aferente de la nivelul baroreceptorilor venoși și arteriali reduce aferențele inhibitorii către centrul vasomotor, crescând astfel activitatea simpatică (figura 70-3) și diminuând tonusul vagal eferent. În consecință, frecvența cardiacă este mărită, iar debitul cardiac este deviat din teritoriul pielii, țesuturilor subcutanate, mucoaselor și al viscerelor. Stimularea simpatică a rinichilor crește reabsorbția sodiului, iar venoconstricția mediată de simpatic mărește întoarcerea venoasă (figura 70-6). Accentuarea hipotensiunii duce la stimularea medulosuprarenalei, iar E eliberată întărește efectele sistemului nervos simpatic.

Stimularea simpatoadrenergică intensă ce acompaniază depleția volemică severă poate contribui la apariția cetoacidozei la alcoolici, ca și la cetoacidoza observată uneori în asociere cu hiperemeza din cursul sarcinii. În aceste circumstanțe, supresia insulinei, mediată de catecolamine, și stimularea glucagonului potențează marcat apariția cetoacidozei. Refacerea volemiei și aprovizionarea adecvată cu glucoză anulează rapid cetoacidoza în majoritatea cazurilor.

Insuficiența cardiacă congestivă Sistemul nervos simpatic asigură, de asemenea, suportul circulator în cursul insuficienței cardiace congestive (capitolul 233). Venoconstricția și stimularea simpatică a cordului cresc debitul cardiac, în timp ce vasoconstricția periferică direcționează fluxul sanguin spre inimă și creier. Semnalele aferente sunt mai puțin clare decât în simpla depleție de volum, deoarece presiunea venoasă este, de obicei, crescută. În insuficiența cardiacă severă, epuizarea NE la nivelul inimii poate afecta eficacitatea sprijinului circulator

simpatic. Pe de altă parte, stimularea simpatică intensă poate îngreuna suplimentar funcția cardiacă, sugerând un beneficiu posibil al blocării beta-adrenergice. Folosirea beta blocanților în tratamentul insuficienței cardiace congestive trebuie totuși considerată ca experimentală și folosită cu mare prudență.

Traumatismele și șocul În leziunile traumatice acute sau în șoc, catecolaminele suprarenale susțin circulația sanguină și mobilizează substraturile energetice. În faza cronică, reparativă, care urmează leziunii, catecolaminele contribuie, de asemenea, la mobilizarea substratului energogen și la creșterea ratei metabolismului.

Efortul fizic Activarea simpatică din timpul efortului fizic crește debitul cardiac și asigură substrat suficient pentru nevoile metabolice crescute. Factori nervoși centrali, cum este anticipația, împreună cu factori circulatori, ca de exemplu scăderea presiunii venoase, inițiază răspunsul simpatic. Eforturile fizice ușoare stimulează exclusiv sistemul nervos simpatic; cele intense activează și medulosuprarenala. Antrenamentul fizic se asociază cu scăderea activității sistemului nervos simpatic, atât în repaus, cât și în cursul efortului fizic.

Hipoglicemia (vezi și capitolul 335) Hipoglicemia determină o creștere marcată a secreției de E de către medulosuprarenală. Atunci când concentrația glucozei scad sub nivelul nocturn, neuronii reglatori sensibili la glucoză din sistemul nervos central inițiază o creștere rapidă, promptă, a secreției medulosuprarenaliene. Creșterea este intensă în special la valori ale glucozei sub 2,8 mmol/l (50 mg/dl), când nivelul plasmatic al E crește de 25-50 ori față de nivelul bazal, stimulând descărcarea hepatică de glucoză și furnizând un substrat energetic alternativ, sub forma acizilor grași liberi, suprimând eliberarea insulinei endogene și inhibând utilizarea, mediată de insulină, a glucozei în mușchi. Multe manifestări clinice ale hipoglicemiei, de tipul tahicardiei, palpitațiilor, nervozității, tremurăturilor și amplificării pulsului, sunt secundare creșterii secreției de E. Aceste manifestări adrenergice constituie un sistem de „avertizare precoce" la diabeticii insulinodependenți. La pacienții cu diabet zaharat vechi, răspunsul E la hipoglicemie poate fi diminuat sau absent, cu risc crescut hipoglicemie severă.

Expunerea la frig Sistemul nervos simpatic joacă un rol hotărâtor în menținerea temperaturii normale a corpului, în timpul expunerii la un mediu rece. Receptorii cutanați și cei din sistemul nervos central răspund la scăderea temperaturii prin activarea centrilor hipotalamici și ai trunchiului cerebral, care cresc activitatea simpatică. Stimularea simpatică conduce la vasoconstricție în paturile vasculare superficiale, diminuând astfel pierderea de căldură. Răspunsul simpatic implică o interacțiune complexă între temperatura scăzută a mediului extern și receptorii alfa$_2$ adrenergici. Aclimatizarea în timpul expunerii îndelungate la frig crește capacitatea de producere metabolică de căldură, ca răspuns la stimularea simpatică.

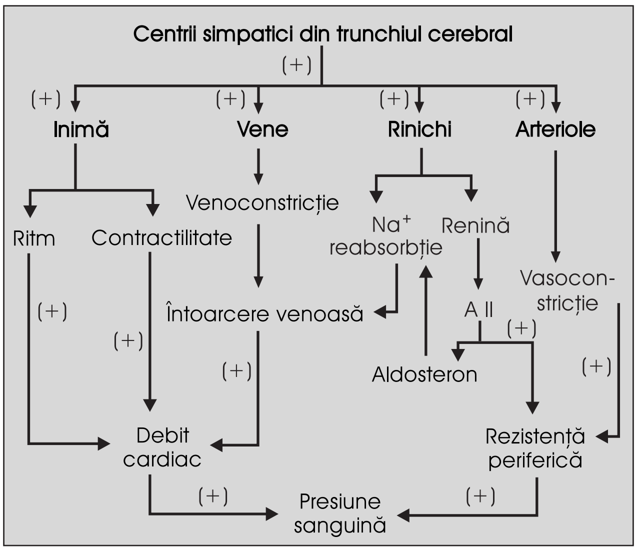


FIGURA 70-6 Efectele sistemului nervos simpatic asupra presiunii sanguine. Stimularea simpatică (+) crește presiunea sanguină prin efecte asupra inimii, venelor, rinichilor și arterelor. Rezultatul net al stimulării simpatice este creșterea atât a debitului cardiac, cât și a rezistenței periferice. AII = angiotensina II. (*După JB Young, L Landsberg, în P Sleight et al (eds), Scientific Foundation of Cardiology, London, Heineman, 1981.*)

Aportul alimentar (dieta) Sistemul nervos simpatic este stimulat de supraalimentare și inhibat de post. Reducerea activității simpatice în timpul postului sau inaniției contribuie la scăderea ratei metabolice, bradicardie și hipotensiune, care apar în aceste situații. Creșterea activității simpatice în timpul perioadelor de aport caloric crescut contribuie la mărirea ratei metabolice, asociată măririi cronice a aportului alimentar.

Hipoxia Hipoxia cronică este asociată cu stimularea sistemului simpatoadrenergic, iar unele din modificările cardiovasculare care însoțesc hipoxia sunt dependente de catecolamine.

Hipotensiunea ortostatică Menținerea presiunii arteriale în timpul ortostatismului depinde de prezența unui volum sanguin adecvat, de întoarcerea venoasă normală și de integritatea sistemului nervos simpatic intact. De aceea, hipotensiunea posturală semnificativă reflectă deseori o depleție a volumului fluidului extracelular sau o disfuncție a reflexelor circulatorii. Afecțiuni ale sistemului nervos, ca de exemplu, tabesul dorsal, siringomielia sau diabetul zaharat, pot întrerupe aceste reflexe simpatice, rezultând hipotensiune ortostatică. Deși orice agent antiadrenergic poate afecta răspunsul simpatic postural, hipotensiunea ortostatică este mai evidentă după administrarea medicamentelor care blochează transmiterea impulsurilor în ganglionii sau neuronii adrenergici.

Termenul de hipotensiune ortostatică idiopatică se referă la un grup de afecțiuni degenerative în care sunt implicați neuronii simpatici fie pre-, fie postganglionari (capitolele 20 și 370).

Tratamentul hipotensiunii ortostatice este, de obicei, nesatisfăcător, cu excepția cazurilor ușoare. Nu există o modalitate de a restabili relația normală dintre diminuarea întoarcerii venoase și activarea neuronală simpatică. Expansiunea volemică obținută cu fludrocortizon și o dietă bogată în sare, împreună cu purtarea unor ciorapi potriviți, până în talie, și ridicarea capului patului, pentru a evita poziția orizontală, vor menține volumul plasmatic și întoarcerea venoasă, determinând deseori o ameliorare a simptomatologiei.

FARMACOLOGIA SISTEMULUI SIMPATOADRENERGIC

Numeroși agenți terapeutici influențează funcționarea sistemului nervos simpatic sau interacționează cu receptorii adrenergici, făcând astfel posibilă stimularea sau suprimarea efectelor mediate de catecolamine, cu un oarecare grad de specificitate (tabelul 70-1).

AMINELE SIMPATOMIMETICE Aminele simpatomimetice pot activa direct receptorii adrenergici (acțiune directă) sau pot elibera NE din terminațiile nervoase simpatice (acțiune indirectă). Mulți agenți au ambele tipuri de efecte (directe și indirecte).

Epinefrina și norepinefrina Catecolaminele naturale acționează predominant prin stimularea directă a receptorilor adrenergici. NE este folosită pentru susținerea circulației și creșterea presiunii sanguine în stările hipotensive (capitolul 38). Principalul efect este vasconstricția periferică, deși apare în același timp și stimularea cardiacă. E, de asemenea folosită ca agent presor, are o utilizare specială în tratamentul reacțiilor alergice, mai ales al celor asociate anafilaxiei. E antagonizează efectele histaminei și ale altor mediatori asupra mușchiului neted vascular și visceral și este utilă în tratamentul bronhospasmului.

Dopamina *Dopamina* este utilizată în tratamentul hipotensiunii, al șocului (capitolul 38) și al anumitor forme de insuficiență cardiacă (capitolul 233). La doze mici injectate iv. exercită un efect inotrop pozitiv, atât printr-o acțiune directă pe receptorii cardiaci beta$_1$, cât și prin eliberarea indirectă a NE din terminațiile nervoase simpatice din cord. La doze mici, stimularea directă a receptorilor dopaminergici din vasele renale și mezenterice determină vasodilatație la nivel renal și intestinal și facilitează excreția sodiului. La doze mari injectate iv., interacțiunea cu receptorii alfa-adrenergici are drept rezultat vasconstricția, creșterea rezistenței periferice și a presiunii sanguine.

Agoniștii receptorilor beta-adrenergici *Isoproterenolul*, un agonist cu acțiune directă pe receptorul beta, stimulează cordul, scade rezistența periferică și relaxează musculatura netedă bronșică. Ea crește debitul cardiac și accelerează conducerea atrioventriculară, în paralel cu creșterea automatismului pacemaker-ilor ventriculari. Isoproterenolul este utilizat în tratamentul blocului cardiac și al bronhoconstricției. *Dobutamina*, compus asemănător cu dopamina, cu selectivitate relativă pentru receptorul beta$_1$ și cu un efect mai mare asupra contractilității miocardice decât asupra frecvenței cardiace, este folosită, de asemenea, în tratamentul insuficienței cardiace congestive, deseori în asociație cu vasodilatatori (capitolul 233). Dobutamina, la fel ca și alți compuși înrudiți utilizați în investigații și care au un efect relativ mai mare asupra frecvenței cardiace, este folosită în diagnosticul ischemiei miocardice provocate, împreună cu imagistica radioizotopică sau evaluarea ecocardiografică a motilității peretelui cardiac.

Agoniștii selectivi ai receptorilor beta$_2$ Stimularea cardiacă determinată de agoniștii beta nonselectivi de tipul isoproterenolului sau epinefinei este uneori periculoasă, atunci când acești agenți sunt folosiți în tratamentul bronhoconstricției (vezi capitolul 252). Beta$_2$ agoniștii selectivi, administrați inhalator pentru tratamentul bronhospasmului, includ agenții cu durată medie de acțiune (*metaproterenol, albuterol, terbutalină, pirbuterol, izoetarină și bitolterol*) și mai noii agenți cu durată lungă de acțiune (salmeterol și formoterol); aceste medicamente au un indice terapeutic superior, deoarece realizează bronhodilatația cu o activare mai slabă a sistemului cardiovascular (vezi capitolele 252 și 258). Deși selectivitatea acestor agenți este relativă și la doze mai mari poate să apară stimularea cardiacă, agoniștii inhalatori folosiți în doze uzuale produc o stimulare cardiacă relativ mică.

Administrarea orală, care nu mai este preferată în prezent, este asociată cu mai multe efecte sistemice de tip beta-agonist. *Ritodrina*, un alt agonist beta$_2$ selectiv, este folosită ca agent tocolitic (la fel ca și terbutalina), pentru relaxarea uterului și prevenirea nașterii premature.

Agoniștii alfa-adrenergici *Fenilefrina* și *metoxamina* sunt agoniști alfa cu acțiune directă, care măresc presiunea sanguină, prin creșterea vasoconstricției periferice. Ei sunt folosiți în principal în tratamentul hipotensiunii și al tahicardiei paroxistice supraventriculare (capitolul 231), în ultimul caz crescând tonusul vagal cardiac prin stimularea reflexului baroreceptor. Fenilefrina și un compus cu proprietăți asemănătoare, *fenilpropanolamina*, sunt constituenții obișnuiți ai medicației decongestionante (deseori combinați cu antihistaminice) folosite în tratamentul rinitelor alergice și al infecțiilor căilor respiratorii superioare.

Diferite amine simpatomimetice cu acțiuni mixte *Efedrina* are atât proprietăți de agonist direct pe receptorul beta, cât și un efect indirect pe terminațiile nervoase simpatice, din care eliberează NE, și este utilizată în special ca bronhodilatator. *Sudefedrina*, înrudită cu efederina, are un efect bronhodilatator mai redus și este utilizată ca decongestionant nazal. *Metaraminolul* are atât efect direct, cât și indirect pe terminațiile nervoase simpatice și este folosit în tratamentul hipotensiunii.

Agoniștii dopaminergici *Bromocriptina*, agonist al receptorului D$_2$, este folosită la supresia secreției de prolactină (capitolul 328). *Apomorfina*, un alt agonist D$_2$, este utilizată la inducerea vomei.

AGENȚII ANTIADRENERGICI SAU SIMPATOLITICI (vezi și capitolul 246) **Agenții inhibitori ai simpaticului cu acțiune centrală** Agenții antihipertensivi *metildopa*, *clonidina*, *guanabenz* și *guanfacina* diminuează influențele simpatice centrale, prin stimularea unei căi alfa-adrenergice centrale (receptori alfa$_2$), care micșorează eferențele vasomotorii. Reacțiile adverse la nivelul sistemului nervos central, cum ar fi sedarea, sunt obișnuite. Când se oprește brusc administrarea clonidinei, un sindrom de sevraj, caracterizat printr-o hiperactivitate a sistemului nervos simpatic, poate produce o stare asemănătoare crizelor pacienților cu feocromocitom. Și opiaceele pot exercita un efect simpatolitic central; excitația simpatică în cazul sevrajului la morfină răspunde la clonidină și invers. *Propranololul* și *rezerpina* pot exercita unele efecte simpatolitice la nivelul sistemului nervos central.

Agenții blocanți ai ganglionilor vegetativi (agenți ganglioplegici) Transmiterea la nivelul ganglionilor vegetativi poate fi antagonizată de medicamente care blochează sinapsa colinergică (nicotinică) dintre nervii vegetativi preganglionari și postganglionari. Acești agenți inhibă atât sistemul nervos parasimpatic, cât și pe cel simpatic. Numai *trimetafanul* are o utilizare clinică generală; aplicația sa majoră este în tratamentul crizelor hipertensive, în particular în disecția aortei, când se dorește obținerea unei hipotensiuni controlabile și scăderea contractilității miocardice (capitolul 246).

Agenții cu acțiune pe terminațiile nervoase periferice simpatice Agenții blocanți ai neuronilor adrenergici deprimă funcția nervilor simpatici periferici, prin scăderea cantității de neurotransmițător eliberat. *Guanetidina*, prototipul acestei clase de medicamente, este concentrată la nivelul terminațiilor nervoase simpatice, prin mecanismul de captare al aminelor. În aceste terminații nervoase, blochează eliberarea NE ca răspuns la stimularea nervoasă și, eventual, scade rezervele neuronale de NE, prin dislocarea NE din granulele de depozit intraneuronale. Acest medicament este utilizat ocazional pentru controlul hipertensiunii severe, cu toate că hipotensiunea ortostatică este un efect secundar ce-i limitează utilizarea. *Bretilium*, un agent ale cărui efecte sunt similare cu ale guanetidinei, este folosit în tratamentul fibrilației ventriculare (capitolul 231). Atât guanetidina, cât și bretiliul sunt antagonizați de agenții care afectează procesul recaptării aminelor, cum ar fi aminele simpatomimetice, antidepresivele triciclice, fenoxibenzamina și fenotiazinele. Acțiunea antihipertensivă a guanetidinei poate fi anulată rapid de aceste medicamente.

Rezerpina epuizează catecolaminele din terminațiile nervoase simpatice periferice, creier și medulosuprarenală. La om, efectul său antihipertensiv este atribuit de obicei depleției rezervelor periferice de NE din terminațiile nervoase simpatice. Sedarea și depresia morbidă ocazională care însoțesc folosirea ei se produc prin depleția NE din interiorul sistemului nervos central.

Agenții blocanți ai receptorilor adrenergici Agenții blocanți adrenergici antagonizează efectele catecolaminelor la nivelul țesutului periferic.

Agenții blocanți ai receptorilor alfa-adrenergici *Fenoxibenzamina* și *fentolamina* sunt utilizate în special în tratamentul feocromocitomului (capitolul 333). Fenoxibenzamina produce o blocare necompetitivă prelungită a receptorilor alfa, în timp ce fentolamina determină o blocare competitivă reversibilă. Datorită acțiunii sale rapide și duratei scurte de acțiune, fentolamina este frecvent utilizată în tratamentul hipertensiunii acute paroxistice, secundare excesului de catecolamine, așa cum se întâmplă în feocromocitom. Atât fentolamina, cât și fenoxibenzamina antagonizează receptorii alfa$_1$ și alfa$_2$, cu toate că fenoxibenzamina este mai activă pe receptorul alfa$_1$. *Prazosinul*, un agent blocant alfa-adrenergic cu selectivitate

Tabelul 70-1

Unele medicamente cu efect asupra sistemului nevos vegetativ[a,b,c]

Agent	Indicație	Doză și mod de administrare	Observații
AGONIȘTI ADRENERGICI [d]			
Epinefrina	Anafilaxie	300-500 μg sc. sau im. (0,3-0,5 ml din soluție salină 1/1000; 25-50 μg inj iv. lent la fiecare 5-15 minute; se titrează după cum este necesar	Agonist nonselectiv alfa și beta; crește presiunea arterială și alura ventriculară Bronhodilatație
Norepinefrina	Șoc, hipotensiune	2-4 μg de NE/min iv.; titrare după necesități	Agonist α și β_1, predomină vasoconstricția; extravazarea NE determină necroză tisulară; injectare prin cateter iv.
Izoproterenol	Șoc cardiogen; bradiaritmii, bloc atrioventricular Astm bronșic	0,5 - 5,0 μg/min iv.; titrare după necesități; Inhalare	Agonist beta nonselectiv; crește contractilitatea și alura ventriculară (β_1); tahicardia îi limitează utilizarea; bronhodilatație (β_2); apare, de asemenea, stimulare cardiacă.
Dobutamina	Insuficiență cardio-vasculară refractară, șoc cardiogen	2,5-25 μg/kg/min iv.	Agonist selectiv β_1 cu efect mai mare pe contractilitate, decât pe alura ventriculară; agent înrudit al dopaminei, dar nu un agonist dopaminergic.
Fenilefrina	Hipotensiune	2-5 mg s.c. sau i.m. 0,1-0,5 mg i.v.	Agonist α_1 selectiv; util în antagonizarea hipotensiunei din anestezia spinală
	Tahicardie supraventriculară;	150-800 μg iv. lent	Efectul presor induce răspuns vagoton; a nu se depăși o presiune arterială sistolică de 160 mmHg.
Terbutalina	Astm bronșic	2,5-5,0 mg po.X3/zi; 0,25-0,5 mg sc.; inhalare la fiecare 4-5 h	Agonist β_2 selectiv; efecte β_1 (cardiace) la doze mai mari (se preferă calea inhalatorie).
Bitolterol	Astm bronșic	Inhalator la fiecare 4-6 ore	Agonist selectiv β_2
Salmeterol	Astm bronșic	Inhalator x 2/zi	Agonist selectiv β_2; agent cu acțiune lungă pentru terapia de întreținere
Albuterol	Astm bronșic	2,0-4,0 mg po.x3 sau 4/zi; inhalare la fiecare 4-6 h	Agonist β_2 selectiv; efecte β_1 (cardiace) la doze mai mari (se preferă calea inhalatorie).
Izoetarină	Astm bronșic	Inhalare la fiecare 2-4 h;	Agonist β_2 selectiv; unele efecte β_1.
Metaproterenol	Astm bronșic	10-20 mg po.x3 sau 4/zi; inhalare la fiecare 3-4 h	Agonist β_2 selectiv; unele efecte β_1 (se preferă calea inhalatorie).
Pirbuterol	Astm bronșic	Inhalare la fiecare 4-6 h	Agonist β_2 selectiv; unele efecte β_1.
Ritodrina	Naștere prematură	50-350 μg/min iv.	Agonist $beta_2$ selectiv; pot să apară hipopotasemie, hiperglicemie, hipotensiune, stimulare cardiacă. S-a raportat: hipocalcemie, hipoglicemie neonatală.
AGONIȘTI DOPAMINERGICI			
Dopamina	Șoc	2-5 μg/kg/min iv. (domeniu dopaminergic); 5-10 μg/kg/min iv. (domeniu dopaminergic și beta-adrenergic), 10-20 μg/kg/min iv. (domeniu beta) 20-50 μg/kg/min iv. (domeniu alfa)	Efectele farmacologice sunt dependente de doza administrată; vasodilatația la nivel renal și mezenteric predomină la doze mici; la creșterea dozei apar stimularea cardiacă și vasoconstricița.
Bromocriptina	Amenoree, galactoree	2,5 mg po. x 2 sau 3/zi	Agonist selectiv pentru receptorul dopaminergic 2; inhibă secreția de prolactină
	Acromegalie	5-15 mg po. x 3 sau 4/zi	Scade nivelul hormonului de creștere la o mică parte din pacienții cu acromegalie.
INHIBITORI AI SIMPATICULUI PRIN ACȚIUNE CENTRALĂ			
Clonidina	Hipertensiune	0,1-0,6 mg po. x 2/zi	Agonist α_2 selectiv; potențează reflexul depresor baroreceptor central; întreruperea bruscă poate determina sindrom de rebound, cu hipertensiune.
Metildopa	Hipertensiune	250-500 mg po. la 6-8 h	Este metabolizat prin decarboxilare și beta-hidroxilare la α-metil-noreprinefină, un agonist α_2 selectiv activ central.
AGENȚI BLOCANȚI AI NEURONILOR ADRENERGICI			
Guanetidina	Hipertensiune	10-100 mg po. zilnic	Concentrat la nivelul terminațiilor nervoase simpatice; blochează eliberarea de NE ca răspuns la impulsurile nervoase și epuizează rezervele de NE; hipotensiune ortostatică severă.
Bretilium	Fibrilație ventriculară și tahicardie ventriculară	5 mg/kg iv.	Pe lângă blocarea eliberării NE, are efect direct asupra proprietăților electrice ale mușchiului cardiac.
AGENȚI BETA-BLOCANȚI [e]			
Propranolol	Hipertensiune	40-160 mg po. x 2/zi (sau mai mult)	Lipofilic, nonselectiv; dozarea variabilă;
	Angină	10-40 mg po. x 3 sau 4/zi	
	Infarct miocardic	60-80 mg po. x 3/zi	Prelungește supraviețuirea post infarct miocardic;
	Aritmii	10-30 mg po. x 3 sau 4/zi; 1-3 mg iv.	
	Cardiomiopatia hipertrofică	20-40 mg po. x 3 sau 4/zi	
	Feocromocitom	10-20 mg po. x 3 sau 4/zi; 0,5-2,0 mg iv.	După inițierea blocării alfa.
	Tremor esențial	20-80 mg po. x 3/zi	
	Migrenă	20-80 mg po. x 2 sau 3/zi	
	Hipertiroidism	10-60 mg po. x 3 sau 4/zi	
Metoprolol	Hipertensiune	50-200 mg po. x 2/zi	β_1 (cardiac) selectiv; lipofil
	Infarct miocardic	100 mg po. x 2/zi	Prelungește supraviețuirea post infarct miocardic.

(continuare)

Tabelul 70-1 – *(continuare)*

Agent	Indicație	Doză și mod de administrare	Observații
AGENȚI BETA-BLOCANȚI [e] *(continuare)*			
Nadolol	Hipertensiune	80-320 mg po. zilnic	Hidrofil nonselectiv; a se mări intervalul între doze în caz de insuficiență renală
	Angină	80-240 mg po. zilnic	
Timolol	Hipertensiune	10-30 mg po. x 2/zi	Lipofil, nonselectiv
	Infarct miocardic	10 mg po. x 2/zi	Prelungește supraviețuirea post infarct miocardic.
Atenolol	Hipertensiune	50-100 mg po. zilnic	β_1 selectiv, hidrofil; a se mări intervalul între doze în insuficiența renală.
Pindolol	Hipertensiune	5-30 mg po. x 2/zi	Nonselectiv, lipofil cu activitate agonistă parțială
	Angină	10 mg po. x 4/zi	
Acebutolol	Hipertensiune	200-800 mg x 4/zi	β_1 selectiv, hidrofil, activitate agonistă parțială
	Aritmii	200-600 mg. x 2/zi	
Penbutolol	Hipertensiune	20-40 mg po. zilnic	Nonselectiv.
Betaxolol	Hipertensiune	15-20 mg po. zilnic	β_1 selectiv, hidrofil.
Carteolol	Hipertensiune	2,5-10 mg po. zilnic	Nonselectiv, activitate agonistă parțială, hidrofil; a se mări intervalul între doze în caz de insuficiență renală.
Esmolol	Tahicardie supraventriculară	50-200 μg/kg/min iv., după o doză de încărcare de 500 μg/kg/min timp de 1 minut.	β_1 selectiv, durată foarte scurtă de acțiune
Sotalol	Aritmii	80-320 mg x 2/zi	Nonselectiv, hidrofilic
Bisoprolol	Hipertensiune	5-20 mg x 4/zi	β_1 selectiv, hipofilic
AGENȚI ALFA-BLOCANȚI			
Fenoxibenzamina	Feocromocitom	10-60 mg po. x 2/zi; titrat în funcție de necesități	Noncompetitiv, alfa-blocant neselectiv.
Fentolamina	Feocromocitom	5 mg iv. (după o doză test de 0,5 mg)	Competitiv, alfa-blocant neselectiv.
Prazosin	Hipertensiune	1-5 mg po. x 2 sau 3/zi	Competitiv, blocant α_1 selectiv;
	Insuficiență cardiovasculară	2-7 mg po. x 4/zi	
Doxazosin	Prostatism Hipertensiune	1-16 mg po. zilnic	Competitiv, blocant α_1 selectiv, durată lungă de acțiune.
Terazosin	Prostatism Hipertensiune	1-5 mg po. zilnic	Competitiv, blocant α_1 selectiv, durată lungă de acțiune.
AGENȚI BLOCANȚI ALFA – BETA (COMBINAȚI)			
Labetalol	Hipertensiune	100-1200 mg po. x 2/zi; titrat lent; 20-80 mg iv. (prin creșteri, până la 300 mg); 2 mg/min iv. În perfuzie	Antagonist competitiv alfa și beta, cu o activitate relativ mai mare pe receptorii beta.
ANTAGONIST DOPAMINERGIC [f]			
Metoclopramide	Gastropareză diabetică	10 mg po. x 4/zi	Antagonist dopaminergic competitiv cu acțiune agonistă colinergică pronunțată
	Reflux gastrointestinal	10-15 mg po. x 4/zi	
	Antiemetic (chimio-terapie în cancer)	10 mg iv.	
AGENT GANGLIOPLEGIC			
Trimetafan	Criza hipertensivă (disecție de aortă)	0,5-5 mg/min iv.	Blocant ganglionar competitiv; unele efecte directe vasodilatatoare; inhibă atât sistemul nervos parasimpatic, cât și pe cel simpatic.
AGENT COLINERGIC			
Betanecol	Retenție urinară (neobstructivă)	10-20 mg po. x 3 sau 4/zi; 2,5 mg sc.	Agonist pe receptor M-2.
AGENȚI ANTICOLINESTERAZICI [g]			
Fizostigmina	Blocare colinergică centrală	1-2 mg iv. lent	Amină terțiară; pătrunde bine la nivelul SNC; poate determina convulsii; folosit pentru a se înlătura efectele anticolinergice produse prin supradoze de atropină sau antidepresive triciclice.
Edrofonium	Tahicardie paroxistică supraventriculară	5 mg iv. (după doză test de 1,0 mg)	Induce răspuns vagoton; debut rapid, durată scurtă de acțiune; efecte anihilate de atropină.
AGENȚI BLOCANȚI COLINERGICI [h]			
Atropina	Bradicardie și hipotensiune	0,4-1 mg iv. la fiecare 1-2 h	Inhibiție competitivă a receptorilor M-1 și M-2: blochează modificările hemodinamice asociate cu tonusul vagal crescut.
Ipratropium	Astm bronșic B.P.O.C.	500 mg prin inhalare (nebulizator) x3-4/zi	Bronhodilatator anticolinergic

[a] Consultă informațiile complete de prescriere a medicamentului.
[b] Nu sunt specificate dozele pentru copii.
[c] Sunt cuprinse numai indicațiile și căile de administrare cele mai utilizate.
[d] Agoniștii dopaminergici sunt catalogați separat, deși dopamina în doze mari este și un agonist adrenergic.
[e] Eficiența clinică a majorității beta-blocanților este similară privind indicațiile majore. Nu toți beta-blocanții sunt aprobați de FDA pentru toate indicațiile cuprinse în tabel. Când agenții beta-blocanți se utilizează discontinuu, este recomandată reducerea gradată a dozelor. Atât agenții b_1 selectivi, cât și cei neselectivi au efecte cardioprotectoare după infarctul miocardic.
[f] Agenții neuroleptici și antipsihotici sunt, de asemenea, antagoniști dopaminergici; aceștia nu sunt incluși în tabel.
[g] Indicația majoră a inhibitorilor colinesterazici este în miastenia gravis (capitolul 386). Acești agenți, amine cuaternare care nu penetrează bariera hematoencefalică, nu sunt incluși aici.
[h] O mare varietate de derivați sintetici de atropină sunt disponibili pentru: (1) diminuarea motilității și secreției tractului gastrointestinal și (2) creșterea capacității vezicii urinare. Utilitatea lor este însă limitată datorită efectelor secundare anticolinergice. Unii dintre acești derivați pot fi folosiți ca medicație adjuvantă în ulcerul peptic.

pentru receptorii alfa$_1$, are proprietăți asemănătoare celor ale vasodilatatoarelor directe și este folosit la tratamentul hipertensiunii esențiale și ca agent de reducere a postsarcinii în insuficiența cardiacă congestivă. *Doxazosinul* și *terazosinul*, blocanți alfa$_1$ selectivi cu durată lungă de acțiune, sunt mai utili în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale, deoarece schema de administrare este mai avantajoasă și hipotensiunea ortostatică este mai puțin severă. În plus, acești agenți scad nivelul trigliceridelor și-l cresc pe cel al lipoproteinelor cu densitate mare (HDL – high-density lipoprotein cholesterol). Blocanții alfa$_1$ selectivi sunt potențial utili în tratamentul simptomatic al obstrucției tractului urinar și al prostatismului, deoarece ei antagonizează contracțiile sfincterului la nivelul trigonului vezical.

Agenții blocanți ai receptorilor beta-adrenergici Aceste medicamente antagonizează efectele catecolaminelor pe cord și sunt utile în tratamentul anginei pectorale, hipertensiunii și aritmiilor cardiace. Beneficiul beta-blocării în angină provine din scăderea consumului miocardic de oxigen, ca urmare a scăderii frecvenței cardiace și a contractilității miocardice (capitolul 244). Efectul hipotensiv al beta-blocării nu este foarte bine înțeles (capitolul 248). Sunt posibile următoarele mecanisme: scăderea debitului cardiac, scăderea eliberării NE din terminațiile nervoase simpatice postganglionare, reducerea secreției de renină și suprimarea influențelor simpatice centrale. Eficacitatea agenților beta-blocanți în tratamentul aritmiilor depinde de reducerea ratei depolarizării spontane a celulelor pacemaker din nodulul sinoatrial și a celor joncționale, precum și de scăderea conducerii în atrii și nodulul atrioventricular. Beta-blocarea este eficace, de asemenea, pentru controlul simptomatic al hipertiroidiei și pentru controlul tahicardiei și aritmiilor la pacienții cu feocromocitom. Agenții blocanți beta-adrenergici sunt, de asemenea, utili în tratamentul migrenei, tremorului esențial, stenozei subaortice hipertrofice idiopatice și al disecției de aortă. Câteva studii au demonstrat că agenții beta-blocanți, administrați pe termen lung, reduc mortalitatea după infarctul miocardic acut. Mecanismul acestui efect cardioprotector poate implica o acțiune antiaritmică, prevenirea reinfarctizării și reducerea mărimii infarctului (capitolul 243).

Proprietățile farmacologice ale agenților blocanți ai receptorilor beta În Statele Unite sunt disponibili pentru uz 13 agenți beta-blocanți (atenolol, acebutolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, metoprolol, nadolol, pindolol, penbutolol, propranolol, sotalol și timolol). Alți agenți (alprenolol, bevantolol, dilevalol, oxprenolol etc.) se folosesc în alte țări și sunt în cercetare în Statele Unite. Utilitatea acestor medicamente derivă în principal din blocarea receptorilor beta-adrenergici. În general, ele au eficacitate clinică similară.

Deși s-a scris mult despre alte proprietăți farmacologice, inclusiv cardioselectivitatea, efectele de stabilizare a membranei (anestezice locale), activitatea intrinsecă simpatomimetică (agonist parțial) și liposolubilitatea, semnificația clinică a acestor proprietăți adiționale este mică. Proprietățile anestezice locale sunt mai evidente la propranolol; totuși, stabilizarea membranei nu contribuie, probabil, substanțial la utilitatea clinică. Diverșii beta-blocanți diferă prin liposolubilitatea și hidrosolubilitatea lor. Agenții lipofili (propranolol, metoprolol, oxprenolol, bisoprolol) sunt ușor absorbiți din tractul gastrointestinal, metabolizați în ficat, au un volum mare de distribuție și pătrund bine în sistemul nervos central; agenții hidrofili (acebutolol, atenolol, betaxolol, carteolol, nadolol, sotalol) sunt absorbiți mai greu, nu sunt metabolizați în întregime și au un timp de înjumătățire plasmatic relativ lung. Drept urmare, agenții hidrofili pot fi administrați o dată pe zi. Insuficiența hepatică poate prelungi timpul de înjumătățire plasmatică a agenților lipofili, în timp ce insuficiența renală poate prelungi durata de acțiune a celor hidrofili. Deci, gradul de liposolubilitate asigură o bază pentru alegerea unui agent specific la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală. Deși agenții hidrofili penetrează mai greu în sistemul nervos central, se descriu efecte secundare la acest nivel (sedare, depresie, halucinații) atât pentru compușii hidrofili, cât și pentru cei lipofili.

Unii agenți blocanți beta-adrenergici prezintă activitate beta-agonistă. Aceasta a fost denumită „activitate simpatomimetică intrinsecă" (ASI). Agenții cu asemenea activitate agonistă parțială (pindolol, alprenolol, acebutolol, carteolol, dilevalol, oxprenolol) micșorează puțin sau deloc frecvența cardiacă în repaus (efect agonist parțial), dar blochează tahicardia ce apare ca răspuns la efortul fizic sau la administrarea unui beta-agonist de tipul izoproterenolului. Prezența activității parțial agoniste poate fi utilă atunci când bradicardia limitează folosirea tratamentului la pacienții cu frecvență cardiacă de repaus mică. Pindololul produce, de asemenea, vasodilatație ușoară, posibil legată parțial de stimularea periferică a receptorilor beta$_2$. Agenții cu activitate agonistă parțială par să determine modificări mai mici ale nivelurilor lipidelor sanguine decât agenții fără proprietăți agoniste. Teoretic, activitatea simpatomimetică intrinsecă nu ar fi de dorit în tratamentul tireotoxicozei, al stenozei subaortice hipertrofice idiopatice, al disecției de aortă și al tahiaritmiilor.

Agenții cardioselectivi blocanți ai receptorilor adrenergici (blocanți beta$_{1\text{-adrenergici}}$) Propranololul, prototipul agenților beta-blocanți neselectivi, produce o blocare competitivă atât a receptorilor beta$_1$, cât și a celor beta$_2$. Alți agenți beta blocanți neselectivi sunt: alprenololul, carteololul, nadololul, dilevalolul, oxprenololul, penbutololul, pindololul, sotalolul și timololul. Metoprololul, esmolulul, acebutolol, atenololul și betaxololul prezintă selectivitate relativă pentru receptorul beta$_1$. Cu toate că agenții beta$_1$-(cardio-)selectivi au avantajul teoretic de a produce mai puțin bronhoconstricție și vasoconstricție periferică, nu s-a demonstrat încă un avantaj clinic foarte clar al agenților cardioselectivi, deoarece selectivitatea beta$_1$ este numai relativă. Bronhoconstricța poate să apară atunci când agenții beta$_1$-selectivi sunt administrați în doze terapeutice mari.

Efectele adverse ale agenților blocanți ai receptorilor beta Pe lângă efectele asupra sistemului nervos central, majoritatea reacțiilor adverse ce apar la administrarea agenților beta-blocanți sunt consecința blocării beta-adrenergice. Aceste efecte includ precipitarea insuficienței cardiace la pacienții a căror compensare cardiacă depinde de tonusul simpatic crescut; agravarea bronhospasmului la pacienții cu astm; predispoziția pentru apariția hipoglicemiei la diabeticii insulino-dependenți (prin blocarea contrareglării mediate de catecolamine și antagonizarea semnalelor adrenergice de avertisment pentru hipoglicemie); dezvoltarea hiperpotasemiei la pacienții diabetici sau uremici cu toleranța la potasiu afectată; favorizarea vasospasmului coronarian sau al arterelor periferice; creșterea nivelului trigliceridelor și scăderea nivelului lipoproteinelor cu densitate crescută (HDL). Efectele asupra lipidelor (și probabil asupra circulației periferice) sunt mai mici (sau absente) în cazul agenților cu activitate agonistă (beta$_2$) parțială.

Diferiți agenți blocanți adrenergici Labetalolul, aprobat pentru utilizare în Statele Unite ca agent antihipertensiv, este un antagonist competitiv atât al receptorilor alfa, cât și beta-adrenergici. Deși labetalolul produce o blocare relativ mai mare a receptorilor beta- decât a celor alfa-adrenergici, scăderea rezistenței periferice poate fi marcată după administrarea acută a medicamentului. Vasodilatația poate fi mediată, în parte, de efectul agonist parțial asupra receptorului beta$_2$-adrenergic; labetalolul nu prezintă activitate parțial agonistă pentru receptorul beta$_1$ (cardiac).

Metoclopramida este un antagonist dopaminergic cu proprietăți agoniste colinergice. Ea grăbește golirea stomacului, crește tonusul sfincterului esofagian inferior, crește secreția de prolactină și aldosteron și antagonizează efectul emetic produs de apomorfină. Este utilă clinic pentru grăbirea golirii stomacului (în absența obstrucției organice), de exemplu, în

gastropareza diabetică, pentru împiedicarea refluxului gastroesofagian și ca antiemetic în cursul chimioterapiei pentru neoplasm.

SISTEMUL NERVOS PARASIMPATIC

ACETILCOLINA AC are rol de neurotransmițător pentru toți ganglionii vegetativi, la nivelul terminațiilor nervoase parasimpatice postganglionare, la nivelul terminațiilor nervoase simpatice postganglionare ce inervează glandele sudoripare ecrine și la nivelul plăcii neuromusculare. Enzima colinacetil transferaza catalizează sinteza AC din acetil coenzima A (CoA), produsă în terminațiile nervoase, și din colină, captată activ din lichidul extracelular. AC este depozitată în interiorul terminațiilor nervoase colinergice în vezicule sinaptice minuscule și este eliberată din acestea ca răspuns la impulsurile nervoase care depolarizează terminațiile nervoase și cresc influxul de calciu.

Receptorii colinergici Există diferiți receptori pentru AC pe neuronii postganglionari din ganglionii vegetativi și la nivelul situsurilor efectorii vegetative postjoncționale. Receptorii de la nivelul ganglionilor vegetativi și al medulosuprarenalei sunt stimulați predominant de nicotină (*receptori nicotinici*), iar cei de la nivelul celulelor efectorii vegetative de alcaloidul muscarină (*receptori muscarinici*). Agenții ganglioplegici antagonizează receptorii nicotinici, în timp ce atropina blochează receptorii muscarinici. Receptorul muscarinic (M) a fost de curând clasificat în mai multe subtipuri. Receptorul M_1 este localizat în sistemul nervos central și probabil în ganglionii parasimpatici; receptorul M_2 este receptorul muscarinic non-neuronal de la nivelul mușchiului neted, mușchiului cardiac și epiteliului glandular. Betanecolul este un agonist selectiv al receptorului M_2; pirenzepina este un antagonist selectiv al receptorului M_1, care reduce profund secreția acidă gastrică. Receptorul M_2 inhibă adenilat-ciclaza și folosește proteina reglatoare G_i; receptorul M_1 interacționează cu G_q și stimulează fosfolipaza C (figura 70-5). Receptorul M_3, prezent la nivelul mușchiului neted și al glandelor secretorii, este antagonizat de atropină și utilizează fosfolipaza C, IP_3 și DAG ca mesageri secunzi. Au fost identificate, prin tehnici de biologie moleculară, și alte subtipuri, dar acestea nu au fost încă pe deplin caracterizate.

Acetilcolinesteraza Hidroliza AC, sub acțiunea acetilcolinesterazei, inactivează neurotransmițătorul la nivelul sinapselor colinergice. Această enzimă (cunoscută și drept colinesteraza specifică sau adevărată) este prezentă în neuroni și este diferită de butirocolinesterază (colinesteraza serică sau pseudocolinesteraza). Ultima enzimă este prezentă în plasmă și în țesuturi non-nervoase și nu este implicată primar în oprirea efectelor AC la nivelul efectorilor vegetativi. Efectele farmacologice ale agenților anticolinesterazici se datorează inhibiției acetilcolinesterazei neuronale (adevărate).

FIZIOLOGIA SISTEMULUI NERVOS PARASIMPATIC Sistemul nervos parasimpatic participă la reglarea sistemului cardiovascular, a tractului gastrointestinal și a sistemului genitourinar. Ficatul, rinichii, pancreasul și tiroida sunt de asemenea inervate parasimpatic, sugerând rolul sistemului nervos parasimpatic în controlul metabolic, deși efectele colinergice asupra metabolismului nu sunt bine cunoscute.

Sistemul cardiovascular Efectele parasimpatice asupra cordului sunt mediate de nervul vag. AC reduce frecvența depolarizării spontane a nodulului sinoatrial și scade frecvența cardiacă. De asemenea, AC întârzie conducerea impulsurilor în musculatura atrială, în timp ce scurtează perioada refractară absolută, o combinație de factori care pot iniția sau întreține aritmiile atriale. La nivelul nodulului atrioventricular, AC scade viteza de conducere, crește perioada refractară absolută și astfel diminuă răspunsul ventricular în cursul fibrilației sau flutter-ului atrial (capitolul 231). Scăderea inotropismului sub acțiunea AC este legată de un efect inhibitor prejoncțional asupra terminațiilor nervoase simpatice, ca și de un efect inhibitor direct asupra miocardului atrial. Miocardul ventricular nu este prea mult afectat, deoarece inervația sa colinergică este minimă. Contribuția colinergică directă la reglarea rezistenței periferice pare improbabilă, deoarece inervația parasimpatică a vaselor sanguine este slabă. Totuși, sistemul nervos parasimpatic poate influența indirect rezistența periferică, prin inhibarea eliberării NE din nervii simpatici.

Tractul gastrointestinal Inervația parasimpatică a tubului digestiv se realizează prin nervul vag și nervii sacrali. Sistemul nervos parasimpatic crește tonusul mușchilor netezi gastrointestinali și activitatea peristaltică și relaxează sfincterele gastrointestinale. AC stimulează secreția exocrină a epiteliului glandular și crește secreția de gastrină, secretină și insulină.

Sistemele genitourinar și respirator Nervii parasimpatici sacrali inervează vezica urinară și organele genitale. AC crește peristaltismul ureteral, contractă mușchiul detrusor vezical și relaxează trigonul și sfincterul, jucând deci un rol esențial în coordonarea micțiunii. Tractul respirator este inervat de fibre parasimpatice provenite din nervul vag. AC crește secreția traheobronșică și stimulează bronhoconstricția.

FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS PARASIMPATIC **Agoniști colinergici** AC însăși nu are importanță terapeutică, datorită efectelor sale nespecifice și duratei scurte de acțiune. Compușii înrudiți cu AC sunt mai puțin susceptibili la hidroliză sub acțiunea colinesterazei și au un spectru mai îngust de efecte fiziologice. Betanecolul, unicul agent agonist colinergic sistemic folosit, stimulează musculatura netedă gastrointestinală și genitourinară, cu efecte minime asupra sistemului cardiovascular. Este utilizat pentru tratamentul retenției urinare, în absența obstrucției și, mai rar, în tulburările gastrointestinale de tipul atoniei gastrice post-vagotomie. Pilocarpina și carbacolul sunt agoniști colinergici topici, utilizați în tratamentul glaucomului.

Inhibitorii acetilcolinesterazei Inhibitorii colinesterazei măresc efectele stimulării parasimpatice, prin diminuarea inactivării AC. Administrarea terapeutică a inhibitorilor reversibili ai colinesterazei se bazează pe rolul AC ca neurotransmițător la nivelul joncțiunii neuro-efectorii din fibra musculară striată și în sistemul nervos central. Aceste medicamente se folosesc pentru tratamentul miasteniei grave (capitolul 382), pentru înlăturarea blocajului neuromuscular după anestezia generală și ca antidot în intoxicația cu substanțe anticolinergice centrale. Fizostigmina, o amină terțiară, pătrunde bine în sistemul nervos central, în timp ce aminele cuaternare înrudite (neostigmina, piridostigmina, ambenoniul și edrofoniul) nu trec prin bariera hematoencefalică. Compușii organofosforici inhibitori ai colinesterazei produc un blocaj colinesterazic ineversibil; acești agenți se folosesc în special ca insecticide și au mai ales interes toxicologic. În privința sistemului nervos vegetativ, inhibitorii colinesterazei au o utilizare limitată în tratamentul disfuncțiilor musculaturii netede intestinale și vezicale, cum sunt cele care apar în cazul ileus-ului paralitic și al vezicii urinare atone. Inhibitorii colinesterazei induc un răspuns vagoton la nivel cardiac și pot fi utili la oprirea crizelor de tahicardie paroxistică supraventriculară (capitolul 231).

Agenții blocanți ai receptorilor colinergici *Atropina* blochează receptorii colinergici muscarinici, cu un efect slab asupra transmisiei colinergice la nivelul ganglionilor vegetativi și al joncțiunilor neuromusculare. Multe din acțiunile atropinei și ale agenților atropin-like asupra sistemului nervos central sunt atribuite blocării sinapselor centrale muscarinice. Alcaloidul înrudit, *scopolamina*, este similar cu atropina, dar determină sedare, euforie și amnezie, efecte care îl fac potrivit în cadrul medicației preanestezice.

Atropina crește frecvența cardiacă și conducerea atrioventriculară, acțiuni ce pot fi utile în combaterea bradicardiei

sau blocului cardiac asociat cu tonus vagal crescut. În plus, atropina anulează bronhoconstricția mediată colinergic și reduce secrețiile tractului respirator. Aceste efecte contribuie la utilizarea sa ca medicație preanestezică.

Atropina scade, de asemenea, motilitatea și secreția tractului gastrointestinal. Deși mulți agenți derivați și înrudiți cu atropina (de exemplu, *propantelina*, *isopropamida* și *glicopirolatul*) au fost recomandați pacienților cu ulcer peptic sau sindroame diareice, folosirea îndelungată a acestora este limitată de alte manifestări ale inhibiției parasimpatice, de tipul uscăciunii gurii și retenției urinare. Pirenzepina, inhibitor selectiv M_1 folosit în investigații, inhibă secreția gastrică la doze care au alte efecte anticolinergice minime; acest agent poate fi util în tratamentul ulcerului peptic. Atropina și compusul înrudit, *ipratropium*, administrate pe cale inhalatorie, determină bronhodilatație. Ultimul este utilizat experimental pentru tratamentul astmului bronșic.

BIBLIOGRAFIE

ARNER P: The b_3-adrenergic receptor¾a cause and cure of obesity? N Engl J Med 333:382, 1995

CARON MG, LEFKOWITZ RJ: Catecholamine receptors: Structure, function and regulation. Recent Prog Horm Res 48:277, 1993

CHALMERS J, PILOWSKY P: Brainstem and bulbospinal neurotransmitter systems in the control of blood pressure. J Hypertens 9:675, 1991

CLEMENT K et al: Genetic variation in the b_3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. N Engl J Med 333:352, 1995

ESLER M et al: Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: Source, fate, and functions. Physiol Rev 70:963, 1990

KUPFERMANN I: Functional studies of cotransmission. Physiol Rev 71(3):683, 1991

LANDSBERG L, YOUNG JB: Catecholamines and the adrenal medulla, in *Williams' Textbook of Endocrinology*, 8th ed, DW Foster, JD Wilson (eds). Philadelphia, Saunders, 1992, p 621

LOKHANDWALA MF, AMENTA F: Anatomical distribution and function of dopamine receptors in the kidney. FASEB J 5:3023, 1991

LOW PA: Autonomic nervous system function. J Clin Neurophysiol 10:14, 1993

MEISTER B, APERIA A: Molecular mechanisms involved in catecholamine regulation of sodium transport. Semin Nephrol 13:41, 1993

NELSON H: b-Andrenergic bronchodilators. N Engl J Med 333:499, 1995

PACHOLCZYK T et al: Expression cloning of a cocaine- and antidepressant-sensitive human noradrenaline transporter. Nature 350:350, 1991

RUFFOLO RR et al: Structure and function of a-adrenoceptors. Pharmacol Rev 43:475, 1991

VAN ZWIETEN PA et al: The parasympathetic system and its muscarinic receptors in hypertensive disease. J Hypertens 13:1079, 1995

WIDEN E et al: Association of a polymorphism in the b_3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. N Engl J Med 333:348, 1995

WILLIAMS JL et al: Area postrema: A unique regulator of cardiovascular function. News Physiol Sci 7:30, 1992

71

Joseph Loscalzo

OXIDUL DE AZOT: IMPLICAȚII MEDICALE ȘI BIOLOGICE

Oxidul de azot sau oxidul nitric (NO•) este o moleculă simplă heterodiatomică, recunoscută recent, cu multiple și variate efecte în biologia umană. În 1980, Furchga F și Zawadzki au relatat că un produs al celulei endoteliale produce vasodilatație. Acest factor de relaxare derivat din endoteliu (EDRF) s-a arătat a fi NO•. Este știut acum că oxidul nitric este produs de multe tipuri de celule și exercită o varietate de efecte biologice.

NO• este sintetizat de o familie de enzime cunoscute ca sintetazele oxidului nitric (NOS) (figura 71-1). Au fost identificate trei izoenzime distincte, dintre care două se numesc după tipul de celulă din care au fost pentru prima dată clonate: NOS neuronală (*nNOS*, *Nos 1* produs genetic); NOS inductibilă (*iNOS*, *Nos 2* produs genetic), existent în monocite/macrofage, celule musculare netede, celule endoteliale microvasculare, fibroblaști, miocite cardiace, hepatocite și megakariocite; NOS endotelial (*eNOS*, *Nos 3* produs genetic). Fiind un radical liber, NO• intră în reacții de adiție, de substituție, reacții redox și reacții de scurtare a catenei, care reprezintă baza moleculară necesară efectelor lui biologice. NO• reacționează cu fierul legat de grupul hem al hemoglobinei, pentru a forma un compus nitrozilat. Reacția cu gruparea hem proteică a guanilil ciclazei activează enzima; reacția cu gruparea hem a hemoglobinei blochează NO•, făcându-l inactiv din punct de vedere biologic, și convertește fierul din hemoglobină din stadiu feros în stadiu feric; reacția cu gruparea hem proteică a citocromilor decuplează fosforilarea oxidativă.

EFECTE FIZIOLOGICE NO• este implicat într-o mare varietate de efecte fiziologice. Principala reacție a NO• în cadrul sistemului cardiovascular este cea a NO• cu grupare hem a guanililciclazei, cu activarea acesteia. În celulele musculare netede, creșterea GMP ciclic (guanozin 5'-monofosfat) duce la activarea protein kinazei dependente de GMP, care determină fosforilarea kinazei miozinei cu lanț ușor. Forma fosforilată a acestei enzime are o afinitate redusă pentru complexul calciu-calmodulină și este mai puțin eficientă în fosforilarea lanțurilor ușoare de miozină. Incapacitatea fosforilării lanțurilor ușoare reglatoare ale miozinei stabilizează forma inactivă a enzimei și reduce contracția musculaturii netede, scăzând astfel tonusul vascular. Creșterea mediată de agonist a calciului celulei endoteliale activează *eNOS*. În plus, vasodilatația mediată de fluxul sangvin în timpul efortului fizic e dependentă parțial de creșterea calciului din celula endotelială, sensibilă la fluxul sangvin, ceea ce duce la creșterea activității *eNOS*.

Efecte similare au loc în celulele musculare netede ale altor organe. NO• relaxează musculatura netedă gastrointestinală, scăzând motilitatea, relaxând sfincterul lui Oddi și sfincterul esofagian inferior. NO• inhalat poate provoca relaxarea musculaturii bronșice și NO• produs endogen poate contribui la menținerea tonusului bazal bronșic și al arterei pulmonare.

Alte efecte ale *eNOS* sunt: menținerea integrității vasculare, alterarea adeziunii endoteliale a leucocitelor și inhibarea proliferării și migrării celulelor musculare netede. Oxidul nitric endotelial are, de asemenea, un rol important în hemostază, contribuind la inhibarea funcțiilor plachetare. Producția bazală de NO• de către *eNOS* inhibă atât adeziunea, cât și agregarea plachetară la nivel vascular. Proprietatea NO• de inhibare a adeziunii plachetare nu este întâlnită și la prostaciclină, celălalt produs antiplachetar principal al endoteliului.

Oxidul nitric endotelial este un factor determinant al fluxului sangvin cerebral. *nNOS* din neuroni și celulele gliale contribuie la reglarea tonusului vascular cerebral și la procesele de învățare și memorizare, prin implicarea sa în potențarea pe termen lung la nivelul sistemului nervos central. NO• se comportă ca un neurotransmițător al neuronilor nonadrenergici, noncolinergici, participând astfel la reglarea contractilității miocardice, a frecvenței cardiace, a motilității gastrointestinale, a tonusului arborelui bronșic și a funcției erectile sexuale.

Producerea NO• de către *iNOS* în macrofage, limfocite și neurofile are un rol determinant în răspunsul imunologic și inflamator. Efectele bactericide, fungicide, antivirale, antiparazitare și tumorocide ale macrofagelor sunt determinate, în parte, de producerea masivă de NO• de către *iNOS*. NO• limitează, de asemenea, proliferarea limfocitară și atenuează răspunsul imun allogenic. Dat fiind varietatea mare a tipurilor de celule nonimune capabile să formeze *iNOS*, unii cercetători cred că NO• produs de către această izoenzimă (*iNOS*) este implicat în imunitatea nespecifică, în special la nivelul pulmonar

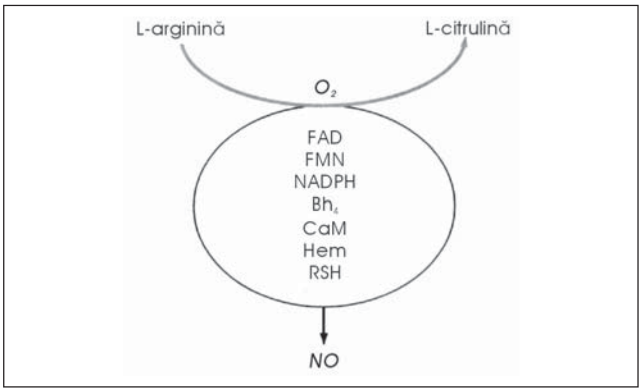


FIGURA 71-1 Nitric oxid sintetaza catalizează oxidarea stratului de 5 electroni al argininei la L-citrulină și oxid nitric. Cofactorii necesari sunt flavin adenin dinucleotidul (FAD), flavin mononucleotidul (FMN), beta-nicotinamid adenin dinucleotid fosfatul redus (NADPH), tetrahidrobiopterin (BH_4), calciu-calmodulina [(CaM), un complex al hemului și un echivalent tiolic (RSH)]. (Adaptat, cu permisiune, din Annual Review of Pharmacology and Toxicology, vol. 35, 1995, by Annual Reviews, Inc.)

și hepatic. Printr-un mecanism similar, NO• produs de *iNOS* poate fi implicat și în apoptoza diverselor celule.

EFECTELE PATOFIZIOLOGICE ALE OXIDULUI NITRIC Se consideră că atât deficitul, cât și excesul de NO• sunt implicate în diferite stări fiziopatologice. NO• este un determinant important al tonusului bazal vascular și un deficit de oxid nitric este asociat cu *hipertensiune*, așa cum a fost recent arătat pe un model murin de inactivare a genei *Nos 3* prin recombinare omoloagă. Totuși, studiile genetice nu au putut demonstra o asociere între locusul *Nos 3* și hipertensiunea arterială esențială. Oricum, Deng și Rapp au demonstrat o legătură clară între locusul *Nos 2* și hipertensiunea sensibilă la sare la șobolanii Dahl S. De asemenea, asigurarea L-argininei în dieta acestor animale corectează răspunsul hipertensiv la clorura de sodiu din dietă. În insuficiență renală cronică, concentrația plasmatică a demetilargininei, un derivat natural al L-argininei, este crescută și inhibă competitiv activitatea enzimei ce stimulează sinteza NO•, posibil contribuind astfel la hipertensiunea din insuficiența renală cronică.

Bolile care favorizează ateroscleroza, ca de exemplu, hipertensiunea, hiperlipidemia, fumatul și diabetul zaharat, sunt toate asociate cu o funcție endotelială anormală, una dintre manifestările acesteia fiind deficitul de NO• bioactiv. Acest deficit, care este reprezentat fie de scăderea sintezei oxidului nitric, fie de inactivarea sa de către radicalii liberi ai oxigenului, este asociat cu creșterea tonusului vascular, reducerea activității antitrombotice, scăderea acțiunii antiproliferative, creșterea permeabilității endoteliale și susceptibilitate mărită la oxidare a lipoproteinelor cu densitate moleculară mică. Toate aceste acțiuni intercorelate pot favoriza ateroscleroza și complicațiile sale.

Exprimarea *iNOS* survine în câteva stări patologice, cea mai proeminentă fiind *sepsisul bacterial*. Stimularea *Nos 2* e inițiată de endotoxine și citokine, iar producerea NO• în aceste condiții este responsabilă de hipotensiunea stărilor de șoc septic și contribuie la diateza hemoragică din șocul septic prin inhibarea marcată a funcțiilor plachetare. Depresia miocardică asociată șocului septic poate fi explicată în parte de inhibarea de către NO• a contractilității miocardului. Mediul bogat în citokine ce însoțește leziunile de reperfuzie post-ischemică poate, de asemenea, contribui la creșterea sintezei oxidului nitric, prin stimularea expresiei *iNOS*, ceea ce poate explica depresia miocardică ce urmează trombolizei coronare eficiente și revascularii.

Un deficit al neuronilor ce sintetizează NO• la nivelul tractului gastrointestinal este considerat a fi responsabil de unele anomalii ale motilității gastrointestinale, ca de exemplu, în *boala Hirschsprung, acalazia și pseudo-obstrucția cronică intestinală.* Se crede, de asemenea, că NO• are un rol important în citoprotecția gastrică, posibil prin creșterea fluxului sangvin în mucoasa gastrică și prin modularea funcției epiteliului gastric.

Producerea crescută de NO• datorată inducerii de *Nos 2* în hepatocite, fibroblaști și celulele endoteliale pare a fi la baza stării circulatorii hiperdinamice din ciroza Laennec. De asemenea, tot oxidul nitric produs în hepatocite are rolul de a apăra aceste celule împotriva diferitelor toxine hepatice, inclusiv etanol și acetaminofen. NO• inhibă sinteza proteică hepatocitară la nivel posttranslațional, câteva enzime mitocondriale implicate în transportul de electroni, printre care *cis*-aconitaza, NABH-ubiquinon și oxireductaza, succinat-ubiquinon oxidoreductaza. De asemenea, inhibă gliceraldehid-3-fosfat dehidrogenaza hepatică, influențând astfel metabolismul glucozei. După expunerea la o toxină hepatică oxidantă, oxidul nitric previne consumul de echivalenți reducători celulari (glutation redus). Aceste efecte ale NO• asupra funcției hepatice sugerează că efectul său hepatoprotector se datorește reducerii activității metabolice celulare, ceea ce conservă depozitele de energie.

Citotoxicitatea datorată NO• pare a fi importantă în SNC. După lezarea neuronală este eliberată o cantitate mare de L-glutamat, ce determină neurotoxicitate prin activarea receptorilor N-metil-D-aspartat, cu creșterea consecutivă a activității *nNOS*. În timp ce neuroni ce conțin *nNOS* sunt rezistenți la efectul citotoxic al stimulării receptorilor, oxidul nitric elaborat de aceștia este responsabil de citotoxicitatea asupra neuronilor adiacenți. Interesant este că NO• poate fi și citoprotector în SNC, efect ce depinde de statusul redox molecular: NO^+ reacționează cu receptorul pentru N-metil-D-aspartat, limitând astfel intrarea excesivă a Ca^{2+} în citosol; invers, NO• stimulează intrarea Ca^{2+} în celulă și, astfel, citotoxicitatea.

Deficitul în producerea NO• de către celulele endoteliale în disfuncțiile endoteliale sau după angioplastia percutană, poate facilita răspunsul proliferativ al celulelor musculare netede. În plus, creșterea NO• poate contribui la mecanismele citotoxice din *boala gazdei contra grefei* și *respingerea transplantului*. Efectele citoprotective și citotoxice ale oxidului nitric sunt importante și contrastante; echilibrul dintre ele este determinat de concentrația locală de NO• în organul respectiv, de posibilitatea altor radicali liberi de a reacționa cu NO• pentru a forma alți compuși oxidanți (ca și O_2• care reacționează cu NO• pentru a forma $OONO^-$) și de susceptibilitatea celulei sau organului respectiv la efectele toxice ale stresului oxidant.

IMPLICAȚII TERAPEUTICE Manipularea terapeutică a concentrației de NO• – stimulând sau inhibând sinteza lui – are efecte importante în multe situații clinice. De peste 100 de ani, medicamente înrudite cu NO• – nitrații vasodilatatori – au fost folosite pentru a obține oxid nitric exogen în boala coronariană. Acești agenți, incluzând nitroglicerina, isosorbid mononitratul și dinitratul și nitroprusiatul, au rol vasodilatator și inhibă agregarea plachetară și sunt metabolizați la NO• (sau NO^+), determinând astfel aceste efecte. Inhibarea *iNOS* poate fi folosită pentru a restabili presiunea arterială normală în condițiile *șocului septic*; totuși, riscul trombozei plachetare intravasculare este crescut prin acest mecanism, la animale. De remarcat că glucocorticoizii inhibă transcripția *Nos 2*, ceea ce explică, în parte, efectul lor protector în sindroamele septice. Datorită importanței NO• în funcția erectilă, donori de NO• pot fi folosiți în tratamentul *impotenței erectile*. Date recente au demonstrat că NO crește afinitatea eritrocitelor în seceră pentru oxigen, sugerând un potențial rol al NO inhalat în tratamentul *siclemiei*.

Dată fiind selectivitatea relativă a NO inhalat pentru țesutul pulmonar, acest gaz poate fi folosit, la concentrațiile de 10-40 ppm, în tratamentul *hipertensiunii pulmonare persistente la*

nou-născuți, al vasoconstricției pulmonare asociată herniei diafragmatice congenitale, al *hipertensiunii pulmonare primare*, al *edemului pulmonar de înaltă altitudine* și al sindromului de *detresă respiratorie a adultului*. Concentrații mai mari ar putea fi toxice, datorită reacției dintre NO și oxigen, care produce NO_2.

NO• poate fi de asemenea util pentru inhibarea răspunsului proliferativ care urmează leziunilor vasculare. Eliberarea locală de donori NO^+ cu efect prelungit sau terapia genică cu Nos 3 sau Nos 2 limitează proliferarea musculaturii netede vasculare ce apare în urma denudării endoteliului vascular, ceea ce sugerează posibilitatea unor tratamente utile pentru limitarea restenozărilor arteriale postangioplastie.

În ciuda simplicității moleculei NO•, efectele sale biologice, patobiologice și terapeutice sunt complexe. Înțelegerea rolului biologic al moleculei și efectelor sale terapeutice este de abia la început și doar o mai bună cunoaștere a efectelor specifice, toxice și terapeutice a NO• în diferite organe și a mecanismelor prin care acțiunile oxidului nitric pot fi inhibate sau stimulate poate duce în viitor la utilizarea deplină a potențialului terapeutic al moleculei.

BIBLIOGRAFIE

IGNARRO LJ: Signal transduction mechanisms involving nitric oxide. Biochem Pharmacol 41:485, 1991

LOSCALZO J: Nitric oxide and vascular disease. N Engl J Med 333:251, 1995

LOSCALZO J, WELCH G: Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. Prog Cardiovasc Dis 38:87, 1995

MONCADA S, HIGGS EA: The L-arginine:nitric oxide pathway. N Engl J Med 329:2002, 1993

NATHAN C: Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. FASEB J 6:3051, 1992

STAMLER JS et al: Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. Science 258:1898, 1992

ZHANG J, SYNDER SH: Nitric oxide in the nervous system. Annu Rev Pharmacol Toxicol 35:213, 1995

NUTRIȚIA

72 ALIMENTAȚIA ȘI NECESITĂȚILE NUTRIȚIONALE

Margo Denke, Jean D. Wilson

O alimentație adecvată este necesară atât pentru menținerea sănătății, cât și pentru tratarea bolilor. Alimentația este intermitentă, chiar dacă necesarul energetic este permanent. De exemplu, este esențial să se realizeze un aport energetic constant la nivelul creierului, ale cărui necesități sunt de aproximativ 5 g glucoză/oră atât în cazul alimentației, cât și în condiții de post alimentar. Pentru a face față acestor necesități, controlul metabolic și hormonal realizează pe parcursul perioadei de absorbție depozite de substanțe nutritive, în cea mai mare parte sub formă de glicogen și țesut adipos, pe care le eliberează în perioada post-absorbție și pe parcursul posturilor alimentare prelungite. Menținerea greutății corporale constante se realizează printr-un echilibru între ingestia de substanțe nutritive și consumul energetic. Semnalele interne care echilibrează aportul caloric cu necesarul energetic sunt încă puțin înțelese, însă ele nu acționează pe o perioadă scurtă, cum este cea dintre mese, ci mai degrabă de-a lungul mai multor zile, realizând modificări compensatorii în volumul cantității ingerate. Afectarea acestor factori de control pe o perioadă mai lungă poate determina fie obezitate, fie anorexie.

NECESITĂȚILE NUTRIȚIONALE, LIMITE ȘI TOLERANȚE Organismul conține mii de tipuri de molecule, dar necesită pentru menținerea unei stări normale de sănătate aportul unui număr mic de compuși organici – 9 aminoacizi esențiali, un acid gras și 13 vitamine – asociate unui aport suficient de apă, energie și minerale. Majoritatea compușilor organici din alimentație, deși metabolizați și asimilați de către organism, sunt neesențiali, în sensul că lipsa lor din dietă nu determină îmbolnăvirea. Simplitatea necesităților nutriționale ale unui organism sănătos, în contrast cu complexitatea chimică a organismului, este rezultatul unei capacități remarcabile de sinteză endogenă a unui mare număr de molecule organice. Organismul tinde să-și mențină compoziția, iar factorii din alimentație îi modifică compoziția numai într-o oarecare măsură. Marea majoritate a componentelor ingerate din alimente, incluzând lipide complexe, carbohidrați și proteine sunt degradate în părțile lor componente, care sunt folosite pentru sinteza de novo a materialului energetic și a constituenților organismului.

În contrast, cele mai multe molecule anorganice din alimentație sunt esențiale din punct de vedere nutrițional; calciu, fosfor, potasiu, sodiu, clor și magneziu sunt constituenți principali ai organismului; sunt necesare și cantități medii de fier și zinc, iar fluorul, cuprul, cromul, iodul, manganul, molibdenul și seleniul sunt necesare în cantități foarte mici (mai puțin de 1 mg/zi).

Necesarul de factori nutriționali esențiali este definit ca fiind cea mai mică cantitate care menține masa corporală, compoziția chimică, morfologia și funcțiile fiziologice în limite normale și care previne orice semne clinice sau chimice ale unei stări de deficiență. Pentru cei mai mulți factori nutriționali esențiali, această valoare este foarte greu de definit, chiar și pentru adultul sănătos, iar necesitățile diferă în funcție de diverse perioade, cum ar fi stadiul de dezvoltare al embrionului, de creștere al copilului sau la femeia care este însărcinată sau alăptează. Necesitățile minime diferă de la individ la individ și sunt determinate de o serie de variabile care țin de mediul înconjurător și de profilul genetic, hormonal și fiziologic al fiecărui individ.

Consecutiv, din punct de vedere clinic, conceptul care spune că standardele nutriționale ar trebui să se bazeze pe necesități nutriționale absolute a fost înlocuit de conceptul de toleranțe nutriționale recomandate (TNR), care exprimă nivelele de ingestie ale factorilor nutriționali esențiali, care, pe baza datelor științifice, sunt considerate de către Comisia pentru alimente și alimentație din cadrul Consiliului național al cercetării (Food and Nutrition Board of the National Research Council) că ar fi adecvate pentru necesitățile nutriționale ale unei persoane sănătoase (tabelul 72-1). Conceptul de TNR a avut un impact mare asupra politicii și a educației nutriționale; acesta s-a bazat pe mai multe tipuri de evidențe, care variau în plenitudinea și acuratețea lor, și a inclus studii efectuate pe pacienți cu deficit nutrițional, studii ale balanței nutriționale, evaluări biochimice ale funcțiilor în raport cu ingestia de factori nutritivi, ingestia de factori nutritivi la persoanele sănătoase, studii epidemiologice ale relației dintre statusul nutrițional și ingestia de factori nutritivi și, în unele cazuri, extrapolarea datelor obținute din experimentele pe animale. Când datele sunt insuficiente pentru a formula anumite TNR, termenul de *sigur și adecvat* este utilizat de către Comisia pentru alimente și alimentație, cum ar fi în cazul biotinei, cuprului, manganului și molibdenului (tabelul 72-2). În principiu, în ambele formulări, atât cea de TNR, cât și cea de sigur și adecvat, necesarul fiziologic minim este definit astfel încât să cuprindă variațiile necesarului și eficiența diferită a utilizării factorilor nutritivi de către indivizi separați, precum și biodisponibilitatea diferită a diverselor alimente. Scopul acestor recomandări (tabelele 72-1 și 72-2) este de a defini o limită de siguranță adecvată pentru fiecare factor nutritiv, prin depășirea necesităților actuale ale celor mai multor indivizi. Oricum, nici TNR și nici termenul de sigur și adecvat nu definesc nivelul necesarului nutrițional pentru o sănătate optimă a individului.

Ingestia doar a unor factori nutritivi esențiali sub un nivel critic care determină boala și ingestia a mai multor factori nutritivi peste un nivel specific afectează în egală măsură structura sau funcția organismului. O ingestie mai mare decât o toleranță zilnică maximă poate determina o disfuncție acută, progresivă sau permanentă. Obezitatea, fluoroza, ateroscleroza, hipervitaminoza A și hipervitaminoza D sunt exemple ale consecințelor pe termen lung ale ingestiei excesive de factori nutritivi; manifestările acute ale intoleranței la dietă includ greață, crampe abdominale, vomismente și diaree (în excesul de alimentație); aritmii (în intoxicația cu potasiu) și hiponatremie (în intoxicația cu apă). O dietă sănătoasă determină nivele ale ingestiei factorilor nutritivi cuprinse între două treimi ale necesarului minim și toleranța maximă. Recunoașterea faptului că toleranța pentru un factor nutritiv poate fi depășită este importantă în special pentru nutriția parenterală, când mecanismele gastrointestinale (senzația de plenitudine, voma, absorbția incompletă, diareea), care protejează în mod obișnuit față de consecințele unei ingestii în exces de factori nutritivi, sunt scurtcircuitate. Toleranța maximă pentru mulți factori nutritivi este nesigură. De exemplu, nu este cunoscut dacă o ingestie crescută de proteine și/sau aminoacizi de către atleți și maniaci în privința mâncărurilor este sănătoasă.

MODIFICĂRI ALE NECESITĂȚILOR NUTRIȚIONALE Atât TNR, cât și toleranța maximă pentru fiecare factor nutritiv sunt influențate de o varietate de elemente: vârstă, rata creșterii, exercițiul fizic, sarcină și lactație, compoziția alimentației, boli asociate și medicamente. Limita dintre necesar

Tabelul 72-1

Toleranțe alimentare recomandate[a]

Categorie	Vârstă, ani sau stare	Greutate[b] kg	(livre)	Înălțime[b] cm	(inci)	Proteine	Vitamine liposolubile: Vitamina A, µg RE[c]	Vitamina D, µg[d]	Vitamina E, mg α-TE[e]	Vitamina K, µg
Copii mici	0-0,5	6	(13)	60	(24)	13	375	7,5	3	5
	0,5-1	9	(20)	71	(28)	14	375	10	4	10
Copii	1-3	13	(29)	90	(35)	16	400	10	6	15
	4-6	20	(44)	112	(44)	24	500	10	7	20
	7-10	28	(62)	132	(52)	28	700	10	7	30
Bărbați	11-14	45	(99)	157	(69)	45	1000	10	10	45
	15-18	66	(145)	176	(69)	59	1000	10	10	65
	19-24	72	(160)	177	(70)	58	1000	10	10	70
	25-50	79	(174)	176	(69)	63	1000	5	10	80
	51+	77	(170)	173	(68)	63	1000	5	10	80
Femei	11-14	46	(101)	157	(62)	46	800	10	8	45
	15-18	55	(120)	163	(64)	44	800	10	8	55
	19-24	58	(128)	164	(65)	46	800	10	8	60
	25-50	63	(138)	163	(64)	50	800	5	8	65
	51+	65	(143)	160	(63)	50	800	5	8	65
Sarcină						60	800	10	10	65
Lactație	1-6 luni					65	1300	10	12	65
	6-12 luni					62	1200	10	11	65

[a] Toleranțele încearcă să realizeze o medie a ingestiei zilnice de alimente, pe o anumită perioadă de timp și în funcție de variațiile individuale ale celor mai multe persoane sănătoase care locuiesc în Statele Unite în aceleași condiții de mediu.
[b] Greutatea și înălțimea în ceea ce privește adulții reprezintă o medie pentru populația SUA, în funcție de vârstă, și sunt raportate de către National Health and Nutrition Survey (NHANES) II.
[c] Echivalente de retinol, 1 echivalent de retinol = 1 mg retinol sau 6 µg β-caroten.
[d] Sub formă de colecalciferol – 10 mg colecalciferol = 400 UI de vitamina D
[e] echivalenți de α-tocoferol. 1 mg de α tocoferol = 1 α-TE
[f] 1 EN (echivalent de niacină) este egal cu 1 mg de niacină sau 60 mg triptofan din dietă
SURSA: Recommended Dietary Allowances, 10th edition, National Academy Press, 1989.

și toleranță este greu de definit în ceea ce privește o ingestie adecvată, așa cum se observă în cazul ingestiei adecvate de proteine la un pacient cașectic cu ciroză și encefalopatie hepatică.

Factori fiziologici Creșterea, exercițiul fizic susținut, sarcina și lactația (tabelele 72-1 și 72-2) cresc necesarul de energie și factori nutritivi esențiali. În condiții climatice extreme, necesarul nutrițional poate fie să crească, fie să scadă, în funcție de pierderile energetice. La bătrâni, necesarul de energie și factori nutritivi pe unitatea de masă corporală este același ca la indivizii tineri. Totuși, din cauza scăderii masei corporale și a reducerii activității, necesarul energetic scade de obicei cu vârsta; din cauza rațiunilor atât sociale, cât și medicale, îmbătrânirea este expusă apariției unei malnutriții proteice și a deficitului de microelemente, cum ar fi acid ascorbic și acid folic.

Compoziția alimentației Pentru dietele cu conținut identic în factori nutritivi, disponibilitatea biologică a acestora poate varia. De exemplu, proteinele nu au toate valori biologice egale, în sensul unui conținut optim de aminoacizi, și nici capacitatea de a realiza o creștere lineară maximă la copii; în particular, conținutul de triptofan poate varia mult la nivelul diverselor proteine. Proteinele din lapte, ouă și carne au o valoare biologică mare, pe când proteinele din porumb (mălai), făină de soia și glutenul din grâu au o valoare biologică scăzută. Chiar și atunci când dieta este adecvată, factori individuali pot influența biodisponibilitatea, cum ar fi, de exemplu, afectarea absorbției calciului și magneziului de către fitații din dietă, precum și absorbția fierului care nu e inclus în hem, care este scăzută atunci când dieta conține cantități mici de acid ascorbic.

Calea de administrare Recomandările de alimentație din tabelele 72-1 și 72-2 se aplică pentru aportul de alimente prin tractul gastro-intestinal. Absorbția aminoacizilor, carbohidraților, lipidelor, sodiului, clorului și potasiului ingerate este cu atât mai eficientă dacă TNR sunt aceleași atât pentru nutriția parenterală, cât și pentru cea orală. Totuși, pentru cele mai multe minerale, absorbția netă este de 50 de procente sau mai puțin, iar necesarul de minerale în nutriția parenterală este mai mic decât cel din nutriția orală. Timpul de administrare poate de asemenea să fie important. De exemplu, din moment ce excesul de aminoacizi nu este stocat, ci este convertit în material energetic, toți aminoacizii esențiali trebuie să fie prezenți simultan în dietă, pentru a realiza o sinteză proteică maximă.

Boala Boala poate afecta necesarul de factori nutritivi și toleranțele acestora printr-o varietate de mecanisme, incluzând inducerea anorexiei (în cancer, SIDA, obstrucție gastrointestinală), creșterea utilizării de factori nutritivi (febră, infecție, traumatism, hemoliză, cancer, refacere după malnutriție), malabsorbție (fibroză chistică, sprue), scăderea metabolismului factorilor nutritivi (boli ale rinichilor și ficatului), pierderi de factori nutritivi (arsuri, pierderi de sânge, aspirație nasogastrică, diaree), hiperabsorbție (hipercalciuria cu hiperabsorbție, hemocromatoza), scăderea excreției (uremie) și terapia medicamentoasă (colestiramină, colestipol).

FACTORII NUTRITIVI ESENȚIALI **Apa** Pentru scopuri practice, se consideră că un aport de 1 ml de apă pentru 1 kcal de energie consumată este adecvat pentru adulții aflați în situații obișnuite. Totuși, riscul unei intoxicații cu apă este atât de îndepărtat, încât ingestia recomandată de apă este de obicei crescută la 1,5 ml pentru 1 kcal de energie consumată, ceea ce permite variații ale nivelului de activitate, transpirației și încărcării cu solvați. În mod normal, sunt excretați 50 până la 100 ml de apă/zi în fecale, 500 până la 1000 ml sunt pierduți prin evaporare sau expir, iar 1000 ml sau mai mult sunt eliminați în urină. Ingestia de apă trebuie să echilibreze aceste pierderi, evitând supra- sau subhidratarea, în mod deosebit atunci când cresc pierderile externe. Pierderile de apă prin fecale pot atinge până la 5 l/zi în diareea severă, iar fiecare grad Celsius de febră determină o pierdere, în plus, de aproape 200 ml apă. Atunci când funcția renală este normală și ingestia de solvați este adecvată, cei mai mulți dintre adulții sănătoși pot să excrete în siguranță până la 18 l urină pe zi, datorită unei capacități renale crescute de excreție a apei libere.

O atenție specială trebuie acordată necesarului de apă la bătrâni, a căror senzație de sete poate fi scăzută. Creșterea necesarului de apă în sarcină se face cu aproape 30 ml/zi, iar în primele 6 luni de lactație necesarul de apă crește cu aproape 1000 ml/zi. Cererea de apă este crescută la copiii mici, datorită suprafeței corporale mari, capacității renale

Vitamine hidrosolubile						Minerale							
Vita. C, mg	Tiamina, mg	Riboflavina, mg	Niacina, mg NE^f	Vita. B_6, mg	Folat, µg	Vit. B_{12}, µg	Calciu, mg	Fosfor, mg	Magneziu, mg	Fier, mg	Zinc, mg	Iod, µg	Seleniu, µg
30	0,3	0,4	5	0,3	25	0,3	400	300	40	6	5	40	10
35	0,4	0,5	6	0,6	35	0,5	600	500	60	10	5	50	15
40	0,7	0,8	9	1	50	0,7	800	800	80	10	10	70	20
45	0,9	1,1	12	1,1	75	1	800	800	120	10	10	90	20
45	1	1,2	13	1,4	100	1,4	800	800	170	10	10	120	30
50	1,3	1,5	17	1,7	150	2	1200	1200	270	12	15	150	40
60	1,5	1,8	20	2	200	2	1200	1200	400	12	15	150	50
60	1,5	1,7	19	2	200	2	1200	1200	350	10	15	150	70
60	1,5	1,7	19	2	200	2	800	800	350	10	15	150	70
60	1,2	1,4	15	2	200	2	800	800	350	10	15	150	70
50	1,1	1,3	15	1,4	150	2	1200	1200	280	15	12	150	45
60	1,1	1,3	15	1,5	180	2	1200	1200	300	15	12	150	50
60	1,1	1,3	15	1,6	180	2	1200	1200	280	15	12	150	55
60	1,1	1,3	15	1,6	180	2	800	800	280	15	12	150	55
60	1	1,2	12	1,6	180	2	800	800	280	10	12	150	55
70	1,5	1,6	17	2,2	400	2,2	1200	1200	320	30	15	175	65
95	1,6	1,8	20	2,1	280	2,6	1200	1200	355	15	19	200	75
90	1,6	1,7	20	2,1	260	2,6	1200	1200	340	15	16	200	75

Tabelul 72-2

Ingestia alimentară zilnică de vitamine și minerale apreciată ca sigură și adecvată

		Oligoelemente*					Vitamine	
Categorie	Vârstă,ani	Cupru,mg	Magneziu,mg	Fluor,mg	Crom,mg	Molibden,µg	Biotină,µg	Acid pantotenic,mg
Sugari	0-0,5	0,4-0,6	0,3-0,6	0,1-0,5	10-40	15-30	10	2
	0,5-1	0,6-0,7	0,6-1,0	0,2-1,0	20-60	20-40	15	3
Copii și adolescenți	1-3	0,7-1	1,0-1,5	0,5-1,5	20-80	25-50	20	3
	4-6	1,0-1,5	1,5-2,0	1,0-2,5	30-120	30-75	25	3-4
	7-10	1,0-2,0	2,0-3,0	1,5-2,5	50-200	50-150	30	4-5
	11+	1,5-2,5	2,0-5,0	1,5-2,5	50-200	75-250	30-100	4-7
Adulți		1,5-3,0	2,0-5,0	1,5-4,0	50-200	75-250	30-100	4-7

* Din moment ce nivelele toxice pentru unele oligoelemente pot fi atinse de mai multe ori într-o alimentație obișnuită, cele mai mari valori pentru oligoelemente, care sunt date în acest tabel, nu trebuie depășite în mod obișnuit.

SURSA: Recommended Dietary Allowances, 10th edition, National Academy Press, 1989.

limitate de reținere a solvaților și unei abilități limitate de a-și exprima senzația de sete.

Energia Pentru a menține o greutate corporală constantă, aportul energetic trebuie să egaleze consumul acesteia, care cuprinde energia cheltuită pentru metabolismul bazal (MB), metabolismul alimentelor (acțiune dinamică specifică) și activitatea fizică. Ecuația Harris-Benedict ia în calcul greutatea (*g*, kg), înălțimea (*h*, cm), vârsta (*v*, ani) pentru a exprima MB:

$$MB_{\text{la femei}} = 655 + (9{,}5 \times g) + (1{,}8 \times h) - (4{,}7 \times v)$$
$$MB_{\text{la bărbați}} = 66 + (13{,}7 \times g) + (5 \times h) - (6{,}8 \times v)$$

La aceste consumuri energetice bazale se adaugă 30, 50 sau 100 de procente pentru activitate sedentară, moderată sau mare. Pacienții spitalizați necesită de obicei 120 procente din MB pentru a preveni alterarea tisulară și pentru a permite anabolismul. Consumul energetic este crescut de febră (13 procente pentru fiecare grad Celsius peste normal), arsuri (40 până la 100 de procente), traumatisme (40 până la 100 de procente) și hipertiroidism (10 până la 100 de procente). Pacienții cu malabsorbție pot absorbi de la câteva până la 25 procente din caloriile ingerate și poate fi imposibil să se suplimenteze creșterea nevoilor energetice din cadrul bolii cu o alimentare per os, dacă mărirea ingestiei de factori nutritivi determină diaree. În asemenea condiții, nutriția parenterală poate fi utilă în prevenirea malnutriției progresive. În stările hipometabolice, cum ar fi hipotiroidismul sau insuficiența suprarenală, necesarul energetic este scăzut. Pacienții spitalizați trebuie cântăriți zilnic și aportul energetic trebuie să fie adecvat.

Proteinele Proteinele din dietă reprezintă o sursă de energie și realizează aportul unui amestec de aminoacizi necesari pentru sinteza de proteine. Adulții sănătoși au nevoie de nouă aminoacizi esențiali (treonină, valină, isoleucină, leucină, lisină, triptofan, metionină-cistină, tirosină-fenilalanină și histidină) în cantități care variază pentru fiecare între 250-1100 mg/zi. Necesarul de proteine din dietă depinde de valoarea biologică a acestora (determinată în primul rând prin conținutul de aminoacizi esențiali). Valoarea biologică a majorității proteinelor din alimente este în ordinea: produse animale>legume>cereale (orez, grâu, porumb)>rădăcinoase. TNR a adulților pentru proteine (tabelul 72-1), aproape 0,6 g/kg greutate corporală, presupun o valoare biologică mare, caracteristică proteinelor animale, cele cu valoare biologică mică implică un necesar proteic crescut.

Necesarul proteic este de asemenea influențat de aportul energetic; când aportul energetic este realizat prin calorii nonproteice, ingestia de aminoacizi poate fi utilă în sinteza de proteine, dar când aportul energetic este mic, aminoacizii ingerați sunt folosiți pentru sinteza de glucoză și oxidare. Deci, o alimentație cu aport energetic scăzut face ca individul să fie mult mai vulnerabil la un aport proteic scăzut, un fenomen care are o preponderență crescută în malnutriția combinată de energie și proteine (vezi capitolul 74).

Necesarul proteic este mare în perioada de creștere, în sarcină, lactație și refacere după malnutriție și este scăzut în insuficiența hepatică și renală. Scăderea necesarului proteic în insuficiența hepatică apare datorită catabolismului scăzut al aminoacizilor esențiali și neesențiali, iar în insuficiența renală este datorată faptului că amoniul poate fi reutilizat pentru sinteza de aminoacizi neesențiali. În ambele situații, toleranța unei diete proteice este scăzută, iar ingestia normală de proteine poate precipita encefalopatia la pacienții cu ciroză hepatică sau poate înrăutăți statusul uremic la cei cu insuficiență renală.

Lipidele Necesarul absolut de lipide este de numai 1 g/zi de acid linoleic (acid polinesaturat), pentru sinteza de prostaglandine. O dietă tipic americană are aproape 35 procente din

calorii provenite din lipide, dar pentru a reduce dezvoltarea aterosclerozei se recomandă ca nu mai mult de 30 de procente din calorii să fie date de lipide și, din acestea, mai puțin de o treime să fie saturate. În general, carbohidrații reprezintă factorii nutritivi care înlocuiesc lipidele. Dieta lipsită de grăsimi este mai puțin acceptabilă și poate determina o malnutriție de proteine și energie dacă alegerea alimentelor nu se face cu grijă.

Vitaminele și mineralele TNR și ingestia zilnică sigură de vitamine și minerale se află în tabelele 72-1 și 72-2, iar afecțiunile clinice care rezultă din deficitele acestora sunt descrise în capitolele 79, 80 și 354 până la 357. Este bine de amintit faptul că ingestia excesivă de vitamine liposolubile (capitolul 79), minerale (capitolele 80, 354, 356 și 357) și electroliți (fluoroză, hipertensiune, toxicitate potasemică) este în mod deosebit periculoasă.

BIBLIOGRAFIE

Askew EW: Environmental And Physical Stress And Nutrient Requirements. Am J Clin Nutr 61(Suppl 3):631S, 1995
Beaton GH: Uses and limits of the use of the Recommended Dietary Allowances for evaluating dietary intake data. Am J Clin Nutr 41:155, 1985
Elia M: Changing concepts of nutrient requirements in disease: Implications for artificial nutrition support. Lancet 345:1279, 1995
Food And Nutrition Board, Commission On Life Sciences, National Research Council: *Recommended Dietary Allowances*, 10th ed. Washington DC, National Academy Press, 1989
KENDRICK ZV et al: Metabolic and nutritional considerations for exercising older adults. Compr Ther 20:558, 1994
Reeds PJ, Hutchens TW: Protein requirements: From nitrogen balance to functional impact. J Nutr 124(Suppl 9):1754S, 1994
Rosenberg IH: Nutrient requirements for optimal health: What does that mean? J Nutr 124(Suppl 9):1777S, 1994

73

Margo Denke, Jean D. Wilson

EVALUAREA STĂRII DE NUTRIȚIE

Deficitul nutrițional este rar în rândul populației sănătoase care trăiește în zonele industrializate. Proteinele de calitate superioară din dietă și alte alimente sunt abundente în aceste zone, eliminând astfel posibilitatea apariției kwashiorkor-ului și marasmului. Îmbunătățirea conservării alimentelor, împachetarea și modul de distribuție al acestora au redus variațiile sezoniere ale ingestiei diferiților factori nutritivi. Îmbunătățirea conținutului alimentelor cu vitamine și minerale esențiale, cum ar fi iodul în sare, vitamina D în lapte și fier și vitaminele din complexul B în făină, a dus la eliminarea unor situații carențiale comune odinioară, cum ar fi gușa prin deficit de iod, rahitismul sau deficitul de acid folic. Însă, la populația din zonele industrializate, cea mai comună afecțiune nutrițională este obezitatea (vezi capitolul 75).

Succesul acestor programe de sănătate publică în prevenirea carențelor nutriționale a fost dat, într-o oarecare măsură, de o evaluare de rutină a stării de nutriție, dar diagnostice de nutriție apar rar în tabele și în date evolutive. Totuși, subnutriția are o contribuție importantă la morbiditate și mortalitate. Asemenea deficiențe sunt rareori atribuite unor boli subiacente, dar în multe cazuri, compromiterea stării de nutriție precede dezvoltarea bolilor, contribuie la mortalitate și scade capacitatea de însănătoșire. Evaluarea de rutină a stării de nutriție este necesară pentru a identifica aceste situații în care intervenția nutrițională este esențială pentru însănătoșire.

Evaluarea din punct de vedere nutrițional este destinată să urmărească trei aspecte ale nutriției globale – echilibrul energetic, proteic și al microelementelor – și are trei componente: istoricul nutriției, examinarea fizică atentă cu măsurători antropometrice simple și datele de laborator.

ISTORICUL STĂRII DE NUTRIȚIE Evaluarea statusului nutrițional ar trebui începută cu o notație cronologică a greutății corporale și a schimbărilor intervenite la nivelul acesteia (tabelul 72-1). Întrebări despre greutatea corporală a unui individ, în special în momente cheie ale vieții sale, cum ar fi terminarea liceului, a facultății sau o căsătorie, pot ușura această evaluare. Modificările semnificative ale greutății ar trebui investigate cu atenție. Modificările în greutate au fost urmate de modificări ale activității fizice, ale ingestiei sau ale stării de sănătate? Fractura de șold este deseori precedată de scăderea în greutate, pe când hipertensiunea, hiperlipemia și rezistența la insulină sunt deseori asociate cu creșterea în greutate. Ar trebui reținut faptul că modificările greutății pot uneori să fie ambigue, în particular în prezența edemelor. Mai mult, o persoană care a fost inițial obeză poate pierde până la 15 kg din cauza unei afecțiuni consumptive și să aibă o greutate corporală normală, în ciuda micșorării masei corporale. În aceste condiții, estimarea masei musculare ar trebui făcută printr-o tehnică descrisă mai jos.

O persoană sănătoasă care are o alimentație variată este foarte puțin probabil să prezinte deficiențe ale dietei, dar nu toți indivizii au o dietă variată. Pentru a evalua aportul nutrițional al dietei, pacientul este rugat să își noteze tot ce a mâncat în ultimele 24 h (dimineața, la prânz, seara și între mese), iar toate aceste informații vor fi folosite pentru a determina dacă alimentele consumate sunt suficient de variate și adecvate (tabelul 73-1). Consumă pacientul, într-o zi obișnuită, mai multe tipuri de fructe și legume, precum și alimente care conțin calciu? Care dintre alimente lipsesc? Este cantitatea de alimente adecvată, nici prea mare, nici prea mică? Mesele sunt pregătite de către pacient sau de altcineva? Sunt probleme sociale, medicale sau dentare care restricționează alegerea alimentelor?

Bolile pot acționa asupra greutății corporale prin mai multe mecanisme, incluzând scăderea ingestiei de alimente prin anorexie sau situația în care aportul energetic nu este suficient de mare în raport cu necesitățile crescute din febră, infecții sau traumatisme. Precizarea diagnosticului în sine poate contribui la scăderea în greutate ca urmare a postului alimentar necesar pentru diverse analize de laborator sau a procedurilor diagnostice. Terapia medicamentoasă poate afecta gustul sau reduce apetitul, conducând la pierderea în greutate. Nu toate afecțiunile determină scădere în greutate; când efectul principal asupra balanței energetice constă într-o reducere a activității fizice, dacă aportul energetic rămâne neschimbat sau crește, poate apare excesul de greutate.

Afecțiunile acute sau cronice cresc necesarul de energie, proteine și microelemente. Necesarul proteic poate fi triplu în afecțiunile severe. Pacienții a căror ingestie este restricționată de diverși factori prezintă un risc crescut de deficiență nutrițională. Când evaluarea inițială sugerează o dietă inadecvată, este indicată o evaluare mai atentă efectuată de un dietetician.

În afecțiunile cronice, durata, severitatea și modul în care a avut loc câștigul sau pierderea în greutate – constant, înrăutățire progresivă, câștig sau pierdere ponderală instalate rapid pot furniza o apreciere cronologică a evoluției afecțiunilor și a modificărilor concomitente a apetitului și activității fizice. Istoricul stării de nutriție ar trebui să cuprindă încercări de îmbunătățire a greutății corporale, precum și o evaluare a cauzelor succesului sau eșecului acestor încercări.

Procesul nutrițional Probabil că cel mai studiat aspect al istoricului stării de nutriție este procesul complex prin care sunt absorbiți factorii nutritivi și energetici (tabelul 73-2). Procesul alimentării începe cu apetitul. Atât anorexia, cât și greața pot compromite capacitatea de a menține o ingestie adecvată. Este

gustul alimentelor metalic sau neplăcut? Există dificultăți mecanice ale masticației, cum ar fi o dantură mai puțin adecvată? Sunt probleme de masticație? Este prezentă o sațietate precoce sau, din contră, absența acesteia? Se asociază alimentația cu disconfort gastrointestinal, cum ar fi vomismente sau diareea? Au fost modificări în consistența, mirosul și frecvența produșilor intestinali? Întrebările privind procesul de alimentație pot descoperi probleme sociale, tulburări ale alimentației, bariere mecanice pentru ingestia de alimente și malabsorbție, oricare dintre ele putând afecta starea de nutriție.

Situații asociate care cresc necesarul nutrițional Sarcina, lactația și, la copii, perioadele de creștere rapidă determină o mărire a cererilor metabolice și a necesarului de factori nutritivi specifici. Numeroase afecțiuni acute, fiecare dintre ele autolimitate, pot compromite, prin cumulare, starea de nutriție dacă nu se ajustează adecvat ingestia de alimente. O listă a acestor evenimente și a duratei lor, precum și evaluarea

Tabelul 73-1

Evaluarea nutriției

La pacienții ambulatori	La pacienții cu afecțiuni acute	La pacienții cu afecțiuni cronice
NECESARUL ENERGETIC		
Greutatea corporală și greutatea în raport cu înălțimea reprezintă indicatori ai balanței energetice. Dezechilibrul între aportul și consumul energetic determină pierdere sau câștig în greutate. Evoluția greutății corporale se face și în raport cu evenimente cheie din viața individului (absolvirea liceului, facultății, căsătoria etc.). Sunt modificările greutății corporale voluntare sau involuntare?	Afecțiunile acute perturbă cele două componente ale echilibrului energetic. Boala scade apetitul și aportul energetic și crește consumul de energie datorită febrei, infecției sau traumatismului sau scade consumul energetic prin reducerea activității fizice.	Afecțiunile cronice necesită o adaptare pe termen lung a schimbărilor echilibrului energetic. Durata încercărilor compromise de corectare a balanței energetice poate realiza prin ea însăși un dezechilibru energetic.
NECESARUL DE PROTEINE		
Cei mai mulți pacienți își asigură necesarul de proteine printr-o combinație de alimente și nu dintr-unul singur. De exemplu, proteinele reprezintă 0,5% din legumele gătite, 4% din lapte, 23% din carne și 10% din paste făinoase negătite. 40 g de proteine (suficiente pentru o persoană de 50 kg) sunt conținute în oricare din următoarele alimente: 200 g pește, pasăre, carne roșie; 150 g nuci; 130 g de arahide sau unt de arahide; 200 g brânză; 7 ouă sau 12 albușuri; 400 g orez gătit plus 470 g fasole gătită; 500 g tofu (brânză de soia), 1000 g lapte. Necesarul proteic zilnic este de 0,8-1 g/kg	Bolile pot crește necesarul proteic prin: 1. Rată crescută a metabolismului 2. Pierderi proteice prin piele (arsuri, exfoliații), tractul gastro-intestinal (enteropatia cu pierdere de proteine) sau rinichi (proteinuria). Necesarul zilnic proteic: 1. În cadrul unui stress moderat: 1-2 g/kg (infecții, fracturi, chirurgie) 2. În cadrul unui stress sever: 2-2,5 g/kg (arsuri, fracturi multiple)	Bolile cronice pot crește necesarul de proteine din dietă: Sindromul nefrotic: ingestia zilnică de proteine trebuie crescută pentru a compensa pierderile proteice și pentru a împiedica apariția depleției proteice Infecțiile cronice: crește catabolismul proteic pentru producerea de energie; necesarul proteic se dublează, pentru a menține cantitatea de aminoacizi necesari pentru sinteza de noi proteine. Hipertiroidismul: crește rata de metabolism, conducând la o rată mai mare a catabolismului proteic, pentru producerea de energie; necesarul proteic se poate dubla. Psoriazis: cresc pierderile proteice la nivelul pielii; necesarul proteic crește proporțional cu pierderile
NECESARUL DE MICROELEMENTE		
Prin evaluarea diferitelor tipuri de alimentație se poate evalua și riscul apariției deficitului vitaminic. Această apreciere este în principal importantă la pacienții cu un venit fix sau la cei care trăiesc singuri. Vitamina A: Carne, lapte, ouă, legumele colorate intens în galben și cu frunze verzi Tiamina: Carne, lapte, ouă, făină îmbogățită Riboflavina: Carne, lapte, ouă Niacina: Carne, legume și cereale bogate în amidon Vitamina B_6: Carne, legume bogate în amidon Vitamina B_{12}: Lapte, carne, ouă Acidul folic Acidul pantotenic: Ubicuitari Vitamina C: Legume, fructe, lapte Vitamina D: Lapte fortificat, carne Vitamina E: Legumele colorate intens în galben și cu frunze verzi, carne, ouă, fructe, lapte Fier: Carne, spanac, stafide, făină îmbogățită, linte Calciu: Produse lactate	Afecțiunile acute sunt autolimitate; microelementele cel mai probabil a fi afectate sunt reprezentate de vitaminele complexului B, care au un turn-over rapid	Afecțiunile cronice pot afecta absorbția microelementelor: Rezecția gastrică: scade absorbția calciului și a fierului dacă duodenul este bypassat Rezecția proximală a intestinului subțire: scade absorbția de calciu, acid folic și vitamine solubile în apă. Rezecția distală a intestinului subțire: scade absorbția vitaminei B_{12} și a sărurilor biliare. Medicamentele pot afecta aportul de microelemente: Clorochina, levadopa, teofilina pot scădea apetitul; propiltiouracilul și rifampicina pot modifica gustul. Hidroxizina, imipramina cresc apetitul. Excesul de etanol poate conduce la o malabsorbție a tiaminei, vitaminei B_{12} și folatului. Fenitoina, fenobarbitalul, pirimidina pot scădea nivelurile de folat, vitamina B_6, vitamina B_{12} și pot crește necesarul de vitamină D. Metotrexatul scade nivelurile de folat prin creșterea excreției de folat. Antimalaricele (primetamină și sulfadiazină) și antibioticele (penicilina, sulfonamide) scad nivelurile de folat. Bicarbonatul de sodiu reduce absorbția folatului prin scăderea pH-ului jejunal. Salicitații cresc excreția de vitamină C și folat și determină deficiența de fier dacă apar sângerări gastrointestinale. Blocanții de receptori H_2 scad absorbția de vitamină B_{12}, probabil prin scăderea formării de acid clorhidric și pepsină. Antiinflamatoarele nesteroidiene pot determina deficit de fier prin sângerări gastrointestinale. Glucocorticoizii cresc pierderile de calciu din vase.

impactului acestora asupra stării generale de sănătate pot ajuta la selecționarea pacienților cu risc.

Suplimentele nutritive și istoricul medicației Evaluarea cantității și frecvenței suplimentelor nutritive împreună cu o medicație excesivă poate spune dacă ingestia de vitamine specifice este peste măsură. Anumite medicamente afectează biodisponibilitatea factorilor nutritivi (vezi exemplele din tabelul 73-3), iar folosirea acestor medicamente ar trebui semnalată prompt, pentru a urmări ingestia factorului nutritiv afectat.

EXAMENUL FIZIC Greutatea corporală trebuie înregistrată la fiecare consult al pacientului. Prezența și severitatea edemelor și ascitei trebuie notate, din moment ce acestea afectează interpretarea greutății corporale. Greutatea corporală absolută și modificările acesteia au implicații prognostice. Afecțiunile asociate cu pierderea în greutate cu până la 10-20 procente pe parcursul a 6 luni sau mai puțin pot determina afectarea funcțiilor diverselor sisteme și organe. Dacă pierderea în greutate depășește 20 de procente pe parcursul bolii, poate apărea malnutriția energetică și proteică.

Greutatea ar trebui măsurată zilnic la pacienții spitalizați. Postul absolut determină o pierdere de aproximativ 0,4 kg/zi din greutatea corporală, o semi-înfometare produce pierderi ale greutății corporale în proporție mai mică. Cea mai mare parte a pierderii în greutate în înfometare se realizează inițial din depozitele adipoase și apoi prin catabolismul proteinelor musculaturii scheletice și a proteinelor hepatice; proteinele altor organe sunt cruțate până când slăbirea este extremă. Creșterea rapidă în greutate în cazul spitalizării este rareori dată de creșterea masei musculare sau grăsoase. Hidratarea crește rapid cantitatea totală de apă și sodiu, iar compensarea renală poate fi întârziată. Câștigul rapid în greutate poate apare atunci când unui pacient malnutrit i se administrează carbohidrați, deoarece i se refac depozitele de glicogen și crește conținutul hepatic în apă.

Înălțimea trebuie măsurată anual și la fiecare internare. Această măsurătoare are o importanță deosebită pentru detectarea pierderilor în înălțime la pacienții cu afecțiuni metabolice osoase și ar trebui realizată cu pacientul stând drept și privind drept înainte. Când scăderea în înălțime este bănuită și la pacienții care nu pot sta în picioare fără să fie sprijiniți, înălțimea maximă a acestora poate fi estimată folosind înălțimea la care se găsesc genunchii. Înălțimea la care se găsesc genunchii reprezintă distanța dintre plantă și o suprafață anterioară la nivelul coapsei deasupra condililor femurali și în contact cu patela. Această măsurătoare se face cu pacientul în poziție șezând sau culcat. Înălțimea la care se găsesc genunchii este afectată puțin de vârstă sau de modificări ale greutății și se calculează astfel:

Înălțimea la bărbați (cm) = 64,19 – (0,04 x vârstă) + [2,2 x înălțimea la care se găsesc genunchii (cm)]
Înălțimea la femei (cm) = 84,88 – (0,24 x vârstă) + [1,83 x înălțimea la care se găsesc genunchii (cm)]

Determinarea *indicelui de masă corporală* (IMC) sau *a greutății în raport cu mărimea scheletului* ne arată dacă greutatea actuală a unui individ este adecvată.

Indicele de masă corporală Evaluarea IMC (greutatea în kg împărțită la înălțimea în m^2) are avantajul că este o metodă simplă și utilă pentru aprecierea atât a supra-, cât și a subnutriției. Un IMC normal se află între valorile 18,5 și 24,9 kg/m^2. Supraponderalitatea este reprezentată de un IMC între 25 și 29,9 kg/m^2, obezitatea are un IMC între 30 și 39,9 kg/m^2, iar obezitatea morbidă un IMC > 40 kg/m^2. În schimb, riscul pentru malnutriția protein-calorică poate fi definit ca fiind mediu: IMC = 17-18,4 kg/m^2; moderat IMC = 16-16,9 kg/m^2; și sever: IMC < 16 kg/m^2. Un IMC între 13 și 15 kg/m^2 sugerează că procentul total de grăsime al organismului este mai mic de 5 procente din greutate. IMC-ul este o metodă simplă și larg răspândită, folosită pentru estimarea balanței energetice, dar nu ia în calcul diferențele de înălțime.

Greutatea în raport cu mărimea scheletului Mărimea scheletului este împărțită convențional în trei clase – mică, mijlocie și mare. Scheletele mari necesită o masă musculară mai mare pentru a se deplasa. Clasificările actuale, cum ar fi cele ale Companiei Metropolitan de asigurare pe viață (Metropolitan Life Insurance Company) împart greutatea în grade diferite, asociate cu o mortalitate mai scăzută în raport cu mărimea scheletului. Pe când anumite baze de date folosesc pentru aprecierea mărimii scheletului circumferința încheieturii pumnului, distanța dintre epicondilii humerali reprezintă un indicator mult mai precis al mărimii scheletului (tabelul 73-1) din cauză că această distanță este mai puțin influențată de țesutul celular subcutan. Pe baza mărimii scheletului, a înălțimii și a sexului se pot obține date care arată greutatea ideală a unui individ și cât de departe este greutatea actuală a individului față de greutatea ideală (tabelul 73-5). La pacienții cu amputații ale membrelor sunt necesare corecturi în raport cu membrul care lipsește, înainte ca aceste valori să fie interpretate. De exemplu, trebuiesc îndepărtate 7,1 procente din greutatea corporală pentru o amputație de membru inferior deasupra genunchiului și 18,6 procente dacă este amputat întreg membrul inferior. Astfel de date sunt interpretate cu precauție la femeile gravide, pentru care sunt necesare tabele diferite.

În plus față de greutate, care furnizează date ce evaluează balanța energetică în întregime, este util deseori să fie luate în calcul diverse aspecte specifice ale *compoziției organismului*, referindu-se în particular la grăsime și masa musculară (proteine sau azot). Măsurătorile pliului cutanat efectuate cu șublerul oferă un indicator util al *masei grăsoase*. Grosimea pliului cutanat la nivelul tricepșilor diferă în funcție de mărimea scheletului și de înălțime (tabelul 73-6). Această apreciere nu oferă informații în plus față de IMC sau greutatea în raport cu mărimea scheletului atunci când se evaluează persoanele obeze, dar este utilă în mod deosebit la identificarea acelor indivizi care și-au pierdut în mod periculos de mult depozitele de grăsime. Tehnici mult mai directe de măsurare a procentului de grăsime din organism, cum ar fi cântărirea sub apă, absorbțiometria cu raze X și rezonanța magnetică nucleară pot fi de asemenea folosite în anumite situații.

Masa musculară poate fi de asemenea apreciată prin anumite măsurători de laborator sau poate fi evaluată direct în cadrul examenului fizic. Circumferința la nivelul jumătății brațului

Tabelul 73-2

Procesarea nutrienților

Pacienți ambulatori	Pacienți cu afecțiuni acute	Pacienți cu afecțiuni cronice
Toți pacienții trebuie interogați asupra procesului de asimilare a factorilor nutritivi: Apetit Masticație Deglutiție Mărimea bolusului Mărimea meselor Frecvența meselor Sațietate Pirozis Dispepsie Regurgitații Balonări Diaree Constipație Scaune urât mirositoare Scaune deschise/închise la culoare Flatulență	Există modificări ale procesului de nutriție: 1. Temporar, în legătură cu boala? 2. Temporar, în legătură cu medicația?	La fel ca și la pacienții cu afecțiuni acute și, *în plus*, descoperirea unor eforturi anterioare de a rezolva problema cum ar fi: 1. Reducerea ingestiei de medicamente care afectează apetitul. 2. Îmbunătățirea danturii. 3. Alegerea unor alimente speciale cum ar fi: piureuri, alimente bogate în fibre, alimente hipoacide. 4. Îmbunătățirea orarului meselor. 5. Controlul simptomelor gastrointestinale după masă.

este în raport cu masa musculară, pielea, țesutul celular subcutan, osul și pachetul neurovascular al brațului și, legat de acești parametri, cantitatea de musculatură, piele și grăsime este determinată de starea de nutriție.

Se face o corecție în ceea ce privește pielea și țesutul celular subcutanat prin scăderea pliului cutanat, calculat anterior, din suprafața masei musculare.

Suprafața masei musculare la mijlocul brațului cu toate măsurătorile făcute în centimetri.

$$= \frac{[\text{circumferința brațului} - (\pi \times \text{pliul cutanat})]^2}{4\pi}$$

Această măsurătoare este utilă pentru identificarea malnutriției proteice, care reprezintă o problemă aparte a bătrâneții. Tabelul 73-7 conține valori ale musculaturii de la mijlocul brațului provenite de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) I și II. Comparând valorile deținute cu cele de control se pot face unele observații. Circumferința musculaturii la nivelul jumătății brațului măsoară, de asemenea, și humerusul și structurile neurovasculare care nu scad în mărime odată cu scăderea în greutate, iar în anumite tabele, în ceea ce privește masa osoasă a brațului, se face o corecție prin scăderea a 10 cm^2 pentru bărbați și 6,5 cm^2 pentru femei, pentru a estima oarecum mărimea humerusului; din moment ce aceste valori sunt constante, această scădere este clinic neimportantă. Mușchiul atrofic are mai multă apă, lipide totale și colagen decât mușchiul normal și, în consecință, masa musculară funcțională la pacienții cașectici sau în stare gravă este probabil supraestimată.

DATE DE LABORATOR Examenele paraclinice de rutină nu reprezintă un indicator sensibil al stării de nutriție, datorită faptului că modificările în concentrația proteinelor serice apar într-un stadiu înaintat al malnutriției, dar pot, în anumite circumstanțe, să fie utile pentru evaluarea eficienței intervenției nutriționale. Pentru pacientul din ambulator, evaluarea paraclinică ar trebui concentrată pe potențialele deficite identificate prin anamneză și examen obiectiv. Totuși, aportul insuficient de factori proteici și energetici nu reprezintă singura cauză de scădere a nivelelor proteinelor serice în cadrul diverselor boli, deoarece concentrația proteinelor serice poate fi influențată de numeroși factori.

Tabelul 73-3

Indicele de masă corporală* (kg/m²) pentru rasa neagră și albă, vârste între 18-50 ani

	Negrii		Albi	
Percentil	**Bărbați**	**Femei**	**Bărbați**	**Femei**
al 5-lea	18,8	18,4	19,6	18,4
al 50-lea	22,2	25,8	25,0	22,9

* Pe baza datelor de la National Health and Nutrition Examination Survey I.

Tabelul 73-4

Mărimea scheletului definită prin lungimea brațelor* (cm)

	Bărbați			Femei		
Vârsta	**Mică†**	**Medie**	**Mare†**	**Mică†**	**Medie**	**Mare†**
18-24	≤ 6,6	6,6-7,7	≥ 7,7	≤ 5,6	5,6-6,5	≥ 6,5
25-34	≤ 6,7	6,7-7,9	≥ 7,9	≤ 5,7	5,7-6,8	≥ 6,8
35-44	≤ 6,7	6,7-8	≥ 8,0	≤ 5,7	5,7-7,1	≥ 7,1
45-54	≤ 6,7	6,7-8,1	≥ 8,1	≤ 5,7	5,7-7,2	≥ 7,2
55-64	≤ 6,7	6,7-8,1	≥ 8,1	≤ 5,8	5,8-7,2	≥ 7,2
65-74	≤ 6,7	6,7-8,1	≥ 8,1	≤ 5,8	5,8-7,2	≥ 7,2

* Pe baza datelor combinate de la National Health and Nutrition Survey I și II.

† Prin definiție, mărimea mare și mică a scheletului se întâlnește la aproximativ 15% din populația S.U.A., pentru fiecare în parte.

SURSĂ: AR Frisancho, Am J Clin Nutr 40:808, 1984.

Tabelul 73-5

Percentilele 5 și 50 pentru greutate, apreciată în funcție de mărimea scheletului, înălțime și sex*, la indivizi cu vârsta între 25-74 ani

Înălțimea în cm (în papuci de casă ușori)	Greutatea în kg (cu pacientul îmbrăcat)					
	Schelet					
	mic		mediu		mare	
	5	50	5	50	5	50
BĂRBAȚI						
157	46	64	51	68	57	82
160	48	61	52	71	58	83
163	49	66	54	71	59	84
165	52	66	59	74	60	79
168	56	67	58	75	60	84
170	56	71	62	77	62	84
173	56	71	60	78	63	86
175	57	74	63	78	68	89
178	59	75	64	81	68	87
180	60	76	62	81	73	91
183	62	74	68	84	73	91
185	63	79	70	85	72	93
188	65	80	68	88	69	92
FEMEI						
147	37	52	41	60	56	86
150	42	53	47	66	56	78
152	42	53	47	60	55	87
155	44	54	47	61	54	81
157	44	55	49	61	59	81
160	46	55	49	62	58	83
163	49	57	50	62	59	79
165	50	60	52	63	59	81
168	46	58	52	63	55	75
170	47	59	54	65	58	80
173	48	62	58	67	51	76
175	49	63	49	68	50	79
178	50	64	50	70	50	76

* Pe baza unor date ale National Health and Nutritional Examination Surveys, I și II.

Această problemă este exemplificată de către *albumina serică*. Deshidratarea poate conduce la creșterea concentrației tuturor componentelor plasmatice și poate determina o creștere aparentă a concentrației de albumină. Schimburile din spațiul intravascular în cel extravascular, în cazul operațiilor chirurgicale sau al arsurilor, determină o scădere a nivelului albuminei serice, pe când semiînfometarea determină trecerea albuminei în spațiul intravascular și poate realiza o creștere a concentrației albuminei serice mai mare decât a concentrației proteinelor totale. Sinteza de albumină poate scădea pe parcursul afecțiunilor acute, cu creșterea sintezei reactanților de fază acută, iar stress-ul fiziologic poate crește catabolismul albuminei. Concentrația albuminei poate de asemenea să scadă în urma pierderilor mari ale acesteia prin piele, rinichi sau tractul gastrointestinal. Pe când deshidratarea și schimburile între spațiul intra- și extravascular determină o afectare precoce a nivelurilor albuminei serice, schimbările din sinteza și catabolismul albuminei afectează concentrația acesteia pe parcursul câtorva zile, deoarece timpul de înjumătățire al albuminei serice este în mod normal între 18 și 20 zile. Concentrația albuminei serice atinge, de obicei, punctul culminant la 5-7 zile de la debutul unei afecțiuni autolimitate și este normal ca albumina serică să scadă până la 5 g/l după o intervenție chirurgicală. Măsurarea concentrației proteinelor serice cu un timp de înjumătățire mai scurt ne poate furniza o evaluare mult mai exactă a statusului proteic. *Transferina* are un timp de înjumă-

tățire de 8-9 zile, iar *prealbumina* are un timp de înjumătățire de 2-3 zile.

Din păcate, nivelurile acestor proteine în ser sunt influențate de aceiași factori care influențează și nivelul albuminei serice. Măsurarea concentrației proteinelor serice poate fi utilă în aprecierea prognosticului. O concentrație scăzută a albuminei serice în cadrul afecțiunilor cronice este asociată cu o durată mare a spitalizării, reinternări frecvente pentru o vindecare scăzută a rănilor și pentru diverse infecții și creșterea mortalității. Datele de laborator pot ajuta la monitorizarea tratamentului. Dacă aportul de proteine este responsabil pentru o concentrație serică scăzută a acestora, nivelul seric al prealbuminei crește rapid ca răspuns la un aport crescut de proteine.

Măsurarea creatininei urinare pe 24 ore poate realiza o estimare simplă a *masei musculare a organismului* cu ajutorul următoarei ecuații:

$$\text{Masa musculară corporală (kg)} = 7{,}138 + 0{,}02908 \times \text{creatinina urinară (mg)}$$

Concentrația creatininei urinare pe 24 h (mg) raportată la înălțime (cm) este un alt indicator larg folosit pentru stabilirea masei musculare. La indivizii normali, media acestui raport este de 10,5 mg/cm, iar rații între 8,4, între 9,5 mg/cm și 7,4 și 8,4 mg/cm și mai mici de 7,4 mg/cm semnifică grade ușoare, moderate și respectiv severe de malnutriție proteică. Utilitatea acestor determinări este scăzută de faptul că în insuficiența renală creatinina urinară este scăzută și poate fi influențată de ingestia de proteine, exercițiul fizic, stress-ul emoțional, infecții, febră și traumatisme. Ca un indicator al răspunsului la regimurile de reechilibrare proteică poate fi folosit, în plus, echilibrul zilnic al compușilor azotați, care se obține prin manevrarea zilnică a ingestiei de proteine și a azotului ureic urinar pe 24 h:

$$\text{Echilibrul compușilor azotați (g)} = \frac{\text{ingestia de proteine (g)}}{6{,}25} - \text{azot ureic (g)} + 2{,}5\text{(g)}$$

unde 2,5 g reprezintă o cantitate aproximativă de pierderi zilnice prin fecale, tegumente și urinare de compuși azotați nonureici. Această valoare estimează schimburile în masa proteică de-a lungul perioadei de observare, dar nu evaluează cantitatea de proteine de la începutul sau sfârșitul terapiei.

În ceea ce privește microelementele, nivelurile serice de vitamine nu reflectă depozitele acestora, cu excepția vitaminei B_{12} (vezi capitolul 108), folatului (vezi capitolul 108) și a vitaminei D (vezi capitolele 354 și 355), iar diagnosticul de deficit vitaminic este pus, de obicei, pe baza unui grad înalt de suspiciune și prin urmărirea răspunsului la administrarea specifică a diverselor vitamine (vezi capitolul 79). Evaluarea statusului mineralelor și, în mod deosebit, a fosforului, magneziului, calciului, potasiului și fierului este mult mai utilă din punct de vedere clinic, deși nivelurile serice ale acestora nu se modifică întotdeauna în paralel cu depozitele lor din organism.

EVALUARE GLOBALĂ Evaluarea stării de nutriție reprezintă o componentă importantă a anamnezei, examenului obiectiv și a datelor de laborator. Rapiditatea acestei evaluări ar trebui făcută în raport cu severitatea bolilor și cu gradul malnutriției. Pentru pacienții ambulatori, cu un statut nutrițional adecvat, ar trebui să ne concentrăm pe identificarea potențialilor factori ce ar putea altera în viitor statusul nutrițional, incluzând schimbările greutății corporale și afectările procesării alimentelor.

Pentru pacienții spitalizați cu afecțiuni acute sau cronice problema cea mai presantă este reprezentată de identificarea subgrupului de pacienți cu afectare severă a statusului nutrițional (cinci percentile sau mai puțin), la care restabilirea unui echilibru nutrițional reprezintă o componentă esențială a tratamentului acut. De exemplu, la un pacient care nu poate înghiți din cauza unui atac cerebral este de preferat să se aștepte cu nutriția parenterală sau nutriția enterală asistată, pentru 7-10 zile, dacă starea de nutriție e adecvată, pe când interzicerea unui suport nutrițional poate avea efecte dezastruoase la un pacient cașectic. În afecțiunile acute, autolimitate, ar trebui să ne concentrăm pe explicarea interacțiunii dintre afecțiunea acută și starea de nutriție subiacentă (greutate, varietatea alimentației și procesării nutrienților). Obiectivul este de a detecta factori reversibili, care ar putea să influențeze evoluția bolii, și riscurile pentru eventuale complicații. În afecțiunile cronice, scopul este de a identifica efectele afectării statusului nutrițional pe parcursul bolilor. Măsurătorile antropometrice și de laborator pot fi utile în acest sens, dar baza evaluării stării de nutriție rămâne anamneza și examenul obiectiv.

Tabelul 73-6

Evaluarea masei gazoase, indicată de percentilele 5 și 50 pentru pliul cutanat măsurat la nivelul tricepșilor, în funcție de mărimea scheletului și sex, la indivizii cu vârste între 25-74 ani*

	Pliul cutanat la nivelul tricepsului, în mm					
	Schelet mic		Schelet mediu		Schelet mare	
	5	50	5	50	5	50
Bărbați	5	10	5	12	6	14
Femei	10	20	12	24	16	32

* Pe baza unor date furnizate de National Health and Nutritional Examination Surveys, I și II.

Tabelul 73-7

Evaluarea masei musculare, indicată de percentilele 5 și 50 pentru suprafața musculară la jumătatea brațului, în funcție de mărimea scheletului și sex*

	Suprafața musculară la jumătatea brațului, în cm²					
	Schelet mic		Schelet mediu		Schelet mare	
Vârstă	**5**	**50**	**5**	**50**	**5**	**50**
Bărbați						
25-54	42	55	49	65	56	72
55-74	37	55	46	62	51	66
Femei						
25-54	26	33	28	37	32	46
55-74	26	35	29	40	35	50

* Pe baza unor date ale National Health and Nutritional Examination Surveys, I și II.

BIBLIOGRAFIE

GRANT A, DEHOOG S: Nutritional Assessment and Support, 1991. Anne Grant/Susan DeHoog, P.O. Box 75057 Northgate Station, Seattle, WA 98125

KERSTETTER JE et al: Malnutrition in the institutionalized older adult. *J Am Diet Assoc* 92:1109, 1992

LIPKIN EW, BELL S: Assessment of nutritional status. The clinician's perspective. *Clin Lab Med* 13:329, 1993

MANNING EM, SHENKIN A: Nutritional assessment in the critically ill. *Crit Care Clin* 11:603, 1995

MOWE M et al: Reduced nutritional status in an elderly population (>70 y) is probable before disease and possibly contributes to the development of disease. *Am J Clin Nutr* 59:317, 1994

OTTERY FD: Supportive nutrition to prevent cachexia and improve quality of life. *Semin Oncol* 22:98, 1995

SCHWENK A et al: Clinical risk factors for malnutrition in HIV-1-infected patients. *AIDS* 7:1213, 1993

SUITOR CW: Nutritional assessment of the pregnant woman. *Clin Obstet Gynecol* 37:501, 1994

74

Margo Denke, Jean D. Wilson

MALNUTRIȚIA PROTEIN-CALORICĂ

Aportul insuficient de proteine și factori energetici determină atât scăderea masei corporale, cât și a țesutului adipos, putând predomina una sau cealaltă. Malnutriția protein-calorică (MPC) apare, în special, în două situații: la popoarele în curs de dezvoltare, unde poate fi prezentă sub formă endemică, și în condiții de foamete, când malnutriția poate atinge 25 de procente în rândul populației. Prima treaptă a malnutriției apare atunci când factorii socio-economici limitează cantitatea și calitatea alimentației; o problemă particulară apare atunci când proteinele din vegetale, cu valoare biologică scăzută, reprezintă componentele majore ale dietei și atunci când incidența bolilor infecțioase este mare. Această problemă se accentuează atunci când aportul energetic este insuficient, determinând astfel o folosire a proteinelor din dietă pentru producerea de energie, mai degrabă decât pentru sinteza de noi proteine. La copiii țărilor în curs de dezvoltare se disting două sindroame ale MPC: 1) *marasmul*, manifestat prin oprirea creșterii, pierderea țesutului adipos, pierderea generalizată a masei proteice, fără edeme, care pare să fie o combinație a efectelor malnutriției proteice și energetice și 2) *kwashiorkor*, manifestat printr-o creștere insuficientă, edeme, hipoalbuminemie, încărcarea grasă a ficatului și conservarea grăsimii subcutanate, care pare să fie o malnutriție proteică selectivă. Formele mixte sunt comune atât la copii, cât și la adulți, iar diferența între între malnutriția proteică pură și MPC are o semnificație clinică minoră.

La popoarele dezvoltate, MPC apare, în special, ca o afecțiune secundară la persoanele cu o stare de nutriție proastă și care dezvoltă malnutriția în asociere cu o boală subacută sau cronică. Trăsături predispozante includ anorexia, hipermetabolismul, malabsorbția, abuzul de medicamente, droguri și alcool, iar la vârste înaintate, depresia, izolarea și venitul material scăzut pot juca un anumit rol. Aproape jumătate din pacienții vârstnici spitalizați sunt malnutriți la internare sau dezvoltă un deficit nutrițional pe parcursul internării. Sinergismul cauzelor primare și secundare este frecvent la indivizii cu rezerve scăzute de proteine și energie, care dezvoltă MPC clinică mult mai rapid decât pacienții prost alimentați, atunci când intervin schimbări în metabolism, anorexia, infecții sau alte afecțiuni catabolice.

EPIDEMIOLOGIE Prelevanța malnutriției într-o anumită populație poate fi evaluată prin măsurarea țesutului celular subcutan, aria musculară la nivelul jumătății brațului sau raportul dintre creatinina urinară pe 24 h și înălțime (capitolul 73). Importanța acestei probleme în întreaga lume este foarte mare. În 1983, Organizația Mondială a Sănătății estima că 300 milioane de copii au întârziere în creștere secundară malnutriției; consecințele pentru mortalitate, funcția cognitivă, organizarea socială și dezvoltarea economică sunt mari, dar imposibil de cuantificat. Copiii preșcolari din țările în curs de dezvoltare sunt susceptibili în mod deosebit, din cauza dependenței alimentației lor de alte persoane, necesităților crescute de proteine și energie și susceptibilității crescute la infecții, în special ca urmare a unor condiții neigienice. Infecțiile gastrointestinale precipită frecvent o MPC clinică, datorită asocierii diareei, anorexiei, vomismentelor, creșterii nevoilor metabolice și scăderii absorbției intestinale; parazitozele joacă un rol major în malnutriție în multe părți ale lumii.

În Statele Unite ale Americii, deficitul proteic la adulți tinde să fie scăzut și subclinic, dar o stare de nutriție deficitară nu este limitată numai la populația adultă săracă. Într-un studiu axat pe venitul material scăzut din anumite zone ale SUA, 22 până la 35 de procente dintre copii între 2 și 6 ani aveau o scădere ponderală sub percentila 15 pentru greutate, iar într-un alt studiu 11 procente din copiii părinților cu un venit material scăzut, aveau o înălțime sub percentila 5 pentru înălțime corespunzătoare vârstei. La pacienții spitalizați, atât deficiențele ușoare, cât și severe sunt destul de frecvente. Mai mult, starea de nutriție a pacienților se deteriorează frecvent pe parcursul spitalizării, iar apariția infecțiilor postoperatorii, timpul necesar pentru vindecarea plăgilor chirurgicale și durata spitalizării sunt crescute la anumiți indivizi. Procesele care afectează starea de nutriție pot fi atât prevenite, cât și reversibile.

FIZIOPATOLOGIE Când aportul energetic scade sub necesarul minim, răspunsul organismului, în ordinea adaptării fiziologice (capitolul 335), implică hormonii metabolismului energetic, care stimulează mobilizarea acizilor grași liberi de la nivelul țesutului adipos și a aminoacizilor de la nivelul mușchilor, care furnizează astfel energia necesităților oxidative ale organismului și în principal ale creierului. Aminoacizii sunt împărțiți între gluconeogeneză și oxidare, sinteza proteică este redusă, rata metabolismului scade, iar masa musculară și țesutul adipos se micșorează. În prima săptămână de post alimentar, sunt pierdute 4 până la 5 kg din greutatea corporală, pierderile reprezentând aproape 25 procente în țesutul adipos, 35 procente în lichidele extracelulare și 40 procente în proteine. În cursul săptămânilor următoarem pierderile continuă, dar într-un ritm mai lent. Diferitele compartimente se micșorează în proporții diferite: musculatură scheletică mai repede decât mușchiul cardiac; tractul gastrointestinal și ficatul mai repede decât rinichii. Mobilizarea aminoacizilor de la nivelul musculaturii asigură sinteza unei anumite cantități de albumină și, de aceea, hipoalbuminemia se dezvoltă în timp.

Aportul de proteine poate fi mult mai scăzut decât aportul energetic atunci când proteinele cu valoare biologică scăzută (mai ales proteine vegetale) reprezintă componentele proteice majore ale dietei sau când glucoza este singurul factor nutritiv organic din alimentația intravenoasă la pacienții care nu pot mânca. Consecința, în ambele cazuri, este reprezentată de o creștere a secreției de insulină, care întârzie lipoliza de la nivelul țesutului adipos, conservându-i masa, și inhibă mobilizarea aminoacizilor de la nivel muscular. Concentrația plasmatică a aminoacizilor scade, iar sinteza albuminei și a altor proteine este afectată; hipoalbuminemia și edemele reprezintă trăsături caracteristice și apare infiltrarea grasă a ficatului. Cum s-a menționat anterior, aceste trăsături sunt tipice pentru kwashiorkor.

Depleția mineralelor este, în parte, dată de scăderea masei organismului și a lichidelor extracelulare, dar potasiul și magneziul pot fi pierdute în plus ca urmare a părăsirii depozitelor intracelulare. Aportul scăzut de minerale (ca și la pacienții la care glucoza intravenoasă este singura sursă de energie) și creșterea pierderilor (diureză, diaree, fistule etc.) pot înrăutăți deficitul acestora.

Înfometarea simplă, așa cum s-a descris anterior, nu conduce rapid la moarte, dar induce o adaptare metabolică gradată, care presupune apariția unor modificări ale metabolismului la nivelul sistemului nervos central, cu oxidarea acizilor grași și a cetonelor organismului pentru obținerea de energie și cu scăderea marcată a ratei metabolismului, ceea ce duce la păstrarea rezervelor proteice rămase. Înfometarea în contextul unui efort fizic este considerabil mai vătămătoare. Măsura în care efectele unui anumit stress sunt date de consecințele metabolice directe ale inflamației, infecției, febrei și vindecării plăgilor, în comparație cu consecințele indirecte ale eliberării de citokine inflamatoare, cum ar fi factorul α de necroză tumorală, interleukina 2 și interleukina 6 nu este clară, dar adăugarea unui stress la înfometare crește rata metabolică și accelerează pierderile în greutate, compuși azotați și microelemente. Pentru acest motiv, o MPC severă apare atunci când este prezentă atât malnutriția, cât și stress-ul. Un interes particular în această privință îl reprezintă MPC ca o trăsătură pregnantă în SIDA, atunci când ne gândim că aceasta este consecința anorexiei (și a scăderii aportului), febrei și diareei.

MANIFESTĂRI CLINICE **MPC ușoară până la moderată** Copii prezintă un deficit ponderal și de înălțime; adulții, în general, pierd în greutate, deși edemele pot masca aceste pierderi. Dacă individul a fost obez, pierderea protoplasmei poate fi ascunsă de grăsimea reziduală. Mărimea pliului cutanat la nivelul tricepșilor și suprafața musculară de la jumătatea brațului sunt diminuate (vezi tabelele 73-6 și 73-7). În absența unei boli renale, raportul dintre creatinina urinară pe 24 h și înălțime este un indicator sensibil al malnutriției proteice și ar trebui măsurat la intervale săptămânale. Nivelurile serice de albumină, transferină și prealbumină pot fi scăzute. Triiodotironina serică este scăzută, nivelul triiodotironinei pierdute este mare, iar rata metabolică este scăzută. Poate fi prezentă limfopenia periferică, iar toleranța la glucoză poate fi scăzută. Mărimea inimii tinde să se micșoreze.

MPC severă MPC severă este caracterizată prin afectarea profundă a compoziției organismului și a datelor de laborator. Scăderea masei musculare este evidentă la examenul obiectiv, fiind indicată de retracția spațiilor intercostale, cu diminuarea musculaturii temporale și a extremităților, iar țesutul celular subcutan este scăzut sau absent. Prezența placidității, a fatigabilității, a senzației de frig, a pielii uscate și plesnite, a faciesului suferind și a depigmentării pielii și părului sunt aspecte comune. Ulcerațiile tegumentare de decubit apar în stadii avansate. Tensiunea arterială e scăzută, pulsul este micșorat, iar temperatura poate fi joasă. Este prezentă o scădere globală a funcțiilor organismului.

Aparatul cardiovascular/rinichi/plămâni Răspunsul ventilator la hipoxie este slab. Pe parcursul malnutriției, inima și rinichii pier din masă proporțional cu pierderea masei musculare, iar scăderea ratei metabolismului, ca și a debitului cardiac și a ratei filtrării glomerulare, se face în funcție de mărimea masei corporale și de statusul metabolic. Totuși, insuficiența cardiacă poate apare pe parcursul unei reechilibrări viguroase nutriționale și volemice în cadrul infecțiilor și în cadrul diverselor stress-uri fizice.

Sângele Volumul sangvin, hematocritul, albumina serică, transferina și numărul de limfocite sunt scăzute. Anemia este normocromă, normocitară și, de obicei, este dată de scăderea producției de eritrocite, ca urmare a scăderii generale a biosintezei proteinelor. Deficitul de fier, folat și piridoxină poate contribui la anemie.

Rata metabolismului În absența febrei, rata metabolismului bazal scade, iar hipotermia este prezentă, posibil ca o consecință a diminuării nivelelor de triiodotironină și a pierderii stratului izolator de țesut celular subcutan. Hipoglicemia poate fi prezentă în stadiile terminale.

Tractul gastrointestinal și pancreasul Atrofia tractului gastrointestinal implică atât vilozitățile intestinale, cât și funcțiile exocrină și endocrină ale pancreasului, iar la nivelul intestinului subțire exacerbarea bacteriană se poate produce. Pot fi prezente malabsorbția și intoleranța la lactoză. Manifestările gastrointestinale se pot produce, cel puțin o parte din ele, ca urmare a scăderii alimentației orale, mai degrabă decât a înfometării, din moment ce modificări asemănătoare apar la pacienți alimentați în întregime pe cale parenterală.

Sistemul imun Imunitatea mediată celular este scăzută, așa cum indică toate testele standard, pe când răspunsul imunității umorale este, în general, nealterat. Infecțiile cu germeni comuni sau cu germeni oportuniști pot duce la o creștere a morbidității și mortalității. Pneumonia este frecventă.

Vindecarea plăgilor Toate plăgile și inciziile se vindecă mult mai lent în cazul MPC. Dehiscența plăgilor este comună.

Funcția de reproducere Aproape fiecare aspect al reproducerii este afectat la femeile cu MPC, incluzând implantarea ovulului fecundat, creșterea fetală, lactația și parturiția, iar nou-născuții sunt opriți în dezvoltare și pot avea scăderea funcțiilor cognitive, dacă supraviețuiesc.

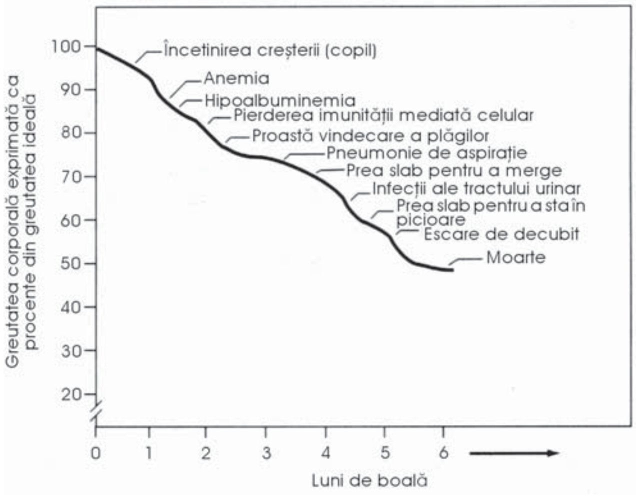


FIGURA 74-1 Cursul ipotetic al unui pacient tipic cu malnutriție protein-calorică.

EVOLUȚIA MALNUTRIȚIEI Evoluția ipotetică este ilustrată în figura 74-1. La copii, încetinirea creșterii este de obicei prima manifestare. Urmează anemia, hipoalbuminemia și amenoreea, iar scăderea imunității mediată celular predispune la infecții. Hipermetabolismul și anorexia din infecții accelerează cașexia. În MPC avansată, stratul celular subcutanat de la mijlocul brațului scade sub percentila 5, iar raportul creatinină/înălțime este mai mic de 60 de procente din normal și se asociază cu infecții fatale.

RELAȚIA CU ALTE DEFICITE MPC apare rareori ca un fenomen izolat. De obicei, coexistă deficiențele nutriționale, care le includ pe cele pentru acid folic, tiamină, riboflavină, acid nicotinic, piridoxină și vitamina A; la copiii cu MPC, deficiența de vitamina A este o întâmplare. Pe măsură ce MPC se înrăutățește și proteinele protoplasmatice se consumă, potasiul intracelular, fosforul și magneziul sunt excretate în paralel cu compușii azotați, astfel încât deficiențele totale ale organismului pot apare după realimentare.

℞ TRATAMENT

În cazul unei MPC ușoare sau moderate, orice eveniment precipitant trebuie înlăturat, iar ingestia de proteine și energie (în funcție de greutatea ideală) ar trebui să fie crescută suficient pentru a permite acoperirea deficiențelor. Este adecvată administrarea de multivitamine la toți acești pacienți. Este de asemenea esențial ca în timpul reechilibrării, administrarea mineralelor și a oligoelementelor să se facă adecvat pentru a preveni dezvoltarea hipopotasemiei, hipomagneziemiei, hipofosfatemiei, tulburări care amenință viața. Cei mai mulți pacienți care pot mânca și înghiți pot fi tratați oral. Totuși, dacă anorexia reprezintă o problemă importantă sau dacă pacientul este edentat, dieta trebuie suplimentată cu formule lichidiene (capitolul 77) fie per os, fie prin alimentație enterală asistată (capitolul 78).

Tratamentul unei MPC severe este mult mai urgent și mult mai complicat din mai multe motive.

1. Bolile precipitante tind să fie mult mai severe și mai dificil de tratat și este posibil să nu poată fi refăcută balanța compușilor azotați până când infecția și febra nu sunt stăpânite.
2. Gradul de malnutriție în sine poate împiedica refacerea după afecțiuni amenințătoare de viață asociate, deci intervenția precoce cu alimentație enterală asistată sau nutriție parenterală (capitolul 78) poate fi necesară de urgență.
3. Introducerea de factori nutritivi în tractul gastrointestinal poate să determine prin ea însăși diaree datorită atrofiei mucoasei intestinale și a scăderii enzimelor pancreatice

și intestinale, iar nutriția parenterală integrală poate fi necesară.

4. Situațiile deficitare asociate sunt frecvente și trebuie avut grijă la administrarea de multivitamine, oligoelemente și toate mineralele esențiale, astfel încât aceasta să fie în cantitate suficientă pentru restabilirea rezervelor organismului.

Recuperarea la adulți poate fi lentă și limitată, dar la copii este cuprinsă între 3 și 4 luni. Programe complete de educație nutrițională, stimulare psihosocială și reabilitare ar trebui instruite în toate cazurile.

BIBLIOGRAFIE

Abbasi AA, Rudman D: Undernutrition in the nursing home: Prevalence, consequences, causes, and prevention. Nutr Rev 52:113, 1994

Alleyne GAO et al: *Protein-Energy Malnutrition*. London, Butler & Tanner, 1997

Becker DJ: The endocrine responses to protein calorie malnutrition. Ann Rev Nutr 3:187, 1983

Cahill GF: Starvation in man. N Engl J Med 200:220, 1970

Hardin TC: Cytokine mediators of malnutrition: Clinical implications. Nutr Clin Pract 8:55, 1993

Heymsfield SB et al: Nutritional assessment by anthropomorphic and biochemical methods, in *Modern Nutrition in Health and Disease*, 8th ed, ME Shils et al (eds). Philadelphia, Lea & Febiger, 1994, p 812

Hoffer LJ: Starvation, in *Modern Nutrition in Health and Disease*, 8th ed, ME Shils et al (eds). Philadelphia, Lea & Febiger, 1994, p 927

James WP: The challenge of adult chronic energy deficiency. Eur J Clin Nutr 48(Suppl 3):S1, 1994

Parnes HL, Aisner J: Protein calorie malnutrition and cancer therapy. Drug Safety 7:404, 1992

Pollitt E: Functional significance of the covariance between protein energy malnutrition and iron deficiency anemia. J Nutr 125(Suppl 8):2272S, 1995

Sullivan DH: The role of nutrition in increased morbidity and mortality. Clin Geriatr Med 11:661, 1995

Torum B, Chew F: Protein-energy malnutrition, in *Modern Nutrition in Health and Disease*, 8th ed, ME Shils et al (eds). Philadelphia, Lea & Febiger, 1994, p 950

75

George A. Bray

OBEZITATEA

Obezitatea este o afecțiune cronică a cărei prelevanță este în creștere și care determină apariția riscului pentru dezvoltarea diabetului zaharat, hipertensiunii, a bolilor de inimă, a afecțiunilor vezicii biliare și a unor forme de cancer. Obezitatea poate fi privită ca o consecință a interacțiunii dintre factorii de mediu și substratul genetic individual, în particular fiind vorba de susceptibilitate genetică. Aceste gene cresc depozitele de grăsime, atunci când alimentația este limitată, și determină o creștere a riscului de apariție a obezității când alimentația este abundentă, iar consumul energetic este scăzut. Prelevanța obezității în Statele Unite ale Americii a crescut lent după cel de-al II-lea război mondial și a crescut cu 30% în ultimul deceniu. În plus față de abordarea factorilor genetici și de mediu, acest capitol va defini problema obezității, va descrie metodele de măsurare a acesteia, va studia etiologia și patogeneza, va studia impactul diferitelor tipuri de obezități din punct de vedere al dispunerii grăsimii, apreciind prognosticul îmbolnăvirii și rezumând opțiunile de tratament disponibile.

DEFINIȚIE ȘI MĂSURĂTORI Atât obezitatea, cât și distribuția țesutului adipos sunt factori prognostici utili ai mortalității în exces și ai riscului de apariție a diabetului zaharat, a bolilor de inimă, hipertensiunii și a afecțiunilor vezicii biliare. *Obezitatea*, definită ca o creștere a țesutului adipos total al organismului, este frecvent cunoscută sub denumirea de exces ponderal, deoarece gradul de supraponderabilitate este ușor de asociat cu riscurile legate de obezitate, iar măsurătorile directe ale țesutului adipos sunt costisitoare. Distribuția regională a țesutului adipos sau topografia acestuia, are, de asemenea, o influență mare asupra riscului de îmbolnăvire. De exemplu, creșterea depozitelor adipoase, viscerale sau abdominale se corelează cu riscul de apariție al bolilor cardiace, diabetului zaharat, hipertensiunii arteriale, bolii vezicii biliare și cancerului de sân.

În afara tehnicilor de măsurare sau estimare a țesutului adipos total al organismului (tabelul 75-1), pot fi măsurate și înălțimea și greutatea, cu precizie, putându-se furniza informații valoroase din aceste măsurători. Tehnica de absorbție duală a razelor X, care s-a dezvoltat pentru evaluarea densității osoase, oferă cea mai bună evaluare a țesutului adipos total al organismului. Adipozitatea regională poate fi măsurată exact prin rezonanță magnetică nucleară sau tomografie computerizată; în scopuri practice, măsurarea circumferinței taliei sau a diametrului sagital reprezintă cei mai utili parametri. Raportul dintre circumferința taliei și circumferința la nivelul șoldurilor este larg folosit pentru a estima adipozitatea regională, dar nu este exact.

Excesul ponderal poate fi definit din tabelele pentru înălțime și greutate și prin aprecierea procentelor de supraponderabilitate sau de greutate relativă (raportul dintre greutatea actuală și cea ideală). Totuși, cea mai folosită formulă pentru a relaționa înălțimea cu greutatea este indicele de masă corporală (IMC),

Tabelul 75-1

Metode de estimare a țesutului adipos al organismului și a distribuției sale

Metoda	Costul	Ușurința folosirii	Exactitatea	Măsurătorile adipozității regionale
Înălțime și greutate	$	Ușoară	Mare	Nu
Pliurile cutanate	$	Ușoară	Scăzută	Da
Circumferințe	$	Ușoară	Moderată	Da
Ultrasunete	$$	Moderată	Moderată	Da
Densitate				
Imersie	$	Moderată	Mare	Nu
Pletismografie	$$$	Dificilă	Mare	Nu
Apă grea				
Tritiată	$$	Moderată	Mare	Nu
Oxid de deuteriu sau ozon	$$$	Moderată	Mare	Nu
Izotopul potasiului (^{40}K)	$$$$	Dificilă	Mare	Nu
Conductivitatea electrică a întregului organism	$$$	Moderată	Mare	Nu
Impedanța bioelectrică	$$	Ușoară	Mare	Nu
Gaz liposolubil	$$	Dificilă	Mare	Nu
Tehnica de absorbție (absorbția duală a razelor X; absorbția duală a fotonului)	$$$	Ușoară	Mare	Nu
Tomografia computerizată	$$$$	Dificilă	Mare	Da
Rezonanța magnetică nucleară	$$$$	Dificilă	Mare	Da
Activarea neutronilor	$$$$	Dificilă	Mare	Nu

Notă: $, cost scăzut; $$, cost moderat; $$$, cost mare; $$$$, cost foarte mare.

care este raportul dintre greutate și (înălțime)^2, unde greutatea este exprimată în kg, iar înălțimea în metri. O nomogramă pentru estimarea IMC este prezentată în figura 75-1. Un IMC între 20 și 25 kg/m^2 este, de obicei, considerat ca fiind o valoare bună pentru cei mai mulți indivizi. Excesul ponderal este definit de un IMC peste 27 kg/m^2, iar obezitatea este definită de un IMC peste 30 kg/m^2. Câștigul ponderal poate crește riscul de îmbolnăvire, chiar dacă IMC nu depășește 25 kg/m^2. La femei, câștigul ponderal mai mare de 5 kg este asociat cu creșterea riscurilor de diabet și boli cardiovasculare, iar la bărbați orice creștere în greutate după 25 ani pare a crește riscul îmbolnăvirii. În practică, determinarea IMC, estimarea taliei abdominale (vezi mai jos) și evaluarea antecedentelor heredo-colaterale privind bolile de inimă, diabet zaharat, afecțiuni biliare sau hipertensiunea furnizează informații valoroase pentru evaluarea pacientului obez. Pe baza acestor considerații s-a realizat un tabel cu greutatea ideală pentru bărbați și femei (tabelul 75-2).

Țesutul adipos al organismului și distribuția acestuia sunt determinate de sex, vârstă, gradul activității fizice și numeroase medicamente. Atât la bărbați, cât și la femei țesutul adipos crește cu vârsta. La bărbații tineri slabi, țesutul adipos reprezintă mai puțin de 20 de procente și poate crește la bărbații în vârstă până la 25 de procente. La femeile tinere, depozitele adipoase pot fi sub 30 de procente și cresc treptat la mai mult de 35 de procente la femeile în vârstă. La toate vârstele după pubertate femeile sunt mai grase decât bărbații.

PREVALENȚĂ Prevalența obezității este în funcție de anumite criterii de diagnostic. În cele mai multe țări europene, obezitatea este definită de un IMC peste 30 kg/m^2, iar supraponderabilitatea de un IMC între 25-30 kg/m^2 sau între 27 și 30 kg/m^2. Statisticile furnizate de National Center for Health Statistics din Statele Unite ale Americii definesc excesul ponderal ca fiind greutatea care depășește percentila 85 la bărbații și la femeile cu vârsta între 20 și 29 ani. Se înregistrează o creștere lentă a prevalenței la ambele sexe de la începutul studiilor, cu peste 40 ani în urmă, iar între anii 1988 și 1991 a fost înregistrată o creștere mai mare de 30 de procente atât în Statele Unite ale Americii, cât și în alte țări (fig. 75-2).

PATOGENEZA **Susceptibilitatea genetică** Determinismul genetic poate să joace un rol major în patogeneza obezității sau o creștere a susceptibilității la apariția acesteia. Tipurile dismorfe ale obezității umane în care factorii genetici joacă un rol major includ sindromul Prader-Willi, sindromul Ahlstrom, sindromul Laurence-Moon-Biedl, sindromul Cohen și sindromul Carpenter (tabelul 75-3).

Au fost clonate patru gene ale căror mutații determină obezitate la animale, iar unele dintre ele par a fi importante în biologia umană (tabelul 75-4). Gena leptinei are expresie numai la nivelul țesutului adipos, iar la obezitatea moștenită recesiv ob/ob la șoareci cele două copii ale genei sunt incomplete, din cauza prezenței unui codon stop care trunchiază proteina la nivelul aminoacidului 105. Proteina leptinei este secretată normal de către celulele adipoase, iar nivelurile de ARNm ale leptinei în celulele adipoase și nivelurile circulante de leptină sunt crescute, atât la animalele cât și la obezi. Tratamentul șoarecilor obezi cu leptină scade ingestia de alimente și obezitatea. Defecte de îmbinare la nivelul receptorului leptinei sunt responsabile pentru obezitatea șoarecilor db/db, care este similară fenotipic cu cea a șoarecilor ob/ob. Defectul genic numit tub, rezultat ca urmare a unei fosfataze anormale, determină retinita pigmentară și obezitate la șoareci, similar sindromului Laurence-Moon-Biedl la oameni. Genele suplimentare, incluzându-le pe acelea pentru receptorul beta$_3$-adrenergic, factorul α de necroză tumorală și lipoprotein-lipaza au fost implicate în dezvoltarea obezității la oameni, dar contribuția lor la defectul global este mică.

Susceptibilitatea genetică la obezitate a fost studiată mult, iar variabilitatea între 30 și 50 de procente în țesutul adipos

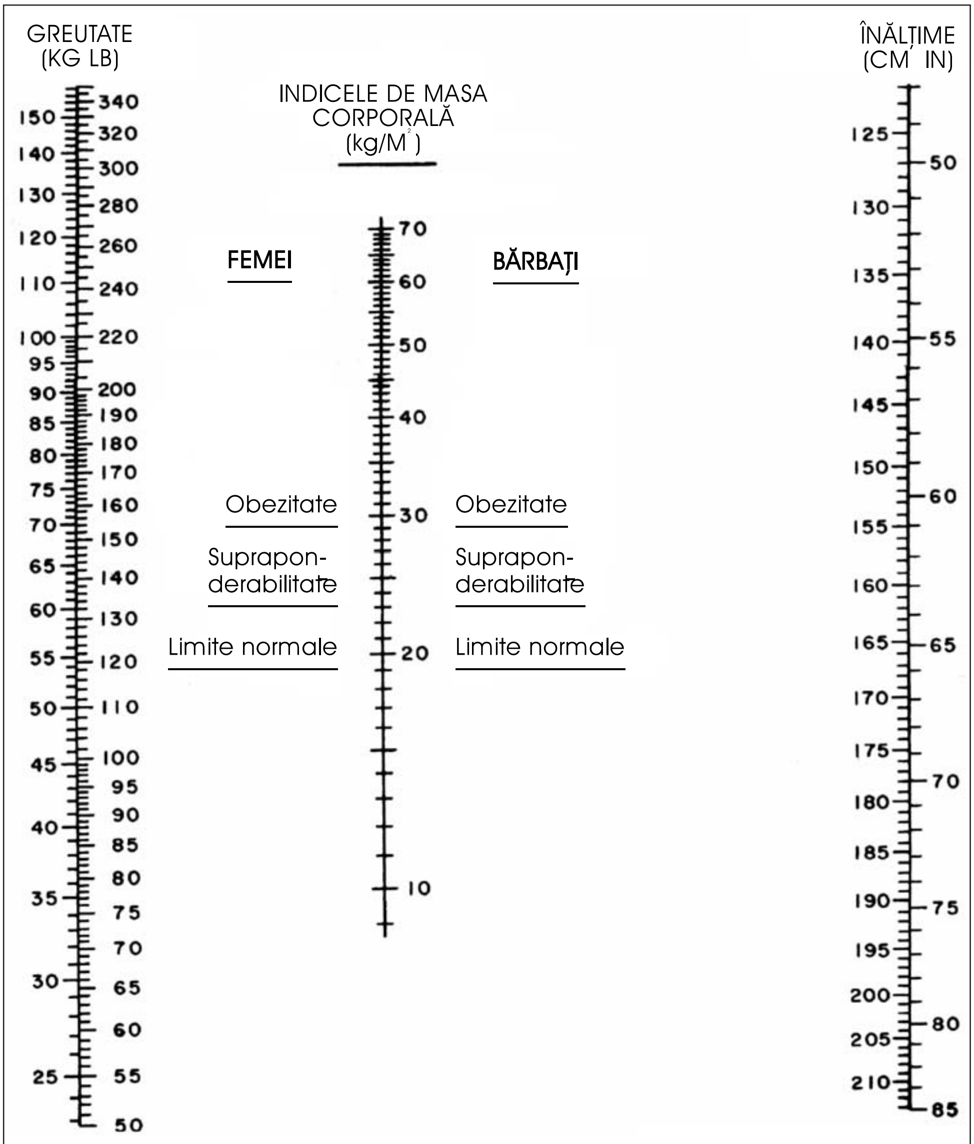


Figura 75-1 Nomogramă pentru determinarea indicelui de masă corporală. Pentru a folosi această nomogramă, folosiți o riglă pusă cu un capăt în dreptul greutății corporale (fără haine, exprimată în kilograme sau livre), pe linia din partea stângă și celălalt capăt în dreptul înălțimii (fără pantofi) exprimată în centimetri sau inci, la nivelul liniei de pe partea dreaptă. Indicele de masă corporală este citit de pe scala din mijloc și este în unități metrice. (*Copyright 1978, George A. Bray. Folosit cu permisiune.*)

Tabelul 75-2

Grafic de evaluare a indicelui de masă corporală (IMC) în funcție de înălțime și greutate și clasificarea greutății (a riscului de îmbolnăvire) în funcție de IMC

Înălțime	**Greutate**													
	IMC normal						**IMC de graniță**				**IMC cu risc mare**			
	19	**20**	**21**	**22**	**23**	**24**	**25**	**26**	**27**	**28**	**29**	**30**	**35**	**40**
Găsiți-vă înălțimea pe coloana din stânga, apoi mutați-vă de-a lungul rândului până găsiți greutatea care este cea mai apropiată de a dumneavoastră. IMC-ul dumneavoastră este în capătul coloanei.														
ÎNĂLȚIMEA ÎN CENTIMETRI, GREUTATEA ÎN KILOGRAME														
140	37,2	39,2	41,2	43,1	45,1	47,0	49,0	51,0	52,9	44,9	56,8	58,8	68,6	78,4
142	38,3	40,3	42,3	44,4	46,4	48,7	50,4	52,4	54,4	56,5	59,5	60,5	70,6	80,7
144	39,4	41,5	43,5	45,6	47,7	49,8	51,8	53,9	56,0	58,1	60,1	62,2	72,6	82,9
146	40,5	42,6	44,8	46,9	49,0	51,2	53,3	55,4	57,6	59,7	61,8	63,9	74,6	85,3
148	41,6	43,8	46,0	48,2	50,4	52,6	54,8	57,0	59,1	61,3	63,5	65,7	76,7	87,6
150	42,8	45,0	47,3	49,5	51,8	54,0	56,3	58,5	60,8	63,0	65,3	67,5	78,8	90,0
152	43,9	46,2	48,5	50,8	53,1	55,4	57,8	60,1	62,4	64,7	67,0	69,3	80,9	92,4
154	45,1	47,4	49,8	52,2	54,5	56,9	59,3	61,7	64,0	66,4	68,8	71,1	83,0	94,9
156	46,2	48,7	51,1	53,5	56,0	58,4	60,8	63,3	65,7	68,1	70,6	73,0	85,2	97,3
158	47,4	49,9	52,4	54,9	57,4	59,9	62,4	64,9	64,7	69,9	72,4	74,9	87,4	99,9
160	48,6	51,2	53,8	56,3	58,9	61,4	64,0	66,6	69,1	71,7	74,2	76,8	89,6	102,4
162	49,9	52,5	55,1	57,7	60,4	63,0	65,6	68,2	70,9	73,5	76,1	78,7	91,9	105,0
164	51,1	53,8	56,5	59,2	61,9	64,6	67,2	69,9	72,6	75,3	78,0	80,7	94,1	107,6
166	52,4	55,1	57,9	60,6	63,4	66,1	68,9	71,6	74,4	77,2	79,9	82,7	96,4	110,2
168	53,6	56,4	59,3	62,1	64,9	67,7	70,6	73,4	76,2	79,0	81,8	84,7	98,8	112,9
170	54,9	57,8	60,7	63,6	66,5	69,4	72,3	75,1	78,0	80,9	83,8	86,7	101,2	115,6
172	56,2	59,2	62,1	65,1	68,0	71,0	74,0	76,9	79,9	82,8	85,8	88,8	103,5	118,3
174	57,5	60,6	63,6	66,6	69,6	72,7	72,7	78,7	81,7	84,8	87,8	90,8	100,0	121,1
176	58,9	62,0	65,0	68,1	71,2	74,3	77,4	80,5	83,6	86,7	89,8	92,9	108,4	123,9
178	60,2	63,4	66,5	69,7	72,9	76,0	79,2	82,4	85,5	88,7	91,9	95,1	110,9	126,7
180	61,6	64,8	68,0	71,3	74,5	77,8	81,0	84,2	87,5	90,7	94,0	97,2	113,4	129,6
182	62,9	66,2	69,6	72,9	76,2	79,5	82,8	86,1	89,4	92,7	96,1	99,4	115,9	132,5
184	64,3	67,7	71,1	74,5	77,9	81,3	84,6	88,0	91,4	94,8	98,2	101,6	118,5	135,4
186	65,7	69,2	72,7	76,1	79,6	83,0	86,5	89,9	93,4	96,9	100,3	103,8	121,1	138,4
188	67,2	70,7	74,2	77,8	81,3	84,8	88,4	91,9	95,4	99,0	102,5	106,0	123,7	141,4
190	68,6	72,2	75,8	79,4	83,0	86,6	90,3	93,9	97,5	101,1	104,7	108,3	126,4	144,4
192	70	73,5	77,4	81,1	84,8	88,5	92,2	95,8	99,5	103,2	106,9	110,6	129,0	147,5
194	71,5	75,3	79,0	82,8	86,6	90,3	94,1	97,9	101,6	105,4	109,1	112,9	131,7	150,5
196	73,0	76,8	80,7	84,5	88,4	92,2	96,0	99,9	103,7	107,6	111,4	115,2	134,5	153,7
198	74,5	78,4	82,3	86,2	90,2	94,1	98,0	101,9	105,9	109,8	113,7	117,6	137,2	156,8
200	76,0	80,0	84,0	88,0	92,0	96,0	100,0	104,0	108,0	112,0	116,0	120,0	140,0	160,0

NOTĂ: Riscul de îmbolnăvire pentru orice nivel al IMC-ului este crescut dacă aveți un exces ponderal mai mare de 5 kg (11 livre) până la 25 ani sau aveți circumferința taliei mai mare de 100 cm (40 inci) datorită obezității de tip central.

total al organismului se crede a fi determinată genetic. La animalele care devin obeze după o dietă bogată în grăsimi, cel puțin 12 locusuri cromozomiale joacă un rol important în exprimarea acestei susceptibilități, iar bazele pentru susceptibilitatea genetică a obezității la oameni par a fi la fel de complexe.

Celulele adipoase și obezitatea În plus față de rolul în depozitarea grăsimilor, celula adipoasă este un important organ secretor. Ea produce lipoprotein-lipaza, care este implicată în hidroliza trigliceridelor, a lipoproteinelor cu densitate foarte joasă (VLDL), a chilomicronilor și a factorilor complementului D (adipsina) și C3b. Adipocitul produce, de asemenea, citokine cum ar fi factorul α de necroză tumorală, angiotensinogenul și leptina. Celulele adipoase produc mari cantități de lactat și metabolizează glucoza, pentru a furniza glicerol-3-fosfat pentru sinteza de trigliceride. În condițiile unei diete excesive, celulele adipoase umane sintetizează acizi grași cu lanț lung.

Cele mai multe forme de obezitate sunt asociate cu mărirea numărului celulelor adipoase și creșterea ratei de lipoliză bazală. Celulele adipoase servesc ca rezervor pentru depozitul de acizi grași eliberați din chilomicroni și pot, în schimb, să elibereze acești acizi grași prin intermediul unui hormon intracelular lipazo-sensibil. În multe forme de obezitate severă cu debut în copilărie, numărul total de celule adipoase este crescut.

Factorii de mediu Factorii de mediu interacționează cu susceptibilitatea genetică în cadrul patogeniei obezității De exemplu, afectarea hipotalamusului prin traumatism sau intervenție chirurgicală și leziuni distructive în regiunea nucleilor ventromedial sau paraventricular ai hipotalamusului pot produce obezitate. Cei doi factori majori ai obezității hipotalamice sunt hiperfagia și afectarea sistemului nervos vegetativ, în sensul creșterii activității sistemului nervos parasimpatic și scăderii activității celui simpatic. O explicație pentru această secvență a evenimentelor poate fi dată de afectarea secreției de neuropeptid Y (NPY). NPY este produs în nucleul arcuat și acționează la nivelul hipotalamusului, stimulând foamea; poate de asemenea afecta funcția de reproducere, să scadă activitatea simpatică și să crească activitatea parasimpatică – alte trăsături caracteristice ale obezității hipotalamice.

Sindromul obezității hipotalamice este la capătul unei combinații între factorii genetici și de mediu. Tot la acest capăt se găsesc câteva boli endocrine asociate cu obezitatea, incluzând boala Cushing și sindromul ovarelor polichistice,

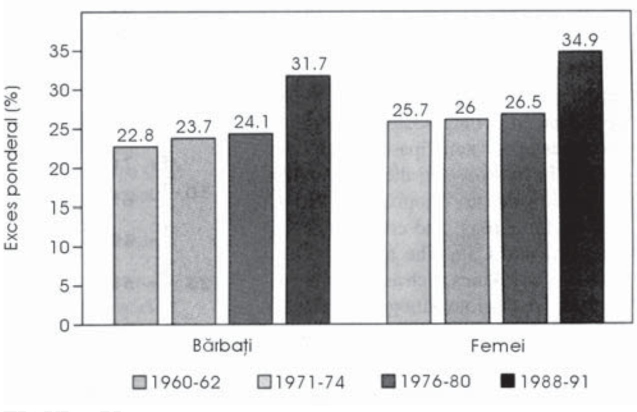


FIGURA 75-2 Prevalența excesului ponderal în patru studii. Datele provenite de la National Centre for Health Statistics arată creșterea prevalenței obezității pe parcursul ultimilor 30 de ani, în mod special în ultimii 10 ani. (După Kuczmarskiatal et al.)

Tabelul 75-3

Comparația dintre sindroamele obezității asociate cu hipogonadism și retardarea mintală

	Sindroame				
Trăsături	**Prader Willi**	**Laurence-Moon-Biedl**	**Ahlstrom**	**Cohen**	**Carpenter**
Ereditate	Sporadică; două treimi au defect	Autosomal recesivă	Autosomal recesivă	Probabil autosomal recesivă	Autosomal recesivă
Statură	Mică	Normală, rareori mică	Normală, rareori mică	Mică sau mare	Normală
Obezitate	Generalizată Moderată până la severă Debut la 1-3 ani	Generalizată Debut precoce, 1-2 ani	Pe trunchi Debut precoce, 2-5 ani	Pe trunchi În copilărie, la 5 ani	Pe trunchi și la nivel gluteal
Aspect craniofacial	Diametru bifrontal mic Ochi de formă migdalată Strabism Gură în formă de V Bolta palatină înaltă	Fără trăsături distinctive	Fără trăsături distinctive	Piramidă nazală înaltă Palat arcuit Gură deschisă Depresiunea infranazală mică	Acrocefalie Piramidă nazală joasă Boltă palatină înaltă
Membre	Mâini și picioare mici Hipotonie	Polidactilie	Fără anomalii	Hipotonie Mâini și picioare înguste	Polidactilie Sindactilie Genu valgum
Aparatul reproductiv	1° Hipogonadism	1° Hipogonadism	Hipogonadism la bărbați, dar nu și la femei	Funcție gonadică normală sau hipogonadism hipogonadotrofic	2° Hipogonadism
Alte trăsături	Hipoplazia smalțului dentar Hiperfagie Temperament coleric Vorbire nazonată			Urechi displazice Pubertate întârziată	
Retardare mintală	Ușoară până la moderată		Inteligență normală	Ușoară	Foarte ușoară

Tabelul 75-4

Biologia moleculară a obezității

	Simbolul genei	**Cromozom**	**Defectul genetic**	**Mecanism**
ANIMALE				
Șoarecele galben	A^{y}; A^{vy}; A^{iy}	2	Supraexprimarea aminoacidului 133 din proteina Agouti	Proteina Agouti competitivă cu receptorii MSH
Șoarecele obez	ob	6	1. Codonul stop din poziția 105 care se găsește în locul aminoacidului 167 din proteina leptică 2. Mutație nonsens în proteina leptină	Absența leptinei (proteina ob), care reglează exprimarea superfamilială a steroizilor
Diabet	db	4	Defecte de îmbinare la nivelul receptorului leptinei	Receptorul pentru leptină este absent
Șobolanul obez (sintenic la locusul db)	fa	5	Neidentificat	Receptorul pentru leptină este probabil absent
Tub		7	Neidentificat	?
Gras		8	Carboxipeptidaza E	Clivaj insuficient al multor peptide
OAMENI				
Prader-Willi		15q 1,2		
Laurence-Moon-Biedl		3 și 16		

precum și obezitatea indusă medicamentos (tabelul 75-5). Unele dintre medicamente, ca megestrolul acetat, au fost folosite pentru a crește apetitul în anorexia din cadrul cașexiei neoplazice.

Aportul de factori nutritivi și substratul oxidării acestora Pentru a menține depozitele adipoase ale organismului, factorii nutritivi din dietă trebuie oxidați în organism într-o cantitate proporțională cu cea ingerată. O distribuție tipică a macronutrienților în cadrul unei diete de 2000 kcal și procentele în care acești factori nutritivi participă la formarea depozitelor sunt prezentate în fig. 75-3. Din moment ce aportul zilnic de carbohidrați aproape egalează depozitele de glucoză ale organismului, depozitele de carbohidrați sunt mult mai vulnerabile la schimbările apărute în aportul dietetic al acestora decât în aportul lipidelor sau proteinelor. Oxidarea factorilor nutritivi poate fi apreciată prin coeficientul respirator (CR) (raportul dintre dioxidul de carbon produs și oxigenul folosit). Raportul corespunzător pentru alimente furnizează coeficientul alimentar. Atunci când procentul de lipide din dietă crește, CR trebuie să scadă, pentru ca greutatea corporală să rămână constantă. Dacă CR nu scade, organismul continuă să oxideze carbohidrații din depozite, care trebuie înlocuiți printr-o alimentație crescută, cu creșterea aportului de carbohidrați sau printr-o sinteză endogenă de glucoză din depozitele proteice.

Tabelul 75-5

Medicamente asociate cu creșterea greutății corporale

Fenotiazine (clorpromazina > tioridazina ≥ trifluoperazina > mesoridazina > promazina ≥ mepazina ≥ perfenazina ≥ proclorperazina > haloperidol ≥ loxapina)
Antidepresive (amitriptilina > imipramina = doxepin = fenelzin > amoxapina = desipramina = trazodon = tranilcipromina)
Antiepileptice (valproat; carbamazepină)
Steroizi (glucocorticoizi; megestrol acetat)
Antihipertensive (terazosin)

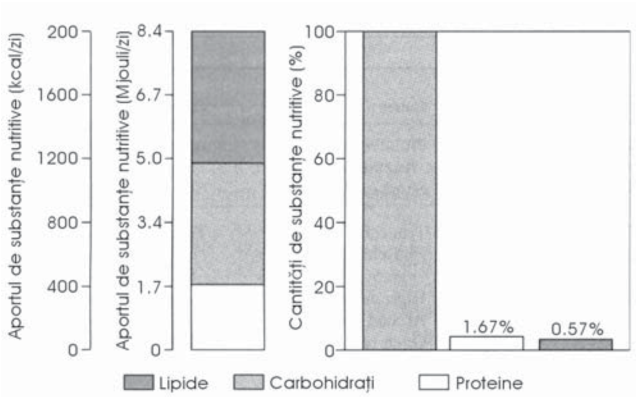


FIGURA 75-3 Aportul de factori alimentari versus depozite. Aportul zilnic de carbohidrați echivalează depozitele organismului în carbohidrați. Aportul de proteine și lipide reprezintă doar o fracțiune mică a cantităților depozitate ale acestor factori nutritivi.

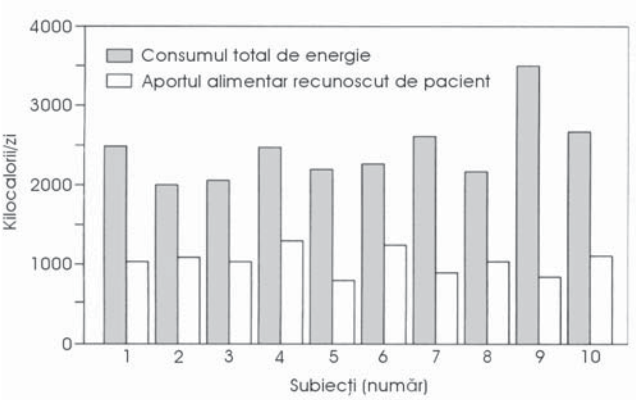


FIGURA 75-4 Comportarea consumului de energie și a aportului alimentar recunoscut de pacienții obezi. Consumul total de enegie a fost determinat folosind apă dublu marcată ($^2H^{18}O_2$). Aportul de alimente a fost determinat din ingestia recunoscută de pacient. Acești pacienți obezi recunosc constant un aport mai mic de jumătate față de caloriile necesare pentru menținerea greutății corporale.

Tabelul 75-6

Estimarea nevoilor energetice

ECUAȚII PENTRU APRECIEREA RATEI METABOLISMULUI BAZAL (RMB)*

Bărbați

18-30 ani = (0,0630 x greutatea actuală în kg + 2,8957) x 240 kcal/zi

31-60 ani = (0,0484 x greutatea actuală în kg + 3,6534) x 240 kcal/zi

Femei

18-30 ani = (0,0621 x greutatea actuală în kg + 2,0357) x 240 kcal/zi

31-60 ani = (0,0342 x greutatea actuală în kg + 3,5377) x 240 kcal/zi

APRECIEREA NECESARULUI TOTAL DE ENERGIE

Consumul energetic = RMB x factorul de activitate

Nivelul de activitate	*Factorul de activitate*
Scăzut (sedentarism)	1,3
Intermediar (câteva exerciții fizice)	1,5
Crescut (activitate fizică constantă sau slujbă care necesită această activitate)	1,7

Această adaptare este eficientă și pare a avea o determinare genetică puternică. Din punct de vedere fiziologic, adaptarea la o dietă bogată în grăsimi, cum este dieta de tip occidental, necesită o scădere a oxidării carbohidraților, pentru a menține depozitele acestora. Dacă oxidarea carbohidraților este scăzută, crește oxidarea lipidelor și scade CR. Dacă organismul este incapabil să scadă oxidarea carbohidraților, mecanismul compensator constă în creșterea aportului alimentar, pentru a asigura necesarul de carbohidrați, cu creșterea depozitelor lipidice, până când este atins un punct în care se face oxidarea acizilor grași, pentru a echilibra aportul acestora.

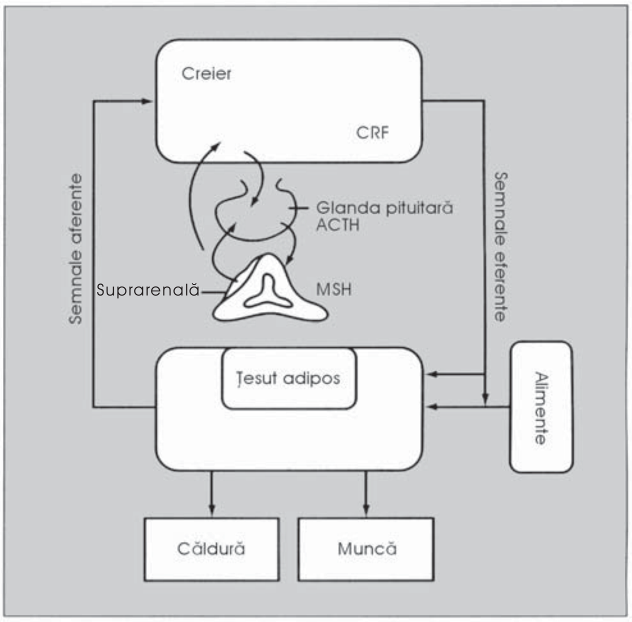


FIGURA 75-5 Modelul unui sistem reglator al echilibrului stării de nutriție pentru ingestia de alimente. Semnalele aferente înștiințează creierul asupra depozitelor de factori nutritivi și metabolismul acestora. Aceste informații sunt integrate la nivelul sistemului nervos central, care utilizează semnalele eferente endocrine și nervoase pentru a modula aportul alimentar și metabolismul prin intermediul unui sistem de control al digestiei, absorbției, metabolizării sau a depozitelor alimentelor ingerate.

Prin măsurătorile cu ajutorul camerelor calorimetrice sau cu ajutorul apei dublu marcate se constată o corelație pozitivă între consumul de energie și masa corporală lipsită de lipide sau greutatea corporală. Pentru a menține greutatea corporală, indivizii supraponderali trebuie să ingere o cantitate mai mare de alimente pentru a asigura necesarul energetic. Persoanele obeze tind să subestimeze semnificativ aportul de alimente (fig. 75-4). Deci, un pacient care spune „Doctore, tot ce mănânc, mănânc cu dificultate", înseamnă că fie nu recunoaște, fie nu realizează cu adevărat aportul de alimente. Din cauza neseriozității pacienților, anamneza efectuată pentru evaluarea necesităților energetice ar trebui probabil abandonată. În clinica noastră, evaluare rezonabilă a consumului energetic (kcal) la pesoanele obeze este reprezentată de înmulțirea greutății corporale cu 10. O altă metodă (tabelul 75-6) ține cont de greutate, înălțime și vârstă pentru a estima consumul energetic bazal.

Sunt trei factori predictivi ai câștigului ponderal: o rată metabolică scăzută; un CR mare, care arată oxidarea carbohidraților și necesitatea de a mânca pentru a înlocui carbohidrații și rezistența la insulină. Reglarea aportului de factori nutritivi poate fi văzută ca un sistem feedback cu semnale aferente și eferente (fig. 75-5). Factorii care cresc senzația de foame sunt scăderea glucozei sanguine, care se realizează în 60 % din cazuri (sau în mai multe) înaintea meselor la animale și oameni și creșterea contracțiilor gastrice și a disconfortului abdominal. Aceste semnale periferice sunt integrate prin intermediul neurotransmițătorilor la nivelul sistemului nervos central și reglează aportul de hrană. În plus, anumiți neurotransmițători sunt modulatori specifici ai ingestiei unuia sau altuia dintre factorii nutritivi (lipide, carbohidrați sau proteine). Deci, o creștere sau o scădere a aportului de lipide, carbohidrați sau proteine poate apare ca răspuns principal la acțiunea unor neurotransmițători specifici. Aceste peptide și substratul lor monoaminic furnizează un sistem puternic, ce controlează cantitatea și calitatea aportului alimentar.

Cel puțin patru procese sunt implicate în reglarea aportului alimentar: 1) factorii olfactivi și gustativi – aceștia pot stimula aportul atunci când alimentele sunt apetisante sau îl pot inhiba atunci când acestea nu sunt; 2) distensia gastrointestinală; 3) eliberearea de hormoni gastro-intestinali, cum ar fi colecistokinina și peptidul eliberator de gastrină și 4) activarea componentelor termogenezei ale sistemului nervos simpatic eferent. Acești factori acționează simultan după ingestia de alimente pentru a induce senzația de sațietate, până când un nou nivel scăzut al glicemiei sau contracții gastrice determină creșterea, din nou, a interesului pentru hrană.

OBEZITATEA ȘI FACTORII DE RISC ASOCIAȚI CU ACEASTA Creșterea mortalității asociată cu obezitatea provine, în principal, din creșterea riscului de apariție a bolilor cardiovasculare, hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat și, posibil, a unor tipuri de cancer (fig. 75-6).

Sistemul cardiovascular În afară de creșterea pre- și postsarcinii, obezitatea se asociază și cu un risc crescut de moarte subită, probabil prin aritmii cardiace, precum și cu un risc crescut de ateroscleroză, ca urmare a unui profil lipidic anormal, care include scăderea nivelurilor lipoproteinelor cu densitate mare (HDL) și creșterea nivelurilor de lipoproteine cu densitate mică și, în special, a celor cu densitate foarte mică, cum sunt particulele VLDL (forma B). Prevalența hipertensiunii este, de asemenea, foarte mare, deși mecanismul este neclar. O ipoteză sugerează că hiperinsulinemia și rezistența la insulină cresc reabsorbția de sodiu la nivelul tubului renal și cresc controlul simpatic ce determină vasoconstricția arterială.

Diabetul zaharat Tipul 2 de diabet zaharat [diabetul zaharat non-insulinodependent (DZNID)] este aproape inexistent la indivizii cu un IMC sub 22 kg/m^2. La indienii Pima, creșterea riscului de diabet la persoanele obeze are o puternică tentă familială; dacă unul sau ambii părinți indieni Pima sunt diabetici, toți copiii vor dezvolta diabet, dacă devin suficient de obezi. Dacă nici unul dintre părinți nu este diabetic, mai puțin de 20% dintre copii vor dezvolta diabet. La primatele nonhumanoide care dezvoltă diabet zaharat, obezitatea precede debutul diabetului cu câteva luni sau ani. Printre cei mai precoce factori de prognostic ai diabetului la maimuțele obeze este dezvoltarea rezistenței la insulină. La fel ca și la oameni, prevenirea obezității la celelalte primate previne diabetul.

Cancerul Incidența cancerului de endometru și a celui de sân în postmenopauză la femei, a cancerului de prostată

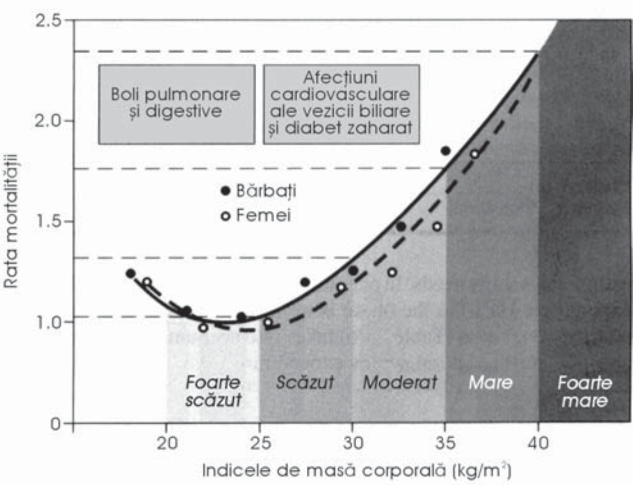


FIGURA 75-6 Rata mortalității și indicele de masă corporală. Date provenite de la American Cancer Society, studiile fiind făcute atât la bărbați, cât și la femei și arată relația dintre indicele de masă corporală (IMC) și mortalitatea globală. La un IMC < 20 kg/m^2 și > 25 kg/m^2 apare o creștere a mortalității relative. Cauzele principale pentru această creștere a mortalității sunt enumerate în funcție de IMC și grupate în diferite niveluri de risc. (*Copyright 1987, George A. Bray. Folosit cu permisiune.*)

la bărbați și a cancerului colorectal atât la femei, cât și la bărbați este legată de gradul de obezitate. Obezitatea viscerală crește riscul de cancer de sân în perioada post-climax, independent de gradul de obezitate. O explicație pentru susceptibilitatea la cancerul de endometru și cel de sân la femeile obeze constă în creșterea producției de estrogeni, prin aromatizarea androstendionei circulante la nivelul țesutului adipos.

Afecțiuni ale vezicii biliare Afecțiunile vezicii biliare cresc cu obezitatea și vârsta, posibil prin creșterea excreției de colesterol biliar. Cantitatea de colesterol sintetizată de organism în fiecare zi crește cu aproape 20 mg pentru fiecare kilogram de țesut adipos, deci la o creștere cu 10 kg a țesutului adipos producția și excreția zilnică de colesterol cresc cu o cantitate comparabilă cu cantitatea de colesterol dintr-un ou. Tulburări ale factorilor de nidație la nivelul bilei și alterări ale nivelurilor de acizi biliari și fosfolipide pot precipita apariția calculilor biliari.

Funcția pulmonară Obezitatea moderată, în absența unei afecțiuni pulmonare subiacente, are un efect slab asupra funcției respiratorii. Apneea din timpul somnului apare totuși la indivizii cu obezitate severă și pune probleme serioase. Apneea obstructivă din timpul somnului se crede că apare din cauza unei acumulări locale de țesut adipos la nivelul zonei traheofaringiene. Episoadele obstructive ale apneei din timpul somnului determină întreruperea somnului, precum și hipoxie și hipercapnie. Dacă nu este corectată, această afecțiune poate conduce la insuficiență cardiacă dreaptă. Presiunea pozitivă continuă la nivelul căilor respiratorii poate fi administrată noaptea, pentru a reduce sau elimina episoadele de apnee din timpul somnului. Scăderea în greutate are o valoare particulară în remedierea acestei afecțiuni.

Afectări ale articulațiilor și tegumentului Creșterea incidenței osteoartritelor este dată, fără îndoială, pe de o parte datorită traumelor suferite de articulații în cadrul obezității, dar pe de altă parte, osteoartritele apar și fără o legătură directă cu creșterea în greutate, ceea ce sugerează și implicarea altor factori. Prevalența gutei este, de asemenea, crescută și poate reflecta o scădere a clearence-ului uratului. Corpii cetonici acționează competitiv la nivelul tubului renal cu reabsorbția uraților, iar o creștere a producției de cetone din metabolismul lipidelor poate crește nivelurile de urat.

Printre afectările tegumentului din cadrul obezității se numără acanthosis nigricans, manifestată printr-o hiperpigmentare a pliurilor cutanate de la nivelul gâtului, coatelor și spațiilor interfalangiene, asociat cu rezistența la insulină și DZNID. Turgorul cutanat și friabilitatea pot fi crescute în obezitate, crescând astfel riscul infecțiilor fungice la nivelul pliurilor cutanate. În final, staza venoasă este crescută la obezi.

Sistemul endocrin Rezistența la insulină, care conduce la hiperinsulinemie, reprezintă o trăsătură caracteristică și este direct legată de gradul de obezitate. Secreția hormonului de creștere este scăzută, dar nivelurile factorului I de creștere insulin-like sunt normale, sugerând că nivelul hormonului de creștere este suficient pentru a stimula producția acestui important hormon.

Nivelurile de testosteron sunt scăzute la bărbați, dar nivelurile de testosteron liber scad numai în condițiile unei obezități masive. Obezitatea determină un debut precoce al menarhei, o frecvență mai mare a ciclurilor neregulate și anovulatorii și o menopauză precoce. Distribuția adipozității influențează metabolismul steroizilor la femei. Femeile cu adipozitate predominant centrală sau viscerală au o producție mai mare de hormoni androgeni, cum ar fi testosteronul, iar femeile cu obezitate gluteofemurală au crescute nivelurile de estrone, datorită aromatizării periferice a androgenilor circulanți.

Modificările hormonilor tiroidieni și ale metabolismului acestora apar odată cu modificările cantitative ale factorilor nutritivi. Triiodotironina (T_3) poate fi crescută printr-o supraalimentație și scăzută prin înfometare. Nivelurile de T_3 sunt, de asemenea, crescute printr-o dietă bogată în carbohidrați și scăzute printr-o dietă săracă în carbohidrați. În contrast, nivelurile de tiroxină și tirotropină (TSH) nu sunt influențate de dietă.

Obezitatea poate fi confundată uneori cu sindromul Cushing. Modelul normal al variațiilor diurne ale cortizolului plasmatic și concentrația urinară de cortizol liber sunt normale în obezitate, dar anormale în boala Cushing. Dacă aceste pattern-uri sunt echivoce, sunt indicate testele dinamice ale funcției suprarenalei.

Topografia adipozității Distribuția regională a adipozității organismului joacă un rol important în cadrul factorilor de risc ai obezității. Pentru a evalua distribuția adipozității organismului, raportul dintre circumferința taliei și circumferința la nivelul șoldurilor reprezintă un indicator valoros pentru studiile epidemiologice. Pentru un anumit pacient, totuși, acest raport nu este tot atât de util cât este circumferința taliei singură. O circumferință a taliei peste 100 cm la bărbați și peste 90 cm la femeie este asociată cu o creștere a nivelurilor trigliceridelor și o scădere a nivelurilor de HDL colesterol. Estimarea cantitativă a distribuției centrale a adipozității se poate obține prin rezonanța magnetică nucleară sau tomografia computerizată a abdomenului (vezi tabelul 75-1)

Ciclul greutății corporale și pierderea intenționată în greutate Recâștigarea greutății corporale după o dietă este frecventă și se referă la *ciclul greutății corporale*. Literatura care se referă la ciclul greutății corporale nu relevă nici un efect secundar. Din contră, scăderea intențională în greutate reduce riscul de îmbolnăvire. O scădere ponderală intenționată de 9,1 kg (20 livre) într-un an la 28000 de femei cu vârsta cuprinsă între 40 și 64 ani, care nu au fumat și care nu au avut alte probleme de sănătate, a determinat o reducere cu 25 de procente, în toate situațiile, a mortalității determinate de boli cardiovasculare sau cancer. La 15069 femei de aceeași vârstă cu probleme de sănătate coexistente, orice scădere intenționată în greutate a determinat o scădere cu 10 procente a bolilor cardiovasculare, o scădere cu 20 de procente a tuturor cauzelor de mortalitate, o scădere cu 30-40 procente a mortalității legate de diabetul zaharat și o scădere cu 40-50 de procente a mortalității prin cancere de sân și colon.

Rx TRATAMENT

Tratamentul obezității trebuie realizat cu o înțelegere clară a realităților acestei probleme și a rezultatului lui. În primul rând, obezitatea este o afecțiune cronică, a cărei prevalență este în creștere. În al doilea rând, etiologia este de obicei necunoscută, făcând ca vindecarea să fie puțin probabilă, iar scopurile terapeutice să fie paleative. În al treilea rând, atât obezitatea, cât și adipozitatea viscerală crescută măresc riscul de boală, chiar dacă greutatea totală și adipozitatea organismului nu sunt crescute foarte mult. În al patrulea rând, obezitatea este o situație stigmatizantă, în care subiectul supraponderal este frecvent incriminat ca fiind responsabil pentru această situație. În al cincilea rând, tratamentul obezității prin medicație are amprenta negativă a „haloului amfetaminei". Introducerea amfetaminelor în tratamentul obezității, cu mai mult de 50 ani în urmă, a fost repede urmată de un consum exagerat al acestora, ceea ce a dus la un renume prost pentru folosirea medicamentelor de acest tip. Diferitele medicamente ale acestei clase, numite beta-fenetilamine, acționează prin diverse mecanisme. Amfetamina eliberează norepinefrina și dopamina, pe când alte droguri din aceeași clasă afectează metabolismul serotoninei, al norepinefrinei sau al ambelor, fără a influența metabolismul dopaminei. În al șaselea rând, recidivismul, adică revenirea la exces ponderal, este comun în obezitate. În al șaptelea rând, medicamentele și alte tratamente pentru obezitate nu acționează decât atunci când sunt folosite constant, când medicamentele care suprimă apetitul sunt folosite discontinuu, pacienții recâștigă în greutate, conform conceptului care spune că medicamentele nu vindecă obezitatea, ci doar îi îmbunătățește simptomatologia.

Alegerea tratamentelor se poate realiza pe baza IMC, care este folosit pentru evaluarea riscului asociat cu obezitatea și cu distribuția centrală a grăsimii (fig. 75-7). Factorii care

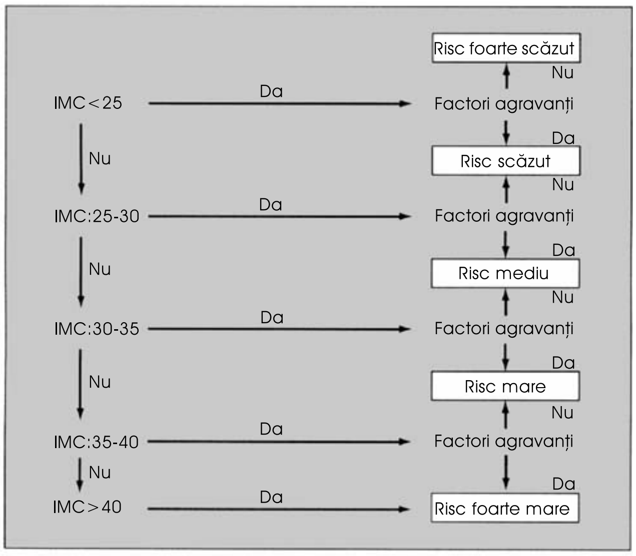


FIGURA 75-7 Algoritmul de clasificare a riscului. Pacientul este plasat la început într-o categorie bazată pe indicele de masă corporală. Prezența sau absența factorilor care complică obezitatea determină gradul riscului de îmbolnăvire. Factorii care complică obezitatea includ raportul crescut abdomen-gluteus (la bărbați: 0,95, la femei: 0,85), diabetul zaharat, hipertensiunea, hiperlipidemia, sexul masculin și vârsta < 40 ani. (*Copyright 1987, George A. Bray. Folosit cu permisiune.*)

complică obezitatea sunt: vârsta, sexul, afecțiuni comorbide, cum ar fi diabetul zaharat, hipertensiunea și hiperlipidemia; un istoric familial de hipertensiune, diabet zaharat sau boală coronariană. La indivizii tineri, sub 40 ani, în special la bărbații care au acești factori de risc sau un istoric familial pozitiv, tratamentul trebuie să se facă cât mai repede.

Modificarea comportamentului Principiile modificării comportamentului furnizează suportul pentru cele mai multe programe de scădere în greutate. Principiile de bază sunt cele ale condiționării operante și ale restructurării cognitive. Comportamentul alimentar este analizat la nivelul antecedentelor sale, al actului alimentației și consecințelor acestuia, rugând pacientul să-și înregistreze și să-și monitorizeze aceste activități. Cadrul în care se realizează alimentația, alimentația în sine și folosirea de recompense menite să schimbe comportamentul greșit sunt toate monitorizate. Sunt făcute încercări de schimbare a gândirii negative cu una pozitivă, cum ar fi: „Tocmai am mâncat această prăjitură, sunt o persoană rea" în „Tocmai am mâncat această prăjitură și acum trebuie să fac efort fizic", sau de abordare a altor căi pozitive pentru a rezolva problema. Trăsăturile modificării comportamentului cu o valoare dovedită la persoanele care au succes în menținerea scăderii în greutate pe o perioadă mai mare de timp includ: 1. monitorizare continuă a comportamentului legat de alimentație, 2. adaptarea la o dietă săracă în lipide și 3. creșterea gradului de activitate fizică.

Dieta Este posibil ca o creștere a aportului de lipide să se asocieze cu un risc crescut de dezvoltare a obezității la pacienții cu susceptibilitate genetică, iar persoanele prudente trebuie să adopte o dietă săracă în lipide; întrebarea este cât de săracă în lipide să fie această dietă? Extrapolarea datelor experimentale sugerează că o dietă cu mai puțin de 25 procente lipide este un deziderat rezonabil.

Pentru oricine are o dietă în vederea scăderii în greutate, atât cantitatea alimentelor ingerate, cât și evitarea cantităților excesive de alimente bogate în lipide sunt în aceeași măsură importante. Mesele tip bufet sau expres sunt cel mai ușor de realizat, dacă se reduce sau se elimină consumul de băuturi alcoolice, în special atunci când alcoolul tinde să scadă abilitatea menținerii controlului dietei. Creșterea frecvenței

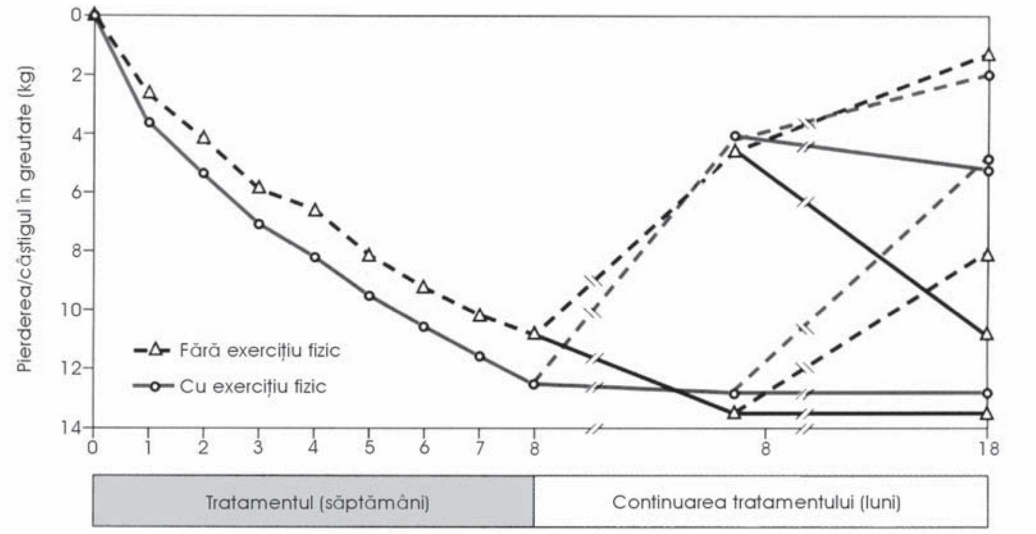


FIGURA 75-8 Pierderea în greutate și exercițiul fizic. Pe parcursul a 8 săptămâni, subiecții au fost împărțiți în două grupe, una tratată prin dietă și cealaltă tratată cu dietă și exercițiu, fără diferențe în scăderea în greutate. În continuare, pacienții care au făcut exercițiu fizic și-au menținut mult mai bine scăderea în greutate spre deosebire de ceilalți. (*După Pavlou et al.*)

Tabelul 75-7

Medicamente aprobate care diminuă apetitul

	Lista DEA	$t_{1/2}$,h	Posologia tabletelor și modul de administrare	Doza zilnică, mg
AGENȚI NORADRENERGICI				
Benzfetamina	III	6-12	25-50 mg înainte de micul dejun	25-50
Fendimetrazina	III	5-12	35 mg înainte de mese sau 10 mg (cu eliberare lentă) zilnic	17,5-105
Dietilpropion	IV	4-6	25 mg înainte de mese;	25-75
			75 mg (cu eliberare lentă)	75
Mazindol	IV	10	1-2 mg la prânz	1-2
Clorhidratul de fentermină	IV	7-24	8 mg înainte de mese	15-37,5
			15 sau 37,5 mg înainte de micul dejun	
Fentermina rășină	IV		15-30 mg rășină înainte de micul dejun	15-30
Fenilpropanolamina	Neînregistrată		25 mg înainte de mese	25-75
			75 mg (cu eliberare lentă) zilnic	
AGENȚI SEROTONERGICI				
Dexfenfluramina	IV	11-30	15 mg de două ori pe zi	30
Fenfluramină	IV	11-30	20 mg înainte de mese	60-120

NOTĂ: DEA, medicamente intrate în uz conform Enforcement Agency

meselor reprezintă, de asemenea, o tactică terapeutică utilă. Indivizii care mănâncă de dimineață au un risc mai mic de dezvoltare a obezității decât indivizii care nu mănâncă micul dejun. Ingestia de mese mici și frecvente, cu conținut relativ mare de carbohidrați și fibre reprezintă o cale de scădere a aportului de lipide și oferă o senzație continuă de sațietate gastrointestinală.

Exercițiul fizic Nu este util ca primă alegere a strategiei de slăbire, dar este crucial în menținerea scăderii ponderale. Figura 75-8 ilustrează efectul exercițiului fizic asociat unei diete adecvate; în cadrul unui grup de pacienți care au terminat un program inițial de 8 săptămâni, cei care au continuat cu exercițiul fizic și-au menținut deficitul ponderal, pe când

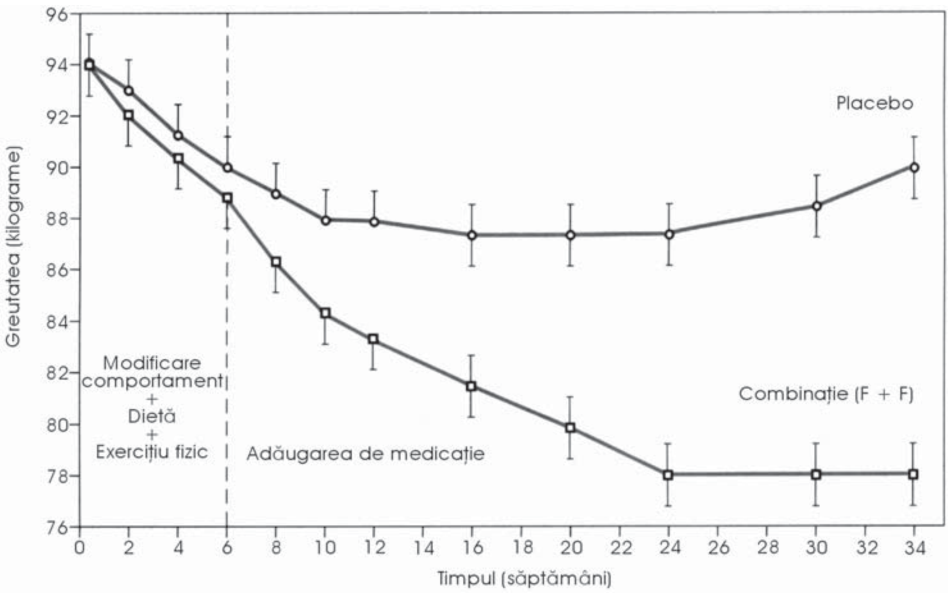


FIGURA 75-9 Studiu randomizat dublu orb ce compară placebo cu tratamentul cu medicație combinată a obezității. În primele 6 săptămâni ambele grupuri au avut programe similare de modificare a comportamentului, dietei și exercițiului fizic. La sfârșitul acestei perioade a început perioada de terapie dublu-orb. La sfârșitul a 34 de săptămâni, pacienții tratați cu combinația de fenfluramină (Ff) și fentermină (F) au pierdut semnificativ mai mult în greutate comparativ cu grupul placebo tratat. (*Weintraub M. et al., reprodusă cu permisiune.*)

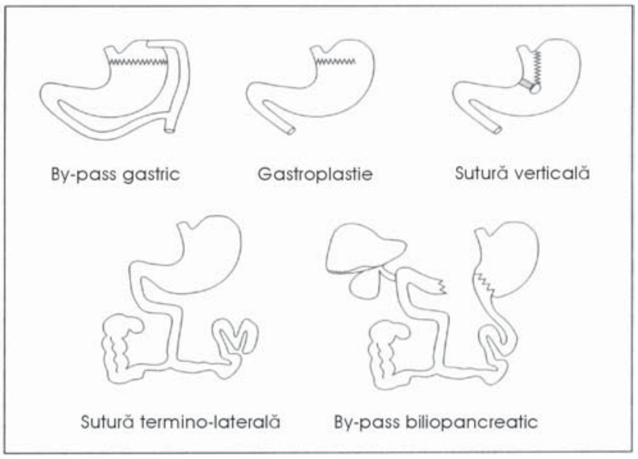


FIGURA 75-10 Exemple de intervenții chirurgicale folosite pentru abordarea chirurgicală a tractului gastrointestinal.

cei care nu au făcut acest lucru au recâștigat în greutate. Aceasta demonstrează clar importanța unei activități fizice pentru menținerea controlului greutății corporale.

Folosirea medicamentelor în tratamentul obezității Medicamentele care scad apetitul pot fi utile, dar trebuie rezervate celor care au un IMC peste 30 kg/m^2 sau peste 27 kg/m^2 dacă sunt prezente situații morbide asociate cu obezitatea. Opțiunile pentru tratamentul farmacologic al obezității includ câteva medicamente care diminuă apetitul. Medicamentele din tabelul 75-7 cresc norepinefrina extraneuronală, prin creșterea eliberării ei (benzfetamina, fendimetrazina, fenfermina, mazindol și dietilpropinion) sau prin blocarea cuplării acesteia ca urmare a inhibării receptorilor α_1-adrenergici (fenilpropanolamina) sau prin eliberarea de serotonină și blocarea cuplării acesteia de receptori (fenfluramina).

Datele din primele 34 săptămâni până în săptămâna 210 provenite dintr-un studiu placebo versus combinație de fenfluramină și fentermină sunt arătate în figura 75-9. Pacienții cărora li s-a administrat combinația de medicamente au scăzut cu peste 15 procente din greutatea lor inițială și au menținut această scădere în primul an al studiului. Cei care au fost inițial cu medicație placebo și la sfârșitul a 34 săptămâni li s-a administrat combinație de medicamente au avut, de asemenea, o scădere în greutate. La anumiți pacienți, greutatea nu a scăzut, indicând faptul că aceștia nu răspund la terapie.

Folosirea combinației fenfluramină-fentermină se asociază cu dezvoltarea bolilor valvulare cardiace, iar fenfluramina, singură sau în combinație cu alți agenți anorexigeni poate determina hipertensiune pulmonară. Posibilitatea neurotoxicității nu este exclusă. În consecință, singura recomandare justificabilă medical a medicamentelor anorexigene este la pacientul cu obezitate marcată și la care se asociază diverse alte afecțiuni, cum ar fi boala cardiacă ischemică, diabetul zaharat, hipertensiunea și/sau hiperlipidemia. Pacientul trebuie pus în temă cu riscurile și beneficiile reale; el trebuie monitorizat regulat prin examinare fizică și, atunci când e cazul, prin ecocardiografie.

Intervenția chirurgicală Pentru pacienții cu un IMC peste 35 kg/m^2 care au risc crescut de diabet sau istoric familial de infarct miocardic precoce și pentru pacienții fără aceste probleme, dar cu un IMC peste 40 kg/m^2, abordarea chirurgicală a tractului gastrointestinal poate fi utilă. S-au realizat diverse intervenții chirurgicale (fig. 75-10). Datele care compară diversele proceduri sugerează că cea mai mare scădere ponderală pe termen lung apare în cadrul operației de by-pass gastric, în care un mic buzunăraș format din porțiunea superioară a stomacului este atașat printr-o anastomoză în Roux în Y de jejun. Mortalitatea din cursul operației este cuprinsă între 0,1 și 0,5 procente. Recâștigul ponderal și alte probleme sunt minime în cadrul acestei intervenții și în cadrul suturii verticale a stomacului, care sunt cele două proceduri recomandate.

BIBLIOGRAFIE

Angel A, Bray GA: Synthesis of fatty acids and cholesterol by liver, adipose tissue and intestinal mucosa from obese and control patients. Eur J Clin Invest 9:355, 1979

Atkinson RL et al: Weight cycling. JAMA 272:1196, 1994.

Ballor DL, Keesey RE: A meta-analysis of the factors affecting exercise-induced changes in body-mass, fat mass and fat-free mass in males and females. Int J Obes 15:717, 1991

Bouchard C (ed): *The Genetics of Obesity*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1993

Bray GA: Obesity, a disorder of nutrient partitioning: The MONA LISA hypothesis. J Nutr 121:1146, 1991

Bray GA: Evaluation of drugs for treating obesity. Obes Res 3:425S,1995

Campfield LA et al: Mouse OB protein: Evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. Science 269:546, 1995

Foreyt JP et al: Psychological correlates of weight fluctuation. Int J Eating Dis 17:263, 1995

Halaas JL et al: Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. Science 269:543, 1995

Kuczmarski RJ et al: Increasing prevalence of overweight among US adults: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. JAMA 272:205, 1994

Lichtman SW et al: Discrepancy between self-reported and actual caloric intake and exercise in obese subjects. N Engl J Med 327:1893, 1992

Lissner L, Heitmann BL: Dietary fat and obesity: Evidence from epidemiology. Eur J Clin Nutr 49:79, 1995

Pavlou KN et al: Exercise as an adjunct to weight loss and maintenance in moderately obese subjects. Am J Clin Nutr 49:1115, 1989

Pelleymounter MA et al: Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. Science 269:540, 1995

Pories WJ et al: Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes: 10-y follow-up. Am J Clin Nutr 55:S582, 1992

Schapira DV et al: Upper-body fat distribution and endometrial cancer risk. JAMA 266:1808, 1991

Sjostrom LV: Morbidity of severely obese subjects. Am J Clin Nutr 55:508S, 1992

Sjostrom LV: Mortality of severely obese subjects. Am J Clin Nutr 55(Suppl 2):516S, 1992

Weintraub M et al: Long term weight control study I (weeks 0-34). Clin Pharmacol Ther 31:486, 1992

West DB et al: Dietary obesity linked to genetic-loci on chromosome-9 and chromosome-15 in a polygenic mouse model. J Clin Invest 94:1410, 1994

Willett WC et al: Weight, weight change and coronary heart disease in women: Risk within the normal weight range. JAMA 273:461, 1995

Williamson DF et al: Prospective study of intentional weight-loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40-64 years. Am J Epidemiol 141:1128, 1995

76

Daniel W. Foster

ANOREXIA NERVOASĂ ȘI BULIMIA NERVOASĂ

Anorexia nervoasă și bulimia nervoasă sunt tulburări în comportamentul alimentar, apărute la femei tinere, anterior sănătoase, care dezvoltă o teamă paralizantă de îngrășare. Populația cu risc de îmbolnăvire este în general formată din femei albe ce aparțin clasei de mijloc. Astfel de afecțiuni nu apar decât rareori la femeile de culoare sau orientale, la femeile sărace sau la bărbați. Forța motrice este silueta, toate celelalte aspecte ale vieții sunt secundare. În anorexia nervoasă acest țel este atins în principal prin diminuarea drastică a aportului alimentar, rezultatul final fiind emacierea. În cazul bulimiei, mesele copioase sunt urmate de vomă și de folosirea masivă a laxativelor. Pierderea în greutate la subiecții care suferă de bulimie nu este mare, în ciuda obsesiei pe care o au în

legătură cu mâncarea. Unii autori consideră cele două afecțiuni ca maladii distincte, alții nu clasifică bulimia drept variantă a anorexiei nervoase. Sindroame de suprapunere există, deoarece pacienți emaciați care prezintă toate semnele unei anorexii nervoase pot avea un comportament bulimic, iar pacienți cu bulimie trec și ei adesea printr-o fază de anorexie. În acest capitol se pleacă de la premiza că cele două afecțiuni sunt expresii diferite ale unei obsesii psihologice legate de greutatea corporală.

PREVALENȚĂ ȘI INCIDENȚĂ Adevărata prevalență și incidență a anorexiei nervoase nu este cunoscută. La populația cu risc crescut, cum ar fi fetele în vârstă de 16-18 ani din școlile particulare, prevalența poate fi de 1%, în timp ce la fetele de aceeași vârstă din școlile publice este de aproximativ 0,1%. Într-un studiu efectuat în Rochester, Minnesota, prevalența a fost de 0,2% la femei și 0,02% la bărbați. Prevalența probabilă este de 0,02-1% la femei și aproximativ o zecime din acest nivel la bărbați. Rata incidenței (cazuri noi apărute), ajustată în funcție de vârstă și sex, a fost de 7,3/100.000/an în studiul Rochester.

Informațiile despre bulimia nervoasă sunt și mai puțin satisfăcătoare. Un studiu în Ontario, Canada, a sugerat o prevalență totală de 1,1% la femei și 0,1% la bărbați. Toate estimările incidenței sunt influențate de cohorta studiată. De exemplu, vărsătura postprandială apare la maxim 18% din studentele de colegiu, un grup la care ratele de incidență sunt înalte. Bulimia poate fi actualmente mai frecventă decât anorexia.

DIAGNOSTIC Diagnosticarea, atât a bulimiei cât și a anorexiei nervoase se face pe criterii clinice.

Standardele Asociației Americane de Psihiatrie sunt mai „permisive“, astfel încât diagnosticul este stabilit acum mai frecvent. Criteriile de diagnostic din *Manualul de diagnostic și statistică a afecțiunilor mentale* (DSM-1V), din 1994, sunt ilustrate în tabelele 76-1 și 76-2. Criteriul diagnostic pentru greutate este de 85% sau mai puțin din greutatea ideală. Deși DSM-IV nu utilizează indicele de masă corporală (kg/m^2), un indice de masă corporală mai mic de 18 este considerat diagnostic. Amenoreea este o caracteristică invariabilă. Astfel, anorexia nervoasă este singura afecțiune psihiatrică cu o componentă endocrină. O teamă intensă de a câștiga în greutate sau de a deveni obez, chiar și când există greutate corporală sub standarde, și alterarea imaginii despre corp (modul în care corpul este perceput de pacient) completează tetrada diagnostică. Au fost descrise două tipuri de anorexie: de restricție și prin apetit exagerat/eliminare. În primul tip, comportamentul bulimic este absent, în timp ce în ultimul, mesele copioase urmate de eliminarea alimentelor ingerate sunt componentele principale.

Tabelul 76-1

Criteriile de diagnostic pentru anorexia nervoasă

1. Refuzul de a menține greutatea corporală la nivelul sau peste greutatea minimă normală pentru vârstă și înălțime (de ex., scăderea ponderală ce conduce la o greutate corporală mai mică decât 85% din ceea ce se așteaptă; sau eșecul obținerii câștigului ponderal așteptat în perioada de creștere, conducând la o greutate corporală mai mică decât 85% față de ceea ce se așteaptă).
2. Frica excesivă față de creșterea în greutate sau de a deveni obez, chiar în condiții de subponderabilitate.
3. Tulburări în modul în care este percepută greutatea corporală sau forma corporală personală, influența negativă a greutății corporale sau formei corpului asupra autoevaluării, sau negarea severității greutății corporale actuale.
4. La femeile în postmenarhă, amenoreea, respectiv absența a cel puțin trei cicluri menstruale consecutive. [Se consideră că o femeie prezintă amenoree dacă mentruația ei apare doar după administrarea de hormoni (de ex., estrogen).]

Tipuri specifice:
 Tipul restrictiv: în timpul episodului de anorexie nervoasă persoana nu adoptă comportamentul cu apetit vorace sau eliminare forțată (respectiv, autoinducerea de vărsătură sau utilizarea neterapeutică de laxative, diuretice sau emetice).
 Tipul exagerat/eliminare forțată: în timpul episodului de anorexie nervoasă, persoana adoptă, în mod obișnuit, comportamentul cu apetit exagerat sau cu eliminare forțată (respectiv, autoinducerea vărsăturilor sau folosirea neterapeutică a laxativelor, diureticelor sau emeticelor).

SURSĂ: Din Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.

Tabelul 76-2

Criterii de diagnostic pentru bulimia nervoasă

1. Episoade recurente de apetit exagerat. Un episod de apetit exagerat se caracterizează, simultan, prin următoarele:
   a. Consumul într-o perioadă mică de timp (de ex., la fiecare 2 ore) a unei cantități de alimente care este definită ca fiind mult mai mare decât cea pe care ar consuma-o majoritatea oamenilor într-o perioadă similară de timp și în aceleași condiții.
   b. Senzația de pierdere a controlului alimentar în timpul fiecărui episod (de ex., sentimentul că persoana respectivă nu se poate opri din alimentare sau că nu poate controla ce sau cât mănâncă).
2. Recurența comportamentului compensator inadecvat privind prevenirea câștigului ponderal, cum ar fi autoinducerea vărsăturilor, utilizarea neterapeutică a laxativelor, diureticelor, sau altor medicamente; înfometarea; efortul fizic exagerat.
3. Atât comportamentul cu apetit exagerat, cât și cel cu compensare inadecvată apar, în medie, de cel puțin două ori pe săptămână, timp de 3 luni.
4. Autoevaluarea este mult influențată de forma corpului sau greutate.
5. Tulburarea nu apare în mod exclusiv în timpul episoadelor de anorexie nervoasă.

Tipuri specifice:
 Tipul cu eliminare forțată: de obicei, persoana recurge la autoprovocarea vărsăturilor sau la folosirea eronată a laxativelor sau diureticelor.
 Tipul fără eliminare forțată: persoana folosește alte comportamente de compensare inadecvată, cum ar fi înfometarea sau efortul fizic excesiv, dar, de obicei, nu recurge la autoinducerea vărsăturilor sau folosirea neterapeutică de laxative sau diuretice.

SURSĂ: Din Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, Washington, DC, American Psyhiatric Association, 1994.

Criteriile de diagnostic pentru bulimia nervoasă necesită faptul că o cantitate mai mare de alimente este ingerată, comparativ cu cantitatea consumată de majoritatea populației în aceeași perioadă de timp. Episodul de apetit vorace trebuie să fie acompaniat de sentimentul că apetitul a scăpat de sub control și trebuie să se repete de cel puțin două ori pe săptămână, timp de 3 luni, și trebuie să existe semne de comportament compensator privind menținerea greutății în limite joase. Simptomele bulimice nu trebuie să apară exclusiv în prezența anorexiei nervoase, respectiv, pacientul este diagnosticat cu anorexie nervoasă decât cu bulimie nervoasă dacă scăderea ponderală este constantă. În cele din urmă, ca și în anorexie, distorsiunea imaginii corporale este o caracteristică esențială. Cele două subtipuri ale bulimiei nersoase sunt cu eliminare postprandială și fără eliminare. Comportamentul obsesiv/compulsiv, automutilarea și comportamentul antisocial nu sunt criterii esențiale, deși se regăsesc mai frecvent în bulimie decât în anorexia nervoasă și populația de control. Valoarea pentru diagnostic a modificării percepției formei corpului la pacienții cu tulburări de nutriție a fost pusă la îndoială, pentru că multe femei tinere normale prezintă această distorsiune de percepție. În practică, un diagnostic prezumtiv de anorexie nervoasă se justifică doar dacă următoarele elemente sunt prezente: (1) existența unei scăderi drastice în greutate în antecedente; (2) absența unei afecțiuni organice care să justifice pierderea în greutate; (3) absența unei afecțiuni psihiatrice primare care poate justifica neputința de a mânca; (4) reducerea la extrem a cantității de hrană consumată cu sau fără inducerea vărsăturilor; (5) exercițiu ritualizat; și (6) negarea foamei, a oboselii, a emacierii. Manifestarea tardivă a bolii este și ea recunoscută în prezent, deși simptomele apar, de obicei, în perioada adolescenței sau a maturității timpurii. Deși accentul cade pe absența unei boli organice care provoacă pierderea

Tabelul 76-3

Tulburări în comportamentul alimentar

	Anorexia nervoasă	Bulimia
Sexul la care se manifestă cu preponderență	Femei	Femei
Metoda de controlare a greutății	Limitarea aportului	Vărsături
Înfulecarea hranei	Neobișnuită	Invariantă
Greutate la diagnosticare	Apreciabil scăzută	Aproape normală
Exerciții ritualizate	Obișnuite	Rare
Amenoree	100%	50%
Comportament antisocial	Rar	Frecvent
Modificări cardiovasculare (bradicardie, hipotensiune)	Obișnuit	Neobișnuit
Modificări ale pielii (hirsutism, uscăciune, carotenemie)	Obișnuite	Rare
Hipotermie	Obișnuită	Rară
Edem	+/–	+/–
Complicații medicale	Hipocalcemie, aritmii cardiace	Hipokalemie, aritmii cardiace, aspirația conținutului gastric, ruptură esofagiană sau gastrică

NOTĂ: Aceste simptome sunt caracteristice anorexiei și bulimiei pure. Au loc însă suprapuneri de simptome și anorexia poate evolua în bulimie (bulimia rareori se transformă în anorexie).

în greutate, anorexia nervoasă poate coexista cu alte boli care pot provoca pierderi de greutate, cum ar fi diabetul zaharat insulino-dependent.

ETIOLOGIE Cauza tulburărilor de comportament alimentar este necunoscută. Deși inițial s-a postulat o disfuncție a hipotalamusului, anomaliile hipotalamice asociate revin la normal odată cu creșterea în greutate, devenind astfel secundare, mai degrabă decât cauzale.

Mulți cercetători s-au pronunțat în formularea unei etiologii psihiatrice, dar nu au căzut de acord în privința naturii ei. Unii susțin că aceste manifestări apar ca răspuns la relațiile inadecvate sau destructive dintre membrii unei familii, îndreptate spre o anume țintă și cu un potențial ridicat. În ciuda unei aparente normalități, comunicarea interpersonală din interiorul unei asemenea familii tinde să devină inadecvată, urmând adesea un model în care tatăl caută succesul pe plan profesional, în timp ce mama se întoarce către copii în căutarea împlinirii, devenind treptat dominatoare. S-a stabilit că deseori familiile sunt ca un tot, hotarele dintre generații aproape dispar, problemele părinților fiind și ale copiilor și invers. Unii cercetători au sugerat că abuzul sexual joacă un rol, dar este o părere controversată. Interpretarea psihanalitică tinde să considere anorexia ca un mecanism prin care pacientul încearcă să restabilească controlul asupra propriei vieți, independent de cea a părinților. Nu este clar cum poate această înlănțuire să genereze frica de îngrășare, care este caracteristica principală atât a bulimiei, cât și a anorexiei.

Absența unei afecțiuni psihiatrice serioase a fost un criteriu obișnuit de diagnosticare, dar depresia și comportamentul obsesiv/compulsiv se asociază frecvent acestor afecțiuni, în special bulimiei. Aceste anomalii pot fi secundare sau preexistente statusului care predispune dezvoltarea afecțiunilor cu caracter alimentar.

Unele studii au sugerat că poate fi implicată o componentă genetică în patogeneză (de exemplu, prevalența crescută a afecțiunilor cu caracter alimentar la rudele de gradul întâi ale probanților). O asemenea componentă genetică, dacă există, este minoră.

Cultura joacă și ea un rol important în anorexia nervoasă. Sănătatea și silueta sunt cele două deziderate ale lumii vestice actuale și ele pot accentua frica de îngrășare a pacienților cu anorexie diagnosticată sau pot transforma simptomele subiecților cu afecțiune „de graniță“ în anorexie manifestă. Ocupația poate juca, de asemenea, un rol important; dansatoarele, de exemplu, suferă de anorexie nervoasă în proporție de 10 ori mai mare decât restul populației. În mod similar, atleții, în special alergătorii, doresc să-și scadă nivelul grăsimii din corp foarte mult (până la 5-7% din greutatea corporală).

Defectele care determină afecțiunile apetitului rămân neclare. Există unele date privind disfuncția în neurotransmiterea mediată de serotonină, care se crede că este o componentă a sistemului de semnalizare a sațietății. Peptidul leptină (un produs al genei ob) este eliberat în sânge din țesutul adipos și inhibă sinteza sau eliberarea din hipotalamus a neuropeptidului Y, un puternic semnalizator al foamei. Serotonina poate funcționa ca un neurotransmițător legat de inhibiția leptinei și neuropeptidului Y. Inhibitorii preluării serotoninei pot fi de ajutor în anorexia nervoasă și bulimia nervoasă (vezi „Tratamentul“). Nivelurile de leptină nu au fost evaluate nici în anorexie, nici în bulimie.

TABLOU CLINIC (tabelul 76-3) **Anorexia nervoasă** Anorexia nervoasă apare, în mod obișnuit, înainte sau imediat după pubertate, dar se poate manifesta și mai târziu (în jurul vârstei de 25 ani). Mulți pacienți au fost supraponderali în copilărie. Emacierea este similară celei întâlnite la victimele din lagărele de concentrare din timpul celui de-al doilea război mondial. În ciuda imensei pierderi în greutate, pacienții neagă senzațiile de foame, slăbiciune și oboseală. Ei sunt adesea activi din punct de vedere fizic, iar exercițiile cu caracter ritual sunt obișnuite. Gimnastica ritmică frenetică și alergarea pot fi practicate după masă. Există preocuparea pentru hrană și deseori pot fi pregătite mese sofisticate pentru alții. Dacă împrejurările îi forțează să mănânce mai mult decât de obicei, își provoacă vomă cât pot de repede, adesea în toaletele publice. Constipația este frecventă. Amenoreea însoțește orice pierdere în greutate sau apare imediat după ea, dar poate să apară și înaintea oricărei schimbări fizice. Intoleranța la frig se datorează probabil unei deficiențe în termogeneza de reglare, secundară unei disfuncții hipotalamice.

În cazurile avansate, apar bradicardia, hipotermia și hipotensiunea. Grăsimea corpului nici nu se mai observă, iar oasele proemină prin piele; țesutul sânilor se păstrează adesea. Pielea poate fi uscată și cu cruste și adesea galbenă din cauza carotenemiei (vizibilă mai ales în palme). Părul de pe corp adesea crește, este de obicei fin și mătăsos, asemănător lanugo-ului, dar pot apărea și manifestări clare de hirsutism. Glandele parotide pot fi mărite, ca în cazul altor forme de înfometare. Prolapsul valvelor mitrale se datorează nepotrivirii valvă-volum ventricular, ca urmare a descreșterii în volum a ventriculului stâng, provocată de înfometare. Edemul apărut în absența hipoalbuminemiei se datorează probabil incapacității lichidului extracelular de a se diminua proporțional cu masa corpului în timpul pierderii în greutate. Datorită edemelor de la picioare și glandelor parotide mărite, care conferă rotunjime feței, starea reală de emaciere poate fi mascată când pacientul este îmbrăcat.

Anomaliile de laborator includ anemia și leucopenia (cu hipocelularitatea măduvei osoase), hipocalcemie și hipoalbuminemie. Nivelurile beta-carotenului seric tind să crească. Dacă se folosesc cantități însemnate de laxative și/sau dacă se vomează mult, poate să apară azotemie prerenală, iar azotul ureic din sânge poate atinge valori de 21 până la 25 mmol/l (60 până la 70 mg/dl). Capacitatea de concentrare renală este afectată, probabil datorită reacției parțiale la vasopresină sau eliberării scăzute de vasopresină ca reacție la un stimul osmotic. Colesterolul din plasmă este ocazional crescut, dar nivelul

trigliceridelor nu este ridicat. Toleranța la glucoză este anormală, ca în alte forme de înfometare. Alte anomalii manifeste includ niveluri scăzute de IgG, IgM și a unei varietăți de proteine ale complementului. În ciuda acestor descoperiri, funcția imunitară este în general menținută și infecțiile serioase sunt rare. Nivelurile de fier și ceruloplasmină din plasmă sunt normale, dar capacitatea de legare a fierului este diminuată. Zincul și cuprul din plasmă sunt scăzute, dar concentrațiile lor sunt normale în păr. Amilaza serică poate fi crescută în absența pancreatitei.

Nivelurile de bază ale hormonului luteinizant (LH) și ale celui de stimulare foliculinică (FSH) sunt scăzute când pierderea în greutate este severă, iar răspunsul LH la LHRH (hormon de eliberare a hormonului luteinizant), este, de asemenea, afectat. Răspunsul FSH la LHRH este normal, deși momentul atingerii nivelului maxim de creștere poate fi întârziat. Studii ale modelului circadian de 24 h ale secreției LH arată o întârziere a stadiului de maturitate la modelul caracteristic fetelor aflate la pubertate sau în stadiul prepubertar; de exemplu, eliberarea episodică de LH lipsește sau este prezentă doar în timpul somnului. Aceste descoperiri explică, cel puțin în parte, prezența amenoreei. Menstrele apar din nou o dată cu creșterea în greutate, deși greutatea necesară reinstalării menstruației poate fi mai mare (aproximativ 10%) decât cea care a fost inițial necesară apariției primei menstre. Menstrele ovulatorii pot fi induse pacientelor care suferă de anorexie nervoasă prin tratament corespunzător cu agoniști LHRH, ceea ce indică faptul că eliberarea de gonodotrope de către hipofiză este afectată datorită disfuncției hipotalamice. Nivelurile de prolactină sunt normale. Nivelurile estradiolului din plasmă sunt scăzute, dar testosteronul plasmatic este normal la femei. Nivelurile de testosteron sunt scăzute la bărbații care suferă de anorexie nervoasă.

Hormonul de creștere (GH), în starea de bază, poate fi normal sau crescut. O creștere a GH se produce după injectarea hormonului de eliberare a tirotropinei (TRH), ca în alte stări cu niveluri de bază ale GH ridicate, cum ar fi: acromegalia, uremia și malnutriția protein-calorică. Concentrațiile factorului de creștere insulin-like I sunt scăzute și pot contribui la ridicarea nivelului hormonului de creștere printr-un feedback negativ diminuat. Nivelurile de cortizol plasmatic sunt ridicate datorită secreției sporite de hormon eliberator de corticotropină din hipotalamus, datorită afectării feedback-ului negativ prin cortizol. Supresia cortizolului plasmatic prin dexametazonă și simularea eliberării de GH prin dexametazonă sunt anormale la mulți pacienți.

Nivelurile de tiroxină totală (T_4) și T_4 în stare liberă sunt normale. Concentrațiile bazale de triiodotironină sunt reduse (T_3), în timp ce nivelurile de revers T_3 (rT_3) sunt crescute. Nivelurile de bază ale hormonului de stimulare a tiroidei (TSH) sunt normale și răspunsul TSH la TRH este intact. Defectul primar în metabolismul hormonului tiroidian este activitatea scăzută a 5'-deiodinazei, care transformă T_4 în T_3, iar rT_3 în diiodotironină în țesuturile netiroidiene; aceste schimbări sunt caracteristice înfometării și bolii de emaciere și nu sunt specifice anorexiei nervoase. Densitatea osoasă scade; mecanismul se crede a fi deficiența de estrogen, dar terapia substitutivă nu reface densitatea osoasă. Cortizolul în exces poate și el avea un rol în pierderea de masă osoasă. Nivelurile norepinefrinei sunt scăzute.

Bulimia Bulimia, sau „foamea de taur“, constă în ingestia episodică, compulsivă, a mari cantități de alimente; pacientul este conștient că această foame este patologică, îi este teamă că nu se va putea opri în mod voluntar și după alimentație prezintă o stare depresivă. Bulimicii au o teamă morbidă de obezitate. În timp ce creșterea temporară a poftei de mâncare poate apărea în multiple afecțiuni psihice, mulți pacienți au frecvent în antecedente anorexie nervoasă (exprimată sau criptică), acest fapt sugerând că este posibil ca bulimia să fie un răspuns diferit la aceiași factori care duc la anorexie nervoasă. Episoadele de exacerbare a apetitului sunt urmate de vărsături provocate, cu sau fără ingestie ulterioară de laxative. Inițial, vărsăturile sunt provocate mecanic prin iritarea faringelui cu periuța de dinți sau cu degetele, sau prin ingestie de ipeca, dar apoi majoritatea pacienților învață să vomite reflex.

Apetitul crescut este prezent zilnic; într-un studiu, media săptămânală a episoadelor de bulimie a fost 12 (cu variații între 1 și 46). Durata ingestiei de alimente a fost în medie de 1,2 ore, dar au existat cazuri în care a durat 8 ore. Cantitatea de alimente ingerată poate fi impresionantă, ajungându-se la o valoare energetică totală de 200.000 kJ (50.000 kcal). De obicei, se preferă alimente bogate în glucide, la o masă consumându-se mai multe feluri. Într-o statistică, cele mai frecvente alimente consumate au fost (în ordine descrescătoare): înghețată, pâine, dulciuri, gogoși, băuturi răcoritoare. Haos dietetic este termenul cel mai indicat pentru definirea alimentației bulimicilor. Datorită conținutului crescut în glucide al alimentelor ingerate, cariile dentare sunt o entitate patologică frecvent întâlnită.

Secretul care învăluie episoadele alternative de ingestie alimentară – vomă este caracteristic, astfel încât familia și prietenii nu sunt în cunoștință de cauză. Deseori bulimicii fură, cel mai frecvent hrană. Printre cei afectați, rata de consum a alcoolului și a drogurilor este crescută. Automutilarea nu este neobișnuită și poate fi o manifestare a tulburării obsesiv-compulsive. Depresia tinde să fie mai serioasă decât cea asociată anorexiei nervoase, astfel că tendința la suicid este un risc cert. Se poate întâlni comportament isteric. În familiile pacienților bulimici, incidența afecțiunilor psihice, alcoolismului și consumului de droguri este mai mare decât la pacienții cu anorexie nervoasă.

În pofida relației strânse cu anorexia nervoasă, se pot evidenția câteva deosebiri. Deși mulți pacienți bulimici sunt slabi, nu se evidențiază emaciere; în general, greutatea variază cu 15% față de limita medie. Frecvent, există fluctuații ciclice ale acesteia în sens pozitiv sau negativ. Unii pacienți sunt ușor supraponderali. Spre deosebire de anorexia nervoasă, multe paciente continuă să prezinte cicluri menstruale și pot rămâne gravide. Păstrarea menstruațiilor reflectă probabil faptul că pierderea în greutate nu este extremă. Activitatea sexuală este mai intensă la bulimici decât la anorexici.

Examenul obiectiv furnizează puține informații utile, deși în cazurile în care scăderea în greutate este semnificativă pot fi observate câteva din modificarile care se întâlnesc în anorexia nervoasă.

Cea mai frecventă modificare evidențiată paraclinic este hipokalemia secundară vărsăturilor și consumului de laxative. Alcalaza metabolică poate să apară dacă pierderea de potasiu este semnificativă. Anomaliile endocrine sunt mai puțin evidente decât în anorexia nervoasă, putând fi absente. Secreția de serotonină și colecistochinină este deficitară la unii pacienți; semnificația acestor modificări nu este cunoscută. Supresia prin dexametazonă este frecvent anormală. Spre deosebire de pacienții cu anorexie nervoasă, unele femei care suferă de bulimie prezintă niveluri bazale scăzute ale prolactinei și un răspuns exagerat la stimularea prolactinei prin TRH. Amilaza serică poate fi crescută atât în bulimie, cât și în anorexie, fără ca aceasta să semnifice prezența unei pancreatite.

COMPLICAȚII Pacienții cu anorexie nervoasă sunt susceptibili la tahiaritmii ventriculare care pot duce la moarte subită. Electrocardiogramele au evidențiat intervale QT prelungite. Riscul de deces devine crescut când greutatea scade sub 35% din cea ideală, probabil datorită deficitului proteic. Complicațiile bulimiei constau în aspirații, ruptură esofagiană sau gastrică, pneumomediastin, hipopotasemie însoțită de aritmii cardiace, pancreatită și miopatii și/sau cardiomiopatii induse de ipeca.

PROGNOSTIC Evoluția anorexiei nervoase este variabilă. În monitorizări pe termen lung, aproximativ jumătate din pacienți au atins greutatea normală, 20% au crescut în greutate dar au rămas subponderali, 20% au rămas anorexici, 5% au devenit

obezi și 6% au decedat. Chiar atunci când există creștere în greutate, înfulecatul, vărsăturile și folosirea laxativelor sunt în continuare prezente la 2/3 din pacienți. Decesul se produce de obicei prin inaniție (în principal aritmii cardiace) sau suicid. Semne în favoarea unui prognostic nefast includ vârstă avansată la debut, durata mare a bolii, istoric de bulimie sau vărsături, pierdere ponderală extremă și prezența unui sindrom depresiv semnificativ. Pentru bulimic sunt disponibile puține studii pe termen lung. Pentru că tulburările psihice tind să fie mai severe (suicidul are frecvență mai mare) și datorită faptului că riscurile medicale ale consumului exagerat de alimente sunt mai mari, prognosticul bulimiei este mai sever decât cel al anorexiei. Aproximativ 40% din pacienții care au urmat tratament au rămas bulimici după 18 luni de terapie.

TRATAMENT

Nu există tratament specific în anorexia nervoasă sau în bulimie. Insuccesul terapiei se datorează fricii de a se îngrășa, asociată cu percepția eronată a dimensiunilor corporale, în sens supraponderal. Beneficiile terapiei psihiatrice sunt minime; la fel și cele ale tehnicii de modificare a comportamentului sau ale psihoterapiei de grup sau intrafamiliale. Un sprijin susținut acordat de medicul curant poate duce la aceleași rezultate ca și psihoterapia formală. Pacientul trebuie examinat cu regularitate pentru revizuirea modificărilor greutății, dietei și exercițiilor fizice. Este utilă stabilirea unui „contract mutual" explicit, agreat de ambele părți; de exemplu, dacă pacientul are 30 kg și greutatea ideală este de 52 kg, în prima etapă se poate stabili drept țintă atingerea greutății de 40 kg. La fiecare întâlnire pacientul trebuie asigurat de către medic că „va fi ajutat astfel încât să nu se îngrașe". Trebuie realizată o trecere în revistă cu calm, dar realist a pericolelor care însoțesc inaniția, inclusiv decesul subit, însoțită de afirmații de genul „datoria mea este să vă ajut să luptați cu această boală, astfel ca dumneavoastră să vă bucurați de o speranță de viață normală și de o calitate a vieții rezonabilă". Medicul trebuie să fie privit nu ca un inamic sau ca un surogat al părinților, ci ca un sfătuitor și ca un partener în luptă.

O abordare similară trebuie făcută și în cazul bulimicilor. Chiar dacă nu se poate întrerupe ciclul supraalimentație-regurgitare, scopurile minime de a limita ingestia de alimente (pentru a minimiza riscul aspirației și al rupturii gastrice) și de a reduce frecvența episoadelor bulimice pot fi realizate. Datorită faptului că depresia și comportamentul antisocial sunt mai frecvente în bulimie, terapia psihiatrică este necesară.

În anorexia nervoasă, spitalizarea poate fi unicul mijloc de salvare a vieții pacienților. După cum s-a menționat mai sus, moartea subită poate surveni când greutatea este cu mai mult de 35 de procente sub cea ideală, mai ales dacă slăbirea a fost rapidă. Hipopotasemia, hipotensiunea și azotemia prerenală datorită depleției volumice reprezintă indicații de internare. Poate fi necesară montarea unei sonde nazo-gastrice, dar este preferabil a convinge pacientul să mănânce. În timpul internării, pacientul nu trebuie lăsat niciodată să mănânce singur. Nutriția parenterală totală este rareori indicată. Poate fi folositoare includerea în planul de tratament de prelegeri despre nutriție, terapie ocupațională, psihoterapie de grup cu cooptarea familiei și psihoterapie individuală. „Siguranța" în a mânca și asigurările repetate că nu va apărea obezitatea trebuie permanent repetate. Unii medici susțin că internarea la debutul bolii aduce beneficii tuturor pacienților cu afectare serioasă, dar această opinie nu este unanim împărtășită. În mod obișnuit, internarea pacienților bulimici se face numai în prezența complicațiilor medicale (de exemplu, aspirația).

Tratamentul sindromului anorexie-bulimie este pe termen lung, poate fi sortit eșecului și necesită perseverență din partea pacientului, familiei și medicului.

BIBLIOGRAFIE

Foster DW: Eating disorders: Obesity, anorexia nervosa and bulimia nervosa in *Williams Textbook of Endocrinology*, 8th ed, JD Wilson, DW Foster (eds). Philadelphia, Saunders, 1992, p 1335

Garfinkel PE et al: Bulimia nervosa in a Canadian community sample: Prevalence and comparison of subgroups. Am J Psychiatry 152:1052, 1995

Herzog DB, Copeland PM: Eating disorders. N Engl J Med 313:295, 1985

Herzog DB, Copeland PM et al: Outcome in anorexia nervosa and bulimia nervosa. A review of the literature. J Nerv Ment Dis 176:131, 1988

Isner JM et al: Anorexia nervosa and sudden death. Ann Intern Med 102:49, 1985

Kaye WH, Weltzin TE: Neurochemistry of bulimia nervosa. J Clin Psychiatry Suppl 52:21, 1991

Levy AB: Neuroendocrine profile in bulimia nervosa. Biol Psychiatry 25:98, 1989

Love L, Gold PW: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in anorexia nervosa and bulimia nervosa: Pathophysiologic implications. Adv Pediatr 38:287, 1991

Lucas ARE et al: Anorexia nervosa in Rochester, Minnesota: A 45-year study. Mayo Clin Proc 63:433, 1988

Mitchell JE et al: Medical complications and medical management of bulimia. Ann Intern Med 107:71, 1987

Newman MM, Halmi KA: The endocrinology of anorexia nervosa and bulimia nervosa. Endocrin Metab Clin North Am 7:195, 1988

Sullivan PF: Mortality in anorexia nervosa. Am J Pychiatry 152:1073, 1995

Thiel A et al: Obsessive-compulsive disorder among patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. Am J Psychiatry 152:72, 1995

Woodside DB: A review of anorexia nervosa and bulimia nervosa. Curr Probl Pediatr 25:67, 1995

77

Cheryl L. Rock, Ann M. Coulston, Mack T. Ruffin IV

TERAPIA PRIN DIETĂ

Dieta este un component important al stării de sănătate. Educația nutrițională și bunele obiceiuri alimentare sunt esențiale stării de sănătate, problemele legate de nutriție contribuie substanțial la prevenirea bolii și a morții premature, în timp ce alterările aportului alimentar și ale obiceiurilor dietetice sunt adesea părți esențiale în dezvoltarea bolii. Necesitățile nutritive pot fi modificate de către boală și problemele dietetice au impact asupra calității vieții și a evoluției bolilor acute sau cronice. De exemplu, terapia dietetică joacă un rol atât în prevenirea aterosclerozei, cât și în tratamentul bolii coronariene avansate. În plus, tratamentul bolii poate duce la consecințe nutriționale majore, dar nutriția și terapia prin dietă sunt adesea o preocupare pentru pacient și familia sa, chiar atunci când nu sunt dovezi solide pentru a susține o asemenea terapie. În general, inutilitatea unor terapii dietetice, fie ele noi sau tradiționale, merită realizarea unor studii științifice suplimentare. Ca și în cazul celorlalte componente ale îngrijirii, tratamentul dietetic ar trebui temeinic documentat și ar trebui monitorizat pentru a- i putea aprecia impactul avut asupra stării de nutriție și a sănătății.

Primul concept în tratamentul dietetic este acela că aportul dietetic sau necesitățile nutriționale pot fi alterate ca rezultat al bolii sau de către tratament (vezi capitolul 73), iar necesitățile modificate trebuie satisfăcute prin schimbări care să prevină malnutriția. Cel de al doilea concept este acela că intervenția nutritivă poate fi critică în prevenirea, urmărirea sau tratamentul bolii. O complicație este faptul că oamenii mai degrabă consumă alimente decât nutrienți, astfel încât factorii practici și psihosociali ai ajustărilor dietetice trebuie luați în considerare la redactarea recomandărilor. Tratamentul dietetic este arareori inofensiv, iar efectele adverse fizice și psihologice pot rezulta din modificări necorespunzătoare sau prost înțelese ale dietei.

Scopurile acestui capitol sunt de a rezuma principiile de bază ale terapiei prin dietă, de a descrie aplicarea sa în condiții obișnuite și de a contura strategii de întărire a aderenței la recomandările privind dieta.

RECOMANDĂRI DIETETICE DE BAZĂ

Varietatea, echilibrul și moderația sunt componentele de bază ale idealului dietetic. Sistemul de ghidare a alimentelor dezvoltat de către U. S. Department of Agriculture și de Department of Health and Human Services este bazat pe „Dietary Guidelines for Americans“, care subliniază necesitatea creșterii consumului de produse cerealiere, vegetale și fructe, precum și a scăderii consumului de grăsimi, grăsimi saturate și colesterol; de asemenea, se accentuează necesitatea unui consum moderat de zahăr și de sodiu. Prin gruparea alimentelor în categorii bazate pe conținutul în nutrienți principali, aceste ghiduri pot fi transformate în prescripții dietetice care concordă cu cerințele nutritive la diferite niveluri ale aportului energetic (tabelul 77-1). Cel mai scăzut nivel de aport energetic este de obicei satisfăcător pentru femei sedentare și pentru mulți dintre vârstnici; nivelul moderat este pentru adolescente, femei active și bărbați sedentari; iar cel mai înalt nivel este pentru adolescenți, majoritatea bărbaților activi și femei foarte active. Alcoolul contribuie energetic, dar puțin din punct de vedere nutritiv, iar consumul trebuie limitat la nu mai mult de una-două băuturi zilnic, la adulții care aleg să bea.

Acest sistem de grupe alimentare poate, de asemenea, asigura baza de planificare a meselor în tratamentul dietetic, deoarece energia și macronutrienții conținuți pot fi estimați pe baza mărimii standard a porțiilor (tabelul 77-2).

TRATAMENTE DIETETICE SPECIFICE

BOALA CARDIOVASCULARĂ (vezi și capitolele 242 și 341) Boala cardiovasculară aterosclerotică are multiple etiologii și implică o varietate de factori de risc. Factorii de risc care pot fi influențați includ fumatul, hipertensiunea arterială, hiperlipidemia, intoleranța la glucoză, obezitatea și sedentarismul. Creșterea colesterolului plasmatic, în special a fracțiunii legate de lipoproteinele cu densitate scăzută (LDL- colesterol), este un factor major de risc, care poate fi cel puțin parțial modificat prin intervenție directă. The National Cholesterol Education Program (NCEP- Programul național de educare privind colesterolul) a identificat un risc scăzut la o concentrație a colesterolului seric total de sub 5.2 mmol/l (200 mg/dl), un risc moderat de la 5.2 la 6.2 mmol/l (200-239 mg/dl), un risc crescut la peste 6.2 mmol/l (240 mg/dl). Hipertrigliceridemia și nivelurile scăzute ale colesterolului legat de lipoproteinele cu densitate înaltă (HDL-colesterol) sunt, de asemenea, factori de risc. Tratamentul dietetic de bază pentru pacientul cu creșteri ale LDL-colesterolului presupune reducerea aportului de grăsimi totale și de grăsimi saturate la sub 30% și respectiv 10% din caloriile totale. Sursele de grăsimi saturate sunt grăsimile animale (carnea grasă, pielea de pasăre, grăsimea din unt) și unele grăsimi vegetale (ulei de cocos, unt de cacao, ulei de palmier). Colesterolul, găsit numai în alimentele de origine animală, nu este un determinant atât de important pentru colesterolul plasmatic cât sunt de importante grăsimile saturate. Cu toate acestea, aportul de colesterol în dietă ar trebui să fie sub 300 mg/zi. La pacienții al căror colesterol seric nu răspunde acestei etape a adaptării dietei, a doua etapă recomandată de NCEP, care implică o mai mare restricție a aportului de colesterol și grăsimi saturate, ar trebui prescrisă (tabelul 77-3).

Obezitatea este și ea un factor de risc pentru boala cardiovasculară (vezi și capitolul 75). Pentru fiecare kilogram în exces la greutatea corporală, sinteza endogenă de colesterol este crescută cu 20mg/zi, astfel încât, cu un exces ponderal de 10 kg, 200 mg de colesterol suplimenar intră în rezerva zilnică pe care organismul trebuie să o catabolizeze, excrete sau să o stocheze. De asemenea, obezitatea este asociată cu hipertrigliceridemie, cu scăderea HDL-colesterolului, cu producția crescută de LDL din lipoproteine cu densitate foare scăzută (VLDL) și cu creșterea sintezei hepatice a VLDL. Rezistența la insulină, asociată cu obezitatea și hiperinsulinemia secundară, se ameliorează chiar la scăderi ponderale modeste (de 5 până la10 kg).

La unii pacienți, restricția dietetică a grăsimilor totale scade HDL-colesterolul și crește concentrația serică a trigliceridelor. Scăderea HDL-colesterolului este un motiv de îngrijorare, mai ales atunci când nivelul bazal este scăzut [<0,9 mmol/l (35mg/dl)]; fenomenul pare a fi direct legat de creșterea aportului de carbohidrați și de posibil creșterea lipidelor polinesaturate. Lipidele mononesaturate (de exemplu: ulei de rapiță, măsline, arahide) mențin concentrația HDL-colesterolului și scăderea LDL-colesterolului. Când lipidele saturate sunt reduse la sub 10% din calorii, iar lipidele mononesaturate sunt predominante în dietă, o reducere semnificativă a colesterolului total poate fi atinsă fără scăderea aportului lipidelor totale sau creșterea proporției de calorii provenite de la carbohidrați. Acești pacienți trebuie sfătuiți să înlocuiască lipidele saturate cu lipide mononesaturate.

S-a sugerat că acizii grași în configurație trans- sunt un factor de risc pentru boala cardiovasculară. Acizii grași trans-se formează la hidrogenarea uleiurilor vegetale în scopul solidificării lor la temperatura camerei. Margarina este cea mai semnificativă sursă de acizi grași trans- din dieta america-

Tabelul 77-1

Exemple de diete care satisfac cerințele nutriționale zilnice, precum și ghidurile dietetice

	Niveluri de aport energetic		
Categorii de alimente	**Scăzut, 1600 kcal/zi**	**Moderat, 2200 kcal/zi**	**Înalt, 2800 kcal/zi**
Pâine sau alimente pe bază de amidon, o felie de pâine, o uncie de cereale instant, 1/2 cană de orez sau paste fierte	6	9	11
Alimente pe bază de vegetale, o cană de vegetale (frunzoase) crude, 1/2 cană alte vegetale fierte sau crude, dar mărunțite	3	4	5
Alimente pe bază de fructe, o bucată de mărime medie, 1/2 cană de fructe mărunțite, gătite sau conservate	2	3	4
Lactate, o cană lapte sau iaurt	2-3*	2-3*	2-3*
Carne sau derivate din carne† (grame)	5	6	7
Grăsimi totale‡ (grame)	53	73	93
Total supliment de zahăr§ (lingurițe)	6	12	18

* Femeile gravide sau care alăptează, adolescentele și adulții tineri până la 24 ani, necesită 3 porții.
† Grupul alimentelor pe bază de carne este exprimat în uncii Un ou, 1/2 cană de fasole uscată gătită sau 2 lingurițe de unt de arahide sunt echivalente pentru o uncie de carne slabă, pui sau pește, gătite.
‡ Grăsimile sunt în principal reprezentate de adaosul de grăsime (1 linguriță, considerată ca o portie, aduce 5 grame de grăsimi), neluând în calcul lactatele și grupul cărnurilor.
§ Zaharurile sunt în principal reprezentate de zahărul suplimentar, fără a lua în calcul cele conținute în grupul făinoaselor, fructelor șI lactatelor.
SURSA: Adaptat după Human Nutrition Information Service, US Department of Agriculture, *The Food Guide Pyramid*, Hyattsville, MD US Dept of Agriculture, 1992

Tabelul 77-2

Valori nutritive medii pe porție

Grup de alimente	Energie, Kcal	Carbohidrați, gr.	Proteine, gr.	Grăsimi, gr.
Pâine/făinoase	80	15	3	≤1
Vegetale	25	5	2	-
Fructe	65	15	-	-
Lapte				
Ecremat	90	12	8	0-3
Cu conținut scăzut de grăsime	120	12	8	5
Integral	150	12	8	8
Carne și derivate din carne				
Foarte slabă	35	-	7	0-1
Slabă	55	-	7	3
Moderat grasă	75	-	7	5
Grasă	100	-	7	8
Grăsimi	45	-	-	5

SURSA: după The American Diabetes Association, Inc, The American Dietetic Association, *Exchange Lists for Weight Management*, Chicago, American Dietetic Association, 1995.

nilor. Consumul de acizi grași trans- la valori de peste 7% din calorii poate provoca o creștere semnificativă a nivelurilor LDL-colesterolului total și scăderea HDL-colesterolului. Cu toate acestea, efectul este unul gradat, iar consumul mediu în Statele Unite (≤4% din calorii reprezentate de acizi grași în configurație trans-) nu pare să aibă un efect dăunător. În consecință, pacienții nu ar trebui să fie îngrijorați în legătură cu acest aspect în momentul de față.

Uleiurile de pește cu lipide polinesaturate de tipul 3-omega au efect puternic de scădere a trigliceridelor, dar nu scad LDL-colesterolul. Orice efecte antiaterogenice ale consumului de pește sau a uleiului de pește sunt probabil mediate prin intermediul acțiunilor antitrombotică și antiinflamatorie a acizilor grași de tip 3-omega. Acizii grași de tip 3-omega sunt uneori folosiți în tratamentul hipertrigliceridemiei (vezi capitolul 341).

Tratamentul dietetic eficace în boala cardiovasculară nu trebuie să se bazeze pe conceptul „hrană bună versus hrană proastă“, dar trebuie să țintească către schimbarea obiceiurilor alimentare, pentru atingerea greutății corporale ideale și către reducerea aportului acizilor grași saturați. Există metode care se adaptează majorității stilurilor de viață și cresc complianța la modificări dietetice (de durată) de-a lungul întregii vieți, schimbări necesare atingerii acestui scop. În prevenirea bolii cardiovasculare, terapia dietetică este prima linie de intervenție, iar agenții farmacologici reprezintă doar terapie adjuvantă.

Hipertensiunea (vezi și capitolul 246) Creșterea presiunii arteriale mărește riscul de boală cardiovasculară și de accident vascular cerebral. Cu toate că nu toți pacienții hipertensivi sunt sensibili la aportul de sare, sodiul din dietă trebuie redus la 2000 mg/zi. Chiar reduceri modeste ale greutății corporale la obezi pot micșora presiunea arterială crescută.

Insuficiența cardiacă congestivă (vezi și capitolul 233) Cașexia cardiacă este o clasă a malnutriției care apare la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă și care este datorată reducerii debitului cardiac, modificărilor intestinului subțire care duc la malabsorbție, anorexiei și hipermetabolismului secundar creșterii efortului respirator. Consumul dietetic este limitat, datorită oboselii și sațietății precoce. Terapia prin dietă încearcă asigurarea aportului adecvat de calorii și nutrienți, precum și restricția de lichide (de la 1 la 1,5 l/zi) și sodiu (de la 1000 la 2000 mg/zi).

CANCER Factorii alimentari influențează ratele de supraviețuire la pacienții cu anumite malignități, cum ar fi cancerul mamar. A fost sugerată o posibilă legătură între dietă si riscul de a face cancer mamar, colonic sau de prostată, dar a fost dificil de demonstrat. De exemplu, factorii dietetici care pot crește riscul de cancer, cum ar fi grăsimile, par să varieze invers proporțional în dietă cu factorii protectori, cum ar fi carotenoizii. În plus, persoanele cu alimentație bogată în grăsimi manâncă mai puține vegetale și fructe, consumând cantități mai mici din factorii protectori conținuți de aceste alimente. Pe de altă parte, consumul de grăsimi din dietă crește riscul de cancer de colon, în timp ce consumul de fibre îl scade; acești nutrienți au concentrații inverse în diferitele alimente. Tabelul 77–4 rezumă obiceiurile alimentare care pot reduce riscul de apariție a anumitor forme de cancer.

Pierderea ponderală în cancer are numeroase cauze. Cerințele metabolice și energetice ale tumorii pot provoca scăderea ponderală a gazdei. Factorii circulanți (de exemplu, citokinele) proveniți fie de la gazdă, fie din tumoră, pot fi implicați în piederea ponderală, dar scăderea aportului alimentar, frecvent asociată cu anorexie, joacă un rol major la majoritatea pacienților. Într- adevăr, mulți pacienți cu neoplasme prezintă semne de malnutriție în momentul diagnosticării, obiectivată prin scădere ponderală, astenie, anemie, tulburări ale metabolismului protidic, lipidic și glucidic. Cu toate acestea, în unele forme de cancer (cancer mamar, cancer de prostată, melanom) scăderea ponderală apare târziu în evoluția bolii.

Efectele chimioterapiei, imunoterapiei și radioterapiei asupra aportului dietetic și asupra statusului nutrițional includ greața și vărsăturile, diareea, gura uscată sau dureroasă, probleme stomatologice. Intervențiile chirurgicale pot duce la tulburări de masticație și deglutiție, sindrom „dumping“ sau malabsorbție. Anorexia este cea mai frecventă problemă la pacienții cu cancer, iar substanțe de tipul megestrol acetat-ului, glucocorticoizilor, hidrazinei sulfat sau dronabinolului pot crește apetitul până la un anumit nivel. Unii pacienți pot prezenta o ritmicitate circadiană distinctă a apetitului și anorexiei, care este identificabilă prin evaluarea atentă a preferințelor culinare și a orarului meselor. Strategiile dietetice de creștere a apetitului sau a aportului alimentar includ furnizarea de alimente sărate, lichide bogate în nutrienți (cum ar fi sucul de fructe), gustări ușoare. Trebuie asigurate mese și gustări atractive, atunci când apetitul este bun; suplimente lichide de hrană pot fi administrate atunci când apetitul lipsește.

Greața și vărsăturile la pacienții neoplazici pot avea legătură cu tumora primitivă (care ar produce obstrucție), cu boala metastatică (prin implicarea sistemului nervos central) sau cu chimioterapia. La pacienții cu capacitate redusă a stomacului, alimentația bazată pe mese mici cantitativ și frecvente poate evita sațietatea precoce și poate îmbunătăți starea de nutriție. O strategie care reduce atât repulsia față de hrană, cât și greața din cursul chimioterapiei este asigurarea unei diete care conține

Tabelul 77-3

Modificări dietetice in hipercolesterolemie

Component dietetic	Dieta-etapa1	Dieta-etapa2
Lipide totale	<30% din kcal	<30% din kcal
Lipide saturate	8-10% din kcal	<7% din kcal
Lipide polinesaturate	<10% din kcal	<10% din kcal
Lipide mononesaturate	10-15% din kcal	10-15% din kcal
Carbohidrați	50-60% din kcal	50-60% din kcal
Proteine	10-20% din kcal	10-20% din kcal
Colesterol	<300 mg/zi	<200 mg/zi
Aport energetic total	pentru a atinge și menține greutatea ideală	pentru a atinge și menține greutatea ideală

SURSĂ: Adaptat după US Departament of Health and Human Services, *Step by Step: Eatingt to Lower Your High Blood Colesterol,* publication no. 94-2990 Bethesda, MD, National Heart, Lung and Blood Institute, 1994

alimente puțin stimulante (adică inodore, incolore), servite reci sau la temperatura camerei. Inflamațiile mucoase și stomatitele pacienților cu cancere ale capului sau gâtului pot fi tratate cu diete care minimalizează iritația locală și calmează tulburările de deglutiție.La fel, diareea poate fi minimalizată de schimbările dietetice discutate mai jos.

Criteriile de instituire ale suportului nutrițional (vezi capitolul 78) la pacienții cu cancer sunt scăderea ponderală progresivă sau riscul de apariție a unei pierderi ponderale serioase. Cu toate că anumite trăsături ale cașexiei neoplazice pot fi ameliorate de alimentația parenterală sau enterală, puține studii documentează restabilirea compoziției corporale sau efectul benefic asupra evoluției bolii. O excepție poate fi cazul pacienților operați pentru cancer, pentru că riscurile complicațiilor postoperatorii sunt crescute la malnutriți.

DIABETUL ZAHARAT (vezi și capitolul 334) Diabetul zaharat apare ca urmare a absenței absolute sau relative a insulinei, hormon care reglează trăsături cheie ale metabolismului glucidic, lipidic și protidic. Diabetul este asociat cu aterogeneză accelerată și o incidență crescută a bolii cardio-vasculare. Aproximativ 10% dintre pacienți suferă de tipul I de diabet, caracterizat printr-un deficit sever al insulinei endogene, în timp ce marea majoritate a celorlalți diabetici suferă de tipul II de diabet, în care insulina endogenă este sintetizată, dar este insuficientă pentru a învinge rezistența periferică la insulină. Toți pacienții cu diabet au nevoie de terapie dietetică, în asociere cu medicația și efortul fizic, pentru a atinge un control optim al glicemiei si lipidemiei. Scopul terapiei este de a preveni complicațiile acute (în primul rând hipoglicemia și hiperglicemia) și de a reduce riscul complicațiilor pe termen lung (cum ar fi oftalmopatia diabetică, boala cardiovasculară, neuropatia diabetică si insuficiența renală). Cele mai importante discuții privitoare la dietă se referă la: (1) procentul cu care participă glucidele, lipidele sau proteinele la rația calorică; (2) impactul pe care glucidele și lipidele din dietă îl au asupra concentrației glucozei și lipidelor sangvine; (3) atingerea unei greutății corporale optime (ceea ce, pentru mulți pacienți înseamnă scădere ponderală).

Controlul diabetului se îmbunătățește chiar în cazul unor pierderi ponderale modeste (4- 9kg) la pacienții supraponderali (cu indice de masă corporală >30 kg/m^2). O restricție calorică moderată (250-500 kcal mai puțin decât necesitățile energetice zilnice), asociată unei intensificări a activității fizice, pare să constituie cea mai bună strategie. Controlul metabolic îmbunătățit printr-un asemenea regim pare să fie datorat combinației dintre aportul alimentar scăzut, creșterea sensibilității la insulină și revenirii gluconeogenezei hepatice la normal, chiar atunci când greutatea corporală optimă nu a fost atinsă.

Tabelul 77-4

Recomandări dietetice care pot reduce riscul cancerigen

1. Consumul crescut de fructe și vegetale, mai ales din familia vărzoaselor (crucifere), vegetale și fructe bogate în vitamina C, precum și intens pigmentate, care conțin beta-caroten sau alți carotenoizi. Se tinde să se ajungă la cel puțin 5 porții de vegetale și fructe zilnic.
2. Consumul crescut de alimente bogate în fibre, cum ar fi cerealele integrale, fructele și vegetalele, urmărindu-se un aport zilnic de fibre de 20- 30 g.
3. Evitarea obezității, controlul greutății corporale prin exerciții fizice și aport energetic scăzut.
4. Scăderea aportului de grăsimi la 30% sau mai puțin din energia totală consumată.
5. Micșorarea consumului de sare, alimentelor tratate cu nitriți sau prin afumare (ca slănina, șunca, hot- dogs), renunțarea la fumat.
6. Limitarea sau eliminarea consumului de alcool.

SURSĂ: Adaptat după RR Butrum et al, Am J Clin Nutr 48: 888, 1988; și Department of Health and Human Services, publication no. 95-3862, Bethesda, MD, National Cancer Institute, 1995

În cazul pacienților cu diabet, 10-20% din aportul energetic ar trebui să fie reprezentat de proteine, pentru a asigura creșterea și dezvoltarea normală a copilului și pentru a menține rezervele proteice normale ale adultului. Acest consum corespunde unui aport de 14-18% din aportul energetic și este în acord cu „limitele dietetice recomandate“ de 0,8 g proteine/kg pentru adulți; de asemenea, este similar cu aportul proteic mediu în Statele Unite. Consumul proteic poate accelera evoluția insuficienței renale, dar un aport proteic de 10% din aportul caloric este tolerat de majoritatea pacienților diabetici. Atunci când nefropatia a progresat către stadiul de boală renală terminală, aportul proteic scăzut (de exemplu, 0,6 g/kg corp) poate fi necesar dacă pacientul nu beneficiază de dializă (discutată mai jos).

Glucidele și lipidele își împart restul aportului energetic. Pacienții diabetici prezintă o dislipidemie caracterizată de creșterea trigliceridelor totale și reducerea concentrației HDL-colesterolului. Hipertrigliceridemia este datorată creșterii producției hepatice de VLDL bogate în trigliceride, putând asocia niveluri circulatorii crescute ale lipoproteinelor cu densitate mică (LDL). Datorită asocierii bolii cardiovasculare cu diabetul zaharat, recomandările dietetice tradiționale subliniază importanța unui regim sărac în grăsimi (mai ales sărac în grăsimi saturate), bogat în carbohidrați, care ar putea crește hipertrigliceridemia și scădea HDL-colesterolul. Un program alternativ recomandă înlocuirea grăsimilor saturate cu lipide mononesaturate, mai degrabă decât cu glucide. Această abordare tinde să ajusteze carbohidrații și grăsimile din dietă pentru a atinge concentrațiile serice optime ale glucozei și lipidelor, preferabil față de stabilirea unui consum uniform, preconceput. Zaharurile și făinoasele au același efect asupra glucozei serice, iar dieta trebuie să conțină ambele tipuri de carbohidrați. În sfârșit, terapia dietetică a pacienților diabetici trebuie individualizată conform stilului de viață, obiceiurilor culinare tradiționale și motivației pacientului (tabelul 77- 5).

INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ (Vezi și capitolul 271) Terapia dietetică joacă un rol esențial în tratamentul tuturor stadiilor insuficienței renale, dar este de o importanță deosebită în stadiul terminal al bolii renale. Pacienții cu insuficiență renală cronică sunt susceptibili în mod special la malnutriție, datorită aportului inadecvat și alterării metabolismului nutrienților. În lipsa intervenției medicale, deficitul de vitamina D poate duce la scăderea absorbției calciului, hiperparatiroidism și osteodistrofie. Dializa, prin ea însăși, înlătură nutrienți, iar pacienții dializați prezintă risc pentru deficitul de vitamina B_6, vitamina C și folați; pot să apară niveluri plasmatice crescute de vitamina A, precum și rezerve crescute sau scăzute de vitamina A și tulburări în metabolismul carnitinei.

Aportul proteic excesiv crește filtrarea glomerulară și poate accelera pierderea funcției renale; altfel spus, restricția proteică în dietă poate întârzia evoluția bolii renale. Aportul energetic trebuie să fie adecvat (35 kcal/kg, zilnic) pentru a cruța proteinele consumate și pentru a micșora catabolismul proteinelor endogene, dar și pentru a reduce riscul de dezvoltare al malnutriției. Pacienții cu insuficiență renală progresivă pot beneficia de o dietă care să le asigure 0,55-0,6 g proteine/kg, zilnic, incluzând 0,35 g/kg/zi de proteine cu valoare biologică înaltă (proteine de origine animală, precum cele din carne, ouă și pește). Dacă la pacienții cu insuficiență renală severă se încearcă diete cu aport proteic foarte limitat (0,28 g proteine/kg, zilnic), este necesară suplimentarea cu aminoacizi sau cetoacizi pentru a preveni malnutriția. Reducerea fosforului din dietă (5-10 mg fosfor/kg, zilnic) este o trăsătura inerentă dietelor hipoproteice. Restricția mai severă a fosforului dietetic este necesară doar dacă nivelul fosforului seric este crescut. Restricția de potasiu din dietă nu este necesară de obicei la pacienții fără dializă, dar dacă hiperpotasemia este prezentă se poate recurge la restrângerea aportului de potasiu. Aportul de sodiu se limiteaza la 1000- 3000 mg/zi, de obicei acest nivel fiind suficient pentru controlul hipertensiunii și edemelor din insuficiența renală. Pacienții dializați, ca și cei nedializați, prezintă adesea

niveluri plasmatice crescute. Este recomandabilă instituirea restricției dietetice de grăsimi totale (la sub 30% din energie), grăsimi saturate (sub 10% din energie) și colesterol (sub 300 mg/zi), cu toate că reducerea nivelurilor lipidelor sau a mortalității prin această metodă nu a fost suficient documentată.

Pacienții cu boală renală terminală dializați ar trebui să beneficieze de supliment proteic în dietă (1-1,4 g/kg la pacienții hemodializați și 1,2-1,4 g/kg la pacienții cu dializă peritoneală), asociat unui aport energetic adecvat (aproximativ 35 kcal/ kg, zilnic), pentru a compensa efectele catabolice ale dializei. Într- adevăr, pacienții hemodializații care consumă cantități mari de proteine (0,93-1,29 g/kg, zilnic) pot avea o rată a mortalității mai scăzută decât cei cu aport proteic mai mic (0,65 g/kg sau mai puțin, zilnic). Pacienții tratați ambulator, permanent sau episodic, prin dializă peritoneală pierd mari cantități de proteine în dializat, în timp ce glucoza, care este absorbită din dializatul peritoneal, trebuie inclusă în calculele aportului energetic.

Retenția fosforului cu hiperfosfatemie apare în stadiul terminal al bolii renale, iar tratamentul pacienților hemodializați sau cu dializă peritoneală necesită de obicei restricție fosforică (≤17 mg/zi) și administrare de compușii chelatori de fosfor. Pentru a menține echilibrul calcic, pacienții dializați au nevoie de 1400-1600 mg calciu/zi, provenit din dietă și suplimente. În scopul prevenirii hiperkalemiei, aportul de potasiu trebuie limitat la 1500-2700 mg/zi la pacienții care fac hemodializă. În general, pacienții care fac dializă peritoneală nu au niveluri crescute ale potasiului seric, astfel încât restricția dietetică de potasiu este arareori necesară. Restricțiile de sodiu (1000-1500 mg/zi) și lichide (700-1500 ml/zi) sunt adesea necesare în cazul pacienților hemodializați, deoarece ei sunt de obicei oligurici sau anurici, dar realizarea unui asemenea grad de restricție este dificilă pentru majoritatea pacienților. Aportul crescut de sodiu și lichide (până la 6000-8000 mg sodiu/zi și 3000 ml/zi) este permis pacienților cu dializă peritoneală, deoarece dializatul poate fi reglat pentru a îndepărta excesul. În sfârșit, suplimentarea cu vitamine hidrosolubile și metaboliți activi de vitamină D este necesară în boala renală terminală, datorită probabilității apariției unui deficit realizat prin dieta de restricție, pierderi excesive și tulburări metabolice. Tabelul 77-6 rezumă schimbările rației de proteine și minerale în tratamentul dietetic al insuficienței renale cronice.

AFECȚIUNI GASTROINTESTINALE Tulburările gastrointestinale sunt aproape întotdeauna asociate cu alterarea aportului nutritiv sau a absorbției.

Tabelul 77-5

Terapia dietetică în diabetul zaharat

1. Menținerea cât mai aproape de normal a nivelurilor serice de glucoză, prin echilibrarea aportului alimentar cu medicația (insulină sau antidiabetice orale) și activitatea fizică.
2. Atingerea nivelurilor serice optime pentru lipide.
3. Asigurarea caloriilor pentru a atinge sau menține o greutate rezonabilă la adulți sau pentru a asigura recuperarea după afecțiuni catabolice. Încurajarea scăderii ponderale la pacienții obezi.
4. Aport proteic de 10-20% și al lipidelor saturate de sub 10% din necesarul caloric zilnic.
5. Distribuirea restului de 60-70% din necesarul caloric zilnic între carbohidrați și grăsimi, scopul final fiind atingerea nivelurilor serice de glucoză și lipide cât mai apropiate de normal. Se încurajează consumul lipidelor mononesaturate față de cele polinesaturate.
6. Sucroza și alte „zaharuri simple" trebuie substituite cu alți carbohidrați.
7. Ca și pentru restul populației, se tinde la un aport de fibre de 20- 30 g, zilnic.
8. Dacă hipertensiunea arterială este prezentă, se limitează sodiul la sub 2400 mg/zi.
9. Se limitează numărul băuturilor alcoolice la sub 2/zi.
10. Suplimentarea cu vitamine și minerale nu este necesară pentru majoritatea pacienților.

SURSĂ: Adaptat după The American Diabetes Association, Inc, The American Dietetic Association, J Am Diet Assoc 94: 504, 1994

Intoleranța la lactoză (vezi și capitolul 285) Aproximaiv 25% din adulții Statelor Unite prezintă intoleranță la lactoză, manifestată prin distensie abdominală, flatulență și diaree, apărute după consumul unor cantități medii sau mari de alimente ce conțin lactoză. Această tulburare este tratată prin restricția consumului acestor alimente. Produsele lactate sunt principala sursă de lactoză din dietă, dar brânza maturată (datorită conținutului foarte mic de lactoză), iaurtul cu adaos de culturi active, produsele lactate cu adaos de enzime microbiene care degradează lactoza sunt bine tolerate de majoritatea pacienților. Într- adevăr, majoritatea pacienților prezintă simptome neglijabile atunci când consumul este limitat la echivalentul unei căni de lapte (aproximativ 12 g lactoză) zilnic sau chiar mai puțin.

Diareea Tratamentul simptomatic al diareei impune înlocuirea pierderilor lichidiene cu soluții saline izotone, restricția aportului de lactoză (<5 g la o masă), grăsimi (<40 g/zi) și fibre. Regimurile foarte restrictive, cum ar fi dieta pe bază de banane, orez, suc de mere, ceai și pâine prăjită nu sunt recomandate, deoarece restricția dietetică extremă poate compromite însănătoșirea mucoasei intestinale. Poate apare un cerc vicios de malabsorbție și diaree, mai ales la pacienții cu imunitate compromisă.

Constipația Dietele cu conținut ridicat de fibre, mai ales cele cu pâine, care conțin grăunțe întregi sau parțial măcinate, și cele cu cereale sunt foarte folositoare în prevenirea și tratamentul constipației. Dieta tipică în SUA asigură mai puțin de 12 g fibre zilnic, în timp ce o dietă bogată în fibre aduce 20-35 g fibre/zi, fibre provenite din produsele ce conțin grăunțe întregi, din fructe și legume. Aportul foarte mare de fibre provenite din suplimentele dietetice (>35 g/zi) poate produce distensie gazoasă și poate crește riscul obstrucției intestinale; de asemenea, poate duce la malabsorbția micronutrienților.

Refluxul gastroesofagian Ajustările dietei pot fi folositoare în tratamentul refluxului gastroesofagian. Deoarece scad tonicitatea sfincterului esofagian inferior, ciocolata, alimentele grase și carminativele (de exemplu, menta) trebuie evitate. Sucul de portocale, sucul de tomate și cafeaua sunt iritanți direcți ai mucoasei, deci trebuie evitați. Scăderea ponderală la pacienții obezi, droguri, precum omeprazolul (vezi capitolul 284), intervalul de 3 ore stabilit între ingestia de alimente și trecerea în clinostatism sunt măsuri care pot ajuta.

Sindromul de intestin iritabil Aportul exagerat de alimente, băuturi îndulcite cu fructoză sau sorbitol, sau de alimente cu conținut crescut de lactoză poate duce la apariția simptomelor sugestive pentru sindromul de intestin iritabil sau poate agrava acest sindrom dacă este deja prezent. Dacă este prezentă constipația, dieta cu conținut crescut de fibre poate ajuta, cu toate că studiile care evaluează efectele terapeutice

Tabelul 77-6

Modificări dietetice în insuficiența renală cronică

Factor dietetic	Predializă	Hemodializă	Dializă peritoneală
Proteine	0,55- 0,6 g/kg/zi, (0,35g/kg/zi proteine cu valoare biologică mare)	1,0- 1,4 g/kg/zi	1,2- 1,4 g/kg/zi
Calciu	1400- 1600 mg/zi	1400- 1600 mg/zi	1400-1600 mg/zi
Fosfor	5- 10 mg/zi	≤17 mg/kg/zi	≤17 mg/kg/zi
Sodiu	1000- 3000 mg/zi	1000- 1500 mg/zi	Excesul se înlătură cu dializatul
Potasiu	Nu este necesar decât în caz de hiperkalemie	1500- 2700 mg/zi	Arareori necesar

ale fibrelor (din dietă sau din suplimente) au arătat rezultate inconstante. Urmărirea atentă la fiecare pacient a raportului dintre diferitele alimente și apariția simptomelor permite stabilirea unei diete individuale, care să controleze simptomele și să asigure un aport nutritiv adecvat (vezi capitolul 287).

Boala intestinală inflamatorie Scăderea ponderală este semnificativă la 65- 75% din pacienții cu boală Crohn și la 18- 62% din pacienții cu rectocolită ulcero-hemoragică. Aportul alimentar redus este cauza majoră a scăderii ponderale, fiind datorat anorexiei și durerii post-prandiale. Stabilirea unui regim individualizat poate îmbunătăți starea de nutriție a acestor pacienți.

Enteropatia cu pierdere de proteine și malabsorbția de grăsimi, vitamine liposolubile, vitamina B_{12} și minerale poate să apară la pacienții cu boală inflamatorie intestinală, asociindu-se pierderii intestinale a unor nutrienți (cum ar fi fierul în hemoragii sau zincul în diaree). Interacțiunile dintre alimente și medicamente sunt și ele importante: de exemplu, sulfasalazina este un inhibitor competitiv al absorbției folaților, iar glucocorticoizii scad absorbția calciului, cauzând osteopenie, și promovează catabolismul proteic.

Schimbările dietetice folositoare în tratamentul acestor afecțiuni includ aportul scăzut de lactoză (dacă intoleranța este sugerată de anamneză) și grăsimi (<70 g/zi sau în funcție de toleranța pacientului, mai ales dacă steatoreea este prezentă) și aport energetic și proteic suficient reparațiilor tisulare. Nu trebuie limitat aportul de fibre din dietă, decât dacă este prezentă subocluzia intestinală. Preparatele dietetice utile în boala intestinală inflamatorie (vezi capitolul 78) conțin proteine predigerate până la aminoacizi, glucide și nutrienți esențiali. Este logic să reduci expunerea intestinului lezat la contactul cu proteine intacte care pot induce un răspuns imun secundar, dar în același timp trebuie să aduci nutrienți și energie în cantități adecvate. În practică, dietele lichidiene evaluate în aceste afecțiuni conțin peptide cu lanț scurt și cantități moderate de lipide; alimentele mărunțite pot fi utile.Deși o reducere a simptomelor a fost observată în unele studii, suportul nutrițional enteral este inferior tratamentului cu glucocorticoizi în inducția remisiunii la pacienții cu boala Crohn. Intoleranța la preparate, mai ales la cele administrate oral, le limitează eficiența la unii pacienți.

BOALA HEPATICĂ Ficatul joacă un rol central în metabolismul glucidic, lipidic și protidic. Insuficiența hepatică duce atât la scăderea sintezei proteice, cât și la accentuarea catabolismului proteic, ceea ce, împreună cu anorexia și reducerea ingestiei de alimente, poate duce la malnutriție proteică și energetică severă și la limitarea capacității de regenerare și recuperare funcțională hepatică. În general, cu cât malnutriția este mai severă, cu atât prognosticul este mai prost. La pacienții cu necroză hepatică masivă sau cu hipertensiune portală, o dietă bogată în azot proteic poate promova sau accentua encefalopatia hepatică, dar restricția severă a aportului proteic nu trebuie impusă, dacă nu este nevoie.

Pacienții cu boală stabilizată sau cu minimă insuficiență hepatică beneficiază de un aport protic de cel puțin 1g/kg, zilnic, cu un aport energetic adecvat unei folosiri eficiente a proteinelor (cel puțin 30 kcal/kg, zilnic). Pacienții cu boală hepatică cronică stabilizată trebuie să-și asigure un aport dietetic adecvat, evitând pierderile nutriționale. În cazul insuficienței hepatice progresive, aportul proteic poate fi modificat, datorită encefalopatiei. Proteinele vegetale sunt mai bine tolerate decât cele animale, probabil datorită faptului că plantele conțin mai puțin azot non- proteic. Studiile care urmăresc efectele preparatelor dietetice specializate, îmbogățite cu aminoacizi ramificați, asupra nivelurilor de aminoacizi și amoniac, precum și asupra encefalopatiei hepatice au arătat rezultate inconstante. La stabilirea rației proteice, cea mai bună atitudine este testarea toleranței pacientului, prin monitorizarea statusului neurologic la folosirea a 1g proteine/ kg, zilnic (aportul ideal). Este recomandat un aport proteic de minim 0,50-0,75 g/kg, zilnic, sau aproximativ 40 g/zi; o restricție mai severă poate duce la catabolizarea proteinelor proprii (vezi capitolele 298 și 299).

Pentru unii pacienți cu boală hepatică, restricția grăsimilor (<30 g/zi) poate fi impusă de malabsorbție și steatoree. Aportul energetic îmbunătățit, restricția de acizi grași cu lanț lung pot fi asociate cu folosirea de preparate cu trigliceride cu lanț mediu, care se absorb în lipsa sărurilor biliare. Pot fi folosite forme emulsionate în apă ale vitaminelor liposolubile sau ale altor micronutrienți. Restricția de sodiu (<2 g/zi) este de obicei necesară, datorită edemelor și ascitei, dar niveluri foarte scăzute (<1 g/zi) nu sunt bine tolerate și limitează alegerile alimentare, deci cresc riscul de malnutriție. Pâinea obișnuită, produsele lactate, alimentele semi-preparate (mai puțin cele cu conținut scăzut de sodiu) trebuie îndepărtate pentru a ajunge la <1000 mg sodiu/zi.

AFECȚIUNI NEUROLOGICE CRONICE **Boala Parkinson** Pacienții cu boala Parkinson au risc crescut de tulburări nutriționale, datorită efectelor bolii asupra tractului gastrointestinal. Gradele variate de disfagie, cu sau fără aspirație de suc gastric, și constipația duc la depleția nutrițională a acestor pacienți. Sfatul dietetic este recomandabil să asigure un regim adecvat în stadiile inițiale ale bolii.

Scăderea eficienței clinice a levo- dopa, care apare de obicei în cursul bolii Parkinson și care duce la variabilitate motorie și creșterea disabilității, poate fi ameliorată prin schimbarea orarului privind aportul proteic. Interacțiunea dintre aportul proteic și răspunsul clinic pare a fi datorată inhibiției recaptării de levo-dopa în sistemul nervos central, datorită aminoacizilor plasmatici. Din această cauză, restricția proteinelor din dietă în timpul zilei (<7 g proteine înainte de cină) reduce variațiile neprevăzute ale răspunsului motor în timpul perioadelor active, productive ale zilei. În cursul mesei de seară, cantități crescute de alimente bogate în proteine pot asigura necesarul zilnic. La indivizii motivați, care aderă la acest regim, de obicei simptomele se ameliorează și nu au alterări ale stării de nutriție, dar acest regim crește riscul malnutriției atunci când dieta este doar aparent echilibrată.

Boala Alzheimer Pacienții cu boala Alzheimer au mai mulți factori de risc și mai mulți indicatori ai unui status nutrițional deficitar decât restul populației vârstnice. Diminuarea funcției olfactive produce obiceiuri alimentare proaste și crește riscul ingestiei de alimente alterate, iar disfagia și refuzul alimentației sunt obișnuite. Agitația și hoinăritul cresc necesitățile energetice. Folosirea de suplimente semisolide sau obișnuite este o metodă de a crește aportul nutritiv al acestor pacienți. Pe parcursul bolii, monitorizarea ingestiei de alimente este necesară pentru a preveni pierderea ponderală și înrăutățirea funcției fiziologice și cognitive datorate malnutriției, dar și pentru prevenirea deshidratării, aspirației de suc gastric și a riscului crescut de boli infecțioase.

AFECȚIUNI PULMONARE Malnutriția este obișnuită la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPCO). Aria și masa diafragmului sunt reduse, în raport cu pierderea ponderală, la pacienții malnutriți cu BPCO față de pacienții normoponderali cu BPCO. Reducerea producției de dioxid de carbon și a consumului de oxigen la pacienții malnutriți pot predispune la infecții pulmonare. Pacienții cu BPCO și pierdere ponderală au o supraviețuire mai scurtă decât cei cu greutate stabilă. Dovezi limitate sugerează că îmbunătățirea nutriției ameliorează forța și rezistența mușchilor respiratori, chiar dacă pe termen scurt.

Pacienții cu BPCO au necesități energetice bazale mai mari cu peste 10%, din cauza efortului respirator crescut, datorită creșterii rezistenței pulmonare și scăderii eficienței mușchilor respiratori. Cu toate acestea, aportul energetic exagerat poate dăuna. Creșterea producției de dioxid de carbon prin

supraalimentare cu un exces energetic (de 1,5 până la 2,25 ori mai mare decât cheltuielile energetice în repaus), provenit mai ales din glucide, poate duce la suprasolicitarea respirației. Formulele enterale sărace în carbohidrați (25-35% din kcal), bogate în lipide (50-55% din kcal) și energetice (2 kcal/ml) au fost utile: au îmbunătățit funcția pulmonară comparativ cu formulele sărace în lipide și bogate în glucide (de exemplu, 74% din energie furnizată de glucide și doar 9% de lipide). O dietă conținând de 1,2 ori mai multe calorii decât necesitățile energetice estimate în repaus este un punct de plecare în administrarea adecvată a caloriilor cu un nivel proteic de 1,2-1,5 g/kg, zilnic. Totuși, terapia dietetică individualizată trebuie să evite supra- sau subalimentarea pacienților.

DIETE DE TRANZIȚIE; ALTE TIPURI DE DIETE Schimbările de consistență și textură ale dietei pot fi importante (vezi tabelul 77- 7), mai ales pentru pacienții internați. O dietă lichidiană simplă aduce, pe cale orală, lichide, energie și nutrienți, lasă reziduuri minime în tractul gastrointestinal, este folosită în pregătirea procedurilor diagnostice, ca și în alimentația inițială post-operatorie sau după alimentația parenterală, precum și în cursul infecțiilor gastrointestinale acute. Aceste diete nu sunt adecvate nutrițional în lipsa suplimentelor și nu trebuie folosite mai mult de 3 zile. O dietă lichidiană suplimentară este lichidă sau semilichidă la temperatura camerei și este prescrisă pacienților cu tulburări de masticație sau ca o dietă intermediară către alimentația solidă la pacienții care au suportat intervenții chirurgicale sau alimentație parenterală. De asemenea, poate fi inadecvată nutrițional în lipsa suplimentelor nutriționale enterale. O dietă pasată, care include alimente pasate, zdrobite și lichide, este folositoare pacienților edentați sau care au alte tulburări ce afectează masticația. *Dieta ușoară* este constituită din alimente care pot fi masticate mai ușor decât cele din regimul obișnuit și include carne moale și solide ușoare, în timp ce evită fructele și legumele crude, precum și pâinea integrală sau cerealele. Dietele pasată și ușoară sunt adecvate nutrițional, asigurând o cantitate și varietate optimă a alimentelor.

Au mai fost descrise diete care elimină un compus dietetic specific, cum ar fi oxalații (în tratamentul hiperoxaluriei), galactoza (în tratamentul galactozemiei) și glutenul (în tratamentul bolii celiace). Pentru mai multe detalii privind acestea, precum și alte terapii dietetice, cititorul este trimis la materialele rezumate în Bibliografie.

Interacțiuni ale medicamentelor cu nutrienții Poate fi necesară o schimbare a dietei datorită interacțiunii medicament- nutrienți. Anumite alimente sau obiceiuri culinare pot duce la afectarea eficienței medicamentelor și invers, medicamentele pot modifica necesitățile alimentare. Absorbția medicamentelor este de obicei încetinită la administrarea de alimente. Metabolismul medicamentelor, mai ales al celor care sunt substrat pentru citocromul P 450, poate fi afectat de modificări ale aportului proteic și ale micronutrienților. Tabelul 77- 8 prezintă exemple de interacțiuni medicament-aliment. De asemenea, medicamentele pot reduce sau potența apetitul și aportul dietetic, prin acțiune centrală și/sau periferică.

TERAPII DIETETICE ALTERNATIVE

Terapii dietetice noi sau alternative sunt promovate de literatura nutrițională populară; acestea sunt elaborate de o multitudine de practicieni, care elaborează și recomandă variate terapii dietetice bazate pe diverse raționamente și date experimentale. În plus, atât practicienii, cât și pacienții pot avea convingeri și atitudini clasificabile ca fadism, cultism sau quackery-ism alimentar. Fadism-ul alimentar este reprezentat de o credință exagerată în efectele aspectelor specifice ale nutriției asupra sănătății și bolii. Cultism-ul alimentar implică anumite convingeri religioase sau filozofice despre alimente, adesea cu apariția unei figuri autoritare carismatice. Quackery-ismul alimentar poartă prezumția de fraudă, dar se referă la oameni care sunt

Tabelul 77-7

Diete modificate din punct de vedere al consistenței

Dieta	Exemple de alimente incluse
Dieta hidrică	Supă de carne degresată, cafea, ceai, băuturi carbogazoase, suc limpede de fructe, jeleuri, suplimente nutriționale lichidiene, fără reziduuri
Dieta semilichidă	Supe cremă, cafea, ceai, băuturi carbogazoase, lapte, iaurt, cereale fierte, sucuri de fructe și legume, jeleuri, șerbet, înghețată, șodou, suplimente nutriționale lichide
Dieta pasată	Orice supă, orice băuturi, carne mixată; brânză de vaci moale, concentrat de carne, lapte, iaurt, cartofi zdrobiți, fructe și legume pasate, înghețată, șodou
Dieta ușoară	Orice băuturi, cereale fierte, conserve de fructe, carne fragedă, legume gătite, lapte, cartofi, orez, pâine sau chifle, înghețată, budincă

sinceri în convingerile lor, prost îndrumați în promovarea unor terapii dietetice îndoielnice.

Dietele populare se concentrează adesea pe limitarea sau regularizara alimentelor specifice, folosind ori informații speculative, ori jumătăți de adevăruri pentru a explica raționamentul. Pot fi descrise alimente neobișnuite, combinații de alimente sau alte ritualuri de alimentație. Tabelul 77-9 prezintă exemple de diete populare împărțite în câteva categorii generale. Terapii dietetice neverificate există pentru tratamentul sindromului de oboseală cronică, a sindromului premenstrual, artritei, sclerozei multiple și numeroase alte probleme medicale. Regimurile vegetariene sunt uneori considerate diete alternative, cu toate că necesitățile nutriționale pot fi relativ ușor atinse de către adulții care consumă produse lactate, dar evită carnea (inclusiv de pasăre sau pește). Dietele care evită orice produs animal pot fi adecvate nutrițional, cu toate că suplimente nutriționale și de vitamina B_{12} pot fi necesare.

Cu toate că un test clinic randomizat este ultimul test al eficienței, teoriile populare privind dieta și boala sunt adesea derivate din studii epidemiologice, cum ar fi studiile de cohortă, ecologice și controlate. Aceste studii sunt folositoare elaborării de ipoteze, dar asociațiile apărute între diete și boală pot fi alterate de factori necontrolați sau de alți determinanți potențiali ai sănătății și bolii. Ca și în alte terapii medicale, folosirea terapiilor dietetice trebuie să se bazeze pe date solide, raționale, nu pe experiențe accidentale.

Sentimentele de abandon medical sau necesitatea și dorința de a controla tratamentul bolii pot motiva pacienții să adopte diete populare. Asemenea diete pot fi căutate mai ales de bolnavii cronici. Atenționând asupra terapiilor dietetice alternative, explorarea atentă, împreună cu pacientul, a obiceiurilor nutriționale într-o manieră necritică, împreună cu liniștirea pacientului, sunt strategii care pot limita riscul acestor diete asupra sănătății.

Câteva întrebări de ordin general sunt esențiale pentru evaluarea dietelor populare sau alternative. Este dieta adecvată nutrițional și potrivită pacientului? Compararea componentelor dietei cu ghidurile nutriționale ne poate lămuri. Baza științifică a dietei este rațională? Este necesară o înțelegere minimă a necesităților nutriționale (vezi capitolul 72) pentru a aprecia siguranța dietei. Pot să apară riscuri sau accidente cu urmări fizice sau psihologice? Chiar dacă dieta pare să implice riscuri pentru sănătate, unii pacienți vor alege un asemenea regim, iar decizia lor trebuie respectată. Poate ajuta sugestia de a încerca o asemenea terapie într- un interval limitat urmat, de revenirea pentru reevaluare. Monitorizarea continuă a efectelor adverse, urmărirea evoluției și sprijinul acordat reduc posibilitatea de abandon a tratamentului convențional.

Tabelul 77-8

Exemple de interacțiuni medicament-nutrient

Efecte ale dietei asupra medicamentelor	Substanța activă
Absorbție redusă de alimente	Atenolol Captopril Cefalexin Penicilina și derivate Tetracicline
Absorbție întârziată de alimente	Digoxină Glipizde Fenitoină Piroxicam Teofilină
Absorbție crescută de alimente	Diazepam Griseofulvină Litiu Propanolol Diuretice tiazidice
Efectele medicamentelor asupra nutrienților	**Medicament (nutrient afectat)**
Reducerea absorbției	Cimetidina (vitamina B_{12}) Colestiramina (vitamine liposolubile) Glucocorticoizii (calciu) Fenitoina (calciu) Sulfasalazina (folați)
Utilizare necorespunzătoare	Anticoagulante cumarinice (vitamina K) Izoniazida (vitamina B6) Metotrexat (folați) Oxid de azot (vitamina B12) Contraceptive orale (folați)
Creșterea pierderilor	Gentamicina (magneziu) Aspirina și antiinflamatoriile nesteroidiene (fier) Diuretice de ansă (tiamina) Penicilamina (zinc) Diuretice tiazidice (potasiu)

PROMOVAREA ADERENȚEI LA TERAPIA DIETETICĂ

Nici o terapie dietetică nu poate fi eficientă dacă nu este urmată sau dacă este urmată incorect. Mulți factori, cum ar fi complexitatea sau costurile dietei, circumstanțele sociale sau de mediu, tipul și calitatea relației pacient- clinician, precum și tehnicile de sfătuire și educare a pacientului vor influența aderența. Complianța la terapiile tradiționale de orice tip, inclusiv la dietă și medicație, este scăzută. Abordările tradiționale, cum ar fi asigurarea unui plan de mese și a unei liste de alimente, sunt de evitat, deoarece sunt, de obicei, fără rezultat. La fel, apariția unui raport de forțe de tip conflictual între medic și pacient duce la eșec.

Studii clinice la scară largă au demonstrat că aderența poate fi îmbunătățită, chiar în cazul dietelor complexe, atunci când terapia dietetică include strategii comportamentale și educative specifice. Aceste strategii sunt bazate pe teorii comportamentale noi și pe o abordare de autotratare, mai ales când schimbările dietetice trebuie menținute pe parcursul vieții sau când modificările dietei trebuie extinse. Abordarea prin autotratare implică o relație de parteneriat între pacient și consilierul nutriționist; pentru o complianță pe termen lung, pacientul trebuie să învețe să rezolve o serie de probleme și să creadă în propriile forțe.

O strategie de bază pentru creșterea aderenței este de a ne concentra mai degrabă pe comportamentul pozitiv și alegerile alimentare corespunzătoare decât pe restricțiile alimentare.

Tabelul 77-9

Exemple de diete populare

Tipul dietei	Caracteristici	Exemple
Dieta hipoglucidică	Produce cetonemie dacă aportul glucidic <100 g/zi	Dieta Atkin Dieta Scarsdale Dieta Stillman Dieta disociată
Dieta intens hipolipidică	Limitează biodisponibilitatea micronutrienților; asigură cantități limitate de proteine și energie	Dieta macrobiotică Dieta McDougall Dieta Pritkin Dieta cu fructe și orez
Noi diete	Combinații neobișnuite de alimente; motivații neștiințifice	Dieta Fit for Life Dieta Beverly Hills Dieta fără drojdie (pentru alergii)

O metodă este de a începe cu o dietă ușoară (așa să o perceapă pacientul) și de a identifica modificările pe care pacientul este dornic și capabil să le facă. Clădită pe scopuri care pot fi atinse, pacientul poate exersa și dezvolta capacități care să-i permită continuarea dietei sub urmărire specializată. Contactul frecvent cu medicul sau nutriționistul, care încurajează pacientul și întărește progresul, crește complianța și promovează susținerea motivațională. Pentru aproape toți pacienții, implicarea și asistența asigurată de membrii familiei și suportul social sunt obligatorii pentru succesul terapiei dietetice. Educația individuală și comunicarea sunt necesare, deoarece intervin influențe socioculturale privind alegerile și obiceiurile alimentare.

Succesul terapiei dietetice este accentuat de lucrul cu un asistent specializat în nutriție. Pentru a obține acreditarea de dietetician este nevoie de un program complet și aprobat de pregătire, care implică componente didactice și de practică supravegheată. Dieteticianul asigură îngrijire nutrițională în spital sau în ambulator, în timp ce medicul are în atribuție programe care implică grupuri, programe comunitare și în domeniul de sănătate publică. Un dietetician poate fi un ghid și un sprijin, traducând nevoile nutriționale și metabolice în alegeri alimentare specifice și dezvoltând strategii care permit pacientului să-și modifice obiceiurile dietetice.

BIBLIOGRAFIE

American Dietetic Association: *Manual of Clinical Dietetics*, 2d ed. Chicago, American Dietetic Association, 1992

Committee On Diet And Health, Food And Nutrition Board, National Research Council: *Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk*. Washington, DC, National Academy Press, 1989

Council On Scientific Affairs, American Medical Association: Report of the Council on Scientific Affairs. Diet and cancer: Where do matters stand? JAMA 153:50, 1993

Eating Hints for Cancer Patients, Publication No. 94-2079. Bethesda, MD, National Cancer Institute, 1994

Expert Panel On Detection, Evaluation, And Treatment Of High Blood Cholesterol In Adults: Summary of the Second Report of the National Cholestrol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). JAMA 269:3015, 1993

Franz MJ et al: Nutrition principles for the management of diabetes and related complications. Diabetes Care 17:490, 1994

Klahr S et al: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. N Engl J Med 330:877, 1994

Nelson JK et al (eds): *Mayo Clinic Diet Manual*, 7th ed. St. Louis, Mosby 1994

Pennington JA: *Bowes & Church's Food Values of Portions Commonly Used*, 16th ed. Philadelphia, Lippincott, 1994

Shils ME et al (eds): *Modern Nutrition in Health and Disease*, 8th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1994

78

Lyn Howard

TERAPIA NUTRIȚIONALĂ PARENTERALĂ ȘI ENTERALĂ

Nutriția parenterală și enterală asigură menținerea funcțiilor vitale la pacienții care nu se pot alimenta adecvat oral și care sunt supuși efectelor debilitante ale malnutriției. Acestea includ susceptibilitate la infecții și consecințele imobilizării prelungite: embolie pulmonară, pneumonie de aspirație, escare de decubit, toate întârziind recuperarea și contribuind la creșterea mortalității.

Termenul enteral înseamnă hrănirea pe cale intestinală și deci include alimentarea normală, în contextul de față, însă, implică administrarea hranei standard prin intermediul unui tub introdus în tractul gastrointestinal superior. Parenteral înseamnă administrarea principiilor nutritive prin perfuzii, direct în fluxul sanguin. Deși aceste două modalități de hrănire sunt diferite, scopul lor este identic. Dacă este posibil, se preferă nutriția enterală, deoarece susține funcțiile gastrointestinale (atât cea digestivă, cât și cea de absorbție) și se menține avantajul existenței unei bariere imunologice. Costul acestui procedeu este de zece ori mai redus decât cel al nutriției parenterale.

În anii ’60, a devenit posibilă nutriția completă (energie, aminoacizi, minerale, vitamine) realizată pe termen lung prin intermediul unei perfuzii montate într-o venă centrală. Asemenea terapie duce la restabilirea homeostaziei la pacienții cașectici și promovează vindecarea rănilor la adult și creșterea și dezvoltarea normală a copiilor. Nutriția parenterală totală este disponibilă în spitalele mari și, în unele cazuri, la domiciliu. Perfecționarea soluțiilor lipidice hipercalorice izotone a făcut posibilă asigurarea necesarului caloric și a altor compuși nutritivi esențiali pe calea venoasă periferică. Totuși, venele periferice nu pot fi folosite timp îndelungat pentru perfuzii nutritive, administrarea de lungă durată a acestora necesitând abord venos central.

DECIZIA PRIVIND FOLOSIREA NUTRIȚIEI PARENTERALE SAU ENTERALE Această hotărâre trebuie să se bazeze pe faptul că ameliorarea sau redresarea malnutriției va crește calitatea vieții sau capacitatea de recuperare a pacienților aflați în stare critică. Aproximativ 15-20% din pacienții internați au semne de malnutriție. O parte din ei vor obține beneficii în urma terapiei dietetice, dar pentru alții, emacierea reprezintă stadiul final al unei afecțiuni incurabile. Printr-o judecată clinică obiectivă trebuie făcută distincția între cele două categorii: (1) trebuie cunoscute posibilele beneficii și riscuri ale terapiei nutriționale, (2) trebuie găsită o modalitate de a comunica aceste beneficii și riscuri pacientului și familiei sale, (3) trebuie cunoscut cadrul legal în vigoare. Figura 78-1 reprezintă o schemă logică a pașilor făcuți pentru a lua o decizie corectă. La fel ca în cazul măsurilor de resuscitare și menținere a vieții, odată ce sunt inițiate, aceste terapii sunt dificil de oprit.

Primul pas îi cere medicului să contureze implicațiile nutritive în procesul patologic. Statusul funcțional al bolnavului sau chiar tratamentul pot dăuna apetitului sau ingestiei de alimente și absorbției pe o perioadă mai lungă de timp? Deoarece este mai ușor de prevenit decât de tratat malnutriția, acest prim pas este obligatoriu în evaluarea inițială.

Al doilea pas constă în a stabili dacă pacientul este deja malnutrit, astfel încât să se ajungă la scăderea masei musculare sau la alterarea unor funcții critice, cum ar fi capacitatea de vindecare și ventilația pulmonară. Trebuie notată prezența sau absența stress-ului metabolic, de vreme ce apariția unor răni sau infecții poate sugera eliberarea de factori hormonali și citokine care reduc eficiența terapiei nutriționale. Aprecierea statusului nutrițional al pacientului este discutată în capitolul 73. Pierderea ponderală neînsoțită de un deficit funcțional este, probabil, fără consecință. Afectarea funcțională de obicei devine importantă atunci când s-a pierdut mai mult de 20% din masa proteică și, mult mai probabil, dacă un organ vital este direct afectat de boală.

Odată ce s-a stabilit că pacientul prezintă risc sau chiar suferă de malnutriție, se pune problema dacă suplimentarea artificială a nutriției va avea un impact pozitiv asupra evoluției bolii și va îmbunătății calitatea vieții. Această problemă ia în calcul considerentele etice și riscurile sau posibilele beneficii. În timp ce asigurarea hranei și apei reprezintă o chestiune medicală de rutină, susținerea alimentației, enteral sau parenteral, se asociază cu disconfort și unele riscuri și trebuie indicată doar când beneficiile sunt mai mari decât riscurile și întotdeauna cu acordul pacientului.

Dacă s-a stabilit că prevenirea sau tratamentul malnutriției prin suport nutritiv specializat îmbunătățește prognosticul și calitatea vieții, trebuie stabilit necesarul alimentar și calea de administrare.

RISCURILE ȘI BENEFICIILE SUPORTULUI NUTRIȚIONAL În principal, riscurile sunt determinate de calea de administrare a principiilor nutritive. Ideal este ca cerințele nutritive să fie asigurate prin acordarea unei atenții deosebite aportului oral, prin folosirea suplimentelor lichidiene (dacă este necesar) și prin monitorizarea consumului alimentar, inclusiv calcularea repetată a aportului caloric. Aceasta este cea mai eficientă metodă, pentru că asimilarea alimentelor începe cu faza cefalică a digestiei; sugarii hrăniți pe sondă cresc mai bine dacă se asigură stimularea cefalică printr-o suzetă.

Anorexia, afectarea deglutiției sau afecțiuni intestinale pot limita aportul oral, caz în care prima opțiune este nutriția enterală.

Intestinul și organele digestive asociate permit trecerea a 70% din nutrienții necesari direct din hrană în lumen. În plus, glutamina, acizii grași cu lanț scurt și nucleotidele pot avea o importanță deosebită în menținerea integrității mucoasei intestinale. Alimentația enterală susține, de asemenea, funcțiile intestinale prin stimularea fluxului sangvin în teritoriul splanhnic, activității neuronale, eliberării de anticorpi Ig A și prin secreția de hormoni gastrointestinali, cum ar fi factorul de creștere epidermic cu rol în activitatea trofică a intestinului. Toți acești factori susțin bariera imunologică de la nivel intestinal, împiedicând invazia microorganismelor florei intestinale în tot corpul.

Pentru toate aceste efecte asupra funcțiilor intestinale, este bine să se folosească nutriția enterală, chiar și atunci când este necesară nutriția parenterală.În trecut, se considera că repausul intestinal este cheia succesului în tratamentul afecțiunilor gastrointestinale severe. Astăzi, rar se indică repaus total al intestinului. Nutriția parenterală este încă singura alternativă terapeutică în fazele precoce ale sindromului de intestin scurt, în pancreatite hemoragice severe, enterocolite necrozante, ileus prelungit și obstrucția intestinului distal.

Suportul nutrițional specializat este scump, atingând până la 1% din bugetul alocat sănătății de către SUA în 1992 (tabelul 78-1). Parametrii esențiali, cum ar fi rata mortalității, incidența complicațiilor majore și durata spitalizării, sunt luați în calcul de studiile care compară riscurile și beneficiile. În același timp, parametrii de tipul îmbunătățirii balanței azotate, creșterii nivelurilor serice ale albuminei și ameliorarea hipersensibilității întârziate nu mai sunt acceptate.

Nutriția perioperatorie Dacă este știut că pacienții malnutriți se recuperează foarte greu postoperator, în schimb nu se știe în ce măsură nutriția parenterală preoperatorie aplicată acestora îmbunătățește capacitatea de recuperare în urma intervenției chirurgicale. Totuși, o analiză sintetică a 18 studii pe scară redusă și cu ajutorul studiilor efectuate de către Veterans Administration a constatat că nutriția parenterală preoperatorie are efect pozitiv asupra pacienților sever malnutriți care necesită intervenție chirurgicală. La pacienții supuși nutriției parenterale

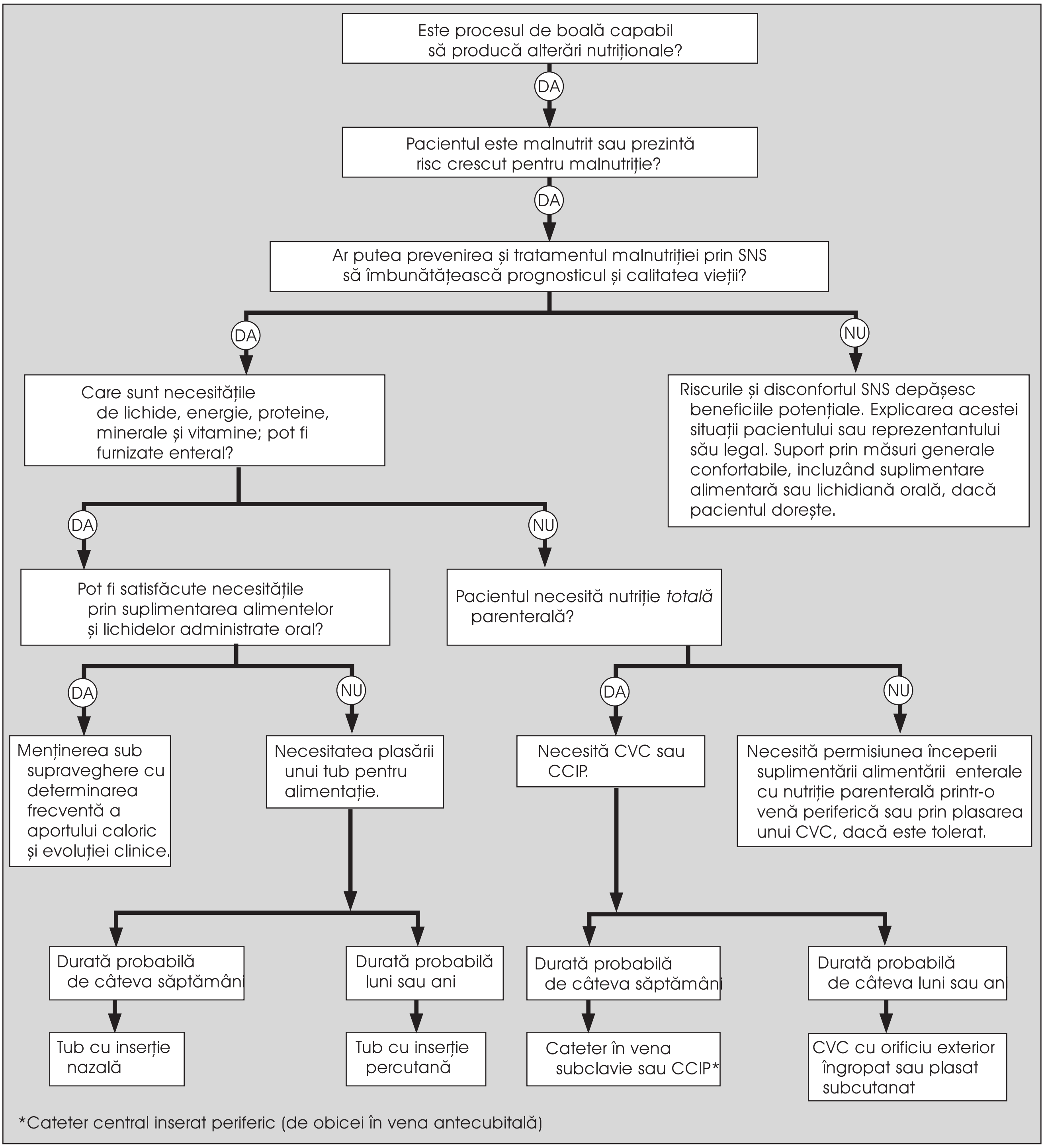


FIGURA 78-1 Ar trebui utilizat suportul nutrițional specializat (SNS)? Iată algoritmul de decizie. (CCIP - cateter central cu inserție periferică; CVC - cateter venos central)

incidența complicațiilor neinfecțioase (de exemplu, embolie pulmonară, vindecarea întârziată) a fost scăzută în perioada postoperatorie. Când pacienții prezintă malnutriție moderată sau medie, riscul infecției prin nutriția parenterală preoperatorie este mai mare decât beneficiile. Există pericolul apariției septicemiei și al altor complicații infecțioase care nu sunt legate direct de linia venoasă centrală, cum ar fi pneumonia sau infecția plăgii. Pentru a fi eficientă, nutriția parenterală preoperatorie trebuie aplicată minim 7-14 zile.

Nutriția enterală preoperatorie, când este posibilă, este sigură și mai ieftină, mai ales dacă este asigurată la domiciliu.

Suportul nutrițional postoperator imediat este indicat pacienților care au primit suport preoperator și pacienților care au puține șanse de a relua alimetația orală în mai puțin de 10 zile. Obișnuit, este folosită calea parenterală, datorită ileusului postoperator sau a riscului de dehiscență a anastomozei intestinale. Cu toate acestea, alimentația jejunală prudentă este în mod egal de bine tolerată. Suplimente cu formule enterale specializate care conțin o varietate de nutrienți necondiționat esențiali pot aduce beneficii, mai ales la pacienți deosebit de imunodeprimați, în condiții postoperatorii (tabelul 78-2).

Starea critică Suportul nutrițional instituit foarte devreme (în cursul primelor 48 ore) îmbunătățește supraviețuirea, reduce infecțiile și durata spitalizării la pacienții cu traumatisme craniene, arsuri și traumatisme abdominale severe. Terapia enterală, unde a fost posibilă, s-a dovedit superioară terapiei parenterale, așa cum au arătat câteva studii randomizate. Încă nu se cunosc motivele acestui efect benefic al nutriției enterale instituite precoce; o asemenea terapie precoce a asigurat beneficii comparabile și pacienților traumatizați, dar care nu au prezentat malnutriție evidentă. Studii efectuate pe animale sugerează că alimetația enterală are ca efect scăderea infecțiilor sistemice cu entero-bacterii și reduc răspunsul catabolic sistemic. Acest

Tabelul 78-1

Costul estimat și numărul persoanelor care beneficiază de alimentație parenterală și enterală în SUA în 1992

	Costuri (milioane $)		Pacienții (mii)	
Situație clinică	**Parenteral**	**Enteral**	**Parenteral**	**Enteral**
Spital	6000	1200	500	1000
La domiciliu	780	357	40	152
Cămine, azil	6	410	<1	177
Centru de dializă	20	<1	3	<1

SURSĂ: Estimările din spital bazate pe Anderson and Steinberg (date folosind datele de creștere menționate). Estimările datelor extra-spitalicești bazate pe Howard et al. (Medicare data and North American HPEN Registry information).

fenomen nu a fost obiectivat la oameni, dar alimentația enterală poate preveni înmulțirea bacteriană excesivă și scade incidența pneumoniei de aspirație.

Practic, se pune problema de a obține acces jejunal la un bolnav aflat în stare critică, deci greu transportabil în vederea intubării sub control ecografic sau radiologic. Uneori, pe cale nazală sau percutană, se poate monta la patul bolnavului un tub de alimentare jejunală și de aspirație gastrică. Când apare indicația de laparatomie, un tub de alimentație poate fi plasat intraoperator.

Cele mai multe studii privind alimetația enterală la pacienți în stare critică au folosit fie o formulă completă polimerică, fie una cu proteine hidrolizate. Formulele parenterale îmbogățite cu cantități mari de aminoacizi ramificați (AAR) îmbunătățesc balanța azotată, dar par să afecteze recuperarea clinică.

Cașexia neoplazică Studii nerandomizate precoce au sugerat că pacienții canceroși cu cașexie beneficiază în urma nutriției parenterale, dar alte studii randomizate au demonstrat că există mai multe riscuri decât beneficii pentru pacienții care sunt supuși chimioterapiei sau radioterapiei. Neoplazicii cu malnutriție severă care sunt supuși intervenției chirurgicale se pare că beneficiază de efectele preoperatorii ale nutriției parenterale, ca și alți bolnavi malnutriți.

În două studii randomizate prospective, supraviețuirea pe termen lung a fost mai mare la pacienții cărora li s-a efectuat transplant de măduvă asociat cu nutriție parenterală sau enterală în faza citoreducțională. Susținerea nutrițională nu a influențat nici frecvența complicațiilor infecțioase inițiale, nici rejecția grefei sau boala grefă-contra-gazdă. Morbiditatea imediată este redusă dacă suplimentele cu glutamină sunt asociate soluției de nutriție parenterală.

Pentru pacienții neoplazici cu boală intratabilă, hrănirea enterală este de obicei justificată dacă este preferată de pacient și familie. Nutriția parenterală ar trebui asigurată doar dacă se așteaptă ameliorarea stării clinice și atunci când calitatea supraviețuirii la domiciliu este previzibilă în interval de câteva luni.

Insuficiența hepatică Malnutriția este frecventă în afectarea hepatică avansată. Pacienții cu insuficiență hepatică

Tabelul 78-2

Nutrienți condiționat esențiali

		Date experimentale	
Nutrient	**Funcție metabolică**	**Studii pe animale**	**Studii pe oameni**
Glutamina	Combustibil pentru enterocite și imunocite; economisește glutationul hepatic	Îmbunătățește morfologia intestinală și crește absorbția glucozei; scade translocația bacteriană	Suplimentele parenterale determină frecvența infecțiilor și durata spitalizării la pacienții cu transplant de măduvă osoasă
Nucleotide	Derivații (AMP_C, GMP_C) sunt mediatori în multe procese metabolice	Cresc eficacitatea imunității și regenerarea intestinală și hepatică postlezională.	La adulți în stare critică, scad infecțiile și durata spitalizării
Arginina	Accentuează citotoxicitatea limfocitară prin intermediul oxidului nitric; substrat al sintezei de peptide; promovează sinteza proteică prin eliberare de hormon de creștere uman	Suplimentele îmbunătățesc supraviețuirea după arsuri, traumatisme, infecții severe; efect antitumoral	Crește numărul celulelor T helper la pacienți operați pentru cancer; scade durata spitalizării; crește capacitatea de vindecare a plăgii
Aminoacizi ramificați	Nivelul muscular reglează catabolismul proteinelor din mușchi; scad la pacienții cu catabolism accelerat, în special cei cu boli hepatice	Suplimetele reduc catabolismul proteinelor din mușchi, cresc balanța azolată	Suplimentele scad balanța encefalopatiei hepatice și cresc balanța azotată la pacienți septici, dar nu s-a demonstrat un efect asupra supraviețuirii
Aminoacizi ce conțin sulf[metionina ↓ S-adenozin metionina (SAM) ↓ homocisteina ↓ cisteină → glutation taurină carnitină]	Glutation, cel mai activ compus citoplasmatic cu rol în neutralizarea radicalilor liberi; taurina conjugă sărurile biliare; carnitina transportă acizii grași în mitocondrie pentru β-oxidare; SAM donează gruparea metil colinei și creatinei	Nivelul scăzut de colină afectează permeabilitatea peretelui celular; depletia de glutation crește daunele celulare produse de radicalii liberi; această depleție este inversată de SAM	Produșii transsulfurați sunt absenți la pacienții cu nutriție parenterală instituită de mult timp; suplimentele cu SAM scad colestaza
Acizi grași cu lanț scurt	Sunt derivați din catabolismul bacterian al fibrelor solubile, cum ar fi pectina; este combustibil pentru enterocite, în special pentru celulele mucoasei colonice	Stimulează creșterea epiteliului intestinal și cresc forța anastomozelor colonice	Scad inflamația intestinului operat
Acizi grași 3-omega	Promovează producția de prostaglandine și leukotriene a seriei N_3-3 (PGE_3, LTB_5, etc.) și reduc producția celor din seria N-6 (PGE_2, LTB_4, etc.), cu rol proinflamator	Scad frecvența bolilor autoimune și adezivitatea plachetară	Scad durata de spitalizare la adulți în stare critică; scad tensiunea arterială, nefrita cu Ig A, artrita reumatoidă, tulburările plachetare în diabetul zaharat de tip 1

acută sau cronică prezintă niveluri scăzute ale aminoacizilor ramificați și creșterea concentrației aminoacizilor aromatici (AAA) în plasmă și în lichidul cefalorahidian. Cercetările prospective randomizate au demonstrat că administrarea unor preparate pentru nutriția enterală și parenterală cu conținut crescut de AAR și AAA în cantitate redusă a dus la îmbunătățirea balanței azotate și la scăderea riscului apariției encefalopatiei. Un studiu multicentric extins a demonstrat ameliorarea supraviețuirii. Preparatele cu conținut îmbogățit în AAR sunt scumpe și vor fi folosite doar în cazul pacienților cu encefalopatie sau care nu tolerează o formulă proteică standard (care aduce 0,8g proteine/kg/zi) fără să dezvolte encefalopatia.

Insuficiența renală Cum aceasta este asociată cu afectarea excreției azotate, este logic să presupunem că restricția proteică ar putea fi benefică pacienților cu insuficiență renală cronică și o restricție proteică mai severă ar îmbunătăți evoluția insuficienței renale acute. Oricum, evoluția afecțiunii renale la pacienții dializați cronic nu este încetinită de dieta hipoproteică administrată oral. S-a demonstrat scăderea incidenței complicațiilor infecțioase și a timpului de spitalizare la pacienții care au primit parenteral aminoacizi esențiali și glucoză, față de pacienții cu insuficiență renală acută care au efectuat tratament perfuzabil doar cu glucoză. Un studiu randomizat mai vechi a arătat beneficiul pe care aminoacizii esențiali îl aduc atunci când reprezintă unica sursă de azot, dar studiile ulterioare au demonstrat efecte benefice similare prin tratamentul cu soluții standard ce conțin atât aminoacizi esențiali, cât și aminoacizi neesențiali. Superioritatea formulelor costisitoare care conțin aminoacizi esențiali sau analogii lor cetonici nu a fost demonstrată. 15-20% din pacienții dializați pentru insuficiență renală cronică au tulburări nutritive semnificative, de obicei datorate anorexiei severe. Uneori, anorexia este ameliorată de dializa avansată sau de tratamentul gastritei, dar de obicei persistă. Tulburările de creștere care apar la pacienții tineri au fost tratate cu nutriție enterală de suplimentare. Această atitudine nu a fost răspândită în cazul pacienților mai vârstnici, dar nutriția parenterală care să asigure un supliment energetic și de aminoacizi poate fi administrată în ultimele 90 minute ale hemodializei; această metodă se spune că ar îmbunătăți apetitul, nivelurile proteinelor serice și greutatea corporală. Studiile randomizate nu au putut demonstra îmbunătățirea supraviețuirii, astfel încât eficacitatea acestui regim nu a putut fi stabilită. Metodele standard de dializă peritoneală continuă în condiții ambulatorii folosesc glucoza, pentru a asigura încărcătura osmotică, astfel că pot fi absorbite anumite cantități de gluoză. Aminoacizii pot înlocui glucoza, și, deci, pot fi absorbiți, înlocuind pierderile de aminoacizi în dializă. Această metodă așteaptă, de asemenea, un studiu randomizat.

Pancreatita Nutriția parenterală nu ameliorează vindecarea medicală a pacienților cu forme medii sau moderate de pancreatită. Totuși, pancreatitele severe sunt asociate cu afectarea nutrițională și supraviețuirea este invers proporțională cu malnutriția. Când suportul nutrițional parenteral este întârziat la peste 72 ore, pacienții cu pancreatită severă prezintă de trei ori mai multe complicații față de pacienții la care tratamentul a fost inițiat mai devreme. În absența hiperlipidemiei severe sau a trombocitopeniei care complică pancreatita, administrarea lipidelor intravenos nu prezintă riscuri și este extrem de utilă când există intoleranță la glucoză. Câteva studii raportează alimentație enterală jejunală cu rezultate bune în pancreatita acută.

Boala inflamatorie intestinală (BII) În această afecțiune, evidențierea deficiențelor nutriționale, cum ar fi scăderea în greutate, întârzierea creșterii, anemia și hipoalbuminemia, este frecventă, de obicei mai pronunțate în boala Crohn decât în rectocolita ulcero-hemoragică (capitolul 286). Suportul nutrițional are rol în remedierea acestor deficiențe nutriționale, mai ales înainte de intervenția chirurgicală. Ținând cont că BII deseori se ameliorează prin devierea fluxului fecal, se pune problema dacă repausul intestinal și nutriția parenterală au rol în tratamentul primar. Studiile prospective randomizate nu au demonstrat beneficii speciale în cazul repausului intestinal. Dietele de bază pot fi utilizate în locul glucocorticoizilor pentru producerea remisiunii în boala Crohn acută, dar recăderile sunt frecvente la reluarea dietei normale. Prin studii controlate s-a constatat că eliminarea cerealelor, drojdiei și a produselor lactate din alimentația pacienților care suferă de boală Crohn poate prelungi durata remisiunii.

Datorită existenței posibilității ca lipidele dietetice specifice să aibă un efect benefic în mai multe afecțiuni imune, probabil prin influențarea căilor prostaglandinelor, dietele bogate în acizi grași 3 omega sunt investigate în BII. În timp ce unele studii sugerează efectul benefic al fibrelor în BII, acestea pot pune probleme în cazul existenței stricturilor.

Sindromul intestinului scurt Înainte de apariția nutriției parenterale, supraviețuirea pacienților cu sindrom sever de intestin scurt rezultat din infarcte mezenterice sau rezecții chirurgicale era excepțională. Terapia parenterală a făcut posibilă supraviețuirea nelimitată chiar a pacienților care au avut doar 30-60 centimetri de intestin restant. În unele cazuri, intestinul restant se adaptează, astfel încât parenteral se administrează doar suplimentarea hidro-electrolitică sau chiar se ajunge gradat la nutriția enterală totală.

Afecțiuni pulmonare Scăderea în greutate a pacienților cu boli pulmonare în stadii avansate se datorează creșterii efortului respirator și aportului alimentar necorespunzător. Pacienții cu boală pulmonară cronică care au greutatea corporală de sub 90% din greutatea ideală prezintă o mortalitate mai mare exprimabilă la 5 ani, indiferent de statusul pulmonar. Aportul energetic recomandat în cazul acestor pacienți este de 1,7 ori mai mare decât cheltuielile energetice bazale. În fibroza chistică, malnutriția poate accelera deteriorarea pulmonară, în timp ce nutriția enterală prin gastrostomă îmbunătățește creșterea și stabilizează sau ameliorează funcția pulmonară, mai ales la copiii mici. Criteriile de selecție a pacienților și costul psihologic al acestor tratamente nu au fost definite. Folosirea unei formule cu conținut scăzut de glucide este utilă în tentativa de renunțare la ventilație asistată, dar superioritatea acestei formule la pacienții cu boală pulmonară cronică, în ambulator, nu s-a stabilit.

Sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) Rolul suportului nutrițional specializat în pierderea ponderală asociată SIDA nu a fost stabilit. Studii efectuate de Kotler au arătat că nutriția parenterală înlocuiește masa musculară atunci când pierderea ponderală este datorată aportului oral inadecvat, fie din cauza unor probleme de cavitate bucală, fie bolii esofagiene sau este datorată absorbției inadecvate ca urmare a bolii de intestin subțire. Totuși, emacierea asociată infecțiilor sistemice și secreției excesive de citokine nu este eficient recuperată prin nutriție parenterală. La pacienții cu infecții sistematice, orice câștig ponderal este datorat mai degrabă apei sau grăsimilor decât masei proteice. Infuzia enterală lentă este adesea bine tolerată, iar rolul ei în faza timpurie a pierderii ponderale asociate cu SIDA este în observație.

Sarcină Hiperemeza gravidică severă poate face imposibilă hrănirea pe cale orală sau enterală prin tub, pierderea mare de greutate și cetoza putând afecta fătul. Hiperemeza gravidică încetează după avort sau postpartum, mecanismele intime ale producerii sale nefiind înțelese. Există numeroase raportări ale menținerii sarcinii până la termen prin susținerea temporară prin nutriție parenterală, dar, în pofida repausului intestinal, greața și vărsăturile persistă.

Nutriția parenterală și enterală la domiciliu Unii pacienți necesită suport nutrițional pe termen îndelungat, și acesta poate fi asigurat la domiciliu. Tabelul 78-3 rezumă recuperarea la domiciliu a 11 pacienți tratați parenteral și 2 pacienți tratați enteral pentru boli digestive grave. Suportul nutrițional nu

este potrivit în cazuri terminale, dar este de luat în calcul când speranța de viață a pacientului este de câteva luni. O asemenea terapie trebuie să fie înțeleasă de pacient, care trebuie să aibă suficient ajutor, astfel încât în cursul tratamentului ambulator să nu intervină evenimente nedorite. Ambele terapii ambulatorii sunt relativ sigure, cu o mortalitate mai mică de 5%.

CONCEPEREA DIETELOR INDIVIDUALE **Necesarul de fluide** Acesta se calculează însumând necesarul zilnic (120 ml/kg corp la copii și 35 ml/kg corp la adulți) cu orice pierdere patologică. Dacă pacientul este sub terapie parenterală, orice aport enteral trebuie scăzut din cantitatea pierderilor patologice. Pentru exemplificare se poate consulta tabelul 78-4. Deoarece pierderea anormală de lichide implică și pierderi minerale importante, este esențială adăugarea acestora (tabelul 78-5) în orice preparat cu administrare parenterală sau enterală.

Necesarul energetic Se poate calcula conform datelor din capitolul 72. Cheltuielile energetice pe termen lung dictează necesitățile, dar în faza inițială a înlocuirii nutriționale necesitățile nu reflectă întotdeauna cheltuielile. De exemplu, pacienții malnutriți sunt hipometabolici, putând folosi doar 85kJ/kg (20kcal/kg) zilnic, dar sunt necesare mai multe calorii pentru încărcarea nutrițională, deoarece odată cu realimentarea crește rata metabolismului iar suplimentul caloric este necesar reparației tisulare. Un pacient cu traumă severă (arsură, traumatism) poate cheltui 165 kJ/kg (40kcal/kg) zilnic, o proporție semnificativă din calorii provenind din catabolismul proteic și gluconeogeneză și din lipoliza indusă de catecolamine. Oxidarea glucozei exogene atinge un platou de 100 kJ/kg (25 kcal/kg) zilnic, administrarea unui supliment de glucoză inducând steatoză hepatică. În plus, asigurarea de calorii suplimentare sub formă de grăsimi exogene nu suprimă lipoliza endogenă. Aceasta se întâmplă deoarece chilomicronii artificiali din soluțiile parenterale grase sunt uleiuri vegetale (din boabe de soia, floarea-soarelui) emulsifiate cu fosfolipid din ou, lipsite de apoproteine și deci nu sunt metabolizate ca lipoproteinele. Din acest motiv, la subiectul cu traumă acută este mai sigură folosirea alimentației parenterale hipocalorice, cu cantități modeste de glucoză și grăsimi.

Soluțiile lipidice pentru uz parenteral sunt disponibile sub formă de emulsii 10% și 20%, transformate în soluții izotone. Pot fi perfuzate independent sau sub formă de soluție „trei în una“, care conțin și aminoacizi și glucoză. Aceste soluții sunt bine tolerate și nu mai este necesară folosirea unor dispozitive perfuzabile separate. Totuși, aceste soluții nu sunt la fel de stabile ca și tradiționala mixtură glucoză și aminoacizi, particulele lipidice destabilizate având potențial de coalescență, formând picături mari și determinând astfel embolii grăsoase. Pentru a fi stabile, soluțiile „trei în una“ trebuie preparate

Tabelul 78-3

Rezumatul recuperării unor pacienți ce suportă terapie nutrițională și enterală la domiciliu (NPED)

				Status terapeutic % la uman[†‡]			Reabilitare[‡§] status, % la 1 an			Complicații[¶] /pacient/an	
Diagnostic	**Număr în grup**	**Vârsta (ani)**	**Supraviețuirea* % terapie**	**Nutriție orală completă**	**Continuarea NPED R_x**	**Deces**	**C**	**P**	**M**	**NPED[‡]**	**non NPED[‡]**
NUTRIȚIE PARENTERALĂ LA DOMICILIU											
Boala Crohn	262	36	96	70	25	2	60	38	2	0,9	1,1
Boala ischemică intestinală	331	49	87	27	48	19	53	41	6	1,4	1,1
Tulburarea motilității	299	45	87	31	44	21	49	39	12	1,3	1,1
Defect intestinal congenital	172	5	94	42	47	9	63	27	11	2,1	1,0
Hiperemeza gravidică	112	28	100	100	0	0	83	16	1	1,5	3,5
Pancreatită cronică	156	42	90	82	10	5	60	38	2	1,2	2,5
Enterită de iradiere	145	58	87	28	49	22	42	49	9	0,8	1,1
Obstrucție cronică prin aderențe	120	53	83	47	34	13	23	68	10	1,7	1,4
Fibroza chistică	51	17	50	38	13	36	24	66	16	0,8	3,7
Cancer	2122	44	20	26	8	63	29	57	14	1,1	3,3
AIDS	280	33	10	13	6	73	8	63	29	1,6	3,3
NUTRIȚIE ENTERALĂ LA DOMICILIU											
Tulburare neurologică a deglutiției	1134	65	55	19	25	48	5	24	71	0,3	0,9
Cancer	1644	61	30	30	6	59	21	59	21	0,4	2,7

* Ratele de supraviețuire la terapie sunt evaluate la un an, calculate prin metode statistice. Acestea vor fi diferite de cele din procentajul deceselor care apare în statusul terapeutic de vreme ce toți pacienții luați în calculul final au evoluție cunoscută?
† Nu sunt evaluați acei pacienți care au revenit în spital sau au schimbat tipul de terapie în 12 luni.
‡ Testul chi-pătrat, $P<0,05$
§ Reabilitarea este desemnată prin termenii completă (C), parțială (P) sau minimă (M), în funcție de capacitatea pacientului de a susține o activitate conformă vârstei.
¶ Complicațiile se referă numai la acele complicații care au necesitat reinternarea
SURSA: Din North American HPEN Registry

de către un farmacist care cunoaște foarte bine proporția optimă a elementelor componente, precum și cantitățile de cationi bivalenți și de microelemente care trebuie adăugate. Pacienții care au nevoie de fier parenteral sau de cantități mari de zinc vor beneficia de acestea în soluții parenterale fără conținut lipidic.

Uleiurile vegetale polinesaturate sunt folosite în majoritatea preparatelor enterale, datorită bunei lor absorbții de către mucoasa gastrointestinală compromisă. Indiferent de calea de administrare, lipidele trebuie să asigure necesarul de acizi grași esențiali (1-4% din aportul energetic să fie reprezentat de acidul linoleic și linolenic). (tabelul 78-6). La pacienții relativ stabili, furnizarea a 30% din necesarul energetic sub formă de lipide reduce problemele create de excesul caloric prin hidrați de carbon (de exemplu, steatoza hepatică). Înlocuirea grăsimilor vegetale polinesaturate cu ulei de pește polinesaturat 3 omega scade probabil răspunsul inflamator în arsuri, traumatisme și iradiere, prin reducerea sintezei prostaglandinelor care agravează răspunsul inflamator.

Necesarul proteic și de aminoacizi Cele 0,8 g/kg/zi de proteine sunt adecvate pentru pacienți nesupuși stressului (de exemplu, cei cu stricturi esofagiene). Când există creșteri catabolice, sunt necesare până la 1,5 g/kg/zi pentru inducerea pozitivării balanței azotate și pentru refacerea masei corporale. Unele studii sugerează că balanța azotată poate fi îmbunătățită prin administrare de hormon de creștere uman, dar nu este clar dacă acesta stimulează creșterea masei musculare sau îmbunătățește vindecarea tisulară. În cazul unui pacient stabilizat, suportul energetic și proteic se determină prin formula:

Balanța proteică = aport proteic – pierderi proteice

unde pierderile de proteine = [azotul ureic din urina din 24 ore (g) + 4] x 6,25; contează, de asemenea, cicatrizarea, refacerea compoziției normale a corpului, reluarea creșterii în lungime.

În cazurile în care există perturbări în folosirea proteinelor (insuficiență hepatică sau renală), pot apărea azotemie sau aminoacizi în concentrații plasmatice anormale. Beneficiul adus de soluțiile enterale sau parenterale speciale, care corectează aceste modificări, nu este cunoscut în encefalopatia hepatică (vezi „Riscurile și beneficiile suportului nutrițional".)

Anumiți aminoacizi sau unele peptide care în mod normal nu sunt esențiali (se pot sintetiza în organism) pot deveni esențiali la pacienți foarte grav bolnavi, la care căile endogene care îi produc sau îi stochează sunt blocate. Astfel se întâmplă în cazul glutaminei, argininei și produșilor de metabolism ai metioninei (vezi tabelul 78-2). Glutamina, un „combustibil" important pentru enterocite și limfocite, este insolubilă și lipsește din multe soluții de uz parenteral, în soluțiile enterale fiind prezentă doar în concentrații joase. Se investighează dipeptide solubile cu conținut de glutamină.

Tabelul 78-5

Volumele de fluid enteric și conținutul lor în sodiu, potasiu, clor și bicarbonat*

	l/zi[†]	Na, mmol/l	K[‡], mmol/l	Cl, mmol/l	HCO_3[§], mmol/l
Aport oral	2-3				
Secreții enterice					
Salivă	1-2	10	30	10	30
Suc gastric	2	60	9	90	0
Bilă	2-3	150	10	90	70
Intestin subțire	1	100	5	100	20
Colon	variabil	40	100	15	60

* Secrețiile enterice sunt, de asemenea, bogate în cationi bivalenți (Ca, Mg, Zn, Cu), iar pierderea lor este crescută în steatoree, fistulă intestinală înaltă, aspirație prelungită.

† Din 9 l/zi de fluid oral sau enteric la partea superioară a intestinului subțire, în mod normal 50% se absorb în jejun, 40% în ileon și 10% în colon. La pacienții cu intestin scurt, colonul poate absorbi cantități mai mari, până la 3 l/zi.

‡ Pierderile de potasiu sunt reduse, cu excepția secrețiilor distale față de valva ileocecală. Schimbul de ioni din colon este parțial controlat de aldosteroni, iar de aceea depleția de Na^+ crește pierderile de K^+ prin scaun.

§ Pierderile de bicarbonat trebuie înlocuite prin intermediul soluțiilor parenterale, ca și compușii acetați sau lactați, datorită posibilei precipitări a bicarbonatului prin legare de anumite substanțe cum este calciul.

Nucleotidele și produșii metabolici înrudiți au efecte benefice asupra sistemului imun, creșterii intestinului subțire, metabolismului lipidic și asupra funcției hepatice. Nucleotidele pot fi sintetizate de novo în toate celulele doar în cantități mici, astfel încât organismul depinde de nucleotidele din dietă sau de căile de stocare care reciclează nucleotidele rezultate din turnover-ul purinei și pirimidinei. Pacienții carentiați nutrițional beneficiază de aportul formulelor îmbogățite de nucleotide.

În general, aminoacizii se administrează parenteral pe cale sistemică și rar pe calea fiziologică a venei porte. În aceste condiții, metionina, singurul aminoacid cu sulf din soluțiile parenterale, este mai mult transaminată în țesuturile periferice decât transsulfuratăîn ficat. Rezultă că produși cum sunt carnitina, taurina și glutationul devin relativ deficitari. Studiile preliminare au indicat că adăugarea unui compus intermediar, S-adenozil metionină, în soluțiile parenterale duce la scăderea colestazei.

Necesarul de minerale și vitamine (tabelul 78-6) Acesta poate fi mai mare în cazul alimentației parenterale decât în cel al nutriției enterale, din mai multe motive: în primul rând, aceste substanțe sunt eliberate în circulația sistemică și nu în cea portală, scurtcircuitând ficatul și fiind eliminate urinar. În al doilea rând, mulți pacienți cu afecțiuni intestinale pierd enteral sodiu, potasiu, clor și bicarbonat (tabelul 76-3), au malabsorbție pentru cationi bivalenți, cobalamina și vitamine liposolubile. Expunerea la oxigen și lumină a soluțiilor perfuzabile poate contribui la distrugerea vitaminelor (mai ales vitamina A) și nutrienții pot adera de tuburi și pungi. Conținutul

Tabelul 78-4

Estimarea necesarului zilnic de lichide

BĂRBAT NORMAL DE 70 KG

Aport	Eliminare
Necesarul normal: 35 x 70 = 2500 ml/zi (din 1200 ml de lichid oral, sau 5 pahare/căni pe zi și alimente solide ce furnizează 1300 ml, 1000 ml din apa conținută în alimente, 300 ml din apa generată de metabolizarea alimentelor)	Urină: 1600 ml/zi Pierderi insensibile: 800 ml/zi Scaun: 100 ml/zi (pierderile prin transpirație pot fi de până la 2 l/zi. Fiecare grad de febră (°C) = 200 ml/zi

PACIENT CU TUB ENTERAL

O femeie de 58 kg în perioada de recuperare după gastrectomie totală pentru cancer gastric, alimentată prin jejunostomie, căreia nu i se administrează nimic oral sau intravenos, dar care înregistrează pierderi de 600 ml/zi prin diaree.

Necesități normale 35 x 58 = ~2000 ml/zi
Pierderi anormale (600 - 100) = 500 ml/zi
Necesități totale = 2500 ml/zi

PACIENT HRĂNIT PARENTERAL

Un bărbat de 66 kg, cu o jejunostomie înaltă, în urma unei rezecții intestinale masive pentru boala lui Crohn, cu aport oral de 2000 ml/zi și pierderi prin jejunostomie de 4000 ml/zi:

Necesități normale 35 x 66 = 2300 ml/zi
Pierderi anormale (4000 - 100) minus aportul oral (2000) = 1900 ml/zi
Necesități totale = 4200 ml/zi

Tabelul 78-6

Necesitățile zilnice enterale (EN) și parenterale (PN) de acizi grași esențiali, minerale și vitamine

	Necesități zilnice, limite pentru adulți	
Substanța nutritivă	**EN**	**PN**
Acizi grași esențiali, % kcal	1-2	2-4
Calciu, g	0,8-1,2	0,4
Fosfor, g	0,8-1,2	0,4-0,8
Potasiu, g	2-5	3-4
Sodiu, g	1-3	1-3
Clor, g	2-5	3-4*
Magneziu, g	0,3	0,3
Fier, mg	10	1-2
Zinc, mg	15	3-12
Cupru, mg	2-3	0,3-0,5
Iod, mg	0,15	0,15
Mangan, mg	2-5	2-5
Crom, μg	0,05-0,2	0,015-0,030
Molibden, μg	0,15-0,3	0,020-0,120
Seleniu, μg	0,05-0,2	0,05-0,1
Acid ascorbic, mg	60	100
Tiamină, mg	1,4	3,0
Riboflavină, mg	1-6	3,6
Niacină, mg	18	40
Biotină, μg	60	60
Acid pantotenic, mg	5	15
Piridoxină, mg	2,0	4,0
Acid folic, μg	400	400
Cobalamină, μg	3,0	5
Vitamina A, μg	1000	1300
Vitamina D, μg	10	5-10
Vitamina E, μg	8-10	10-15
Vitamina K, μg	70-140	200

* În completare la anionii de clor, există un necesar parenteral de echivalenți de bicarbonat pentru a proteja echilibrul acido-bazic. Se asigură 90 mmol sau mai mult de acetat sau lactat zilnic, datorită posibilității bicarbonatului de a precipita cu ingredienți, cum ar fi calciul.

în glucoză se crește gradat, pe măsură ce pacientul dovedește toleranță la cantități mari de glucoză. Monitorizarea clinică și de laborator a pacienților cu nutriție parenterală este prezentată în tabelul 76-7.

NUTRIȚIA PARENTERALĂ **Tehnica perfuzării și monitorizarea pacientului** Nutriția parenterală parțială și pe termen scurt poate fi făcută prin vene periferice, cu condiția ca majoritatea necesarului energetic să fie furnizat de soluții lipidice izotone; în schimb, nutriția parenterală totală pe termen lung trebuie făcută printr-o venă centrală, deoarece implică administrarea de glucoză hipertonă care trebuie rapid diluată într-un flux sanguin considerabil. Tabelul 78-7 prezintă locurile preferabile pentru abordul venos central (vena cavă superioară)și cateterele cele mai potrivite. Cateterele centrale cu inserție periferică sunt cea mai ieftină opțiune pentru nutriția parenterală pe termen scurt. Într-un studiu randomizat, numărul infecțiilor datorate cateterului a fost același ca în cazul cateterelor cu inserție periferică și centrală. Cateterele cu orificiu subcutanat sau cu tunelizare necesită inserție intra-operatorie și sunt mai stabile în folosirea pe termen lung. Cateterele centrale trebuie schimbate la indicația stabilită clinic; schimbarea de rutină este scumpă și riscantă. Soluția de clorhexedină este un antiseptic local mai bun decât alcoolul sau iodophorul. Deși pansamentul transparent este folositor pentru fixarea cateterului și permite observarea facilă a pielii, incidența infecțiilor datorate cateterizării este mai mare decât în cazul folosirii pansamentelor textile uscate; pansamentele transparente noi care nu absorb umezeala sunt în observație. Cateterele din silastic sau poliuretan asociază mai puține complicații decât cele din clorură de polivinil. Câteva tipuri de sisteme lipsite de ac folosesc valve centrale; rata de contaminare a acestor instalații nu este cunoscută încă. Monitorizarea clinică și paraclinică a pacientului cu nutriție parenterală totală este rezumată în tabelul 78-8.

Tabelul 78-7

Accesul venos central pentru nutriția parenterală

Tipul de cateter	**Avantaje**	**Dezavantaje**
Cateter central cu inserție periferică Lumen simplu Lumen dublu	Cost scăzut al inserției, poate fi montat la pat, avantajos mai ales pentru pacienții cu răni la nivelul gâtului cum ar fi traheostonia	Incidență crescută la nivel local; fisuri ale cateterului; necesită asistență cu schimbarea săptămânală
Cateter cu inserție centrală externalizat (subclavie, jugulară, femurală) Lumen simplu Lumen triplu	Poate fi montat la pat; cost relativ scăzut al inserției; poate fi schimbat dacă există indicație clinică cu ajutorul firului de ghidaj; rata infecțiilor este mai mică pentru cateterul subclaviei < jugularei < femuralei	Incidență de 10% a complicațiilor mecanice în momentul inserției, mai mare dacă medicul nu are experiență; este nevoie de linie parenterală de rezervă; incidența infecțiilor e mai mare pentru cateterele cu lumen multiplu.
Cateter cu orificiu subcutanat sau tunelizare	Mai stabil pentru folosirea pe termen lung; când nu este utilizat, orificiul subcutanat permite pacienților să facă duș sau să înnoate	Sistem mai scump, care necesită inserție în sala de operație; orificiul necesită ac lung.

Complicații (tabelul 78-9) *Mecanice* Inserția cateterului în venele centrale va fi făcută doar de personal cu experiență și în condiții de perfectă asepsie. Complicațiile mecanice majore includ pneumotoraxul, hemotoraxul prin lezarea arterei sau venei subclavii, lezarea plexului brahial, malpoziția cateterului într-o venă cerebrală, vena azigos sau în ventriculul drept. Poziționarea corectă a cateterului trebuie confirmată radiologic înainte de începerea perfuzării de soluții hipertone. Cateterele pot ieși din venă ulterior montării corecte, pot rupe vasul sau se pot detașa și produce embolii intracardiace sau în artera pulmonară. Poate apărea tromboză de cateter, mai ales dacă acesta este folosit pentru recoltare de sânge. Tromboza de cateter a venelor centrale este însoțită, de obicei, de infecții. Uneori este eficace deblocarea cateterului prin folosirea urokinazei. Adăugarea dozelor mici de heparină (1000 unități/litru) pentru limitarea trombozei este controversată; nici un studiu randomizat, controlat nu a demonstrat potențiale beneficii, și heparina poate contribui la demineralizarea osoasă care constituie o problemă specială a nutriției parenterale pe termen lung.

Metabolice Supraîncărcarea lichidiană produce insuficiență cardiacă congestivă, mai ales la pacienți vârstnici și debilitați. Glucoza în cantități prea mari produce diureză osmotică și, prin stimularea insulinei, se produce trecerea intracelulară masivă a fosforului și potasiului din spațiul extracelular. Asemenea transfer este mai probabil la pacienții cașectici, care prezintă depleție totală de fosfor și potasiu în organism; scăderea nivelului plasmatic al celor două elemente produce aritmii, disfuncții cardio-pulmonare și simptome neurologice. Pentru evitarea acestora, nutriția parenterală trebuie instituită progresiv și monitorizată atent. Cantitatea de glucoză se crește progresiv, pe măsură ce pacienții dezvoltă toleranță la încărcarea cu glucoză.

Complicațiile metabolice tardive constau în afectare hepatică de tip colestatic, cu sindrom de bilă groasă și formare de calculi biliari. Nu se cunoaște cauza exactă a afectării hepatice, dar se pare că tulburarea metabolismului aminoacizilor sulfurați joacă un rol important. Colestaza este asociată probabil cu

Tabelul 78-8

Monitorizarea pacientului cu nutriție totală parenterală

DATE CLINICE MONITORIZATE ZILNIC	
Senzația de bine: simptome sugerând supraîncărcarea lichidiană, glucoză sanguină crescută sau scăzută, dezechilibrare electrolitice etc.	
Creșterea forței, observată prin activitățile zilnice: ridicare din pat, plimbare, urcatul scărilor	
Semne vitale: temperatură, presiune sanguină, frecvența pulsului și respirației	
Balanța fluidelor: greutate; aport de lichide (intravenos +/- enteral), pierdere de lichide (urină, scaun, aspirație gastrică etc.)	
Echipamentul pentru nutriția parenterală: compoziția soluției nutritive, tuburi, pompă, filtru, cateter, protecție a dispozitivului (controlul tegumentului pentru observarea infecțiilor locale când se schimbă pansamentul protector)	
DATE DE LABORATOR	
Glucoză plasmatică	De patru ori pe zi până ce starea pacientului devine stabilă
Glucoza sanguină Na^+, K^+, Cl^-, HCO_3^- Azotul ureic sanguin	Zilnic, până ce încărcarea cu glucoză și starea pacientului sunt stabile, apoi de două ori pe săptămână
Albumină serică, transferina (sau TIBC) Studierea funcției hepatice Creatinină serică Ca^{2+}, PO_4^{2-}, Mg^{2+} Hb/Ht, numărătoarea leucocitelor	Zilnic, apoi bisăptămânal
Timpul de protrombină, timpul parțial de tromboplastină Testarea cantității de minerale și vitamine dacă este indicat	Zilnic, apoi bisăptămânal

lipsa stimulării enterale și este puțin probabil să apară în prezența unui aport enteral minim. Nutriția parenterală induce hipercalciurie, care poate duce la balanță negativă a calciului în organism și la osteopenie. Hipercalciuria se pare că este cauzată de mai mulți factori, inclusiv de efectele perfuzării de aminoacizi și de încărcătura acidă fixă a conservantului bisulfitic. În trecut, soluțiile de hidrolizate proteice produceau contaminarea cu aluminiu, cu afectarea mineralizării osoase; aluminiul poate încă să existe ca aditiv în unele soluții perfuzabile, cum ar fi calciul gluconat. Îndată ce pacientul supus nutriției parenterale pe termen lung trece de la faza catabolică la cea anabolică, este necesară suplimentarea cu acizi grași esențiali, minerale, vitamine, pentru a preveni posibilele deficiențe (tabelul 78-6).

Infecțioase Infectarea căilor de abord venos se produce rareori în primele 72 de ore, de obicei febra apărută în acest interval datorându-se unei infecții localizate în altă parte a organismului sau altei cauze. Infectarea abordului venos este probabilă când febra scade, la reducerea ratei de perfuzare a soluțiilor. Culturile pozitive din liniile centrale sugerează septicemia de cateter, mai ales când nu se poate identifica o altă sursă de infecție în organism și dacă microbul evidențiat este stafilococul sau Candida. Dacă infecția micotică se poate rezolva prin resurse proprii ale organismului (după scoaterea cateterului), infecțiile bacteriene sau cu fungi mai agresivi necesită terapie antibiotică. Septicemia de cateter este mai probabil să apară când sunt folosite catetere venoase cu lumen triplu; cateterele cu lumen unic folosite exclusiv pentru nutriția parenterală, cateterele centrale cu inserție periferică și cateterele tunelizate au o incidență egală a septicemiei de cateter. Atunci când profilaxia cu antibiotice nu este indicată, septicemia de cateter recurentă poate fi evitată prin staționarea unor cantități

Tabelul 78-9

Complicațiile nutriției parenterale totale (NPT)

Primele 48 h	Primele 2 săptămâni	Următoarele 3 luni
MECANICE		
Complicații la inserția cateterului Malpoziție cefalică Pneumotorax Hemotorax Detașarea liniei de perfuzie cu pierderi de sânge și embolie gazoasă	Ieșirea cateterului din venă, de obicei dacă este Silastic Detașarea liniei de perfuzie cu pierderi de sânge și embolie gazoasă	Detașarea tubului de perfuzie de cateter cu pierderi sanguine sau embolie gazoasă Rupturi sau fisuri în cateter
METABOLICE		
Supraîncărcare lichidiană Hiperglicemie Hipofosfatemie Hipopotasemie	Insuficiență cardiorespiratorie Comă hiperosmolară, hiperglicemică necetozică Dezechilibru acido-bazic Dezechilibru electrolitic	Deficit de acizi grași esențiali Deficit de zinc, cupru, crom, seleniu, molibden Deficit de fier Deficite vitaminice Edeme de realimentație Boală metabolică osoasă specifică NPT Afectare hepatică specifică NPT
INFECȚIOASE		
	Septicemie de cateter	Septicemie de cateter și infecții locale Infecții locale

minime de antibiotice în lumenul cateterului cu un „dop“ de heparină sau printr-un „manșon“ la inserția cateterului.

NUTRIȚIA ENTERALĂ **Plasarea tubului și monitorizarea pacientului** Tipurile de tuburi enterale, tehnica inserării, utilizarea și posibilele probleme sunt subliniate în tabelul 78-10. Câteva dintre soluțiile centrale disponibile sunt listate în tabelul 78-11. Pacienții care beneficiază de nutriție enterală prezintă risc pentru o parte din complicațiile metabolice menționate la nutriția parenterală, monitorizarea trebuind să fie identică (tabel 78-8). Deoarece tuburile cu diametru mic pot fi ușor mișcate din locul amplasării, poziția tubului trebuie testată prin aspirația lichidului digestiv și determinarea pH-ului fluidului intestinal (< 4 în stomac, > 6 în jejun).

Complicații *Aspirația* Pacienții debilitați, cu evacuare gastrică nesatisfăcătoare și cu alterarea deglutiției și a mecanismelor tusei au risc de aspirație. La pacienții conectați la aparatul de ventilație, aspirarea traheală induce tuse și provoacă regurgitare gastrică, în acest caz sonda endotraheală cu balonaș și manșonul traheoslomiei rareori prevenind aspirația pulmonară a lichidului regurgitat. În aceste condiții, este mai sigură folosirea unui tub larg, care să permită verificarea cu acuratețe a conținutului rezidual gastric și, la nevoie, evacuarea acestuia înainte de aspirarea traheei sau folosirea nutriției jejunale.

Deși stomacul își păstrează motilitatea normală și este capabil să fragmenteze alimentele și apoi să le propulseze în duoden, se preferă administrarea constantă a fluidelor din soluțiile enterale, deoarece aceasta este mai bine tolerată de către pacienți decât bolusurile intermitente introduse gastric. Infuzia continuă se poate realiza cu ajutorul unei pompe speciale, mai ales în cazul tuburilor cu lumen fin care au o mai mare posibilitate de obstrucție. Dacă se anticipează hrănirea enterală pe termen lung, majoritatea pacienților preferă tubul gastric plasat endoscopic, radiologic sau chirurgical. În ambulator, tubul de gastrostomă poate fi transformat într-un „buton“ la nivelul pielii.

Tabelul 78-10

Tuburi pentru nutriția enterală

Tehnică de plasare	Utilizări clinice	Posibile accidente
TUB NAZOGASTRIC		
Măsurare externă: fosă nazală, ureche la apendice xifoid; tubul rigidizat prin apă înghețată sau un mandren; testarea poziției prin injectarea de aer și auzirea la auscultație a bulelor de aer care trec prin fluid, prin aspirarea conținutului gastric acid sau radiologic	Pe termen scurt (câteva săptămâni); plasarea poate fi intermitentă; pentru folosire pe termene mai lungi, hrănire în bolus sau în flux continuu cu pompă mai bine tolerată	Pneumonie de aspirație prin regurgitarea conținutului gastric; iritarea nazofaringelui sau joncțiunii esofagogastrice cu sângerare și/sau strictură.
TUB NAZOJEJUNAL		
Măsurători externe: fosă nazală, ureche la spina iliacă anterosuperioară (adulți), la maleola medială (copii); tubul poate trece spontan prin pilor dacă pacientul stă pe partea dreaptă; sau tubul este plasat în jejun cu un mandren sub control fluoroscopic sau sub control endoscopic	Pe termen scurt; când golirea gastrică este afectată sau când se dorește scurtcircuitarea unei fistule înalte, necesită flux continuu, cu pompă	Trecerea tubului prin pilor (poziția trebuie verificată prin aspirare de conținut cu pH > 6), necesită infuzie continuă – tendință la diaree care poate fi stăpânită de formule cu conținut în fibre.
TUB PENTRU GASTROSTOMIE		
Tubul se plasează prin peretele abdominal în stomac, printr-o tehnică radiologică percutană sau endoscopică, folosind anestezic local; se poate monta chirurgical pentru uz ambulator, pe termen lung se poate efectua un „buton“	Acces pe termen lung; se folosesc când este afectată deglutiția sau afectarea absorbției în intestinul subțire care necesită infuzie continuă	Iritație peritubulară; aspirarea conținutului gastric; deplasarea tubului în cavitate peritoneală sau dacă este fixat cu balon, migrare cu obstrucția pilorului
TUB PENTRU JEJUNOSTOMIE		
Tubul subcutanat, plasat radiologic sau endoscopic prin pilor, sau chirurgical prin peretele abdominal în ansa jejunală proximală și ancorat la peretele anterior prin sutură; tuburi fine sau tuburi cu capăt larg	Acces pe termen lung; se folosesc în afectarea evacuării gastrice; necesită infuzie continuă	Fistule jejunale mai ales la cele cu capăt larg; înfundarea sau malpoziția tubului; diaree
TUB COMBINAT PENTRU GASTROJEJUNOSTOMIE		
Plasate subcutanat, radiologic, endoscopic sau intra-operator; tuburi plasate intragastric pentru aspirație gastrică continuă sau intermitentă și cu ramificație jejunală pentru hrănire enterală	Permite simultan aspirare gastrică și infuzie jejunală; se folosește special la pacienții cu risc de aspirație a conținutului gastric sau cu pancreatită acută sau fistule proximale sau la cei cu afectarea evacuării gastrice	Blocare; iritație în jurul sediului de ieșire al tubului

Tubul nazo-jejunal reduce riscul de aspirație. Totuși, plasarea fluoroscopică a acestor tuburi prin pilor necesită timp și este deseori urmată de revenirea acestuia în stomac. Mai sigură este plasarea percutanată gastro-jejunală, sub control radiologic.

Diareea Nutriția enterală produce deseori diaree, mai ales dacă funcțiile intestinale sunt compromise prin afecțiuni intestinale sau prin administrarea de medicamente. Diareea poate fi controlată prin hrănire continuă în cantități mici, prin adăugarea mucilagiilor hidrofile (psyllium), prin medicație anticolinergică. Diareea stimulată prin nutriția enterală nu implică obligatoriu malabsorbția compușilor nutritivi (alții decât apa și electroliții). Mai mult, deoarece aceștia au efecte trofice asupra mucoasei și stimulează bariera imunologică intestinală, nu se recomandă oprirea nutriției enterale în prezența diareei, nici chiar atunci când e necesar aportul parenteral de suplinire a pierderilor.

COSTUL TERAPIEI NUTRIȚIONALE Aproximativ 25% din pacienții internați în spitalele de cronici au montate catetere centrale, și 25-30% din aceste catetere sunt folosite pentru nutriția parenterală. Incidența infecțiilor de cateter reflectă calitatea actului medical și a condițiilor oferite și variază de la 2 la 30% din catetere/zi, în funcție de tipul de pacient. La pacienții în stare critică, infecția de cateter este asociată cu o mortalitate de 35%, costul estimându-se la aproximativ 40 000$/supraviețuitor. Cele mai multe complicații derivă din inserția defectuoasă și urmărirea cateterului, decât de defecțiuni ale instalației. În secțiile speciale din spitalele mari în care inserția și urmărirea liniilor de cateterizare este făcută de echipe special instruite, complicațiile au fost reduse în procent de 80%, cu un impact semnificativ asupra recuperării bolnavilor și costurilor.

Schimbarea de optică asupra suportului nutrițional la pacienții spitalizați, cu punerea accentului pe alimentația enterală, promite o scădere semnificativă a costurilor. Nutriția parenterală la domiciliu este de două ori mai ieftină decât în spital, iar costul nutriției enterale la domiciliu reprezintă o zecime din costul intraspitalicesc.

BIBLIOGRAFIE

American College Of Physicians: Position paper: Parenteral nutrition in patients receiving cancer chemotherapy: A meta-analysis. Ann Intern Med 110:734, 1989

Anderson GF, Steinberg EP: DRGs and specialized nutritional support: The need for reform. J Parenter Enter Nutr 10:3, 1986

Bower RH et al: Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides and fish oil in intensive care unit patients. Results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. Crit Care Med 23:436, 1995

Tabelul 78-11

Preparate pentru nutriția enterală

Caracterizarea compoziției	Indicații clinice
PREPARATE STANDARD PENTRU NUTRIȚIA ENTERALĂ	
1. Produse dietetice complete (+)*	Potrivite pentru majoritatea pacienților care necesită hrănire enterală; sunt disponibile formule aromatizate pentru hrănirea orală
a. Conținut caloric 1 kcal/ml	
b. Proteine ~ 14% din calorii, caseinat, lactalbumină, proteine din soia	
c. Grăsimi ~ 30% din calorii, soia, porumb, floarea soarelui	
d. Glucide ~ 60% din calorii, amidon de porumb hidrolizat, maltodextrină, sucroză	
e. Aportul zilnic recomandat de minerale și proteine pentru o dietă de peste 1500 kcal/zi	
f. Osmolaritate (mosmol/kg) ~ 300	
PREPARATE MODIFICATE PENTRU NUTRIȚIA ENTERALĂ	
1. Conținut caloric 1,5-2 kcal/ml (+)	Pacienți cu restricție hidrică
2.	
a. Conținut proteic înalt ~ 20% din calorii (+)	Pacienți cu malnutriție și capacitate de vindecare mică
b. Proteine hidrolizate la peptide cu lanțuri mici (++)	Digestie/absorbție proteică scăzută sau alergie
c. Conținut crescut de glutamină, arginină, aminoacizi sulfurați, nucleotide (+++)	Pacienți cu imunitate compromisă
d. Conținut crescut de AAR Conținut scăzut de AAA (+++)	Pacienți cu insuficiență hepatică cu restricția proteinelor la sub 0,8 g/kg, zilnic
e. Conținut scăzut de proteine, K, Mg și fosfor (++)	Pacienți cu insuficiență renală
f. Conținut scăzut de proteine și minerale și vitamine, bogat în aminoacizi esențiali (+++)	Pacienți cu insuficiență renală nedializați
3.	
a. Sărac în grăsimi, substituție parțială a trigliceridelor cu lanț mediu	Malabsorbția lipidelor
b. Conținut lipidic > 40% din calorii (++)	Insuficiență pulmonară cu creșterea P_{CO2} conform formulelor standard
c. Creșterea proporției de acizi grași mononesaturați (++)	Diabet zaharat greu controlabil
d. Bogat în grăsimi polinesaturate 3 omega (ulei de pește) și sărac în grăsimi polinesaturate 6 omega (+++)	Tulburări autoimune și pacienți cu imunitate compromisă
4.	
a. Fibre precum cele din polizaharidele de soia (+)	Diaree/Constipație
b. Fibre precum cele din fructe și vegetale mărunțite (++)	Legare scăzută a fenitoinei
5. Conținut crescut de minerale (Zn) și vitamine (A și C) (++)	Escare de decubit

DALY JM et al: Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega 3 fatty acids in patients after operation: Immunologic, metabolic and clinical outcome. Surgery 112:56, 1992

DETSKY AS et al: Perioperative parenteral nutrition: A meta-analysis. Ann Intern Med 107:195, 1987

FLYNN MB, LEIGHTTY FF: Preoperative outpatient nutritional support of patients with squamous cancer of the upper aerodigestive tract. Am J Surg 154:359, 1987

FREZZA M et al: Oral *S* adenosyl methionine in symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. Gastroenterology 99:211, 1990

GIAFFER MH et al: Controlled trial of polymeric versus elemental diet in treatment of active Crohn's disease. Lancet 335:816, 1990

GRAHM TW et al: The benefits of early jejunal hyperalimentation in the head-injured patient. Neurosurgery 25(5):729, 1989

GREENBERG GR et al: Controlled trial of bowel rest and nutritional support in the management of Crohn's disease. Gut 29:1309, 1988

HERNDON DN et al: Increased mortality with intravenous supplemental feeding in severely burned patients. J Burn Care Rehab 10:309, 1989

HILL GL: Body composition research: Implications for the practice of clinical nutrition. J Parenter Enter Nutr 16:197, 1992

HOWARD L et al: Current use and clinical outcome of home parenteral and enteral nutrition therapies in the United States. Gastroenterology 109:335, 1995

KALFARENTZOS FE et al: Total parenteral nutrition in severe acute pancreatitis. J Am Col Nutr 10(2):156, 1991

KUDSK KA et al: Enteral versus parenteral feeding: Effect on septic morbidity following blunt and penetrating trauma. Ann Surg 215(5):503, 1992

LIPMAN TO: Clinical trials of nutrition support in cancer. Hematol Oncol Clin North Am 5:91, 1991

MCCANN RM et al: Comfort care for terminally ill patients. JAMA 272:1263, 1994

MOORE FA et al: TEN vs. TPN following major abdominal trauma-reduced septic morbidity. J Trauma 29:916, 1989

MOORE FA et al: Clinical benefits of an immune-enhancing diet for early post injury enteral feeding. J Trauma 37:607, 1994

NAYLOR CD et al: Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy: A meta-analysis. Gastroenterology 97:1033, 1989

Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients: Veterans Administration total parenteral nutrition cooperative study. N Engl J Med 325:525, 1991

RAAD II et al: Infectious complications of indwelling vascular catheters. Clin Infect Dis 15:197, 1992

RIORDAN AM et al: Treatment of active Crohn's disease by exclusion diet: East Anglian Multicenter Controlled Trial. Lancet 342:1131, 1993

SITZMANN JV et al: Statement on guidelines for total parenteral nutrition. Dig Dis Sci 34:489, 1989

WEINSIER RL et al: Cost containment: A contribution of aggressive nutrition support in burn patients. J Burn Care Rehabil 6:436, 1985

WEISDORF S et al: Influence of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. Transplantation 43:833, 1987

WOLFSON M: Use of nutritional supplements in dialysis patients. Semin Dialysis 5:285, 1992

ZIEGLER TR et al: Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. Ann Intern Med 116:821, 1992

79 *Jean D. Wilson*

DEFICITUL ȘI EXCESUL DE VITAMINE

Vitaminele au câteva roluri în afecțiunile omului. Deficiența unei singure vitamine este rar endemică, chiar în cadrul țărilor în curs de dezvoltare, lipsa vitaminelor apărând mult mai frecvent fie în cadrul malnutriției generale, hrănirii inadecvate, ca o complicație a altor boli, cum ar fi malabsorbția sau alcoolismul, ca o consecință a terapiilor complexe de tipul hemodializei sau nutriției parenterale totale, fie ca rezultat a unei erori congenitale de metabolism. Excesul vitaminic este, în acest moment, mult mai frecvent decât deficitul.

În fiziopatologia vitaminelor, merită enunțate câteva puncte: (1) Imposibilitatea organismului uman de a sintetiza compuși organici, astfel încât acesta depinde de aportul lor exogen, este rezultatul unei mutații, adaosul de vitamine în alimentație fiind o formă de tratament în cazurile de erori metabolice congenitale. În unele cazuri, cum este limitarea capacității de sinteză a tiaminei, boala poate surveni practic la orice specie din regnul animal, mutația producându-se precoce în evoluție; în alte situații, de exemplu, defectul monogenic care împiedică sinteza acidului ascorbic, rasa umană „împarte“ boala doar cu câteva specii, cum este cobaiul. (2) Ceea ce individualizează aportul vitaminic, din rândul celorlalți constituenți organici, este faptul că, spre deosebire de aminoacizi și acizii grași, de exemplu, necesarul de vitamine este foarte redus. Aceasta se datorează faptului că vitaminele nu au rol plastic sau energetic, ci funcționează drept grupări prostetice pentru constituenții tisulari minori cantitativ sau ca și cofactori catalitici în reacțiile biologice; la fel ca majoritatea catalizatorilor, vitaminele sunt necesare în cantități reduse. (3) Deficitul unor vitamine (de exemplu, acidul pantotenic) nu a fost niciodată descris la om, ceea ce înseamnă fie că aceste vitamine sunt ubicuitare în toate sursele alimentare, fie că se conservă foarte eficient în organism; deficiența devine exprimată (dacă există într-adevăr) numai în contextul deficitelor vitaminice și nutriționale mixte. (4) Alcoolismul este terenul pe care se dezvoltă multe deficiențe vitaminice. Acest fapt este consecința unor multipli factori care se întrepătrund și care includ scăderea aportului nutrițional, alterarea absorbției și depozitării vitaminelor și, în unele cazuri, factori genetici predispozanți. (5) Mijloacele biochimice disponibile pentru evidențierea deficitului de vitamine sunt limitate, iar rolul acestor deficite în boala investigată nu este întotdeauna recunoscut, datorită faptului că terapia vitaminică nespecifică este o parte constituentă a terapiei standard de susținere. În consecință, suspectarea diagnosticului de hipovitaminoză în prezența unor manifestări sugestive este esențială, iar demonstrarea efectelor pozitive ale terapiei vitaminice poate constitui cea mai exactă cale de confirmare diagnostică. (6) Hipervitaminozele rezultă fie prin aport alimentar excesiv, fie, mai frecvent, prin ingestie voluntară. Sindroamele toxice produse de excesul de vitamine liposolubile A și D sunt bine cunoscute, în timp ce consecințele toxicității vitaminelor hidrosolubile sunt inconstante și mult mai puțin înțelese.

DEFICIENȚE VITAMINICE

NIACINA (PELAGRA) **Biochimie** *Niacina* este denumirea generică pentru acidul nicotinic (acid piridin-3-carboxilic) și derivații care exercită activitate identică acestuia (figura 79-1). Într-un anume sens, niacina nu este o vitamină, ea putându-se sintetiza în organism din triptofan (la om, din 60 mg în triptofanul dietetic rezultă 1 mg niacină). În consecință, o dietă adecvată trebuie să ia în calcul atât triptofanul, cât și niacina. Multe alimente, mai ales cerealele, conțin forme legate de niacină, aceasta nefiind disponibilă pentru nutriție.

Vitamina este rapid absorbită din intestin prin mecanisme de transport active și pasive. Capacitatea de absorbție a niacinei este de 3-4 g/zi (la om). Aproximativ o cincime este decarboxilată până la acid nicotinuric, iar restul este excretată prin urină sub formă de produși metilați, mai ales N-metilnicotinamidă (NMN) și N-metil-2-piridonă-5-carboxamidă.

Mecanism de acțiune Niacina este o componentă esențială a nicotinamid-adenin-dinucleotidului (NAD) și nicotinamid-adenin-dinucleotid fosfatului (NADP), coenzime pentru multe reacții redox.

Necesar Necesarul și rația zilnică recomandată pentru niacină și triptofan sunt prezentate în tabelul 71-1. Spre deosebire de alte vitamine, necesarul de niacină nu pare să crească în timpul sarcinii.

Depleție experimentală După instituirea unei diete fără niacină și triptofan, excreția urinară a metaboliților niacinei atinge valori minime (< 1,5 mg/zi) după 1-2 luni. Deficiența se manifestă clinic imediat după aceea și constă în dermatită, glosită, stomatită, diaree, proctită, depresie mentală, durere abdominală, vaginită, disfagie și amenoree, manifestări similare cu cele din pelagră.

Deficit clinic Pelagra a fost în trecut o boală endemică în America de Sud și în multe alte regiuni ale globului. Afectarea endemică este de obicei asociată cu consumul crescut de porumb și mei; ea se poate vindeca prin administrare de niacină; totuși, faptul că populații mari își asigură hrana printr-o dietă în care porumbul este alimentul principal, dar nu prezintă pelagră endemică, sugerează că relația dintre aceasta și consumul de porumb nu este liniară. Echivalentul niacinic (niacina disponibilă și triptofanul) al porumbului, deși redus, nu este mai scăzut decât al altor cereale care nu sunt asociate cu pelagra endemică. În consecință, conceptul referitor la patogeneza pelagrei a evoluat de la rolul unei deficiențe vitaminice pure sau al unei deficiențe mixte de triptofan și niacină disponibilă spre o etiologie mult mai complicată. Afecțiunea se poate datora unui dezechilibru în conținutul de aminoacizi al dietei sau unei stări carențiale complexe. Măcinarea porumbului influențează biodisponibilitatea niacinei în cereale. Prepararea hranei în America Latină implică tratarea porumbului cu substanțe alcaline, acest procedeu ajutând probabil la hidroliza acidului nicotinic legat și la inactivarea toxinelor acumulate în grăunțele contaminate cu mucegaiuri. Degerminarea cerealelor în timpul măcinării, practicată în Statele Unite, este posibil să inhibe eliberarea niacinei legate. Efectul acestor tratamente ar putea fi prevenirea, respectiv predispunerea, la apariția pelagrei, atunci când porumbul este un element major al dietei.

Oricare ar fi cauza, pelagra endemică a dispărut concomitent cu îmbunătățirea nivelului educației nutriționale și cu folosirea pe scară largă a suplimentării cerealelor cu niacină, dar tot mai apare sub formă endemică, de exemplu printre refugiați. Pelagra este o manifestare rară a două modificări ale metabolismului triptofanului, sindromul carcinoid – în care până la 60% din triptofan este catabolizat pe o cale metabolică, de obicei minoră (capitolul 93) – și boala Hartnup (capitolul 349), o afecțiune ereditară în care mai mulți aminoacizi, inclusiv triptofanul, sunt absorbiți în cantitate redusă din alimentele ingerate. În ambele cazuri, pelagra se datorează scăderii disponibilității echivalenților niacinei și se poate vindeca prin administrarea unor mari cantități de niacină.

Pelagra este o boală cronică emaciantă, asociată tipic cu dermatită, demență și diaree. Dermatita este bilaterală, simetrică, apare în zonele expuse luminii solare, fiind fotosensibilă. Semnele psihice sunt pronunțate: fatigabilitatea, insomnia și apatia pot preceda dezvoltarea unei encefalopatii caracterizate prin confuzie, dezorientare, halucinații, pierderea memoriei și în cele din urmă psihoză organică. Coexistența altor deficite vitaminice poate produce parestezii și polinevrite. Când este

prezentă, diareea rezultă prin generalizarea inflamației la nivelul mucoaselor; alte anomalii ale mucoaselor includ aclorhidria, glosita, stomatita și vaginita. Leziunile cutanate sunt caracterizate prin hiperkeratoză, hiperpigmentare, descuamare. Evoluția este progresivă, timp de mai mulți ani, decesul survenind de obicei secundar complicațiilor. Relația dintre funcțiile de coenzime ale NAD și NADP și simptome nu a fost precizată. Tulburările psihice din pelagră se pot datora scăderii conversiei triptofanului în serotonină.

Nu există un test diagnostic specific, acesta bazându-se pe suspiciunea clinică și pe răspunsul pozitiv la terapia substitutivă. După cum se poate deduce, excreția urinară a metaboliților acidului nicotinic și ai triptofanului este scăzută, dar nu mai mult decât la pacienții cu malnutriție generală. Nivelul plasmatic al triptofanului și NAD, NADP eritrocitar sunt, de asemenea, scăzute.

Administrarea de mici cantități de niacină (10 mg/zi), concomitent cu o cantitate suficientă de triptofan provenită din dietă este de ajuns pentru a se produce vindecarea pelagrei endemice. Cantități mari de niacină (40-200 mg/zi) pot fi necesare în boala Hartnup și în sindromul carcinoid.

TIAMINA (BERIBERI) Biochimie Tiamina conține fragmente de pirimidină și tiazol unite printr-o punte metilen (figura 79-1). Vitamina este sintetizată de o multitudine de plante și microorganisme, dar nu și de animale. Totuși, șobolanii și porumbeii hrăniți cu o dietă fără tiamină pot să nu facă boala dacă primesc cantități mari de fragmente de pirimidină și tiazol, ceea ce sugerează existența unei oarecare abilități de a cupla cele două subunități. Cantități reduse sunt sintetizate în tractul gastrointestinal de către flora microbiană. Tiamina se absoarbe atât prin transport activ, cât și prin difuzare pasivă. Capacitatea de absorbție intestinală la om este de 5 mg/zi. Aproximativ 25-30 mg sunt depozitate, 80% sub formă de tiamină difosfat (pirofosfat), 10% ca tiamină trifosfat, iar restul ca tiamină monofosfat. Cantități mari se găsesc în mușchiul scheletic, inimă, ficat, rinichi, creier. Tiamina este inactivată prin separare în cele două componente de către un număr de enzime (tiaminaze). Unii metaboliți sunt excretați urinar, în principal însăși tiamina (secreție tubulară), un derivat acetilat și derivații acetatului de tiazol și pirimidin carboxilatului.

Mecanism de acțiune Tiamindifosfatul acționează ca o coenzimă în reacții care clivează legături carbon-carbon – decarboxidarea oxidativă a α-cetoacizilor (piruvat și α-cetoglutarat) și a ceto analogilor leucinei, isoleucinei și valinei și reacțiile de transcetolare în ciclul pentozofosfaților. Multe manifestări ale deficitului de tiamină sunt rezultatul inhibării acestor reacții enzimatice și/sau acumulării de metaboliți proximali. În afara funcției sale în metabolismul general, tiamina poate juca un rol specific la nivel neuronal; tiamina și esterii săi sunt prezenți în membrana axonică și stimularea electrică a nervilor produce hidroliza și eliberarea tiamindifosfatului și trifosfatului.

Necesar Rația zilnică recomandată este prezentată în tabelul 72-1. Vitamina este larg răspândită în alimente și lipsește din uleiuri, lipide, amidon de tapioca, zahăr rafinat. În produse vegetale se află în majoritate sub formă de tiamină.

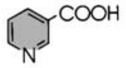
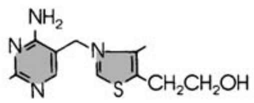
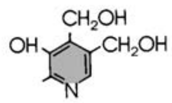
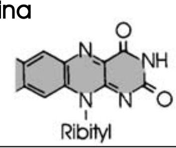
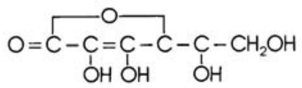
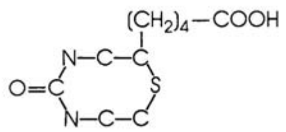
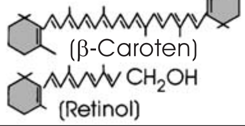
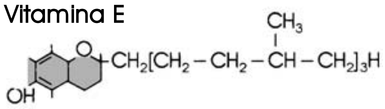
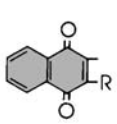
Vitamina	Derivatul activ sau forma cofactor	Funcții principale
Niacina 	Nicotinamid adenin dinucleotid fosfat (NADP) și nicotin adenin dinucleotid (NAD)	Coenzime pentru reacții de oxidare și reducere
Tiamina 	Tiamin difosfat	Coenzimă în scindarea legăturilor carbon-carbon
Piridoxina 	Piridoxal fosfat	Cofactor enzimatic în metabolismul aminoacizilor
Riboflavina 	Flavin mononucleotid (FMN) și flavin adenin dinucleotid (FAD)	Cofactor al reacțiilor de oxido-reducere și grupare prostetică atașată covalent pentru unele enzime
Acidul ascorbic 	Acid ascorbic și acid dehidroascorbic	Participă ca ion redox în cadrul multor reacții biologice de oxidare
Biotina 	Biotina	Apoenzimă pentru carboxilaze
Vitamina A 	Retinol, retinal, Acid retinoic	Formarea proteinelor carotenoide (cu rol în vedere) și a glicoproteinelor (rol în funcționarea celulelor epiteliale)
Vitamina E 	Tocoferol	Antioxidant
Vitamina K 	Menachinonă	Cofactor pentru carboxilarea post translațională a multor proteine, inclusiv a factorilor majori ai coagulării

FIGURA 79-1 Structura și principalele funcții ale unor vitamine implicate în patologia umană.

Învelișul extern al grăunțelor de cereale este foarte bogat în vitamină; de aici se deduce faptul că orezul decorticat sau măcinat este o sursă săracă. În țesutul animal, tiamina este prezentă mai ales sub forma fosfoesterilor. Aceștia se defosforilează sub acțiunea fosfatazelor intestinale și doar forma liberă a vitaminei este absorbită. Pierderi considerabile se produc dacă hrana se prepară la temperaturi de peste 100^{0}C.

Mai mulți factori influențează absorbția și metabolismul vitaminei (și alterează necesitățile zilnice). Unul dintre aceștia este prezența tiaminazelor în alimente ca peștele proaspăt, scoici, creveți, moluște, în unele țesuturi animale crude și în microorganismele din colon. Al doilea este modificarea necesarului zilnic: când lipidele constituie o parte importantă a dietei necesarul scade, iar când cresc glucidele în alimentație, crește și nevoia de tiamină. Sarcina, lactația, tireotoxicoza și febra cresc nevoile vitaminice. Pierderi mari de tiamină pot surveni în cursul terapiei cu diuretice, hemodializei, dializei peritoneale și diareei. Absorbția este afectată în stări de malabsorbție, alcoolism, malnutriție cronică și deficit de folați.

Depleție experimentală După instituirea unei diete fără tiamină, excreția urinară a acesteia a scăzut la 5% din valoarea de control după o săptămână, la 2 săptămâni devenind nedetectabilă. Excreția cataboliților pirimidinei și tiazolului a rămas neschimbată timp de 1 lună, demonstrând că rezervele organismului sunt folosite progresiv când aportul este redus.

La o săptămână de la instituirea dietei, pacienții au prezentat tahicardie de repaus urmată de apariția slăbiciunii, scăderea reflexelor tendinoase profunde și uneori neuropatie senzitivă. Simptomele au inclus stare de rău general, cefalee, greață și furnicături musculare. Paralel cu apariția acestor simptome a scăzut activitatea transcetolazei eritrocitare. După o săptămână de administrare a tiaminei (2 mg/zi) au dispărut toate semnele anormale, iar simptomele subiective au dispărut după 2 săptămâni. (Depleția experimentală la om nu a fost efectuată până la apariția unor manifestări severe.)

Deficit clinic În țările dezvoltate, deficitul de tiamină apare la alcoolici, malnutriți sau în cadrul unor situații speciale cum sunt dializa peritoneală cronică, hemodializă, realimentarea după înfometare sau după administrarea glucozei la pacienți care prezintă scăderea tiaminei fără manifestări clinice. În țările în curs de dezvoltare, deficitul se datorează consumului de făină de orez sau de alimente cu conținut de tiaminaze sau (posibil) de alți factori antitiaminici.

Apariția deficitului la alcoolici se datorează unui aport deficitar, afectării absorbției și depozitării, accelerării degradării tiamindifosfatului, precum și consumului energetic crescut. Totuși, manifestările clinice apar doar la unii alcoolici și nu la toate persoanele malnutrite cronic. Factorii genetici pot avea rol în existența susceptibilității.

Cele două manifestări principale ale deficitului de tiamină implică sistemul cardiovascular (beriberi umed) și sistemul nervos (beriberi uscat și sindromul Wernicke-Korsakoff). Tipic, pacienții prezintă semne mixte, implicând ambele sisteme, dar se pot întâlni și forme pure cardiovasculare, neuropatice sau cerebrale. Predominanța relativă a acestor manifestări este parțial legată de durata și severitatea deficitului, de gradul de efort fizic și de aportul caloric. Activitatea fizică intensă, aportul glucidic crescut și un grad moderat de deficit cronic favorizează apariția formei umede de beriberi, cu semne de nevrită periferică absente sau reduse, în timp ce o deficiență tiaminică asociată cu restricție calorică și inactivitate relativă favorizează forma de beriberi uscată.

Afectarea cardiacă din beriberi include trei perturbări fiziopatologice majore: (1) vasodilatație periferică ce duce la creșterea debitului cardiac, (2) retenție hidrosalină și edeme consecutive, (3) insuficiență cardiacă globală. În forma cronică, vasodilatația periferică duce la creșterea șuntului arteriovenos, creșterea vitezei circulatorii, tahicardie, debit cardiac crescut și congestie venoasă, caracterizată prin presiune venoasă crescută periferic, presiune telediastolică crescută în ventriculul drept, scăderea extracției arteriovenoase a oxigenului, retenție sodată și edeme. Scăderea fluxului sanguin cerebral și renal, precum și creșterea irigației musculare sunt frecvent întâlnite. Debitul cardiac crește, astfel că în încercarea de a compensa rezistența vasculară periferică scăzută, efortul ventricular, tensiunea arterială și presiunea pulmonară tind să crească. În timpul administrării tiaminei pentru compensarea deficitului, se poate produce agravarea hipertensiunii, probabil datorită închiderii șunturilor arteriovenoase și supraîncărcării volemice tranzitorii.

În beriberi cardiovasculară acută fulminantă (shoshin), lezarea miocardică este principala cauză generatoare de dispnee, agitație, anxietate, din cadrul colapsului cardiovascular, decesul putând surveni în ore sau zile. Examenul obiectiv evidențiază cianoză periferică, tahicardie, cardiomegalie marcată, hepatomegalie, zgomote arteriale și turgescența jugularelor. Presiunea venoasă este crescută și timpul de circulație este rapid. Datorită evoluției fulminante, edemele pot lipsi sau pot fi minime. Administrarea rapidă a tiaminei reface rezistența vasculară periferică, dar îmbunătățirea stării miocardului poate să apară tardiv, astfel că insuficiența cardiacă poate persista pe durata tratamentului.

Se întâlnesc trei tipuri de afectare a sistemului nervos: neuropatia periferică, encefalopatia Wernicke (beriberi cerebrală) și sindromul Korsakoff. Neuropatia poate sau nu să fie dureroasă și se caracterizează prin afectare simetrică senzorială, motorie și a reflexelor, afectând predominant segmentele distale ale membrelor. Leziunea histologică constă în degenerarea neinflamatorie a tecii de mielină. Nu se poate face distincție între neuropatia alcoolică și neuropatia beriberi pe baza criteriilor clinice.

Encefalopatia Wernicke se instalează de obicei într-o succesiune care constă din vărsături, nistagmus (mai frecvent orizontal), paralizia mușchilor drepți, care generează oftalmoplegie uni/bilaterală (și scăderea nistagmusului), febră, ataxie și deteriorare mentală progresivă, care se poate termina printr-o stare confuzională globală, urmată sau nu de comă și deces. Starea clinică se ameliorează după administrarea de tiamină, deși poate apărea un sindrom Korsakoff. Astfel, se corectează paraliziile oculare, se reduce nistagmusul (la jumătate), ataxia se ameliorează sau dispare (la două treimi), starea de confuzie globală dispare și este înlocuită cu sindromul Korsakoff. Acesta din urmă constă din amnezie retrogradă, afectarea capacității de învățare și (de obicei) confabulație. Pacientul este de obicei alert, răspunde la stimuli și nu prezintă alterări semnificative în comportament. Recuperarea (completă sau parțială) a sindromului Korsakoff se produce doar la jumătate din cazuri.

Rezumând, se poate spune că encefalopatia Wernicke și psihoza amnezică din sindromul Korsakoff nu sunt entități clinice separate; de fapt, evoluția semnelor oculare și ataxice, transformarea stării confuzionale globale într-un sindrom amnezic confabulator și dezvoltarea stării de amnezie neconfabulatorie reprezintă etape succesive ale recuperării în cadrul aceluiași proces. Manifestările clinice, diagnosticul diferențial, evoluția și patologia afectării cerebrale din beriberi sunt detaliate în capitolul 380.

Testele biochimice de detectare a deficienței tiaminice includ determinarea tiaminei sanguine, piruvatului, α-cetoglutaratului, lactatului și glioxilatului; măsurarea excreției urinare de tiamină și a metaboliților acesteia; testul de încărcare cu tiamină; dozarea metilglioxalului urinar. Cel mai exact test este măsurarea activității de transcetolare a sângelui integral sau a eritrocitelor. Orice îmbunătățire a activității enzimatice rezultată din administrarea de tiamindifosfat (TPP) este cunoscută ca efectul TPP și se exprimă procentual. Se poate vorbi despre o stare de deficiență dacă activitatea enzimei crește cu mai mult de 15% prin adăugarea tiamindifosfatului. Determinarea izolată a nivelurilor transcetolazei nu este utilă, dar evidențierea creșterii

activității după tratament asociată cu un test TPP pozitiv înainte de instituirea terapiei sugerează existența deficitului tiaminic.

Un alt criteriu de diagnostic este prezența răspunsului clinic la administrarea tiaminei. Ameliorarea clinică poate fi spectaculoasă în forma cardiovasculară de beriberi, la 12 ore de la debutul terapiei tensiunea arterială crescând spre valori normale și frecvența cardiacă diminuând, în următoarele 1-2 zile producându-se reluarea diurezei normale și reducerea dimensiunilor cordului.

Administrarea promptă a tiaminei este indicată când beriberi este diagnosticată cert sau suspectată. Doza este de 50 mg pe zi, administrate intramuscular timp de mai multe zile, după care se pot administra 2,5-5 mg/zi per os. Cantități mai mari decât cele menționate nu se absorb de obicei. Toți pacienții trebuie să primească suplimentare cu alte vitamine hidrosolubile, în cantități terapeutice.

Erori congenitale de metabolism care răspund la tiamină Aceste afecțiuni se caracterizează prin aceea că pacienții răspund pozitiv la dozele farmacologice de tiamină, inclusiv acei bolnavi care suferă de anemie megaloblastică tiamino-sensibilă, datorată transportului celular deficitar al tiaminei; acidoza lactică tiamin-sensibilă produsă prin scăderea activității complexului piruvat dehidrogenazei; cetonuria cu lanțuri ramificate responsivă la tiamină, care se datorează unei activități joase a dehidrogenazei acizilor α-ceto cu lanț ramificat; și un subgrup de subiecți cu encefalomielopatie Leigh datorată unei anomalii a subunității E_1 alfa a piruvat dehidrogenazei.

PIRIDOXINA (VITAMINA B6) Biochimie Activitatea biologică a grupului vitaminelor B_6 este exercitată de piridoxină, piridoxal și piridoxamină și de către esterii lor 5-fosforilați (vezi figura 79-1). Forma de coenzimă este piridoxal-5-fosfatul, ceilalți componenți ai grupei datorându-și activitatea conversiei în piridoxal-5-fosfat. Vitamina este prezentă în cantități mari și uniforme în toate alimentele: carne, mușchi, ficat, legume, cereale nemăcinate.

Mecanism de acțiune Piridoxal fosfatul acționează ca un cofactor al multor enzime implicate în metabolismul aminoacizilor, cum sunt: transaminazele, sintetazele și hidroxilazele. La om, vitamina are un rol deosebit în metabolismul triptofanului, glicinei, serinei, glutamatului și aminoacizilor sulfurați. Piridoxal fosfatul este necesar, de asemenea, pentru sinteza acidului δ-amino-levulinic, un precursor al hemului. O mare parte din rezervele organismului se află în fosforilaza musculară, unde funcția sa este mai degrabă de stabilizator al enzimei decât de catalizator. Are de asemenea un rol puțin înțeles în excitabilitatea neuronală, probabil datorită participării sale la reacțiile de transsulfurare sau la metabolismul acidului aminobutiric (GABA).

Necesar Rația zilnică recomandată este prezentată în tabelul 72-1. Mai mult decât în cazul celorlalte vitamine, necesarul de piridoxină crește în timpul sarcinii sau administrării de estrogeni. Aceștia se pare că inhibă intervenția piridoxal fosfatului în metabolismul triptofanului. Necesarul de piridoxină poate crește în condițiile unui aport proteic mare sau prin hemodializă și dializă peritoneală cronică. Metabolitul etanolului, acetaldehida, deplasează piridoxal fosfatul de pe proteine și astfel crește degradarea acestuia.

Depleție experimentală Dietele cu deficit în piridoxină produc în cursul unei săptămâni evidențierea chimică a deficienței, creșterea acidului xanturenic și scăderea piridoxinei în urină. Anomaliile electroencefalografice survin în 3 săptămâni și unii pacienți prezintă crize epileptice grand mal. Deficitul indus prin administrarea antagonistului piridoxinei (deoxipiridoxină) produce în plus dermatită seboreică, cheilită, glosită, greață, vărsături, fatigabilitate și amețeli.

Deficit clinic Datorită prezenței sale în majoritatea alimentelor, deficitul izolat de piridoxină este rar, cu excepția situației în care conținutul în piridoxină al alimentelor este distrus sau convertit în forme mai puțin disponibile, legate de proteine, în timpul prelucrării industriale, așa cum se întâmplă în preparatele industriale de lapte praf pentru sugari. Și totuși, aparent paradoxal, deficitul de piridoxină este destul de frecvent, datorită acțiunii antagoniste a unor droguri. Izoniazida, cicloserina, penicilamina și compușii tip carbonil formează complexe cu jumătatea aldehidică a vitaminei și împiedică funcționarea normală a coenzimei. În toate situațiile, metabolismul anormal al triptofanului și convulsiile pot fi prevenite prin suplimentare vitaminică.

Estimarea deficitului vitaminic s-a făcut pe baza dispariției semnelor clinice de deficiență, consecutiv administrării vitaminei, prin măsurarea excreției metaboliților triptofanului după testele de încărcare cu triptofan, măsurarea activității diferitelor transaminaze în sânge și determinarea excreției piridoxinei, metaboliților săi sau oxalatului în urină. Un alt indicator este dozarea urinară a metaboliților triptofanului (în particular a acidului xanturenic), urmând încărcării cu triptofan. Ca o alternativă se poate folosi încărcarea cu metionină și dozarea cistationului. Un indicator fidel al nivelului piridoxinei in vitro poate fi determinarea transaminazei glutamico-piruvice eritrocitare în prezența și în absența piridoxal fosfatului (chiar mai fidel decât testul de încărcare).

Abordarea cea mai potrivită este prevenirea apariției deficitului. Suplimentarea dietei cu 30 mg piridoxină normalizează metabolismul triptofanului în timpul sarcinii, în cazul folosirii contraceptivelor orale și în tratamentul cu izoniazidă. Pot fi necesare doze de 100 mg/zi în cazul administrării de penicilamină.

Boli sensibile la piridoxină Câteva boli genetice produc anomalii în metabolismul vitaminei B_6. Un asemenea grup de boli se manifestă la copii prin convulsii și afectare cerebrală, care pot duce la deces dacă nu se administrează doze zilnice mari de piridoxină; acești copii prezintă scăderea afinității de legare a piridoxal fosfatului de o apoenzimă pentru decarboxilaza acidului glutamic. În consecință, nu se formează cantitățile necesare de acid γ-aminobutiric, un inhibitor fiziologic al neurotransmisiei. Un alt grup cu răspuns la piridoxină este anemia sideroblastică datorată unei mutații într-o sintetază δ-aminolevulinat eritrocit specifică; administrarea suplimentară de piridoxină produce ameliorarea hematologică promptă, dar nu corectează anomaliile morfologice eritrocitare.

Sinteza cistationului din homocisteină și serină și scindarea sa în cisteină și homoserină sunt catalizate de două enzime piridoxal fosfatice. Anumiți pacienți cu cistationinurie sau acidurie xanturenică sensibilă la vitamina B_6 prezintă o apoenzimă mutantă care reacționează anormal cu piridoxal fosfatul, defectul putând fi corectat prin concentrații crescute de cofactor. Spre deosebire de cazurile precedente, răspunsul pozitiv la vitamina B_6 al pacienților cu homocistinurie prin deficit de cistationin sintetază se produce prin creșterea activității cantității reziduale de enzimă normală și mai puțin probabil prin readucerea la normal a nivelului enzimatic.

RIBOFLAVINA Riboflavina, sub forma coenzimelor flavin mononucleotid (FMN) și flavin adenin dinucleotid (FAD) (vezi figura 79-1), participă la numeroase reacții redox. În plus, flavinele legate covalent sunt componente esențiale ale structurii unor enzime, cum sunt succinil dehidrogenaza și monoaminoxidaza. Vitamina este absorbită intestinal fie sub formă liberă, fie sub formă de 5'-fosfat, prin transport activ. Necesarul zilnic este indicat în tabelul 72-1. Forma legată covalent realizează mai puțin de o zecime din rezerva tisulară. Vitamina este excretată urinar predominant sub formă liberă, o mică fracție din pierderile zilnice fiind reprezentată de degradarea sub acțiunea florei intestinale.

Deficitul de riboflavină poate fi produs prin ingestia unei diete fără conținut riboflavinic sau prin administrarea antagoniștilor de genul galactoflavinei. Carența este caracterizată prin uscăciunea gâtului, hiperemia și edemul mucoaselor bucale, cheilită, stomatită angulară, glosită, dermatită seboreică și

anemie normocitară, normocromă prin hipoplazia eritrocitară în măduva osoasă. Aceste manifestări sunt reversibile la administrarea de riboflavină. Hormonii tiroidieni și steroizii suprarenalieni cresc sinteza FMN și FAD; fenotiazinele și antidepresivele triciclice inhibă competitiv sinteza coenzimei flavinice, dar nu produc deficiență fără concursul altor factori. Scăderea riboflavinei se produce concomitent cu diminuarea celorlalte vitamine hidrosolubile. Necesarul de riboflavină este crescut la pacienți supuși hemodializei cronice sau dializei peritoneale.

VITAMINA C (SCORBUTUL) **Biochimie** Majoritatea animalelor sintetizează acidul ascorbic (vitamina C) din glucoză. Omul, alte primate și cobaiul nu pot sintetiza acid L-ascorbic și necesită aport exogen (figura 79-1). Aceste specii nu pot realiza unul din pașii necesari sintezei acidului ascorbic din D-glucoză, și anume conversia L-gluconogamalactonei în acid L-ascorbic. Prezența unei mutații a dus la lipsa enzimei care catalizează această reacție (L-gluconolacton oxidaza); deci, nevoia de vitamină C exogenă este rezultatul unei erori înnăscute a metabolismului glucidelor.

Mecanism de acțiune Acidul L-ascorbic suferă cu ușurință reacții de oxido-reducere reversibile.

$$\text{Acid L-ascorbic} \rightleftarrows \text{acid dehidro-L-ascorbic} + 2H^+ + 2e$$

Această proprietate este cheia înțelegerii rolului de agent redox în oxidările biologice. Cu toate acestea, acidul ascorbic nu acționează ca un cofactor convențional, deoarece el poate fi înlocuit de alți componenți cu proprietăți redox similare. Vitamina reduce grupările prostetice formate din ioni metalici în multe enzime și exercită alte funcții antioxidante prin extragerea radicalilor liberi. Cea mai bine înțeleasă funcție este cea a sintezei colagenului; absența vitaminei C produce alterarea peptidil hidroxilării procolagenului. Colagenul nehidroxilat nu poate forma tripla spirală necesară pentru o structură tisulară normală. În plus, sinteza proteoglicanilor și colagenului este redusă în deficitul de acid ascorbic, probabil datorită inhibiției factorului de creștere I insulin-like. Multe manifestări în scorbut sunt rezultatul acestui defect în sinteza colagenului, inclusiv fragilitatea capilară și consecințele ei hemoragice, deficiențele de cicatrizare și (parțial) anomaliile osoase la copii. Colagenul cu conținutul mare de hidroxiprolină este mai sever afectat, fiind răspunzător de afectarea precoce a adventicei, mediei și membranei bazale la nivelul vaselor sanguine. Acidul ascorbic previne oxidarea tetrahidrofolatului, protejând astfel rezerva de acid folic activ, și reglează distribuția și depozitarea fierului, probabil prin influențarea valenței fierului depozitat și prin menținerea raportului feritină-hemosiderină în limite normale. Pacienții cu scorbut excretă produșii incomplet oxidați rezultați din metabolismul tirozinei, dar semnificația acestui fapt nu este cunoscută.

Necesar Rația zilnică recomandată pentru vitamina C este prezentată în tabelul 72-1. Vitamina se găsește în lapte și în unele sortimente de carne (rinichi, ficat, pește), este larg răspândită în fructe și legume. O parte din ea se pierde după depozitarea prelungită a fructelor și legumelor neprelucrate (de exemplu, cartofii), dar se păstrează parțial (jumătate sau mai mult) în majoritatea procedeelor culinare (fierbere în apă sau aburi, fierbere sub presiune, în gemuri și jeleuri, congelare, deshidratare, conservare). În consecință, necesarul zilnic se poate realiza chiar și prin consum moderat de fructe și legume. Utilizarea vitaminei C crește în sarcină și alăptare, în tireotoxicoză, iar absorbția scade în diaree și aclorhidrie.

Depleție experimentală Cantitatea totală de vitamină C din organism variază între 1,5 și 3 g. Când se instituie o dietă deficitară în acid ascorbic, rezerva se diminuează cu o rată de 4% pe zi. La maimuțe, calea catabolică principală implică oxidarea alcoolului la carbonul 6 în aldehidă și apoi în acid. Timpul necesar unei persoane normale pentru dezvoltarea simptomelor de hipovitaminoză variază între 1 și 3 luni (conform diferitelor studii), datorită diferențelor care există în depozitele inițiale, rata turnover-ului, diferențelor mai mari sau mai mici ale diferitelor diete, variațiilor individuale la nivel celular sau enzimatic. Manifestările deficienței se corelează mai bine cu volumul total al rezervelor decât cu nivelul plasmatic sau vascular. Primul simptom (hemoragii peteșiale și echimoze) apar când rezervele sunt mai mici de 0,5 g; dacă depleția continuă (rezerve de 0,1-0,5 g) apar manifestări gingivale, hiperkeratoză, congestionarea foliculilor piloși, artralgii, sindrom Sjögren, păr friabil și despicat, efuziuni articulare. La depleție extremă (rezerve < 0,1 g) apar dispnee, edeme, oligurie, neuropatii. Progresiunea bolii poate fi apoi rapidă.

Simptomele nu dispar până când nu se refac rezervele, aceasta întâmplându-se cu atât mai rapid cu cât dozele terapeutice sunt mai mari. Totuși, doze mici, de 6,5 mg/zi, refac depozitele și ameliorează simptomele.

Deficitul clinic Majoritatea cazurilor de scorbut apar în zonele urbane sărace. Incidența crescută există între 6-12 luni la copii care primesc formule de lapte fără suplimentare cu sucuri de fructe și legume datorită neștiinței mamei sau neglijenței acesteia. Un alt vârf al incidenței se întâlnește la vârstele medii și avansate; bărbații fără dentiție care locuiesc singuri și își prepară hrana ei înșiși sunt cei mai afectați. Scorbutul clinic este mai sever decât cel produs experimental, posibil datorită faptului că indivizii afectați au și alte deficiențe în dietă și datorită vulnerabilității speciale a grupelor de risc (sugari și vârstnici).

La adulți, manifestările scorbutului includ papule perifoliculare hiperkeratozice în care părul se fragmentează și crește înspre interior; hemoragii perifoliculare; purpură ce debutează la nivelul părților posterioare ale extremităților inferioare și care au tendință la coalescență generând echimoze (figura 79-2); hemoragii intramusculare la nivelul brațelor și picioarelor, urmate de flebotromboze secundare; hemoragii articulare; hemoragii în așchie în patul unghial; afectare gingivală (doar la persoanele cu dantură), care include inflamație, friabilitate, sângerare, infecții secundare, pierderea dinților; cicatrizare deficitară, recidiva rănilor vindecate recent; hemoragii viscerale peteșiale; afectare psihică. Pot apărea simptome asemănătoare celor din sindromul Sjögren. În final, icterul, edemele și febra sunt manifestări frecvente, convulsiile, hipotensiunea și decesul putând-se instala brusc.

La sugari și copii se pot produce inflamații dureroase și separare epifizară prin hemoragii în periostul oaselor lungi. Sternul se poate înfunda determinând evidențierea marginilor coastelor (aspect de „mătănii costale scorbutice"). Pot apărea purpură și echimoze cutanate; dacă dinții au erupt, apar și leziuni gingivale. Se poate produce deces rapid în lipsa tratamentului, prin hemoragii intracerebrale, retrobulbare sau subarahnoidiene.

Anemia normocitară normocromă este frecventă și se datorează sângerării tisulare. Ea poate fi și macrocitară și/sau megaloblastică (o cincime din pacienții investigați într-un studiu). Multe alimente cu conținut de vitamina C au și folați, dietele care duc la scorbut putând genera și deficit de folați. Pe de altă parte, deficitul de acid ascorbic produce creșterea oxidării acidului formil-tetrahidrofolic la metaboliți inactivi și poate produce scăderea rezervei de folați. Nu se știe în ce măsură patogeneza anemiei este determinată de modificări în distribuția și depozitarea fierului. Anemia dispare după administrarea de vitamină C și instituirea unei nutriții echilibrate.

În unele spitale, concentrația trombocitară a acidului ascorbic este folosită pentru diagnosticarea scorbutului, valorile patologice reprezentând mai puțin de o pătrime din concentrația obișnuită. Nivelul plasmatic se corelează mai puțin semnificativ cu starea clinică. La sugari, examenul radiologic evidențiază modificări osoase. Bilirubina este frecvent crescută. Fragilitatea capilară este anormală.

Scorbutul este potențial fatal; dacă se suspectează acest diagnostic, se va recolta sânge și se va institui prompt terapia cu acid ascorbic. Doza uzuală la adulți este de 100 mg de trei-cinci ori pe zi până la administrarea a 4 g, apoi 100 mg/zi oral. La sugari și copii se administrează 10-25 mg de 3 ori pe zi. Simultan se va asigura o dietă bogată în vitamina C. Sângerarea spontană cedează de obicei în 24 de ore, durerile musculare și osoase dispar rapid și gingiile încep să se vindece după 2-3 zile. Chiar și echimozele și hematoamele mari se resorb în 10-12 zile, deși pigmentarea zonelor respective persistă câteva luni. Bilirubina serică revine la normal în 3-5 zile, iar anemia se corectează în 2-4 săptămâni.

BIOTINA Biotina (figura 79-1) are rol de cofactor în carboxilazele mamiferelor. Vitamina este ingerată în principal sub o formă legată de proteine, este hidrolizată de biotinidaza pancreatică și este absorbită probabil printr-un proces activ. Rația zilnică recomandată este prezentată în tabelul 72-1. În cadrul celulelor, biotina se leagă covalent de apocarboxilaze, pentru a forma 4 haloenzime care catalizează încorporarea bicarbonatului în substrat, acetil CoA carboxilaza, piruvat carboxilaza, metilcrotonil CoA carboxilaza, propionil CoA carboxilaza. Deficiența biotinei la om survine cel puțin în trei circumstanțe: consum prelungit de albuș crud (care leagă biotina în intestin și îi scade absorbția), în malabsorbție, ca o componentă a malnutriției protein-calorice, după nutriție parenterală fără suplimentare cu biotină și la persoanele cu multiple deficite de carboxilază datorate anomaliilor la nivelul holocarboxilaz-sintetazei sau biotinidazei. În toate situațiile, manifestările caracteristice deficitului de biotină sunt asemănătoare cu cele ale carenței de acizi grași esențiali și constau în dermatită periorală, conjunctivită, alopecie, ataxie și, la copii, întârzierea dezvoltării psihice. În plus, deficitul de multiple carboxilaze poate produce afectare neurologică severă și eliminare urinară de acizi organici.

Diagnosticul se poate stabili prin evidențierea scăderii excreției urinare a biotinei sau prin demonstrarea rezoluției bolii la administrarea de 100 mg/zi biotină.

VITAMINA A **Biochimie** Vitamina A (retinolul) este adusă în organism prin aport alimentar sau poate fi sintetizată din caroten vegetal (vezi figura 79-1). Cele mai bogate surse de vitamină A sunt ficatul, laptele și rinichii, unde se află în mare măsură sub formă de esteri ai acizilor grași. Aceștia sunt hidrolizați în timpul digestiei, vitamina este absorbită sub forma liberă, reesterificată cu acizi grași în mucoasa intestinală și intră în circulație prin limfă, sub formă de chilomicroni. Substratul carotenic pentru sinteza vitaminei A (în principal β-carotenii) este larg răspândit în regnul vegetal. β-carotenul se absoarbe ca atare sau clivat în tractul intestinal și formează două molecule de retinaldehidă. Aceasta se reduce în prezența aldehid reductazei la retinol. Oricare ar fi sursa retinolului, acesta este depozitat în ficat sub formă esterificată. Rezerva normală este de 300-900 mg.

Înainte de părăsirea ficatului, retinilesterii sunt hidrolizați și alcoolul liber este legat de o proteină transportoare specifică, RBP (retinol binding protein), care asigură transportul la țesuturile periferice. În carența de vitamina A, eliberarea din ficat a RBP este inhibată, proteina se acumulează în ficat; în timpul administrării, RBP este rapid mobilizată din depozitele existente. În bilă și urină se secretă cantități aproximativ egale de retinol.

Mecanism de acțiune Cel mai cunoscut rol al vitaminei A este cel vizual; în retină, vitamina A constituie gruparea prostetică a proteinelor carotenice care furnizează baza moleculară a apariției excitației vizuale. În plus, vitamina A este necesară în creștere, reproducere și în menținerea funcțiilor vitale. Retinol-fosfat-manoza este un glicolipid prezent într-o mare varietate de membrane celulare, iar vitamina A are un rol principal în sinteze glicoproteinelor. Importanța glicoproteinelor pentru funcționarea oricărei celule subliniază faptul că vitamina A este esențială. În exercitarea funcțiilor sale, se pare că aceasta se leagă de o proteină care reglează transcripția și controlează expresia genelor (capitolul 329).



FIGURA 79-2 Hemoragii și echimoze la un pacient cu scorbut *(Fotografie obținută prin amabilitatea lui Leonard L. Madison)*

Necesar Este prezentat în tabelul 72-1. Randamentul transformării β-carotenului în vitamina A în organismul uman este de la 1 la 6 (0,167). Alți carotenoizi cu acțiune provitaminică A au, în mod obișnuit, jumătate din activitatea β-carotenului. Sarcina, afecțiunile care perturbă absorbția sau depozitarea, folosirea excesivă sau creșterea excreției duc la creșterea necesarului de vitamina A.

Depleție experimentală Administrarea unei diete deficiente în retinol și caroten duce la scăderea nivelului plasmatic și la diminuarea la jumătate a rezervelor organismului. Deficiența se manifestă prin hiperkeratoză foliculară, afectarea adaptării la întuneric și anomalii ale electroretinogramei. Acestea dispar după suplimentare cu 150 mg retinol sau 300 mg de β-caroten zilnic.

Deficit clinic Deficiența endemică se produce prin aport inadecvat al vitaminei sau provitaminelor A și survine concomitent cu alte deficite nutriționale sau ca o complicație apărută în cadrul unor boli. În unele țări în curs de dezvoltare, deficitul de vitamina A este o cauză majoră a orbirii la tineri, apărând drept urmare a lipsei consumului de legume cu frunze verzi sau a altor surse de vitamină A. Acești copii au o sensibilitate deosebită față de complicațiile pojarului. Deficitul de vitamina A poate contribui la malnutriția protein-calorică. În țările dezvoltate, deficitul de vitamina A apare fie prin malabsorbție intestinală (în sprue sau după bypass intestinal), fie prin depozitare anormală (boală hepatică) sau prin distrucții sau excreții crescute de vitamină (proteinurie). Pacienții supuși nutriției parenterale totale pot prezenta deficit de vitamina A, consecutiv distrugerii acesteia în lichidele perfuzate, datorită depozitării prelungite.

Cel mai precoce simptom este orbirea nocturnă, urmat de degenerescență retiniană. Conjunctiva bulbară se usucă (xerosis) și apar plăci mici, gri, cu suprafață spumoasă (petele Bitôt). Aceste leziuni precoce sunt reversibile sub tratament. Efecte mai severe ale deficitului sunt ulcerațiile și necroza corneei (keratomalacie), care duce la perforații, endoftalmie și orbire. Poate exista uscăciune și hiperkeratoză la nivel cutanat.

Nivelul plasmatic al vitaminei A nu reflectă fidel depozitele existente. Măsurarea adaptării la întuneric, efectuarea scotometriei și electroretinografiei sunt indicatori utili, dar necesită personal antrenat și aparatură scumpă; în consecință, diagnosticul se pune de obicei pe baza suspectării carenței la copii malnutriți sau la pacienți care au predispoziție pentru apariția hipovitaminozei A.

Orbirea nocturnă și afectarea conjunctivală răspund favorabil la 30000 UI/zi de vitamina A, timp de 1 săptămână. Afectarea corneei constituie o urgență terapeutică, de obicei administrându-se 20000 UI/kg corp zilnic, 5 zile. Copiii cu risc de hipovitaminoză A care se îmbolnăvesc de rujeolă vor primi 200000 UI per os, zilnic, timp de 2 zile.

VITAMINA E **Biochimie** Opt tocoferoli naturali au activitate vitaminică E. Structura alfa tocoferolului, cel mai activ și cel mai răspândit dintre tocoferoli, este cea prezentată în figura 79-1. Vitamina E se absoarbe din tractul gastrointestinal printr-un mecanism similar cu absorbția altor vitamine liposolubile, ajunge prin limfă în tractul sanguin, fiind legată întâi de chilomicroni și apoi de β-lipoproteinele plasmatice. Nivelul plasmatic se corelează cu nivelul lipidelor din plasmă. Vitamina este depozitată în toate țesuturile, depozitele tisulare asigurând protecție împotriva carenței timp îndelungat. Aproximativ trei sferturi din vitamină este excretată biliar, iar restul se elimină urinar sub formă de glucuronide. Metaboliții cu structură chinonică (inclusiv similară ubichinonei) sunt prezenți la nivel tisular.

Mecanism de acțiune Vitamina E acționează mai degrabă ca un antioxidant decât ca un cofactor specific. Ea probabil inhibă oxidarea constituenților celulari esențiali și previne formarea produșilor toxici rezultați prin oxidare. Alți antioxidanți, cum sunt seleniul, aminoacizii cu sulf, grupul ubichinonei, pot duce la dispariția simptomelor de deficit vitaminic E la animale.

Necesar Zilnic sunt necesare 10-30 mg/zi (tabelul 72-1). Dietele cu conținut ridicat de acizi grași polinesaturați cresc necesarul, în timp ce dietele bogate în antioxidanți scad necesarul de vitamină E. Aceasta este larg răspândită în alimente, astfel că deficiența primară nu a fost identificată la copii sau adulții care nu prezentau alte afecțiuni. Nou născuții au o concentrație plasmatică de aproximativ 1/5 din nivelul matern, demonstrând că transferul transplacentar este scăzut; laptele uman (spre deosebire de cel de vacă) conține suficientă vitamină E pentru a asigura necesarul pentru sugar.

Depleție experimentală Studiile pe termen lung au arătat că nivelul plasmatic al vitaminei E a scăzut semnificativ numai după luni de zile de la instituirea dietei deficitare. Nu s-au observat manifestări ale depleției la voluntarii sănătoși, fiind astfel dificilă stabilirea faptului că tocoferolul este o vitamină umană.

Deficit clinic Scăderea vitaminei E în organism se asociază cu simptome discrete, ca atunci când deficitul se datorează unei malabsorbții selective a vitaminei sau când o mutație autosomal recesivă determină deficit de vitamina E și ataxie. Mai frecvent, malabsorbția lipidică poate duce la scăderea nivelului tuturor vitaminelor liposolubile, inclusiv al vitaminei E; copiii cu abetalipoproteinemie sau afecțiuni hepatice cronice de tip colestatic par să prezinte susceptibilitate crescută. Pentru determinarea rației vitaminei E se preferă calcularea raportului dintre vitamina E serică și lipidele serice totale. Deficitul produce manifestări ca areflexie, scăderea sensibilității proprioceptive și vibratorii, afectarea mersului, afectarea focalizării vizuale; acestea sunt asociate cu degenerarea coloanelor posterioare ale măduvei spinării, pierderea selectivă a axonilor cu calibru mare, mielinizați, de la nivelul nervilor periferici și cu apariția de sferoizi în nucleii gracil și cuneat din creier. Tratamentul (50-100 UI/zi, per os) este mult mai eficace dacă se instituie în cursul fazelor precoce ale bolii.

VITAMINA K Vitamina K este alcătuită dintr-un inel chinonic de care este atașat un radical în poziție laterală (notat cu R în figura 79-1); acesta variază în funcție de proveniența vitaminei. Vitamina K_1 (filochinona) se găsește în majoritatea legumelor, mai ales în cele cu frunze verzi, iar vitamina K_2 este produsă de către flora bacteriană intestinală, dar nu în cantitate suficientă pentru a asigura necesarul zilnic. Activitatea vitaminei K este legată structural de un compus simplu, 2-metil-1,4-naftochinonă (menadiona). Menadiona se formează în intestin prin scindarea bacteriană a lanțului atașat lateral. După absorbție, menadiona este convertită în organism în menachinonă, compusul activ. Vitamina intră în alcătuirea unui sistem enzimatic microzomal specializat, care realizează γ-carboxilarea posttranslațională a acidului glutamic, cu producerea de proteine din plasmă, os, rinichi și urină, inclusiv a proteinelor precursoare ale factorilor de coagulare II, VII, IX, X și a proteinelor inhibatoare ale coagulării, C și S. Decesul prin hemoragii (în cazul deficienței) survine înainte ca deficiența celorlalte proteine carboxilate să devină manifestă. Drogurile anticoagulante tip warfarină produc hipoprotrombinemie prin inhibiția γ-carboxilării proteinelor precursoare.

În mod obișnuit, 80% din vitamina K este absorbită în limfă din intestinul subțire. Carența poate surveni în asociere cu afecțiuni care afectează absorbția lichidelor. În plus, tratamentul oral cu antibiotice pe termen lung poate suprima temporar flora intestinală și prin scăderea producției de vitamina K poate genera deficit în lipsa suplimentării dietetice.

Nou născuții au tendință la hipovitaminoză K și prezintă niveluri plasmatice scăzute ale mai multor factori ai coagulării din complexul protrombinic. Asemenea deficiențe se produc datorită rezervelor minime de vitamina K prezente la naștere, lipsei florei intestinale și unui aport limitat, dar nu e clar dacă toți nou-născuții ar trebui să primească vitamina K (de rutină).

Determinarea de rutină a protrombinei trebuie efectuată înaintea oricărei intervenții chirurgicale sau antepartum. Persoanele cu niveluri mai mici de 70% vor primi tratament cu vitamina K. Deficitul de vitamina K se poate separa de hipoprotrombinemia din bolile hepatice prin evidențierea acumulării plasmatice a precursorilor protrombinici necarboxilați.

EXCESUL DE VITAMINE

Conform National Health Interview Survey, mai mult de jumătate din adulții din Statele Unite folosesc suplimente vitaminice și/sau minerale, în anumite situații ingestia situându-se în limitele toxicității. Copiilor li se administrează de obicei multivitamine, în timp ce adulții folosesc frecvent o singură vitamină. Consumul de suplimente vitaminice are o incidență crescută în rândul persoanelor cu nivel crescut de instruire, de obicei cu o stare bună de sănătate.

Vitaminele liposolubile sunt depozitate în cantități variate în organism și de aceea pot să genereze mai frecvent efecte adverse atunci când sunt consumate în exces; excesul de vitamină D (capitolul 354) și A sunt bine descrise. Vitaminele hidrosolubile sunt excretate repede și doar o cantitate limitată se depozitează. În consecință, intoxicațiile cu aceste vitamine se produc numai când se ingeră cantități mari.

VITAMINA A ȘI CAROTENII **Carotenemia** Carotenemia apare printr-un consum excesiv de precursori ai vitaminei A, în principal morcovi. Excesul de caroten nu este nociv, cu excepția efectului „cosmetic"; faptul că hipercarotenemia nu produce hipervitaminoză A sugerează că

transformarea carotenului în vitamina A este un proces cu reglare exactă. Carotenemia se manifestă prin îngălbenirea tegumentelor, predominant la nivel palmar și plantar, și printr-un ser colorat în galben. Diagnosticul diferențial cu icterul este tranșat de faptul că în hipercarotenemie sclerele rămân albe. Pacienții hipotiroidieni au susceptibilitate crescută. Excluderea morcovilor din alimentație duce la dispariția rapidă a pigmentării. Modificarea culorii pielii se poate produce și prin consumul altor fructe sau legume colorate.

Toxicitatea vitaminei A Hipervitaminoza A se poate produce prin supraingestia accidentală de către vânători sau exploratori (ficat de urs polar), prin administrarea la copii de către părinții hiperprotectivi sau printr-o terapie inadecvată. Intoxicația acută creată printr-o doză unică masivă produce durere abdominală, greață, vărsături, cefalee, amețeală, letargie, edem papilar și, la copii, bombarea fontanelei, urmată la câteva zile de descuamare generalizată și recuperare ulterioară. Intoxicația cronică se produce după ingestia zilnică, timp îndelungat, a 25000 unități (sau mai mult) și este caracterizată de dureri de oase și articulare, hiperostoză, căderea părului, uscăciunea și fisurarea buzelor, anorexie, hipertensiune intracraniană benignă, febră (joasă), prurit, scădere în greutate și hepatosplenomegalie. Singura modificare paraclinică este creșterea concentrației vitaminice în ser, mai ales sub forma retinil-esterilor. Concentrația RBP este normală, excesul de vitamină A fiind legat de lipoproteine. Simptomele dispar prompt la întreruperea aportului vitaminic, dar ciroza hepatică este o complicație tardivă a supradozajului.

VITAMINA E Doze mari de vitamina E au fost ingerate perioade lungi de timp fără a cauza afectare aparentă la unii pacienți. Alții, însă, au prezentat greață, acuze gastrointestinale, cefalee și posibilă hipertensiune. Adevărata intoxicație apare în două situații: la persoanele care primesc tratament anticoagulant per os și la prematuri. În cantități mari, vitamina E poate antagoniza acțiunea vitaminei K și prelungește timpul de protrombină; aceasta duce la potențarea efectului anticoagulantelor orale. Administrarea vitaminei E la prematuri a produs ascită, asociată cu hepatosplenomegalie, icter colestatic, azotemie, trombocitopenie.

VITAMINA K Cantități mari de vitamină K pot bloca efectele anticoagulante orale, iar administrarea în sarcină produce icter la nou născut.

PIRIDOXINA Majoritatea adulților pot consuma până la de 10 ori doza zilnică de 2 mg piridoxină fără să apară efecte secundare. Totuși, ingestia timp îndelungat a mai multor grame pe zi produce neuropatii periferice severe care generează simptome ca ataxie, amorțeli periorale, neîndemânare în folosirea mâinilor și picioarelor, pierderea simțului vibrator și a celui pozițional, fără afectarea reflexelor sau funcțiilor senzoriale. Revenirea după oprirea ingestiei este lentă. Doze reduse (25 mg/zi) pot antagoniza efectul levodopa în boala Parkinson și scad efectul anticonvulsivant al fenitoinei și barbituricelor.

VITAMINA C Vitamina C este consumată de 85% din cei care ingeră vitamine, datorită supoziției că administrarea cantităților mari de vitamina C (1 gram sau mai mult zilnic) previne sau diminuează simptomele guturaiului. Cu toate acestea, studiile controlate nu au demonstrat diferențe semnificative în apariția, severitatea sau durata episoadelor gripale la persoanele tratate cu vitamina C. Folosirea în acest mod a vitaminei este fără rezultate și probabil total greșită. Folosirea pe termen lung a acidului ascorbic în aceste doze interferează cu absorbția vitaminei B_{12}, crește nivelul seric al estrogenilor la femeile cu aport exogen de estrogeni, produce uricozurie și predispune la formarea litiazei renale oxalice. În plus, dozele mari influențează dezvoltarea enzimelor metabolizante la făt și poate genera scorbut recidivant la copii ai căror mame au ingerat cantități mari de vitamina C în timpul gestației. Dozele farmacologice (200 mg/zi) pot corecta anomaliile leucocitare la pacienți cu sindrom Chédiak-Higashi (capitolul 62).

NIACINA Doze mari de niacină sunt folosite în tratamentul hipercolesterolemiei (vezi capitolul 341) și ocazional în alte scopuri. Niacina produce descărcare histaminică, care poate genera eritem sever, prurit, afectare gastrointestinală și agravarea astmului. Poate apare acantosis nigricans. La o doză de 3 g/zi, nivelul seric al acidului uric crește, la fel și glicemia. Dozele mari pot afecta și ficatul, producând chiar icter colestatic.

BIBLIOGRAFIE

GENERALITĂȚI

Bates CJ: Vitamin undernutrition. Proc Nutr Soc 52:143, 1993

Brown ML: *Present Knowledge in Nutrition*. Washington, International Life Science Institute, 1990

Combs GF JR: *The Vitamins*. San Diego, Academic, 1992

Elsas LJ, Mccormick DB: Genetic defects in vitamin utilization. Part I: General aspects and fat-soluble vitamins. Vitam Horm 43:103, 1986

Hoyumpa AM: Mechanisms of vitamin deficiencies in alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 10:573, 1986

Linden MC: *Nutritional Biochemistry and Metabolism*. New York, Elsevier, 1991

Mudd SH: Inborn errors of metabolism. Vitamin-responsive genetic disease. J Clin Pathol 27(Suppl) 8:38, 1974

Rudman D, Williams PJ: Nutrient deficiencies during total parenteral nutrition. Nutr Rev 43:1, 1984

DEFICITUL DE NIACINĂ

Carpenter KJ: The relationship of pellagra to corn and the low availability of niacin in cereals. Experientia(Suppl) 44:197, 1983

Carpenter KJ, Lewin WJ: A reexamination of the composition of diets associated with pellagra. J Nutr 115:543, 1985

Castiello RJ, Lynch PJ: Pellagra and the carcinoid syndrome. Arch Dermatol 105:574, 1972

Fu CS et al: Biochemical markers for assessment of niacin status in young men. J Nutr 119:1949, 1989

Goldsmith GA: Experimental niacin deficiency. J Am Diet Assoc 32:312, 1956

Henderson LM: Niacin. Annu Rev Nutr 3:289, 1983

Jukes TH et al: The conquest of pellagra. Fed Proc 40:1519, 1980

Levy HL: Hartnup disorder, in *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 7th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, p 3629

Malfait P et al: An outbreak of pellagra related to changes in dietary niacin among Mozambican refugees in Malawi. Int J Epidemiol 22:504, 1993

Oakley A, Wallace J: Hartnup disease presenting in an adult. Clin Exp Dermatol 19:407, 1994

DEFICITUL DE TIAMINĂ

Bettendorff L: Thiamine in excitable tissues: Reflections on a non-cofactor role. Metab Brain Dis 9:183, 1994

Brady JA, et al: Thiamine status, diuretic medications, and the management of congestive heart failure. J Am Diet Assoc 95:541, 1995

De Meirleir L et al: Aberrant splicing of exon 6 in the pyruvate dehydrogenase-E1 alpha mRNA linked to a silent mutation in a large family with Leigh's encephalomyelopathy. Pediatr Res 36:707, 1994

Duran M, Wadman SK: Thiamine-responsive inborn errors of metabolism. J Inherit Metab Dis 8(Suppl 1):70, 1985

Dyckner T et al: Aggravation of thiamine deficiency by magnesium depletion. Acta Med Scand 218:129, 1985

Ellerine NP et al: Thiamin-responsive maple syrup urine disease in a patient antigenically missing dihydrolipoamide acyltransferase. Biochem Med Met Biol 49:363, 1993

Fineglas PM: Thiamin. Int J Vit Nutr Res 63:270, 1993

Haas RH: Thiamin and the brain. Annu Rev Nutr 8:483, 1988

Harper CG et al: Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: A retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 49:341, 1986

Hoyumpa AM: Mechanisms of thiamine deficiency in chronic alcoholism. Am J Clin Nutr 33:2750, 1980

Kawai C et al: Reappearance of beriberi heart disease in Japan. Am J Med 69:383, 1980

Kozam RL et al: Cardiovascular beriberi. Am J Cardiol 30:418, 1972

Kuriyama M et al: Blood vitamin B_1, transketolase, and thiamine pyrophosphate (TPP) effect in beriberi patients. Clin Chim Acta 108:159, 1980

Naito E et al: Molecular analysis of abnormal pyruvate dehydrogenase in a patient with thiamine-responsive congenital lactic acidemia. Pediatr Res 36:340, 1994

RINDI G et al: Further studies on erythrocyte thiamin transport and phosphorylation in seven patients with thiamin-responsive megaloblastic anaemia. J Inherit Metab Dis 17:667, 1994
SHIMON I et al: Improved left ventricular function after thiamine supplementation in patients with congestive heart failure receiving long term furosemide therapy. Am J Med 98:485, 1995
VICTOR M: Alcoholic dementia. Can J Neurol Sci 21:88, 1994
ZIPORIN ZZ et al: Excretion of thiamine and its metabolites in the urine of young adult males receiving restricted intakes of the vitamin. J Nutr 85:287, 1965

DEFICITUL DE PIRIDOXINĂ

BASSIER KH: Megavitamin therapy with pyridoxine. Int J Vitam Nutr Res 58:105, 1988
BENDER DA: Novel functions of vitamin B_6. Proc Nutr Soc 53:625, 1994
BHAGAVAN HN, BRIN M: Drug-vitamin B_6 interaction. Curr Concepts Nutr 12:1, 1983
BITSCH R: Vitamin B_6. Int J Vit Nutr Res 63:278, 1993
COX TC et al: X-linked pyridoxine-responsive sideroblastic anemia due to a Thr388-to-Ser substitution in erythroid Δ-aminolevulinate synthase. N Engl J Med 330:675, 1994
GERSHOFF SN: Vitamin B_6, in *Nutrition Reviews' Present Knowledge in Nutrition*, 4th ed, DM Hegsted et al (eds). Washington, The Nutrition Foundation, 1976, p 149
GOSPE SM JR et al: Reduced GABA synthesis in pyridoxine-dependent seizures. Lancet 343:1133, 1994
GUILARTE TR: Vitamin B_6 and cognitive development: Recent research findings from human and animal studies. Nutr Rev 51:193, 1993
HU FL et al: Molecular basis of cystathionine beta-synthase deficiency in pyridoxine responsive and nonresponsive homocystinuria. Hum Mol Genet 2:1857, 1993
KRAUS JP, KOZICH V: Pyridoxine responsive and unresponsive homocystinuria. J Nutr Sci Vit Spec No: 589, 1992
KRETSCH MJ et al: Electroencephalographic changes and periodontal status during short-term vitamin B_6 depletion of young nonpregnant women. Am J Clin Nutr 53:1266, 1991
LUHBY AL et al: Vitamin B_6 metabolism in users of oral contraceptive agents: I. Abnormal urinary xanthurenic acid excretion and its correction by pyridoxine. Am J Clin Nutr 24:684, 1971
MYDLIK M et al: Vitamin B_6 requirements in chronic renal failure. Int Urol Nephrol 24:453, 1992
YOUNG RC, BASS JP: Iatrogenic nutritional deficiencies. Annu Rev Nutr 2:201, 1982

DEFICITUL DE RIBOFLAVINĂ

BATES CJ: Human riboflavin requirements, and metabolic consequences of deficiency in man and animals. World Rev Nutr Diet 50:215, 1987
MERRILL AH JR et al: Formation and mode of action of flavoproteins. Annu Rev Nutr 1:281, 1981
PINTO JT, RIVLIN RS: Drugs that promote renal excretion of riboflavin. Drug Nutr Interact 5:143, 1987
PINTO JT, RIVLIN RS et al: Mechanisms underlying the differential effects of ethanol on the bioavailability of riboflavin and flavin adenine dinucleotide. J Clin Invest 79:1343, 1987
ROE DA: Riboflavin deficiency: Mucocutaneous signs of acute and chronic deficiency. Semin Dermatol 10:293, 1991
ROSS NS, HANSEN TP: Riboflavin deficiency is associated with selective preservation of critical flavoenzyme-dependent metabolic pathways. Biofactors 3:185, 1992

DEFICITUL DE ACID ASCORBIC

ADELMAN HM et al: Scurvy resembling cutaneous vasculitis. Cutis 54:111, 1994
BARNESS LA: Nutritional aspects of vegetarianism, health foods, and fad diets. Nutr Rev 59:153, 1977
BOXER LA et al: Correction of leucocyte function in Chediak-Higashi syndrome by ascorbate. N Engl J Med 295:1041, 1971
BURNS JJ et al: *Third Conference on Vitamin C*. Ann NY Acad Sci Ser 498, 1987
ENGLAND S, SEIFTER S: The biochemical functions of ascorbic acid. Annu Rev Nutr 6:365, 1986
FRANCESCHI RT: The role of ascorbic acid in mesenchymal differentiation. Nutr Rev 50:65, 1992
HODGES RE et al: Clinical manifestations of ascorbic acid deficiency in man. Am J Clin Nutr 24:432, 1971
LEVINE M: New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid. N Engl J Med 314:892, 1986
PADH H: Vitamin C: Newer insights into its biochemical functions. Nutr Rev 49:65, 1991
PETERKOFSKY B: Ascorbate requirement for hydroxylation and secretion of procollagen: Relationship to inhibition of collagen synthesis in scurvy. Am J Clin Nutr 54(Suppl 6):1135S, 1991
REULER JB et al: Adult scurvy. JAMA 253:805, 1985
SATO P, UNDENFRIEND S: Studies on ascorbic acid related to the genetic basis of scurvy, in *Vitamins and Hormones*, vol 36, P Munson et al (eds). New York, Academic, 1978, p 33
TOLBERT BM et al: New information on synthesis and metabolism of ascorbic acid. Nutr Rev 35:22, 1977
VILTER RW: Effects of ascorbic acid deficiency in man, in *The Vitamins*, WH Sebrell Jr et al (eds). New York, Academic, 1967, vol 1, p 457
WALLERSTEIN RO, WALLERSTEIN RO JR: Scurvy. Semin Hematol 13:211, 1976

BIOTINA

MARSHALL MM: The nutritional importance of biotin—an update. Nutr Today 22:26, 1987
MOCK DM: Skin manifestations of biotin deficiency. Semin Dermatol 10:296, 1991
SWEETMAN L, NYHAN WL: Inheritable biotin-treatable disorders and associated phenomena. Annu Rev Nutr 6:317, 1986
VELAZQUEZ A et al: Biotin supplementation affects lymphocyte carboxylases and plasma biotin in severe protein-energy malnutrition. Am J Clin Nutr 61:385, 1995
WOLF B: Disorders of biotin metabolism, *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 7th ed, in Scriver CR et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, p 3151

DEFICITUL DE VITAMINĂ A

BATES CJ: Vitamin A. Lancet 345:31, 1995
DELUCA LM: The direct involvement of vitamin A in glycosyl transfer reactions of mammalian membranes, in *Vitamins and Hormones*, vol 35, PL Munson et al (eds). New York, Academic, 1977, p 1
FAWZI WW et al: Vitamin A supplementation and child mortality. A meta-analysis. JAMA 269:898, 1993
GIGUERE V et al: Identification of a receptor for the morphogen retinoic acid. Nature 330:624, 1987
GOODMAN DS: Vitamin A and retinoids in health and disease. N Engl J Med 310:1023, 1984
HOWARD L et al: Vitamin A deficiency from long-term parenteral nutrition. Ann Intern Med 93:576, 1980
OLSON JA: Hypovitaminosis A: Contemporary scientific issues. J Nutr 124(Suppl 8):1461S, 1994
SAUBERLICH HE et al: Vitamin A metabolism and requirements in the human studied with the use of labeled retinol, in *Vitamins and Hormones*, vol 32, RS Harris et al (eds). New York, Academic, 1974
SMITH FR, GOODMAN DS: Vitamin A transport in human vitamin A toxicity. N Engl J Med 294:805, 1976
SOMMER A: New imperatives for an old vitamin (A). J Nutr 119:96, 1989
TEE ES: Carotenoids and retinoids in human nutrition. Crit Rev Food Sci Nutr 31:103,1992
TIELSCH JM, SOMMER A: The epidemiology of vitamin A deficiency and xerophthalmia. Annu Rev Nutr 4:183, 1974
UNDERWOOD BA: The role of vitamin A in child growth, development and survival. Adv Exp Med Biol 352:201, 1994
VAHLQUIST A: Clinical use of vitamin A and its derivatives—physiological and pharmacological aspects. Clin Exp Dermatol 10:133, 1985
WALD G: Molecular basis of visual excitation. Science 162:230, 1968

DEFICITUL DE VITAMINĂ E

BIERI JG et al: Medical uses of vitamin E. N Engl J Med 308:1063, 1983
DOERFLINGER N et al: Ataxia with vitamin E deficiency: Refinement of genetic localization and analysis of linkage disequilibrium by using new markers in 14 families. Am J Hum Genet 56:1116, 1995
KAYDEN HJ: The neurologic syndrome of vitamin E deficiency: A significant cause of ataxia. Neurology 43:2167, 1993
KAYDEN HJ, TRABER MG: Absorption, lipoprotein transport, and regulation of plasma concentrations of vitamin E in humans. J Lipid Res 34:343, 1993
LLOYD JK: The importance of vitamin E in human nutrition. Acta Paediatr Scand 79:6, 1990
MEYDANI M: Vitamin E. Lancet 345:170, 1995
MORRISSEY PA et al: Vitamin E. Int J Vitam Nutr Res 63:260, 1993
SITRIN MD et al: Vitamin E deficiency and neurologic disease in adults with cystic fibrosis. Ann Intern Med 107:51, 1987
SOKOL RJ et al: Isolated vitamin E deficiency in the absence of fat malabsorption—familial and sporadic cases: Characterization and investigation of causes. J Lab Clin Med 111:548, 1988
SOKOL RJ et al: Intestinal malabsorption of vitamin E in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 96:479, 1989

SOKOL RJ et al: Multicenter trial of D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate for treatment of vitamin E deficiency in children with chronic cholestasis. Gastroenterology 104:1717, 1993

TRABER MG et al: Lack of tocopherol in peripheral nerves of vitamin E-deficient patients with peripheral neuropathy. N Engl J Med 317:262, 1987

DEFICITUL DE VITAMINĂ K

BERTINA RM et al: New method for the rapid detection of vitamin K deficiency. Clin Chim Acta 105:93, 1980

HUYSMAN MW, SAUER PJ: The vitamin K controversy. Curr Opin Pediatr 6:129, 1994

IBER FL et al: Vitamin K deficiency in chronic alcoholic males. Alcohol Clin Exp Res 10:679, 1986

LIPSKY JJ: Nutritional sources of vitamin K. Mayo Clin Proc 69:462, 1994

OLSON RE, SUTTIE JW: Vitamin K and γ-carboxyglutamate biosynthesis, in *Vitamins and Hormones*, vol 35, PL Munson et al (eds). New York, Academic, 1977, p 59

SHEARER MJ: Vitamin K. Lancet 345:229, 1995

SUTTIE JW: Vitamin K and human nutrition. J Am Diet Assoc 92:585, 1992

SUTTIE JW et al: Vitamin K deficiency from dietary vitamin K restriction in humans. Am J Clin Nutr 47:475, 1988

EXCESUL VITAMINIC

ALHADEFF L: Toxic effects of water-soluble vitamins. Nutr Rev 42:33, 1984

CHALMERS TC: Effects of ascorbic acid on the common cold. Am J Med 58:532, 1975

CORRIGAN JJ JR: The effect of vitamin E on warfarin-induced vitamin K deficiency. Ann NY Acad Sci 82:361, 1982

DALTON K, DALTON MJT: Characteristics of pyridoxine overdose neuropathy syndrome. Acta Neurol Scand 76:8, 1987

GEUBEL AP et al: Liver damage caused by therapeutic vitamin A administration: Estimate of dose-related toxicity in 41 cases. Gastroenterology 100:1701, 1991

JORENS PG et al: Vitamin A abuse: Development of cirrhosis despite cessation of vitamin A. A six-year clinical and histopathologic followup. Liver 12:381, 1992

LEMONS JA, MAISELS MJ: Vitamin E—how much is too much? Pediatrics 76:625, 1985

LOMBAERT A, CARTON H: Benign intracranial hypertension due to A-hypervitaminosis in adults and adolescents. Eur Neurol 14:340, 1976

LORCH V et al: Unusual syndrome with fatalities among premature infants: Association with a new intravenous vitamin E product. Morb Mort Week Rep 33:198, 1984

MOSS AJ et al: Use of vitamin and mineral supplements in the United States. Advance Data No. 174. Hyattsville, Md: National Center for Health Statistics, 1989

ROE DA: Assessment of risk factors for carotenodermia and cutaneous signs of hypervitaminosis A in college-aged populations. Semin Dermatol 10:303, 1991

SCHAUMBURG H et al: Sensory neuropathy from pyridoxine abuse: A new megavitamin syndrome. N Engl J Med 309:445, 1983

SHIN HB et al: Ascorbic acid-induced uricosuria: A consequence of megavitamin therapy. Ann Intern Med 84:385, 1976

Toxic effects of vitamin overdosage. Med Lett Drugs Ther 26:73, 1984

WOOLLISCROFT JO: Megavitamins: Fact and fancy. Dis Mon 24:1, 1983

80

Kenneth H. Falchuk

PERTURBĂRI ÎN METABOLISMUL MICROELEMENTELOR

CLASIFICARE ȘI FUNCȚII În categoria microelementelor sunt incluse metale care se găsesc în concentrații mai mici de un microgram pe gram de masă lichidă. Majoritatea sunt compuși nutritivi esențiali la om (tabelul 80-1). Altele sunt esențiale pentru diferite specii, dar pot fi necesare și omului (As, Ni, Sn, V, Si). Microelementele, ca și metalele care se găsesc în concentrații mai mari în organism (Na, K, Ca, Mg), își exercită parțial rolul datorită încărcării lor electrice, mobilității și afinității pentru liganzi biologici. Sodiul (Na) și potasiul (K) formează legături slabe cu liganzi încărcați negativ și traversează cu ușurință membranele celulare. Ei joacă rolul de transportori ai impulsurilor electrice transmise de-a lungul fibrelor nervoase, etc. Alte elemente (Mg, Ca) formează complexe cu stabilitate moderată cu enzime, acizi nucleici și alți liganzi. Ei acționează drept „triggeri“ biochimici, modificând și/sau controlând funcționarea acestor molecule; de exemplu, Ca este implicat în contracția și relaxarea musculară (capitolul 383). Elementele grupului trei (Fe, Cu, Zn etc.) formează complexe puternic stabile, devenind constituenți funcționali enzimatici și proteici (tabelul 80-1).

DEFICITUL SAU INTOXICAȚIA CU METALE Metalele generează boli prin deficit, dezechilibru sau intoxicație. Deficitul se produce de obicei atunci când aportul alimentar este inadecvat sau atunci când în condițiile aportului corespunzător intervin alți factori patogeni. Deficitul poate apărea și în malabsorbția din boli diareice cronice, prin rezecții chirurgicale ale intestinului subțire sau prin formarea de complexe alimentare ce conțin metale, care nu se pot absorbi (de exemplu, combinații între fitați și Zn). Se poate produce și în cazul unor pierderi crescute prin secreții pancreatice, urină, alte secreții exocrine sau dezechilibre metabolice datorate interacțiunilor antagonice sau sinergetice între metale. De exemplu, cantități crescute de Ca scad absorbția Zn și produc deficit de Zn. Excesul de zinc (de 10 ori rația recomandată) duce la anemie condiționată prin deficit de Cu. Analog, Mo și Cu sunt reciproc competitivi; excesul de Mo (la vite) duce la deficit de Cu, manifestat prin diaree și fatigabilitate. Până la folosirea nutriției parenterale totale (TPN) s-a crezut că deficitul în microelemente la om este ceva rar (capitolul 78). Criteriile de diagnostic ale deficiențelor în microelemente includ scăderea concentrației lor serice, sanguine, în firul de păr și/sau în alte fluide/țesuturi accesibile, modificări în activitatea enzimelor ce conțin metale și semne și simptome caracteristice (tabelul 78-2).

Efectele toxice sunt dependente de forma chimică, de cantitatea ingerată, de modul în care au ajuns în organism, de liganzii biologici, de distribuția tisulară, de concentrația atinsă și de rata excreției. Mecanismele toxicității includ inhibiția activității enzimatice, prin legarea de radicali peptidici esențiali, alterarea funcției și structurii acizilor nucleici, afectarea sintezei proteice, alterarea permeabilității membranare, inhibiția fosforilării etc. Toxicitatea metalelor la pacienții care efectuează hemodializă cronică pentru insuficiență renală este o problemă specială, datorită frecvenței și seriozității problemelor generate și datorită numărului mare de metale care sunt implicate: Al, Zn, Cu, Ni, Sn (capitolul 272). De exemplu, chiar în cazul în care nu există decât urme de Al în fluidul de dializă, acesta este rapid absorbit și se acumulează în creier, os, țesut eritrocitar, rezultând afectare neurologică, osoasă și hematologică. Aceste modificări includ „stare de rău“, pierderea memoriei, asterixis, demență, spasme și alte manifestări, de genul convulsiilor și decesului, care apar în contextul encefalopatiei metabolice. Osteomalacia rezistentă la vitamina D, fracturi, durere musculară, slăbiciune și anemie reprezintă posibile manifestări. Diagnosticul se pune prin evidențierea concentrației crescute a Al în plasmă după administrarea deferoxaminei.

AFECTARE METABOLICĂ SPECIFICĂ **Zincul** Necesarul zilnic de zinc variază cu vârsta și starea de dezvoltare (tabelul 80-1); este de aproximativ 800 μg/zi la 1 lună, 3-10 mg/zi între 1-10 ani și 10-15 mg/zi la adultul normal. În timpul sarcinii, necesarul crește la 20-25 mg/zi, pentru a asigura Zn pentru creșterea fătului. Absorbția intestinală a Zn în intestinul subțire este diminuată de către fibrele alimentare, fitați, fosfați, Ca, Cu și este amplificată de aminoacizi, glucoză, peptide, iodochinol și alți agenți chelatori. Aproximativ 2-5 mg Zn

sunt excretate zilnic prin intermediul secrețiilor pancreatice și intestinale. Pierderi apar, de asemenea, la nivelul tubului proximal renal (~500-800 µg/zi) și prin intermediul glandelor sudoripare (~500 µg/zi). 99% din zincul total se află intracelular (tabelul 80-1), restul găsindu-se în plasmă și fluidele extracelulare. Concentrațiile plasmatice ale zincului sunt de aproximativ 100 µg/100 ml, din care 70% este legat de albumină, iar majoritatea restului este asociată cu α_2-macroglobulina, deși cantități mici sunt legate de proteine necaracteristice. Zincul plasmatic reprezintă sursa de metal pentru nevoile celulare și nivelele sale sunt relativ constante, cu mici variații diurne. Modificări mai semnificative au loc în anumite circumstanțe. Scăderea Zn se produce în sarcină și când se folosesc anticoncepționale orale, când ingestia este redusă (enterită regională) sau când există pierderi urinare crescute (sindrom nefrotic, ciroză hepatică, alte stări hipoalbuminemice, la administrarea penicilaminei sau a altor agenți chelatori, în stări intens catabolice din traumatisme, arsuri, intervenții chirurgicale, în anemii hemolitice și siclemie). Zincul plasmatic scade și în infarctul miocardic acut, infecții, neoplazii, hepatite etc. Această scădere se poate datora redistribuției din plasmă în țesuturi cum ar fi ficatul, mediată probabil de ACTH, cortizol și/sau citokine (interleukinele 2 și 6). Preluarea hepatică este asociată cu intrarea concomitentă a aminoacizilor, fierului și altor ioni metalici.

Funcțiile Zn în celule și țesuturi depinde de acelea ale metaloproteinelor și enzimelor cu care este asociat (tabelul 80-1); sistemele influențate de Zn includ pe cel reproductiv, neurologic, imun, dermatologic și gastrointestinal. Zn testicular este vital pentru spermatogeneza normală și pentru fiziologia spermei; el asigură integritatea genomică în spermă și stabilizează atașarea spermei cap la coadă. Funcția Zn la nivelul ovulelor mamiferelor este puțin înțeleasă, dar Zn este esențial pentru dezvoltarea embriologică. Deficitele au ca rezultat malformații ale creierului, ochilor, oaselor, inimii și ale altor organe. Supraviețuirea embrionului este la risc atunci când aportul de Zn este redus, chiar și pe o perioadă de zile, în special în primul trimestru. Acțiunea hormonilor steroizi este dependentă de Zn, deoarece receptorii necesită Zn pentru a se lega de genele pe care le activează.

În creier, cele mai mari cantități de Zn se află în hipocamp și cortexul cerebral, în special în butonii giganți ai sistemului muscular. Zincul poate funcția în aceste arii inhibând legarea peptidelor și a altor liganzi de neuroceptorii lor (opioid, muscarinic, acetilcolină, acid γ-aminobutiric, N-metil-D-aspartat) și influențând neurotransmiterea.

Zn este esențial pentru formarea și funcția sistemului imun. Odată cu privarea de Zn, timusul se atrofiază și nu se mai formează timocite viabile. Activitatea macrofagelor și celulelor T este alterată. Rezultatul constă în incapacitatea de a răspunde la antigene sau de a apăra organismul împotriva infecțiilor. De asemenea, Zn joacă un rol în simțul gustului și în vindecarea plăgilor.

Deficitul de Zn la om (tabelul 80-2) a fost raportat inițial la adolescenții care consumau o dietă bogată în acid fitic, evitând total orice proteină animală, și care mâncau pământ; ulterior, a fost descris la pacienții care primeau NPT fără suplimentare cu Zn (vezi capitolul 78) și la pacienții cu boală Wilson după tratamentul cu penicilamină. Unii pacienți cu boală diareică cronică și malabsorbție, incluzând fibroza chistică, enteritele regionale, spruc celiac și malabsorbția dizaharidelor, prezintă semne și simptome ale deficitului de Zn (tabelul 80-2). În defectul autosomal recesiv, acrodermatita enteropatica, deficitul de Zn poate fi și o consecință a unui defect în absorbția Zn; simptomele debutează adeseori când un copil afectat este înțărcat și este alimentat cu lapte de vacă și includ dermatită psoriaziformă cu hiperplazie epidermică, parakeratoză, edem

Tabelul 80-1

Necesarul și funcțiile microelementelor la om

Element	Necesar mg/zi*	Cantitate† Total g/70 kg greutate corporală	Cantitate† Ser µmol/l	Cantitate† Ser µg/dl	Funcții biochimice specifice	Enzime și proteine Clasa	Enzime și proteine Exemple
Fe	10-20	4,0	18	100	Transportul oxigenului	Oxidoreductaze	Citocromoxidază
Zn	15-20	3,0	15	100	Sinteza și degradarea acizilor nucleici și a proteinelor, metabolismul alcoolului	Transferaze, hidrolaze, ligaze, izomeraze, oxidoreductaze, factori ai transcripției	ARN polimeraze, alcool dehidrogenaze, receptori pentru glucocorticoizi
Cu	2-6	0,25	16	100	Sinteza hemoglobinei, metabolismul țesutului conjunctiv, dezvoltarea osoasă	Oxidoreductaze	Superoxid dismutaza, feroxidaza (ceruloplasmina)
Co	0,0001	1,1	0,0001	0,0007	Metabolismul metioninei	Transferaze	Homocistein metiltransferază
Mn	2-5	0,02	0,001	0,06	Fosforilare oxidativă; metabolismul acizilor grași, mucopolizaharidelor și colesterolului	Oxidoreductaze, hidrolaze, ligaze	Diamin oxidază, piruvat carboxilază
Mo	0,15-0,5	0,07	0,007	0,07	Metabolismul xantinei	Oxidoreductaze	Xantinoxidază
Se	0,05-0,2	(–)	1,6	13	Antioxidant	Oxidoreductaze, transferaze	Glutation peroxidaza
Ni	(–)	(–)	0,02	0,01	?Stabilizarea structurii ARN	Oxidoreductaze, hidrolaze	Urează
Cr	0,005-0,2	0,0006	0,004	0,02	?Legarea insulinei la nivel celular, metabolismul glucozei		

* Necesarul poate diferi în funcție de vârstă și starea fiziologică (de exemplu sarcina)
† Valorile normal raportate variază datorită diferențelor în prelucrarea mostrelor, instrumentarului și cantităților mici prezente în materialele biologice
NOTĂ: (–), Valorile raportate au fost variabile sau nu au fost disponibile

Tabelul 80-2

Tulburări ale metabolismului mineralelor la om

Element	Deficit	Toxicitate*
Fe	Anemie	Insuficiență hepatică, diabet, atrofie testiculară, artrită, cardiomiopatie, neuropatie periferică, hiperpigmentare
Zn	Întârzierea creșterii, alopecie, dermatită, diaree, perturbări imunologice, încetinirea dezvoltării copilului, afectare psihică, atrofie gonadică, afectarea spermatogenezei, malformații congenitale.	Ulcer gastric, pancreatită, letargie, anemie, febră, greață, vărsături, insuficiență respiratorie, fibroză pulmonară
Cu	Anemie, întârzierea creșterii, pigmentarea și keratinizarea părului sunt deficiente, hipotermie, modificări degenerative ale elastinei aortice, demență, modificări scheletice tip scorbut	Hepatită, ciroză, tremor, demență, inele Kayser-Fleischer, anemie hemolitică, afectare renală (sindrom tip Fanconi)
Mn	Afectarea coagulării (crește timpul de protrombină)	Sindrom tip encefalitic, sindrom tip Parkinson, psihoze, pneumoconioză
Co	Anemie (deficit de B_{12})	Cardiomiopatie, gușă
Mo	?Cancer esofagian	?Hiperuricemie
Cr	?Scăderea toleranței la glucoză	Insuficiență renală, dermatită (boală profesională), cancer pulmonar
Se	Cardiomiopatie, insuficiență cardiacă congestivă, degenerare a fibrelor musculare striate	Alopecie, anomalii unghiale, labilitate emoțională, letargie, miros de usturoi al respirației
Ni	?	Dermatită (profesională), carcinom pulmonar și nazal, necroză hepatică, inflamație pulmonară
Si	?Afectarea dezvoltării osoase	Inflamație pulmonară, granuloame, fibroză
F	?Afectarea structurii oaselor și dinților	Smalț dentar pătat, greață, dureri abdominale, vărsături, diaree, tetanie, colaps cardiovascular

* Simptomele sunt dependente de calea de administrare și de distribuția tisulară (vezi textul).

și necroză focală; corpi cu incluzii ovoide sau romboide lizozormal-like, cu celule Paneth în interior; timus hipoplastic cu scăderea sau absența centrilor germinativi în ganglionii limfatici și splină și plasmocite imature în ariile para corticale.

Celulele cu deficit de Zn nu se mai divid și nu se diferențiază, cu afectarea creșterii; țesuturile care au un turnover (rată de regenerare) crescut, cum sunt pielea, mucoasa gastrointestinală, condrocitele, spermatogoniile, timocitele, sunt în mod special afectate (tabelul 80-2). Posibilitatea existenței unui deficit de Zn este sugerată de manifestările dermatologice (hiperkeratoză, parakeratoza, acrodermatită, alopecie). De obicei, leziunile dermatologice sunt situate în regiunile supuse solicitărilor traumatizante (coate, genunchi), dar pot apărea în orice altă regiune. Leziunile keratozice se pot transforma în pustule sau cruste, grupate în plăci eritematoase. Defectul imunologic funcțional al limfocitelor T este tipic. Capacitatea de a genera un răspuns imun în prezența paraziților este redusă. Suprainfecțiile fungice sau bacteriene sunt frecvente.

Toxicitatea apare la inhalarea vaporilor de Zn (sudură), prin ingestii per os sau prin administrare intravenoasă. Inhalarea vaporilor cu conținut mare de oxid de zinc produce o intoxicație acută cunoscută sub denumirea de *febra de fum* sau *guturai de aliaj*, care se manifestă prin febră, guturai, hipersalivație, cefalee, tuse și leucocitoză. Fluidele de dializă se pot contamina cu Zn de la plasturi adezivi aplicați pe spirala de dializă sau de la conducte galvanizate. Sindromul toxic asociat cu hemodializa se caracterizează prin anemie, febră și afectarea sistemului nervos central (tabelul 80-2). Zn în cantități toxice scade chemotaxia, fagocitoza, pinocitoza și agregarea trombocitară.

Cuprul Ficatul, rinichiul, inima și creierul conțin cele mai mari cantități de Cu. Peste 90% din Cu plasmatic este legat de ceruloplasmină și 60% din Cu eritrocitar este cuplat cu superoxid dismutaza. Calea principală de excreție este bila. Concentrația serică a Cu este constantă în mod normal. Ea crește la pacienții cu infarct miocardic acut, leucemie, tumori solide, infecții, ciroză hepatică, hemocromatoză, tireotoxicoză și afecțiuni ale țesutului conjunctiv. Consecințele creșterii Cu nu sunt cunoscute. Scăderea Cu se întâlnește în sindromul nefrotic, sindromul Kwashiorkor, degenerescența hepato-lenticulară (boala Wilson) (capitolul 345), boli diareice severe însoțite de malabsorbții și alte afecțiuni asociate cu creșterea excreției sau reducerea sintezei de ceruloplasmină. Prematurii hrăniți cu preparate deficiente în Cu prezintă niveluri serice scăzute ale ceruloplasminei și Cu, anemie, osteopenie, depigmentare cutanată și a părului, retard psihomotor. Deficitul de Cu la pacienții ce primesc nutriție parenterală totală determină anemie și neutropenie.

O modificare complexă a metabolismului Cu apare în boala Menke, o afecțiune autosomal recesivă transmisă X-linkat (vezi capitolul 350). Absorbția intestinală a Cu este normală, dar Cu tisular variază; în intestin, rinichi, piele (fibroblaste) cuprul are valori normale sau crescute, în timp ce în ser, ficat, creier și (posibil) celulele vasculare este redus. Conținutul în ceruloplasmină și activitatea unor enzime ce au în componență Cu (cum sunt aminoxidazele din țesutul conjunctiv) sunt scăzute. Tabloul clinic este identic cu cel produs de deficiența de Cu la animale, cu excepția anemiei, care nu se produce (tabelul 80-2). Pacienții prezintă păr friabil și scăderea cantității de colagen și elastină mature, care duce la anevrisme disecante, ruptură cardiacă, emfizem, osteoporoză. Decesul se produce de obicei în primii 5 ani de viață.

Aportul oral excesiv de Cu sau efectuarea hemodializei cu apă contaminată cu Cu sunt toxice. Simptomatologia acută constă în anemie hemolitică, greață, vărsături, diaree. Toxicitatea Cu se manifestă tipic în boala Wilson (capitolul 348), când apar insuficiență renală și hepatică, afectarea sistemului nervos central (tabelul 80-2).

Cobaltul Co intră în componența vitaminei B_{12}, deficitul său generând simptome care sunt asociate cu deficitul vitaminic (capitolul 108). Co administrat în cantități farmacologice induce *eritropoieza*. Administrarea cronică blochează captarea iodului de către tiroidă, ducând la apariția gușei.

S-au raportat cardiomiopatii, insuficiență cardiacă congestivă cu lichid pericardic, policitemie, creșterea volumului tiroidei și anomalii neurologice la pacienții intoxicați prin consum de bere la care s-a adăugat Co pentru stabilizarea spumei. Co se acumulează la nivel cardiac, formează complexe cu acidul lipoic și interacționează cu reacțiile de decarboxilare, care sunt critice pentru buna desfășurare a metabolismului piruvatului și acizilor grași.

Manganul Mn acționează atât ca activator enzimatic, cât și ca un component al metaloenzimelor (tabelul 80-1). Deficitul de Mn la animale produce afectarea scheletului, sistemului nervos central și gonadelor. La om, o dietă normală furnizează suficient Mn, astfel că sindromul de deficiență este excepțional. S-au consemnat creșterea timpului de protrombină, absența răspunsului la vitamina K. În ser, Mn este legat

de transmanganină. Mn se excretă în principal prin bilă și suc pancreatic.

Mn seric crește la pacienții cu infarct miocardic acut și diminuează la copii cu manifestări convulsive. Minerii, care inhalează cantități crescute de Mn prin praf perioade îndelungate, dezvoltă astenii, anorexie, apatie, cefalee, impotență, crampe la nivelul membrelor, tulburări de vorbire, uneori simptome mai grave (tabelul 80-2).

Seleniul Se intră în compoziția glutation peroxidazei, în această calitate având un rol critic în controlul metabolismului oxigenului, în special în catalizarea degradării H_2O_2. Se este necesar pentru creșterea fibroblaștilor umani și a altor culturi tisulare. Se previne sau vindecă boala Keshan, un sindrom endemic în provincia chineză Keshan, în care solul se pare că este deficitar în seleniu. Această boală este caracterizată de necroză miocardică multifocală, însoțită de reducerea conținutului seric în Se. Severitatea clinică variază de la aritmii grave și șoc cardiogen la forme medii, în care cardiomegalia este asimptomatică. Degenerarea musculară poate duce la miopatii periferice (tabelul 80-2). Copiii și femeile aflate la vârsta procreației sunt cele mai susceptibile categorii populaționale. Se are rol protector împotriva agenților carcinogeni și virusurilor la animale. Se leagă Cd, Hg și alte metale, scăzând efectul lor toxic, chiar dacă nivelul tisular al acestora rămâne crescut. Intoxicația cu Se se datorează ingestiei apei contaminate.

Alte microelemente Siliciul se găsește în oase și piele și se pare că are un rol în linkajul încrucișat al colagenului. Deficitul la animale duce la afectarea creșterii, dezvoltare osoasă anormală și conținut epifizar (și al platourilor epifizare) scăzut în hexozamină. Nu a fost descrisă deficiență de Si la om. Inhalarea particulelor fine de SiO_2 produce granuloame și fibroză (silicoză) pulmonară (capitolul 254).

Fluorul intră in compoziția dinților și oaselor. În cantități adecvate, previne apariția cariilor, iar folosirea lui la pacienții cu osteoporoză duce la creșterea mineralizării osoase (capitolul 355). Complicațiile administrării sale timp îndelungat la acești pacienți constau în calcificarea ligamentelor și tendoanelor. Consumul cronic de fluor produce, de asemenea, fluoroză, caracterizată prin slăbiciune, pierdere în greutate, anemie, friabilitate osoasă și îngălbenirea dinților (dacă se administrează în perioada de formare a smalțului). Ingestia acută de cantități toxice (de exemplu, veninul unor insecte) produce durere abdominală severă, greață, vărsături, diaree și hipocalcemie. Se pot produce tetanie și stop cardiorespirator.

Deficitul de arsen, nichel, staniu sau vanadiu determină manifestări patologice la plante și la unele vertebrate. Rolul lor în menținerea stării de sănătate la om este încă nedefinit.

BIBLIOGRAFIE

ALFREY AC: Aluminum toxicity in patients with chronic renal failure. Ther Drug Monit 15:593, 1993

BEDWARL RS, BAKUGUNA A: Zinc, copper, and selenium in reproduction. Experentia 50:626, 1994

FALCHUK KH: Effect of acute disease and ACTH on serum zinc proteins. N Engl J Med 296:1129, 1977

GE K, YANG C: The epidmiology selenium deficiency in the etiological study of endemic diseases in China. Am J Clin Nutr 47(2 Suppl):2595, 1993

KLEIN GL: Aluminum in parenteral solutions revisited: Again. Am J Clin Nutr 61:449, 1995

NIELSEN FH: Nutritional refinement for boron, vanadium, nickel and arsenic: Current knowledge and speculations. FASEB J 56:2661, 1991

SEGHIZZI P et al: Cobalt cardiomyopathy: A critical review of literature. Sci Total Environ 150:105, 1994

TING-KAI L, VALLEE BL: The biochemical and nutritional roles of other trace elements, in *Modern Nutrition in Health and Disease*, RS Goodhart and ME Shills (eds). Philadelphia, Lea and Febiger, 6th ed, 1980, p 408

TZAMALOUKAS AH: Diagnosis and management of bone disorders in chronic renal failure and dialyzed-patients. Med Clin North Am 74:961, 1990

VALLEE BL, FALCHUK KH: The biochemical and pathological basis of zinc physiology. Physiol Rev 73:79, 1993

YARZE JL et al: Wilson's disease: Current status. Am J Med 92:643, 1992

YOKEE RA: Aluminum chelation: Chemistry, clinical and experimental studies and the search for alternatives to desferroxamine. J Toxicol Environ Health 41:131, 1994

ZLOTKIN SH et al: Trace elements in nutrition for premature infants. Clin Perinatol 22:223, 1995

ONCOLOGIE ŞI HEMATOLOGIE

SECŢIUNEA 1

AFECŢIUNI NEOPLAZICE

81 *Dan L.Longo*

ABORDAREA PACIENTULUI CU CANCER

Aplicarea tehnicilor curente de tratament (chirurgie, radiaţii, chimioterapie şi bioterapie) permite vindecarea a peste 50% dintre pacienţii cu diagnosticul de cancer. Cu toate acestea, pacientul priveşte diagnosticul de cancer ca pe unul din cele mai traumatice şi mai revoluţionare evenimente din existenţa sa. Independent de prognostic, diagnosticul de cancer aduce cu sine modificarea imaginii despre sine a persoanei afectate şi a rolului pe care îl are în familie şi la locul de muncă. Prognosticul unei persoane diagnosticată recent cu cancer de pancreas este identic cu cel al unui pacient cu stenoză aortică la care se manifestă primele semne de insuficienţă cardiacă congestivă (durata medie de supravieţuire este de aproximativ opt luni în ambele situaţii). Cu toate acestea, pacientul cu insuficienţă cardiacă poate rămâne activ, păstrând despre sine o imagine de persoană intactă din punct de vedere fizic, care are doar un organ ce funcţionează prost. În schimb, pacientul cu cancer pancreatic are o imagine despre sine complet modificată, tot aşa fiind văzut şi de familia sa, ca şi de oricine cunoaşte diagnosticul. Acest pacient este atacat şi invadat de o boală care poate fi localizată oriunde în organism. Fiecare durere sau suferinţă capătă o semnificaţie deosebită. Cancerul este o excepţie la interacţiunea coordonată dintre celule şi organe. În general, celulele unui organism multicelular sunt programate pentru a colabora între ele. Multe boli se produc deoarece celulele specializate nu îndeplinesc sarcinile care le-au fost atribuite. Cancerul duce această proastă funcţionare un pas mai departe. Nu numai că respectiva celulă canceroasă nu păstrează funcţia specializată din ţesutul de origine, dar procesul neoplazic atacă pe cont propriu: celula canceroasă intră în competiţie pentru supravieţuire, folosind mutabilitatea şi selecţia naturală pentru a dobândi un avantaj asupra celulelor normale, într-o recapitulare a evoluţiei. Una din consecinţele acestui comportament „trădător“ al celulelor canceroase este aceea că pacientul se simte trădat de propriul trup. Pacientul care suferă de cancer simte că el, ca persoană, şi nu o parte a organismului său, este bolnav.

IMPORTANŢA PROBLEMEI

Nu există un registru naţional pentru cancer; din acest motiv incidenţa cancerului este estimată folosind baza de date a Institutului Naţional de Cancer (National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results), care calculează incidenţa cancerului şi mortalitatea prin cancer în nouă zone, care acoperă aproximativ 10% din totalul populaţiei Satelor Unite, pe baza datelor demografice de la Biroul Naţional de Statistică (Bureau of the Census). În 1996, au fost diagnosticate 1.360.000 de cazuri noi de cancer invaziv (765.000 bărbaţi şi 595.000 femei) şi au murit cu cancer 555.000 de persoane (292.000 bărbaţi şi 236.000 femei). Distribuţia procentuală a cazurilor noi de cancer şi a deceselor prin cancer în funcţie de locul de apariţie, pentru bărbaţi şi pentru femei, sunt prezentate în figura 81-1.

Cel mai semnificativ factor de risc general pentru cancer este vârsta; două treimi dintre cazuri s-au manifestat la persoane peste 65 de ani. Incidenţa cancerului creşte cu vârsta la puterea a treia, a patra sau cincea în diferite regiuni. Astfel, probabilitatea ca o persoană să facă cancer depinde de vârstă: pentru intervalul cuprins între naştere şi 39 de ani un bărbat din 58 şi o femeie din 52 vor avea cancer; pentru intervalul cuprins între 40 şi 59 de ani, un bărbat din 13 şi o femeie din 11 vor avea un cancer, iar pentru intervalul de la 60 la 79 de ani, un bărbat din 3 şi o femeie din 4 vor avea cancer.

Cancerul este a doua cauză principală de deces, după bolile cardiace. Cu toate acestea, decesele prin boli cardiace au scăzut în Statele Unite cu 50% din 1950 până în prezent şi continuă să scadă, în timp ce decesele prin cancer sunt în creştere (vezi figura 81-2). Se estimează că în primii ani ai secolului cancerul va deveni prima cauză de deces. În tabelul 81-1 sunt prezentate principalele cinci tipuri de cancer cauzatoare de moarte, pentru diferite populaţii. Odată cu creşterea incidenţei cancerului s-a mărit şi durata de supravieţuire a pacienţilor cu cancer. În 1960-1963, supravieţuirea la 5 ani era de 39% la pacienţii de rasă albă, iar în perioada 1986-1991 aceasta era de 58%. Cancerul este mai frecvent fatal la negri; o supravieţuire la 5 ani a fost observată la 42% dintre pacienţii de rasă neagră cu cancer în perioada 1986-1991. Motivul acestor diferenţe legate de rasă nu este cunoscut.

ABORDAREA PACIENTULUI

Se pot obţine informaţii importante din anamneza şi examenul fizic de rutină. Durata perioadei simptomatice poate indica caracterul cronic al bolii. Istoricul medical sugerează medicului prezenţa unor boli care pot să afecteze alegerea tratamentului sau efectele secundare ale acestuia. Istoricul vieţii sociale a pacientului poate indica expunerea profesională la substanţe cancerigene sau revelează comportamente cum sunt fumatul sau consumul de alcool, care pot influenţa evoluţia bolii şi tratamentul acesteia. Istoricul familial poate sugera o predispoziţie familială pentru cancer şi poate indica necesitatea începerii supravegherii sau tratării preventive a rudelor neafectate ale pacientului. Examenul sistemelor poate indica prezenţa simptomelor precoce de boală metastatică sau a unui sindrom paraneoplazic.

DIAGNOSTIC Diagnosticul cancerului se bazează mai ales pe biopsia tisulară invazivă. Nu se va stabili niciodată diagnosticul fără să se fi obţinut o probă de ţesut; nici o tehnică non-invazivă nu este suficientă pentru a defini un proces patologic cum este cancerul. Deşi în unele situaţii rare (cum este cazul nodulilor tiroidieni) aspiraţia cu ac fin este un procedeu diagnostic acceptabil, diagnosticul depinde, în general, de obţinerea unui fragment de ţesut de la pacient, care să permită o evaluare atentă a histologiei tumorii, a stadiului de dezvoltare şi a gradului de invazivitate, precum şi pentru a se obţine informaţii diagnostice la nivel molecular, cum ar fi exprimarea markerilor de pe suprafaţa celulei sau proteinele intracelulare care sunt tipice pentru un anumit cancer, sau prezenţa unui marker molecular, cum este translocaţia t(8;14) din limfomul Burkitt. Date tot mai numeroase leagă exprimarea anumitor gene de răspunsul la tratament şi de prognostic (vezi capitolele 83 şi 84).

Uneori, un pacient se prezintă cu un proces metastatic definit drept cancer pe baza biopsiei, dar care nu are un punct de plecare aparent. În astfel de situații, trebuie să se facă eforturi pentru a fi identificat punctul de plecare pe baza vârstei, sexului, locului metastazei, histologiei și markerilor tumorali, precum și pe baza antecedentelor patologice personale și familiale. O atenție deosebită trebuie acordată eliminării altor boli tratabile (vezi capitolul 101).

Odată stabilit diagnosticul de cancer, cel mai bun management al pacientului presupune o colaborare multi-disciplinară între medicul de familie și oncologi, specialiști în chirurgie oncologică, radioterapie oncologică, nursing oncologic, farmaciști, lucrători sociali, specialiști în medicină de reabilitare și o serie de alți profesioniști care lucrează în strânsă colaborare între ei și împreună cu pacientul și familia acestuia.

DETERMINAREA EXTINDERII BOLII ȘI A PROGNOSTICULUI Prioritatea în evaluarea pacientului după stabilirea diagnosticului de cancer și informarea pacientului cu privire la acesta este de a se determina extinderea bolii. Posibilitatea de vindecare a unei tumori este, de obicei, invers proporțională cu extinderea acesteia. În mod ideal, tumora va fi diagnosticată înainte de apariția simptomelor (vezi capitolele 63 și 64) sau ca urmare a testelor screening (vezi capitolul 82). O proporție foarte mare dintre acești pacienți pot fi vindecați. Cu toate acestea, majoritatea pacienților care au cancer se prezintă cu simptome determinate de cancer, fie prin efectul de masă ale tumorii, fie prin modificări asociate cu producerea de citokine sau de hormoni de către tumoră.

În majoritatea cazurilor de cancer, extinderea bolii este evaluată printr-o serie de teste și proceduri diagnostice invazive și non-invazive. Acest proces se numește *stadializare*. El poate fi de două feluri: *stadializare clinică*, bazată pe examenul fizic, radiografii, scanare cu radioizotopi, tomografie computerizată și alte proceduri imagistice, și *stadializare patologică,* în care se ia în considerație informația obținută în cursul intervenției chirurgicale și care poate include palparea intra-operatorie, rezecția ganglionilor limfatici regionali și/sau a țesutului adiacent tumorii, și inspectarea și biopsia organelor implicate în mod obișnuit în extinderea bolii. Stadializarea patologică include examinarea histologică a tuturor țesuturilor îndepărtate în cursul intervenției chirurgicale. Aceasta poate consta într-o simplă biopsie de ganglion limfatic sau în intervenții mai extinse, cum sunt toracotomia, mediastinoscopia sau laparotomia. Stadializarea chirurgicală se poate face în cadrul unei intervenții separate sau în timpul rezecției chirurgicale definitive a tumorii primare.

Datele cu privire la predilecția anumitor tumori de a se extinde în organe adiacente sau la distanță ajută la realizarea stadializării. Localizările metastazelor tumorilor întâlnite în mod comun sunt prezentate în tabelul 85-1.

Informațiile obținute prin stadializare sunt folosite pentru a defini extinderea bolii ca fiind localizată sau manifestând semne de extindere în afara organului de origine, pe plan regional, dar nu la distanță, sau ca metastaze în organe îndepărtate. Sistemul cel mai larg folosit de stadializare este sistemul Tumoră, Nodul, Metastază (Tumor, Node, Metastasis – TMN) codificat de Uniunea Internațională împotriva Cancerului și de Comitetul American pentru Cancer (American Joint Committee on Cancer – AJCC)*. Clasificarea TNM se bazează pe datele anatomice și stabilește categoria tumorii în funcție de dimensiunile acesteia (T1-4, valorile mai mari indicând o tumoră de dimensiuni mai mari), a prezenței implicării ganglionare (de obicei, N0 și N1 pentru a indica absența sau prezența unor ganglioni implicați – deși unele tumori au un sistem mai complex de stadializare ganglionară) și prezența metastazelor (M0 și M1, pentru a indica absența, respectiv prezența metastazelor). Apoi, diferitele permutări ale scorurilor T, N, și M sunt clasificate pe stadii, desemnate de obicei prin cifre romane de la I la IV. Pe măsură ce se trece la stadiile superioare, gravitatea tumorii crește și posibilitățile de vindecare scad. Pentru unele tumori se folosesc alte sisteme anatomice de stadializare, cum ar fi clasificarea Duke pentru cancerele colo-rectale, clasificarea Federației Internaționale a Ginecologilor și Obstetricienilor (FIGO) pentru cancerele ginecologice, și clasificarea Ann Arbor pentru boala Hodgkin.

Unele tumori nu pot fi clasificate corect pe baza considerentelor anatomice. De exemplu, tumorile hematopoietice, cum sunt leucemia, mielomul și limfomul, sunt frecvent diseminate în momentul în care pacientul se prezintă la examen și nici nu se extind în același mod ca tumorile solide. Pentru aceste tumori se folosesc alți factori de prognoză (vezi capitolele 112, 113 și 114).

În afară de gravitatea tumorii, un al doilea determinant major al rezultatului tratamentului este rezerva fiziologică a pacientului. Pacienții care sunt imobilizați la pat înainte de a face un cancer vor avea o evoluție mai proastă decât pacienții complet activi la stadializări identice.

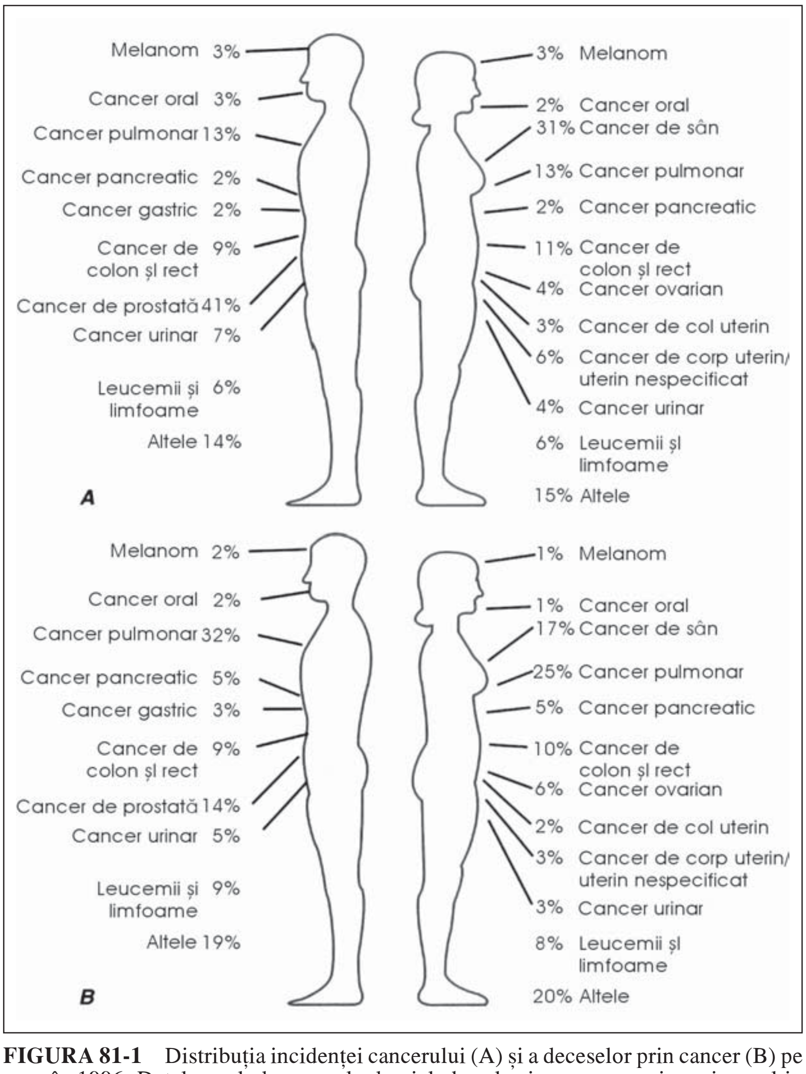


FIGURA 81-1 Distribuția incidenței cancerului (A) și a deceselor prin cancer (B) pe sexe în 1996. Datele exclud cancerele de piele bazale și scuamoase și carcinomul in situ, cu excepția vezicii urinare. *(După Parker SL et al, CA Cancer J Clin 46:5, 1996)*

* Manualul AJCC (Manual for Staging Cancer) se poate obține de la AJCC, 55 East Erie Street, Chicago, IL., 60611

Rezerva fiziologică determină felul în care pacientul va putea face faţă stresului fiziologic impus de cancer şi de tratamentul acestuia. Acest factor este dificil de evaluat în mod direct, dar se folosesc markeri-surogat pentru determinarea rezervei fiziologice, cum ar fi vârsta pacientului sau statusul funcţional, conform tabelului Karnofsky (tabelul 81-2). Pacienţii mai vârstnici şi cei cu valori ale statusului funcţional mai mici de 70 au un prognostic prost, afară de cazul în care scăderea acestuia poate fi o consecinţă reversibilă a tumorii.

Caracteristicile biologice ale tumorii sunt tot mai frecvent asociate cu prognosticul pacientului. S-a observat că exprimarea anumitor oncogene, a genelor care determină rezistenţa la medicamente, a genelor asociate apoptozei şi a genelor implicate în metastazare influenţează răspunsul la tratament şi prognosticul. Prezenţa anumitor anomalii citogenetice poate influenţa supravieţuirea. Tumorile cu viteze de creştere mai mari, evaluate prin exprimarea markerilor asociaţi proliferării – cum este antigenul nuclear celular de proliferare (proliferating cell nuclear antigen – PCNA), se comportă mai agresiv decât tumorile cu viteze de creştere mai reduse. Informaţiile obţinute din studiul tumorii propriu-zise vor fi folosite tot mai mult pentru a influenţa deciziile terapeutice.

ELABORAREA UNUI PLAN DE TRATAMENT Pe baza informaţiilor privitoare la extinderea tumorii şi a prognosticului şi ţinând seama de dorinţele pacientului, se poate determina dacă abordarea terapeutică va fi paliativă sau curativă. Cooperarea între specialiştii implicaţi în tratamentul cancerului este de cea mai mare importanţă pentru planificarea tratamentului. Pentru unele tipuri de cancer, chimioterapia, asociată sau nu cu radioterapie, aplicată înainte de tratamentul chirurgical definitiv (aşa numita terapie neoadjuvantă) poate să îmbunătăţească evoluţia, aşa cum se observă în cazul cancerului de sân localizat şi în cazul cancerelor de la nivelul capului şi gâtului. În anumite situaţii în care se intenţionează aplicarea unui tratament combinat, coordonarea între medicul oncolog, specialistul în radioterapie oncologică şi chirurg este crucială pentru obţinerea celor mai bune rezultate. Uneori chimioterapia şi radioterapia trebuie aplicate secvenţial, iar alteori simultan. Intervenţiile chirurgicale pot să preceadă sau să urmeze altor tratamente. Este cel mai bine ca planul de tratament să urmeze întocmai un protocol standard sau să fie încadrat într-un protocol de cercetare clinică care evaluează tratamente noi. Modificările ad-hoc ale protocoalelor standard riscă să compromită rezultatele tratamentului.

În trecut, alegerea abordării terapeutice era dominată de cultura locală, atât în mediul universitar, cât şi în cel clinic. În prezent, este posibilă accesarea electronică a protocoalelor standard de tratament, precum şi a oricăruia din studiile clinice aprobate din America de Nord, prin intermediul computerului personal şi al Internetului*.

De asemenea, un medic experimentat are multe de oferit pacientului pentru care tratamentul curativ nu mai este o opţiune. Adesea, o combinaţie de vinovăţie şi frustrare în legătură cu incapacitatea de a vindeca pacientul, precum şi presiunile unui program încărcat, limitează considerabil timpul pe care medicul îl petrece împreună cu pacientul care primeşte doar îngrijiri paliative. Încercaţi să rezistaţi în faţa acestor stări. În afara medicamentelor administrate pentru atenuarea simptomelor (vezi mai jos), este important să ne amintim de suportul moral pe care îl putem oferi pacientului, ţinându-l de mână, continuând examenele regulate şi vorbind cu el.

* Institutul Naţional de Cancer (National Cancer Institute) ţine la zi o bază de date denumită PDQ (Physician Data Query) accesibilă pe Internet sub numele de CancerNet la adresa wwwicic.nci.nih.gov/health.htm. Informaţiile pot fi obţinute şi prin fax, folosind CancerFax, formând 301-402-5874. Informaţii cu privire la pacienţi sunt oferite de National Cancer Institute în cel puţin trei variante: prin Internet, via CancerNet wwwicic.nci.nih.gov/ health.htm., prin CancerFax, la numărul de mai sus, şi prin formarea numărului 1-800-+CANCER. Calitatea informaţiilor oferite prin aceste servicii este riguros controlată.

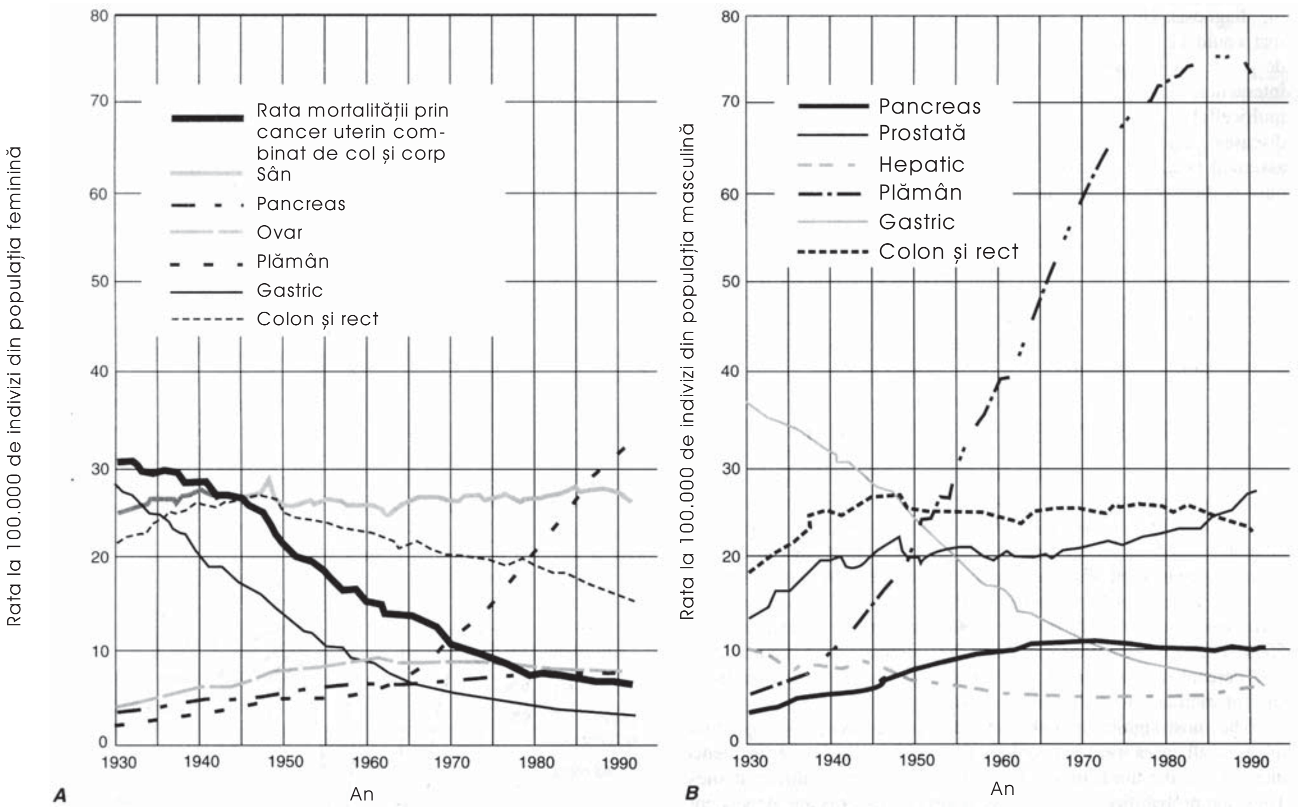


Figura 81-2 Evoluţia pe 60 ani a ratelor de deces prin cancer pentru femei (A) şi bărbaţi (B) în SUA, între 1930-1992. Ratele sunt raportate la 100.000 de indivizi, ajustate la vârsta unei populaţii standard din SUA în 1970. Notă: Datorită modificărilor de codare în sistemul ICD, informaţiile numerice s-au schimbat de-a lungul timpului. Ratele cancerului hepatic au fost în mod special afectate de aceste modificări de codare. Informaţiile pentru anii 1930-1967 şi 1991-1992 se bazează pe estimări populaţionale cuprinse între două recesăminte, în timp ce informaţiile pentru anii 1968-1990 se bazează pe recalcularea estimărilor postrecensământ. *(După Parker SL et al, CA Cancer J Clin 46:5, 1996).*

Tabelul 81-1

Principalele cinci localizări ale tumorilor primare la pacienții decedați cu cancer în funcție de vârstă, sex și rasă

	Vârstă						Rasă	
Poziție	**Toate vârstele**	**Sub 15 ani**	**15-34 ani**	**35-54 ani**	**55-74 ani**	**75+ ani**	**Albă**	**Neagră**
1	M: Plămân (94.400; Tendință la 30 ani+ 85%) F: Plămân (64.300; Tendință la 30 ani + 438%)	M + F: leucemie	M: Leucemie F: C. mamar	M: Plămân F: C. mamar	M + F: Plămân	M+F: Plămân	plămân	plămân
2	M: Prostată (41.400; Tendință la 30 ani+29%) F: C.mamar (44.300; Tendință la 30 ani+ 4%)	M+F: Creier și SNC	M: Limfom; F: Leucemie	M: Colon, rect F: Plămân	M: Colon, rect; F:C.mamar	M: Prostată; F: Colon, rect	Colon, rect	Colon, rect
3	M: Colon, rect (27.400; Tendință la 30 ani – 9%) F: Colon, rect (27.500; Tendință la 30 ani – 31%)	M+F: endocrin	M: Creier și SNC F: Cervix	M: Limfom F: Colon, rect	M: Prostată F: Colon, rect	M: Colon, rect F: Mamar	Mamar	Prostată
4	M: Pancreas (13.600; Tendință la 30 ani – 5%) F: Ovarian (14.800; Tendință la 30 ani – 8%)	M: Limfom F: Osos	M: Cutan F: Creier și SNC	M: Creier și SNC F: Ovarian	M:Pancreas F: Ovarian	M+F: Pancreas	Prostată	Mamar
5	M: Limfom (12.400; Tendință la 30 ani + 30%) F: Pancreas (14.200; Tendință la 30 ani+12%)	M+F: Sarcom	M: Hodgkin F: Limfom	M: Pancr. F: Cervix	M: Limfom F: Pancr.	M: Leucemie F: Ovar	Pancr.	Pancr.

ABREVIERE: M = Bărbați, F= Femei

ABORDAREA BOLII ȘI A COMPLICAȚIILOR TRATAMENTULUI Deoarece tratamentele anticanceroase sunt toxice (vezi capitolul 86), abordarea pacientului presupune luarea în considerație a complicațiilor determinate atât de boala în sine, cât și de tratamentul acesteia, ca și a problemelor psiho-sociale complexe asociate cancerului. Este posibil ca starea funcțională a pacientului să se altereze rapid în cursul terapiei curative. Toxicitatea indusă de tratament este mai greu acceptată dacă obiectivul acestuia este doar efectul paliativ. Cele mai obișnuite efecte secundare ale tratamentului sunt greața și vărsăturile (vezi mai jos), neutropenia febrilă (vezi capitolul 87) și mielosupresia (vezi capitolul 105). În prezent, dispunem de instrumente terapeutice care pot reduce la minimum toxicitatea acută a tratamentului anticanceros.

Simptoamele noi care se manifestă în cursul tratamentului pentru cancer trebuie să fie totdeauna considerate ca reversibile, dacă nu se demonstrează contrariul. Atribuirea fatalistă a anorexiei, pierderii în greutate și icterului progresiunii tumorii sau unei tumori recurente poate să ducă la pierderea pacientului din cauza unei colecistite intercurente. Ocluzia intestinală se poate datora unor aderențe reversibile, mai curând decât evoluției tumorii. Infecțiile sistemice, uneori cu germeni patogeni neobișnuiți, pot fi consecința imunosupresiei asociată terapiei anticanceroase. Unele medicamente folosite pentru tratamentul cancerului sau al complicațiilor acestuia (de ex., greața) pot să producă simptome la nivelul sistemului nervos central care sugerează boala metastatică sau pot să imite sindroame paraneoplazice, cum ar fi sindromul hormonului diuretic inadecvat. Trebuie urmărită stabilirea unui diagnostic definitiv, ceea ce poate necesita biopsii repetate.

Un element esențial al abordării cancerului este evaluarea răspunsului la tratament. În afara unui examen fizic atent, în cadrul căruia se examinează toate localizările tumorale, înregistrându-se în fișa pacientului cu data respectivă, evaluarea efectelor tratamentului necesită în mod obișnuit și o repetare periodică a testelor imagistice care au fost anormale în momentul stadializării. Dacă imaginile devin normale se efectuează biopsii repetate ale țesuturilor implicate inițial, pentru a se documenta răspunsul complet pe baze anatomopatologice. Biopsiile nu sunt necesare dacă există semne macroscopice de boală reziduală. Răspunsul este considerat complet dacă au dispărut toate semnele de boală și parțial dacă s-a înregistrat o reducere mai mare de 50% a sumei produselor diametrelor perpendiculare ale tuturor leziunilor măsurabile. Boala progresivă se definește prin apariția oricărei leziuni noi sau printr-o creștere mai mare de 25% a sumei produselor diametrelor perpendiculare ale tuturor leziunilor măsurabile. Reducerea sau creșterea dimensiunilor tumorii care nu corespunde acestor criterii este considerată boală stabilă. În cazul anumitor localizări ale cancerului (de ex., la nivelul oaselor) sau a unor tipuri de afectare (de ex., plămânul limfangitic sau infiltrate pulmonare difuze), leziunile sunt considerate imposibil de măsurat. Nici un răspuns nu este considerat complet fără documentare prin biopsie a rezoluției leziunilor, dar răspunsurile parțiale pot să excludă evaluarea, afară de cazul în care a survenit un progres obiectiv (deși non-măsurabil) al bolii.

Markerii tumorali pot fi utili în abordarea terapeutică a pacientului în cazul anumitor tumori. Răspunsul la tratament poate fi greu de evaluat cu certitudine. Cu toate acestea, unele tumori produc sau determină producerea de markeri care pot fi măsurați în ser sau în urină, și, la unii pacienți, creșterea

Tabelul 81-2

Indicele de performanță Karnofsky

Performanță	Capacitate funcțională a pacientului
100	Normală, fără acuze, fără semne de boală
90	Poate desfășura activitate normală, semne sau simptoame minore de boală
80	Poate desfășura activitate normală cu efort, unele semne sau simptoame de boală
70	Se poate îngriji pe sine, nu poate efectua activitate normală sau muncă activă
60	Are nevoie de asistență ocazională, dar își poate asigura majoritatea nevoilor
50	Are nevoie de asistență importantă și de îngrijiri medicale frecvente
40	Incapacitat, are nevoie de îngrijiri și asistență specială
30	Grav incapacitat, este recomandată spitalizarea, deși decesul nu este iminent
20	Extrem de bolnav, spitalizarea este necesară, are nevoie de tratament, de suport activ
10	Muribund, procesele fatale evoluează rapid
0	Decedat

sau scăderea nivelului markerilor se asociază de obicei cu creșterea sau reducerea masei tumorale. În tabelul 81-3 sunt prezentați unii markeri tumorali utili din punct de vedere clinic. Markerii tumorali nu sunt suficient de specifici pentru a permite stabilirea unui diagnostic de malignitate, dar odată ce diagnosticul a fost stabilit și s-a demonstrat asocierea cu un nivel ridicat al unui marker tumoral, acesta din urmă poate fi folosit pentru evaluarea răspunsului la tratament.

Identificarea și tratamentul depresiei este o componentă importantă a abordării pacientului. Incidența depresiei la pacienții cu cancer se observă, în general, la 25% din cazuri, dar poate fi mai mare la pacienții cu un grad crescut de debilitate. Acest diagnostic este de presupus la un pacient deprimat (disforie) și/sau care a pierdut interesul pentru lucrurile agreabile (anhedonie) de cel puțin 2 săptămâni. În plus, pot fi prezente și trei sau mai multe din următoarele simptome: modificarea apetitului, probleme de somn, retard psihomotor sau agitație, oboseală, sentimente de vinovăție sau de inutilitate, incapacitate de a se concentra și idei suicidare. Pacienții cu aceste simptome trebuie să primească tratament. Tratamentul medical cu un inhibitor al recaptării serotoninei, cum este fluoxetina (10-20 mg/zi), sertralina (50-150 mg/zi) sau paroxetina (10-20 mg/zi), sau cu un antidepresiv triciclic, cum este amitriptilina (50-100 mg/zi) sau desipramina (75-150 mg/zi), trebuie administrat pe o perioadă de 4-6 săptămâni pentru a se obține un răspuns. Tratamentul trebuie continuat timp de cel puțin 6 luni de la dispariția simptomelor. Dacă nu dă rezultate, se pot folosi alte clase de antidepresive. În afară de tratamentul medicamentos, pot avea rezultate benefice și terapiile psiho-sociale, cum sunt grupurile de sprijin, psihoterapia și imaginația dirijată.

Mulți pacienți optează pentru tratamente alternative sau dăunătoare în momentul în care medicina convențională nu pare să aibă efecte curative. Cei care încearcă astfel de tratamente sunt adesea bine educați și se află la începutul bolii. Abordările terapeutice alternative se bazează de obicei pe teorii nesusținute științific și nu numai că nu pot ajuta pacientul, dar pot avea și efecte dăunătoare. Medicul trebuie să păstreze deschise căile de comunicare și să nu condamne, astfel încât pacientul să poată discuta cu medicul despre ceea ce face de fapt. Apariția unor simptome de toxicitate neașteptate poate indica folosirea unor tratamente alternative.*

URMĂRIREA PE TERMEN LUNG/COMPLICAȚII TARDIVE La terminarea tratamentului, se reevaluează localizările inițiale ale tumorilor, de obicei prin radiografie sau alte tehnici imagistice, orice anomalie persistentă fiind investigată prin biopsie. Dacă boala persistă, echipa multi-disciplinară va lua în discuție un nou plan de tratament. Dacă pacientul nu mai prezintă simptome de boală ca urmare a tratamentului încercat inițial, va fi urmărit regulat pentru a descoperi prezența unei recăderi. Nu se cunoaște cea mai bună planificare a vizitelor la medic. Timp de mulți ani, practica de rutină a fost să se urmărească lunar pacientul timp de 6-12 luni, apoi la fiecare 2 luni timp de un an, la fiecare 3 luni timp de încă un an, la fiecare 4 luni în anul următor, la 6 luni timp de un an, apoi anual. La fiecare vizită se va efectua o baterie de teste de laborator și imagistice, pornind de la ideea că este de preferat ca recăderea să fie detectată înainte de a deveni simptomatică. Cu toate acestea, în cazurile în care s-au examinat procedurile de urmărire, s-a constatat că această presupunere nu este valabilă. Studiile efectuate în cancerul de sân, în melanom, în cancerul de plămân, de colon și în limfom nu au reușit să confirme ideea că recăderile asimptomatice sunt mai curabile decât recăderile simptomatice. Ținând seama de costul enorm al unei baterii complete de teste diagnostice și de evidenta lor lipsă de influență asupra supraviețuirii, sunt în curs de pregătire noi recomandări care prevăd un număr mai mic de examene-control pentru urmărire, în cadrul cărora anamneza și examenul clinic să constituie principalele investigații.

Odată cu trecerea timpului, probabilitatea recăderilor cancerului primar scade. În cazul multor tipuri de cancer, o supraviețuire de 5 ani fără recăderi este practic același lucru cu vindecarea. Există totuși importante probleme medicale care apar la pacienții tratați pentru cancer, și care trebuie luate în considerație. În cazul anumitor tumori, cum este cancerul de sân și cancerul localizat la nivelul capului și gâtului, una din caracteristicile bolii este existența unei tumori primare asociată cu una secundară. Tumorile secundare pot fi și o consecință a abordării terapeutice. Astfel, administrarea cronică de agenți alchilanți este asociată cu leucemie secundară acută. Radioterapia este asociată cu apariția de tumori secundare în teritoriul iradiat. Riscul apariției unei tumori secundare ca urmare a radioterapiei este de aproximativ 0,5-1% pe an; tumori secundare care afectează

Tabelul 81-3

Markeri tumorali

Marker tumoral	Tip de cancer	Stări non-neoplazice
HORMONI		
Gonadotropină corionică umană	Boală trofoblastică de gestație, tumori ale celulelor germinale gonadice	Sarcină umană
Calcitonină	Cancer al medularei tiroidiene	
Catecolamine	Feocromocitom	
ANTIGENE ONCOFETALE		
Alfafetoproteina	Carcinom hepatic, tumori ale celulelor germinale gonadice	Ciroză, hepatită
Antigen carcinoembrionic	Adenocarcinom de colon, pancreas,pulmonar, mamar, ovarian	Pancreatită, hepatită, boli inflamatorii intestinale, tabagism
ENZIME		
Fosfatază acidă prostatică	Cancer de prostată	Prostatită, hipertrofie de prostată
Enolază neuron-specifică	Cancer pulmoar cu celule mici, neuroblastom	
Lactat-dehidrogenază	Limfom, sarcom Ewing	Hepatită, anemie hemolitică, etc.
PROTEINE ASOCIATE CU TUMORI		
Antigen specific de prostată	Cancer de prostată	Prostatită, hipertrofie de prostată
Imunoglobulină monoclonală	Mielom	Infecție, gamopatie monoclonală
CA-125	Cancer ovarian, unele limfome	Menstruație, peritonită, sarcină
CA 19-9	Cancer de colon, pancreatic, mamar	Pancreatită, colită ulceroasă
CD30	Boală Hodgkin, limfom anaplastic cu celule mari	–
CD25	Leucemie cu celule păroase, leucemie sau limfom cu celule T adulte	–

* Informații privitoare la metode de tratament alternative se pot obține de la National Council Against Health Fraud, Box 1276, Loma Linda CA 92354, sau de la Center for Medical Consumers and Health Care Information, 237 Thompson Street, New York, NY 10012

unele organe, cum sunt tiroida sau sânul, pot să nu apară decât la 20 de ani sau mai mult după tratamentul inițial. Iradierea mediastinului poate produce o accelerare a aterosclerozei coronariene. Intervențiile chirurgicale abdominale sau radioterapia pot duce la formarea de aderențe și ocluzie intestinală. Iradierea regiunii gâtului duce de obicei la insuficiență tiroidiană și poate determina pierderea secreției salivare și deteriorarea dentiției. Chimioterapia care include agenți alchilanți duce de obicei la sterilitate. O serie de alte probleme sexuale se rezolvă foarte încet după tratamentul anticanceros. Atât după radioterapie, cât și după chimioterapie pot să apară complicații pulmonare. În anumite tumori, obiectivul urmărit este ablația secreției endocrine și trebuie luate în considerare efectele pe termen lung ale acesteia. Există numeroase tulburări care trebuie anticipate de medic în cazul unui pacient care a fost supus unui tratament curativ pentru cancer.

În ciuda acestor preocupări, majoritatea pacienților care sunt vindecați de cancer reiau o viață normală.

TRATAMENTUL SUPORTIV Succesul tratamentului anticanceros depinde, pe multe planuri, de succesul terapiei suportive. Imposibilitatea de a controla simptomele cancerului poate determina pacientul să abandoneze tratamentul curativ. La fel de important, tratamentul suportiv este determinantul major al calității vieții. Chiar în cazurile în care viața nu poate fi prelungită, medicul trebuie să se străduiască să mențină calitatea acesteia. Evaluarea calității vieții a devenit un element important al studiilor clinice. Mai mult, tratamentul paliativ s-a dovedit a fi eficient, raportat la cost, atunci când este abordat în mod organizat. Un credo al oncologiei poate fi formulat astfel: să vindece uneori, să prelungească viața cât mai des și să asigure întotdeauna calitatea vieții.

Durerea La pacientul neoplazic, durerea se manifestă cu frecvență variabilă: între 25 și 50% dintre pacienți se prezintă cu dureri în momentul diagnosticului, 33% au dureri asociate cu tratamentul și 75% au dureri legate de progresiunea bolii. Durerea poate avea diferite cauze. În aproape 70% din cazuri, durerea este provocată de tumora însăși – prin invadarea oaselor, nervilor, vaselor de sânge sau a membranelor mucoase, sau prin obstruarea unui organ cavitar sau a unor canale. În circa 20% din cazuri durerea este legată de o intervenție chirurgicală sau medicală invazivă, de radioterapie (mucozită, enterită, leziuni ale măduvei spinării sau ale plexurilor nervoase), sau de chimioterapie (mucozită, neuropatie periferică, flebită, necroza aseptică a capului femural indusă de tratamentul cu steroizi). În 10% din cazuri, durerea nu are legătură cu cancerul sau cu tratamentul acestuia.

Evaluarea durerii necesită o cercetare metodică a caracteristicilor durerii,localizare, caracter, elemente temporale, factori de provocare și paliativi, intensitate (vezi capitolul 12), o trecere în revistă a istoricului oncologic și a antecedentelor patologice personale, precum și un istoric al vieții sociale și intime a pacientului. La acestea se va adăuga un examen fizic minuțios. I se va oferi pacientului o scală de analogii vizuale cu 10 diviziuni pe care să indice intensitatea durerii. Starea clinică este adesea dinamică, ceea ce face necesară o reevaluare frecventă a pacientului. În perioada în care se cercetează cauza durerii se va asigura pacientului tratamentul analgezic.

Există numeroase variante ale terapiei durerii în cancer. Aproximativ 85% dintre pacienți vor beneficia de efectele tratamentului farmacologic. Cu toate acestea, alte modalități, cum sunt intervențiile asupra tumorii (cum ar fi suprimarea chirurgicală a obstrucției, radioterapia și tratamentul cu Stronțiu 89 pentru durerile osoase), tehnicile de neurostimulare, analgezia regională sau procedurile neuro-ablative, sunt eficace la încă aproximativ 12% din pacienți. Deci, doar un număr foarte mic de pacienți nu vor beneficia de un control adecvat al durerii dacă se aplică măsurile corespunzătoare.

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a elaborat o metodă simplă și eficace pentru titrarea rațională a analgeziei orale, denumită scara OMS, care are trei trepte: (1) În cazul durerii ușoare sau moderate se începe cu acetaminofen (650 mg la fiecare 4 ore sau 975 mg la fiecare 6 ore), aspirină (650 mg la fiecare 4 ore sau 975 mg la fiecare 6 ore) sau un preparat antiinflamator non-steroidian (de exemplu, ketoprofen, 25-60 mg la fiecare 6 ore) asociat sau nu cu un glucocorticoid (dexametazon) sau un antidepresiv (amitriptilin). (2) Dacă durerea persistă, se va adăuga un opiaceu, cum este codeina sau hidrocodona (30 mg la fiecare 3-4 ore sau echivalentul a 10 mg de morfină administrată intravenos). De reținut că acestea nu se vor substitui, ci se vor adăuga tratamentului anterior. Merită încercată administrarea de preparate combinate fixe, cum este oxicodonă/acetaminofen (Percocet) sau oxicodonă/aspirină (Percodan). (3) Durerea care la început este persistentă sau moderat severă se va trata prin administrarea de opiacee cu acțiune mai puternică sau în doze mai mari (de ex., morfină, 15-30 mg la fiecare 3-4 ore sau preparate de morfină cu eliberare controlată, 90-120 mg de două ori pe zi), iar combinațiile fixe de opiaceu/agenți antiinflamatori non-steriodieni vor fi abandonate. Se pot folosi preparate adjuvante la fiecare treaptă. Caracteristicile esențiale ale acestei scheme sunt acelea că tratamentul trebuie administrat oral, în tot timpul zilei, cu doze suplimentare la nevoie pentru controlul durerii, și că tratamentul trebuie adaptat fiecărui pacient. Înregistrarea modului în care durerea este ameliorată trebuie să constituie un element esențial al fișei medicale. Atunci când se folosesc opiacee, pacientul va primi un regim profilactic pentru a preveni constipația.

Greața La pacientul cu cancer, senzația de greață este provocată, de obicei, de chimioterapie (vezi capitolul 86). Severitatea sa poate fi anticipată după preparatele folosite pentru tratamentul cancerului. În funcție de relația temporală cu agentul care o provoacă, se definesc trei tipuri de greață. *Greața acută*, forma cea mai comună, apare într-un interval de 24 de ore de la tratament. *Greața întârziată* apare la 1-7 zile de la tratament; este o formă rară, dar atunci când apare urmează, de obicei, administrării de cisplatină. *Greața de anticipație* apare înainte de administrarea chimioterapiei și reprezintă un răspuns condiționat la stimuli olfactivi și vizuali asociați cu administrarea anterioară de preparate chimioterapeutice.

Greața acută este forma cel mai bine înțeleasă. Stimulii care activează semnale în zona chemoreceptoare din bulb, în cortexul cerebral și periferic, în tractul intestinal, stimulează centrul vomei din bulb, centrul motor care coordonează activitatea secretorie și de contracție musculară ce duce la vomă. La proces participă diferite tipuri de receptori, inclusiv cei pentru dopamină, serotonină, histamină, opiacee și acetilcolină. Ondansetronul și granisetronul, antagoniștii receptorilor pentru serotonină, sunt preparatele cele mai eficace împotriva agenților puternic emetizanți, dar sunt scumpe.

La fel ca în cazul scării de analgezie, tratamentul antiemetic trebuie adaptat situației. În cazul agenților emetizanți slabi sau moderați, administrarea orală de 5-10 mg sau rectală de 25 mg de proclorperazină este eficace. Eficacitatea poate fi amplificată dacă se administrează medicamentul înainte de chimioterapie. Administrarea intravenoasă de dexametazon (10-20 mg) este, de asemenea, eficace și poate crește eficiența proclorperazinei. În cazul agenților puternic emetizanți, cum sunt cisplatina, dacarbazina, mecloretamina și streptozocina, combinații ale antiemeticelor au cel mai bun efect, iar administrarea lor trebuie să înceapă cu 6-24 de ore înainte de chimioterapie. Administrarea de ondasetron, 8 mg pe cale orală la fiecare 6 ore înainte de chimioterapie și pe cale intravenoasă în ziua tratamentului, la care se asociază dexametazon (20 mg intravenos) imediat înainte de chimioterapie, este un tratament eficace. Ca și în cazul durerii, vomismentele sunt mai ușor de prevenit decât de tratat.

Greața întârziată poate fi pusă în legătură cu inflamația intestinală provocată de tratament și poate fi controlată cu dexametazon pe cale orală și metoclopramid, un antagonist al receptorilor pentru dopamină, care, în doze mari, blochează și receptorii serotoninei. Cea mai bună strategie pentru prevenirea senzației de greață anticipativă este de a controla vomismentele în ciclurile inițiale ale chimioterapiei, pentru a împiedica dezvoltarea răspunsului condiționat. Dacă această strategie nu are succes, administrarea de antiemetice în ziua care precede tratamentul poate fi de ajutor. Studii experimentale evaluează posibilitățile de modificare a comportamentului.

Colecțiile lichidiene Poate apare acumularea anormală de lichide în cavitatea pleurală, pericard și în peritoneu. Colecțiile lichidiene maligne asimptomatice pot să nu necesite tratament. Cele simptomatice, datorate unor tumori care răspund la terapia sistemică, nu necesită de obicei tratament local, dar răspund la tratamentul tumorii subjacente. Colecțiile lichidiene simptomatice, care apar în tumorile refractare la tratamentul sistemic, pot să necesite tratament local la pacienții cu o speranță de viață de cel puțin 6 luni.

Colecțiile lichidiene pleurale datorate tumorilor pot sau nu să conțină celule maligne. Circa 75% din colecțiile pleurale maligne sunt determinate de cancerul pulmonar, cancerul de sân și limfoame. Natura lor exudativă este evaluată pe baza raportului de proteine lichid pleural/ser de 0.5 sau a unui raport de lactat dehidrogenază lichid pleural/ser de 0.6. Când lichidul acumulat în pleură determină simptome, toracenteza este prima procedură aplicată. În majoritatea cazurilor se obține o ameliorare a simptomelor, cu o durată mai scurtă de o lună. Dacă simptomele reapar după 2 săptămâni, este necesară instalarea unui tub de dren toracic. Lichidul este aspirat până când fluxul este mai mic de 100 ml în 24 de ore, după care se introduc prin tubul de dren fie 60 unități de bleomicină, fie 1 g de doxiciclină diluată în 50 ml de soluție apoasă de dextroză 5%. Tubul este clampat, pacientul este rotit pe patru părți, fiind menținut în fiecare poziție timp de 15 minute; după 1-2 rotații, tubul este conectat din nou la dispozitivul de aspirație pentru încă 24 de ore. Apoi tubul este deconectat și drenajul se realizează prin gravitație. Dacă în următoarele 24 de ore cantitatea drenată este mai mică de 100 ml, se îndepărtează tubul de dren și se efectuează o radiografie după 24 de ore. Dacă prin tubul de dren continuă să se scurgă lichid pleural în cantitate inacceptabil de mare, se poate repeta procedeul de sclerozare. Este posibil ca bleomicina să fie ceva mai eficace decat doxiciclina, dar este foarte scumpă. De obicei, doxiciclina este preparatul care se folosește ca primă opțiune. Dacă nici bleomicina și nici doxiciclina nu sunt eficace, se poate folosi talc.

Colecțiile lichidiene pericardice simptomatice sunt tratate în mod obișnuit prin deschiderea unei ferestre pericardice sau prin *stripping*. Dacă situația pacientului nu permite o intervenție chirurgicală, se poate încerca sclerozarea cu doxiciclină și/sau bleomicină.

Ascita malignă se tratează, de obicei, prin paracenteze repetate, îndepărtându-se cantități mici de lichid. Dacă boala malignă care produce ascita nu răspunde la tratament sistemic, se pot introduce șunturi peritoneo-venoase. În ciuda temerilor legate de diseminarea celulelor tumorale în circulație, metastazele sunt o complicație rar întâlnită. Principalele complicații sunt ocluzia, scurgerile sau supraîncărcarea cu lichid. Pacienții cu boală hepatică gravă pot să prezinte coagulare intravasculară diseminată.

Nutriția Cancerul și tratamentul său pot duce la o scădere suficient de mare a aportului de alimente pentru a determina pierdere în greutate și alterarea metabolismului intermediar. Prevalența acestei probleme este dificil de estimat, din cauza variațiilor în definirea cașexiei canceroase, dar majoritatea pacienților cu forme avansate de cancer pierd în greutate și au apetit scăzut. O varietate de factori tumorali (cum este bombesina sau hormonul adrenocorticotrop), precum și factori produși de gazdă (de exemplu, factorul de necroză tumorală, interleukinele 1 și 6, hormonul de creștere) contribuie la alterarea metabolismului, stabilindu-se un cerc vicios, în care catabolismul proteic, intoleranța la glucoză și lipoliza nu pot fi oprite prin aportul caloric.

Problema evaluării stării de nutriție este controversată, ca și momentul și felul în care trebuie intervenit. Efortul de a face ca evaluarea să fie cât mai obiectivă include folosirea unui index de previziune nutrițională bazat pe nivelul seric de albumină, grosimea pliului cutanat tricipital, nivelul de transferină și testarea hipersensibilității cutanate de tip întârziat. O abordare mai simplă este stabilirea pragului pentru intervenția nutrițională la pierderea inexplicabilă a peste 10% din greutatea corporală, un nivel al transferinei serice mai mic de 150 mg/dL și un nivel al albuminei serice mai mic de 3,4 g/dL.

Adoptarea unei astfel de decizii este importantă, deoarece se pare că terapia anticanceroasă este mai toxică și mai puțin eficientă în caz de malnutriție. Cu toate acestea, nu este clar dacă intervenția pe plan nutrițional poate modifica evoluția naturală a bolii. Afară de cazul în care există un proces patologic, care afectează funcțiile de absorbție ale tractului gastrointestinal, se preferă alimentarea enterală, pe cale orală sau prin tub, căii parenterale de alimentare suplimentară. Cu toate acestea, riscurile asociate alimentării prin intubare pot fi mai mari decât beneficiile. Megestrol acetatul, un agent progestativ, a fost recomandat pentru intervenția farmacologică în vederea ameliorării stării de nutriție. Cercetările în acest domeniu ar putea furniza mai multe posibilități în viitor, pe măsură ce mecanismele mediate de citokine sunt elucidate.

Suportul psihosocial Suportul psihosocial necesar fiecărui pacient poate varia în funcție de situația lor. Pacienții sub tratament au sentimente de teamă, sunt anxioși și deprimați. Imaginea despre sine este adesea grav compromisă, datorită intervențiilor chirurgicale deformante și pierderii părului. Femeile cărora li se dau sfaturi cosmetice care le permit să arate mai bine, se și simt mai bine. Pierderea controlului asupra modului de a-și folosi timpul contribuie la apariția unui sentiment de vulnerabilitate. Încercarea de a face față presiunilor familiale și celor de la locul de muncă și de a le pune de acord cu nevoile de tratament poate crea stresuri enorme. Disfuncția sexuală este foarte frecventă și trebuie să fie discutată deschis cu pacientul. O echipă de îngrijire plină de înțelegere este sensibilă la nevoile individuale ale pacientului și permite negocierea, în cazul în care o astfel de flexibilitate nu afectează negativ tratamentul.

Pacienții care supraviețuiesc cancerului sunt confruntați cu alte dificultăți. Astfel, ei se pot teme de încetarea unui tratament pe care îl asociază cu supraviețuirea lor. Sunt necesare ajustări la pierderile fizice, la handicapuri, reale sau percepute ca atare. Pacienții pot fi preocupați de probleme fizice minore. Astfel, ei percep un declin în ceea ce privește mobilitatea în muncă și se consideră pe sine ca fiind lucrători mai puțin doriți. Pacienții pot fi victimele unei discriminări în domeniul muncii sau al asigurărilor și pot întâmpina dificultăți în reluarea tiparelor vieții lor normale din perioada anterioară bolii. Pacienții pot avea un sentiment de vinovăție pentru faptul că au supraviețuit și un sentiment de vulnerabilitate față de boli. Probabil cea mai gravă preocupare este teama persistentă de revenire a bolii (sindromul lui Damocles).

Pacienții la care tratamentul nu a avut succes au alte probleme, legate de deces.

Moartea și agonia Cele mai frecvente cauze de deces la pacienții cu cancer sunt infecția (care duce la insuficiență circulatorie), insuficiența respiratorie, insuficiența hepatică și cea renală. Blocajul intestinal poate duce la inaniție și cașexie. Afectarea sistemului nervos central poate duce la crize epileptice, comă și hipoventilație de origine centrală.

În perioada preterminală, aproximativ 70% dintre pacienți prezintă dispnee. Cu toate acestea, între momentul stabilirii diagnosticului de cancer și cel al apariției acestor complicații trec multe luni, iar în cursul acestora pacientul este grav afectat de posibilitatea survenirii decesului. Acceptarea insuccesului tratamentului anticanceros are, de obicei, trei faze. În prima fază, există optimism și speranța vindecării; când tumora reapare, este acceptat caracterul incurabil al bolii, pacientul îmbrățișând ideea tratamentului paliativ, cu speranța că va putea trăi cu boala sa. În final, când moartea devine iminentă, se produce o nouă ajustare a perspectivelor. Pacientul își imaginează tot ce poate fi mai rău cu putință în cursul pregătirii pentru sfârșitul vieții și trece prin stadiile acceptării diagnosticului, care sunt: tăgăduirea, izolarea, mânia, târguiala, deprimarea, acceptarea și speranța. Desigur, nu toți pacienții trec prin toate aceste stadii, și nici nu trec prin ele în aceeași ordine sau cu aceeași durată a fiecărui stadiu. Cu toate acestea, înțelegerea modului în care pacientul a fost afectat de diagnostic și se confruntă cu acesta constituie un obiectiv important al abordării pacientului cu cancer.

Cel mai bine este să se discute pe față cu pacientul și cu familia acestuia cu privire la cea mai probabilă evoluție a bolii. Discuțiile pot fi dificile atât pentru medic, cât și pentru pacient și familia sa. Esențial este de a asigura pacientul și familia că se va face tot ceea ce este cu putință pentru confortul pacientului și că nu vor fi abandonați. Mulți pacienți preferă să fie îngrijiți acasă sau într-un cămin, decât într-un spital. Colegiul American al Medicilor a publicat o carte intitulată: *Home Care Guide for Cancer: How to Care for Family and Friends at Home* (Ghidul îngrijirilor la domiciliu pentru cancer: cum să susținem familia și prietenii acasă), în care este prezentată o modalitate de a aborda cu succes problemele legate de îngrijirea la domiciliu. Dacă se face o planificare corespunzătoare, va fi posibil să i se asigure pacientului atât îngrijirile medicale necesare, cât și suportul psihologic și spiritual care va evita izolarea și depersonalizarea ce însoțesc agonia pe patul de spital.

Îngrijirea unui pacient pe moarte poate solicita intens medicul și s-a descris un sindrom de „epuizare“, caracterizat prin oboseală, distanțare față de colegi și pacienți și pierderea sentimentului de împlinire personală. Pentru a combate această tulburare trebuie stabilite obiective realizabile, să se încerce reducerea stresului și să se păstreze o viață echilibrată.

Decizii legate de iminența decesului Din nefericire, o trecere ușoară de la obiectivele curative la cele paliative ale tratamentului nu este posibilă în toate cazurile, datorită apariției unor complicații grave legate de tratament sau a progresului rapid al bolii. Intervențiile medicale agresive și invazive, pentru tratarea unei boli reversibile sau a unor grave complicații ce decurg din tratament, sunt justificate. Cu toate acestea, dacă există îndoieli cu privire la reversibilitatea bolii, nivelul îngrijirilor medicale va fi determinat de dorințele pacientului. Aceste dorințe trebuie să fie exprimate înainte de perioada terminală a bolii și vor fi revăzute periodic. Informațiile îl vor putea îndruma pe medic în cazul în care pacientul nu mai este capabil să vorbească în propriul său nume. Familia nu va putea lua astfel de decizii în lipsa îndrumărilor pacientului și fără sprijinul medicului, în cazul în care trebuie adoptată o decizie diferită. Directive în acest sens pot fi consemnate în dispoziții testamentare sau împuterniciri legale privitoare la îngrijirea sănătății, și acestea vor ajuta echipa de îngrijire și familia să protejeze dorințele pacientului și să împiedice îngrijiri costisitoare și nedorite.

Doar 15% din populație a elaborat astfel de directive anticipate. Medicii trebuie să ia inițiativa de a discuta cu pacientul și cu familia lui cu privire la acestea*.

* Informații cu privire la aceste aspecte pot fi obținute de la Asociația Americană a Pensionarilor, (American Association of Retired Persons), 601 E Street, N.W., Washington DC 20049, 202-434-2277, sau de la Choice In Dying (Alegerea felului de a muri), 250 West 57-th Street, New York, NY 10107, 212-366-5540.

BIBLIOGRAFIE

Clinical Practice Guideline Number 9, Management of Cancer Pain. U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Health Care Policy and Research publication no. 94-0592, 1994

Grunberg SM, Hesketh PJ: Control of chemotherapy-induced emesis. N Engl J Med 329:1790, 1993

Holland JC, Rowland JH (eds): *Handbook of Psycho-oncology: Psychological Care of the Patient with Cancer*. New York, Oxford University Press, 1989.

Levy MH: Pharmacologic treatment of cancer pain. N Engl J Med 335:1124, 1996

Parker SL et al: Cancer statistics, 1996. CA Cancer J Clin 46:5, 1996

82

Otis W. Brawley, Barnett S. Kramer

PREVENIREA ȘI DETECTAREA PRECOCE A CANCERULUI

Prevenirea și controlul cancerului este un domeniu în dezvoltare, ca urmare a progreselor înregistrate în înțelegerea procesului de carcinogeneză. Acest domeniu s-a dezvoltat dincolo de identificarea și evitarea factorilor cancerigeni, incluzând studii privind intervenții specifice pentru diminuarea riscurilor de cancer, precum și triajul pentru detectarea precoce a cancerului.

Conceptul central al prevenirii și controlului cancerului este următorul: carcinogeneza nu este un eveniment, ci un proces, o serie de modificări celulare discrete care au drept rezultat procese ce devin progresiv autonome. *Prevenția primară* constă în identificarea și manipularea factorilor genetici, biologici și de mediu ce intervin în calea evenimentelor cauzale. Încetarea fumatului, modificarea alimentației și prevenția chimică sunt activități preventive primare. *Prevenția secundară* constă în identificarea leziunilor neoplazice asimptomatice, combinată cu tratament eficace. Screeening-ul este o formă de prevenție secundară.

EDUCAȚIA ȘI OBICEIURILE SĂNĂTOASE Educația publicului cu privire la evitarea factorilor de risc identificați pentru cancer și încurajarea deprinderilor sănătoase au făcut parte din primele eforturi de prevenire și control al cancerului. Multe mesaje educative au ajuns la public prin intermediul reclamelor tipărite sau transmise prin mijloace electronice, sau prin cursuri școlare. Medicul poate fi un mesager puternic în campania de educare cu privire la riscurile fumatului, la beneficiile unei alimentații sănătoase și de evitare a expunerii la soare.

Încetarea fumatului Fumatul țigaretelor este factorul de risc pentru bolile cardiovasculare și pentru cancer, ce poate fi evitat cel mai ușor. Există corelații clare între rata mortalității prin cancer pulmonar și numărul de țigarete fumate pe zi, precum și gradul de inhalare a fumului. De asemenea, cei care renunță la fumat au o frecvență mai mică a cancerului pulmonar decât cei care continuă să fumeze. În afară de cancerul pulmonar, fumatul a mai fost asociat, ca agent cauzal, cu cancerul orofaringian, cancerul laringian, esofagian și vezical. Abandonarea fumatului sau evitarea lui pot salva și prelungi mai multe vieți decât orice altă activitate de sănătate publică. Se estimează la 400.000 numărul americanilor care mor prematur în fiecare an din cauza fumatului. Un fumător are un risc de 1 din 3 de a muri prin cancer, boală cardiovasculară sau pulmonară determinată de fumat. De fapt, se pierd mai multe vieți omenești prin boli cardiovasculare provocate de fumat decât prin cancer asociate fumatului. Riscul fumului de tutun nu este limitat la cel care fumează. Studii epidemiologice arată că fumul de tutun din mediu poate determina cancer pulmonar și alte boli pulmonare la nefumători.

Persoanele care nu fumează trebuie încurajate să nu înceapă să fumeze, iar cele care fumează trebuie încurajate să se oprească din fumat. Într-un anumit sens, bolile legate de fumat sunt și o problemă de pediatrie. Anchetele au arătat că 80% dintre americanii care fumează au început să fumeze înainte de 18 ani și 20% dintre americanii cu vârste cuprinse între 12 și 18 ani au fumat o țigară în luna precedentă. Consilierea adolescenților și a adulților tineri este un element important în campania de prevenire a fumatului. Studiile au arătat că simpla recomandare de a nu începe fumatul sau de a-l opri, pe care o face un medic, poate reprezenta un beneficiu.

Abordarea curentă a problemei întreruperii fumatului acceptă ideea că fumatul este o toxicomanie (vezi capitolul 389). Fumătorul care abandonează fumatul trece printr-un proces cu etape identificabile, care sunt: ideea de a abandona, o fază de acțiune, în care fumătorul renunță la fumat, și o fază de menținere. Fumătorii care renunță complet la fumat au mai multe șanse de succes decât cei care reduc progresiv numărul de țigări pe care le fumează sau care trec la țigări cu un conținut mai mic de nicotină și reziduuri. Peste 90% dintre americanii care au reușit să renunțe la fumat au realizat aceasta prin ei înșăși, fără să participe la un program organizat de încetare a fumatului, dar pentru unii fumători astfel de programe sunt utile. Community Intervention Trial for Smoking Cessation – COMMIT (Programul de Intervenție Comunitară pentru Încetarea Fumatului) a fost un program comunitar cu o durată de 4 ani, sponsorizat de Institutul Național de Cancer și care a luat sfârșit în 1994. Câte o comunitate din cele 11 perechi de comunități similare a fost introdusă randomizat în program. Programul includea educație publică prin mediile de difuzare a informației și prin evenimente comunitare, educație prin cei ce asigurau servicii de sănătate, la locurile de muncă și prin alte organizații. COMMIT a demonstrat că fumătorii moderați pot beneficia de pe urma mesajelor simple privind încetarea fumatului și a programelor organizate în acest scop. Rata de abandon a fumatului (fracțiunile de cohorte care au fost urmărite, constituite din persoane care au renunțat la fumat și s-au abținut în continuare de la fumat până la terminarea programului) a fost de 30,6% în cadrul comunităților incluse în program și de 27,5% în comunitățile de control. Această observație este semnificativă statistic, dar mai arată și existența unei tendințe către abandonarea fumatului chiar și în comunitățile care nu au făcut parte din program. Intervențiile de tipul celor efectuate în cadrul COMMIT nu au avut efect asupra fumătorilor persistenți (care fumau peste 25 de țigări pe zi). Experții sunt de părere că acești fumători au nevoie de un program intens, care să includă consiliere, strategii comportamentale și auxiliare de tip farmacologic, cum sunt guma de mestecat cu nicotină și plasturele cu nicotină.

Tutunul fără fum reprezintă partea din industria tutunului care are cea mai mare dezvoltare în prezent și constituite un mare risc pentru sănătate. Tutunul de mestecat este un agent carcinogen, asociat cu provocarea de carii dentare, gingivită, leucoplakie orală și cancer oral. Efectele generale ale tutunului de mestecat pot să crească riscul pentru producerea altor cancere, iar nitrozaminele descoperite în tutunul fără fum determină cancer pulmonar la animalele de laborator.

Modificarea alimentației Modificarea alimentației ar putea avea un mare potențial de reducere a riscului de cancer în țările occidentale. Studii cu privire la modelele alimentare pe plan internațional și studiile pe animale sugerează că dieta alimentară bogată în grăsimi crește riscurile de cancer mamar, cancer de colon, de prostată și de endometru. Aceste forme de cancer au cea mai mare incidență și mortalitate în țările occidentale, în care grăsimile reprezintă 40-45% din totalul caloriilor consumate. În populațiile cu risc redus pentru aceste forme de cancer, grăsimile reprezintă mai puțin de 20% din caloriile alimentare.

Cu toate acestea, grăsimile alimentare nu sunt general acceptate ca fiind un factor important în etiologia cancerului. Studiile epidemiologice de cohortă și cele caz-control au dus la rezultate contradictorii. Unii cercetători au arătat că nivelurile de aport al grăsimilor relativ omogene, observat la multe din aceste studii, ar putea masca un efect. În plus, alimentația comportă o expunere complexă la multe substanțe nutritive și la multe chimicale. Protecția împotriva cancerului pe care o oferă, aparent, dieta alimentară cu un conținut redus de grăsimi ar putea reflecta, cel puțin parțial, expunerea la substanțe anticanceroase care se găsesc în legume, fructe, nuci, zarzavaturi și în cereale. Substanțele care se găsesc în aceste alimente, care ar putea avea un efect protector, sunt fenolii, unii compuși care conțin sulf, flavone și fibre.

Fibrele alimentare par să confere protecție împotriva polipozei colonice și a cancerului invaziv al colonului. Mecanismele implicate sunt complexe și speculative. Acestea includ fixarea acizilor biliari oxidați, reducerea timpului de tranzit intestinal și formarea de produși solubili din fibre, cum este butiratul, care ar putea avea proprietăți de diferențiere. Fibrele din alimentele cu conținut fibros bogat pot să ofere protecție și împotriva cancerului mamar și a celui prostatic, prin absorbția și inactivarea compușilor alimentari care acționează ca promotori ai cancerului, datorită proprietăților lor estrogenice și androgenice.

O modalitate simplă de a reduce grăsimile alimentare și a crește conținutul în fibre este consumul a mai multe porții de fructe și zarzavaturi în fiecare zi. Deși efectele unei astfel de diete nu au fost complet evaluate, este probabil că ea va reduce riscul de cancer de colon și, posibil, riscurile de cancer mamar, endometrial și de prostată. De asemenea, un astfel de regim alimentar va diminua riscul bolilor cardiace.

US National Institutes of Health – NIH a lansat în 1994, în cadrul Inițiativei pentru Sănătatea Femeii (Woman's Health Initiative), un studiu clinic pe termen lung, în care au fost înrolate peste 100.000 de femei cu vârste cuprinse între 45 și 69 de ani. În cadrul studiului se evaluează posibilele efecte de prevenire a cancerului printr-o dietă alimentară care conține puține grăsimi și o suplimentare a vitaminelor. Trebuie subliniat faptul că datele științifice nu stabilesc valoarea anticanceroasă a vitaminelor, mineralelor sau suplimentelor nutritive, oferite în cantități mai mari decât cele asigurate de o dietă alimentară bună.

Evitarea expunerii la soare Studii de epidemiologie au arătat că expunerea cumulativă la radiația ultravioletă induce cancer al pielii (cu celule bazale și epiteliale), în timp ce expunerea acută intermitentă la radiația solară și leziunile cutanate au fost, de asemenea, asociate cu melanomul. Arsurile solare, în special la copii și adolescenți, sunt asociate cu un risc crescut de apariția a melanomului în viața adultă. S-a recomandat reducerea expunerii la radiația solară prin folosirea vestimentației protectoare și prin schimbarea deprinderilor de activitate în aer liber, ca una din căile de diminuare a riscurilor de cancer cutanat. Cremele de tip ecran solar pot oferi o oarecare protecție, dar nu s-a stabilit în ce măsură.

Intervențiile educative destinate asistării persoanelor în evaluarea riscurilor personale de a dezvolta cancer cutanat au avut un oarecare succes. Autoexaminarea pentru detectarea pigmentului cutanat caracteristic asociat cu melanomul, cum sunt pistruii, poate fi utilă persoanelor cu risc crescut în identificarea acestui risc. Cei care recunosc riscul tind să respecte mai bine recomandările cu privire la evitarea expunerii la soare. Factorii posibili de risc pentru melanom includ producerea cu ușurință a arsurilor solare, prezența în număr mare a nevilor pigmentari benigni și prezența de nevi atipici.

PREVENȚIA CHIMICĂ A CANCERULUI Prevenția chimică a cancerului este un concept relativ nou, care presupune folosirea unor agenți chimici specifici, naturali sau sintetici, care să inverseze, să suprime sau să prevină carcinogeneza înainte de instalarea malignității invazive. În timp ce conceptul legat de posibilitatea ca agenții farmacologici să prevină cancerul este relativ nou, ideea că un compus poate să prevină o boală

cronică nu este una nouă. Clinicienii previn frecvent bolile cardiace, renale și accidentele vasculare cerebrale prin tratarea hipertensiunii cu agenți farmacologici. Hipolipemiantele se folosesc pentru prevenirea cardiopatiei ischemice.

O mai bună înțelegere a biologiei cancerului face ca folosirea prevenției chimice să devină o posibilitate reală. Cancerul se dezvoltă printr-o acumulare de modificări genetice, care reprezintă potențialele puncte de intervenție pentru prevenirea cancerului. Modificările genetice inițiale se numesc *inițiere*, și astfel de alterări pot fi moștenite sau se pot dobândi ca urmare a acțiunii carcinogenelor virale, fizice sau chimice. Așa cum se întâmplă cu majoritatea bolilor umane, cancerul ia naștere prin interacțiunea factorilor genetici cu expunerea la factorii de mediu (vezi tabelul 82-1). Influențele care pot determina ca celula inițiată să evolueze prin procesul carcinogenic și să se modifice din punct de vedere al fenotipului sunt denumite *promotori*. Exemple de astfel de promotori sunt hormonii androgeni, asociați cu cancerul prostatic, și cei estrogeni, asociați cancerului mamar și endometrial. Deosebirea între un factor inițiator și unul promotor este uneori arbitrară ; unele componente ale fumului de țigară sunt numite carcinogene complete, acționând atât ca inițiator, cât și ca promotor. Cancerul poate fi prevenit sau controlat prin interferarea factorilor care provoacă inițierea, promovarea sau progresul bolii. Compușii interesanți din punct de vedere al prevenției chimice au frecvent activitate anti-mutagenă, anti-oxidantă sau anti-proliferativă.

Prevenția chimică a cancerului nu este încă folosită curent în practica medicală, deși a stimulat mult interes. Înainte ca o strategie de prevenție chimică a cancerului să devină o metodă standard, trebuie să se demonstreze beneficiul unei astfel de intervenții în cadrul studiilor clinice. Astfel de studii sunt de obicei de mari dimensiuni, întinzându-se pe o perioadă îndelungată de timp, sunt randomizate, controlate cu placebo și dublu-oarbe. Ele permit adesea să se studieze diferite medicamente, utile în prevenția cancerelor multiple și a altor boli, de exemplu, boli cronice. Câteva astfel de studii clinice au fost efectuate, iar altele vor continua în secolul 21.

Studii privind prevenția cancerelor cu localizări multiple Physicians' Health Trial este un studiu care a început în 1982 și care include 22.071 medici americani. Participanții au fost repartizați randomizat pentru administrarea de beta-caroten, aspirină sau un placebo. Studiul a fost de tip dublu orb. S-au înregistrat toate evenimentele medicale majore. În 1988, cei care au primit aspirină au fost scoși din studiul dublu orb, după ce s-a constatat că administrarea de aspirină determină o scădere semnificativă a mortalității prin boli cardiovasculare. Studiul privind administrarea de beta-caroten va continua până în 1998, când se va face o analiză a rezultatelor privind cancerul.

Women's Health Study a lansat în 1992 un program cu o durată de 8 ani în care au fost incluse 44.000 de infirmiere. Acestea au fost distribuite randomizat pentru administrarea de beta-caroten, alfa-tocoferol și aspirină, sau placebo. Studiul a fost astfel proiectat încât s-au creat opt grupuri de tratament diferite. Punctul terminal al studiului vizează toate formele de cancer epitelial, cancerul de sân, cancerul de colon și bolile vasculare.

Women's Health Initiative, studiul descris mai sus, folosește un sistem de distribuire a participantelor în 22 de grupuri de intervenție. Participantele pot primi suplimente de calciu și vitamină D, terapie hormonală de înlocuire și consiliere privind exercițiul fizic și abandonarea fumatului. Studiul promite să evidențieze elemente privind prevenția unui număr de cancere, a bolilor cardiovasculare, osteoporozei și altor boli.

Prevenirea cancerelor stimulate hormonal Manipularea hormonală este studiată în prezent în vederea prevenției primare a cancerului mamar și a celui de prostată. Tamoxifenul este un preparat cu efect antiestrogenic, care la nivelul unor țesuturi (cum este cel osos sau cel endometrial) are efecte parțial estrogen-pozitive. Unul dintre efectele tamoxifen-ului este de a regla în sens pozitiv factorul de creștere beta, care scade proliferarea celulelor mamare. În cadrul unor studii randomizate, controlate cu placebo, pentru evaluarea tamoxifen-ului ca adjuvant în tratamentul cancerului mamar, acest medicament a redus cu mai mult de o treime numărul de cancere mamare noi la nivelul sânului neimplicat. Capacitatea de prevenție primară a tamoxifenului este evaluată în continuare în cadrul unui studiu cu o durată de 10 ani în care sunt incluse 16.000 de femei cu risc crescut de a dezvolta cancer mamar.

Finasteridul este un inhibitor al 5alfa-reductazei și diminuează conversia testosteronului în dihidrotestosteron, cu capacitate de stimulare a proliferării celulelor prostatice mai mare decât a testosteronului. În cadrul unui model F344 de cancer prostatic indus prin substanțe cancerigene la șobolan, s-a arătat că finasteridul scade incidența cancerului. În prezent, finasteridul este testat ca agent de prevenție al cancerului de prostată în cadrul unui studiu ce se întinde pe un deceniu și în care sunt incluși 18.000 de bărbați cu vârsta de 55 de ani și peste.

Prevenția chimică a cancerelor din căile aero-digestive superioare Fumatul provoacă leziuni epiteliale difuze la nivelul capului, gâtului, esofagului și plămânului. Pacienții care se vindecă de cancere ale celulelor epiteliale (epitelioame) de la aceste niveluri au un risc foarte crescut de a dezvolta o a doua afecțiune malignă (risc de 5% per an pentru un al doilea cancer al căilor aero-digestive superioare). Abandonarea fumatului nu reduce în mod marcat riscurile ca un astfel de pacient să facă o a doua boală malignă, deși scade riscurile de cancer pentru acele persoane care nu au avut niciodată cancer. Întreruperea fumatului poate opri evoluția stadiilor precoce ale procesului carcinogenetic (cum este metaplazia), dar este posibil să nu aibă nici un efect asupra stadiilor tardive ale procesului. Această ipoteză a „carcinogenezei teritoriale“ privind cancerul căilor aero-digestive superioare a făcut ca pacienții „vindecați“ să devină o populație importantă pentru aplicarea prevenției chimice a unui al doilea proces malign. Un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, a arătat că izoretinoin (acidul 13 *cis*-retinoic) poate reduce incidența tumorilor primare secundare la pacienții cu tratament local pentru cancer al capului și gâtului.

Leucoplakia bucală, o leziune premalignă observată frecvent la fumători, a fost considerată ca marker intermediar, care permite evidențierea activității chemo-protectoare în cadrul unor studii randomizate de mai mică amploare, de asemenea, controlate cu placebo. Răspunsul a fost asociat cu reglarea pozitivă a receptorului beta pentru acidul retinoic. Tratamentul cu isoretinoin determină regresia leucoplakiei bucale. Cu toate acestea, leziunile reapar dacă se întrerupe administrarea agentului, ceea ce sugerează necesitatea administrării cronice a retionizilor. Leziunile premaligne din zona oro-faringelui au răspuns și ele la administrarea de beta-caroten, retinol, alfa-tocoferol (vitamina E) și seleniu. Sunt efectuate în continuare studii pentru o mai bună definire a acestor medicamente. De asemenea, este evaluată capacitatea isoretinoinului de a preveni apariția leziunilor maligne secundare la pacienții vindecați de cancer pulmonar în stadii incipiente.

Au fost inițiate mai multe studii pe scară largă pentru evaluarea agenților folosiți în prevenirea cancerului pulmonar la pacienții cu risc crescut. În studiul Alpha-Tocopherol/Beta Carotene (ATBC) Lung Cancer Prevention Trial au fost incluși bărbați fumători cu vârste cuprinse între 50 și 69 de ani. La începutul studiului, pacienții fumaseră în medie un pachet de țigarete pe zi timp de 35,9 ani. Participanților li s-a administrat randomizat alfa-tocoferol, beta-caroten și/sau placebo, într-o manieră factorială 2X2. În mod surprinzător, în cadrul urmăririi pe o perioadă medie de 6,1 ani s-a observat o *creștere* semni-

ficativă statistic a incidenței și mortalității prin cancer pulmonar la cei care au primit beta-caroten. Alfa-tocoferolul nu a avut un efect semnificativ asupra mortalității prin cancer pulmonar, și nu au existat elemente care să sugereze o interacțiune între cele două medicamente. Pacienții la care s-a administrat alfa-tocoferol au avut o incidență mai mare de hemoragii cerebrale. Studiul intitulat Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) a inclus 17.000 de fumători americani și lucrători din industria azbestului. Participanții au fost repartizați randomizat într-unul din cele patru grupuri de intervenție și au primit beta-caroten, retinol și/sau placebo într-o manieră factorială 2X2. Studiul a pus în evidență o rată a cancerului pulmonar de 5 la 1000 pe an pentru cei care au primit placebo și de 6 la 1000 pe an pentru cei care au primit beta-caroten.

Rezultatele studiilor ATBC și CARET demonstrează importanța testării ipotezelor legate de prevenția chimică înainte de a o introduce pe scară mai largă, deoarece rezultatele contrazic o serie de studii epidemiologice. În studiul ATBC, participanții care au primit alfa-tocoferol au avut cu o treime mai puține cancere de prostată decât cei care nu au luat alfa-tocoferol. Se efectuează în continuare studii în legătură cu acest rezultat surprinzător.

Prevenția chimică a cancerului de colon Multe din studiile curente privitoare la prevenirea cancerului de colon se bazează pe premisa că majoritatea acestor cancere se dezvoltă pornind de la polipi adenomatoși. Aceste studii folosesc recurența adenoamelor sau dispariția lor drept indicator în evaluarea efectelor de prevenire a cancerului. Studiile clinice de început sugerează că preparatele antiinflamatorii non-steroidiene, cum sunt piroxicamul, sulindacul și aspirina, pot să prevină formarea de adenoame sau să provoace regresia polipilor adenomatoși. Mecanismul acțiunii antiproliferative a acestor agenți nu este cunoscut, dar se presupune că efectul se exercită prin intermediul ciclooxigenazei. În Physicians' Health Trial, menționat mai sus, aspirina nu a avut efect asupra incidenței cancerului de colon, deși perioada de evaluare de 6 ani nu a fost suficient de lungă pentru o evaluare definitivă.

Studii epidemiologice sugerează că o alimentație bogată în calciu reduce riscurile cancerului de colon. Calciul fixează bila și acizii grași, care provoacă hiperproliferarea epiteliului colonic. Se presupune că acest efect reduce expunerea la respectivii compuși. Sunt în curs de desfășurare studii de prevenție chimică a cancerului de colon cu ajutorul unor preparate care conțin calciu și substanțe antiinflamatoare nonsteroidiene.

Vaccinurile și prevenția cancerului Un număr de agenți infecțioși au fost asociați cu apariția cancerului, ceea ce a stimulat interesul pentru pregătirea unor vaccinuri cu efect protector împotriva acestora. Vaccinul anti-hepatită B este foarte eficace în prevenirea hepatitei și, probabil, și a hepatomului datorat infecției cronice cu hepatita B. Oficialitățile din domeniul sănătății publice încurajează administrarea pe scară largă a acestui vaccin, în special în Asia, unde boala este epidemică. În viitor, ar putea fi preparate vaccinuri împotriva papilomavirusului uman, care să prevină apariția cancerului de col uterin și vaccinuri împotriva *Helicobacter pylori* care să prevină dezvoltarea cancerului gastric.

SCREENING-UL PENTRU DEPISTAREA CANCERULUI Screening-ul poate fi definit cel mai bine ca fiind un mijloc de detectare precoce a bolii, la persoane asimptomatice, cu scopul de a scădea morbiditatea și mortalitatea. Screening-ul pentru depistarea cancerului este deosebit de interesant și a atras interesul public pe măsură ce tehnologia a permis dezvoltarea unui număr de teste și de proceduri diagnostice care sunt lipsite de riscuri, rapide și puțin costisitoare. Deși screening-ul poate salva vieți omenești, așa cum s-a arătat foarte clar în cazul cancerului mamar, al cancerului de col uterin și al celui de colon, este totuși supus unei serii de tendințe, care pot sugera existența unui avantaj atunci când, de fapt, nu există nici unul, sau chiar să mascheze elemente patologice evidente. Depistarea precoce în sine nu conferă un avantaj. Pentru a avea valoare, screening-ul trebuie să detecteze boala mai repede, iar tratamentul precoce al bolii trebuie să aibă rezultate mai bune decât tratamentul efectuat de la apariția simptomelor.

Deoarece screening-ul se efectuează la persoane asimptomatice, sănătoase, trebuie să ofere o probabilitate substanțială că va fi de folos. Este necesară o abordare critică a screening-ului, pentru a ne asigura că aceste condiții sunt respectate. Testele de screening și folosirea lor corespunzătoare trebuie să fie evaluate înainte ca utilizarea lor să fie încurajată în cadrul programelor de screening ca politică acceptată public.

În general, examenele, testele, și procedurile de screening nu diagnostică cancerul, dar indică posibilitatea existenței lui. Diagnosticul se stabilește apoi pe baza unui protocol care include, de obicei, o biopsie și confirmare anatomo-patologică.

Au fost identificate un număr de gene care predispun purtătorul la o boală, și multe alte astfel de gene vor fi identificate în viitorul apropiat. Testarea pentru punerea în evidență a acestor gene poate să definească o populație cu risc crescut. Capacitatea de a prevedea apariția unui anumit tip de cancer ar putea oferi cândva posibilitatea mai multor opțiuni terapeutice, dar și dileme de ordin etic. Eventual, screening-ul ar putea permite o intervenție precoce pentru a preveni cancerul sau pentru a-i limita gravitatea. Persoanele cu risc crescut sunt candi-

Tabelul 82-1

Factori cancerigeni și cancere sau neoplazii asociate

Factori cancerigeni*	Cancere sau neoplazii asociate
Agenți alchilanți	Leucemie mieloidă acută, cancer vezical
Androgeni	Cancer de prostată
Amine aromatice (coloranți)	Cancer vezical
Arsenic	Cancer pulmonar, cutanat
Asbest	Cancer pulmonar, pleural, peritoneal
Benzen	Leucemie mieloidă acută
Crom	Cancer pulmonar
Dietilstilbestrol (Prenatal)	Cancer vaginal cu celule clare
Virusul Epstein-Barr	Limfom Burkitt, limfom nazal cu celule T
Estrogeni	Cancer endometrial, cancer hepatic
Alcool etilic	Cancer hepatic, esofagian, al capului și gâtului
Helicobacter pylori	Cancer gastric
Virusul hepatitei B sau C	Cancer hepatic
Virusul imunodeficienței umane	Limfom nonhodgkinian, sarcom Kaposi, carcinom scuamos
Virusul celulei T limfotropic uman tip I (HTLV-I)	Leucemie/limfom cu celule T adulte
Agenți imunosupresori (azatioprin, ciclosporin, corticosteroizi)	Limfom nonhodgkinian
Gaz nitrogen mustard	Cancer pulmonar, cap și gât, sinusuri nazale
Pulbere de nichel	Cancer pulmonar, cancer al sinusurilor nazale
Fenacetină	Cancer de pelvis renal și de vezică
Hidrocarburi policiclice	Cancer pulmonar, al pielii (mai ales carcinom scuamos al pielii scrotului)
Schistosomiaza	Cancer vezical (cu celule epiteliale)
Radiația ultravioletă solară	Cancer cutanat (cu celule epiteliale și melanom)
Tutun (inclusiv cel de mestecat)	Cancerul căilor aero-digestive superioare, al vezicii
Clorură de vinil	Cancer hepatic (angiosarcom)

* Agenți despre care se crede că acționează ca inițiatori și/sau promotori ai cancerului

Tabelul 82-2

Definiția termenilor

Termen	Definiție
Sensibilitate	Proporția de persoane care prezintă afecțiunea și care au un test pozitiv a/(a + c)
Specificitate	Proporția de persoane care nu prezintă afecțiunea și care au un test negativ d/(b + d)
Valoare predictivă pozitivă	Proporția de persoane cu test pozitiv care prezintă afecțiunea a/(a + b)
Valoare predictivă negativă	Proporția de persoane cu test negativ care nu prezintă afecțiunea d/(c + d)

		Afecțiune prezentă	Afecțiune absentă
a = adevărat pozitiv			
b = fals pozitiv	Test pozitiv	*a*	*b*
c = fals negativ			
d = adevărat negativ	Test negativ	*c*	*d*

dați ideali pentru screening și prevenție chimică; cu toate acestea, eficacitatea acestor intervenții în populația cu risc crescut trebuie cercetată. În prezent, persoanele cu risc crescut pentru un anumit tip de cancer pot să fie incluse într-un program intensiv de screening. Deși această atitudine este prudentă din punct de vedere clinic, nu se știe dacă reușește să salveze vieți în cadrul respectivei populații.

Precizia screening-ului Pentru descrierea preciziei sau a capacității de a discrimina o boală cu un test de screening, se folosesc patru indici: sensibilitate, specificitate, valoare predictivă pozitivă și valoare predictivă negativă (vezi tabelul 82-2). *Sensibilitatea* exprimă proporția de persoane cu boala respectivă la care testul este pozitiv (capacitatea testului de a detecta boala atunci când aceasta este prezentă). *Specificitatea* este proporția de persoane care nu au boala și la care testul de screening este negativ (capacitatea testului de a arăta că boala nu este prezentă). *Valoarea predictivă pozitivă* este proporția de persoane la care testul este pozitiv și care au boala. În mod similar, *valoarea predictivă negativă* este proporția de persoane la care testul este negativ și care nu au boala. Sensibilitatea și specificitatea unui test sunt relativ independente de prevalența bolii (sau de prevalența riscului) în populația testată, dar valorile predictive sunt strâns dependente de prevalența bolii (vezi tabelul 82-3)

Screening-ul are cea mai mare eficiență, este cel mai economic și aduce cele mai mari beneficii atunci când boala-țintă este răspândită în populația la care se efectuează screening-ul. Pentru a avea valoare, testul de screening trebuie să aibe o specificitate înaltă; sensibilitatea nu trebuie să fie foarte înaltă, așa cum se vede și în tabelul 82-3.

Posibilele tendințe ale testelor de screening Tendințele obișnuite ale testelor de screening sunt cele legate de timp, de durată și de selecție. Aceste tendințe pot face ca testul de screening să pară benefic, când, de fapt, nu este (sau poate chiar să provoace rău). Benefic sau nu, screening-ul poate să creeze impresia falsă a unei epidemii, prin creșterea numărului de cazuri de cancer depistate. De asemenea, poate să creeze impresia unei schimbări în stadializare, îmbunătățind statisticile de supraviețuire, fără să reducă mortalitatea (adică, numărul de decese provocate de un tip dat de cancer, raportat la numărul persoanelor cu risc crescut pentru tipul respectiv). Într-un astfel de caz, durata *aparentă* a supraviețuirii crește, fără ca să fi fost salvate vieți sau să se modifice durata așteptată de viață.

Tendința temporală apare când un test nu duce la nici o schimbare în istoria naturală a bolii, doar diagnosticul este stabilit mai devreme. Când apare o astfel de tendință, supraviețuirea *pare* să fie mai îndelungată, dar viața nu este prelungită. Testul de screening prelungește doar timpul în care pacientul este conștient de existența bolii, ceea ce, în cazul cancerului, nu este benefic.

Tendința legată de durată apare când se detectează prin screening cazuri de cancer cu dezvoltare lentă, mai puțin agresive. Cancerele diagnosticate ca urmare a apariției simptomelor între datele planificate pentru screening sunt de obicei mai agresive și rezultatul tratamentului este mai puțin favorabil. O formă extremă de tendință de durată este denumită *supradiagnosticare*, detectarea unei „pseudo-boli". Numărul unor tipuri de cancer cu dezvoltare lentă, nedetectate, este mare. Multe dintre aceste tumori îndeplinesc criteriile de cancer, dar nu vor deveni niciodată semnificative din punct de vedere clinic și nici nu vor cauza decese. Această problemă este complicată de faptul că cele mai obișnuite tipuri de cancer apar mai frecvent în perioade ale vieții în care cauzele de deces „în competiție" sunt mai numeroase.

Tendința legată de selecție trebuie să fie luată în considerare atunci când se evaluează rezultatele oricărui screening. Populația care caută să fie inclusă în screening ar putea fi diferită de populația generală la care s-ar putea aplica testul. Este posibil ca persoanele care s-au oferit voluntar pentru screening s-o fi făcut din cauza unui factor de risc anume, care nu se găsește în populația generală, cum ar fi o istorie familială de boală. În general, s-ar putea ca cei ce se oferă voluntar pentru studii să fie mai conștienți de problemele lor de sănătate, și, deci, vor avea, probabil, un prognostic mai bun sau o mortalitate mai mică, indiferent de rezultatul screening-ului. Acest fenomen este cunoscut sub numele de „efectul voluntarului sănătos".

Aspecte potențial negative ale screening-ului Screening-ul este adesea asociat cu unele riscuri, inclusiv cel de a cauza un rău prin însuși procesul de screening, prin efecte negative datorate investigațiilor ulterioare la persoane cu rezultate pozitive sau negative (atât adevărate, cât și false) și prin efecte negative asupra tratamentului persoanelor cu un rezultat pozitiv adevărat, chiar dacă durata vieții este prelungită prin tratament. Diagnosticul și tratamentul cazurilor de cancer care nu ar fi determinat niciodată probleme medicale poate duce la tratament care nu este necesar și poate crea o stare de anxietate legată de diagnosticul de cancer. Impactul psihosocial al screening-ului pentru cancer, atât pentru persoanele cu rezultat pozitiv, cât și pentru cele cu rezultat negativ, poate fi important atunci când se aplică la întreaga populație.

Tabelul 82-3

Relațiile valorilor predictive*

Valoarea predictivă pozitivă (VPP) este funcție de sensibilitate, specificitate și prevalență

$$\text{VPP} = \frac{\text{Prevalență x Sensibilitate}}{(\text{Prevalență x Sensibilitate}) + (1\text{- Prevalență})\ (1\text{-Sensibilitate})}$$

VPP la o prevalență de 5 / 1000:

	VPP pentru o sensibilitate de	
Specificitate	0.8	0.95
0,95	7%	9%
0,999	80%	83%

VPP la o prevalență de 1 / 10.000:

	VPP pentru o sensibilitate de	
Specificitate	0,8	0,95
0,95	0,2%	0,2%
0,999	7%	9%

* Valoarea predictivă pozitivă este exprimată procentual. Este influențată de sensibilitatea și de specificitate testului de triaj și de prevalența bolii pentru care se face triajul. Așa cum se arată mai sus, în cazul bolilor relativ rare, cum este cancerul, valoarea predictivă pozitivă este influențată deosebit de puternic de specificitatea testului de triaj la o prevalență dată.

Evaluarea testelor de screening Un test clinic bine conceput poate să prevină unele din tendințele screening-ului și să pună în evidență riscurile și beneficiile relative ale unui screening. Un test de screening randomizat controlat, la care mortalitatea din cauze specifice este punctul final, oferă cel mai puternic sprijin în favoarea unei intervenții de screening. În cadrul unui studiu randomizat se stabilesc două populații asemănătoare. Una din acestea va primi îngrijiri medicale standardizate (ceea ce poate însemna că nu se face nici un fel de screening), iar celeilalte i se aplică intervenția de screening care este evaluată. Cele două populații sunt comparate în timp. Eficiența testului la populația studiată se stabilește când grupul la care s-a aplicat testul de screening are o rată de mortalitate mai bine precizată din punct de vedere al cauzelor de deces decât grupul control. Studiile care indică o scădere a incidenței bolii în stadii avansate, o supraviețuire îmbunătățită sau o schimbare în stadializare au o valoare mai mică. Aceste din urmă criterii sunt necesare, dar nu suficiente, pentru a stabili valoarea unui test de screening.

Deși un studiu de screening randomizat controlat oferă cea mai bună justificare a utilității unui test de screening, el nu este perfect. Dacă screening-ul nu este bazat pe populație, el nu va elimina problema generalizării la populația-țintă. Screening-ul implică de obicei mii de persoane și se întinde pe perioade de ani de zile. Din aceste motive, se folosesc adesea studii mai puțin elaborate pentru a estima eficacitatea practică a screening-ului. După studiul clinic randomizat controlat, în ordine descrescătoare, se pot obține informații din:

- Datele oferite de studiile controlate intern, folosind metode de repartizare a intervențiilor, altele decât randomizarea (de ex., repartizarea bazată pe data nașterii, data prezentării la examen, etc.);
- Datele oferite de studiile de cohortă sau studiile analitice de tip caz-control;
- Rezultatele studiilor seriate multiple desfășurate în timp, cu sau fără intervenție;
- Opiniile specialiștilor de marcă bazate pe experiența clinică, studii descriptive sau rapoarte de consens ale experților.

Ultimul din aceste tipuri de informații este cel mai puțin valoros, deoarece chiar experții pot fi induși în eroare de tendințele menționate mai sus.

Screening-ul pentru cancere specifice Studiile au arătat că screening-urile pe scară largă pentru cancer mamar, cancer cervical și cancer de colon sunt benefice pentru anumite grupuri de vârstă. O supraveghere specială a celor expuși la un risc crescut pentru un anumit tip de cancer, din cauza unui istoric familial sau a unui factor de risc genetic, poate reprezenta o atitudine prudentă, dar s-au efectuat prea puține studii pentru evaluarea impactului acestor screening-uri asupra mortalității în cadrul populațiilor cu risc specific crescut. Un număr de organizații au dezbătut dacă să adopte sau nu utilizarea de rutină a anumitor teste de screening. Deoarece aceste organizații nu au folosit aceleași criterii pentru a judeca dacă un test de screening trebuie sau nu acceptat, ele au ajuns la recomandări diferite. Directivele de screening ale U.S.Preventive Services Task Force și cele ale American Cancer Society sunt citate frecvent și cuprind o serie de recomandări (vezi tabelul 82-4).

Cancerul mamar Auto-examinarea sânului, examenul clinic al sânului de către medic și mamografia au fost recomandate ca instrumente utile pentru screening, dar numai mamografia și, respectiv, mamografia de screening asociată cu examenul clinic au fost evaluate în cadrul unor studii randomizate controlate. În plus, este în curs de desfășurare un studiu canadian care evaluează examenul clinic al sânului, asociat sau nu cu mamografie, la femei cu vârste cuprinse între 50 și 65 de ani, dar rezultatele finale nu au fost încă raportate. O serie de studii bine concepute au confirmat că screening-ul mamografic anual sau bianual, sau mamografia asociată cu examenul clinic al sânului, efectuate la femeile peste 50 de ani, salvează vieți. În cadrul acestor studii, rata mortalității prin cancer mamar este redusă cu circa o treime. Aceste screening-uri nu au o suficientă putere statistică pentru a indica în mod definitiv dacă o astfel de metodă este folositoare la femeile cu risc normale și vârstă sub 50 de ani. Experții nu au fost deci de acord ca femeile cu vârste cuprinse între 40 și 49 de ani să efectueze un screening regulat (vezi tabelul 82-4). O analiză a trei mari studii randomizate nu a arătat vreun beneficiu al screening-ului mamografic la femeile de 40-49 de ani la care acesta s-a efectuat timp de 5-7 ani de la includerea în program. Este totuși posibil să existe un mic beneficiu pentru femeile la care screening-ul s-a efectuat timp de 10-12 ani de la includerea în studiu. Nu se știe în ce proporție se datorează acest beneficiu screening-ului, după ce aceste femei vor fi depășit vârsta de 50 de ani, dar acest aspect este un domeniu de studiu activ. Deși nici un studiu nu a arătat că auto-examinarea sânului reduce mortalitatea, multe organizații recomandă această metodă ca fiind prudentă.

Tabelul 82-4

Recomandări screening pentru subiecții asimptomatici cu risc normal*

Test sau procedură	Recomandări USPSTF	Recomandări ACS
Sigmoidoscopic	Peste 50 de ani: periodic Sub 50 de ani: nerecomandată	Vârstă de 50 ani și peste: la fiecare 3-5 ani
Testare sângerări fecale oculte	Vârstă de 50 de ani și peste: anual	Vârstă 50 ani și peste: anual
Examen rectal digital	Nerecomandată	Vârstă 40 ani și peste: anual
Determinarea antigenului specific prostatic	Recomandări împotriva ei.	Bărbați de 50 de ani și peste: anual
Test Papanicolau	Femei între 18-65 ani: la fiecare 1-3 ani	Femei peste 18 ani: o dată pe an timp de 3 ani; apoi la recomandarea medicului
Examinare pelvină	Nerecomandată; palparea anexelor trebuie făcută în timpul examinării pentru alte motive	Femei între 18-40 ani: test Pap la fiecare 1-3 ani; anual peste 40 ani
Mostre tisulare endometriale	Neconsiderate	La menopauză, dacă pacienta e obeză sau are istoric de folosire de anticoncepționale
Examinare proprie a sânului	Fără recomandări	Femei de 20 ani și peste: lunar
Examinare clinică a sânului	Femei peste 50 de ani: anual	Femei între 20 și 40 de ani: la fiecare 3 ani; peste 40 ani anual
Mamografie	Femei între 50-75: la fiecare 1-2 ani	Femei între 40-49: la fiecare 1-2 ani; 50 ani și peste: anual
Examinare completă a pielii	Nerecomandată	Vârsta 20-39: la fiecare 3 ani

* Cele de mai sus reprezintă sumarul procedurilor screening recomandate pentru populația generală de U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) și American Cancer Society (ACS). Aceste recomandări se referă la persoanele asimptomatice care nu au factori de risc decât vârsta și sexul pentru o condiție anume.

Cancerul de col uterin Studii de cohortă și studii de tip caz-control au arătat că screening-ul cu testul Papanicolau reduce mortalitatea prin cancer cervical. De la introducerea pe scară largă a frotiului Papanicolau, mortalitatea prin cancer de col uterin a scăzut semnificativ, deși tendința de scădere s-a manifestat mai devreme. Majoritatea protocoalelor de screening recomandă efectuarea regulată a testului Papanicolau tuturor femeilor active sexual sau peste vârsta de 18 ani. Odată cu începerea activității sexuale, apare riscul transmiterii pe cale sexuală a papilloma virusului uman, cel mai comun factor etiologic al cancerului cervical. Intervalul recomandat pentru screening-ul cu testul Papanicolau variază între 1 și 3 ani. Nu se știe dacă există o limită superioară de vârstă la care screening-ul încetează a mai fi eficace.

Cancerul colorectal Testarea pentru descoperirea hemoragiilor oculte, sigmoidoscopia cu tub rigid sau flexibil, radiografia cu bariu și colonoscopia sunt metodele luate în considerare în realizarea screening-ului pentru cancerul colorectal. Un studiu randomizat arată că testarea anuală pentru hemoragii oculte, folosind probe hidratate, poate reduce mortalitatea prin cancer colorectal cu o treime. Sensibilitatea testului pentru evidențierea hemoragiilor oculte în scaun este mai mare dacă probele de analizat sunt rehidratate înainte de efectuarea probei, dar aceasta reduce specificitatea. Frecvența rezultatelor fals-pozitive pentru testul de evidențiere a hemoragiilor oculte în scaun folosind probe rehidratate este mare, între 1 și 5% din persoanele testate prezentând un rezultat pozitiv. Aproximativ 10% din persoanele cu test pozitiv au cancer de colon și 20-30% au adenoame.

Două studii de tip caz-control arată că screening-ul regulat prin sigmoidoscopie al persoanelor peste 50 de ani reduce mortalitatea prin cancer de colon. Între 25 și 33% dintre polipi pot fi descoperiți cu ajutorul unui sigmoidoscop rigid; aproximativ jumătate sunt descoperiți cu un sigmoidoscop flexibil de 35 de cm lungime și două-treimi sunt descoperiți cu un sigmoidoscop flexibil de 60 cm lungime. Diagnosticul de polipoză stabilit prin sigmoidoscopie trebuie să determine o explorare a întregului colon prin colonoscopie și/sau clismă baritată. Intervalul optim pentru efectuarea sigmoidoscopiei nu este cunoscut. Studiile de tip caz-control sugerează că se poate obține un beneficiu cu intervale de până la 9 ani între sigmoidoscopii. Majoritatea experților consideră colonoscopia prea invazivă și dificilă pentru a fi folosită ca instrument de screening la populația cu risc standard, dar ar putea fi folosită în cazul persoanelor cu risc foarte mare, cum sunt membrii familiilor cu o predispoziție genetică la cancer colorectal. De asemenea, tranzitul baritat este și el considerat adesea ca nepotrivit pentru screening-ul pe scară largă.

Cancerul pulmonar Examenul citologic al sputei și radiografia toracică au fost evaluate ca metode de screening pentru cancerul pulmonar. În cadrul acestor studii nu s-a evidențiat o reducere semnificativă a mortalității prin cancer pulmonar, deși toate testările controlate efectuate au avut o putere statistică redusă. Chiar screening-ul persoanelor cu risc crescut (fumători) nu s-a dovedit eficient.

Cancerul ovarian Palparea anexelor, ultrasonografia transvaginală și determinarea CA-125 în ser sunt considerate metode de screening pentru cancerul ovarian. Palparea anexelor este considerată de majoritatea specialiștilor ca insuficientă pentru detectarea cancerului ovarian într-un stadiu destul de precoce pentru a scădea semnificativ mortalitatea. Nici screening-ul prin ultrasonografie transvaginală și nici cel cu CA-125 nu s-au desfășurat în cadrul unor studii prospective complet randomizate. Screening-ul pentru cancer ovarian poate duce la proceduri diagnostice invazive, inclusiv laparotomie. Într-un studiu clinic, 0,6% dintr-un grup de 900 de femei de vârstă adultă au avut un nivel seric de CA-125 mai mare de 35 U/ml. Astfel, dacă ar fi testate 100.000 de femei adulte, ar fi identificate 600 cu nivel crescut de CA-125. Prevalența cancerului ovarian la populația feminină adultă este de aproximativ 20/100.000. Astfel, testul de screening ar identifica 600 de femei la care se vor efectua investigații ulterioare pentru a se detecta 20 de cazuri de cancer ovarian. Unele din aceste 600 de femei vor fi testate doar prin ultrasonografie transvaginală. Altele vor suferi o laparotomie exploratorie. Trebuie subliniat faptul că o mare parte a celor 20 de femei cu cancer ovarian vor prezenta cancere în stare avansată, incurabile și nu vor beneficia de pe urma screening-ului. O conferință din 1994 a National Institutes of Health (NIH) a ajuns la concluzia că screening-ul de rutină pentru cancer ovarian nu este indicat pentru femeile cu risc standard sau pentru femeile în a căror familie se găsește un singur caz de cancer ovarian, dar că ar putea fi aplicat în cadrul familiilor cu sindroame de cancer ovarian genetic.

Cancerul de prostată Modalitățile cele mai obișnuite de efectuare a screening-ului pentru cancerul de prostată sunt tușeul rectal și detectarea antigenului prostatic specific (Prostate Specific Antigen – PSA). Noi teste serice, cum ar fi măsurarea raportului dintre PSA liber și cel legat, nu au fost încă evaluate. Folosirea pe scară largă a testului PSA a făcut ca acest tip de cancer să fie cel mai frecvent diagnosticat la bărbații din Statele Unite, după cancerul cutanat. Screening-ul pentru această boală riscă să fie supus celor trei tipuri de tendințe (temporală, de durată și supradiagnosticarea) și există numeroase controverse între experți cu privire la eficacitatea lui. Unii specialiști sunt preocupați de faptul că screening-ul pentru cancerul de prostată, mai mult decât cel pentru orice alt fel de cancer, poate să determine probleme reale. Este clar că screening-ul pentru cancerul de prostată detectează multe cazuri asimptomatice, dar capacitatea de a distinge tumorile potențial letale, dar curabile, de cele care sunt o amenințare minoră este limitată. Bărbații peste 50 de ani au o prevalență foarte mare de cancere de prostată cu evoluție foarte lentă, nesemnificative din punct de vedere clinic. Până în prezent nu s-a realizat un studiu care să verifice beneficiul real al screening-ului pentru cancerul de prostată și tratamentul acestuia, dar unele cercetări sunt în curs de desfășurare.

Eficacitatea prostatectomiei radicale, a radioterapiei și a altor tratamente pentru cancerul de prostată în stadiile inițiale este, de asemenea, în studiu, în cadrul unor studii randomizate. Tratamentul definitiv al cancerelor detectate prin screening poate induce unele boli la o parte din cei tratați, cum ar fi impotența sau incontinența urinară și are, de asemenea, un risc letal, mic, dar finit. În funcție de rezultatele actualelor studii randomizate, care compară evaluările obișnuite cu screening-ul pentru cancer de prostată și tratamentul definitiv cu „așteptarea vigilentă“, diferite organizații au elaborat recomandări neconcordante cu privire la screening (vezi tabelul 82-4). Toate organizațiile sunt însă de acord că pentru a fi inclus în programul de screening un bărbat trebuie să aibă o speranță de viață de minimum 10 ani.

Cancerul cutanat Examinarea vizuală a întregii suprafețe tegumentare de către pacient sau de către medic este metoda fundamentală de screening utilizată pentru cancerul cutanat de tip bazal sau epitelial, ca și pentru melanom. Nu s-a efectuat nici un studiu prospectiv randomizat pentru a se căuta o eventuală reducere a mortalității. Date rezultând din observații epidemiologice din Scoția și Australia sugerează că programele de screening au determinat o modificare a stadializării în cazul melanoamelor. Screening-ul poate duce la evitarea expunerii la soare și la adoptarea altor comportamente care să prevină apariția cancerului cutanat.

BIBLIOGRAFIE

Block G et al: Fruit, vegetables, and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. Nutr Cancer 18:1, 1992

DOLL R, PETO R: The cause of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J Natl Cancer Inst 66:1191, 1981
FLETCHER SW et al: Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. J Natl Cancer Inst 85:1644, 1993
GREENWALD P et al: Chemoprevention. CA Cancer J Clin 45:31, 1995
GREENWALD P et al: *Cancer Prevention and Control.* New York, Marcel Dekker, 1995
LIPPMAN SM et al: Cancer chemoprevention. J Clin Oncol 12:851, 1994
SOX HC: Preventive health services in adults. N Engl J Med 330:1589, 1995
THE ALPHA-TOCOPHEROL, BETA CAROTENE CANCER PREVENTION STUDY GROUP: The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N Engl J Med 330:1029, 1994
THE COMMIT RESEARCH GROUP: Community intervention trial for smoking cessation (COMMIT): I. Cohort results from a four-year community intervention. Am J Public Health 85:183, 1995
THE COMMIT RESEARCH GROUP: Community intervention trial for smoking cessation (COMMIT): II. Changes in adult cigarette smoking prevalence. Am J Public Health 85:193, 1995
U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE: *Guide to Clinical Preventive Services,* 2nd ed: Washington D.C., Government Printing Office, 1996
WOOLF SH: Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. N Engl J Med 333:1401, 1995

83

Robert G. Fenton, Dan L. Longo

BIOLOGIA CELULARĂ A CANCERULUI

Cancerul este definit prin două trăsături caracteristice: creșterea celulară care nu este reglată de semnale externe (este autonomă) și capacitatea de a invada țesuturi și de a metastaza, colonizând regiuni aflate la distanță (vezi capitolul 85). Prima dintre aceste trăsături, creșterea necontrolată a celulelor anormale, este o proprietate a tuturor neoplasmelor. Un neoplasm poate fi benign sau malign. Dacă cea de-a doua trăsătură principală a cancerului, capacitatea de invazie, este prezentă, atunci neoplasmul este malign. Termenul de cancer este sinonim cu *neoplasm malign*. Cancerele celulelor epiteliale se numesc *carcinoame*; cancerele țesuturilor nonepiteliale (mezenchimale) se numesc *sarcoame*.

Cancerul este o boală genetică, dar nivelul exprimării sale este celula. Deși unele forme de cancer pot fi moștenite, majoritatea mutațiilor au loc în celulele somatice și sunt cauzate de erori intrinseci în replicarea DNA sau sunt induse prin expunere la agenți cancerigeni. O singură leziune genetică nu este, de obicei, suficientă pentru a induce transformarea neoplazică a unei celule. Fenotipul malign este dobândit numai după câteva (5-10) mutații (care apar pe o perioadă de mai mulți ani) și duce la modificări ale mai multor produse ale genelor. Fiecare alterare genetică poate provoca modificări fenotipice, care merg, în cazul țesuturilor epiteliale, de la hiperplazie la adenom, displazie și carcinom in *situ*, apoi la carcinom invaziv. Rezistența la transformările neoplazice este datorată nivelurilor de control în fiecare fază a funcției celulare. Anomaliile funcționale ale unei proteine pot fi compensate de alte proteine și de alte căi funcționale. S-ar putea face o analogie între comportamentul complex de semnale în cascadă care interacționează și rețelele computerizate care pot fi adaptate și formate pentru a recunoaște modele de input-uri complexe, răspunzând la fiecare în mod specific.

Cele peste 200 de tipuri diferite de celule din organism nu sunt în mod egal susceptibile la transformarea canceroasă. Unele celule, cum sunt miocitele din miocard, celulele receptoare pentru lumină și sunet și fibrele din cristalin, persistă întreaga viață fără să se dividă sau să fie înlocuite. Neoplazia în astfel de țesuturi este extrem de rară. Majoritatea țesuturilor diferențiate suferă un turnover ale cărui caracteristici sunt moartea celulei și înlocuirea ei. Când rata naturală a turnover-ului este scăzută, celule complet diferențiate pot fi determinate să prolifereze și produc celule-fiice complet diferențiate. Astfel, hepatocitele sunt capabile de diviziune pentru a înlocui țesutul hepatic îmbătrânit, deteriorat sau îndepărtat prin intervenție chirurgicală.

În țesuturile cu un turnover rapid, cum sunt pielea, măduva osoasă și intestinul, funcția diferențiată și funcția de înlocuire sunt efectuate de tipuri diferite de celule. În situații normale, o celulă individuală se află pe una sau alta din două căi care, în mare parte, se exclud reciproc: diviziunea și diferențierea. Celulele capabile de diviziune sunt nediferențiate (celule stem), în timp ce celulele complet diferențiate nu sunt capabile să se dividă. Celulele stem produc celule fiice care pot fie să devină noi celule stem (alimentând în acest fel compartimentul de celule stem), sau să sufere o diferențiere completă, în funcție de împrejurări și de semnalele care vin din mediu. Celulele stem sunt deosebite de celulele care se diferențiază prin diferite moduri de exprimare a genelor. Exprimarea genelor este produsul programării, specifică pentru țesut, a expresiei genice care interacționează cu factorii din mediu, cum ar fi contactul intercelular, interacțiuni cu matricea extracelulară, hormonii endocrini, creșterea paracrină și factorii de diferențiere, și diferiți agenți stresori, cum sunt căldura, oxidarea, iradierea și distorsiunile sau tracțiunile fizice.

Cancerul apare foarte frecvent în țesuturi cu turnover rapid, mai ales acelea care sunt expuse la factori cancerigeni din mediu și a căror proliferare este reglată prin hormoni. Cele mai obișnuite modificări genetice implică activarea proto-oncogenelor sau inactivarea genelor supresoare ale tumorilor (vezi capitolul 84). Deși deteriorarea genetică este aproape universală în cancerul uman, celule cu trăsături neoplazice pot să ia naștere in vitro și fără deteriorare genetică. Îndepărtarea și cultivarea in vitro a celulelor din epiblastul unui embrion de șoarece duce la proliferarea necontrolată a celulelor și la generarea unei linii celulare de tip teratocarcinom, capabilă să producă tumori când este inoculată la animale. Îndepărtarea acestor celule embrionare normale din mediul lor normal duce la o creștere necontrolată. Cu toate acestea, dacă celulele teratocarcinomatoase sunt reinjectate într-un embrion în stadiu de dezvoltare precoce, ele se vor diferenția din nou, sub influența inductivă a celulelor vecine normale, în organe și țesuturi normale, corespunzătoare locului în care au fost injectate.

Astfel, factorii de mediu exercită efecte puternice asupra exprimării genice a celulelor-țintă. Varietatea de semnale primite de o anumită celulă duce la activarea unor serii particulare de factori de transcripție. Modelul de exprimare al factorilor de transcripție determină dacă o celulă se va divide, diferenția, sau va muri.

PRINCIPIILE REGLĂRII CICLULUI CELULAR

Mecanismul diviziunii celulare este foarte asemănător în toate celulele care se divid și a fost păstrat în tot cursul evoluției. Procesul asigură duplicarea precisă a conținutului celulei, mai ales a cromozomilor. Ciclul celular este împărțit în patru faze. În cursul fazei M, cromozomii replicați se separă și se adună în două nuclee noi, prin fenomenul de mitoză, iar citoplasma se împarte între cele două celule fiice prin citokineză. Celelalte trei faze ale ciclului celular se numesc *interfază*: G1(gap 1), o perioadă de creștere în cursul căreia celula își stabilește pregătirea pentru sinteza DNA; S (sinteza DNA), în cursul căreia este replicat materialul genetic, nefiind permisă repetarea replicării; și G2 (gap 2), în care se determină fidelitatea replicării DNA și se corectează erorile.

În faza S, sinteza DNA începe cu desfășurarea cromatinei din DNA și adăugarea DNA-helicazei și a proteinelor de legare a helixului simplu, care ajută la desfacerea dublului helix. Punctele de origine ale replicării sunt spațiate la o distanță de aproximativ 100.000 de perechi de nucleotide în tot cuprinsul genomului. DNA-polimeraza și DNA-primaza se atașează de aceste puncte și catalizează polimerizarea DNA, cu o viteză de aproximativ 50 de nucleotide pe secundă. Topoizomerazele rup și resigilează filamentele de DNA, pentru a preveni încurcarea lor. Deși sistemul de replicare este eficient și precis, se produc uneori erori, iar acestea sunt reparate în secvențele replicate printr-o varietate de mecanisme. În unele cancere, mecanismele de reparare a erorilor sunt defecte și erorile sunt transferate celulelor-fiice, crescând dezvoltarea de noi mutații. Odată ce un segment de DNA a fost replicat și unitatea de replicare este reasamblată, cromatina se leagă de lanțul DNA care ia naștere, asigurând în acest fel o singură replicare a fiecărei regiuni. DNA-polimeraza nu este capabilă să asigure replicarea completă a porțiunii finale a lanțului de DNA. Această problemă a fost rezolvată prin adăugarea unui tandem de secvențe care conțin șase nucleotide (GGGTTA) la capătul fiecărui cromozom. Aceste secvențe repetate se numesc *telomeri* și sunt replicate cu ajutorul unei DNA-polimeraze dependentă de RNA, numită *telomerază*. Celulele somatice normale nu exprimă telomerază, probabil datorită faptului că nu se replică sau au o capacitate finită de replicare. Celulele bacteriene nu exprimă telomerază. Exprimarea telomerazei în celulele canceroase este considerată a fi o componentă a procesului neoplazic, asigurând capacitatea celulei de a se diviza de multe ori, fără a pierde informația codificată în apropierea porțiunilor finale ale cromozomilor săi. Inhibarea activității telomerazei din celulele canceroase ar putea avea un efect anticanceros.

Etapele de tranziție între G1 și S și între G2 și M sunt strict reglate pentru a reduce la minimum erorile din procesul de replicare. Punctele de verificare din G1 și G2, care determină dacă se poate trece la fazele S și, respectiv, M, sunt reglate de protein-kinaze (kinaze ciclin-dependente sau cdk – cyclin-dependent kinases) și de proteine asociate cu kinazele, denumite *cicline*. Activitatea enzimatică a cdk este determinată de asocierea lor cu o ciclină și cu starea de fosforilare. Există cel puțin șapte membri ai familiei cdk, fiecare dintre aceștia fiind asociat cu o moleculă distinctă de ciclină. Complexele care iau naștere au specificități de substrat caracteristice și sunt exprimate în diferite faze ale ciclului. Exprimarea ciclinei variază cu ciclul celular și sinteza acestor complexe este reglată prin transcripție, degradarea lor fiind mediată prin ubiquitin-conjugare și distrugere în proteazomi.

Complexul ciclină B/cdc2 (care se mai numește *factor de promovare a mitozei* sau MPF) este principalul agent de reglare a tranziției de la faza G2 la faza M. El este activat de o kinază cdk (CAK) și de o fosfatază (cdc25) care îndepărtează fosfații inhibitori. Unele din substratele complexului ciclină B/cdc2 sunt definite; fosforilarea histonei H1, lamininele nucleare și proteinele asociate microtubulilor facilitează condensarea cromozomilor, fragmentarea membranei nucleare și, respectiv, formarea fusului nuclear.

Punctul de control care reglează tranziția de la G1 la S este adesea deteriorat în boala canceroasă. Mecanismul reglării este complex. Două complexe ciclină/cdk, ciclinăD/cdk4 sau –6, și ciclinăE/cdk2 fosforilează produsul genic al retinoblastomului, Rb, în 10 locuri diferite și alterează capacitatea Rb de a se asocia cu proteinele celulare. Una din aceste proteine este E2F, un factor de transcripție care heterodimerizează cu alți factori de transcripție, cum ar fi DP1, și activează câteva gene necesare pentru progresul fazei S, inclusiv dihidrofolat-reductaza, timidin-kinaza, DNA-polimeraza *alfa*, *c-myc*, *c-myb* și cdc2 (vezi figura 83-1). În afară de rolul de promovare a creșterii, Rb promovează diferențierea prin asociere cu factori de transcripție, cum ar fi MyoD și factorul de transcripție activat (ATF)/AMP ciclic, elementul de reacție care leagă

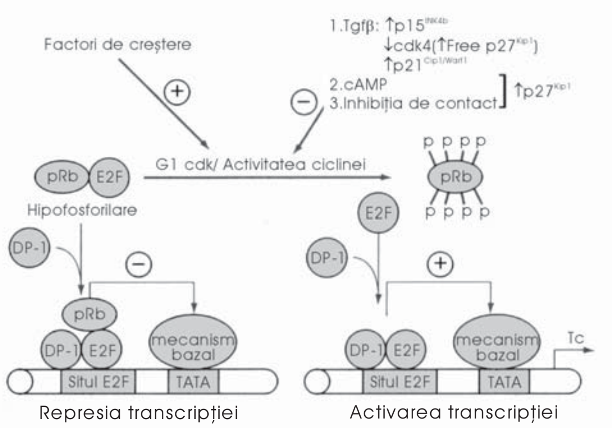


FIGURA 83-1 Produsul genei retinoblastomului, pRb, reglează progresia ciclului celular la punctul de restricție sechestrând factorul de transcripție E2F pRb hipofosforilat formează un complex inactiv cu E2F prevenind asocierea cu DP-1, sau reprimând interațiunea E2F/DP-1 cu sistemul bazal de transcripție. Activitățile de tip kinază ale cdk/ciclina D și cdk2/ciclina E convertesc pRb la o stare hiperfosforilată cu pierderea activității de legare tip buzunar. Activitatea G1 cdk este reglată în sens pozitiv de factori de creștere și inhibată de o varietate de semnale fiziologice din micromediul celular. E2F este eliberat și formează complexe transcripțional active de DP-1, care inițiază trancripția de la promotori conținând situsuri de legătură tip E2F. Multe din aceste gene sunt necesare pentru progresia fazei S.

între ei membrii familiei de proteine. Rb este ținta unui număr de virusuri cu capacitate de transformare, inclusiv antigenul de dimensiuni mari T al SV40, adenovirusul E1A și papilomavirusul uman E7.

De asemenea, activitatea cdk este reglată de inhibitorii cdk (cdki). Aceste proteine cu greutate moleculară mică fie inhibă larg activitatea cdk ($p21^{Cipl/Waf1}$, $p27^{Kip1}$, $p57^{Kip2}$), sau inhibă selectiv complexele ciclină D/cdk4, sau –6 ($p16^{INK4a}$, $p15^{INK4b}$, p18). Primul membru al acestei familii care a fost identificat a fost p21, care inhibă atât cdk, cât și antigenul nuclear din celula proliferantă, o subunitate a DNA-polimerazei d. Proteina p21 este indusă prin deteriorarea DNA ca urmare a activării transcripționale de către p53 (vezi mai jos) și inhibă progresul ciclului celular în mai multe puncte, inclusiv fazele G1 și S, permițând repararea DNA. Dacă deteriorarea DNA este prea mare, este indusă o cale de sinucidere a celulei, pentru a permite eliminarea celulelor potențial disfuncționale (vezi mai jos).

Cdki poate fi indus prin inhibitorii de creștere, cum este factorul de transformare a creșterii (TGF) beta, și poate fi inhibat de factorii de creștere pozitivi, cum este interleukina (IL) 2. Alterarea genetică a cdki, în special a p16 și p15, este foarte frecventă în unele tumori. Alterări la locusul p16 de pe cromozomul 9p21 au fost detectate în 75% din cancerele pancreatice, în 40-70% din glioblastome, în 50% din cancerele esofagiene și în aproximativ 20% din cancerele pulmonare fără celule mici, precum și în sarcoamele de țesuturi moi și cancerele de vezică. Mutații ale cdki însoțesc adesea hiperexprimarea ciclinei D1, cu translocație t(11;14), din limfomul cu celule în manta. Unele tumori nu exprimă cdki, deoarece genele sunt metilate, un mecanism epigenetic de blocare a transcripției. În tabelul 83-1 sunt prezentate unele din schimbările ce apar în factorii de reglare ai ciclului celular, detectate în cancerele umane.

În timp ce Rb, ciclina D, cdk4 și p16 sunt alterate în mod obișnuit în cancer, hiperexprimarea E2F sau mutațiile p21 nu au fost încă observate. Studii suplimentare ar putea revela motivele pentru care unele componente ale sistemului sunt susceptibile la alterare, în timp ce alte componente nu.

Proteina p53 este cunoscută ca „paznicul genomului“ și „paznic al punctului de control G1“. În mod obișnuit, nu este solicitată să acționeze în cursul unei replicări normale. Cu toate acestea, odată cu deteriorarea DNA, p53 influențează transcripția fie pentru a opri progresul ciclului celular (prin

Tabelul 83-1

Reglatorii ciclului celular în cancerele umane

Gena	Modificări funcționale sau genetice*	Tumori
Retinoblastom	Deleție Mutație punctiformă	Retinoblastoame, osteosarcoame, sarcoame de țesuturi moi, carcinom pnemonas cu celule mici, carcinoame de vezică și sân
Ciclina D	Translocație cromozomială Amplificare genică	Adnoame paratinoidiene, celule limfomatoase în manta; carcinoame de sân, cap și gât, esofagiene și hepatocelulare
cdk4	Amplificare Mutație punctiformă	Glioblastom, sarcom; melanom
$p16^{INK4a}$ ($p15^{INK4b}$)	Deleție Mutații punctiforme Metilare	Carcinoame pancreatice, esofagiene, pulmonare dar nu cu celule mici; glioblastom, sarcom, melanom familial, cancer pancreatic familial

* Fiecare din aceste leziuni genetice determină pierderea reglării fiziologice a pRb în stare fosforilată tardivă în G1 la un punct de control denumit punct de restricție. Reglarea aberantă a punctului de restricție permite intrarea neregulată în faza S, și se crede că apare ca o etapă timpurie în geneza majorității, dacă nu tuturor, tumorilor. Prin înțelegerea fiziopatologică a acestor defecte moleculare, pot fi gândite terapii care restabilesc punctul normal de restricție și control.

inducerea exprimării p21 pentru a inhiba activitatea cdk-kinazei) în vederea efectuării reparațiilor DNA, sau, dacă deteriorarea este prea mare, pentru a iniția sinuciderea celulei (*apoptoză*). p53 este ținta multor virusuri care determină cancer: proteina papilomavirusului uman E6 scurtează semi-viața p53, iar proteinele adenovirusului E1B și antigenul T de dimensiuni mari al SV40 afectează funcțiile p53. Mutațiile la nivelul p53 sunt cele mai comune alterări genetice observate în cancerele umane (peste 50%). În mod obișnuit, o alelă p53 de pe cromozomul 17 este ștearsă, iar cealaltă suferă o mutație. Mutațiile afectează frecvent regiunea dintre codonii 120 și 290, porțiunea genei care specifică site-ul p53 implicat în transcripție. Unii agenți din mediu determină mutații în locuri specifice. În 81% din cazurile de hepatom observate în țările în curs de dezvoltare, codonul 249 suferă mutații din cauza expunerii la un agent cancerigen, aflatoxina. Mutațiile codonului 249 survin în numai 11% din hepatoamele observate în țările industrializate, unde expunerea la aflatoxină este redusă.

Indiferent de patogenia tumorii, majoritatea au unul sau mai multe mecanisme care le permit să ocolească punctul de control G1, să evite activarea căilor de sinucidere celulară și să propage celule cu DNA deteriorat. O privire generală asupra reglării ciclului celular este prezentată în figura 83-2.

SEMNALE CĂTRE NUCLEU CARE PROVIN DIN AFARA CELULEI

Comportamentul fiecărei celule din organism este reglat strict de semnale care vin din mediul înconjurător. Capacitatea unei celule de a răspunde unui set specific de semnale determină dacă celula va trăi sau va muri, dacă se va diferenția sau va prolifera, sau dacă va rămâne în stare de repaus. În celule și țesuturi normale, acțiunea coordonată, cum este vindecarea plăgilor sau răspunsul inflamator, este reglată prin căi de semnalizare care convertesc semnalele extracelulare în efectuarea unor acțiuni specializate la nivelul celulelor răspunzătoare. În celula canceroasă, procesul de invazie și metastazare este influențat de căi de transducție a semnalului, activate de factori paracrini și autocrini.

Cuplarea semnalelor extracelulare la răspunsul celular variază pentru diferite sisteme receptoare și de semnalizare, dar fixarea unui factor de creștere (de ex., factorul de creștere epidermal) la receptorul său de pe suprafața celulei determină schimbări ce pot fi măsurate în celulă într-un interval de secunde și declanșează o secvență de evenimente care pot dura zile întregi. Au apărut o serie de mecanisme importante care previn hiperstimularea celulelor. Factorii de creștere și mediatorii locali sunt sintetizați în cantități infinitesimale și acțiunea lor are loc pe distanțe mici. Atunci când factorul de creștere sau mediatorul local se fixează pe receptorul său, el este introdus rapid în celulă și este mai curând distrus decât lăsat să influențeze alte celule. În plus, desensibilizarea receptorului față de stimul se poate produce prin mai multe mecanisme, inclusiv reducerea sensibilității receptorilor, astfel încât pe suprafața celulei se vor afla mai puțini receptori sensibili, probabilitatea activării fiind implicit diminuată. O altă posibilitate constă în desensibilizare biochimică a receptorilor prin fosforilare sau metilare, cu modificarea afinității pentru ligand sau împiedicarea cuplării receptorului cu substratele ulterioare.

Glucocorticoizii, hormonul tiroidian și retinoizii induc semnale prin fixarea pe o familie de receptori citoplasmatici (superfamilia receptorilor intracelulari sau a receptorilor hormonilor steroizi: vezi capitolul 327), care, în prezența unui ligand, se deplasează spre nucleu și se fixează pe secvențe specifice din DNA, cunoscute ca *elemente de răspuns*, localizate în promotorul transcripțional sau în regiunile de amplificare. Aceste elemente de răspuns sunt localizate în apropierea genelor care se găsesc sub controlul hormonilor, de obicei în amonte de TATA (o secvență scurtă de DNA dublu-helix, bogată în timidină și adenină), care semnalizează inițierea transcripției. Pentru majoritatea celorlalte familii de factori de transcripție există numeroase trepte biochimice intermediare între molecula semnalizatoare și factorii de transcripție pe care îi activează.

Alterări ale receptorilor pentru hormoni steroizi au fost observate în unele cancere umane. Astfel, translocația t(15;17) din leucemia acută promielocitară duce la apariția unui receptor alfa pentru acidul retinoic himeric, care are o distribuție intracelulară anormală și care se asociază cu oprirea diferențierii celulelor tumorale în stadiul de dezvoltare promielocitar. Cu toate acestea, administrarea dozelor farmacologice de tretinoin (all-*trans* retinoic acid – ATRA), un ligand pentru receptorul alfa al acidului retinoic, determină localizarea nucleară normală a receptorului și induce diferențierea completă a celulelor tumorale.

Unele celule diferențiate, cum sunt celulele endoteliale și macrofagele, răspund la semnale specifice din mediu, producând oxid nitric (NO), prin metabolizarea argininei. NO funcționează ca o moleculă de semnalizare: el difuzează în celule și stimulează guanil-ciclaza, pentru a produce GMP ciclic. Acesta, la rândul său, poate activa o clasă de canale ionice cu rol important în depolarizarea membranei celulare. NO mediază o varietate de răspunsuri fiziologice, inclusiv relaxarea pereților vaselor de sânge, și poate servi ca neurotransmițător în sistemul nervos central (vezi capitolul 71). NO poate fi răspunzător de unele efecte toxice asociate folosirii agenților biologici, cum sunt IL-2 și interferon gamma.

Multe din moleculele semnalizatoare sunt hidrofile și acționează asupra unor receptori specifici de pe suprafața membranei, pentru a iniția o cascadă de transducție a semnalelor care va duce la activarea factorilor de transcripție. La suprafața celulei există trei familii de receptori: receptori asociați canalelor ionice, receptori G asociați cu proteinele și receptori asociați cu enzime. Deși receptorii asociați cu canalele ionice sunt un component al activării legate de creștere la multe tipuri de celule, ei sunt în primul rând implicați în transducția

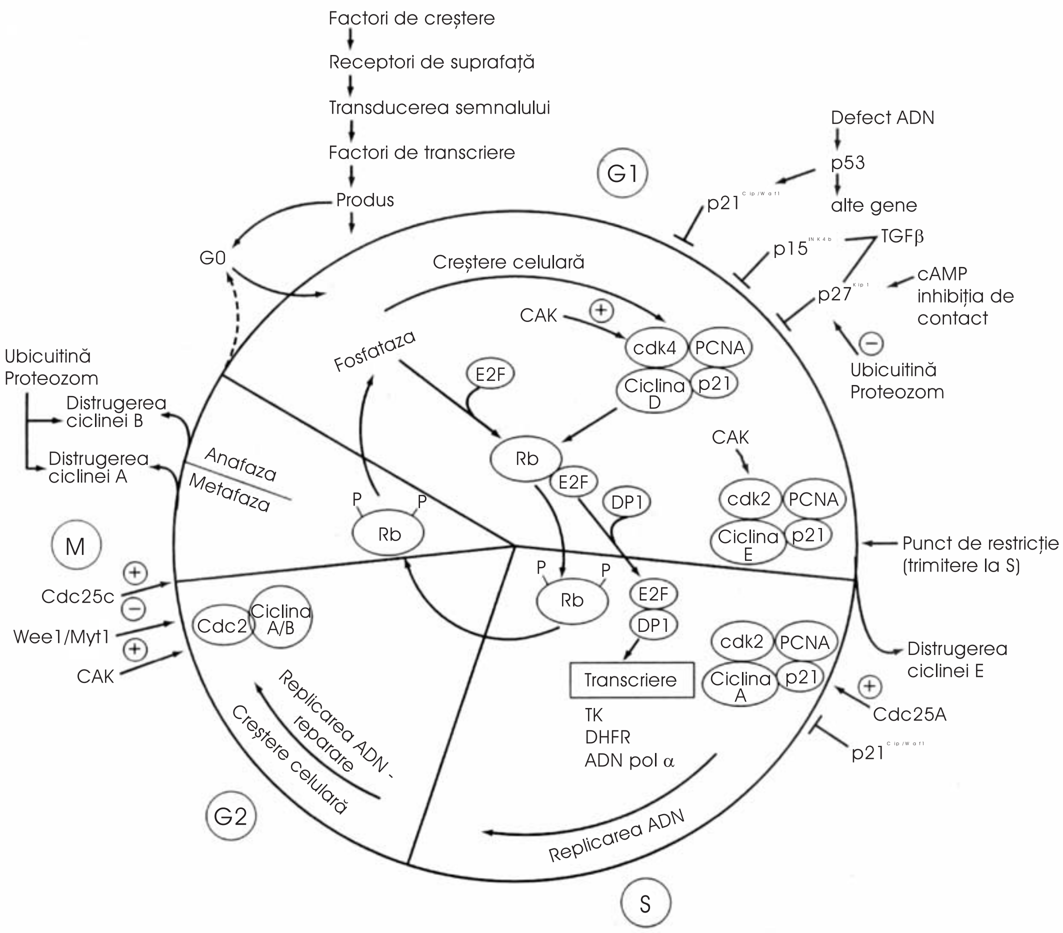


FIGURA 83-2 Integrarea stimulilor externi în mecanismul ciclului celular la mamifere. Mecanismele importante de control la nivelul punctului de verificare apar tardiv în G_1 lângă punctul de restricție și la granița G_2/M. fosforilarea lui pRb de ciclinele G_1 cdk eliberează E2F, care dimerizează cu factorul de transcripție DP-1 și activează genele necesare pentru sinteza ADN-ului. Inhibitorii de cdk p21, p15 și p27, induc ca răspuns la o varietate de stimuli, progresia în bloc înaintea punctului de restricție. Factorii externi care influențează pozitiv sau negativ ciclul se prezintă ca având efect asupra cicilului. Celulele din G_1 pot primi semnale de încetare a proliferării și de intrare în faza G_0, așa cum apare în timpul diferențierii, sau să continue ciclul dacă factorii de creștere sau alte semnale stimulatorii sunt prezente.

semnalelor neurotransmițătorilor, și, fiind oarecum mai puțin importanți în patogenia neoplaziilor decât celelalte două tipuri, nu vor mai face obiectul unor discuții ulterioare.

RECEPTORII G ASOCIAȚI PROTEINELOR Receptorii G asociați proteinelor nu induc modificarea covalentă a substraturilor lor, așa cum fac receptorii legați de enzime (vezi mai jos), dar dau naștere unor molecule-mesager secundare, cum sunt AMP și GMP ciclic, și calciu, pentru activarea proceselor din aval. Receptorii din această clasă conțin șapte segmente transmembranare care se desfășoară șerpuit în interiorul și în afara membranei (de unde și numele de „receptori în serpentină“), un domeniu extracelular care fixează moleculele-semnal, și o buclă internă la capătul carboxil, care interacționează cu proteine G trimerice și reglează sensibilizarea receptorului. Fiecare din cele trei componente ale complexului proteinelor G (vezi tabelul 83-2) are un răspuns fiziologic caracteristic.

AMP ciclic activează kinaza dependentă de AMP ciclic (protein-kinaza A). Substraturile acestei enzime stimulează în primul rând degradarea glicogenului și inhibă sinteza de glicogen, iar protein-kinaza A activează transcripția factorilor din familia CREB (cyclic AMP response element binding) de proteine, ducând la transcripția unui număr de gene.

Probabil că cea mai importantă consecință a activării receptorilor G asociați cu proteine este creșterea calciului intracelular. Receptorii G_q activează fosfolipaza Cb, care hidrolizează fosfo-inozitid 4,5-difosfatul (PIP2), transformându-l în diacilglicerol (DAG) și inozitol-trifosfat (IP3). DAG activează apoi protein-kinaza C (PKC), o familie de serin-treonin kinaze care apar sub diferite forme în substraturi diferite și în diferite tipuri de celule. În multe celule, PKC activează cascada MAP-kinazei (vezi mai jos) și fosforilează IkB, o moleculă inhibitoare care menține factorii de transcripție din familia *rel* în citoplasmă. O consecință a activării cascadei MAP-kinazei este generarea membrilor familiei de factori de transcripție AP-1 (de obicei, proteine heterodimerice care includ membrii *fos* și *jun* ai familiei). Fosforilarea IkB duce la eliberarea de către acesta a heterodimerilor *rel*/NFkB și translocarea lor în nucleu. IP3, produs prin activitatea fosfolipazei C, eliberează rezervele intracelulare de calciu, iar creșterea concentrației de calciu duce la activarea unui număr de enzime, cum sunt protein-kinazele dependente de calciu/calmodulin (kinazele CaM).

Receptorii pentru epinefrină, serotonină, citokine chemotactice sau chemokine (cum sunt IL-8 și RANTES; vezi capitolul 305), și formil-metionil-leucil fenilalanina (f-met-leu-phe; un chemo-atractant major al neutrofilelor) sunt legați de proteine G. Familia bombezinei a neuropeptidelor, implicate în creșterea tumorilor pulmonare cu celule mici, ca și în cancerul mamar și în cel prostatic, folosesc receptori G legați de proteine. În tumorile hipofizare s-au găsit mutații punctiforme care interferează activitatea GTP-azei a G5alfa. Aceste mutații produc activarea constitutivă a G5 și supraproducție de AMP ciclic. În plus, factorul de motilitate autocrin, care promovează metastazarea celulelor tumorale, folosește un receptor din această familie.

RECEPTORI LEGAȚI DE ENZIME Există cel puțin cinci clase de receptori legați de enzime: guanilil-ciclaze receptoare, tirozin-kinaze receptoare, receptori asociați tirozin-kinazei, tirozin-fosfataze receptoare și kinaze serin/treonin receptoare. Receptorul atrial al peptidului natriuretic este o guanilil-ciclază receptoare. Unele manifestări ale bolii canceroase (cum este hiponatremia) ar putea fi legate de activitatea peptidului natriuretic atrial, dar se cunoaște foarte puțin despre această clasă de receptori. Celelalte clase de receptori asociați cu enzime sunt mai bine definite și joacă un rol mai important în cancer.

Tabelul 83-2

Proteinele G heterotrimetrice

Subunități*	**Efectori Reglați prin subunități α sau $\beta\gamma$**
Gα (16 gene, > 20 proteine)	
α_b (α_b, α_{olf}) (sensibile la toxina holerică)	Stimulează sau inhibă adenilciclaza Reglează canalele de calciu și potasiu
α_i (α_i 1-3, α_0, α_t, α_{qust}, α_2) (sensibile la toxina pertussis)	Activează fosfodiesteraza AMP cicilică
α_q (α_q, α_{11}, α_{14}, α_{15}, α_{16})	Activează PLCβ
α_{12} (α_{12}, α_{13})	Reglează schimbătorul sodiu/ potasiu
Gβ (5 izoforme) Gγ (6 izoforme)	Stimulează sau inhibă adenilciclaza Activează canalele de potasiu Stimulează PLCβ Activează βARK Activează calea kinazei *ras*-MAP

* Subunitățile multiple Gα și G$\beta\gamma$ mediază o varietate de răspunsuri fiziologice. Celulelel adesea exprimă multiple tipuri de proteine G, astfel încât integrarea informațiilor semnal este o sarcină complexă. Atât subunitățile Gα și G$\beta\gamma$ mediază aceste evenimente semnal.
NOTĂ: PLCβ, fosfolipoza Cβ; βARK, kinaza receptorului β adrenergic; MAP, proteina activatoare mitogenă.

Tirozin-kinazele receptoare Receptorii pentru majoritatea factorilor de creștere sunt receptori tirozin-kinazici transmembranari, inclusiv factorul de creștere derivat din plachete (Platelet derived growth factor – PDGF), factorii de creștere din fibroblaști (FGFs), EGF, TGF-alfa (Tumor Growth Factor), heregulina, insulină, factorii de creștere insulin-like (Insulin-like Growth Factors – IGF) I și II, factorul de creștere al nervilor, factorul celulelor stem, factorul de creștere al endoteliului vascular, factorul de stimulare al coloniilor de macrofage (Colony Stimulating Factor – CSF), și alții. Multe din lucrurile pe care le cunoaștem despre tirozin-kinazele receptoare rezultă din studiile asupra formelor moleculare alterate care induc proliferare (proto-oncogene), care erau genele cauzatoare de cancer (oncogene) din retrovirusurile animale. Deși evenimentele din aval variază în funcție de receptor, activarea receptorului urmează un model tipic. Legarea prin liganzi induce dimerizarea sau oligomerizarea subunităților receptoare, care activează tirozin-kinaza și determină autofosforilarea domeniilor intracelulare ale lanțurilor receptoare. În final, resturile tirozinice fosforilate de pe receptori sau proteine adaptoare asociate formează locuri de acostare pentru alte molecule transductoare de semnal care conțin una sau mai multe domenii SH2 (*src-homology region 2*), numite astfel deoarece secvența a fost identificată prima dată în tirozin-kinaza *src* non-receptoare. Aceste asocieri, via domeniul SH2, declanșează evenimentele ulterioare (vezi figura 83-3).

Mecanismul de acostare a moleculelor de semnal intracelulare determină specificitatea și cinetica interacțiunilor proteină-proteină și modul în care un anumit stimul va duce la un răspuns caracteristic. Cele mai obișnuite mecanisme de acostare se bazează pe recunoașterea unor secvențe proteice particulare: domeniile SH2 se cuplează cu secvențe care conțin fosfotirozină (P-Tyr), domeniile SH3 se cuplează cu secvențe bogate în prolină și domeniile de homologie pleckstrin (pleckstrin fiind un substrat PKC important din plachete) duc la asocieri printr-un mecanism care nu a fost încă elucidat. Unele molecule care nu au domenii de acostare sunt puse în contact cu receptorii prin activitatea proteinelor de adaptare compuse numai din domenii de acostare. Astfel, factorul *ras* de schimbare a nucleotidelor este pus în contact cu membrana pentru a activa *ras* prin asociere cu proteina grb2 adaptoare (care „prinde" proteinele ce conțin tirozină).

Tirozin-kinazele receptoare, la rândul lor, activează multe căi de semnalizare, inclusiv fosfolipaza C-gamma, care stimu-

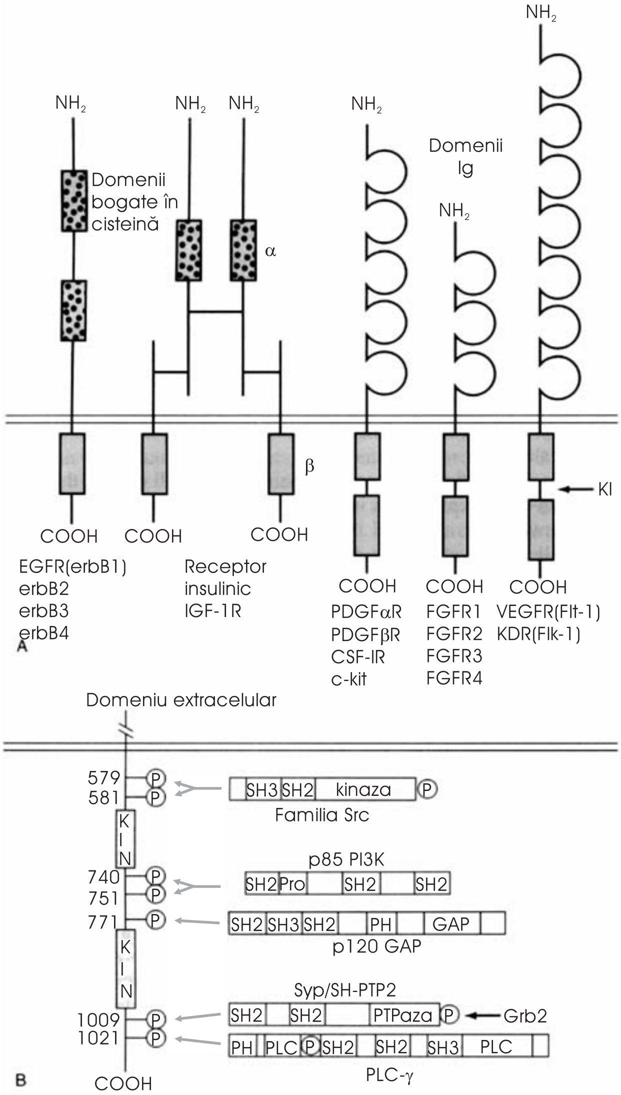


FIGURA 83-3 *A.* Structurile receptorilor tirozin kinazelor activate de dimerizarea indusă de ligand. Domeniile conservate extracelulare, o singură regiune rotativă transmembranară și un domeniu citoplasmatic cuprinzând tirozin kinaza caracterizează acești receptori. Receptorii de insulină și receptorii IGF-I sunt heterotetrameri cu legături disulfid ale lanțurilor α și β care suferă modificări alosterice până la legarea ligand-ului. În alte cazuri expuse, legarea ligand-ului induce homo sau heterodiruerizare în cadrul susfamiliei urmată de autofosforilarea receptorului pe rezidurile de tirozină unele domenii ale kinazei conțin kinază inserată (KI) Flt-1 și Flk-1 sunt receptori endoteliali specific celulari pentru factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) și sunt necesare pentru diferențierea vaselor de sânge embrionare și engiogeneza la adult. Alți membri ai familiei receptorilor tirozin kinazei se pare că nu împărtășesc similarități structurale. *B.* Locusurile multiple de autofosforilare a tirozinei pe lanțuri de receptori β PDGF activat servesc ca zone de micșorare a moleculelor semnal de transducție. Acestea includ enzime care activează substanțele în aval și proteinele de reducere pentru a asigura locusuri de legătură SH2 sau P-Tyr pentru alte proteine. Aceste interacțiuni duc la formarea unui complex semnal de transducție, ale cărui structuri determină natura căilor de transducere a semnalului activate de un ligand particular. Domeniile SH2, SH3, omologii cu plekstrinul (PO), bogate în prolină (Pro), fosfolipază C (PLC), fosfoinositol 3' kinază (PI3K), proteina activatoare a GTPazei (GAP) și fosfataza protein tirozinei sunt indicate.

lează kinazele dependente de calciu și PKC; fosfoinozitol-3'-kinaza (PI3K), care activează protein-kinaza B și kinaza ribozomală S6 (amplificând eficiența translației) și familia *src* kinazelor, care duce la activarea c-*myc*. O altă consecință a activării receptorului tirozin-kinazic este stimularea căii *ras*/MAP-kinazei, care duce la activarea factorilor de transcripție din familia *fos*/*jun*/AP-1. Această cale este frecvent implicată în celulele canceroase.

Proteina *ras* este un membru 21-kDa al unei familii mari de proteine, care include și *rho, rac, rab* și altele, și care

reglează modificările scheletului celular, transportul vezicular și nuclear și proliferarea, și care împărtășește omologia secvențială cu subunitatea G-alfa a receptorilor G legați de proteine. *Ras* este atașat de fața internă a membranei prin intermediul grupului lipidic isoprenil, adăugat de enzima farnesil-transferază. Dacă nu este adăugat grupul lipidic, *ras* nu se poate localiza pe membrană și nu poate funcționa normal. În celulele nestimulate, *ras* este fixat pe GDP și este inactiv. Ca urmare a activării tirozin-kinazei receptoare de către ligandul acesteia, factorul de schimb SOS guanin-nucleotid este adus la nivelul membranei prin asociere cu grb2. SOS îndepărtează GDP de pe *ras* și adaugă GTP. *Ras* legat de GTP activează apoi o cascadă care se termină cu MAP-kinaza, care migrează la nucleu și fosforilează (activează) un număr de factori de transcripție (vezi figura 83-4).

Aproximativ 30% din cancerele umane au mutații la nivelul *ras*. Mutațiile afectează de obicei codonii 12, 13 sau 61, și *ras*-ul care rezultă nu va ceda GTP, fiind deci constitutiv activ. În neurofibromatoză, o tulburare ereditară, o mutație din gena care codifică neurofibromina, proteină activatoare a GTP-azei (GAP), inhibă capacitatea de inactivare a *ras,* prin convertirea GTP în GDP. Unele cancere epiteliale hiperexprimă unul sau mai mulți din membrii familiei de receptori tirozin-kinazici. Receptorii EGF, receptorii IGF-I și HER-2/*neu* sunt hiperexprimați în cancerul pulmonar, vezical, mamar, în cancerele de la nivelul capului și gâtului și în cele ovariene. În unele cazuri, s-au observat surse autocrine și paracrine ale unor factori de creștere relevanți.

Receptorii asociați tirozin-kinazei Receptorii pentru hormonul de creștere, pentru prolactină, eritropoietină, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, pentru factorul de stimulare a coloniilor de granulocite, factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și macrofage, interferon alfa, interferon gamma, factorul neurotrofic ciliar și pentru multe alte citokine sunt membri ai familiei de receptori asociați tirozin-kinazei. Receptorii au adesea subunități multiple, fiecare din lanțuri asociindu-se cu un set distinct de molecule de semnal prin intermediul mecanismelor de acostare menționate mai sus; cu toate acestea, receptorii înșăși nu au activitate tirozin-kinazică. Sunt cunoscute trei familii de kinaze asociate cu această clasă de receptori: familia *src* (*src, yes, fgr, fyn,lck, lyn, hck, blk*, și altele), familia *syk* (*syk*, ZAP-70), și familia Janus (JAK1, JAK2, JAK3, Tyk2). Kinazele din familia *src* se pot asocia cu receptori tirozin-kinazici, ca și cu receptori asociați tirozin-kinazei, și semnalizarea transducției prin oricare din aceste clase de receptori duce la activarea unei cascade de semnale similare. *myc* este unul din factorii de transcripție care sunt activați ca urmare a activării familiei *src*. Kinazele din familia *syk* activează de obicei familia *src* din complexul receptor. Familia Janus duce la fosforilarea și activarea unei familii de factori de transcripție denumiți STAT (signal transduction and activation of transcription).

Acești receptori sunt frecvent hiperexprimați în tumorile de origine hematopoietică și, la fel ca în cazul receptorilor tirozin-kinazici, stimularea auto- sau paracrină poate contribui la starea neoplazică a celulei tumorale.

Receptorii serin/treonin-kinazici Acești receptori recunosc ca liganzi TGF-beta factorii morfogenetici ai osului și alte activine. Fixarea liganzilor duce la activarea receptorului, dar evenimentele din aval nu sunt bine identificate. Factorii morfogenetici ai osului sunt importanți pentru formarea osului și pentru determinarea orientării ventrale, respectiv dorsale la embrionul în dezvoltare. TGF-beta induce proliferarea fibroblastelor, dar inhibă proliferarea majorității tipurilor celulare, probabil priun inducerea cdki. Pierderea exprimării sau a funcției receptorilor TGF-beta se observă în mai multe tipuri de tumori, inclusiv cancerul de colon și limfomul.

Receptorii tirozin-fosfatazici Receptorul prototip tirozin-fosfatazic este CD45. Ligandul acestuia nu este cunoscut. CD45 joacă un rol esențial în activarea celulelor T, prin îndepărtarea fosfatului de pe site-ul de reglare negativă lck al familiei de kinaze src. Aceasta activează lck și permite transducția semnalului prin receptorul antigenului celulei T. Încă nu a fost definit un rol al CD45 în procesul neoplazic.

În afară de aceste clase cunoscute de receptori ai mediatorilor solubili și ai factorilor de creștere, unii receptori se fixează și sunt activați de componente din matricea extracelulară (în special constituenți proteici și glicozoaminoglicani) sau prin adeziunea celulă-celulă. Principalii receptori implicați în astfel de interacțiuni sunt integrinele, și acestea influențează scheletul celular prin activarea kinazelor, cum este kinaza de adeziune focală, și induc remodelarea filamentelor de actină modulate prin proteinele din familiile *ras, rho* și *rac*. Calea intracelulară activată de aceste interacțiuni nu este prea bine caracterizată.

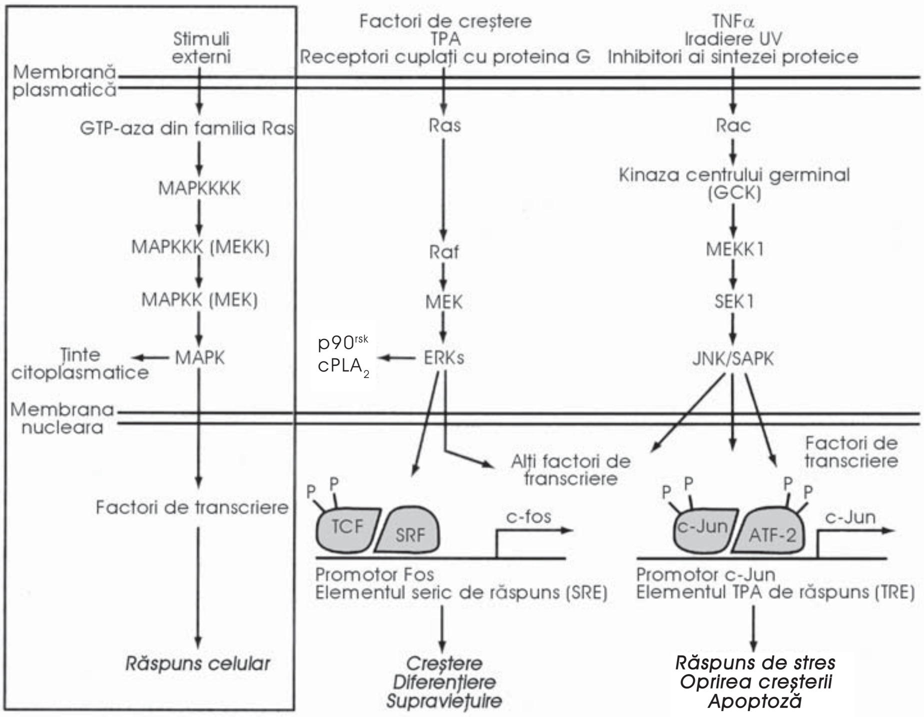


FIGURA 83-4 Cascada MAP kinazei. Cascadele de tranducere a semnalului MAP kinazei leagă activarea ras cu nucelul. Tabloul global al cascadelor kinazelor MAP este arătat în cutia din stânga. O serie de evenimente ale kinazelor secvențiale serină/treonină determină activarea kinazei MAP cere are ținte citoplasmatice și nucleare. Țintele nucleare ale kinazei MAP sunt factorii de transcripție legați de locusurile de recunoaștere ale ADN-ului lor, care necesită fosforilare pentru inducerea funcțiilor transactivatoare ERKs (kinazelor de răspuns la semnal extracelular) vizează factorul de complex ternar (TCF), în timp ce JNK/SAPK vizează c-*jun* și ATF-2. Factorii de transcripție asociați cu alți promotori servesc de asemenea ca ținte pentru kinazele MAP. Alte cascade de kinaze MAP există în celulă. Fiecare cale este activată de stimuli diferiți și tiparul expresiei genice indus de fiecare cale este caracteristic acelei căi. Interacțiunile între căi permit un răspuns integrat la diferite semnale.

SCHELETUL CELULAR ȘI ADEZIUNEA CELULARĂ

Scheletul celular, care controlează organizarea spațială a celulelor, este constituit din trei tipuri majore de fibre: microtubuli, filamente de actină și filamente intermediare. Microtubulii sunt polimeri de tubulină, care pornesc din centrozom și se termină la distanțe variabile în citoplasmă. Proteinele motorii folosesc microtubulii ca pe niște „șine“ pentru a poziționa adecvat organitele celulare și pentru a transporta unele proteine spre nucleu. Filamentele de actină controlează forma și mișcarea celulelor. Prin polimerizare și depolimerizare direcțională, proeminențele de pe suprafața celulei dirijează migrarea acesteia. Fascicolele de actină sunt principalele componente ale cordoanelor de adeziune (zone speciale de interacțiune între celule adiacente, denumite *joncțiuni de aderare*) și pentru contacte focale (joncțiune cu matricea mai curând decât cu alte celule). Filamentele intermediare din diferite celule conțin diferite proteine: celulele epiteliale folosesc keratină, fibroblastele folosesc vimentină, celulele musculare utilizează desmină, ș.a.m.d. Filamentele intermediare dau celulei rezistență și elasticitate și intră în compoziția joncțiunilor celulare care constituie interfața cu celulele din vecinătate (*desmozomi*) și cu lamele bazale (*hemidesmozomi*).

Celulele care fac parte dintr-un anumit tip de țesut mențin contactul intercelular printr-un proces dependent de calciu care implică caderine, mediatoare ale interacțiunii dintre actină și filamentele intermediare ale celulelor pe care le unesc. Celulele implicate în apărarea gazdei mențin adesea contact intercelular între diferite tipuri de celule folosind una din proteinele dependente de calciu care fixează glucide și care au fost numite *selectine*. În unele tipuri de celule interacțiunile dintre celule, independente de calciu, sunt mediate de molecule de adeziune intercelulare (intercellular adhesion molecules – ICAM), membre ale familiei de super-gene ale imunoglobulinelor.

În cancer, aceste mecanisme complex organizate ale interacțiunii intercelulare sunt adesea deteriorate sau sunt folosite pentru metastazare (vezi capitolul 85). Celulele individuale nu mai răspund la semnale care vin de la celulele din vecinătate, filamentele de actină sunt puternic dezorganizate și joncțiunile de adeziune dispar. Deși se știe mult mai puțin despre modul în care se produce deteriorarea scheletului celular decât despre alterarea transmiterii semnalelor, există cel puțin un exemplu de genă implicată în adeziunea celulară despre care se știe că participă la etiologia cancerului. Gena pentru polipoza adenomatoasă a colonului (adenomatous polyposis coli - APC) de pe cromozomul 5 prezintă defecțiuni în polipoza familială și este implicată în dezvoltarea cancerului de colon. Proteina *wnt* este un ligand fixat de matrice care determină fosforilarea produsului genei APC. APC fosforilat se fixează de beta-catenină și menține proteina la un nivel scăzut. Produsul genei defecte nu se poate lega de beta-catenină, iar beta-catenină liberă dezorganizează joncțiunile de aderență și produce și alte modificări ale scheletului celular. Dezorganizarea comunicării între celule este una din numeroasele componente ale unui proces în trepte multiple care duce la transformarea neoplazică.

Medicamentele care atacă scheletul celular, în special tubulina (cum sunt alcaloizii din vinca și taxanele; vezi capitolul 86) sunt eficace într-un mare număr de cancere.

REGLAREA MORȚII CELULEI

Homeostazia organismelor adulte presupune un echilibru între formarea de celule noi și moartea celor îmbătrânite. Unele celule mor atunci când telomerii nu mai protejează integritatea procesului de replicare a DNA. Unele celule mor atunci când au fost suficient deteriorate prin expunere la hipoxie, căldură, procese oxidative sau radiații, astfel încât nu mai pot fi reparate. O celulă poate fi omorâtă dacă este infectată cu un virus sau cu un alt agent patogen intracelular care distruge celula sau este recunoscut de limfocitele gazdei care omoară celula infectată. Organismele multicelulare sunt un model de cooperare celulară. Unele celule mor pentru a conserva restul organismului.

Apoptoza este o formă de moarte celulară inițiată prin semnale extra- sau intracelulare prin care enzimele sunt activate pentru a degrada DNA nuclear prin incizii intranucleozomale, provocând ratatinarea celulei și în final dezagregarea ei. Semnalele extracelulare prin receptorul TNF (tumor necrosis factor), sau un receptor înrudit (denumit *fas*), sau semnale intracelulare legate de detectarea de către p53 a unor leziuni ireparabile ale DNA, duc la activarea unei serii de proteaze celulare din familia enzimei de conversie IL-1 (IL-1 trebuie să fie prelucrat de această enzimă pentru a fi eliberat din celulă). Proteazele activate clivează proteine specifice la nivelul resturilor de asparagină și activează calea morții celulare. În sistemul imun, acest proces este activat pentru a îndepărta limfocitele autoreactive.

Familia de gene *bcl2* a fost observată inițial la clonarea *bcl2* din cromozomul 18q, care contribuie la translocarea t(14;18) din limfomul folicular. Gena nu transformă celulele, dar prelungește viața celulelor din foliculul limfoid destinate să moară. Membrii familiei *bcl2* se împart în două grupuri: *bcl2* și *bcl*-Xl – care previn moartea celulei, în timp ce *bax, bad, bak* și altele promovează moartea celulei. Membrii familiei *bcl2* se asociază sub formă de homo- sau heterodimeri. Efectele combinate ale diferiților dimeri permit un control foarte precis al supraviețuirii celulare. Atunci când unul din factori de promovare a morții celulare este prezent sub formă de homo- sau heterodimeri, celula moare prin apoptoză. Dacă unul din factorii de promovare a morții celulare formează heterodimeri cu *bcl2* sau cu *bcl*-Xl, moartea celulară nu se mai produce. Astfel, cantitățile variabile ale diferiților membri ai familiei *bcl2* vor determina dacă o celulă va supraviețui unor leziuni potențial distructive. Mai mult, fosforilarea membrilor familiei *bcl2* de către kinazele celulare poate altera activitatea biologică a membrilor individuali, modificând echilibrul în favoarea morții sau a supraviețuirii celulei.

În afară de rolul său presupus în etiologia limfomului folicular, *bcl2* este exprimat și în câteva cancere. El previne distrugerea normală a celulelor cu DNA deteriorat, mediată de p53, și pare, de asemenea, să prevină moartea celulelor grav deteriorate ca urmare a chimioterapiei anticanceroase. *bcl2* mediază instalarea rezistenței la medicamente și contribuie la procesul neoplazic prevenind moartea care ar elimina în mod normal celulele deteriorate, mai curând decât promovând o creștere celulară aberantă. S-ar putea ca strategii care anulează funcția *bcl2* să permită elaborarea unor scheme de tratament mai eficace.

REGLAREA TRANSCRIPȚIEI GENETICE

Factorii care reglează transcripția genică recunosc porțiuni scurte de DNA dublu-elicoidal cu o secvență nucleotidică definită, cu o lungime de 6-12 baze. Aceste site-uri de identificare (recunoaștere) se pot găsi în amonte sau în aval de punctul de pornire al transcrierii [unitatea TATA unde se leagă prima subunitate a mașinăriei de transcriere, factorul de transcriere IID (TFIID)]. Factorii de transcriere pot să afecteze procesul în puncte situate la distanță de cel de pornire, prin ocolirea unor secvențe mari de DNA intermediare.

Factorii de transcriere conțin secvențe specifice de aminoacizi capabile să recunoască secvențele de DNA și formează de obicei unul din mai multe modele structurale: elice-întoarcere-elice, homeodomeniu, deget de zinc, fermoar leucinic și elice-buclă-elice, toate fiind folosite ca modele de legare a

DNA sau pentru medierea dimerizării factorilor necesari pentru legarea DNA. Factorii de transcriere operează într-unul din mai multe moduri. Ei pot determina în mod fizic ca DNA să permită adăugarea ordonată a componentelor mașinăriei de transcriere. Pot să faciliteze adăugarea componentelor. Pot inhiba procesul prin blocarea legării unui factor pozitiv de transcriere, sau să prevină asamblarea complexului de transcriere. Interacțiunea complexă dintre factori de transcriere pozitivi și negativi dictează nivelul transcrierii genice. Genele individuale pot avea 20 sau mai multe site-uri pentru legarea factorilor de transcriere.

Unii factori de creștere și combinații de factori de creștere mediază diferite efecte la nivelul a variate tipuri de celule. Receptorii pot fi conectați la diferite asocieri de căi de semnalizare și pot fi activate diverse combinații de factori de transcriere. Modele distincte de condensare cromatiniană pot să facă diferitele regiuni ale genomului mai mult sau mai puțin disponibile pentru transcriere. Unele gene pot fi inactivate în anumite tipuri de celule prin metilarea resturilor citozinice din regiuni deosebit de bogate în citozină și guanozină ale genei care împiedică transcrierea. Majoritatea genelor sunt reglate la multiple niveluri, deși inițierea transcrierii este punctul de control dominant. Gena von Hippel-Landau de pe cromozomul 3p (o genă supresoare a tumorilor implicată în patogeneza cancerului celulei renale) pare să acționeze prin inhibarea alungirii lanțului de RNA după inițierea transcrierii. Un mesaj poate fi „înnădit“ alternativ, și să codifice proteine diferite în diferite celule. Transportul mesajului de la nucleu spre citoplasmă poate fi modificat. Turnoverul RNA mesager poate fi accelerat. Unele proteine, cum este apoferitina și timidilat-sintaza reglează translația propriilor lor mesaje (posibil și a altor mesaje) prin fixare de mRNA și împiedicarea inițierii sintezei de proteină. Astfel, sunt numeroase nivelurile la care exprimarea genică poate fi influențată.

Unii factori de transcriere au putut fi identificați datorită efectelor lor de transformare în cazul în care genele respective, de obicei cu mutații, erau încorporate în genomurile retrovirale animale. *Myc, rel, fos, jun* și altele, sunt exemple de factori de transcriere a proto-oncogenelor care sunt hiperexprimați în anumite cancere și care contribuie la fenotipul malign al celulelor tumorale.

BIOLOGIA CELULARĂ ȘI CANCERUL

Pentru a apare un proces canceros trebuie să se producă mutații care afectează o varietate de căi. Adesea este afectat punctul de control G1 din ciclul celular. Exprimarea telomerazei este o caracteristică comună a cancerelor. Supraexprimarea factorilor de creștere și a receptorilor lor poate fi și ea detectată frecvent. De asemenea, activarea proto-oncogenei *ras*, sau alte modificări care duc la o cascadă MAP-kinază constitutiv activă, sunt obișnuite. Modificările scheletului celular și răspunsul la inhibarea creșterii mediată prin contact sunt adesea observate la celulele canceroase. Una din componentele fiziopatologiei ar putea fi incapacitatea de a induce exprimarea produselor genice necesare apoptozei. În mod obișnuit, atunci când se produce o mutație la nivelul unui component al căii de semnalizare, se observă și alte mutații în alte căi de semnalizare, mai curând decât în alt component din aceeași cale. Nivelul ridicat de mutabilitate al celulelor canceroase facilitează adaptarea la mediu, inclusiv dezvoltarea rezistenței la medicamentele anticanceroase. Pe măsură ce tumora progresează dobândește capacitatea de a secreta proteaze care ajută la depășirea barierelor locale, astfel încât poate metastaza (vezi capitolul 85). Evoluția în etape discrete duce la producția de factori de către celulele tumorale, care permit neovascularizarea pentru a asigura transportul de substanțe nutritive spre tumora în dezvoltare. Alte mutații permit tumorii să evite mecanismele de supraveghere imunologică; astfel, unele tumori reduc exprimarea antigenelor din complexul major de histocompatibilitate I, astfel încât devin invizibile pentru celulele T. Gama largă de modificări care trebuie să se producă într-o singură celulă pentru a permite comportamentul asociat cu un neoplasm malign explică faptul că procesul de carcinogeneză are etape multiple și motivul pentru care cancerele umane pot avea 10 sau mai multe leziuni genetice care explică biologia lor.

Caracteristica celulelor canceroase care a dominat gândirea clinică este proliferarea lor necontrolată. Cu toate acestea, fracțiunea de creștere a celor mai multe cancere umane nu este, de obicei, mai mare decât cea din epiteliul digestiv normal, sau din măduva osoasă normală. Majoritatea țesuturilor canceroase umane sunt greu de cultivat perioade mai lungi de timp. Linii celulare canceroase care nu mor niciodată in vitro pot să prezinte leziuni genetice suplimentare care permit creșterea lor in vitro. Tumorile care survin în mod natural și cresc in vivo manifestă o rată de reducere exponențială (Gompertziană) a fracțiunii lor de creștere deoarece celulele-fiice care rezultă dintr-o diviziune nu sunt uniform capabile să se dividă ulterior. Acumularea deteriorărilor genetice, insuficienta alimentare cu oxigen sau cu substanțe nutritive și alți factori necunoscuți contribuie la îmbătrânirea unora din celulele tumorale, astfel încât atunci când o tumoră devine manifestă clinic, la o sarcină tumorală de 10^8-10^9 celule cea mai mare parte a capacității de proliferare a tumorii este epuizată. Adesea, în acest stadiu, derivate clonale mai maligne și înalt selective ale tumorii au metastazat în alte regiuni unde iau naștere noi tumori mai agresive. Se poate considera că celulele canceroase și-au pierdut obișnuitul „altruism“ ce caracterizează comportamentul celulelor din organismele multicelulare. Celulele canceroase operează prin selecție naturală într-un mediu ostil. În mod ironic, cu cât au mai mult succes în dobândirea independenței față de influențele mediului, cu atât este mai sigură distrugerea gazdei, și, în ultimă instanță, a lor însele.

Pe baza acestor concepte de biologie a celulelor tumorale sunt în curs de elaborare clinică numeroși agenți cu potențial terapeutic. Aceștia includ dezvoltarea de factori de creștere și a antagoniștilor receptorilor factorilor de creștere; inhibitori ai transferului fosforilic pentru blocarea kinazelor cheie; inhibitori selectivi ai PKC, fosfoinozitol-3'-kinazei, fosfolipazei C, și altor ținte; inhibitori ai farnesil-transferazei care blochează inserția *ras* în membrană; versiuni mutante ale proteinelor cum este *ras* și p53, care ar putea face celula vulnerabilă la atacul imunologic dacă se folosește ca un vaccin; inhibitori ai angiogenezei, sau a treptelor de metastază care ar putea limita creșterea tumorală și preveni răspândirea ei. Este totuși puțin probabil ca o singură țintă să fie mult-căutatul punct vulnerabil. Cel mai plauzibil este că va fi necesară elaborarea unor combinații de inhibitori care să îmbunătățească efectul anti-tumoral. De exemplu, combinarea chimioterapiei cu administrarea de anticorpi împotriva receptorilor EGF pare să aibă un efect anti-tumoral mai mare decât suma efectelor separate.

BIBLIOGRAFIE

Alberts B et al: *Molecular Biology of the Cell*, 3d ed. New York, Garland, 1994
Amati B, Land H: Myc-Max, Mad: A transcription factor network controlling cell cycle progression, differentiation and death. Curr Opin Genet Dev 4:102, 1994
Berridge MJ: Calcium signalling and cell proliferation. Bioessays 17:491, 1995
Cano E, Mahadevan LC: Parallel signal processing among mammalian MAP kinases. Trends Biochem Sci 20:117, 1995
Cox LS, Lane DP: Tumor suppressors, kinases and clamps: How p53 regulates the cell cycle in response to DNA damage. Bioessays 17:501, 1995
Heldin C-H: Dimerization of cell surface receptors in signal transduction. Cell 80:213, 1995

HILL CS, TREISMAN R: Transcriptional regulation by extracellular signals: Mechanisms and specificity. Cell 80:199, 1995
IHLE JN: Cytokine receptor signalling. Nature 377:591, 1995
WEINBERG RA: The retinoblastoma protein and cell cycle control. Cell 81:323, 1995

84

Francis S. Collins, Jeffrey M. Trent

GENETICA ÎN CANCER

NATURA CLONALĂ A CANCERULUI O trăsătură esențială în aproape toate formele de cancer este aceea că ele își au originea într-o singură celulă. În timp ce multiple evenimente cumulative sunt invariabil necesare pentru a transforma o celulă de la un fenotip normal la unul modificat (vezi mai jos și capitolul 83), originea tumorilor într-o singură clonă de celule este o trăsătură discriminatorie hotărâtoare între neoplazie și hiperplazie.

CANCERUL ESTE O BOALĂ GENETICĂ Cancerul apare ca urmare a modificărilor din structura ADN, care au ca rezultat o proliferare celulară necontrolată. Majoritatea acestor modificări implică schimbări secvențiale active în ADN (adică, mutații). Ele pot apărea ca o consecință a unor erori de replicare întâmplătoare, a expunerii la carcinogene (de exemplu, iradiere) sau a unor procese de reparare defectuoasă a ADN-ului.

În timp ce virtual toate cancerele sunt genetice, cele mai multe forme de cancer nu sunt moștenite. Anumiți indivizi cu cancer au moștenit o mutație pe linie germinală care îi predispune la cancer, dar chiar și în această situație sunt necesare mutații somatice adiționale pentru dezvoltarea unei tumori. Într-un cancer într-adevăr sporadic, *toate* mutațiile responsabile pentru fenotipul malign au corespondent somatic. Un astfel de cancer este cauzat de alterări genetice, dar nu are implicații ereditare.

VIRUSURILE TUMORALE ARN ȘI ADN Multe afecțiuni maligne la animale sunt transmisibile și agentul etiologic este în mod frecvent un retrovirus, care posedă un genom ARN monocatenar. În timpul ciclului de viață al virusului, ARN-ul monocatenar este transformat într-un ADN dublu catenar și este inserat la întâmplare într-un cromozom gazdă. În situații rare, virusul poate fi remobilizat, purtând cu el un segment adiacent din ADN-ul gazdă. Dacă acest ADN gazdă conține o genă de promovare a creșterii, atunci retrovirusul este capabil de transformare. Deși eforturile de identificare a retrovirusurilor în afecțiunile maligne umane au fost, în general, fără rezultat, retrovirusurile sunt implicate în cel puțin o boală malignă umană. Virusul uman limfotropic pentru celulele T (HTLV) tip I determină la adulți limfomul/leucemia cu celule T, în special în Japonia și Caraibe (vezi capitolul 192). Spre deosebire de retrovirusurile animale care induc neoplazie, HTLV-1 nu conține o oncogenă transformatoare care promovează creșterea. Proteina tax, o moleculă cu 40-Kda codificată în regiunea pX a genomului viral, induce activarea unui număr de gene (incluzând unele care promovează creșterea), prin interacțiile cu familia *rel* și familia factorilor de transcripție CREB (proteină de legătură a elementului cu răspuns AMP ciclic).

Virusurile tumorale ADN sunt mai des implicate în afecțiunile maligne la om. Papilloma virusurile umane (în special tipurile 16 și 18) cauzează cancerul cervical (vezi capitolul 190), în timp ce atât virusul hepatitic B, cât și virusul hepatitic C sunt implicate în carcinomul hepatocelular (vezi capitolul 297). În plus, virusul Epstein-Barr, un herpesvirus care determină o boală ușoară la copii și mononucleoză infecțioasă la adolescenții și adulții nonimuni, produce limfomul Burkitt în Africa, carcinomul nasofaringean în Orient și limfoame în situații cu deficiență imunitară (vezi capitolul 186).

CLASE GENERALE DE ONCOGENE În 1914, Boveri a emis ipoteza conform căreia celulele devin maligne fie din cauza supraactivării unei gene care promovează diviziunea celulară, fie din cauza pierderii funcției unei gene care în mod normal restrânge creșterea. Această ipoteză este corectă în cea mai mare parte, deși sunt de asemenea implicate și defecte ale genelor de separare a ADN-ului. Genele care promovează o creștere normală a celulelor sunt denumite *protooncogene,* și activarea unor astfel de gene prin mutație punctiformă, amplificare sau disregularitate le transformă în *oncogene*.

Genele care în mod normal împiedică creșterea sunt denumite *supresoare ale tumorilor* (folosirea denumirii alternative de antioncogenă trebuie descurajată) și creșterea celulară neregulată apare dacă funcția lor se pierde. Natura diploidă a celulelor mamiferelor permite anumite predicții asupra consecințelor mutațiilor somatice ale genelor supresoare ale tumorilor. În majoritatea cazurilor, pierderea unei alele este puțin probabil să determine consecințe importante, deoarece alelele normale rămase sunt, de obicei, suficiente pentru o funcție normală. Astfel, majoritatea celulelor unui individ cu o pierdere moștenită a funcției unei alele supresoare a tumorilor sunt normale funcțional. Numai celula rară, care pierde sau dezvoltă mutații în copia normală rămasă, va prezenta o creștere necontrolată. Acest model prezice corect faptul că patternul de cancer moștenit într-o familie cu mutația unei gene supresoare a tumorilor va fi exprimat ca o trăsătură autosomal dominantă, deși mecanismul celular este recesiv.

A treia categorie de gene care contribuie la malignitate constă din gene de reparare a ADN. Fiecare diviziune celulară implică copierea a șase miliarde de perechi de baze (pb) ale ADN. ADN polimeraza are o rată finită de eroare, dar multe influențe din mediul înconjurător pot distruge structura ADN; ca o consecință, sistemele de reparare sunt esențiale pentru a proteja integritatea genomului. Când însăși sistemele de reparare sunt defectuoase, datorită unei mutații fie moștenite, fie dobândite, rata acumulării de mutații în întreg genomul crește odată cu numărul diviziunilor celulare. În măsura în care aceste mutații implică oncogene și gene supresoare ale tumorilor, probabilitatea de apariție a malignității crește.

SINDROAMELE CANCERULUI MENDELIAN În mare, au fost raportate cam 100 de sindroame de cancer familial, deși multe dintre ele sunt rare. Majoritatea sunt moștenite ca trăsături autosomal dominante, deși unele dintre cele asociate cu anomalii de reparare a ADN (xeroderma pigmentosum, anemia Fanconi, ataxia-telangiectazia) sunt autosomal recesive. Majoritatea genelor responsabile pentru sindroamele neoplazice cu transmitere dominantă sunt gene supresoare ale tumorilor (tabelul 84-1). Caracteristicile unei gene supresoare a tumorilor sunt următoarele: (1) mutația în linia germinală care afectează numai o alelă determină în general o pierdere de funcție, (2) tumorile prezintă și pierderea celei de-a doua alele normale, ca rezultat al unei mutații somatice și (3) adesea, funcția *normală* a genei este de a suprima creșterea celulară nelimitată sau de a promova diferențierea.

Gena retinoblastomului (*RB*) este o paradigmă a unei asemenea gene supresoare a tumorii. Într-un pedigree care arată o moștenire dominantă a susceptibilității pentru retinoblastom, există o mutație în linia germinală, cu pierderea funcției unei singure alele a genei RB de pe cromozomul 13. Analiza ADN-ului din tumori arată, în mod invariabil, că alelele tipice s-au pierdut, de asemenea, printr-unul din diversele mecanisme posibile (figura 84-1). Totuși, nu toate tumorile retinoblastomice apar în contextul unui puternic istoric familial. Retinoblastomul sporadic, care, de obicei, este unilateral și apare în general la o vârstă mai înaintată decât retinoblastomul familial, este

Tabelul 84-1

Gene selectate supresoare ale tumorilor responsabile pentru sindroamele de cancer familial

Sindrom	Gene	Localizare pe cromozom	Tumori
Nev bazo-celular	*PTC*	9q22.3	Cancer bazo-celular, chisturi ale maxilarului, meduloblastom
Cancer familial de sân/ovarian	*BRCA1*	17q21	Cancer de sân, ovarian, de colon, de prostată
Cancer familial de sân	*BRCA2*	13q12-13	Cancer de sân, cancer de sân la bărbați
Melanom familial	p16	9p21	Melanom, cancer pancreatic
Polipoza colonică familială	*APC*	5q21	Polipoză intestinală, cancer colorectal
Retinoblastom familial	*RB*	13q24	Retinoblastom, osteosarcom
Tumora Wilms familială	*WT1*	11p13	Tumora Wilms, WAGR*
Exostozele multiple ereditare	*EXT1*	11p11-13	Exostoze, condrosarcom
Li-Fraumeni	p53	17q13	Sarcom, cancer de sân
Neurofibromatoză tip 1	*NF1*	17q11,2	Neurofibrom, neurofibrosarcom, tumoră cerebrală
Neurofibromatoză tip 2	*NF2*	22q12	Neurinom acustic, meningiom
Scleroza tuberoasă	*TSC2*	16p13.3	Angiofibrom, angiomiolipom renal
Von Hippel-Lindau	*VHL*	3p25-26	Cancer celular renal, feocromocitom, angiom retinian, hemangioblastom

* WAGR – tumoră Wilms, aniridie, anomalii genito-urinare și retard mental

în mod obișnuit o consecință a mutației somatice în ambele alele ale genei RB, fără vreo predispoziție în linia germinală.

O altă genă supresoare de tumoră este gena p53 de pe cromozomul 17p, care este frecvent alterată în tumorile solide. p53 este oarecum neobișnuită pentru o genă supresoare de tumoră, prin aceea că mutațiile anormale care duc la formarea unei proteine dominant negative pot promova și creșterea, astfel încât nu toate modificările blochează funcția. Având în vedere rolul lui p53 într-o varietate de tumori (mutații în p53 sunt descoperite în aproape jumătate din tumorile umane), nu este surprinzător faptul că mutațiile în linia germinală în p53 au consecințe dramatice, determinând un fenotip cunoscut sub numele de *sindromul Li-Fraumeni*, în care indivizii afectați pot dezvolta o varietate de sarcoame, tumori cerebrale sau leucemie. Figura 84-2 ilustrează un pedigree tipic al acestei dereglări devastatoare.

În multe situații, descoperirea genelor responsabile pentru sindroamele de cancer familial a permis o mai bună cunoaștere a controlului normal al creșterii celulare. De exemplu, în neurofibromatoza de tip I, una dintre cele mai obișnuite dereglări dominante la oameni, eforturile de clonare pozițională au scos la iveală o genă, anterior necunoscută, pe cromozomul 17q, care, când suferă o mutație, produce un fenotip clinic cu pete café au lait, neurofibroame, noduli Lisch ai irisului și o predispoziție pentru neurofibrosarcom și gliom. Gena responsabilă, care (ca multe dintre genele din tabelul 84-1) are un omolog apropiat în drojdie, este neurofibrominul (*NF1*), un participant important la reglarea protooncogenei *ras*. Așa cum este arătat în figura 84-3, proteina NF1 este o proteină care activează GTP-aza (GAP), care în mod normal acționează pentru a converti *ras* din forma sa activă, legată de GTP, care stimulează creșterea, în forma sa inactivă, legată de GDP. Pierderea ambelor copii ale *NF1* (o copie prin moștenire, una prin mutație somatică) duce astfel la formarea unei celule vulnerabile la creșterea în exces, deoarece ras este lăsată pe poziția „deschis“.

În timp ce majoritatea sindroamelor neoplazice cu transmitere autosomal dominantă sunt datorate mutațiilor în genele supresoare de tumoră, există câteva excepții interesante. Neoplazia endocrină multiplă de tip II, o dereglare dominantă caracterizată prin adenoame pituitare, carcinom medular al tiroidei și (în unele pedigree-uri) feocromocitom, este datorată unor mutații cu dobândire de funcție în protooncogenele *ret* de pe cromozomul 10. În mod interesant, mutațiile cu pierdere de funcție în *ret* determină un fenotip total diferit, denumit boala Hirschsprung (megacolonul aganglionar) (vezi capitolele 340 și 288).

Cancerul de colon cu transmitere dominantă este uneori asociat cu polipoza familială care, de obicei, se datorează unor mutații în gena supresoare a tumorii din polipoza adenomatoasă a colonului (*APC*), de pe cromozomul 5 (tabelul 84-1). Totuși, în majoritatea cancerelor familiale de colon, indivizii afectați nu au polipoză familială, dar, în schimb, cancerul apare dintr-un epiteliu aparent normal. Cancerul de colon nonpolipozic moștenit (HNPCC sau sindromul Lynch) este definit, în mod obișnuit, ca apariția cancerului de colon la cel puțin trei indivizi din cel puțin două generații și cu cel puțin un individ diagnosticat sub vârsta de 50 de ani. Aproximativ 1 din 200 de indivizi dintr-o populație generală pot

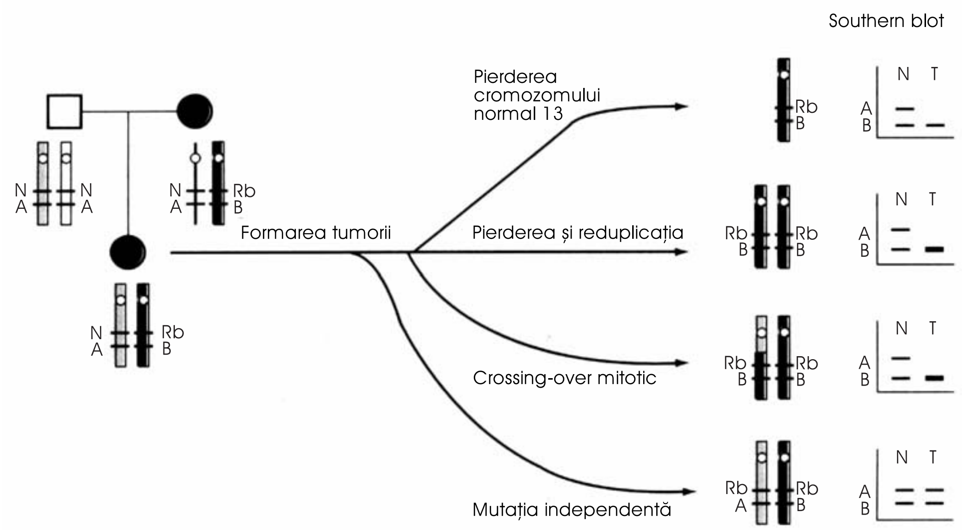


FIGURA 84-1 Diagrama unor mecanisme posibile de formare a tumorii la o pacientă cu retinoblastom familial. În stânga este prezentat pedigree-ul unei paciente afectate care a moștenit alele anormale (RB) de la mama ei afectată. Cei patru cromozomi ai părinților ei sunt desenați pentru a indica originea lor. Chiar dedesubtul localizării retinoblastomului, un marker polimorfic este de asemenea analizat în această familie. Pacienta este AB în această localizare, la fel ca mama ei, în timp ce tatăl ei este AA. Astfel, alelele B trebuie să fie pe cromozomul care poartă gena retinoblastomului. Formarea tumorii are loc atunci când alela normală (N), pe care pacienta a moștenit-o de la tatăl ei, este inactivată. În partea dreaptă sunt prezentate patru moduri posibile în care acest fenomen poate avea loc. În fiecare caz, poziționarea cromozomului 13 care rezultă este prezentată, ca și rezultatele unei tehnici Southern blot care compară țesutul normal cu cel tumoral. Se observă faptul că în primele trei situații alela normală (A) s-a pierdut în țesutul tumoral, ceea ce se referă la pierderea caracterului heterozigot. (*După TD Gelehrter and FS Collins, în Principles of Medical Genetics, Baltimore, Williams & Wilkins, 1990, cu permisiune*).

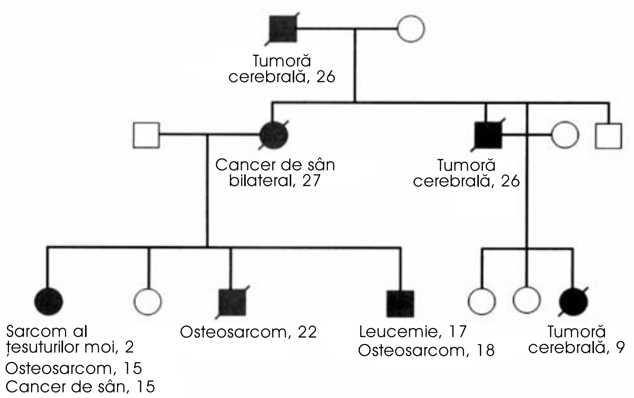


FIGURA 84-2 Pedigree-ul unei familii cu sindrom Li-Fraumeni. Indivizii afectați pot dezvolta sarcoame, tumori cerebrale, leucemie și cancer de sân la vârste tinere. La toți indivizii afectați s-au găsit mutații în linie germinală în codonul 252 de pe gena p53. (*După D Malkin et al, Science 250:1233, 1990, cu permisiune*).

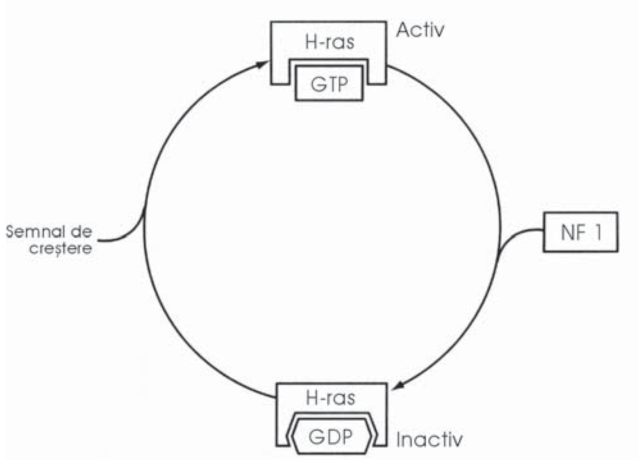


FIGURA 84-3 Calea *ras*. Forma activă a proteinei *ras* leagă GTP și promovează diviziunea celulară. Transformarea în forma inactivă, care leagă GDP, este catalizată de un număr de proteine incluzând produsul proteic al genei neurofibromatozei tip 1 (*NF1*). Astfel, pierderea funcției NF1 are ca rezultat staționarea *ras* pe poziția „deschis“. Alternativ, mutații ale proteinei *ras* care blochează inactivarea predispun, de asemenea, la cancer.

TABELUL 84-2

Alterări genetice la rudele cu cancer de colon nonpolipozic ereditar (HNPCC)

Genă	Procent de cazuri
MSH2	31
MLH1	33
PMS1	2
PMS2	4

SURSA: Liu B et al, Nature Med 2:169, 1996.

avea HNPCC, deși acest număr este oarecum controversat. Majoritatea cazurilor de HNPCC sunt datorate mutațiilor într-una din cele patru gene de reparare a erorilor ADN-ului (tabelul 84-2).

Toate aceste patru gene sunt componente ale unui sistem de separare care, în mod normal, este responsabil pentru corectarea erorilor în ADN-urile recent copiate. Tumorile pacienților cu HNPCC sunt caracterizate printr-o instabilitate genomică profundă, în special pentru secvențele scurte repetate, denumite *microsateliți*. Figura 84-4 prezintă un exemplu de instabilitate a dimensiunilor alelei pentru repetările dinucleotidice în cancerele din cadrul HNPCC.

Fenotipul instabil [denumit uneori fenotip „mutator“ sau fenotip „RER^{+}“ (eroare de replicare)] necesită, probabil, pierderea ambelor copii ale genei specifice de reparare a erorilor (una moștenită, una somatică), astfel încât mecanismul este similar cu cel tipic genei supresoare de tumoră.

FORME MAI COMPLEXE DE CANCER MOȘTENIT

În timp ce formele mendeliene de cancer descrise mai sus ne-au informat mult asupra mecanismelor de control al creșterii celulare, majoritatea formelor de cancer nu urmează acest pattern simplu de transmitere. În multe situații (de exemplu, în cancerul pulmonar), există o contribuție puternică a mediului, dar chiar și în aceste circumstanțe unii indivizi pot fi din punct de vedere genetic mai predispuși de a face cancer în condițiile unei expuneri corespunzătoare.

În cazul cancerului de sân și al celui ovarian, o evidență detaliată indică faptul că la o subgrupă de indivizi afectați (posibil 5-10%) boala poate fi explicată prin genele de susceptibilitate cu penetranță mare transmise dominant, două dintre aceste gene fiind identificate prin clonare pozițională. *BRCA1*, localizată pe cromozomul 17, este capabilă, atunci când suferă o mutație, să determine un risc crescut (probabil risc pe viață de 85%) de cancer la sân și, de asemenea, de cancer ovarian (probabil risc pe viață de 50%). Aproximativ 1 din 500 de femei este purtătoare a unei mutații a *BRCA1* în linia germinală, determinând adesea un puternic istoric familial. Bărbații cu mutații *BRCA1* pot avea un risc moderat crescut de cancer de prostată. Există un sistem de heterogenitate mutațională descris pentru *BRCA1* (figura 84-5), așa cum adesea este cazul pentru dereglările genetice. O excepție o reprezintă populația evreiască Ashkenazi, în care 1 din 100 de indivizi este purtătorul unei deleții specifice 2-bp (notată 185del AG) a *BRCA1*, aparent ca o consecință a descendenței dintr-un strămoș comun.

Mutațiile într-o altă genă de pe cromozomul 13, *BRCA2*, conferă, de asemenea, un risc crescut de cancer de sân (și un

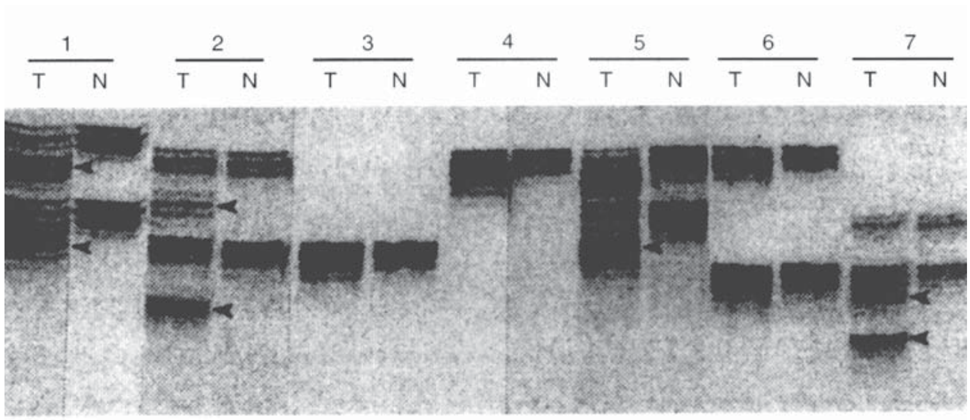


FIGURA 84-4 Demonstrarea instabilității microsateliților în țesutul normal și cel tumoral la pacienții cu HNPCC (cancer de colon nonpolipozic ereditar). În fiecare caz, banda marcată T conține ADN de la o tumoră și banda marcată N conține ADN de la țesutul normal al aceluiași pacient. Markerul (*D2S123*, localizat pe cromozomul 2) este un microsatelit compus dintr-o unitate repetitivă tandemică a dinucleotidei CA, care variază în lungime de la un cromozom la altul. Totuși, în mod normal, lungimea repetării este stabilă în țesuturile somatice. În acest exemplu, o analiză a reacției în lanț a polimerazei a fost aplicată ADN-ului genomic și alele noi pentru marker apar în tumorile 1, 2, 5 și 7. Deoarece țesutul tumoral este deficient în repararea erorilor din ADN, au apărut anomalii clonale în copierea CA-ului repetat. Erori apar și în genele funcționale, determinând eventual un fenotip malign. (*Din LA Daltonen et al, Clues to the patogenesis of familial colorectal cancer. Science 260:812, 1993, cu permisiune*).

risc oarecum mai scăzut de cancer ovarian), iar bărbații cu mutații *BRCA2* sunt, de asemenea, predispuși să dezvolte cancer al sânului. Frecvența mutațiilor *BRCA2* este estimată a fi cam la jumătate față de mutațiile *BRCA1*. Aproximativ 1% dintre evreii Ashkenazi mai au și o altă mutație comună: 6174de1T.

Ce se întâmplă atunci cu procentul de 90-95% de cancer de sân care apare la indivizii fără alterări ale liniei germinale în *BRCA1* sau *BRCA2*? Factorii ereditari pot contribui încă la un procent semnificativ dintre aceștia, dar acești factori trebuie să fie mai slabi și, de aceea, mult mai greu de identificat. Unul dintre acești factori poate fi starea de heterozigot pentru mutațiile din gena ataxiei teleangiectaziei la 11q22. Acești indivizi au un risc crescut de 4-5 ori de cancer de sân și reprezintă aproximativ 1% din populație.

TESTAREA GENETICĂ ȘI SFATUL GENETIC PRIVIND SUSCEPTIBILITATEA LA CANCER Descoperirea genelor ca *RB*, p53, *NF1*, *ret*, genele de reparare a erorilor din HNPCC, *BRCA1* și *BRCA2* oferă posibilitatea analizării ADN-ului pentru prezicerea riscului de cancer. Există multe probleme asociate cu astfel de testări. În primul rând, trebuie cunoscute sensibilitatea și specificitatea testului; heterogenitatea mutațională pentru fiecare dintre aceste gene constituie o provocare tehnică însemnată, deoarece este adesea necesar de a analiza fiecare nucleotid din regiunea de codificare, joncțiunile intercalate și inițiatorul, pentru a identifica majoritatea mutațiilor. Rezultate fals pozitive, respectiv, alterări succesive care se demonstrează a fi variante polimorfe benigne (variații aleleice) mai degrabă decât mutații care cauzează boala, pot deveni o problemă spinoasă. Până când intervențiile prezentate nu vor fi accesibile și testele nu vor fi sensibile, specifice și relativ ieftine nu este indicat să se ofere aceste teste populației generale, deoarece numărul testelor fals pozitive va întrece numărul celor real pozitive, ceea ce va determina multă anxietate și cheltuială pentru evaluarea persoanelor care nu prezintă un risc crescut. De aceea, în general, o asemenea testare nu se ia în considerare, exceptând persoanele cu risc mai mare decât normal, de obicei pe baza istoricului lor familial. În hotărârea de a folosi o asemenea testare, esențial este de a determina dacă există dovezi clare ale eficacității intervențiilor pentru a reduce riscul cancerului, la cei găsiți cu risc crescut. Dacă nu există astfel de intervenții (ca în cazul sindromului Li-Fraumeni), atunci valoarea informației este limitată și consecințele psihologice negative majore ale acestei informații trebuie luate în considerație cu seriozitate. Pentru situații cum ar fi cancerul de colon și de sân, există măsuri profilactice (respectiv, colectomie totală și mastectomie bilaterală), dar aceste măsuri profilactice sunt mai radicale și potențial mai mutilante decât procedurile chirurgicale care ar trebui folosite pentru tratarea pacientului, dacă într-adevăr malignitatea apare (rezecție segmentară a colonului și, respectiv, mastectomie parțială). Alte consecințe potențial negative ale unui test genetic pozitiv includ discriminarea de asigurare și de angajare. Desigur, se poate argumenta faptul că o rudă apropiată a unui individ purtător al unei mutații într-o oncogenă este deja sensibilizat la propriul său risc de cancer și că un test care stabilește că individul cu risc *nu* prezintă mutație poate fi foarte folositor. Testarea nu trebuie realizată totuși fără o evaluare completă a modului în care individul va reacționa atât în fața unui rezultat negativ, cât și pozitiv.

În ciuda acestor avertismente, există unele sindroame neoplazice pentru care testarea genetică pare a avea mai multe beneficii decât riscuri și în aceste situații este normal să se ofere posibilitatea testării indivizilor cu risc crescut. Aceasta ar putea include situații precum neoplazia endocrină multiplă tip 2 (vezi capitolul 340) și boala von Hippel-Lindau (vezi capitolul 375). Deși potențial aplicabile unui număr mai mare de indivizi, testele pentru *BRCA1*, *BRCA2* și pentru genele HNPCC nu sunt atât de concludente. În aceste situații este necesară urgent o cercetare mai aprofundată, pentru a determina eficacitatea diferitelor intervenții (stil de viață, dietă, supraveghere sau intervenție chirurgicală). Până când aceste răspunsuri vor fi disponibile, asemenea testare ar trebui să fie făcută numai ca parte a unui protocol de cercetare. Pe măsură ce mai multe gene de susceptibilitate sunt identificate, răspunsuri mai bune despre eficacitatea intervențiilor devin disponibile și discriminarea legată de asigurarea de sănătate va fi interzisă legal, atunci testarea genetică va deveni o activitate curentă în practica medicală. Fiecare medic al viitorului va trebui să posede cunoștințe legate de sfatul genetic.

MUTAȚII DOBÂNDITE ÎN CANCER Identificarea mutațiilor în linia germinală a pacienților cu cancere moștenite semnifică faptul că alterarea este prezentă în fiecare celulă a corpului. Totuși, în majoritatea formelor de cancer, o celulă normală devine malignă printr-o serie de mutații care nu apar în linia germinală, ci în celulele somatice. De obicei, mutațiile trebuie să apară în mai multe gene pentru a da naștere neoplaziei. Întrebările fundamentale sunt: „câte mutații produce cancerul?“ și „ce gene specifice sunt afectate?“, mai mult decât întrebarea dacă mutațiile produc sau nu cancer.

În timp ce răspunsurile la aceste întrebări nu sunt valabile pentru fiecare formă de malignitate umană, progresele în biologia moleculară și celulară și analizele epidemiologice ale cancerelor umane și experimentele oferă o cunoaștere mai profundă a cauzalității cancerului. Tabelul 84-3 rezumă dovezi ale mai multor căi de investigație, care conduc la concluzia fundamentării mutaționale a cauzalității cancerului.



FIGURA 84-5 Mutațiile în linia germinală ce au fost raportate în gena *BRCA1*, găsite în special în familiile cu incidență crescută de cancer de sân, cancer ovarian sau ambele. Numerele se referă la exonii genei; nu există exon 4. *(Informația este asigurată prin baza de date a nucleului de informare privind cancerul de sân, care este accesibil pe World Wide Web la http://www.nchgr.nih.gov/dir/lab_transfer/bic/.)*

Tabelul 84-3

Dovezi ale faptului că mutațiile cauzează cancer
Tumorile maligne au natură clonală
Unele cancere prezintă pattern mendelian al moștenirii
ADN-ul din celulele maligne poate transforma, în unele situații, celulele normale într-un fenotip malign
Majoritatea tumorilor conțin mutații somatice în oncogene și/sau genele supresoare ale tumorilor
Localizările recurente ale modificărilor cromozomiale se observă în cancere, în pozițiile genelor implicate în controlul creșterii celulare
Majoritatea carcinoamelor sunt mutagene
Defecte ale sistemelor de reparare ale ADN-ului cresc posibilitatea de cancer.

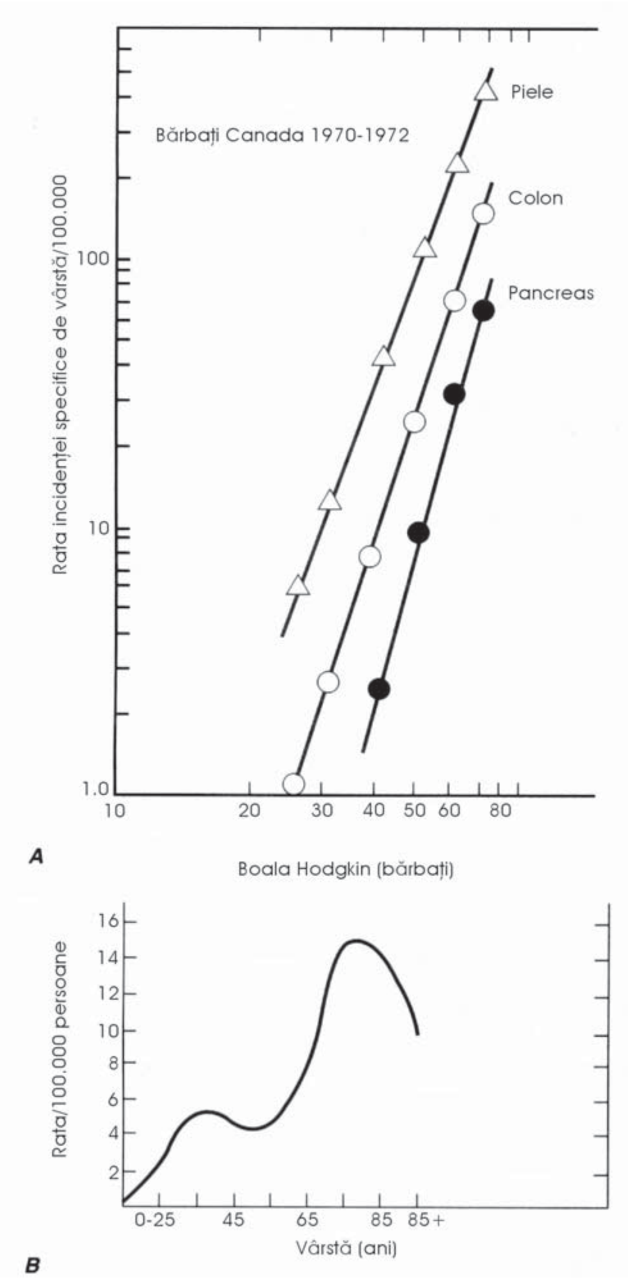


FIGURA 84-6 Relația între vârstă și incidența cancerului. *A*. Incidența specifică de vârstă a cancerului cutanat, de colon și de pancreas la bărbații canadieni. Curbele apar ca linii drepte atunci când sunt trasate folosind scale logaritmice, potrivindu-se cu modelul de cancer (vezi textul). *B*. Pentru unele tipuri de tumori (de exemplu, boala Hodgkin) se observă o distribuție de vârstă bimodală, indicând probabil o bază mutațională diferită (vezi textul). (*Cu permisiune, după Tarmock și Hall*).

O caracteristică izbitoare este aceea că incidența per total a cancerului crește proporțional cu vârsta la puterea a patra până la a șasea în majoritatea afecțiunilor maligne (figura 84-6 A). Pentru anumite tumori, forma curbei incidență-vârstă sugerează heterogenitatea în mecanismele moleculare. De exemplu, boala Hodgkin are o distribuție de vârstă bimodală, sugerând că pot exista două forme distincte etiologic (și de aceea mutaționale) ale acestei boli (figura 84-6 B).

BAZELE MULTISTADIALE ALE CANCERULUI Se presupune că sunt necesare de la 5 până la 10 mutații acumulate pentru ca o celulă să se transforme de la un fenotip normal la unul în întregime malign. Cu fiecare pas, celula care a suferit mutația poate dobândi un ușor avantaj de creștere, astfel încât ea este mărită față de celulele vecine. Figura 84-7, o reprezentare a unei diagrame liniare imaginată de Peter Howell, ilustrează modul în care o celulă afectată de alterări progresive ale genelor supresoare ale tumorilor și protooncogenelor se poate transforma într-o clonă malignă.

Începem să înțelegem natura precisă a modificărilor genetice responsabile pentru unele malignități și ordinea în care acestea au loc. Poate că exemplul cel mai bine studiat este cancerul de colon, în care analiza ADN-ului din țesuturi aflate în stadii succesive de la epiteliul normal, spre adenom, până la carcinom, a identificat unele dintre genele care au suferit mutații (figura 84-8). Totuși, ordinea evenimentelor mutaționale este departe de a fi uniformă, iar diagrama din figura 84-8 trebuie considerată o generalizare și nu o descriere riguroasă. Date similare se acumulează pentru alte forme de cancer.

MECANISME ALE MUTAȚIEI SOMATICE ALE ONCOGENELOR ÎN MALIGNITATE Protooncogenele celulare, necesitatea și importanța lor în creșterea celulei normale și responsabilitatea lor pentru modificarea asociată transformării după îndepărtarea controlului creșterii normale sunt discutate în capitolul 83. Mecanismele care reglează (sau activează) protooncogenele celulare pot fi grupate în trei mari categorii: mutații punctiforme, amplificarea ADN-ului și repoziționări cromozomiale.

Mutația punctiformă O protooncogenă, care este în mod obișnuit activată în tumorile solide prin mutație punctiformă, este un membru al familiei *ras* de oncogene; acestea au fost inițial clonate din celulele unui carcinom uman de vezică urinară și ele sunt reglatori importanți ai creșterii normale și aberante a celulei (figura 84-3). Mutațiile într-una din genele *ras* (H-*ras*, K-*ras*, N-*ras*) sunt prezente în procent de până la 15% în toate cancerele umane. În stadii de K-*ras* (în special în cancerul pulmonar sau de colon), spectrul mutațional al acestei gene a fost identificat. În mod remarcabil și în contrast cu diversitatea mutațiilor observate în gena *BRCA1* (figura

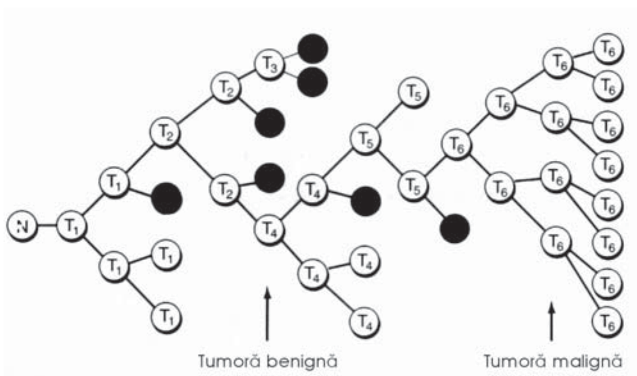


FIGURA 84-7 Dezvoltarea clonală multistadială a malignității. În această diagramă, o serie de cinci mutații cumulative (T_1, T_2, T_4, T_5, T_6), fiecare având un modest avantaj de creștere, acționând singură, determină eventual o tumoră malignă. De notat faptul că nu toate aceste alterări determină progresie; de exemplu, clona T_3 este un punct mort. Numărul real de mutații cumulative necesar transformării din starea normală în cea malignă este necunoscut în majoritatea tumorilor. (*Cu permisiune, după P Howell, Science 194:23, 1976*).

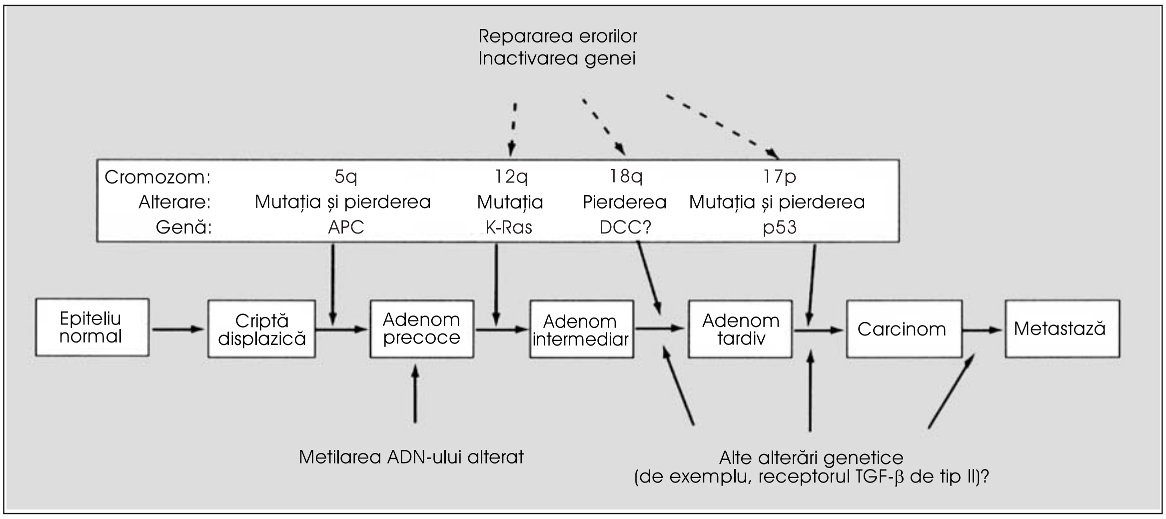


FIGURA 84-8 Stadiile progresive ale mutațiilor somatice în dezvoltarea carcinomului de colon. Acumularea alterărilor într-un număr de gene diferite determină avansarea din stadiul de epiteliu normal, trecând prin stadiul de adenom precoce, până în stadiul de carcinom al întregului intestin gros. Cu toate că stadiile ilustrate aici nu se întâlnesc întotdeauna în această ordine, este sigur că este necesară o acumulare de mutații somatice înainte de dezvoltarea cancerului. Pacienții cu polipoză familială prezintă deja o etapă în această cale, deoarece ei au moștenit o alterare în linia germinală a genei *APC*.

84-5), majoritatea acestor gene activate conțin mutații punctiforme în codoanele 12 sau 61 (care conferă rezistență față de acțiunea de inactivare a GAP). Specificitatea acestui model de mutație rezultă din faptul că el are o valoare potențială în studiile de diagnostic sau de prognostic al cancerului. Pentru K-*ras*, mutațiile pot reprezenta un marker util pentru prognostic în cancerul pulmonar, dar pentru majoritatea celorlalte forme de cancer (incluzând cancerul de pancreas și de colon) nu a fost demonstrată nici o utilitate pentru prognostic. Aceasta se datorează, în parte, faptului că mutațiile *ras* apar devreme în cancerul de colon (figura 84-8), fiind obișnuite în leziunile precanceroase ale acestuia.

Amplificarea ADN-ului Al doilea mecanism de activare a exprimării în exces a oncogenelor este amplificarea secvențelor de ADN. Această creștere a numărului de copii ale secvențelor de ADN poate duce la modificări cromozomiale recunoascute citologic, denumite *regiuni colorate omogen* (HSRs – *homogeneous staining regions*), dacă sunt integrate în interiorul cromozomilor, sau dmins – *double minutes*, dacă sunt de natură extracromozomială (figura 84-9).

Recunoașterea amplificării ADN-ului a fost mult ușurată prin dezvoltarea unui procedeu bazat pe hibridizarea fluorescentă dual colorată in situ (FISH), denumit *hibridizare genomică comparativă* (CGH). ADN-ul din tumori și din celulele normale este marcat cu diferite molecule raportoare fluorescente și apoi hibridizat cu cromozomi metafazici normali. Regiunile de duplicație și deleție din interiorul ADN-ului tumoral sunt apoi evidențiate prin alterări cuantificabile ale intensității semnalului în anumite locuri. Cu această tehnică întregul genom poate fi supravegheat în ceea ce privește câștigurile și pierderile de secvențe de ADN, astfel localizând cu mare precizie regiunile cromozomiale care conțin probabil gene importante în dezvoltarea sau evoluția cancerului.

Se cunoaște faptul că numeroase gene sunt amplificate în bolile maligne umane. Anumite gene conținând N-*myc* au fost identificate deoarece erau prezente în interiorul secvențelor de ADN amplificat al unei tumori și aveau omologie cu oncogene cunoscute. Deoarece regiunea amplificată se extinde adesea la sute de mii de perechi de baze, mai mult de o oncogenă poate fi amplificată în unele cancere (în special sarcoame). Figura 84-10 ilustrează modelul complex de amplificare observat în sarcoamele umane pentru o regiune densă în genele de pe cromozomul 12 uman; genele amplificate simultan, în multe cazuri, includ *MDM2*, *GLI*, *CDK4*, *SAS* și altele, implicate în controlul creșterii celulare. Implicațiile clinice ale amplificării genelor au fost explorate pentru unele cancere (în special *ERBB2* în cancerul de sân și N-*myc* în neuroblastom), iar demonstrarea amplificării genei celulare prezice, de obicei, o prognoză proastă. Odată ce pacientul a fost supus efectelor selective ale chimioterapiei, amplificarea genei poate duce la instalarea rezistenței la medicamente. Amplificarea genei dihidrofolat reductazei poate urma expunerii clinice la metotrexat, un medicament care inhibă activitatea enzimei.

Alterări cromozomiale în cancerul uman Alterările cromozomiale oferă repere importante privind modificările genetice în cancer. Până azi, majoritatea analizelor cromozomiale

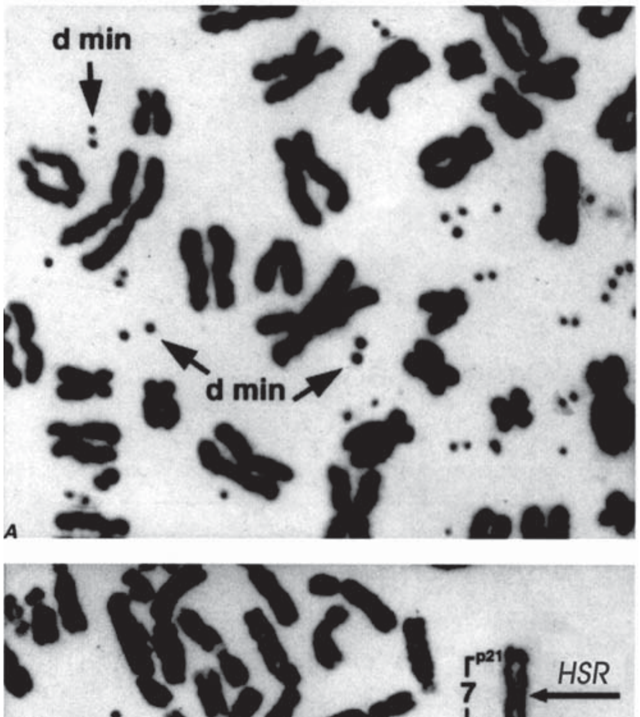


FIGURA 84-9 Exemple reprezentative de celule tumorale conținând dovezi citogenetice ale amplificării genelor. *A*. Exemplu de copii multiple ale cromozomilor minusculi dublii (dmin) la o pacientă cu cancer ovarian. *B*. Exemplu de regiune colorată omogen (HSR) pe cromozomul 7 al unui pacient cu melanom malign.

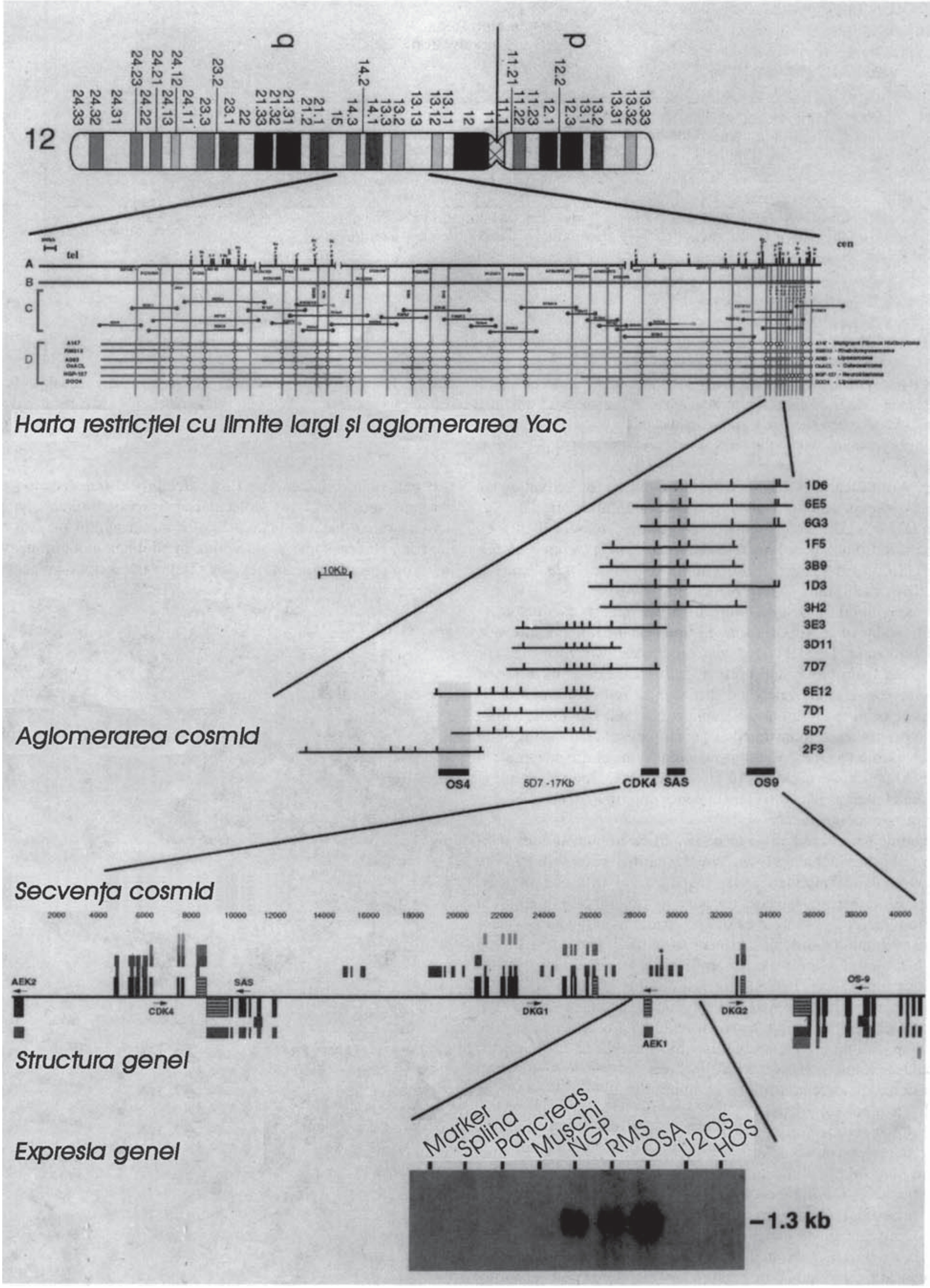


FIGURA 84-10 Caracterizarea unei regiuni complexe de amplificare genică este ilustrată prin studii sub formă de hărți ale regiunii de pe brațul lung al cromozomului 12, care codifică regulatorul *MDM2* al genei p53 și kinaza ciclic-dependentă *CDK4*. Această regiune este frecvent amplificată într-un subgrup de tumori cerebrale și sarcoame. Așa cum se arată în partea de sus a imaginii, ampliconul este inițial cartografiat în stadiul relativ brut al cromozomului metafazic. Tehnici de cartografiere fizică sunt utilizate apoi pentru a defini segmentul(ele) din cromozom care contribuie la amplicon în diverse tumori. Acesta definește regiunea(ile) centrală(e), care, probabil, conțin gena(ele) țintă. O cartografiere cu rezoluție mai mare și secvențializarea ADN-ului sunt apoi aplicate regiunii centrale cu scopul de a localiza genele din interiorul cosmidelor și secvența lor de ADN. În cele din urmă, nivelul de exprimare a genelor identificate în centrul amplificat este esențial. (*Prin amabilitatea AG Elkehloun and P Meltzer, HCHGR, NIH*).

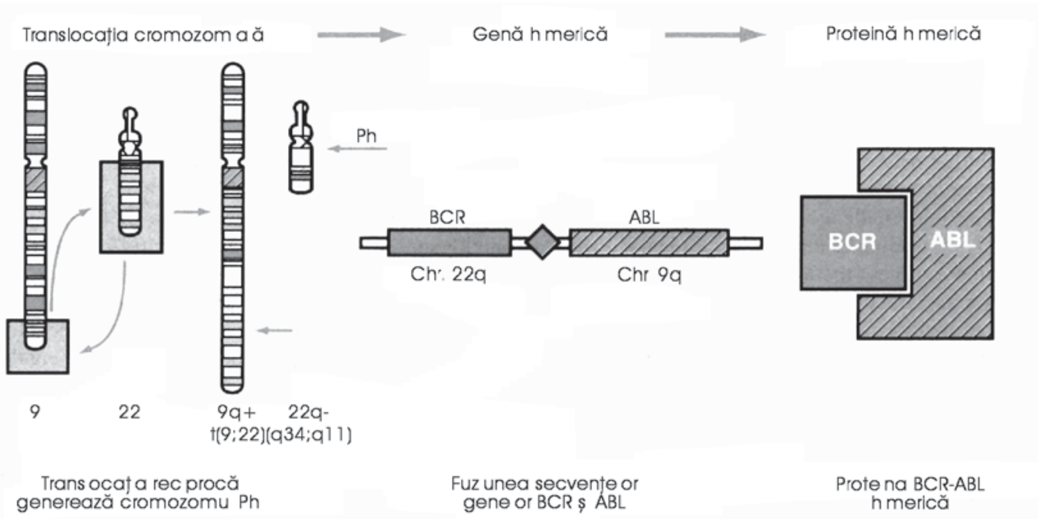


FIGURA 84-11 Translocaţia specifică observată în leucemia granulocitară cronică (LGC). Cromozomul Philadelphia (Ph) rezultă dintr-o translocaţie reciprocă între cromozomii 9 şi 22, cu punctul de ruptură care uneşte secvenţele oncogenei ABL cu gena BCR. Fuziunea acestor secvenţe de ADN permite generarea unei proteine de fuziune complet nouă, cu funcţie modificată (vezi textul). (*Courtesy of ER Fearon and KR Cho.*)

au fost realizate pe cancere hematopoietice, deşi tumorile solide pot avea şi translocaţii. Punctele de rupere în cazul mai multor anomalii cromozomiale recurente apar adesea la amplasamentele protooncogenelor celulare. Translocaţiile sunt obişnuite în special în tumorile limfoide, probabil pentru că aceste tipuri de celule rearanjează în mod normal ADN-ul pentru a genera receptori pentru antigene. Într-adevăr, genele receptorilor pentru antigene sunt în mod obişnuit implicate în translocaţii, determinând faptul că o reglare imperfectă a rearanjării genelor receptorilor poate fi implicată în patogeneză. Un exemplu este limfomul Burkitt, o tumoră cu celule B, caracterizată printr-o translocaţie reciprocă între cromozomii 8 şi 14. Analiza moleculară a limfoamelor Burkitt a demonstrat că punctele de rupere erau localizate în interiorul sau lângă locusul *myc* de pe cromozomul 8 şi în interiorul locusului imunoglobulinei cu lanţ greu de pe cromozomul 14, ducând la activarea transcripţională a *myc*. Activarea creşterii prin translocaţie, deşi nu universală, pare a juca un rol important în evoluţia malignităţii.

Repoziţionarea cromozomială poate duce la o exprimare în exces, anormală, a factorului de transcripţie care-şi îndeplineşte funcţia normală şi activează genele de creştere. Translocaţia poate crea un factor de transcripţie himeric, care şi-a modificat funcţia. De exemplu, translocaţia t (15; 17) din leucemia promielocitară acută produce un receptor al acidului retinoic, cu o distribuţie celulară anormală, care inhibă diferenţierea. Repoziţionarea genelor implică cel mai adesea factori de transcripţie, dar şi alte componente ale căilor de semnalizare.

Prima anomalie cromozomială reproductibilă detectată în afecţiunile maligne umane a fost cromozomul Philadelphia din leucemia granulocitară cronică (LGC). Această anomalie citogenetică este generată de translocaţia reciprocă implicând oncogena *ABL*, o tirozinkinază de pe cromozomul 9, fiind aşezată în apropierea *BCR* (breakpoint cluster region – regiunea agregării de puncte de rupere) de pe cromozomul 22. Figura 84-11 ilustrează generarea translocaţiei şi produsul ei proteic. Consecinţa exprimării produsului genei *BCR-ABL* este activarea căilor de transducţie a semnalului, ducând la creşterea celulară, independent de semnalele normale ale factorilor de creştere externi.

În plus faţă de factorii de transcripţie şi de moleculele de transducţie a semnalului, translocaţiile pot implica exprimarea în exces a proteinelor reglatoare ale ciclului celular, ca de exemplu, ciclinele, şi a proteinelor care reglează moartea celulelor, ca de exemplu, bc12. Tabelul 84-4 enumeră exemple reprezentative ale alterărilor cromozomiale recurente în malignitate şi genele asociate repoziţionate şi dereglate de schimbarea cromozomială.

Tabelul 84-4

Oncogene reprezentative în translocaţiile cromozomiale

Genă (Cromozom)	Translocaţie	Afecţiunea malignă
ABL (9q34.1) *BCR* (22q11)	(9;22)(q34;q11)	Leucemia granulocitară cronică
AML1 (21q22) *EAP* (3q26) *EV11* (3q26)	(3;21)(q26;22)	Leucemia granulocitară acută, mielodisplazia
ATF1 (12q13) *EWS* (22q12)	(12;22)(q13;q12)	Melanomul malign al părţilor moi (MMPM)
BCL1 (11q13.3) *IgH* (14q32)	(11;14)(q13;q32)	Limfomul cu celule în manta
BCL2 (18q21.3) *IgH* (14q32)	(14;18)(q32;q21)	Limfomul folicular
BCL3 (19q13.1) *IgH* (14q32)	(14;19)(q32;q13)	Leucemia limfocitară cronică cu celule B
ERG (21q22.3) *EWS* (22q12)	(22;21)(q12;q22)	Sarcomul Ewing
FLI1 (11q24) *EWS* (22q12)	(11;22)(q24;q12)	Sarcomul Ewing
LCK (1p34) *TCRB* (7q35)	(1;7)(p34;q35)	Leucemia limfocitară acută cu celule T (LLA)
MLL/ALL1HRX (11q23)	(4;11)(q21;q23)	LLA
myc (8q24)	(8;14)(q24;q32)	Limfomul Burkitt, LLA cu celule B
TAN1 (9q34)	(7;9)(q34;q34)	LLA cu celule T
WT1 (11p13) *EWS* (22q12)	(11;22)(p13;q12)	Tumora cu celule rotunde mici desmoplazice (DSRCT)
TLS/FUS (16p11) *CHOP* (12q13)	(12;16)(q13;p11)	Liposarcom mixoid
PAX3 (2q35) *FKHR/ALV* (13q14)	(2;13)(q35;q14)	Rabdomiosarcom alveolar
PAX7 (1p36) *KHR/ALV* (13q14)	(1;13)(p36;q14)	Rabdomiosarcom alveolar
ret (10q11.2)	(10;17)(q11.2;q23)	Carcinom tiroidian papilar

SURSĂ: După Hesketh

Obstacolele tehnice au încetinit identificarea anomaliilor cromozomiale recurente din tumorile solide umane (în special carcinoame), din cauza complexității alterărilor cromozomiale în astfel de tumori, în contrast cu natura solitară, adesea reciprocă, a repoziționărilor cromozomiale din bolile maligne hematopoetice.

REGLAREA EPIGENETICĂ A EXPRIMĂRII GENELOR ȘI CANCERUL Termenul *epigenetic* se referă la mecanismele de reglare ale genelor, independent de secvența ADN. Inactivitatea celui de-al doilea cromozom X în celulele feminine este un exemplu de mecanism epigenetic care previne exprimarea genei din cromozomul dezactivat. În timpul dezvoltării embrionare, regiuni întregi de cromozomi de la un părinte sunt inactivate și exprimarea genelor începe de la cromozomul celuilalt părinte. Pentru majoritatea genelor, exprimarea are loc de la alelele ambilor părinți sau la întâmplare de la unul sau altul dintre părinți. Exprimarea preferențială a unei anumite gene, exclusiv de la alelele unui singur părinte, este numită *amprentă parentală* și se crede că este reglată de metilarea alelelor dezactivate.

Rolul mecanismelor de control epigenetic în dezvoltarea cancerului uman este neclar. Totuși, o descreștere generală a nivelului metilării ADN a fost observată ca o modificare comună în cancere. În plus, pierderea amprentei alelei materne normal dezactivate a genei factorului II de creștere asemănător insulinei de pe cromozomul 11p15.5 a fost implicată în unele cazuri de afecțiuni rare maligne pediatrice, respectiv tumora Wilms. Pierderea amprentei poate conduce la exprimarea în exces a factorului de creștere și la o predispoziție spre transformare malignă.

VIITORUL Adevărata provocare în oncologie este de a transforma înțelegerea profundă a schimbărilor moleculare din cancer în progrese clinice, în special dezvoltarea unor noi terapii. În anii care urmează, se poate anticipa faptul că analiza moleculară a mutațiilor din tumori va permite stratificarea afecțiunilor maligne în subgrupe mai precise decât este posibil în mod curent prin clasificarea histologică, incluzând subgrupe cu prognoze bune sau proaste sau care au o tendință mai scăzută sau mai mare de a răspunde la o anumită terapie. O parte din această informație se acumulează deja, dar, de obicei, numai una sau două gene sunt evaluate; promisiunea viitorului este de a se obține o „amprentă“ moleculară detaliată a fiecărei tumori, pentru a oferi cât mai multe informații despre biologia ei și răspunsul la terapie.

Genetica va influența, de asemenea, prevenirea cancerului și detectarea precoce. Capacitatea de a identifica genele susceptibilității pentru cancer prevestește o nouă eră în prevenirea cancerului, dacă riscurile potențiale ale unei astfel de testări pot fi surmontate. În mod curent, majoritatea strategiilor de detectare precoce a cancerului (ca de exemplu, mamografie, testarea sângerărilor oculte în scaun sau examinarea rectală digitală) sunt aplicate pe grupuri de populație. Capacitatea de a identifica indivizii cu riscul cel mai mare și în același timp de a concentra eforturile spre medicina preventivă poate fi mai bine primită de către pacienți și mai eficient din punct de vedere al costului. Strategiile de detectare precoce vor fi și mai eficiente dacă se poate dezvolta abilitatea de a identifica un număr foarte mic de celule maligne sau premaligne în momentul în care riscul metastazei este încă foarte scăzut.

Mai important este faptul că informația moleculară detaliată despre reglarea ciclului celular și interacțiunea dintre genele supresoare ale tumorilor și protooncogenele care controlează acest fenomen, poate conduce la terapii noi, eficiente, bazate pe patofiziologie, mai mult decât pe metode empirice. Dacă asemenea strategii se vor baza pe medicamente de tip tradițional sau se vor baza pe metode mai noi, ca terapia genelor sau imunoterapia, este greu de prezis.

BIBLIOGRAFIE

Collins FS: BRCA1 ¾lots of mutations, lots of dilemmas. N Engl J Med 334:186, 1996

Elkahloun AG et al: Molecular cytogenetic characterization and physical mapping of 12q13-15 amplification in human cancers. Genes Chromosom Cancer, 17:205, 1996

Fearon ER, Cho KR: The molecular biology of cancer, in *Principles and Practice of Medical Genetics,* AE Emery, DL Rimoin (eds). New York, Churchill Livingstone, 1996, chap 20.

Heim S, Mitelman F: *Cancer Cytogenetics,* 2d ed. New York, Wiley, 1995

Hesketh R: *The Oncogene Facts Book.* San Diego, Academic Press, 1995

Park M: Oncogenes: Genetic abnormalities of cell growth, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease,* 7th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, chap 10

Tannock I, Hall R: *The Basic Science of Oncology,* 2d ed. New York, McGraw-Hill, 1992

Vogelstein B, Kinzler KW: The multistep nature of cancer. Trends Genet 9:138, 1993

85

Elise C. Kohn, Lance A. Liotta

INVAZIA ȘI METASTAZA

Proliferarea celulară neregulată poate produce o creștere neoplazică, dar caracteristicile definitorii ale malignității sunt invazia și metastaza. Un neoplasm malign reprezintă o nouă creștere cu potențial de invadare locală și/sau de metastazare către sedii îndepărtate din organism. Tumorile maligne sunt situate pe locul al doilea între cauzele cele mai obișnuite de moarte în țările industrializate, conducând la peste 500.000 decese anual în SUA, cu diseminarea metastatică responsabilă în principal pentru cele mai multe eșecuri terapeutice și decese. Metastaza este prezentă în forma ocultă sau simptomatică la mai mult de două treimi dintre pacienți în momentul diagnosticului inițial și este adesea multifocală, determinând ineficiența terapiei chirurgicale localizate, a iradierii sau chimioterapiei.

Invazia este necesară pentru metastază. Punctul patologic critic pentru pacient îl constituie inițierea invaziei locale și a neovascularizației, conducând la diseminarea celulelor tumorale. Angiogeneza indusă de tumoră oferă o poartă de intrare vasculară pentru dispersare, care poate precede cu mulți ani creșterea tumorii primare (figura 85-1*A*). Circulația celulelor tumorale este necesară, dar nu suficientă, deoarece celulele tumorale circulante pot fi detectate la pacienți care nu dezvoltă niciodată metastaze. Această observație clinică este susținută de studii experimentale, care indică faptul că inițierea metastazei de la celulele tumorale circulante reprezintă un eveniment cu probabilitate scăzută, cu mai puțin de 0,05% de celule tumorale circulante care să dezvolte cu succes focare metastatice. Metastaza, ca și tumorogeneza, apare numai după ce un număr suficient de celule tumorale, cu modificări genotipice și fenotipice indispensabile, intră în circulație.

Invazia reprezintă translocația activă a celulelor neoplazice prin barierele tisulare și prin barierele celulei gazdă și ale matricei extracelulare. Aceasta nu este datorată numai presiunii de creștere, ci necesită o neregularitate genetică și de semnal adițională, care să determine transformarea malignă. Invazia rezultă din dezechilibrul și neregularitatea unor evenimente inhibitorii și stimulatorii altfel normale. Invazia strict controlată are loc în multe evenimente fiziologice normale, cum ar fi menținerea sau remodelarea unui organ, sarcina și dezvoltarea și vindecarea rănilor. În cancer, această reglare este absentă sau atenuată, astfel că celulele maligne pot să nu răspundă la semnalele provenind din jurul lor și se pot baza pe stimularea autocrină proprie. În plus față de invazie, metastaza necesită proliferarea celulară angiogenetică și malignă. Succesul metastazei necesită ca celulele să ajungă la localizarea secundară,

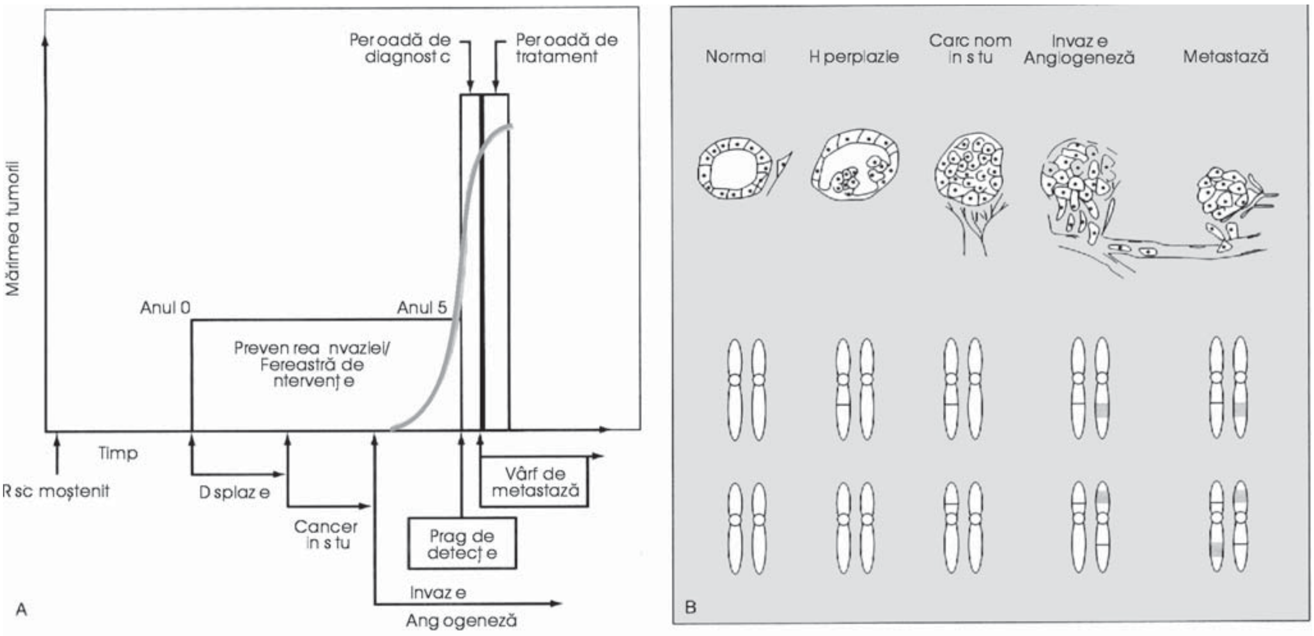


FIGURA 85-1 Progresia cancerului. *A*. Evoluția în timp a dezvoltării și diseminării cancerului. Această evoluție temporală ipotetică arată inițierea precoce a angiogenezei și invazia din timpul progresiei tumorale. Diagnosticul și tratamentul cancerului au loc, de obicei, târziu în evoluția bolii, când o mare parte a pacienților au deja metastaze oculte sau simptomatice. Prin contrast, evoluția din stadiul de displazie spre carcinom in situ și achiziționarea de fenotip invaziv și angiogenic se poate extinde pe o perioadă de câțiva ani în urmă. Acest lucru poate defini o fereastră pentru intervenția terapeutică înainte de instalarea metastazei. *B*. Progresia spre metastază și schimbări genetice asociate. Progresia fenotipică de la normal la hiperplazic, trecând prin stadiul de carcinom in situ, spre inițierea invaziei și angiogeneză, duce la diseminarea metastatică. Prin tehnici noi în diagnosticarea moleculară, pierderea de gene prin mutație și deleție și exprimarea crescută prin amplificare pot fi definite acum mai prompt. Procesele de invazie, angiogeneză și metastază sunt asociate atât cu genele supresoare ale metastazelor, ca de exemplu, *nm*23 și E-caderina , cât și cu genele promotoare ale metastazelor, ca metaloproteinazele matricei și autotaxina. Cartografierea cromozomială și microdisecția celulelor tumorale cu celulele lor normale adiacente vor permite o analiză mai detaliată a schimbărilor genetice implicate în metastază și vor duce la noi ținte ale diagnosticului și terapiei.

apoi să formeze cu succes colonii la nivelul sediului secundar și să evite mecanismele de apărare locală și sistemică ale gazdei. Astfel, procesul de invazie este un proces relativ individual, în care celula trebuie să fie capabilă să execute fiecare din etapele necesare.

Din punct de vedere istoric, modificările care au loc în organizarea și integritatea membranei bazale epiteliale au fost considerate de către patologi ca fiind markerii histologici ai tranziției de la carcinomul in situ la cancerul invaziv (figura 85-1*B*). O etapă incipientă care poate fi detectată prin histopatologia simplă este întreruperea barierelor membranei bazale în tumorile epiteliale. Membrana bazală este o structură acelulară, densă, de care se atașează celulele epiteliale și endoteliale. Aceasta asigură o infrastructură care să susțină arhitectura unui organ sau rețeaua vasculară. Este compusă dintr-o varietate de glicoproteine și carbohidrați, organizate într-o barieră formidabilă. Degradarea membranei bazale locale și a stromei interstițiale înconjurătoare este necesară pentru invazie, dar nu este suficientă pentru diseminarea la distanță a celulelor maligne. Sânul uman oferă un exemplu al schimbării progresive de la benign la malign și invaziv. Tulburările proliferative benigne ale sânului uman, ca fibroadenomul, hiperplazia intraductală și boala fibrochistică sunt toate caracterizate printr-o membrană bazală continuă, care separă epiteliul mamar de stroma sa. Dimpotrivă, multiple defecte sunt descoperite în membrana bazală a malignizării infiltrative. Defectele membranei bazale pot fi observate, de asemenea, adiacent sau proximal de celulele maligne în nodulii limfatici sau la nivelul metastazelor unui organ parenchimatos.

Invazia și neovascularizarea pot fi evenimente foarte precoce în cancer, apărând în mod frecvent chiar cu ani înainte de detectarea clinică. Invazia este necesară pentru avansarea din stadiul de boală in situ, iar formarea de vase sanguine noi pentru suportul nutritiv adecvat tumorilor în creștere și pentru căi de scăpare. Figura 85-1 arată o scală temporală ipotetică a dezvoltării cancerului de sân. Se observă că invazia și angiogeneza au loc cu câțiva ani înaintea diagnosticului și că metastazele oculte sau simptomatice sunt prezente în momentul diagnosticului. Aceasta concordă cu datele potrivit cărora carcinomul in situ al sânului este foarte rar.

Carcinoamele se pot răspândi atât pe căi limfatice, cât și hematogene și metastazele sunt întâlnite cel mai frecvent în organe vascularizate de fluxul sanguin și limfatic din aval (tabelul 85-1). Sarcoamele diseminează predominant prin

Tabelul 85-1

Modele de metastaze: cele mai obișnuite locuri de răspândire

	Localizarea metastazei (% de implicare)							
Primară	**Suprarenale**	**Creier**	**Os**	**Piele**	**Rinichi**	**Plămâni**	**Ficat**	**Ganglioni locali/la distanță**
Sân	31	23	62	20	17	66	40-60	60-80
Vezică biliară	35	7	26	5	19			
Cervix	31	9	21	3	26			
Colorect	31	11	27	5	13	16	44	53
Rinichi	20	19	10	5	21	72	44	
Plămâni	35	37	56		16	8	73	83/29
Melanom	48	48	48	44	27	60	63	58
Ovar	20	3	12	5	6	34	48	48/58
Prostată	17	2	67	3	11	49	36	68

SURSĂ: Adaptat după Weiss, L: Clin Exp Metastasis 10:191-199, 1992, inclusiv referințe.

răspândire vasculară. În unele cazuri, au fost înregistrate localizări neobișnuite ale metastazelor și ele pot fi explicate printr-un mediu permisiv.

ANGIOGENEZA Angiogeneza este procesul de formare a vaselor sanguine. În condiții normale, la adult, neovascularizația este limitată la menstruație, sarcină și în vindecarea unei răni. În timpul angiogenezei, celulele endoteliale, normal statice, dobândesc un fenotip invaziv, rupând propria lor membrană bazală, pentru a invada stroma interstițială în timpul dezvoltării unor noi muguri capilari. Aceste celule se întorc la fenotipul noninvaziv și static când stimulul angiogen încetează. Acești stimuli angiogeni pot include derivați ai factorilor de creștere tumorală, componenți ai matricei extracelulare și factori derivați din celule endoteliale. S-a descoperit că formarea noilor vase este o componentă esențială pentru dezvoltarea tumorii, benignă și malignă; este necesară pentru suportul nutritiv și pentru diseminarea metastatică. Subpopulațiile de celule tumorale cu un grad înalt metastatic pot exista într-un stadiu incipient în dezvoltarea tumorilor primare. S-a calculat că metastazele de la carcinoamele de sân, de exemplu, pot fi inițiate chiar din punctul în care tumora primară devine vascularizată, având o dimensiune mai mică de 0,125 cm^2. Latența tumorii, fenomen în care s-a observat diseminarea tumorală târzie sau întârziată, poate apărea ca o consecință a suportului vascular inadecvat.

Importanța clinică a dezvoltării vasculare a fost demonstrată în mai multe moduri. Stabilirea numărului de vase din tumoră este corelată direct cu riscul și gradul de diseminare în cancerul de sân (atât boala cu nodulii limfatici prezenți, cât și absenți), cancerul de prostată și cel ovarian. În plus, s-a observat faptul că mai multe citokine derivate din celulele endoteliale, care stimulează proliferarea și migrarea celulelor endoteliale, stimulează și proliferarea celulelor maligne și, în unele cazuri, sunt secretate de către celulele maligne ca factori autocrini și paracrini.

În mod normal, celulele endoteliale sunt statice; totuși, ele pot prezenta o proliferare de o sută de ori mai mare în timpul neovascularizației. Au fost identificați mai mulți agenți antiangiogeni, acolo unde țintele primare sau secundare sunt celulele endoteliale sau procesul de neovascularizare.

INVAZIA Aderența celulară, proteoliza locală și locomoția constituie triada invaziei. În timp ce fiecare dintre ele este necesară pentru o metastază reușită, nici una nu este suficientă individual. Celulele din frontul de invazie trec printr-un ciclu dinamic în timpul etapelor invaziei, în care se alungesc și se atașează din nou membranei bazale sau stromei interstițiale. Prin secreția de proteinaze sau prin inducerea secreției de proteinaze de către celulele stromale, celulele tumorale creează un acces local prin care să migreze în interiorul vascularizației sau spre situsurile secundare din organe. De asemenea, membrana bazală poate fi un depozit pentru proteinazele sau citokinele latente, eliberate și/sau activate în timpul invaziei, și la care celulele tumorale sau endoteliale pot răspunde.

Aderența Interacțiunea celulelor cu propriul sistem de susținere, cu matricea extracelulară și cu membrana bazală implică aderarea prin receptori specifici. S-a demonstrat faptul că există mai multe clase de molecule de aderență care au roluri esențiale în tumorogeneză. Există mai multe clase predominante de receptori de aderență. Acestea includ receptorii proteici ai matricei extracelulare, integrinele; molecule de aderență celulară transmembranare, CAMs; și caderine, molecule de aderență extracelulare. Prezența receptorilor de aderență selectivă, cum ar fi anumite subunități ale integrinelor, a dovedit o corelație directă cu potențialul invaziv și diseminarea metastatică.

Există mai mulți membrii ai familiei caderinelor. Analiza genetică și biochimică a demonstrat asemănări clare între membrii familiei, în ciuda diferențelor anatomice. E-caderina, sau caderina epitelială, formează interacțiuni extracelulare homotipice, creând o legătură funcțională între celulele epiteliale. Proteine intracelulare speciale, cateninele, sunt necesare pentru a conecta legătura extracelulară celulă-celulă cu citoscheletul celular. Interacțiunea este reglată la anumite nivele prin interacțiuni proteină-proteină, fosforilarea tirozinei și comunicarea celulă-celulă. Mutația sau pierderea în diferite puncte de-a lungul acestei căi de aderență celulară are loc în mod natural în tumorile incluzând sânul, vezica urinară, endometrul și în cancerele pulmonare. În plus, mutația sau exprimarea diminuată au fost asociate cu un fenotip mai metastatic. Caderinele intacte și cateninele suprimă metastazele.

Familia de integrine a receptorilor proteici ai matricelor extracelulare, aparținând suprafeței celulare, este alcătuită din proteine heterodimerice, dintre care multe au afinități de legare heterogenă de glicoproteinele membranei bazele și matricei extracelulare. Această familie de receptori include membrii a căror pierdere (în cancere cum ar fi de sân, prostată și colon) sau exprimare crescută (în melanom și cancerul scuamocelular al capului și gâtului) a fost asociată cu un fenotip mai agresiv. Ocuparea integrină sau gruparea suprafețelor celulare sunt componente esențiale ale remodelării membranei bazale în timpul angiogenezei. Stimularea integrină este necesară pentru a furniza un stimul viabil în diferite situații. De exemplu, legarea integrinei $\alpha v \beta 3$ de celulele melanomului este necesară pentru a asigura supraviețuirea în matricele de colagen. Alternativ, s-a demonstrat că pierderea stimulării integrinelor, activează apoptaza. Astfel, aceleași căi caracteristice de semnal, necesare pentru procesarea celulară a informației integrinelor pentru aderență, migrare și metastazare, pot, de asemenea, cauza moartea celulară, în diferite situații. Aceasta sugerează faptul că integrinele pot funcționa ca un comutator „închis/deschis“, care declanșează anumite funcții diverse, ca diseminarea metastatică sau moartea celulară programată.

În timp ce numai aderența nu este suficientă pentru invazie sau diseminare la distanță, pierderea funcțiilor de aderență semnalate în mod normal poate să determine o invazie mai agresivă sau pierderea potențialului metastatic.

Proteoliza Degradarea membranei bazale locale și a stromei interstițiale înconjurătoare este necesară pentru invazie, dar ea singură, la fel ca și aderența și motilitatea, nu este suficientă pentru diseminarea la distanță a celulelor maligne. Componentele structurale importante ale membranei bazale și ale stromei interstițiale sunt colagenii, proteine triplu helicoidale care contribuie la formarea rețelei arhitecturale a matricei acelulare. Bariera majoră în calea invaziei este colagenul. Colagenii interstițiali sau ai stromei sunt în general compuși din colagenul tip I și III, în timp ce tipurile IV și V sunt colagenii predominanți în membrana bazală. Scindarea enzimatică a colagenului, necesară pentru a asigura o cale de scăpare pentru celulele tumorale, este realizată de metaloproteinazele matricei cu selectivitate de substrat. Ca și aderența și angiogeneza, producția de colagen și degradarea colagenolitică sunt funcții atât ale celulelor normale, cât și ale celulelor maligne. Colagenazele, proteaze cu legătură metalică neutră, sunt o familie de enzime bine studiate, a căror funcție în diseminarea metastatică a fost folosită pentru stabilirea prognosticului; ele sunt acum ținte pentru intervenția terapeutică. Colagenazele sunt reglate de inhibitori endogeni, inhibitorii tisulari ai metaloproteinazelor (TIMP).

S-a demonstrat faptul că diferiți membri ai familiei metaloproteinazelor sunt exprimați în exces în timpul invaziei fiziologice a implantării unui ovul fertilizat și în timpul menstruației. S-a demonstrat faptul că aceleași enzime sunt exprimate în exces în cursul diseminării metastatice în stroma interstițială secretată fie de către fibroblastele stimulate de celulele maligne locale sau de către celulele canceroase însele. Exprimarea crescută a colagenazei de tip IV (MMP-2, gelatinaza A) este asociată cu progresia metastatică crescută, printre altele, în cancerul de sân, cancerul pulmonar și cancerul de colon.

Nivelurile sanguine crescute ale colagenazei de tip IV circulante la pacienții cu cancer al vezicii urinare se corelează cu greutatea tumorii. În mod similar, s-a demonstrat faptul că exprimarea TIMP este corelată cu procesul invaziv. Exprimarea în exces a TIMP-2 sau exprimarea exogenă crescută determină reducerea în fenotipul invaziv in vitro și in vivo, în timp ce pierderea TIMP-2 determină o invazie crescută, care implică faptul că TIMP-2 funcționează ca o genă supresoare a metastazelor. Există un echilibru hotărâtor între proteoliză (de exemplu, colagenazele) și inhibiția fiziologică (TIMP). În cancerul invaziv, există în mod frecvent un dezechilibru local imediat între protează și inhibitor, care poate să nu fie evident în momentul studierii organului sau a individului ca întreg. Excesul de colagenază permite unei celule să invadeze și să traverseze barierele membranoase.

Motilitatea Capacitatea de translocare prin situsurile locale din barierele structurale ale organismului necesită ca celulele, în mod individual, să aibă capacitatea de locomoție. Există un precedent pentru migrare în invazia normală, fiziologică. Mișcarea celulelor endoteliale în timpul formării vaselor necesită ca o celulă conducătoare să migreze în stromă pentru a iniția formarea mugurelui vascular. În infecții, monocitele circulante trebuie să migreze în stromă pentru a iniția formarea mugurelui vascular. În mod similar, celulele tumorale trebuie să fie capabile să migreze de la o masă tumorală primară pentru a ajunge la un conduct vascular, să se intravazeze, să fie purtate de fluxul sanguin spre un pat capilar îndepărtat, să se extravazeze și să migreze pe o anumită distanță pentru a iniția formarea coloniei. Migrarea celulelor tumorale poate fi controlată de către factori solubili proveniți din țesuturile gazdă țintă sau de către factori legați de matricea extracelulară. Factorii solubili includ citokine, cum ar fi factorul de creștere hepatocitară, produs de celulele stromale, și enzime stimulatoare ale motilității autocrine, cum ar fi autotaxina, produsă chiar de celulele tumorale. Receptorul pentru factorul de creștere hepatocitară este oncogena *met*, un receptor transmembranar care conține tirozinkinază. Exprimarea în exces a *met* determină un fenotip tumorigen și metastatic. Activarea *met* conduce la inducerea unui fenotip invaziv, cu producere crescută de colagenază, cu mare potențial invaziv in vitro și cu apariția metastazelor in vivo. Autotaxina, o exokinază secretată și fixată pe partea extracelulară a celulei tumorale, este un factor de motilitate autocrină. Autotaxina poate fi rapid eliminată în apropierea domeniului său transmembranar, pentru a elibera componenta solubilă a factorului de stimulare a motilității. Receptorul său are activitate de autofosforilare, fosfatazică și fosfodiesterazică.

Factorii de migrare în fază solidă includ componente ale matricei extracelulare și ale membranei bazale. Glicoproteinele matricei și colagenii pot stimula migrarea in vitro atât a atractanților în fază solidă, cât și în soluție. De asemenea, s-a demonstrat faptul că fragmente ale proteinelor matricei sunt atractanți puternici ai celulelor tumorale și ai celulelor implicate în vindecarea rănilor, ai celulelor endoteliale și fibroblaștilor. Aceste fragmente sunt produse fiziologic prin clivajul proteolitic local de către proteinazele asociate invaziei, cum ar fi metaloproteinazele matricei, care clivează membrana bazală și colagenii stromei interstițiale. Prin urmare, motilitatea, asemenea aderenței și proteolizei, necesită interacțiunea cu mediul local și reprezintă un echilibru net între producția și secreția factorilor stimulatori, ca de exemplu factorul de creștere hepatocitară și autotaxine, activarea receptorilor, cum ar fi fosforilarea *met,* și răspunsul celulelor tumorale și stromale.

DIAGNOSTICUL, TRATAMENTUL ȘI MANAGEMENTUL PACIENTULUI Au fost identificate alte gene corelate în mod specific cu fenotipul invaziv și metastatic. Lipsa de exprimare a *nm*23 este corelată cu agresivitatea crescută a cancerului de sân, atât cu noduli limfatici prezenți, cât și absenți. Exprimarea *nm*23 a fost, de asemenea, asociată cu agresivitatea scăzută a cancerului ovarian. Reexprimarea experimentală a *nm*23 a determinat o reducere a potențialului metastatic și o diminuare a locomoției in vitro. *nm*23 este definită ca o genă supresoare a metastazelor.

Deoarece invazia și angiogeneza sunt evenimente foarte timpurii în progresia temporală a cancerului, care conduc la diseminări metastatice (figura 85-1), ele furnizează noi ținte pentru planul terapeutic anticancer. Batimastatul (BB-94) este un agent care inhibă activitatea proteolitică a colagenazei de tip IV. Administrarea intraperitoneală a batimastatului la animalele purtătoare de heterogrefe de cancer ovarian uman a determinat reducerea marcată a celularității și cantității de ascită formată, cu oarecare reducere a masei tumorale. El a avut o toxicitate minimă în primele experimente clinice. Replicarea celulelor endoteliale sau invazia au fost țintite datorită neovascularizației rare care există la adulți în condiții fiziologice. Noi agenți antiangiogenici aflați în studiu includ derivați ai produsului fungic fumagilin, ca de exemplu, TNP-470, care, de asemenea, are efecte antiproliferative directe asupra celulelor canceroase in vitro și în modelele de heterogrefe.

De asemenea, au fost țintite căi selectate de transducție a semnalului. În timp ce disregularitatea nu este unică în invazia și metastazarea cancerului și poate fi întâlnită în multe stări patologice, se pare că celulele normale au o capacitate mai mare de adaptare la modificările în căile lor de semnalizare. Agenții de transducție a semnalului aflați în studiu cuprind inhibitori ai influxului de calciu, activitatea proteinkinazei C, farnezilarea *ras* și fosforilarea tirozinei. Cei mai mulți inhibitori ai angiogenezei, metastazelor și semnalizării au fost predominant agenți citostatici și mulți au prezentat o activitatea selectivă antiinvazivă și antiangiogenică. Activitatea citostatică și toxicitatea minimă observate la aceste clase de compuși le conferă calitatea de candidați ideali, ca agenți chimiopreventivi, împotriva dezvoltării precoce a angiogenezei și invaziei.

CONCLUZII Procesul de invazie tumorală și metastazare este o cascadă complexă de evenimente biochimice și genetice care sunt mediate prin multiple căi de transducție a semnalului și sisteme moleculare. Simultan cu o înțelegere îmbunătățită a invaziei și metastazei s-au produs noi descoperiri privind rolul heterogenității tumorale, a progresiei genetice și a evenimentelor moleculare care modulează metastaza. Odată cu avansarea cercetărilor în acest domeniu atractiv, proprietățile celulare și biochimice care se pierd sau se accentuează în celulele metastatice vor continua să fie elucidate. În viitor, aceste cunoștințe vor fi de folos în identificarea de noi ținte pentru metodele diagnostice, terapeutice și preventive.

BIBLIOGRAFIE

Aaronson SA: Growth factors and cancer. Science 254:1146, 1991

Barsky SH et al: Loss of basement membrane components by invasive tumors but not their benign counterparts. Lab Invest 49:140, 1983

Folkman J: Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Clinical applications of research on angiogenesis. N Engl J Med 333:1757, 1995

Kohn EC, Liotta LA: Molecular insights into cancer invasion: Strategies for prevention and intervention. Cancer Res 55:1856, 1995

Liotta LA et al: Quantitative relationships of intravascular tumor cells: Tumor vessels and pulmonary metastases following tumor implantation. Cancer Res 34:997, 1974

Liotta LA et al. Cancer metastasis and angiogenesis: An imbalance of positive and negative regulation. Cell 64:327, 1991

Montgomery AMP et al: Integrin alpha v-beta 3 rescues melanoma cells from apoptosis in three-dimensional dermal collagen. Proc Natl Acad Sci USA 91:8856, 1994

Stossel TP: On the crawling of cells. Science 260:1086, 1993

86 PRINCIPIILE TERAPIEI CANCERULUI

Christopher A. Slapak, Donald W. Kufe

Dezvoltarea unei terapii eficiente a cancerului a fost un obiectiv major al cercetării biomedicale. Ca rezultat direct al cercetării fundamentale și aplicate, unele malignități au fost transformate din afecțiuni cu letalitate înaltă în afecțiuni deseori curabile. Progresul în tratamentul neoplaziilor solide derivate din structuri epiteliale a fost frustrant de lent, dar progresul în multe discipline va duce fără îndoială la ameliorări și în aceste afecțiuni recalcitrante. O înțelegere mai bună a procesului de transformare malignă a rezultat cu identificarea scopurilor unice ale intervenției terapeutice. A existat o creștere rapidă a descoperirii unor agenți biologici cu importanță clinică potențială. Vaccinurile tumorale și strategiile de transfer genetic au ieșit din laboratoare către studiile clinice. Noi chimioterapice, dintre care unele reprezintă noi mecanisme de acțiune citotoxică, au început să fie studiate clinic. Agenții de diferențiere, mult timp un obiectiv terapeutic, au fost recent aprobați.

Terapia cancerului este susținută în principal de trei subspecialități interactive. Rolul chirurgului, radiologului și oncologului va continua să fie reevaluat, pe măsură ce noi agenți devin clinic disponibili și abordarea multidisciplinară a cancerului ia amploare. Medicul de medicină generală va rămâne în avanpostul prevenirii și detectării precoce a cancerului. Depistarea în continuare a factorilor de risc pentru cancer și disponibilitatea unor proceduri de screening mai sensibile și specifice conferă internistului un rol cheie în influențarea morbidității și a mortalității prin cancer. Abordarea terapiei cancerului, fie că implică terapia experimentală, fie că se constituie doar în terapia standard, trebuie să înceapă de la o bază de date adecvată. Fiecare pacient necesită un diagnostic histologic corespunzător al cancerului, o stadializare adecvată și un plan de tratament corespunzător.

DIAGNOSTIC Diagnosticul histologic al cancerului și definirea tipului tumorii este pivotul planificării investigațiilor ulterioare și al deciziei asupra opțiunilor de tratament. Deși un diagnostic histologic pare adesea simplu de stabilit, clinicianul trebuie să țină seama de limitele sale. Determinarea subtipului histologic, cu caracterizarea biochimică și imunologică a țesutului, a dus la un nivel de diferențiere a diagnosticelor imposibil de atins altădată. În plus, față de confirmarea diagnosticului de malignitate, această subtipare furnizează informații esențiale pentru ghidarea terapiei. Diferențierea tumorilor histologic similare este adesea esențială, întrucât opțiunile terapeutice pot fi diferite. Când determinarea subtipului histologic nu este posibilă, decizia de a recolta o nouă probă de țesut trebuie luată după consultarea cu un oncolog cu experiență, pentru a determina dacă ar putea face necesară modificarea tratamentului.

STADIALIZARE Gradul de extindere a afecțiunii maligne este principalul determinant în planificarea unei terapii adecvate. Stadializarea nu reprezintă doar un criteriu orientativ pentru selectarea modalităților terapeutice, ci furnizează și informații importante pentru prognostic și poate ajuta clinicianul să minimizeze complicațiile morbide. Nu există un set de teste de rutină adecvat pentru toți pacienții. Înțelegerea istoriei naturale a tumorii primare, a modului de răspândire la nivelul ganglionilor limfatici regionali și a posibilelor sedii de metastază la distanță ajută la selectarea investigațiilor. Pentru orice pacient, riscurile provenite în urma oricărui studiu trebuie puse în balanță cu beneficiile câștigate prin obținerea unor informații adiționale pentru stadializare.

ABORDARE TERAPEUTICĂ După diagnostic și stadializare, trebuie elaborat un plan de tratament. Acesta trebuie să aibă în vedere biologia și istoria naturală a tumorii, opțiunile de tratament disponibile și corelarea lor cu situația clinică a pacientului, precum și cu dorințele fiecărui pacient. Clinicianul trebuie să stabilească în mod clar obiectivele fiecărui plan de tratament și acestea ar trebui explicate clar pacientului. Tratamentul cu intenție curativă este în mod clar cel mai dezirabil. Nivelul de agresivitate, deseori necesar, adesea cu posibilitatea apariției unor complicații serioase, necesită din partea medicului o evaluare realistă a potențialului de eradicare a bolii. Tratamentul pentru prelungirea vieții, fără o supraviețuire pe termen lung asimptomatică, impune medicului să aibă în vedere raportul dintre riscul și beneficiul fiecărei opțiuni terapeutice. Timpul câștigat trebuie cântărit în funcție de timpul de spitalizare, complicațiile potențiale și efectele secundare ale terapiei. În sfârșit, tratamentul paliativ nu ar trebui să supună pacientul nici unui efect secundar nedorit, complicațiilor inutile sau altor disconforturi adiționale. Obiectivul tratamentului paliativ – ameliorarea simptomelor, prevenirea complicațiilor și îmbunătățirea calității vieții – trebuie avut totdeauna în vedere.

PRINCIPIILE TERAPIEI CHIRURGICALE

Chirurgia a fost prima metodă utilizată în tratamentul cancerului. După dezvoltarea anesteziei în anii 1840 și a principiilor de antisepsie în anii 1860, progresele în chirurgia cancerului au fost inițiate de Billroth, Halsted și alții. În prima parte a acestui secol, chirurgia a fost singurul tratament larg disponibil al cancerului. La majoritatea tumorilor solide, chirurgia este încă unica terapie curativă. Totuși, progresele în tehnica chirurgicală și terapia combinată au modificat semnificativ abordarea chirurgicală a cancerului. Rezecții chirurgicale mai limitate, care nu afectează prognosticul, dar reduc la minimum pierderea funcției normale a organului, sunt în prezent practicate pentru multe tipuri de tumori. Chirurgia are un rol primordial în diagnosticul, stadializarea și tratamentul multor tumori. În prezent, chirurgia oncologică este o parte integrantă a abordării combinate în terapia cancerului. De asemenea, chirurgia este eficientă în prevenirea cancerului.

DIAGNOSTIC Un rol semnificativ al chirurgiei în tratamentul pacienților cu cancer este obținerea unor probe de țesut adecvate pentru un diagnostic histologic. Diagnosticul precis este o treaptă inițială esențială în stabilirea terapiei adecvate a cancerului. Odată ce diagnosticul de cancer este cert, este esențială implicarea unui chirurg experimentat în principiile diagnosticului oncologic. O biopsie efectuată necorespunzător poate să compromită tratamentul chirurgical ulterior și, în final, prognosticul pacientului.

Pentru obținerea specimenelor de țesut sunt disponibile mai multe tehnici. *Biopsia prin aspirație* se realizează, în general, prin inserarea unui ac fin în țesutul interesat și aspirarea materialului citologic. Pentru o interpretare corectă, este esențială prezența unui citolog cu experiență. Leziunile superficiale sunt accesibile pentru biopsie, precum și leziunile interne sub ghidaj ecografic sau prin tomografie computerizată. Diagnosticul definitiv de cancer poate să nu fie posibil doar cu ajutorul citologiei. O *biopsie cu ac*, care folosește un ac special, cu ghidare radiologică, poate permite, de asemenea, o abordare percutană a structurilor interne (plămân, ficat, pancreas, rinichi). În unele tumori, în special limfoame și sarcoame, pentru diagnosticul definitiv este necesară, de obicei, o cantitate mai mare de țesut. Erorile de recoltare sunt o problemă semnificativă atât în cazul aspirației, cât și al biopsiei cu ac, iar un rezultat negativ, de obicei, nu elimină neoplazia din diagnosticul diferențial. *Biopsia prin incizie*, respectiv îndepărtarea unei secțiuni de țesut dintr-o tumoră mai mare, este practicată atunci când îndepărtarea întregii tumori este imposibilă sau în timpul endoscopiei. Este uneori practicată înainte de intervenții chirurgicale majore, așa cum poate fi necesar în sarcoamele țesuturilor moi sau ale oaselor. Erorile de recoltare sunt încă o problemă, pentru că porțiunea rezecată

poate să nu fie reprezentativă pentru tumoră, în întregul său. O *biopsie prin excizie* îndepărtează întreaga leziune și, când este posibil, este preferată biopsiei prin incizie. Excizia întregii leziuni scade riscul diseminării tumorii, asigură suficient țesut pentru examenul anatomopatologic și elimină problemele de recoltare. Alegerea procedurii adecvate este dictată de considerații anatomice, biologia tipului prezumtiv de tumoare și de cerințele anatomopatologului. Pentru unele tumori, obținerea de țesut suficient pentru studii specializate, cum ar fi determinarea fenotipului imun, teste citogenetice, microscopie electronică sau statusul receptorilor estrogenici, necesită o manipulare specială și o strânsă colaborare cu anatomopatologul.

STADIALIZARE Chirurgia reprezintă principala metodă de stadializare a multor afecțiuni neoplazice. Laparotomia exploratorie pentru detectarea invaziei abdominale în boala Hodgkin este de obicei indicată atunci când se are în vedere o terapie conservatoare. Biopsia ganglionilor limfatici axilari în carcinomul mamar furnizează informații importante pentru prognostic, care pot ghida terapia ulterioară. Stadializarea intraoperatorie prin biopsia ganglionilor limfatici celiaci va ajuta în stabilirea oportunității esofagectomiei la un pacient cu carcinom esofagian.

TRATAMENT Chirurgia este o metodă eficientă de vindecare pentru pacienții ale căror tumori sunt limitate la anumite sedii anatomice. Totuși, la prezentare, mai puțin de jumătate din pacienți au tumori care sunt cu adevărat limitate și pot fi abordate doar prin tratament chirurgical. Este importantă identificarea acelor pacienți care pot fi tratați cu succes doar prin intervenție chirurgicală, evitând astfel morbiditatea chirurgicală inutilă a pacienților care în final vor prezenta o recădere. Cei mai importanți determinanți ai succesului unei intervenții chirurgicale sunt absența metastazelor la distanță sau infiltratul local de mici dimensiuni sau absent. Pentru cele mai multe tumori solide, întinderea bolii dincolo de limitele locale interzice rezecția de intenție curativă.

Înțelegerea modelelor tipice de diseminare a neoplaziei orientează evaluarea preoperatorie a pacientului. Cancerul diseminează pe patru căi: (1) prin extensie directă la structurile adiacente; (2) prin limfă la ganglionii regionali; (3) diseminare hematogenă după pătrunderea în sistemul vascular, prin invazia directă a vaselor; și (4) de-a lungul cavităților seroase, după penetrarea peretelui unui organ. O tumoră folosește adesea mai mult de o singură cale de diseminare. Stadializarea clinică atentă în urma unui istoric amănunțit, a examenului fizic și a studiilor imagistice adecvate este adeseori indispensabilă pentru a decide asupra oportunității intervenției chirurgicale.

De îndată ce decizia de tratament chirurgical a fost luată, este esențial să dispui de un chirurg oncolog experimentat; cea mai bună și, de obicei, singura șansă de vindecare este prima operație. Experiența chirurgicală standard este îndreptată către minimalizarea riscurilor de însămânțare locală și de prevenire a diseminării în timpul procedurii. Astfel de tehnici includ izolarea strictă a tumorii, cu evitarea contaminării câmpului operator, manipularea minimă a tumorii și ligaturarea timpurie a pediculului vascular.

Îndepărtarea majorității tumorilor solide necesită rezecții în bloc, cu limite de siguranță adecvate. Tipul tumorii este factorul principal care determină cât de largă trebuie să fie marginea. Planul inițial de rezecție poate fi modificat în timpul procedurii, pe măsură ce întinderea completă a tumorii devine evidentă. Invazia tumorală microscopică a țesutului înconjurător normal, care este imperceptibilă pentru chirurg, poate necesita mai multe biopsii, pentru a stabili limitele tumorii. Este indicată rezecția sau biopsia grupurilor ganglionare limfatice regionale; totuși, rezecția extinsă a mai multor grupuri ganglionare afectate nu este în general indicată, întrucât nu a dus la creșterea duratei de supraviețuire.

Rezecția chirurgicală cu intenție curativă poate fi adecvată în circumstanțe speciale. În general, această abordare este rezervată pentru pacienții cu tumoră ce crește lent și care au o metastază localizată, ce apare după un timp de la rezecția tumorii primare. Metastaza ar trebui să fie singura dovadă a afectării la distanță și ar trebui să fie rezecabilă cu o morbiditate scăzută. Exemplele includ metastazele pulmonare la pacienții cu sarcom osteogen sau metastazele hepatice solitare la pacienții cu carcinom colorectal. La unii pacienți, rezecția acestor leziuni poate duce la supraviețuire liberă de boală pe termen lung.

Chirurgia este utilizată paliativ la pacienți la care chimioterapia nu este posibilă. Selecția pacienților care vor beneficia de pe urma acestei abordări necesită un discernământ și competență considerabilă. Utilizarea judicioasă și adecvată a chirurgiei la pacienții cu o afecțiune metastatică poate ameliora durerea și îmbunătăți calitatea vieții. Chirurgia poate fi indicată în scopul ușurării durerii, opririi hemoragiei sau pentru ocolirea obstrucției. Un exemplu este excizia unui carcinom de colon obstructiv la un pacient cu boală metastatică. Totuși, intervențiile chirurgicale agresive cu intenție paliativă pot duce la spitalizări prelungite, disconfort inutil și o povară financiară adițională asupra pacientului sau a familiei.

O altă provocare pentru chirurgia oncologică este aceea de a identifica pacienții la care modalitățile combinate de terapie vor ameliora prognosticul și vor permite intervenții chirurgicale mai puțin extinse. Chirurgul, oncologul și radioterapeutul ar trebui să alcătuiască un plan integrat pentru a asigura cel mai eficient tratamentul coordonat. Abordările combinate din punct de vedere terapeutic au dus la dezvoltarea plină de succes a terapiilor adjuvante. Terapia adjuvantă, de obicei chimioterapia, este administrată după rezecția chirurgicală definitivă la un pacient care nu are dovezi clinice, radiologice sau histopatologice de neoplazie reziduală. Terapia adjuvantă este folosită, în aceste condiții, pentru îndepărtarea micrometastazelor nedetectabile. Termenul de tratament neoadjuvant se referă la administrarea chimioterapicelor înaintea intervenției chirurgicale definitive. Un pacient care răspunde la terapia neoadjuvantă poate beneficia de pe urma unui tratament local mai conservator. Un exemplu concludent a fost impactul terapiei combinate în tratamentul carcinomului mamar în stadiu precoce. Mastectomia radicală cu îndepărtarea ganglionilor axilari a fost înlocuită cu excizia limitată și biopsia ganglionilor limfatici, împreună cu radio-terapie locală și, când este indicată, chimioterapia adjuvantă sistemică.

Chirurgia a fost utilizată ca o metodă de citoreducție, atunci când excizia completă nu a fost posibilă, dacă acest tip de intervenție chirurgicală este combinat cu terapia adițională, cum ar fi chimioterapia pentru tumorile copilăriei. De exemplu,îndepărtarea chirurgicală a tumorii Wilms a fost un succes dacă a fost urmată de chimioterapie. La adulți, în carcinomul ovarian sau limfomul Burkitt, această abordare nu a furnizat beneficii terapeutice semnificative. O privire asupra biologiei celulelor tumorale demonstrează inutilitatea acestei abordări: reducerea unei mase de 10 cm în diametru, ce conține aproximativ $1x10^{12}$ celule tumorale, la una de 1 cm în diametru este o reducție logaritmică în masa tumorală, lăsând pacientul cu un număr de $1x10^{9}$ celule tumorale.

Chirurgia reconstructivă după rezecția definitivă poate îmbunătăți funcția și pare să aibă un efect psihologic benefic asupra pacientului. Folosirea clapelor miocutanate și îmbunătățirile aduse tehnicilor de anastomoză vasculară au avut un profund impact asupra capacității de restabilire de noi țesuturi unei zone anterior chirurgicale. Reconstrucția după iradierea primară trebuie să restabilească funcția țesuturilor afectate. Stabilizarea oaselor afectate de metastaze poate evita probleme semnificative.

PREVENIRE Chirurgia are un rol din ce în ce mai mare în prevenția cancerului. Pacienții cu afecțiuni care predispun la anumite cancere sau cu trăsături genetice asociate unor cancere pot avea o durată de viață normală datorită chirurgiei

profilactice. Colectomia poate salva viața pacienților cu polipoză familială, cancer de colon familial neasociat cu polipoza sau colită ulcerativă. Femei cu factori de risc multipli pentru cancer mamar pot beneficia de pe urma mastectomiei profilactice. Deoarece operația profilactică este mult mai întinsă decât cea de control a bolii, mulți medici recomandă mastectomia doar dacă riscul depășește 20% în următorii 5 ani. Ovarectomia este recomandată la pacienții cu cancer ovarian familial, iar orhiectomia poate preveni cancerul testicular la bărbații cu testiculi necoborâți până la vârsta pubertății. Orhiopexia poate avea efect protector dacă este realizată devreme. Familiile cu neoplazii multiple de tipul II au risc de a dezvolta cancer tiroidian medular; în aceste cazuri, tiroidectomia are efect profilactic. Îndepărtarea leziunilor cutanate, cum ar fi nevul displastic sau keratoza actinică, este cea mai comună intervenție chirurgicală profilactică.

PRINCIPIILE RADIOTERAPIEI

Radioterapia, ca și chirurgia, este o procedură locală utilizată în tratamentul cancerului. Utilizarea ei depinde în mare măsură de radiosensibilitatea diferită a tumorii și a țesuturilor adiacente normale. Ideal, radioterapia ar trebui să distrugă țesutul canceros, cu leziuni minime ale structurilor normale înconjurătoare. O altă problemă avută în vedere este capacitatea țesutului normal de a susține și repara leziunile induse prin iradiere și de a funcționa adecvat, chiar dacă funcția normală a organului este diminuată.

CARACTERISTICI FIZICE Radioterapia implică aplicarea radiațiilor ionizante de tipul razelor X sau γ asupra unui țesut tumoral. Termenul de *raze X* desemnează radiații electromagnetice cu energie înaltă (4-25 MeV) produsă de transmisiile electronice la diverse niveluri în interiorul atomului. Razele X sunt produse de instrumente cum sunt acceleratoarele liniare. Razele gamma sunt, de asemenea, radiații electromagnetice, dar sunt produse prin dezintegrarea izotopilor radioactivi, tipic din cobalt 60, cesiu 137 sau radiu 226. Ambele tipuri de radiații sunt utilizate în radioterapie și nu există nici o diferență intrinsecă în ceea ce privește caracteristicile fizice sau efectele biologice. Acceleratoarele liniare sunt mai folosite și produc o rază mai focalizată, cu o zonă de penumbră mai mică. Razele X megavoltate sunt folosite frecvent pentru iradierea internă, a leziunilor profunde, atâta timp cât razele penetrante, cu energie înaltă, asigură o doză superficială mai puțin intensă, cruțând pielea. Razele X ortovoltate au mai puțină energie, asigurând o doză mai mare țesuturilor superficiale; pot fi folosite în tratamentul cancerelor cutanate.

Radioterapia externă, sau teleradioterapia, se referă la iradierea de la o sursă din exteriorul corpului. Radiația eliberată prin inserarea materialelor radioactive în interiorul corpului, lângă sau în sediul tumorii, este denumită *brahiterapie*. Datorită apropierii tumorii de sursa de iradiere, doza este mai localizată decât în terapia externă. Brahiterapia se poate realiza, de exemplu, prin inserții intracavitare, utilizate în tratamentul neoplaziilor ginecologice (cum ar fi carcinomul cervical sau vaginal), sau implante interstițiale, cum sunt cele utilizate în carcinomul de prostată. Brahiterapia poate fi utilizată în asociere cu radioterapia externă, de exemplu, în carcinoamele capului și gâtului, în care implantele sporesc efectul asupra masei tumorale.

Terapia prin raze de particule, folosind raze de neutroni sau protoni, este disponibilă în centre specializate. Această terapie are avantajul unei mai precise localizări a energiei emise. Profunzimea penetrării particulelor poate fi controlată cu acuratețe, cruțând țesuturile normale. Terapia cu raze de electroni poate fi folosită în tratamentul tumorilor superficiale, cum ar fi cancerele cutanate; energia din aceste raze este rapid absorbită și, de aceea, doza care revine țesutului adiacent normal este diminuată.

CARACTERISTICI BIOLOGICE Radioterapia este o metodă care aduce energie țesuturilor, în urma căreia pot să apară leziuni biologice. Doza de iradiere este definită ca unitatea de energie absorbită (joule) pe kilogram de țesut. Unitatea rad a fost înlocuită de Gray (Gy). 1 Gy este absorbția a unei energii de 1 J pentru 1 kg de țesut. Un rad echivalează cu 0,01 Gy sau 1 Gy echivalează cu 100 rad. O anumită doză de radiații distruge un procentaj constant de celule, dar nu un număr constant. La doze înalte de iradiere, supraviețuirea celulelor descrește proporțional cu creșterea dozei de iradiere. La doze mai mici, rata morții celulare este mai scăzută și poate indica prezența unor mecanisme de refacere a celulei (vezi capitolul 396).

ADN este ținta pentru inducerea morții celulare prin iradiere. Radiația ionizantă generează radicali liberi și intermediari oxigenați reactivi, care afectează compușii celulari, mai ales ADN. ADN-ul dublu catenar lezat pare a fi leziunea critică care intervine în moartea celulară. Moartea celulară prin afectarea ADN poate apare în câteva ore sau poate deveni aparentă doar după diviziunea celulară, un proces numit moarte celulară mitotică. În alte condiții, procesul de apoptoză, sau moartea celulară programată, poate avea loc după leziuni celulare induse de iradiere la celule tumorale sau normale. Apoptoza este genetic codificată, ceea ce implică activarea nucleazelor endogene și necesită succesiv fragmentarea ADN-ului genomic, condensare nucleară și pierderea integrității membranei celulare. Gena supresoare tumorală p53 este modulatorul cheie al apoptozei. La un mare procent de tumori, mutația sau deleția p53 poate afecta capacitatea celulelor tumorale de a evita moartea celulară programată ca răspuns la radiațiile ionizante. Celulele care nu evită apoptoza pot muri prin necroză, un proces în care integritatea membranei celulare este pierdută înaintea degradării ADN-ului.

Țesuturile normale rapid proliferative, cum ar fi mucoasa intestinală, măduva osoasă și pielea, sunt susceptibile în mod particular la citotoxicitatea produsă de iradiere. În țesuturile lent proliferative, leziunile induse de radiații pot să nu fie aparente până mult mai târziu sau pot să apară doar după stress. De exemplu, un os lung iradiat poate să nu dea simptome, cu excepția vindecării întârziate în caz de fractură.

Randamentul și extinderea mecanismelor de refacere celulară determină parțial radiosensibilitatea unei anumite tumori sau a țesutului normal. Refacerea celulară este în mod normal completă în 4-6 h după expunerea la iradiere. Concentrația de oxigen este un alt determinant important al radiosensibilității. Prezența oxigenului este importantă în generarea și susținerea radicalilor liberi produși prin iradiere. Țesuturile hipoxice sunt relativ rezistente la efectele radiațiilor. Este necesară o doză de 2-3 ori mai mare pentru a distruge o celula hipoxică față de una oxigenată. Astfel, zonele centrale slab vascularizate ale maselor tumorale mari prezintă o relativă rezistență la iradiere.

TRATAMENT Radioterapia este practicată cu ajutorul unei echipe de asistente medicale, dozimetriști, fizicieni și specialiști în radioterapie oncologică. Atingerea scopului radioterapiei, iradierea uniformă a întregului volum tumoral, cu cruțarea țesuturilor adiacente normale – depinde de un plan de tratament convenabil, în care trebuie să avem teste imagistice, cum ar fi tomografia computerizată sau rezonanța magnetică nucleară. Începerea radioterapiei este precedată de simulări cu localizări radiografice adecvate ale tumorii, în care fascicule cu energie scăzută sunt folosite pentru a indica localizarea exactă a razei. Poziționarea pacientului în cursul simulării trebuie să fie reprodusă exact la fiecare tratament, pentru a asigura iradierea maximă a tumorii, cu complicații minime.

Iradierea se realizează, de obicei, cu doze fracționate, cum ar fi 180-300 cGy pe zi, de cinci ori pe săptămână, 5-8 săptămâni.

Experienţa clinică a demonstrat că programele de tratament intermitent ameliorează mult indicele terapeutic şi au drept rezultat un control mai bun al tumorii. Această ameliorare poate fi legată de mai mulţi factori, printre care refacerea celulelor ţesuturilor normale, repopularea ţesuturilor distruse şi reoxigenarea zonelor tumorale relativ hipoxice. Schemele fragmentate accelerate cresc doza zilnică, reducând timpul total de tratament. Cu toate că acest tratament poate produce mai frecvent toxicitate acută, poate fi benefic pentru pacienţii cu tumori cu timp de dublare mic, ca în unele cancere ale capului şi gâtului. Hiperfracţionarea aduce doze mai mici de câteva ori pe zi, crescând astfel numărul total de tratamente. Teoretic, hiperfracţionarea îmbunătăţeşte indicele terapeutic al unor tumori. Iradierea se realizează adesea din surse externe multiple concentrate asupra tumorii. Această abordare scade toxicitatea faţă de ţesuturile normale şi asigură repartiţia relativ uniformă a razelor în jurul tumorii. Creşterea numărului de câmpuri poate determina ca un volum mai mare de ţesut normal să fie iradiat, dar la doze mai mici.

Radioterapia cu intenţie curativă, ca singură modalitate de tratament, este utilizată în anumite stadii ale bolii Hodgkin, unele limfoame non-Hodgkin, anumite carcinoame ale capului şi gâtului, stadii iniţiale ale carcinomului de prostată, tumori ginecologice, neoplasmele sitemului nervos central şi unele cancere cutanate. Radioterapia este adesea o parte integrantă a abordărilor curative combinate. De exemplu, radioterapia combinată cu chimioterapia a înlocuit în mare măsură chirurgia ca tratament curativ pentru carcinomul cu celule scuamoase al anusului. Radioterapia este o componentă centrală a tratamentului combinat în stadiul iniţial de carcinom mamar, în scopul conservării sânului.

Radioterapia este utilizată şi în tratamentul paliativ al multor tumori. Iradierea metastazelor osoase poate uşura durerea şi stabiliza structurile de sprijin, în tentativa de a preveni fracturile patologice. Metastazele cerebrale sunt deseori iradiate pentru diminuarea simptomelor şi prevenirea altor complicaţii neurologice. Radioterapia paliativă poate fi, de asemenea, utilizată pentru tratamentul hemoragiilor semnificative, al durerii viscerale refractare şi al obstrucţiei organelor vitale. În general, dozele utilizate pentru tratamentul paliativ sunt mai scăzute decât cele utilizate pentru terapia curativă şi au drept rezultat scăderea toxicităţii acute şi a disconfortului pentru pacienţi.

Radioterapia poate fi necesară de urgenţă pentru tratamentul complicaţiilor afecţiunilor maligne. O compresie acută a măduvei spinării la un pacient cu carcinom metastatic este, de obicei, cel mai bine tratată cu radioterapie asupra zonei afectate. Ameliorarea unei obstrucţii a căilor respiratorii sau a venei cave superioare este în general tratată eficient prin radioterapie.

COMPLICAŢII Radioterapia este asociată atât cu toxicitatea acută, cât şi cu sechelele pe termen lung. Reacţiile acute apar în timpul sau imediat după terapie şi reprezintă întreruperea repopulării prin diviziune tisulară rapidă. Ele sunt autolimitate şi, de obicei, nu sunt determinante pentru doza de iradiere care poate fi administrată. Manifestările comune includ reacţiile sistemice, cum ar fi astenia, şi reacţii cutanate locale, care merg de la eritem la descuamare severă. Toxicitatea gastrointestinală, cu greaţă şi vărsături, disfagie, sau diaree este asociată cu tratamentul la nivelul abdomenului sau pelvisului. Iradierea capului şi gâtului duce la inflamaţia mucoasei orofaringelui, xerostomie. Mielosupresia semnificativă, cu leucopenie, trombocitopenie, sau anemie este neobişnuită, dar poate să apară dacă mari cantităţi de măduvă osoasă sunt iradiate. Dacă simptomele devin o problemă în cursul terapiei, poate fi necesară reducerea temporară a dozelor intermitente, pentru a permite refacerea ţesutului normal.

Sechelele pe termen lung sunt avute în vedere la stabilirea dozelor şi apar la mai multe luni sau ani după efectuarea tratamentului. Complicaţiile pe termen lung apar rareori dacă nu este depăşită toleranţa ţesutului normal. Complicaţiile tind să fie mai degrabă progresive decât autolimitate. Apariţia lor nu se corelează cu prezenţa sau severitatea reacţiilor acute. Mecanismele care stau la baza complicaţiilor tardive nu sunt complet înţelese, dar se crede că acestea rezultă fie în urma distrugerii endoteliului vascular, fie a depleţiei celulelor stem normale. Tabelul 86-1 prezintă toleranţa unor ţesuturi comune şi complicaţiile tardive. Toleranţa ţesutului normal este definită ca doza la care nu mai mult de 5% din pacienţi vor avea complicaţii în următorii 5 ani.

Se ştie că radioterapia are efect mutagen, carcinogen şi teratogen. Radioterapia este asociată cu un risc crescut de dezvoltare a tumorilor solide şi a leucemiilor secundare. Cele mai complete date privind aceste complicaţii provin de la pacienţii care au supravieţuit mult timp după terapia bolii Hodgkin. Deşi leucemii secundare pot să apară în primii ani după tratament, tumora solidă secundară apare adesea după mai mult de 10 ani de la încheierea terapiei. Riscul relativ de dezvoltare a tumorilor secundare în boala Hodgkin este legat de întinderea tratamentului, vârstă, folosirea terapiilor combinate, sex. Riscul este mai mare la femei, datorită dezvoltării cancerului mamar secundar la pacienţii tineri care primesc iradiere în manta.

RADIONUCLIZII De zeci de ani, izotopii radioactivi au fost folosiţi sistemic pentru a trata afecţiuni maligne. Sunt administraţi de specialişti în medicină nucleară sau radioterapie. Iodul radioactiv în formă de ^{131}I este eficient pentru formele bine diferenţiate de carcinoame tiroidiene. Iodul este metabolizat selectiv de ţesutul tiroidian; alte ţesuturi sunt cruţate de efectele dăunătoare ale ^{131}I. Practic, preluarea ^{131}I de către tumori este variabilă şi mai redusă decât în ţesutul tiroidian normal.

Stronţiul-89 este folosit pentru tratamentul metastazelor osoase. Stronţiul este un element alkalin din aceeaşi familie ca şi calciul şi este metabolizat pe aceleaşi căi biochimice cu ale calciului. Stronţiul este acumulat în zonele cu osteogeneză activă şi devine localizat în mineralul osos. ^{89}Sr va iradia selectiv siturile blastice ale afectării primare şi metastatice osoase, cruţând ţesutul normal. Este folosit în scop paliativ, pentru a uşura durerea; efectul toxic major este mielosupresia.

Tabelul 86-1

Toleranţa ţesuturilor normale faţă de radioterapie

Ţesut	Doză (cGy)	Complicaţii
Creier	6000	Necroză
Măduva spinării	4500	Mielită
Inimă	4500	Pericardită, afectare miocardică
Intestin	4500	Stenoză, perforaţie
Ficat	3000	Hepatită, tromboza venelor hepatice
Plămân	2000	Pneumonie, fibroză
Rinichi	2000	Nefropatie, insuficienţă renală
Măduva osoasă	250	Aplazie
Ovar	200	Sterilitate
Testicul	100	Sterilitate

PRINCIPIILE CHIMIOTERAPIEI

FUNDAMENTE Chimioterapia sistemică este principalul tratament disponibil pentru afecţiunile maligne diseminate. Progresele terapiei medicamentoase au avut drept rezultat dezvoltarea unor regimuri chimioterapeutice curative pentru mai multe tumori (tabelul 86-2). Chimioterapia are şi un rol paliativ, reuşind adesea prelungirea supravieţuirii, în cazul diferitelor tipuri de tumori (tabelul 86-2). Totuşi, în cazul unor tumori solide frecvente, chimioterapia are doar o activitate minoră. Unul din cele mai importante roluri – şi cu o importanţă încă în creştere – ale chimioterapiei sistemice este utilizarea sa ca terapie adjuvantă. Tabelul 86-2 enumeră tumorile tratate eficient prin chimioterapie adjuvantă.

Tabelul 86-2

Răspunsul tumorilor la chimioterapie

VINDECARE PRIN CHIMIOTERAPIE	
Leucemie limfoblastică acută	Limfoame non-Hodgkin
Leucemie mieloidă acută	Limfom Burkitt
Sarcom Ewing	Limfom difuz cu celule mari
Carcinom trofoblastic de sarcină	Limfom difuz folicular
Boala Hodgkin	Limfom limfoblastic
	Rabdomiosarcom
	Carcinom testicular
	Tumora Wilms
ACTIVITATE SEMNIFICATIVĂ A CHIMIOTERAPIEI	
Carcinom anal	Carcinoame ale capului și gâtului
Carcinom de vezică urinară	Carcinom pulmonar (cu celule mici)
Carcinom mamar	Mielom multiplu
Leucemie limfatică cronică	Limfom non-Hodgkin
Leucemie mielocitară cronică	Limfom folicular
Leucemie cu celule păroase	Carcinom ovarian
ACTIVITATE MINORĂ A CHIMIOTERAPIEI	
Tumori cerebrale (astrocitom)	Melanom
Carcinom cervical	Carcinom pancreatic
Carcinom colorectal	Carcinom prostatic
Carcinom hepatocelular	Sarcoame ale țesuturilor moi
Sarcom Kaposi	
Pulmonar (alt carcinom decât cel cu celule mici)	
EFICIENȚĂ A CHIMIOTERAPIEI ADJUVANTE	
Carcinom mamar	Sarcom osteogen
Carcinom colorectal (stadiul III)	Carcinom ovarian (stadiul III)
	Carcinom testicular

Chimioterapia, administrată cu intenție fie curativă, fie paliativă, necesită de obicei mai multe cure de tratament. Adesea este bine să se realizeze evaluarea eficacității terapeutice înainte de a finaliza întreaga schemă de tratament. Întreruperea tratamentelor ineficiente poate permite instituirea altor regimuri de salvare sau, în absența altor regimuri, evitarea toxicității inutile. Răspunsul la terapie poate fi apreciat direct prin palparea maselor tumorale superficiale sau prin vizualizarea tumorilor interne. Evaluarea indirectă a răspunsului tumorii este posibilă, dar, în general, mai puțin recomandată.

Există criterii larg acceptate de apreciere a răspunsului la terapie și comparare a eficacității diferitelor tratamente. Un *răspuns complet* (sau o *remisiune completă*) reprezintă dispariția oricărei afecțiuni maligne detectabile. Un *răspuns parțial* reprezintă o scădere cu 50% a diametrului sumat al tuturor leziunilor. Poate să nu existe o creștere a dimensiunilor leziunilor sau apariția unor noi leziuni. *Afecțiune stabilă* înseamnă că nu există nici o modificare în dimensiunile tumorii. *Afecțiune progresivă* înseamnă că există o creștere de cel puțin 25% a celui mai mare diametru al unei leziuni sau apariția unor noi leziuni.

Epoca modernă a tratamentului chimioterapic pentru afecțiunile maligne a început după observația din timpul celui de-al doilea război mondial că expunerea la iperită a dus la hipoplazia măduvei osoase și a ganglionilor limfatici. Utilizarea clinică a azotiperitei (clormetină) a fost inițiată de Gilman, la Yale, în anii '40, pentru tratamentul limfomului. La Harvard, tot în anii '40, Farber a indus pentru prima dată remisiunea leucemiei la copii, utilizând aminopterina, un antagonist al folatului. În 1955, chimioterapia a fost utilizată pentru prima dată în tratamentul unei tumori solide – carcinomul trofoblastic de sarcină. Dezvoltarea ulterioară a regimurilor cu mai multe medicamente asociate pentru copiii cu leucemie acută sau boala Hodgkin în anii '60 a demonstrat posibilitatea vindecării prin chimioterapie a unui mare procent de pacienți cu anumite afecțiuni chimioresponsive. Pentru a aprecia mai bine dezvoltarea regimurilor chimioterapice moderne și aplicarea lor în tratamentul afecțiunilor neoplazice, este necesară înțelegerea principiilor de citocinetică și farmacodinamică.

CITOCINETICĂ Un determinant primar al transformării maligne este creșterea necontrolată. Toate celulele somatice, fie normale, fie maligne, se multiplică prin diviziune celulară, în cursul ciclului mitotic (vezi capitolul 83). Mulți agenți chimioterapici, cum ar fi antimetaboliții și agenții alchilanți, au activitate legată de ciclul de diviziune; astfel, ei sunt activi mai ales în timpul perioadelor active. În plus, unii agenți au specificitate de fază; astfel, ei sunt citotoxici într-o anumită fază a ciclului celular. Alți agenți sunt capabili să-și execite citotoxicitatea în orice fază a ciclului celular, inclusiv în fazele G0/G1, nefiind considerați activi în funcție de ciclu.

Un model al eficienței chimioterapiei în eliminarea unei mase tumorale a fost propus de Skipper și colaboratorii în anii '60. Acest model de creștere a tumorii și răspuns la chimioterapie este denumit modelul distrugerii logaritmice a celulelor. În acel model, creșterea tumorii este exponențială și progresează la această rată, indiferent de dimensiunea tumorii,

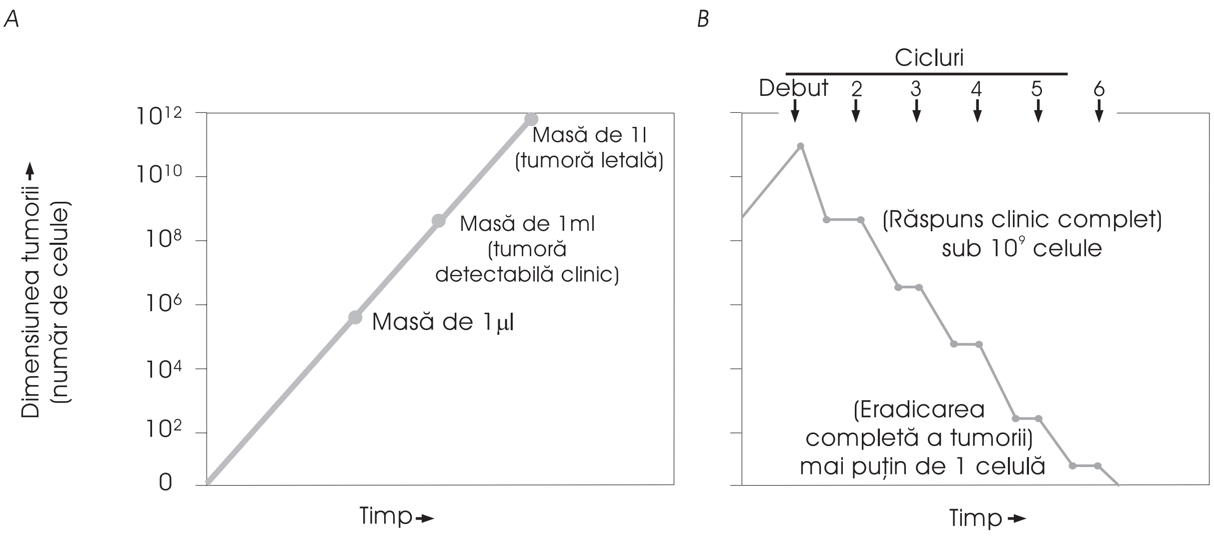


FIGURA 86-1 Modelul logaritmic de creștere și distrugere celulară. A. Creșterea celulelor tumorale se produce după o cinetică liniară, de la o masă nedetectabilă clinic la o tumoră letală. B. Regresia tumorii ca răspuns la chimioterapie urmează aceeași cinetică. O anumită doză de chimioterapie distruge un procentaj constant de celule, indiferent de dimensiunea tumorii. După cum se arată aici, două cicluri de chimioterapie vor face tumora clinic nedetectabilă, dar vor fi necesare șase cicluri pentru eradicarea totală a tumorii.

până când aceasta atinge o dimensiune letală (figura 86-1 A). Timpul necesar pentru creșterea unei tumori de la 10^6 celule până la o masă palpabilă de 10^9 celule (o creștere logaritmică de trei sau o creștere de 1000 de ori) este același ca cel necesar pentru creșterea unei tumori de la 10^9 la 10^{12} celule. În plus, dacă o anumită doză de chimioterapice distruge 99% din celulele tumorale, o reducție logaritmică de 2, o masă tumorală de 10^{11} celule va fi redusă la 10^9 celule (figura 86-1 B). Presupunând că tumora nu crește între tratamente, un ciclu adițional de chimioterapie va reduce tumora la 10^7 celule, moment în care nu mai este detectabilă clinic. În aceste circumstanțe, s-a obținut un răspuns complet. Este clar însă că ar fi necesare patru cicluri adiționale de chimioterapie pentru a reduce masa tumorală la mai puțin de o celulă și a obține astfel vindecarea.

Majoritatea tumorilor solide umane nu cresc cu o rată de dublare constantă. Pe măsura creșterii dimensiunilor tumorii, rata de creștere scade progresiv. Acest tip de creștere este denumit *Gompertzian* (figura 86-2). În acest model, pe măsura creșterii tumorii, rata de creștere este diminuată, fracția de creștere scade și volumul tumorii atinge un plafon. Pacienții cu tumori mari răspund slab la chimioterapie, fapt ce se datorează în principal unei citocinetici nefavorabile a tumorii. Chimioterapia va avea eficiența maximă în cazul unei tumori mici, cu o fracție de creștere înaltă. Astfel, există o rațiune pentru utilizarea chimioterapiei ca tratament adjuvant pentru eliminarea micrometastazelor atunci când tumora este mică și citocinetica favorizează răspunsul la chimioterapie.

FARMACODINAMICĂ În esență, toate medicamentele chimioterapice prezintă un efect doză-răspuns (figura 86-3). La concentrații suficient de scăzute, nu se observă nici o citotoxicitate. Cu creșterea concentrației medicamentelor, distrugerea celulelor va fi proporțională cu expunerea la medicament. La concentrații mai înalte, curba doză-răspuns va prezenta un platou.

Este important de notat că și celulele normale sunt sensibile la efectele citotoxice ale drogurilor chimioterapice și manifestă un efect doză-răspuns, dar curba este relativ asemănătoare cu a celulelor maligne. Totuși, după cum se observă în figura 86-3, curba doză-răspuns pentru celulele tumorale este deplasată pe axa orizontală față de cea pentru celulele normale. Distanța dintre cele două curbe doză-răspuns reprezintă indicele terapeutic. Un indice terapeutic îngust limitează utilitatea multor medicamente chimioterapice. Toxicitatea asupra țesuturilor normale, care limitează creșterea în continuare a dozei, este denumită *toxicitatea limitantă a dozei*. Doza la care aceasta apare este denumită *doza maximă tolerată*. Țesuturile normale cu cea mai înaltă proliferare sunt măduva osoasă și mucoasa gastrointestinală; prin urmare, acestea sunt în general cele mai susceptibile la toxicitatea chimioterapiei. Concentrația peste care curba doză-răspuns rămâne liniară este importantă pentru descrierea regimului de intensitate a dozelor. Medicamentele ca agenții alchilanți au o curbă aproape verticală: o creștere a concentrației medicamentului cu un grad sau mai mult duce la creșterea proporțională a distrucției tumorale. Dimpotrivă, curba doză-răspuns a agenților cu specificitate de fază, cum ar fi antimetaboliții, este tipic liniară după doar un nivel mic; aceștia sunt mai puțin potriviți pentru creșterea dozelor. Totuși, distrucția celulelor tumorale crește după expunerea prelungită la acești agenți. Creșterea timpului de expunere implică că un procentaj mai mare de celule tumorale vor intra în ciclul celular și, deci, devin susceptibile la efectul citotoxic al drogului; acești agenți sunt adesea numiți ca fiind *dependenți de regim*.

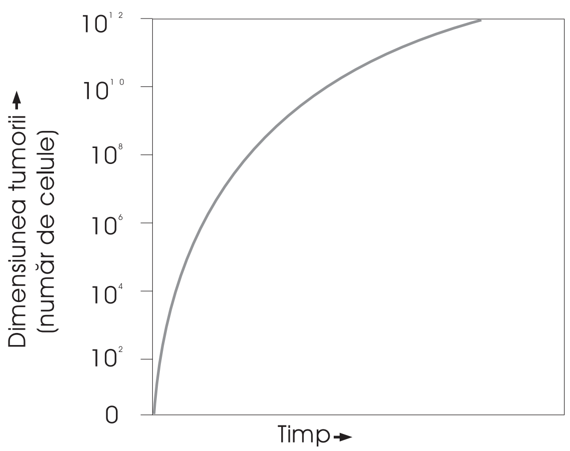


FIGURA 86-2 Modelul de creștere Gompertzian. În acest model, pe măsură ce tumora crește în dimensiuni, rata de creștere este încetinită și, la un moment, dat apare un platou. Tumorile mari dezvoltă insensibilitate la chimioterapie, datorată în special citocineticii nefavorabile.

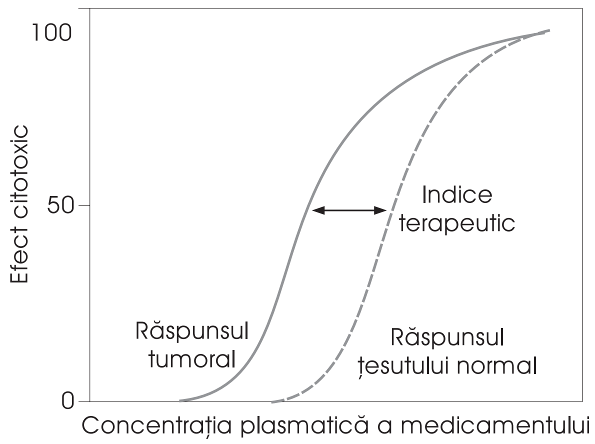


FIGURA 86-3 Efectul doză-răspuns. Toate celulele, normale sau maligne, prezintă un efect doză-răspuns atunci când sunt expuse la agenții chimioterapici. Diferența dintre răspunsul țesutului tumoral și al celui normal reprezintă indicele terapeutic.

Capacitatea chimioterapiei de a eradica celulele tumorale fără a produce o toxicitate letală pentru gazdă depinde de selectivitatea medicamentului. Bazele selectivității medicamentelor anticanceroase rămân incomplet înțelese. Deși citocinetica este importantă, și alte diferențe între celulele normale și tumorale, în ceea ce privește procesele celulare de bază – cum ar fi căile metabolice – își aduc contribuția. Cei mai mulți agenți terapeutici sunt inductori ai morții celulare programate. Droguri ca agenții alchilanți, analogii purinici/pirimidinici, inhibitorii de topoizomeraze produc lezarea ADN (vezi mai jos). Ca răspuns la leziunea genotoxică, celula se poate opri la două puncte de control: G1/S sau G2/M. Oprirea în G1 este mediată în parte de supresorul tumoral p53 via activarea exprimării inhibitorului kinazei dependente de ciclu p21. Oprirea în G1 poate permite celulei să repare leziunile înaintea replicării ADN-ului, iar oprirea G2 permite reparațiile înaintea mitozei. Dacă leziunea ADN-ului este ireparabilă, apoptoza poate să intervină pe căi dependente sau independente de p53.

CHIMIOTERAPIA CANCERULUI Majoritatea agenților citotoxici antitumorali utilizați frecvent sunt prezentați mai jos. Aceștia trebuie administrați doar de către medicii cu experiență în utilizarea lor și în controlarea efectelor adverse potențial grave. Doza celor mai mulți agenți chimioterapici este raportată la suprafața corporală a pacientului, calculată în funcție de înălțimea și greutatea acestuia și exprimată în metri pătrați. Afecțiunile principale pentru care fiecare agent chimioterapic este folosit sunt enumerate în tabelul 86-3.

Antimetaboliții Antimetaboliții induc citotoxicitatea acționând ca substraturi false în căile biochimice și interferând astfel cu procesele celulare vitale. Ei au activitate asupra

ciclului celular, cu specificitate predominant asupra fazei S. Mulți antimetaboliți sunt încorporați în ARN sau ADN, inhibând prin aceasta continuarea sintezei de acizi nucleici. Alți agenți din această clasă inhibă enzimele implicate în biosinteza nucleotidelor.

Antimetaboliți analogi ai pirimidinelor Pirimidina fluorinată, fluorouracilul (5-fluorouracil; 5FU), necesită activarea intracelulară de către unul sau mai mulți metaboliți. Fluordeoxiuridin-monofosfatul (FdUMP) este un inhibitor puternic al timidilat-sintetazei, o enzimă necesară pentru sinteza dTTP și în final a ADN; fluorouridin-trifosfatul (FUTP) se încorporează în ARN și interferă cu sinteza și funcția acestuia. Fluorodeoxiuridin-trifosfatul (FdUTP) este încorporat în ADN și duce în final la ruperea lanțurilor de ADN. Interacțiunea metabolitului FdUMP cu timidilat-sintetaza necesită prezența folaților reduși. Leucovorina a fost administrată împreună cu fluorouracilul în tentativa de a crește activitatea antitumorală. Metabolizarea hepatică intensă la prima trecere a fluorouracilului a dus la injectarea direct în artera hepatică pentru tratamentul metastazelor hepatice. Analogul fluorouracilului, FUDR (floxuridină), poate fi, de asemenea, administrat intrahepatic.

Ca la majoritatea antimetaboliților, toxicitatea fluorouracilului este dependentă de modul de administrare. Prin administrare în bolus, predomină supresia măduvei osoase, în timp ce în terapia cu perfuzie continuă, toxicitatea gastrointestinală poate fi mai supărătoare. Rareori, fluorouracilul a fost asociat cu un sindrom de ischemie miocardică. Simptomele neurologice, de obicei reversibile, includ cefalee, ataxie cerebeloasă și somnolență. Nu este rară afectarea dermatologică, ce include dermatită, hiperpigmentare și atrofie cutanată.

Citarabina este epimerul 2' al citidinei. Citarabina se acumulează în celule printr-un proces mediat de transportori, utilizând sistemul de transport al deoxicitidinei. Este fosforilată printr-o serie de trei reacții enzimatice, până la metabolitul activ, ara-CTP, în care activitatea deoxicitidin kinazei este limitativă. Ara-CTP este încorporată de ADN și inhibă replicarea acestuia, acționând ca fracțiune finală a lanțului. Citarabina poate fi degradată intracelular până la un compus inactiv (ara-U) de către citidin-dezaminază. Toxicitatea celulară a citarabinei este determinată în final de acumularea

Tabelul 86-3

Activitățile antitumorale ale agenților chimioterapici

Chimioterapic	Tumorile asupra cărora acționează
ANTIMETABOLIȚI	
Analogi pirimidinici	
Citarabina	Leucemie acută limfoblastică, leucemie mieloidă acută, limfom non-Hodgkin
Fluorouracil (FU)	Carcinom mamar, carcinom colorectal, carcinom esofagian, carcinom gastric
Gemcitabina	Carcinom vezical, carcinom pulmonar cu celule altele decât mici, carcinom pancreatic
Analogi purinici	
Cladribin	Leucemia cu celule păroase, limfomul folicular
Fludaribin	Leucemia limfocitară cronică, limfomul folicular
Pentostatin	Leucemia cu celule păroase
Altele	
Hidroxiuree	Leucemia mielocitară cronică, trombocitoza esențială
Metotrexat	Leucemia limfoblastică acută, carcinom vezical, carcinom mamar, carcinom trofoblastic gestațional, carcinom al capului/gâtului, limfom non-Hodgkin, sarcom osteogen
ALCALOIZI DIN PLANTE	
Taxane	
Docetaxel	Carcinom mamar, carcinom ovarian
Paclitaxel	Carcinom mamar, carcinom pulmonar, carcinom ovarian
Vinca	
Vinblastina	Carcinom vezical, carcinom mamar, boala Hodgkin, carcinom pulmonar, limfom non-Hodgkin, carcinom testicular
Vincristina	Leucemia acută limfoblastică, boala Hodgkin, limfom non-hodgkin
Vinorelbina	Carcinom mamar, carcinom pulmonar
INHIBITORI DE TOPOIZOMERAZE	
Antracicline	
Daunorubicina	Leucemia limfoblastică acută, leucemia mieloidă acută
Doxorubicina	Carcinom vezical, carcinom mamar, carcinom gastric, carcinom hepatocelular, boala Hodgkin, carcinom pulmonar, limfom non-Hodgkin, sarcom osteogen, sarcom al țesuturilor moi
Idarubicina	Leucemia mieloidă acută, limfom non-Hodgkin
Epipodofilotoxine	
Etoposide	Leucemia mieloidă acută, carcinom pulmonar, limfom non-Hodgkin, carcinom ovarian, carcinom testicular
Teniposide	Leucemia limfoblastică acută, limfom non-Hodgkin
Altele	
Dactinomicina	Carcinom trofoblastic gestațional
Mitoxantron	Leucemia mieloidă acută, carcinom mamar, limfom non-Hodgkin
AGENȚI ALCHILANȚI	
Clasici	
Busulfan	Leucemie mieloidă cronică
Clorambucil	Leucemie limfocitară cronică, boala Hodgkin, limfom non-Hodgkin
Ciclofosfamida	Carcinom vezical, carcinom mamar, leucemia limfocitară cronică, carcinom pulmonar, limfom non-Hodgkin, carcinom ovarian, sarcom al țesuturilor moi
Ifofosfamida	Carcinom mamar, limfom non-Hodgkin, sarcom osteogen, carcinom testicular
Mecloretamina	Boala Hodgkin
Melfalan	Carcinom ovarian, mielom multiplu, carcinom mamar
Thiotepa	Carcinom mamar, carcinom ovarian
Nitrozouree	
Carmustina	Astrocitom, boala Hodgkin, limfom non-Hodgkin
Lomustina	Astrocitom, boala Hodgkin, limfom non-Hodgkin
Compuși platinați	
Carboplatin	Carcinom vezical, carcinom al capului/gâtului, carcinom ovarian
Cisplatin	Carcinom vezical, carcinom esofagian, carcinom al capului/gâtului, carcinom pulmonar, sarcom osteogen, carcinom ovarian, carcinom testicular
ANTIBIOTICE ANTITUMORALE	
Bleomicina	Boala Hodgkin, limfom non-Hodgkin, carcinom testicular
Mitomicina C	Carcinom mamar, carcinom colorectal
AGENȚI CU ACȚIUNE ASOCIATĂ	
Dacarbazina	Boala Hodgkin, melanom, sarcom al țesuturilor moi
L-Asparaginaza	Leucemia limfoblastică acută
Procarbazina	Astrocitom, boala Hodgkin

celulară adecvată și de echilibrul dintre activitatea enzimelor de fosforilare și dezaminare.

Când este administrată în perfuzie continuă, citarabina produce o mielosupresie profundă. Toxicitatea gastrointestinală este frecvent observată, inclusiv la nivelul mucoasei cavității bucale. Regimurile cu doze mari sunt asociate cu un sindrom de icter colestatic. Toxicitatea cerebelară și cerebrală, manifestată prin ataxie, somnolență și – uneori – comă, poate fi întâlnită la pacienții cu aceste regimuri. Pacienții cu funcție renală anormală, un nivel al fosfatazei alcaline crescut (de cel puțin două ori) sau vârstă mai mare de 40 ani prezintă un risc crescut pentru neurotoxicitatea indusă de citarabină. De asemenea, în cazul regimurilor cu doze mari este frecventă conjunctivita, care poate fi prevenită prin utilizarea preparatelor oftalmologice cu glucocorticoizi. *Gemcitabina* este analogul difluorinat al citarabinei. Asemenea citarabinei, acționează ca secvență terminală a ADN, după pătrunderea mediată de un transportor și după fosforilare intracelulară. Cu toate acestea, gemcitabina pare să aibă permeabilitate membranară mai bună și o afinitate mai mare pentru deoxicitidin kinaza. Odată încorporată în ADN, este mai rezistentă la excizia exonucleazelor decât citarabina. Suplimentar, gemcitabina inhibă ribonucleotid reductaza și, deci, duce la diminuarea rezervelor compusului competitiv natural, deoxicitidina. Mielosupresia duce la limitarea dozei. Alte toxicități includ letargia și starea de rău general.

Antimetaboliții analogi ai purinelor În practică au intrat trei analogi ai adenozinei. *Fludarabina* este un derivat fluorinat al agentului antiviral vidarabină (ara-A); spre deosebire de vidarabină, este rezistentă la dezaminarea intracelulară. Pentru a fi citotoxică, fludarabina necesită fosforilarea intracelulară cu ajutorul deoxicitidinkinazei până la forma de trifosfat (F-ara-ATP), care se încorporează în ADN și inhibă sinteza acestuia. Aproximativ 20% din pacienți prezintă semne de neurotoxicitate reversibilă ușoară, dar au fost raportate și cazuri severe de toxicitate ireversibilă, ajungând până la comă. Pe lângă mielosupresie, fludarabina produce imunosupresie cu episoade serioase de infecții oportuniste la unii pacienți. *Clorodeoxiadenozina* (Cladribine) este un analog purinic fosforilat de deoxicitidin chinază; el intră în ADN-ul celular, unde inhibă replicarea ADN. Clorodeoxiadenozina este atât mielosupresivă, cât și imunosupresivă. Alte reacții adverse includ toxicitatea gastrointestinală ușoară. *Pentostatinul* (2'-deoxicoformicin) este un inhibitor ireversibil al adenozin-dezaminazei. Inhibarea acestei enzime este crescută în special la nivelul limfocitelor și are ca efect acumularea toxică a deoxiadenozin-nucleotidelor. Pentostatinul produce o imunosupresie profundă, în special a imunității mediate de celulele T. Mielosupresia, afectarea funcției renale, toxicitatea sistemului nervos, hepatotoxicitatea au fost atribuite tratamentului cu acest agent. Analogii tiopurinici *6-mercaptopurină* (6MP) și *6-tioguanină* (6TG) trebuie să fie modificați în prealabil de hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferază (HGPRT). Pacienții care primesc alopurinol necesită o scădere cu 75% a dozei de mercaptopurină, întrucât eliminarea acesteia se realizează cu ajutorul xantinoxidazei, enzima țintă a alopurinolului, care o inhibă. Hepatotoxicitatea, importantă, cu icter colestatic, a fost observată în cazul ambilor agenți, deși este mai frecventă la mercaptopurine. Ambii agenți produc mielosupresie și toxicitate gastrointestinală, dar aceasta din urmă este de obicei ușoară.

Alți antimetaboliți Metotrexatul, un antifolat, inhibă dihidrofolat-reductaza. Activitatea dihidrofolat-reductazei este necesară pentru menținerea concentrației intracelulare de tetrahidrofolat, necesar pentru sinteza nucleotidelor purinice și a timidilatului. După preluarea de către transportorii celulari, metotrexatul este convertit într-un derivat de poliglutamat, care este mult mai activ. Administrarea de folat redus poate contracara citotoxicitatea metotrexatului. Cel mai frecvent utilizat agent, leucovorina, poate preveni toxicitatea gastrointestinală severă sau hipoplazia măduvei osoase dacă este administrat în doze suficiente după administrarea de metotrexat. Leucovorina este în general utilizată după administrarea unor doze de metotrexat de peste 100 mg/m^2. Acumularea și eliberarea lentă a metotrexatului din fluide, cum ar fi revărsatele pleurale sau ascita pot prelungi mult durata de eliminare a medicamentului și pot duce la o toxicitate neanticipată.

Utilizarea dozelor foarte mari de metotrexat (peste 1000 mg/m^2) necesită monitorizarea nivelurilor serice de metotrexat, pentru ajustarea dozei și a programului de administrare a leucovorinei. Metotrexatul este eliminat predominant pe cale renală, astfel că pacienții cu funcție renală afectată necesită ajustarea dozelor. Regimurile cu doze înalte au fost asociate cu afectarea renală acută, care poate fi prevenită prin hidratare viguroasă și alcalinizarea urinei. Dacă funcția renală nu este corespunzătoare, nu există metode satisfăcătoare (incluzând hemodializa) pentru îndepărtarea din organism a metotrexatului. Administrarea temporară sau prelungită de metotrexat a fost asociată cu hepatotoxicitatea. Metotrexatul este de asemenea asociat cu o pneumonie reversibilă idiosincrazică.

Hidroxiureea inhibă ribonucleotid-reductaza, care împiedică conversia ribonucleotidelor în deoxiribonucleotide. Hidroxiureea produce o leucopenie predictibilă, care este de obicei reversibilă în câteva zile de la întreruperea terapiei. Toxicitatea gastrointestinală este de obicei blândă. Pacienții tratați cu hidroxiuree pe termen lung pot dezvolta modificări dermatologice.

Alcaloizi vegetali Alcaloizii vegetali includ trei grupuri: alcaloizii de vinca, taxanele și epipodofilotoxinele. Alcaloizii de vinca, vincristina și vinblastina, au fost izolați prima dată din planta *Catharanthus roseus*. Vinorelbina este un derivat semisintetic mai nou. Ambii alcaloizi sunt activi predominant în cursul fazei M, exercitându-și citotoxicitatea prin legare de tubulină și inhibarea asamblării microtubulilor. Paclitaxelul și docetaxelul sunt din familia taxanelor. Paclitaxelul, un membru al familiei taxanelor, este derivat din tisa de Pacific *(Taxus brevifolia)*. Docetaxelul este sintetizat dintr-un precursor non-citotoxic izolat din mult mai accesibila tisă europeană *(Taxus baccata)*. Acestea acționează prin stabilizarea microtubulilor, împiedicând prin aceasta dezasamblarea lor.

Neurotoxicitatea limitează doza de vincristină. Frecvent este observată o neuropatie senzitivă periferică. În cazul continuării utilizării, se poate instala o neuropatie motorie. Este frecventă și neuropatia vegetativă. Neuropatia ușoară se ameliorează în general la întreruperea tratamentului. Vincristina a fost asociată cu o secreție inadecvată de vasopresină (hormon antidiuretic). Vincristina nu are efect mielosupresiv; hipoplazia măduvei osoase limitează însă doza în cazul vinblastinei și al vinorelbinei. Neurotoxicitatea majoră este mai puțin frecvent observată în cazul vinblastinei și vinorelbinei.

Administrarea de paclitaxel și docetaxel este frecvent asociată cu reacții de hipersensibilitate. Substanța în care este dizolvat paclitaxelul, cremophor EL (sau Tween 80), poate contribui la această incidență crescută. Administrarea de paclitaxel a fost asociată și cu bradiaritmii, în special bloc AV, dureri toracice atipice și – rareori – probleme cardiace mai severe. Toxicitatea limitantă a dozei se manifestă prin supresia măduvei osoase. De asemenea, este frecventă neuropatia periferică și alopecia severă. Glucocorticoizii pot preveni hipersensibilitatea.

Inhibitorii de topoizomerază În timpul transcripției și replicării, ADN-ul suferă modificări conformaționale și topologice care trebuie corectate. Enzimele topoizomeraza I și topoizomeraza II realizează această funcție prin introducerea și repararea leziunilor ADN-ului mono- sau dublu-catenar. Agenții care interferă cu acest proces au fost descoperiți a avea activitatea antitumorală. *Camptotecinul*, derivat din arborele *Camptotheca accuminata*, este inhibitorul tipic al topoizomerazei I. Analogii camptotecinului, 9-aminocamptotecinul, topotecanul și irinotecanul, (CPT-11) sunt în studii clinice.

Prin contrast, inhibitorii topoizomerazei II, cum ar fi epipodofilotoxinele și antraciclinele, includ printre cele mai larg folosite chimioterapice antitumorale. Aceștia inhibă activitatea de recuplare a ADN, ceea ce duce la fragmentarea ADN și, în final, la moarte celulară. Prima complicație serioasă a epipodofilotoxinelor, acum recunoscută ca aparținând și antraciclinelor, este dezvoltarea leucemiilor secundare. Leucemia mieloidă acută legată de epipodofilotoxine pare să evolueze în 3 ani de tratament și a fost asociată cu anormalități citogenetice care afectează cromozomul 11q23. Incidența poate atinge 5% și pare să fie legată de doză și regim (asocierea de droguri). Incidența leucemiei secundare indusă de antracicline este mult mai mică.

Epipodofilotoxinele *etoposid* și *teniposid* sunt derivați semisintetici ai podofilotoxinei naturale, derivată din mătrăgună, *Podophillum Peltatum*. Leucopenia reprezintă toxicitatea care limitează doza pentru etoposid și teniposid, cu un nivel minim de celule albe atins după aproximativ 14 zile. Administrarea intravenoasă a ambelor medicamente poate fi asociată cu febră, hipotensiune, bronhospasm sau rareori anafilaxie. Incidența acestor simptome, posibil legată de substanța vehiculantă, poate fi minimizată prin administrare lentă, în timp de 1 h.

Antraciclinele disponibile comercial sunt *doxorubicina*, *daunorubicina* și *idarubicina*. În plus, *epirubicina* este disponibilă pentru uzul clinic în afara Statelor Unite. Sunt agenți care interferează cu ADN, dar mecanismul citotoxicității este probabil legat de interacțiunea cu topoizomeraza II, care duce la scindarea ADN-ului dublu catenar. Alte date sugerează că antraciclinele suferă una sau două reduceri, generând radicali liberi intracelulari, în special radicalul hidroxil, care este înalt citotoxic.

Antraciclinele produc o mielosupresie intensă și determină toxicitate gastrointestinală. Extravazarea în timpul perfuziei poate duce la necroză tisulară locală. În cazuri extreme, pot fi necesare grefe cutanate. Antraciclinele sunt eliminate predominant prin metabolizare hepatică; pacienții cu un nivel crescut de bilirubină serică necesită modificarea dozelor. Administrarea pe termen lung este limitată de cardiotoxicitatea dependentă de doza acumulată. Cardiomiopatia ireversibilă, cu insuficiență cardiacă congestivă severă, este un risc semnificativ la pacienții care au primit doze mai mari 500-550 mg/m^2 de doxorubicină sau daunorubicină. Radioterapia toracică anterioară sau terapia concomitentă cu ciclofosfamidă poate scădea toleranța pacientului la doza cumulată. *Dexrazosanul* este un agent chelator care poate preveni cardiomiopatia produsă de antracicline. Deși datele nu sunt încă definitive, pare să nu scadă semnificativ rata răspunsului tumoral. Este recomandat la pacienții care au primit deja 300 mg/m^2 de antraciclină.

Mitoxantrona, o antracendionă, este înrudită structural cu antraciclinele. Deși incidența cardiomiopatiei este mai scăzută decât în cazul doxorubicinei, aceasta poate totuși să apară. Pacienții care au primit doze pe termen lung mai mari de 125 mg/m^2 prezintă riscul cel mai înalt. Mitoxantrona produce o mielosupresie marcată. Dactinomicina are o activitate limitată. Produce mielosupresie și toxicitate gastrointestinală.

Agenți alchilanți Agenții alchilanți se numără printre cei mai utilizați agenți antitumorali. Aceștia duc la inhibarea sintezei ADN, prin formare de legături covalente cu acizii nucleici. Majoritatea agenților alchilanți sunt bifuncționali și sunt eficace în legarea ADN, cu ruperea ulterioară a catenelor și, în final, moartea celulară. Acești agenți leagă preferențial grupul alchil la guanină în poziția N-7 sau O 6 și la adenină sau citidină în poziții în care se află azot sau oxigen. Alchilarea ADN poate să apară în oricare fază a ciclului celular, citotoxicitatea fiind maximă la celulele aflate în cursul desfășurării acestuia. Este foarte potrivit să considerăm acești agenți ca având activitate asupra ciclului, dar fără a avea specificitate de fază. Alchilarea covalentă a ADN este mutagenă și carcinogenă, având drept rezultat complicații serioase pe termen lung, incluzând afectarea spermatogenezei și ovogenezei, ca și predispunerea la dezvoltarea leucemiei secundare.

Azoospermia, ca rezultat al tratamentului cu agenți alchilanți, a fost întâlnită la bărbați care primeau terapie pentru limfom; aceasta poate fi permanentă. Severitatea leziunilor gonadice pare să fie dependentă de doză. La unii bărbați, această complicație este reversibilă, întrucât pacienți cu azoospermie au putut avea copii. Tratamentul cu agenți alchilanți la femei a fost asociat cu amenore și atrofie ovariană, uneori permanentă. Posibilitatea reluării ciclurilor menstruale este invers proporțională cu vârsta pacientei și doza cumulată primită.

O altă complicație serioasă pe termen lung a chimioterapiei cu agenți alchilanți este dezvoltarea leucemiilor secundare. La pacienții care au primit un agent alchilant ca parte a chimioterapiei combinate pentru limfoamele Hodgkin și non-Hodgkin, incidența leucemiei mieloblastice acute secundare poate atinge 5-10%. Incidența este crescută de asocierea radioterapiei. Leucemiile secundare au apărut și în urma utilizării terapiei cu agenți alchilanți pentru mielom multiplu și carcinom ovarian. Nu toți agenții alchilanți au capacitate leucemogenică egală. De exemplu, melfalanul pare să fie asociat cu o incidență mai mare a leucemiei acute secundare decât ciclofosfamida, atunci când se utilizează în tratamentul carcinomului ovarian.

Mielosupresia este cel mai frecvent efect advers al agenților alchilanți și reprezintă toxicitatea care limitează doza. Severitatea și durata acesteia sunt variabile, în funcție de medicament. Majoritatea agenților alchilanți produc vărsături și necesită premedicație. Totuși, leziunile epiteliului gastrointestinal nu sunt semnificative.

Ciclofosfamida este unul din cei mai utilizați agenți antitumorali cu spectru larg. Ciclofosfamida este activă doar după metabolizarea la nivelul microzomilor hepatici până la 4-hidroxiciclofosfamidă. Este metabolizată în continuare în țesuturile periferice la acroleină și fosfamid iperită. Terapia cu ciclofosfamidă se poate complica cu cistită hemoragică, datorată acroleinei, produs metabolic care este excretat nemodificat în urină. Hidratarea adecvată și terapia cu doze standard și administrarea în doze mari a *mesna*, un protector al vezicii urinare, poate ajuta la prevenirea acestei complicații. Inflamația cronică a vezicii urinare ca rezultat al terapiei cu ciclofosfamidă a fost asociată cu dezvoltarea tumorilor maligne vezicale. Administrarea de ciclofosfamidă este asociată cu un sindrom de antidiureză inadecvată, datorat în special unui efect la nivelul tubului distal. Ciclofosfamida este și un agent imunosupresor puternic. În doze foarte mari a fost – rareori – asociată cu necroză miocardică acută.

Ifosfamida este un analog strâns înrudit al ciclofosfamidei, care este mai puțin mielosupresor, dar mai urotoxic. Este administrat de obicei împreună cu agentul uroprotector mesna. La pacienții care primesc ifosfamidă se poate observa o neurotoxicitate reversibilă, manifestată prin alterarea stării mentale. Melfalanul este un derivat al fenilalaninei. Are o activitate antitumorală largă, dar este utilizat în special în tratamentul mielomului multiplu și al cancerului ovarian. Melfalanul nu necesită activare hepatică și nu produce cistită hemoragică. Pare să fie unul din agenții alchilanți cu cea mai mare acțiune leucemogenă. Rareori, a fost asociat cu dezvoltarea fibrozei pulmonare. *Busulfanul* este toxic pentru celulele stem mieloide. Ca urmare, este utilizat în special în tratamentul bolilor mieloproliferative, cum este leucemia mielocitară cronică, și – în doze mari – în regimurile mielosupresoare pregătitoare înainte de transplantul de măduvă osoasă. Chiar după administrarea unor doze standard poate să apară hipoplazie medulară prelungită. De asemenea, terapia cu bisulfan se asociază – rareori – cu pneumonie interstițială și fibroză pulmonară progresivă. Simptomele clinice inițiale de tuse uscată și dispnee la efort pot progresa, chiar și după încetarea terapiei, către insuficiență respiratorie și moarte. Tratamentul

cu busulfan este asociat și cu hiperpigmentație cutanată. *Mecloretamina* (azotiperita) a fost primul agent alchilant utilizat pe scară largă în clinică, dar în prezent este folosit în mod limitat. Mecloretamina este foarte reactivă în soluție apoasă și este un iritant puternic. *Clorambucilul* este înrudit structural cu mecloretamina și este, în general, bine tolerat. Tiotepa este un agent alchilant trivalent care în prezent are un rol clinic limitat.

Derivații nitrozoureei Derivații nitrozoureei *carmustina* (BCNU) și *lomustina* (CCNU) sunt o clasă de agenți alchilanți diferențiați printr-o înaltă liposolubilitate, o penetrație excelentă în sistemul nervos central. Aceștia produc o mielosupresie întârziată, ce durează 4-6 săptămâni, și par să aibă un efect cumulativ asupra măduvei osoase. Creșterea moderată, dar reversibilă, a enzimelor hepatice este frecventă. A fost raportat și un sindrom de fibroză pulmonară asemănător celui întâlnit în tratamentul cu busulfan. Tratamentul prelungit cu derivați de nitrozouree poate avea drept rezultat insuficiență renală progresivă, chiar și după încetarea terapiei.

Compușii cu platină Compușii *cisplatin* și *carboplatin* sunt singurii compuși cu metale grele aprobați pentru utilizarea ca agenți antitumorali. Deși nu sunt agenți alchilanți propriu-ziși, în final ei leagă covalent ADN. Cisplatinul produce nefrotoxicitate și este toxic pentru celulele epiteliale tubulare proximale și distale. Hidratarea intravenoasă adecvată, cu diureză salină, însoțită de administrarea de furosemid sau manitol, poate să scadă incidența nefrotoxicității. La pacienții care primesc cisplatin, greața și vărsăturile pot fi uneori severe și prelungite. Neuropatia senzitivă și pierderea auzului pentru frecvențe înalte după mai multe cicluri de terapie apar adesea. Mielosupresia este redusă. Carboplatinul este un analog al cisplatinului, cu o nefrotoxicitate mai mică; este mai puțin emetogen, mai puțin ototoxic, dar induce o mielosupresie mai marcată.

Antibiotice antitumorale Antibioticele antitumorale sunt un grup de compuși anticanceroși izolați mai ales din microorganismele din sol. Bleomicina este un amestec de glicopeptide citotoxice. *Bleomicina* interacționează simultan cu ionul feros (Fe^{2+}) și ADN, ducând la ruperea ADN mono- și dublu-catenar, prin generarea de radicali liberi. Este citotoxică predominant în cursul fazelor G_2 și M ale ciclului celular. Bleomicina are un efect mielosupresiv slab. Cea mai serioasă toxicitate se manifestă la nivel pulmonar, ca o pneumonie interstițială cronică. Este recomandat ca dozele cumulate de bleomicină să nu depășească 200 U/m^2 și mai puțin la pacienții cu afectare pulmonară preexistentă, radioterapie toracică anterioară sau aflați la vârste avansate. Bleomicina este asociată și cu toxicitate dermatologică. Înainte de terapia cu doza întreagă se administrează adesea o doză test.

Mitomicina C este activată intracelular, după care este capabilă să lege ADN. Mitomicina C produce o mielosupresie tardivă, cu scăderea maximă a numărului de leucocite și plachete după 4-6 săptămâni. Mitomicina C poate accentua insuficiența renală progresivă, adesea în asociere cu anemie microangiopatică (sindrom hemolitic-uremic).

Alți agenți *Dacarbazina* pare să își exercite citotoxicitatea acționând ca un agent alchilant și distrugând ADN după activarea de către enzimele microzomale hepatice. Produce mielosupresie moderată. Greața și vărsăturile sunt adesea severe și persistente.

Procarbazina, un inhibitor de monoaminoxidază, este activat prin oxidare de către enzimele hepatice, după care acționează ca un agent alchilant, metilând acizii nucleici. Procarbazina produce neurotoxicitate, manifestată prin neuropatie senzitivă periferică și modificări ale temperamentului și stării mentale. Greața și vărsăturile pot fi, de asemenea, severe.

L-Asparaginaza este singura enzimă utilizată ca agent antitumoral. Tratamentul cu asparaginază are drept rezultat depleția rezervelor extracelulare de asparagină. Limfocitele au o capacitate limitată de sinteză a L-asparaginei și sunt dependente de cantitățile circulante pentru a menține sinteza proteică. La un număr semnificativ de pacienți, asparaginaza este asociată cu reacții de hipersensibilitate, incluzând anafilaxia sau boala serului. Anafilaxia poate să apară de la prima doză. Mai puțin frecvent, au fost observate hepatotoxicitatea, pancreatita și trombozele.

CHIMIOTERAPIA COMBINATĂ Majoritatea cancerelor sunt tratate cu mai mulți agenți chimioterapici. Mai multe regimuri terapeutice au fost descoperite prin mijloace empirice, însă există o serie de principii care stau la baza realizării combinațiilor de medicamente antitumorale, după cum urmează: (1) Fiecare din agenții administrați în cursul unui anumit regim trebuie să își fi demonstrat activitatea independentă împotriva tumorii specifice. Deși poate să apară o sinergie neanticipată cu alte medicamente din regim, este mai probabil ca adăugarea unui agent care singur nu produce nici un răspuns să producă efecte adverse suplimentare, fără nici un beneficiu. (2) Fiecare dintre agenți ar trebui să aibă un mecanism diferit de acțiune. În principiu, este recomandată țintirea unor puncte diferite dintr-un mecanism biochimic. Este puțin probabil ca medicamentele care inhibă aceeași enzimă sau distrug aceeași țintă să producă un efect antitumoral aditiv. (3) De asemenea, agenții nu ar trebui să prezinte rezistență încrucișată. Este puțin probabil ca o subpopulație tumorală rezistentă la un anumit agent să prezinte rezistență încrucișată la un agent care produce citotoxicitate printr-un mecanism complet diferit. (4) În sfârșit, fiecare dintre medicamente ar trebui să aibă toxicități limitante de doză diferite. Administrându-se în doze maxime doi agenți cu același profil al toxicității, se pot produce efecte adverse inacceptabile. Din nefericire, aceste principii sunt greu de îndeplinit.

Pentru depășirea mielosupresiei, a fost utilizată chimioterapia cu doze mari sau chimioterapia urmată de transplantul de măduvă osoasă. Medicamentele cele mai utile pentru transplant sunt în general agenți alchilanți, cum ar fi busulfanul și ciclofosfamida, care in vitro prezintă un răspuns liniar în ce privește relația dintre doză și distrugerea celulelor. Administrarea acestor agenți în regimurile combinate de mieloablație produce o citotoxicitate îmbunătățită asupra tumorii. În transplantul autolog, măduva osoasă a pacientului sau celule stem din circulația periferică sunt recoltate, crioconservate și apoi perfuzate după administrarea terapiei cu doze mari pe cale sistemică. În transplantul alogen, măduva osoasă a unui donator corespunzător este utilizată pentru reconstituirea sistemului hematopoietic al pacientului. Există dovezi substanțiale ce arată că, pe lângă regimurile pregătitoare cu doze mari, mecanismele imune contribuie la controlul afecțiunii maligne după transplantul alogen de măduvă osoasă. Rămâne să fie descoperiți cu precizie mediatorii așa-numitului efect grefă contra tumoare. Transplantul s-a dovedit foarte eficient în tratarea tumorilor care sunt inițial chimioresponsive, cum ar fi leucemia acută, limfoamele Hodgkin și non-Hodgkin, și carcinomul testicular. Această abordare a fost totuși ineficientă în tratarea neoplaziilor cu origine epitelială, cum ar fi carcinomul pulmonar cu celule – altele decât mici, și carcinomul colorectal.

COMPLICAȚII Fiecare regim chimioterapic administrat în doze adecvate va avea anumite efecte secundare dăunătoare asupra țesuturilor normale ale gazdei. Majoritatea complicațiilor pot fi anticipate și s-a câștigat o experiență considerabilă în tratarea și, dacă este posibil, prevenirea acestor complicații. Mielosupresia, greața și vărsăturile, stomatita și alopecia sunt complicațiile observate cel mai frecvent în asociere cu administrarea chimioterapiei.

Mielosupresia Supresia măduvei osoase indusă de chimioterapie este cea mai importantă complicație a tratamentului și este cel mai adesea factorul limitant al dozei. Mielosupresia apare în majoritatea regimurilor chimioterapice. Numărul de celule sanguine atinge de obicei valoarea minimă după 10-14 zile de tratament, cu observarea recuperării în ziua 21 și o

revenire la normal până în ziua 28. Astfel, majoritatea regimurilor chimioterapice sunt administrate în cicluri de 21-28 de zile. Totuși, regimurile care conțin droguri toxice pentru celulele stem mieloide, cum ar fi derivații de nitrozouree, implică o perioadă mai lungă pentru recuperarea măduvei osoase și sunt de obicei administrate la fiecare 6 săptămâni.

Neutropenia crește riscul complicațiilor infecțioase la pacienții care primesc chimioterapie. Orice pacient cu neutropenie (număr absolut de neutrofile sub $1,0x10^9$ pe litru) și febră necesită o evaluare medicală promptă și administrarea empirică pe cale parenterală a antibioticelor cu spectru larg. Utilizarea factorilor de creștere hematopoietici recombinați, în special factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și macrofage, pot scurta durata neutropeniei asociată cu chimioterapia (vezi „Terapia biologică“, mai jos).

Trombocitopenia poate să apară la pacienții care primesc chimioterapie, dar ea limitează mai puțin frecvent doza decât leucopenia. O creștere a timpului de sângerare al pacientului poate fi detectată atunci când numărul de plachete scade sub $100x10^9$ pe litru, dar majoritatea pacienților sunt asimptomatici la un număr de plachete mai mare de $50x10^9$ pe litru. Riscul pentru o complicație hemoragică severă, cum ar fi hemoragia intracraniană spontană, începe să crească atunci când numărul de plachete scade sub $20x10^9$ pe litru la pacienți cu leucemie acută și sub $10x10^9$ la cei cu tumori solide. Acest grad de trombocitopenie este observat de obicei în urma unor regimuri chimioterapice foarte intense, cum ar fi cele utilizate în tratamentul leucemiei acute.

Un anumit grad de anemie este anticipat în cursul chimioterapiei. Totuși, cu excepția regimurilor chimioterapice intense, transfuziile nu sunt de obicei necesare. În plus, nu există un nivel de hemoglobină sub care toți pacienții ar trebui să primească transfuzii pentru anemia indusă de chimioterapie. Mai degrabă transfuziile ar trebui administrate doar după stabilirea obiectivelor pe termen lung ale terapiei și cântărirea raportului dintre risc și beneficiu pentru fiecare pacient.

Greața și vărsăturile Greața și vărsăturile sunt efecte adverse majore ale chimioterapiei cancerului. Totuși, s-au făcut progrese semnificative în prevenirea și tratarea grețurilor și a vărsăturilor induse de chimioterapie. Acest proces a rezultat din dezvoltarea unor antiemetice noi, cu eficiență crescută, realizarea mai multor studii clinice care se adresează în mod specific acestei probleme și educarea medicilor privind prevenirea și tratamentul.

Chimioterapia pare să inducă greață și vărsături prin mai multe mecanisme. Vărsătura este controlată de două centre medulare: centrul vomei și zona trigger chemoreceptoare. Zona trigger chemoreceptoare este stimulată direct de diferite toxine sau medicamente, pentru a elibera neurotransmițători, cum ar fi dopamina, care interacționează apoi cu centrul vomei. Centrul vomei primește informații de la zona trigger chemoreceptoare și controlează procesul prin multiple tracturi aferente. În sfârșit, informațiile transmise la creier, în special de la stimuli vizuali sau olfactivi, pot stimula centrul vomei.

Agenții chimioterapici nu au toți o activitate emetogenă egală. Cisplatinul produce cele mai severe efecte adverse. Dacarbazina, doxorubicina și mecloretamina sunt, de asemenea, agenți înalt emetogeni. Alți agenți chimioterapici, în special antimetaboliții, cum ar fi metotrexatul sau fluorouracilul, produc doar greață și vărsături minime.

Prevenirea grețurilor și a vărsăturilor ar trebui să fie un obiectiv principal. Regimurile antiemetice ar trebui întotdeauna cuprinse în schema terapeutică. Tratamentul doar la nevoie este în general inadecvat. Regimurile antiemetice ar trebui să fie mai degrabă mai agresive decât insuficiente, în special la pacienții noi. Acestea pot fi ulterior modificate dacă este necesar și trebuie să fie în general proporționale cu potențialul emetogen al unui anumit regim chimioterapic.

Fenotiazinele, cum sunt proclorperazina și clorpromazina, sunt agenții antiemetici cu utilizarea cea mai largă, acțiunea lor datorându-se activității antidopaminergice și antiserotoninergice. Acestea sunt disponibile sub diferite forme, ceea ce le face utile pentru regimurile ambulatorii. Ca agenți individuali sunt eficiente doar pentru medicamentele slab emetogene, cum ar fi fluorouracilul.

Metoclopramidul, o benzamidă, pare să antagonizeze activitatea dopaminei periferic și central. Utilizat parenteral în doze mari (1-2 mg/kg la fiecare 2-4 h) poate reduce eficient greața și vărsăturile asociate cu cele mai puternice chimioterapice emetogene. Când este utilizat în doze mari, pot să apară efecte adverse extrapiramidale; în consecință, este adesea administrat împreună cu un antihistaminic, cum ar fi difenhidramina, sau cu o benzodiazepină ca lorazepamul.

Antagoniștii serotoninei, cum sunt ondansetronul și granisetronul, sunt cei mai noi și posibil cei mai eficienți agenți antiemetici. Ondansetronul pare să blocheze selectiv receptorul serotoninic $5\text{-}HT_3$, care este prezent periferic la nivelul nervului vag și central în zona trigger chemoreceptoare. Este eficient în tratamentul grețurilor și vărsăturilor produse de cisplatin, iar reacțiile distonice care pot însoți metoclopramidul lipsesc.

Dronabinolul (Marinol) conține principalul agent psihoactiv din marijuana, Δ-9-THC, și este disponibil doar sub formă de preparate orale; pare să aibă cea mai mare eficiență în cazul regimurilor chimioterapice ușor sau moderat emetogene. Produce tulburări semnificative de temperament, incluzând disforia, la un număr substanțial de pacienți.

Alți agenți sunt frecvent utilizați în regimurile antiemetice combinate. Glucocorticoizii, cum ar fi dexametazona, sunt utilizați adesea în doze mari pentru intervale scurte, în special în asociere cu metoclopramid. Benzodiazepinele sunt utilizate ca sedative la pacienții la care se anticipează apariția grețurilor și vărsăturilor și ca agenți amnestici. Antihistaminicele au proprietăți antiemetice modeste, dar sunt foarte utile în prevenirea reacțiilor distonice asociate cu fenotiazinele sau metoclopramidul.

Stomatita Stomatita este o inflamație a mucoasei bucale și o complicație majoră a chimioterapiei cancerului. Semnele precoce ale stomatitei sunt eritemul și edemul, care pot progresa către ulcerații dureroase, ce persistă câteva zile până la o săptămână sau mai mult. Ulcerațiile dureroase au drept rezultat un aport oral insuficient, cu deshidratare și malnutriție consecutivă. De asemenea, ele se pot infecta secundar, complicând și mai mult controlul pacientului. Practic, toți agenții chimioterapici vor produce stomatită dacă sunt administrați în doze suficient de mari. În cazul antimetaboliților, durata expunerii este probabil un factor de risc mai important pentru dezvoltarea stomatitei decât nivelul de vârf al drogului.

În prezent, nu există nici o metodă cunoscută de prevenire a stomatitei, cu excepția modificării dozei agentului chimioterapic. Igiena bucală meticuloasă ajută la diminuarea florei orale patogene și scade riscul dezvoltării infecțiilor secundare. Tratamentul cu anestezice topice orale, cum ar fi xilocaina, va îndepărta durerea și va ajuta la menținerea unui aport oral adecvat. Capsaicina poate controla simptomul.

Alopecia Pierderea părului indusă de chimioterapie este unul din cele mai neplăcute aspecte ale tratamentului cancerului pentru unii pacienți și se datorează efectului citotoxic direct al agenților antineoplazici asupra foliculului pilos. Alopecia tinde să fie regională și mai severă la nivelul scalpului, devenind evidentă de obicei la 1-2 săptămâni după începerea terapiei. După încetarea chimioterapiei, reîncepe creșterea părului, care ar trebui în final să revină la nivelul dinaintea tratamentului, deși poate fi diferit ca textură și culoare. Ciclofosfamida, dactinomicina, doxorubicina, paclitaxelul și vincristina produc în general cea mai marcată alopecie. Dispozitive de răcire a scalpului, care scad aparent perfuzia acestuia, au fost utilizate, cu rezultate contradictorii.

REZISTENȚA LA MEDICAMENTE Rezistența celulelor tumorale la agenții chimioterapici este o problemă centrală în oncologia medicală. Odată cu progresele în îngrijirea suportivă, cum ar fi noile generații de antibiotice, preparatele de sânge și factorii de creștere hematopoietică, îngrijirea oncologică specializată și unitățile de terapie intensivă cu tehnologie înaltă, rezistența la droguri este probabil singurul și cel mai important obstacol în obținerea unor rate înalte de terapie curativă a cancerului.

Problema rezistenței la droguri poate fi împărțită în mod convenabil în două grupe: rezistența de novo și rezistența dobândită. În cazul rezistenței de novo, celulele tumorale sunt de la început neresponsive la chimioterapie. Această situație există din nefericire în cazul majorității tumorilor solide. În cazul rezistenței dobândite, tumorile sunt inițial responsive la chimioterapie, dar terapia prelungită duce la dezvoltarea rezistenței. Rezistența dobândită este unul din principalele motive pentru care doar un mic procent din tumorile responsive sunt curabile prin chimioterapie.

Apariția clonelor rezistente în cadrul unor populații mai mari a fost observată inițial de Delbruck și Luria la bacterii și mai târziu de Law și apoi de Goldie și Coldman la celulele tumorale. Delbruck și Luria au observat că populațiile de bacterii prezentau diferite grade de rezistență la infecția cu bacteriofag. Ei au arătat că celulele rezistente erau prezente în populație datorită mutațiilor spontane care existau înainte de expunerea la fag. Dezvoltarea rezistenței era dependentă de frecvența mutației și dimensiunea populației.

Principiile Delbruck-Luria au fost extinse la biologia și tratamentul celulelor tumorale. O proprietate importantă a celulelor tumorale este instabilitatea genomică. Pe măsura creșterii tumorii de la o singură celulă până la o masă de $1x10^9$ celule, cu un volum de 1 cm^3, clinic detectabilă, aceasta suferă mutații spontane și conține o populație heterogenă de celule, dintre care unele prezintă mutații întâmplătoare, care le conferă rezistență la medicamente. Tratamentul chimioterapic va elimina celulele sensibile, lăsând să crească subclonele rezistente. În clinică, această situație apare la pacienții care au răspuns la terapie și au intrat în remisiune completă sau parțială, doar pentru a prezenta mai târziu recăderi cu tumori refractare la droguri.

Aceste concepte sugerează unele principii importante pentru maximizarea eficienței chimioterapiei. Este mai probabil ca tumorile să fie responsive la chimioterapie când sunt de dimensiuni mici, înainte de dezvoltarea unor subclone multiplu rezistente. Regimurile care nu sunt eficiente împotriva tumorilor masive pot fi curative atunci când sunt utilizate ca tratament adjuvant. Tratamentul eficient ar trebui să fie alcătuit dintr-o combinație de chimioterapice fără agenți care produc rezistență încrucișată. Probabilitatea producerii a două mutații simultane în aceeași celulă, care să confere rezistență față de două clase diferite de agenți, este scăzută, fiind rezultatul a două probabilități independente. Astfel, cu cât este mai mare numărul de medicamente fără rezistență încrucișată administrate în doză completă eficientă, cu atât mai mare este șansa de a elimina întreaga populație tumorală.

Conceptul chimioterapiei combinate pare a fi foarte util, dar trebuie înțelese limitele acestuia. Mai întâi, mulți dintre agenții antitumorali, cum ar fi agenții alchilanți, antraciclinele și epipodofilotoxinele, sunt agenți mutageni. În al doilea rând, mulți dintre agenții antitumorali prezintă rezistență încrucișată.

Mecanismul rezistenței la un singur medicament Majoritatea cunoștințelor despre rezistența la drog este rezultatul studiilor in vitro. Liniile celulare au devenit rezistente la diferiți agenți chimioterapici prin selecția lor treptată în prezența unor concentrații crescânde de medicament. Prin compararea liniilor rezistente cu linia celulară parentală au putut fi identificate mecanismele rezistenței. Determinarea importanței clinice a acestor mecanisme in vitro a fost un proces lent și dificil. În tabelul 86-4 sunt exemplificate mecanisme specifice de rezistență care au fost determinate pentru unii agenți.

Mecanismele rezistenței multiple la medicamente În clinică, rezistența la chimioterapie este adesea caracterizată prin rezistența la mai multe medicamente. Fenomenul rezistenței multiple la medicamente in vitro a fost descris pentru prima dată în anii ’70 de către Biedler și Ling. Celulele selectate pentru rezistența față de un medicament prezentau rezistență încrucișată față de alți compuși neînrudiți structural și funcțional. Medicamentele față de care se naște rezistența multiplă includ antraciclinele, alcaloizii din vinca, epipodofilotoxinele și alți agenți, cum ar fi taxanele. Celulele cu rezistență multiplă prezintă o acumulare scăzută a agenților citotoxici, aparent datorată unui eflux dependent energetic. Liniile celulare rezistente exprimă în exces o glicoproteină membranară de 170 kDa denumită glicoproteina P sau o proteină membranară de 190 numită proteina rezistenței multidrog (MRP), ambele fiind proteine care leagă ATP-ul.

Efluxul mediat de glicoproteina P poate fi contracarat printr-un număr în creștere de agenți modulatori. Acești agenți chimiosensibilizanți, cum ar fi verapamilul, chinina și ciclosporina A au produs toxicitate inacceptabilă la dozele necesare inhibării activității glicoproteinei P. Analogi mai noi, cum ar fi dexverapamilul și PSC 833 (un derivat de ciclosporină), au intrat în studiie clinice, în încercarea de a depăși problema rezistenței multiple. Agenții care modulează activitatea MRP întâmpină câteva dificultăți. În timp ce exprimarea glicoproteinei P și a MRP sunt mecanisme bine definite in vitro ale rezistenței la droguri, rolul lor clinic rămâne să fie complet precizat. Într-un număr mic de tumori, cum ar fi leucemia mieloblastică acută sau neuroblastomul la copii, exprimarea glicoproteinei P de la început poate fi un semn de prognostic nefavorabil.

Activitatea și/sau exprimarea modificată a topoizomerazei II a produs rezistență față de antracicline, epipodofilotoxine și alți agenți, printre care dactinomicina și mitoxantronul. Modificarea activității topoizomerazei poate să apară și la celulele care prezintă simultan mai multe mecanisme de rezistență multiplă. Semnificația clinică a rezistenței mediate de topoizomeraza II este necunoscută.

A fost descrisă, de asemenea, o creștere a activității căilor de detoxifiere a glutationului și o creștere a concentrației intracelulare de glutation redus. Rezistența față de agenții alchilanți, incluzând derivații de mecloretamina și nitrozouree, ca și față de antracicline, a fost asociată cu o detoxifiere crescută a glutationului. Butionin-sulfoximinul, un agent care scade nivelurile celulare ale glutationului, a fost introdus în studiile clinice ca un agent chimiosensibilizant. Eșecul depășirii morții celulare programate ca răspuns la stress-ul genotoxic poate contribui la rezistența față de chimioterapie și radioterapie.

Tabelul 86-4

Mecanismul rezistenței la un singur medicament

Mecanism	Medicament	Scop
Transport deficitar	Metotrexat	Transportor de folați
	Citarabina	Transportor nucleozidic
	Mecloretamina	Transportor colinic
Scăderea enzimei activatoare	Citarabina	Deoxicitidin kinaza
	Mercaptopurina	Hipoxantin-guanin fosforibosil transferaza
	Metotrexat	Folil-poliglutamilat sintetaza
Creșterea inactivării drogului	Bleomicina	Bleomicin hidrolaza
	Ciclofosfamida	Aldehid dehidrogenaza
	Citarabina	Citidin dezaminaza
Creșterea producției de enzimă țintă	Fluorouracil	Timidilat sintetaza
	Metotrexat	Dihidrofolat reductaza
	Pentostatin	Adenozin dezaminaza
Modificări ale țintei	Fluorouracil	Timidilat sintetaza
	Hidroxiuree	Ribonucleotid reductaza
	Vincristina	Tubulina

Proteina Bcl-2 este modulatorul-cheie al apoptozis-ului, putând preveni căile apoptozei dependente sau nu de p-53. Alte proteine omoloage, Bcl-X și Bax, sunt implicate în reglarea apoptozis-ului. Bcl-X este exprimată în două forme prin diferite lanțuri ARN. Bcl-X_L acționează ca Bcl-2 în prevenirea apoptozis-ului. Cu toate acestea, Bcl-X_S și Bax par să promoveze moartea celulară, doar dacă funcția lor nu este blocată de heterodimerizarea cu Bcl-2. Importanța clinică a acestei familii proteice pentru rezistența la chimioterapie este în zona investigațiilor active.

TESTAREA NOILOR MEDICAMENTE După demonstrarea în anii '40 a faptului că unele droguri au efecte antitumorale, National Cancer Institute a început un program pe scară largă de testare a drogurilor. Noi compuși sunt testați în prezent privind activitatea împotriva a aproximativ 60 de linii celulare maligne umane reprezentând multe din cele mai frecvente tumori solide. Compușii care dovedesc activitate antitumorală in vitro sunt apoi testați pentru activitatea împotriva tumorilor umane grefate la șoareci. Compușii care se dovedesc promițători sunt în continuare testați toxicologic și pentru stabilirea formulei înainte de începerea testelor clinice. Agenții antitumorali trec printr-o serie de teste clinice înainte de a fi acceptați pentru utilizare clinică pe scară largă. Există în prezent trei faze distincte de testare. Pot fi necesari 10 ani sau mai mult de la testele inițiale până la aprobarea de către Federal Drug Administration a utilizării pentru o indicație specifică.

Studiile din *faza I* sunt efectuate pentru a determina toxicitatea medicamentului la oameni. Pentru a fi selecționați, pacienții trebuie să aibă un cancer neresponsiv la terapiile disponibile. Doza inițială este aleasă pe baza studiilor pe animale. În general, mici cohorte de pacienți sunt tratate cu o anumită doză înaintea creșterii secvențiale a dozei. Creșterea dozei se continuă până când se atinge o toxicitate limitantă a dozei, care definește doza maximă tolerată. Întrucât studiile din faza I sunt efectuate pe loturi relativ mici sau adesea la pacienți cu diverse tipuri de tumori tratați anterior intensiv, lipsa răspunsului tumorii nu exclude utilitatea clinică.

Studiile din *faza a II-a* au scopul de a determina dacă medicamentul este activ pentru un anume tip de tumoră. În general, sunt tratate mici grupe de pacienți cu neoplazii avansate de un anumit tip, în funcție de doza și schema de administrare stabilită prin studiile din faza I. Pentru a evalua capacitatea terapiei, pacienții trebuie să prezinte o masă tumorală măsurabilă. Un anumit compus traversează în general mai multe stadii de fază II pentru un spectru larg de tipuri de tumori. După completarea acestor studii, se ia o decizie bazată pe datele disponibile, de continuare cu faza a III-a sau de abandonare a testărilor ulterioare. În general, compușii care induc răspuns la 20% sau mai puțini pacienți nu sunt suficient de dezvoltați.

Studiile din *faza a III-a* sunt proiectate pentru a testa agentul în comparație cu terapia standard existentă pentru o anumită tumoare. Această testare necesită de obicei un studiu aleator dublu orb. În general, în momentul tratamentului, pacienții nu au primit o terapie anterioară. Studiile din faza a III-a necesită un număr mai mare de pacienți și frecvent sunt efectuate în mai multe centre.

AGENȚII DE DIFERENȚIERE Modelele de transformare neoplazică includ fenomenul de involuție a maturizării. Observațiile clinice ale maselor reziduale diferențiate după tratament al celulelor germinative tumorale sau neuroblastomului cu agenți citotoxici a sugerat că terapia care tinde să promoveze diferențierea celulară a tumorii poate fi eficientă. Studii in vitro au demonstrat că o varietate de compuși pot determina diferențierea celulelor tumorale și pot determina caracteristici ale fenotipurilor mai mature. Agenții cum ar fi retinoizii, vitamina D, esteri de phorbol și compușii polari/planari (dimetil sulfoxid) au fost descriși pentru efectele lor asupra liniilor celulare tumorale.

Retinoizii stimulează creșterea precursorilor mieloizi și eritrozi normali în culturi, precum și diferențierea liniilor celulare din leucemia mieloidă acută in vitro. Studii clinice au arătat că *tretinoinul* (ATRA= all-*trans*-retinoic acid) induce remisiunea la o mare proporție dintre pacienții cu leucemie promielocitară acută, cu toate că durata remisiunii a fost scurtă (<6 luni). Tretinoinul produce adesea cefalee și dermato-toxicitate. Totuși, puțini pacienți vor prezenta febră, infiltrate pulmonare și dificultăți respiratorii. Tratamentul prompt cu glucocorticoizi poate preveni agravarea sindromului de hiperpermeabilitate capilară. Evaluarea clinică a tretinoinului, ca și a altor retinoizi și agenți de diferențiere, continuă.

TERAPIA ENDOCRINĂ Terapia endocrină a neoplaziilor responsive la hormoni este dependentă de existența unui mecanism de control al creșterii celulare derivat din cel al țesuturilor normale din care a apărut tumora. Prezența receptorilor pentru estrogeni și progesteron în carcinomul mamar prezice un răspuns la terapia endocrină. Majoritatea agenților hormonali antitumorali sunt agoniști sau antagoniști funcționali din familia steroizilor. Hormonii steroidieni se leagă de receptorii intracelulari specifici și induc o modificare a conformației receptorilor. Complexul hormon-receptor interacționează cu ADN și prin aceasta funcționează ca un factor de transcripție care reglează expresia genelor.

Adrenocorticosteroizii Ei sunt frecvent utilizați în regimurile combinate, datorită nesuprapunerii reacțiilor adverse cu cele ale multor agenți chimioterapici și absenței în special a mielosupresiei. Hormonii corticosteroizi sunt activi în tratamentul leucemiilor limfocitare și al limfoamelor. Ei funcționează prin legarea de receptori specifici pentru glucocorticoizi prezenți în celulele limfoide și aparent produc moartea celulară programată sau apoptoză. Deși sunt disponibili mai mulți glucocorticoizi de sinteză, agenții utilizați cel mai frecvent în terapia cancerului sunt *prednisonul*, *metilprednisolonul* și *dexametazona*.

Antiandrogenii Antiandrogenul *flutamid* blochează eficient legarea androgenilor de receptorii din țesuturile periferice. Deși nivelurile serice de testosteron pot crește, cele din țesuturile țintă sunt scăzute. Flutamidul este utilizat în tratamentul carcinomului prostatic diseminat. Este adesea utilizat după orhiectomie sau împreună cu un leuprolid. Are efecte adverse antiandrogenice predictibile la bărbați, incluzând ginecomastia, scăderea libidoului și impotența. A fost raportată, de asemenea, creșterea testelor funcționale hepatice.

Estrogenii Terapia estrogenică reprezenta în trecut principala metodă în tratamentul paliativ al carcinomului prostatic diseminat. În carcinomul prostatic, estrogenii au o puternică funcție antiandrogenică. Estrogenii sunt utilizați uneori în tratamentul paliativ al carcinomului mamar. Două preparate utilizate curent sunt *dietilstilbestrol* (DES) și *etinilestradiol*. Terapia estrogenică poate exacerba cardiopatia ischemică coexistentă, predispune la fenomene tromboembolice și poate duce la retenție hidrică. La bărbați, ginecomastia și impotența sunt frecvente.

Antiestrogenii Antiestrogenul *tamoxifen* este larg utilizat în tratamentul cancerului mamar. Este utilizat atât ca adjuvant la femeile aflate în perioada postmenopauză, cât și ca terapie paliativă pentru afecțiuni metastatice pre- și postmenopauză. Tamoxifenul se leagă direct de receptorul estrogenic și pare să funcționeze ca un slab agonist/antagonist. Are un timp de înjumătățire plasmatică lung și sunt necesare 4 săptămâni sau mai mult pentru atingerea unui nivel stabil. Tamoxifenul poate produce amenoree, bufeuri și, ocazional, greață și vărsături. S-a raportat o creștere modestă a riscului de fenomene tromboembolice. Administrarea cronică este asociată cu o creștere ușoară a riscului de apariție a cancerului endometrial. Pe de altă parte, tamoxifenul scade riscul de moarte de cauză cardiovasculară și previne osteoporoza.

Progestativele Agenții progestativi, cum ar fi *medroxiprogesteronul* sau *megestrol acetatul*, sunt utilizați în tratamentul carcinomului endometrial și al carcinomului mamar. Mecanismul lor de acțiune este neclar; totuși, studiile sugerează că: pot întrerupe axul hipotalamo-hipofizo-gonadic; pot modifica expresia receptorilor estrogenici sau pot avea efecte androgen-like. Progestativele determină frecvent neregularități ale ciclului menstrual. Retenția hidrică, creșterea enzimelor hepatice și fenomenele tromboembolice au fost raportate ca efecte adverse.

Inhibitorii aromatazei *Aminoglutetimidul* inhibă mai multe enzime responsabile pentru conversia androgenilor în estrogeni în țesuturile periferice. El inhibă, de asemenea, conversia colesterolului în pregnenolon, o treaptă cheie în biosinteza hormonilor steroidieni. Tratamentul cu aminoglutetimid realizează o adrenalectomie medicală, iar pacienții care primesc doze mari pot necesita susținere cu hidrocortizon și/sau mineralcorticoid. Este utilizat în tratamentul paliativ al carcinomului mamar metastatic. Efectele adverse includ simptome neurologice ușoare și dermatologice. Rareori apar leucopenie și trombocitopenie, care se remit însă rapid după întreruperea tratamentului.

Agoniștii hormonului de eliberare a gonadotrofinelor Agonistul hormonului de eliberare a gonadotrofinelor (GnRH – gonadotropin-releasing hormone), *leuprolidul*, este utilizat în carcinomul prostatic diseminat. Stimularea continuă a hipofizei de către GnRH, față de stimulare intermitentă în condiții normale, duce în final la o scădere a secreției de LH și FSH, cu diminuarea consecutivă a nivelului androgenilor. În timpul primei săptămâni de terapie, o eliberare inițială de LH și FSH poate determina o înrăutățire a simptomelor, care poate fi prevenită prin instituirea tratamentului antiandrogenic. Sunt întâlnite și efecte antiandrogenice, ce includ ginecomastia, bufeuri și impotența.

Analogii somatostatinei *Octreotidul*, un analog al somatostatinei, este utilizat în tratamentul simptomatic al pacienților cu carcinoid metastatic sau tumori ce secretă peptidul intestinal vasoactiv. Analogii somatostatinei inhibă eliberarea peptidelor gastrice și pancreatice, pe lângă inhibarea eliberării hormonului de creștere. Pacienții care primesc octreotid prezintă o diminuare accentuată a simptomelor legate de afecțiunea endocrină. Drogul trebuie injectat subcutanat de două sau trei ori pe zi pentru a menține o ameliorare adecvată a simptomelor. Întrucât somatostatina inhibă secreția de insulină, pacienții trebuie monitorizați pentru hiperglicemie.

TERAPIA BIOLOGICĂ

Termenul de *modificatori ai răspunsului biologic* este utilizat pentru a sugera că acești agenți funcționează mai degrabă prin modificarea răspunsului gazdei față de cancer decât prin citotoxicitate directă. Evaluarea utilității clinice a acestor agenți a fost adesea dificilă, întrucât paradigmele chimioterapiei citotoxice sunt în general inadecvate pentru agenții biologici. Adesea, răspunsul biologic optim nu se corelează cu doza maximă tolerată. De obicei, agenții biologici au o activitate de vârf între anumite limite; concentrații mai înalte sau mai scăzute pot avea drept rezultat un efect suboptim. Astfel, doza clinică optimă este cea care produce efectul maxim și nu cea mai înaltă doză tolerată fără efecte adverse inacceptabile.

IMUNOTERAPIA Manipularea răspunsului imun al gazdei este un țel major al terapiei biologice. Studiile pe animale au stabilit că sistemul imun poate recunoaște și elimina tumorile maligne in vivo. Rejecția celulelor tumorale la unele modele animale pare să fie mediată primar de limfocitele citotoxice, inclusiv limfocitele T citotoxice și celulele NK (natural killer). Alți efectori celulari, cum ar fi celulele T helper, celulele B, macrofagele, pot participa. Totuși, răspunsul imun antitumoral s-a demonstrat cu dificultate la pacienții cu cancer. Mai mult, recunoașterea imună a celulelor maligne poate să aibă loc fără rejecția tumorii. Imunoterapia în cancer încearcă să producă răspunsuri imune eficiente față de tumorile umane. Abordările terapeutice au inclus administrarea de anticorpi monoclonali, citokine imunomodulatoare, celule imunocompetente autologe sau allogenice și vaccinuri tumorale.

Anticorpii monoclonali Odată cu dezvoltarea tehnicilor de hibridizare, capacitatea de a produce anticorpi monoclonali față de un determinant antigenic specific a produs mari speranțe în ceea ce privește utilizarea acestora pe scară largă în terapia cancerului. Anticorpii monoclonali au devenit instrumente importante în diagnosticul cancerului, dar utilizarea lor în terapia cancerului a rămas în stadiu de cercetare. Studiile care au folosit doar anticorpi monoclonali pentru terapia citotoxică au fost ineficiente.Obstacolele au constat în dificultatea de a stabilii definirea serologică a antigenelor specifice tumorale, modularea antigenică a celulelor tumorale, precum și apariția anticorpilor umani anti-șoarece. Anticorpii împotriva antigenelor tumorale au fost conjugați cu diferite medicamente, radioizotopi sau toxine și administrați pacienților. De asemenea, în transplantul autolog de măduvă osoasă anticorpii monoclonali au fost utilizați pentru epurarea de celulele tumorale a măduvei osoase recoltate înainte de reinfuzie.

Determinarea fenotipului imun în leucemii și limfoame, utilizând anticorpi monoclonali direcționați în special împotriva antigenelor de diferențiere mieloidă și limfoidă, a îmbunătățit înțelegerea istoriei naturale a acestor boli și a facilitat diagnosticarea. Determinarea fenotipului imun se face în prezent de rutină la toate specimenele limfoide și mieloide. Anticorpii monoclonali serici sunt folosiți frecvent pentru monitorizarea evoluției tumorilor solide. CA-125 poate fi folosit pentru monitorizarea carcinomului ovarian, iar antigenul specific prostatic (PSA) pentru monitorizarea cancerului de prostată, cu toate că folosirea pe scară largă a PSA în screening este controversată.

Citokinele imunomodulatorii Citokinele sunt un grup de proteine mesagere intercelulare care includ interferonul și interleukinele. Interferonii α și β au un receptor celular comun și sunt denumiți interferoni de tip I. *Interferonul* α este produsul unei familii de gene cu cel puțin 20 membri, în timp ce interferonul β este produsul unei singure gene. Interferonii de tip I au efecte imunoreglatoare și antiproliferative. Interferonul α recombinat este aprobat pentru utilizare în tratamentul leucemiei mieloide cronice, leucemiei cu celule păroase și al sarcomului Kaposi din SIDA. De asemenea, este activ în limfomul non-Hodgkin de grad scăzut, mielomul multiplu, melanomul cu risc mare și carcinomul renal. Interferonul γ, produs de limfocite, este denumit *interferon de tip II* și are proprietăți imunomodulatoare diferite de interferonii de tip I. Pare să aibă o activitate antitumorală mai scăzută decât interferonul de tip I când este administrat ca agent unic. Este aprobat pentru utilizare în boala granulomatoasă cronică, dar rămâne în studiu ca agent antitumoral. Toți interferonii produc un sindrom gripal cu febră, stare generală alterată, mialgii și astenie. Leucopenia moderată este, de asemenea, frecventă și poate fi observată și creșterea transaminazelor hepatice.

Interleukinele sunt citokine care funcționează predominant ca mesageri leucocitari. Până în prezent au fost identificate cel puțin 17 interleukine și multe dintre ele au intrat în studii clinice, însă doar interleukina-2 recombinată este un agent anticanceros aprobat. Interleukina-2 (IL-2), cunoscută anterior ca factor de creștere a celulelor T, este un hormon cheie în imunitatea mediată celular. Ea stimulează proliferarea celulelor T și „natural killer" (NK). În studii ulterioare, administrarea de IL-2 a determinat un răspuns la câțiva pacienți cu carcinom renal și melanom metastatic, un procent (5-10%) din pacienți obținând un răspuns complet asociat cu supraviețuire îndelungată liberă de boală. Însă, complicațiile cardiovasculare, mai ales

sindromul de hiperpermeabilitate capilară, au fost suficiente pentru a impune realizarea tratamentului într-o unitate de terapie intensivă. Au fost observate multiple alte efecte sistemice, în general reversibile după întreruperea terapiei, incluzând afectare renală, hepatică, pulmonară, neurologică, hematopoietică și dermatologică. Studii efectuate pe pacienții ambulatori, care au folosit doze reduse, adesea sub forma infuziei continue, au dus la scăderea toxicității acute. Doza optimă și schema de administrare a IL-2 rămân să fie determinate.

Celelalte interleukine trebuie investigate în continuare. *Interleukina 4* este produsă în principal de celulele T și mastocite; are diverse efecte imunohematopoietice. Câteva studii de fază I/II ale IL-4 ca unic agent terapeutic sau în combinație cu IL-2 au fost finalizate. Deși IL-4 poate fi administrată cu toxicitate moderată, ratele scăzute ale răspunsului tumoral au scăzut entuziasmul pentru rolul său decisiv ca agent antitumoral. *Interleukina 6* este o citokină pleiotropă cu activitatea antiproliferativă directă într-o multitudine de modele tumorale, asociat activității imunohematopoietice care afectează direct celulele B, celulele T, megacariocitele. Studiile clinice au început să aprecieze IL-6 ca pe un agent antitumoral și trombopoietic. *Interleukina 12* stimulează funcția celulelor T și a celulelor NK. Studii de faza I, care au administrat IL-12 la pacienții cu cancer și SIDA, au fost efectuate, iar studiile continuă.

Factorul de necroză tumorală (TNF) joacă un rol central în răspunsul inflamator. Administrarea TNF produce răspunsuri imunosupresive tumorale pe modelele animale. Totuși, toxicitatea pronunțată (mai ales cardiovasculară) apărută la oameni după administrarea sistemică, asociată cu o rată de răspuns tumoral scăzută, a limitat interesul clinic. Administrarea TNF pentru terapia locală sau regională, cum ar fi în perfuzia izolată la un membru, este în curs de investigare.

Terapia celulară Terapia celulară constă în transferarea de celule efectorii imune autologe sau allogene către o gazdă cu o tumoră. Efectorii autologi sunt, în general, activați și multiplicați ex vivo înainte de administrare. Celulele killer activate de limfokine (LAK), produse prin cultivarea limfocitelor sangvine periferice cu IL-2, pot liza direct celule proaspăt izolate din tumori solide. Cu toate acestea, administrarea celulelor LAK produse ex vivo împreună cu IL-2 nu pare să fie mai eficientă decât administrarea doar a IL-2. Limfocitele infiltrative tumorale (TIL), izolate direct din tumorile solide, pot fi înmulțite ex vivo cu IL-2. În sisteme experimentale, TIL demonstrează eficacitate tumorală mai semnificativă decât celulele LAK. Deși studiile clinice la pacienții cu melanom metastazat par să fie promițătoare, nu se știe dacă administrarea TIL este mai eficientă decât adminstrarea IL-2. Celulele efectorii imune allogenice au fost folosite în tratamentul pacienților care au avut recădere după transplant medular. Din punct de vedere clinic, citogenetic, molecular, remisiunea completă a fost indusă la pacienții cu leucemie mieloidă cronică după infuzie de celule derivate de la donator. Complicațiile au fost boala grefă-versus-gazdă și mielosupresia (vezi capitolul 116).

Vaccinuri tumorale Căutarea vaccinurilor pentru cancer eficiente la oameni a fost stimulată de modelele animale care au demonstrat protecție tumorală după imunizare cu tumori sinergice sau derivatele lor. Cu toate acestea, rejecția tumorilor solide prestabilite anterior în sistemele experimentale a fost posibilă, în general, doar când a fost combinată cu o reducere a masei tumorale, de exemplu, chirurgicală. Cu toate acestea, vaccinurile tumorale se pot dovedi mai eficiente la oameni, atunci când sunt folosite ca adjuvanți sau în afectări minime. Stabilirea imunogenelor optime a rămas fără rezolvare. Injectarea de autologi, reprezentați de celule tumorale întregi (nemodificate, modificate sau cu adjuvanți), a dus la răspunsuri tumorale obiectivate ca fiind modeste la unii pacienți cu melanom.

Tabelul 86-5

Folosirea factorilor de stimulare a coloniilor la pacienții cu cancer

Circumstanță	Recomandare
Prima administrare (începând cu primul ciclu de chimioterapie)	Nu se recomandă folosirea de rutină (decât dacă se așteaptă neutropenie febrilă la peste 40% din pacienți sau pacienții au un factor de risc preexistent)
A doua administrare (după un episod de neutropenie febrilă)	Poate fi folosit, deși reducerea dozelor de chimioterapic poate fi o alternativă, doar dacă intensitatea dozei este importantă
Pacienți neutropenici afebrili	Nu se recomandă folosirea de rutină
Pacienți neutropenici febrili	Pot fi folosiți dacă sunt prezentI factori predictivi ai deteriorării (pneumonie, hipotensiune, sepsis, infecție micotică)
Pentru a face posibilă creșterea dozelor de chimioterapic	Nu se recomandă pentru folosirea de rutină
Pentru a scurta durata neutropeniei după transplantul medular	Poate fi recomandat de rutină pentru mobilizarea precursorilor sangvini periferici și pentru a grăbi reconstrucția hematopoietică
La pacienții cu leucemie mieloidă acută	Poate fi folosită după inducția chimioterapiei la pacienții de peste 55 ani
La pacienții cu mielodisplazie	Poate fi folosită intermitent (dacă neutropenia și infecțiile recurente sunt prezente)

Cu toate acestea, rata scăzută a răspunsului și durata mică de remisiune au necesitat investigații suplimentare. Tehnicile de transfer genetic pentru a induce exprimarea moleculelor imunomodelatoare, cum ar fi B7, IL-12 sau factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și macrofage (GM-CSF), pot crește imunogenicitatea tumorilor autologe.

FACTORII DE CREȘTERE HEMATOPOIETICĂ

Creșterea și diferențierea hematopoietică sunt reglate de citokine, cunoscute ca factori de stimulare a coloniilor (CSF). Acești agenți au fost inițial definiți de abilitatea lor de a stimula și susține formarea coloniilor hematopoietice in vitro, folosind culturi semisolide. Astfel, clasificarea citokinelor ca fiind CFS sau interleukine este un artefact istoric. Izolarea și dezvoltarea clinică succesivă a factorilor de creștere hematopoietică a schimbat substanțial îngrijirea pacienților care primesc chimioterapie mielosupresivă. Mai ales doi agenți care susțin maturarea neutrofilelor, factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și macrofage (GM-CSF) și factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) au primit acceptarea largă, în ciuda faptului că utilizarea clinică la nivel optim nu a fost definită. Pentru a ajuta mai bine clinicienii, American Society of Clinical Oncology (ASCO) și European Consensus Conference au prezentat afișe pentru a rezuma datele clinice și a stabili ghiduri de folosire a factorilor de stimulare a coloniilor. Ghidurile ASCO sunt rezumate în tabelul 86-5 (vezi și capitolul 105).

GM-CSF promovează diferențierea precursorilor mieloizi în granulocite, monocite și eozinofile mature. De asemenea, stimulează creșterea precursorilor hematopoietici pluripotenți. GM-CSF recombinat accelerează refacerea mieloidă după transplant autolog de măduvă osoasă. Administrarea GM-CSF asociază simptome constituționale cum ar fi febră, frisoane, mialgii, anorexie, letargie și dureri osoase. G-CSF stimulează creșterea și diferențierea precursorilor neutrofilici interesați. Administrarea G-CSF poate scurta perioada de neutropenie asociată supresiei medulare indusă de chimioterapie. Experiența clinică sugerează că G-CSF poate fi mai bine tolerat decât GM-CSF, dar studii randomizate comparând cele două citokine nu au fost date publicității. Durerile osoase sunt cel mai frecvent efect advers al G-CSF

Interleukina 3 stimulează creşterea şi diferenţierea precursorilor hematopoietici multi-potenţi, la fel ca şi a precursorilor seriei eritrocitare, mieloide şi megacariocitare. Studiile clinice au fost dezamăgitoare.

Eritropoietina, principalul reglator al eritropoiezei, induce maturarea eritrocitară în celulele precursoare interesate şi creşte eliberarea reticulocitelor din măduva osoasă. Eritropoietina este produsă de rinichi şi ficat ca răspuns la hipoxie. Eritropoietina recombinată este evident benefică în tratamentul deficitelor, cum ar fi anemia din insuficienţa renală cronică. Anemia de diverse grade apare la pacienţii cu chimioterapie; studiile clinice au demonstrat că eritropoietina este moderat eficientă pentru ameliorarea acestei forme de anemie, la cel puţin 2 luni de folosire. Totuşi, mulţi pacienţi cu cancer suferă de anemie din cauza bolii cronice; aceasta este asociată cu un răspuns slab la eritropoietină, astfel încât este puţin probabil să beneficieze de pe urma ei.

Trombopoietina (anterior cunoscută ca ligandul Mp1) a fost identificată. Ea susţine maturaţia megacariocitelor şi producţia plachetelor; a intrat în studiile clinice.

Citokinele care par a fi răspunzătoare de menţinerea celulelor stem multi-potente au fost, de asemenea, identificate. *Ligandul Flk2/Flt3* şi *celula stem* sau *factorul Steel* activează specific receptorii tirozin kinazei, care par să apară numai la nivelul celulelor stem primitive. Ei acţionează sinergic cu factorii de creştere hematopoietică care intervin mai târziu, cum ar fi IL-3 sau GM-CSF, pentru a produce proliferarea şi expansiunea precursorilor hematopoietici. Ei au fost de curând introduşi în testarea clinică la oameni.

BIBLIOGRAFIE

American Society Of Clinical Oncology Update Of Recommendations For Use Of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Oncol 14:1957, 1996

Boogaerts M et al: Granulocyte growth factors: Achieving a consensus. Ann Oncol 6:237, 1995

Chabner BA, Longo DL: *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*. Philadelphia, Lippincott, 1996

Devita VT et al (eds): *Biologic Therapy of Cancer*, 2d ed. Philadelphia, Lippincott, 1995

Drugs Of Choice For Cancer Chemotherapy . Med Let 37:25, 1995

Fisher DE: Apoptosis in cancer therapy: Crossing the threshold. Cell 78:539, 1994

Holland JF et al (eds): *Cancer Medicine*, 4th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1996

Pizzo PH: Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 328:1323, 1993

87 INFECŢIILE LA PACIENŢII CU AFECŢIUNI NEOPLAZICE

Robert Finberg

Infecţiile reprezintă o cauză obişnuită de deces şi, mai mult, o cauză frecventă de morbiditate la pacienţii cu diferite varietăţi de neoplasme. Studiile realizate prin autopsie arată că majoritatea deceselor din leucemia acută şi jumătate din decesele din limfom sunt cauzate direct de infecţii. O dată cu intensificarea chimioterapiei, pacienţii cu tumori solide au devenit mai predispuşi la decesele prin infecţii decât prin boala de bază.

O predispoziţie fizică pentru infecţii (tabelul 87-1) poate fi rezultatul unei soluţii de continuitate la nivelul tegumentelor, produsă de neoplasme; de exemplu, un carcinom cu celule scuamoase poate cauza o invazie locală a epidermului, permiţând bacteriilor să ajungă la ţesutul subcutanat, unde favorizează dezvoltarea celulitei. Obstrucţia unor orificii normale poate predispune la infecţii. Obstrucţia ureterului prin tumoră poate determina infecţie de tract urinar, iar obstrucţia ductului biliar, colangită. O parte din răspunsul normal al gazdei împotriva infecţiilor depinde de evacuarea continuă a viscerelor; fără evacuare, puţinele bacterii prezente ca rezultat al bacteriemiei sau rezultate din tranzitul local se vor multiplica, determinând boala.

O problemă similară pot pune pacienţii ai căror noduli limfatici au fost afectaţi prin chirurgie radicală, în particular, pacienţii care au suferit disecţii radicale de ganglioni limfatici. O problemă clinică comună după mastectomia radicală este dezvoltarea celulitei (de obicei cu streptococi sau stafilococi) pe fondul limfedemului şi/sau drenajului limfatic inadecvat. În majoritatea cazurilor, această problemă poate fi rezolvată prin măsuri locale de drenaj, care să prevină acumularea fluidului şi discontinuităţile la nivelul tegumentului, însă profilaxia cu antibiotice poate fi necesară în cazuri refractare.

O problemă severă, obişnuită la mulţi bolnavi cu cancer, o constituie scăderea capacităţii sistemului reticuloendotelial de epurare a microorganismelor după splenectomie. Splenectomia este obişnuită la pacienţii cu boală Hodgkin şi în tratamentul leucemiei cu celule păroase, leucemiei limfatice cronice (LLC) şi în purpura trombocitopenică idiopatică refractară. Chiar după terapia curativă pentru boala de bază, lipsa splinei predispune aceşti pacienţi la infecţii rapid fatale. Lipsa splinei după un traumatism predispune, în mod similar, gazdele normale la infecţie severă chiar şi după 25 de ani de la splenectomie. Pacientul splenectomizat trebuie să fie înştiinţat despre riscul infecţiilor cu anumite organisme, cum sunt protozoarul *Babesia* (capitolul 216) şi *Capnocytophaga canimorsus* (denumit în trecut dysgonic fermenter 2 sau DF – 2), o bacterie care se găseşte în gura animalelor (capitolul 135). Deoarece bacteriile capsulate (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* şi *Neisseria meningitidis*) sunt organismele cele mai frecvente asociate cu sepsisul postsplenectomie, persoanele splenectomizate trebuie să fie vaccinate (şi revaccinate; vezi tabelul 87-2) împotriva polizaharidelor capsulate ale acestor organisme. Mulţi clinicieni recomandă pacienţilor splenectomizaţi o mică cantitate de antibiotice împotriva *S. pneumoniae, N. meningitidis* şi *H. influenzae,* pentru a evita sepsisul acut şi sever, în eventualitatea că aceşti pacienţi nu se pot prezenta pentru îngrijiri medicale imediat după debutul febrei sau al altor simptome de infecţie bacteriană.

Gradul suspicionării unei infecţii cu anumite organisme depinde de tipul cancerului diagnosticat (tabelul 87-3). Diagnosticul mielomului multiplu sau al LLC impun măsurarea nivelelor de imunoglobuline şi luarea în considerare a plasmaferezei sau a profilaxei antibiotice. (În cazul LLC, profilaxia antibiotică pentru patogenii potriviţi s-a dovedit a fi o măsură de prevenţie eficientă din punctul de vedere al costului efectiv.) Asemănător, pacienţii cu leucemie acută limfoblastică (LAL), pacienţii cu limfom non-Hodgkin şi toţi pacienţii cu cancer trataţi cu doze mari de steroizi (sau regimuri chimioterapice ce conţin steroizi) trebuie să primească antibiotice profilactic pentru infecţia cu *Pneumocystis carinii* (tabelul 87-3).

Pe lângă susceptibilitatea lor către anumite infecţii, pacienţii cu cancer sunt predispuşi să manifeste aceste infecţii în moduri caracteristice.

SINDROAME SPECIFICE SISTEMICE

SINDROAME SPECIFICE ALE PIELII (Planşa I D-57) Leziunile pielii sunt obişnuite la pacienţii cu cancer şi aspectul acestor leziuni permite diagnosticul infecţiei sistemice bacteriene sau fungice. Pe când celulita cauzată de organismele de pe piele, ca *Streptococcus* sau *Staphylococcus,* este obişnuită, pacienţii neutropenici şi cei cu scăderea drenajului sanguin sau limfatic pot dezvolta infecţii cu organisme neobişnuite.

Macule sau papule aparent benigne pot fi primul semn al sepsisului bacterian sau fungic la pacienții imunocompromiși. La gazdele neutropenice, o maculă progresează rapid către ecthyma gangrenosum, o leziune necrotică rotundă, de obicei nedureroasă, constând dintr-o escară cu centrul negru sau gri-negru cu eritem înconjurător. Ecthyma gangrenosum este localizată pe suprafețele pe care nu se exercită presiuni (spre deosebire de leziunile necrotice cauzate de lipsa circulației sanguine) și este adesea asociată cu bacteriemia produsă de *Pseudomonas aeruginosa* (capitolul 157), dar poate fi cauzată și de alte bacteriemii.

Candidemia (capitolul 207) se poate asocia cu o multitudine de aspecte clinice la nivelul pielii și, obișnuit, se prezintă ca un rash maculopapular. Puncția biopsie a pielii poate fi cea mai bună metodă de diagnostic.

Celulita, o inflamație acută întinsă a pielii, este cel mai adesea cauzată de infecții cu *Streptococcus* grup A sau *Staphylococcus aureus*, organisme virulente, normal aflate pe tegumente (capitolul 133). Deși celulita tinde să fie limitată la gazdele normale, ea se poate extinde rapid la pacienții neutropenici [aceia cu mai puțin de 500 de leucocite polimorfonucleare pe milimetru cub (PMN)]. O mică soluție de continuitate la nivelul pielii poate declanșa o celulită extinsă, caracterizată prin durere și eritem; la acești pacienți, semnele de infecție (de exemplu, puroiul) adesea lipsesc. Ceea ce poate fi un furuncul la o gazdă normală, poate necesita amputația, din cauza infecției necontrolate, la pacienții având leucemie. O infecție aparent benignă, care evoluează sever la un pacient, poate marca primul semn al leucemiei. Din fericire, pacienții granulocitopenici sunt predispuși a fi infectați cu unele tipuri de organisme (tabelul 87-4); astfel, selecția regimului antibiotic este oarecum mai ușoară decât de obicei (vezi discuția despre selecția antibioticelor utilizate la pacienții neutropenici, mai jos). Este esențială recunoașterea celulitei devreme și tratarea ei în mod agresiv. Pacienții care au neutropenie sau au primit anterior antibiotice pentru alte cauze pot dezvolta celulită cu organisme neobișnuite (de exemplu: *Escherichia coli*, *Pseudomonas* sau fungi). Tratamentul precoce, chiar și al leziunilor aparent benigne, este esențial pentru prevenția necrozei și pierderilor tisulare. Debridarea, ca prevenție a extinderii, poate fi uneori necesară precoce în cursul bolii, dar ea poate fi adesea realizată după chimioterapie, când numărul de PMN crește.

Sindromul Sweet sau *dermatoza neutrofilică febrilă* a fost inițial descris la femeile care aveau număr crescut de leucocite. Boala este caracterizată prin prezența leucocitelor în dermul inferior, cu edemul corpului papilar. Paradoxal, această boală, în prezent, este de obicei întâlnită la pacienții cu cancer neutropenic, cel mai adesea în asociație cu leucemia acută, dar și în asociație cu alte varietăți de boli maligne. Sindromul Sweet se prezintă de obicei cu papule roșii sau roșii-albăstrui sau noduli care pot conflua formând plăci cu margini drepte. Edemul poate sugera prezența veziculelor, dar la palpare, leziunile sunt solide, iar veziculele probabil nu apar niciodată în această boală. Leziunile apar cel mai adesea pe față, gât și brațe. Pe membrele inferioare, ele pot fi confundate cu eritemul nodos. Dezvoltarea leziunilor este frecvent acompaniată de febră mare și creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor. Atât leziunile, cât și ascensiunea termică răspund semnificativ la corticoterapie. Tratamentul începe cu doze mari de steroizi (60 mg de prednison pe zi), care se scad progresiv în următoarele 2-3 săptămâni.

Date recente arată că *eritemul multiform* cu implicarea membranelor mucoase este adesea asociat cu infecție cu virusul herpes simplex (HSV) și este diferit de sindromul Stevens-Johnson, care este asociat cu folosirea medicamentelor și tinde să se extindă pe o suprafață mai mare de piele. Din moment ce pacienții cu cancer sunt atât imunosupresați (și prin urmare susceptibili pentru infecția herpetică), cât și tratați intens cu medicamente (și deci susceptibili pentru sindrom Stevens-Johnson), ambele condiții sunt frecvente în această populație.

Cytokinele, care sunt utilizate ca tratament adjuvant sau curativ în cancer, au printre reacțiile adverse erupții caracteristice care complică mai departe diagnosticul diferențial. Acest fenomen este o problemă specifică la transplanții medulari (capitolul 136), care, pe lângă erupțiile induse de folosirea chimioterapiei, antibioticelor și citokinelor, sunt predispuși a face boala grefă contra gazdă.

Tabelul 87-1

Barierele naturale împotriva infecțiilor

Tip de apărare	Leziune specifică	Celule implicate	Organisme	Cancer asociat	Boala
Barieră fizică	Soluție de continuitate la nivelul pielii	Celule epiteliale ale pielii	Stafilococi, streptococi	Cap și gât, carcinom cu celule scuamoase	Celulită, infecții extensive ale pielii
Evacuarea colecțiilor fluide	Ocluzia unor orificii: uretere, duct biliar, colon	Celule epiteliale luminale	Bacili gram-negativi	Renal, ovarian, tract biliar, boli metastatice ale mai multor cancere	Bacteriemie gravă, rapidă, infecție de tract urinar
Boli limfatice	Disecție nodulară	Noduli limfatici	Stafilococi, streptococi	Chirurgia cancerului de sân	Celulită
Epurarea splenică a microorganismelor	Splenectomie	Celule reticuloendoteliale splenice	*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Babesia*, *Capnocytophaga canimorsus*	Boala Hodgkin, leucemia, purpura trombocitopenică idiopatică	Sepsis grav, rapid
Fagocitoză	Lipsa granulocitelor	Granulocite (neutrofile)	Stafilococi, streptococi, organisme enterice	Leucemii cu celule păroase, mielocitară acută și limfocitară acută	Bacteriemie
Imunitatea umorală	Lipsa anticorpilor	Limfocite tip B	*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*	Leucemie limfatică cronică	Infecții cu organisme încapsulate, sinuzite, pneumonie
Imunitatea celulară	Lipsa celulelor T	Limfocite tip T și macrofage	*Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria*, herpesvirusuri, fungi, alți paraziți intracelulari	Boala Hodgkin, leucemie, limfom cu celulă T	Infecții cu bacterii intracelulare, fungi, paraziți.

INFECȚIILE DE CATETER Deoarece cateterele intravenoase sunt frecvent utilizate în chimioterapia cancerului și sunt predispuse la colonizare cu organisme (capitolul 137), ele pun o problemă majoră în îngrijirea pacienților cu cancer. Cercetări recente au arătat că unele infecții de cateter pot fi tratate cu antibiotice, în timp ce altele necesită îndepărtarea cateterului. Dacă pacientul are un cateter „tunelar" (care este alcătuit dintr-un orificiu de intrare, un traiect subcutanat și un orificiu de ieșire), o dungă roșie tegumentară deasupra părții subcutanate a cateterului (tunelului) este motiv pentru îndepărtarea imediată a acestuia. Întârzierea îndepărtării cateterelor poate cauza celulită extensivă și necroze tisulare.

Mai frecvente decât infecțiile de traiect subcutanat al cateterelor sunt infecțiile de orificiu exterior, adesea cu eritem în jurul orificiului de intrare al cateterului. Mai mulți autori (capitolul 142) recomandă tratamentul infecției de orificiu extern (de obicei cu vancomicină) cauzată de *Staphylococcus* coagulazo-negativ. Tratamentul infecției cu stafilococul coagulazo-pozitiv este asociat cu rezultate proaste și este recomandată îndepărtarea cateterului. Asemănător, mulți clinicieni îndepărtează cateterele asociate cu infecțiile date de *P. aeruginosa* și *Candida*, aceste infecții fiind greu de tratat și infecția sistemică cu aceste organisme predispunând la deces.

SINDROAME SPECIFICE ALE TRACTULUI GASTROINTESTINAL **Bolile tractului gastrointestinal superior** Cavitatea bucală este bogată în bacterii aerobe și anaerobe (capitolul 169), care trăiesc, normal, într-o relație comensală cu gazda. Efectele antimetabolice ale chimioterapiei determină scăderea rezistenței gazdei, conducând la ulcerații ale cavității bucale, ceea ce accentuează potențialul invaziv al bacteriilor locale. Ulcerațiile cavității bucale afectează majoritatea pacienților care primesc chimioterapie și se pot asocia cu bacteriemie cu streptococul viridans. O varietate de soluții de dezinfectare locale au fost propuse pentru tratarea acestor ulcerații. Deși unele pot avea un efect anestezic local, eficacitatea fiecăreia din aceste terapii în prevenirea bolii este nedovedită. De asemenea, eficacitatea apei de gură în prevenția esofagitei sau a candidozelor invazive este îndoielnică. Pe de altă parte, fluconazolul este dovedit a fi eficace în tratamentul atât a infecțiilor locale (afte), cât și a infecțiilor sistemice (esofagită) date de *Candida albicans.*

Noma (sau *cancrum oris*), de obicei întâlnită la copiii malnutriți, este o boală penetrantă a țesuturilor moi și dure ale cavității bucale și zonelor adiacente, rezultând necroză și gangrenă. Ea are corespondent la pacienții imunocompromiși și este dată de invazia țesuturilor de *Bacteroides*, *Fusobacterium* și alte organisme habituale ale gurii. Infecția este asociată cu debilitate, igienă deficitară a cavității bucale și imunosupresie.

Virusurile, în particular HSV, constituie o cauză predominantă de morbiditate la pacienții imunocompromiși, la care se asociază cu mucozită severă. Folosirea acyclovirului, fie profilactic, fie curativ, este de luat în considerare.

Diagnosticul diferențial al esofagitelor (de obicei prezentându-se ca dureri retrosternale la înghițire) include herpes simplex și candidoza, ambele beneficiind de tratament.

Bolile tractului gastrointestinal inferior Candidoza hepatică (capitolul 207) rezultă prin însămânțarea ficatului (de obicei dintr-o sursă gastrointestinală) la pacienții neutropenici. Ea este foarte frecventă la pacienții tratați pentru leucemie acută și, de obicei, apare când se încearcă rezolvarea neutropeniei. Tabloul caracteristic este acela al unei febre persistente, care nu răspunde la antibiotice; durere abdominală și apărare sau greață; creșterea nivelului seric al fosfatazei alcaline la pacienții cu cancer hematologic a căror neutropenie s-a ameliorat de curând. Diagnosticul acestei boli (care se poate prezenta într-o manieră indolentă, persistând pentru câteva luni, se bazează pe găsirea miceliilor sau pseudohifelor în leziunile granulomatoase. Ecografia hepatică sau tomografia computerizată (CT) pot dezvălui leziuni în „ochi de bou". În unele cazuri, rezonanța magnetică nucleară (RMN) descrie mici leziuni care nu sunt vizibile folosind alte modalități imagistice. Patologia (răspunsul granulocitar) și distribuția (cu rezoluția neutropeniei și creșterea numărului granulocitelor) sugerează că răspunsul gazdei la *Candida* este o componentă importantă în manifestarea bolii. În majoritatea cazurilor, deși organismele sunt vizibile, culturile materialelor biopsiate pot fi negative. Diagnosticul de *candidoză hepatosplenică* sau *candidoză hepatică* este impropriu, deoarece boala, adesea, afectează rinichii sau alte țesuturi; termenul de *candidoză cronică diseminată* pare a fi mai apropiat. Din cauza riscului de sângerare la puncția-biopsie hepatică, diagnosticul este adesea bazat pe modificările radiografice. Amfotericina B este de obicei folosită pentru tratament (adesea pentru mai multe luni, până când toate manifestările bolii au dispărut), dar fluconazolul poate fi utilizat pentru tratamentul ambulator al pacienților.

Tiflita *Tiflita*, uneori denumită colită necrotică, colită neutropenică, enteropatie necrotizantă, sindrom ileocecal sau cecită, este un sindrom clinic constând în febră și sensibilitate în cadranul drept inferior al abdomenului, la gazdele imunosupresate. Acest sindrom este aproape întotdeauna întâlnit la pacienții neutropenici după chimioterapia cu medicamente

Tabelul 87-2

Vaccinarea pacienților cu cancer care primesc chimioterapie

Vaccin	Chimioterapie intensivă	Boala Hodgkin	Transplant de măduvă osoasă
Difterie-tetanos (diphteric, pertussis, tetanos; DTP) pentru copii < 7 ani	vaccinare inițială și rapel necesare	fără recomandări speciale	la 12 și 24 luni după transplant
Poliomielita*	serii inițiale complete și rapel	fără recomandări speciale	la 12 și 24 luni după transplant
Haemophilus influenzae tip b	serii inițiale și rapel pentru copii	imunizare înaintea tratamentului și revaccinări 2 ani după aceea	la 12 și 24 luni după transplant
23-Valent pneumococic	reimunizare la fiecare 6 ani	imunizare înaintea tratamentului și revaccinări 2 ani după aceea	la 12 și 24 luni după transplant
4-Valent meningococic	reimunizare la fiecare 6 ani	imunizare înaintea tratamentului și revaccinări 2 ani după aceea	la 12 și 24 luni după transplant
Gripă	imunizare sezonieră	imunizare sezonieră	imunizare sezonieră
Rubeolă, oreion, rujeolă	contraindicat	contraindicat	după 24 luni la pacienții fără boala grefă contra gazdă
Virus varicelo-zosterian	contraindicat†	contraindicat	contraindicat

* Vaccinul cu virus viu este contraindicat; trebuie folosit vaccinul cu virus atenuat.
† A se contacta firma producătoare pentru mai multe informații privind utilizarea la copiii cu leucemie acută limfocitară.

citotoxice. El poate fi mai frecvent la copii decât la adulți și pare să fie mult mai comun la pacienții cu leucemie acută mielocitară (LAM) sau LAL. Examenul fizic pune în evidență apărare în cadranul drept inferior al abdomenului, cu sau fără sensibilitate la decompresie bruscă. Frecvent se asociază diaree (adesea cu sânge) și diagnosticul poate fi confirmat prin găsirea peretelui cecal îngroșat la CT sau ecografie. Radiografia abdominală simplă poate evidenția o masă în cadranul drept inferior, dar CT cu contrast sau RMN sunt metode mult mai sensibile în punerea diagnosticului. Deși intervenția chirurgicală este uneori încercată pentru prevenirea perforației prin ischemie, cele mai multe cazuri sunt rezolvate numai prin terapie medicală. Boala este uneori asociată cu hemoculturi pozitive (de obicei pentru bacili aerobi gram-negativi) și terapia este recomandată pentru un spectru bacterian larg (în special pentru bacili gram-negativi, asemănători florei colonice). Recurența este rară și mulți pacienți se refac fără evenimente deosebite.

Diareea indusă prin *Clostridium difficile* Pacienții cu cancer par a fi predispuși să dezvolte diareea cu *C. difficile* (capitolul 148), ca o consecință numai a chimioterapiei. Astfel, ei pot avea testul pentru toxină pozitiv înainte de a primi antibiotice. În mod evident, unii pacienți sunt predispuși la diaree cauzată de *C. difficile* ca rezultat al terapiei antibiotice. De remarcat că și alte toxine în afara celor ale *C. difficile* se pot asocia cu diaree; prin urmare, detectarea toxinelor nespecifice în scaun – fără un test specific de neutralizare – nu dovedește că infecția cu *C. difficile* este prezentă. → ***Tratamentul infecției cu* C. difficile *este discutat la capitolul 148.***

SISTEMUL NERVOS CENTRAL – SINDROAME SPECIFICE **Meningita** În timp ce meningita la adulții imunocompetenți este cauzată de *S. pneumoniae*, la pacienții imunocompromiși acest lucru nu este valabil. Așa cum s-a observat anterior, pacienții splenectomizați sunt susceptibili pentru infecții rapide, grave, cu bacterii încapsulate (incluzând *S. pneumoniae*, *H. influenzae* și *N. meningitidis*). În mod similar, bolnavii cu imunodepresie umorală (așa cum sunt pacienții cu LLC, cei care au făcut tratament intens chimioterapic recent, sau cei care au fost transplantați medular) sunt predispuși a face infecții cu aceste bacterii. Alți pacienți cu cancer, din cauza deficitului de imunitate celulară, sunt predispuși a fi infectați cu alți patogeni (vezi tabelul 87-3). Apariția meningitei la pacienți cu limfom, la cei ce primesc tratament chimioterapic (în special steroizi) pentru tumori solide sau la transplanții medular sugerează un diagnostic de infecție criptococică sau listerioză.

Encefalita Spectrul clinic al encefalitei virale este extins la pacienții imunocompromiși. Infecția cu virusul varicelo-zosterian (VZV) a fost asociată cu encefalita, care poate fi cauzată de vasculita legată de VZV. Virusurile lente (de exemplu, agentul Creutzfeldt-Jakob) se pot asocia, de asemenea, cu un tablou cu demență și encefalită, iar diagnosticul de leucoencefalopatie multifocală progresivă trebuie avut în vedere când la un pacient ce a primit chimioterapie apare o simptomatologie de demență. Alte modificări patologice ale sistemului nervos central (SNC) ce pot fi confundate cu infecția includ hidrocefalia normotensivă și vasculita, rezultate din iradierea SNC. RMN poate ajuta la diferențierea acestor condiții patologice.

Abcesul cerebral Abcesele cerebrale la pacienții imunocompromiși sunt cel mai probabil cauzate de *Cryptococcus* (în special la pacienții cu limfom sau la cei tratați cu steroizi), *Nocardia* sau *Aspergillus*. *Aspergillus* poate intra pe cale respiratorie în plămâni sau – ca *Mucor* – poate invada palatul moale și palatul dur, determinând pneumonie (vezi mai jos), cu sau fără producerea abceselor cerebrale.

INFECȚIILE PULMONARE Pneumonia (capitolul 255) la pacienții imunocompromiși poate fi dificil de diagnosticat deoarece metodele convenționale de diagnostic depind de prezența neutrofilelor. Pneumonia bacteriană la pacienții neutropenici se poate prezenta fără spută purulentă – sau chiar fără spută – și poate să nu producă semne sugestive de condensare la examenul fizic (raluri sau egofonie).

La pacienții neutropenici cu febră persistentă sau recurentă, radiografia toracelui poate ajuta la localizarea infecției și, astfel, în alegerea investigațiilor ulterioare și a opțiunilor de tratament (tabelul 87-5). Dificultățile întâlnite în tratamentul infiltratelor pulmonare sunt legate în parte de dificultățile de folosire a procedurilor de diagnostic la pacienții implicați. Când numărul trombocitelor poate fi crescut la un nivel adecvat prin transfuzie, evaluarea microscopică și microbiologică a fluidului obținut prin lavaj bronșic endoscopic este adesea diagnostică. Din lavajul bronșic trebuie să se facă culturi pentru *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Nocardia*, fungi și bacterii patogene mai comune. În plus, posibilitatea unei pneumonii cu *P. carinii* trebuie să fie considerată, în special, la pacienții cu LAL sau limfom, care nu au primit profilactic trimetoprim-sulfametoxazol. Caracteristicile infiltratului pulmonar pot fi de ajutor în punerea diagnosticului și alegerea manevrelor terapeutice. Infiltratele nodulare sugerează pneumonie fungică (cauzată, de exemplu, de *Aspergillus* sau *Mucor*).

Speciile de *Aspergillus* (capitolul 208) pot coloniza pielea și tractul respirator sau determină boli sistemice fatale. Deși *Aspergillus* poate produce aspergiloame în cavități existente anterior sau poate produce aspergiloză bronhopulmonară alergică, problema majoră dată de acest gen la pacienții neutropenici o constituie boala invazivă dată de *Aspergillus fumigatus* sau *Aspergillus flavus*. Organismele contaminează gazda prin colonizarea tractului respirator, cu invazia ulterioară a vaselor de sânge. Boala se prezintă ca un eveniment trombotic sau embolic din cauza abilității microorganismelor de a invada vasele de sânge. Riscul infecției cu *Aspergillus* se corelează direct cu durata neutropeniei. În neutropenia prelungită, culturile pozitive repetate din nazofaringe, care certifică colonizarea cu *Aspergillus*, pot preciza dezvoltarea bolii.

Pacienții infectați cu *Aspergillus* se prezintă adesea cu durere pleuritică și febră, care sunt uneori acompa-

Tabelul 87-3

Infecțiile și cancerul

Cancer	Anomaliile imune subiacente	Organisme ce cauzează infecția
Mielom multiplu	Hipogammaglobulinemie	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*
Leucemie limfatică cronică	Hipogammaglobulinemie	*S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis*
Leucemie acută mielocitară sau limfocitară	Granulocitopenie, leziuni ale pielii și mucoaselor	Bacterii extracelulare gram-pozitive și gram-negative, fungi
Boala Hodgkin	Funcție anormală a celulei T	Patogeni intracelulari (*Mycobacterium tuberculosis, Listeria, Salmonella, Cryptococcus, Mycobacterium avium*)
Limfom non-Hodgkin și leucemie acută limfocitară	Chimioterapie steroidiană, disfuncții ale celulelor T și B	*Pneumocystis carinii*
Tumori de colon și rect	Anomalii locale*	*Streptococcus bovis* (bacteriemie)
Leucemia cu celule păroase	Funcție anormală a celulelor T	Patogeni intracelulari (*M. tuberculosis, Listeria, Cryptococcus, M. avium*

* Cauza pentru această asociere nu este bine definită

Tabelul 87-4

Organisme implicate în infecții la pacienții granulocitopenici

Coci gram-pozitivi	Specii *Enterobacter*
Staphylococcus epidermidis	Specii *Serratia*
Staphylococcus aureus	Specii *Acinetobacter**
Streptococcus viridans	Specii *Citrobacter*
Enterococcus faecalis	Bacili gram pozitivi
Streptococcus pneumoniae	Diphtheroids
Bacili gram negativi	Bacilul JK*
Escherichia coli	Fungi
Specii *Klebsiella*	Specii *Candida*
Pseudomonas aeruginosa	Specii *Aspergillus*
Specii non-*Pseudomonas aeruginosa**	

* Adesea asociate cu cateter intravenos

niate de tuse. Hemoptizia poate fi un semn nefavorabil. Radiografia simplă poate releva noi infiltrate focale sau noduli (tabelul 87-5). CT de torace poate arăta un aspect caracteristic de halou, constând din infiltrat central, înconjurat de o arie cu atenuare mică. Prezența „semnului semilunei" pe radiografie toracică sau CT toracică, în care masa progresează către formarea unei cavități centrale, este caracteristică pentru infecția invazivă cu *Aspergillus*, dar poate apărea numai odată cu rezoluția leziunilor.

Pe lângă faptul că determină afectare pulmonară, *Aspergillus* poate invada nasul sau bolta palatină, cu penetrarea adâncă a sinusurilor. Apariția unei arii decolorate în fosele nazale sau la nivelul palatului dur trebuie să orienteze investigația către aspergiloză invazivă. Această situație impune debridare chirurgicală. Tratamentul (capitolul 808) cu doze mari de Amfotericină B a fost eficace în vindecarea pacienților granulocitopenici cu *Aspergillus* invaziv, după revenirea la normal a numărului granulocitelor. Infecția de cateter cu *Aspergillus* necesită, de obicei, atât îndepărtarea cateterului, cât și terapie antifungică.

Infiltratele interstițiale difuze sugerează pneumonie virală sau parazitară. Dacă pacientul are un pattern interstițial difuz pe radiografia simplă, el poate fi propus pentru instituirea tratamentului empiric cu trimetoprim-sulfametoxazol (pentru *Pneumocystis*) și Eritromicină (pentru *Chlamydia*, *Mycoplasma* și *Legionella*), până la considerarea procedurilor invazive de diagnostic. Procedurile non-invazive, precum colorarea frotiurilor de spută pentru *Pneumocystis* și testarea antigenelor criptococice serice pot fi uneori de ajutor. La pacienții purtători de transplant, care sunt seropozitivi pentru citomegalovirus (CMV), merită încercată cultura pentru CMV dintr-un situs extrapulmonar. Infecțiile cu virusuri ce determină doar simptome respiratorii superioare la gazdele imunocompetente, precum virusul sincițial respirator, virusurile gripale și paragripale, pot fi asociate cu pneumonită fatală la pacienții imunocompromiși. Se poate încerca un diagnostic precoce prin aspirație nazofaringiană, astfel încât să se instituie un tratament potrivit.

Pe lângă bleomicină (care este cauza cea mai comună a bolii pulmonare indusă de chimioterapie), cauze mai puțin frecvente sunt reprezentate de agenții alkilanți (Ciclofosfamidă, Clorambucil, Melfalan), nitrozoureе [carmustin (BCNU), lomustin (CCNU) și metil-CCNU], busulfan, procarbazină, methotrexat și hidroxiuree. Atât pneumonitele infecțioase, cât și cele noninfecțioase (induse de medicamente sau de radiații) pot fi însoțite de febră și modificări pulmonare radiologice; astfel, diagnosticul diferențial al unui infiltrat radiologic la un pacient ce primește chimioterapie cuprinde un spectru larg de condiții (tabelul 87-5). Uneori, biopsia pulmonară poate fi importantă în clarificarea diagnosticului, deoarece tratamentul pneumonitei de iradiere (ce poate răspunde uneori dramatic la glucocorticoizi) și al pneumoniei induse medicamentos este diferit de acela al pneumoniei infecțioase. Din păcate, un diagnostic definitiv nu poate fi stabilit în aproximativ 30% din cazuri, chiar după bronhoscopie.

Biopsia pulmonară pe torace deschis este standardul de aur al metodelor diagnostice. În multe cazuri, procedura deschisă poate fi înlocuită de biopsia prin toracostomie. Când nu se poate face biopsie, se poate încerca tratament empiric cu eritromicină și trimetoprim-sulfametoxazol (în cazurile infiltratelor difuze) sau cu amfotericină B (în cazul infiltratelor nodulare). În aceste cazuri, riscurile trebuie cântărite cu grijă. Dacă se administrează medicamentul nepotrivit, tratamentul empiric se poate dovedi toxic sau ineficient; fiecare din aceste două eventualități poate fi mai riscant decât biopsia.

INFECȚIILE CARDIOVASCULARE Pacienții cu boală Hodgkin sunt predispuși a face infecții persistente cu *Salmonella*, uneori (și în special la bătrâni) afectând un sediu vascular. Folosirea cateterelor intravenoase care ajung în atriul drept este asociată cu o incidență mare a endocarditei bacteriene (probabil în legătură cu afectarea valvulară, urmată de bacteriemie). Endocardita trombotică nebacteriană a fost descrisă ca o entitate asociată mai multor tipuri de cancer (cel mai adesea tumori solide), dar și cu transplantul de măduvă osoasă. Diagnosticul este sugerat de prezența unui eveniment embolic, însoțit de apariția unui nou suflu cardiac. Culturile sanguine sunt negative în această boală de o patogenie incertă.

SINDROAME ENDOCRINE La pacienții imunocompromiși, pe lângă infecțiile pielii, tractului gastrointestinal și ale sistemului pulmonar au fost descrise și infecții ale sistemului endocrin. Infecțiile cu *Candida* ale glandei tiroide în timpul episoadelor de neutropenie se pot diagnostica prin numărătoare de leucocite marcate cu indiu sau prin scanare cu galiu, după creșterea numărului de neutrofile. Infecția cu CMV poate determina adrenalită, ce determină sau nu insuficiență corticosuprarenaliană. Apariția bruscă a unei anomalii endocrinologice la un pacient imunodeprimat poate fi un semn de infecție în organul țintă respectiv.

INFECȚII MUSCULOSCHELETALE Într-un teritoriu cu irigație compromisă, infecția apare mult mai ușor; este cazul infecțiilor de mușchi, oase și articulații în contextul compromiterii aportului de sânge în teritoriul respectiv de către o formațiune tumorală vecină. Procesul de diagnostic și tratament al unor asemenea infecții este similar cu cel care se desfășoară la pacienții normali, cu următoarele precizări: (1) În ceea ce privește diagnosticul, lipsa semnelor fizice datorată reacției fagocitare reduse la pacienții cu granulocitopenie trebuie să determine din partea clinicianului o conduită mai agresivă, orientată mai degrabă către obținerea de țesut patologic decât spre încrederea lui în semnele fizice. (2) În ceea ce privește tratamentul, poate fi necesară uneori debridarea agresivă a țesuturilor infectate, dar aceasta este de obicei greu de realizat la pacienții ce au primit recent tratament chimioterapic, atât

Tabelul 87-5

Diagnosticul diferențial al infiltratelor pulmonare la pacienții imunocompromiși

	Cauze de pneumonie	
Infiltrat	**Infecțioasă**	**Neinfecțioasă**
Localizate	Bacterii pulmonare patogene comune, *Legionella*, mycobacterii	Hemoragie locală sau embolie locală, tumori
Nodulare	Fungi (de ex., *Aspergillus*, sau *Mucor*), *Nocardia*	Tumori recidivante
Difuze	Virusuri (în special CMV), *Chlamydia*, *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, mycobacterii	Insuficiență cardiacă congestivă, pneumonită de iradiere, leziune pulmonară indusă de medicamente, hemoragie difuză alveolară (descrisă după TMO)

ABREVIAȚII: CMV: citomegalovirus; TMO: transplant de măduvă osoasă

din cauza deficitului de trombocite (care determină complicații hemoragice), cât și din cauza deficitului de leucocite (care poate duce la suprainfecții). O hemocultură pozitivă pentru *Clostridium perfringens* (germene asociat frecvent cu gangrena gazoasă) poate avea mai multe semnificații (capitolul 148). Diseminări hematogene cu organisme intestinale precum *Streptococcus bovis* și *C. perfringens* pot lua naștere în mod spontan, plecând de la leziuni de tract gastrointestinal inferior (tumori sau polipi); concomitent, aceste leziuni pot anunța boala invazivă. Cel mai potrivit tratament în fiecare caz se stabilește judecând în funcție de cadrul clinic.

INFECȚII RENALE ȘI URETERALE Infecțiile de tract urinar sunt un lucru obișnuit la pacienții cu excreție ureterală compromisă (tabelul 87-1). La pacienții imunocompromiși, *Candida*, care are o predilecție pentru rinichi, poate invada parenchimul renal fie pe cale hematogenă, fie pe cale retrogradă (via vezică urinară – uretere). Prezența bolii invazive este sugerată de candiduria persistentă sau de prezența „ghemurilor de fungi". Funguria persistentă (cu *Aspergillus* sau *Candida*) trebuie să orienteze către decelarea unui sediu de infecție în rinichi.

Anumite virusuri se întâlnesc tipic numai la pacienții imunodeprimați. Virusul BK (polyomavirus hominis1) a fost găsit în urina primitorilor de transplant medular, putând fi asociat cu cistita hemoragică, la fel ca adenovirusurile. Cistita indusă de virusul BK, de obicei, se remite odată cu ameliorarea imunodepresiei. Tratamentul cu ribavirină, în caz de cistită hemoragică severă prin infecție cu adenovirusuri la pacienții imunocompromiși, nu a dat decât rezultate întâmplătoare.

ANOMALII CE PREDISPUN LA INFECȚIE

SISTEMUL LIMFOID Este în afara scopului acestui capitol să detalieze cum pot determina infecții anomaliile imunologice din cadrul cancerului sau rezultate de pe urma chimioterapiei pentru cancer. Bolile sistemului imun sunt discutate în alte capitole în această carte. După cum s-a mai remarcat, pacienții cu deficit de anticorpi sunt predispuși la infecții severe cu bacterii încapsulate (precum *S. pneumoniae*, *H. influenzae* și *N. meningitidis*). Infecțiile ce rezultă ca urmare a deficitului imun celular sunt descrise în capitolul despre SIDA (capitolul 308). Merită menționat că pacienții supuși unui regim chimioterapic intensiv, pentru orice formă de cancer, vor avea nu numai granulocitopenie, ci și disfuncție a limfocitelor, care poate fi profundă. Astfel, acești pacienți – în special cei ce primesc steroizi – trebuie să primească profilaxie pentru pneumonia cu *P. carinii*.

SISTEMUL HEMATOPOIETIC Studii inițiale derulate în anii 1960 au arătat o creștere semnificativă a incidenței infecțiilor (fatale și non-fatale) printre pacienții cu un număr de granulocite mai mic de 500/mm^3. Studii recente au găsit o incidență de 48.3% a infecțiilor la pacienții neutropenici (< 1000 granulocite/mm^3) sau 46,3 infecții pe 1000 de zile de risc.

Pacienții neutropenici sunt neobișnuit de sensibili la infecții bacteriene (cu un spectru larg de germeni); astfel, dacă o infecție este suspectată, trebuie inițiată prompt o terapie antibiotică, pentru a acoperi patogenii probabili. Inițierea precoce a tratamentului antibacterian este obligatorie pentru prevenirea morții. Acești pacienți sunt susceptibili a face infecții cu germeni gram pozitivi și gram negativi de pe piele și din tractul intestinal (tabelul 87-4). Pentru că tratamentul cu antibiotice cu spectru îngust duce la infecția cu organisme rezistente la antibiotic, regimul terapeutic inițial trebuie să țintească patogenii capabili să cauzeze infecțiile bacteriene la gazda neutropenică (figura 87-1).

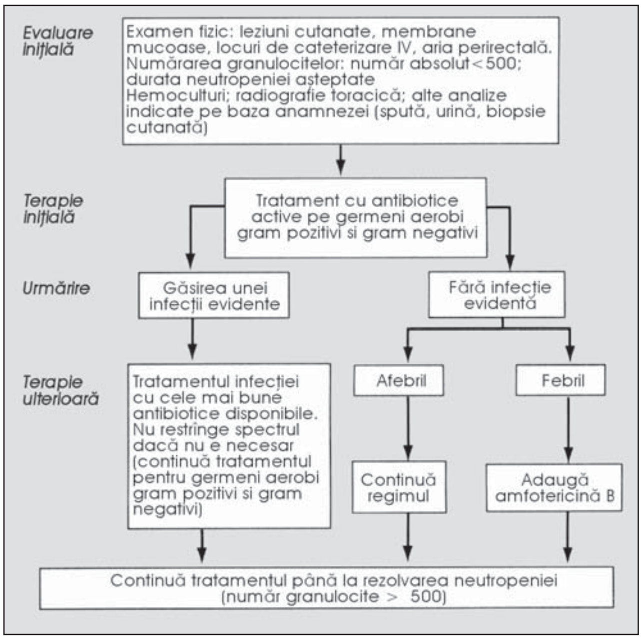


FIGURA 87-1 Diagnosticul și tratamentul pacienților neutropenici febrili: un algoritm

TRATAMENT

Terapia antibacteriană Sute de regimuri antibacteriene au fost testate la pacienții neutropenici cu cancer. Multe din studiile relevante au implicat grupe mici de pacienți, în care rezultatele obținute erau bune în general, dar cele mai multe nu au avut semnificația statistică necesară pentru a se putea detecta diferențe între regimurile studiate. Fiecare pacient neutropenic febril trebuie abordat ca un caz individual, o atenție specială acordându-se infecțiilor anterioare și expunerilor recente la antibiotic. La tratamentul inițial al pacienților neutropenici cu febră sunt utile câteva indicații generale (figura 87-1):

1. Este necesară folosirea antibioticelor active atât împotriva germenilor gram negativi, cât și a celor gram pozitivi, (vezi tabelul 87-4) încă de la început.
2. Un aminoglicozid sau o chinolonă (de exemplu, ciprofloxacin) singure nu sunt adecvate în această situație.
3. Agenții folosiți trebuie să reflecte atât modelul epidemiologic, cât și profilul rezistenței la antibiotice a spitalului respectiv. De exemplu, în spitalele unde există rezistență la gentamicină, trebuie luate în calcul regimurile pe bază de amikacină; în spitalele cu infecții frecvente cu *P. aeruginosa,* cel mai rezonabil, ca terapie inițială, este regimul cu cel mai înalt nivel de activitate împotriva acestui germene (de pildă, tobramicina plus o penicilină semisintetică).
4. O cefalosporină de generația a treia folosită singură constituie un regim inițial potrivit în multe spitale (dacă profilul rezistenței la antibiotice justifică acest lucru).
5. Cele mai multe regimuri standard sunt desemnate pentru pacienții care nu au primit anterior antibiotice în regim profilactic. Apariția febrei la pacienți ce primesc antibiotice afectează alegerea terapiei ulterioare (care ar trebui îndreptată împotriva microorganismelor rezistente și a microorganismelor despre care se știe că ar putea cauza infecții la pacienții deja supuși unei terapii cu antibiotice).

Regimul antibacterian inițial ar trebui să fie modificat pe seama rezultatului obținut la cultură (figura 87-1). Hemoculturile sunt mai relevante pentru conducerea terapiei, culturile de la suprafața pielii și ale membranelor mucoase pot fi înșelătoare. În cazul infecțiilor cu germeni gram pozitivi, inclusiv cele cu bacteriemie, e important ca antibioticul să fie optim pentru microoragnismul izolat. Dacă infecția este cauzată de anumiți germeni gram negativi (precum *P. aeru-*

ginosa) combinația potrivită ar fi un aminoglicozid plus o penicilină semisintetică (de pildă, piperacilină). Deși nu este de dorit să lași un pacient neprotejat, adăugarea mai multor agenți antibacterieni în schema terapeutică nu este potrivită fără un motiv clinic sau microbiologic. *Terapia progresivă planificată* (adăugarea progresivă, empirică a unui nou medicament, fără rezultate din cultură) este ineficace în majoritatea cazurilor și poate avea consecințe nefericite. Cefalosporinele pot determina depresie medulară, iar vancomicina a fost asociată cu neutropenia la oameni altfel sănătoși (capitolul 140). În plus, adăugarea de cefalosporine poate induce producerea de β lactamază de către unele microorganisme; în infecțiile cu *Enterobacter*, cefalosporinele și combinațiile duble β-lactamice ar trebui evitate.

Terapia antifungică Infecțiile fungice la pacienții cu cancer sunt cel mai adesea asociate cu neutropenia. Pacienții neutropenici sunt predispuși a face infecții invazive, în special cu specii de *Candida* și *Aspergillus*, dar ocazional și cu *Fusorium*, *Trichosporon* și *Bipolaris*. Infecția criptococică, care este obișnuită pentru pacienții ce primesc agenți imunosupresori, este rară la pacienții neutropenici tratați pentru LAM. Candidoza invazivă este de obicei cauzată de *C. albicans* sau *Candida tropicalis*, dar poate fi, de asemenea, determinată de *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* și *Candida glabrata*.

Cei mai mulți medici adaugă amfotericina B la regimurile terapeutice antifungice dacă un pacient cu neutropenie rămâne febril în urma a 4-5 zile de tratament antibacterian. Raționamentul acestei atitudini empirice este faptul că este dificil să cultivi fungi înainte ca ei să determine boală diseminată, iar mortalitatea infecției fungice diseminate la pacienții granulocitopenici este mare. Imidazolii (în special fluconazolul) poate avea o eficacitate profilactică în această privință, dar spectrul lor de acțiune este mai îngust decât al amfotericinei B. Amfotericina B este modalitatea principală de tratament pentru infecțiile diseminate cu *Candida* sau *Aspergillus* la pacienții neutropenici. Folosirea în combinație a unui imidazol și a amfotericinei B este controversată, din cauza efectelor antagoniste teoretice ale acestor agenți. Insolubilitatea amfotericinei B a rezultat în cursul apariției câtorva preparate lipidice de amfotericină B. Majoritatea acestora par să fie mai puțin toxice decât amfotericina B singură, dar superioritatea lor terapeutică nu a fost dovedită în mod evident în studii comparative; astfel, recomandarea lor pentru folosirea ca primă linie de tratament este problematică.

Alte modalități terapeutice Un alt mod de abordare a febrei la un pacient neutropenic este creșterea numărului de neutrofile. Deși transfuziile de masă granulocitară sunt eficace în tratamentul bacteriemiei cu germeni gram negativi, ele nu au un rol clar în profilaxie. Din cauza costului, a riscului de leucoaglutinare (deși acest risc a scăzut probabil ca urmare a tehnicilor îmbunătățite de separare celulară) și a riscului de transmitere a CMV de la agenți donatori netestați, transfuzia de masă granulocitară e rezervată pacienților ce nu răspund la antibiotice. Această modalitate este documentată eficace pentru bacteriemia cu gram negativi refractară la antibiotice, în special când numărul de granulocite va fi scăzut pentru o perioadă scurtă de timp.

Mai multe citokine, inclusiv factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și factorul de stimulare a coloniilor de granulocite – macrofage, cresc numărul de granulocite după chimioterapie și, în consecință, scurtează perioada vulnerabilității maxime la infecții fatale. Rolul acestor citokine în practica de rutină este încă subiect de dispută. Cele mai multe foruri recomandă folosirea lor doar când neutropenia este severă și prelungită. Citokinele pot avea efecte adverse proprii, precum febra, hipoxemia, revărsatele pleurale și alte manifestări de serozită. Deoarece există puține dovezi că administrarea lor de rutină ar micșora riscul de moarte și deoarece sunt scumpe, citokinele nu au devenit un standard terapeutic în toate centrele medicale. Rolul altor citokine (precum factorul macrofagic de stimulare a coloniilor de monocite sau interferonul) în prevenirea sau tratarea infecțiilor la pacienți granulocitopenici este sub investigare.

Odată cu remiterea neutropeniei, riscul pacienților de a face infecție scade. Oricum, în funcție de tipul medicamentelor pe care le primesc, pacienții care continuă protocoalele chimioterapeutice sunt expuși unui risc crescut de a face anumite boli. Orice pacient care primește doze de glucocorticoizi mai mari decât cele de întreținere (inclusiv în cadrul multiplelor regimuri pentru limfomul difuz) trebuie să primească, de asemenea, trimetoprim-sulfametoxazol pentru profilaxia infecției cu *P. carinii*; pacienții cu LAL trebuie să primească o asemenea profilaxie pe toată durata chimioterapiei.

PREVENIREA INFECȚIILOR LA PACIENȚII CU CANCER

EFECTUL MEDIULUI ÎNCONJURĂTOR Mai multe aglomerări de infecții fatale cu *Aspergillus* au fost asociate cu materialele de construcție și procesul de construcție în sine în câteva spitale. Asocierea între numărul de spori și riscul infecției sugerează nevoia de un sistem de ventilare cu eficiență crescută în spitale care îngrijesc un număr mare de pacienți neutropenici. Folosirea camerelor cu flux laminar și a antibioticoprofilaxiei a scăzut numărul episoadelor infecțioase la pacienți cu neutropenie severă. Oricum, din cauza costului unui astfel de program și a incapacității de a demonstra că el afectează semnificativ mortalitatea, majoritatea spitalelor nu folosesc de rutină sistemele de flux laminar în îngrijirea pacienților neutropenici. Unele spitale folosesc „izolarea inversă“, în care furnizorii de sănătate și vizitatorii unui pacient neutropenic sunt îmbrăcați în halate și poartă mănuși. Deoarece majoritatea infecțiilor pe care le dezvoltă acești pacienți sunt datorate unor germeni care colonizează chiar pielea pacientului sau intestinul acestuia, validitatea unor asemenea scheme este dubioasă, iar puținele date clinice care există nu sprijină folosirea lor. Spălarea pe mâini a întregului personal medical ce îngrijește pacienți neutropenici este necesară pentru prevenirea răspândirii microorganismelor rezistente.

Prezența unui mare număr de bacterii (în particular *P. aeruginosa*) în anumite mâncăruri, în special vegetalele proaspete, a dus la recomandarea unor diete speciale „cu conținut bacterian scăzut“. O dietă alimentară constând din mâncare gătită și conservată este satisfăcătoare pentru cei mai mulți pacienți neutropenici și nu implică protocoale elaborate de dezinfecție sau sterilizare.

MĂSURI FIZICE Deși puține studii se adresează acestui aspect, pacienții cu cancer sunt predispuși a face infecție ca urmare a compromiterii anatomice (de exemplu, limfedemul rezultat prin limfadenectomia după mastectomia radicală). Chirurgii care s-au specializat în chirurgia oncologică pot să furnizeze indicații specifice de îngrijire a unor asemenea pacienți, iar pacienții pot beneficia de pe urma sfaturilor de bun simț, aflând cum să prevină infecțiile în zonele vulnerabile.

PROFILAXIA CU ANTIBIOTICE Nu există un consens privind folosirea profilactică a antibioticelor la pacienții neutropenici. Incidența infecțiilor este mai mică la pacienții ce primesc ca profilaxie antibiotice cu spectru larg comparativ cu cei care nu primesc. Din cauza prelungirii perioadei de neutropenie asociate cu folosirea cotrimoxazolului, unii clinicieni recomandă utilizarea agenților cu spectru larg, cum sunt chinolonele (de exemplu, ciprofloxacin). Fiecare regim terapeutic poate fi administrat oral și amândouă au avantajul inactivității asupra microorganismelor anaerobe; astfel, nici unul nu expune la riscul de disbacterioză intestinală și colonizare cu germeni aerobi sau *Candida*. Oricum, amândouă regimurile au efecte adverse și pot duce la selecția

germenilor rezistenți. Din aceste motive, mulți medici rezervă folosirea lor la pacienții cu perioade lungi de neutropenie (de exemplu, transplantații medular). Aceleași probleme ridică folosirea agenților antifungici. În timp ce agenți ca fluconazolul pot preveni infecția cu germeni sensibili (de exemplu, *C. albicans*), ei pot determina în paralel o creștere a infecțiilor datorate fungilor rezistenți (de exemplu, *C. krusei*). De aceea, decizia de a face profilaxie antifungică poate varia cu tipul de fung endemic în spitalul respectiv. Profilaxia infecției cu *P. carinii* este obligatorie la pacienții cu cancer care primesc regimuri chimioterapeutice ce conțin steroizi.

VACCINAREA PACIENȚILOR CU CANCER În general, pacienții supuși chimioterapiei răspund mai slab la vaccinuri față de oamenii normali. Nevoia lor crescută de a fi protejați prin vaccinare a dus astfel la o dilemă terapeutică. Proteinele purificate și vaccinurile reactivate nu sunt de regulă contraindicate și trebuie administrate pacienților chiar aflați sub chimioterapie. De exemplu, toți adulții trebuie să facă rapel cu anatoxină diftero-tetanică la momentele stabilite, la fel vaccinul gripal sezonier. Totuși, dacă este posibil, vaccinarea nu trebuie făcută concomitent cu chimioterapia. Dacă pacienții se așteaptă să fie supuși la chimioterapie timp de mai multe luni și vaccinarea este indicată (de exemplu, vaccinul antigripal, toamna), vaccinul trebuie administrat la mijlocul perioadei dintre curele de citostatic – cât mai departe din punct de vedere temporal de agentul antimetabolic care ar putea împiedica un răspuns imun. Vaccinurile polizaharidice meningococice și pneumococice ar trebui administrate pacienților înainte de splenectomie, dacă este posibil. Comitetul de Supraveghere a Practicilor de Imunizare recomandă reimunizarea la fiecare 6 ani pentru vaccinul pneumococic; deși nu există încă o hotărâre oficială, această recomandare pare să se potrivească și vaccinului meningococic. Vaccinul conjugat pentru tipul B de *H. influenzae* trebuie administrat tuturor pacienților splenctomizați; nu există recomandări curente de reimunizare, dar imunitatea este mult mai întinsă în timp decât cea indusă în general de vaccinurile polizaharidice.

În general, virusurile vii sau atenuate nu trebuie administrate la pacienții supuși chimioterapiei intensive, din cauza riscului de infecție generalizată. Recomandările privind vaccinările sunt expuse în tabelul 87-2.

BIBLIOGRAFIE

AMBROSINO DM, MOLRINE DC: Critical appraisal of immunization strategies for prevention of infection in the compromised host. Hematol Oncol Clin North Am 7:1027, 1993

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY: Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Oncol 12:2471, 1994

CARLISLE PS et al: Nosocomial infections in neutropenic cancer patients. Infect Control Hosp Epidemiol 14:320, 1993

GREENE JN: Catheter-related complications of cancer therapy. Infect Dis Clin North Am 10:255, 1996

LEW MA et al: Ciprofloxacin versus trimethoprim/sulfamethoxazole for prophylaxis of bacterial infections in bone marrow transplant recipients: A randomized, controlled trial. J Clin Oncol 13:239, 1995

MAYORDOMO JI et al: Improving treatment of chemotherapy-induced neutropenic fever by administration of colony-stimulating factors. J Natl Cancer Inst 87:803, 1995

MOONEY BR et al: Infection control and bone marrow transplantation. Am J Infect Control 21:131, 1993

SEPKOWITZ KA et al: Pneumocystis carinii pneumonia among patients without AIDS at a cancer hospital. JAMA 267:832, 1992

SICKLES EA et al: Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. Arch Intern Med 135:715, 1975

88

Arthur J. Sober, Howard K. Koh, Nhu-Linh T. Tran, Carl V. Washington, Jr.

MELANOMUL ȘI ALTE CANCERE CUTANATE

Leziunile pigmentare cutanate sunt printre cele mai frecvente descoperiri la examenul fizic. Problema principală este de a diferenția melanomul cutanat, care poate fi letal, de restul tumorilor, care, cu rare excepții, sunt benigne. Neoplasmele cutanate sunt descrise în Secțiunea IB (**Planșa IB-18 la IB-25**) a Atlasului color; leziunile pigmentare benigne și maligne se află în secțiunea IC (**Planșa IC-26 la IC-31**).

MELANOMUL

Melanomul își are originea în melanocite, celule pigmentare prezente normal în epiderm și uneori în derm. Această tumoare afectează aproximativ 38.300 indivizi pe an în Statele Unite, având drept rezultat 7.300 decese. Poate afecta adulții de orice vârstă, chiar și indivizi tineri (debut în adolescență); are caracteristici clinice distincte, care îl fac detectabil într-un moment în care vindecarea este posibilă prin excizie chirurgicală; este localizat la suprafața tegumentului, unde este vizibil. Incidența a crescut (o creștere de 300% în ultimii 40 ani). Dacă incidența continuă să crească cu rata prezentă, în zece ani, riscul vital al melanomului va fi de aproximativ 1% sau mai mare.

Motivul pentru această incidență crescută este incert, dar poate fi expunerea recreațională la soare tot mai frecventă, în special începută de timpuriu în cursul vieții. Indivizii cu același substrat etnic care emigrează după copilărie în zone cu expunere crescută la soare (Israel, Australia) au o incidență a melanomului mai scăzută decât indivizii de aceeași vârstă care fie sunt născuți în aceste țări, fie au emigrat înainte de vârsta de 10 ani. Cei mai susceptibili pentru dezvoltarea melanomului sunt cei cu un ten deschis, păr roșcat sau blond, ochi albaștri și pistrui și care au un tegument fin, care suferă cu ușurință arsuri solare. Într-un studiu complet, în 9 din 11 studii a fost asociat riscul mare de melanom cu arsurile solare. Alți factori asociați cu un risc crescut includ un istoric familial de melanom (aproximativ 1 din 10 pacienți cu melanom au un membru al familiei cu melanom), prezența unei alunițe atipice (nev displazic), a unui nev melanocitic congenital gigant, a unui nev melanocitic congenital de dimensiuni medii sau mici (vezi mai jos), prezența unui număr mai mare decât media de nevi melanocitici obișnuiți și imunosupresia (tabelul 88-1). A fost raportat un risc de 64 de ori mai mare la indivizi cu mai mult de 50 nevi de peste 2 mm în diametru. Cam 30% din melanoame provin din nevi. Melanomul este relativ rar în populațiile cu piele de culoare închisă (nativi din India, Puerto Rico); negrii și orientalii au rate de zece până la douăzeci

Tabelul 88-1

Factori de risc pentru melanomul cutanat
Risc înalt (risc crescut de peste 50 ori)
Nevi cu modificări permanente
Nevi atipici la pacienții cu doi membri ai familiei cu melanom
Vârsta adultă față de copilărie
Mai mult de 50 nevi de peste 2 mm.
Risc intermediar (~10 ori mai mare)
Istoric familial de melanom
Nevi sporadici atipici clinic
Nevi congenitali (?)
Caucazieni, față de negri sau asiatici
Istoric personal anterior de melanom
Risc scăzut (2-4 ori mai mare)
Imunosupresie
Sensibilitate la soare sau expunere excesivă

SURSĂ: Adaptat după Rhodes et al.

de ori mai mici decât cele observate la caucazienii cu piele deschisă la culoare. Ținând cont de rolul la expunerea la soare, incidența este invers proporțională cu latitudinea zonei de rezidență; la orice latitudine, totuși, persoanele cu piele închisă au o incidență mai mică.

CARACTERISTICI CLINICE Există patru tipuri de melanoame cutanate (tabelul 88-2). Trei dintre acestea – melanomul cu invazie superficială, melanomul malign lenticular, melanomul lenticular întins – au o perioadă de creștere superficială (denumită radială) în care leziunea crește în dimensiuni, dar nu penetrează în profunzime. În cursul acestei perioade de creștere radială este cea mai probabilă vindecarea melanomului prin excizie chirurgicală. Cel de-al patrulea tip, melanomul nodular, nu are o fază recognoscibilă de creștere radială și se prezintă de obicei ca o leziune cu invazie în profunzime, capabilă de metastazare precoce. Atunci când tumorile încep să penetreze profund în piele, ele sunt în așa-numita fază de creștere pe verticală. Melanoamele în faza de creștere radială se caracterizează prin margini neregulate și uneori crenelate, variații ale pigmentației și variații ale culorii. Creșterea dimensiunilor sau modificarea culorii este observată de pacient în 70% din leziunile precoce. Hemoragia, ulcerația și durerea sunt semne tardive și au o mică importanță în recunoașterea precoce. Melanoamele nodulare sunt noduli de culoare negru-brun până la negru-albăstrui. Melanomul poate fi ocazional amelanotic, caz în care numai biopsia unui nodul cutanat nou sau modificat poate stabili diagnosticul histologic. Melanomul malign lenticular este limitat de obicei la sediile cu expunere cronică la soare (față, gât, fața dorsală a mâinilor). Melanomul reticular extins apare pe palme, plante, patul unghial și membranele mucoase. Deși acest tip apare mai ales la albi, are cea mai mare frecvență (împreună cu melanomul nodular) la negri și asiatici. Melanomul cu invazie superficială este mai frecvent la albi. De obicei, melanoamele cu origine în nevi displazici (vezi mai jos) sunt de acest tip. La bărbați, spatele este cel mai frecvent sediu al melanoamelor. La femei, spatele și gamba (de la genunchi la gleznă) sunt sediile frecvente.

FACTORI DE PROGNOSTIC Cel mai important factor de prognostic este stadiul în momentul prezentării. (Vezi discuția ulterioară a categoriilor revizuite de stadializare ale American Joint Cancer Commission [AJCC], mai jos). Supraviețuirea la cinci ani pentru stadiile clinice I și II (tumoră primară și nici o dovadă clinică de afectare în alt loc) este de aproximativ 85%. Pentru stadiul clinic III (ganglioni regionali palpabili ce conțin tumoarea), o supraviețuire la 5 ani de aproximativ 50% este observată când doar un singur ganglion este afectat și de 15-20% atunci când sunt afectați patru sau mai mulți ganglioni. Supraviețuirea la cinci ani în stadiul clinic IV (afecțiune diseminată) este sub 5%. Din fericire, majoritatea melanoamelor sunt diagnosticate în stadiile clinice I și II. În cadrul stadiilor I și II a fost realizată o scală de prognostic bazată pe dimensiunile bolii primare (tabelul 88-3). Acest sistem este bazat pe raționamentul că probabilitatea metastazării ar trebui să se coreleze cu volumul tumorii, care este corelat cu grosimea tumorii. Melanoamele cu grosimea sub 0,76 mm sunt de obicei vindecate prin excizie chirurgicală (rata de supraviețuire la cinci ani este de 96-99%). Aproximativ 40% din melanoamele primare fac parte dintr-o categorie cu risc scăzut (grosime sub 1 mm). Când pacienții cu risc scăzut dezvoltă metastaze, tumorile primare prezintă adesea fie aspecte microscopice de regresie, fie faza de creștere verticală. Aproximativ 60% din indivizii cu melanoame cu grosime de peste 3,65 mm vor dezvolta o afecțiune metastatică și vor muri ca urmare a acesteia. Aceste tumori proeminente sunt aproape întotdeauna ridicate deasupra planului tegumentului. Există două categorii intermediare de grosimi (tabelul 88-3). Unele sedii anatomice afectează prognosticul. Sediile favorabile par să fie antebrațul și gamba (cu excepția piciorului), în timp ce sediile nefavorabile includ scalpul, mâinile, picioarele și membranele mucoase. Supraviețuirea la femeile în stadiile I și II este, în general, mai bună decât la bărbați, posibil și datorită unui diagnostic mai precoce; femeile au adesea melanoame la nivelul gambei, unde este mai probabilă autodepistarea și prognosticul este mai bun. Persoanele în vârstă au în general un prognostic mai slab. Aceasta a fost explicată în parte prin diagnosticul tardiv (tumori mai mari) și proporția mare a melanoamelor extinse (palmo-plantare), care au un prognostic relativ mai puțin favorabil. Recurența melanomului poate fi întâlnită după mai mulți ani. Primele recurențe se dezvoltă în procent de 10-15% în interval de 5 ani. Intervalul până la recurență variază invers proporțional cu dimensiunile tumorii. Alți factori de prognostic pentru melanomul în stadiile I și II includ prezența unei ulcerații a tumorii primare, rata mitozelor și prezența tumorilor microscopice satelite (focare tumorale de peste 0,05 mm în diametru în derm sau țesutul adipos subcutanat, distincte față de tumora principală). Prezența tumorilor satelite este, de asemenea, predictivă pentru metastazele microscopice în ganglionii limfatici regionali. O schemă

Tabelul 88-2

Aspecte clinice ale melanomului malign

Tip	Sediu	Vârsta medie la diagnosticare, ani	Durata cunoscută a existenței, ani	Culoare
Melanom malign lenticular	Suprafețe expuse la soare, în special regiunea zigomatică și temporală a feței	70	5-20* sau mai mare	În porțiunile plate, predomină culoarea maronie sau cafenie, dar ocazional poate fi prezentă o colorație gri-albicioasă; în noduli apar colorații roșcate, maronii, gri-albăstrui, negru-albăstrui
Melanom cu invazie superficială	Orice sediu (mai frecvent în porțiunea superioară a spatelui și – la femei – pe gambe)	40-50	1-7	Tente maronii împreună cu roșu-albastru (violaceu), negru-albăstrui, maroniu-roșcat și adesea roz-alb, iar limita leziunii este cel puțin în parte vizibil și/sau palpabil ridicată
Melanom nodular	Orice sediu	40-50	Luni, până la mai puțin de 5 ani	Roșu-albăstrui (violet) sau negru-albăstrui; culoarea este fie uniformă, fie combinată cu maro sau negru
Melanom lenticular extins	Palme, plante, pat unghial, membrane mucoase	60	1-10	În leziunile plate, predominant maro închis; în leziunile proeminente, (placarde) predominant maroniu-negru sau negru-albăstrui

* În cea mai mare parte a acestei perioade, stadiul precursor, melanomul lenticular, este limitat la epiderm.
SURSĂ: Adaptat după AJ Sober, in *Pathophysiology of Dermatologic Diseases*, NA Soter, HP Baden (eds), New York. McGraw-Hill, 1984.

Tabelul 88-3

Prognosticul melanomului localizat în funcție de grosimea tumorei (Breslow) și stadiile AJCC: rata de supraviețuire la 5 ani

Stadii AJCC	Grosime, mm	Supraviețuire globală,%
IA (localizat)	sub 0,76	96
IB (localizat)	0,76-1,49	87
IIA (localizat)	1,50-2,49	75
	2,50-3,99	66
	peste 4,00	47
III (metastaze în ganglionii regionali)		45 (un ganglion) <20 (doi ganglioni)
IV (metastaze în sedii la distanță)		8-10*

* Supraviețuire 1 an.

alternativă de prognostic pentru melanoame în stadiile clinice I și II se bazează pe gradul anatomic al invaziei pielii; a fost propusă de Clark. Nivelul I este cel intraepidermic (in situ), nivelul II penetrează în dermul papilar, nivelul III invadează complet dermul papilar, nivelul IV penetrează dermul reticular, iar nivelul V penetrează țesutul adipos subcutanat. Supraviețuirea la 5 ani în funcție de nivelul invaziei este în medie de 100%, respectiv 95%, 82%, 71% și 49%,.

ISTORIC NATURAL Melanoamele se pot răspândi prin canalele limfatice sau prin fluxul sanguin. Cele mai precoce metastaze apar la nivelul ganglionilor limfatici regionali. Limfadenectomia chirurgicală controlează de obicei afectarea regională. Sediile obișnuite ale invaziei hematogene sunt ficatul, plămânul, osul și creierul, dar pot să apară și sedii neobișnuite, cum ar fi camera anterioară a ochiului. Odată instalată afecțiunea metastatică, probabilitatea vindecării este scăzută.

URMĂRIRE La fiecare pacient ar trebui examinată întreaga suprafață cutanată, inclusiv scalpul și membranele mucoase. Este importantă iluminarea corespunzătoare a cabinetului, iar o lupă cu o putere de mărire de 7x până la 10x este utilă pentru evaluarea variațiilor aspectului pigmentar. Un istoric relevant al factorilor de risc ar trebui obținut. Orice leziuni suspecte ar trebui fie biopsiate și evaluate de un specialist, înregistrate în fișe și/sau fotografiate pentru supraveghere. Examinarea ganglionilor limfatici și palparea viscerelor abdominale fac parte din examinarea pentru stadializarea unei suspiciuni de melanom. Pacientul trebuie sfătuit ca și ceilalți membri ai familiei să fie consultați dacă este prezent fie un melanom, fie un nev atipic (nev displazic). În urma screening-ului a fost raportată detectarea la rude a melanomului precoce. Pacientul ar trebui să se protejeze de lumina solară. Ar trebui recomandate utilizarea de rutină a cremelor de protecție parasolare cu factor de protecție solară (SPF)≥15, utilizarea hainelor protectoare și evitarea expunerii intense la ultraviolete la amiază. Pacientul trebuie educat în ceea ce privește aspectele clinice ale melanomului și sfătuit să raporteze orice altă leziune nouă sau alte modificări în pigmentarea leziunii. Broșurile pentru educația pacientului sunt disponibile de la American Cancer Society, American Academy of Dermatology, National Cancer Institute și Skin Cancer Foundation. Autoexaminarea la intervale de 6-8 săptămâni poate crește probabilitatea detectării modificărilor între controalele de supraveghere. Trebuie scoasă în evidență importanța consultațiilor de supraveghere de rutină la pacienții cu melanom și la cei cu nevi atipici (nevi displazici), întrucât aceasta poate facilita detectarea precoce a unor noi tumori.

Leziuni precursoare În anumite familii afectate de melanom, apar alunițe atipice, denumite nevi displazici. În unele familii, melanoamele apar aproape exclusiv la indivizii cu nevi displazici. Acești nevi par să fie transmiși după un model autosomal dominant, care implică cromozomul 9p16. În alte familii, nevii pot să nu fie prezenți la toți indivizii cu risc de melanom. Melanoamele pot să apară pe nevul atipic sau pe tegumentul normal (nevul fiind un marker al riscului crescut). Un individ cu nevi atipici și cu doi membri ai familiei cu melanom are un risc mai mare de 50% de a dezvolta melanom în cursul vieții. Tabelul 88-4 enumeră aspectele caracteristice ale nevilor atipici și diferențierea lor de nevii benigni dobândiți. Numărul de nevi atipici poate varia de la unul la mai multe sute. Nevii atipici au de obicei un aspect diferit unul față de altul. Marginile sunt adesea slab delimitate, iar pigmentația este mult mai variabilă decât la nevii benigni dobândiți. Din 90% dintre pacienții cu melanom care sunt considerați „întâmplători“ (nu au un istoric familial de melanom), aproximativ 40% au nevi atipici (în comparație cu un procent estimat de 5-10% din populația generală). Sunt necesare studii suplimentare, pentru a determina substratul frecvenței nevilor atipici, întrucât există o largă unanimitate în ce privește caracteristicile lor clinice și histopatologice. Observația că cel puțin 20% din melanoamele întâmplătoare apar în asociație cu un nev atipic face din acești nevi cel mai important precursor al melanomului.

Precursorii mai puțin frecvenți includ nevul melanocitar gigant congenital și nevul melanocitar mic congenital (subiect de dispută). Nevii melanocitari congenitali sunt prezenți la naștere sau apar în perioada neonatală (forma tardivă). Nevul melanocitar gigant este o malformație rară, care afectează posibil 1 din 30.000 până la 100.000 indivizi. Acești nevi au de obicei un diametru mai mare de 20 cm și pot acoperi chiar mai mult de jumătate din suprafața corpului. Nevii giganți apar adesea în asociație cu nevi congenitali mici multipli. Limitele sunt bine definite și părul poate fi prezent. Leziunile sunt de obicei maro închis și pot avea zone mai deschise sau mai întunecate. Pigmentul este repartizat neuniform. Suprafața poate fi netedă până la rugoasă sau cerebriformă și poate varia între diferitele porțiuni ale leziunii. A fost estimat un risc de 6% de dezvoltare a melanomului în cursul vieții. Riscul maxim este înainte de vârsta de 5 ani, următoarea perioadă de risc fiind între vârstele de 5 și 10 ani. Detectarea precoce a melanomului este dificilă la aceste leziuni, datorită originii dermice profunde sau subcutanate a melanomului primar și datorită suprafeței întinse și neregulate. Excizia profilactică precoce în cursul vieții poate fi realizată prin îndepărtarea

Tabelul 88-4

Aspecte clinice ce diferențiază nevii atipici de nevii benigni dobândiți

Aspect clinic	Nevi atipici	Nevi benigni dobândiți
Culoare	Diferite proporții de cafeniu, maro, negru sau roșu/roz în interiorul unui singur nev; nevii pot avea un aspect foarte diferit	Uniform, cafeniu sau maro
Formă	Margini neregulate; pigmentul se poate estompa în tegumentul înconjurător; zonă maculară la limita nevului	Rotundă; limite clare, bine definite între nev și pielea înconjurătoare; pot fi plați și în relief
Dimensiune	De obicei peste 6 mm; pot fi mai mari de 10 mm; uneori mai mici de 6 mm	De obicei cu un diametru sub 6 mm
Număr	Adeseori foarte mulți (peste 100), dar uneori poate fi unul singur	La un adult, tipic: 10 până la 40 răspândiți pe tot corpul; probabil 15% din pacienți nu au nici un nev
Localizare	Zonele expuse la soare; spatele este cel mai comun sediu, dar nevi displazici pot fi întâlniți, de asemenea, pe scalp, sân și fese	În general, pe suprafețele expuse la soare deasupra taliei; scalpul, sânii și fesele sunt rareori implicate

SURSĂ: Modificat după Friedman et al., 1991b.

treptată și înlocuirea prin grefe cutanate. Utilizarea culturilor de keratinocite pare promițătoare. În prezent, nu există principii uniforme de tratament pentru nevii congenitali giganți.

Nevii melanocitari congenitali de dimensiuni mici sau medii, ce afectează aproximativ 1% din populație, se prezintă de obicei ca o leziune papulară de culoare maro închis, cu o suprafață netedă sau papilomatoasă. Marginea este netă și leziunile pot fi orientate în lungul pliurilor tegumentare. Hiper- și hipopigmentația foliculară pot coexista într-o configurație „sare și piper". Leziunea poate prezenta în exces fire de păr groase și aspre. Riscul de dezvoltare a melanomului la aceste leziuni este în prezent necunoscut; totuși, melanoamele își pot avea originea în aceste leziuni. Din considerente ce privesc suprafața corporală, coincidența melanomului și a nevilor melanocitari congenitali mici în același sediu este probabil mai mare decât cea calculată statistic. La 2-6% din melanoame au fost observați nevi reziduali cu caracteristicile histopatologice ale unui nev congenital. Tratamentul nevilor melanocitari congenitali de dimensiuni mici sau medii rămâne controversat, dar în multe centre medicale se are în vedere excizia profilactică, sub anestezie locală, în primii ani ai adolescenței. Melanoamele nevilor melanocitari congenitali mici par să apară după această perioadă a vieții.

Diagnostic diferențial Scopul diagnosticului diferențial este de a deosebi leziunile pigmentare benigne de melanom și precursorii săi. Dacă se suspectează un melanom, biopsia este necesară. Pentru scăderea șanselor de a omite un melanom, este adecvată îndepărtarea unor leziuni cu aparență benignă. Tabelul 88-5 rezumă aspectele distinctive ale leziunilor benigne care pot fi confundate cu melanoame. Detecția precoce a melanomului poate fi ușurată prin aplicarea „regulii ABCD": A – asimetrie, leziunile benigne fiind de obicei simetrice; B – limită neregulată (border), majoritatea nevilor având limite clare, nete; C – colorație variată, leziunile benigne având frecvent pigment deschis sau închis uniform; D – diametrul > 6 mm (mărimea unei radiere de creion).

Biopsia Orice leziune cutanată pigmentară care și-a modificat dimensiunea sau forma sau are alte caracteristici sugestive pentru un melanom malign este candidată pentru biopsie. Tehnica recomandată este o biopsie prin excizie în profunzime, întrucât aceasta facilitează evaluarea anatomopatologică a leziunii, permite măsurarea cu acuratețe a profunzimii leziunii, dacă leziunea este melanom și reprezintă tratamentul, dacă leziunea este benignă. Periajul sau chiuretajul unui melanom suspectat este contraindicată. Pentru leziunile mai mari sau sediile anatomice în care biopsia excizională ar putea fi impracticabilă (cum ar fi fața, mâinile sau picioarele), o biopsie prin incizie în zona cea mai nodulară sau pigmentată a leziunii este acceptabilă; aceasta ar scoate în evidență faza de creștere verticală a tumorii primare, dacă este prezentă. Datele studiilor prospective nu susțin îngrijorarea că o biopsie prin incizie ar putea facilita diseminarea melanomului.

Stadializarea Odată confirmat diagnosticul de melanom malign, tumoarea trebuie stadializată pentru stabilirea prognosticului și a tratamentului. Istoricul ar trebui să caute dovezi ale afecțiunii metastatice, cum ar fi disconfort, pierdere ponderală, cefalee, tulburări vizuale sau dureri osoase. Examenul fizic ar trebui orientat în special asupra pielii, ganglionilor limfatici regionali de drenaj, sistemului nervos central, ficatului și splinei. În absența semnelor sau simptomelor de metastaze, există puține teste de laborator sau radiologice indicate în scop de stadializare. În afara unei radiografii toracice și, posibil, a testelor funcționale hepatice, nici un alt test nu este indicat de rutină, cu excepția cazului în care istoricul sau examenul fizic sugerează o metastază într-un anumit organ. În special, scintigrafia hepatică și tomografia computerizată au o productivitate scăzută și nu sunt eficiente din punctul de vedere al costului. Totuși, dacă există semne ale metastazelor, sediile predilecte ale diseminării, cum ar fi ficatul, plămânii, osul și creierul, ar trebui investigate. Evaluarea corespunzătoare situează pacienții în patru stadii clinice (vezi tabelul 88-3).

Tabelul 88-5

Leziunile pigmentare care trebuie diferențiate de melanomul cutanat și precursorii săi

Leziune	Descriere
Nev albastru	Albastru metal, albastru gri. Stabil în timp. O jumătate apar pe dosul mâinilor și picioarelor. Leziunile sunt de obicei unice, mici, 3 mm până la 1 cm. Trebuie diferențiat de melanomul nodular.
Nev compus	Forma rotundă sau ovală, bine delimitat, cu margini netede. Poate avea o formă în dom sau papilomatoasă; culoarea variază de la cea a cărnii la maro închis, cu nevi individuali având o culoare relativ omogenă.
Hemangiom	Nodul bombat roșiatic, violet sau albastru. Compresia cu o lamă microscopică duce la albirea sa. Trebuie diferențiat de melanomul nodular.
Nev joncțional	Leziune de culoare maronie, plată sau ușor proeminentă. Punctații pigmentare fine observate în special la mărire.
Lentigo Juvenil Solar	Leziune plată, uniformă, de culoare maronie închisă, cu margini nete. Lentigo solar este o leziune dobândită pe sediile expuse cronic la soare (fața dorsală a mâinii/fața). Leziunile au 2 mm până la peste 1 cm. Lentigo solar prezintă o pigmentație reticulată la microscopie.
Carcinom bazocelular pigmentat	Margine papulară. Poate avea o ulcerație centrală. La pacienții în vârstă, apare de obicei pe suprafețele expuse la soare. Pacientul are de obicei ochi căprui închis și păr șaten închis sau negru.
Dermatofibrom pigmentat	Leziunea nu este bine demarcată vizual, este fermă și se mișcă inferior când este comprimată lateral. De obicei la extremități. De obicei sub 6 mm.
Keratoză seboreică	Leziune dură, aderentă, cu margini bine delimitate și culoare variabilă, de la cea a cărnii la cafeniu sau maro închis. Prezența keratinei la suprafață ajută la diferențierea leziunilor de culoare închisă de melanom.
Hematom subunghial	Colorație maro roșcată. Pe măsură ce leziunea se dezvoltă în patul unghial apare o zonă înconjurătoare albă.
Tatuaj (medical sau traumatic)	În leziunile medicale de tatuaj există mici puncte pigmentare, adesea albastre sau verzi, care formează un model regulat (dreptunghi). Tatuajele traumatice sunt neregulate și pigmentația poate fi neagră.

Rx TRATAMENT

Tratamentul chirurgical Pentru un melanom cutanat nou diagnosticat, excizia chirurgicală a leziunii, împreună cu o porțiune de tegument normal, este necesară pentru a îndepărta toate celulele maligne și a minimiza șansele recurenței locale. Dimensiunea adecvată a limitei de excizie este o sursă de controversă. Un studiu prospectiv al World Health Organization a evaluat limite între 1 și 3 cm la 612 pacienți cu melanom malign (sub 2 mm grosime) și s-a raportat că o limită mai restrânsă a avut drept rezultat o rată mai înaltă a recurenței locale, dar nici o diferență în privința metastazelor ganglionare, a metastazelor la distanță, a supraviețuirii asimptomatice sau a supraviețuirii globale după 7,5 ani de urmărire. Încă o dată, pentru leziunile feței, mâinilor și picioarelor stabilirea limitelor trebuie să țină seama de condițiile individuale în ce privește neplăcerile intervenției chirurgicale și minimizarea morbidității. Totuși, în toate cazurile, includerea de țesut adipos subcutanat în specimenul chirurgical facilitează măsurarea adecvată a profunzimii și evaluarea limitelor chirurgicale de către anatomopatolog.

Disecţia ganglionară regională electivă Disecţia ganglionară regională electivă în stadiul II AJCC al bolii (fără adenopatie palpabilă) a fost susţinută adesea, pe baza ipotezei că melanomul metastazează într-un mod ordonat, de la tegument la ganglionii limfatici regionali şi în final la sedii la distanţă. Prin urmare, excizia chirurgicală a micrometastazelor ganglionare la distanţă ar putea, teoretic, să asigure un tratament definitiv când este prezentă doar o masă tumorală relativ scăzută şi, poate, să îmbunătăţească supravieţuirea. Eficacitatea acestei proceduri rămâne controversată; în timp ce unele studii retrospective sugerează un beneficiu al supravieţuirii, două studii ce au examinat această problemă la pacienţii cu melanoame ale membrelor şi afecţiune în stadiul clinic I nu au arătat nici un avantaj al exciziei locale largi, urmată de disecţie ganglionară regională imediată, în comparaţie cu excizia locală largă urmată de disecţie tardivă (doar dacă ganglionii devin palpabili). Mai mult, procedura a fost asociată cu o morbiditate suplimentară şi unele leziuni, în special cele ale trunchiului, au mai multe sedii de drenaj ganglionar, făcând dificilă decizia în ce priveşte sediul disecţiei. Rezultatele biopsiei primului ganglion de drenaj – aşa numitul ganglion santinelă – prezic probabilitatea metastazelor în ganglionii mai îndepărtaţi. Ganglionii santinelă pot fi identificaţi prin injectarea de colorant albastru sau izotop radioactiv în jurul sediului tumorii primitive. O biopsie negativă pare să excludă necesitatea unei excizii elective a ganglionilor regionali. Pacienţii cu leziuni sub 0,75 mm grosime au un prognostic excelent şi nu necesită disecţie ganglionară; la cealaltă extremă, pacienţii cu leziuni peste 3,50 mm grosime prezintă un risc atât de înalt al metastazelor la distanţă, încât posibilul beneficiu al unei disecţii ganglionare elective poate fi negat. O serie de pacienţi cu leziuni de dimensiuni intermediare în stadiul II AJCC pot beneficia în urma disecţiei elective a ganglionilor regionali, dar nu există un consens dacă la aceşti pacienţi ar trebui practicată această procedură. Studiile în curs pot rezolva această chestiune.

Terapia adjuvantă Pentru pacienţii asimptomatici, dar cu risc înalt de metastazare, este necesară terapia adjuvantă, în completarea chirurgiei, pentru distrugerea micrometastazelor oculte, prelungirea supravieţuirii asimptomatice şi ameliorarea ratei de vindecare. Multe strategii au fost încercate fără succes. Totuşi, terapia adjuvantă cu α interferon (fie 2a, fie 2b) este capabilă să îmbunătăţească supravieţuirea fără boală şi generală în mod semnificativ, în special la pacienţii cu metastaze ganglionare (stadiul III de boală). FDA a aprobat recent un protocol adjuvant cu doze mari de interferon, constând din 20 milioane de unităţi/m^2 intravenos, 5 zile pe săptămână, timp de 4 săptămâni, urmate de 10 milioane de unităţi/m^2 subcutanat, de trei ori pe săptămână, timp de 11 luni. Se aşteaptă ca studiile în derulare să definească doza minimă eficientă, deoarece, la aproximativ o jumătate din pacienţi, aceste doze de interferon sunt asociate cu toxicitate severă, incluzând boală asemănătoare cu gripa şi declinul stării de performanţă. Toxicitatea este reversibilă prompt la doze mici şi când terapia este oprită.

Tratamentul afecţiunii metastatice Melanomul poate metastaza în orice organ, creierul fiind un sediu de elecţie. Melanomul metastatic este în general incurabil, iar supravieţuirea la pacienţii cu metastaze viscerale este în general mai mică de 1 an. Astfel, scopul tratamentului este de obicei paliativ, pentru a îmbunătăţi calitatea vieţii. Pacienţii cu metastaze în ţesuturile moi sau ganglionare au o evoluţie mai bună decât cei cu metastaze hepatice sau cerebrale. Dacă metastazele sunt limitate la ganglionii regionali (stadiul III AJCC al bolii), este indicată disecţia ganglionilor limfatici. Excizia chirurgicală a unei metastaze unice pulmonare sau într-un sediu cerebral accesibil chirurgical se poate asocia cu o prelungire a supravieţuirii. Trialurile privind radiochirurgia stereotactică vor determina rolul său viitor în tratamentul metastazelor cerebrale. Totuşi, cel mai adesea, pacienţii prezintă metastaze cerebrale multiple, care necesită iradiere şi glucocorticoizi. Radioterapia poate produce o ameliorare locală pentru tumorile recurente sau sediile metastazelor. Pacienţii cu afectare regională avansată limitată la un membru pot beneficia în urma perfuziei hipertermice la nivelul membrului cu melfalan şi factor de necroză tumorală. Au fost raportate rate de răspuns complet de peste 90%; răspunsurile sunt asociate cu atenuarea semnificativă a simptomelor.

Un număr de medicamente şi substanţe biologice prezintă o activitate minimă antitumorală (rate de răspuns parţial între 15-20%) în melanomul metastatic, printre care dacarbazina (DTIC), nitrozureele carumstin (BCNU), lomustin (CCNU) şi semustin (metil-CCNU), analogii platinului, cum ar fi cisplatin şi carboplatin, alcaloizii vinca, cum ar fi vincristina, vinblastina şi vindezina, taxanii paclitaxel (taxol) şi docetaxel, interferonul α şi interleukina 2 (IL-2). Tratamentul standard considerat este monoterapia cu dacarbazină. Acest agent a fost administrat în diferite doze şi scheme; 250 mg/m^2 intravenos, zilnic timp de 5 zile, la fiecare 3 săptămâni reprezintă schema standard. Există din ce în ce mai multe date privind faptul că regiunile bazate pe combinaţii cu dacarbazină sunt probabil, mai eficiente. Se aşteaptă ca studiile în desfăşurare să definească asocieri superioare. Interferonul şi IL-2 produc rate de răspuns similare cu cele observate după agenţii citotoxici; totuşi, la doze active, produc toxicitate mai intensă decât chimioterapia.

Dovezi importante sugerează că melanoamele pot exprima, pe suprafaţa celulei, antigene care pot fi recunoscute de celulele imune ale gazdei. Au fost descoperite o serie de antigene asociate melanomului. Antigenele melanomice (MAGE) -1, 2 şi -3 (proteine endogene controlate de gene de pe cromozomul x; pot exista peste 12 astfel de gene) şi tirozinaza, o enzimă implicată în sinteza melaninei, sunt antigene care sunt procesate în peptide şi sunt prezentate celulelor T, prin intermediul antigenelor HLA-A situate pe tumoră, în particular alelele HLA-A_1 şi A_2, care sunt exprimate la aproximativ 85% din pacienţii cu melanom. În plus, există un antigen melanomic, numit MART, care este recunoscut în contextul clasei II a antigenelor HLA. Acest antigene asociate melanomului, singure sau în combinaţie, pot face posibilă dezvoltarea de strategii de vaccinare împotriva melanomului. Asemenea strategii includ utilizarea de proteine purificate, ca imunogeni, şi utilizarea celulelor tumorale alterate generic pentru a provoca un răspuns din partea celulelor T. Abordările experimentale alternative includ eforturile de obţinere de celule T tumoro-specifice (obţinute fie de la tumoră, ca limfocite infiltrative tumorale, sau recoltate din sângele periferic, după vaccinare) în vitro şi transferul lor, în număr mare, la pacienţi. În plus, sunt testaţi anticorpii monoclonali anti-antigene tumorale, cu un oarecare grad de eficienţă la aproximativ 15% din pacienţi. Toate aceste abordări experimentale vor necesita aprofundări viitoare, înainte de a fi aplicate pe scară largă. Totuşi, o dată ce o strategie pare să fie activă atunci când boala metastatică este diagnosticată, este posibil că se va dovedi şi mai utilă atunci când va fi aplicată ca adjuvant.

Lipsa în continuare a unui tratament curativ pentru afecţiunea metastatică subliniază importanţa depistării precoce şi a prevenirii melanomului malign pentru scăderea mortalităţii.

CANCERUL CUTANAT NONMELANOMIC

Cancerul cutanat nonmelanomic este cel mai frecvent cancer în SUA, cu o incidenţă anuală estimată la peste 800.000 cazuri. Carcinoamele bazocelulare (CBC) reprezintă 70-80% din

cancerele cutanate nonmelanomice. Carcinoamele scuamocelulare (CSC), deși reprezintă doar aproximativ 20% din cancerele cuatnate nonmelanomice, sunt mai importante, datorită capacității lor de metastazare; ele determină cel mult 2300 de decese, anual. Ratele de incidență au crescut dramatic în ultima decadă.

ETIOLOGIE Cauza CBC și CSC este multifactorială. Expunerea cumulativă la soare, în special la spectrul ultravioletelor B (UV-B), este factorul cel mai important. Alți factori asociați cu o incidență mai mare a cancerului cutanat sunt sexul masculin, vârsta înaintată, descendența celtică, tenul blond, tendința de arsură solară rapidă și munca în aer liber. Incidența acestor tumori crește cu scăderea latitudinii. Majoritatea tumorilor apar pe zonele expuse la soare ale corpului și gâtului. Tumorile sunt mai frecvente pe partea stângă a corpului în SUA, dar, în Anglia, pe partea dreaptă, probabil datorită expunerii asimetrice în timpul șofatului. Pe măsură ce stratul protector de ozon al Pământului se subțiază continuu, pot fi anticipate creșteri viitoare ale incidenței cancerului cutanat. În anumite arii geografice, expunerea la arsenicul apelor de fântână sau din surse industriale poate crește semnificativ riscul de CBC și CSC. La indivizii afectați, cancerul cutanat poate exista cu sau fără alți markeri cutanați de intoxicație arsenică cronică (de ex., keratozele arsenicale). Mai puțin frecventă este expunerea la hidrocarburile ciclice aromatice din gudron, cenușă sau marnă. Riscul de CSC al buzei sau oral este crescut în cazul fumătorilor. Virusurile papilomatoase umane și lumina UV-B pot acționa ca și cocarcinogeni.

Factorii de gazdă asociați cu un risc înalt de cancer cutanat includ imunosupresia indusă de boală sau medicamentos. Primitorii de transplant cărora li se administrează cronic terapie imunosupresivă sunt în mod particular predispuși la CSC. Frecvența cancerului cutanat este proporțională cu durata imunosupresiei și timpul de expunere la soare. Cancerul cutanat nu este o trăsătură rară la pacienții infectați cu HIV și poate fi mult mai agresiv în această situație. Pe măsură ce durata de supraviețuire a pacienților infectați cu HIV crește, cancerul cutanat poate deveni o mare problemă. Alți factori sunt reprezentați de radiațiile ionizante, arsurile termice și anumite cicatrici și ulcerații cronice. Câteva condiții ereditare au fost asociate cu cancerul cutanat (de ex., albinismul, xeroderma pigmetosum și sindromul nevi-CBC).

PREZENTARE CLINICĂ Cancerele cutanate nonmelanomice sunt deseori asimptomatice, dar pot să apară ulcerații care nu se vindecă, hemoragii sau durere.

Carcinomul bazocelular CBC este o malignitate ce ia naștere din celulele bazale epidermice. Există câteva tipuri clinice de CBC. Cel mai frecvent este *CBC noduloulcerativ*, care debutează ca un nodul mic, ca perla, uneori cu mici vase telangiectazice pe suprafața sa. În tumoră pot fi prezente cantități variate de melanină; tumorile cu un conținut mare sunt denumite *CBC pigmentat*. Deși clinic nu este mai agresiv decât varianta noduloulcerativă, CBC pigmentat poate fi interpretat eronat ca melanom malign.*CBC superficial* constă din una sau mai multe plăci eritematoase, crustoase, care se măresc lent. Deși este mai frecvent la nivelul trunchiului și extremităților, capul și gâtul pot fi, de asemenea, afectate. Leziunile pot fi confundate cu dermatozele inflamatorii benigne, în special cu eczema numulară și psoriazisul. *CBC morfeaform (fibrozant)* se manifestă ca o placă solitară, netedă sau ușor depresibilă, indurată, albicioasă sau gălbuie. Limitele sunt, în mod caracteristic, imprecise, o trăsătură asociată cu un mare potențial de extensie rapidă subclinică.

Carcinomul scuamocelular CSC primar cutanat este o neoplazie malignă a celulelor epidermice keratinice. Spre deosebire de CBC, care are un potențial metastatic foarte redus, CSC poate metastaza și poate crește rapid. Trăsăturile clinice ale CSC variază în limite largi. Frecvent, CSC apare ca un nodul ulcerat sau ca o eroziune superficială pe piele sau buza inferioară, dar se poate prezenta și ca o papulă sau placă verucoasă. Spre deosebire de CBC, telangiectaziile sunt rare. Marginile acestei tumori pot fi slab delimitate și poate să apară aderarea la structurile subdiacente.CSC se poate dezvolta oriunde pe corp, dar frecvent apare pe pielea lezată de soare. Un neoplasm înrudit, keratoacantomul, apare, în mod tipic, ca o papulă cu formă de dom, cu un crater central keratozic, se extinde rapid și regresează fără terapie, de obicei. Această leziune poate fi dificil de diferențiat de CSC.

CSC prezintă câteva forme premaligne (keratoza actinică, cheilita actinică) și forme in situ (de ex., boala Bowen) care sunt limitate la epiderm. Keratoza și cheilita actinică sunt papule și plăci hiperkeratozice care apar în zone expuse la soare. În timp ce potențialul degenerării maligne este scăzut pentru orice leziune individuală, riscul pentru CSC crește cu creșterea numărului de leziuni. Boala Bowen se prezintă ca o placă eritemato-crustoasă care se poate transforma în CSC invaziv la aproximativ 20% din cazuri. Există controverse privind asocierea bolii Bowen cu malignitățile interne; totuși, date recente sugerează că nu există o relație semnificativă când alți factori predispozanți (de ex., arsenic) sunt absenți. Tratamentul leziunilor premaligne și in situ reduce riscul ulterior de boală invazivă.

EVOLUȚIE NATURALĂ **Carcinomul bazocelular** Evoluția naturală a CBC este aceea a unei măriri lente, a unui neoplasm invaziv local. Gradul distribuției locale și riscul recurenței variază cu dimensiunea, durata și localizarea tumorii, subtipul histologic, prezența bolii recurente și variatele caracteristici ale pacientului. Localizarea în centrul feței (de ex., nas, spațiul nazolabial sau ariile periorbitale și periorale), la nivelul urechilor sau scalpului prezintă un risc înalt. CBC mic, nodular, pigmentat, cistic sau superficial răspunde favorabil la majoritatea tratamentelor. CBC mare, nodular, noduloulceratic și, în special, morfeaform este, de obicei, mai agresiv. Potențialul metastatic al CBC a fost estimat a fi de 0,0028 la 0,1%. Persoanele cu CBC sau CSC prezintă un risc crescut de dezvoltare ulterioară a cancerelor cutanate.

Carcinomul scuamocelular Evoluția naturală a CSC depinde atât de caracteristicile tumorii, cât și de cele ale gazdei. Tumorile care se dezvoltă din piele lezată actinic au un potențial mai redus decât cele apărute pe suprafețe protejate. Frecvența metastazelor CSC cutanate, raportată la 0,3-3,7%, este mai redusă decât CSC mucoase. Tumorile care apar pe buza inferioară și ureche au un potențial malign de 13 și, respectiv, 11%. Potențialul metastatic al CSC dezvoltat pe cicatrici de arsură, ulcerații cronice și organe genitale este mai mare. Rata medie de metastază pentru tumorile recurente se poate apropia de 30%. Tumorile slab diferențiate, tumorile invazive cu invazia perinervoasă și limfatică se comportă, uneori, agresiv. Tumorile multiple cu creștere rapidă și comportament agresiv pot reprezenta o provocare terapeutică la pacienții imunodeprimați. Ganglionii regionali sunt sediile cele mai frecvente de metastazare. La pacienții cu boală metastatică, rata de supraviețuire la 5 ani poate fi scăzută.

Rx TRATAMENT

Carcinomul bazocelular Modalitățile de tratament utilizate pentru CBC sunt reprezentate de electrodisecție și chiuretaj (EDC), excizie, criochirurgie, radioterapie, chirurgie micrografică Mohs (CMM) și altele. Tipul de terapie ales depinde de caracteristicile tumorii, vârsta, starea medicală și preferințele pacientului, precum și de alți factori EDC rămâne metoda cel mai frecvent utilizată de dermatologi. Această metodă este selectivă pentru tumorile cu risc mic (de ex., o tumoare primară de dimensiuni mici, cu un subtip mai puțin agresiv, cu o localizare favorabilă). Excizia, care oferă avantajul controlului histologic, este de obicei aleasă pentru tumorile

mai agresive, sau cu localizare cu risc înalt, sau, în multe situații, pentru motive estetice. Criochirurgia, folosind azot lichid, poate fi utilizată în cazul tumorilor cu risc cert scăzut, dar necesită echipament specializat (criosonde) pentru a fi eficientă în cazul neoplasmelor avansate. Radioterapia, deși nu utilizată la fel de frecvent ca tehnicile chirurgicale, oferă o șansă excelentă de vindecare în multe cazuri de CBC. Este utilă la pacienții care nu sunt considerați candidați la chirurgie, precum și ca metodă complementară chirurgiei în cazul tumorilor cu risc înalt. Pacienții tineri pot să nu reprezinte buni candidați pentru radioterapie, datorită riscului pe termen lung de carcinogeneză și radiodermatită. CMM este un tip special de excizie chirurgicală care permite controlul histologic și conservarea țesutului neafectat. Este preferată pentru leziunile recurente, în caz de localizări cu risc mare sau mari și prost delimitate și unde conservarea maximă a țesutului este critică (de ex., pleoape). Chimioterapia locală cu 5-fluorouracil (5FU), cremă, are utilitate limitată în tratamentul CBC și trebuie folosită doar pentru tratamentul CBC superficial. Se află în cercetare administrarea intralezională a 5FU, ca o modalitate de tratament pentru CBC Interferonul intralezional este eficient în anumite tumori primare. Terapia fotodinamică, care implică activarea selectivă a unui medicament fotoactiv de către lumină, poate fi utilă la pacienții cu tumori multiple, dar sunt necesare cercetări aprofundate. Laserul a fost, de asemenea, folosit pentru tratamentul cancerului cutanat.

Carcinomul scuamocelular Terapia CSC cutanat trebuie să se bazeze pe analiza factorilor de risc ce influențează comportamentul biologic al tumorii. Aceștia includ dimensiunea, localizarea și gradul de diferențiere al tumorii și vârsta și condiția fizică a pacientului. Excizia chirurgicală, CMM și radioterapia reprezintă metodele standard de tratament. Criochirurgia și EDC au fost folosite cu succes pentru tumorile primare de dimensiuni mici. Metastazele sunt tratate prin excizia ganglionilor, radioterapie, sau amândouă. Acidul 13-*cis*-retinoic (1 mg p.o. zilnic) plus interferonul α (3 milioane de unități s.c. sau i.v. zilnic) pot produce un răspuns parțial la majoritatea pacienților. Combinațiile sistemice chimioterapice care includ cisplatin pot fi, de asemnea, paliative la unii pacienți.

PREVENȚIE Deoarece marea majoritate a cancerelor cutanate sunt asociate cu expunerea cronică la UV-B, educația pacientului și medicului ar putea reduce dramatic incidența lor. Baza ar trebui pusă pe măsurile preventive cu debut la vârste tinere. Pacienții trebuie să înțeleagă că pielea are de suferit de timpuriu din cauza expunerii la UV-B, în ciuda faptului că neoplazia se dezvoltă după mulți ani. Folosirea constantă a ochelarilor de soare și a hainelor de protecție trebuie să fie încurajată. Evitarea saloanelor de bronzare artificială și a expunerii la soarele amiezii (10 A.M.-2 P.M.) este recomandată. Leziunile in situ și cele precanceroase trebuie tratate precoce. Detectarea precoce a unor tumori mici asigură modalități mai simple de tratament cu rate mai mari de vindecare și morbiditate scăzută. La pacienții cu istoric de cancer cutanat, supravegherea pe termen lung pentru detecția recidivei, metastazelor și apariția unui nou cancer cutanat trebuie încurajată. Chimioprofilaxia, utilizând retinoizi sintetici, este utilă pentru controlul noilor leziuni la unii pacienți cu tumori multiple.

ALTE TIPURI DE CANCER CUTANAT

Neoplasmele anexelor cutanate, sarcoamele țesuturilor fibroase, mezenchimale, lipidice și vasculare reprezintă până la 1-2% din cancerele cutanate nonmelanomice. Recenta creștere rapidă a incidenței sarcomului Kaposi este atribuită infecției HIV și imunoterapiei supresive. Modelele epidemiologice sugerează agenții infecțioși ca posibili factori etiologici. Un nou herpesvirus, herpesvirusul uman 8, este o cauză potențială pentru câteva tipuri de sarcom Kaposi. Terapia curentă este paliativă și depinde de simptome și de sediul afectat. Modalitățile de tratament includ criochirurgia, vinblastina intralezională, excizia, radioterapia, interferonul α și combinațiile chimioterapice sistemice. Pe măsură ce alți factori sunt indentificați, vor fi dezvolatate terapii mai sigure și mai eficiente (vezi capitolul 308).

BIBLIOGRAFIE

Albert L et al: Dysplastic melanocytic nevi and cutaneous melanoma: Markers of increased melanoma risk for affected individuals and blood relatives. J Am Acad Dermatol 7:69, 1990

Armstrong BK: Epidemiology of malignant melanoma: Intermittent or total accumulated exposure to the sun. J Dermatol Surg Oncol 14:835, 1988

Balch CM et al (eds): *Cutaneous Melanoma: Clinical Management and Treatment Results Worldwide*, 2d ed. Philadelphia, Lippincott, 1992

Balch CM et al: Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1-4 mm). Ann Surg 218:262, 1993

Boon T: Tumor antigens recognized by cytolytic T lymphocytes present perspectives for specific immunotherapy. Int J Cancer 54:177, 1993

Clark WH JR et al: The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanoma of the skin. Cancer Res 29:705, 1969

Creagan ET et al: Randomized surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon-alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. J Clin Oncol 13:2776, 1995

Drake LA et al: Guidelines of care of basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 26:117, 1992

Drake LA et al: Guidelines of care for cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 28:628, 1993

Friedman RJ et al: Malignant melanoma in the 1990s: The continued importance of early detection and the role of physician examination and self-examination of the skin. CA 41:201, 1991

Friedman RJ et al (eds): *Cancer of the Skin*. Philadelphia, Saunders, 1991, pp 27-94

Johnson TM et al: Current therapy for cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol 32:689, 1995

Kwa RE: Biology of cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 26:1, 1992

Koh HK: Cutaneous melanoma. N Engl J Med 325:171, 1991

Marks R: An overview of skin cancers. Incidence and causation. Cancer 75(Suppl):607, 1995

Preston DS et al: Nonmelanoma cancer of the skin. N Engl J Med 327:1649, 1992

Lippman SM et al: 13cis-retinoic acid and interferon-α2a: Effective combination therapy for advanced squamous cell carcinoma of the skin. J Natl Cancer Inst 84:235, 1992

Rhodes AR: Neoplasms: Benign neoplasias, hyperplasias, and dysplasias of melanocytes, in *Dermatology in General Medicine*, 4th ed, TB Fitzpatrick et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1993, pp 996-1097

Rhodes AR et al: Risk factors for cutaneous melanoma. JAMA 258:3146, 1987

Rigel DS et al: Dysplastic nevi. Markers for increased risk for melanoma. Cancer 63:386, 1989

Rosenberg SA: The immunotherapy and gene therapy of cancer. J Clin Oncol 10:180, 1992

Veronesi U et al: Delayed regional lymph node dissection in stage 1 melanoma of the skin of the lower extremities. Cancer 49:2420, 1982

Veronesi U, Cascinelli N: Narrow excision (1 cm margin), a safe procedure for thin cutaneous melanoma. Arch Surg 126:438, 1991

89 *Everett E. Vokes*

CANCERELE CAPULUI ȘI GÂTULUI

Carcinoamele epiteliale ale capului și gâtului au originea în suprafețele mucoase locale și, tipic, sunt de origine scuamoasă. Această categorie include tumorile sinusurilor paranazale, a cavităților orale, nazofaringelui, orofaringelui, hipofaringelui și laringelui. Tumorile glandelor salivare sunt, de asemenea, aduse în discuție în acest capitol, cu toate că ele diferă de carcinoame din punct de vedere etiologic, histopatologic, prezentare clinică și terapie. → ***Malignitățile tiroidei sunt descrise în capitolul 331.***

INCIDENȚĂ ȘI EPIDEMIOLOGIE Numărul anual de noi cazuri de cancer ale capului și gâtului în Statele Unite este de aproximativ 40 000, reprezentând 5% din neoplaziile adulților. Cancerele capului și gâtului sunt mai frecvente în alte țări, iar incidența mondială ajunge probabil la jumătate de milion de cazuri/an. În America de Nord și Europa, de obicei, tumorile provin din cavitatea orală, orofaringe sau laringe, în timp ce cancerul nazofaringian este mai frecvent în țările mediteraneene și în Orientul Îndepărtat.

ETIOLOGIE ȘI GENETICĂ Cei mai obișnuiți factori de risc în carcinogeneza capului și gâtului în Statele Unite sunt fumatul și consumul de alcool; asocierea lor este cel mai potent carcinogen. Chiar consumul de tutun fără fum, adică mestecat sau prizat, poate fi agent etiologic pentru cancerul oral. Alți carcinogeni potențiali sunt marijuana și expunerea profesională, ca în cazul industriilor de prelucrare a nichelului, fibre textile și tâmplărie.

Factorii dietetici pot fi incrimnați. Se poate descrie asocierea invers proporțională între consumul de fructe și vegetale și incidența cancerelor de cap și gât. Unele vitamine, inclusiv carotenoizii dietetici, pot avea efect protector; această legătură poate sugera o strategie de prevenire a acestor cancere.

Unele cancere ale capului și gâtului pot avea etiologie virală. ADN-ul virusului papilomatozei umane a fost detectat în țesutul canceros din laringe și amigdale; există o asociere între infecția cu virus Epstein-Barr (EBV) și cancerul nazofaringian. ADN-ul EBV este prezent în cancerele nazofaringiene, iar titruri crescute ale anticorpilor sunt prezente la cei mai mulți dintre pacienții cu neoplasm nazofaringian. ADN-ul EBV a fost detectat, de asemenea, în leziunile premaligne din nazofaringe, susținând suplimentar rolul EBV în patogeneză. Cancerul nazofaringian apare în mod endemic în unele țări mediteraneene și din Orientul Îndepărtat, unde titrurile anticorpilor anti-EBV pot fi măsurate pentru screening-ul populațiilor cu risc crescut. Cancerul nazofaringian este, de asemenea, asociat cu alți factori de mediu, cum ar fi consumul de pește sărat.

Nu au fost identificați factori carcinogenetici din mediu sau factori de risc specifici pentru tumorile glandelor salivare. Expunerea la radiații la vârste mici este un factor de risc pentru neoplasmele tiroidiene.

HISTOPATOLOGIE, CARCINOGENEZĂ ȘI BIOLOGIE MOLECULARĂ Carcinoamele scuamoase ale capului și gâtului pot fi împărțite în categoriile: bine diferențiate, mediu diferențiate și slab diferențiate. În țările mediteraneene și ale Orientului Îndepărtat, carcinomul scuamos diferențiat, care este mai puțin frecvent, este diferit de carcinomul nekeratinizat și nediferențiat (limfoepiteliom), care conține limfocite infiltrative (bystander).

Tumorile glandelor salivare pot proveni din glandele salivare majore (parotide, submandibulare, sublinguale) sau minore (localizate în mucoasa tractului aerodigestiv superior). Cele mai multe tumori parotidiene sunt benigne, dar jumătate dintre tumorile glandelor submandibulare și sublinguale, precum și cele mai multe tumori ale glandelor salivare minore, sunt maligne. Tumorile maligne sunt reprezentate de carcinoamele mucoepidermoid și adenochistic și de adenocarcinoame. De fapt, pacienții cu cancer al capului sau gâtului au risc mai mare de moarte datorită unei a doua malignități, decât să decedeze datorită recurenței bolii primare.

Spre deosebire de malignitățile secundare care apar după terapia combinată pentru limfoamele maligne, malignitățile secundare ale capului și gâtului nu sunt induse de terapie, în schimb reflectă expunerea mucoasei aerodigestive superioare la aceleași carcinogene care au dus la apariția primului cancer. Aceste afectări secundare pot să apară în zona capului și gâtului, plămân sau esofag.

Deleții cromozomiale și alte alterări, cel mai frecvent cu implicarea cromozomilor 3p, 9p, 17p și 13q, au fost identificate în leziunile precanceroase și canceroase ale capului și gâtului, cum sunt mutațiile genelor cu funcție de supresie tumorală, cel mai frecvent gena *p53*. Amplificarea oncogenelor este mai puțin frecventă, dar au fost descrise supraexprimările PRAD-1/bcl-1 (ciclina D1) și a receptorului factorului de creștere epidermală. Ultimele descoperiri confirmă corelația existentă între mărimea tumorii și recuperarea dificilă.

Au fost făcute diverse încercări de a folosi aceste informații în terapie. Specimenele tumorale rezecate, cu periferie histologic negativă („rezecție completă“), pot avea, din punct de vedere histopatologic, celule tumorale reziduale nedetectabile, cu mutații persistente ale genei p53 la periferie. Cu toate acestea, o mutație p53 cu specific tumoral poate fi detectată în unele margini chirurgicale „normale“ fenoptic, sugerând afectare reziduală. Datele primare sugerează că pacienții cu asemenea afectare marginală submicroscopică au un prognostic mai prost decât pacienții cu margini negative. De asemenea, ar putea fi dovedită ca fiind posibilă folosirea tehnicilor moleculare pentru diagnosticul precoce sau screening-ul leziunilor maligne sau precanceroase la populațiile cu risc crescut (fumători și alcoolici).

PREZENTARE CLINICĂ ȘI DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Majoritatea cancerelor de cap și gât apar după 50 de ani, deși aceste cancere pot apărea la pacienți mai tineri, inclusiv la cei fără factori de risc cunoscuți. Manifestările variază corespunzător cu stadiul și locul de origine al tumorii. Un grad crescut de suspiciune este ridicat la pacienții cu semne și simptome nespecifice în zona capului și gâtului, mai ales dacă simptomele persistă mai mult de 2-4 săptămâni.

Cancerul nazofarigian are tipic debut tardiv al simptomatologiei. Cu toate acestea, uneori poate să apară otită medie seroasă, datorită obstrucției trompei lui Eustachio, sau epistaxis. Carcinomul nazofaringian avansat produce neuropatii ale nervilor cranieni.

Carcinomul cavității orale se prezintă ca o ulcerație nevindecabilă, cu modificări de dispunere a dentiției sau leziuni dureroase. Tumorile de la baza limbii sau cele orofaringiene pot determina scăderea mobilității limbii și alterări ale vorbirii. Cancerele orofaringiene sau hipofaringiene produc arareori simptome precoce, dar pot determina dureri de gât și/sau otalgii.

Disfonia poate fi un simptom precoce al cancerului laringian, iar disfonia persistentă necesită consult otorinolaringologic, în scopul efectuării laringoscopiei indirecte și/sau a studiilor radiologice. Dacă leziunea capului și gâtului tratată inițial cu antibiotice nu se vindecă într-o perioadă scurtă de timp, sunt indicate teste suplimentare; continuarea pur și simplu a tratamentului antibiotic poate însemna pierderea șansei de a diagnostica precoce o malignitate.

Cancerele avansate ale capului și gâtului, indiferent de localizare, pot determina durere severă, otalgie, obstrucția căilor aeriene, neuropatii craniene, trismus, odinofagie, disfagie, scăderea mobilității limbii, fistule, afectare cutanată și limfadenopatie cervicală masivă, care poate fi unilaterală sau bilaterală. Unii pacienți au ganglionii limfatici măriți, chiar dacă leziunea primară nu poate fi detectată endoscopic sau prin biopsie;

acești pacienți sunt considerați a avea carcinom cu localizare primară necunoscută. Dacă ganglionii măriți sunt localizați în partea superioară a gâtului, iar celulele tumorale sunt scuamoase la examenul histologic, neoplazia are originea probabilă în suprafața mucoasă a capului și gâtului. Celulele tumorale din ganglionii supraclaviculari pot să provină, de asemenea, dintr-o tumoră primară localizată fie toracic, fie abdominal.

Examenul fizic trebuie să includă urmărirea atentă a tuturor suprafețelor mucoase vizibile și palparea planșeului cavității bucale, a limbii și gâtului. Asociat tumorilor, pot să fie observate leucoplakia (o pată mucoasă de culoare albă) sau eritroplakia (o pată mucoasă roșie); aceste „leziuni precanceroase" pot fi reprezentate de hiperplazie, displazie sau carcinom in situ. Se recomandă biopsierea tuturor leziunilor vizibile. Examinarea ulterioară trebuie realizată de otorinolaringolog. Procedurile suplimentare de stadializare includ tomografia computerizată a capului și gâtului, în scopul identificării extensiei bolii. Pacienții cu afectare ganglionară trebuie să facă test screening pentru identificarea metastazelor la distanță, inclusiv radiografie toracică și osoasă. Procedura finală de standardizare este reprezentată de examenul endoscopic efectuat sub anestezie, care poate include laringoscopia, endoscopia și bronhoscopia; în cursul acestor proceduri, trebuie obținute multiple biopsii, pentru a stabili diagnosticul primar și extinderea bolii și pentru a identifica orice leziune precanceroasă asociată sau o altă neoplazie.

Tumorile capului și gâtului sunt clasificate conform sistemului TNM adoptat de American Joint Committee on Cancer. Această clasificare variază în funcție de localizarea anatomică specifică (tabelul 89-1); în general, tipurile T1 până la T3 descriu mărimea leziunii primare, iar T4 indică implicarea structurilor de importanță vitală de la nivelul capului și gâtului, cum ar fi baza limbii, un nerv cranian sau cartilajul tiroid. Nodulii limfatici sunt stadializați la fel pentru toate tipurile de cancer ale capului și gâtului (tabelul 89-1). Metastazele la distanță sunt identificate la mai puțin de 10% din pacienți la diagnosticarea inițială, dar, în studiile de la autopsie, implicarea microscopică a plămânilor, oaselor sau ficatului este mai frecventă, mai ales la cei cu boală ganglionară avansată.

La pacienții cu afectare ganglionară și fără tumoră primară vizibilă, diagnosticul trebuie pus prin biopsie ganglionară. Dacă rezultatul indică existența carcinomului cu celule scuamoase, trebuie efectuată panendoscopia, cu biopsierea tuturor zonelor suspecte, și biopsie direcționată a zonelor mai frecvent afectate, cum ar fi nazofaringele, amigdalele, baza limbii și sinusul piriform.

Rx TRATAMENT

În general, pacienții cu cancere ale capului și gâtului pot fi împărțiți în trei grupuri clinice: cei cu boală localizată, cei cu boală avansată local sau regional și cei cu recurență și/sau boală metastatică.

Boala localizată Aproximativ o treime din pacienți au afecțiune localizată; aceasta înseamnă existența leziunilor T1 sau T2 (stadiul I sau stadiul II), fără afectare ganglionară sau metastaze la distanță. Aceste leziuni trebuie tratate chirurgical, cu intenție curativă, sau prin iradiere. Alegerea metodei diferă în funcție de recomandările standardizate. În general, terapia prin iradiere este preferată în cancerul faringian, pentru a păstra funcția vorbirii, iar chirurgia este preferată în leziunile mici ale cavității orale, pentru a evita complicațiile pe termen lung ale iradierii, cum ar fi xerostomia și pierderea danturii.

Boala avansată local Boala avansată local sau regional (boala cu o tumoră primară mare și/sau metastaze ganglionare) poate fi tratată cu intenție curativă. Acest tratament constă, de obicei, în chirurgie extensivă, urmată de iradiere postoperatorie. Cu toate acestea, leziunile nerezecabile, cum ar fi cancerele nazofaringelui sau ale bazei limbii, sunt tratate exclusiv cu radioterapie. Chiar în cazul asocierii acestor metode terapeutice, cele mai multe cancere se refac în regiunea capului și gâtului, de obicei în primii 2 ani de terapie, și duc la deces. Aceasta reflectă incapacitatea chirurgiei și a iradierii de a elimina boala microscopică în întregime. Pentru a îmbunătăți recuperarea, a fost asociată chimioterapia, alături de alte două direcții investigaționale, cum ar fi chimioterapia de inducție și chimioradioterapia concomitentă.

CHIMIOTERAPIA DE INDUCȚIE În această strategie, pacienții cu boală avansată beneficiază de chimioterapie, înaintea chirurgiei și a radioterapiei. Cea mai frecventă asociere este de cisplatin și fluorouracil (5FU). Cei mai mulți pacienți care au primit trei cure cu această asociere au demonstrat reducerea tumorii, iar răspunsul clinic este complet la mai mult de jumătate dintre pacienți. Nu este clar dacă această terapie „secvențială" cu multiple metode vindecă mai mulți pacienți decât asocierea dintre chirurgie și iradiere. Studii mari, randomizate, care compară asocierea dintre chirurgie și radioterapie cu chimioterapia urmată de chirurgie și radioterapie sugerează că, din punct de vedere al supraviețuirii, nu există beneficii.

Cu toate acestea, chimioterapia de inducție permite păstrarea organului. De exemplu, un studiu care compară asocierea chirurgie-radioterapie cu asocierea chimioterapiei cu radioterapia nu a găsit diferențe din punct de vedere al supraviețuirii (50% la 2 ani) la pacienții cu neoplasm laringian avansat; totuși, folosirea chimioterapiei a permis conservarea laringelui la două treimi din pacienți. Alt studiu a găsit rezultate similare la pacienții cu cancer hipofaringian. Astfel, chimioterapia plus radioterapia trebuie luate în considerare la acest grup de pacienți, în locul laringectomiei asociată radioterapiei.

Chimioterapia de inducție a fost studiată și la pacienții cu neoplasm nazofaringian (care adesea se prezintă cu afectare ganglionară importantă). Rezultatele preliminare indică o perioadă de recurență mai lungă pentru chimioterapie și iradiere decât pentru radioterapia, ca unică metodă de tratament. De asemenea, chimioterapia poate îmbunătăți supraviețuirea.

CHIMIOTERAPIA CONCOMITENTĂ În strategia concomitentă, chimioterapia și terapia prin iradiere sunt aplicate simultan, mai degrabă decât secvențial. Deoarece cei mai mulți pacienți cu neoplasme ale capului și gâtului dezvoltă recurența bolii în zona capului și gâtului, această abordare tinde să distrugă celulele canceroase radiorezistente cu ajutorul chimioterapiei. Într-adevăr, unii agenții chimioterapeutici par să crească citotoxicitatea iradierii. Trei studii efectuate pe pacienți cu tumori nerezecabile au sugerat că radioterapia cu administrare concomitentă de 5FU îmbunătățește supraviețuirea, față de iradiere ca unică metodă terapeutică. Totuși, deoarece beneficiile supraviețuirii în cele trei studii au fost mici și deoarece toxicitatea (inflamația mucoaselor) a crescut cu chimioterapia concomitentă, acest tratament nu are răspândire largă. Folosirea iradierii împreună cu cisplatin a produs îmbunătățirea marcată a supraviețuirii la pacienții cu cancer nazofaringian.

Boala recurentă și/sau metastatică Pacienții cu afecțiune recurentă sau cu metastaze sunt, cu puține excepții, tratați cu intenție paleativă. Unii pacienți necesită radioterapie locală sau regională pentru controlul durerii, dar mulți beneficiază de chimioterapie. Ratele de responsivitate ajung la doar 30-50%, durata răspunsului atinge doar 3 luni, iar timpul mediu de supraviețuire este de 6 luni. Cu toate acestea, chimioterapia asigură beneficii simptomatice tranzitorii. Medicațiile cu activitatea limitată la un singur agent terapeutic includ metotrexatul, 5FU, cisplatinul și paclitaxel-ul. Mai sunt folosite combinațiile dintre cisplatin și 5FU, carboplatin și 5FU, cisplatin și paclitaxel.

Tabelul 89-1

Clasificarea TNM pentru cancerele capului și gâtului

	Localizarea primară a tumorii					
Gradul T	**Buză**	**Cavitate bucală**	**Orofaringe**	**Hipofaringe**	**Nasofaringe**	**Laringe**
Tx			Tumora primară nu poate fi apreciată			
T0			Nu există dovezi de tumoră primară			
Tis			Carcinom in situ			
T1	0-2 cm	0-2 cm	0-2 cm	1 localizare	1 localizare	1 localizare sau limitat la corzile vocale
T2	2,1-4 cm	2,1-4 cm	2,1-4 cm	> 1 localizare, fără atingerea corzilor vocale	> 1 localizare	> 1 localizare sau alterarea mobilității corzilor vocale
T3	> 4 cm	> 4 cm	> 4 cm	Paralizia corzilor vocale	Extindere la cavitatea nazală sau orofaringe	Paralizia corzilor vocale
T4	> 4 cm cu invazie masivă		Invazia masivă a țesuturilor moi, oaselor și cartilajelor			

GANGLIONII LIMFATICI REGIONALI (N)

Nx	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi apreciați
N0	Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali
N1	Metastaze într-un singur ganglion limfatic ipsilateral, cu dimensiunea ≤ 3 cm
N2	Metastaze într-un singur ganglion limfatic cu dimensiunea maximă peste 3 cm, dar sub 6 cm sau metastaze multiple în ganglionii limfatici ipsilaterali, nici unul din ei nedepășind 6 cm în diametru sau metastaze în ganglionii limfatici contralaterali sau bilaterali, nici unul nedepășind 6 cm în diametru
N2a	Metastaze într-un singur ganglion limfatic ipsilateral cu dimensiuni între 3-6 cm.
N2b	Metastaze în ganglionii limfatici multipli ipsilateral, nici unul nedepășind 6 cm în diametru.
N2c	Metastaze în ganglionii limfatici contralaterali sau bilaterali, nici unul nedepășind 6 cm în diametru.
N3	Metastaze în ganglionii limfatici mai mari de 6 cm în diametru.

METASTAZE LA DISTANȚĂ (M)

Mx	Prezența metastazelor la distanță nu poate fi apreciată.
M0	Fără metastaze la distanță.
M1	Metastaze la distanță.

STADIALIZARE

Stadiul 0	Tis	N0	M0	Stadiul IV	T4	N0	M0
Stadiul I	T1	N0	M0		T4	N1	M0
Stadiul II	T2	N0	M0		Orice T	N2	M0
Stadiul III	T3	N0	M0		Orice T	N3	M0
	T1	N1	M0		Orice T	Orice N	M1
	T2	N1	M0				
	T3	N1	M0				

CHIMIOPREVENȚIA O altă abordare a cercetării clinice tinde să prevină transformarea leziunilor precanceroase în carcinom invaziv. β-carotenii și acidul *cis*-retinoic pot duce la regresia leucoplakiei. În plus, folosirea acidului *cis*-retinoic poate reduce incidența celui de-al doilea cancer. Studii randomizate de mari dimensiuni sunt pe cale să confirme eficacitatea acestei terapii.

COMPLICAȚIILE TRATAMENTULUI De obicei, complicațiile tratamentului acestui tip de cancere se referă la întinderea rezecției chirurgicale. Au fost făcute câteva încercări de a limita extensia terapiei chirurgicale sau de a o înlocui cu chimioterapie și radioterapie. Complicațiile acute ale iradierii includ inflamația mucoaselor și disfagia, iar cele pe termen lung se referă la xerostomie, pierderea gustului, scăderea mobilității linguale, malignitățile secundare, disfagie și fibroza gâtului. Complicațiile chimioterapiei variază cu regimul folosit, dar, de obicei, includ mielosupresia, inflamația mucoaselor, greață și vărsături, precum și nefrotoxocitatea (în cazul cisplatinului).

TUMORILE GLANDELOR SALIVARE Cele mai frecvente tumori benigne ale glandelor salivare sunt tratate prin excizie chirurgicală, în timp ce pacienții cu tumori invazive ale glandelor salivare sunt tratați chirurgical și radioterapic. Mai ales iradierea cu neutroni poate fi eficientă. Aceste tumori pot reapărea regional; carcinomul adenochistic are tendința de recurență de-a lungul trunchiurilor nervoase. Metastazele la distanță pot să apară la 10-20 ani după diagnosticul inițial. Pentru afectarea metastatică, tratamentul este cu intenție paleativă, de obicei folosindu-se chimioterapia cu doxorubicină și/sau cisplatin.

BIBLIOGRAFIE

Adelstein DJ: The community approach to salvage therapy for advanced head and neck cancer. Semin Oncol 21(Suppl 7):52, 1994

Brennan JA et al: Molecular assessment of histopathological staging in squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 332:429, 1995

Browman GP, Cronin L: Standard chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: What we have learned from randomized trials. Semin Oncol 21:311, 1994

Browman GP, Cronin L et al: Placebo-controlled randomized trial of infusional fluorouracil during standard radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 12:2648, 1994

Fandi A , et al: Nasopharyngeal cancer: Epidemiology, staging, and treatment. Semin Oncol 21:382, 1994

Lippman SM , et al: Comparison of low-dose isotretinoin with beta carotene to prevent oral carcinogenesis. N Engl J Med 328:15, 1993

The Department Of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group: Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 324:1685, 1991

Vokes EE, Athanasiadis I: Chemotherapy for squamous cell carcinoma of head and neck: The future is now. Ann Oncol 7:15, 1996

VOKES EE, WEICHSELBAUM RR: Concomitant chemoradiotherapy: Rationale and clinical experience in patients with solid tumors. J Clin Oncol 8:911, 1990
VOKES EE, et al: Head and neck cancer. N Engl J Med 328:184, 1993

90

John D. Minna

NEOPLASME PULMONARE

În fiecare an, neoplasmul pulmonar primitiv afectează 99.000 de bărbați și 78.000 de femei în Statele Unite, din care 86% mor în primii ani de la diagnostic, ceea ce face din neoplasmul pulmonar principala cauză de deces prin cancer atât la bărbați, cât și la femei. Incidența de vârf a neoplasmului este atinsă la vârste cuprinse între 55 și 65 de ani. Cancerul pulmonar este responsabil de 32% din decesele prin cancer la bărbați și de 25% din decesele prin cancer la femei. Efectele campaniei antifumat, începute cu 20 de ani în urmă, încep, în sfârșit, să se facă vizibile, prin scăderea incidenței cancerului pulmonar, ajustată în funcție de vîrstă la bărbați (57 din 100.000), în timp ce la femei aceasta continuă, din nefericire, să crească (26 din 100.000). Cancerul pulmonar este principala cauză de deces prin cancer în toate grupele rasiale din Statele Unite. În momentul diagnosticării, numai 15% din pacienți se află într-un stadiu localizat al bolii, în timp ce la aproximativ 25% boala este extinsă la ganglionii limfatici regionali, iar peste 55% au deja metastaze la distanță. Chiar și la acei pacienți la care boala este într-un stadiu localizat, supraviețuirea la 5 ani este de numai 48%, în timp ce supraviețuirea este de 18% pentru pacienții cu boală regională și de 14% în general. Este semnificativ clinic faptul că rata de supraviețuire globală a pacienților având cancer pulmonar la 5 ani de la debut a crescut constant de la 8% în anii ’60 la 14% în anii ’90. Aceste creșteri au fost remarcate atât la albii, cât și la negrii americani. Principala cauză a acestor schimbări pare să fie progresul în modalitatea combinată de tratament chirurgical, radioterapie și chimioterapie. Astfel, cancerul pulmonar primitiv este o problemă majoră de sănătate, cu un prognostic nefavorabil de cele mai multe ori. Totuși, demersul diagnostic bine condus, stadializarea corectă și tratamentul bazat pe cunoașterea evoluției clinice a cancerului pulmonar, conduc la selecția celei mai adecvate terapii pentru eventuala vindecare sau ameliorare a bolii. Tratamentul este de cele mai multe ori multidisciplinar, prin colaborarea dintre interniști, pneumologi, radioterapeuți, chirurgii oncologi, anatomopatologi și personalul de îngrijire.

ANATOMOPATOLOGIE

Pentru neoplasmul pulmonar primitiv se folosește clasificarea histologică recomandată de Organizația Mondială a Sănătății în 1981. Termenul de *cancer pulmonar* este, de regulă, rezervat tumorilor provenind din epiteliul respirator (bronhii, bronhiole și alveole). Mezotelioamele, limfoamele și tumorile stromale (sarcoamele) primesc, de regulă, un diagnostic anatomopatologic distinct față de cancerul epiteliului pulmonar. Patru tipuri mari de celule formează 88% din toate neoplasmele pulmonare primitive (tabelul 90-1). Acestea sunt: *carcinomul epidermoid* sau *scuamos*, *carcinomul cu celule mici* (denumit și *carcinomul cu celule în bob de ovăz*), *adenocarcinomul* (inclusiv bronhioloalveolar) și *carcinomul cu celule mari* (denumit și cu *celule mari anaplazic*). Printre celelalte se numără carcinoamele nediferențiate, carcinoidul, tumorile glandelor bronșice (inclusiv chistadenocarcinoamele și tumorile mucoepidermoide) și tipurile tumorale mai rare. Diferitele tipuri celulare au fiecare evoluție în timp și răspuns la tratament diferite, și, deci, diagnosticul histologic corect dat de un anatomopatolog experimentat este primul pas pentru un tratament corect. În ultimii 20 de ani, din motive necunoscute, incidența adenocarcinomului a înlocuit-o pe cea a cancerului epidermoid, devenind cel mai frecvent subtip histologic pentru toate sexele și rasele combinate (tabelul 90-1).

Deciziile majore de tratament se fac pe baza deosebirilor decisive dintre clasarea histologică a tumorii ca un carcinom cu celule mici și clasarea ca și carcinom cu alte varietăți celulare (care includ carcinomul epidermoid, adenocarcinomul, carcinomul cu celule mari, carcinomul bronhioloalveolar, un subtip de adenocarcinom și combinații ale acestora). Câteva din aceste deosebiri sunt prezentate în tabelele 90-1 și 90-2. În general, carcinomul cu celule mici este diseminat dincolo de limita de rezecție chirurgicală în momentul prezentării și este tratat mai întâi prin chimioterapie, cu sau fără radioterapie. Dimpotrivă, cancerele cu alte tipuri de celule, localizate în momentul prezentării, sunt supuse intenției curative, fie chirurgicală, fie prin radioterapie. Mai mult, răspunsul cancerelor cu alte tipuri de celule la chimioterapie este de obicei nespectaculos, această terapie fiind mai puțin importantă în boala metastatică decât în toate cazurile de cancer cu celule mici.

90% din pacienții cu cancer pulmonar de orice tip histologic sunt sau au fost fumători. În mod curent, aproximativ 50.000 din cele 177.000 de noi cazuri anuale de cancer pulmonar apar la foștii fumători. Odată cu succesul în eforturile de reducere a fumatului, acest număr va crește și astfel de foști fumători vor deveni candidați importanți pentru viitoarele acțiuni de depistare precoce și chimioprofilaxie a cancerului pulmonar. De departe, cel mai frecvent tip histologic la cei care nu au fumat niciodată, la femei și la pacienții tineri (<45 ani) este adenocarcinomul. Totuși, la nefumătorii cu adenocarcinom pulmonar trebuie considerată posibilitatea unor tumori primare cu altă localizare. Cancerele epidermoide și cu celule mici formează de obicei tumori centrale cu expansiune endobronșică, în timp ce adenocarcinoamele și cancerele cu celule mari formează noduli sau tumori periferice, adesea cu interesare pleurală. Cancerele epidermoide și cu celule mari cavitează în aproximativ 10-20% din cazuri. Carcinomul bronhioloalveolar, o formă specială de adenocarcinom ce provine din căile respiratorii periferice, poate fi o singură tumoră, o leziune multi-nodulară difuză sau un infiltrat difuz.

ETIOLOGIE

Marea majoritate a cancerelor pulmonare sunt cauzate de carcinogeni și promotori tumorali asimilați prin fumat. În Statele Unite, prevalența fumatului este de 28% pentru bărbați și 25% pentru femeile peste 18 ani. Per total, riscul relativ de a face cancer pulmonar crește de 13 ori la fumătorii activi și de aproximativ 1,5 ori în urma expunerii pasive, îndelungate, la fumul de țigară. Probabil că există un efect cocarcinogen al fumatului și poluanților industriali și de mediu, precum radonul din surse naturale terestre. Există o relație doză-efect între frecvența deceselor prin cancer pulmonar și cantitatea totală de țigarete fumate (de obicei exprimată în pachete de țigări-ani), astfel încât riscul este crescut de 60-70 de ori la un bărbat care fumează două pachete pe zi de 20 de ani, comparativ cu un nefumător. Dimpotrivă, șansa de a dezvolta un cancer pulmonar scade odată cu renunțarea la fumat, dar nu ajunge niciodată la nivelul unui nefumător. Creșterea cancerului pulmonar la femei este, de asemenea, asociată cu creșterea fumatului. Totuși, este foarte important de menționat că femeile cu neoplasm pulmonar au o mai mare probabilitate decât bărbații de a nu fi fost fumătoare niciodată. De asemenea, ratele șansei doză-răspuns de a dezvolta cancer pulmonar

prin expunerea cumulativă la fumat a fost de 1,5 ori mai mare la femei decât la bărbați, pentru toate tipurile histologice. Această diferență între sexe se datorează probabil unei susceptibilități mai mari a femeilor la carcinogenii din fumul de țigară. Ca o măsură preventivă, sunt obligatorii eforturile de a determina indivizii să oprească fumatul. Este însă destul de dificil, deoarece obiceiul fumatului implică o dependență serioasă de nicotină (vezi capitolul 389). De aceea, are importanță vitală ca indivizii să fie împiedicați să înceapă să fumeze. Aceasta presupune noi eforturi adresate copiilor, deoarece fumatul începe în ultimii ani ai adolescenței.

Prognosticul nefavorabil pentru majoritatea pacienților cu cancer pulmonar subliniază necesitatea unor studii clinice mai bine concepute pentru testarea unor noi metode terapeutice. Aceste studii testează asocieri ale chimioterapiei cu chirurgia sau radioterapia și eficacitatea relativă a utilizării chimio- și radioterapiei ca adjuvant (după intervenția chirurgicală, sau ca neoadjuvant (înainte de intervenția chirurgicală); agenții cu rol în modificarea răspunsului biologic, vaccinurile cu oncopeptide și terapia genică; de asemenea, se fac studii prospective privind sensibilitatea tumorală in vitro la medicamente, iradiere și agenți care modifică răspunsul biologic, precum și privind aplicarea unor metode mai noi pentru detectare precoce și chimioprofilaxie. Soluția cheie constă în prevenirea și continuarea eforturilor de reducere a fumatului. Rapoartele preliminarii sugerează că retinoizii prezintă o capacitate semnificativă de a preveni neoplasmele maligne secundare ale tractului aerodigestiv. Lucrările în acest domeniu se vor extinde rapid în viitorul apropiat, mai ales în relație cu foștii fumători. Decelarea unei posibile leziuni genetice predispozante pentru malignizarea celulelor epiteliului căilor respiratorii poate fi, pe viitor, un progres important în privința prevenirii, ceea ce aduce cu sine scopuri intermediare, diagnosticul molecular precoce și, eventual, focalizarea tratamentului asupra factorilor care influențează o celulă pulmonară să devină malignă.

În timp ce cancerul pulmonar nu este acreditat ca fiind o boală genetică, mai multe studii au arătat că celulele canceroase au dobândit un număr mare de leziuni genetice, inclusiv activarea unor oncogene dominante și inactivarea oncogenelor recesive sau supresoare tumorale (capitolele 83 și 84) De fapt, se pare că pentru a deveni evidente clinic, celulele canceroase trebuie să acumuleze mai multe astfel de leziuni (10 sau mai multe). Pentru oncogenele dominante aceste leziuni sunt de tipul mutațiilor punctiforme în regiunile care codifică oncogene de tip *ras* (în mod particular gena K-*ras* la adenocarcinoamele pulmonare) și amplificarea, rearanjarea și/sau pierderea controlului transcripțional în oncogenele din familia *myc* (c-,N-și L-*myc*, cu modificări ale c-*myc* în celule de alte tipuri decât cele mici, în timp ce în cancerul cu celule mici se găsesc modificări la toți membrii familiei *myc*) și supraexpresia genelor *bcl-2*, *Her-2/neu* și a telomerazei (tabelul 90-2). Mutațiile tumorale ale genelor *ras* asociază un prognostic nefavorabil în cancerul pulmonar cu alte celule decât cele mici, în timp ce amplificarea tumorală a *c-myc* asociază un prognostic nefavorabil în cancerul cu celule mici.

Pentru oncogenele recesive (genele supresoare tumorale), analiza citogenetică și a polimorfismului a arătat deleția (pierderea alelelor) în regiunile cromozomale 1p, 1q, 3 p 12-13, 3p14 (regiunea genelor *FHIT*), 3p21, 3p24-25, 3q, 5q, 8p, 9p (*p16/CDKN2, p15* gene cluster), 11p 13, 11p15,13q14 (gena pentru retinoblastom, *rb*), 16q și 17p13 (gena *p53*) și altele. Se pare că pe cromozomul 3p există câteva oncogene recesive implicate în aproape toate cancerele pulmonare. Genele *p53* și *rb* suferă amândouă mutații în peste 90% din cancerele pulmonare cu celule mici, în timp ce *p53* suferă mutație în mai mult de 50%, iar *rb* în mai mult de 20% din cancere cu alte tipuri de celule. *p16/CDKN2* este anormală în ~10% din cancerele cu celule mici și în >50% din alte cancere decât cele cu celule mici. Rb și *p16/CDKN2* par să fie părți ale aceleiași căi de reglare a ciclului celular de la G1 la S. Unul sau altul dintre aceste elemente pare să sufere o mutație sau să prezinte o expresie modificată (spre exemplu, prin hipermetilare) în marea majoritate a cancerelor pulmonare. Numărul mare de leziuni genetice din cancerele cu expresie clinică a dus la cercetarea acestor mutații în țesutul pulmonar înaintea apariției semnelor citopatologice de malignitate, pentru a permite diagnosticul precoce molecular și chimioprofilaxia. Leziunile preneoplazice, identificabile histologic, evidențiate în epiteliul respirator al pacienților cu cancer pulmonar și al fumătorilor, includ hiperplazia, displazia (progresiv mai severă) și carcinomul in situ. Pierderea alelelor 3p (hiperplazia) urmată de pierderea alelelor 9p (*p16/CDKN2*) (hiperplazia) sunt cele mai precoce evenimente; anomaliile 17p (Up 53) și apoi mutațiile *ras* sunt, de regulă, găsite în carcinomul in situ și în cancerul invaziv. Astfel, modificările moleculare implicând pierderea alelelor, precum și anomaliile microsatelite, pot fi descoperite în cele mai precoce leziuni preneoplazice și, potențial, chiar până să apară vreo modificare histologică. Vor fi necesare studii clinice privind diagnosticul precoce, pentru a dovedi utilitatea acestor markeri moleculari în identificarea foarte

Tabelul 90-1

Frecvența, incidența ajustată în funcție de vârstă și ratele de supraviețuire pentru diferite tipuri histologice de cancer pulmonar (toate rasele, ambele sexe și toate stadiile)*

Tipul histologic al neoplasmului malign toracic	Frecvența, %	Rata ajustată în funcție de vârstă	Rata supraviețuirii la 5 ani (în toate stadiile)
Adenocarcinomul (toate subtipurile)	32	17	17
Carcinomul bronhioloalveolar	3	1,4	42
Carcinomul cu celule scuamoase (epidermoid)	29	15	15
Carcinomul cu celule mici	18	9	5
Carcinom cu celule mari	9	5	11
Carcinoidul	1,0	0,5	83
Carcinomul mucoepidermoid	0,1	<0,1	39
Chistadenocarcinomul	<0,1	<0,1	48
Sarcomul și alte tumori ale țesuturilor moi	0,1	0,1	30
Toate celelalte carcinoame și cele nespecificate	11,0	6	ND
Total	100	52	14

* Datele privind frecvența subtipurilor histologice și incidența ajustată în funcție de vârstă/100.000 locuitori din S.U.A. s-au obținut din studiul a 60.514 de cazuri de cancer pulmonar invaziv, interesând toate rasele și ambele sexe, obținute prin Programul de Supraveghere, Epidemiologie și Rezultate Finale (Surveillance, Epidemiology and End Results-SEER) dintre anii 1983 și 1987 al Institutului Național de Cancer; rata supraviețuirii la 5 ani pentru toate stadiile, rasele și pentru ambele sexe sunt din datele SEER obținute de la 87.128 carcinoame, 1978-1986. ND-nu sunt disponibile.

SURSĂ: Rezumat după Travis și colab.

precoce a cancerului pulmonar și în monitorizarea tratamentului și a chimioprofilaxiei.

Numărul mare de leziuni arată că boala canceroasă pulmonară, ca și alte neoplasme epiteliale frecvente, este un proces multistadial, care presupune atât carcinogeni, cât și promotori tumorali. Profilaxia se adresează ambelor procese. Studiile biocelulare au arătat că celulele canceroase nu numai că produc un număr mare de hormoni peptidici, ci și exprimă receptori pentru acești hormoni, care astfel stimulează creșterea celulelor tumorale într-un mod „autocrin". Nicotina are un rol central în patogeneza cancerului pulmonar. În fumul de țigară se formează derivați de nicotină puternic carcinogeni. Fumatul este legat de dependența de nicotină, iar acum sunt folosite pe larg gumă și plasturi cu nicotină care ajută indivizii să abandoneze fumatul. Celulele canceroase pulmonare de toate tipurile histologice exprimă receptori pentru nicotină foarte asemănători cu receptorii nicotinici ai acetilcolinei. Este deci posibil ca însăși nicotina să fie implicată direct în patogeneza cancerului pulmonar.

Deoarece cancerul pulmonar nu are o transmitere ereditară clasică mendeliană, există mai multe reguli pentru o posibilă agregare familială. Acestea constau în mutațiile ereditare ale genelor *rb* (pacienții cu retinoblastom care ajung la vârsta adultă) și *p53* (sindromul Li-Fraumeni); studiile arată că rudele de gradul I ale unui individ cu cancer pulmonar au un risc semnificativ crescut (de 2 sau de 3 ori) de a face un cancer pulmonar, multe dintre aceste afecțiuni nefiind legate de fumat; un risc major de a face cancer pulmonar a fost legat de existența unei boli obstructive cronice pulmonare. În cele din urmă, numeroase studii au arătat legătura dintre enzima P450 sau genotipul cu fragilitate cromozomială

Tabelul 90-2

Comparație între cancerul cu celule mici și celelalte tipuri de cancer pulmonar

	Celule mici	Alte tipuri
Histologie	Citoplasmă în cantitate mică; nuclei mici hipercromatici, cu un pattern fin de cromatină; nucleoli greu vizibili; plaje difuze de celule	Citoplasmă abundentă; nuclei pleomorfi, cu un pattern cromatinic rugos; nucleoli adesea proeminenți; arhitectură glandulară sau scuamoasă
Proprietăți generale neuroendocrine:		
Granule dense	Prezente	Absente*
Activitate L-Dopa decarboxilază	Crescută	Absentă
Cromogranină	Prezentă	Absentă
Sinaptofizină	Prezentă	Absentă
Enolaza neuronală specifică	Crescută	Scăzută
Izoenzima BB a creatinkinazei	Crescută	Scăzută
Antigenii CD 56, CD 57	Prezenți	Absenți
Producția de hormoni peptidici:		
Produșii genei de eliberare a gastrinei	Prezent	Absent
Alte neuropeptide	ACTH, AVP, calcitonină, ANF	PTH
Alți markeri		
HLA, microglobulina β_2	Absentă/scăzută	Prezentă
Pattern filamentos intermediar	„SCLC"	„Non-SCLC"
Neurofilamente	Prezente	Absente
Receptori opioizi	Prezenți	Prezenți
Receptori nicotinici	Prezenți	Prezenți
Receptori EGF	Scăzuți sau absenți	Prezenți
Mucină	Absentă	Prezentă în adenocarcinoame
Proteine asociate surfactantului	Absente	Prezente adesea
Antigenul carcinoembrionar	Prezent	Prezent
Oncogene recesive (gene de supresie tumorală) și anomalii ale alelotipurilor		
Deleții 3p	>90%	>80%
Mutații genetice *rb*	~ 90%	~ 20%
Mutații *p16/CDKN2*	~ 10%	~ 50%
Mutații *p53*	>90%	>50%
Pierderea 5q, 8p, 11p și a altor alele	Prezentă	Prezentă
Alterări microsatelite	Prezente	Prezente
Anomalii oncogenice dominante		
Mutații *ras*	<1%	~30%
Supraexpresia familiei *myc*	>50%	>50%
Supraexpresia *bcl-2*	>75%	>50%
Supraexpresia *Her-2/neu*	<10%	~30%
Supraexpresia telamerozei	>90%	>90%
Răspuns la radioterapie	Reducere obiectivă la 80-90%; de obicei răspuns complet	Reducere obiectivă la 30-50%; de obicei nu este completă
Răspuns la asocierea cu chimoterapie		
Rata regresiei globale	90%	30-40%
Rata regresiei complete	50%	5%

* 10% din cancerele cu celule altele decât mici au populații de celule care au activitate neuroendocrină; se poate cel mai bine demonstra prin studii imunohistochimice. Abrevieri: ACTH – adrenocorticotrop hormon; ANF – natriuretic factor-atrial; AVP – arginin vasopresină; CD 56 – molecula de adeziune a celulei neuronale [neuronal cell adhesion molecule (NCAM)-1], HNK-1; HLA – antigenul leucocitar uman (human leucocyte antigen); PTH – parathormon; SCLC – cancer pulmonar cu celule mici (small cell lung cancer).

(*sensibilitate mutagenică*) și apariția cancerului pulmonar. Identificarea prin metode genetice a persoanelor cu risc foarte mare de a dezvolta cancer pulmonar va fi foarte importantă pentru detectarea precoce și pentru eforturile de prevenire a cancerului pulmonar.

MANIFESTĂRI CLINICE ȘI MOD DE PREZENTARE

Semnele și simptomele cancerului pulmonar sunt date de creșterea locală a tumorii, invazia sau obstrucția structurilor adiacente, extinderea în ganglionii limfatici regionali prin diseminare limfatică, dezvoltarea metastazelor la distanță după diseminarea hematogenă sau apar ca un efect general (sindromul paraneoplazic). Ultimul este, de obicei, consecința secreției unor hormoni peptidici de către tumoră sau a unei reacții imunologice încrucișate între tumoră și antigenele normale tisulare (capitolul 102).

Deși 5 până la 15% din pacienți pot fi decelați în perioada asimptomatică, în mod obișnuit printr-o radiografie toracică de rutină, marea majoritate a pacienților prezintă semne și simptome. Semnele și simptomele secundare dezvoltării endobronșice sau centrale a tumorii primare sunt: tusea, hemoptizia, wheezing-ul și stridorul, dispneea și pneumonita (febră și tuse productivă) de obstrucție. Semnele și simptomele secundare creșterii periferice a tumorii primare sunt: durerea prin interesarea pleurei sau a peretelui toracic, tusea, dispneea de tip restrictiv și simptomele date de abcesul pulmonar rezultat în urma cavitației tumorii. Semnele și simptomele legate de extinderea regională a tumorii în interiorul toracelui prin contiguitate sau prin metastazare la ganglionii limfatici regionali includ obstrucția traheii, compresia esofagului, cu disfagie, paralizia nervului laringian recurent, cu răgușeală, paralizia nervului frenic, cu ascensiunea hemidiafragmului și dispnee și paralizia nervului simpatic, cu sindrom Horner (enoftalmie, ptoză palpebrală, mioză și absența ipsilaterală a transpirației). *Sindromul Pancoast* (sau al *tumorii șanțului superior*) rezultă prin extensia locală a tumorii (de obicei, epidermoidă), care se dezvoltă în apexul pulmonar, cu interesarea primilor doi nervi toracici și a celui de al optulea nerv cervical, cu dureri în umăr, care iradiază caracteristic pe marginea ulnară a membrului superior, adesea cu distrucția radiologică a primelor două coaste. De obicei, sindroamele Horner și Pancoast coexistă. Altă consecință a extinderii regionale o constituie *sindromul de venă cavă superioară* prin obstrucție vasculară; extensia pericardică și cardiacă duc la tamponadă, aritmii sau insuficiență cardiacă; obstrucția limfatică duce la revărsate pleurale, iar diseminarea limfangitică în plămân duce la hipoxemie și dispnee. Mai mult, carcinomul bronhioloalveolar se poate dezvolta transbronșic, cu creșterea tumorală de-a lungul suprafețelor alveolare, ducând la alterarea schimbului de oxigen, insuficiență respiratorie, dispnee, hipoxemie și producerea unor cantități mari de spută.

Boala metastatică extratoracică se întâlnește la autopsie la peste 50% din pacienții cu carcinom epidermoid, 80% din pacienții cu adenocarcinom și carcinom cu celule mari și la peste 95% din pacienții cu carcinom cu celule mici. Aceste studii necropsice au găsit metastaze ale cancerului pulmonar practic în orice aparat sau sistem. Astfel, majoritatea pacienților cu cancer pulmonar au în mod cert nevoie de tratament paliativ. Problemele clinice frecvente legate de cancerul pulmonar metastatic sunt legate de metastazele cerebrale cu deficit neurologic, metastazele osoase cu durere și fracturi patologice, invazia măduvei osoase cu citopenie și leucoeritroblastoză, metastazele hepatice, care dau disfuncții hepatice, obstrucție biliară și durere, metastazele ganglionilor limfatici în regiunile supraclaviculare și uneori în axilă și regiunea inghinală și sindroamele de compresie ale măduvei spinării în metastazele epidurale sau osoase.

Sindroamele paraneoplazice sunt frecvente la pacienții cu cancer pulmonar și pot fi elementul inițial sau primul semn de recurență. În plus, aceste sindroame pot mima boala metastatică și, dacă nu sunt detectate, pot conduce la un tratament paliativ inadecvat, în locul unui tratament curativ. Deseori, sindroamele paraneoplzice pot fi ameliorate printr-un tratament reușit al tumorii, iar tratamentul tumorii este baza pentru corectarea unor astfel de sindroame. În anumite cazuri, fiziopatologia acestor sindroame este cunoscută, îndeosebi când un hormon cu activitate biologică este secretat de tumoră (capitolul 102). Totuși, de cele mai multe ori, fiziopatologia este necunoscută. Simptomele sistemice, ca anorexia, cașexia, pierderea în greutate (observate la 30% din pacienți), febra și pierderea imunității, sunt sindroame paraneoplazice de etiologie necunoscută. *Sindroamele endocrine* sunt constatate la 12% dintre pacienți și au fiziopatologia cel mai bine cunoscută, inclusiv hipercalcemia și hipofosfatemia ce provin din secreția ectopică a hormonului paratiroidian sau producerea unor peptide asemănătoare PTH în cancerul epidermoid, hiponatremia prin sindromul de secreție inadecvată de ADH sau posibil prin secreția factorului natriuretic de către carcinomul cu celule mici și secreția de ACTH de către același carcinom, care, de obicei, duce la tulburări eletrolitice suplimentare, în special hipokalemie, și mai puțin modificări de conformație a corpului, ca în sindromul Cushing din adenoamele pituitare.

Sindroamele țesutului conjunctiv-osos includ hipocratismul digital, la 30% din pacienți (de obicei cancerul cu alte tipuri de celule decât mici), și osteoartropatia pulmonară hipertrofică, la 1 până la 10% din cazuri (de obicei adenocarcinomul) cu periostită și hipocratism, însoțit de durere, sensibilitate și tumfacție a oaselor afectate, cu scintigramă osoasă pozitivă. *Sindroamele neurologice* și *miopatice* apar numai la 1% din pacienți, dar sunt dramatice și includ *sindromul Eaton-Lambert* miastenic și cecitatea retiniană în cancerul cu celule mici, în timp ce neuropatiile periferice, degenerarea cerebeloasă subacută și polimiozita se întâlnesc în toate tipurile de cancere pulmonare. Multe din aceste manifestări sunt consecința unor reacții autoimune, precum apariția unor anticorpi îndreptați împotriva canalelor de calciu în sindromul Eaton-Lambert (capitolul 103). *Manifestările trombotice* și *de coagulare și alte sindroame hematologice* apar între 1 și 8% din pacienți și includ tromboflebitele venoase migratorii (*sindromul Trousseau*), endocardita nonbacteriană trombotică (marantică), cu embolii arteriale, coagularea diseminată intravasculară, însoțită de hemoragie, și anemie, granulocitoză și leucoeritroblastoză. *Manifestările cutanate*, precum dermatomiozita și acantosis nigricans sunt mai puțin frecvente (1% sau mai puțin), la fel ca și *manifestările renale*, de sindrom nefrotic sau glomerulonefrită (1% sau mai puțin).

DIAGNOSTIC ȘI STADIALIZARE

DIAGNOSTIC PRECOCE Screening-ul pentru cancer pulmonar al persoanelor cu risc ridicat (bărbați în vârstă de peste 45 de ani fumători a 40 de țigarete pe zi) prin citologia sputei și radiografii toracice s-au dovedit ineficiente. Studiile utilizând aceste proceduri de screening au arătat o prevalență a cancerului pulmonar de 4 până la 8 cazuri la 1000 de persoane. În continuarea urmăririi acestor pacienți, în fiecare an se mai adaugă patru noi cazuri de cancer pulmonar la 1000 de persoane. Cancerele pulmonare sunt depistate în 72% din situații numai prin examenul radiologic și în 20% din cazuri numai prin citologie, în timp ce 6% sunt depistate prin ambele metode. Spre deosebire de pacienții nesupuși screening-ului, 90% din pacienții care au intrat în screening și care vor dezvolta un cancer pulmonar sunt asimptomatici, 62% au un cancer în stadiu rezecabil, iar 53% din toate cazurile noi sunt în stadiul

I (vezi mai jos) postoperator, cu o supraviețuire la 5 ani în proporție de 45%. Totuși, studiile experimentale randomizate, prospective, multiinstituționale, nu au semnalat diferențe în rata supraviețuirii în grupurile de bărbați fumători în vârstă de cel puțin 45 de ani supuși screening-ului, respectiv nesupuși screening-ului. Motivul acestei rate reduse de supraviețuire constă în prezența metastazelor nezgomotoase și nedetectate clinic la majoritatea pacienților, chiar atunci când tumora primară a fost decelată într-un stadiu foarte precoce. Metode mai noi de screening, utilizând bronhoscopia cu fluorescență și analiza moleculară, vor fi analizate în studii clinice, în speranța îmbunătățirii detectării cancerului pulmonar înainte de apariția metastazelor.

STABILIREA UNUI DIAGNOSTIC HISTOLOGIC DE CANCER PULMONAR Odată ce semnele, simptomele sau studiile de screening sugerează cancer pulmonar, este necesară stabilirea unui diagnostic histologic de malignitate, cu determinarea tipului histologic de celulă și a stadiului în care se află pacientul, pentru tratament corespunzător. La evaluarea inițială a fiecărui pacient este necesară prelevarea de țesut tumoral, astfel încât diagnosticul histologic și citologic să fie ferm. Țesutul tumoral poate fi obținut prin biopsie bronșică sau transbronșică, cu bronhoscopul cu fibre optice; prin biopsia ganglionilor limfatici la mediastinoscopie; din piesa operatorie din timpul intervenției chirurgicale de rezecție a tumorii; prin biopsia percutană a unui ganglion limfatic mărit, a unei tumori de părți moi, a unei leziuni osoase litice, a măduvei osoase sau a unei leziuni pleurale; prin aspirație cu ac fin din mase tumorale toracice sau extratoracice sub ghidaj TC; sau dintr-un bloc celular adecvat obținut dintr-un revărsat pleural malign.

STADIALIZAREA PACIENȚILOR CU CANCER PULMONAR Stadializarea cancerului pulmonar are două etape: prima constă în determinarea localizării tumorii (stadializare anatomică), iar a doua constă în evaluarea capacității pacientului de a suporta diverse tratamente antitumorale (stadializare

Tabelul 90-3

Sistemul internațional de standardizare TNM* (tumoră, ganglion, metastază) pentru cancerul pulmonar

Stadiul	Descriptor TNM	Supraviețuirea la 5 ani (%)
I	T1-T2 NOMO	60-80
II	T1-T2 N1MO	25-50
IIIA	T3NO-1MO	25-40
	T1-3N2MO	10-30
IIIB	Oricare T4 sau oricare N3MO	<5
IV	Oricare M1	<5

DESCRIPTORI AI STATUSULUI TUMORAL (T)

T0	Fără evidențierea unei tumori primare
Tx	Celule maligne descoperite la examenul citologic, dar fără leziuni vizualizate la examenul radiologic sau bronhoscopie fibrooptică
T1S	Carcinom in situ
T1	Tumoră <3 cm în diametru
T2	Tumoră >3 cm în diametru sau cu atelectazie distală extinsă până la hil
T3	Tumoră cu extensie directă la pleură, peretele toracic, diafragm sau pericard, este la mai puțin de 2 cm de carina traheală sau cauzează atelectazie totală.
T4	Tumora invadează mediastinul (inima, vasele mari, traheea, esofagul, corpii vertebrali, carina traheală) sau revărsatul pleural malign este prezent

DESCRIPTORI AI INTERESĂRII GANGLIONARE (N)

N0	Fără interesare ganglionară
N1	Metastaze în ganglionii bronhopulmonari sau hilari ipsilaterali
N2	Metastaze în ganglionii mediastinali ipsilaterali sau subcarinali
N3	Metastaze în ganglionii mediastinali sau hilari contralaterali sau în oricare ganglion scalenic sau supraclavicular

DESCRIPTORI AI METASTAZELOR LA DISTANȚĂ (M)

M0	Fără metastază cunoscută la distanță
M1	Metastază la distanță, cu precizarea sediului (spre exemplu, creier)

SURSA: Adaptat după CF Mountain și colab., Chest 96: 475, 1989 și după Ginsberg și colab.

Tabelul 90-4

Proceduri de stadializare preterapeutică la pacienții cu cancer pulmonar

TOȚI PACIENȚII

Anamneză completă și examen fizic
- Determinarea stării generale și a pierderii ponderale
- Examen ORL

Hemogramă completă, cu număr de trombocite
Electroliți, glucoză, calciu, fosfor, teste hepatice și renale
Electrocardiogramă
Test cutanat pentru tuberculoză
Radiografie toracică
Tomografie computerizată cerebrală, toracică, abdominală și scintigramă osoasă, dacă oricare din examenele precedente sugerează metastaza tumorală în organele respective
Radiografia leziunilor osoase suspecte decelate scintigrafic sau simptomatic
Examen cu bariu dacă există simptomatologie esofagiană
Probe ventilatorii și gazometria arterială dacă există semne sau simptome de insuficiență respiratorie
Biopsii ale leziunilor accesibile suspecte de cancer dacă nu s-a formulat încă diagnosticul histologic sau dacă tratamentul sau stadializarea sunt influențate de caracterul malign sau nu al leziunii

PACIENȚII CU ALT TIP DE CANCER DECÂT CEL CU CELULE MICI CARE NU AU CONTRAINDICAȚII EVIDENTE PENTRU INTERVENȚIE CHIRURGICALĂ SAU RADIOTERAPIE

Cele de mai sus și în plus:
- Bronhoscopie cu fibre optice cu lavaj, periaj și biopsia zonelor suspecte
- Probe ventilatorii pulmonare și gazometrie arterială
- Teste de coagulare
- Tomografie computerizată cerebrală, toracică și abdominală
- Dacă se are în vedere rezecția chirurgicală: evaluarea chirurgicală a mediastinului prin mediastinoscopie sau toracotomie
- Dacă pacientul are un risc operator mic sau este candidat pentru radioterapie curativă: biopsie prin aspirație transtoracică pe ac fin sau biopsie transbronșică a leziunilor periferice dacă materialul biopsic prelevat fibroscopic de rutină este negativ

PACIENȚII AVÂND CANCER CU CELULE MICI SAU UN ALT TIP DE CANCER DECÂT CEL CU CELULE MICI, DAR SUNT INCURABILI CHIRURGICAL SAU PRIN RADIOTERAPIE*

Pentru carcinomul dovedit, cu celule mici, tot de la „toți pacienții“ și în plus:
- Bronhoscopie cu fibre optice, cu lavaj și biopsie
- Tomografie computerizată cerebrală, toracică și abdominală
- Aspirație sau biopsie a măduvei osoase

Pentru cancerul cu celule altele decât mici sau cancer cu histologie necunoscută, tot de la „toți pacienții“ și în plus:
- Bronhoscopie cu fibre optice, dacă este indicată de hemoptizie, obstrucție, pneumonită sau lipsa diagnosticului histologic de cancer
- Biopsia leziunilor accesibile suspecte pentru elucidarea diagnosticului histologic în cazul în care atitudinea terapeutică depinde de prezența sau nu a tumorii
- Aspirație transtoracică cu ac fin sau biopsie transbronșică cu forceps a leziunilor periferice dacă bronhoscopia fibrooptică este negativă sau nu există alt material pentru diagnosticul histologic
- Toracocenteză diagnostică și terapeutică când este prezent revărsatul pleural

* Pacienți cu alt tip de cancer decât cel cu celule mici și metastaze extratoracice, revărsat pleural malign sau extindere intratoracică dincolo de limitele radioterapiei

fiziologică). De exemplu, la un pacient cu cancer pulmonar, altul decât cu celule mici, este important să determinăm dacă tumora poate fi rezecată printr-o procedură chirurgicală standard, precum lobectomia sau pneumectomia (determinarea *rezecabilității*), bazată pe stadiul anatomic al tumorii, și dacă pacientul poate tolera o astfel de intervenție chirurgicală (determinarea *operabilității*), pe baza condiției cardiopulmonare a pacientului.

Cancerul cu alte tipuri de celule decât mici Sistemul de stadializare internațională TNM (ISS) dezvoltat de American Joint Committee (AJC) și modificat de o comisie internațională este folosit în acest tip de cancer, în special la pregătirea pacienților pentru intervenția chirurgicală sau radioterapie (tabelul 90-3). Diferitele categorii de T (dimensiunea tumorii), N (interesarea ganglionilor regionali) și M (prezența sau absența metastazelor la distanță) se combină și formează diferite stadii (stadiile I, II, IIIA, IIIB și IV) (tabelul 90-3). La prezentare, aproximativ o treime din pacienți au boală suficient de localizată pentru a încerca tratamentul curativ chirurgical sau radioterapic (pacienții din stadiile I sau II și unii din stadiul IIIA), o treime prezintă metastaze la distanță (stadiul IV de boală), iar restul de o treime au o boală locală sau regională care se pretează sau nu unei încercări terapeutice cu intenție curativă (unii pacienți în stadiul IIIA și cei în stadiul IIIB) (vezi mai jos). Acest sistem de stadializare asigură informații prognostice utile.

Cancerul pulmonar cu celule mici Este folosit un sistem cu 2 stadii. În acest sistem, *boala în stadiu incipient* (aproximativ 30% din toți pacienții cu cancer cu celule mici) se definește ca fiind limitată la un singur hemitorace și la ganglionii limfatici regionali (inclusiv mediastinali, hilari contralaterali și, de multe ori, supraclaviculari ipsilaterali), în timp ce *boala în stadiu avansat* (aproximativ 70% din pacienți) se referă la fazele care depășesc aceste limite. Pentru stadializare se folosesc examenul fizic, radiografiile, scintigramele și examenul măduvei osoase. Într-o anumită măsură, definiția stadiului incipient se referă și la posibilitatea de a cuprinde tumora cunoscută în câmpul de radioterapie. Astfel, ganglionii supraclaviculari contralaterali, interesarea nervului laringeu recurent și obstrucția venei cave superioare pot intra în acest stadiu de boală. Totuși, tamponada cardiacă, revărsatele pleurale maligne și interesarea parenchimatoasă pulmonară bilaterală sunt atribuite, în general, stadiului avansat al bolii, datorită dimensiunii mari a câmpului de iradiere necesar pentru a acoperi boala în întregime.

PROCEDURI GENERALE DE STADIALIZARE (vezi tabelul 90-4) Toți pacienții cu cancer pulmonar trebuie să aibă o anamneză completă și un examen fizic care să evalueze toate celelalte probleme medicale, starea generală și pierderea ponderală, ultimele două având valoare prognostică ridicată. Examenul ORL este necesar din cauza frecvenței apariții a unor cancere secundare în acest teritoriu. Deși nu se efectuează la fiecare pacient, bronhoscopia cu fibre optice rămâne metoda de bază pentru stadializarea bolii și pentru urmărire, furnizând material biopsic pentru examenul anatomopatologic și informații despre dimensiunea tumorii, localizare, gradul de obstrucție bronșică și recurență.

Radiografia toracică este necesară pentru evaluarea dimensiunii tumorii și este util să se examineze, pentru comparație, și filme mai vechi. TC este utilă în stadializarea preoperatorie, în cancerul pulmonar cu alt tip de celule decât cele mici, la detectarea ganglionilor mediastinali, a extensiilor pleurale și a determinărilor abdominale oculte (de exemplu, în ficat și glandele suprarenale), ca și la planificarea radioterapiei pentru stabilirea câmpurilor de iradiere, astfel încât să permită cuprinderea întregii tumori cunoscute, evitând, pe cât mai mult posibil, țesutul normal. Totuși, interesarea ganglionilor limfatici mediastinali trebuie documentată histologic. Astfel, prelevarea de ganglioni prin mediastinoscopie sau toracotomie, pentru a stabili prezența interesării ganglionare N2 sau N3, este de importanță vitală în deciderea sau respingerea intervenției chirurgicale cu intenție curativă la pacienții cu alt tip de cancer pulmonar decât cel cu celule mici, aflați în stadiul I, II sau III de boală. Aceasta este în mod particular valabilă pentru pacienții cu anomalii modeste la TC toracică. De asemenea, doar dacă anomaliile la examenul TC sunt neechivoce, malignitatea leziunilor suspecte abdominale trebuie confirmată și prin alte metode, precum aspirația pe ac fin, când pacientul, de altfel, este propus pentru tratamentul curativ. În cancerul pulmonar cu celule mici, TC se folosește pentru planificarea iradierii toracice și evaluarea răspunsului la tratamentul chimioterapeutic și radioterapeutic. În urmărirea pacienților după operație sau radioterapie, ambele fiind metode care fac ca interpretarea radiografiilor toracice să fie mai dificilă, TC este o metodă superioară de decelare a recurenței tumorale.

Dacă există semne sau simptome sugestive pentru interesarea tumorală a vreunui organ, se practică TC sau scintigrame (de exemplu, cerebrale, hepatice sau ale osului), precum și radiografii ale oricărei leziuni osoase suspecte. Orice leziune accesibilă, suspectă, trebuie biopsiată atunci când diagnosticul histologic nu a fost încă elucidat sau decizia de tratament depinde de natura tumorală sau netumorală a acelei leziuni.

La pacienții care se prezintă cu o leziune tumorală vizibilă pe radiografia toracică și care nu au o contraindicație evidentă chirurgicală sau radioterapeutică la prima evaluare, trebuie investigat mediastinul. Modul de abordare a acestor pacienți diferă de la un centru la altul și include un TC toracic și mediastinoscopie (tumorile de partea dreaptă) sau mediastinostomie laterală (tumorile de partea stângă) la toți pacienții, urmate de toracotomie pentru stadializarea mediastinului. La pacienții la care boala este limitată la torace, dar nerezecabilă, și care sunt, astfel, candidați pentru chimioterapie neoadjuvantă și intervenție chirurgicală sau pentru radioterapie curativă, se fac alte teste pentru a evalua simptomele specifice. La pacienții la care cancerul cu alt tip de celule decât cele mici nu are sancțiuni chirurgicale și radioterapeutice sau combinații ale acestora cu chimioterapia, sunt indicate toate procedurile de mai sus plus bronhoscopie cu fibre optice pentru evaluarea hemoptiziei, a obstrucției sau a pneumonitei, precum și toracocenteza cu examenul citologic al lichidului (și tub de dren toracic), dacă acesta este prezent. Ca o regulă, o descoperire radiologică a unei leziuni izolate (cum ar fi o glandă suprarenală mărită) trebuie confirmată prin biopsie aspirativă ca fiind malignă, înainte de a respinge o intervenție terapeutică cu intenție curativă.

STADIALIZAREA CANCERULUI PULMONAR CU CELULE MICI Stadializarea preterapeutică a pacienților cu cancer pulmonar cu celule mici documentat histologic cuprinde evaluarea inițială generală a cancerului pulmonar, ca și bronhoscopia cu fibre optice cu biopsie și lavaj, necesare pentru determinarea extensiei tumorale înainte de tratament; TC cerebral, deoarece 10% din pacienți au metastaze; biopsia și aspirația măduvei osoase, deoarece 20-30% din pacienți au tumoră medulară; TC (ficat) și scintigramă (osoasă) dacă există simptome sau alte elemente sugestive pentru interesarea acestor zone. TC toracic și abdominal este foarte utilă pentru evaluarea și urmărirea tumorii ca răspuns la tratament, iar TC toracică este utilă pentru planificarea câmpurilor de iradiere.

Dacă apar semne sau simptome de compresie a măduvei spinării sau leptomeningită, se practică o mielogramă sau RMN, împreună cu citologia lichidului cerebrospinal pentru determinarea oportunității terapiei locale la locul de compresie (de obicei radioterapie) sau chimioterapie intratecală (de obicei cu metotrexat) când se decelează celule maligne. În plus, TC cerebral poate decela eventualele metastaze cerebrale asociate frecvent metastazelor medulare sau leptomeningeale.

DETERMINAREA REZECABILITĂȚII ȘI A OPERABILITĂȚII La pacienții cu cancer pulmonar cu celule alt tip decât cele mici, contraindicațiile majore de intervenție

chirurgicală sau radioterapie unică sunt: metastazele extratoracice la distanță, sindromul de venă cavă superioară, paralizia nervului frenic și a corzilor vocale, revărsatul pleural malign, tamponada cardiacă, tumora situată la mai puțin de 2 cm de carină (fără soluție chirurgicală, dar probabil vindecabilă radioterapeutic), metastază în plămânul opus, tumora endobronșică bilaterală (posibil vindecabilă prin radioterapie), metastazele în ganglionii limfatici supraclaviculari, metastazele limfatice în mediastinul contralateral (potențial curabile prin radioterapie), interesarea trunchiului principal al arterei pulmonare. Deoarece diagnosticul histologic de cancer pulmonar cu celule mici se asociază de obicei cu alte elemente de nerezecabilitate, dacă toate celelalte elemente sugerează posibilitatea rezecției această opțiune trebuie luată în considerare. Aceasta se întâmplă de obicei în localizările mici periferice ale cancerului pulmonar cu celule mici (vezi mai jos).

STADIALIZARE FIZIOLOGICĂ Pacienții cu cancer pulmonar au și alte probleme de sănătate, printre care afecțiuni cardio-pulmonare sau legate de boala obstructivă cronică pulmonară, ca și alte probleme medicale. Pentru ameliorarea stării preoperatorii se instituie măsuri pentru corectarea anemiei, dezechilibrelor hidro-electrolitice, infecțiilor, aritmiilor, pentru întreruperea fumatului și se administrează tratament adecvat al afecțiunilor respiratorii asociate. Deoarece, de obicei, nu se poate anticipa dacă este necesară o lobectomie sau o pneumectomie până în momentul operației, modalitatea conservativă constă în limitarea intervenției de rezecție la pacienții care pot tolera o pneumectomie. Mai mult, existența unui infarct miocardic în ultimele trei luni înainte de operație este o contraindicație pentru intervenția chirurgicală toracică, deoarece 20% din pacienți decedează prin reinfarct, în timp ce un infarct în ultimele șase luni este o contraindicație relativă. Contraindicațiile majore mai cuprind aritmii majore necontrolate, capacități respiratorii maxime mai mici de 40% din valorile prezise, VEMS < 1 l, retenția de CO_2 (care este mai severă decât hipoxemia) și hipertensiunea pulmonară severă. Indicația de intervenție chirurgicală când VEMS este între 1,1 și 2,4 l presupune o judecată atentă, în timp ce VEMS de peste 2,5 l permite, de obicei, pneumectomia. La pacienții cu afectare pulmonară la limită și suspiciune de hipertensiune pulmonară, scintigrama pulmonară de ventilație și perfuzie stabilește operabilitatea fiziologică. Activitatea pe scintigramele de ventilație-perfuzie se sumează pentru fiecare plămân din incidența anterioară și posterioară, iar raportul dintre activitatea normală și a întregului plămân se înmulțește cu VEMS. Pneumectomia este fiziologic tolerabilă dacă această valoare este mai mare decât 1 l.

℞ TRATAMENT

După stabilirea diagnosticului histologic și a stadiului anatomic și fiziologic, poate fi formulat modul de tratament al pacienților cu cancer pulmonar (tabelul 90-5). Chiar după ce s-a pus diagnosticul, pacienții vor fi încurajați să renunțe la fumat. Cei care renunță evoluează mai bine decât cei care continuă să fumeze.

Cancerul pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici: forma localizată INTERVENȚIE CHIRURGICALĂ La pacienții cu cancer pulmonar de acest tip în stadiu I și II (vezi tabelul 90-3) care pot tolera operația, tratamentul de elecție este rezecția pulmonară. În stadiul IIIA, la vârstă acceptabilă, cu anatomie și funcție cardiopulmonară favorabile, se face, de asemenea, rezecția. Dacă este posibilă rezecția completă, supraviețuirea la cinci ani pentru stadiul N1 este de aproximativ 50% și de numai 20% pentru N2. Totuși, la numai 20% din totalitatea pacienților în N2 rezecția este posibilă din punct de vedere tehnic, iar în marea majoritate,

Tabelul 90-5

Rezumatul abordării terapeutice la pacienții cu cancer pulmonar

CANCER PULMONAR CU ALTE TIPURI DE CELULE DECÂT CELE MICI

Stadiile I și II, unii în IIIA
- Rezecție chirurgicală pentru stadiile I, II
- Rezecție chirurgicală cu disecție completă a ganglionilor mediastinali și luarea în considerare a chimioterapiei neoadjuvante pentru stadiul IIIA cu „interesare minimă N2“ (descoperită la toracotomie și mediastinoscopie)
- RT postoperatorie la pacienții descoperiți cu N2, dacă nu s-a administrat chimioterapie neoadjuvantă
- RT cu potențial curativ pentru pacienții „neoperabili“

Stadiul IIIA cu tipuri selectate de tumori T3:
- Tumori cu invazia peretelui toracic (T3): rezecție în bloc a tumorii, împreună cu peretele toracic interesat, și luarea în considerare a radioterapiei postoperatorii
- Tumori de șanț superior (Pancoast) (T3): radioterapie preoperatorie (3000-4500 cGy), urmată de rezecția în bloc a plămânului interesat și a peretelui toracic, luând în considerare radioterapia postoperatorie sau brahiterapia intraoperatorie
- Interesarea proximală a căilor aeriene (<2 cm de carină), fără ganglioni mediastinali: rezecția tip sleeve, dacă este posibilă, păstrând țesutul pulmonar distal normal sau pneumectomie.

Stadiul IIIA „ boală avansată, voluminoasă, N2 evidentă clinic“ (descoperită preoperator) și stadiul IIIB care poate fi inclus într-un câmp de radioterapie:
- RT+chimioterapie cu potențial curativ dacă starea generală este acceptabilă; altfel, RT izolată
- De considerat chimioterapia neoadjuvantă și rezecția chirurgicală pentru stadiul IIIA cu interesare avansată N2

Stadiul IIIB cu invazie carinală (T4) fără interesare N2: de considerat pneumectomia cu rezecție traheală în manșon cu reanastomoză directă la bronhia principală controlaterală

Stadiul IV și IIIB mai avansat:
- RT la sediile simptomatice
- Chimioterapie pentru pacienții cu stare generală bună și leziuni evaluabile
- Drenaj pleural pentru revărsatele pleurale maligne mari
- De considerat rezecția tumorii primare și metastazelor pentru metastaze izolate în creier sau suprarenale

CANCER PULMONAR CU CELULE MICI

Stadiu limitat (stare generală bună): chimioterapie combinată+RT toracică

Stadiu avansat (stare generală bună): chimioterapie combinată

Tumori complet responsive (toate stadiile): RT cranială profilactică

Pacienți cu stare generală alterată (toate stadiile)
- Chimioterapie combinată cu doze modificate
- RT paliativă

TOȚI PACIENȚII

Radioterapie pentru metastaze cerebrale, compresia măduvei spinării, leziuni osoase litice pe oasele de susținere, leziuni locale simptomatice (paralizii nervoase, obstrucția căilor aeriene, hemoptizii în cancer pulmonar cu alte celule decât mici și în cancerul cu celule mici care nu răspunde la chimioterapie)

Diagnosticul și tratamentul adecvate celorlalte probleme medicale și terapia de susținere în timpul chimioterapiei

Îndemnul de a opri fumatul

Includerea în studii experimentale clinice pe criterii de eligibilitate

Abrevieri: RT, radioterapie, CT, chimioterapie

stadiul N2 este diagnosticat numai la toracotomie. Intervenția chirurgicală pentru boala N2 este problema cea mai controversată în tratamentul chirurgical al cancerului pulmonar. În această privință, este util să se împartă stadiul N2 în boală „minimă“ (interesarea unui singur ganglion, cu focare microscopice, de regulă descoperite la toracotomie sau mediastinoscopie) și boală mai „avansată“, voluminoasă, mai frecventă, evidentă la TC și descoperită preoperator. Pacienții cu ganglioni limfatici mediastinali prinși contralateral sau bilateral (N3), cu interesarea extracapsulară a ganglionilor sau cu ganglioni fixați sunt considerați în afara resurselor chirurgicale. Printre noile metode de convertire a pacienților din stadiul nerezecabil în cel rezecabil se numără rezecția

peretelui toracic pentru extensia directă a tumorii, pneumectomia pe planul de clivaj traheal și lobectomia pe planul de clivaj pentru leziunile din apropierea carinei. Chimioterapia neoadjuvantă (preoperatorie) dă un răspuns tumoral bun în 50 până la 60% din cazuri și aduce mulți pacienți, din cei care răspund, în stadiul rezecabil. Chirurgia toracică videoasistată (VATS) via toracoscopie este în curs de evaluare, dar nu este o metodă general acceptată pentru rezecția curativă a cancerului pulmonar.

Extinderea rezecției depinde de decizia chirurgicală intraoperatorie. În general, rezecția conservativă, care include toate tumorile cunoscute, este urmată de o supraviețuire egală cu cea după tehnicile mai extensive. Totuși, lobectomia este superioară rezecției zonale, în privința recurențelor locale. Astfel, lobectomia este preferată pneumectomiei și rezecției zonale, în timp ce aceasta și segmentectomia sunt rezervate pacienților cu rezervă pulmonară scăzută și leziuni mici periferice. Aproximativ 43% din pacienții cu cancer pulmonar suferă toracotomie. Din aceștia, 76% suferă o rezecție definitivă, 12% sunt explorați pentru extensia bolii, iar 12% suferă o intervenție paliativă, lăsând pe loc o parte a tumorii. Proporția supraviețuitorilor pe termen lung după intervenție chirurgicală radicală este superioară în toate centrele de chirurgie toracică oncologică din Statele Unite (vezi tabelul 90-3). Aproximativ 30% din toți pacienții care au suferit o rezecție curativă supraviețuiesc 5 ani, iar 15% supraviețuiesc 10 ani. Mortalitatea spitalicească la 30 de zile după intervenție este totuși destul de mare în centrele mari, 3% pentru lobectomie și 6% pentru pneumectomie. Astfel, mulți pacienți care inițial au putut fi considerați ca având o rezecție „curativă“, în final mor, de regulă prin metastaze (de regulă în 5 ani de la intervenția chirurgicală).

TRATAMENTUL CARCINOAMELOR OCULTE ȘI ÎN STADIUL 0 Când citologia sputei, ca metodă de screening, arată celule maligne, în timp ce radiografia toracică este normală (stadiul tumoral TX), leziunea trebuie localizată. Peste 90% din acestea pot fi localizate prin examinarea cu atenție a arborelui bronșic cu bronhoscopul cu fibre optice sub anestezie generală, prin recoltarea unei serii de periaje și biopsii. De multe ori, la acești pacienți se observă carcinomul in situ sau leziuni multicentrice. Recomandarea cea mai frecventă este pentru rezecția chirurgicală conservativă, ceea ce permite îndepărtarea cancerului și păstrarea parenchimului pulmonar, chiar dacă marginile bronșice sunt pozitive pentru carcinom in situ. Supraviețuirea generală la 5 ani este de aproximativ 60% la aceste cancere oculte. Este indicată urmărirea îndeaproape a acestor pacienți, din cauza incidenței crescute a celui de-al doilea cancer primitiv pulmonar (aproximativ 5% pe pacient/an). O nouă metodă de abordare a acestor pacienți cu leziuni in situ sau multicentrice se face prin administrarea de hematoporfirină (care localizează tumora și o face sensibilă la lumină), urmată de fototerapie bronhoscopică.

NODULUL PULMONAR SOLITAR Când un pacient se prezintă cu un nodul pulmonar solitar, asimptomatic (definit ca o opacitate împrejurată de țesut pulmonar normal aerat, cu margini bine delimitate, de forme diferite, cu diametrul de 1 până la 6 cm), trebuie decis dacă se impune tratamentul chirurgical de rezecție sau este suficientă urmărirea pacientului. Aproximativ 35% din totalitatea leziunilor de acest fel sunt maligne la adulți, majoritatea fiind cancer pulmonar primitiv, în timp ce numai 1% sunt maligne la pacienții nefumători mai tineri de 35 de ani. Sunt necesare o anamneză completă, inclusiv anamneza fumatului, examenul fizic, analize de rutină, bronhoscopia și radiografiile toracice anterioare. Dacă diagnosticul nu este elucidat pe moment, există următorii factori de risc care pot înclina balanța pentru rezecție ca modalitate de stabilire a diagnosticului histologic: antecedentele de fumător, vârsta de cel puțin 35 de ani, o leziune relativ mare, lipsa calcificării, simptome toracice, adenopatie, pneumonită sau atelectazie asociate și dezvoltarea tumorii în comparație cu radiografiile anterioare. În prezent, există numai două criterii radiologice de bază pentru benignitatea unui nodul pulmonar solitar: lipsa de creștere pe o perioadă de cel puțin 2 ani și anumite modele caracteristice ale calcificării. Numai calcificările nu exclud caracterul malign. Totuși, un nucleu central dens, focare multiple punctiforme și calcificările în „ochi de bou“ (granulom) și „bob de porumb“ (hamartom) sugerează o leziune benignă.

Când radiografiile anterioare nu sunt disponibile și calcificările caracteristice sunt absente, se aplică următoarea schemă: pacienții nefumători cu vârsta mai mică de 35 de ani pot fi urmăriți prin radiografii toracice la fiecare 3 luni timp de un an și apoi o dată pe an. Dacă există o creștere semnificativă a leziunii, este necesar diagnosticul histologic. Pentru pacienții de peste 35 de ani și pentru toți pacienții fumători, diagnosticul histologic este necesar de la început. Aceasta se poate face fie în momentul rezecției nodulului, fie, dacă pacientul are un risc operator mare, prin biopsie transtoracică cu ac fin. În anumite instituții, aspirația cu ac fin se face, de regulă, preoperator la toate aceste leziuni; totuși, toate leziunile pozitive vor fi rezecate, iar citologia negativă va fi în majoritatea cazurilor confirmată de examenul histologic al specimenului rezecat. Deși s-a încercat evitarea operației, probabilitatea mare de a găsi o tumoră malignă (în mod particular la fumătorii peste 35 de ani) și posibilitatea excelentă de vindecare prin intervenție chirurgicală când tumora este mică recomandă această ultimă metodă pentru abordarea acestor leziuni.

RADIOTERAPIA CU INTENȚIE CURATIVĂ Pacienții în stadiul III și cei aflați în stadiile I și II, care refuză intervenția chirurgicală sau care nu sunt candidați la o operație de rezecție pulmonară din motive medicale, vor face radioterapie cu intenție curativă. Decizia de administrare a radioterapiei în doză mare și posibil curativă se bazează pe gradul de extindere a bolii și pe volumul de torace care necesită iradiere. Pacienții cu metastaze la distanță, ganglioni supraclaviculari prezenți, revărsat pleural sau prindere a cordului, nu sunt în general candidați la radioterapie. Perioada medie de supraviețuire la pacienții la care nu se poate face o operație de rezecție, cu cancer pulmonar cu celule altele decât cele mici localizat la nivelul toracelui și care fac radioterapie primară cu intenție curativă, este mai mică de 1 an. Totuși, 6% din acești pacienți supraviețuiesc la 5 ani și pot fi considerați vindecați numai după radioterapie. Pe lângă posibilitatea de vindecare, radioterapia, prin controlul asupra tumorii primare, poate crește calitatea și durata vieții la pacienții nevindecați. De obicei, tratamentul se face cu doze de 55 până la 60 Gy (5500-6000 rad), cu o atenție specială orientată asupra parenchimului pulmonar și celorlalte organe toracice incluse în planul de tratament și anume măduva spinării, cordul și esofagul. Pacienții cu o boală pulmonară preexistentă nu vor beneficia de întregul plan terapeutic, din cauza efectului negativ al radiațiilor asupra funcției pulmonare. Studiile recente sugerează posibilitatea radioterapiei continue în doze fracționate. Apariția pneumonitei de iradiere este proporțională cu doza de iradiere și cu volumul pulmonar inclus în câmpul de iradiere. Sindromul clinic complet (dispnee, febră și infiltrate radiologice corespunzătoare câmpului iradiat) apare la 5% din cazuri. Esofagita acută de iradiere poate apărea în cursul tratamentului, dar, de obicei, este autolimitată, în timp ce leziunile măduvei spinării trebuie evitate printr-o planificare atentă a tratamentului. Radioterapia toracică fracționată în două ședințe pe zi poate atinge doze mari fără o toxicitate ridicată. Acest mod de abordare s-a aplicat pentru cancerul pulmonar cu celule mici. În plus, brahiterapia (iradierea locală prin plasarea

de „semințe" radioactive într-un cateter în patul tumoral) asigură o cale de a administra local doze mari, cruțând țesutul normal din jur.

TRATAMENTUL COMBINAT CU INTENȚIE CURATIVĂ În multe centre se administrează radioterapie în doze mari postoperator, dacă intraoperator se evidențiază N1 sau N2, iar radioterapia curentă este considerată standard pentru N2. Totuși, un studiu randomizat arată că radioterapia postoperatorie nu crește supraviețuirea, deși exercită un control local bun asupra tumorii.

Un caz special, carcinoamele care produc *sindromul Pancoast* sunt tratate de obicei chirurgical și cu radioterapie. La acești pacienți, criteriile de stadializare preoperatoriile includ pe cele uzuale și mediastinoscopia și TC pentru determinarea extensiei tumorii, precum și examen neurologic (uneori cu investigarea conducerii nervoase) pentru eventuale afecțiuni neurologice. De obicei, nu este necesar diagnosticul histologic, deoarece localizarea tumorii și distribuția durerii permit o acuratețe diagnostică de peste 90%. Dacă mediastinoscopia este negativă la o tumoră cu sindrom Pancoast, există două modalități de tratament. Prima constă în iradierea preoperatorie – 30 Gy (3000 rad) în zece cure – în aria respectivă, urmată de rezecția în bloc a tumorii și a peretelui toracic interesat in interval de trei până la șase săptămîni mai târziu. La 3 ani, supraviețuirea este de 42% pentru carcinoamele epidermoide și de 21% pentru adenocarcinoame și carcinoamele cu celule mari. A doua modalitate constă numai în radioterapie, în doze curative, fracționate după metode standard și are rate de supraviețuire similare cu prima. Deși cancerul cu celule mici răspunde la chimioterapie, această modalitate nu este eficientă pentru cancerul pulmonar cu alt tip de celule decât cele mici. Deși uneori apar rezultate satisfăcătoare și la pacienții cu cancer cu alt tip de celule decât cele mici, tratamentul paliativ și curativ se asociază cu reacții adverse importante, iar beneficiile în ceea ce privește supraviețuirea pot fi reduse. Datorită reacțiilor adverse și costului terapiei care sunt aproape similare la pacienții care răspund și la cei care nu răspund și deoarece beneficiile în ceea ce privește supraviețuirea sunt mici la pacienții cu alt tip de cancer decât cel cu celule mici tratați chimioterapic, sunt necesare date de la studii pe un număr mare de pacienți pentru a evalua utilitatea chimioterapiei în aceste condiții.

S-a efectuat o metanaliză privind beneficiile chimioterapiei în cancerul pulmonar cu alt tip de celule decât cele mici, utilizând datele prelucrate obținute de la 9387 de pacienți incluși în 52 de studii randomizate, publicate sau nepublicate, având drept parametru principal supraviețuirea globală. Rezultatele regimurilor moderne care includ cisplatinul sunt favorabile chimioterapiei în toate comparațiile. Studiile, în stadiile precoce ale bolii, care compară chirurgia cu chirurgia plus chimioterapie, au evidențiat o scădere cu 13% a riscului de deces la 5 ani la includerea chimioterapiei. Studiile în stadiile avansate ale bolii localizate, comparând radioterapia radicală cu radioterapia plus chimioterapie, au evidențiat, de asemenea, reducerea cu 13% a riscului de moarte la 2 ani la includerea chimioterapiei.

Deși aceste studii sunt la modul global, semnificative statistic, beneficiile clinice pe care le evidențiază sunt modeste. Aceasta este valabil mai ales pentru stadiul IV de boală, în care supraviețuirea este crescută cu doar câteva luni. Cele mai importante beneficii clinice au fost obținute atunci când chimioterapia a fost asociată radioterapiei în boala locală avansată (stadiul IIIB și unii în stadiul IIIA) și când chimioterapia a fost administrată preoperator ca neoadjuvant în stadiul IIIA. Astfel, dacă raportul risc beneficii pentru folosirea chimioterapiei este discutat adecvat cu pacienții, astfel de tratamente pot fi administrate neinvestigațional. Deoarece există date care susțin un beneficiu al chimioterapiei ca un adjuvant pentru chirurgie în stadiile precoce ale bolii, limitele de încredere ale acestor date sunt largi, nu se poate recomanda încă o astfel de chimioterapie adjuvantă ca terapie standard. Spre deosebire de rezultatele bune obținute în studiile utilizând cisplatin, studiile mai vechi, utilizând agenți alchilanți (care nu se folosesc curent în cancerul pulmonar cu alt tip de celule decât cele mici), au avut tendința să evidențieze un efect dăunător al chimioterapiei. Sunt necesare studii randomizate pentru a evalua utilitatea agenților noi activi în cancerul pulmonar cu alt tip de celule decât cele mici, incluzând taxanii (paclitaxel și docetaxel), vinorelbin, gemcitabin și camptotecine (topotecan și CPT-11).

Cancerul pulmonar diseminat cu alte tipuri de celule decât mici 70% din pacienții cu tumori nerezecabile au un prognostic precar. De exemplu, supraviețuirea medie este de 34, 25, 17, 8 și 4 săptămâni, în funcție de scorul stării generale, și anume: 0 (asimptomatic), 1 (simptomatic, pacient complet mobilizabil), 2 (la pat < 50% din timp), 3 (la pat > 50% din timp) și 4 (pacient imobilizat la pat). Aplicarea standard a tratamentului, folosirea judicioasă a medicamentelor antialgice și folosirea adecvată a radioterapiei constituie principalele elemente ale managementului bolii. Pacienții la care tumora primară dă simptome de obstrucție bronșică cu pneumonită, hemoptizie sau obstrucție de căi respiratorii superioare sau a venei cave superioare sunt supuși radioterapiei pentru tumora primară. La pacientul asimptomatic se indică tratamentul profilactic pentru împiedicare apariției simptomelor majore toracice. Totuși, dacă pacientul poate fi urmărit îndeaproape, se poate, de obicei, amâna tratamentul până la apariția simptomelor. De regulă, se administrează doza de 30-40 Gy (3000-4000 rad) timp de două până la patru săptămâni. Simptomele care se ameliorează în urma radioterapiei sunt: hemoptizia (84%), sindromul de venă cavă superioară (80%), dispneea (60%), tusea (60%), atelectazia (23%) și paralizia corzilor vocale (6%). Printre celelalte simptome ale bolii metastatice cu sancțiune radioterapeutică se numără tamponada cardiacă (se practică pericardiocenteză și radioterapie pentru întreaga arie cardiacă), metastazele osoase dureroase (cu rezultat bun în 66% din cazuri), compresiile cerebrale și spinale și interesarea plexului brahial. De obicei, în compresiile cerebrale și spinale se mai poate folosi dexametazona (25-100 mg/zi în patru prize) cu scădere progresivă până la doza minimă care controlează simptomele.

Metastazele cerebrale constituie zone preferențiale de apariție a recăderilor la pacienții cu adenocarcinoame pulmonare altminteri controlate chirurgical sau radioterapeutic. Totuși, există câteva metode de abordare a acestei probleme.

Cheia unui tratament paliativ eficient constă în decelarea complicațiilor și începerea radioterapiei cât mai devreme posibil. Revărsatele pleurale sunt destul de frecvente și se tratează prin toracocenteză, la nevoie, fără radioterapie. Dacă sunt recurente și simptomatice, se instituie drenajul toracic și se introduce un agent sclerozant (doxiciclina) intrapleural. În primul rând, cavitatea pleurală este drenată complet. Se instilează xilocaină 1% (15 ml), urmată de 50 ml ser fiziologic. Apoi, 500-750 mg doxiciclină HCl se dizolvă în 100 ml ser fiziologic și se injectează prin tubul de dren. Acesta este clampat timp de 4 ore, dacă este tolerat, și pacientul se rotește în diferite poziții pentru distribuția agentului sclerozant. După 24-48 de ore, tubul de dren este suprimat când drenajul este în cantitate mică (mai puțin de 100 ml în 24 de ore). Mai recent, se folosește toracoscopia video-asistată pentru drenajul și tratamentul revărsatelor maligne mari. Leziunile intrabronșice simptomatice care dau recăderi după chirurgie și radioterapie sau dezvoltarea unor asemenea leziuni la pacienții cu funcție pulmonară compromisă se pot trata greu prin terapia convențională. Există câteva metode de abordare a acestei probleme. Trata-

mentul cu laser YAG (ytrium aluminium garnet), administrat prin intermediul bronhoscopului flexibil cu fibre optice (de regulă sub anestezie generală), este o intervenție paliativă la 80-90% din pacienți, chiar în caz de recurență tumorală după radioterapie. Alte măsuri care pot îndepărta obstacolul tumoral din căile respiratorii constau în radioterapie locală prin brahiterapie, terapie fotodinamică, utilizând un agent fotosensibilizant, și stenturi endobronșice.

CHIMIOTERAPIE La folosirea chimioterapiei în cancerele cu alte celule decât mici trebuie puse în balanță beneficiile și toxicitatea. Totuși, prin asemenea chimioterapie combinată se pot obține beneficii modeste în ceea ce privește supraviețuirea (de 1-2 luni). În cadrul metaanalizelor mari citate mai sus, studiile randomizate în boala avansată, comparând terapia suportivă cu terapia suportivă plus chimioterapia, arată o reducere cu 27% a riscului de deces la adăugarea chimioterapiei. La aproximativ 30 până la 40% din pacienți, există un răspuns obiectiv al tumorii, ca rezultat la aplicarea chimioterapiei. Totuși, regresia completă clinică a tumorii (*un răspuns complet*) apare în mai puțin de 5% din cazuri. Pacienții la care tumora răspunde la chimioterapie au durate de supraviețuire semnificativ mai mari (în medie 30-40 de săptămâni) în comparație cu pacienții care nu răspund la tratament (10-20 de săptămâni). Problema este că pacienții care răspund la tratament au și un prognostic mai bun (o stare generală bună) și este greu de separat efectul acestuia de cel al chimioterapiei asupra duratei de supraviețuire. Totuși, pacienții cu stare generală bună care răspund la chimioterapie asociază o supraviețuire îndelungată și în anumite cazuri dispariția simptomelor. Deci, la acești pacienți cu cancer pulmonar cu alte celule decât mici și care acceptă chimioterapie se indică acest tratament numai dacă pacientul este mobilizabil, are o tumoră bine definită, care permite evaluarea răspunsului la tratament, nu a primit chimioterapie înainte și poate înțelege riscurile și reacțiile adverse ale unui astfel de tratament. Chimioterapia trebuie condusă de un medic oncolog, care trebuie să utilizeze unul din regimurile standard publicate, de exemplu, etoposid + cisplatin și, de asemenea, să administreze antiemeticele și terapia suportivă adecvată. Noile medicamente cu activitate dovedită în cancerul pulmonar cu alt tip de celule decât cele mici includ paclitaxelul, vinorelbin și gemcitabina. În final, toți pacienții eligibili vor fi încurajați să ia parte la studiile clinice destinate să determine beneficiile și toxicitatea acestor noi tratamente.

Cancerul pulmonar cu celule mici Pacienții cu acest tip de cancer, netratați, au o supraviețuire medie de numai 6 până la 17 săptămâni, în timp ce pacienții care primesc chimioterapie au supraviețuire medie de 40 până la 70 de săptămâni. Astfel, chimioterapia combinată sau nu cu radioterapia sau chirurgia este tratamentul de bază al cancerului cu celule mici. Scopul tratamentului este o regresie clinică completă a tumorii, pe baza criteriilor de stadializare cunoscute, în mod particular pe baza bronhoscopiei cu fibre optice, cu biopsie și lavaj. Răspunsul inițial, determinat la 6-12 săptămâni de la începutul tratamentului, este un predictor bun pentru supraviețuirea pe termen mediu sau lung și pentru eventuala vindecare. Pacienții la care se obține o regresie clinică completă a tumorii supraviețuiesc mai mult decât pacienții cu o regresie parțială (reducerea tumorii cu mai mult de 50%, fără semne de progresie tumorală în alte zone), care supraviețuiesc, la rândul lor, mai mult decât pacienții la care nu există nici un răspuns. În plus, supraviețuitorii pe termen lung (peste 3 ani) provin din grupul cu răspuns complet.

Pe baza stadializării inițiale, pacienții sunt împărțiți în stadii avansate sau limitate și în capabili sau incapabili de a tolera chimioterapia combinată sau asociată cu radioterapie. Chiar și la acești pacienți selectați, rata mortalității globale după chimioterapia combinată inițială este de 5% în centrele mari. Această situație este comparabilă cu mortalitatea operatorie în urma rezecției pulmonare și indică nevoia unei stadializări fiziologice a pacienților înaintea chimioterapiei. Acest tratament trebuie rezervat pacienților în ambulator, fără chimioterapie sau radioterapie în antecedente, fără alte probleme majore de sănătate și cu funcție adecvată cardiacă, hepatică, renală și a măduvei osoase. P_{O2} arterial trebuie să fie peste 6,6 kPa (50 mmHg) și nu trebuie să existe retenție de CO_2. La toți pacienții cu una sau mai multe disfuncții de acest tip, chimio- sau chimio-radioterapia inițială trebuie modificată pentru evitarea toxicității. La toți pacienții, chimioradioterapia trebuie completată cu măsuri suportive împotriva infecției, hemoragiei sau a altor complicații. Perioada de inducție trebuie supervizată de un medic oncolog. Este esențială o atenție sporită asupra detaliilor terapiei și a conducerii zilnice a acesteia în primele 6 până la 12 săptămâni, pentru menținerea la valori reduse a mortalității induse de tratamentul în sine.

CHIMIOTERAPIE S-au stabilit mai multe regimuri de polichimioterapie în cancerul pulmonar cu celule mici. În prezent, combinația utilizată cel mai pe larg este etoposide plus cisplatin, administrată la fiecare 3 săptămâni, în ambulator. Sunt esențiale îngrijiri suportive adecvate (terapie antiemetică, administrare de boluri de lichide și săruri cu cisplatin, monitorizarea hemogramei și biochimiei serice, monitorizarea pentru semne de sângerare sau infecție și, în funcție de necesități, administrarea de eritropoietină sau de factor de stimulare a coloniilor de granulocite) și ajustarea dozelor de chimioterapie pe baza nadirului granulocitelor. Cura chimioterapică inițială duce, de obicei, la o granulocitopenie moderată-severă (granulocite sub 500-1500/mm^3) și trombocitopenie (plachete sub 50.000-100.000/mm^3). După tratamentul inițial cu 6-8 cicluri de chimioterapie de inducție pacienții sunt reevaluați pentru a determina dacă au intrat în *remisiune clinică completă*, indicată de dispariția completă a tuturor leziunilor clinice și a sindroamelor paraneoplazice, sau în *remisiune parțială* sau dacă *nu răspund* ori tumora progresează (10% sau mai puțin din pacienți). Ulterior, chimioterapia se oprește la pacienții care au răspuns. Chimioterapia prelungită nu s-a dovedit eficace. Pacienții care nu răspund sau la care progresia tumorală este evidentă trebuie trecuți pe o altă schemă, de preferință fără reacții încrucișate de rezistență, în încercarea de a obține un răspuns. Etoposidul oral, ca unic agent, s-a dovedit că aduce beneficii clinice în tratamentul inițial al pacienților vârstnici sau care au stare generală precară.

RADIOTERAPIA Radioterapia în doză mare – 40 Gy (4000 rad) – se aplică la nivelul întregului creier la pacienții cu metastaze cerebrale. Iradierea profilactică a craniului (IPC) poate fi administrată pacienților cu răspuns complet, deoarece va scădea semnificativ apariția metastazelor cerebrale (care apar la 60-80% dintre pacienții care supraviețuiesc 2 sau mai mulți ani și care nu fac acest tratament profilactic), dar acest tratament profilactic nu s-a dovedit că prelungește supraviețuirea. Calitatea pe termen lung a vieții după IPC trebuie studiată în continuare, anumite studii indicând un posibil deficit a funcțiilor cognitive. În cazul leziunilor progresive simptomatice la nivelul toracelui și alte localizări critice, radioterapia, dacă nu a fost încă aplicată, poate fi recomandată în doză maximă – 40 Gy (4000 rad) – pentru tumorile toracice.

TRATAMENTUL COMBINAT Majoritatea pacienților având cancer pulmonar cu celule mici în stadiu limitat trebuie să primească terapie combinată cu etoposide și cisplatin și radioterapie concomitentă. Apar reacții adverse acute și cronice care pot fi anticipate ca rezultat al chimioradioterapiei, mai ales când chimioterapia și radioterapia se administrează

concomitent. Totuși, analize retrospective asupra supraviețuitorilor pe termen lung și analiza eșecurilor locale la nivel toracic consecutiv chimioterapiei singure sugerează că radioterapia toracică este eficace și astfel este recomandată curent pentru pacienții în stadiu limitat. Pacienții trebuie selectați (boală limitată, indice de performanță între 0 și 2 și rezervă funcțională pulmonară bună), astfel încât radioterapia să poată fi administrată în doze complete și într-o manieră în care să nu altereze prea mult funcția pulmonară. Radioterapeutul trebuie să fie pregătit pentru a administra radioterapie ajustată sub aspectul formei câmpurilor, mai mult decât în boala Hodgkin. Unele centre care administrează radioterapie de două ori pe zi, concomitent cu chimioterapia cu etoposid plus cisplatin, au raportat un control mai bun al tumorii și reacții adverse acceptabile. Pentru boală extinsă nu se recomandă radioterapia. Totuși, la unii pacienți (spre exemplu, cei cu indice de performanță între 0 și 1, funcție pulmonară bună și cu un singur sediu de extindere a bolii), poate fi luată în considerare asocierea radioterapiei cu chimioterapia. La toți pacienții, dacă simptomele locale nu se ameliorează cu radioterapia, se poate adăuga o cură de radioterapie.

Câteva centre din toată lumea au raportat rate de vindecare de 15-25% pentru stadiile limitate și de 1-5% pentru stadiile avansate. Global, o remisiune completă se obține la 50% din pacienții în stadiul limitat și 30% în stadiul avansat, iar 90-95% din toți pacienții beneficiază de o reducere obiectivă a tumorii (completă sau parțială). Răspunsul la tratament crește durata medie de supraviețuire de la 2-4 luni (pacienții netratați) la 10-12 luni (stadiu avansat) și la 14-18 luni (stadiu limitat). Mai mult, cei mai mulți pacienți recunosc ameliorarea simptomatologiei legate de tumoră și îmbunătățirea stării generale. Totuși, menținerea unei stări generale bune de către pacient în timpul curelor chimioterapice se face numai prin conducerea atentă a tratamentului de către oncolog, pentru eliminarea posibilei toxicități terapeutice. Alte scheme terapeutice noi în curs de a fi incluse în protocoale clinice, precum noi combinații medicamentoase, tratamentul intensiv inițial sau de reinducție cu infuzie de măduvă osoasă autologă, la fel ca și noi combinații de chimio-, radioterapie și chirurgie, toate trebuie administrate în contextul unui protocol clinic aprobat.

În timp ce rezecția chirurgicală nu este o intervenție de rutină recomandată în cancerul pulmonar cu celule mici, unii pacienți ocazionali cu cancer cu celule mici satisfac criteriile pentru rezecabilitate (stadiul I sau II fără ganglioni mediastinali). De asemenea, la alți pacienți, diagnosticul histologic se pune pe piesele operatorii rezecate. Acești pacienți au o rată mare de vindecare (peste 25%) atunci când se folosește chimioterapia combinată adjuvantă.

NEOPLASME PULMONARE BENIGNE

Neoplasmele pulmonare benigne, mai puțin de 5% din toate tumorile primare, sunt reprezentate de adenoamele și hamartoamele bronșice (90% din leziunile de acest fel) și de un grup de neoplasme extrem de rare (condroame, fibroame, lipoame, hemangioame, leiomioame, teratoame, pseudolimfoame și endometrioză). Diagnosticul și metoda de tratament sunt asemănătoare pentru toate aceste neoplasme. Acestea sunt tumori centrale, care dau obstrucția căilor respiratorii, tuse, hemoptizie și pneumonite, cu sau fără expresie radiologică, dar care sunt accesibile bronhoscopului cu fibre optice. Uneori se pot prezenta asimptomatic, ca un nodul pulmonar solitar, și vor fi evaluate după protocolul respectiv. În toate cazurile, amploarea intervenției chirurgicale se determină intraoperator și, de cele mai multe ori, se practică o intervenție conservatoare, cu reconstrucție adecvată.

ADENOAMELE BRONȘICE Adenoamele bronșice (din care 80% sunt centrale) sunt leziuni intrabronșice cu rată mică de creștere și reprezintă 50% din toate neoplasmele pulmonare benigne. 80-90% sunt carcinoide, 10-15% sunt tumori adenochistice (cilindroame) și 2-3% sunt tumori mucoepidermoide. Adenoamele apar la pacienții cu vârste între 15 și 60 de ani (vârsta medie 45 de ani) ca leziuni intrabronșice și, de obicei, sunt simptomatice de mai mulți ani. Pacienții pot prezenta tuse cronică, hemoptizie recurentă sau obstrucție cu atelectazie, colaps lobar sau pneumonită cu formare de abces. Carcinoidul bronșic, care are de obicei o evoluție benignă, și cancerul cu celule mici, care este foarte agresiv, derivă din același element epitelial bronșic, celula Kulchitsky. Această celulă face parte din sistemul APUD (amine precursor uptake and decarboxylation). Carcinoidul poate secreta, la fel ca și cancerele cu celule mici, hormoni precum ACTH sau vasopresină și pot da, așadar, sindroame paraneoplazice, care dispar odată cu rezecția tumorii. Mai mult, carcinoidul bronșic poate produce sindromul carcinoid atunci când metastazează (de obicei în ficat), sindrom care constă în flush cutanat, bronhoconstricție, diaree și leziuni valvulare cardiace (vezi capitolul 95), pe care cancerul pulmonar cu celule mici nu le dă. Uneori, anatomopatologii întâmpină dificultăți în diferențierea carcinoidului de cancerul pulmonar cu celule mici. Tumorile carcinoide agresive din punct de vedere histologic (denumite tumori carcinoide atipice) metastazează în 70% din cazuri în ganglionii limfatici regionali, ficat sau oase, în comparație cu 5%, rata de metastazare a carcinoidelor cu histologie tipică.

Adenoamele bronșice de toate tipurile sunt ușor vizibile bronhoscopic, din cauza dispoziției lor endobronșice și de cele mai multe ori centrale, ceea ce permite prelevarea de țesut pentru diagnosticul histologic. Deoarece sunt hipervascularizate, pot sângera profuz după biopsie, iar acest lucru trebuie anticipat. Adenoamele bronșice trebuie tratate ca și tumori potențial maligne și este necesară, deci, îndepărtarea lor nu numai pentru ameliorarea simptomatologiei, dar și pentru că pot fi local invazive, recurente sau pot metastaza sau produce sindroame paraneoplazice. Excizia chirurgicală este tratamentul inițial în toate tipurile de adenom bronșic. Amploarea intervenției se decide intraoperator și trebuie să fie cât mai limitată cu putință. De multe ori este suficientă bronhotomia cu excizie locală, rezecția pe planul de clivaj, rezecția segmentară sau lobectomia. Supraviețuirea la cinci ani după rezecția chirurgicală este de 95% și scade la 70% în cazul interesării ganglionilor limfatici regionali. Tratamentul carcinoidului pulmonar metastatic este neclar, deoarece acesta poate avea o evoluție foarte lentă sau o rată de creștere pe durata a mai mulți ani, ori se poate comporta agresiv, ca un carcinom pulmonar cu celule mici. Evaluarea ritmului de dezvoltare și a histologiei se face pentru fiecare pacient în parte, pentru a determina când și dacă sunt necesare chimioterapia sau radioterapia.

HAMARTOAMELE Hamartoamele pulmonare au o incidență maximă la vârsta de 60 de ani și sunt mai frecvente la bărbați decât la femei. Histologic, conțin țesut pulmonar normal (fibre musculare netede și colagen), cu arhitectură dezorganizată. Sunt situate de obicei la periferie, sunt mute clinic și cu un comportament benign. Deși ar fi de preferat evitarea toracotomiei la acești pacienți mai în vârstă, dacă imaginea radiologică nu este patognomonică pentru hamartom (calcificări în formă de „bob de porumb"), leziunile trebuie de obicei rezecate, pentru precizarea diagnosticului, mai ales dacă pacientul este fumător.

TUMORI PULMONARE METASTATICE

Plămânul este locul frecvent de metastazare a tumorilor primare din alte organe. De obicei, boala metastatică este considerată incurabilă. Totuși, există două situații distincte care trebuie luate în considerare. În primul rând, este dezvoltarea unei

opacități pulmonare la un pacient care are un neoplasm cunoscut extratoracic. Aceasta poate fi o metastază sau un cancer primitiv pulmonar. Deoarece cancerul pulmonar are o evoluție naturală mai severă decât cele mai multe tumori primare cu alte localizări, se recomandă ca în fața acestei tumori pulmonare să se procedeze ca în cazul unui cancer primitiv pulmonar, mai ales dacă pacientul are peste 35 de ani și este fumător. Aceasta presupune o investigare cuprinzătoare a celorlalte localizări neoplazice posibile și, în absența acestora, se recurge la excizia nodulului pulmonar. În al doilea rând, nodulii pulmonari multipli pot fi rezecați cu intenție curativă. Această tactică se recomandă, de obicei, dacă după o stadializare corectă (1) pacientul poate tolera rezecția pulmonară, (2) tumora primară a fost tratată radical și cu succes și (3) toate tumorile metastatice cunoscute pot fi incluse în rezecția pulmonară. Cheia este selecția și screening-ul pacienților, pentru excluderea acelora cu tumori primare rebele la tratament sau cu metastaze extrapulmonare. Tumorile primare ale căror metastaze pulmonare au fost rezecate cu succes sunt sarcoamele osteogenice și de țesuturi moi; tumorile colice, rectale, uterine (cervicale și corporeale); cancerul capului și gâtului, sânului, testiculului și al glandelor salivare; melanoamele; tumorile rinichiului și ale vezicii urinare. Supraviețuirea la 5 ani de 20-30% este caracteristică unui grup selectat de pacienți, iar cele mai spectaculoase rezultate au fost întâlnite la sarcoamele osteogenice, unde rezecția metastazelor pulmonare (uneori necesitând mai multe toracotomii) este metoda standard de tratament.

BIBLIOGRAFIE

BENOWITZ N: Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. N Engl J Med 319:1318, 1988

GAZDAR AF et al: Molecular genetic changes found in human lung cancer and its precursor lesions. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 59:565, 1994

GINSBERG RJ et al: Non-small cell lung cancer, in *Cancer: Principles and Practice of Oncology,* 5th ed, VT DeVita Jr et al (eds). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 858-911

IHDE DC et al: Small cell lung cancer, in *Cancer: Principles and Practice of Oncology,* 5th ed, VT DeVita Jr et al (eds). Philadelphia, Lippincott-Raveb, 1997, pp 911-949

LIPPMAN SM et al: Epidemiology, biology, and chemoprevention of aerodigestive cancer. Cancer 74(Suppl 9):2719, 1994

MINNA JD et al: Molecular biology of lung cancer, in *Cancer: Principles and Practice of Oncology,* 5th ed, VT DeVita Jr et al (eds). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 849-857

MITCHELL JB et al: *Lung Cancer: Principles and Practice*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996

NON-SMALL CELL LUNG CANCER COLLABORATIVE GROUP: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. BMJ 311:899, 1996

PARKER SL et al: Cancer statistics, 1996. CA Cancer J Clin 46(1):5, 1996

TRAVIS WD et al: Lung cancer. Cancer 75:191, 1995

ZANG EA, WYNDER EL: Differences in lung cancer risk between men and women: Examination of the evidence. J Natl Cancer Inst 88:183, 1996

91

Marc E. Lippman

CANCERUL DE SÂN

DEFINIȚIE Cancerul de sân reprezintă o proliferare malignă a celulelor epiteliale ce delimitează ductele galactofore sau lobulii sânului. În 1996, numai în SUA au fost aproape 185000 cazuri de cancere de sân extins, cu 46000 de decese. Cancerul de sân este forma cea mai comună de cancer la femeie (în afara cancerului de piele), iar la bărbați este rar. Acest capitol nu va lua în discuție formele rare de cancer de sân, precum sarcoamele sau limfoamele. La om, cancerul

de sân este o boală clonală, ceea ce înseamnă că o singură celulă transformată malign – ca rezultat al unor mutații seriate ale liniei somatice (dobândite) sau germinale (moștenite) – este capabilă să-și exprime întregul potențial malign într-o înșiruire de evenimente care se desfășoară într-o manieră secvențială. Astfel, cancerul de sân poate exista pentru o lungă perioadă de timp fie ca boală neinvazivă, fie ca boală invazivă, dar nemetastatică. Acest fapt accentuează necesitatea diagnosticului precoce și a instituirii cât mai precoce a tratamentului potrivit.

GENETICĂ În jur de 10% din cancerele de sân la om pot fi puse în legătură direct cu o mutație în linia celulelor germinative. Acest segment a suferit o evoluție mascată odată cu identificarea câtorva gene responsabile pentru cazurile familiale. Primele identificate au fost mutațiile afectând linia germinativă a genei supresoare tumorale *p53*. Boala determinată de aceste mutații – denumită sindromul Li-Fraumeni – se caracterizează prin faptul că mutațiile moștenite ale genei *p53* duc la o incidență crescută a cancerului de sân, sarcomului osteogenic și a altor boli maligne.

O altă genă supresoare tumorală incriminată în cancerul de sân, *BRCA-1*, a fost identificată la nivelul locusului q21 al cromozomului 17; această genă codifică o proteină digitiformă cu zinc, iar produsul ei trebuie să funcționeze ca un factor de transcripție. Femeile care moștenesc o alelă mutantă a acestei gene de la un părinte (oricare ar fi acesta) au un risc de a face boala de 85-90% pe parcursul vieții, și, de asemenea, un risc de 33% de a dezvolta cancer ovarian. Bărbații purtători ai unei alele mutante au o incidență crescută a cancerului prostatic (și nu a neoplasmului mamar). O a treia genă, denumită *BRCA-2*, localizată pe cromozomul 11, se asociază cu o incidență crescută a cancerului mamar la bărbați și femei.

Gena sindromului ataxie-telangiectazie este asociată cu o sensibilitate extremă la radiații ionizante, chiar în stare heterozigotă, adică în 1-2% din populația generală. Din cauza susceptibilității crescute la cancerul indus de radiații, purtătorii heterozigoți ai acestei gene sunt supuși riscului de neoplasm în timpul unor proceduri precum screening-ul mamografic.

Rolul acestor gene în cazurile sporadice de cancer de sân este chiar mai important decât cel în formele moștenite de neoplasm mamar. De exemplu, mutația genei *p53* este întâlnită la aproximativ 40% din cancerele de sân dobândite. Până acum, nu au fost decelate dovezi despre mutații ale genei *BRCA-1* în cancerul primitiv de sân. Oricum, într-un număr mic de cazuri sporadice de cancer de sân s-a demonstrat scăderea expresiei ARNm al BRCA-1. La alte neoplasme s-a găsit o localizare anormală a proteinei BRCA-1, astfel că este posibil ca gena BRCA-1 să joace un rol în patogeneza cazurilor sporadice. În plus, după cum s-a remarcat, prin pierderea heterozigotivității în cazurile de cancer de sân la om, se pierd și alte tipuri de activitate supresoare tumorală. În final, o oncogenă dominantă joacă rolul principal în circa 25% din cazurile de cancer de sân. Produsul acestei gene, membru al superfamiliei receptorilor EGF, denumit $erbB_2$ (HER-2, neu), este supraexprimat la acești pacienți cu cancer de sân, datorită amplificării genice și această supraexpresie poate transforma epiteliul normal al sânului.

În timp ce terapia genică de restaurare nu este încă o realitate clinică, câteva studii clinice încearcă abordarea problemei supraexpresiei genelor. Speranța ultimă pentru cancerul de sân este alterarea evoluției bolii prin manipularea directă a genelor responsabile de procesul malign.

EPIDEMIOLOGIE Cancerul de sân este o boală hormono-dependentă. Femeile cu ovare nefuncționale, care nu au primit niciodată tratament estrogenic de substituție, nu fac cancer de sân. Raportul femei:bărbați pentru cancerul de sân este 150:1. Mai multe dovezi indică faptul că hormonii

joacă un rol cheie în promovarea bolii. Pentru majoritatea neoplaziilor epiteliale, reprezentarea grafică pe scala dublu logaritmică a incidenţelor în funcţie de vârstă arată o creştere liniară odată cu înaintarea în vârstă.

Graficul similar pentru neoplasmul de sân arată aceeaşi creştere liniară, dar cu scăderea pantei începând în menopauză. Cele 3 date în viaţa femeii care au un impact major pe incidenţa cancerului de sân sunt vârsta apariţiei menarhei, vârsta primei sarcini duse la termen şi vârsta instalării menopauzei. Femeile care au menarha la 16 ani au doar 50-60% risc de a dezvolta cancer în timpul vieţii, comparativ cu femeile care au menarha la 12 ani. În mod similar, menopauza ce apare cu 10 ani înainte de vârsta medie (52 ani), fie că se produce natural, fie că este indusă chirurgical, reduce riscul apariţiei cancerului cu 35%. Comparate cu femeile nulipare, femeile ce duc o sarcină la termen în jurul vârstei de 18 ani au un risc de numai 30-40% de a dezvolta cancer de sân în timpul vieţii. Astfel, lungimea ciclului menstrual – în special în perioada dinaintea primei naşteri – este o componentă substanţială a riscului total de cancer la sân. Acest factor poate fi răspunzător pentru 70-80% din variaţia frecvenţei cancerului de sân în ţări diferite.

Diferenţele internaţionale furnizează câteva dintre cele mai importante dovezi ale carcinogenezei hormonale. O femeie ce trăieşte către vârsta de 80 de ani în America de Nord are o şansă din 9 de a face cancer de sân invaziv. Riscul femeilor asiatice de a dezvolta cancer de sân este 10-20% din riscul femeilor din America de Nord sau Europa de Vest. Femeile asiatice au concentraţii semnificativ mai mici de estrogeni şi progesteron. Aceste diferenţe nu pot fi explicate pe o bază genetică, deoarece femeile asiatice ce trăiesc într-un mediu occidental au un risc identic cu acela al femeilor occidentale. Aceste femei diferă, de asemenea, din punct de vedere al înălţimii şi greutăţii de femeile asiatice din Asia; înălţimea şi greutatea sunt factori ce reglează vârsta menarhei şi au un efect substanţial pe concentraţia plasmatică a estrogenilor.

Rolul dietei în cancerul de sân este controversat. Deşi există o legătură între aportul caloric total şi riscul de cancer mamar, cea mai puternică asociere este cu aportul crescut de grăsimi în alimentaţie. Oricum, în ceea ce priveşte aportul lipidic din culturile vestice, nu există o dovadă convingătoare că variaţia consumului de grăsimi alimentare modifică riscul cancerului de sân. Oricum, există un risc asociat cu consumul moderat de alcool, mecanismul fiind necunoscut. Recomandările privind abstinenţa de la alcool trebuie să fie cântărite în raport cu celelalte presiuni sociale şi cu posibilul efect cardioprotector al aportului moderat de alcool.

Rolul potenţial al hormonilor exogeni în cancerul de sân este de o importanţă extremă, deoarece milioane de femei americane folosesc în mod regulat contraceptive orale. Cele mai credibile metaanalize pentru contraceptivele orale sugerează faptul că acestea cresc puţin sau deloc riscul cancerului de sân. Când se ia în considerare efectul protectiv substanţial pe care contraceptivele orale îl oferă împotriva tumorilor epiteliale ovariene şi a cancerelor de endometru, datele sugerează că folosirea contraceptivelor orale este un factor de mare protecţie împotriva neoplaziilor în general, cu impact mic asupra cancerului de sân. Mult mai controversate sunt datele privind terapia de substituţie hormonală (hormon replacement therapy – HRT) la femeile hipogonadale şi/sau în perioada de menopauză. În primul rând, HRT folosind doar estrogeni, de obicei în formele conjugate de estrogeni, furnizează cantităţi mai mici decât echivalentul fiziologic al estrogenilor premenopauzali, dar se asociază cu risc crescut de cancer de endometru, o reducere a simptomatologiei estrogenoprive, o reducere a osteoporozei şi a fracturilor consecutive acesteia şi o reducere cu aproape o treime a incidenţei deceselor prin boli cardiovasculare. Metaanalizele sugerează o creştere uşoară a incidenţei cancerului de sân, în special în cazul în care se folosesc doze mari şi pe perioade îndelungate. Pentru femeia obişnuită, efectul negativ pe sân este de departe depăşit de efectele protectoare pe oase şi inimă. Date preliminare sugerează că, în plus, s-ar obţine şi scăderea riscului de cancer colonic.

Adăugarea progesteronului în regimurile HRT reduce drastic riscul cancerului de endometru. Nu se ştie încă dacă efectele protectoare împotriva bolilor cardiovasculare şi a bolilor de oase sunt alterate. Oricum, progesteronul este copromotor al cancerului de sân în modelele experimentale, astfel încât o creştere a riscului de cancer de sân este posibilă.

Nu se ştie în prezent dacă un istoric pozitiv de hiperplazie atipică sau chiar carcinom in situ la biopsie, sau dacă antecedentele familiale încărcate în ceea ce priveşte cancerul de sân alterează raportul risc/beneficiu în regimurile HRT. Este probabil că femeia obişnuită beneficiază de pe urma HRT.

Pe lângă alţi factori, iradierea poate fi un factor de risc la femeile tinere. Femeile care au fost expuse înaintea vârstei de 30 de ani la radiaţii – sub forma fluoroscopiilor repetate (200-300 cGy) sau a tratamentului pentru boală Hodgkin (>3600 cGy), au un risc semnificativ crescut de a face cancer de sân, în timp ce expunerea la radiaţii după vârsta de 30 de ani pare să aibă un efect carcinogenetic minim asupra sânului.

DIAGNOSTIC Diagnosticul cancerului de sân a fost descris în capitolul 64. Este suficient să spunem că nu poate fi folosită nici o combinaţie a factorilor de risc pentru a defini un grup de femei ferite de riscul cancerului mamar. Oricum, identificarea genei *BRCA-1* face posibilă identificarea femeilor ce prezintă o probabilitate de 85-90% de-a lungul vieţii de a face cancer de sân (riscul până la vârsta de 60 de ani fiind de 70%). Cancerul de sân este practic unic între tumorile epiteliale ale adultului, prin aceea că screeningul (sub forma mamografiei anuale) îmbunătăţeşte supravieţuirea. Metaanalizele ce examinează rezultatele fiecărui trial randomizat de mamografie

Tabelul 91-1

Stadializarea cancerului de sân*

Tumora primară (T)	
T_0	Lipsa oricărei evidenţe de tumoră primară
T_{is}	Carcinom in situ
T_1	Tumoră ≤ 2 cm
T_2	2 cm < Tumoră ≤ 5 cm
T_3	Tumoră > 5 cm
T_4	Inflamaţie, extindere la peretele toracic
Nodulii limfatici regionali (N)	
N_0	Lipsa adenopatiei regionale
N_1	Metastaze în ganglionii ipsilaterali, mobili
N_2	Metastaze în ganglionii ipsilaterali, fixaţi
N_3	Metastaze în ganglionii mamari interni ipsilaterali
Metastaze la distanţă	
M_0	Lipsa metastazelor
M_1	Prezenţa metastazelor (inclusiv afectarea ganglionilor supraclaviculari ipsilaterali)

Stadializare

Stadiul 0	T_{is}	N_0	M_0
Stadiul I	T_1	N_0	M_0
Stadiul IIA	T_0	N_1	M_0
	T_1	N_1	M_0
	T_2	N_0	M_0
Stadiul IIB	T_2	N_1	M_0
	T_3	N_0	M_0
Stadiul IIIA	T_0	N_2	M_0
	T_1	N_2	M_0
	T_2	N_2	M_0
	T_3	N_1, N_2	M_0
Stadiul IIIB	T_4	orice stadiu N	M_0
	orice stadiu T	N_3	M_0
Stadiul IV	orice stadiu T	orice stadiu N	M_1

* Modificat după clasificarea TNM propusă de American Joint Committee on Cancer, 1992

arată o reducere cu 25-30% a mortalității prin cancer de sân dacă se face screening anual după vârsta de 50 de ani; pentru femeile de 40-50 de ani, datele sunt asemănătoare. Deși acest fapt rămâne un subiect de controversă, se pare că este prudent să se recomande mamografie anuală de rutină pentru femeile care au depășit 40 de ani. În timp ce beneficiul acestei practici poate fi subiect de discuție pentru majoritatea femeilor, ea nu implică nici un risc. Trebuie, de asemenea, accentuat faptul că nici un studiu randomizat de autoexaminare a sânului nu a arătat până acum vreo îmbunătățire a supraviețuirii. Deși autoexaminarea sânului trebuie să fie încurajată, beneficiul major obținut trebuie să fie identificarea tumorilor la care se poate face terapie conservativă locală, mai degrabă decât creșterea semnificativă a supraviețuirii. Se speră că îmbunătățirea tehnicilor de mamografie, incluzând aici radiografia digitală, folosirea de rutină de imagini mărite și creșterea îndemânării celui ce interpretează, combinată cu tehnicile noi de diagnostic (rezonanță magnetică nucleară, spectroscopia de rezonanță magnetică, tomografia cu emisie pozitronică) să facă posibilă identificarea cancerelor de sân mai precoce și cu mai multă acuratețe.

STADIALIZAREA Stadializarea corectă a pacienților cu cancer de sân este de o importanță extraordinară. Nu numai că aceasta permite aprecierea corectă a prognosticului, dar în multe cazuri, decizia terapeutică însăși se bazează pe clasificarea TNM (tabelul 91-1). Trebuie făcute analize comparative cu rezultatele din trecut, avându-se în vedere faptul că stadializarea s-a schimbat în ultimii 10 ani.

TRATAMENT

Cancerul primitiv de sân Tratamentul cancerului de sân aparent localizat la nivelul sânului și a ganglionilor limfatici regionali s-a modificat după 1985. Mai multe studii randomizate, efectuate atât în SUA, cât și în străinătate, au arătat că tratamentele conservative, constând în îndepărtarea tumorii primitive printr-unul din procedeele de exereză (lumpectomie), însoțit sau nu de iradierea sânului, au ca rezultat o supraviețuire la fel de bună ca după procedeele extensive, precum mastectomia sau mastectomia radicală modificată, cu sau fără iradiere consecutivă. În timp ce metodele conservative se asociază cu posibilitatea recurenței cancerului, supraviețuirea la 10 ani este tot la fel de bună ca după metodele mai radicale. În mod similar, studii multiple au arătat că adăugarea radioterapiei oricărei forme de mastectomie nu îmbunătățește supraviețuirea. Oricum, radioterapia poate reduce frecvența apariției recurențelor locale sau regionale, iar pentru femeile cu tumori primitive cu risc înalt (de exemplu, mărimea T_2, cu margini pozitive la biopsie și cu afectarea nodulilor limfatici), ea poate fi luată în considerare după mastectomie. În prezent, circa o treime din femeile cu cancer de sân în SUA sunt tratate prin procedee conservative chirurgicale. Terapia conservativă a cancerului de sân nu se poate aplica, însă, tuturor pacienților. De exemplu, nu este potrivită pentru tumorile de peste 7 cm (sau pentru tumorile mai mici, dacă și sânul este mai mic), pentru tumorile ce au prins mamelonul sau areola, pentru tumorile extinse intraductal, care implică mai multe cadrane ale sânului, pentru femeile cu boală vasculară de colagen în antecedente și pentru femeile care fie nu au o motivație pentru conservarea sânului, fie nu au un acces convenabil la radioterapie. Oricum, aceste grupuri nu reprezintă, probabil, mai mult de o treime din pacienți. Implicația este că o mare parte din femeile care fac mastectomie ar fi putut să evite în condiții de siguranță această metodă.

O componentă intraductală extinsă este un factor predictiv de recurență la nivelul sânului și la fel sunt alte câteva date clinice. Afectarea nodulilor limfatici și afectarea canalelor limfatice sau vasculare de către tumora metastatică de la nivelul sânului se asociază cu un risc mai mare de recădere, dar nu sunt contraindicații pentru tratamentul conservativ. Dacă se exclud acești pacienți și dacă se face o lumpectomie cu margini negative la examenul anatomopatologic, terapia conservativă se asociază cu o rată a recurenței de aproximativ 10%. Supraviețuirea pacienților cu recurență la nivelul sânului e întrucâtva mai proastă decât a femeilor care nu au această recurență. Astfel, recurența la nivelul sânului este un factor negativ de prognostic în ceea ce privește supraviețuirea pe termen lung. Oricum, recurența la nivelul sânului nu reprezintă *cauza* metastazelor la distanță. Această concluzie se bazează pe faptul că supraviețuirea este asemănătoare în cazul pacienților tratați conservativ și în cazul pacienților la care se efectuează mastectomia. Dacă recurența bolii la nivelul sânului ar determina metastaze la distanță, atunci femeile la care s-a făcut lumpectomie, care au o rată mai mare de recurență a bolii la nivelul sânului, ar trebui să aibe și o supraviețuire mai mică. Cei mai mulți pacienți ar trebui să consulte un radioterapeut înainte de a lua decizia finală privind terapia locală. Oricum, de mare ajutor pentru pacientă ar fi o abordare pluridisciplinară, în care chirurgul, radioterapeutul și chimioterapeutul – precum și alți furnizori de sănătate – să coopereze pentru a evalua pacientul și a dezvolta un plan de tratament; o asemenea abordare a câștigat o recunoaștere globală.

TERAPIA ADJUVANTĂ Unul din câștigurile semnificative în tratamentul tumorilor solide ale adultului a fost îmbunătățirea supraviețuirii prin folosirea terapiei sistemice după tratamentul local al cancerului de sân. Deși această terapie este imperfectă din punct de vedere al eficacității, toxicității și selecției pacienților, mai mult de un sfert din femeile care ar muri altfel prin cancer de sân metastatic nu mai au boala după ce se tratează cu regimurile sistemice potrivite. În acest capitol ne vom opri asupra selecției pacienților, a regimurilor terapeutice și a toxicității lor.

FACTORII DE PROGNOSTIC În momentul când se realizează terapia locală, este imperios necesar să se identifice pacienții aflați la un risc crescut de recădere ulterioară. Pentru pacienții care se vindecă cu tratament local, terapia sistemică nu oferă un beneficiu ulterior și implică un risc nenecesar. În plus, pe măsură ce tratamentul devine din ce în ce mai specific, identificarea factorilor asociați cu recurența bolii poate face posibilă alegerea celui mai bun tratament pentru pacientul respectiv.

Cei mai importanți factori de prognostic sunt reprezentați de *stadializarea tumorii*. Mărimea tumorii și statusul ganglionilor limfatici axilari furnizează o informație precisă privitor la probabilitatea recurenței tumorii. Relația dintre stadiul patologic și supraviețuirea la 5 ani este arătată în tabelul 91-2. Pentru cele mai multe femei, nevoia de tratament adjuvant poate fi apreciată doar pe această bază. În absența afectării ganglionare, afectarea microvaselor (fie capilare, fie canale limfatice) din interiorul tumorii este considerată de mulți ca aproape echivalentă cu afectarea ganglionilor

Tabelul 91-2

Rata supraviețuirii la 5 ani a cancerului de sân în funcție de stadiu*

Stadiul	Supraviețuirea la 5 ani (Procent din pacienți)
0	99
I	92
IIA	82
IIB	65
IIIA	47
IIIB	44
IV	14

* Modificat după date ale institutului Național pentru cancer – Supraveghere, Epidemiologie și Rezultate finale (Surveillance, Epidemiology and End Results – SEER)

limfatici. Cea mai mare controversă privește femeile cu prognosticuri intermediare. În mod evident, *nu există nici o justificare pentru folosirea chimioterapiei adjuvante la paciente cu tumori mai mici de 1 cm diametru, care nu au adenopatie axilară*.

Un număr mare de studii au fost făcute în încercarea de a identifica alți factori de prognostic. Pentru fiecare din acești factori, diferențele între metodele de analiză și populațiile studiate, ca și efectele șansei, au determinat rezultate discordante. Oricum, pentru câțiva factori, asocierea cu perioada de supraviețuire liberă de boală și perioada de supraviețuire globală pare clară. Mai puțin evident este dacă acești factori nu se adaugă informației obținute de pe urma stadializării tumorale.

Statusul receptorilor estrogenici și progesteronici are importanță prognostică. Tumorile lipsite de unul sau amândouă aceste tipuri de receptori sunt mai predispuse să dezvolte recurență, comparativ cu tumorile care au acești receptori.

Câteva *măsurători ale ratei creșterii tumorale* se corelează cu recurența precoce. Analiza fazei S, utilizând citometria cu flux este metoda cea mai adecvată, o altă metodă de valoare fiind evaluarea indirectă a fazei S folosind antigene asociate ciclului celular, precum PCNA și Ki67. Câteva studii sugerează că tumorile cu o proporție mare de celule în faza S se asociază cu risc mai mare de recurență și că chimioterapia oferă cel mai mare beneficiu privind supraviețuirea pentru aceste tumori. Din acest motiv, unii medici folosesc evaluarea fazei S ca un factor decizional pentru instituirea terapiei adjuvante, când alte trăsături patologice sunt neclare. Evaluarea conținutului ADN sub forma ploidiei este de valoare modestă, pentru că tumorile nondiploide au un prognostic ceva mai rău.

Clasificarea histologică a tumorii a fost folosită, de asemenea, ca factor prognostic. Tumorile cu grad scăzut de diferențiere nucleară au un nivel mai mare de recurență, comparativ cu tumorile cu grad înalt de diferențiere nucleară. Reproductibilitatea acestei măsurători este rezonabilă atunci când se folosesc măsurile semicantitative, precum scorul Elston.

Modificările moleculare intratumorale sunt, de asemenea, folositoare. De exemplu, tumorile care supraexprimă receptorul factorului de creștere epidermică $erbB_2$ sau care au o genă *p53* mutantă au un prognostic rău. Un interes special a fost acordat supraexpresiei $erbB_2$, măsurată prin metode histochimice. Un studiu sugerează că tumorile ce supraexprimă $erbB_2$ sunt mai degrabă predispuse să răspundă la regimurile conținând doxorubicină. Din acest motiv, merită măsurată expresia $erbB_2$, ca metodă decizională terapeutică.

Pentru a crește, o tumoră trebuie să genereze neovascularizații (vezi capitolul 85). Pe baza sistemului de scor semicantitativ, prezența mai multor microvase în tumori a fost arătată în câteva studii că se asociază cu un prognostic mai prost.

Alți factori ce au fost folosiți pentru a se evalua prognosticul sunt proteinele asociate cu invazivitatea, precum colagenaza tip IV, catepsina D, activatorul plasminogenului, receptorul activatorului plasminogenului și gena supresoare a metastazelor *nm23*. Nici una dintre acestea nu este unanim acceptată ca factor de prognostic cu putere decizională în alegerea tratamentului.

Una din problemele referitoare la semnificația acestor factori prognostici este aceea că majoritatea lor nu au fost studiați pe cohorte mari de pacienți. De exemplu, ce ar trebui făcut la un pacient cu o tumoră de 1 cm, fără adenopatie, dar care are unul sau mai mulți factori de prognostic defavorabil? Nu știm cu siguranță.

REGIMURI ADJUVANTE Selecția regimurilor chimioterapeutice sau hormonale potrivite este un aspect foarte controversat în unele situații. Metaanalizele au contribuit la definirea – în limite largi – a necesității terapiei, dar nu ajută în alegerea regimurilor optime sau în alegerea unui anumit regim pentru o anumită grupă de pacienți. Recomandările sunt expuse pe scurt în tabelul 91-3. În general, femeia la premenopauză, la care orice formă de terapie sistemică este indicată, trebuie să primească chimioterapie. Efectul pe supraviețuire al terapiei adjuvante antiestrogenice (cu tamoxifen) la paciente aflate înainte de menopauză, oricare ar fi statusul lor ganglionar, este minim și această terapie ar trebui probabil să nu se administreze singură. Beneficiul administrării tamoxifenului în chimioterapie la femeile înainte de menopauză care urmează să fie tratate nu a fost stabilit cu certitudine, deși e o practică comună să se facă chimioterapie însoțită de tamoxifen la femeile din premenopauză, ale căror tumori sunt pozitive pentru receptorii de estrogen. Castrarea profilactică poate fi, de asemenea, asociată cu un beneficiu substanțial în ceea ce privește supraviețuirea (în special la pacienții pozitivi pentru receptori de estrogeni), dar acest tratament nu a fost încă folosit pe scară largă în această țară.

Datele obținute la femei după menopauză sunt, de asemenea, controversate. Impactul chimioterapiei adjuvante este mai puțin evident decât la pacientele aflate în premenopauză, deși au fost arătate unele avantaje în ceea ce privește supraviețuirea. În general, prima întrebare se referă la oportunitatea folosirii chimioterapiei sau a tamoxifenului. În timp ce tamoxifenul folosit ca adjuvant îmbunătățește supraviețuirea, indiferent de statusul ganglionilor limfatici axilari, ameliorarea este modestă la pacienții la care sunt implicate mai multe grupe ganglionare. Din acest motiv, este obișnuită administrarea citostaticelor la pacientele aflate în premenopauză, care nu au contraindicații medicale și care au mai mult de un ganglion pozitiv; tamoxifenul se administrează simultan (de obicei) sau consecutiv. Pentru femeile la postmenopauză la care este autorizată terapia sistemică, dar care au un prognostic mai favorabil, tamoxifenul poate fi folosit ca agent unic.

Nu există un acord în ceea ce privește regimul chimioterapeutic optim. De fapt, majoritatea comparațiilor între regimurile citostatice adjuvante arată că între ele diferențele sunt minime. Oricum, regimurile conținând doze mai mari de doxorubicină par să fie mai bune decât regimurile cu doze mai mici de medicament. Dacă acest semn reprezintă un efect de prag sau o curbă doză-răspuns (în care caz eficacitatea ar crește cu doze mai mari) rămâne încă sub semnul întrebării. Combinațiile între doze foarte mari de citostatice și transplantul medular autolog sau alte măsuri suportive ale celulelor stem pentru pacienții cu prognostic defavorabil din stadiul II vor fi discutate într-o secțiune separată.

Un mod de abordare denumit chimioterapie neoadjuvantă implică administrarea terapiei adjuvante înaintea tratamentului definitiv chirurgical și a radioterapiei. Din cauză că ratele de răspuns obiectiv la pacienții cu cancer de sân supuși chimioterapiei sistemice în acest cadru depășesc 75%, mulți pacienți vor fi substadializați și, astfel, vor deveni candidați la terapia chirurgicală conservatoare a sânului.

Alte tratamente adjuvante aflate sub studiu includ folosirea medicamentelor noi, precum paclitaxel, și terapia bazată pe modele alternative kinetice și biologice. În aceste abordări, se folosesc doze mari de agenți unici, pe rând, în regimuri ciclice. Un studiu randomizat sugerează faptul că pacienții tratați intensiv cu o combinație de medicamente, urmată de o altă combinație, au o supraviețuire mai bună decât pacienții ce primesc aceleași medicamente, dar în regim alternativ. Nu ar fi surprinzător să se constate că folosirea diferită a medicamentelor disponibile ameliorează supraviețuirea pe termen lung. Din păcate, este nevoie de timp pentru a se colecta un număr mare de pacienți care să fie urmăriți pe perioade întinse de timp.

Terapia sistemică a bolii metastatice Din păcate, după perioade diferite de timp libere de simptome, aproape jumătate

din pacienții tratați pentru cancer mamar aparent localizat dezvoltă metastaze la distanță. Deși o parte din acești pacienți pot fi salvați prin combinarea terapiei locale cu cea sistemică, cei mai mulți mor în cele din urmă. Metastazele de țesut moale, osoase și viscerale (plămân și ficat) sunt răspunzătoare pentru aproape o treime din recurențele inițiale. Oricum, la momentul morții, cei mai mulți pacienți au afectare osoasă. Recurențele pot apărea în orice moment după terapia primară, dar jumătate dintre recurențele inițiale ale cancerului de sân apar după mai mult de 5 ani de la terapia inițială.

Trebuie făcută biopsia pentru a se demonstra prezența metastazelor, pentru că acest diagnostic alterează starea mentală a pacientului atât de drastic, încât nu trebuie afirmat fără o certitudine deplină. Fiecare oncolog a văzut pacienți cu tuberculoză, litiază biliară, hiperparatiroidism primitiv sau altă boală nemalignă diagnosticați greșit și tratați pentru cancer mamar metastatic. Aceasta este o greșeală gravă și justifică efectuarea biopsiei pentru orice pacient la momentul prezenței bolii metastatice.

Alegerea optimă a tratamentului impune luarea în calcul a nevoilor terapeutice locale, a condiției generale a pacientului și a statusului hormonal al tumorii, precum și exercitarea de către doctor a gândirii clinice. Din cauză că terapia bolilor sistemice este paleativă, potențialul toxic al medicamentelor trebuie pus în balanță cu ratele de răspuns. Există câțiva factori ce influențează răspunsul la terapia sistemică. De exemplu, prezența receptorilor pentru estrogeni și progesteron sunt o indicație puternică pentru tratamentul endocrin, deoarece ratele de răspuns pentru tumorile care exprimă ambii receptori pot atinge 70%. Pe de altă parte, pacienții care au o perioadă mică lipsită de simptome, cu boală viscerală rapid progresivă, boală a vaselor limfatice pulmonare sau boală intracraniană sunt mai puțin responsivi la terapia endocrină.

În multe cazuri, terapia sistemică poate fi refuzată de pacient dacă acesta primește tratamentul local potrivit. Eficacitatea radioterapiei și uneori a metodelor chirurgicale pentru ameliorarea simptomelor produse de metastaze, în special de cele osoase, nu poate fi supraestimată. Mulți bolnavi cu afectare doar a oaselor sau la care boala afectează predominant oasele au o evoluție relativ insidioasă. În aceste condiții, chimioterapia sistemică are un efect modest, în timp ce radioterapia poate fi eficientă pentru perioade lungi de timp. Alte tratamente pe cale generală, precum stronțiu 89 și/sau bifosfonați pot oferi un beneficiu terapeutic paliativ, fără să inducă un răspuns obiectiv. Deoarece țelul terapiei este să mențină starea de confort a pacientului pentru o perioadă cât mai îndelungată, accentul trebuie să fie pus pe evitarea complicațiilor cele mai periculoase ale bolii metastatice, incluzând fractura patologică a coloanei vertebrale, cu compresiunea secundară pe măduva spinării. O durere de spate cu debut recent la pacienții cu cancer trebuie să fie explorată mai agresiv, ca o urgență; așteptarea semnelor neurologice poate duce la o catastrofă. De asemenea, afectarea metastatică a organelor endocrine poate duce la o insuficiență severă de organ, precum insuficiența suprarenaliană și hipopituitarismul. În mod similar, obstrucția arborelui biliar poate fi abordată mai bine pe cale locală decât pe cale sistemică.

TERAPIA ENDOCRINĂ În mod normal, țesutul mamar este dependent de estrogen. Atât cancerul primitiv de sân, cât și metastazele acestuia pot să rețină acest fenotip. Cel mai bun mijloc de a certifica dacă neoplasmul de sân este hormon-dependent este acela de a analiza nivelul receptorilor de estrogeni și progesteron. Tumorile care sunt pozitive pentru receptorul de estrogen și negative pentru receptorul de progesteron au o rată de răspuns de circa 30%. Tumorile care au ambele tipuri de receptori au o rată de răspuns de circa 70%. Dacă nici un tip de receptor nu este prezent, ratele de răspuns obiectiv ating mai puțin de 10%. În general, analiza receptorilor furnizează informații privind aranjarea temporală a terapiilor endocrine. Din cauza lipsei toxicității, precum și a faptului că unii dintre pacienții la care analiza receptorilor a fost negativă răspund totuși la tratamentul endocrin, acesta din urmă trebuie încercat la un moment dat pentru fiecare pacient cu cancer de sân metastatic. Terapiile endocrine potențiale sunt schematizate în tabelul 91-4. Puținele informații disponibile nu sugerează că un tip de tratament este superior celuilalt. Alegerea tratamentului endocrin depinde de profilul toxicității și de disponibilitate acestuia.

La cei mai mulți dintre pacienți, tratamentul endocrin inițial este reprezentat de antiestrogenicul tamoxifen. În momentul de față, se fac studii clinice cu antiestrogenice mai noi, lipsite de efecte adverse. Au fost descrise cazuri în care tumora a scăzut în dimensiuni ca răspuns la oprirea tamoxifenului (ca și după oprirea dozelor farmacologice de estrogeni). Formarea endogenă de estrogeni poate fi blocată de inhibitorii de aromatază sau analogi ai hormonului eliberator al hormonului luteinizant (luteinizing hormone-releasing hormone – LHRH). La pacienții care răspund la terapia endocrină inițială se poate încerca tratamentul suplimentar cu progesteron, estrogeni și androgeni; mecanismul de acțiune al acestora este necunoscut. Oricum, pacienții ce răspund la un tip de terapie endocrină au cel puțin 50% șanse să răspundă și la un al doilea tip. Se poate întâmpla uneori ca pacienții să răspundă la 2 sau 3 tratamente endocrine consecutive; oricum, tratamentele endocrine care folosesc combinații de medicamente nu par să fie superioare celor ce folosesc agenți individuali, iar combinarea tratamentului endocrin cu chimioterapia nu este folositoare. Vârsta medie de supraviețuire în cazul metastazelor de la cancerul de sân este de

Tabelul 91-3

Moduri posibile de abordare a terapiei adjuvante la femei

Vârstă	Statusul ganglionar*	Statusul receptorilor endocrini	Dimensiunile tumorii	Recomandări	Comentarii
Premenopauză	pozitiv†	oricare	oricare	polichimioterapie	
Premenopauză	negativ	oricare	> 2 cm sau 1- 2 cm cu alți factori de prognostic defavorabil	polichimioterapie	rolul tamoxifenului nu este clar
Postmenopauză	pozitiv†	negativ	oricare	polichimioterapie	
Postmenopauză	pozitiv†	pozitiv	oricare	tamoxifen cu sau fără polichimioterapie	
Postmenopauză	negativ	pozitiv	> 2 cm sau 1-2 cm cu alți factori de prognostic defavorabil	tamoxifen	
Postmenopauză	negativ	negativ	> 2 cm sau 1- 2 cm cu alți factori de prognostic defavorabil	polichimioterapie	

* determinat la biopsie
† pentru pacienți cu > 6 ganglioni pozitivi, ia în considerare regimurile chimioterapice cu doză mare.

circa 2 ani, şi mulţi pacienţi, în special vârstnicii şi cei cu boală hormon-dependentă, răspund la terapia endocrină timp de 3-5 ani sau chiar mai mult.

CHIMIOTERAPIA Spre deosebire de alte neoplasme epiteliale, cancerul de sân răspunde la câţiva agenţi citostatici, precum antraciclinele, agenţii alchilanţi, taxanii şi antimetaboliţii. Combinaţiile dintre aceste medicamente îmbunătăţesc oarecum ratele de răspuns, dar au un impact mic pe durata răspunsului sau pe supravieţuire. După cum s-a menţionat anterior, supravieţuirea medie de la diagnosticul bolii metastatice până la moarte este de aproximativ 2 ani. Alegerea uneia dintre combinaţiile polichimioterapice depinde adesea de tipul chimioterapiei adjuvante şi de faptul că aceasta a fost sau nu administrată. În timp ce pacienţii trataţi cu regimuri adjuvante de ciclofosfamidă, metotrexat şi fluorouracil (regimuri CMF) pot să aibă răspuns ulterior la aceeaşi combinaţie în contextul bolii metastatice, majoritatea oncologilor folosesc medicamente neîntrebuinţate anterior. Odată ce pacientul a răspuns favorabil după o combinaţie de medicamente, este mai bine să fie tratat cu un singur medicament. Dată fiind toxicitatea majorităţii citostaticelor, folosirea unui singur medicament va micşora toxicitatea, prin „cruţarea“ pacientului de a fi supus la medicamente de mică valoare. Din nefericire, nu se poate testa in situ sensibilitatea celulelor neoplazice la citostatic.

Cei mai mulţi oncologi folosesc fie o antraciclină, fie paclitaxel după eşecul obţinut în regimul iniţial. Oricum, alegerea trebuie făcută în raport cu nevoile individuale.

CHIMIOTERAPIA CU DOZĂ MARE ŞI TRANSPLANTUL AUTOLOG DE MĂDUVĂ OSOASĂ Transplantul autolog de măduvă osoasă, combinat cu o doză mare dintr-un singur agent citostatic, poate produce ameliorarea clinică chiar la pacienţii trataţi intensiv înainte. Oricum, asemenea răspunsuri sunt rareori durabile şi e improbabil ca ele să schimbe evoluţia clinică pentru majoritatea pacienţilor cu boală metastatică avansată. Totuşi, dat fiind succesul acestor regimuri terapeutice în leucemia granulocitară cronică şi boala Hodgkin, această abordare a fost încercată la pacienţii care aveau neoplasm de sân într-un stadiu prognostic defavorabil, dar a căror calitate generală a vieţii era relativ puţin afectată de boală. Aceştia erau pacienţii cu adenopatie axilară multiplă la prima prezentare, pacienţii aflaţi în stadiul III de boală şi pacienţii din stadiul IV care puteau fi consideraţi vindecaţi local (la care metodele chirurgicale sau radioterapia au determinat dispariţia oricărui semn obiectiv de boală, dar care aveau aparent o singură metastază) sau la care tratamentul sistemic convenţional a indus o remisiune aproape completă. În SUA, au fost trataţi astfel mai multe mii de pacienţi, dar succesul acestui tip de tratament este dificil de apreciat, din cauza problemelor ridicate de compararea rezultatelor. Cu toate acestea, toxicitatea chimioterapiei cu doză mare a fost redusă prin folosirea ca adjuvant a citokinelor şi a antibioticoprofilaxiei, astfel încât aceste regimuri terapeutice sunt mai răspândite astăzi. Unii oncologi cred chiar că această abordare oferă pacienţilor un avantaj semnificativ.

Tabelul 91-4

Terapii endocrine pentru cancerul de sân

Terapia	**Comentarii**
Castrare	Pentru femei la premenopauză
Chirurgicală	
Agonişti de LHRH	
Antiestrogeni	
Tamoxifen	Eficient în pre- şi postmenopauză
Antiestrogeni „puri“	Datele clinice de până acum sunt promiţătoare
Progesteronice în doză mare	Alegerea obişnuită pentru a doua linie de tratament
Adrenalectomie chirurgicală	Alegere de a doua linie; rareori folosită
Andrenalectomie „medicală“	Probabil că acţionează prin micşorarea formării precursorilor de estrogeni (inhibitori de aromatoză)
Inhibitori de aromatoză	Studii clinice pe femei la postmenopauză; până acum date promiţătoare
Hipofizectomia	Rareori folosită
Adăugarea de estrogeni sau androgeni	Terapie plauzibilă ca linie a 3-a; potenţial toxică

Neoplasmul de sân în stadiul III În momentul diagnosticului, circa 10-25% dintre pacienţi au aşa-numitul cancer de sân avansat local – sau stadiul III. Mulţi dintre aceşti pacienţi sunt operabili din punct de vedere tehnic, în timp ce alţii, în special cei cu afectarea peretelui toracic, cei cu mastită carcinomatoasă sau cei cu adenopatie axilară gigantă nu pot fi abordaţi iniţial chirurgical. Deşi nici un studiu randomizat nu a dovedit eficacitatea chimioterapiei de inducţie, această metodă a devenit larg răspândită. Mai mult de 90% din pacienţii care au cancer într-un stadiu local avansat arată un răspuns cel puţin parţial la regimurile polichimioterapice care includ o antraciclină. Administrarea precoce a acestora reduce dimensiunile tumorii şi face pacientul un candidat potrivit pentru chirurgie şi/sau radioterapie. Aceşti pacienţi trebuie să fie trataţi în clinici speciale, în care să se combine chirurgia, radioterapia şi chimioterapia sistemică. Cele mai multe studii sugerează că acest tip de abordare produce o supravieţuire pe termen lung liberă de simptome la circa 30-50% din pacienţi. Este dificil să se facă comparaţii directe între studii diferite, din cauza diferenţelor existente în selecţia pacienţilor şi a regimurilor de medicamente.

Prevenirea cancerului de sân Rolul hormonal în promovarea cancerului de sân a fost dezbătut anterior. Studiile pe rozătoare, privind hormon-dependenţa cancerului de sân, sugerează faptul că mediul endocrin are un impact semnificativ asupra riscului pe termen lung de cancer de sân.

Deoarece tamoxifenul este eficient şi relativ sigur, atât folosit singur, cât şi ca adjuvant, acest agent a fost încercat ca o măsură preventivă a cancerului de sân. Femeile care au avut cancer la unul din sâni au riscul de a dezvolta cancer şi la celălalt sân de 0,5% pe an. Când se administrează ca adjuvant tamoxifenul la aceşti pacienţi, scade rata de apariţie a cancerului de sân contralateral. În alte ţesuturi ale organismului, tamoxifenul are efecte estrogen-like, care au un potenţial benefic. Acestea includ păstrarea densităţii osoase şi reducerea pe termen lung a nivelurilor de colesterol. Oricum, tamoxifenul are un efect estrogen-like şi pe uter, ceea ce creşte riscul de cancer uterin. De aceea, tamoxifenul nu poate fi socotit în acest moment ca un agent sigur pentru a fi folosit în prevenţia cancerului de sân; oricum, se află în derulare studii mari pe această temă. De curând, se află în studiu folosirea antiestrogenicelor lipsite de efecte estrogen-like; acestea pot fi chiar mai eficiente decât tamoxifenul în prevenţia cancerului de sân.

Cancerul de sân noninvaziv Cancerul de sân apare ca o serie de modificări ale celulelor epiteliale, care duc ulterior la un comportament din ce în ce mai malign al acestora. Creşterea folosirii mamografiei şi a tehnicilor îmbunătăţite de diagnostic mamografic au dus la diagnosticarea din ce în ce mai frecventă a cancerului de sân noninvaziv. Aceste leziuni se împart în 2 grupuri: carcinomul ductal in situ (DCIS) şi carcinomul lobular in situ (neoplazia lobulară). Tratamentul ambelor entităţi este controversat.

CARCINOMUL DUCTAL IN SITU DCIS reprezintă proliferarea intraductală a celulelor epiteliale maligne ale ţesutului mamar. Există discordanţe morfopatologice majore în diferenţierea DCIS de hiperplazia atipică. Cel puţin o treime din cazurile de DCIS netratate progresează în 5 ani către cancerul de sân invaziv, de aceea, aceste leziuni odată găsite, trebuie tratate. Mulţi ani, tratamentul standard a fost reprezentat

de mastectomie. Totuși, deoarece tratamentul acestei condiții patologice prin lumpectomie și radioterapie oferă o supraviețuire la fel de bună ca cea a cancerului de sân invaziv operat radical, pare paradoxală recomandarea unei terapii mai agresive pentru o boală „mai puțin malignă". Deși atât excizia largă, cât și excizia largă urmată de radioterapie se folosesc pentru DCIS în multe centre medicale, există puține studii randomizate care să fi comparat modurile diferite de tratament, de aceea, tratamentul optim a rămas neclar. Într-un asemenea studiu randomizat, combinarea exciziei largi cu radioterapia în caz de DCIS a dus la o reducere substanțială a ratei de recurență locală, comparativ cu excizia largă singură (cu margini negative, bineînțeles). Până în prezent, supraviețuirea pare identică cu ambele metode. Din păcate, nici un studiu nu a comparat eficiența acestor metode cu mastectomia. Câteva caracteristici prognostice pot ajuta la identificarea pacienților aflați la un risc înalt de recurență locală după lumpectomie singură sau însoțită de radioterapie. Acestea includ boala extensivă, vârsta mai mică de 40 de ani și trăsături citologice precum necroza, gradingul nuclear mic și subtipul de tumoră cu comedoane rezultat din supraexpresia genei $erbB_2$. Unele date sugerează faptul că excizia adecvată – cu determinarea atentă a marginilor clare din punct de vedere patologic – se asociază cu o rată mică a recurenței. Când o astfel de tehnică chirurgicală se asociază cu radioterapia, recurența (de obicei în același cvadrant) apare cu o frecvență de sub 10%. Deoarece aproape jumătate din aceste recurențe sunt invazive, aproape 5% se vor transforma în final în cancer de sân invaziv. O mortalitate așteptată rezonabilă pentru acești pacienți este de circa 1%, ceea ce aproximează rata mortalității pentru DCIS tratat prin mastectomie. Deși până în prezent acest model de raționament nu s-a dovedit valid, e rezonabil să se recomande acelor paciente care doresc menținerea sânului și la care DCIS pare curabil local prin chirurgie, evaluarea morfopatologică amănunțită a fragmentului, urmată de radioterapie. Actualmente se explorează rolul terapiei ulterioare cu tamoxifen în acest context. La pacienții cu DCIS localizat nu este necesară disecția adenopatiei limfatice axilare. Alegerea tratamentului optim în cazul în care există un oarecare grad de invazie rămâne o problemă controversată. Din cauza unei probabilități semnificative (de 10-15%) de atingere a ganglionilor axilari, chiar când leziunea primară arată doar o invazie microscopică, este prudent să se disece cel puțin 1-2 ganglioni limfatici la toți pacienții cu un oarecare grad de invazie. Tratamentul este dictat de prezența sau nu a diseminării ganglionare.

Neoplazia lobulară Tratamentul pacienților cu proliferare intralobulară a celulelor maligne (neoplazie lobulară) este controversat. Datele de până acum arată că circa 30% din pacienții la care s-a efectuat excizia locală a leziunii dezvoltă cancer de sân invaziv (de obicei carcinom ductal infiltrativ) în următorii 15-20 de ani. Sunt egal răspândite boala laterală, ca și cea contralaterală. De aceea, neoplazia lobulară pare să fie o leziune premalignă, care sugerează un risc crescut de cancer de sân ulterior, mai degrabă decât o formă de malignitate per se, astfel încât tratamentul local agresiv pare nerezonabil. Cei mai mulți pacienți trebuie urmăriți prin mamografie atentă anuală și examen fizic la fiecare 6 luni; nu se știe dacă ei trebuie să primească tamoxifen. Analizele moleculare suplimentare ale acestor leziuni pot face posibilă diferențierea între pacienții aflați la risc de evoluție a bolii maligne, necesitând tratamente convenționale, și cei la care este suficientă simpla urmărire clinică și paraclinică.

Neoplasmul de sân la bărbați Cancerul de sân este de 150 de ori mai puțin frecvent la bărbați față de femei. De obicei, el se prezintă ca o tumoră unilaterală a sânului și, frecvent, nu se diagnostichează prompt. Din cauza cantității mici de țesut moale și a naturii neobișnuite a problemei, sunt comune prezentările la medic în condițiile în care boala locală este avansată. Atunci când cancerul de sân la bărbat se compară cu cancerul de sân la femeie, din punct de vedere al vârstei și al stadiului, prognosticul global este identic. Deși ginecomastia poate fi inițial unilaterală sau asimetrică, orice masă unilaterală la un bărbat de peste 40 de ani trebuie să fie investigată, inclusiv prin biopsie. Pe de altă parte, afectarea bilaterală, simetrică a sânilor reprezintă rareori cancer de sân, datorându-se aproape invariabil unei boli endocrine sau medicamentelor. Trebuie reținut totuși că riscul de cancer de sân este cel mai bine tratat prin mastectomie și disecție limfatică axilară (mastectomia radicală modificată). Pacienții cu boală locală avansată trebuie să beneficieze, de asemenea, de radioterapie. Circa 90% din bărbații cu cancer de sân au receptorul estrogenic și aproape 60% din cazurile de boală metastatică răspund la tratamentul endocrin. Nu există studii randomizate privitoare la terapia adjuvantă în cancerul de sân masculin. Există 2 cazuri ce sugerează că boala răspunde bine la terapia sistemică adjuvantă, încât, dacă nu există contraindicații, aceleași criterii de folosire a terapiei adjuvante la femei ar trebui aplicate și la bărbat.

Locurile de recădere și spectrul răspunsului la chimioterapie sunt practic identice pentru cancerele de sân ale celor 2 sexe.

Terapia experimentală Abordările experimentale în tratamentul cancerului de sân includ încercarea de blocare a receptorilor de suprafața $erbB_2$, terapiile antiangiogenice și folosirea agenților care blochează receptorii celulari de suprafață de tip tirozinkinază și alți traductori de semnal. Orice încercare trebuie făcută pentru a oferi astfel de abordări experimentale pacienților cu cancer de sân, din cauza lipsei relative de succes a tratamentului convențional în a oferi prelungirea supraviețuirii la pacienții cu boală metastatică. În ultimii 10-15 ani, s-au produs progrese în ameliorarea calității vieții la pacienții cu cancer de sân (chirurgia conservatoare a sânului, chirurgia reconstructivă a sânului, folosirea citoxinelor pentru ameliorarea toxicității și a medicamentelor endocrine mai puțin toxice). Se speră ca studiile următoare să aibă un impact mai mare pe prognosticul pe termen lung al acestei boli.

BIBLIOGRAFIE

Byers T: Nutritional risk factors for breast cancer. Cancer 74:288, 1994

Dickson RB, Lippman ME: Growth factors in breast cancer. Endocr Rev 16:559, 1995

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. Lancet 1:71, 1992

Fisher B et al: Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. N Engl J Med 312:674, 1985

Friedman LS et al: The search for *BRCA1*. Cancer Res 54:6374, 1994

Harris J et al: Breast cancer: Recent trends and progress and future prospects. Parts I, II, III. N Engl J Med 327:319, 390, 473, 1992

Harris J et al (eds): *Diseases of the Breast.* Philadelphia, Lippincott-Raven, 1995

Santen RJ et al: Endocrine treatment of breast cancer in women. Endocr Rev 11:221, 1990

Shapiro S: Screening: Assessment of current studies. Cancer 74(Suppl):231, 1994

92 CANCERUL TRACTULUI GASTROINTESTINAL

Robert J. Mayer

După prostată, tractul gastrointestinal este a doua zonă noncutanată, ca frecvență, pentru cancer în Statele Unite. Cancerul tractului alimentar este a doua cauză majoră de mortalitate cauzată de cancer în rândul populației Americii, urmând cancerului tractului respirator.

CANCERUL ESOFAGIAN

INCIDENȚĂ ȘI ETIOLOGIE În Statele Unite, cancerul esofagului este o afecțiune malignă relativ neobișnuită, dar extrem de letală. S-a estimat că diagnosticul a fost stabilit la 12300 americani în 1996, conducând la 11200 decese. În lume, incidența cancerului esofagian variază foarte mult. El apare frecvent în așa numita centură de cancer esofagian asiatic, ce se extinde de la zona sudică a Mării Caspice spre vest, în China de nord, spre est și cuprinde părți din Iran, Asia Centrală, Afganistan, Siberia și Mongolia. „Buzunare" de incidență crescută a bolii sunt prezente, de asemenea, în unele localități disparate din Finlanda, Islanda, Curaçao, sud-estul Africii și nord-vestul Franței. În America de Nord și Europa de Vest, boala este de departe mai obișnuită la negri decât la albi, la bărbați decât la femei, apare cel mai adesea după împlinirea vârstei de 50 ani și pare a fi asociată cu un statut socioeconomic mai scăzut.

O varietate de factori cauzatori au fost implicați în apariția bolii (tabelul 92-1). În Statele Unite, cele mai multe cazuri de cancer esofagian se crede că pot fi atribuite consumului în exces de alcool și/sau unui istoric de lungă durată privind fumatul. Riscul relativ crește cu cantitatea de tutun fumat și cantitatea de alcool consumat. Consumul de whisky pare a fi asociat unei incidențe mai înalte decât consumul de vin sau bere. Apariția cancerului esofagian a fost, de asemenea, asociată ingerării altor carcinogeni, cum ar fi nitriții, opiaceele fumate și toxinele fungice din legumele murate, precum și altor afecțiuni ale mucoasei cauzate de unele insulte fizice ca expunerea îndelungată la ceai extrem de fierbinte, ingerarea de leșie, leziuni induse prin iradiere și acalazia cronică. Prezența unui inel esofagian, asociată glositelor și deficienței de fier (ex.: sindromul Plummer-Vinson sau Paterson Kelly), și hiperkeratozele congenitale ale palmelor și tălpilor (ex.: tylosis palmaris și plantaris) au fost fiecare legate de cancerul esofagian, la fel ca și deficiențele alimentare de molibden, zinc și vitamina A.

Riscul de cancer esofagian poate fi ușor mai mare la indivizii cu sprue celiacă și este în mod categoric crescut la cei ce prezintă reflux gastric cronic (esofagul Barrett). În contrast cu alte cancere esofagiene, neoplasmele ce apar pe esofagul Barrett afectează de departe mai mult albii decât negrii.

MANIFESTĂRI CLINICE Aproximativ 15% din cancerele esofagiene apar în treimea superioară a esofagului (esofagul cervical), 45% în treimea medie și 40% în treimea inferioară. În trecut, mai mult de 75% dintre tumorile esofagiene erau carcinoame cu celule scuamoase, apărând din epiteliul scuamos care delimitează lumenul esofagului. Fiind mai puțin obișnuite, adenocarcinoamele se dezvoltă mai des din epiteliul columnar, care poate apărea displazic în esofagul distal în asociere cu refluxul gastric cronic (esofagul lui Barrett). Asemenea epiteliu displazic are în mod frecvent celule cu un conținut anormal de ADN (aneuploidie) și mutații în gena de supresie tumorală p 53. Aceste adenocarcinoame au comportamentul biologic mai degrabă al cancerelor gastrice decât al celor esofagiene. Incidența adenocarcinomului a crescut constant, în timp ce

Tabelul 92-1

Unii factori etiologici despre care se crede a fi asociați cu cancerul esofagian

Consumul exagerat de alcool
Fumatul
Alți carcinogeni ingerați
  Nitrați (convertiți în nitriți)
  Opiacee fumate
  Toxine fungice în legumele murate
Lezarea mucoasei prin agenți fizici
  Ceai fierbinte
  Ingestia de leșie
  Stricturi induse de iradiere
  Acalazie cronică
Susceptibilitate gazdei
  Inel esofagian cu glosită și deficiență de fier (ex.: sindroamele Plummer-Vinson și Paterson-Kelly)
  Hiperkeratoza congenitală a palmelor și tălpilor (ex.: tylosis palmaris et plantaris)
  ? Deficientele alimentare de molibden, zinc, vitamina A
  ? Sprue celiacă
Refluxul gastric cronic (esofagul Barrett) pentru adenocarcinom

numărul cazurilor de carcinoame celulare scuamoase a rămas relativ stabil. Încercările de screening endoscopic și citologic pentru descoperirea carcinoamelor la pacienții cu esofag Barrett, deși eficiente ca mijloace de detectare a hiperplaziei de grad înalt, nu au îmbunătățit prognosticul indivizilor găsiți a avea un carcinom. Carcinoamele cu celule scuamoase sunt mai obișnuite la negri decât la albi, în timp ce adenocarcinoamele sunt mai obișnuite la albi decât la negri. Carcinoamele cu celule scuamoase și adenocarcinoamele esofagului nu pot fi deosebite radiografic sau endoscopic.

Disfagia progresivă și pierderea în greutate în timp scurt sunt simptomele inițiale la marea majoritate a pacienților. Disfagia apare inițial la alimentele solide și progresează gradual, pentru a include semisolidele și lichidele. În momentul apariției simptomelor, boala este de obicei incurabilă, din moment ce dificultățile la înghițit nu apar până ce 60% sau mai mult din circumferința esofagului este infiltrată de cancer. Disfagia poate fi asociată cu dureri la înghițire (odinofagia), cu dureri iradiate în piept și/sau spate, regurgitație sau vomă și pneumonie de aspirație. Boala se răspândește în mod obișnuit spre nodulii limfatici adiacenți și supraclaviculari, ficat, plămâni și pleură. Fistula traheoesofagiană se poate dezvolta pe măsură ce boala avansează, conducând la o suferință severă. Ca și în alte carcinoame cu celule scuamoase, hipercalcemia poate apărea ocazional, în absența metastazelor osoase. Se crede că este rezultatul unui peptid înrudit cu parathormonul, secretat de celulele tumorale (vezi capitolul 102).

DIAGNOSTIC Radiografiile de rutină cu substanță de contrast identifică efectiv leziuni esofagiene destul de mari pentru a cauza simptome. În contrast cu leiomiomul esofagian benign, care apare în stratoarea esofagiană, cu păstrarea unui pattern normal al mucoasei, carcinomul esofagian cauzează în mod caracteristic leziuni neregulate ulcerative în mucoasă, asociate cu infiltrații mai adânci, producând o imagine asemănătoare acalaziei. Mai mici, tumorile potențial rezecabile sunt adesea vizualizate slab calitativ, în ciuda esofagogramelor adecvate tehnic. Din acest motiv, endoscopia esofagiană trebuie realizată la toți pacienții suspectați ca având o anomalie esofagiană, pentru a vizualiza tumora și pentru a obține confirmarea histopatologică a diagnosticului. Deoarece populația ce include persoane supuse riscului de carcinoame cu celule scuamoase ale esofagului (ex.: fumătorii și consumatori de alcool) are și o rată ridicată de cancer pulmonar și al regiunilor capului și gâtului, ar trebui efectuată și o inspectare endoscopică a laringelui, traheei și a bronhiilor. O examinare completă a fundului stomacului (prin retroflexarea endoscopului) este, de asemenea, imperativă. Biopsiile endoscopice ale tumorilor esofagiene eșuează în recoltarea de țesut malign la o treime

din cazuri, datorită faptului că forcepsul pentru biopsie nu poate penetra destul de adânc prin mucoasa normală, împinsă în față de către carcinom. Examinarea citologică prin periaj a tumorii este complementară deseori biopsiilor standard și ar trebui realizată în mod curent. Întinderea diseminării tumorale către nodulii limfatici mediastinali și paraaortici ar trebui evaluată prin scanare computer-tomografică a toracelui și abdomenului.

TRATAMENT

Prognosticul pacienților cu carcinom esofagian este prost. Mai puțin de 5% dintre pacienți sunt în viață la 5 ani după diagnosticarea inițială, ceea ce determină mulți medici să-și focalizeze eforturile doar spre controlul simptomelor. Rezecția chirurgicală a tuturor tumorilor macroscopice (ex.: rezecția totală) este realizabilă în doar 40% din cazuri, cu celule tumorale reziduale prezente frecvent în marginile rezecției. Asemenea esofagectomii au fost asociate în trecut cu o rată a mortalității postoperatorii depășind 20%, datorată fistulelor anastomotice, abceselor subfrenice și complicațiilor respiratorii; rapoarte mult mai recente sugerează o toleranță de departe mai bună și o morbiditate diminuată la aceste proceduri chirurgicale. Mai puțin de 20% dintre pacienții care au supraviețuit unei rezecții totale se așteaptă să mai trăiască după 5 ani. Rezultatul terapeutic ce urmează administrării terapiei primare cu radiații (5500 la 6000 cGy) nu este diferit de cel al chirurgiei radicale, scutind pacienții de morbiditatea perioperatorie, dar, adesea, rezultând într-o ameliorare mai puțin satisfăcătoare a simptomelor obstructive. Evaluarea agenților chimioterapici la pacienții cu carcinom esofagian a fost împiedicată de ambiguități în definirea „răspunsului" (beneficiului) și de degradarea condiției fizice a multor indivizi tratați. Cu toate acestea, reduceri semnificative în mărimea tumorilor măsurabile au fost raportate la 15-25% dintre pacienții cărora li s-a administrat un tratament bazat pe un singur agent și la 30 până la 60% dintre aceia tratați cu combinații medicamentoase care includeau cisplatină. Combinarea chimioterapiei cu radioterapia, ca procedeu terapeutic inițial, fie singură, fie urmată de încercarea rezecției prin operare, poate fi folositoare. Când este administrată împreună cu radioterapia, chimioterapia dă rezultate în supraviețuire mai bune decât radioterapia singură. Utilizarea preoperatorie a chimioterapiei și a radioterapiei, urmată de rezecție esofagiană, pare a prelungi supraviețuirea, în comparație cu studiile control istorice și s-a dovedit a fi superioară chirurgiei singure în cel puțin un studiu clinic mic, randomizat.

Pentru pacienții cu cancer esofagian incurabil, nerezecabil chirurgical, apar ca probleme majore disfagia, malnutriția și fistulele traheoesofagiene. Încercările de atenuare a acestor complicații legate de cancer includ dilatarea endoscopică repetată, realizarea chirurgicală a gastrostomei sau jejunostomei, pentru hidratare sau hrănire, și plasarea endoscopică a unui stent metalic expansiv pentru bypass-ul tumorii. Fulgurarea endoscopică cu laser a tumorii obstructive pare a fi cea mai promițătoare dintre aceste tehnici.

TUMORILE STOMACULUI

ADENOCARCINOMUL GASTRIC

Incidență și epidemiologie Din motive necunoscute, rata incidenței și mortalității prin cancer gastric au scăzut marcant în ultimii 60 de ani. În 1930, cancerul gastric era cauza deceselor datorate cancerului în rândul bărbaților americani printr-un factor din doi, în timp ce la femei, boala se plasa doar în urma tumorilor colului uterin și ale sânilor. Pe parcursul anilor, rata mortalității datorată cancerului gastric în Statele Unite a scăzut la bărbați de la 28 la 5/100000 de persoane, în timp ce la femei a scăzut de la 27 la 2,3/100000 de persoane. Cu toate acestea, în 1996 s-a estimat că 22800 de noi cazuri de cancer la stomac au fost diagnosticate în Statele Unite și că 14000 de americani au murit datorită bolii. Incidența scăzută a cancerului gastric din Statele Unite a fost, de asemenea, reflectată la nivel mondial. Incidența cancerului gastric variază în mare măsură la nivelul diferitelor țări, fiind comparativ mai înaltă în Japonia, China, Chile și Irlanda; în orice caz, și în aceste țări a apărut o scădere atât a incidenței, cât și a mortalității.

Observațiile epidemiologice au sugerat că riscul de cancer gastric este mai mare în rândul claselor socioeconomice de jos. Mai mult, cei ce migrează din țări cu incidență crescută în țări cu incidență scăzută par a-și păstra susceptibilitatea la cancer gastric, în timp ce riscul la copiii lor se aproximează a fi mult mai apropiat de cel din noua țară. Aceste descoperiri sugerează că o expunere la mediu, începând probabil timpuriu în viață, este legată de apariția cancerului gastric, carcinogenii din alimentație fiind considerați factorul cel mai probabil.

Histopatologie Aproximativ 85% dintre cancerele stomacului sunt adenocarcinoame, cu 15 procente datorate limfomelor non-Hodgkin și leiomiosarcomelor. Adenocarcinoamele gastrice pot fi subdivizate în două categorii: un *tip difuz*, în care coeziunea celulară este absentă, astfel încât celulele individuale infiltrează și îngroașă peretele stomacal fără a forma o masă distinctă; și un *tip intestinal*, caracterizat de celule neoplazice coezive, care formează structuri tubulare asemănătoare glandelor. Carcinoamele difuze apar mai des la pacienții mai tineri, se dezvoltă în tot stomacul, incluzând cardia, duc la o pierdere a extensibilității peretelui gastric (așa numita linită plastică sau aparentă „sticlă de piele") și au un prognostic de departe mai îngrijorător. Leziunile de tip intestinal sunt frecvent ulcerative, cel mai obișnuit apar în antrum și pe curbura mică a stomacului și sunt adesea precedate de un proces precanceros prelungit. În timp ce incidența carcinoamelor difuze este similară la cei mai mulți oameni, cele de tip intestinal tind să predomine în regiunile geografice cu risc înalt, menționate mai devreme și este mai puțin probabil să fie descoperite în zonele unde frecvența cancerului gastric este în declin. Astfel, factori etiologici diferiți pot fi implicați în aceste două subtipuri. În Statele Unite, stomacul distal este locul de origine a aproape 30% dintre cancerele gastrice. Aproximativ 20% dintre aceste tumori apar în porțiunea mijlocie a stomacului, în timp ce mai mult de 37% dintre tumorile gastrice își au originea acum în treimea proximală a stomacului. Cele 13 procente de carcinoame gastrice rămase implică întregul stomac.

Etiologie Relația dintre patternul alimentar și dezvoltarea carcinomului gastric a fost extensiv investigată. Ingerarea îndelungată a unei concentrații ridicate de nitrați în alimentele uscate, afumate și sărate pare a fi asociată unui risc mai ridicat. Se presupune că nitrații sunt convertiți de către o bacterie în nitriți carcinogeni (tabelul 92-2). O asemenea bacterie poate fi introdusă exogen, prin aportul de alimente parțial alterate, care la nivel mondial sunt consumate din abundență de către clasele socioeconomice de jos.

Bacterii precum *Helicobacter pylori* pot contribui, de asemenea, la producerea acestui efect. Pierderea acidității gastrice poate permite dezvoltarea bacteriilor în stomac. Pierderea acidității poate apărea când celulele producătoare de acid din atrumul gastric au fost îndepărtate chirurgical cu 15 până la 20 de ani în urmă printr-o gastrectomie parțială, realizată pentru a controla un ulcer peptic benign sau când aclorhidria, gastrita atrofică și chiar anemia pernicioasă apar la oameni mai în vârstă. Examinările endoscopice în serie ale stomacului pacienților cu gastrite atrofice au atestat înlocuirea mucoasei gastrice obișnuite de către celule de tip intestinal. Acest proces al metaplaziei intestinale poate conduce la atipii celulare și eventual neoplazii. De când se înregistrează declinul incidenței cancerului gastric în Statele Unite, care se reflectă

Tabelul 92-2

Bacteriile ce convertesc nitrații, ca factori în determinarea carcinomului gastric*
Surse exogene de bacterii ce convertesc nitrați
Alimente contaminate cu bacterii (obișnuite la clasele socioeconomice de jos, care au o incidență mai mare a bolii; diminuate prin îmbunătățirea condițiilor de prezervare și refrigerare a alimentelor)
? Infecția cu *Heliobacter pylori*
Factori endogeni ce favorizează dezvoltarea bacteriilor ce convertesc nitrați în stomac:
Aciditatea gastrică scăzută
Intervenții chirurgicale gastrice anterioare (antrectomie) (perioadă de latență de 15-20 ani)
Gastrita atrofică și / sau anemia pernicioasă
? Expunerea prelungită la antagoniști ai receptorilor H_2 histaminici

* Ipoteză: Nitrații alimentari sunt convertiți în nitriți carcinogeni de către bacterii.

în primul rând în scăderea leziunilor distale, ulcerante, de tip intestinal, este de presupus că păstrare mai bună și posibilitatea refrigerării alimentelor la toate clasele socioeconomice au scăzut ingerarea bacteriilor exogene. Rămâne incert dacă aclorhidria iatrogenă indusă prin folosirea răspândită și prelungită a antagoniștilor histaminici va genera o creștere a consumului gastric de tip intestinal.

Câțiva factori etiologici adiționali au fost asociați carcinomului gastric. Ulcerul gastric și polipii adenomatoși au fost ocazional implicați, dar datele care să arate o relație cauză-efect sunt neconvingătoare. O diferențiere clinică inadecvată între ulcerele gastrice benigne și carcinoamele ulcerante mici poate conta, în parte, pentru această prezumtivă asociere. Prezența unei hipertrofii extreme a pliurilor gastrice (ex.: boala Menetrier), dând impresia unei leziuni polipoide, a fost asociată cu o frecvență izbitoare a transformărilor maligne; în orice caz, asemenea hipertrofii nu reprezintă prezența unor polipi adenomatoși adevărați. S-a observat că indivizii cu grupa sanguină A au o incidență mai ridicată de cancer gastric decât cei cu grupa sanguină O; este posibil ca această observație să fie legată de diferențele dintre secrețiile mucoasei diferitelor grupe sanguine ABO, ducând la o protecție a mucoasei la carcinogeni mai mare sau mai mică. Nu au fost identificate asocieri între ulcerele duodenale și cancerul gastric.

Trăsături clinice Cancerele gastrice, când sunt superficiale și curabile chirurgical, nu produc de obicei simptome. Pe măsură ce tumorile devin mai extinse, pacienții pot acuza un disconfort insidios în abdomenul superior, variind în intensitate de la o sațietate postprandială vagă spre o durere continuă severă. Anorexia, adesea cu o ușoară greață, este foarte obișnuită, dar nu este o acuză de început. Pot fi observate eventuale pierderi în greutate, iar greața și voma sunt deosebit de proeminente în tumorile pilorului; disfagia poate fi un simptom major cauzat de leziuni ale cardiei. Nu există semne fizice timpurii ale bolii și descoperirea unei mase palpabile abdominale indică în general o creștere îndelungată și o extensie regională.

Carcinoamele gastrice se răspândesc prin extensie directă din peretele gastric către țesuturile perigastrice, aderând uneori la organele adiacente, ca pancreasul, colonul sau ficatul. Boala se răspândește și prin limfatice sau prin însămânțarea suprafeței peritoneale. Metastazele în nodulii limfatici intraabdominalii sau supraclaviculari apar frecvent, la fel ca și nodulii metastatici din ovare (tumora Krukenberg), în regiunea periombilicală („nodulul Sorei Mary Joseph") sau în fundul de sac peritoneal (întăritura Blumer palpabilă la tușeul rectal sau vaginal); pot apărea și ascite maligne. Ficatul este cea mai obișnuită zonă pentru răspândirea hematogenă a tumorei.

Prezența unei anemii datorate deficienței de fier la bărbați și sângerării oculte în scaun la ambele sexe, trebuie să determine o căutare a unor leziuni ascunse în tractul gastrointestinal. O asemenea evaluare atentă este de o importanță deosebită la pacienții cu gastrite atrofice sau cu anemii pernicioase. Trăsăturile clinice neobișnuite asociate adenocarcinoamelor gastrice includ tromboflebite migratorii, anemie hemolitică microangiopatică și acanthosis nigricans.

Diagnostic O examinare radiografică cu dublu contrast este cea mai simplă procedură de diagnosticare pentru evaluarea unui pacient cu acuze epigastrice. Folosirea tehnicii dublului contrast ajută la detectarea leziunilor mici prin îmbunătățirea detaliilor mucoasei. Stomacul trebuie dilatat la un moment dat în timpul fiecărei examinări radiografice, deoarece distensibilitatea scăzută poate fi singurul indiciu al unui carcinom difuz infiltrant. Deși ulcerele gastrice pot fi detectate destul de timpuriu, poate fi imposibilă deosebirea leziunilor benigne de cele maligne. Localizarea anatomică a ulcerului nu este ea însăși un indiciu al prezenței sau absenței cancerului.

Ulcerele gastrice ce par a fi benigne în radiografie prezintă probleme speciale. Unii medici cred că gastroscopia nu este obligatorie dacă rezultatul radiografiei este tipic benign, dacă o vindecare completă poate fi vizualizată cu ajutorul razelor X într-un interval de 6 săptămâni și dacă o radiografie cu contrast de urmărire obținută câteva luni mai târziu indică o imagine normală. În orice caz, recomandăm biopsia gastroscopică și citologie prin periaj pentru a exclude o malignitate. Este crucială identificarea ulcerelor gastrice maligne înainte de a penetra în țesuturile înconjurătoare, datorită ratei de curabilitate a leziunilor timpurii limitate la mucoasă sau submucoasă, care este mai mare de 80%. Deoarece carcinomul gastric este dificil a fi deosebit clinic sau radiografic de limfoamele gastrice, biopsiile endoscopice ar trebui făcute cât mai adânc posibil, datorită localizării submucoase a tumorilor limfoide.

Sistemul de stadializare a carcinomului gastric este prezentat în tabelul 92-3.

TRATAMENT

Îndepărtarea chirurgicală completă a tumorii, cu rezecția ganglionilor limfatici adiacenți oferă singura șansă de vindecare. În orice caz, aceasta este posibilă la mai puțin de o treime dintre pacienți. În general, o gastrectomie subtotală este tratamentul optim pentru pacienții cu carcinom distal, în timp ce o gastrectomie totală sau aproape totală este recomandată pentru tumorile mai proximale. Prognosticul după rezecția chirurgicală completă depinde de gradul de penetrare a tumorii în peretele stomacului și este, de asemenea, influențat advers de implicarea nodulilor limfatici regionali, invazia vasculară și conținutul anormal de ADN (aneuploidie), caracteristic observate la marea majoritate a pacienților americani. Ca rezultat, probabilitatea supraviețuirii după 5 ani pentru 25-30% dintre pacienții în Statele Unite care suferă rezecții complete ale cancerului gastric este de aproximativ 20% pentru tumorile distale și mai mică de 10% pentru tumorile proximale, cu recurențe continuând să apară cel puțin 8 ani după operație. În orice caz, în absența ascitelor și metastazelor extensive hepatice sau peritoneale, chiar și pacienților ale căror boli se crede a fi incurabile prin operație trebuie să li se ofere o încercare de rezecție a leziunii primare, din moment ce reducerea masei tumorii este cea mai bună formă de intervenție paliativă și poate crește probabilitatea beneficiului, dacă se administrează chimioterapie și/sau radioterapie.

Adenocarcinomul gastric este o tumoră relativ radiorezistentă, iar controlul adecvat al tumorii primare necesită o iradiere externă ce depășește toleranța structurilor înconjurătoare, precum mucoasa intestinală și măduva spinării. Ca urmare, rolul major al radioterapiei la pacienții cu cancer

gastric a fost limitat la usurarea durerii. Radioterapia singură după o rezecție completă nu prelungește supraviețuirea. În cazul unei boli nerezecabile chirurgical, limitată la epigastru, pacienții tratați cu 3500-4000 cGy nu trăiesc mai mult decât pacienții similari care nu primesc radioterapie; oricum, supraviețuirea a fost ușor prelungită când s-a administrat 5-fluorouracil (5-FU) în combinație cu radioterapie. În această situație clinică, 5-FU poate funcționa ca radiosensibilizator.

Administrarea de combinații de agenți citoxici la pacienții cu carcinom gastric avansat a fost asociată cu reduceri de peste 50% a masei tumorale măsurabile („răspuns parțial") la 30-50% din cazuri, oferind un beneficiu semnificativ indivizilor care răspund la tratament. Aceste combinații medicamentoase au inclus, în general 5-FU, și doxorubicină împreună cu mitomycină-C, cisplatin sau doze mari de methotrexat. În ciuda acestei rate încurajatoare a răspunsurilor pentru o afecțiune malignă considerată odată netratabilă, dispariția completă a masei tumorale rămâne rară; răspunsurile parțiale sunt tranzitorii, impactul general al unei astfel de terapii multidrog asupra supraviețuirii a fost o sursă de controverse. Folosirea profilactică (adjuvantă) a chimioterapiei după rezecția completă a unui cancer gastric, ca mijloc de eradicare a micrometastazelor nedetectabile clinic și pentru îmbunătățirea potențialului de vindecare, s-a dovedit a nu avea succes în general. Rolul unui astfel de tratament adjuvant, precum și al chimioterapiei preoperatorii („neoadjuvantă"), trebuie considerat ca fiind investigațional.

LIMFOMUL GASTRIC PRIMAR Limfomul primar al stomacului este relativ rar, fiind responsabil de mai puțin de 15% din afecțiunile maligne gastrice și de aproximativ 2% din toate limfoamele. Oricum, stomacul este cea mai frecventă localizare extraganglionară a limfoamelor, iar limfomul gastric a apărut cu o frecvență crescută în ultimii 20 de ani. Boala este dificil de deosebit clinic de adenocarcinomul gastric; ambele tumori sunt cel mai des detectate în a șasea decadă de viață; încep cu dureri epigastrice, sațietate precoce și fatigabilitate generalizată; sunt caracterizate, de obicei, de ulcerații pe mucoasă îngroșată, neregulată, demonstrate prin radiografia cu dublu contrast. Diagnosticul de limfom gastric poate fi pus ocazional prin periaj citologic al mucoasei gastrice, dar necesită de obicei o biopsie în momentul efectuării endoscopiei gastrice sau laparotomiei. Eșecul biopsiei gastroscopice de a detecta limfomul într-un caz dat nu trebuie interpretat ca fiind concluziv, din moment ce biopsiile superficiale pot rata infiltratul limfoid mai profund. Aspectul patologic macroscopic al limfomului gastric poate mima pe cel al adenocarcinomului, constând fie într-o leziune voluminoasă ulcerată localizată în corpul sau antrul stomacului, fie într-un proces difuz ce se întinde în toată submucoasa gastrică și se extinde chiar în duoden. Microscopic, marea majoritate a tumorilor limfoide gastrice sunt limfoame non-Hodgkin cu origine în celulele B; boala Hodgkin ce implică stomacul este extrem de rară. Histologic, aceste tumori pot fi de la procese superficiale bine diferențiate [țesut limfoid asociat mucoasei (TLAM)] până la limfoame cu celule mari. Infecția cu *H. pylori*, aceeași bacterie asociată cu dezvoltarea de adenocarcinom gastric, pare să crească riscul de limfom gastric, în general, și de limfom TLAM în particular. Limfoamele gastrice se răspândesc inițial în ganglionii limfatici regionali (deseori în inelul Waldeyer), iar apoi pot disemina. Limfoamele gastrice sunt stadializate ca și celelalte limfoame (capitolul 113).

TRATAMENT

Limfomul gastric primar este o boală mult mai tratabilă decât adenocarcinomul stomacului, fapt ce subliniază necesitatea punerii diagnosticului corect. Tratamentul antibiotic pentru eradicarea infecției cu *H. pylori* a dus la scăderea la aproximativ jumătate a limfoamelor TLAM și trebuie avut în vedere înainte de efectuarea intervenției chirurgicale, radioterapiei sau chimioterapiei la pacienții având astfel de tumori. Gastrectomia subtotală, urmată, de obicei, de chimioterapie combinată, a dus la rate de supraviețuire la 5 ani de 40-60% la pacienții cu limfoame localizate cu grad mare de diferențiere. Necesitatea acestei intervenții chirurgicale a fost pusă sub semnul întrebării, mai ales la pacienții cu semne radiologice preoperatorii de afectare ganglionară, pentru care a fost propusă chimioterapia singură, ca modalitate de înlocuire a rezecției. Îngrijorările anterioare, legate de faptul că distrucția rapidă a masei limfomului prin chimioterapie ar putea duce la hemoragii ce amenință viața, pare să fi fost domolite de rezultatele studiilor clinice. Deși în trecut a fost folosită radioterapia abdominală după rezecția chirurgicală, această practică a fost și ea pusă sub semnul întrebării, deoarece majoritatea recurențelor se dezvoltă în locuri situate la distanță de epigastru și, în consecință, în afara câmpurilor de radioterapie. Dacă în momentul laparatomiei se descoperă o boală larg răspândită, trebuie folosită chimioterapia combinată.

SARCOMUL GASTRIC (NELIMFOID) Leiomiosarcoamele sunt cele mai frecvente în acest grup de malignități gastrice și alcătuiesc aproximativ 1-3% din totalul neoplasmelor gastrice. Ele implică cel mai frecvent pereții anterior și posterior ai fornixului gastric și deseori ulcerează și sângerează. Chiar acele leziuni care apar benigne la examenul histologic se pot comporta într-o manieră malignă. Leiomiosarcoamele invadează rareori viscerele adiacente și, în mod caracteristic, nu metastazează în ganglionii limfatici, dar se pot însămânța în ficat și plămâni. Tratamentul de elecție este rezecția chirurgicală. Chimioterapia combinată trebuie rezervată pacienților cu boală metastatică.

CANCERUL COLORECTAL

INCIDENȚĂ Cancerul intestinului gros este secundar numai cancerului pulmonar ca și cauză de deces prin cancer în Statele Unite. În 1996, au apărut aproximativ 133500 de noi cazuri, ce au avut ca rezultat 54900 de decese. Rata incidenței acestei afecțiuni maligne deosebit de frecvente nu s-a modificat substanțial în ultimii 40 de ani, deși, dintr-un motiv oarecare, rata mortalității a scăzut în ultimii ani, mai ales în rândul femeilor. Cancerul colorectal apare în general la indivizii de 50 de ani sau mai bătrâni.

POLIPII ȘI PATOGENEZA MOLECULARĂ Majoritatea cancerelor colorectale, indiferent de etiologie, se crede că provin din polipi adenomatoși. Un polip este o protruziune a mucoasei, vizibilă macroscopic, și poate fi clasificat histologic ca hamartom nonneoplazic (*polip juvenil*), proliferare mucoasă hiperplazică (*polip hiperplazic*) sau ca polip adenomatos. Numai adenoamele sunt clar premaligne și numai o minoritate din aceste leziuni vor evolua vreodată spre cancer.

Studiile populaționale de screening și examinările autopsice au arătat că polipii adenomatoși pot fi găsiți în colon la aproximativ 30% din persoanele de vârstă mijlocie sau bătrâni. Pe baza acestei prevalențe și a incidenței cunoscute a cancerelor colorectale, pare că mai puțin de 1 procent din polipi devin vreodată maligni. Majoritatea polipilor nu produc simptome și rămân nedetectați clinic. Se poate găsi sânge ocult în scaun la mai puțin de 5 la sută din pacienții cu astfel de leziuni.

Au fost descrise un număr de modificări moleculare în ADN-ul obținut din polipi adenomatoși, leziunile displazice și polipii ce conțin focare microscopice de celule tumorale (carcinoame in situ), care se crede că reprezintă un proces cu multe etape în evoluția mucoasei colonice normale spre carcinomul invaziv ce amenință viața. Aceste etape de dezvoltare

spre carcinogeneză includ mutații punctiforme în protooncogena K-*ras*; hipometilarea ADN-ului, ce duce la activarea genelor; pierderea de ADN („pierdere alelică") la situsul unei gene de supresie tumorală [gena polipozei adenomatoase a colonului (PAC)] localizată pe brațul lung al cromozomului 5 (5q21); pierderea alelică la situsul unei gene supresor tumoral localizată pe cromozomul 18q [așa numita genă deletată în cancerul colorectal (DCC)]; și pierderea alelică la nivelul cromozomului 17p, asociată cu mutații în gena de supresie tumorală *p53* (vezi capitolul 84). Astfel, patternul proliferativ alterat al mucoasei colonice, care are ca rezultat progresia spre polip și apoi spre carcinom, poate implica activarea mutațională a unei oncogene, urmată de și cuplată cu pierderea de gene care în mod normal supresează tumorogeneza. În timp ce modelul prezent include cinci astfel de alterări moleculare, altele sunt probabil implicate în procesul carcinogenic. Rămâne incert dacă aberațiile genetice apar totdeauna într-o ordine definită. Oricum, pe baza acestui model se crede că neoplazia se dezvoltă numai în acei polipi în care au loc toate aceste evenimente mutaționale.

Clinic, probabilitatea ca un polip adenomatos să devină cancer depinde de aspectul macroscopic al leziunii, de caracterele histologice și de mărimea sa. Polipii adenomatoși pot fi pediculați (ca o tulpină) sau sesili (cu baza groasă). Cancerele se dezvoltă mai frecvent la polipii sesili. Histologic, polipii adenomatoși pot fi tubulari, viloși (ex.: papilari) sau tubuloviloși. Adenoamele viloase, care în majoritate sunt sesile, se malignizează de trei ori mai des decât adenoamele tubulare. Probabilitatea ca orice leziune polipoidă din intestinul gros să conțină un cancer invaziv este legată de mărimea polipului, fiind neglijabilă (< 2%) pentru leziunile mai mici de 1,5 cm, intermediară (2 până la 10%) pentru leziunile cu dimensiuni de 1,5 până la 2,5 cm și substanțială (10%) pentru leziunile mai mari de 2,5 cm.

După detectarea unui polip adenomatos, întreg intestinul gros ar trebui vizualizat endoscopic sau radiologic, deoarece leziunile sincrone sunt prezente în aproximativ o treime din cazuri. Colonoscopia trebuie apoi repetată periodic, chiar în absența unei malignități anterioare dovedite, deoarece acești pacienți au o probabilitate de 30 până la 50% de a dezvolta un alt adenom și au un risc mai mare decât media de a dezvolta un carcinom colorectal. Se crede că polipii adenomatoși necesită mai mult de 5 ani de creștere înainte de a deveni semnificativi clinic; rezultatele unui studiu randomizat condus de Grupul Național de Studiu al Polipilor a indicat că nu e necesară colonoscopia mai des decât o dată la 3 ani.

ETIOLOGIE ȘI FACTORI DE RISC Factorii de risc pentru dezvoltarea cancerului colorectal sunt cuprinși în tabelul 92-4.

Dieta Etiologia majorității cazurilor de cancer al intestinului gros pare a fi legată de factorii de mediu. Boala apare mai des la populațiile cu nivel socioeconomic ridicat, care trăiesc în zonele urbane. Studii epidemiologice în variate țări au documentat o corelare directă între mortalitatea prin cancer colorectal și consumul per capita de calorii, proteine din carne și grăsimi și ulei alimentar, precum și cu creșteri ale concentrației colesterolului și cu mortalitatea prin boli ale arterelor coronare. Orice variație geografică a incidenței nu pare a fi legată de diferențele genetice, din moment ce grupurile de emigranți tind să-și asume ratele de incidență a cancerului intestinului gros din țările de adopție. Mai mult chiar, grupuri populaționale precum mormonii și adventiștii de ziua a șaptea, al căror stil de viață și obiceiuri alimentare diferă oarecum de cele ale vecinilor lor, au rate ale incidenței și mortalității prin cancer colorectal care sunt semnificativ mai mici decât cele așteptate, în timp ce apariția cancerului colorectal a crescut în Japonia, deoarece națiunea a adoptat o dietă mai „vestică". De aceea, se admite că patternurile alimentare influențează dezvoltarea cancerului colorectal. Cel puțin două ipoteze au fost propuse pentru a explica această relație, nici una din ele nefiind deplin satisfăcătoare.

Grăsimile animale Pe baza asocierii cancerului colorectal cu hipercolesterolemia și bolile arterelor coronare, precum și pe baza incidenței crescute a tumorilor intestinului gros în zonele geografice unde carnea este un produs principal în alimentație, s-a sugerat că ingestia de grăsimi animale duce la o proporție crescută a anaerobilor în microflora intestinală, având ca rezultat conversia acizilor biliari normali în carcinogeni. Această ipoteză provocatoare este susținută de mai multe raportări de cantități crescute de anaerobi fecali în scaunele pacienților cu cancer colorectal. Mai mult, studii prospective de cohortă și studii caz control asupra unui mare număr de oameni au arătat un risc considerabil crescut de a dezvolta adenoame și carcinoame colorectale asociat cu nivele de colesterol seric crescute și cu diete bogate în grăsimi animale (dar nu și vegetale).

Fibrele Observația că negrii Bantu din Africa de Sud ingeră o dietă mult mai bogată în fibre nedigerabile, produc mult mai frecvent scaune voluminoase și au o incidență mai scăzută a cancerelor intestinului gros decât similarii lor din America și Europa a dus la supoziția că rata mai mare a cancerelor colorectale în societatea vestică este în mare parte rezultatul unei ingestii scăzute de fibre alimentare. Această teorie sugerează că fibrele din dietă accelerează timpul tranzitului intestinal, reducând astfel expunerea mucoasei colonice la carcinogenii

Tabelul 92-3

Sistemul de stadializare pentru carcinomul gastric

			Date de la Colegiul American al Chirurgilor	
Stadiul	**TNM**	**Caracteristici**	**Nr. de cazuri, %**	**Supraviețuire la 5 ani, %**
O	Tis N0 M0	Ganglionar negativ; limitat la mucoasă	1	90
I A	T1 N0 M0	Ganglionar negativ; invazia laminei proprii sau a submucoasei	7	59
I B	T2 N0 M0	Ganglionar negativ; invazia muscularei proprii	10	44
II	T1 N2 M0 T2 N1 M0	Ganglionar pozitiv; invazie dincolo de mucoasă dar limitată la perete		
		sau		
	T3 N0 M0	Ganglionar negativ; extindere prin perete	17	29
III A	T2 N2 M0 T3 N2 M0	Ganglionar pozitiv; invazia muscularei proprii sau prin perete	21	15
III B	T4 N0-1 M0	Ganglionar negativ, aderența la țesuturile înconjurătoare	14	9
IV	T4 N2 M0	Ganglionar pozitiv; aderența la țesuturile înconjurătoare		
		sau		
	T1-4 N0-2 M1	Metastaze la distanță	30	3

Tabelul 92-4

Factori de risc pentru dezvoltarea cancerului colorectal
Alimentația
Grăsimile animale
? Fibrele
Sindroame ereditare (transmitere autozomal dominantă)
Polipozele colonice
Sindroamele nonpolipozice (sindromul Lynch)
Boala intestinală inflamatorie
Bacteriemia cu *Streptococcus bovis*
Ureterosigmoidostomia
? Folosirea tutunului

potențiali și diluând acești carcinogeni prin volumul fecal mărit. O astfel de supoziție pare oarecum simplistă când este supusă unui control minuțios. Deși o ingestie crescută de fibre crește volumul fecalelor, nu există o dovadă mai clară că o ingestie mai mare de fibre scurtează consistent timpul de tranzit al scaunului. În plus, în ciuda ingestiei în general mai mare de fibre din țările cu incindență mică, diferențele de mediu între țările în curs de dezvoltare și cele industrializate sunt nenumărate și includ și alte variabile alimentare, precum consumul de carne și grăsimi. În final, o dietă săracă în fibre poate duce la constipație și condiții asociate, precum diverticulozele. Dacă dieta săracă în fibre singură ar fi un factor semnificativ în cancerul colorectal, indivizii cu diverticuloză ar avea un risc mai mare de a dezvolta tumori ale intestinului gros; nu pare a fi cazul de așa ceva.

Astfel, ponderea dovezilor epidemiologice implică în mod clar dieta ca fiind un factor etiologic major pentru cancerul colorectal. Datele disponibile asociază puternic ingestia mare de grăsimi animale cu cancerul intestinului gros.

FACTORII ȘI SINDROAMELE EREDITARE Nu mai puțin de 25% din pacienții cu cancer colorectal pot avea un istoric familial de boală, sugerând o predispoziție ereditară. Astfel de cancere ale intestinului gros, moștenite, pot fi împărțite în două grupe principale: sindroamele de polipoză, bine studiate, dar rare, și sindroamele nonpolipoză, mai frecvente și din ce în ce mai bine definite (tabelul 92-5).

Polipoza colonică Polipoza colonică (polipoza familială a colonului) este o afecțiune rară, caracterizată prin apariția a mii de polipi adenomatoși pe tot intestinul gros. Ea se transmite într-o manieră autozomal dominantă; se crede că pacienții ocazionali fără istoric familial au dezvoltat afecțiunea datorită unei mutații spontane. Studiile moleculare au asociat polipoza colonică cu o deleție pe brațul lung al cromozomului 5 (incluzând gena APC), atât în celulele neoplazice (mutație somatică), cât și în cele normale (mutație în linia germinală). S-a stipulat ipoteza că pierderea acestui material genetic (pierdere alelică) are ca rezultat absența genelor de supresie tumorală ai căror produși proteici ar inhiba în mod normal creșterea neoplazică. Prezența de tumori osoase și ale țesuturilor moi adăugată la polipii colonici caracterizează un subgrup de polipoze colonice cunoscute drept *sindrom Gardner*, în timp ce apariția de tumori maligne ale sistemului nervos central, acompaniind polipoza colonică, definesc *sindromul Turcot*. Polipii colonici din toate aceste afecțiuni sunt rareori prezenți înainte de pubertate și sunt evidenți în general la indivizii afectați până la vârsta de 25 de ani. Dacă polipoza nu este tratată chirurgical, cancerul colorectal se va dezvolta la aproape toți pacienții, înainte de vârsta de 40 de ani. Polipoza colonică a fost studiată intensiv și pare a rezulta dintr-un defect al mucoasei colonice ce duce la un pattern proliferativ anormal și la o capacitate alterată de reparare celulară după expunerea la radiații sau lumină ultravioletă. Odată ce sunt detectați polipii multipli ce constituie polipoza colonică, pacienții trebuiesc supuși unei colectomii totale. În trecut, era neclar dacă abordarea operatorie optimă în astfel de situații clinice era rezecția întregului colon și a rectului, lăsând un pacient tânăr cu ileostomă permanentă, sau era realizarea unei ileoproctostome. Din moment ce ultima procedură reține rectul distal și sfincterul anal, ea îl plasa pe pacient într-un risc continuu de a dezvolta cancer în rectul restant și necesita supraveghere rectoscopică anuală sau semianuală. Dezvoltarea tehnicilor anastomotice ileoanale permite îndepărtarea întregului intestin, cu păstrarea sfincterului anal; acesta pare a fi cel mai bun tratament. Terapia medicală cu antiinflamatorii nesteroidiene, precum sulindacul, scade numărul și dimensiunile polipilor la pacienții cu polipoză colonică; oricum, acest efect asupra polipilor este numai temporar. Colectomia rămâne terapia primară pentru pacienții cu polipoză colonică, care sunt deseori în prepubertate când se pune diagnosticul părintelui, au un risc de 50% pentru eventuala dezvoltare a acestei boli premaligne și trebuie investigați atent prin sigmoidoscopie anuală cu tub flexibil până la vârsta de 35 de ani. Această rectosigmoidoscopie este o procedură de screening suficientă, deoarece polipii tind să fie distribuiți egal de la cec până la anus, făcând tehnicile mai invazive și mai scumpe, precum colonoscopia și clisma baritată, nenecesare. Testele pentru sânge ocult în scaun sunt o manevră de screening inadecvată. O metodă alternativă și încă experimentală de identificare a purtătorilor acestei tare moștenite este testarea ADN-ului celulelor mononucleare din sângele periferic pentru a descoperi prezența genei APC mutante. Detectarea unei astfel de mutații în linia germinală poate duce la diagnosticul definitiv înainte de dezvoltarea polipozei.

Cancerul colonic nonpolipozic ereditar Cancerul colonic nonpolipozic ereditar (CCNPE), cunoscut și ca sindromul Lynch, este o altă afecțiune moștenită într-o manieră autozomal dominantă. El are următoarele caracteristici: prezența a trei sau mai multe rude cu cancer colorectal demonstrat histologic, din care una este rudă gradul întâi cu celelalte două; unul sau mai multe cazuri de cancer colorectal în familie, diagnosticat

Tabelul 92-5

Sindroame polipozice gastrointestinale ereditare (autozomal dominante)

Sindromul	Distribuția polipilor	Tipul histologic	Potențial malign	Leziuni asociate
Polipoza colonică familială	Intestinul gros	Adenom	Obișnuit	Fără
Sindrom Gardner	Intestinul gros și subțire	Adenom	Obișnuit	Osteoame, fibroame, lipoame, chiste epidermoide, cancere ampulare
Sindrom Turcot	Intestin gros	Adenom	Obișnuit	Tumori cerebrale
Sindrom nonpolipoid (sindromul Lynch)	Intestin gros (deseori proximal)	Adenom	Comun	Tumori endometriale și ovariene
Sindromul Peutz-Jeghers	Intestinul subțire și gros, stomacul	Hamartom	Rar	Pigmentări musculocutanate; tumori de ovar, sân, pancreas, endometru
Polipoza juvenilă	Intestinul subțire și gros, stomac	Hamartom, rareori progresând spre adenom	Rar	Variate anomalii congenitale

înaintea vârstei de 50 de ani; și cancer colorectal ce implică cel puțin două generații. În contrast cu polipoza colonică, CCNPE este asociat cu o frecvență neobișnuit de mare a cancerului ce apare în intestinul gros proximal. Vârsta medie de apariție a unui adenocarcinom este sub 50 de ani, ceea ce este cu 10 până la 15 ani mai mică decât vârsta medie pentru populația generală. Familiile cu CCNPE includ deseori indivizi cu multiple cancere primare; asocierea cancerului colorectal fie cu carcinoamele ovariene, fie cu carcinoamele endometriale este deosebit de puternică la femei. Se recomandă ca membrii acestor familii să facă colonoscopie bianuală, începând de la vârsta de 25 de ani, cu ultrasonografie pelvină intermitentă și biopsie endometrială pentru femeile potențial afectate. CCNPE este asociat cu mutații pe linia germinală ale mai multor gene, în special *hMSH 2* de pe cromozomul 2 și *hMLH 1* de pe cromozomul 3. Aceste mutații duc la erori în replicarea ADN-ului și se crede că ar avea ca rezultat instabilitatea ADN-ului, datorită reparării defectuoase a erorilor ADN, ce are ca efect creșterea celulară anormală și dezvoltarea de tumori.

BOALA INFLAMATORIE INTESTINALĂ (vezi și capitolul 286) Cancerul intestinului gros reprezintă o complicație deloc rară la pacienții cu boală inflamatorie intestinală cu evoluție îndelungată. Neoplasmele par a se dezvolta mai frecvent la pacienții cu colită ulceroasă decât la cei cu colită granulomatoasă, dar această impresie poate rezulta, în parte, din dificultățile ocazionale în diferențierea acestor două afecțiuni. Riscul de cancer colorectal la un pacient cu boală inflamatorie intestinală este relativ mic în timpul primilor 10 ani de boală, dar apoi pare a crește la o rată de aproximativ 0,5 până la 1% anual. Ratele cumulative, derivate probabilistic, ale cancerelor la astfel de pacienți simptomatici au luat valori de la 8 la 30% după 25 de ani. Riscul este considerat, în general, mai mare pentru pacienții mai tineri cu pancolită.

Supravegherea cancerelor la pacienții cu boală inflamatorie intestinală este nesatisfăcătoare. Simptomele precum diareea cu sânge, crampele abdominale și obstrucția, care pot semnala apariția unei tumori, sunt similare cu acuzele determinate de o acutizare a bolii de bază. La pacienții cu istoric de boală intestinală inflamatorie ce durează de 15 ani sau mai mult, care continuă să aibe exacerbări, îndepărtarea chirurgicală a colonului poate reduce semnificativ riscul de cancer și poate elimina organul țintă al bolii gastrointestinale cronice de bază. Valoarea tehnicilor de supraveghere, precum colonoscopia cu biopsie de mucoasă și periaj la indivizii mai puțin simptomatici cu boală inflamatorie intestinală, este incertă. Scopul unor astfel de proceduri a fost identificarea displaziilor premaligne ale mucoasei, justificând astfel intervenția chirurgicală. Lipsa de uniformitate în ceea ce privește criteriile patologice ce caracterizează displazia și absența datelor că o astfel de supraveghere reduce dezvoltarea de cancere letale, au făcut din această practică costisitoare un subiect de controversă.

ALTE AFECȚIUNI CU RISC ÎNALT **Bacteriemia cu *Streptococcus bovis*** Din motive necunoscute, indivizii care fac endocardite sau septicemii cu această bacterie fecală par a avea o incidență crescută a tumorilor colorectale oculte și, posibil, și a cancerelor gastrointestinale superioare. Screeningul endoscopic sau radiologic pare recomandabil.

Ureterosigmoidostomia Există o incidență de 5 până la 10% a cancerului colonic la un interval de 15-30 de ani după ureterosigmoidostomiile făcute pentru a corecta extrofia congenitală de vezică urinară. Neoplasmele se găsesc în mod caracteristic într-o zonă distală față de implantul ureteral, unde mucoasa colonică este expusă cronic atât la urină, cât și la fecale.

Fumatul Studii prospective de cohortă au legat fumatul de dezvoltarea adenoamelor colorectale, în special după mai mult de 35 de ani de fumat. Nu a fost propusă încă nici o explicație biologică pentru această asociere.

PREVENIREA PRIMARĂ Au fost stabilite ca posibili inhibitori ai cancerului colorectal mai multe substanțe sintetice sau naturale administrate oral. Cea mai eficientă clasă de astfel de agenți chimiopreventivi este cea a aspirinei și celorlalte antiinflamatoare nesteroidiene, despre care se crede că ar supresa proliferarea celulară prin inhibarea sintezei de prostaglandine. Studiile caz-control au indicat faptul că folosirea regulată a aspirinei reduce riscul de adenoame și carcinoame colonice, precum și riscul de moarte prin cancer al intestinului gros; acest efect inhibitor asupra carcinogenezei colonice pare a crește cu durata folosirii medicamentului. În timp ce vitaminele antioxidante, precum acidul ascorbic, tocoferolii și β-carotenii prezente în dietele bogate în fructe și vegetale, care au fost asociate cu rate mai mici de cancer colorectal, într-un studiu prospectiv randomizat ele au fost găsite a fi ineficiente ca mijloace de reducere a incidenței adenoamelor ulterioare la pacienții care au suferit extirparea chirurgicală a unui adenom colonic. Terapia de substituție cu estrogeni a fost asociată, în studiile de cohortă prospective, cu o reducere a riscului de cancer colorectal la femei, probabil printr-un efect asupra sintezei și compoziției acizilor biliari. Este posibil ca reducerea, altfel neexplicată, a mortalității prin cancer colorectal la femei să fie rezultatul folosirii răspândite a substituției estrogenice la indivizii în postmenopauză. De asemenea, s-a observat că suplimentele orale de calciu inhibă proliferarea celulelor epiteliale colonice, dar eficacitea în prevenirea cancerului nu a fost dovedită.

SCREENINGUL Rațiunea de a exista pentru programele de screening ale cancerelor colorectale este aceea că detectarea timpurie a neoplasmelor superficiale, localizate, la indivizii asimptomatici va crește rata de vindecare chirurgicală. Astfel de programe de screening par a fi indicate în mod deosebit indivizilor ce au un istoric familial de boală la rudele de gradul unu. Riscul relativ de a face cancer colorectal crește la 1,75 la astfel de persoane și poate fi chiar mai mare dacă ruda a fost afectată înainte de 60 de ani. Strategiile de screening au fost bazate pe presupunerea că mai mult de 60% din leziunile timpurii sunt localizate în rectosigmoid, făcându-le accesibile rectosigmoidoscopiei rigide. Oricum, din motive neexplicate, a fost o scădere considerabilă, în timpul ultimelor câteva decenii, a proporției de cancere ale intestinului gros ce apar în rect, cu o creștere corespunzătoare a proporției de cancere în colonul descendent proximal. Astfel, potențialul rectosigmoidoscopiei rigide de a detecta un număr suficient de neoplasme oculte, pentru a face procedura eficientă din punct de vedere al costului, a fost pus sub semnul întrebării. Cu toate acestea, în sprijinul examinării periodice cu rectosigmoidoscopul rigid vine un studiu caz-control ce raportează o scădere a mortalității prin cancere ale intestinului gros distal la indivizii care au fost supuși unui astfel de screening. Disponibilitatea sigmoidoscoapelor flexibile cu fibră optică care permit operatorilor antrenați să vizualizeze colonul pe mai mult de 60 cm ar trebui să crească mai mult detectarea cancerelor și să rezolve această problemă.

Majoritatea programelor direcționate spre detectarea timpurie a cancerelor colorectale s-a focalizat pe examinările rectale prin tușeu și pe testele scaunului pentru prezența sângerărilor oculte. Tușeul rectal trebuie să facă parte din orice examen fizic de rutină la adulții de peste 40 de ani, servind drept test screening pentru cancerul de prostată la bărbați, componentă a examenului pelvin la femei și manevră ieftină de detectare a maselor rectale. Dezvoltarea testerelor Hemoccult a facilitat mult detectarea sângelui ocult din fecale. Din nefericire, chiar când se efectuează în mod optim, testul Hemoccult are limitări majore ca tehnică de screening. Aproximativ 50% din pacienții cu cancere colorectale dovedite au un test Hemoccult fecal negativ, ce corespunde cu patternul de sângerare intermitentă al acestor tumori. Când au fost testate cohorte aleatorii de

persoane asimptomatice, 2 până la 4% aveau scaune Hemocult-pozitive. Cancerele colorectale s-au găsit numai la 5 până la 10% din aceste cazuri „test-pozitive", cu detectarea polipilor benigni la încă 20 până la 30%. În consecință, un neoplasm colorectal nu va fi găsit la majoritatea indivizilor asimptomatici cu sânge ocult în scaun. Cu toate acestea, persoanele găsite a avea scaun Hemocult-pozitiv sunt supuse de rutină evaluărilor medicale ulterioare, care includ sigmoidoscopia, clisma cu bariu și/sau colonoscopia – proceduri care nu numai că sunt neconfortabile și scumpe, dar sunt asociate cu un risc mic, dar definit, de complicații semnificative. Costurile în plus ale acestor studii ar părea justificate dacă s-ar putea arăta că micul număr de pacienți depistați cu neoplasme oculte datorită screeningului cu Hemocult au un prognostic îmbunătățit și o viață mai lungă. Studii controlate prospective ce se adresează acestei probleme sunt în curs de desfășurare. Unul din aceste studii, condus de Universitatea din Minnesota și implicând mai mult de 46000 de participanți, a raportat o reducere statistic semnificativă a mortalității prin cancer colorectal la indivizii ce fac screening anual. Oricum, acest beneficiu a apărut numai după mai mult de 13 ani de urmărire și a fost extrem de scump de realizat, din moment ce toate testele pozitive (din care majoritatea erau fals-pozitive) au fost urmate de colonoscopie. Mai mult decât atât, aceste examinări colonoscopice pot să fi reprezentat „selecția prin șansă" a unui screening endoscopic mai eficient și pot să fi oferit oportunitatea prevenirii cancerului, prin îndepărtarea polipilor adenomatoși potențial premaligni.

Tehnicile de screening pentru cancerul intestinului gros la indivizii asimptomatici rămân nesatisfăcătoare. Recomandările agențiilor guvernamentale și private sunt contradictorii. În prezent, Societatea Americană pentru Cancere sugerează tușee rectale anuale începând de la vârsta de 40 de ani, screening fecal cu Hemocult anual începând de la vârsta de 50 de ani și sigmoidoscopie (preferabil flexibilă) la fiecare 3 până la 5 ani, începând cu vârsta de 50 de ani pentru indivizii asimptomatici care nu au nici unul din factorii de risc înalt pentru cancerul colorectal. Folosirea colonoscopiei pentru screening nu a fost încă examinată sistematic. Sunt necesare tehnici de screening mai eficiente, poate tehnici care să profite de modificările moleculare care au fost descrise la aceste tumori. O analiză a ADN-ului obținut din scaun pentru descoperirea mutațiilor specifice în protooncogena *ras* la pacienții cu istoric de cancer colorectal reprezintă un prim pas în această direcție.

TRĂSĂTURI CLINICE **Simptome la prezentare** Simptomele variază cu localizarea anatomică a tumorii.

Din moment ce scaunul este relativ lichid și trece prin valva ileocecală în colonul drept, neoplasmele ce apar în cec și colonul ascendent pot deveni destul de mari, îngustând semnificativ lumenul intestinal, fără a avea ca rezultat nici un simptom obstructiv sau modificări notabile ale însușirilor colonului. Leziunile colonului drept ulcerează frecvent, ducând la pierderi de sânge cronice insidioase, fără o modificarea a aspectului scaunului. În consecință, pacienții cu tumori ale colonului ascendent se prezintă deseori cu simptome precum fatigabilitate, palpitații și chiar angină pectorală și se descoperă că au o anemie hipocromă microcitară, ce indică o deficiență de fier. Oricum, din moment ce cancerul poate sângera intermitent, un test întâmplător pentru prezența de sânge ocult în scaun poate fi negativ ca rezultat, prezența neexplicată a unei anemii cu deficit de fier la orice adult (cu excepția posibilă de femei multipare, în premenopauză) mandatează o vizualizare endoscopică și/sau radiografică a întregului intestin gros (figura 92-1). Din motive necunoscute, negrii au o incidență mai mare a leziunilor colonului drept decât albii.

Din moment ce scaunul devine mai concentrat pe măsură ce trece în colonul transvers și descendent, tumorile ce apar acolo tind să amenințe trecerea scaunului, având ca rezultat dezvoltarea de crampe abdominale, obstrucția ocazională și chiar perforația. Radiografiile abdominale relevă deseori leziuni constrictive, anulare, caracteristice („cotor de măr" sau „inel pentru șervețele") (figura 92-2).

Neoplasmele ce apar în rectosigmoid sunt deseori asociate hematochezie, tenesme și îngustări ale diametrului scaunului; cu toate acestea, anemia este o constatare rară. Din moment ce aceste simptome îi pot face pe pacienți și pe medicii lor să suspecteze prezența hemoroizilor, apariția sângerărilor rectale și/sau a obiceiurilor intestinale modificate necesită un tușeu rectal și o rectosigmoidoscopie prompte.

Stadializare, factori de prognostic și modalități de diseminare Prognosticul indivizilor care au cancer colorectal este strâns legată de adâncimea penetrării tumorii în peretele intestinal și de prezența atât a implicării nodulilor limfatici regionali, cât și a metastazelor la distanță. Aceste variabile sunt încorporate într-un sistem de stadializare introdus de Dukes și aplicat recent la o metodă de clasificare TNM, în care T reprezintă adâncimea penetrației tumorale, N prezența implicării nodulilor limfatici, iar M prezența sau absența metastazelor la distanță (tabelul 92-6). Pacienții cu leziuni superficiale care nu penetrează în musculară și nu implică nodulii limfatici regionali sunt desemnați ca având boala în *stadiul A* (T1N0M0); pacienții cu tumori care au penetrat mai adânc, dar nu s-au răspândit la nodulii limfatici, au boala în *stadiul B* [subclasificată ca *stadiul B1* (T2N0M0) dacă leziunile sunt limitate la musculară și ca *stadiul B2* (T3N0M0) dacă leziunile implică sau penetrează seroasa]; implicarea nodulilor limfatici regionali definește *stadiul C* (TxN1M0) de boală, iar răspândirea metastatică în zone precum ficatul, plămânii sau oasele indică *stadiul D* (TxNxM1) de boală. Cu excepția cazului că sunt prezente dovezi macroscopice ale bolii diseminate, este imposibil să se determine cu acuratețe stadiul de boală, înainte de rezecția chirurgicală și analiza anatomopatologică a mostrelor operatorii.

Majoritatea recurentelor după rezecția chirurgicală a cancerelor intestinului gros apar în primii 4 ani postoperator, făcând hotarul anului 5 un indicator de încredere al vindecării. Probabilitatea supraviețuirii la 5 ani pentru pacienții cu cancer colorectal este strâns asociată cu stadiul lor (tabelul 92-6). Această probabilitate a părut a se îmbunătăți în timpul ultimelor câtorva decenii, când s-au comparat stadii chirurgicale similare. Cea mai plauzibilă explicație pentru această îmbunătățire pare a fi stadializarea intraoperatorie și anatomopatologică mai minuțioasă. În particular, acordarea unei atenții mai mari a detaliilor anatomopatologice a arătat că prognosticul după rezecția unui cancer colorectal nu este legat numai de prezența sau absența implicării ganglionilor limfatici regionali, dar

Tabelul 92-6

Stadializarea și prognosticul pentru cancerul colorectal

Stadiul Dukes	Stadiul TNM	Stadiul Numeric	Descriere histologică	Supraviețuire aproximativă la 5 ani, %
A	T1N0M0	I	Cancer limitat la mucoasă și submucoasă	> 90
B1	T2N0M0	II	Cancer extins în musculară	85
B2	T3N0M0	II	Cancer extins în sau dincolo de seroasă	70 – 80
C	TxN1M0	III	Cancerul implică ganglionii limfatici regionali	35 – 65
D	TxNxM1	IV	Metastaze la distanță (ex.: ficat, plămâni, etc.)	5



FIGURA 92-1 Radiografie cu dublu contrast aer - bariu care relevă o tumoră sesilă a cecului la un pacient cu anemie feriprivă și scaun guaiac - pozitiv. La excizia chirurgicală, leziunea a fost un adenocarcinom în stadiul B.

poate fi mai precis evaluată prin numărul de noduli limfatici implicați (unul până la patru noduli limfatici, față de cinci sau mai mulți noduli limfatici). Alți predictori de prognostic prost după rezecția chirurgicală totală includ penetrare tumorii prin peretele intestinal în grăsimea pericolică, gradul scăzut de diferențiere histologică, perforația și/sau aderența tumorii la organele adiacente (crescând riscul de recurență adiacentă anatomic) și invazia venoasă de către tumoră (tabelul 92-7). În ciuda stadiului clinicopatologic, creșterea preoperatorie a titrului plasmatic de antigen carcinoembrionic (ACE) este sugestivă pentru eventuale recurențe tumorale. Prezența unui conținut anormal de ADN (aneuploidie) și delețiile cromozomiale specifice, cum ar fi pierderea alelică în cromozomul 18q (care implică gena DCC) în celulele tumorale, par să prezică un risc mai mare de diseminare metastatică, mai ales la pacienții cu boală în stadiul B2 (T3N0M0). În contrast cu celelalte carcinoame și sarcoame, prognosticul la indivizii cu cancer colorectal nu este influențat de dimensiunile leziunii primare când este adaptat la implicarea ganglionară și diferențierea histologică.

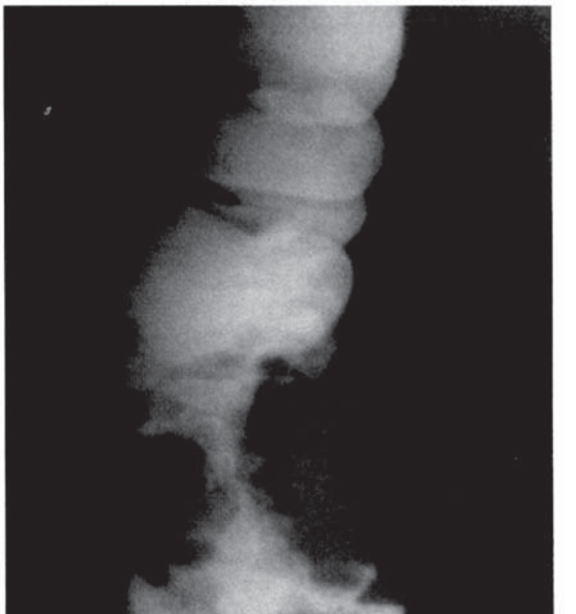


FIGURA 92-2 Adenocarcinom anular, constrictiv al colonului descendent. Imaginea radiografică a leziunii este denumită „cotor de măr" și este întotdeauna înalt sugestivă de malignitate.

Cancerele intestinului gros diseminează în general în ganglionii limfatici sau în ficat, pe calea circulației venoase portale. Ficatul reprezintă cea mai frecventă localizare viscerală a diseminărilor metastatice; el este locul inițial al răspândirii la distanță în o treime din cancerele colorectale recurente și a fost implicat la mai mult de două treimi din astfel de pacienți în momentul decesului. În general, cancerul colorectal metastazează rareori în plămâni, ganglionii limfatici supraclaviculari, oase sau creier, fără o răspândire anterioară în ficat. O excepție majoră de la această regulă apare la pacienții care au tumori primare în rectul distal, de unde celulele tumorale se pot răspândi prin plexul venos paravertebral, scăpând de sistemul venos port și ajungând astfel în plămâni sau ganglionii limfatici supraclaviculari, fără implicare hepatică. Supraviețuirea medie după detectarea metastazelor la distanță poate fi cuprinsă între 6-9 luni (hepatomegalie, anomalii hepatice) și 24-30 de luni (nodul hepatic mic identificat inițial prin nivelurile crescute ale ACE și TC ulterioară).

℞ TRATAMENT

Rezecția totală a tumorii este tratamentul optim când se detectează endoscopic sau radiologic o leziune malignă în intestinul gros. Înainte de intervenția chirurgicală, trebuie făcută o evaluare a prezenței bolii metastatice, care să includă un examen fizic complet, o radiografie toracică, evaluarea biochimică a funcțiilor ficatului și măsurarea nivelului plasmatic al ACE. Când este posibil, trebuie făcută o colonoscopie a întregului intestin gros, pentru a identifica neoplasmele sincrone și/sau polipii. Detectarea de metastaze nu ar trebui să excludă intervenția chirurgicală la pacienții cu simptome legate de tumoră, cum ar fi sângerările sau obstrucția gastrointestinală, dar deseori împinge spre folosirea unei proceduri operatorii mai puțin radicală. În momentul laparatomiei, întreaga cavitate peritoneală trebuie examinată, cu inspecția minuțioasă a ficatului, pelvisului și hemidiafragmelor și palparea cu grijă a întregii lungimi a intestinului gros. Ulterior recuperării după o rezecție completă, pacienții ar trebui observați atent timp de 5 ani prin examene fizice semianuale și măsurători anuale ale constantelor chimice sanguine. Dacă nu s-a făcut o colonoscopie preoperator, aceasta ar trebui făcută în primele câteva luni postoperator. Unele autorități preferă măsurarea nivelelor ACE plasmatic la intervale de 3 luni, datorită sensibilității acestui test ca marker al recurențelor tumorale nedetectabile altfel. Este indicată supravegherea ulterioară endoscopică sau radiologică a intestinului gros, probabil bianual, din moment ce pacienții care au fost vindecați de un cancer colorectal au o probabilitate de 3-5% de a dezvolta încă un cancer intestinal în timpul vieții și un risc mai mare de 15% de a dezvolta polipi adenomatoși. Recurențele anastomotice („pe linia de sutură") sunt rare la pacienții la care s-au lăsat margini ale rezecției chirurgicale adecvate și libere de tumoră.

Radioterapia pelvisului este în general recomandată pacienților cu cancer rectal, datorită probabilității de 30-40% de a face recurențe regionale după rezecția chirurgicală completă a tumorilor în stadiul B sau C, mai ales dacă acestea au penetrat seroasa. Se crede că această rată alarmant de mare a recurențelor locale se datorează faptului că spațiul anatomic

Tabelul 92-7

Factori de prognostic prost după rezecția chirurgicală totală a cancerului colorectal

Tumoră răspândită în ganglionii limfatici regionali
Numărul de ganglioni limfatici regionali implicați
Penetrare tumorală prin tot peretele intestinal
Aspect histologic de diferențiere slabă
Perforație
Aderență tumorală la organele adiacente
Invazie venoasă
Creșterea preoperatorie a titrului de ACE (> 5 ng/mL)
Aneuploidie
Deleție cromozomială specifică (pierdere alelică pe cromozomul 18q)

continuă în pelvis limitează extinderea rezecției și faptului că rețeaua limfatică bogată a peretelui lateral al pelvisului, imediat adiacent la rect, facilitează răspândirea timpurie a celulelor maligne în țesuturi inaccesibile chirurgical. Folosirea profilactică a radioterapiei, fie pre-, fie postoperator, reduce probabilitatea recurențelor pelvine, dar nu pare să prelungească supraviețuirea. Radioterapia preoperatorie este în mod clar indicată la pacienții cu cancere rectale mari, potențial nerezecabile, din moment ce astfel de leziuni fixate anatomic se pot micșora suficient pentru a permite îndepărtarea chirurgicală ulterioară. Radioterapia nu este eficientă în tratamentul primar al cancerelor colonice.

Chimioterapia la pacienții cu cancere colorectale avansate s-a dovedit a avea numai beneficii marginale. De la introducerea ei în studiile clinice, acum mai bine de 30 de ani, 5 FU a rămas cel mai eficient agent pentru această boală. Este la fel de folositor când se administrează singur, ca și atunci când se dă în combinație cu alte substanțe, dar folosirea lui are o probabilitate de numai 15-20% de a reduce masele tumorale măsurabile cu 50% sau mai mult (un răspuns parțial). În timp ce probabilitatea răspunsului tumoral pare a fi oarecum mai mare la pacienții cu metastaze hepatice atunci când astfel de chimioterapie este injectată direct în artera hepatică comparativ cu o venă periferică, tratamentul intraarterial este costisitor și toxic și nu pare să prelungească supraviețuirea. Administrarea concomitentă de acid folinic (cunoscut și ca leucovorin sau factorul citrovorum) îmbunătățește eficiența 5-FU-ului la pacienții cu cancer colorectal avansat, probabil prin amplificarea legăturii 5-FU la enzima sa țintă, timidilat sintetaza, crescând astfel supresia sintezei ADN-ului și citotoxicitatea însoțitoare. O îmbunătățire de trei ori a probabilității unui răspuns parțial se observă atunci când acidul folinic este combinat cu 5-FU; oricum, efectul asupra supraviețuirii pare a fi marginal, iar planul dozelor optime rămâne a fi definit.

Pacienții cu metastaze hepatice unice, fără semne clinice sau radiologice ale unei implicări tumorale adiționale, trebuie avuți în vedere pentru rezecție parțială de ficat, deoarece astfel de proceduri sunt asociate cu o rată de supraviețuire la 5 ani de 25-30%, atunci când sunt efectuate la pacienți selecționați și de către chirurgi experimentați.

Valoarea chimioterapiei și/sau radioterapiei postoperatorii a fost evaluată la pacienții cu cancere în stadiul B sau C ca mijloc de eradicare a micrometastazelor nedetectabile clinic și de creștere, în acest mod, a probabilității de vindecare. Administrarea de 5-FU adjuvant împreună cu agentul antihelmintic levamisol la pacienții cu cancere în stadiul C duce la o scădere de 40% a probabilității recurențelor și la o îmbunătățire modestă a supraviețuirii. Nu s-a observat nici un beneficiu statistic la pacienții cu tumori în stadiul B2. Se crede că levamisolul acționează ca imunomodulator nespecific. Sunt în curs cercetări comparative ale 5-FU și levamisolului față de 5-FU și acid folinic. În cancerul rectal, radioterapia postoperatorie, atunci când este combinată cu chimioterapia, pare a reduce probabilitate recurențelor regionale și a crește șansele de vindecare. Chimioterapia acționează ca un sensibilizator la radiații când se administrează indivizilor care au fost operați de cancer rectal, crescând efectul biologic al radioterapiei.

TUMORI ALE INTESTINULUI SUBȚIRE

Tumorile intestinului subțire formează doar 3-6% din neoplasmele gastrointestinale. Datorită rarității lor, un diagnostic corect este deseori întârziat. Simptomele abdominale sunt de obicei vagi și prost definite, iar investigațiile radiologice convenționale ale tractului intestinal superior și inferior apar deseori normale. Tumorile intestinului subțire ar trebui luate în considerație pentru diagnostic diferențial în următoarele situații: (1) episoade recurente, neexplicate de crampe abdominale; (2) accese intermitente de obstrucție intestinală, mai ales în absența unei boli inflamatorii intestinale sau a unor intervenții chirurgicale anterioare; (3) invaginație la adulți; și (4) semne de sângerare intestinală cronică, în prezența unor radiografii convenționale cu contrast negative. Procedura diagnostică de elecție este un studiu atent cu bariu al intestinului subțire; acuratețea diagnosticului poate fi îmbunătățită prin infuzarea bariului printr-un tub nazogastric plasat în duoden (enterocliză).

TUMORILE BENIGNE În general, este dificil de prevăzut aspectul histologic al tumorilor benigne de intestin subțire numai pe baze clinice și radiologice. Simptomatologia tumorilor benigne nu este distinctivă, durerea, obstrucția și hemoragia fiind cele mai frecvente simptome. Aceste tumori sunt descoperite, de obicei, în a cincea și a șasea decadă de viață, mai frecvent în intestinul subțire distal decât în cel proximal. Cele mai obișnuite tumori benigne sunt adenoamele, leiomioamele, lipoamele și angioamele.

Adenoamele Aceste tumori includ tumorile celulelor insulare și ale glandelor Brunner, precum și adenoamele polipoide. *Adenoamele celulelor insulare* sunt localizate ocazional în afara pancreasului; simptomele asociate sunt discutate în capitolul 95. *Adenoamele glandelor Brunner* nu sunt cu adevărat neoplazice, dar reprezintă o hipertrofie sau o hiperplazie a glandelor duodenale submucoase. Acestea apar ca noduli mici în mucoasa duodenală, care secretă un mucus alcalin foarte vâscos. Mai des, acestea sunt o descoperire radiologică accidentală care nu este asociată cu nici o boală clinică specifică.

Adenoamele polipoide Aproximativ 25% din tumorile benigne ale intestinului subțire sunt adenoame polipoide (vezi tabelul 92-5). Ele pot apărea ca leziune polipoidă unică sau, mai rar, ca adenoame papilare viloase. La fel ca și în colon, formele de tumori sesile sau papilare sunt uneori asociate cu un carcinom coexistent. Ocazional, pacienții cu sindrom Gardner (o variantă a polipozei colonice) dezvoltă adenoame premaligne în intestinul subțire; astfel de leziuni sunt în general în duoden. Tumorile polipoide multiple pot să apară pe tot intestinul subțire (și ocazional în stomac și colorect) în sindromul Peutz-Jeghers. Polipii sunt de obicei hamartoame (polipi juvenili), având un potențial scăzut de degenerare malignă. Cu această afecțiune autozomal dominantă sunt asociate depozite musculocutanate de melanină, precum și tumori de ovar, sân, pancreas și endometru.

Leiomioamele Aceste neoplasme se formează din componentele de mușchi neted ale intestinului și sunt, de obicei, intramurale, afectând mucoasa de deasupra. Ulcerațiile mucoasei pot determina hemoragii gastrointestinale de gravitate variată. Sunt frecvent întâlnite durerile abdominale intermitente, cu caracter de crampă.

Lipoamele Aceste tumori apar cu cea mai mare frecvență în ileonul distal și la valva ileocecală. Ele dau o imagine caracteristică radiolucentă, sunt de obicei intramurale și asimptomatice, dar ocazional sunt asociate cu sângerări.

Angioamele Cu toate că nu sunt adevărate neoplasme, aceste leziuni sunt importante, deoarece determină frecvent sângerări intestinale. Ele pot lua forma unei telangiectazii sau a unui hemangiom. Telangiectaziile multiple apar într-o formă neereditară, limitată la tractul gastrointestinal, sau ca parte a sindromului Osler-Rendu-Weber ereditar. Tumorile vasculare pot să ia forma hemangioamelor izolate, mai frecvent în jejun. Angiografia, mai ales în timpul sângerărilor, este procedeul de elecție în evaluarea acestor leziuni.

TUMORILE MALIGNE Deși rare, tumorile maligne ale intestinului subțire apar la pacienții cu enterită regională și sprue celiac care evoluează de mult timp, precum și la indivizii cu SIDA. În contrast cu tumorile benigne, tumorile maligne ale intestinului subțire sunt frecvent asociate cu febră, pierdere în greutate, sângerare și masă abdominală palpabilă. După carcinoamele ampulare (dintre care multe se formează din ductele biliare sau pancreatice), cele mai frecvente tumori maligne care apar pe intestinul subțire sunt adenocarcinoamele, limfoamele, tumorile carcinoide și leiomiosarcoamele.

Adenocarcinoamele Cele mai frecvente cancere primare ale intestinului subțire sunt adenocarcinoamele, care sunt responsabile de aproximativ 50% din tumorile maligne. Aceste neoplasme apar cel mai des în duodenul distal și jejunul proximal, unde tind să ulcereze și să determine hemoragie și obstrucție. Radiologic ele pot fi confundate cu boala ulceroasă duodenală cronică sau cu boala Crohn, dacă pacientul are o enterită regională ce evoluează de mai mult timp. Diagnosticul se pune cel mai bine prin endoscopie și biopsie sub vizualizare directă. Tratamentul de elecție este rezecție chirurgicală.

Limfoamele Implicarea limfomatoasă a intestinului subțire poate fi primară sau secundară. Un diagnostic de limfom intestinal primar necesită confirmare histologică într-un context clinic în care adenopatiile palpabile și hepatosplenomegalia sunt absente și nu există nici un semn de limfom pe radiografia toracică, TC, sau frotiul de sânge periferic sau la aspirația cu biopsie din măduva osoasă. În general, sunt prezente simptomele referitoare la intestinul subțire, acompaniate, de obicei, de o leziune evidentă anatomic. Limfoamele secundare constau într-o implicare a intestinului de către o malignitate limfatică ce se extinde de la ganglionii limfatici retroperitoneali sau mezenterici implicați și prin urmare este o manifestare a unui neoplasm sistemic generalizat. (vezi capitolul 113).

Limfoamele intestinale primare sunt responsabile de aproximativ 20% din malignitățile intestinului subțire. În esență, toate aceste neoplasme sunt limfoame non-Hodgkin; ele au de obicei, o structură histologică difuză, cu celule mari și, de obicei cu originea în celulele T. Limfoamele intestinale implică mai frecvent ileonul decât jejunul, care în schimb e mai frecvent afectat decât duodenul, un pattern ce oglindește cantitatea relativă de celule limfoide normale din aceste zone anatomice. Riscul de a face limfoame ale intestinului subțire este crescut la pacienții cu un istoric anterior de afecțiune malabsorbtivă (ex.: sprue celiac), enterită regională și funcție imună scăzută, datorită sindroamelor de imunodeficiență congenitale, transplantului de organe anterior, bolilor autoimune sau SIDA.

Dezvoltarea de mase nodulare localizate care îngustează lumenul are ca rezultate dureri periombilicale (înrăutățite de alimentație), precum și scăderea în greutate, vomă și obstrucții intestinale ocazionale. Diagnosticul de limfom al intestinului subțire poate fi suspectat prin apariția pe radiografiile cu contrast a unor patternuri precum infiltrarea și îngroșarea pliurilor mucoasei, noduli ai mucoasei, zone de ulcerații neregulate sau staza substanței de contrast. Diagnosticul poate fi confirmat prin explorarea chirurgicală și rezecția segmentului implicat. Ocazional, limfomul intestinal poate fi diagnosticat prin biopsia perorală a mucoasei intestinale, dar din moment ce boala implică în principal lamina propria, sunt necesare, de obicei, biopsii chirurgicale pe grosimea completă.

Rezecția tumorii constituie modalitatea inițială de tratament. Deși unor pacienți li s-a aplicat radioterapia postoperatorie după rezecția totală, majoritatea autorilor susțin tratamentul sistemic pe termen scurt cu chimioterapie combinată. Prezența frecventă a bolii diseminate intraabdominal în momentul diagnosticului și multicentricitatea ocazională a tumorii fac deseori imposibilă o rezecție totală. Probabilitatea de remisiune susținută sau de vindecare este de aproximativ 75% la pacienții cu boală localizată, dar este de 25% sau mai puțin la indivizii cu limfoame nerezecabile. La pacienții ale căror tumori nu sunt rezecate, chimioterapia poate duce la perforație intestinală.

O formă unică de afectare a intestinului subțire, care implică difuz întregul intestin, a fost descrisă pentru prima dată la evreii și arabii din Orient și este cunoscută drept *boala imunoproliferativă a intestinului subțire* (BIPIS), *limfomul mediteranean* sau *boala lanțurilor α grele*. Aceasta este o tumoră cu celule B. Aspectul tipic include diareea cronică și steatoreea, asociate cu vomă și crampe abdominale; pot fi observate și degetele în băț de tobă. O trăsătură curioasă la mulți pacienți cu BIPIS este prezența în sânge și secrețiile intestinale a unei Ig A anormale, care conține un lanț greu α mai scurt și este lipsită de lanțuri ușoare. Se suspectează că lanțurile α anormale sunt produse de plasmocitele care infiltrează intestinul subțire. Evoluția clinică a pacienților cu BIPIS este în general una cu exacerbări și remisiuni, cu decesul rezultând frecvent fie dintr-o malnutriție progresivă și epuizare, fie din apariția unui limfom agresiv. Folosirea antibioticelor orale, precum tetraciclina, pare a fi benefică în fazele inițiale ale bolii, sugerând o posibilă etiologie infecțioasă. Chimioterapia combinată a fost administrată în timpul stadiilor târzii de boală, cu rezultate variabile. Rezultatele sunt mai bune când antibioticele și chimioterapia sunt combinate.

Tumorile carcinoide Tumorile carcinoide fac parte din mai frecventele tumori epiteliale ale intestinului subțire. Ele se formează din celulele argentafine ale criptelor Lieberkühn și se găsesc de la duodenul distal până la colonul ascendent, zone derivate embriologic din mezenteron. Mai mult de 50% din tumorile carcinoide intestinale se găsesc în ileonul distal, majoritatea adunate aproape de valva ileocecală. Majoritatea tumorilor carcinoide intestinale sunt asimptomatice și au un potențial malign scăzut, dar invazia și metastazele pot să apară, ducând la sindromul carcinoid (capitolul 95).

Leiomiosarcoamele Tumori mari, voluminoase, leiomiosarcoamele au deseori mai mult de 5 cm în diametru și pot fi palpate la examinarea abdomenului. Sângerarea, obstrucția și perforația sunt frecvente.

CANCERELE ANUSULUI

Cancerele anusului sunt răspunzătoare de 1-2% din tumorile maligne ale intestinului gros. Majoritatea acestor leziuni apar în canalul anal, care este definit ca zona anatomică ce se întinde de la inelul anorectal până într-o zonă situată aproximativ la jumătatea distanței între linia pectinee (dințată) și marginea anală. Carcinoamele ce apar proximal de linia pectinee (în zona tranzițională dintre mucoasa glandulară a rectului și epiteliul scuamos al anusului distal) sunt cunoscute ca tumori bazaloide, cuboidale sau cloacogene; aproximativ o treime din cancerele anale au acest pattern histologic. Tumorile maligne ce apar distal de linia pectinee au un aspect histologic de celule scuamoase, ulcerează mai frecvent și constituie aproximativ 55% din cancerele anale. Prognosticul pentru pacienții cu cancere anale bazaloide sau cu celule scuamoase este identic atunci când este corelat cu dimensiunile tumorii și cu prezența sau absența diseminării ganglionare.

Cancerele anale apar mai frecvent la indivizii cu un istoric anterior de iritație anală cronică. Astfel de iritații pot fi rezultatul condilomatozei acuminate (leziuni virale despre care se crede că ar fi cauzate de infecția cu papillomavirus), al fisurilor perianale

şi/sau fistulelor, hemoroizilor cronici şi leucoplakiei. Riscul de cancer anal pare a fi crescut în rândul bărbaţilor homosexuali, probabil legat de traumele din timpul penetraţiei anale. Probabilitatea de a face cancere anale este crescută atât la bărbaţii, cât şi la femeile cu SIDA, posibil datorită stării lor de imunocompromitere, care îi face mai susceptibili la infecţia cu papillomavirus. Cancerele anale apar mai obişnuit la indivizi de vârstă medie, se dezvoltă mai frecvent la femei decât la bărbaţi şi, la momentul diagnosticului, sunt cel mai des asociate cu sângerări, dureri, senzaţia de masă perianală şi prurit perianal.

Până recent, chirurgia radicală (rezecţie abdomino-perineală, cu luarea de mostre din ganglionii limfatici şi o colostomă permanentă) a fost tratamentul de elecţie al acestui tip de tumoră. Rata de supravieţuire la 5 ani după o astfel de procedură se întindea de la 55 la 70%, în absenţa diseminării în ganglionii limfatici regionali, şi era sub 20% dacă era prezentă implicarea ganglionară. Totuşi, o abordare terapeutică alternativă, ce combină radioterapia externă cu chimioterapia concomitentă, a avut ca rezultat dispariţia dovedită prin biopsie a întregii tumori la mai puţin de 80% din pacienţii a căror leziune iniţială era mai mică de 3 cm. Au fost recurenţe tumorale la mai puţin de 10% din aceşti pacienţi. Astfel, se pare că aproximativ 70% din pacienţii cu cancere anale pot fi vindecaţi cu tratament nonoperator şi că intervenţia chirurgicală desfigurantă trebuie rezervată minorităţii de indivizi care au tumoră reziduală după ce au fost trataţi iniţial cu radioterapie combinată cu chimioterapie.

BIBLIOGRAFIE

Blot WJ: Esophageal cancer trends and risk factors. Semin Oncol 21:403, 1994
Flam M et al: Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: Results of a phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol 14:2527, 1996
Fuchs CS et al: A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med 331:1669, 1994
Fuchs CS, Mayer RJ: Gastric carcinoma. N Engl J Med 333:32, 1995
Hamilton SR: The molecular genetics of colorectal neoplasia. Gastroenterology 105:3, 1993
Hansson LE et al: The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. N Engl J Med 335:242, 1996
Lynch HT, Smyrk T: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). An updated review. Cancer 78:1149, 1996
Melbye M et al: High incidence of anal cancer among AIDS patients. Lancet 343:636, 1994
Moertel CG et al: Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: A final report. Ann Intern Med 122:321, 1995
Toribara NW, Sleisenger MH: Screening for colorectal cancer. N Engl J Med 332:861, 1995
Walsh TN et al: A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal carcinoma. N Engl J Med 335:462, 1996
Wotherspoon AC et al: Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 342:575, 1993

93

Kurt J. Isselbacher, Jules L. Dienstag

TUMORILE FICATULUI ŞI ALE TRACTULUI BILIAR

TUMORILE HEPATICE BENIGNE

ADENOAMELE HEPATOCELULARE Adenoamele hepatocelulare sunt tumori benigne ale ficatului întâlnite predominant la femeile aflate în a treia şi a patra decadă a vieţii. Preponderenţa la femei sugerează o influenţă hormonală în patogeneza lor, iar anticoncepţionalele orale au fost implicate. A existat o creştere impresionantă a acestor adenoame de când au fost introduse anticoncepţionalele orale, iar majoritatea pacienţilor cu astfel de tumori au folosit aceşti agenţi hormonali. Adenoamele hepatice multiple au fost asociate cu boala de tezaurizare a glicogenului tip I.

Adenoamele hepatice apar predominant în lobul drept al ficatului, pot fi multiple şi sunt deseori mari (> 10 cm). Microscopic, ele sunt constituite din hepatocite normale sau uşor atipice. Aceste celule au o cantitate crescută de glicogen, care le face să apară mai pale şi mai mari decât normal. Semnele clinice includ dureri şi prezenţa unei mase palpabile sau semne de hemoragie intratumorală (durere şi colaps circulator). Diagnosticul se pune de obicei printr-o combinaţie de tehnici: echografie, tomografie computerizată (TC), rezonanţă magnetică nucleară (RMN), arteriografie hepatică selectivă şi investigaţii cu radionuclizi. Imaginea angiografică este tipic hipervasculară, dar include deseori regiuni hipovasculare. Analiza cu techneţiu 99m arată, de obicei, un defect de încărcare, deoarece celulele Kupffer fagocitare sunt absente. Există un risc de transformare malignă în jurul a 10%; riscul este mai mare pentru adenoamele mari (> 10 cm) şi multiple.

În ceea ce priveşte tratamentul, o pacientă care ia contraceptive orale trebuie să înceteze acest lucru. Dacă leziunea este mare (8 până la 10 cm), aproape de suprafaţă şi rezecabilă, intervenţia chirurgicală este adecvată. Datorită riscului de rupere, sarcina trebuie evitată.

HIPERPLAZIA FOCALĂ NODULARĂ Hiperplazia focala nodulară este o tumoră benignă identificată deseori accidental prin studiile imagistice sau laparoscopiile făcute pentru alte motive. La fel ca adenoamele hepatice, ele apar predominant la femei; oricum, anticoncepţionalele orale nu par a fi implicate, iar hemoragia şi necroza sunt rare. Oricum, riscul de hemoragie pare a fi mai mare la femeile care iau anticoncepţionale orale. Tipic, leziunea este o tumoră solidă, deseori în lobul drept, cu un miez fibros şi proiecţii stelate fibroase. Proiecţiile fibroase conţin hepatocite atipice, epiteliu biliar, celule Kupffer şi celule inflamatorii. O scintigramă cu techneţiu va arăta în mod obişnuit o pată fierbinte, din cauza prezenţei celulelor Kupffer. Leziunea apare vasculară pe angiografie, iar septaţiile pot fi detectabile. Dacă leziunea este asimptomatică, intervenţia chirurgicală nu este indicată.

HEMANGIOAMELE ŞI ALTE TUMORI BENIGNE *Hemangioamele* sunt probabil cele mai obişnuite tumori hepatice benigne, apărând predominant la femei şi fiind detectate, de obicei, când se face o analiză imagistică abdominală pentru simptome fără legătură sau pe neaşteptate într-o intervenţie chirurgicală. Prevalenţa în populaţia generală este cuprinsă între 0,5 şi 0,7%. Aceste leziuni vasculare sunt, de obicei, asimptomatice şi pot fi identificate prin RMN, TC amplificată cu contrast, scintigrafie cu hematii marcate sau angiografie hepatică. Ele trebuie îndepărtate numai dacă sunt mari şi produc un efect de masă. Hemoragia este rară, iar transformarea malignă nu apare.

Hiperplazia nodulară regenerativă constă în noduli hepatici multipli ce rezultă din regenerarea hepatocitară periportală, cu atrofie înconjurătoare. Ea poate fi asociată cu o afecţiune de bază, cum ar fi o boală malignă sau o boală a ţesutului conjunctiv. Hipertensiunea portală (în absenţa cirozei) este cea mai obişnuită manifestare clinică. Alte leziuni hepatice benigne mai puţin obişnuite includ *adenoamele ductului biliar* şi *chistadenoamele*. *Hemangioendotelioamele juvenile* apar la copii, în asociaţie cu insuficienţa cardiacă congestivă şi hemangioamele cutanate.

CARCINOAMELE HEPATICE

CARCINOMUL HEPATOCELULAR **Epidemiologie şi etiologie** Carcinomul hepatocelular este una din cele mai

obişnuite tumori în lume. El este deosebit de frecvent în regiuni din Asia şi Africa subsahariană, unde incidenţa anuală este de până la 500 de cazuri la 100000 de locuitori. În Statele Unite şi Europa de vest este mult mai rar, fiind răspunzător de numai 1-2% din tumorile maligne la autopsie. Carcinomul hepatocelular este de până la patru ori mai frecvent la bărbaţi decât la femei şi apare, de obicei, într-un ficat cirotic. Incidenţa atinge un vârf în decadele a cincea, a şasea de viaţă în ţările vestice, dar cu una-două decade mai devreme în regiuni cu prevalenţă înaltă a carcinomului hepatic din Asia şi Africa.

Motivul principal al incidenţei ridicate a carcinomului hepatocelular în zone din Asia şi Africa este frecvenţa infecţiei cronice cu *virusul hepatitei B* (VHB) şi *virusul hepatitei C* (VHC). Aceste infecţii cronice duc frecvent la ciroză, care ea însăşi este un factor important de risc pentru carcinomul hepatocelular (riscul de cancer hepatic într-un ficat cirotic este de 3% pe an); 60-90% din aceste tumori apar la pacienţii cu ciroză macronodulară. Rolul VHB ca factor etiologic a fost demonstrat destul de convingător. Studiile din regiunile Asiei, unde carcinomul hepatocelular şi infecţia cu VHB sunt prevalente, au arătat că incidenţa în timp a acestui cancer este de aproximativ 100 de ori mai mare la indivizii cu dovezi ale infecţiei cu VHB decât la cei neinfectaţi. În China, riscul de a dezvolta carcinom hepatocelular în cursul vieţii la pacienţii cu hepatită B cronică se apropie de 40%. La pacienţii cu infecţie VHB şi carcinom hepatocelular, ADN-ul VHB poate fi integrat în ADN-ul genomic al gazdei, atât în celulele tumorale, cât şi în hepatocitele adiacente neimplicate. În plus, pot exista modificări ale expresiei genelor, prin rearanjamente cromozomiale, mutaţii inserţionale sau prin activitatea transactivatorie transcripţională a regiunilor X şi pre-S2 ale genomului VHB. Aceste alterări apar, probabil, în timpul proceselor de lezare şi reparare celulară hepatică.

De la descoperirea virusului hepatitei C ca agent responsabil pentru majoritatea cazurilor de hepatită non-A, non-B, din ce în ce mai multe dovezi au implicat VHC în apariţia carcinomului hepatocelular. La unii pacienţi, poate fi demonstrată prezenţa atât a VHB, cât şi a VHC, dar evoluţia clinică a malignităţii hepatice la aceşti pacienţi nu pare să difere de cea în care e implicat un singur virus. În zonele cu prevalenţă înaltă există o deosebire, în ceea ce priveşte momentul debutului, între carcinomul hepatocelular asociat cu infecţia VHB şi cel asociat cu infecţia HVC. În Asia, VHB este dobândit la naştere prin transmitere perinatală, în timp ce infecţia cu VHC este dobândită în principal la maturitate, prin transfuzii de sânge. În mod corespunzător, carcinomul hepatic apare cu 10-20 de ani mai devreme la cei care au hepatită B toată viaţa decât la persoanele cu hepatită C dobândită la maturitate. Analizele retrospective indică faptul că apariţia carcinomului hepatocelular este situată în timp la aproximativ 30 de ani de la infecţia cu VHC şi aproape exclusiv la pacienţii cu ciroză.

Orice agent sau factor care contribuie la leziuni cronice, uşoare ale celulelor hepatice şi la mitoze, face ADN-ul hepatocitar mai susceptibil la alterări genetice. Astfel, aşa cum s-a arătat mai sus, boala hepatică cronică de orice tip este un factor de risc şi predispune la dezvoltarea carcinomului celulelor hepatice. Aceste afecţiuni includ boala hepatică alcoolică, deficienţa de α_1-antitripsină, hemocromatoza şi tirozinemia. În Africa şi China de sud, B_1 *aflatoxina* este un risc important pentru sănătatea publică. Această micotoxină pare să inducă o mutaţie foarte specifică în codonul 249 din gena de supresie tumorală *p53*.

Pierderea, inactivarea sau mutaţia genei *p53* au fost implicate în tumorogeneză şi este una dintre cele mai obişnuite alterări genetice prezente în cancerele umane. Astfel, VHB şi aflatoxina B_1 au fost implicate în patogeneza carcinomului hepatocelular în regiuni din Africa şi sudul Chinei, unde ambii agenţi sunt prevalenţi.

În ceea ce priveşte predominanţa masculină a cancerului hepatic, factorii hormonali pot să joace şi ei un rol. Tumorile hepatocelulare pot apărea după administrarea îndelungată a steroizilor androgeni, după expunerea la dioxid de toriu sau clorură de vinil (vezi mai jos) şi, posibil, după expunerea la estrogeni, sub formă de contraceptive orale.

Semne clinice şi de laborator Cancerele ficatului pot scăpa iniţial recunoaşterii clinice, deoarece ele apar deseori la pacienţi cu ciroză, iar semnele şi simptomele pot sugera progresia bolii de bază. Cele mai frecvente semne la prezentare sunt *durerile abdominale*, cu detectarea unei mase abdominale în cadranul drept superior. Poate exista o *frecătură* sau un *suflu* deasupra ficatului. Ascita hemoragică apare la aproximativ 20% din cazuri. Icterul este rar, cu excepţia cazului în care există o deteriorare semnificativă a funcţiilor ficatului sau o obstrucţie mecanică a ductului biliar. Creşterile serice ale fosfatazei alcaline şi alfa fetoproteinei (AFP) sunt obişnuite (vezi mai jos). Un tip anormal de protrombină, des-γ-carboxiprotrombina, este detectabil şi, în general, se corelează cu creşterile de AFP.

Un mic procent din pacienţii cu carcinom hepatocelular au semne de *sindrom paraneoplazic*; eritrocitoza poate fi rezultatul activităţii eritropoetin-like a tumorii; hipercalcemia poate rezulta dintr-o secreţie a unui hormon paratiroid-like. Alte manifestări pot include hipercolesterolemia, hipoglicemia, porfiria dobândită, disfibrinogenemia şi criofibrinogenemia.

Procedurile imagistice folosite pentru a detecta tumorile hepatice includ echografia, TC, RMN, angiografia arterei hepatice (vezi capitolul 281) şi scintigrafia cu techneţiu 99 m. Echografia este folosită frecvent în screeningul populaţiilor cu risc mare şi ar trebui să fie prima procedură dacă se suspectează carcinomul hepatocelular; este mai ieftină decât tomografia, este relativ sensibilă şi poate detecta majoritatea tumorilor mai mari de 3 cm. Totuşi, RMN-ul este folosit cu o frecvenţă din ce în ce mai mare.

Nivele de AFP mai mari de 500 μg/L sunt găsite la aproximativ 70-80% din pacienţii cu carcinom hepatocelular. Nivele mai mici pot fi găsite la pacienţi cu hepatită acută sau cronică. Prezenţa şi persistenţa nivelelor serice mari de AFP (peste 500-1000 μg/L) la un adult cu boală hepatică şi fără o tumoră gastrointestinală evidentă sugerează carcinomul hepatocelular. Un nivel în creştere sugerează progresia tumorii sau recurenţa după rezecţie hepatică sau modalităţi terapeutice, precum chimioterapia sau chimioembolizarea (vezi mai jos).

Biopsia hepatică percutană poate fi diagnostică dacă fragmentul se recoltează dintr-o zonă localizată prin echografie sau TC. Deoarece aceste tumori tind să fie vascularizate, biopsia percutană trebuie făcută cu precauţie. Examenul citologic al lichidului de ascită este invariabil negativ pentru celulele tumorale. Ocazional, pot fi folosite *laparoscopia* sau *minilaparotomia*, pentru a permite biopsia hepatică cu vizualizare directă. Această abordare are avantajul suplimentar că identifică uneori pacienţii care au o tumoră localizată, rezecabilă, ce se pretează la hepatectomie parţială.

℞ TRATAMENT

Evoluţia bolii evidente clinic este rapidă; dacă nu sunt trataţi, majoritatea pacienţilor mor în 3-6 luni de la diagnostic. Când carcinomul hepatocelular este detectat foarte timpuriu prin screening seriat cu AFP şi echografii, este posibilă supravieţuirea de 1-2 ani, precum şi rezecţia. În anumite cazuri selecţionate, terapia poate prelungi durata de viaţă. *Rezecţia chirurgicală* oferă singura şansă de vindecare; oricum, puţini pacienţi au o tumoră rezecabilă în momentul prezentării, datorită cirozei ca boală de bază, implicării ambilor lobi hepatici sau metastazelor la distanţă (localizările frecvente sunt plămânul, creierul, oasele şi glandele suprarenale),

iar supraviețuirea la 5 ani este mică. Pentru pacienții cu risc mare de a face carcinom hepatocelular, cum sunt pacienții pozitivi pentru antigenul de suprafață al hepatitei B (HBs Ag) și pacienții cu ciroze (inclusiv cele determinate de hepatita cronică C), au fost inițiate programe de screening pentru a identifica tumorile mici, atunci când sunt încă rezecabile. Deoarece 20-30% din pacienții cu carcinom hepatocelular precoce nu au niveluri crescute de AFP circulantă, se recomandă screeningul ultrasonografic, precum și determinarea AFP. Într-un studiu din Orientul Îndepărtat, persoanele HBs Ag-pozitive, cu sau fără boală hepatică, au fost supuse unui screening seriat; a fost identificat un număr de pacienți cu tumori mici, subclinice și s-a făcut rezecție chirurgicală. Observațiile de urmărire au arătat o rată de supraviețuire la 5 ani, în acest grup, de 70% și o rată de supraviețuire la 10 ani de 50%. Oricum, acești pacienți asiatici erau neobișnuiți prin aceea că ei nu aveau o boală hepatică sau aveau una minimă, iar tumorile lor aveau tendința de a fi unifocale sau încapsulate. Observațiile contrastează cu un studiu pe o populație numeroasă de pacienți italieni cu ciroză, asociată în majoritatea cazurilor cu infecțiile cronice cu VHB și/sau HVC; screeningul la fiecare 3-12 luni a permis detectarea unei incidențe anuale a cancerului de 3% în această cohortă, dar în majoritatea cazurilor nu s-a reușit atingerea scopului de detectare timpurie a bolii tratabile chirurgical.

Transplantul hepatic poate fi considerat o opțiune terapeutică, dar recurența tumorii sau metastazele după transplantare i-au limitat utilitatea (vezi capitolul 301). Alte abordări includ (1) embolizarea arterei hepatice cu chimioterapie (chimioembolizare), (2) ablație prin injectare percutană de alcool ghidată echografic, (3) crioablație ghidată echografic, (4) imunoterapie cu anticorpi monoclonali marcați cu agenți citotoxici și (5) terapie genetică cu vectori retrovirali conținând gene ce exprimă agenți citotoxici.

Prevenirea este strategia preferată. Vaccinul antihepatită B poate preveni infecția și sechelele ei. Tratamentul cu α interferon scade riscul de apariție a cancerului hepatic la pacienții cu ciroză și hepatită cronică activă tip C (vezi capitolul 297).

ALTE TUMORI MALIGNE HEPATICE

Carcinomul fibrolamelar diferă de carcinomul hepatocelular tipic prin aceea că tinde să apară la adulții tineri fără ciroză, ca boală de bază. Această tumoră este necapsulată, dar bine circumscrisă, și conține lamele fibroase; ea crește încet și este asociată cu o supraviețuire mai lungă dacă este tratată. Rezecția chirurgicală a avut ca rezultat supraviețuiri la 5 ani de peste 50%; dacă leziunea este nerezecabilă, transplantul hepatic este o opțiune, iar rezultatele depășesc de departe pe cele observate în cancerele hepatice nonfibrolamelare. *Hepatoblastomul* este o tumoră a copilăriei, asociată în mod tipic cu nivele serice foarte ridicate de AFP. Leziunile sunt de obicei solitare, pot fi rezecabile și au o supraviețuire la 5 ani mai bună decât carcinoamele hepatocelulare. *Angiosarcomul* constă în spații vasculare căptușite de celule endoteliale marginale. Factorii etiologici includ expunerea anterioară la dioxid de toriu (Torotrast), policlorură de vinil, arsenic și steroizi androgeni anabolizanți. *Hemangioendoteliomul epitelioid* este o malignitate de graniță; majoritatea cazurilor sunt benigne, dar apar metastaze. Această tumoră apare la începutul vârstei adulte, se prezintă cu durere în cadranul superior drept, este heterogenă la echografie, hipodensă la TC și fără neovascularizație la angiografie. Colorația imunohistochimică arată expresia antigenului factorului VIII. În absența metastazelor extrahepatice, aceste leziuni pot fi tratate prin rezecție chirurgicală sau transplant hepatic.

TUMORI METASTATICE Tumorile metastatice ale ficatului sunt obișnuite, fiind pe locul doi numai după ciroze în ceea ce privește cauzele de boli hepatice fatale. În Statele Unite, incidența carcinoamelor metastatice semnificative clinic este de cel puțin 20 de ori mai mare decât cea a carcinoamelor primare. La autopsie, metastazele hepatice apar la 30-50% din pacienții care mor din cauza unei boli maligne.

Patogeneză Ficatul este cel mai vulnerabil organ la invazia de către celulele tumorale. Dimensiunile sale, fluxul sanguin mare, dubla sa perfuzie prin artera hepatică și vena portă și funcția de filtrare a celulelor Kupffer se combină pentru a face din el al doilea loc ca frecvență a metastazelor, imediat după nodulii limfatici. În plus, factorii tisulari locali sau caracteristicile membranei endoteliale par să crească diseminările metastatice. Virtual, toate tipurile de neoplasme, cu excepția celor primare ale creierului, pot metastaza în ficat. Cele mai obișnuite tumori primare sunt cele ale tractului gastrointestinal, plămânului și sânilor, precum și melanoamele. Mai puțin obișnuite sunt metastazele de la tumori ale tiroidei, prostatei și pielii.

Semne clinice Majoritatea pacienților cu metastaze în ficat se prezintă cu simptome ce se referă numai la tumora primară, iar implicarea hepatică asimptomatică este descoperită în cursul evaluării clinice. Uneori, implicarea hepatică este reflectată de simptome nespecifice ca slăbiciune, pierdere în greutate, febră, transpirații și pierderea apetitului. Rareori sunt prezente semne ce indică o boală hepatică activă, în special dureri abdominale, hepatomegalie sau ascită. Pacienții cu implicare metastatică hepatică răspândită au, de obicei, semne clinice sugestive de cancer și mărirea ficatului. Unii prezintă indurație localizată și sensibilitate la palpare și, ocazional, poate fi detectată o frecătură la nivelul ariilor sensibile ale ficatului.

Rezultatele testelor biochimice hepatice sunt deseori anormale, dar creșterile nivelelor markerilor sunt deseori doar modeste și nespecifice. Aceste semne reflectă efectele febrei și pe cele ale procesului neoplazic însuși. O creștere a fosfatazei alcaline serice este cea mai obișnuită și, frecvent, singura anomalie. Într-o boală mai diseminată se pot găsi hipoalbuminemie, anemie și, ocazional, o creștere ușoară a nivelurilor aminotransferazelor. Niveluri serice substanțial crescute ale antigenului carcinoembrionic se găsesc, de obicei, atunci când metastazele provin de la malignități primare din tractul gastrointestinal, sâni sau plămâni.

Diagnostic Dovada invaziei metastatice a ficatului trebuie căutată activ, înainte de rezecția leziunii primare, la orice pacient cu o malignitate primară, mai ales în plămân, tractul gastrointestinal sau sâni. Un nivel crescut al fosfatazei alcaline sau o masă ce apare la examinarea echografică, TC sau RMN a ficatului poate oferi un diagnostic pozitiv de boală metastatică la numai 60-80% din cazurile cu hepatosplenomegalie și nivelurile ridicate de fosfatază alcalină. Secțiunile seriate ale mostrelor recoltate, două sau trei biopsii repetate sau examenul citologic al frotiurilor biopsice pot crește rezultatele diagnosticului cu 10-15%. Rezultatele sunt mult mai bune când biopsiile sunt ghidate prin echografie sau TC sau obținute în timpul laparoscopiei.

Rx TRATAMENT

Majoritatea carcinoamelor metastatice răspund prost la toate formele de tratament, care este de obicei paleativ. În rare ocazii, o metastază unică, mare poate fi îndepărtată chirurgical. Chimioterapia sistemică poate încetini creșterea tumorii pentru scurt timp și poate reduce simptomele, dar ea nu modifică semnificativ prognosticul. Chimioembolizarea, chimioterapia intrahepatică și ablația cu alcool pot oferi o alinare. Rămâne de determinat dacă medicamentele mai noi, chimioterapia combinată sau strategiile inedite (inclusiv targeting-ul imunologic) se vor dovedi mai eficiente.

COLANGIOCARCINOMUL Tumorile benigne ale ductelor biliare extrahepatice sunt extrem de rar cauze de obstrucție

biliară mecanică. Majoritatea dintre acestea sunt papiloame, adenoame sau chistadenoame și se prezintă cu icter obstructiv sau hemobilie. Adenocarcinomul ductelor extrahepatice este mult mai frecvent. Există o ușoară preponderență a bărbaților (60%), iar incidența atinge un vârf în decadele a cincea până în a șaptea. Factorii predispozanți aparenți includ (1) unele manifestări hepatobiliare parazitare cronice, (2) anomalii congenitale cu ducte ectatice, (3) colangita sclerozantă și colita ulceroasă cronică și (4) expunerea profesională la posibili carcinogeni ai tractului biliar (angajarea la fabrici de cauciuc sau automobile). Colelitiaza nu este în mod clar un factor predispozant pentru colangiocarcinom. Leziunile din colangiocarcinom pot fi difuze sau nodulare; leziunile de acest ultim tip apar deseori la bifurcația ductului biliar comun (tumorile Klatskin). Această tumoră este asociată, de obicei, cu o *vezică biliară colabată* și această descoperire obligă la vizualizarea canalului hepatic proximal prin colangiografie.

Pacienții cu colangiocarcinom se prezintă, de obicei, cu obstrucție biliară, icter nedureros, prurit, pierdere în greutate și scaune acolice. O durere profundă, vag localizată în cadranul drept superior, poate fi o acuză asociată. Hepatomegalia și o vezică biliară palpabilă, destinsă (dacă leziunea nu este sus în duct) sunt semne de acompaniament frecvente. Febra este neobișnuită dacă nu este asociată cu o colangită ascendentă. Deoarece procesul obstructiv este gradual, colangiocarcinomul este deseori mult avansat în momentul apariției semnelor clinice. Diagnosticul este cel mai frecvent pus prin colangiografie, după demonstrarea echografică a dilatării canalelor biliare intrahepatice. Orice structură focală a ductelor biliare ar trebui probabil să fie considerată malignă până la dovedirea contrariului. Supraviețuirea de 1-2 ani este posibilă în unele cazuri, cu drenajul paliativ (stenting) al arborelui biliar.

CARCINOMUL PAPILEI VATER Ampula lui Vater poate fi implicată prin extinderea tumorilor ce apar oriunde în altă parte în duoden sau poate fi ea însăși locul de origine al unui sarcom, tumori carcinoide sau adenocarcinom. Adenocarcinoamele papilare sunt asociate cu o creștere lentă și au un prognostic clinic mai favorabil decât cancerele difuze infiltrative ale ampulei, care sunt mai frecvent larg invazive. Manifestarea clinică cu care se prezintă este, de obicei, icterul obstructiv. Când se suspectează un carcinom ampular, tehnica diagnostică preferată este probabil colangioretropancreatografia endoscopică (CRPE), deoarece ea permite inspectarea endoscopică directă și biopsia ampulei, precum și efectuarea unei pancreatografii, pentru a exclude un diagnostic de proces malign pancreatic. Cancerul papilei este tratat prin excizie chirurgicală largă, deseori radicală. Metastazele în ganglionii limfatici sau alte metastaze sunt prezente în momentul intervenției chirurgicale la aproximativ 20% din cazuri, iar rata de supraviețuire la 5 ani după terapia chirurgicală la acest grup este de numai 5-10%. Oricum, în absența metastazelor, pancreatoduodenectomia radicală (procedura Whipple) este asociată cu o rată de supraviețuire la 5 ani de până la 40%, și au fost raportate câteva cazuri de supraviețuitori pe termen lung.

CANCERUL VEZICII BILIARE Majoritatea cancerelor vezicii biliare apar mai degrabă asociate cu calculii decât cu polipii. La pacienții cu calculi în vezică, riscul de a face cancer de vezică, deși mai mare, este totuși destul de redus. Într-un studiu, cancerul de vezică biliară a apărut la numai 5 din 2583 de pacienți cu calculi vezicali, urmăriți pe o perioadă medie de 13 ani. În Statele Unite, adenocarcinoamele formează marea majoritate din cele 6500 noi cazuri estimate de cancer al vezicii biliare diagnosticate anual. Raportul femei/bărbați este de 4/1, iar vârsta medie în momentul diagnosticului este de aproximativ 70 de ani. Aspectul clinic este cel mai des unul de durere în cadranul superior drept, ce nu se remite, asociată cu scădere în greutate, icter și o masă palpabilă în cadranul drept superior. Se poate supradăuga colangita. Diagnosticul preoperator al afecțiunii a fost facilitat de echografie și TC. TC este folositoare și în ghidarea aspirației prin ac fin, cu biopsie.

Odată ce simptomele au apărut, diseminarea tumorii în afara vezicii biliare, prin extensie directă sau pe cale limfatică sau hematogenă, este aproape invariabilă. Peste 75% din carcinoamele vezicii biliare sunt nerezecabile la momentul intervenției chirurgicale, excepții fiind tumorile descoperite accidental la laparotomie. Rata de mortalitate la 1 an pentru tumorile nerezecabile este de aproximativ 95%, și numai 5% din pacienți supraviețuiesc 5 ani sau mai mult de la momentul diagnosticului. Rezecția chirurgicală radicală nu pare să îmbunătățească supraviețuirea. Experiențele cu radioterapie și chimioterapie la pacienții cu cancer primar al vezicii biliare au fost și ele dezamăgitoare.

BIBLIOGRAFIE

De Bac C et al: Pathogenic factors in cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma: A multicenter Italian study. Hepatology 20:1225, 1994

Fattovich G et al: Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. Hepatology 21:77, 1995

Groupe D'Etude Et De Traitment Du Carcinoma Hepatocellulaire: A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 332:1256, 1995

Liang TJ et al: Viral pathogenesis of hepatocellular carcinoma in the United States. Hepatology 18:1326, 1993

Oka H et al: Prospective study of α-fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. Hepatology 19:61, 1994

Okuda K: Hepatocellular carcinoma: Recent progress. Hepatology 15:948, 1992

Sheiner PA et al: Treatment of metastatic cancer to the liver. Semin Liver Dis 14:169, 1994

Takano S et al: Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C: Prospective study of 251 patients. Hepatology 21:650, 1995

Tao LC: Oral contraceptive-associated liver cell adenoma and hepatocellular carcinoma: Cytomorphology and malignant transformation. Cancer 68:341, 1991

Tsukuma H et al: Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. N Engl J Med 328:1797, 1993

Vauthey J-N et al: Recent advances in management of cholangiocarcinomas. Semin Liver Dis 14:109, 1994

Weitz IC et al: Des-γ-carboxy (abnormal) prothrombin and hepatocellular carcinoma: A critical review. Hepatology 18:990, 1993

94

Robert J. Mayer

CANCERUL PANCREATIC

INCIDENȚĂ ȘI ETIOLOGIE Incidența carcinomului pancreatic în Statele Unite a crescut în mod semnificativ, pe măsură ce durata medie de viață a populației americane s-a prelungit. Această tumoră determină decesul a peste 98% din pacienții afectați. În 1996, aproximativ 27.800 indivizi au murit în urma cancerului pancreatic, constituind, ca frecvență, a cincea cauză de mortalitate prin cancer. Boala apare ceva mai frecvent la bărbați decât la femei și la rasa neagră decât la cea albă. Se dezvoltă rareori înainte de vârsta de 50 de ani.

Se cunoaște puțin despre cauzele cancerului pancreatic. Fumatul reprezintă factorul de risc cel mai frecvent observat pentru dezvoltarea tumorii, boala fiind de două sau trei ori mai frecventă la marii fumători decât la nefumători. Nu s-a stabilit exact dacă această aparentă asociere reflectă un efect carcinogen direct al metaboliților fumului de țigară asupra pancreasului, sau dacă o expunere la alt factor de risc, care

este mai frecvent la fumători, este responsabilă pentru acest risc crescut. Un studiu de control pe un eșantion larg a corelat, de asemenea, pancreatita cronică cu un risc crescut de dezvoltare a cancerului pancreatic. Nu există date suficiente pentru a corela alți factori epidemiologici, cum ar fi consumul de alcool, litiaza coledociană sau diabetul zaharat preexistent cu apariția cancerului pancreatic. Mai mult, importanța datelor clinice a eșuat în susținerea dezvoltării cancerului pancreatic secundar consumului de cafea. Mutațiile genelor K-*ras* au fost detectate la 85% din probele de cancer de pancreas la om. În plus, dezvoltarea cancerului pancreatic a fost asociată cu o mutație a genei $p16^{INK4}$ localizată pe cromozomul 9p21, genă implicată și în patogenia melanomului cutanat malign.

MANIFESTĂRI CLINICE Peste 90% din carcinoamele pancreatice sunt adenocarcinoame ductale, tumorile celulelor insulare constituind restul de 5-10%. Cancerele pancreatice sunt localizate de două ori mai frecvent la nivelul capului pancreatic (circa 70% din cazuri) decât la nivelul corpului (circa 20% din cazuri) sau al cozii (circa 10% din cazuri).

Cu excepția icterului, simptomele inițiale asociate cancerului pancreatic sunt frecvent insidioase și sunt prezente, de regulă, cu peste două luni înainte de diagnosticarea cancerului (tabelul 94-1). Durerea și scăderea ponderală sunt prezente la peste 75% dintre pacienți. Tipic, durerea are un caracter chinuitor, visceral, iradiind din epigastru în spate și constituie, de regulă, o problemă mult mai serioasă atunci când leziunea este localizată la nivelul corpului sau cozii pancreatice, deoarece aceste tumori devin foarte mari înainte de a fi detectate. Caracteristic, durerea se ameliorează într-o oarecare măsură prin aplecarea înainte. Apariția unei dureri insuportabile este sugestivă pentru invazia și infiltrarea retroperitoneală a nervilor splanhnici, indicând o leziune primară foarte avansată și nerezecabilă. Rareori această durere poate fi pasageră, fiind asociată hiperamilazemiei, indicând o pancreatită secundară obstrucției ductale de către tumoră. Scăderea ponderală observată la marea majoritate a pacienților este rezultatul primar al anorexiei, cu toate că în perioada inițială a bolii la aceasta poate contribui malabsorbția subclinică.

Icterul secundar obstrucției biliare apare la peste 80% dintre persoanele cu tumori de cap pancreatic și este însoțit caracteristic de urină închisă la culoare, un scaun cu aspect de chit și prurit. Spre deosebire de „icterul nedureros", observat uneori la pacienții cu carcinom de căi biliare, duoden sau al regiunii periampulare, majoritatea indivizilor cu icter secundar carcinomului pancreatic acuză un disconfort abdominal semnificativ. Cu toate că vezicula biliară este, de regulă, mărită de volum, la pacienții cu cancer de cap de pancreas aceasta este palpabilă la mai puțin de 50% dintre pacienți (semnul Courvoisier). Totuși, prezența unei vezicule biliare dilatate la un pacient icteric fără colică biliară trebuie să sugereze o obstrucție malignă a tractului biliar extrahepatic.

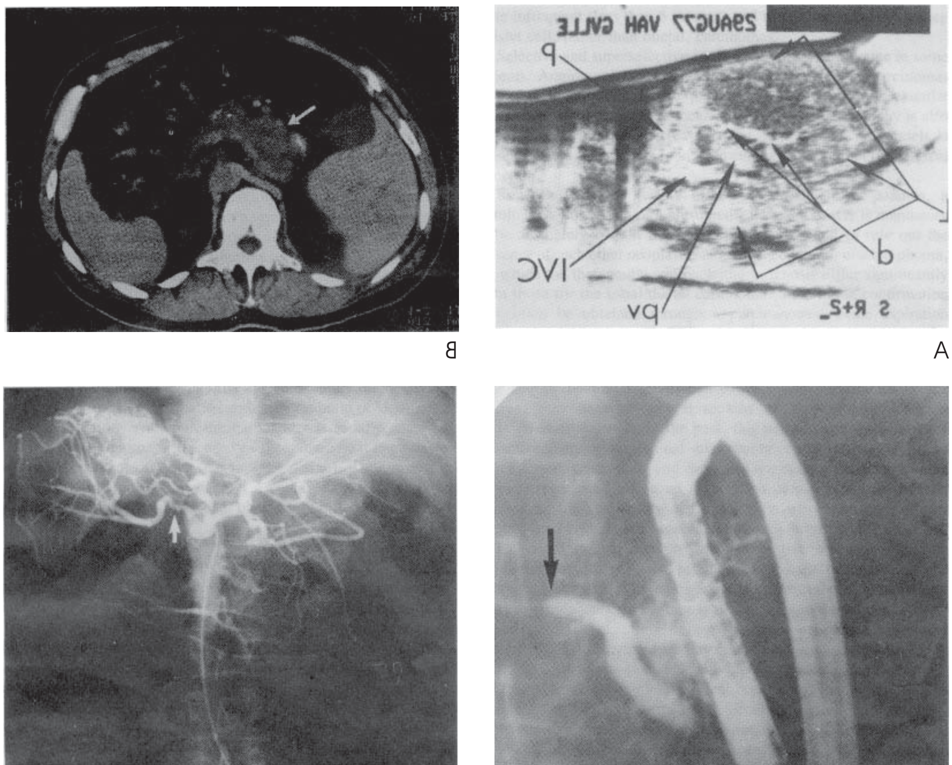
Marea majoritate a pacienților cu cancer pancreatic nu dezvoltă diabet zaharat clinic. Alte manifestări rare de debut cuprind tromboza venoasă și

Tabelul 94-1

Semnele și simptomele inițiale ale cancerului pancreatic
Frecvente
Durerea abdominală
Scăderea ponderală
Icterul (numai în leziunile de cap pancreatic)
Puțin frecvente
Intoleranță la glucoză
Veziculă biliară palpabilă
Tromboflebită migratorie
Hemoragie gastrointestinală
Splenomegalie

tromboflebita migratorie, hemoragia gastrointestinală secundară varicelor rezultate din compresia tumorală a sistemului venos al venei porte și splenomegalia determinată de invazia tumorală a venei splenice.

METODE DIAGNOSTICE (figura 94-1) În ciuda accesibilității unor teste serologice pentru determinarea unor antigene tumorale, cum sunt cele pentru antigenul carcinoembrionar (ACE) și a CA 19-9, și a unor teste imagistice ca TC și ecografia, diagnosticul precoce al cancerelor pancreatice potențial rezecabile rămâne încă foarte dificil. Specificitatea redusă a simptomelor inițiale și sensibilitatea redusă atât a determinărilor imunologice, cât și a tehnicilor neinvazive a frustrat dezvoltarea unor procedee de screening eficiente. Atunci când boala este suspectată la un pacient cu durere abdominală vagă, persistentă, trebuie efectuată ecografia, pentru vizualizarea veziculei biliare și a pancreasului, ca și examenul radiologic cu substanță de contrast al tractului digestiv superior, pentru excluderea unei hernii hiatale sau a unui ulcer peptic. Dacă aceste tehnici eșuează în încercarea de a stabili cauza acestor simptome, se va efectua TC. Va trebui investigat nu numai pancreasul,



A B C D

FIGURA 94-1 Carcinom pancreatic. A. Ecografie evidențiind un carcinom pancreatic (P), ducte biliare intrahepatice dilatate (d), venă portă dilatată (vp) și venă cavă inferioară (VCI). B. TC evidențiind un carcinom pancreatic (*săgeată*). C. CPER arătând o întrerupere bruscă a canalului Wirsung (*săgeată*). D. Arteriografie arătând invazia tumorală a arterei splenice (*săgeată*).

ci și ficatul, ganglionii limfatici retroperitoneali și pelvisul, deoarece cancerul pancreatic invadează deseori organele abdominale. Deși este mult mai scumpă decât ecografia, TC este o investigație mult mai simplă din punct de vedere tehnic, reproductibilă, permite o vizualizare mai bună a corpului și cozii pancreasului și necesită o experiență interpretativă mai mică. TC detectează, în general, o leziune pancreatică malignă în peste 80% din cazuri; la 5-15% dintre pacienții cu cancer pancreatic dovedit, TC arată o mărire de volum a pancreasului, care sugerează mai mult o pancreatită decât o tumoră malignă. Rezultate fals pozitive au fost raportate în 5-10% din cazurile în care nu s-a descoperit nici o tumoră la laparotomie. În prezent, rezonanța magnetică nucleară (RMN) nu s-a demonstrat a fi superioară TC în evaluarea leziunilor pancreatice.

În anumite situații în care circumstanțele clinice dictează investigații diagnostice adiționale, colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (CPER) poate lămuri cauza unor aspecte ambigue la TC sau examenul ecografic. Aspectele cele mai frecvente sunt stenoza sau obstrucția fie a canalului pancreatic, fie a celui biliar comun; ambele sisteme canaliculare sunt anormale în peste jumătate din cazuri. Diferențierea între carcinom și pancreatită la CPER poate fi dificilă, mai ales atunci când sunt prezente ambele boli. Rezultatele fals negative sunt foarte rare la CPER (sub 5%) și apar, de regulă, mai ales în cazul carcinoamelor celulelor insulare, decât în cele ductale. Angiografia selectivă și cea supraselectivă pot fi valoroase la anumiți pacienți. Angiografia constituie un mijloc eficient pentru evidențierea stenozelor, deplasării și ocluziei vasculare printr-o tumoră. Angiografia este, de asemenea, utilă pentru aprecierea prezenței invaziei vaselor peripancreatice de către tumoră; acest lucru este important în ceea ce privește determinarea potențialului de rezecție chirurgicală.

Pe lângă rezultatele studiilor diagnostice anterioare, este necesară confirmarea histologică a unui cancer pancreatic suspicionat, pentru clarificarea existenței malignității și pentru excluderea prezenței altor neoplasme, cum sunt tumorile de celule insulare și limfoamele, pentru care tratamentul și prognosticul diferă semnificativ față de cele din carcinoamele ductale. Această confirmare histologică poate fi obținută deseori prin biopsia-aspirație percutană cu ac a pancreasului sub ghidaj TC sau ecografic, evitând astfel explorarea chirurgicală.

Trebuie subliniat faptul că pacienții cu carcinom pancreatic pot fi investigați câteva luni până la stabilirea diagnosticului. În trecut, această perioadă de diagnostic conducea la impresia că durerea și scăderea în greutate ar putea să nu fi avut o cauză organică, ducând la o asociere de cancer pancreatic și depresie. Accesul la tomografia computerizată a condus la un diagnostic mai prompt, eliminând această noțiune incorectă. Din păcate, nici laparotomia nu permite un diagnostic definitiv, deoarece și pancreatita cronică poate conduce la o masă solidă la nivelul capului pancreasului, nediferențiabilă la palpare de un cancer pancreatic. În plus, biopsia superficială a unei astfel de mase poate să nu evidențieze țesut neoplazic, evidențiind numai pancreatita, cancerul fiind frecvent înconjurat de țesut inflamat, edemațiat și fibrozat (modificări asociate pancreatitei cronice).

℞ TRATAMENT

Rezecția chirurgicală completă a tumorilor pancreatice oferă singurul tratament eficient al acestei boli. Din păcate, asemenea operații „curative" sunt posibile numai în 10-15% din cazurile de cancer pancreatic, fiind limitate din punct de vedere practic la pacienții care au cancere de cap de pancreas și la care primul simptom a fost icterul. Pacienții luați în considerare pentru acest procedeu nu trebuie să prezinte metastaze la examenul radiologic toracic și la TC abdomino-pelvină și trebuie să efectueze o angiografie celiacă preoperatorie (pentru excluderea nerezecabilității chirurgicale prin invazia vasculară a tumorii) și trebuie operați de un chirurg experimentat, deoarece la această intervenție rata mortalității este mai mare de 15%. Cu toate că potențialul de curabilitate al pacienților cu cancer pancreatic este restrâns la cei care pot fi supuși unei rezecții chirurgicale complete, durata de viață după o astfel de operație nu atinge 5 ani decât în 10% din cazuri. Totuși, încercarea unei asemenea intervenții trebuie luată în considerare în mod serios, mai ales în leziunile capului pancreatic, deoarece carcinoamele ductale nu pot fi frecvent diferențiate preoperator de tumori ampulare, duodenale și ale căilor biliare distale sau de chisturi pancreatice adenocarcinomatoase, toate acestea având o rezecabilitate și o rată de curabilitate mult mai mare. În plus, durata de supraviețuire este prelungită la pacienții care au în final o recădere postoperatorie față de cei a căror tumoră nu a fost excizată, indicând faptul că aceste operații au un potențial atât paliativ, cât și curativ. Riscul recidivei tumorii nu este influențat de tipul intervenției chirurgicale – de exemplu, pancreatectomia totală față de pancreaticoduodenectomie („rezecția Whipple") – dar este crescut de prezența metastazelor ganglionare sau de invazia tumorală în viscerele adiacente. Ca o regulă, pancreaticoduodenectomia sau pancreatectomia distală par preferabile pancreatectomiei totale, datorită menținerii funcției exocrine și evitării unui diabet zaharat sever.

Supraviețuirea medie la pacienții cu cancer pancreatic nerezecabil este de circa 6 luni. Abordarea acestor pacienți se va face țintind ameliorarea paliativă a simptomatologiei. La pacienții ambulatori cu cancer de cap de pancreas trebuie luată în considerare efectuarea unor derivații chirurgicale de căi biliare. Dacă a apărut deja icterul, opțiunile terapeutice cuprind fie decompresia biliară neoperatorie prin drenaj pe cale endoscopică, percutan sau transhepatică, fie bypass-ul chirurgical. Radioterapia externă la pacienții cu tumori nerezecabile care nu s-au extins dincolo de pancreas nu pare să prelungească supraviețuirea acestora, cu toate că reducerea suficientă a masei tumorale poate conduce la ameliorarea durerii. Totuși, asocierea de 5-fluorouracil (5-FU) la radioterapia externă a crescut durata de supraviețuire la acești pacienți, probabil acționând ca un agent radiosensibilizant. O combinație similară între radioterapie și 5-FU pare să prelungească supraviețuirea și rata de curabilitate, în comparație cu un grup de control prospectiv randomizat format din pacienți cu rezecția chirurgicală completă a cancerului pancreatic. Această observație s-a făcut pe o populație puțin numeroasă și necesită, de aceea, o confirmare prealabilă înainte de acceptarea eficacității tratamentului postoperator („adjuvant"). Actualmente, se investighează aplicarea acestei radiochimioterapii încă de la diagnostic, înainte de intervenția chirurgicală („tratament neoadjuvant"), în vederea creșterii potențialului de rezecabilitate. Radioterapia intraoperatorie permite iradierea cu doze mari a tumorii, fără afectarea țesuturilor înconjurătoare; această terapie, însă, nu a dat rezultate mai bune ca iradierea externă.

Experiența utilizării chimioterapiei în tratamentul pacienților cu cancer pancreatic larg metastazat a fost dezamăgitoare. Gemcitabin, un analog deoxicitidinic, pare a produce ameliorare la pacienții cu cancer pancreatic avansat, durata de viață fiind moderat îmbunătățită. În prezent, nu există nici un tratament medicamentos care să poată fi considerat „standard". Trebuie obținute noi forme terapeutice, care să includă terapia față de țintele moleculare ale bolii (cum ar fi gena K-*ras*) și să constituie tratamentul inițial al pacienților ambulatori, cu consimțământul acestora. → ***Tumorile pancreatice endocrine sunt discutate în capitolul 95.***

BIBLIOGRAFIE

Cancer Of The Pancreas Task Force: Staging of cancer of the pancreas. Cancer 47:1631, 1981

Connolly MM et al: Survival in 1001 patients with carcinoma of the pancreas. Ann Surg 206:366, 1987
Everhart J, Wright D: Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. JAMA 273:1605, 1995
Gastrointestinal Tumor Study Group: Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg 120:899, 1985
Goldstein AM et al: Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16INK4 mutations. N Engl J Med 333:970, 1995
Gullo L et al: Diabetes and the risk of pancreatic cancer. N Engl J Med 331:81, 1994
Janes RH JR et al: National patterns of care for pancreatic cancer: Results of a survey by the Commission on Cancer. Ann Surg 223:261, 1996
Lin A, Feller ER: Pancreatic carcinoma as a cause of unexplained pancreatitis: Report of ten cases. Ann Intern Med 113:166, 1990
Lowenfels AB et al: Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. N Engl J Med 328:1433, 1993
Moertel CT et al: Therapy of locally unresectable pancreatic adenocarcinoma: A randomized comparison of high dose (6,000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4,000 rads) + 5-fluorouracil, and high dose radiation + 5-fluorouracil. The Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer 48:1705, 1981
Moore M et al: A randomized trial of gemcitabine (GEM) versus 5-FU as first-line therapy in advanced pancreatic cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 14:199, 1995
Moossa AR, Levin B: The diagnosis of "early" pancreatic cancer: The University of Chicago experience. Cancer 47:1688, 1981
Schnall S, Macdonald JS: Chemotherapy of adenocarcinoma of the pancreas. Semin Oncol 23:220, 1996
SILVERMAN DT et al: Cigarette smoking and pancreas cancer: A case-control study based on direct interview. J Natl Cancer Inst 86:1510, 1994
Speer AG et al: Randomized trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. Lancet 2:57, 1987
Steinberg WM et al: Comparison of the sensitivity and specificity of the CA 19-9 and carcinoembryonic antigen assays in detecting cancer of the pancreas. Gastroenterology 90:343, 1986
Wade TP et al: The Whipple resection for cancer in U.S. Department of Veterans Affairs hospitals. Ann Surg 221:241, 1995
Warshaw AL, Fernando-Del Castillo C: Pancreatic carcinoma. N Engl J Med 326:455, 1992

95

Lee M. Kaplan

TUMORI ENDOCRINE ALE TRACTULUI GASTROINTESTINAL ȘI ALE PANCREASULUI

Tumorile dezvoltate din celulele neuroendocrine ale tractului gastrointestinal și pancreasului ridică probleme speciale de diagnostic și tratament. Spre deosebire de alte neoplasme gastrointestinale, aceste tumori determină frecvent simptome legate mai ales de excesul de hormoni decât de creșterea, invazia sau efectele anatomice locale ale acestora. Deși frecvent cresc lent în dimensiune, tumorile pot periclita viața pacientului, prin eliberarea necontrolată a unor hormoni sau neurotransmițători specifici. Aceste neoplasme se dezvoltă din mucoasa gastrointestinală și insulele pancreatice, din celule care secretă în mod normal monoamine reglatoare și hormoni peptidici. De exemplu, celulele G secretante de gastrină din mucoasa gastrică și duodenală reglează secreția acidă gastrică, iar celulele beta secretante de insulină din insulele pancreatice au un rol crucial în controlul homeostaziei metabolismului glucidic. În total, s-au identificat peste 30 de produse de secreție distincte ale celulelor neuroendocrine ale intestinului.

CONSIDERAȚII BIOLOGICE O caracteristică marcată a tumorilor neuroendocrine o constituie păstrarea funcțiilor celulare înalt diferențiate. Celulele tumorale conțin granule secretorii și își mențin capacitatea de captare și decarboxilare a precursorilor aminici (*amine precursor uptake and decarboxilation* – APUD), un proces esențial pentru producerea neurotransmițătorilor monoaminici, cum sunt serotonina, dopamina și histamina. Această caracteristică a condus la denumirea de APUD*oame* pentru neoplasmele derivate din aceste celule, care pot fi localizate în tiroidă (celulele C), medulosuprarenală, plămâni (celulele neuroendocrine), piele (melanocite) și în sistemul nervos central (celulele gliale și neuroblaștii), ca și la nivelul tractului gastrointestinal și pancreatic. De asemenea, aceste celule sintetizează și secretă hormoni *peptidici*, printr-un mecanism separat. O parte din APUDoamele cunoscute sunt prezentate în tabelul 95-1. S-a afirmat faptul că această capacitate specializată implică o origine embriologică comună pentru aceste celule diverse, dar, de fapt, și alte celule, de origine *diferită*, pot achiziționa fenotipul APUD pe parcursul diferențierii.

Studiile asupra fiziologiei celulelor neuroendocrine au identificat câteva caracteristici importante ale celulelor secretorii și ale sindroamelor cauzate de produsele lor umorale:

1. Fenotipul celular nu prezice natura produsului de secreție. Astfel, neuronii pot secreta „hormoni" peptidici în fanta sinaptică, iar celulele endocrine pot secreta monoamine, clasificate anterior ca „neurotransmițători". Celule individuale posedă ambele capacități, de a sintetiza și a secreta atât transmițători peptidici, cât și monoaminici, care pot coexista în granule secretorii individuale. Multe simptome ale tumorilor cu celule enterocromafine (tumori carcinoide) par a fi determinate de acțiunea combinată a produșilor monoaminici și peptidici.
2. Secreția de transmițători a celulelor neuroendocrine este frecvent episodică sau pulsatilă. Deși reglarea secreției este incomplet cunoscută, variația temporală a eliberării de hormoni poate varia în funcție de mediul hormonal, starea fiziologică, stadiul evolutiv. Astfel, simptomele determinate de secreția anormală de hormoni din tumori neuroendocrine pot fi intermitente, mai ales în stadiile timpurii, atunci când celulele tumorale se pot comporta aproape ca omologii lor normali.
3. Celule individuale au *potențialul* de a secreta o mare varietate de transmițători. Această proprietate este evidentă în special pentru hormonii peptidici. În funcție de stadiul evolutiv, mediul celular și alți factori încă neidentificați, celulele neuroendocrine își pot schimba dramatic profilul secretor. De exemplu, în culturile de celule, populațiile clonate pot trece brusc de la secreția de insulină la cea de colecistokinină, gastrină sau chiar glucagon. Tumorile endocrine pot conține populații heterogene de celule, astfel încât într-o tumoră poate predomina un singur tip de celule sau pot exista tipuri variate, în proporții diferite. În plus, profilul secretor al unei tumori poate varia în timp, producând o alterare dramatică a simptomatologiei. Unele implanturi metastatice pot dezvolta fenotipuri diferite față de tumora primară și unul față de celălalt.
4. Unii dintre hormonii și neurotransmițătorii secretați de celulele neuroendocrine pot regla activități fiziologice (de

Tabelul 95-1

Distribuția tumorilor APUD

Origine	Tumori
Tract gastrointestinal	Tumoră carcinoidă
Pancreas	Carcinom de celule insulare
Sistem nervos central	Ganglioneuroblastom, neuroblastom, chemodactom, paraganglionom
Tiroidă	Carcinom tiroidian medular
Piele	Melanom
Medulosuprarenală	Feocromocitom
Plămâni	Tumoră carcinoidă, carcinom cu celule mici

exemplu, secreția, absorbția sau contractilitatea), pot stimula sau inhiba creșterea sau pot afecta dezvoltarea celulelor țintă. Astfel, activitatea umorală a tumorilor intestinale neuroendocrine poate determina o mare varietate de efecte, printre care hipersecreția gastrică acidă, o motilitate intestinală anormală, o hiperplazie epitelială gastrică, formarea de calculi biliari, fibroza mezenterică și cardiacă și necroza tegumentară.

5. Producția de hormoni a celulelor neuroendocrine este riguros reglată la diferite niveluri, incluzând transcripția ARN, prelucrarea precursorilor peptidici și secreția. Aceste celule pot fi controlate, în plus, de către celule vecine secretoare (reglare paracrină). Astfel, tipuri multiple de celule pot acționa concertat pentru controlul creșterii, al caracteristicilor secretorii și, astfel, al manifestărilor clinice ale tumorilor individuale. Secreția anormală a celulelor tumorale poate afecta funcția reglatorie normală a celulelor neuroendocrine vecine, iar transformarea neoplazică poate perturba secreția hormonală a acestor celule. Celulele pot secreta precursori hormonali parțial prelucrați, generând efecte imprevizibile sau prezentând o susceptibilitate alterată la reglarea prin stimuli exogeni. Ocazional, astfel de caracteristici pot fi exploatate pentru a permite un diagnostic specific pentru anumite tumori.

Tumorile neuroendocrine ale tractului gastrointestinal pot fi clasificate în funcție de tipul celular, de principalii hormoni secretați și de originea lor. Aceste caracteristici, izolate sau asociate, se corelează bine cu sindroamele clinice observate. Tabelul 95-2 prezintă tumorile importante din această categorie, alături de prezentarea clinică, produșii principali de secreție, celulele de origine și comportamentul biologic.

CONSIDERAȚII DIAGNOSTICE Au fost descrise diferite sindroame caracterizate prin exces de hormoni, în care simptomatologia sugerează prezența unei tumori endocrine gastrointestinale sau pancreatice. Mai mult, aceste tumori se pot prezenta sub forma sindromului de neoplazie endocrină multiplă tipul I (vezi capitolul 340). Pacienții cu MEN I dezvoltă frecvent adenoame paratiroidiene și pituitare, care pot genera simptome legate de hipercalcemie, hiperprolactinemie, hipertiroidism sau secundare excesului de hormon de creștere. Diagnosticul este sugerat de anamneză, examenul fizic, titruri serice crescute ale hormonilor peptidici sau de niveluri urinare ridicate ale metaboliților principali ai transmițătorilor monoaminici. Confirmarea ulterioară a prezenței tumorilor secretoare de hormoni se realizează prin teste de provocare, care demonstrează anomalii ale reglării secreției hormonale. De exemplu, tolbutamida poate stimula secreția de somatostatină din celulele unui somatostatinom. Celulele normale D secretoare de somatostatină nu prezintă acest efect. Alte exemple de reglare *anormală* a celulelor tumorale cuprind stimularea secreției de gastrină de către secretină în gastrinoame și pe cea de calcitonină de către pentagastrină în tumorile cu celule tiroidiene C (medulare).

Definirea anatomică a tumorilor pancreatice trebuie încercată utilizându-se tomografia computerizată (TC) și examenul ecografic, iar în cazul în care există suspiciunea de tumori mucoase sau submucoase se vor efectua examene în dublu contrast. În cazul în care tumorile sunt prea mici pentru a fi vizualizate prin acest metode neinvazive, localizarea anatomică a tumorii ar putea fi obținută prin angiografie sau prin prelevarea de sânge venos pentru determinări hormonale. TC și rezonanța magnetică nucleară (RMN) constituie mijloacele cele mai importante pentru detectarea însămânțărilor metastatice, deoarece sediile inițiale ale metastazelor tumorale sunt ficatul și ganglionii limfatici.

CONSIDERAȚII TERAPEUTICE Tratamentul tumorilor endocrine urmărește două scopuri: (1) de a scădea sau a stagna creșterea și extinderea tumorii și (2) de a ameliora simptomele secundare supraproducției hormonale. Atunci când tumora este localizată, ambele scopuri pot fi atinse prin excizia chirurgicală. Totuși, majoritatea acestor tumori sunt maligne și deja metastazate la momentul diagnosticului, iar controlul creșterii lor s-a arătat deseori a fi dificil. Până la momentul actual, beneficiul maxim a fost obținut prin regimuri de chimioterapie care includ streptozocina, singură sau în asociere cu fluorouracil sau doxorubicina. Interferonul α în doze mari poate, de asemenea, limita creșterea tumorală. Controlul metastazelor hepatice a fost obținut prin rezecția chirurgicală a leziunilor izolate, embolizarea arterială sau injectarea unor agenți citotoxici (de exemplu, etanol), cu toate că aceste metode sunt mai mult paliative decât curative.

Pentru controlul efectelor excesului de hormoni produși de aceste tumori se utilizează mai multe metode. Cea mai frecventă constă în blocarea funcției țesutului țintă. De exemplu, hipersecreția acidă gastrică indusă de tumori producătoare de gastrină poate fi oprită prin medicamente care inhibă secreția acidă (de exemplu, blocantele receptorilor H-2 sau inhibitori ai pompei protonice) sau prin rezecția chirurgicală a stomacului. Diazoxidul este utilizat pentru că ajută la anularea efectelor

Tabelul 95-2

Sindroame determinate de tumorile endocrine gastrointestinale

Sindromul	Tipul celular	Manifestări clinice	Procent de malignitate	Produse majore
Sindromul carcinoid	Celule enterocromafine, enterocromafin-like	Roșeață, diaree, wheezing, hipotensiune	~ 100	Serotonină, histamină, peptide diferite
Zollinger-Ellison, gastrinomul	Celule insulare non-beta, celule duodenale G	Ulcer peptic, diaree	~ 70	Gastrină
Insulinomul	Celule insulare beta	Hipoglicemie	~ 10	Insulină
VIPomul (Verner-Morrison, DAHA)	Celule insulare D_1	Diaree, hipopotasemie, hipoclorhidrie	~ 60	Peptid vasoactiv intestinal
Glucagonomul	Celule insulare A	Diabet zaharat moderat, eritem necrolitic migrator, glosită	> 75	Glucagon
Somatostatinomul	Celule insulare D	Diabet zaharat, diaree, steatoree, calculi biliari	~ 70	Somatostatină
GRFomul	Celule insulare non-beta	Acromegalie	–	Hormon de eliberare a hormonului de creștere (GRF)
CRFomul	Celule insulare non-beta	Sindrom Cushing	–	Hormonul eliberator de corticotropină (CRF)
PPomul	Celule insulare PP	Rar eritem necrolitic	–	Polipeptid pancreatic (PP)
Neurotensinomul	Celule insulare non-beta	Diaree ușoară	–	Neurotensină
Tumori mixte	Celule insulare non-beta	Hipercalcemie, secreție inadecvată de ADH, hiperpigmentare	–	Parathormon, vasopresină, hormonul stimulator al melanocitelor

hiperinsulinemiei, iar agenții care induc hipomotilitate pot ameliora diareea generată de hipersecreția peptidului intestinal vasoactiv (VIP), gastrină, somatostatină, neurotensină sau serotonină.

O altă metodă este blocarea eliberării transmițătorului din celulele tumorale. Succesul acestei metode depinde de afinitatea celulelor tumorale de a răspunde la astfel de stimuli fiziologici sau farmacologici. Încercările inițiale au utilizat somatostatina, un hormon peptidic care inhibă eliberarea a numeroși transmițători hormonali sau aminici. Deși somatostatina ameliorează simptomele multora din aceste tumori, are o durată de viață scurtă și trebuie administrată intravenos. Aceste limitări au fost depășite cu succes prin utilizarea octreotidului, un analog cu acțiune prelungită al somatostatinei, cu acțiuni similare, și care poate fi administrat subcutanat. Structurile chimice ale octreotidului și somatostatinei sunt prezentate în figura 95-1 (vezi și capitolul 328). Octreotidul ameliorează frecvent simptomele tumorilor endocrine care nu sunt controlate adecvat prin rezecție sau ablație tumorală. În plus, anumiți pacienți au prezentat o regresie a tumorii, sugerând faptul că acest agonist hormonal poate avea și o acțiune de inhibiție a creșterii. Reacțiile adverse cele mai cunoscute ale octreotidului sunt similare cu cele ale excesului de somatostatină, cuprinzând steatoree, hiperglicemie ușoară, greață și durere abdominală. Pacienții în tratament cu octreotid pe termen lung au un risc crescut de a dezvolta calculi biliari. Bolile clinice care răspund la tratamentul cu octreotid sunt menționate în tabelul 95-3.

TUMORI CARCINOIDE

Tumorile carcinoide constituie tumori endocrine gastrointestinale, cele mai variate și mai frecvente, reprezentând circa 75% dintre aceste neoplasme. Incidența tumorilor carcinoide în Statele Unite este de aproximativ 15 la 1 milion locuitori, pe an. Acestea se pot manifesta prin hemoragii gastrointestinale, durere abdominală, obstrucție secundară creșterii tumorale sau a fibrozei mezenterice induse tumoral, sau simptome determinate de hormonii secretați de tumoră. Denumirea de *carcinoid* dată acestor tumori datorită creșterii lente și aspectului omogen al celulelor tumorale a determinat ca investigatorii inițiali să subestimeze potențialul lor malign. Aceste tumori urmează o evoluție asimptomatică, iar intervalul dintre debutul simptomatologiei clinice și diagnostic este în medie de 4,5 ani. Tumorile carcinoide derivă din celule neuroendocrine din întreg organismul, dar au prevalența cea mai mare la nivel gastrointestinal, pancreatic și bronșic pulmonar. 90% din aceste tumori provin din celulele gastrointestinale enterocromafine Kulchitsky. Tumorile pot fi localizate oriunde, de la stomac la rect, și sunt foarte frecvente la nivelul apendicelui, ileonului și rectului. La nivel intestinal, adenocarcinoamele și tumorile carcinoide sunt primele două din cauzele de malig-

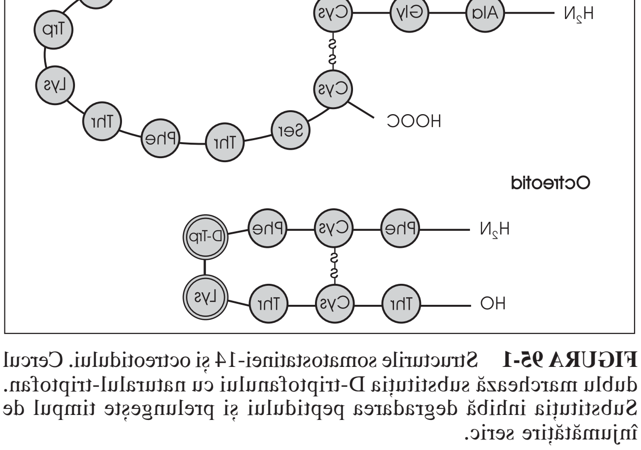


FIGURA 95-1 Structurile somatostatinei-14 și octreotidului. Cercul dublu marchează substituția D-triptofanului cu naturalul-triptofan. Substituția inhibă degradarea peptidului și prelungește timpul de înjumătățire seric.

Tabelul 95-3

Utilizarea clinică a octreotidului în afecțiunile gastrointestinale

Boala	Efecte
Tumori secretante de hormoni	
Tumora carcinoidă	Inhibă eritemul cutanat, controlează diareea, modifică hipotensiunea, ajută tratamentul perioperator, ? inhibă creșterea
VIPomul	Controlează diareea
Insulinomul	Controlează hipoglicemia acută, ajută pregătirea perioperatorie
Gastrinomul	Tratament perioperator, ? controlează diareea
Glucagonomul	Controlează eritemul necrolitic
Sindromul dumping	Controlează diareea, simptomele vasomotorii
Diareea	Inhibă secreția, motilitatea intestinală
Sindromul de intestin scurt	
Ileostomie	
Neuropatia diabetică	
SIDA	
Fistule	Inhibă secreția enzimatică și lichidă, promovează vindecarea
Pancreatice	
Intestinale	
Boala Crohn	
Hemoragie gastrointestinală	
Gastropatia portală hipertensivă	Reduce presiunea portală, fluxul sanguin splanhnic
Varice gastrice și esofagiene	Reduce presiunea portală, fluxul sanguin splanhnic

nizare. Carcinoidele gastrointestinale determină frecvent durere abdominală, hemoragie sau obstrucție intestinală. Cu toate că rareori sunt mari, tumorile pot deveni punctul care să conducă la invaginație. În plus, diseminarea mezenterică și peritoneală stimulează o reacție locală de fibroză, determinând torsiune, obstrucție intestinală și compromiterea vascularizației. Alte localizări rare ale tumorilor carcinoide sunt timusul, esofagul, canalul biliar, diverticulul Meckel, sânul și ovarele. Nu au fost identificați cu certitudine factorii de risc pentru aceste tumori, cu toate că incidența carcinoidelor gastrice se pare că este crescută la pacienții cu anemie pernicioasă, aclorhidrie sau tiroidită Hashimoto. Carcinoidele bronșice, gastrice și duodenale pot apărea în asociere cu MEN 1. Carcinoidele timice pot fi asociate cu hiperparatiroidism sau sindrom Cushing. Tumorile carcinoide gastrice se pot dezvolta din celule enterocromafine sau din celule secretoare de histamină de tip enterocromafinic (ECL). Incidența tumorilor derivate din ECL este crescută la pacienții cu gastrită atrofică cronică și aclorhidrie asociate cu anemie pernicioasă sau în infecția cu *Helicobacter pylori*.

Gastrina este un factor de creștere pentru ECL gastrice, iar tumorogeneza pare a fi rezultatul asocierii inflamației cronice și a hipergastrinemiei profunde cu gastritele atrofice.

Tumorile apendiculare constituie aproape 50% din tumorile carcinoide și reprezintă o descoperire întâmplătoare în 0,3-0,7% din piesele de apendicectomie. Sunt, de regulă, mici, solitare și benigne. Invazia locală este frecventă, dar metastazarea sistemică este rară, iar apariția tumorii pare să nu genereze o morbiditate sau mortalitate apreciabilă. Carcinoidele colorectale au, de asemenea, o evoluție benignă și sunt, de regulă, asimptomatice. În schimb, carcinoidele intestinului subțire și cele bronșice au o evoluție mult mai malignă. Acestea prezintă frecvent invazie transmurală, metastaze precoce în ficat și ganglionii limfatici și simptomatologie secundară excesului hormonal. Alte sedii ale diseminării metastatice cuprind oasele și, mai puțin frecvent, inima, sânul și ochiul. Riscul de diseminare metastatică este proporțional cu dimensiunea tumorii. Metastazele sunt descoperite la mai puțin de 2% dintre pacienții cu tumori sub 1 cm diametru, dar la aproape

100% dintre pacienții cu tumori peste 2 cm diametru. Implante tumorale sincrone la nivelul tractului gastrointestinal sunt prezente la 40% dintre pacienți.

SINDROMUL CARCINOID Celulele enterocromafine secretă o varietate de hormoni și sunt înrudite din punct de vedere embriologic cu celule C tiroidiene, celulele medulosuprarenale și melanocitele. Tumorile cu originea în toate aceste tipuri celulare pot produce sindroame prin exces hormonal. Hormonii secretați de celulele carcinoide pot genera efecte distincte și debilitante (sindromul carcinoid) cu mult timp înainte ca diseminarea metastatică sau creșterea locală să devină evidente în alt mod. Manifestările sindromului carcinoid includ „clasica" triadă alcătuită din eritem cutanat, diaree și boală valvulară cardiacă și, mai rar, telangiectazii, wheezing și hipotensiune paroxistică. Eritemul cutanat, care este prezent la circa 85% dintre pacienții cu sindrom carcinoid, poate fi întâlnit și în alte condiții, cum ar fi menopauza, disfuncția sistemului nervos autonom, ingestia de etanol, tratamentul cu disulfiram, abstinența de la droguri și într-o varietate de tumori secretante de hormoni, printre care feocromocitomul, carcinomul tiroidian cu celule C, VIPomul și mastocitoza. Se estimează că circa 5% dintre indivizii care manifestă pentru prima oară eritem cutanat vor fi diagnosticați ulterior cu sindrom carcinoid. La începutul evoluției, simptomele sunt, de regulă, episodice și pot fi provocate de stress, catecolamine sau ingestia de alimente sau alcool. În timpul acceselor paroxistice acute, tensiunea arterială sistolică scade tipic cu 20-30 mmHg. Diareea poate rezulta prin diferite mecanisme. Cel mai frecvent mecanism este de tip mixt, implicând atât secreția, cât și hipermotilitatea, producând scaune apoase care nu răspund la post. Alte cauze cuprind obstrucția mecanică digestivă incompletă, produsă de tumoră sau de fibroză, și insuficiența vasculară locală produsă de fibroza locală. Fibroza endocardică poate produce valvulopatie, care afectează, de regulă, partea proximală a valvelor tricuspidă și pulmonară și care determină insuficiență tricuspidiană, stenoză pulmonară și insuficiență cardiacă dreaptă secundară. Valvulopatiile cordului stâng pot apărea în asociere cu carcinoidele bronșice, probabil pentru că drenajul venos al acestor tumori ajunge direct în venele pulmonare, evitând astfel inactivarea mediatorilor hormonali la nivel pulmonar.

Aproximativ 5% dintre pacienții cu tumori carcinoide prezintă unul sau mai multe din simptomele sindromului carcinoid. Probabilitatea apariției simptomatologiei depinde de originea și de comportamentul tumorii. În timp ce 30-60% dintre tumorile carcinoide ale intestinului subțire asociază manifestări sistemice, doar 3,5% din cele pulmonare, 1% din cele apendiculare și virtual nici una din cele rectale produc acest sindrom. La pacienții cu tumori carcinoide intestinale, simptomele umorale nu apar decât în cazul metastazării hepatice. Tumorile carcinoide bronșice și cu alte localizări extraintestinale, ale căror produse hormonale nu sunt distruse imediat la nivel hepatic, pot genera sindromul carcinoid și în absența metastazelor.

Tumorile carcinoide pot fi clasificate pe baza originii embriologice (tabelul 95-4). Manifestările clinice, hormonii secretați, investigațiile diagnostice și prognosticul variază în funcție de proveniență – din intestinul proximal, din cel mijlociu sau din cel distal al carcinoidului. Astfel, sindromul carcinoid este mai puțin frecvent la pacienții cu carcinoid intestinal proximal decât la cei cu carcinoid intestinal mijlociu, dar, atunci când apare, este probabil să includă wheezing. Pacienții cu sindrom carcinoid intestinal proximal prezintă mult mai frecvent eritem cutanat, care afectează întreg corpul, decât cei cu tumori ale organelor mijlocii sau distale. Eritemul carcinoidelor bronșice poate fi mai prelungit (durând ore sau zile), poate asocia lăcrimare, salivație și edem facial și poate produce ocazional hipotensiune semnificativă. Manifestările cutanate ale carcinoidelor enterocromafine gastrice, având o durată de câteva minute, sunt frecvent bine circumscrise și asociate cu tumefacție, prurit și titruri crescute de histamină. Spre deosebire de acestea, tumorile carcinoide gastrice cu ECL sunt rareori asociate cu sindrom carcinoid.

Carcinoidele intestinale mijlocii determină frecvent sindromul carcinoid. Episoadele acute de eritem cutanat tind să fie mai puțin severe decât cele asociate cu tumorile intestinale proximale, dar în evoluția târzie pot dezvolta telangiectazii faciale. Tumorile intestinale mijlocii sunt mai frecvent asociate cu manifestări cardiace și fibroză peritoneală. Carcinoidele intestinale distale determină rareori sindrom carcinoid. O variantă rară de tumoră carcinoidă ovariană poate determina fibroză peritoneală severă.

Serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) este cel mai important produs de secreție al tumorilor carcinoide. Cum se arată în figura 95-2, tumorile carcinoide secretă serotonină prin modificarea enzimatică a triptofanului circulant. Aceste celule pot transforma peste 50% din triptofanul adus prin aport alimentar în serotonină, putându-se crea astfel un deficit în ceea ce privește încorporarea în proteine și conversia în niacină. Ca rezultat, pacienții cu tumori carcinoide diseminate difuz pot prezenta simptome de malnutriție proteică (vezi capitolul 74) sau o ușoară pelagră (vezi capitolul 79). Serotonina induce

Tabelul 95-4

Caracteristicile tumorilor carcinoide

Origine embriologică	Sediul tumorii primare	Sindrom carcinoid		
		Frecvență, %	Caracteristici	Monoamine
Intestin proximal	Bronhii	3,5	Eritem intens, cu durată de câteva ore; hiperlăcrimare asociată, edem facial, hipersalivație; wheezing; diaree; leziuni ale cordului drept și stâng	5-HT, ± histamină
	Stomac	~ 5	Eritem intens, pătat, al întregului corp, cu margini delimitate, papule, durând, de regulă, câteva minute; prurit, wheezing, diaree	5-HTP, histamină, ± 5-HT
	Duoden, jejun	~ 40	Diaree	5-HT
	Pancreas, vezică biliară	Rară	Ocazional eritem necrolitic	5-HT ± histamină
		~ 40	Eritem facial, cu durată, de regulă, de secunde sau minute; telangiectazii, leziuni cardiace; fibroză peritoneală; diaree	
	Ileon	~ 1		
Intestin mijlociu	Apendice			
	Colon	Rară	Eritem facial moderat	5-HT
Intestin distal	Rect	0	Diaree	

NOTĂ: 5-HT = 5-hidroxitriptamină (serotonină); 5-HTP = 5-hidroxitriptofan.

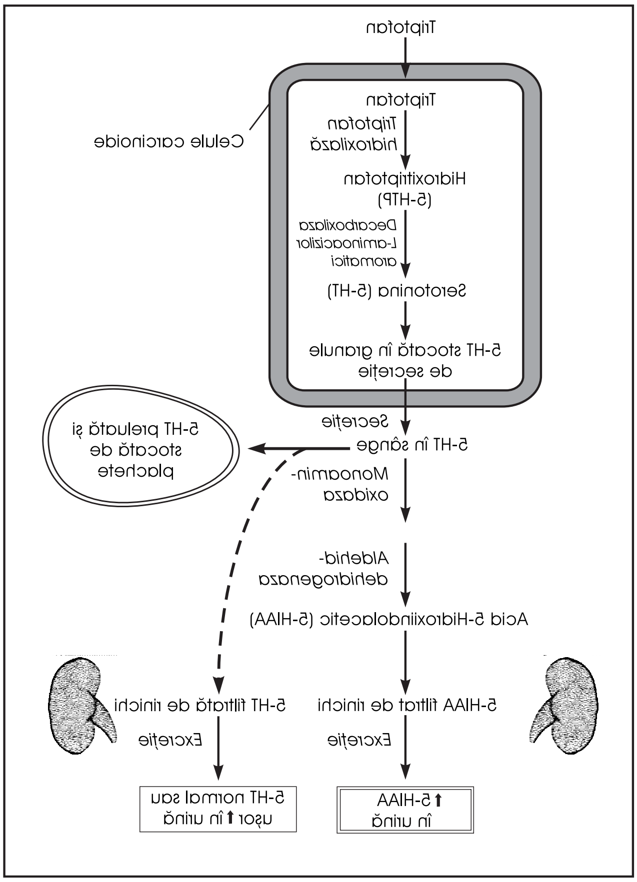


FIGURA 95-2 Căi metabolice ale serotoninei în sindromul carcinoid.

secreție intestinală, inhibă absorbția intestinală și stimulează motilitatea. Nivelurile foarte crescute ale serotoninei constituie, probabil, cauza principală a diareei din sindromul carcinoid. Serotonina stimulează, de asemenea, creșterea fibroblaștilor și fibrogeneza și mediază sau accelerează astfel fibroza peritoneală și a valvelor cardiace din cadrul acestei boli. Singură, secreția crescută de serotonină nu conduce la apariția eritemului cutanat. La modificările vasomotorii contribuie numeroși factori monoaminici sau peptidici; distribuția relativă a fiecărui mediator poate varia de la un pacient la altul.

Tumorile carcinoide sintetizează multiple monoamine sau hormoni peptidici, ca de exemplu, histamină, catecolamine, bradikinine, tahikinine, enkefaline și endorfine, vasopresină, gastrină, adrenocorticotropină și prostaglandine (tabelul 95-5). Multe secretă somatostatină, neurotensină, substanță P, neurokinină A și motilină. Nivelurile circulante crescute ale acestor substanțe mediază multe dintre modificările fiziopatologice ale sindromului carcinoid, cu toate că mai rămâne de precizat contribuția relativă a fiecărui mediator în parte.

DIAGNOSTIC Diagnosticul tumorilor carcinoide este influențat de manifestările clinice inițiale ale tumorii. Pacienții cu tumori nefuncționale (fără sindrom carcinoid) se prezintă, de regulă, cu simptome determinate de efectele directe ale tumorii asupra tractului gastrointestinal, incluzând durere sau sensibilitate abdominală, greață, indispoziție, scădere ponderală, obstrucție intestinală sau biliară sau hemoragie gastrointestinală. În funcție de localizarea tumorii și de prezența sau absența metastazelor, localizarea anatomică poate fi obținută prin examen endoscopic, examen radiologic baritat sau TC. Examenul radiologic baritat trebuie să cuprindă administrarea orală sau instilarea directă (clismă intestinală) a substanței de contrast în intestinul subțire, pentru a se putea identifica tumorile jejunale și ileale. În ciuda tehnicilor înalte de detecție tumorală, identitatea patologică a tumorilor nu este suspectată, de regulă, înainte de rezecție sau de biopsia hepatică.

Evaluarea pacienților cu manifestări clinice de sindrom carcinoid este bazată pe observația că serotonina este sintetizată și secretată de către majoritatea tumorilor carcinoide funcționale. Așa cum se arată în figura 95-2, serotonina este metabolizată în sânge în acid 5-hidroxiindolacetic (5-HIAA) care este eliminat prin rinichi. Serotonina plasmatică și trombocitară și 5-HIAA urinar sunt crescute, de regulă, în sindromul carcinoid. Măsurarea excreției urinare de 5-HIAA constituie testul diagnostic cel mai util, aproximativ 75% dintre pacienți excretând mai mult de 80 μmol/zi (15 mg/zi). Specificitatea acestui test se apropie de 100% atunci când a fost exclusă ingestia unor substanțe care cresc nivelul 5-HIAA; acestea sunt bananele, pătlagina, ananasul, fructele kiwi, nucile, prunele, pecanul, avocado, guaifenezina și acetaminofenul. Invers, ingestia de aspirină și levodopa poate determina un titru fals scăzut de 5-HIAA. La unii dintre pacienții cu sindrom carcinoid și excreție normală de 5-HIAA, determinarea unor concentrații plasmatice sau trombocitare crescute ale serotoninei poate stabili diagnosticul. Totuși, multe dintre tumorile carcinoide gastrice nu posedă L-aminoacid-decarboxilaza aromatică și transformarea 5-hidroxitriptofanului (5-HTP) în serotonină se face cu o eficiență redusă. Deoarece 5-HTP nu se metabolizează în 5-HIAA, determinările urinare pot induce în eroare. Acești pacienți pot avea titruri urinare crescute de serotonină, deoarece celulele renale conțin L-aminoacid-decarboxilază aromatică. Confirmarea diagnosticului se poate obține în aceste cazuri prin demonstrarea unor titruri plasmatice crescute de 5-HTP, histamină sau hormoni peptidici, cu toate că acesta se bazează în principal pe detectarea tumorii. Încercările de provocare a eritemului cutanat sunt utile pentru identificarea acestuia în cazurile cu anamneză echivocă. Pentru aceasta se pot utiliza etanolul, pentagastrina sau cantități de epinefrină de ordinul *micro*gramelor. Ecografia abdominală, TC și angiografia selectivă constituie cele mai sensibile teste diagnostice pentru detectarea metastazelor hepatice. Deoarece majoritatea pacienților cu sindrom umoral au și metastaze, biopsia hepatică permite accesul cel mai eficient la diagnosticul histologic. Informații suplimentare cu privire la metastazele osoase și sechelele cardiace pot fi obținute cu ajutorul examenului radiologic osos și, respectiv, al ecocardiografiei. La pacienții la care nu se poate detecta tumora, pot fi utile examenele scintigrafice cu octreotid marcat radioactiv. Octreotidul se leagă de receptorii somatostatinici de tip 2, care sunt exprimați în număr foarte mare de foarte multe tumori carcinoide. Scintigrafia cu octreotid identifică localizarea tumorilor primare

Tabelul 95-5

Mediatorii hormonali ai sindromului carcinoid

Manifestări clinice	Frecvență, %	Mediatori posibili
Diaree	78	5-HT, histamina, prostaglandine, VIP, glucagon, gastrină, calcitonină
Eritem cutanat	94	5-HT, 5-HTP, kalikreină, NKA, histamină, SK, SP, prostaglandine
Telangiectazii	25	Necunoscuți
Wheezing	18	5-HT, histamină
Durere abdominală	51	Mărirea tumorii și ficatului, ischemia intestinală (fibroză)
Afectare cardiacă		5-HT
Dreaptă	40	
Stângă	13	
Pelagră	7	Depleția de triptofan (sinteza 5-HT)

NOTĂ: 5-HT = 5-hidroxitriptamină (serotonină); 5-HTP = 5-hidroxitriptofan; NKA = neurokinina A; SK = substanța K; SP = substanța P; VIP = peptidul intestinal vasoactiv.
SURSĂ: După W. Creutzfeld și F. Stockmann. Am J Med 82:4, 1987.

la circa două treimi din pacienţii cu sindrom carcinoid. Sensibilitatea metodei este mărită la doze înalte de radionuclid (≥200 MBq) şi de emisie a unui singur foton (SPECT). Este de departe mai sensibilă decât scintigrafia cu metaiodobenzilguanidină (MIBG), folosită anterior în acest scop.

TRATAMENT

Tratamentul eficient al sindromului carcinoid poate necesita mai mult decât o singură metodă terapeutică. Terapia trebuie să fie adecvată severităţii simptomatologiei. Deoarece aproape toţi pacienţii cu sindrom carcinoid au metastaze, rezecţia are rareori un scop curativ. Diareea uşoară poate fi corectată prin agenţi inhibitori ai motilităţii, ca de exemplu, loperamida sau difenoxilat/atropină. Pacienţii cărora li s-a efectuat rezecţia ileală pot prezenta o diaree exacerbată, datorită malabsorbţiei sărurilor biliare, care răspunde bine la colestiramină. Eritemul cutanat, dacă este rar şi uşor, poate să nu necesite tratament. Tratamentul asociat cu antagonişti ai receptorilor histaminici H-1 şi H-2 (de exemplu, difenhidramina şi ranitidina) poate inhiba eritemul cutanat asociat carcinoamelor intestinului proximal. Fenoxibenzamina poate aduce beneficii suplimentare, prin inhibarea eliberării de bradikinină. Bronhodilatatoarele metilxantinice şi glucocorticoizii pot ameliora dispneea şi wheezing-ul asociate carcinoidelor bronşice. Agoniştii beta-adrenergici trebuie evitaţi, deoarece pot provoca exacerbări acute. Antagoniştii serotoninici, de tipul ciproheptadinei şi metisergidului, au fost utilizaţi pentru ameliorarea diareei. Din nefericire, aceşti agenţi au un efect redus asupra eritemului cutanat şi simptomelor vasomotorii, iar metisergidul poate induce fibroză, la fel ca şi carcinoidul însuşi.

Octreotidul este un inhibitor eficient al secreţiei hormonale a celulelor carcinoide. În doze de 150-1500 µg/zi, acest agent realizează controlul eficient al diareei, eritemului cutanat şi al wheezing-ului la peste 75% din pacienţi. Octreotidul este eficient în ameliorarea simptomelor acute ale sindromului carcinoid, cum sunt hipotensiunea şi angina secundară, ca şi a exacerbărilor tranzitorii determinate de embolizarea arterelor hepatice sau de inducerea anesteziei generale. Octreotidul trebuie administrat subcutanat de două sau trei ori pe zi. Obţinerea unor analogi de somatostatină cu acţiune îndelungată, cum ar fi lanreotid, poate constitui o terapie mai adecvată. Nu se cunoaşte deocamdată dacă octreotidul poate preveni fibroza cardiacă (sau mezenterică). Valvulopatiile deja instalate nu pot fi tratate prin nici unul din medicamentele cunoscute.

Chirurgia, embolizarea arterelor hepatice şi chimioterapia au fost utilizate pentru reducerea manifestărilor produse de ţesutul tumoral. Chirurgia constituie tratamentul de elecţie pentru tumorile carcinoide mici (< 2 cm în diametru) ale apendicelui sau colonului, ca şi pentru efectele anatomice ale acestor tumori (obstrucţia intestinală, ischemia sau sângerarea). Pacienţii cu sindrom carcinoid determinat de carcinoide bronşice sau alte carcinoide extraintestinale sunt, de asemenea, candidaţi pentru rezecţia curativă. Majoritatea pacienţilor cu sindrom carcinoid au totuşi o diseminare metastatică avansată. Rezecţia hepatică nu aduce în general decât o ameliorare tranzitorie a simptomatologiei şi nu ameliorează supravieţuirea. Totuşi, în cazuri izolate, o ameliorare paliativă pe termen lung a fost obţinută prin rezecţia unei metastaze hepatice unice, după excizia tumorii primitive. Transplantul hepatic, în cazul metastazelor, nu dă rezultate pe termen lung. Pentru ameliorarea durerii hepatice secundare tumorii metastatice şi controlul simptomatologiei umorale au fost încercate diferite metode mai puţin invazive, cum ar fi iradierea locală, instilarea selectivă arterială de agenţi chimioterapici, administrarea de etanol sub ghidaj TC în metastaze, crioablaţie sub ghidaj TC şi chimioembolizarea arterială hepatică. Din nefericire, tumorile carcinoide sunt, de regulă, radiorezistente şi răspund slab la chimioterapie. Ocluzia arterială prin embolizarea Gelfoam permite ameliorarea simptomatologiei la aproximativ 90% dintre pacienţi. Succesul se datorează parţial faptului că artera hepatică asigură mai puţin de jumătate din irigaţia ţesutului pancreatic normal, dar totodată aproape întreaga irigaţie a ţesutului tumoral. Efectele adverse ale acestei modalităţi terapeutice cuprind durerea, febra şi, ocazional, alterarea sintezei hepatice. Eficacitatea tratamentului poate fi monitorizată prin determinarea nivelurilor transaminazelor serice, care ar trebui să crească substanţial în primele 24-48 de ore după embolizare. Pacienţii supuşi embolizării hepatice pot prezenta exacerbarea acută a simptomatologiei carcinoide provocată de eliberarea bruscă a hormonilor de către tumoră. Cu toate că aceste efecte secundare sunt rareori ameninţătoare pentru viaţă, se recomandă totuşi un tratament profilactic cu blocante ale receptorilor histaminici şi octreotid. Instilarea arterială hepatică de agenţi citotoxici (în general 5-fluorouracil cu streptozocin sau doxorubicin), urmată de embolizarea arterială, nu aduce beneficii faţă de simpla embolizare.

Au fost evaluate diverse protocoale chimioterapeutice sistemice. Combinaţii variate utilizând streptozocină, fluorouracil, ciclofosfamidă, dacarbazină şi doxorubicină induc un răspuns obiectiv la aproximativ o treime din pacienţii cu boală metastatică. Terapia combinată cu streptozocină şi doxorubicină pare a furniza cele mai bune rezultate, inducând regresia tumorii la aproximativ 40% din pacienţi şi o creştere mică, dar semnificativă, a duratei de supravieţuire. Chimioterapia este în general rezervată pacienţilor cu simptomatologie consumptivă insuficient controlată cu octreotid sau celor cu afecţiuni cardiace carcinoide sau disfuncţii hepatice. Interferonul leucocitar reduce masa tumorală în circa 20% din cazuri şi reduce excreţia urinară de 5-HIAA la aproximativ 2/3 dintre pacienţi. Totuşi, acest imunomodulator nu îmbunătăţeşte semnificativ durata de supravieţuire şi nu potenţează efectul celor mai multe chimioterapice standard. Cu toate că octreotidul induce răspunsuri obiective în unele cazuri, studiile controlate nu au demonstrat încă un efect semnificativ.

Prognosticul este strâns dependent de sediul şi de stadiul dezvoltării tumorii la momentul diagnosticului. Cum s-a menţionat mai sus, carcinoidele apendiculare şi rectale afectează rareori durata de supravieţuire. Pentru alte tumori carcinoide extraintestinale, speranţa de viaţă la 5 ani este de aproximativ 95% în tumorile localizate, de 65% în cele cu atingere ganglionară limfatică şi de numai 20% în cele cu metastaze hepatice. După primul episod de eritem cutanat, speranţa medie de viaţă este de 2,5 ani. Prognosticul este invers proporţional cu gradul creşterii 5-HIAA urinar. Cu toate eforturile terapeutice, pacienţii care excretă > 800 µmol/zi (> 150 mg/zi) au o durată medie de supravieţuire de numai 1 an.

TUMORILE CELULELOR PANCREATICE INSULARE

Funcţiile endocrine ale pancreasului sunt mediate de către insulele Langerhans, distribuite în parenchimul pancreatic. Fiecare insulă matură este formată din patru clase majore de celule secretoare: celulele A, al căror produs major de secreţie este glucagonul; celulele B (sau β), care secretă insulină; celule D, care secretă somatostatină şi celule PP, al căror produs de secreţie este un polipeptid pancreatic. Fiecare dintre acest tip de celule secretă concentraţii scăzute de peptide cu rol reglator. În cursul dezvoltării insulelor, se formează precursori tranzitorii care secretă câteva peptide reglatoare adiţionale, cum ar fi: gastrina, VIP, ACTH, etc. Tumorile celulelor insulare pancreatice pot proveni de la oricare din populaţiile celulare de mai sus. Aceste tumori pot secreta una sau mai multe

peptide biologic active, dând naștere unor sindroame umorale (vezi tabelul 95-2).

GASTRINOMUL (SINDROMUL ZOLLINGER-ELLISON) (vezi și capitolul 284) În 1955, Zollinger și Ellison au evidențiat asocierea între boala peptică ulceroasă severă și tumorile pancreatice secretante de gastrină. Gastrinoamele generează niveluri serice înalte de gastrină, determinând hipersecreție de acid gastric și, consecutiv, ulcer duodenal și jejunal. Gastrinoamele sunt cele mai frecvente tumori secretante de hormoni ale insulelor pancreatice și apar cu o frecvență de aproximativ 4 x 10^{-7} într-o populație neselecționată din Irlanda. Sindromul Zollinger-Ellison poate fi răspunzător pentru 0,1% din ulcerele duodenale din Statele Unite. Boala ulceroasă apare la aproape toți pacienții cu gastrinoame și constituie modalitatea de debut în aproximativ 70% din cazuri. Peste jumătate din pacienți prezintă diaree (scaune apoase sau steatoree), iar 30% prezintă numai diaree. Examenele radiologice și endoscopice arată frecvent hipersecreție gastrică și pliuri îngroșate ale mucoasei gastrice. Distribuția pe grupe de vârstă a frecvenței gastrinomului este similară cu cea a ulcerului peptic, cu un maxim între decadele a cincea și a opta. Gastrinomul trebuie luat în considerație la toți pacienții cu ulcer peptic recurent și refractar, cu ulcer asociat cu hipertrofie gastrică, ulcere la nivelul duodenului distal sau jejunului, ulcer la pacienți cu diaree, calculi renali, hipercalcemie sau boală pituitară, sau o anamneză familială de ulcer duodenal sau tumori endocrine.

Un sfert până la o jumătate din gastrinoame apar în asociere cu sindromul MEN I (vezi capitolul 340). Hiperparatiroidismul constituie componenta cea mai importantă a sindromului MEN I și apare la circa 80% din pacienții cu această formă de sindrom Zollinger-Ellison. Toți pacienții cu gastrinom trebuie investigați în vederea unui posibil sindrom MEN I prin măsurarea calcemiei, fosfatemiei, cortizolemiei și prolactinemiei și prin vizualizarea șeii turcești. De asemenea, trebuie investigate rudele de gradul întâi ale pacienților cu MEN I.

Aproximativ 80% din tumorile secretante de gastrină se dezvoltă din insulele pancreatice, incluzând aproape toate tumorile asociate cu MEN I și majoritatea sunt localizate la nivelul capului pancreatic. Alte 10-15% din tumori au originea în celulele G duodenale, iar restul sunt distribuite în intestinul subțire distal, stomac, splină, ficat, ganglioni limfatici și ovare (chistadenom mucinos). Tumorile sunt, de regulă, mici și frecvent multifocale, în special atunci când sunt asociate cu MEN I. Comportamentul biologic poate fi variabil. În majoritatea seriilor studiate, jumătate până la două treimi dintre aceste tumori sunt maligne, cu metastaze în ganglionii limfatici și în ficat și, mai rar, la nivel osos. Totuși, prevalența diseminării metastatice la momentul diagnosticului pare să fi scăzut, probabil datorită identificării mai precoce a acestor tumori. Aceste observații au implicații terapeutice importante, deoarece tumorile izolate au o probabilitate mai mare de curabilitate prin rezecție. Gastrinoamele, ca și celelalte tumori ale celulelor insulare pancreatice, au în general o creștere lentă, dar modul de creștere variază larg, iar metastazele pot fi mult mai agresive decât tumora primară.

℞ TRATAMENT

Tratamentul sindromului Zollinger-Ellison este direcționat asupra efectelor excesului de gastrină și asupra tumorii primare. Obținerea unor agenți puternic inhibitori ai secreției acide gastrice, cum sunt blocantele receptorilor H-2 și omeprazolul și lansoprazol, inhibitori ai H^+, K^+-ATP-azei, au redus necesitatea chirurgiei gastrice la acești pacienți. Puținii pacienți care nu răspund la tratamentul medicamentos vor fi tratați chirurgical. Totuși, pacienții cu hiperparatiroidism concomitent trebuie supuși unei rezecții paratiroidiene, înainte de a se decide asupra chirurgiei gastrice, deoarece tratarea hipercalcemiei permite un control mai bun al secreției acide gastrice.

Datorită necesității controlului simptomatologiei mediate hormonal, morbiditatea și mortalitatea variază proporțional cu mărimea și diseminarea tumorii. Rezecția curativă a gastrinomului este posibilă la 15-20% dintre pacienți și este favorizată de localizarea extrapancreatică și de imposibilitatea evidențierii preoperatorie a tumorii. Gastrinoamele asociate cu MEN I nu se pretează la chirurgie curativă, cu toate că aceste tumori au deseori o evoluție benignă. Evaluarea preoperatorie cu TC și angiografie selectivă este utilizată pentru excluderea tumorilor primare multiple și metastazelor. Mai mult de 90% dintre gastrinoame pot fi identificate folosind TC, ultrasonografie endoscopică și scintigrafie cu octreotid. Fiecare dintre aceste teste, în parte, are o sensibilitate de 38-70% în detectarea gastrinoamelor primare (ultrasonografia transabdominală detectează numai 10-20% dintre tumorile primare, dar poate identifica până la 50% din metastazele hepatice). În cazurile în care această abordare eșuează în identificarea tumorilor, alte investigații, cum ar fi: angiografia, palparea și ultrasonografia intraoperatorii, dozarea hormonală, pot fi eficiente. Scintigrafia intraoperatorie cu octreotid nu aduce avantaje din punct de vedere al diagnosticului.

Tratamentul gastrinoamelor nerezecabile include chimioterapie, tratament hormonal și embolizarea arterei hepatice. Regimurile chimioterapice, cuprinzând streptozocina și fluorouracilul, cu sau fără doxorubicină, induc, de regulă, răspunsuri parțiale. Interferonul leucocitar poate determina, de asemenea, un răspuns obiectiv, în schimb octreotidul pare să nu fie eficient. Embolizarea arterială hepatică poate ameliora simptomele și durerea secundare unei tumori hepatice. Din nefericire, nici una din aceste metode nu prelungește durata de supraviețuire a pacienților cu boală metastatică, care este de aproximativ 25% la 10 ani.

INSULINOMUL (TUMORA CELULELOR BETA) Caracteristica tumorilor celulelor beta pancreatice este dezvoltarea hipoglicemiei simptomatice, datorită secreției necontrolate de insulină (vezi capitolul 335). Insulinoamele se află pe locul doi ca frecvență printre tumorile celulelor insulelor pancreatice, având o prevalență raportată de 8 x 10^{-7} într-o populație irlandeză neselectată. Ele apar cel mai frecvent între decadele a cincea și a șaptea, deși s-au descris cazuri la toate vârstele. La copiii mici, insulinomul trebuie deosebit de adenomatoza difuză a celulelor beta și de nesidioblastoză. Triada Whipple descrie prezentarea clasică a insulinomului și cuprinde hipoglicemie à jeune, simptome de hipoglicemie și ameliorarea imediată după administrarea intravenoasă de glucoză. Poate fi observată creștere ponderală, secundară probabil excesului alimentar pentru combaterea simptomelor hipoglicemiei. Actualmente, diagnosticul de insulinom se stabilește pe demonstrarea hipoglicemiei după post, în prezența unor niveluri serice normale sau crescute ale insulinei. Simptomele secundare hipoglicemiei sunt cefaleea, vorbirea incoerentă, tulburările psihice, tulburările vizuale, confuzia și, în ultimul rând, coma și moartea. Hipoglicemia induce, de asemenea, eliberarea secundară de catecolamine, determinând tremurături, diaforeză, paloare, palpitații, aritmii cardiace și iritabilitate psihică. Datorită eliberării episodice a insulinei, simptomele precoce sunt, de regulă, intermitente sau apar numai după o perioadă prelungită de foame. Totuși, simptomatologia se dezvoltă precoce, astfel încât tumorile sunt de obicei mici și izolate la momentul diagnosticului. În circa 10% din cazuri se întâlnesc tumori primare multiple. Alte 10% din tumori sunt maligne, cu diseminare la nivelul ganglionilor limfatici locali și ficatului. Ca și gastrinoamele, insulinoamele sunt frecvent asociate cu MEN I (vezi capitolele 335 și 340), aceste tumori fiind mult mai probabil maligne. Tumorile extrapancreatice secretante de insulină sunt rare și apar, de regulă, în țesuturi pancreatice ectopice.

Diagnosticul se stabilește prin demonstrarea hipoglicemiei de post și a răspunsului neadecvat al secreției de insulină la hipoglicemie (pentru detalii vezi capitolul 335). Pacienții sunt supuși postului, sub supraveghere de până la 72 ore, urmată, dacă este necesar, de un test de toleranță la efort. Majoritatea pacienților cu insulinom dezvoltă hipoglicemie în primele 24 ore, evidențiată printr-un nivel seric al glucozei sub 2,8 mmol/l (50 mg/dl) la bărbați sau sub 2,5 mmol/l (45 mg/dl) la femei. Totuși, nu există un prag precis al glicemiei care să definească hipoglicemia, astfel încât diagnosticul de insulinom va consta în demonstrarea supresiei inadecvate a insulinei la scăderea nivelului glicemiei. Evidențierea unor niveluri serice crescute ale cortizolului exclude hipoglicemia secundară disfuncției hipotalamo-hipofizo-suprarenale. Trebuie excluse, de asemenea, alte cauze de hipoglicemie de post, ca de exemplu, administrarea de insulină exogenă, ingestia de sulfoniluree, insuficiența hepatică severă și tumorile care secretă factori de creștere insulin-like (de exemplu, fibrosarcoame, mezotelioame și hemangiopericitoame). Administrarea de insulină exogenă poate fi exclusă prin determinarea titrului peptidului C al proinsulinei, care variază, în mod normal, paralel cu concentrația plasmatică a insulinei. Deoarece administrarea de insulină suprimă secreția endogenă de insulină, determinarea unor titruri normale sau crescute ale peptidului C infirmă posibilitatea administrării exogene de insulină. În plus, serul prezintă deseori un raport crescut între proinsulină și insulină. O valoare peste 20 a acestui raport constituie un indiciu important de insulinom. Nivelurile serice ale sulfonilureei trebuie să fie crescute dacă hipoglicemia hiperinsulinemică a fost provocată prin consumul acestui tip de agenți. Un raport normal glicemie/insulinemie exclude insuficiența hepatică și tumorile care secretă factori de creștere insulin-like.

Rx TRATAMENT

Odată diagnosticul de hiperinsulinemie stabilit, pentru menținerea glicemiei la un nivel normal este necesar un tratament acut, prin perfuzarea intravenoasă de glucoză. Agenții hiperglicemianți ca diazoxidul, blocanții receptorilor beta-adrenergici și fenitoina pot fi utilizați pentru menținerea glicemiei, dar efectele acestora sunt variabile și se pot menține numai pe perioade scurte. Octreotidul inhibă frecvent secreția de insulină a acestor tumori și poate fi un agent eficient în tratamentul acut. Tratamentul definitiv se realizează prin rezecție chirurgicală. Deoarece insulinoamele sunt, de regulă, mici (majoritatea au diametrul < 2 cm), doar o jumătate dintre acestea sunt detectate la TC. Tehnicile de contrast bifazic (arterial și parenchimal) măresc întrucâtva sensibilitatea TC. Ultrasonografia endoscopică detectează 80-90% dintre tumori. Angiografia cu recoltare selectivă de sânge venos pentru determinarea insulinei are o sensibilitate de 80%, iar palparea în cursul laparotomiei detectează 80-90% din tumori. Tumorile detectate la intervenția chirurgicală trebuie rezecate. Eficiența intervenției se monitorizează prin determinarea intraoperatorie a nivelului glucozei serice. Dacă nu sunt tumori detectabile, se efectuează pancreatectomia distală în trepte, până când secțiunile congelate ale țesuturilor obținute și/sau determinările sanguine au arătat că întreaga tumoră a fost eliminată. Dacă nu se găsește nici o tumoră sau dacă sunt prezente tumori multiple, pancreatectomia se limitează la 70-80%, pentru a se păstra funcțiile pancreatice digestive și endocrine.

Pacienții cu boală metastatică și cei la care insulinomul nu a putut fi îndepărtat prin pancreatectomie, pot fi tratați frecvent cu agenți hiperglicemianți de tipul octreotidului sau diazoxidului. Într-un studiu, toți cei șapte pacienți cu insulinom au răspuns la terapia cu octreotid, cu toate că gradul răspunsului a fost variabil. Totuși, hipoglicemia poate fi agravată prin administrare de octreotid, poate datorită inhibiției glucagonului sau a hormonului de creștere de către acest agent. Diazoxidul, deși frecvent eficient, poate genera reacții adverse, incluzând retenția hidrosalină, hipertricoza și tulburările gastrointestinale. Combinația dintre streptozocină și doxorubicină constituie tratamentul chimioterapeutic de bază în tumorile metastazate; este superioară combinației streptozocină-fluorouracil. Acești agenți induc o remisiune obiectivă la aproximativ o jumătate din pacienți și asociază o prelungire modestă, dar semnificativă, a supraviețuirii. Pacienții cu tumoră reziduală trebuie controlați cu atenție, pentru surprinderea unei schimbări a profilului hormonal, care poate afecta tratamentul. Astfel de modificări includ dezvoltarea unei hiperglicemii secundare unor metastaze secretoare de glucagon.

VIPOMUL – SINDROMUL VERNER-MORRISON; SINDROMUL DE DIAREE APOASĂ, HIPOPOTASEMIE, ACLORHIDRIE (DAHA) Verner și Morrison au descris un sindrom constând în diaree apoasă, hipopotasemie și insuficiență renală, asociat cu tumori ale celulelor insulare pancreatice non-beta. Manifestările clinice ale acestui sindrom sunt determinate de nivelurile crescute ale peptidului vasoactiv intestinal (VIP) secretat de aceste tumori. VIPoamele constituie aproximativ 2% dintre tumorile gastroenteropancreatice și au o prevalență de aproximativ 1 x 10^{-7} în populația irlandeză studiată. Manifestările VIPoamelor constau în diaree secretorie, astenie profundă, hipopotasemie și hipoclorhidrie. Volumul scaunelor este mai mare de 3 l/zi la majoritatea pacienților, iar, de regulă, apare o acidoză fără deficit anionic, ca rezultat al pierderii fecale de ioni. Alte anomalii electrolitice sunt hipercalcemia, la aproximativ două treimi dintre pacienți, și hipofosfatemia. Aproximativ o jumătate din pacienți dezvoltă hiperglicemie, rezultată prin glicogenoliza hepatică indusă de hipopotasemie și de VIP, iar o cincime din pacienți prezintă eritem cutanat. Cu toate că majoritatea simptomelor pot fi reproduse prin perfuzie intravenoasă de VIP exogen, aceste tumori conțin și alți hormoni peptidici, cum sunt peptidul histidină-metionină (PHM) înrudit cu VIP, somatostatină, helodermină și neurotensină, fiecare dintre acestea contribuind la manifestările clinice prezentate de fiecare pacient în parte. Diagnosticul se bazează pe demonstrarea unor niveluri plasmatice mari ale VIP, în condițiile unui volum al scaunului de peste 1 l/zi. Creșteri mai mici ale nivelurilor VIP apar la pacienții cu insuficiență hepatică și ischemie intestinală.

VIPoamele sunt cele mai frecvente tumori pancreatice. Spre deosebire de gastrinoame și insulinoame, VIPoamele cresc frecvent la dimensiuni mari înainte de a deveni manifeste clinic. În medie, dimensiunea acestor tumori la momentul diagnosticului depinde numai de masa celulelor tumorale pancreatice nefuncționale. Cu toate că prezintă o creștere lentă, VIPoamele sunt, de regulă, maligne. Aproximativ trei cincimi sunt metastazate în momentul diagnosticului. Majoritatea VIPoamelor sunt localizate la nivelul corpului sau al cozii pancreasului. Puține cazuri observate au fost asociate cu MEN 1. Totuși, nu există o relație constantă între cele două sindroame. Între 10-15% dintre tumorile secretante de VIP au originea în celulele neurosecretoare ale mucoasei intestinale, iar puține sunt ganglioneuroblastoame, mastocitoame, feocromocitoame sau carcinoame pulmonare cu celule mici.

Rx TRATAMENT

Tratamentul constă în extirparea chirurgicală, atunci când este posibilă. Totuși, metastazele pot împiedica această metodă. Evaluarea preoperatorie trebuie să cuprindă TC, pentru localizarea tumorilor și a posibilelor metastaze. Pe lângă tratamentul de susținere cu lichide și electroliți, prednisonul este deseori eficient în reducerea volumului diareei, în ciuda

lipsei influenţării nivelului seric al VIP. Octreotidul inhibă secreţia VIP şi ameliorează simptomatologia la majoritatea pacienţilor. VIPoamele produc deseori simptome secundare dimensiunii tumorii înseşi. Intervenţia chirurgicală poate fi indicată pentru a ameliora simptomele locale sau pentru a extirpa o tumoră unică, iniţial, mare. La pacienţii cu boală metastatică, chimioterapia şi embolizarea arterială hepatică aduc beneficiul cel mai mare în ceea ce priveşte suferinţa tumorală. Regimurile combinate conţinând streptozocină şi doxorubicină sau streptozocină şi fluorouracil constituie chimioterapia cea mai eficientă, inducând remisiuni obiective parţiale la aproximativ 90% din cazuri.

GLUCAGONOMUL În 1996, McGovern a descris un sindrom rar, cu diabet zaharat şi eritem necrolitic migrator, asociat cu o tumoră de celule insulare pancreatice. Observaţia că aceste tumori secretă cantităţi mari de glucagon sugerează cauza diabetului şi faptul că acest peptid este răspunzător şi de alte manifestări ale bolii. Cu toate că aceste tumori sintetizează şi secretă mai multe tipuri de peptide suplimentare, ca de exemplu, polipeptidul pancreatic, somatostatina, gastrina şi insulina, principala caracteristică este hiperglucagonemia. Glucagonoamele sunt caracteristic tumori unice, mari şi cu creştere lentă. Peste 75% dintre acestea au metastazat deja în momentul diagnosticului, cel mai frecvent la nivel hepatic şi osos. S-au raportat asocieri ale glucagonoamelor cu MEN 1 (vezi capitolul 340). Un nivel plasmatic al glucagonului > 1000 ng/l (> 1000 pg/ml) în perioadă de repaus alimentar stabileşte diagnosticul. Creşteri mai modeste ale glucagonului plasmatic pot apărea în cetoacidoza diabetică, insuficienţa renală, insuficienţa hepatică, septicemie, postul prelungit şi în enteropatia prin sensibilitate la gluten. Sunt frecvente hipocolesterolemia şi hipoaminoacidemia, cu valori serice ale alaninei, glicinei şi serinei, de regulă, sub 25% faţă de normal. Glucagonomul poate fi diferenţiat de alte sindroame hiperglucagonemice prin absenţa scăderii concentraţiei de glucagon de către glucoză şi absenţa creşterii concentraţiei de glucagon de către arginină.

Erupţia tegumentară caracteristică glucagonomului este eritematoasă, extensivă, reliefată, uneori buloasă, uneori psoriaziformă sau alteori acoperită de cruste. Este localizată în principal pe faţă, abdomen, perineu şi extremităţile distale. După rezoluţie, regiunile erupţiei acute rămân, de regulă, indurate şi hiperpigmentate. Pacienţii pot prezenta, de asemenea, glosită, stomatită, cheilită angulară, unghii distrofice şi subţierea părului. Diabetul este, de regulă, uşor sau asimptomatic şi se poate manifesta numai ca o anomalie a testului de toleranţă la glucoză orală. Nu a fost descrisă cetoacidoza. Scăderea ponderală, hipoaminoacidemia, anemia şi boala tromboflebitică pot apărea în asociere cu acest sindrom. Asocierea cauzală între hiperglucagonemie şi boala cutanată a fost greu de demonstrat, ducând la speculaţia că erupţia cutanată ar fi rezultatul unor deficite nutriţionale. La unii pacienţi, erupţia răspunde la administrarea orală de zinc sau la cea intravenoasă de soluţii de aminoacizi sau acizi graşi esenţiali. Terapia cu octreotid a condus, de asemenea, la rezultate bune. Totuşi, simptomatologia dermatologică revine frecvent după fiecare dintre aceste abordări terapeutice.

Deoarece tumora este, de regulă, mare şi este localizată numai la nivel pancreatic, este uşor de evidenţiat prin TC, ecografie sau arteriografie. Tratamentul chirurgical este curativ pentru aproximativ 30% dintre pacienţi. Rezecţia este aplicată tot mai frecvent pentru ameliorarea simptomatologiei tumorale. În ciuda unor răspunsuri obiective ocazionale, încercările chimioterapice cu asocieri între streptozocină, fluorouracil, doxorubicină şi dacarbazină, octreotid şi interferon alfa (leucocitar) au demonstrat un impact redus. Ca şi pentru celelalte tumori descrise în acest capitol, embolizarea arterei hepatice, chimioembolizarea, crioterapia şi instilarea directă de etanol pot ameliora simptomele. Din fericire, creşterea lentă a tumorii permite supravieţuiri prelungite, chiar în multe cazuri de tumori diseminate.

SOMATOSTATINOMUL Tumorile secretante de somatostatină sunt cel mai recent grup identificat, asociind un sindrom clinic bine definit. Triada clasică a somatostatinomului cuprinde diabet zaharat, steatoree şi litiază coledociană. Aceste simptome derivă din acţiunile inhibitorii generale ale somatostatinei, cuprinzând inhibarea eliberării de insulină, a secreţiei pancreatice enzimatice şi de bicarbonat şi, respectiv, a motilităţii vezicului biliare. Diabetul este, de regulă, moderat, iar în câteva cazuri s-a observat chiar *hipoglicemie*, probabil datorată secreţiei concomitente şi a altor peptide. Somatostatinoame individuale pot să secrete insulină, calcitonină, gastrină, VIP, ACTH, prostaglandine, substanţă P, motilină şi glucagon. Pacienţii cu somatostatinoame pot dezvolta, de asemenea, hipoclorhidrie, scădere ponderală şi hipertensiune paroxistică.

Aproximativ 60% din somatostatinoamele descrise sunt localizate la nivelul pancreasului. Cel de-al doilea sediu ca frecvenţă este intestinul subţire, cu toate că tumorile intestinale prezintă titruri serice de somatostatină mai reduse şi sunt, de regulă, asimptomatice. Ca şi glucagonoamele şi VIPoamele, aceste tumori sunt de obicei unice, mari şi metastazate deja în momentul diagnosticului. Nu s-a raportat asocierea somatostatinoamelor cu MEN 1. În mod curios, asocierea ocazională cu feocromocitomul, cu pete tegumentare „café au lait" şi neurofibromatoza sugerează o posibilă asociere cu MEN tipul 2b (vezi capitolul 340). Au fost descrise carcinoame bronhopulmonare cu celule mici, carcinoame tiroidiene medulare, feocromocitoame şi paragangliloame secretante de somatostatină.

TUMORI FUNCŢIONALE MIXTE ALE CELULELOR INSULARE PANCREATICE Pe lângă bolile descrise anterior, tumorile celulelor insulare au fost asociate cu numeroase alte simptome secundare excesului hormonal, incluzând acromegalie (hormon de creştere sau hormon eliberator al hormonului de creştere), hipercalcemie (peptid parathormon-like), diaree şi diabet zaharat (neurotensină) şi sindrom Cushing (factor eliberator al corticotropinei sau corticotropina hipofizară). Secreţia de ACTH, singur sau alături de alte peptide, de către tumorile celulelor insulare, pare a fi un marker al agresivităţii bolii.

TUMORI NEFUNCŢIONALE ALE CELULELOR INSULARE PANCREATICE (Vezi şi capitolul 94) Peste 15% din tumorile celulelor insulare pancreatice nu sunt asociate unui sindrom secundar excesului hormonal definit. Cu toate acestea, multe dintre aceste tumori nefuncţioale ale celulelor insulare sintetizează şi secretă unul sau mai multe peptide reglatoare, incluzând polipeptidul pancreatic, substanţa P şi motilina. Odată cu obţinerea unor reactanţi din ce în ce mai buni pentru testele radioimunoenzimatice şi cele imunohistochimice, produsele proteice vor putea fi precizate pentru din ce în ce mai multe dintre aceste tumori. Multe tumori se comportă într-un mod similar. Ele au originea, de cele mai multe ori, la nivelul capului şi cozii pancreatice şi sunt frecvent mari (5-10 cm în diametru) la momentul diagnosticului. Manifestările clinice cele mai frecvente sunt durerea abdominală, icterul, o masă tumorală palpabilă, indispoziţie digestivă şi hemoragia din varice esofagiene sau gastrice (secundară compresiei venei splenice). Deşi au o creştere lentă, cel puţin jumătate dintre aceste tumori prezintă metastaze ganglionare limfatice sau hepatice. Intervenţia chirurgicală cu scop curativ poate fi realizată în 20% din cazuri. Restul cazurilor răspund slab la chimioterapie. Streptozocina, asociată sau nu cu fluorouracil, induce răspunsuri obiective la aproximativ 60% dintre pacienţi. Supravieţuirea la 5 ani este de aproximativ 40% la pacienţii cu acest tip de tumori, prezentând multe cazuri cu durată de supravieţuire lungă, în ciuda prezenţei unor metastaze cunoscute.

BIBLIOGRAFIE

TUMORILE ŞI SINDROMUL CARCINOID

Ericksson B, Oberg K: Peptide hormones as tumor markers in neuroendocrine gastrointestinal tumors. Acta Oncol 30:477, 1991

Godwin JD: Carcinoid tumors: An analysis of 2837 cases. Cancer 36:560, 1975

Joensuu H et al: Treatment of metastatic carcinoid tumor with recombinant interferon-alpha. Eur J Cancer 28A:1650, 1992

Kvols LK et al: Treatment of the malignant carcinoid syndrome: Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. N Engl J Med 315:663, 1986

Moertel CG et al: Carcinoid tumor of the appendix: Treatment and prognosis. N Engl J Med 317:1699, 1987

Norheim I et al: Malignant carcinoid tumors: An analysis of 103 patients with regard to tumor localization, hormone production, and survival. Ann Surg 206:115, 1987

Perry RR, Vinik AI: Endocrine tumors of the gastrointestinal tract. Annu Rev Med 47:57, 1996

Rusniewski P et al: Treatment of the carcinoid syndrome with the long-acting somatostatin analogue lanreotide. Gut 39:279, 1996

Saini A, Waxman J: Management of carcinoid syndrome. Postgrad Med 67:506, 1991

Thorson A et al: Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart, peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual type of cyanosis: A clinical and pathologic syndrome. Am Heart J 47:795, 1954

TUMORILE CELULELOR INSULARE

Biesma B et al: Recombinant interferon alpha-2b in patients with metastatic apudomas: Effect on tumors and tumor markers. Br J Cancer 66:850, 1992

Bloom SR, Polak JM: Glucagonoma syndrome. Am J Med 82(Suppl 5B):25, 1987

Bostwick DG et al: Expression of opioid peptides in tumors. N Engl J Med 317:1439, 1987

Gibril F et al: Somatostatin receptor scintigraphy¾its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. Ann Intern Med 125:26, 1996

Gorden P et al: Somatostatin and somatostatin analogue (SMS 201-995) in treatment of hormone-secreting tumors of the pituitary and gastrointestinal tract and nonneoplastic diseases of the gut. Ann Intern Med 110:35, 1989

Klein S et al: In vivo assessment of the metabolic alterations in glucagonoma syndrome. Metabolism 41:1171, 1992

Kreis GJ: VIPoma syndrome. Am J Med 82(Suppl 5B):37, 1987

Kvols LK et al: Treatment of metastatic islet cell carcinomas with a somatostatin analogue (SMS 201-995). Ann Intern Med 107:162, 1987

Moertel CG et al: Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozocin in the treatment of advanced islet cell carcinoma. N Engl J Med 326:519, 1992

Oberg K: Neuroendocrine gastrointestinal tumours. Ann Oncol 7:453, 1996

Vinik AI et al: Somatostatinomas, PPomas, neurotensinomas. Semin Oncol 14:263, 1987

Wynick D et al: Symptomatic secondary hormone syndromes in patients with established malignant pancreatic endocrine tumors. N Engl J Med 319:605, 1988

96

Howard I. Scher, Robert J. Motzer

CANCERUL DE VEZICĂ URINARĂ ŞI RENAL

CANCERUL DE VEZICĂ URINARĂ

Epiteliul de tranziţie delimitează tractul urinar, începând cu pelvisul renal, cuprinzând ureterul, vezica urinară şi 2/3 proximale ale uretrei. În treimea distală a uretrei predomină epiteliul scuamos. Carcinoamele pot apare în toate cele 4 localizări, 90% dezvoltându-se în vezica urinară, 8% în pelvisul renal şi 2% în ureter sau uretră. Datorită tendinţei mari de recidivă, aceste tumori necesită monitorizare prin cistoscopie şi/sau biopsie. Cancerul de vezică urinară este a patra cauză de mortalitate prin neoplazie la bărbat şi a noua la femei, estimându-se că în 1996 vor fi 52900 de noi cazuri (38300 la bărbaţi şi 14600 la femei), precum şi 11700 decese (7800 la bărbaţi şi 3900 la femei). Vârsta medie de diagnosticare este 65 de ani.

EPIDEMIOLOGIE Perioada lungă de latenţă între expunerea la un agent carcinogen şi debutul clinic al afecţiunii îngreunează mult stabilirea etiologiei. Se estimează că 25% din cancerele manifestate la bărbaţi sunt legate de expunerea profesională la agenţi carcinogeni şi 50% sunt cauzate de fumat. Perioada în care pacientul a fumat este elementul cheie în determinarea riscului de neoplazie, risc ce persistă până la 10 ani de la întreruperea fumatului. Principalii compuşi chimici ce cresc riscul neoplaziei sunt hidrocarburile aromatice policiclice de tipul 2-naftilaminei, 4-aminodifenil şi benzidina. Detoxifierea lor se face prin acetilare, iar acetilatorii lenţi cresc riscul cancerului de vezică urinară. Persoanele ce lucrează în prelucrarea aluminiului şi a difenilpoliclorinaţilor precum şi coşarii şi cei ce lucrează în curăţătoriile uscate sunt supuşi riscului de neoplazie. Factorii din dietă implicaţi sunt consumul crescut de carne prăjită şi grăsimi, vitamina A, din contră, având efect protector. Administrarea prelungită a ciclofosfamidei creşte de nouă ori riscul de îmbolnăvire, în timp ce infecţia cu *Schistostoma haematobium* este asociată cu creşterea riscului de carcinom cu celule scuamoase (70%) şi cu celule tranziţionale (30%).

ASPECTE CHIMICE, DIAGNOSTIC ŞI STADIALIZARE Hematuria este primul semn în cancerul de vezică urinară, fiind prezent la 80-90% din pacienţi, şi e urmată de polakiurie şi disurie. În funcţie de localizarea tumorii, obstrucţia ureterală poate determina dureri în flancuri sau disconfort. Mai rar, pot apare simptome legate de metastaze. Screeningul pacienţior cu hematurie, asimptomatici creşte probabilitatea diagnosticului precoce al neoplaziei, dar nu influenţează supravieţuirea. Vezica urinară este cea mai frecventă sursă de hematurie macroscopică (~40%), dar cistitele benigne (22%) sunt ceva mai frecvente decât cancerul de vezică (15%) (vezi capitolul 48). Hematuria microscopică este cel mai des de cauză prostatică (25%); în cancerul de vezică acest semn apare doar la 2% din pacienţi. Evaluarea hematuriei sau a unei posibile tumori de vezică urinară necesită examen citologic, vizualizarea tractului urotelial prin sonografie sau pielogramă intravenoasă, precum şi cistostopic. Evaluarea endoscopică presupune examinarea sub anestezie pentru localizarea unei tumori eventual palpabile. Prin inserţia unui endoscop flexibil în vezică şi irigarea acesteia se pot decela celule maligne. Se va efectua examenul bioptic al suprafeţelor, zonelor anormale, încercându-se rezecţia tuturor tumorilor vizibile. Îndepărtarea tumorilor este esenţială atât în scop diagnostic, cât şi terapeutic, ea cuprinzând şi o porţiune din stratul muscular, pentru a aprecia gradul de invazie. Odată cu retragerea endoscopului se examinează şi uretra. Pentru evaluarea afecţiunilor de tract superior se foloseşte cateterizarea selectivă a ureterelor cu examinare retrogradă.

Tomografia computerizată (TC) şi RMN pot fi utilizate pentru diferenţierea tumorilor extinse în ţesutul adipos perivezical (T_3b) sau în structurile adiacente precum prostata şi vaginul (T_4), de tumorile care nu se extind (T_3a), ca şi stabilirea gradului de invazie ganglionară regională (N+). Nici o tehnică nu poate stabili cu precizie gradul de invazie în peretele vezical. Prezenţa metastazelor la distanţă e confirmată de CT abdominal, radiografia toracică sau scintigrama osoasă. Necessitatea acestor investigaţii se bazează în parte pe aprecierea gradului de invazie locală a tumorii.

Stadializarea se face prin sistemul TNM (tumoră, adenopatie, metastază), ţinând cont de aspectele clinice (figura 96-1). În general, tumorile în stadiul T_1 sau mai mic se rezolvă endoscopic,

în timp ce cele ce invadează în stratul muscular presupun ca intervenţie standard îndepărtarea chirurgicală a vezicii urinare.

PATOLOGIE În America de Nord, 90-95% din tumorile de vezică urinară sunt ale epiteliului de tranziţie; tumorile scuamose pure (cu cheratinizare) reprezintă 3%; adenocarcinoamele 2% şi tumorile cu celule mici (cu sindroame paraneoplazice) mai puţin de 1%. Adenocarcinoamele se dezvoltă din domul vezical în ligamentul uraca sau în ţesuturile periuretrale. Unele au aspecte histologice patognomonice. Limfoamele şi melanoamele sunt rare. 75% din tumori sunt superficiale, 20% au invazie musculară şi 5% sunt deja metastaze. Dintre leziunile superficiale, cel mai frecvent subtip histologic este cel cu celule de tranziţie cu aspect papilar. Această leziune este foarte friabilă, are tendinţă de sângerare şi risc mare de recurenţă. Progresează rar spre forme invazive şi rapid letale. Prin contrast, carcinomul in situ (CIS) este o tumoră cu grad crescut ce se crede a fi precursor al formelor cu invazie musculară.

Aspectul histologic furnizează informaţii asupra prognosticului. Leziunile de gradul I (tumorile înalt diferenţiate) progresează rar spre un stadiu mai avansat. Prin contrast, tumora T_3 gradul III are risc mare de progresie. Riscul de recurenţă al tumorilor în localizările primare sau la distanţă se corelează cu numărul şi dimensiunea leziunilor, aspectul creşterii, afectarea uretei prostatice, carcinomul in situ, ca şi prezenţa hidronefrozei.

PATOGENIA Analizele de genetică moleculară a tumorilor de diferite grade şi stadii arată prezenţa de aberaţii cromozomiale primare, asociate cu dezvoltarea tumorii şi anomalii secundare legate de progresia bolii spre un stadiu mai avansat. Date recente sugerează că tumorile superficiale care tind să recidiveze fără invazie, ca şi cele care tind să invadeze şi să metastazeze, sunt determinate de modificări genetice distincte (tabel 96-1).

Afectarea braţului lung al cromozomului 13, inclusiv a genei retinoblastomului 13q14, este mai frecventă în tumorile ce invadează musculara. Deleţii ale 17p (locusul *p 53*), 18q (locusul *DCC*) şi gena *RB* sunt mai frecvente în leziunile invazive, în timp ce deleţiile 9q apar precoce şi frecvent în leziunile recurente T_a şi T_1. Deleţiile 3p şi 5p prevalează în tumorile invazive, lipsind în cele superficiale. Rata de supravieţuire a pacienţilor cu forme invazive, cărora le lipseşte gena RB, este mai scăzută decât la cei cu leziuni RB pozitive. În mod similar, hiperexprimarea p 53 este asociată cu o creştere a riscului de progresie şi de deces la pacienţii în stadiul T_a, T_1, CIS. În plus, prin pierderea genelor de supresie tumorală, cancerele de vezică urinară hiperexprimă receptorii pentru factorul de creştere epidermică şi tirozin-kinazei corespunzătoare HER-2 /*neu*. Activările mutaţiilor oncogenelor (ex.: *ras*) sunt rare.

Tabelul 96-1

Aberaţii cromozomiale în cancerul de vezică urinară

Aberaţia cromozomială	Frecvenţa, %	Fenotip
Pierderea unui fragment sau a întregului cromozom 9	55	Recădere superficială
Deleţie 17p (±mutaţie în p53)	40	Invaziv
Deleţie 11p	40	Invaziv
Deleţie 13q	20	Invaziv

SURSA: Gordon-Cardo et al, cu permisiune.

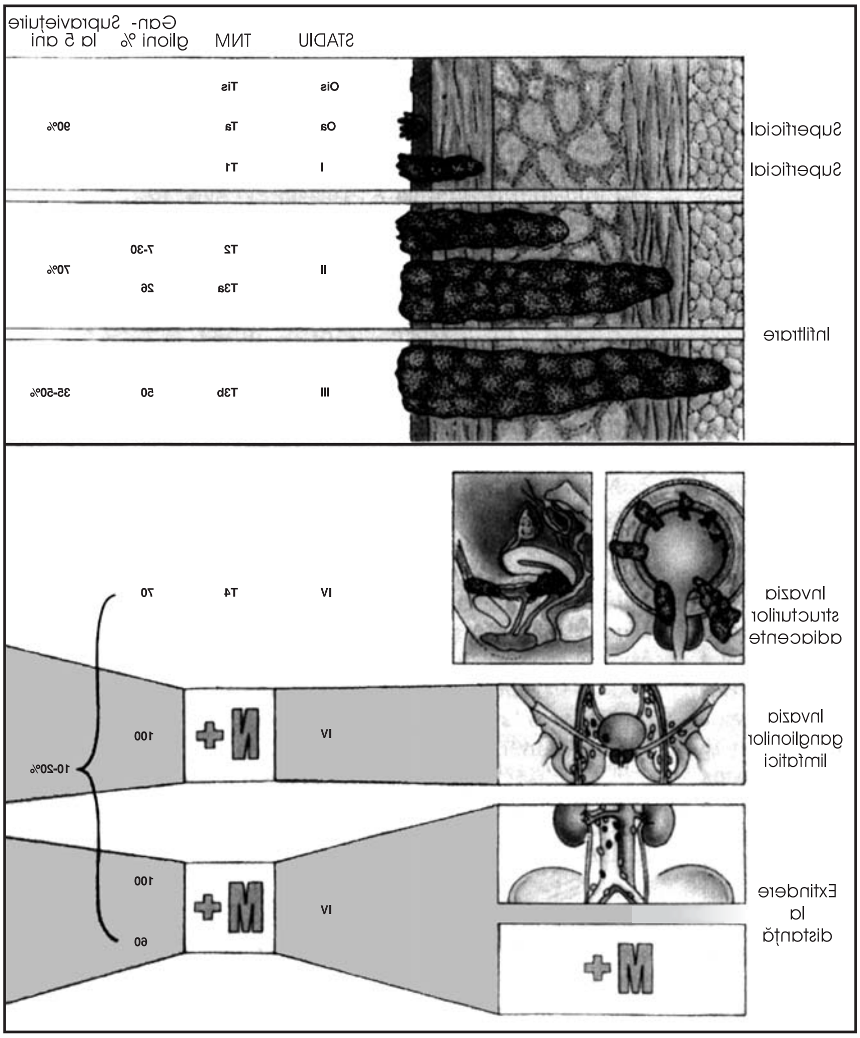


FIGURA 96-1 Clasificarea clinică a neoplasmelor de vezică urinară. [Adaptat după W.R. Fair et al, Cancer of the bladder, în Cancer: Principles and Practice of Oncology, ed. a 4-a, VT De Vita, Jr., et al (eds) Philadelphia, Lippicott, 1993]

TRATAMENT

Alegerea tratamentului se bazează pe gradul de extindere al bolii: superficială, invazivă, metastatică. Tumorile superficiale se tratează prin rezecţie endoscopică, cu sau fără tratament intravezical. Odată făcută dovada formei invazive, tratamentul standard este îndepărtarea chirurgicală a vezicii. Chimioterapia sistemică se face în funcţie de aspectele patologice descoperite chirurgical. În tratarea formelor cu metastaze se aplică chimioterapie combinată.

Tumorile superficiale Terapia intravezicală se aplică pentru eradicarea tumorii sau, mai frecvent, ca adjuvant sau în profilaxia recurenţei postrezecţie endoscopică. Deşi rezecţia transuretrală este eficientă în eradicarea tumorii la 80% din pacienţi, 30-80% din pacienţi fac recurenţă, progresia şi invazia apărând la peste 30% dintre ei. Indicaţiile pentru terapia intravezicală variază, dar tratamentul este, în general, acceptat la pacienţii cu patru sau mai multe recidive într-un an, implicarea a mai mult de 40% din suprafaţa vezicii, CIS difuz sau tumoră în stadiul T_1. Administrarea de BCG (Calmette-Guérin) este considerată tratament standard, dar şi unii agenţi chimioterapici, precum doxorubicina şi mitomicina C, pot fi eficace. BCG reduce rata de recurenţă cu 40-45% comparativ cu administrarea prin instilaţie a drogurilor (8-18%). Semnele de toxicitate asociate terapiei intravezicale includ: iritaţii locale, disurie, dermatită de

contact (la mitomicina C), relativ frecvent. Rar, tratamentul cu BCG poate cauza infecţii sistemice ce necesită tratament antituberculos. Toxicitatea evidentă a BCG apare la mai puţin de 6% din pacienţi.

După tratamentul iniţial, pacientul este reexaminat la interval de 3 luni. Cei cu tumori persistente sau recidive pot fi supuşi unei terapii mai agresive, ce include şi cistectomia. Recurenţa se poate manifesta extravezical, de-a lungul tractului urotelial, incluzând ureterul distal şi/sau uretra, conform unui concept de „modificare a câmpului" în carcinogeneza vezicii urinare.

Tumorile infiltrate muscular Dacă tumora invadează stratul muscular, procedura terapeutică standard este îndepărtarea chirurgicală a întregului organ – cistectomie totală. În 5-10% din cazuri e posibilă doar cistectomie parţială. Rar se practică numai rezecţia transuretrală. La bărbaţi cistectomia radicală implică îndepărtarea vezicii urinare, a prostatei, veziculelor seminale, ductului deferent proximal şi a uretrei proximale, cu o porţiune de ţesut adipos şi peritoneu. Dacă se conservă nervii erectori, responsabili de capacitatea erectilă, această funcţie se păstrează. La femei, rezecţia include îndepărtarea vezicii, uretrei, trompelor, ovarelor, peretelui anterior al vaginului şi fasciei înconjurătoare. Adenopatiile se examinează pe secţiuni conservate la gheaţă. Dacă se confirmă diseminarea se renunţă la cistectomie, cu excepţia situaţiei în care este necesară o intervenţie pentru ameliorarea simptomelor. Această operaţie constituie o intervenţie chirurgicală majoră, fiind necesară o verificare medicală potrivită.

Jetul urinar se direcţionează printr-o deschidere la piele (procedura Bricker) sau se crează un rezervor de joasă presiune, folosind un segment de ansă intestinală detubularizată, anastomozat fie cu pielea (Koch), fie cu uretra (Mainz sau Indiana). Dacă se practică anastomoza cu uretra, pacientul urinează normal. Rezervoarele ataşate la tegumente necesită cateterizare intermitentă. Contraindicaţiile pentru rezervor ataşat la piele includ carcinomul de uretră prostatică. Metoda cu ansa ileală este cea mai eficientă. Dacă s-a utilizat segment de ansă jejunală, s-a constatat prezenţa unui sindrom caracterizat prin acidoză hipocloremică, hiperpotasemie şi uremie. Afecţiunile intestinale asociate, precum boala Crohn şi colitele ulceroase, exclud utilizarea intestinului.

Rata de supravieţuire la 5 ani variază invers proporţional cu profunzimea invaziei şi statusul adenopatiilor. Rata de supravieţuire la 5 ani este de 70% pentru cei cu boală în stadiul II (T2/3$_a$) şi de 50% pentru cei în stadiul T3b fără adenopatii, de până la 35% pentru cei cu o adenopatie şi de 10% pentru cei cu şase sau mai multe adenopatii. Tabelul 96-2 ilustrează care este rata de supravieţuire după intervenţia chirurgicală şi în funcţie de gradul invaziei. În unele ţări, terapia standard constă în iradierea externă; în Statele Unite, această terapie este rezervată pacienţilor cărora nu li se practică cistectomia. La 5 ani de la tratamentul cu 5000-7000 Gy, rata de supravieţuire este de 30-45%.

Determinările metastatice În această categorie se includ pacienţii ce au metastaze în momentul diagnosticului, precum şi cei ce fac metastaze după terapie locală. Tumorile uroteliului sunt chimiosensibile şi există o serie de agenţi care determină regresia lor în 20-30% din cazuri, în scurt timp (tabel 96-3).

Tabelul 96-2

Supravieţuirea în funcţie de stadiul bolii

Procentul de supravieţuire la 5 ani, în funcţie de stadiu			
P2	**P3a**	**P3b**	**N+**
62-83	50-74	15-57	4-35

Sursă: H. Scher, modificat; *Principle and Practice of Oncology*, 5th ed. VF DeVita et al(eds.) Philadelphia, Lippincott, 1997.

Tabelul 96-3

Chimioterapice cu acţiune asupra cancerelor tractului urotelial

Agentul	Nr. răspunsuri/ Nr. trataţi	Procent de responsivitate	95% interval de siguranţă, %
Cisplatin	200/706	28	26-32
Metotrexat	8/236	45	37-50
Doxorubicin	47/274	17	13-22
Vinblastin	6/38	16	4-28
Ifosfamid	28/101	28	19-37
Nitrat de galiu	9/29	29	13-45
Paclitaxel	11/26	42	23-61

Utilizarea unor combinaţii de droguri, în special cele bazate pe cisplatin, a dat rezultate bune în 70% din cazuri, la 20% din acestea remisia fiind completă. Terapia standard stabilită prin trialuri terapeutice constă în regimul M-VAC [methotrexat, vinblastin, doxorubicin (Adriamicină) şi cisplatin]. Alternativ se poate folosi regimul CMV (cisplatin, metotrexat, vinblastin). În general, pacienţii cu o singură staţie ganglionară implicată au o evoluţie favorabilă faţă de cei cu metastaze viscerale sau osoase. Pacienţii cu reacţii adverse, cu stare generală alterată, cu metastaze viscerale sau osoase se vindecă rar doar cu chimioterapie. În acest caz, media de supravieţuire este de 6 luni, cu o toxicitate terapeutică excesivă. O supravieţuire pe termen mai lung s-a raportat la 10-15% dintre pacienţii cu metastaze şi la 20-25% din pacienţii cu adenopatie unică nerezecabilă. Aproximativ 20-40% dintre pacienţi fac neutropenie febrilă, datorată efectului toxic hematologic. Afectări ale mucoaselor s-au descris la 10-20% din pacienţi, precum şi afectare renală şi auditivă, însoţită de neuropatie periferică. Alopecia este constantă; astenia necesită uneori reevaluarea dozelor. La pacienţii cu recădere după chimioterapia de primă linie, s-a observat eficienţa la galium-nitrat, ifosfamidă, gemcitabină, 5-fluorouracil, în diferite combinaţii, şi taxan. Sunt grupuri de cercetători ce studiază combinaţii ale acestor agenţi (VIG – vinblastin, ifosfamidă şi galium-nitrat sau ITP – ifosfamidă, paclitaxel şi cisplatin) ca terapii iniţiale.

Chimioterapia în boala invazivă Chimioterapia a fost inclusă, de asemenea, în tratamentul cancerului de vezică urinară fie înaintea (neoadjuvant), fie după (adjuvant) iniţierea terapiei locale la pacienţii cu risc mare de metastaze. Ea s-a utilizat fie singură, fie asociată iradierii în scopul conservării vezicii urinare. Studii nerandomizate pentru faza a doua au arătat că proporţia remisiei variază invers proporţional cu stadiul tumoral-T, într-o proporţie cumulativă de 20-25%, atunci când vezica se îndepărtează şi se examinează anatomopatologic. Nu s-a semnalat încă un beneficiu prin utilizarea neoadjuvantelor.

O alternativă constă în cistectomie şi, în funcţie de aspectele intraoperatorii, se aplică sau nu chimioterapia. Indicaţiile pentru chimioterapie includ prinderea ganglionară, extensia extravezicală a tumorii sau invazia vasculară pe piesa operatorie. Adoptarea acestei conduite pare a fi benefică, prin creşterea ratei de supravieţuire. Mulţi compară strategiile terapeutice în care chimioterapia precede sau succede tratamentului chirurgical în momentul recurenţei. Nici una din aceste conduite nu este definitivă şi nu există un lot suficient de studiu.

Conservarea vezicii urinare Există o serie de grupuri ce studiază strategiile privind conservarea vezicii urinare în formele avansate. Cei mai mulţi utilizează un tratament ce presupune rezecţie transuretrală agresivă, urmată de chimioterapie sistemică, singură sau în asociere cu iradiere externă. Decizia de a lăsa vezica pe loc se bazează pe răspunsul la tratament. Kaufman şi colaboratorii au întreprins un studiu privind efectul administrării a 2 cicluri de CMV, 4000 cGy prin iradiere externă şi cisplatin. Pacienţii ce nu răspund

la tratament au indicaţie de cistectomie. La 4 ani, 45% din pacienţi trăiau, fără semne de recidivă. Chiar dacă păstrarea vezicii este o conduită posibilă, este importantă monitorizarea continuă a acestor pacienţi. Această metodă terapeutică trebuie abordată ţinând seama de faptul că nu s-a demonstrat încă echivalenţa ratei de supravieţuire cu cea a tratamentului standard. Calitatea vieţii este mai bună în condiţiile prezervării vezicii.

CARCINOMUL RENAL

Carcinomul renal reprezintă 90-95% din neoplaziile renale cu origine în rinichi. Trăsăturile sale caracteristice sunt refractaritatea la agenţii citotoxici, răspunsul rar, dar reproductibil, la α interferon şi interleukină (IL_2), ca şi evoluţia clinică variabilă pentru bolnavii cu metastaze, comentându-se chiar anecdotic regresia spontană.

EPIDEMIOLOGIE ŞI ETIOLOGIE În 1996, în SUA, incidenţa carcinomului renal a fost de 30600 cazuri (18599 bărbaţi şi 12100 femei); s-au consemnat 12000 de decese. Incidenţa maximă este între 50-70 de ani, deşi boala se întâlneşte la orice vârstă. S-au investigat numeroşi factori de mediu, ca factori cauzali posibili. Cea mai frecventă asociere este cu fumatul (20-30% din cazuri) şi obezitatea. Riscul de carcinom renal este mai mare la bolnavii cu boală chistică renală dobândită, asociată cu insuficienţă renală.

Cele mai multe cazuri sunt sporadice, deşi s-au raportat şi două forme familiale: o formă cu transmitere autozomal dominantă şi o alta asociată sindromului Hippel-Lindau. Aproximativ 35% din pacienţii cu acest sindrom fac neoplasm renal. S-a remarcat o creştere a incidenţei bolii şi la pacienţii cu scleroză tuberoasă. Cele mai multe cancere provin din epiteliul tubilor proximali. S-au descris şi unele aberaţii genetice, dintre care cea mai frecventă este pe cromozomul 3. La un bolnav cu formă familială s-a descris o translocaţie 3;8, în timp ce deleţiile 3p 21-26 s-au identificat atât în formele familiale, cât şi sporadice de boală. Mai recent, s-a clonat gena pentru sindromul Hippel-Lindau, localizată pe cromozomul 3p, iar mutaţiile caracteristice acestui sindrom s-au identificat la 60% din cancerele renale sporadice, nonpapilare sau cu linii celulare asociate.

PATOLOGIE ŞI GENETICĂ În trecut, cancerele renale se grupau după tipul celular (clare, granulare, oncocitic şi fuziform) sau după aspectul creşterii (acinar, sarcomatoid şi tubulopapilar). Această schemă a fost abandonată, dovedindu-se că cele mai multe tumori conţin un amestec de tipuri celulare şi profiluri de creştere. Actuala schemă de clasificare, bazată pe rezultatul studiilor imunohistochimice şi genetice, conţine 5 variante: tumorile cu celule clare (75%), tumorile cromafine (15%), tumorile cromofobe (5%), tumorile oncocitice (3%) şi tumorile ductului colector sau ductului Bellini (2%). Tumorile cu celule clare se caracterizează prin celule cu citoplasmă clară şi prezenţa deleţiei 3p. Tumorile cromafine, denumite anterior *tubulopapilare*, tind să fie bilaterale şi multifocale. Anomaliile genetice cele mai frecvente sunt trisomia 7 şi/sau trisomia 17. Tumorile cromofobe prezintă pierderi cromozomale multiple, fără deleţii 3p, şi au o evoluţie lentă. Oncocitoamele au o morfologie caracteristică, cu o citoplasmă intens eozinofilică, nu prezintă deleţii 3p sau trisomii 7 sau 17 şi metastazează rar. Prin contrast, carcinoamele ductului Bellini sunt foarte rare şi se pare că se dezvoltă din canalele colectoare din medulara renală. Ele par să afecteze pacienţii tineri şi au o evoluţie severă.

MANIFESTĂRILE CLINICE Semnele şi simptomele clinice includ hematuria, durerea abdominală şi o masă tumorală palpabilă în flanc sau abdominal. Această triadă clasică apare la 10-20% din pacienţi. Alte simptome sunt: febra, scăderea ponderală, anemia şi varicocel; tumora poate fi depistată întâmplător radiologic. Cu această neoplazie se pot asocia o serie de sindroame paraneoplazice: eritrocitoza, hipercalcemie, disfuncţie hepatică nonmetastatică (sindrom Stauffer), precum

Tabelul 96-4

Semne şi simptome la pacienţii cu cancer renal

Semne şi simptome	Incidenţa %
Triada clasică: hematurie, dureri în flanc, masă palpabilă în flanc	10-20
Hematurie	40
Dureri în flanc	40
Masă palpabilă	25
Scădere ponderală	33
Anemie	33
Febră	20
Hipertensiune	20
Anomalii funcţionale hepatice	15
Hipercalcemie	5
Eritrocitoză	3
Neuromiopatie	3
Amiloidoză	2
VSH mare	55

şi disfibrinogenemia dobândită. Eritrocitoza este prezentă doar la 3% din bolnavi în momentul prezentării. Mai des se diagnostichează însă anemia, ca semn de boală avansată (tabel 96-4).

Evaluarea standard a pacienţilor cu tumori renale include pielograma intravenoasă (IVP), ultrasonografia, TC abdominal şi pelvin, radiografia toracică, analize de urină şi citologie urinară (figura 96-2). Examenul tomografic de torace este justificat dacă radiografia toracică simplă indică posibile metastaze, deoarece ea poate identifica leziuni mici, ce ajută în abordarea tumorii primare. RMN este util în evaluarea venei cave inferioare, când se suspicionează tromboză la acest nivel, în special la bolnavii la care nu se poate face probă de contrast cu substanţele iodate, datorită alergiei sau disfuncţiei renale. În practica clinică, orice proces tumoral renal poate fi considerat malign înainte de a dovedi contrariul şi este necesară stabilirea unui diagnostic definitiv. Dacă nu se identifică metastaze, se recomandă intervenţia chirurgicală, chiar dacă vena renală este invadată. Diagnosticul diferenţial al tumorilor renale include chistele, tumorile benigne (adenoame, angiomiolipoame, oncocitoame), procese inflamatorii (pielonefrite sau abcese), precum şi alte neoplasme primare sau metastatice. Alte neoplazii ce pot afecta rinichiul sunt carcinoamele cu celule tranziţionale ale pelvisului renal, sarcoame, limfoame, tumora Wilms şi metastaze, în special de la melanoame primare. Toate acestea sunt neoplazii mult mai rare decât carcinomul renal.

STADIALIZARE ŞI PROGNOZĂ Sistemul de stadializare cel mai răspândit în Statele Unite este cel propus de Robson. În această schemă, tumorile în stadiul I se limitează la nivelul rinichiului; cele în stadiul II se extind la capsula renală, dar sunt limitate de fascia Gerota; stadiul III tumoral implică afectarea venei renale sau venei cave (stadiul III A) sau adenopatie hilară (stadiul III B); boala în stadiul IV include tumorile cu invazie locală sau în organele adiacente (excluzând suprarenala) sau metastaze la distanţă. Supravieţuirea la 5 ani variază în funcţie de stadiul bolii: 66% pentru stadiul I, 64% pentru stadiul II, 42% pentru stadiul III şi 11% pentru stadiul IV. Prognoza pentru stadiul III A este similară stadiilor I şi II, în timp ce pentru stadiul III B supravieţuirea la 5 ani este de numai 20%, mai mică decât pentru tumorile din stadiul IV.

℞ TRATAMENT

Boala localizată Conduita standard pentru tumorile în stadiile I şi II sau cazuri selectate în stadiul III constă în nefrectomie totală. Procedeul constă în îndepărtarea în bloc a fasciei Gerota şi a conţinutului său, inclusiv a rinichiului, a suprarenalei ipsilaterale, precum şi a ganglionilor limfatici

hilari adiacenţi. Efectuarea limfadenectomiei regionale este controversată. Pacienţilor cu stadiul III A li se rezecă tumora, cu detaşarea de vena renală sau vena cavă.

Nefrectomia parţială se efectuează la pacienţii cu rinichi unic, în funcţie de dimensiunile şi localizarea tumorii. Aceeaşi intervenţie se poate realiza şi la pacienţii cu tumori bilaterale, însoţită de nefrectomie contralaterală radicală. Nu s-a demonstrat rolul chimioterapiei, imunoterapiei sau radioterapiei, ca terapii adjuvante postintervenţie chirurgicală, mai ales în cazul tumorilor cu prognostic rezervat.

Boala avansată Carcinomul renal cu metastaze, care nu are o terapie eficientă, conduce la o supravieţuire scurtă. S-au încercat diverse tratamente, inclusiv terapie hormonală, chimioterapie şi imunoterapie. Răspunsul la terapia hormonală (progesteron) este rar (1-2%) şi de scurtă durată. Nici un agent chimioterapic nu pare a produce o regresie evidentă tumorală la mai mult de 20% din pacienţi. De aceea, subiecţilor selectaţi în faza a doua li se oferă ca terapie de primă linie agenţi chimioterapici aflaţi în cercetare.

Pentru tratamentul bolii în fază avansată s-au studiat doi agenţi biologici: interferon α şi IL-2. 10-20% din pacienţi răspund la această formă de tratament; răspunsul este durabil însă doar la 5% dintre aceştia. Remisia completă şi durabilă, observată chiar ocazional a permis comisiei de medicamente americană (Food & Drug Administration) să aprobe utilizarea IL-2 ca tratament pentru această boală. IL-2 se administrează în perfuzie pe 24 de ore (18UI/m^2/per zi, 5-7 zile). Toxicitatea IL-2 se manifestă prin fragilitate capilară, febră, astenie, hipotensiune.

Abordarea chirurgicală a formelor metastatice Nefrectomia poate fi indicată în anumite cazuri, pentru ameliorarea unor simptome precum hematuria recurentă şi durere, în special în formele asociate cu obstrucţie. Unii medici sunt partizanii nefrectomiei în cazurile cu metastaze, în speranţa că apare o regresie spontană sau creşte sensibilitatea la citokine. Frecvenţa regresiei spontane, 0,8%, asociată morbidităţii şi mortalităţii crescute induse de procedură, nu justifică însă această conduită. De asemenea, nu există date care să arate că răspunsul la agentul biologic este dependent de îndepărtarea tumorii primare. Rezecţia tumorală ca „adjuvant" al tratamentului cu agent biologic nu trebuie considerată ca terapie standard.

Există însă rapoarte privind rata de supravieţuire pe termen lung la 15-50% dintre pacienţii cărora li se face nefrectomie pentru tumoră şi metastază solitară sau la cei care fac recădere cu o metastază unică după nefrectomie. Întrucât tumorile renale sunt radiorezistente, rezecţia chirurgicală este recomandată şi pentru efectul paliativ asupra metastazelor solitare ale sistemului nervos central, prevenirea şi tratarea fracturilor osoase sau ameliorarea fenomenelor de compresie medulară. Pentru ultima situaţie, rezecţia se efectuează înainte de iradiere.

Observaţii Carcinomul renal este una dintre neoplaziile la care s-a raportat, anecdotic, regresia spontană. Un aspect frecvent întâlnit este prelungirea perioadelor de stabilizare a bolii; la 10% dintre bolnavii cu metastaze, boala poate să nu progreseze mai mult de 12 luni. Deoarece răspunsul la terapia sistemică este neobişnuit şi toate metodele terapeutice sunt toxice, abordarea pacienţilor asimptomatici cu metastaze presupune urmărirea semnelor de progresie a bolii sau apariţia simptomelor, moment în care se iniţiază o terapie adecvată.

CARCINOMUL PELVISULUI RENAL ŞI URETERULUI

În fiecare an apar aproximativ 500 de cazuri noi de cancer al pelvisului renal şi de ureter, peste 90% fiind carcinoame cu celule tranziţionale similare, aparent, cu cele de vezică urinară. Factorii de risc sunt fumatul, expunerea la agenţii chimici şi hidrocarburi. Aceste tumori se mai asociază cu abuzul de fenacetină şi cu nefropatia balcanică, o nefrită interstiţială cronică endemică în Bulgaria, Grecia, Bosnia-Herţegovina şi România.

Cel mai frecvent simptom este hematuria macroscopică nedureroasă, iar boala se diagnostichează prin IVP. Diseminarea este similară neoplasmului de vezică urinară. Pentru tumora localizată în pelvisul renal şi ureter, nefroureterectomia (incluzând excizia ureterului distal şi a unei porţiuni din vezică) asociază o rată de supravieţuire la 5 ani de 80-90% în cazul

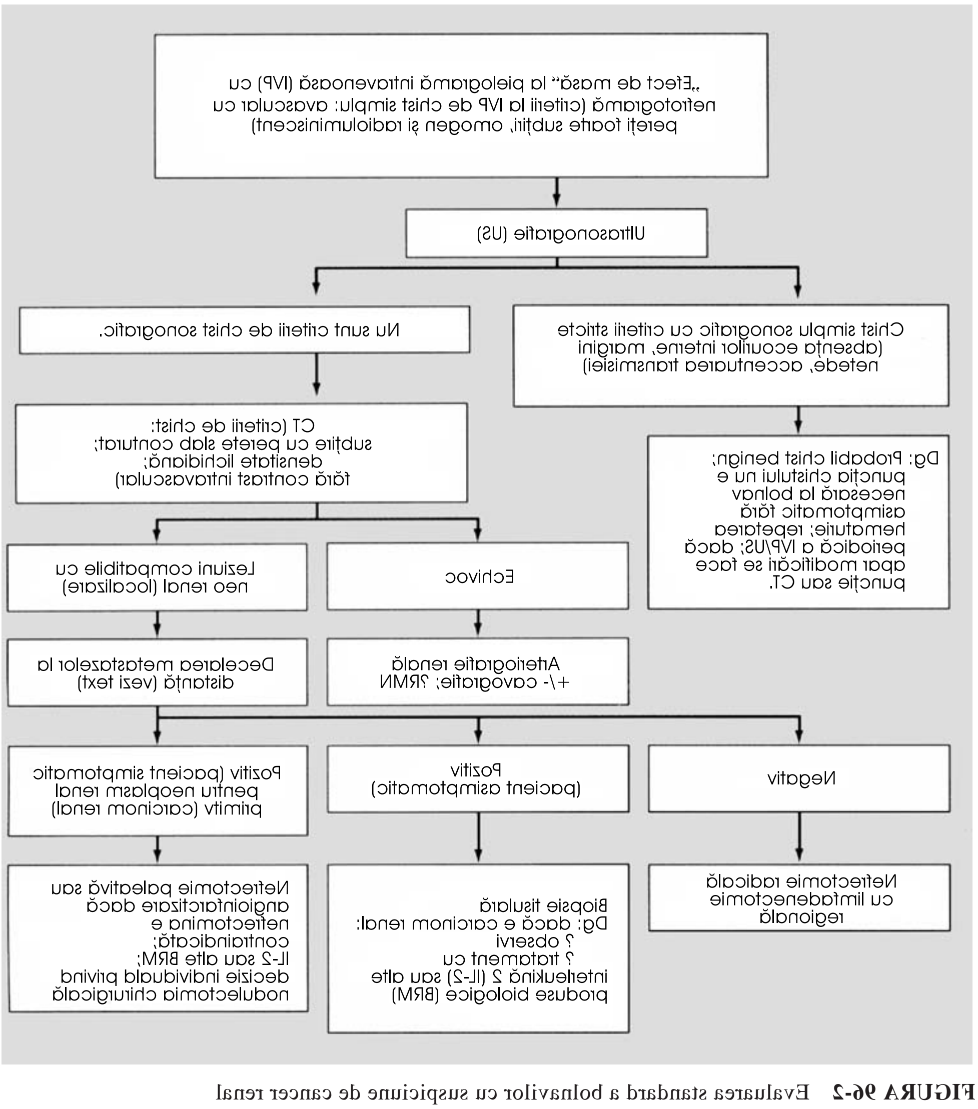


FIGURA 96-2 Evaluarea standard a bolnavilor cu suspiciune de cancer renal

leziunilor mici. Tumorile invazive sau mai puțin diferențiate histologic au tendință la recidivă și metastazare. Metastazele se tratează chimioterapic cu M-VAC sau CMV. Rezultatele sunt similare celor din carcinoamele tranziționale vezicale.

BIBLIOGRAFIE

CORDON-CARDO C et al: Genetic alterations associated with bladder cancer, in *Important Advances in Oncology*, DeVita VT et al (eds). Philadelphia, Lippincott, 1994, pp 71-84

HERR HW et al: Intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: Ten-year follow-up of a prospective randomized trial. J Clin Oncol 13:1404, 1995

MARTINS FE et al: Options in replacement cystoplasty following radical cystectomy: High hopes or successful reality. J Urol 153:1363, 1995

MINASIAN LM et al: Interferon alfa-2a in advanced renal cell carcinoma: Treatment results and survival in 159 patients with long-term follow-up. J Clin Oncol 11:1368, 1993

MOTZER RJ et al: Renal cell carcinoma. N Engl J Med 335:865, 1996

ROBSON CJ et al: The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 101:297, 1969

ROSENBERG SA et al: Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high dose bolus intravenous interleukin-2. JAMA 271:907, 1994

SCHER HI, NORTON L: Chemotherapy for urothelial tract malignancies: Breaking the deadlock. Semin Surg Oncol 8:316, 1992

SHUIN T et al: Frequent somatic mutations and loss of heterozygosity of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene in primary human renal cell carcinomas. Cancer Res 54:2852, 1994

STADLER W, VOGELZANG N (eds): Bladder cancer. Semin Oncol 23:533, 1996

VINEIS P et al: Molecular epidemiology of bladder cancer: Known chemical causes of bladder cancer: Occupation and smoking. Urol Oncol 1:137, 1995

97

Arthur I. Sagalowsky, Jean D. Wilson

HIPERPLAZIA ȘI CARCINOMUL PROSTATEI

HIPERPLAZIA PROSTATEI

Apariția hiperplaziei prostatice este un fenomen aproape universal la bărbați odată cu înaintarea în vârstă. La naștere, prostata cântărește doar câteva grame; la pubertate, creșterea este mediată de androgeni și ajunge la dimensiunile adulte, de aproximativ 20 g, până la vârsta de 20 ani. Dimensiunile rămân stabile timp de aproximativ 25 ani, iar în cursul celui de-al cincilea deceniu al vieții apare un al doilea puseu de creștere la majoritatea bărbaților. În consecință, bărbații peste vârsta de 45 ani sunt afectați, iar frecvența crește cu vârsta, astfel încât în al optulea deceniu de viață peste 90% dintre bărbații decedați prezintă hiperplazia prostatei la autopsie. Datorită perfecționării tehnicilor de chirurgie a prostatei, afecțiunea nu este o cauză majoră de deces, dar este o cauză principală de morbiditate la bărbații în vârstă. Prostata înconjoară uretra, iar hiperplazia prostatică este cea mai comună cauză de obstrucție a tractului urinar la bărbați. Afecțiunea apare în toate populațiile, dar este mai puțin frecventă în Orient. Vârsta medie de dezvoltare a afecțiunii simptomatice este în jur de 65 ani la albi și de 60 ani la negri. Nu este cert dacă hiperplazia prostatei nu predispune la dezvoltarea cancerului prostatic.

PATOGENEZĂ Spre deosebire de creșterea puberală, care implică glanda în ansamblul ei, hiperplazia prostatică începe în regiunile periuretrale, ca o proliferare localizată, și progresează comprimând restul glandei normale. Histologic, țesutul hiperplazic este nodular, alcătuit din cantități variate de epiteliu glandular, stromă și țesut muscular neted. Hiperplazia

poate comprima și obstrua uretra; rareori, glanda hiperplazică crește posterior și obstruează rectul, producând constipație.

Patogeneza nu este bine înțeleasă, dar pentru apariția procesului sunt necesare două aspecte: înaintarea în vârstă și prezența testiculelor; nu se știe dacă testiculele joacă un rol direct sau permisiv, dar androgenul activ care mediază creșterea prostatei la toate vârstele este dihidrotestosteronul, format în interiorul prostatei din testosteronul plasmatic (vezi capitolul 336). La câinii castrați, terapia hormonală ce crește nivelul de dihidrotestosteron din prostată determină o mărire a prostatei comparabilă cu cea observată în hiperplazia prostatică spontană canină. Nivelurile de estradiol la bărbați cresc cu vârsta (absolut sau relativ față de nivelul de testosteron), iar la câini, estrogenii acționează sinergic cu dihidrotestosteronul, inducând creșterea prostatei prin mărirea cantității proteinei receptoare pentru androgeni din țesut. În consecință, rolul îmbătrânirii în dezvoltarea hiperplaziei prostatice ar putea fi datorat parțial estradiolului, care amplifică acțiunea dihidrotestosteronului și la oameni.

DIAGNOSTIC Obstrucția uretrală rezultă prin elongația, deformarea și compresia uretrei posterioare, dar nu există o relație directă între obstrucție și dimensiunea prostatei; întradevăr, obstrucția severă poate să apară atunci când hiperplazia nu depășește dimensiunea normală a glandei. Simptomele incipiente pot fi minime, deoarece hipertrofia compensatorie a mușchiului detrusor al vezicii urinare poate compensa rezistența la fluxul urinar. Pe măsura creșterii obstrucției, pot să apară scăderea calibrului și jetului urinar, ezitări în inițierea micțiunii, scurgeri postmicționale, senzația de golire incompletă și uneori retenție urinară. Aceste simptome *obstructive* trebuie diferențiate de simptomele *iritative*, cum ar fi disuria, polachiuria și micțiunea imperioasă, care pot apărea în urma unor cauze inflamatorii, infecțioase sau neoplazice. Pe măsură ce cantitatea de urină reziduală crește, pot fi prezente nicturia, incontinența urinară prin preaplin și o vezică palpabilă. Eventual, manifestările de retenție urinară cronică și obstrucție sau retenție urinară acută pot fi precipitate de infecție, tranchilizante, antihistaminice sau alcool. Uneori, obstrucția severă poate fi compensată până la gradul la care simptomele sunt minime sau absente și pacienții se prezintă cu o uropatie obstructivă.

Istoricul acestei afecțiuni nu este pe deplin cunoscut, dar este clar că majoritatea bărbaților care prezintă mărirea prostatei nu au o obstrucție semnificativă, iar la mulți simptomele obstructive și/sau iritative nu progresează sau progresează lent. Mărirea prostatei nu este întotdeauna un motiv suficient pentru tratament.

În evaluarea pacienților cu prostatism, antecedentele se vor corela cu alte cauze care provoacă disfuncție în micțiune. Cuantificarea simptomelor se face cel mai bine pe baza *AUA Syptom Index*, care clasifică simptomele în ușoare, moderate sau severe, pe baza a șapte întrebări (tabel 97-1). Acest index este folositor în urmărirea pacientului. În cursul examinării prin tușeu rectal, prostata trebuie caracterizată în ceea ce privește mărimea, consistența și forma. Hiperplazia produce, de obicei, o mărire netedă, fermă, elastică, dar obstrucția poate să apară în absența anomaliilor la examinarea rectală. Determinarea antigenului specific de prostată (PSA) servește la excluderea unui cancer de prostată avansat, dar testul nu discriminează între hiperplazia de prostată și faza incipientă a cancerului (vezi mai jos). Deși există mai multe tipuri de teste de diagnostic, nu s-a stabilit dacă vreunul are valoare predictivă în ceea ce privește eficiența tratamentului. Între aceste teste poate fi inclusă urometria de flux (uroflowmetry), care identifică acei pacienți la care fluxul urinar este normal, deci, nu vor avea beneficii în urma tratamentului; măsurarea volumului urinar rezidual, slab reproductibilă la pacienții individuali, poate totuși identifica acele cazuri rebele la strategiile terapeutice adoptate; studiile de presiune a fluxului urinar,

utile pacienților cu risc de disfuncție vezicală primară; studiile asupra presiunii fluxului urinar, utile îndeosebi în cazul subiecților cu disfuncții primare de vezică; uretrocistoscopia, tehnică folosită înaintea aplicării tratamentului sau în indicații ca hematuria. Vizualizarea tractului urinar superior prin ultrasonografie sau pielografie intravenoasă este rezervată pacienților cu hematurie, istoric de litiază și afecțiuni de tract.

Rx TRATAMENT

Pacienții asimptomatici cu hiperplazie prostatică nu necesită tratament. Cei cu complicații specifice acestei afecțiuni (imposibilitatea de a urina, insuficiență renală, infecții ale tractului urinar, hematurie sau litiază) sunt supuși tratamentului chirurgical. De comun acord cu medicul curant, ceilalți pacienți vor decide asupra tratamentului, în funcție de incapacitatea și/sau disconfortul prezent. Deși s-au propus diverse scheme terapeutice, decizia depinde în ultimul rând de severitatea simptomelor și de complianța pacientului.

Examinarea periodică Deoarece probabilitatea de evoluție a afecțiunii sau de apariție a complicațiilor este necunoscută, examinarea periodică este recomandabilă. Acești pacienți trebuie monitorizați anual pentru reevaluarea simptomelor și a manifestărilor clinice.

Tratamentul medicamentos Un inhibitor competitiv al enzimei 5-α-reductaza, finasterid, blochează conversia testosteronului în dihidrotestosteron, principalul androgen din prostată. În doze orale de 5 mg/zi, drogul detrmină o descreștere a prostatei, în medie, cu 24%, o creștere a fluxului urinar și, în anumite cazuri, o ameliorare a simptomelor. Deși eficacitatea acestei terapii pe termen lung nu este cunoscută, s-a observat o ameliorare la pacienții cărora li s-a administrat continuu, timp de 3 ani, finasterid. Pacienții care răspund la această terapie o pot continua indefinit în timp ce aceia ale căror simptome nu se ameliorează sunt orientați spre intervenția chirurgicală. Nu este clară conduita de adoptat în cazul a jumătate din pacienții ale căror simptome nu se modifică; date indirecte sugerează că această terepie oprește evoluția bolii, fără a exista însă certitudini. Blocanții alfa-adrenergici, ca terazosin, relaxează mușchii netezi ai colului vezical cu efect favorabil asupra fluxului urinar și reducerea perceptibilă a simptomelor. Nu există motive care să sugereze că acești agenți ar influența progresia afecțiunii.

Tratamentul chirurgical Tratementul chirurgical al afecțiunii prostatice este cea mai bună metodă de ameliorare a simptomelor dar furnizează cea mai mare rată de complicații. Rezecția transuretrală a prostatei este procedeul chirurgical de elecție. Incizia transuretrală are aceeași eficiență la bărbații cu prostate relativ mici și se efectuează ambulator. Prostatectomia deschisă se aplică pacienților cu prostate mari și poate utiliza o abordare retropubiană, suprapubiană sau perineală. Deși beneficiile sunt probabil echivalente fiecărei proceduri, rata complicațiilor diferă. Prostatectomia deschisă are o mare morbiditate, necesită un timp îndelungat pentru recuperare și are un mare risc în generarea impotenței. Inciziile transuretrale au cea mai mică rată de morbiditate sau de generare a tulburărilor de ejaculare. Chirurgia rămâne terapia inițială pentru mulți pacienți și terapia secundară pentru cei care nu răspund la tratamentul medicamentos sau au fost evaluați negativ la examinările periodice dar, recomandarea trebuie să țină seama de faptul că riscul chirurgical crește cu vârsta. Noile tehnologii, aflate încă în observație includ laser terapia, hipertermia, coils, stents, terapia termală și hipertermia.

CARCINOMUL PROSTATIC

Cancerul de prostată este cea mai comună neoplazie la bărbați în Statele Unite și este a treia cauză de deces prin cancer la bărbații peste 55 ani (după cancerul pulmonar și de colon). În Statele Unite sunt aproape 317.000 de cazuri nou diagnosticate și peste 41.000 de decese din această cauză în fiecare an. Doar o treime din cazurile identificate necropsic sunt manifeste clinic. Cancerul de prostată apare rar înainte de 50 ani și incidența crește cu vârsta. Frecvența variază în diferite regiuni geografice. De exemplu, în Statele Unite sunt 14 decese la 100.000 locuitori pe an, față de 22 în Suedia și 2 în Japonia. Însă japonezii care au emigrat în Statele Unite prezintă aceeași frecvență a carcinomului prostatic ca și restul populației autohtone. Aceasta sugerează implicarea unui factor de mediu în apariția carcinomului prostatic, cu frecvențe diferite la populații diferite. Cancerul de prostată este mai frecvent la populația de culoare decât la albi. Cauza acestei diferențe nu este cunoscută.

CLASIFICARE Unele carcinoame cresc încet și persistă perioade lungi de timp fără a determina un tablou clinic

Tabelul 97-1

Indexul simptomelor AUA

	Scorul (se încercuiește un număr pe fiecare linie)					
Chestionar	**Deloc**	**Mai puțin de o dată în 5**	**Mai puțin de jumătate din timp**	**Aproximativ jumătate din timp**	**Mai mult de jumătate din timp**	**Aproape întotdeauna**
În cursul ultimei luni cât de des ați avut senzația de golire incompletă a vezicii după micțiune?	0	1	**2**	**3**	**4**	**5**
În cursul ultimei luni cât de des ați urinat la mai puțin de 2 ore de la ultima micțiune?	0	1	**2**	**3**	**4**	**5**
În cursul ultimei luni cât de des v-ați oprit și ați reînceput să urinați în cursul aceleiași micțiuni?	0	1	**2**	**3**	**4**	**5**
În cursul ultimei luni cât de des v-a fost dificil să amânați urinatul?	0	1	**2**	**3**	4	**5**
În cursul ultimei luni cât de des ați avut un jet slab la urinat?	0	1	**2**	**3**	4	**5**
În cursul ultimei luni cât de des v-ați încordat pentru a începe urinarea?	0	1	**2**	**3**	4	**5**
În cursul ultimei luni de câte ori a trebuit să urinați în cursul nopții?	0 (niciodată)	1 (o dată)	**2** (2 ori)	**3** (3 ori)	4 (4 ori)	**5** (5 ori sau mai mult)

Se însumează cele 7 numere încercuite (scorul simptomelor AUA)
SURSĂ: Barry, Fowler, O'Leary și colab. Indexul simptomelor Asociației Urologilor Americani pentru hiperplazia prostatică benignă. J Urol 148:1549, 1992. Folosită cu permisiune.

semnificativ, în timp ce altele au o evoluție agresivă. Nu se știe dacă malignitatea tumorii crește cu timpul. O apreciere a istoriei naturale a unei tumori poate fi obținută prin determinarea tipului histopatologic, prin evaluarea pe cale chirurgicală a afectării ganglionilor limfatici pelvini și prin determinarea dimensiunilor tumorii primare, cele cu un volum sub 1,5 ml având un prognostic mai bun.

Tipul histologic Peste 95% din cancerele prostatice sunt adenocarcinoame cu origine în acinii prostatici. Adenocarcinomul poate apărea oriunde în prostată dar, spre deosebire de hiperplazie, cel mai frecvent apare la periferie. Tumora este de obicei multifocală. În interiorul aceleiași tumori pot exista variații ale dimensiunilor celulare, ale formei nucleilor celulelor și a nucleolilor, ale gradului de diferențiere glandulară și ale conținutului în fosfatază acidă și mucină. Evoluția ulterioară a tumorii pare a fi determinată de caracteristicile zonei cu cel mai slab grad de diferențiere (zonele cu cel mai înalt tip sau grad histologic). În clasificarea Gleason sunt atribuite scoruri separate de la 1-5 (de la cel mai bine la cel mai slab diferențiat) pentru tipul dominant și pentru alte tipuri histologice, iar aceste numere sunt însumate pentru a obține un scor de la 2 la 10 pentru fiecare tumoră. Această stadializare se repetă periodic și se corelează cu evoluția bolii și cu durata de supraviețuire a pacientului.

Celelalte tipuri de cancere prostatice sunt reprezentate de carcinomul cu celule scuamoase și cel cu celule de tranziție, ce apar în ductele prostatice, carcinomul utriculei prostatice (vestigiu al canalului Müller), carcinosarcoame, ce se dezvoltă din țesuturile mezenchimale ale glandei și, uneori, metastaze din alte zone (de obicei cancer pulmonar, melanoame maligne sau limfoame). Aceste tumori nu vor fi discutate în cele ce urmează.

DIAGNOSTIC **Simptome și semne** Carcinomul prostatic poate fi asimptomatic în momentul diagnosticării, atât în stadiul incipient, cât și în stadiul avansat. Mai mult de 80% au deja metastaze când se stabilește diagnosticul (vezi mai jos). La pacienții simptomatici, cele mai frecvente acuze sunt (în ordinea descrescătoare a frecvenței) disuria, dificultate la urinare, poliurie, retenție completă de urină, dureri de spate și hematurie. Următoarele caracteristici sunt menite a ridica cel mai puternic suspiciunea de carcinom prostatic: bărbat peste 40 de ani, cu disurie și frecvență crescută sau dificultate în urinare, în absența unei obstrucții mecanice a căilor urinare. Complicații ale afecțiunii avansate pot cuprinde compresia metastatică a măduvei spinării, tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară, precum și mieloftizie.

Tușeul rectal Palparea prostatei este cea mai potrivită metodă de determinare a tuturor stadiilor afecțiunii, în afară de stadiul T1. Este greu de subliniat îndeajuns importanța pe care o are tușeul rectal ca examinare de rutină în cadrul examenului fizic la bărbați. Suprafețele posterioare ale lobilor laterali, acolo unde carcinomul se dezvoltă cel mai frecvent, sunt ușor palpabile prin tușeu rectal. Carcinomul este în mod caracteristic indurat, nodular și neregulat, dar indurația se poate datora și zonelor fibrozate ale hiperplaziei prostatice benigne, infarctelor focale sau calculilor. Mărirea de volum – de cauză benignă sau malignă – poate să constituie cauza pentru care șanțul interlobar nu poate fi simțit la palpare. Tușeul rectal poate depista și extensia locală extraprostatică a tumorii, în veziculele seminale. Extensia la distanță trebuie suspectată când apar edemul scrotal și limfedemul membrelor inferioare, ca rezultat al infiltrării ganglionilor limfatici pelvini.

Markeri biochimici Creșterea nivelului seric al antigenului specific al prostatei (PSA – prostate-specific antigen) este cel mai sensibil test pentru depistarea precoce a cancerului de prostată, valoarea sa fiind mare în 65% din cazuri. Acest antigen este însă un marker tumoral imperfect, datorită lipsei de sensibilitate (aprox. 35% din rezultate fals negative) și specificitate (nivelul seric al PSA poate fi crescut și în cazul unor afecțiuni benigne, cum ar hiperplazie prostatică, prostatită, infarct prostatic). Deoarece nivelele PSA sunt crescute la bărbații de culoare, ca și la cei cu hiperplazie prostatică, valoarea testului de rutină nu este unanim acceptată. Utilizarea concomitentă a tușeului rectal și a nivelului seric al al PSA permite însă decelarea a mai mult de 60% din cazurile de cancer de prostată, atunci când acesta este localizat. O modalitate de evaluare a riscului de carcinom la bărbați în funcție de valorile PSA și de rezultatele tușeului rectal este redată în figura 97-1.

Dacă tușeul este pozitiv sau nivelul PSA este mai mare decât 10 ng/ml, se face biopsia transrectală de prostată cu ghidaj ecografic; urmărirea anuală a pacientului este adecvată pentru cazurile care prezintă tușeu negativ și un nivel al PSA <4 ng/ml. Nu este clară conduita de adaptare pentru un tușeu negativ și valori echivoce ale PSA (4,1-10 ng/ml); în timp ce unii chirurgi fac biopsia acestor pacienții, alții o aplică numai dacă decelează modificări în ecografia transrectală sau perfecționează tehnica PSA, pentru a determina necesitatea efectuării biopsiei. Aceste prelucrări ale valorilor serice ale antigenului de prostată au drept scop o creștere a acurateței diagnosticului și includ corelarea nivelului absolut al PSA cu volumul prostatei (densitatea PSA) sau vârsta pacientului, analiza ratei de creștere a nivelului PSA în timp (velocitatea PSA) și cuantificarea formelor libere sau legate ale PSA seric. Măsurarea nivelului PSA la pacienții cu cancer prostatic declarat este utilă în stadializare, confirmarea răspunsului la terapie și decelarea recidivelor timpurii. Nu este bine conturată conduita adoptată în cazul pacienților izolați cu recidiva nivelului PSA.

Metode imagistice Ecografia prostatică transrectală evidențiază carcinomul ca o zonă hipoecogenă la periferia prostatei. Deși este o metodă suficient de sensibilă pentru a identifica cancerul de prostată, nu este totuși suficient de specifică pentru a fi utilizată ca un test de screening. Această investigație este utilă, de asemenea, pentru direcționarea biopsiei și pentru aprecierea extinderii tumorii la vezica urinară și la veziculele seminale. Rezonanța magnetică nucleară (RMN) și mai puțin TC pot fi utile pentru a detecta invazia locală și pentru a localiza nodulii în vederea biopsiei prin aspirație. Ecografia prostatică transrectală este indicată dacă tușeul rectal este pozitiv sau nivelul PSA este în creștere. Decizia de a efectua sau nu o biopsie se bazează pe rezultatul ecografiei, gradul de creștere al PSA raportat la mărimea prostatei și datele clinice și anamnestice sugestive. Utilizarea combinată a acestor metode permite depistarea precoce a unui număr mare de cancere de prostată și o proporție mai mare de leziuni localizate

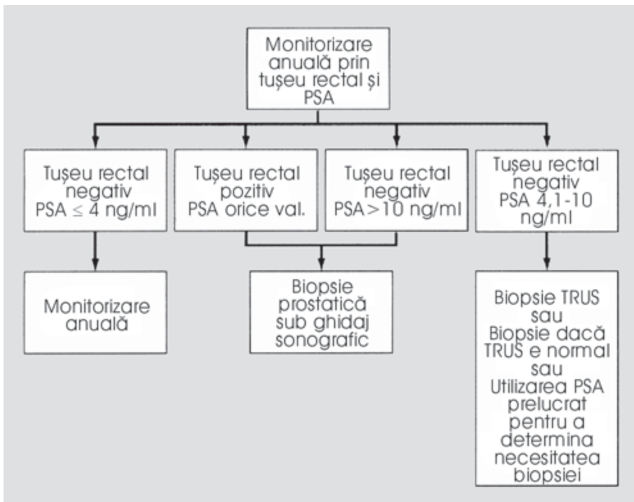


FIGURA 97-1 Folosirea examinării anuale prin tușeu rectal (TR) și a măsurării antigenului prostatic specific (PSA) ca indicatori ai realizării biopsiei prostatice transrectale sub control ecografic (TRUS). Există cel puțin trei direcții de abordare în cazul în care tușeul este negativ și valoarea PSA echivocă (4,1-10 ng/ml).

și curabile. Nu este clar încă dacă diagnosticul precoce duce la creșterea supraviețuirii și la scăderea morbidității prin cancer prostatic, această problemă fiind încă obiect de studiu.

Biopsia Biopsia prostatică este esențială pentru stabilirea diagnosticului, fiind indicată atunci când tușeul rectal evidențiază o anomalie, când nivelul seric al PSA este crescut, când metodele imagistice sunt sugestive sau când simptomatologia apare la bărbat fără o altă cauză cunoscută de obstrucție a tractului urinar inferior. Biopsia prin aspirație poate fi practicată pe cale transperineală sau transrectală. Prima cale de abordare reduce riscul contaminării bacteriene, în timp ce a doua este mai precisă. Biopsia transrectală ghidată ecografic este metoda preferată, datorită acurateții cu care pot fi prelevate probele pentru biopsie. Citologia aspirativă cu ac fin permite un diagnostic imediat, cu un disconfort minim pentru pacient și risc scăzut de accidente. Biopsia prin incizie pe cale perineală nu se practică în mod curent, atât pentru că există riscul unei impotențe temporare, cât și pentru că implică o intervenție chirurgicală mai laborioasă. Biopsia transuretrală este, de asemenea, rar utilizată, deoarece cele mai precoce leziuni sunt localizate la periferia glandei.

Stadializarea și evaluarea bolii metastatice Adenocarcinomul de prostată se răspândește pe trei căi: extensie directă locală, pe cale limfogenă sau pe cale hematogenă. Capsula prostatei reprezintă o barieră naturală în calea extinderii tumorii la structurile adiacente, dar extensia directă retrogradă cuprinde frecvent veziculele seminale și vezica urinară. Gradul extensiei limfatice poate fi apreciat cel mai bine prin explorare chirurgicală; frecvența cu care apare este corelată cu dimensiunile și gradul histologic al tumorii și cu nivelul PSA seric. Doar 10% din tumorile cu un grad mai mic de 5 prezintă invazie limfatică, în timp ce la peste 70% din tumorile cu un scor de 9-10 pe scara Gleason invazia limfatică este deja prezentă în momentul stabilirii diagnosticului. Metastazele limfatice sunt prezente la mai puțin de 10% din pacienții al căror nivel seric al PSA este <10 ng/ml. Diseminarea limfatică are loc (în ordine descrescătoare) către ganglionii obturatori, iliaci interni, iliaci comuni, presacrali și paraaortici. Metastazele hematogene apar în primul rând în sistemul osos (pelvis > vertebre lombare > vertebre toracice > coaste), acestea fiind mai frecvente decât cele viscerale (plămân > ficat > glanda corticosuprarenală). Metastazele pulmonare apar rareori.

Schema standard de stadializare a lui Whitmore a fost înlocuită cu clasificarea TNM (tumor, nodes, metastases) (tabel 97-2). Stadiul T1 reprezintă cancerul nedecelabil prin tușeu rectal și este divizat în 3 grupe. Stadiile T1a și T1b corespund tumorilor mici bine diferențiate, identificate în specimenele obținute prin autopsie sau în cursul intervenției chirurgicale pentru hiperplazia prostatică; stadiul T1c înglobează un număr mare de tumori nepalpabile, diagnosticate în cazurile în care biopsia a fost impusă de un nivel ridicat de PSA. În stadiul T2, tumora este palpabilă, dar limitată la nivelul prostatei. Stadiul T2a corespunde unui singur nodul (implicând numai un lob), înconjurat de țesut normal la palpare, în timp ce stadiul T2b implică majoritatea unui lob. Stadiul T2c afectează ambii lobi ai glandei. În stadiul T3 tumora se palpează dincolo de prostată, fără a exista însă metastaze. În toate stadiile T1, prezența bolii metastatice este desemnată cu M+. Stadiile M1-2 corespund numai implicării ganglionilor pelvini, iar M2+ arată diseminarea metastatică. Oricare dintre stadiile primare (T1, T2, T3) poate progresa direct la M+. Procesul de stadializare trebuie să includă și examenul ganglionilor pelvini după limfadenectomie; în caz contrar, există riscul subestimării frecvențelor metastazelor ganglionare. De exemplu, aproximativ 10% din tumorile clasificate inițial în stadiul T1b doar pe baza examenului anatomopatologic al prostatei s-au dovedit a fi de fapt în stadiul M+ la o evaluare chirurgicală corespunzătoare. Efectuarea limfadenectomiei de rutină este impusă de posibilitatea de decelare a tumorilor mici - T1c - la pacienți cu nivele serice ale PSA <10 ng/ml și scor Gleason <5 și cu risc de metastazare mic. Nu se știe cât de frecvent tehnicile de stadializare nu reușesc să descopere metastazele hematogene. Utilizarea reacției de amplificare polimerazică cu reverstranscrierea mesagerului PSA permite decelarea unui număr mic de celule neoplazice prostatice în circulație, semnificația clinică a prezenței lor nefiind încă clarificată.

Tabelul 97-2

Comparație între stadializarea conform sistemelor de clasificare TNM și Whitmore-Jewett

Stadiul TNM	Descriere	Stadiul Whitmore-Jewett	Descriere
T1a	Nepalpabil, cu 5% sau mai puțin din țesutul rezecat cu cancer	A1	Tumoră bine diferențiată pe un singur lob
T1b	Nepalpabil, cu mai mult de 5% din țesutul rezecat cu cancer	A2	Extindere mai difuză
T1c	Nepalpabil, decelabil datorită nivelului crescut de PSA seric		
T2a	Palpabil, jumătate dintr-un lob sau mai puțin	BIN	Palpabil, mai puțin de un lob, înconjurat de țesut normal
T2b	Palpabil, mai mult de jumătate dintr-un singur lob, dau nu ambii lobi	B1	Palpabil, mai puțin de un lob
T2c	Palpabil, implică ambii lobi	B2	Palpabil, un lob întreg sau ambii lobi
T3a	Palpabil, extensie extracapsulară unilaterală	C1	Palpabil, extracapsular, fără implicarea veziculelor seminale
T3 b	Palpabil, extensie extracapsulară bilaterală		
T3c	Tumora invadează vezicula (veziculele) seminale	C2	Palpabil, cu implicarea veziculelor seminale
MI	Metastaze la distanță	D	Boală metastatică

SURSA: Adaptată după FF Schroder et al: TNM classification of prostate cancer. Prostate (suppl) 4: 129, 1992; and American Joint Committee on Cancer, 1992

Metastazele osoase ale carcinomului prostatic au o componentă osteoblastică și una osteolitică. Bazinul și vertebrele lombare sunt cel mai frecvent afectate, dar metastazele pot apărea la vertebrele toracale, coaste, craniu și oasele lungi. Examenul radiologic de rutină nu reprezintă o metodă sensibilă de diagnostic, întrucât afectarea osoasă trebuie să fie semnificativă pentru a permite vizualizarea. Scintigrama osoasă cu radioizotopi (tehnețiu 99) este mai sensibilă, dar nu suficient de specifică, deoarece imagini asemănătoare pot apărea și în alte afecțiuni, ca fracturi în curs de vindecare, osteoartrită, boala Paget. În consecință, dacă scintigrama ridică suspiciunea unor metastaze osoase, prezența celorlalte leziuni trebuie exclusă prin efectuarea unei radiografii convenționale în segmentul afectat. Scintigrama este utilă, de asemenea, pentru monitorizarea evoluției și a răspunsului la tratament. Metastazele osoase sunt rare dacă nivelul PSA seric este <10 ng/ml. De aceea, scintigrama nu este necesară în stadiile inițiale sau în urmărirea fiecărui pacient.

Modalitatea obișnuită de stadializare este cea chirurgicală, prin care se evaluează afectarea ganglionilor și se stabilește terapia. De obicei, sunt rezecați ganglionii iliaci interni, externi și obturatori, fie pe cale laparoscopică, fie prin intervenție chirurgicală deschisă. Limfadenectomia poate fi efectuată fie separat, fie în cursul unei intervenții chirurgicale pe prostată sau al implantării unei pastile radioactive. În unele centre, sunt efectuate inițial o limfangiografie sau TC pelviană, urmate, dacă acestea sunt pozitive, de o biopsie cu ac subțire a ganglionilor afectați. Stadializarea chirurgicală este totuși obligatorie, chiar dacă TC și limfangiograma sunt negative.

TRATAMENT

Tratamentul chirurgical Rezecția totală a prostatei și a veziculelor seminale este cel mai vechi tratament pentru carcinomul de prostată. Prostatectomia radicală pe cale perineală favorizează efectuarea anastomozei vezicouretrale și reduce sângerarea, în timp ce prostatectomia prin abordare retropubiană facilitează accesul la ganglionii limfatici. Pentru un chirurg experimentat, ambele tehnici au un risc scăzut de incontinență urinară. În trecut, ambele metode determinau impotență la majoritatea pacienților. Perfecționările aduse tehnicii chirurgicale în cazul metodei retropubiene au permis păstrarea vascularizației și inervației corpilor cavernoși și implicit a potenței la mulți pacienți sub 60 de ani, fără afectarea eficienței intervenției.

Prostatectomia radicală nu este indicată în majoritatea cazurilor de cancer în stadiul T1a și T1c, deoarece afecțiunea este de obicei vindecată prin prostatectomie parțială, prin care de altfel se stabilește și diagnosticul. În stadiul T1b, în care nu se evidențiază metastaze în ganglionii pelvini, cancerul de prostată poate avea o evoluție rapidă. În acest caz, este indicată prostatectomia radicală, în special în formele anaplazice. După acest tip de intervenție, în stadiul T1b al bolii, s-a constatat o durată de supraviețuire la 5 și 10 ani egală cu cea a persoanelor de aceeași vârstă care nu au făcut boala.

Prostatectomia totală are indicație fermă în stadiul T2 al bolii. Aproape toți pacienții care beneficiază de acest tip de intervenție prezintă noduli cu diametrul de 1-2 cm, localizați la un singur lob (stadiul T2a și T2b). Ameliorarea metodelor de diagnostic precoce al carcinomului de prostată (vezi mai sus) a dus la creșterea numărului de bolnavi diagnosticați în acest stadiu. În plus, și bolnavii în stadiul T2c pot beneficia de prostatectomie radicală.

Eficiența prostatectomiei totale în stadiile mai avansate (T3 și M1) este mai puțin certă. Stadializarea clinică prin tușeu rectal subestimează stadiul T2 și supraestimează stadiul T3 în 40-50% din cazuri. Limfadenectomia simplă nu aduce nici un beneficiu terapeutic. Reevaluarea rolului prostatectomiei radicale în aceste stadii a fost însă stimulată de scăderea morbidității și de reconsiderarea rolului androgenilor. Frecvența morbidității datorită simptomelor locale pelvine, obturării vezicale, hematuriei și obturării tractului ureteral poate fi scăzută prin prostatectomie în stadiile T3 și M1, dar lipsesc studiile comparative între morbiditatea după intervenția chirurgicală și cea consecutivă altor terapii.

Radioterapia Utilizarea radioterapiei ca tratament inițial în carcinomul de prostată s-a dezvoltat ca urmare a dorinței de a evita impotența sexuală și incontinența urinară ce pot apărea după prostatectomia totală. În majoritatea cazurilor, se administrează o doză de aproximativ 60-70 Gy (6000-7000 rad) în decurs de 6 săptămâni. Tehnicile de administrare sunt variate. Ganglionii pelvici pot fi sau nu iradiați. Cele mai frecvente efecte adverse sunt prostatita acută și uretrita, dar de obicei pot fi controlate prin tratament local sau modificarea modului de iradiere. Complicațiile principale după o cură completă de radioterapie externă sunt reprezentate de impotență în 30-60% din cazuri, prostatită cronică la 10-15% și, ocazional, stenoze, fistule sau hemoragii rectale. Nu este clar dacă radioterapia vindecă de fapt carcinomul de prostată, deoarece există mulți pacienți la care o biopsie ulterioară evidențiază persistența tumorii, deși evoluția ei este încetinită sau oprită, potențialul de evoluție al acestor tumori nefiind clar definit.

Cel mai extins studiu asupra efectelor radioterapiei în cancerul de prostată este cel de la Bagshaw; au fost utilizate multiple tehnici de administrare și doze, pe un lot de 1300 pacienți, dintre care numeroși primiseră anterior terapie hormonală. În stadiile T1 și T2 supraviețuirea la 10 ani a fost de 50%, iar în stadiul T3 de aproximativ 30%; 58% din pacienții în stadiul M+ la care s-a practicat radioterapie pelvină au supraviețuit 5 ani. Studii efectuate pe loturi mai restrânse au obținut rezultate similare. Cele mai bune rezultate s-au obținut atunci când diametrul tumorii era sub 2 cm în momentul tratamentului. Se pare că nu există o corelație semnificativă între gradul tumorii și radiosensibilitatea ei.

Radioterapia externă poate reprezenta o metodă paliativă de tratament în cazul durerilor provocate de metastazele osoase. Durata ameliorării este variabilă. Radioterapia este mai puțin eficientă în ameliorarea obstrucției uretrale secundare unei metastaze, deoarece timpul necesar pentru obținerea efectului terapeutic este de 6-8 săptămâni.

Iradierea locală (interstițială) presupune implantarea ^{125}I, ^{198}Au, ^{103}Pa și ^{192}Ir. Acest tratament evită o intervenție chirurgicală majoră și are avantajul eliberării unui fascicul concentrat de radiații asupra țesutului țintă. Succesul acestei tehnici necesită prezența unei tumori bine delimitate, cu un diametru sub 5 cm și volum mai mic de 30-40 ml și o distribuție uniformă a implanturilor radioactive la nivelul tumorii. În stadiile inițiale, supraviețuirea la 5 ani după limfadenectomie pentru stadializare și implante retropubiene cu ^{125}I sau ^{198}Au a fost comparabilă cu cea obținută prin alte metode de tratament, dar incidența evoluției tumorii este mai mare. Potența este păstrată la peste 90% din cazuri, iar complicațiile precoce sunt mai puține și mai puțin severe decât cele consecutive radioterapiei externe. Iradierea interstițială cu paladiu sau iridiu furnizează o doză radiantă mai mare, cu timp de înjumătățire mai scurt, ceea ce are ca rezultat creșterea eficienței tratamentului și scăderea complicațiilor. Sunt încă testate eficiența și posibilele complicații ale unor terapii experimentale utilizate pentru tumorile primare (hipertermia, criochirurgia, ultrasonografia).

Pe scurt, cu excepția impotenței datorată radioterapiei externe, alte complicații ale radioterapiei sunt rare, indiferent de metoda aleasă. Din considerente practice, în stadiul T2a, implantele cu ^{125}I sau ^{198}Au sunt preferabile. Eficacitatea pe termen lung a ambelor forme de radioterapie comparată cu cea a prostatectomiei pentru tratamentul carcinoamelor localizate (stadiile T1 și T2) nu este stabilită clar, deși datele disponibile sugerează că radioterapia externă ar avea un efect curativ mai slab.

Depleția androgenică Deoarece creșterea normală a prostatei este dependentă de androgenii testiculari (vezi capitolul 336), încercarea de a utiliza deprivarea androgenilor pentru tratarea cancerului de prostată a apărut drept o consecință logică. Depleția androgenilor poate fi obținută în patru moduri: (1) extirparea chirurgicală a glandelor care sintetizează androgeni (castrare și suprarenalectomie), (2) inhibarea producerii gonadotropinei hipofizare (și/sau a hormonului adrenocorticotrop ACTH) prin terapie cu estrogeni, hipofizectomie sau tratament cu analogi ai LHRH (ca leuprolid sau buserelin), (3) inhibarea sintezei de androgeni de către testicule și suprarenale (aminoglutetimid) și (4) inhibarea fixării androgenilor pe receptorul proteic specific (ciproteran sau flutamid).

Deoarece secreția testiculară reprezintă peste 95% din producția de testosteron, orhiectomia bilaterală realizează

o scădere cu 90% a nivelului plasmatic al acestuia. Estrogenii, cum ar fi dietilstilbestrolul, inhibă puternic secreţia hipofizară a hormonului luteinizant (LH), gonadotropină ce reglează producţia de testosteron. În consecinţă, administrarea de estrogeni determină scăderea nivelului plasmatic al testosteronului la niveluri comparabile cu cele obţinute prin castrare. Scăderea maximă a testosteronului plasmatic este obţinută cu o doză de 3 mg/zi dietilstilbestrol. Alţi estrogeni (produşi combinaţi, etinil-estradiol, dietilstilbestrol-difosfat) nu au o eficienţă crescută în comparaţie cu dietilstilbestrolul.

Diminuarea androgenilor prin orhiectomie bilaterală, cu dietilstilbestrol sau combinarea acestora, a reprezentat timp de mulţi ani o metodă standard în tratamentul carcinomului de prostată, bazată în mare măsură pe compararea loturilor cu grupe de control. Ulterior, studii prospective ale eficacităţii orhiectomiei, ale administrării unor doze crescute de dietilstilbestrol, separat sau asociate, asupra creşterii duratei de supravieţuire în orice stadiu al cancerului de prostată nu au reuşit să clarifice această problemă. Mai mult, moartea prin boli cardiovasculare a apărut mai frecvent la cei trataţi cu doze crescute de dietilstilbestrol. Analogii LHRH au înlocuit în mare măsură tratamentul estrogenic, deoarece afectează mai puţin aparatul cardiovascular. Ei inhibă secreţia LH şi scad nivelul plasmatic al testosteronului.

O cantitate mică de androgeni secretaţi de glanda suprarenală rămâne prezentă în circulaţia sanguină chiar după aplicarea metodelor terapeutice descrise mai sus şi poate influenţa negativ controlul ulterior al cancerului prostatic în stadii avansate. O depleţie androgenică mai mare decât cea realizată prin castrare chirurgicală, administrare de analogi ai LHRH sau estrogeni poate fi obţinută prin suprarenalectomie sau hipofizectomie. Suprarenalectomia se poate realiza fie prin ablaţie chirurgicală, fie prin terapie cu glucocorticoizi exogeni ce blochează sinteza hormonilor androgeni, fie prin administrare de antiandrogeni, cum ar fi flutamidul sau nilutamidul, ce blochează legarea hormonilor androgeni de proteinele receptorilor plasmatici. Studiile clinice care au comparat eficienţa depleţiei androgenice prin folosirea doar a analogilor LHRH cu aşa-numita depleţie androgenică totală prin utilizarea concomitentă a analogilor LHRH şi a antiandrogenilor nesteroidieni nu au obţinut rezultate semnificative. Într-un studiu, terapia combinată a avut drept rezultat o prelungire mică, dar semnificativă, atât a duratei de supravieţuire asimptomatice, cât şi a supravieţuirii globale. Pacienţii cu boală în stadii incipiente au prezentat cel mai mare grad de ameliorare după terapia combinată. Deşi nu există dovezi ale eficacităţii, tendinţa actuală este în favoarea depleţiei androgenice precoce şi frecvent a terapiei combinate în cancerul de prostată avansat.

Deşi nu are un efect benefic asupra supravieţuirii, depleţia androgenică reduce durerile osoase la două treimi din pacienţii simptomatici în stadiul M+ şi, de aceea, constituie o terapie adjuvantă importantă în aceste situaţii. Odată ce a fost luată decizia de a institui un tratament antiandrogenic, este importantă alegerea formei de depleţie androgenică. Dacă este acceptată de pacient, orhiectomia este o metodă sigură şi cu un cost scăzut şi evită problemele legate de complianţă. De asemenea, dietilstilbestrolul este ieftin şi la doza de 3 mg/zi prezintă siguranţă în administrare la bărbaţii fără o boală cardiovasculară preexistentă. La bărbaţii cu risc de complicaţii cardiovasculare, analogii de LHRH au o eficienţă terapeutică similară cu dietilstilbestrolul şi determină mai rar complicaţii cardiovasculare. Rolul blocanţilor androgenici, cum ar fi flutamidul şi bicalutamidul, în asociaţie cu fiecare din metodele precedente de realizare a depleţiei androgenice, rămâne în studiu. Fără a se exprima asupra ratei de supravieţuire sau recurenţei, un studiu efectuat asupra pacienţilor cu cancer de prostată localizat a arătat că depleţia androgenică preoperatorie determină un număr mic de specimene chirurgicale cu margini pozitive.

O jumătate din pacienţii cu cancer de prostată care au supravieţuit terapiei ablative cu androgeni, prezintă mutaţii somatice ale genelor care codifică receptorii pentru androgeni în celulele prostatice cu cancer. Multe dintre aceste mutaţii determină substituirea unor aminoacizi în domeniul de legare a proteinei la hormon; acest lucru are ca efect pierderea specificităţii pentru ligand, astfel încât receptorul poate răspunde unor hormoni ca progesteronul (pe care altfel nu-i recunoştea) sau chiar antiandrogenilor. Rolul acestor mutaţii în temporizarea afecţiunii nu este stabilit. Multe dintre cancerele de prostată exprimă bcl 2 când devin androgen-independente.

Chimioterapia Chimioterapia este rezervată în cazul afecţiunilor hormon-neresponsive, fiind utilă pentru efectul său paliativ. Grupele de vârstă cu cel mai mare risc de dezvoltare a cancerului prostatic au o toleranţă slabă faţă de chimioterapie. Acest aspect, împreună cu evoluţia variabilă şi timpul lung de dublare a tumorii, face dificilă determinarea eficienţei acestei terapii. Totuşi, au fost întreprinse mai multe studii asupra unor bolnavi în stadiul M+, care au prezentat recădere după tratamentul hormonal, o situaţie în care durata medie de supravieţuire este de doar 7-8 luni. Agenţii studiaţi cel mai mult sunt estramustinfosfatul, prednimustinul şi cisplatinul; studii mai restrânse au fost făcute utilizând 5-fluorouracil, melfalan şi hidroxiureea. Răspunsul complet la tratament este rar, şi doar o zecime din pacienţii în stadiul M+ prezintă un răspuns parţial obiectiv. În alte studii, au fost testate combinaţii de agenţi chimioterapici administraţi în stadiul M+ al bolii, cel mai frecvent estramustin-fosfat plus prednimustin şi cisplatin; studii limitate au fost făcute cu 5-fluorourocil, melfalan şi hidroxiureea. Un răspuns complet este rar, şi doar un sfert din pacienţi prezintă o ameliorare obiectivă. În cazurile simptomatice progresive de cancer prostatic în stadiul M+, ar trebui încercată iniţial terapia de ablaţie endocrină, dar agenţii chimioterapici pot produce un beneficiu la aceşti pacienţi în caz de recădere.

Terapia paliativă pentru metastazele osoase Răspândirea difuză a metastazelor de măduvă limitează utilizarea radioterapiei externe în durerea osoasă, cauza majoră a morbidităţii în ultima fază a afecţiunii, când nu mai există răspuns la depleţia androgenică. Radiodrogurile de tipul ^{89}Sr sau difosfonaţii nemarcaţi sau marcaţi cu samariu (^{153}Sm) pot fi utili în controlul durerii, chiar şi în absenţa unui răspuns în rezolvarea tumorii.

BIBLIOGRAFIE

HIPERPLAZIA BENIGNĂ DE PROSTATĂ

LEPOR H et al: The efficacy and safety of terazosin for the treatment of symptomatic BPH. Prostate 18:345, 1991

MCCONNELL JD et al: *Clinical Practice Guideline Number 8: Benign Prostatic Hyperplasia: Diagnosis and Treatment*. US Dept of Health and Human Services AHCPR publication No. 94-0582. Rockville, MD, 1994

STONER E et al: Maintenance of clinical efficacy with finasteride therapy for 24 months in patients with benign prostatic hyperplasia. Arch Intern Med 154:83, 1994

WALSH PC: Benign prostatic hyperplasia, in *Campbell's Urology*, 6th ed, PC Walsh et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1992, p 1007

WILSON JD: The pathogenesis of prostatic hyperplasia. Am J Med 68:745, 1980

CARCINOMUL DE PROSTATĂ

ALBERTSON PC et al: Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. JAMA 274:626, 1995

BAGSHAW MA: External radiation therapy of carcinoma of the prostate. Cancer 45:1912, 1980

BYAR DP, CORLE DK: VACURG randomized trial of radical prostatectomy for stages I and II prostate cancer. Urology 17(Suppl 4):7, 1981

CATALONA WJ: Screening for prostate cancer. JAMA 273:1174, 1995

CATALONA WJ, BIGG SW: Nerve-sparing radical prostatectomy: Evaluation of results after 250 patients. J Urol 143:538, 1990

Cooner WH et al: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. J Urol 143:1146, 1990

Crawford ED et al: A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. N Engl J Med 321:419, 1989

Eisenberger MA et al: A critical assessment of the role of chemotherapy for endocrine resistant prostatic carcinoma. AUA Update Series Lesson 28, vol 7, 1988

Hennricksson P, Johansson S-E: Prediction of cardiovascular complication in patients with prostatic cancer treated with estrogen. Am J Epidemiol 125:970, 1987

Herr HW: Iodine 125 implantation in the management of localized prostatic carcinoma. Urol Clin North Am 7:605, 1980

Hugosson J et al: Prostate cancer mortality in patients surviving more than 10 years after diagnosis. J Urol 154:2115, 1995

Israeli RS et al: Sensitive detection of prostatic hematogenous tumor cell dissemination using prostate specific antigen and prostate specific membrane-derived primers in the polymerase chain reaction. J Urol 153:573, 1995

Jewett HJ: Radical perineal prostatectomy for palpable clinically localized, non-obstructive cancer: Experience at the Johns Hopkins Hospital, 1909-1963. J Urol 124:492, 1980

Katz A et al: Enhanced reverse transcriptase-polymerase chain reaction for prostate specific antigen as an indicator of true pathologic stage in patients with prostate cancer. Cancer 75:1642, 1995

Laing AH et al: Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy. Br J Radiol 64:816, 1991

Morgan TO et al: Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen in black men. N Engl J Med 336:304, 1996

National Institutes Of Health Consensus Development Conference: The management of clinically localized prostate cancer. J Urol 138:1369, 1987

Oesterling JE et al: Free, complexed and total serum prostate specific antigen: The establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. J Urol 154:1090, 1995

Stamey TA, Mcneal JE: Adenocarcinoma of the prostate, in *Campbell's Urology*, 6th ed, PC Walsh et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1992, p 1159

Taplin ME et al: Mutations of the androgen receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. N Engl J Med 332:1393, 1995

Tyrrell CJ et al: A multicenter randomized trial comparing the luteinizing hormone-releasing hormone analogue goserelin acetate alone and with flutamide in the treatment of advanced prostate cancer. J Urol 146:1321, 1991

98

Robert J. Motzer, George J. Bosl

CANCERUL TESTICULAR

CANCERUL TESTICULAR (TUMORILE LINIEI GERMINATIVE)

Tumorile celulelor primare germinative (TCG) testiculare provin din transformarea malignă a celulelor primordiale și reprezintă 95% din totalitatea neoplasmelor testiculare. Uneori, aceste tumori se dezvoltă dintr-un alt organ, extragonadal, inclusiv mediastinul, retroperitoneul și, foarte rar, glanda pineală. Această afecțiune este notabilă prin vârsta tânără a pacienților afectați, capacitatea totipotentă de diferențiere tumorală și curabilitatea ei; mai mult de 90% dintre pacienți se vindecă, precum și 70-80% din pacienții cu metastaze care fac tratament cu cisplatin.

INCIDENȚĂ ȘI EPIDEMIOLOGIE În 1996, au fost diagnosticate în Statele Unite aproximativ 7400 de noi cazuri de tumori primare ale liniei germinative; incidența acestei neoplazii a crescut mult în ultimii 40 de ani. Tumora apare frecvent la vârste cuprinse între 20 și 40 de ani. O tumoră testiculară la un bărbat de 50 de ani ridică în primul rând suspiciunea de limfom. Acest tip de tumoră este de 4-5 ori mai frecventă la bărbații albi față de afroamericani, o incidență mai crescută observându-se în Scandinavia și Noua Zeelandă față de Statele Unite.

ETIOLOGIE ȘI GENETICĂ Criptorhidia crește riscul de tumoră primară a liniei germinative; criptorhidia abdominală are un risc mai ridicat decât cea inghinală. Orhipexia se va efectua, pe cât posibil, înainte de pubertate. Este greu de apreciat efectul protector al orhipexiei, dar cele mai multe studii sugerează că orhipexia timpurie reduce apariția TCG și crește șansa de salvare a testiculului. Dacă testiculul ectopic abdominal nu poate fi coborât în scrot, se practică orihiectomia. Aproximativ 2% din bolnavii cu TCG la un singur testicul pot face neoplazie și contralateral. Sindromul testiculului feminizant crește riscul TCG testicular, iar sindromul Klinefelter se asociază cu TCG mediastinal.

ASPECTE CLINICE Semnul patognomonic al malignității testiculare este tumora indoloră. În general, pacienții prezintă disconfort testicular sau edem ce sugerează epididimită și/sau orhită. În această situație, administrarea antibioticelor este rezonabilă. Dacă simptomatologia persistă sau remisia clinică e incompletă se indică examinarea testiculară cu ultrasunete. Durerea dorsală determinată de metastazele retroperitoneale este frecventă și trebuie deosebită de cea musculoscheletică.

Rar apare dispnee cauzată de metastazele pulmonare. Pacienții cu un nivel seric crescut de gonadotropină corionică (hCG) pot avea ginecomastie. Tergiversarea în stabilirea diagnosticului poate conduce la evoluția bolii și reduce șansele de supraviețuire.

Examinarea testiculului cu ultrasunete este indicată în cazul metastazelor testiculare și în cazul măririi testiculare persistente sau dureroase. Dacă examinarea decelează o tumoră intratesticulară, se efectuează orhiectomia inghinală radicală. Deoarece testiculul se dezvoltă din creasta gonadală în cavitatea peritoneală, sistemul vascular și limfatic afiliat, cu originea intraabdominală, coboară cu testiculul în scrot. Tăierea pielii scrotului pentru orhiectomie poate rupe barierele anatomice, facilitând diseminarea pe căi suplimentare. Evaluarea stadiului în TCG include determinarea nivelului seric pentru α fetoproteină (AFP) și hCG. După orhiectomie se efectuează o radiografie toracică și CT abdominal și pelvin. CT toracică este necesară dacă există suspiciunea crescută a afectării mediastinale sau hilare. *Stadiul I de boală* este limitat la afectarea testiculului, epididimului sau cordonului spermatic. *În stadiul II,* boala afectează ganglionii retroperitoneali (regionali). *În stadiul III,* boala se extinde dincolo de retroperitoneu, cu adenopatii supradiafragmatice sau afectare viscerală. Stadializarea poate fi „clinică" – definită numai de examenul clinic, probe sanguine și radiografie - sau „patologică" - definită intraoperator.

Drenajul limfatic testicular se face în stațiile retroperitonale, iar vascularizația provine din vasele mari (pentru testiculul drept) și din vasele renale (pentru cel stâng). De aceea, în tumorile testiculare drepte primele adenopatii sunt cele interaortocave, chiar sub vasele renale. Pentru tumorile testiculare stângi, primii ganglionii limfatici implicați sunt lateroaortici (paraaortici) și sub vasele renale stângi. În ambele cazuri, diseminarea se face inferior și colateral și, mai rar, deasupra vaselor renale. Invazia ganglionară poate fi și în sens cefalic, spre ganglionii retrocrurali, mediastinali posteriori și supraclaviculari. Tratamentul e determinat de tipul histologic al tumorii (seminom sau nonseminom) și stadiul clinic (tabel 98-1).

PATOLOGIE TCG se împart în 2 subtipuri: seminoame și nonseminoame. Nonseminoamele sunt frecvente în a treia decadă de viață și pot prezenta întreg spectrul de diferențiere celulară embrionară și adultă. Aceasta presupune patru tipuri histologice: carcinomul embrionar, teratomul, coriocarcinomul și tumorile sinusului endodermal (sacul vitelin). Coriocarcinomul, constând în cito- și sincițiotrofoblast, reprezintă diferențierea trofoblastică malignă și este invariabil asociat cu secreția de hCG. Tumora sinusului endodermal este echivalentul malign al sacului vitelin fetal și se asociază cu secreție

de AFP. Carcinoamele embrionare pure pot secreta AFP, hCG sau amândouă substanțele, acestea fiind markerii biochimici de diferențiere. Teratomul este compus din tipuri de celule somatice derivate din două sau mai multe foițe embrionare (ectoderm, mezoderm sau endoderm), fiecare putând fi prezent singur sau în combinații diferite. TCG nonseminomatoase tind să metastazeze timpuriu în stațiile ganglionare peritoneale sau în parenchimul pulmonar. Aproximativ 1/3 din pacienți prezintă boală limitată la nivelul testiculului (stadiul I), 1/3 au metastaze retroperitoneale (stadiul II) și 1/3 metastaze extinse supradiafragmatic sau visceral (stadiul III).

Seminoamele reprezintă aproximativ 50% din TCG, apar în decada a patra de vârstă și au o evoluție clinică silențioasă. Cei mai mulți pacienți (70%) se prezintă la medic în stadiul I de boală, 20% în stadiul II și 10% în stadiul III; metastazele pulmonare sau cu altă localizare sunt rare. Seminomul este radiosensibil, iar radioterapia este tratamentul de elecție pentru pacienții în stadiul I și II la care adenopatia este sub 5 cm. Dacă o tumoră are elemente de seminom și nonseminom, tratamentul se face ca pentru nonseminom, care este mult mai agresiv.

Markerul cromozomial specific al TCG este izocromozomul brațului scurt al cromozomului 12 [i(12p)]. El a fost identificat în toate tipurile histologice și are semnificație diagnostică și probabil prognostică. Acest marker este util în diagnosticul tumorilor cu histogeneză incertă (vezi în continuare).

MARKERI TUMORALI Monitorizarea atentă a markerilor tumorali serici, AFP și hCG, este esențială în supravegherea pacienților cu TCG, acești markeri fiind importanți în diagnostic, în prognostic, în monitorizarea tratamentului și în decelarea recăderilor. Aproximativ 70% din pacienții cu TCG nonseminomatos diseminat au concentrațiile serice ale AFP și/sau hCG crescute. Concentrația hCG este crescută atât la pacienții cu seminom, cât și cu nonseminom, iar AFP crește doar la cei cu nonseminom. Decelarea unui nivel crescut al AFP la un pacient cu tumoră suspicionată ca seminom indică, de fapt, coexistența cu o componentă ocultă nonseminomatoasă și impune tratament specific al TCG nonseminomatos. Nivelul seric al lacticdehidrogenazei (LDH) este un marker suplimentar pentru toate TCG, fără a avea specificitatea AFP sau hCG. Nivelul seric al LDH este crescut în 50-60% din cazurile de nonseminom metastatic și până la 80% din seminoamele avansate.

Determinarea AFP, hCG și LDH trebuie efectuată înaintea orhiectomiei. Concentrațiile serice ale AFP și hCG cresc după o cinetică de ordinul I; timpul de înjumătățire este de 24-36 ore pentru hCG și 5-7 zile pentru AFP. Concentrațiile AFP și hCG vor fi determinate seriat în cursul tratamentului și după efectuarea lui. Creșterea sau scăderea valorilor serice ale hCG și/sau AFP, în corelație cu timpul lor de înjumătățire, pot constitui indici de persistență sau recurență tumorală.

Rx TRATAMENT

Nonseminoame stadiul I Dacă după orhiectomie (pentru stadiul I clinic) examenul radiologic și cel medical nu mai evidențiază boala, iar concentrațiile serice de AFP și hCG sunt normale sau scad sub valoarea normală, pacientul va fi supravegheat sau supus exciziei adenopatiilor retroperitoneale (RPLND – retroperitoneal lymph node dissection). Adenopatia retroperitoneală poate fi implicată în TCG (stadiul I) în 20-50% din cazuri. Decizia de intervenție chirurgicală sau supraveghere se bazează pe patologia tumorilor primare. Dacă tumora primară nu prezintă semne de invazie ganglionară sau vasculară și e limitată la testicul (T_1), orice opțiune este bună. Dacă invazia vasculară sau limfatică este prezentă sau tumora se extinde la tunică, cordonul spermatic sau scrot (T_2-T_4), nu se recurge la supraveghere. Fiecare opțiune terapeutică poate vindeca mai mult de 95% dintre pacienți.

Rezecția adenopatiei retroperitoneale este operația standard pentru acest stadiu. Operația presupune excizia ganglionară ipsilaterală și a grupului ganglionar adiacent neoplaziei. Intervenția standard bilaterală îndepărtează stația ganglionară aflată sub bifurcația vaselor mari, ce include și ganglionii iliaci ipsilaterali. Efectele majore negative ale acestei intervenții sunt infertilitatea și ejacularea retrogradă. Disecția ganglionară, însoțită de identificarea și secționarea fibrelor nervoase individuale, evită afectarea nervilor simpatici responsabili de ejaculare. Ejacularea normală e conservată la 90% dintre pacienți. Bolnavii cu boală în stadiul I sunt menținuți sub observație și numai 10%, care au recădere, vor necesita tratamentul suplimentar. În cazul în care intervenția chirurgicală evidențiază afectare ganglionară retroperitoneală, gradul de extindere este cel de care depinde utilizarea chimioterapiei adjuvante (vezi mai jos).

Supravegherea clinică se menține în stadiul I de boală, atunci când nu se observă invazie vasculară sau limfatică, iar tumora primară e în stadiul incipient – T_1. În această situație, numai 20-30% din pacienți progresează spre stadiul II, ceea ce înseamnă că RPLND nu este soluția terapeutică pentru acest stadiu. Deși studiile efectuate nu au făcut o comparație între intervenția chirurgicală și supraveghere, ca și conduite terapeutice, se constată că supraviețuirea pe termen lung după RPLND este aceeași cu cea după supraveghere. Complianța pacientului este esențială pentru succesul supravegherii. Ei vor fi urmăriți periodic (radiografie toracică, consult medical, CT abdominal și determinarea nivelului seric al markerilor tumorali). În medie, recidiva apare la 7 luni, iar recidivele târzii (mai mult de 2 ani) sunt rare. 70-80% dintre pacienții fără recidivă nu necesită intervenție după orhiectomie, tratamentul fiind rezervat celor ce fac recăderi. Dacă tumora este clasificată ca T_2 spre T_4 sau există invazie limfatică sau vasculară se practică rezecție ganglionară retroperitoneală. Aproximativ 50% dintre acești bolnavi vor evolua spre stadiul II și vor recidiva.

TCG nonseminom stadiul II Pacienții cu adenopatie retroperitoneală ipsilaterală limitată (cu diametrul sub 3 cm) vor fi supuși, în primul rând, intervenției chirurgicale bilaterale; aproape toți bolnavii din stadiul II a căror tumoră e complet

Tabelul 98-1

Stadializarea și tratamentul tumorilor celulelor germinative

		Tratament	
Stadiul	**Extinderea**	**Seminom**	**Nonseminom**
I	Testicular, T_1, fără invazie vasculară/limfatică	Radioterapie	RPLND sau observație
	T_2-T_4 invazie vasculară/limfatică prezentă	Radioterapie	RPLND
II A	Adenopatie sub 2cm	Radioterapie	RPLND
II B	Adenopatie 2-5cm	Radioterapie	RPLND+/- chimioterapie adjuvantă sau chimioterapie, urmată de RPLND
II C	Adenopatie>5cm	Chimioterapie	Chimioterapie urmată de RPLND
III	Metastaze la distanță	Chimioterapie	Chimioterapie frecvent urmată de operație (biopsie sau rezecție)

RPLND, disecția nodulului limfatic retroperitoneal

rezecată se vindecă, rata de recurență pentru o intervenție chirurgicală bine realizată fiind foarte mică. În funcție de extinderea tumorii, pacientul poate fi doar supravegheat, fie supus chimioterapiei (2 cure). Se preferă supravegherea bolnavilor cu metastaze rezecate cu volum mic (adenopatie metastatică cu diametrul sub 2 cm, fiind implicați cel mult 6 ganglioni), deoarece probabilitatea de recădere este de o treime sau mai puțin din cazuri. Recăderea apare la 50% sau mai mult din pacienții cu metastaze mari (peste 6 ganglioni afectați sau orice adenopatie cu diametrul mai mare de 2 cm sau extensie limfatică a tumorii) motiv pentru care se recomandă două cicluri de chimioterapie, rezultatul fiind vindecarea în proporție de 98%. Se administrează etoposid (100 mg/m^2 zilnic, timp de 5 zile), cisplatin (20 mg/m^2 zilnic, din ziua 1 în ziua 5), cu sau fără bleomicină (30 U/zi în zilele 2, 9 și 16), administrate la interval de 3 săptămâni, cu o bună toleranță și rezultate bune.

Seminomul în stadiile I și II Orhiectomia inghinală urmată de radioterapia retroperitoneală vindecă 98% dintre pacienții cu seminom în stadiul I. Doza mică administrată (2500-3000cGy) este bine tolerată și rata de recurență locală este neglijabilă. 2% dintre pacienți fac recădere, cu afectare supradiafragmatică sau sistemică. O opțiune este supravegherea, iar studiile au arătat că posibilitatea de recidivă este de 15%. Perioada medie după care apare recăderea este de 12-15 luni, recăderile tardive în cursul supravegherii (peste 5 ani) putând fi mai frecvente decât în nonseminoame. Recidiva e împiedicată de administrarea chimioterapiei. În general, în Statele Unite, nu se recomandă supravegherea în stadiul I al seminomului.

Afectarea retroperitoneală de volum mic (stadiul II A, II B) se tratează numai radioterapic; radioterapia profilactică supradiafragmatică nu este indicată. Recidivele în mediastinul anterior sunt rare; efectul cumulativ al radioterapiei infradiafragmatice și supradiafragmatice are toxicitate hematologică extremă în cazul chimioterapiei pentru recidivă. Aproximativ 90% dintre pacienții cu tumori retroperitoneale sub 5 cm supraviețuiesc fără recădere. Deoarece cel puțin o treime dintre cei cu tumori voluminoase fac recidivă, în stadiul II C de boală se preferă chimioterapia ca primă alegere.

Chimioterapia în TCG avansate Indiferent de aspectul histologic al tumorii, pacienții cu TCG în stadiul II C sau III sunt supuși chimioterapiei. Tratamentul stabilit în anii ’80-’90, bazat pe bleomicin și cisplatin în doze de 100 până la 120mg/m^2 per cură și etoposid, a permis o vindecare în proporție de 70, respectiv 80%. Răspunsul complet la tratament (dispariția completă a tuturor semnelor clinice ale prezenței tumorale la examenul medical și radiologic, plus nivelele serice normale ale AFP și hCG pentru o lună sau mai mult) apare numai după chimioterapie la 60% dintre pacienți, iar 10-20% dintre ei au remisie completă după rezecția tuturor tumorilor reziduale. Testele efectuate au arătat că dozele mici de cisplatin scad rata de supraviețuire.

Toxicitatea a patru cure de cisplatin/bleomicin/etoposid (BEP) este substanțială; cei mai mulți pacienți au greață, vărsături și căderea părului, primele două simptome fiind ameliorate prin antiemetice. Este frecventă și mielosupresia, 5% dintre pacienți prezentând toxicitate pulmonară simptomatică, cauzată de bleomicin. Tratamentul poate crește mortalitatea prin neutropenie cu septicemie sau insuficiență pulmonară ce apare la 1-3% din pacienții tratați cu bleomicin. Rareori, se indică scăderea dozelor, pentru evitarea mielosupresiei. Toxicitatea pe termen lung include: nefrotoxicitate (scăderea filtrării glomerulare și pierderea constantă de magneziu), ototoxicitate și neuropatie periferică. Fenomenul Raynaud apare la 5-10% din pacienții tratați cu bleomicină administrată săptămânal în bolus. Afectarea vaselor mici, inclusiv mici atacuri ischemice tranzitorii, infarctul de miocard, se consemnează cu frecvență foarte mică.

Datorită toxicității semnificative a tratamentului, precum și rezultatelor nesemnificative obținute, pacienții au fost clasificați în două grupe: „cu șanse“ și cu „puține șanse“. Pentru cei din prima grupă, sarcina este de a obține maximul de eficacitate, cu minumum de toxicitate, în timp ce pentru ceilalți, scopul este de a identifica terapia cea mai eficientă, cu toxicitate tolerabilă. În general, pacienții cu șanse „bune“ au tumori de dimensiuni mici, cu metastaze limitate la nivel retroperitoneal sau pulmonar, precum și nivele ale markerilor tumorali scăzute. Prezența unui nonseminom mediastinal, corelată cu nivele serice ale hCG și/sau metastaze viscerale (altele decât cele pulmonare), nu are șanse de vindecare doar cu terapia standard.

90% dintre pacienții cu TCG cu „șanse bune“ răspund complet, cu fenomene de toxicitate acută minimă sau cronică, la tratament cu etoposid și cisplatin, efectuat în 4 cure, sau 3 cure de BEP. Cu această terapie, toxicitatea pulmonară este absentă dacă nu se administrează bleomicină sau rară dacă se administrează doar 9 săptămâni, mielosupresia cu febră neutropenică este rară, iar mortalitatea tratamentului este neglijabilă. Carboplatinul, un analog mai puțin toxic al cisplatinului, are o eficiență mai scăzută decât acesta. Bleomicina nu ar trebui omisă din tratament dacă se administrează în maximum 3 cure.

Dintre pacienții cu șanse reduse, doar 35-50% se vindecă. Nu există alt tratament mai eficient decât cele 4 cure de BEP. Studii întreprinse au arătat că substituirea etoposidului cu ifosfamid, precum și administrarea de doze crescute de cisplatin (200 mg/m^2 per cură) nu îmbunătățesc rata de supraviețuire. Un studiu randomizat este pe cale să demonstreze eficiența une chimioterapii bazate pe doze mari de carboplatin, etoposid și fie ciclofosfamidă, fie ifosfamid, cu supraveghere hematologică riguroasă. Dacă este posibil, pacienții cu TCG cu risc mare se internează în centre specializate.

Chirurgia postchimioterapie Rezecția metastazelor reziduale postchimioterapie este o parte integrantă a tratamentului. Dacă inițial tumora a fost nonseminom, iar valorile markerilor tumorali s-au normalizat, se vor rezeca toate metastazele reziduale. În general, afectarea ganglionară retroperitoneală reziduală se rezecă chirurgical, cu complicația ejaculării retrograde. Toracotomia (uni- sau bilaterală) și disecția gâtului sunt foarte rar necesare pentru rezecția maselor ganglionare reziduale mediastinale, pulmonare sau cervicale. Tumorile viabile (seminoame, carcinoame embrionare, tumorile sacului vitelin sau coriocarcinomul), teratomul matur sau detritusul necrotic și fibroza vor fi prezente la 15%, respectiv 40% și 45% din piesele operatorii. Frecvența teratomului sau a tumorilor viabile este mai mare în tumorile mediastinale reziduale. Chimioterapia postoperatorie nu e necesară dacă sunt prezente detritusuri necrotice sau teratoame mature. Dacă tumora viabilă este prezentă, dar se excizează complet, se recomandă 2 cure suplimentare de chimioterapie.

Dacă tumora inițială este diagnosticată histologic ca seminom pur, teratomul matur este rar prezent, iar detritusul necrotic rămâne cel mai frecvent aspect. În afectarea reziduală retroperitoneală, rezecția ganglionară completă (retroperitoneală) este greu de realizat, datorită fibrozei date de chimioterapia sistemică; de aceea, se recomandă supravegherea pacientului dacă există semne radiologice de extensie, iar tumora reziduală este mai mică de 3 cm. Aproximativ 25% din aceste tumori conțin TCG viabile. Deși unii medici preferă excizia sau biopsia, marea majoritate utilizează radioterapia sau supraveghere medicală.

Chimioterapia de „salvare“ 20-30% dintre pacienții cu TCG avansat nu răspund complet și durabil la chimioterapia de primă linie. 25% din aceștia răspund la un tratament combinat cu cisplatin, ifosfamid și vinblastin (VeIP) (terapie de linia

a doua). Răspunsul e durabil și complet dacă pacienții prezintă tumoră testiculară primară și au recidivat după o perioadă de remisie completă obținută postcisplatin. Tratamentul cu VeIP aduce puține beneficii pacienților ce n-au răspuns la tratamentul anterior sau la cei cu nonseminom mediastinal primar. În acest caz, se folosesc doze terapeutice mari.

20-40% din pacienții ce nu au răspuns la acest tratament de „salvare" cu ifosfamid vor avea un răspuns complet la chimioterapia intesivă cu doze mari de carboplatin (≤ 1200 mg/m²), cu sau fără ciclofosmidă sau ifosfamidă, cu suport de celule stem derivate din sângele periferic sau măduva osoasă. Cam o jumătate din răspunsurile complete sunt durabile. Terapia cu doze mari este tratament de elecție și standard pentru acești pacienți. Paclitaxel-ul este activ la pacienții tratați anterior, fiind studiat ca o nouă componentă în terapia cu doze mari.

TCG EXTRAGONADAL ȘI CARCINOMUL INTERMEDIAR CU HISTOGENEZĂ INCERTĂ Prognoza și urmărirea pacienților cu TCG extragonadal depinde de histologia tumorii și locul de origine. Toți pacienții cu diagnosticul de TCG extragonadal vor fi supuși examinării testiculare cu ultrasunete. Aproape toți pacienții cu seminom retroperitoneal sau mediastinal răspund complet și durabil la BEP și EP. Tabloul clinic al pacienților cu TCG nonseminomatos retroperitoneal primar este similar cu cel prezentat de cei cu afectare testiculară, iar o evaluare atentă va găsi dovezi ale TCG testicular primar la aproximativ două treimi din cazuri. TCG nonseminomatos mediastinal primar se asociază cu o prognoză nesatisfăcătoare, aproximativ o treime din pacienți fiind tratați standard (4 cure BEP). Pacienții cu nonseminom mediastinal nou diagnosticat intră în grupa celor cu șanse reduse și ar trebui incluși în testarea terapiei, cu eficiență posibil mai mare. În plus, nonseminomul mediastinal se asociază unor afecțiuni hematologice, precum leucemia acută mieloblastică, sindroamele mielodisplazice și trombocitemiei esențiale, fără legătură cu chimioterapia anterioară. A fost identificat un izocromozom, i (12p), atât în TCG primar, cât și în celulele leucemice, indicând o origine comună. Aceste afecțiuni hematologice sunt foarte refractare la tratament.

S-a identificat un grup de pacienți cu tumori slab diferențiate, cu histogeneză necunoscută. Aceste tumori, mai frecvente la bărbați, au o distribuție intermediară și nu se asociază cu secreție de AFP și hCG; 10-20% din bolnavi sunt tratați cu chimioterapie standard cu cisplatin. Studii recente de citogenetică convențională și moleculară arată că 25% din aceste tumori prezintă i(12p), confirmând originea lor din celulele germinative primordiale. Aceste observații sunt, de asemenea, predictive pentru răspunsul la chimioterapia pe bază de cisplatin și supraviețuirea pe termen lung. Analizele genetice ale acestor tumori au identificat și alte aspecte histologice, ce includ tumorile neuroepiteliale și limfoamele, demonstrând heterogenitatea acestui grup de tumori.

FERTILITATEA Cea mai importantă consecință a tratamentului TCG este infertilitatea. În plus, infertilitatea sau fertilitatea diminuată poate fi preexistentă. Azoospermia și/sau oligospermia fac parte din diagnostic la cel puțin 50% dintre cei cu TCG testicular. Tulburările de ejaculare se asociază RPLND, iar afectarea celulei germinative poate fi consecutivă chimioterapiei cu cisplatin. Tehnicile cu conservarea inervației simpatice retroperitoneale se asociază cu ejacularea retrogradă într-un procent mai mic decât la cei ce nu au beneficiat încă de această intervenție. După chimioterapie, spermatogeneza este recuperată la unii pacienții. Deoarece există un risc semnificativ de afectare a capacității reproductive, fie consecutiv tratamentului, fie preexistent, tuturor pacienților ar trebui să li se recomande înaintea radioterapiei, chimioterapiei sau RPLND crioconservarea de spermă și analiza spermei.

BIBLIOGRAFIE

Bajorin DF et al: Current perspectives on the role of adjunctive surgery in combined modality treatment for patients with germ cell tumors. Semin Oncol 19:148, 1992

Bajorin DF et al: Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: A multiinstitutional study. J Clin Oncol 11:598, 1993

Bosl GJ et al: Clinical relevance of the i(12p) marker chromosome in germ cell tumors. J Natl Cancer Inst 86:349, 1994

Bosl GJ et al: Cancer of the Testis, in *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th ed, VT DeVita, S Hellman, SA Rosenberg (eds). Lippincot, Philadelphia, 1997, pp 1397-1425

Einhorn LH et al: Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: A Southeastern Cancer Study Group protocol. J Clin Oncol 7:387, 1989

Feldman S et al: Low-risk metastatic gestational trophoblastic disease. Semin Oncol 22:166, 1995

Motzer RJ, Bosl GJ: High-dose chemotherapy for resistant germ cell tumors: Recent advances and future directions. J Natl Cancer Inst 84:1703, 1992

99

Robert C. Young

AFECȚIUNI MALIGNE GINECOLOGICE

CANCERUL DE OVAR

Incidență și epidemiologie Cancerul epiteliului ovarian este cauza principală de deces prin cancere ginecologice în Statele Unite. În 1996, au fost 26.700 de noi cazuri diagnosticate și 14.800 de decese. Aceasta afecțiune reprezintă 5% din toate cancerele care au provocat decesul la femei în Statele Unite; mai multe femei decedează din cauza acestei boli decât din cauza cancerului cervical și a celui de endometru luate împreună.

Incidența specifică în funcție de vârstă a formei comune de cancer de epiteliu ovarian crește progresiv și atinge un maxim în decada a opta de viață. Este neobișnuit înainte de 40 de ani. Studii epidemiologice sugerează o incidență mai mare la popoarele industrializate și în asociere cu disfuncții ovariene, ce includ infertilitatea, nuliparitatea, avorturi frecvente și folosirea medicamentelor care induc ovulația, cum este clomifenul. Fiecare sarcină reduce riscul de cancer ovarian cu aproape 10%, iar suptul la sân și ligatura trompelor par, de asemenea, să scadă acest risc. Contraceptivele orale reduc riscul de cancer ovarian la pacientele cu un istoric familial de cancer, precum și în populația generală. Mulți dintre acești factori care scad riscul intervin în procesul de „ovulație neîntreruptă", ipoteză care stă la baza etiologiei cancerului ovarian, care implică faptul că un proces reparator aberant al suprafeței epiteliale este centrul dezvoltării cancerului ovarian. Înlocuirea estrogenilor după menopauză nu pare a crește riscul de cancer ovarian, deși un studiu a arătat o creștere modestă a acestui risc după mai mult de 11 ani de folosire a estrogenilor.

Cazurile familiale reprezintă aproape 5% dintre toate cancerele ovariene, iar un istoric de cancer ovarian reprezintă un factor major de risc. Comparativ cu un risc de 1,6% în populația generală, femeile cu o rudă de gradul întâi care a avut acest cancer au un risc de 5%. În familiile cu două sau mai multe rude de gradul întâi afectate, riscul poate depăși 50%. Se recunosc trei tipuri de cancer familial autosomal dominant: (1) cu localizare specifică, în care este observat numai cancerul de ovar; (2) familiile cu cancer de ovar și sân; (3) sindromul Lynch de cancer familial tipul II, cu cancer colorectal nonpolipozic, cancer endometrial și cancer ovarian.

Etiologie și genetică La femeile cu cancer ereditar de sân și de ovar, locusul susceptibil, BRCA-1, este localizat pe cromozomul 17q12-21. Se pare că BRCA-1 este o genă

supresoare tumorală şi producţia ei de proteine acţionează ca reglator negativ al creşterii tumorale. Un număr mare de mutaţii ale BRCA-1 au fost descrise; cele mai multe sunt mutaţii ce modifică forma sau mutaţii nonsens, iar 86% produc proteine trunchiate. Implicaţiile exacte ale numărului imens al celorlalte mutaţii, inclusiv cele fără sens, nu sunt cunoscute. Bărbaţii din aceste familii au un risc crescut de cancer de prostată.

Analizele citogenetice ale cancerului sporadic de epiteliu ovarian relevă, în general, rearanjări cariotipice complexe. Anomaliile structurale apar frecvent la nivelul cromozomilor 1 şi 11, iar pierderea heterozigozităţii (PH) este comună pentru 3q, 6q, 11q, 13q şi 17. Anomalii ale oncogenelor sunt descoperite frecvent în cancerul de ovar şi includ c-*myc*, H-*ras*, K-*ras*, şi *neu*.

Tumorile ovariene (de obicei neepiteliale) sunt uneori componente ale unor sindroame genetice complexe. Sindromul Peutz-Jeghers (pigmentaţie mucocutanată şi polipoză intestinală) se asociază cu tumori ovariene de stromă centrală şi cu tumori ale celulelor Sertoli la bărbaţi. Pacienţii cu disgenezie gonadală (genotip 46XY sau mozaic pentru liniile celulare ce conţin Y-ul) dezvoltă gonadoblastoame, iar femeile cu carcinom al celulelor bazale nevoide au un risc crescut de fibroame ovariene.

Trăsături clinice şi diagnostic diferenţial Cele mai multe paciente cu cancer ovarian sunt diagnosticate atunci când boala a diseminat în întreg pelvisul. Apariţia durerii abdominale, a măririi abdomenului şi a simptomelor urinare indică, de obicei, un stadiu avansat de boală. Cancerul ovarian localizat este, de obicei, asimptomatic. Totuşi, mărirea progresivă a unei tumori ovariene localizate poate determina polachiurie sau constipaţie, iar, rareori, torsiunea unei mase ovariene poate determina o durere abdominală acută sau abdomen chirurgical. Spre deosebire de cancerul de col uterin sau de endometru, sângerarea sau secreţia vaginală sunt rareori observate într-un cancer ovarian precoce. Diagnosticul precoce de boală este deseori pus pe palparea, în cursul unor examinări pelvine de rutină, unei mase anexiale asimptomatice. Totuşi, cele mai multe creşteri de volum ale ovarului descoperite pe această cale sunt reprezentate de chisturi funcţionale benigne ce se resorb, în mod caracteristic, după unul până la trei cicluri menstruale. Masele anexiale în stadiul de premenarhă sau postmenopauză sunt mai degrabă patologice, iar explorarea chirurgicală este necesară. Alte cauze de mase anexiale includ fibromatoza uterină pedunculată, endometrioza, neoplasmele ovariene benigne şi leziunile inflamatorii intestinale.

Evaluarea pacientelor suspecte de cancer ovarian ar trebui să includă măsurarea nivelului seric al markerului tumoral CA-125. Determinanţii CA-125 sunt glicoproteine cu masa moleculară cuprinsă între 220 şi 1000 KDa, iar evaluarea radioimună este folosită pentru determinarea nivelurilor antigenului CA-125 circulant. Între 80 şi 85% dintre pacientele cu cancer de epiteliu ovarian au niveluri ale CA-125 ≤35 U/ml. Alte tumori maligne pot avea niveluri crescute ale CA-125, inclusiv cancerele de endometru, de cervix, de trompe uterine, de pancreas, de sân, de plămân sau de colon. Anumite situaţii nemaligne se pot însoţi de niveluri crescute de CA-125 printre care sarcina, endometrioza, boala inflamatorie pelvină şi fibromatoza uterină. Un procent din femeile normale au niveluri al CA-125 >35 U/ml. Totuşi, la femeile în postmenopauză cu mase pelvine asimptomatice şi cu niveluri ale CA-125 ≥65 U/ml, testul are o sensibilitatea de 97% şi o specificitate de 78%.

Screeningul Spre deosebire de pacientele în stadii avansate de boală, pacientele în stadii precoce de cancer ovarian (stadiile I şi II) sunt, de obicei, curabile prin terapie convenţională. Pentru acest lucru, procedurile eficiente de screening ar creşte rata curabilităţii acestei boli. Deşi examinarea pelvină poate ocazional să detecteze boala într-un stadiu incipient, aceasta reprezintă o procedură screening relativ insensibilă. Sonografia transvaginală a înlocuit sonografia abdominală, care este mai puţin sensibilă, dar există semnificativ de multe rezultate fals pozitive, în special la femeile în premenopauză. Într-un studiu, 67 de laparotomii au fost necesare pentru diagnosticul unui singur cancer ovarian primitiv. Imaginile Doppler cuplate cu ultrasonografia transvaginală pot îmbunătăţi acurateţea şi pot reduce rata mare de rezultate fals pozitive.

CA-125 a fost studiat ca metodă de screening. Din păcate, jumătate dintre femeile cu cancer ovarian în stadiile I sau II aveau niveluri de CA-125<65 U/ml. Alte afecţiuni nemaligne pot creşte nivelul seric al CA-125 şi au fost raportate numeroase studii screening cu rezultate atât fals pozitive, cât şi fals negative.

S-au făcut încercări pentru îmbunătăţirea sensibilităţii şi specificităţii, prin combinarea procedurilor de ultrasonografie transvaginală şi a nivelurilor de CA-125. Într-un studiu screening pe 22.000 de femei, 42 au fost pozitive, iar 11 au avut cancer ovarian (7 în stadiu avansat de boală). În plus opt femei care au fost negative, au dezvoltat cancer ovarian. Deci, deşi screeningul poate detecta cancerul ovarian precoce la femeile asimptomatice, rata rezultatelor fals pozitive ar conduce la un număr mare de laparotomii, care nu sunt necesare (negative) dacă fiecare rezultat pozitiv ar determina o explorare chirurgicală. Conferinţa de Consens a Institutului Naţional de Sănătate nu recomandă screeningul pentru cancerul ovarian la populaţia generală care nu are factori de risc cunoscuţi pentru boală.

Patologie Tumorile epiteliale comune reprezintă cele mai multe (85%) dintre neoplasmele ovariene. Acestea pot fi benigne (50%), franc maligne (33%), tumori cu malignitate joasă (16%), sau aşa numitele tumori cu malignitate de graniţă. Tumorile epiteliale cu potenţial malign scăzut au trăsături citologice de malignitate, dar nu invadează stroma ovarului. Mai mult de 75% se prezintă în stadiile precoce şi apar, de obicei, la femeile tinere. Acestea au un istoric natural care este mult mai bun decât replica lor malignă.

Sunt cinci subgrupuri mari de tumori epiteliale comune: seroasă (50%), mucinoasă (25%), endometroidă (15%), cu celule clare (5%) şi tumori Brenner (1%), acestea din urmă provenind din epiteliul urotelial. Tumorile epiteliale comune benigne sunt aproape întotdeauna seroase sau mucinoase şi se dezvoltă la femeile cu vârste între 20 şi 60 de ani. Sunt frecvent mari (20-30 cm), bilaterale şi chistice.

Tumorile epiteliale maligne sunt de obicei observate la femeile peste 40 de ani. Se prezintă ca mase solide, cu zone de necroză şi hemoragii. Masele tumorale mai mari de 10-15 cm, de obicei, s-au extins în spaţiul intraabdominal. Această extindere poate determina carcinomatoză abdominală, care conduce la obstrucţie renală şi intestinală şi caşexie.

Deşi cele mai multe tumori ovariene sunt epiteliale, există două alte tipuri importante de tumori ovariene – tumorile stromale şi ale celulelor germinale. Aceste tumori sunt diferite din punct de vedere al originii lor celulare, dar au şi trăsături clinice şi istoric natural diferite şi sunt deseori tratate diferit (vezi mai jos).

Metastazele ovariene pot proveni de la cancerele de sân, de colon, de stomac sau de pancreas, iar tumora Krukenberg a fost descrisă clasic ca mase ovariene bilaterale, provenite din metastazele cancerelor gastrointestinale mucin-secretante.

Factori de stadializare şi prognostic Deşi laparotomia este deseori prima procedură folosită pentru punerea diagnosticului, studii mai puţin invazive pot să fie utile deseori în definirea extensiei tumorii. Acestea includ radiografia toracică, tomografia computerizată abdominală şi ecografia abdominală şi pelvină. Dacă femeia are simptome specifice gastrointestinale, trebuie făcută o clismă baritată sau o examinare radiologică gastrointestinală. Simptomele de disfuncţie vezicală sau renală pot fi evaluate prin cistoscopie sau pielografie intravenoasă.

O laparotomie atentă pentru stadializare va stabili stadiul şi extinderea tumorii şi va permite citoreducţia masei tumorale la pacientele cu boală avansată. O laparotomie corectă necesită

o incizie verticală pe o lungime suficientă pentru a realiza o examinare adecvată a conținutului abdominal. Prezența, cantitatea și citologia oricărui lichid de ascită trebuie notată. Tumorile primitive ar trebui evaluate în vederea unei eventuale rupturi, excrescențe sau aderențe. O vizualizare atentă și o inspecție manuală a diafragmului și a suprafețelor peritoneale este absolut necesară. În plus de histerectomia abdominală totală și salpingo-ooforectomia bilaterală, ar trebuie realizată o omentectomie parțială, precum și o inspecție a șanțurilor paracolice. Ar trebui biopsiați nodulii limfatici pelvini la fel ca și nodulii para-aortici din regiunea hilului renal. Din moment ce procedura chirurgicală definește stadiul, stabilește prognosticul și determină necesitatea unei terapii ulterioare, aceasta ar trebui realizată de un chirurg cu experiență în stadializarea cancerelor de ovar. Studiile au arătat că pacientele operate de un oncolog ginecolog au fost adecvat stadializate în 97% din cazuri, comparativ cu 52 și 35% din cazurile stadializate de un ginecolog/obstetrician sau, respectiv, de un chirurg generalist. La sfârșitul stadializării, 23% dintre femei erau în stadiul I de boală (cancer limitat la un ovar sau la ambele); 13% erau în stadiul II (boală limitată la pelvis); 47% erau în stadiul III (boală diseminată, dar limitată la abdomen) și 16% erau în stadiul IV de boală (metastazare în afara pelvisului și abdomenului). Supraviețuirea la 5 ani se corelează cu stadiul de boală, stadiul I – 90%, stadiul II – 70%, stadiul III – 15-20% și stadiul IV – 1-5% (vezi tabelul 99-1).

Prognosticul cancerului de ovar nu este dependent numai de stadiul lui ci și de extensia bolii reziduale și de gradul histologic. Pacientele cu boală avansată, dar care nu au rămas cu tumoră reziduală semnificativă după operația chirurgicală, au o medie de supraviețuire de 39 de luni, comparativ cu 17 luni pentru cele cu rezecție tumorală suboptimală.

Prognosticul tumorilor epiteliale este, de asemenea, mult influențat de gradul histologic, dar mai puțin de tipul histologic. Anumite studii făcute în stadii precoce de boală au sugerat o supraviețuire mai bună pentru adenocarcinomul mucinos decât pentru tipurile endometriale și seroase și un prognostic mai prost pentru carcinomul cu celule clare. Deși sistemele de gradare diferă printre anatomopatologi, toate aceste sisteme arată un prognostic mai bun pentru tumorile bine sau moderat diferențiate și un prognostic mai prost pentru tumorile mai slab diferențiate histologic. Supraviețuirea la 5 ani pentru pacientele cu toate stadiile de boală este: bine diferențiat 88%, moderat diferențiat 58%, slab diferențiat 27%.

Semnificația prognostică a nivelurilor de CA-125 pre- și postoperator este incertă. Nivelurile serice reflectă, în general, volumul tumoral, iar nivelurile crescute indică, de obicei, nerezecabilitate și o supraviețuire mai mică. Nivelurile postoperatorii, dacă sunt crescute, indică, de obicei, tumoră reziduală. Totuși, prin analize multiple, s-a constatat că CA-125 nu este un factor independent de prognostic din cauza asocierii cu volumul tumoral. Rata de scădere a nivelurilor de CA-125 pe parcursul terapiei inițiale sau nivelul absolut după unul sau trei cicluri de chimioterapie se corelează cu prognosticul, dar nu este suficient de exact pentru a orienta tratamentul individual. Chiar atunci când nivelurile de CA-125 scad spre normal după operația chirurgicală sau după chimioterapie, o laparotomie pentru o examinare secundară identifică tumori reziduale la aproximativ 60% dintre femei. Alte abordări mai cantitative pentru definirea prognosticului includ analiza numărului de cromozomi și citometrie (analiză automată a morfologiei celulare) dar, deși promițătoare, ele sunt încă investigate.

Factorii genetici și biologici pot influența prognosticul. Creșterea nivelurilor tumorale de p53 se asociază cu un prognostic sever în boala avansată. Receptorii factorului de creștere epidermală, în cadrul cancerului ovarian, se asociază cu un risc crescut de progresie, dar creșterea exprimării HER-2/neu a dus la rezultate contradictorii ale prognosticului, iar exprimarea Mdr-1 nu are valoare prognostică.

Rx TRATAMENT

Selecția terapiei pentru pacientele cu cancer de epiteliu ovarian depinde de stadiul bolii, de extinderea tumorii reziduale și de gradul histologic. În general, pacientele sunt împărțite în trei grupe, cu tratament diferit: 1) acelea care se găsesc în faza precoce a bolii (stadiile I și II) și cu tumoră reziduală microscopică sau absentă, 2) pacientele în stadiul avansat de boală (stadiul III), dar cu o tumoră reziduală minimă (<1 cm) după operația chirurgicală inițială și 3) pacientele cu tumoră reziduală voluminoasă și stadiul avansat (III sau IV) de boală.

Pacientele în stadiul I de boală, fără tumoră reziduală și cu tumori bine sau moderat diferențiate, nu necesită terapie adjuvantă după rezecția chirurgicală definitivă și au o supraviețuire la 5 ani de peste 95%. Pentru toate celelalte paciente cu boală în stadiul precoce sau pentru cele aflate în stadiul I de boală, dar cu un grad histologic de prognostic sever, este necesară, probabil, terapia adjuvantă, iar folosirea iradierii abdominale totale, a cisplatinei, ca singur citostatic, sau în combinație cu alte medicamente, este indicată în stadiile avansate. Supraviețuirea la 5 ani în acest grup depășește 80%.

Pentru pacientele în stadiu avansat de boală (stadiul III) dar cu tumoră reziduală limitată sau absentă după rezecția definitivă (aproape 50% dintre toate pacientele în stadiul III de boală), principalul tratament constă în combinarea de citostatice. Aproximativ 70% dintre femei răspund la o combinație inițială de citostatice, iar 40-50% au o regresie completă a bolii. Doar jumătate dintre aceste paciente se vindecă dacă se reintervine chirurgical. Deși sunt eficiente diverse combinații, un trial prospectiv randomizat cu paclitaxel și cisplatină, comparativ cu ciclofosfamidă și cisplatină, la pacientele în stadii mai avansate de boală, a demonstrat rezultate mai bune pentru combinația paclitaxel-cisplatină (rata de răspuns este de 77% față de 64%, rata remisiei complete este de 54% față de 33%, supraviețuirea medie este de 37,5 luni față de 24,4 luni). Aceste regim de administrare a paclitaxelului, 135 mg/m^2 suprafață corporală în 24h prin perfuzie endovenoasă, urmat de cisplatină 75 mg/m^2, reprezintă noua terapie standard pentru stadiile avansate de boală. Trialurile curente explorează potențialul de reducere a toxicității cisplatinei prin substituirea dozelor de carboplatină cu unele ZSC (zone sub curbă) de 7,5. Eficacitatea acestei substituții și afectarea duratei perfuziei de paclitaxel nu au fost stabilite, nici chiar prin trialuri randomizate mari.

Pacientele în stadii avansate de boală (III și IV) și cu tumoră reziduală voluminoasă sunt tratate, în general, cu o combinație de paclitaxel-platină, iar, atunci când prognosticul este mai sever, supraviețuirea la 5 ani ajunge la 10-15 procente. În anumite circumstanțe, rezecția chirurgicală se poate face după un răspuns inițial la chimioterapie, iar un trial european multicentric a demonstrat faptul că această strategie a condus la o îmbunătățire semnificativă a intervalului fără manifestări de boală și a supraviețuirii.

Din punct de vedere istoric, pacientele care au avut un răspuns inițial excelent la chimioterapie și care nu mai au evidențe clinice ale bolii au beneficiat de o laparotomie de „examinare secundară“. Pentru pacientele în stadiul I de cancer ovarian sau cu tumori ale celulelor germinative, laparotomia detectează rareori tumoră reziduală și a fost abandonată. Pentru cele în stadiile II și III de tumori epiteliale, procedura poate fi adecvată în contextul unui trial clinic sau dacă se intenționează terapia unică pentru o tumoră reziduală minimă. Totuși, nu există evidențe ale faptului că o examinare secundară laparoscopică, prin ea însăși poate prelungi supraviețuirea globală.

Laparotomia pentru explorarea secundară, folosită de rutină, nu este recomandată. De asemenea, nu există evidența faptului că menținerea oricărei forme de terapie pe termen lung este benefică în prevenirea recidivelor la pacientele cu remisie completă a tumorii.

Pacientele cu boală în stadii avansate a căror recidivă după tratamentul inițial nu este, de obicei, curabilă pot beneficia semnificativ de o rezecție chirurgicală limitată pentru îndepărtarea obstrucției intestinale, iradiere locală pentru îndepărtarea presiunii sau a durerii date de masa tumorală sau de metastaze sau chimioterapie paleativă. Selecția chimioterapicelor pentru tratamentul paleativ depinde de regimul inițial folosit și de evidența rezistenței la medicament. Deseori, pacientele care au o regresie completă a bolii ce durează 6 luni sau mai mult răspund la tratamentul de reinducere cu același medicament. Pacientele cu recădere în primele 6 luni ale terapiei inițiale rareori mai răspund la același tratament. Agenții chimioterapici cu activitate de ~ 20% la pacientele cu recădere după un tratament inițial cu o combinație chimioterapică includ carboplatina, ifosfamida, hexametilmelamina și etoposidul, iar chimioterapia intraperitoneală poate fi utilă dacă există o masă tumorală reziduală mai mică (< 1 cm^2). Agenții progestativi și antiestrogenici produc răspunsuri la 5-15% dintre paciente și au minime efecte adverse. Abordarea experimentală este oarecum promițătoare, incluzând tratamentul cu gemcitabină și topotecan, împreună cu doze mari de citostatice și cu suport al celulei stem hematopoietice.

TUMORILE CELULELOR GERMINATIVE OVARIENE Mai puțin de 5% dintre toate tumorile ovariene au ca origine celulele germinative. Acestea cuprind teratoamele, disgerminoamele, tumora sinusului endodermal și carcinomul embrionar. Tumorile celulelor germinative ale ovarului apar, în general, la femeile tinere (75% dintre neoplasmele ovariene la femei sub 30 de ani), au un istoric natural agresiv, erau deseori fatale înaintea erei chimioterapicelor combinate, iar, în prezent, sunt curabile, în mod obișnuit, prin rezecție chirurgicală nesterilizantă, mai puțin extensivă și chimioterapie. Există acum numeroase rapoarte de copii normali născuți din mame vindecate de aceste neoplasme.

Aceste neoplasme pot fi împărțite în trei mari grupe: 1) tumori benigne (de obicei chisturi dermoide), 2) tumori maligne care provin din chisturile dermoide și 3) tumori maligne primitive ale celulelor germinative, cuprinzând disgerminoamele, tumorile sacului vitelin, teratoame imature, carcinoame embrionare și coriocarcinoame.

Chisturile dermoide sunt chisturi teratomatoase sub formă de apendice cutanat sau epidermal. Ele conțin deseori păr și oase sau dinți calcificați și pot fi uneori observate printr-o radiografie obișnuită de bazin. Sunt aproape întotdeauna curabile prin rezecție chirurgicală. Aproximativ 1% din aceste tumori au elemente maligne, de obicei carcinom celular scuamos.

Tumorile maligne ale celulelor germinative sunt, de obicei, mari (în medie – 16 cm). Afectarea ovariană bilaterală este rară, cu excepția disgerminomului (10-15% de bilateralitate). Durerea abdominală sau pelvină la femeile tinere reprezintă, de obicei, simptomul principal. Nivelurile serice ale gonadotropinei corionice umane (hCG) și ale alfa-fetoproteinei (αFP) sunt utile pentru diagnosticul și tratamentul acestor paciente. Înainte de folosirea chimioterapicelor, rezecția chirurgicală extensivă era regula, dar aceasta a fost înlocuită de o examinare atentă a extinderii tumorii, urmată de o rezecție a masei tumorale și de păstrarea unui ovar, a uterului și a colului cervical, dacă aceasta era posibil. Acest lucru permite multor femei să-și păstreze fertilitatea. După stadializarea medicală, 60-70% dintre femei se află în stadiul I de boală și 25-30% în stadiul III. Stadiile II și IV sunt rare.

Cele mai multe dintre tumorile celulelor germinative sunt tratate cu chimioterapice, după rezecția chirurgicală. VAC (vicristină, actinomicină-D și ciclofosfamidă) determină vindecarea la 70-90% din cazurile în stadiul I de boală, dar la mai puțin de 50% din cazurile în stadiul III de boală. Regimurile folosite în cancerul de testicul, cum ar fi PVB (cisplatină, vinblastină și bleomicină) și BEP (bleomicină 30 unități iv săptămânal, etoposid 100 mg/m^2 în zilele 1-5 și cisplatină 20 mg/m^2 în zilele 1-5) în trei sau patru cure la 21 de zile interval, au dat rezultate excelente. Chimioterapia postoperatorie cu BEP la 93 de pacienți (stadii de la I la III de boală) a determinat o supraviețuire pe termen lung în 95 % din cazuri (o urmărire medie >38 luni). Acest regim reprezintă tratamentul de elecție pentru tumorile maligne ale celulelor germinative, cu excepția gradului I, stadiul I de teratom imatur, când este indicată numai rezecția chirurgicală și, probabil, a disgerminomului în stadiu precoce, când sunt folosite rezecția chirurgicală și radioterapia.

Disgerminomul este replica ovariană a seminomului testicular. Tumora se tratează, de obicei, prin radioterapie fiind foarte radiosensibilă. Rezultatele în stadiul precoce de boală sunt excelente (supraviețuirea la 5 ani fără semne de boală – 100%), dar mai puțin bune în stadiul III de boală (supraviețuirea la 5 ani fără semne de boală – 61%). Din păcate, folosirea radioterapiei dă infertilitate multor femei. Chimioterapia cu BEP are eficiență egală sau mult mai mare și nu produce infertilitate. La pacientele cu disgerminom rezecat incomplet, supraviețuirea la 2 ani fără semne de boală a fost de 95%, iar infertilitatea nu s-a observat. Aceste date au determinat mulți medici să înlocuiască iradierea postoperatorie cu o combinație de citostatice (BEP) la femeile cu disgerminom ovarian.

Tabelul 99-1

Stadializarea și supraviețuirea în afecțiuni maligne ginecologice

Stadiu	Ovarian	Supraviețuirea la 5 ani, %	Endometrial	Supraviețuirea la 5 ani, %	Col uterin	Supraviețuirea la 5 ani, %
0	–		–		Carcinom in situ	100
I	Limitat la ovar	90	Limitat la corpul uterin	89	Limitat la uter	85
II	Limitat la pelvis	70	Invadează corpul și colul uterin	80	Invazie dincolo de uter, dar nu și a peretelui pelvin	60
III	Metastazare intraabdominală	15-20	Extensie în afara uterului, dar nu în afara pelvisului	30	Extensie la peretele pelvin și/sau în treimea inferioară a vaginului sau hidronefroză	33
IV	Metastazare în afara abdomenului	1-5	Extensie în afara pelvisului sau invadarea vezicii urinare sau a rectului	9	Invadarea mucoasei vezicii urinare sau a rectului sau extensie în afara pelvisului	7

TUMORILE STROMEI OVARIENE Tumorile stromale reprezintă mai puțin de 10% dintre tumorile ovariene. Ele sunt denumite în funcție de țesutul stromal implicat: granulos, tecal, Sertoli, Leydig și celulele stromale producătoare de colagen. Tumorile celulelor stromale tecale și granuloase apar mult mai frecvent în primele trei decade de viață. Tumorile celulelor granuloase produc frecvent estrogen și determină anormalități menstruale, sângerări și pubertate precoce. Carcinomul endometrial a fost observat la 5% dintre aceste femei, în legătură probabil cu hiperestrogenismul persistent. Tumorile celulelor Sertoli și Leydig, când sunt funcționale, produc androgeni, ce determină virilitate și hirsutism. Șaptezeci și cinci de procente dintre aceste tumori ale celulelor stromale se diagnosticheză în stadiul I de boală și pot fi vindecate prin histerectomie totală și salpingo-ooforectomie bilaterală. Tumorile stromale cresc în general lent, iar recăderile apar la 5-10 ani după rezecția chirurgicală inițială. Nici radio- nici chimioterapia nu s-au demonstrat a fi eficiente, iar rezecția chirurgicală rămâne tratamentul principal.

CARCINOMUL TROMPELOR UTERINE

Trompele uterine reprezintă locul cel mai puțin obișnuit pentru cancerul genital feminin, deși suprafețele lor epiteliale depășesc pe departe pe cea ovariană, unde cancerul epitelial este de 20 de ori mai frecvent. Există aproximativ 300 de cazuri noi anual; 90% sunt adenocarcinoame papilare seroase cu celule tumorale mixte mezodermale, endometroide și de tranziție. Caracteristicile macro- și microscopice și extensia tumorii sunt similare cu cele ale cancerului ovarian, cu deosebirea că dacă tumora provine din endosalpinx, epiteliul tubar arată o tranziție între benignitate și malignitate, iar ovarele și endometrul sunt normale sau afectate minim. Diagnosticul diferențial include cancerul ovarian primitiv sau metastatic, salpingitele cronice, tuberculoase sau istmice nodoase sau artefacte ale cauterizării.

Spre deosebire de cancerul ovarian, pacientele au frecvent simptome precoce, de obicei sângerare vaginală postmenopauză, durere și leucoree. Stadializarea chirurgicală este similară cu cea folosită pentru cancerul ovarian, iar prognosticul este legat de stadiul și extensia tumorii reziduale. Pacientele cu boală în stadiile I și II sunt, în general, tratate numai prin rezecție chirurgicală sau prin rezecție chirurgicală și radioterapie pelvină, deși nu există o evidentă îmbunătățire a supraviețuirii la 5 ani dacă se adaugă radioterapia (supraviețuirea la 5 ani în stadiul I – 74% față de 75%, în stadiul II – 43% față de 48%). Pacientele în stadiile III și IV de boală sunt tratate cu aceleași citostatice utilizate și în carcinomul ovarian, iar supraviețuirea la 5 ani este similară (în stadiul III – 20%, în stadiul IV – 5%).

CANCERUL DE CORP UTERIN

Carcinomul de endometru este cea mai comună neoplazie pelvină a femeilor. Aproximativ 34.000 de cazuri noi sunt diagnosticate anual, deși la cele mai multe (75%) tumora este limitată la corpul uterin în momentul diagnosticului și, deci cele mai multe cazuri sunt curabile. Cele 6.000 de decese anual fac din cancerul uterin a șaptea cauză de deces prin neoplasm la femei. Este în principal o boală a femeilor în postmenopauză, deși 25% din cazuri apar la femeile sub 50 de ani, iar 5% sub 40 de ani. Boala este comună în Europa de Est și în Statele Unite și este rară în Asia.

Caracteristicile fenotipice și factorii de risc obișnuiți la pacientele ce au cancer endometrial includ obezitate, tulburări de menstruație, fertilitate scăzută, menopauză întârziată, anovulație și sângerări în postmenopauză. Multe din aceste trăsături sugerează faptul că expunerea la estrogeni, atât din surse endogene, cât și exogene, poate avea un rol etiologic central. Femeile care iau tamoxifen pentru tratamentul sau prevenirea cancerului de sân au, de asemenea, un risc crescut.

Carcinomul endometrial apare cel mai frecvent în a șasea și a șaptea decadă de viață. Simptomele includ deseori scurgeri vaginale anormale (90%), sângerări anormale (80%), care se întâlnesc de obicei după menopauză, și leucoree (10%). Evaluarea inițială a pacientelor suspectate de cancer de endometru ar trebui să includă o anamneză și un examen fizic și pelvin atente, urmate de o biopsie endometrială sau chiuretaj biopsic. Pentru pacientele din ambulator, biopsia endometrială și chiuretajul biopsic pot fi folosite, dar au valoare diagnostică numai când sunt pozitive.

Dintre toate carcinoamele endometriale, 75-80% sunt adenocarcinoame, iar prognosticul acestora depinde de stadiul bolii, de gradul histologic și de invazia miometrială. Tumorile de gradul I sunt adenocarcinoame bine diferențiate, cele de gradul II conțin anumite zone solide, iar tumorile de gradul III sunt mari, solide sau nediferențiate. Adenocarcinomul diferențiat scuamos este observat la 10% dintre paciente; forma cea mai diferențiată este cunoscută sub numele de *adenoacantom*, iar forma cel mai puțin diferențiată este denumită *carcinom adenoscuamos*. Alte forme histopatologice mai puțin comune includ carcinomul mucinos (5%) și carcinomul seros papilar (<10%). Acesta din urmă are o istorie naturală care se suprapune peste cea a carcinomului ovarian. Tipuri rare histologice cuprind carcinoamele secretorii (2%), ciliate, cu celule clare și nediferențiate.

Stadializarea cancerului de endometru necesită operație chirurgicală, pentru a stabili extensia tumorii și profunzimea invaziei miometriale. Lichidul peritoneal ar trebui evaluat; abdomenul și pelvisul explorat; iar limfadenectomiile pelvine și paraaortice încadrate în funcție de aspectul histologic, gradul și profunzimea invaziei corpului uterin observate pe secțiuni înghețate. După evaluare și stadializare, 74% dintre paciente sunt în stadiul I de boală, 13% în stadiul II, 9% în stadiul III și 3% în stadiul IV. Supraviețuirea la 5 ani, în funcție de stadiu, este după cum urmează: în stadiul I – 89%, în stadiul II – 80%, în stadiul III – 30% și în stadiul IV – 9% (vezi tabelul 99-1).

Pacientele cu carcinom endometrial necomplicat sunt tratate eficient prin histerectomie totală și salpingo-ooforectomie bilaterală. Iradierea pre- și post operatorie a fost folosită și, deși recidivele vaginale sunt reduse, supraviețuirea nu este influențată. La femeile cu grad histologic sever, invazie miometrială profundă sau extensie la segmentul uterin inferior sau la colul uterin este necesară iradierea externă sau intracavitară.

Aproape 15% dintre femeile cu carcinom endometrial au extensie la colul uterin (stadiul II), iar tratamentul depinde de extensia invaziei cervicale. Invazia cervicală superioară poate fi tratată la fel ca și stadiul I de boală, dar invazia extinsă a colului uterin necesită histerectomie radicală sau radioterapie preoperatorie, urmată de histerectomie extrafascială. Odată ce boala a depășit uterul, dar este încă limitată la pelvis, (stadiul III), tratamentul general include operație chirurgicală și iradiere. Pacientele la care extensia este numai la ovare și trompele uterine merg bine cu acest tratament, iar supraviețuirea la 5 ani a fost de 80%. Alte paciente în stadiul III de boală cu extensia neoplasmului în afara anexelor, sau cele cu carcinom seros de endometru au un prognostic semnificativ mai sever (supraviețuirea la 5 ani este de 15%).

Pacientele în stadiul IV de boală (extensie în afara abdomenului sau invazie a vezicii urinare sau a rectului) sunt în general tratate simptomatic cu iradiere, rezecție chirurgicală și/sau terapie cu progestative. Agenții progestaționali sunt cel mai frecvent utilizați în tratamentul sistemic și determină răspuns la aproape 25% dintre paciente. Tumorile bine diferențiate răspund cel mai frecvent, iar răspunsul poate fi corelat cu gradul de expresie a receptorilor pentru progesteron la

nivel tumoral. Agenții progestaționali folosiți în mod obișnuit sunt hidroxiprogesteron (Dilalutin), megastrol (Megace) și deoxiprogesteron (Provera), toate producând rate similare de răspuns, iar antiestrogenicele, ca tamoxifenul (Nolvadex), produc răspunsuri la 10-15% dintre paciente.

Chimioterapia nu este foarte utilă în cazul carcinoamelor endometriale avansate. Cele mai active citostatice utilizate singure cu o rată mare de răspuns, de 20% și mai mult, sunt cisplatina, carboplatina, doxorubicina, epirubicina și paclitaxelul. Combinarea acestor medicamente, cu sau fără agenți progestaționali, au în general o rată de răspuns similară cu cea a citostaticelor singure.

CANCERUL DE COL UTERIN

Carcinomul colului uterin a fost odată cea mai frecventă cauză de deces prin cancer la femei, dar, de peste 30 de ani, rata mortalității a scăzut la 50%. Acum, cancerul de col uterin este, ca și incidență, în urma cancerului de sân, plămân, a cancerului colorectal, de endometru și ovare. În 1996, erau aproximativ 15.700 de noi cancere cervicale invazive și mai mult de 50.000 de cazuri de carcinoame in situ. Erau 4.900 de decese prin această boală, iar dintre aceste paciente 85% nu făcuseră niciodată în viață un frotiu Pap. Boala rămâne principală între cancerele ginecologice în țările nedezvoltate. Este mai frecventă în grupurile cu dezvoltare socio-economică mai scăzută, la femeile cu activitate sexuală precoce, cu multiplii parteneri sexuali și la fumătoare. Mulți dintre acești factori sugerează o transmitere venerică a bolii. Se pare că virusul papilomatozei umane (VPU) are un rol etiologic important. Peste 66 de tipuri de virusuri ale papilomatozei umane au fost izolate, iar multe dintre ele se asociază cu papiloame genitale. Tipurile care se asociază cu cancerele cervicale sunt 16, 18, 31, 45 și de la 51 la 53. Acestea, împreună cu multe alte tipuri, sunt, de asemenea, asociate cu neoplazia intraepitelială cervicală (NIC). De un interes particular este proteina produsă de VPU-16, proteina E7, ce leagă și inactivează gena supresoare tumorală Rb, și proteina E6 a VPU-18 care are o secvență omoloagă cu antigenul T mare SV_{40} și are capacitatea de a lega și inactiva gena supresoare tumorală p53. E6 și E7 sunt amândouă necesare și suficiente pentru a determina transformarea celulară in vitro. Aceste proprietăți de legare și inactivare pot să explice efectele carcinogenetice ale virusurilor (vezi capitolul 190).

Infecția necomplicată a tractului genital inferior cu VPU și atipia condilomatoasă a cervixului pot progresa până la NIC. Această leziune precede carcinomul cervical invaziv și este clasificată în leziune intraepitelială scuamoasă cu grad scăzut de transformare malignă (LIS), LIS cu grad mare de transformare malignă și carcinom in situ. Carcinomul in situ, care evidențiază citologic neoplazia care este fără invazia membranei bazale, poate persista neschimbat pentru 10-20 de ani, dar, eventual, poate să progreseze către carcinom invaziv.

Frotiul Papanicolau este eficace în proporție de 90-95% din cazuri în detectarea leziunilor precoce cum este NIC, dar este mult mai puțin sensibil în detectarea cancerului când acesta este invadant sau când sunt prezente mase tumorale. Inflamația, necroza și hemoragia pot produce frotiuri falspozitive, iar biopsia cervicală prin colposcopie este necesară când este vizibilă orice leziune la nivel cervical, dacă este neglijat frotiul Pap. Societatea Americană a Cancerului recomandă ca femeile aflate după debutul activității sexuale sau după vârsta de 20 de ani să aibă două frotiuri anuale. Dacă sunt negative, frotiurile trebuie repetate la fiecare 3 ani. Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie recomandă efectuarea unui frotiu Pap anual, cu examinarea anuală de rutină a pelvisului și a sânilor. Femeilor cu frotiu Pap anormal sau suspect trebuie să li se recolteze o biopsie cervicală direcționată colposcopic. Colposcopia este o tehnică care folosește un microscop binocular și acid acetic 3% aplicat pe cervix, iar zonele anormale apar albe și pot fi biopsiate. Această procedură a redus necesitatea biopsiei conice, care este încă necesară când se suspicionează o tumoră endocervicală, colposcopia fiind inadecvată, iar diagnosticul de carcinom microinvaziv fiind pus pe biopsie sau atunci când există o discrepanță între frotiul Pap și examenul colposcopic. Biopsia conică singură este un gest terapeutic pentru NIC la multe paciente, deși o excizie mai puțin radicală cu electrocauter poate fi suficientă.

Aproximativ 80% dintre carcinoamele cervicale invazive sunt tumori celulare scuamoase; 10-15% sunt adenocarcinoame; 2-5% sunt adenoscuamoase, cu structuri epiteliale și glandulare, și 1-2% sunt tumori mezonefrice cu celule clare.

Pacientele cu cancer de col uterin au, în general, sângerări anormale sau postcoitum, care se pot transforma în sângerări intermenstruale sau sângerări menstruale masive. Pot fi întâlnite, de asemenea, o secreție vaginală gălbuie, dureri lombosacrate și simptome urinare.

Stadializarea carcinomului cervical este completată clinic și general cu o examinare a pelvisului sub anestezie, cu cistoscopie și proctoscopie. Radiografia toracică, pielografia intravenoasă și tomografia computerizată sunt utile, de obicei, iar rezonanța magnetică nucleară (RMN) poate fi folosită pentru evaluarea extensiei extracervicale. Stadiul 0 este de carcinom in situ; stadiul I este de boală limitată la col; stadiul II – boala invadează structurile dincolo de col, dar fără a se extinde la peretele pelvian sau în treimea inferioară a vaginului; stadiul III – boala se extinde la peretele pelvian sau în treimea inferioară a vaginului sau determină hidronefroză; stadiul IV este prezent când tumora invadează mucoasa vezicii urinare sau a rectului sau se extinde dincolo de pelvis. Supraviețuirea la 5 ani este după cum urmează: stadiul I – 85%, stadiul II – 60%, stadiul III – 33% și stadiul IV – 7% (vezi tabelul 99-1).

Carcinomul in situ (stadiul 0) poate să fie tratat cu succes, în general, prin biopsie conică sau histerectomie. Pentru stadiul I de boală, rezultatele par să fie echivalente atât pentru histerectomia radicală, cât și pentru radioterapie. Pacienții în stadiile II-IV de boală sunt tratați, în principal, prin radioterapie radicală. Limfadenectomia retroperitoneală a fost investigată prin trialuri clinice, dar beneficiul ei este nedovedit. Exenterarea pelvină, deși neobișnuită, este realizată pentru boala persistentă sau recurentă. S-au făcut pași importanți în reconstrucția vaginului, vezicii urinare și rectului după această operație.

Majoritatea pacientelor pot fi tratate fie chirurgical, fie prin radioterapie, fie cu amândouă. Chimioterapia a fost studiată la pacientele cu tumori avansate nerezecabile, cu tumori recurente, precum și ca sensibilizatoare la radiații. Citostaticele active cu ≥ 20% rată a răspunsului cuprind cisplatina, 5-fluorouracilul (5-FU), hexametilmelanina și vincristina. Combinațiile citostaticelor au fost intens studiate, dar nici o combinație nu s-a dovedit a fi mai bună decât monoterapia cu citostatice. Chimioterapia intraarterială a fost studiată atât pre-, cât și postoperator, dar aceasta se asociază cu toxicitate locală substanțială și cu o rată de răspuns de aproximativ 20%. Un interes recent a fost determinat de folosirea citostaticelor ca radiosensibilizatoare. Agenții activi cuprind hidroxiureea, 5-FU și cisplatina. Deși nu au fost definitivate trialurile randomizate, chimioradierea concomitentă este posibilă, iar răspunsul și rata supraviețuirii pot fi mai bune decât în grupurile similare tratate numai prin iradiere.

NEOPLAZIA TROFOBLASTICĂ GESTAȚIONALĂ

Deși coriocarcinomul gestațional reprezintă mai puțin de 1% din neoplasmele genitale feminine, acesta este important, deoarece este curabil prin chimioterapie adecvată și reprezintă unul dintre triumfurile tratamentului modern al cancerului.

Înainte de folosirea citostaticelor, mai puțin de 10% dintre paciente supraviețuiau, dar acum, prin tratament adecvat, moartea prin această afecțiune a devenit rară în Statele Unite. Spectrul bolii se întinde de la mola hidatiformă benignă la neoplazia trofoblastică (tumora trofoblastică situată placentar și coriocarcinomul).

Epidemiologie În Statele Unite, incidența este de 1 la 1.000 de sarcini; în Asia este de 2 la 1.000 de sarcini. Vârsta mamei mai mare de 45 de ani este un factor de risc pentru mola hidatiformă. Antecedentele de sarcină molară reprezintă, de asemenea, un factor de risc. Coriocarcinomul apare o dată la 25.000 de sarcini sau o dată la 20.000 de nou-născuți vii. Antecedentele de sarcină molară hidatiformă reprezintă un factor de risc pentru coriocarcinom. O femeie cu sarcină molară are o probabilitate de 1.000 de ori mai mare de a dezvolta coriocarcinom decât o femeie cu o sarcină normală, la termen.

Patologie și etiologie Neoplasmele trofoblastice au fost împărțite, din punct de vedere morfologic, în mole hidatiforme complete sau parțiale, mole invazive, trofoblastoame placentare și coriocarcinoame. Molele hidatiforme conțin aglomerări de vili cu modificări hidropice, hiperplazia trofoblastului și absența vaselor fetale. Molele invazive diferă numai prin invazia de la nivelul miometrului uterin. Tumorile trofoblastice placentare provin în principal din celulele citotrofoblastice de la nivelul locului de implantare placentară. Coriocarcinoamele sunt formate din țesut trofoblastic anaplastic, cu elemente citotrofoblastice și sincițiotrofoblastice și fără vili identificabili.

Molele complete provin din disomia uniparentală, la care pierderea genelor materne (23 autosomi plus X) apare printr-un mecanism necunoscut și este urmată de duplicarea genomului haploid paternal (23 autosomi plus X). Rareori (5%), molele provin prin fertilizarea dispermică a unui ou gol, rezultând atât un genotip 46XY, cât și unul 46XX. Molele parțiale rezultă prin fertilizarea dispermică a unui ou, cu retenția setului haploid matern de cromozomi, determinând triploidie diandrică (vezi capitolul 65).

Manifestări clinice Sarcinile molare se asociază, în general, cu sângerări de prim trimestru, sarcini ectopice sau avort spontan. Uterul este inadecvat de mare pentru luna de sarcină, iar nivelurile de hCG sunt mai mari decât așteptările. Componentele fetale și zgomotele cardiace nu sunt prezente. Diagnosticul este, în general, pus pe eliminarea din uter a unor cheaguri sub formă de ciorchine, dar ecografia stabilește diagnosticul. Pacientele suspectate de o sarcină molară necesită o radiografie toracică, o examinare pelvină atentă și o monitorizare săptămânală a nivelurilor de hCG.

Rx TRATAMENT

Pacientele cu mole hidatiforme necesită evacuarea chirurgicală a uterului, cu monitorizarea postoperatorie a nivelurilor de hCG. La cele mai multe femei (80%), titrul hCG-ului scade progresiv în 8-10 zile după evacuare (timpul de înjumătățire este de 24-36h). Pacientele ar trebui monitorizate lunar și nu ar trebui să rămână însărcinate cel puțin un an. Pacientele la care s-a descoperit o molă invazivă la chiuretaj sunt în general tratate prin histerectomie și chimioterapie. Aproximativ jumătate dintre pacientele cu coriocarcinom dezvoltă neoplasmul după o sarcină molară, iar cealaltă jumătate, după avort, sarcină ectopică sau, ocazional, după o sarcină normală, la termen.

Chimioterapia este în general folosită pentru neoplazia trofoblastică gestațională și este deseori utilizată pentru mola hidatiformă, dacă nivelurile de hCG cresc sau sunt în platou, sau se dezvoltă metastaze. Pacientele cu mole invazive sau cu coriocarcinom necesită chimioterapie. Sunt eficiente diverse regimuri, incluzând metotrexat 30 mg/m^2 intramuscular săptămânal, până când nivelurile hCG-ului devin normale. Totuși, metotrexatul (1mg/kg) administrat la două zile, timp de 4 zile, urmat de leucovorină (0,1 mg/kg) intravenos la 24h după metotrexat, se asociază cu o rată de vindecare de ≥ 90% și cu o toxicitate scăzută. Curele intermitente sunt continuate până când titrul hCG-ului devine nedetectabil 3 săptămâni la rând, iar pacientele vor fi monitorizate lunar timp de un an.

Pacientele cu tumori cu risc înalt (niveluri crescute de hCG, prezența bolii la ≥ 4 luni după o sarcină anterioară, metastaze cerebrale sau hepatice sau eșecul monoterapiei cu metotrexat) sunt tratate inițial cu o combinație de chimioterapice. Chimioterapia MAC, cu metotrexat, actinomicina-D și ciclofosfamidă, a fost cel mai utilizat regim, cu cicluri de terapie la fiecare 3 luni, până la remisia completă. Alte regimuri efective includ EMA-CO (o combinație de rezistență neîncrucișată ciclică de etoposid, metotrexat și dactinomicină, alternând cu ciclofosfamidă și vincristină); cisplatina, bleomicina și vinblastina; și cisplatina, etoposid și bleomicină. EMA-CO este acum regimul de elecție pentru pacientele cu boală cu risc înalt, din cauza ratei excelente de supraviețuire (>80%) și a toxicității mult mai mici decât MAC. Pacientele cu metastaze cerebrale sau hepatice sunt tratate, de obicei, cu iradiere locală a zonelor de metastază, în combinație cu chimioterapia. Studiile pe termen lung, efectuate pentru pacientele cu boală trofoblastică vindecată, nu au demonstrat un risc crescut de complicații materne sau de anomalii fetale pentru următoarele sarcini.

BIBLIOGRAFIE

BARAKAT RR et al: Corpus epithelial tumors, in *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 2d ed, WJ Hoskins et al (eds). Philadelphia, Lippincott, 1996, pp 859-896

BOLIS G et al: EMA/CO regimen in high-risk gestational trophoblastic tumor (GTT). Gynecol Oncol 31:439, 1988

CRESSMAN WT, DISAIA PJ: Screening in ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 165:7, 1991

GOLDSTEIN DP: Gestational trophoblastic neoplasia in the 1990's. Yale J Biol Med 64:639, 1991

HACKER NF: Uterine cancer, in *Practical Gynecologic Oncology*, 2d ed, JS Berek, NF Hacker (eds). Baltimore, Williams & Wilkins, 1994, pp 285-326.

MCGUIRE WP et al: Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med 334:1, 1996

OZOLS RF et al: Epithelial ovarian cancer, in *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 2d ed, WJ Hoskins et al (eds). Philadelphia, Lippincott, 1996, pp 919-986

SOPER VT: Identification and management of high-risk gestational trophoblastic disease. Semin Oncol 22:172, 1995

STEHMAN FB et al: Uterine cervix, in *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 2d ed, WJ Hoskins et al (eds). Philadelphia, Lippincott, 1996, , pp 785-857

VANDERBURG ME et al: Intervention debulking surgery does improve survival in advanced epithelial ovarian cancer. N Engl J Med 332:629, 1995

WILLIAMS S et al: Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide and bleomycin: A trial of the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol 12:701, 1994

YOUNG RC et al: Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective trials. N Engl J Med 322:1021, 1990

100

Shreyaskumar R. Patel, Robert S. Benjamin

SARCOAMELE OASELOR ȘI ȚESUTURILOR MOI

Sarcoamele sunt neoplasme mezenchimale rare, care se dezvoltă la nivelul oaselor și țesuturilor moi. Ele reprezintă mai puțin de 1% dintre toate neoplasmele. Cele mai multe dintre aceste tumori sunt de origine mezodermală, deși câteva provin din neuroectoderm, și se deosebesc, din punct de vedere biologic, de neoplasmele epiteliale cele mai frecvente. Sarcoamele afectează toate grupele de vârstă; se descriu aproximativ 15% dintre ele la copii sub 15 ani, iar 40% apar după vârsta de 55 de ani. Sarcoamele reprezintă unele dintre cele mai frecvente tumori maligne solide la copil și este cea de-a cincea cauză de deces prin cancer în copilărie. Sarcoamele pot fi împărțite în două grupe, cele care provin de la nivelul oaselor și cele derivate din țesuturile moi.

SARCOAMELE ȚESUTURILOR MOI

Țesuturile moi cuprind mușchii, tendoanele, țesutul adipos, țesutul fibros, țesutul sinovial, vasele și nervii. Aproximativ 60% dintre sarcoamele țesuturilor moi se dezvoltă la nivelul extremităților, cu implicarea de trei ori mai des a membrelor inferioare decât a celor superioare. Treizeci de procente se dezvoltă la nivelul trunchiului, dintre care 40% se află retroperitoneal. Restul de 10% se dezvoltă la nivelul capului și gâtului.

INCIDENȚĂ Aproximativ 6.400 de cazuri noi de sarcoame ale țesuturilor moi au apărut în Statele Unite în 1996. Incidența anuală, în funcție de vârstă, este de aproximativ 2 la 100.000 de locuitori, dar această incidență variază cu vârsta și cu tipurile de neoplasm incluse în definiție. Sarcoamele țesuturilor moi reprezintă 0,7% dintre toate cancerele în populația generală și 6,5% dintre neoplasmele la copiii.

EPIDEMIOLOGIE Transformarea malignă a tumorilor benigne de la nivelul țesuturilor moi este extrem de rară, cu excepția tumorilor maligne de la nivelul tecii nervilor periferici (neurofibrosarcoame, schwanom malign), care se pot dezvolta din neurofibroamele pacienților cu neurofibromatoză. Au fost incriminați în patogeneza sarcoamelor țesuturilor moi câțiva factori etiologici.

Factori de mediu Traumatismele sau leziunile anterioare sunt rareori incriminate, dar sarcoamele se pot dezvolta la nivelul cicatricilor tisulare rezultate în urma unei operații chirurgicale, a arsurilor, a fracturilor sau a implantelor de corpi străini. Carcinogenele chimice, cum ar fi hidrocarburile policiclice, azbestul și dioxina, pot fi implicate în patogeneză.

Factori iatrogeni Sarcoamele oaselor sau ale țesuturilor moi apar la pacienții neoplazici care sunt tratați cu radioterapie și care supraviețuiesc cel puțin 5 ani. Tumora se dezvoltă aproape întotdeauna la nivelul zonelor iradiate. Riscul crește odată cu timpul.

Virusurile Asocierea sarcomului Kaposi (SK) cu virusul imunodeficienței umane (HIV) tipul 1 a condus la studierea rolului virusurilor în patogeneza SK. Secvențele de ADN asemănătoare cu virusurile herpetice au fost demonstrate în SIDA asociată cu SK, SK clasic și la bărbații homosexuali HIV-negativi și cu SK, conducând la ipoteza că acest nou virus herpetic [virusul herpetic uman (VHU-8)] poate fi un factor etiologic comun pentru toate cele trei variante de SK.

Factori imunologici Imunodeficiența congenitală sau dobândită, inclusiv terapia imunosupresivă, se asociază sau influențează dezvoltarea sarcoamelor.

Factori genetici Sindromul Li-Fraumeni este un sindrom neoplazic familial, în care indivizii afectați au anormalități ale liniei germinative ale genei supresoare tumorale p53 și au o incidență crescută a sarcoamelor țesuturilor moi și a altor neoplazii, inclusiv cancer de sân, osteosarcom, tumori cerebrale, leucemie și carcinom al corticosuprarenalei (capitolul 84). Neurofibromatoza 1 (NF-1, forma periferică, boala Recklinghausen) se caracterizează prin neurofibroame multiple și pete café au lait. Neurofibroamele suferă ocazional o degenerare malignă, devenind tumori maligne ale tecii nervilor periferici. Gena pentru NF-1 este localizată în regiunea pericentromerică a cromozomului 17 și codifică neurofibromina, o proteină supresoare tumorală cu activitate activatoare a GTP-azei care inhibă funcția Ras (capitolul 375). Mutația liniei germinative a locusului *Rb-1* (cromozomul 13q14) la pacienții cu retinoblastom moștenit se asociază cu dezvoltarea osteosarcomului la cei care supraviețuiesc retinoblastomului și a sarcoamelor de țesuturi moi nelegate de radioterapie. Alte tumori de țesuturi moi, cuprinzând tumorile dermoide, lipoamele, leiomioamele, neuroblastoamele și paraganglioamele, demonstrează, ocazional, o predispoziție familială.

Factorul de creștere asemănător insulinei (IGF) tipul 2 este produs de unele sarcoame și se presupune că acționează atât ca un factor de creștere autocrin, cât și ca un factor de motilitate care promovează metastazarea. Anticorpii împotriva receptorilor IGF-1 blochează stimularea creșterii in vitro de către IGF-2, dar nu afectează motilitatea indusă de IGF-2. Dacă este secretat în cantități mari, IGF-2 poate produce hipoglicemie (vezi capitolele 102 și 335).

CLASIFICARE Se recunosc aproximativ 20 de tipuri diferite de sarcoame, pe baza caracteristicilor care le diferențiază de țesutul normal. De exemplu, rabdomiosarcoamele arată prezența de fibre musculare scheletice cu striații încrucișate; leiomiosarcoamele conțin fascicule întrepătrunse de celule fusiforme, reprezentând fibre musculare netede.; liposarcoamele conțin adipocite; iar angiosarcoamele conțin o rețea bogată de vase de sânge. Când nu este posibilă caracterizarea precisă a tipului de sarcom, tumorile sunt denumite *sarcoame neclasificate*. Toate sarcoamele primitive osoase pot, de asemenea, să se dezvolte de la nivelul țesuturilor moi (de exemplu, osteosarcom extrascheletal, sarcom extrascheletal Ewing și condrosarcom extrascheletal). Entitatea *histiocitom fibros malign* include un număr mare de tumori clasificate anterior ca fibrosarcoame sau ca variante pleiomorfe ale altor sarcoame și se caracterizează printr-un amestec de celule (fibroase) fusiforme și celule (histiocitare) rotunde, având un aspect etajat, cu frecvente celule gigante și zone de pleiomorfism.

Pentru scopurile tratamentului, cele mai multe sarcoame ale țesuturilor moi pot fi luate la un loc, alegerea tratamentului depinzând în principal de stadiul bolii. Totuși, unele aspecte ale istoricului natural necesită ca diagnosticele histologice specifice să fie luate în considerare pentru tratamentul și urmărirea lor. De exemplu, termenul de *liposarcom* indică histogeneza de la nivelul țesutului adipos, dar nu oferă indicații asupra comportamentului lor biologic. Liposarcoamele pleiomorfe și liposarcoamele nediferențiate se comportă ca și alte sarcoame cu grad înalt de malignitate; în schimb, liposarcoamele bine diferențiate (denumite mai corect ca *tumori lipomatoase atipice*) nu au potențial de metastazare, iar liposarcoamele mixoide metastazează rar, dar, atunci când o fac, au o predilecție pentru zone metastatice neobișnuite, ce conțin țesut adipos, cum ar fi retroperitoneul, mediastinul și țesutul subcutanat. Rabdomiosarcoamele, sarcomul Ewing și alte sarcoame cu celule mici tind să fie mult mai agresive, chiar dacă sunt de dimensiuni mici, și răspund mult mai bine la citostatice decât multe dintre sarcoamele tipice ale țesuturilor moi.

DIAGNOSTIC Cel mai obișnuit semn este o masă tumorală asimptomatică. Simptomele mecanice care se referă la presiune, tracțiune sau pensarea nervilor sau mușchilor apar, în special, în cazul tumorilor mari. Orice masă tumorală nouă și persistentă sau care se mărește ar trebui biopsiată fie cu ajutorul unui ac (puncție-biopsie) fie, de preferat, printr-o mică incizie, plasată astfel încât să fie inclusă în excizia ulterioară

fără compromiterea rezecției definitive. Sarcoamele tind să metastazeze mai degrabă pe calea sanguină decât pe cea limfatică. În consecință, incidența metastazelor la nivelul ganglionilor limfatici este mică (5%) pentru cele mai multe dintre aceste tumori, deși este mai mare (17%) pentru altele – exemplu: sarcoamele sinoviale și epiteloide, sarcomul cu celule clare (melanomul părților moi), angiosarcomul și rabdomiosarcomul. Parenchimul pulmonar este locul cel mai frecvent de metastazare a sarcoamelor. Excepțiile sunt reprezentate de leiomiosarcoamele ce provin din tractul gastrointestinal, și care metastazează la nivelul ficatului; liposarcoamele mixoide, care au predilecție pentru țesutul adipos; și sarcoamele cu celule clare, care pot metastaza la nivelul oaselor. Metastazele la nivelul sistemului nervos central sunt rare, cu excepția cazului de sarcom alveolar al țesuturilor moi.

Evaluare radiologică Imaginea tumorii primitive este cel mai bine realizată prin imagini radiografice și prin RMN, pentru tumorile extremităților, capului și gâtului, și prin tomografie computerizată (TC) pentru tumorile toracelui, abdomenului sau ale cavității retroperitoneale. Radiografia și TC a toracelui sunt importante pentru detectarea metastazelor pulmonare. Pot fi indicate și alte studii imagistice, în funcție de simptomele, semnele sau histologia tumorii.

SISTEMELE DE STADIALIZARE Gradul histologic și mărimea tumorii primitive sunt factorii de prognostic cei mai importanți. Tumorile sunt stadializate în funcție de două sisteme: sistemul de stadializare al Comisiei Americane a Cancerului (CAC) și sistemul de stadializare al Societății Tumorilor Musculoscheletice.

Sistemul de stadializare CAC *Gradul histologic al tumorii* este principalul factor de stadializare. Tumorile (bine diferențiate) de grad 1 sunt în stadiul I; tumorile (moderat diferențiate) de grad 2 sunt în stadiul II și tumorile (slab diferențiate) de grad 3 sunt în stadiul III. Această stadializare se face, în plus, și pe baza mărimii tumorale, după cum urmează: A (tumoră cu diametrul < 5 cm) și B (tumoră cu diametrul ≥ 5 cm). Tumorile cu metastaze la nivelul ganglionilor limfatici sunt în stadiul IV A, iar cele cu metastaze la distanță sunt în stadiul IV B.

Sistemul de stadializare al Societății Tumorilor Musculoscheletale Acest sistem se bazează pe gradul și localizarea compartimentală. O cifră romană arată gradul tumoral: stadiul I – tumoră cu grad mic de malignitate, stadiul II – tumoră cu grad înalt de malignitate și stadiul III include toate tumorile de orice grad, care au metastaze limfatice sau la distanță. În plus, tumorii îi este atribuită o literă care arată localizarea compartimentală. Litera A este pentru tumorile care sunt intracompartimentale (ex., localizate la același compartiment al țesutului moale ca și tumora inițială), iar litera B este destinată tumorilor extracompartimentale (ex., care se extind într-un compartiment adiacent din țesutul moale sau în os). Deci, o tumoră în stadiul I A este o tumoră cu malignitate joasă, localizată la compartimentul de origine, pe când o tumoră în stadiul I B este o tumoră cu malignitate redusă, care se extinde dincolo de compartimentul original.

PROGNOSTIC Prognosticul este în legătură cu stadiul, având o rată a supraviețuirii de 75% pentru CAC stadiul I, 55% pentru stadiul II și 29% pentru stadiul III. Supraviețuirea la 5 ani pentru stadiul IV este < 20%, dar un număr mic de pacienți din această categorie pot fi vindecați. Cei mai mulți pacienți cu stadiul IV de boală decedează în 6-12 luni, dar există o mare varietate a supraviețuirii, iar pacienții pot trăi cu boala care progresează lent pentru mai mulți ani.

℞ TRATAMENT

Chirurgical Sarcoamele țesuturilor moi tind să se dezvolte de-a lungul planurilor fasciale în zonele cu rezistența cea mai mică. Ca rezultat, țesuturile moi înconjurătoare sunt comprimate și formează o pseudocapsulă, ceea ce dă sarcomului aspectul unei tumori bine încapsulate. Aceasta este întotdeauna înșelătoare, deoarece „enucleerea“ sau excizia marginală a tumorii determină o probabilitate între 50 și 90% a recurențelor locale. Excizia radicală cu o margine de siguranță care încorporează zona biopsiată reprezintă procedura chirurgicală standard pentru boala localizată. Folosirea în plus a radioterapiei și/sau chimioterapiei îmbunătățește rata controlului local și permite folosirea operației chirurgicale de cruțare a membrului, cu o rată a controlului local comparabilă cu cea obținută prin excizie radicală sau prin amputație. Conferința de Consens a Institutului Național de Sănătate din 1984 recomanda operația chirurgicală de cruțare a membrului, în combinație cu radioterapie adjuvantă și/sau chimioterapie, ca terapie eficientă pentru controlul local, cu excepția situației în care nu se pot obține margini de siguranță, când iradierea este prohibită sau când structurile neurovasculare sunt infiltrate, astfel încât rezecția va determina consecințe funcționale serioase asupra membrului. Când o operație de cruțare a membrului este realizată adecvat, rezultă o rată a recidivei locale de 10-15%.

Radioterapie Radioterapia externă este un adjuvant al operației chirurgicale de cruțare a membrului, ce îmbunătățește controlul local. Administrarea preoperatorie a radioterapiei permite folosirea unor zone și a unor doze mai mici, dar determină o rată mai mare de complicații la nivelul plăgii. Când radioterapia este făcută postoperator, zona de iradiere trebuie să fie mai mare, astfel încât să fie cuprins întregul câmp chirurgical, iar doza trebuie să fie mai mare, pentru a compensa hipoxia câmpului operator. Brahiterapia sau terapia interstițială, în care sursa de iradiere este inserată în zona tumorală, poate fi la fel de eficace și, de asemenea, mai puțin costisitoare și de durată mai scurtă. Iradierea intraoperatorie nu a fost încă studiată.

Chimioterapie adjuvantă Rolul chimioterapiei adjuvante este controversat, cu excepția sarcomului Ewing și a rabdomiosarcomului, unde este metoda standard. Chimioterapia combinată bazată pe doxorubicină îmbunătățește supraviețuirea fără semne de boală, dar este fără efect pe supraviețuirea globală. Totuși, metaanalizele indică o scădere semnificativă a riscului de recădere (locală sau la distanță) și a decesului pacienților cu sarcoame cu malignitate crescută ale extremităților care au fost tratate cu chimioterapie adjuvantă. Această abordare pare rațională pentru tumorile primitive cu malignitate crescută. O abordare alternativă constă în tratarea acestor pacienți cu citostatice preoperator; pentru grupul de pacienți care răspund la acest tratament, se continuă terapia adjuvantă postoperator, iar cei care nu răspund la acest tratament vor fi scutiți de toxicitatea acestei terapii sistemice. Nici una dintre strategii nu s-a dovedit superioară.

Boli avansate Metastazele sarcoamelor țesuturilor moi sunt în cea mai mare parte incurabile, dar peste 20% dintre pacienții care nu mai au semne clinice evidente de boală supraviețuiesc pe termen lung. Intenția terapeutică, deci, este de a produce remisia completă prin chimioterapie și/sau chirurgical. Rezecția chirurgicală a metastazelor, atunci când e posibilă, reprezintă o parte componentă a tratamentului. Unii pacienți beneficiază de excizii chirurgicale repetate ale metastazelor. În ciuda heterogenității lor histologice, sensibilitatea la citostatice a celor mai multe sarcoame ale țesuturilor moi este mică. Cele mai active citostatice sunt doxorubicina și ifosfamida, un analog al ciclofosfamidei. Există o relație între doză și răspuns pentru aceste citostatice. Dacarbazina (DTIC) are o activitate modestă ca citostatic unic, dar are o activitate mai bună în combinație cu doxorubicina. Vincristina, etoposidul și dactinomicina sunt eficiente în sarcomul Ewing și în rabdomiosarcom, în special la copii. Condrosarcoamele

și leiomiosarcoamele dezvoltate la nivelul tractului gastrointestinal nu răspund la citostaticele standard.

Regimurile cu doze intensive (de ex., unele dintre ele implicând doze mai mari și mai frecvente) de combinații bazate pe doxorubicină și ifosfamidă, cu aport de factor de creștere pentru ameliorarea mielosupresiei, pot îmbunătăți ratele de răspuns complet și parțial. Dozele mieloablative de citostatice în combinație cu transplantul medular nu au avut nici un succes.

SARCOAMELE OASELOR

INCIDENȚĂ ȘI EPIDEMIOLOGIE Sarcoamele oaselor sunt mai rare decât cele ale țesuturilor moi; ele reprezintă numai 0,2% dintre toate neoplasmele noi și aproximativ 2500 de cazuri noi au fost descoperite în Statele Unite în 1996. Câteva leziuni benigne osoase au potențial de transformare malignă. Encondroamele și osteocondroamele se pot transforma în condrosarcoame, iar displazia fibroasă, infarctele osoase și boala Paget a osului se pot transforma atât în histiocitom fibros malign, cât și în osteosarcom.

CLASIFICARE **Tumori benigne** Tumorile benigne obișnuite ale osului cuprind encondromul, osteocondromul, condroblastomul și fibromul condromixoid, toate având origine cartilaginoasă; osteomul osteoid și osteoblastomul cu origine osoasă; fibromul și fibromul desmoplastic cu origine la nivelul țesutului fibros; hemangiomul cu origine vasculară și tumora cu celule gigante de origine necunoscută.

Tumorile maligne Cele mai cunoscute tumori maligne ale osului sunt tumorile cu celule plasmatice (vezi capitolul 114). Cele mai cunoscute patru tipuri de tumori maligne cu origine nonhematopoetică sunt osteosarcomul, condrosarcomul, sarcomul Ewing și histiocitomul fibros malign. Tumorile maligne rare cuprind cordomul (origine notocordală), tumora malignă cu celule gigante și adamantinomul (de origine necunoscută) și hemangioendoteliomul (de origine vasculară). Sarcoamele oaselor sunt stadializate conform sistemului de stadializare al Societății Tumorilor Musculoscheletale, cum s-a precizat mai înainte.

OSTEOSARCOMUL Osteosarcomul, reprezentând aproape 45% dintre sarcoamele osoase, este un neoplasm cu celule fusiforme, care produc osteoid (os nemineralizat) sau os. Aproape 60% dintre toate osteosarcoamele apar la copii și adolescenți, în a doua decadă de viață, iar aproape 10% apar în a treia decadă de viață. Osteosarcoamele din a cincea și a șasea decadă de viață sunt frecvent secundare atât radioterapiei, cât și transformării maligne a unor situații benigne preexistente, cum ar fi boala Paget. Bărbații sunt afectați de 1,5-2 ori mai des decât femeile. Osteosarcomul are o predilecție pentru metafizele oaselor lungi și locul cel mai obișnuit de dezvoltare este femurul distal, tibia proximală și humerusul proximal. Clasificarea osteosarcoamelor este complexă, dar 75% dintre osteosarcoame se încadrează în categoria „clasic sau convențional", care include osteosarcoamele osteoblastice, condroblastice și fibroblastice. Restul de 25% este clasificat ca „variante", pe baza: 1) caracteristicilor clinice, cum este cazul osteosarcomului mandibulei, osteosarcomului postiradiere sau osteosarcomului Paget; 2) a trăsăturilor morfologice, cum este cazul osteosarcomului teleangiectatic, a osteosarcomului cu celule mici sau a histiocitomului fibros malign sau 3) a localizării, ca în cazul osteosarcomului paraosteal sau periosteal. Diagnosticul necesită, de obicei, o sinteză a trăsăturilor clinice, radiologice și patologice. Pacienții prezintă, tipic, durere și tumefierea zonei afectate. Radiografia arată o leziune distructivă, cu un aspect mâncat de molii, o reacție periostală spiculată (aspect în raze de soare) și un halou periostal de neoformație osoasă la periferie, în vecinătatea țesutului moale (triunghiul Codman). O examinare TC a tumorii primitive este mai adecvată pentru definirea distrucției osoase și a caracteristicilor calcificărilor, pe când RMN este mai util pentru definirea extensiei

intramedulare și la nivelul țesuturilor moi. O radiografie toracică și o scanare TC sunt folosite pentru detectarea metastazelor pulmonare. Metastazele scheletului osos ar trebui detectate prin examinări ale oaselor. Aproape toate osteosarcoamele sunt hipervascularizate. Angiografia nu este utilă pentru diagnostic, dar este cel mai sensibil test pentru evaluarea răspunsului la chimioterapia preoperatorie. Diagnosticul patologic este stabilit fie printr-o puncție biopsie, când este posibilă, fie printr-o biopsie printr-o incizie adecvat plasată, care să nu compromită viitoarea rezecție care cruță membrul respectiv. Cele mai multe osteosarcoame au malignitate de grad mare. Cel mai important factor de prognostic pentru supraviețuirea pe termen lung este răspunsul la chimioterapie. Controlul supraviețuitorilor la doi ani, care au fost tratați numai chirurgical, a arătat o rată a supraviețuirii < 20%. Eficacitatea chimioterapiei adjuvante este mai bine observată la osteosarcoame decât la sarcoamele țesuturilor moi. Trialuri prospective randomizate au arătat faptul că chimioterapia adjuvantă îmbunătățește supraviețuirea. Strategia curentă constă în chimioterapie preoperatorie, urmată de rezecție chirurgicală ce cruță membrul (care poate fi realizată la mai mult de 80% dintre pacienți), urmată de chimioterapie postoperatorie. Medicamentele eficiente sunt doxorubicina, ifosfamida, cisplatina și doze mari de metotrexat cu leucovorină. Diversele combinații ale acestor citostatice care s-au folosit au fost eficace în aproape aceeași măsură. Cu această strategie terapeutică curentă, rata supraviețuirii pe termen lung pentru osteosarcoamele extremităților este între 60-70%. Osteosarcomul este radiorezistent; radioterapia nu are rol în tratamentul de rutină. Histiocitomul fibros malign este considerat a face parte dintre osteosarcoame și este tratat similar.

CONDROSARCOMUL Condrosarcomul, care reprezintă aproximativ 20-25% dintre toate sarcoamele osoase, este o tumoră a maturității și vârstei înaintate, cu un vârf al incidenței între decadele a patra și a șasea de viață. Are o predilecție pentru oasele late, în special pentru centurile pelviană și scapulară, dar poate, de asemenea, să afecteze porțiunile diafizare ale oaselor lungi. Condrosarcoamele se pot dezvolta de novo sau prin transformări maligne ale encondroamelor sau, rareori, ale capului cartilaginos, ca osteosarcoame. Condrosarcoamele au un istoric natural lent și prezintă tipic durere și tumefacție. Din punct de vedere radiografic, tumora poate avea un aspect lobulat, cu calcificări ale matricei cartilaginoase de aspect pătat, punctiform sau inelar.Este dificil de deosebit un condrosarcom cu malignitate scăzută de o leziune benignă pe o radiografie sau la examenul histologic. Diagnosticul este influențat de anamneză și examenul obiectiv. Un debut cu durere, semne de inflamație și creștere progresivă în mărime a masei tumorale sugerează neoplasm. Clasificarea histologică este complexă, dar cele mai multe tumori se încadrează în categoriile clasice sau convenționale. Ca și alte sarcoame osoase, condrosarcoamele cu malignitate crescută metastazează pulmonar. Cele mai multe condrosarcoame sunt rezistente la chimioterapia standard a sarcomului, iar rezecția chirurgicală a tumorii primitive sau a recidivei, inclusiv a metastazelor pulmonare, reprezintă terapia de elecție. Există două variante histologice pentru care această regulă nu este însă valabilă. Condrosarcomul nediferențiat este o tumoră cu malignitate scăzută, care poate fi sub forma osteosarcomului cu malignitate mare sau a histiocitomului fibros malign, o tumoră care răspunde la chimioterapie. Condrosarcomul mezenchimal, o variantă rară ce conține elemente celulare mici, răspunde, de asemenea, la chimioterapia sistemică și se tratează ca și sarcomul Ewing.

SARCOMUL EWING Sarcomul Ewing, care reprezintă aproximativ 10-15% dintre toate sarcoamele osoase, este obișnuit în adolescență și are un vârf al incidenței în a doua decadă de viață. Afectează în principal regiunile diafizare ale oaselor

lungi și, de asemenea, are o afinitate pentru oasele late. Radiografia poate arăta un aspect caracteristic al reacției periostale în „bulb de ceapă", cu o masă voluminoasă la nivelul țesuturilor moi, care este evidențiată mai bine prin TC sau RMN. Masa tumorală este compusă din straturi suprapuse de celule azurii, mici, rotunde, uniforme, și poate fi confundată cu un limfom, un rabdomiosarcom embrionar și un carcinom cu celule mici. Produsul genei *mic-2* (care este denumit p30/32) indică regiunea pseudoautozomală a cromozomilor X și Y și reprezintă markerul suprafeței celulare pentru sarcomul Ewing [și pentru alți membri ai familiei de tumori denumite *tumori neuroectodermale primitive periferice* (TNEPP)]. Cele mai multe TNEPP se dezvoltă la nivelul țesuturilor moi; ele includ neuroepiteliomul periferic, tumora Askin (de perete toracic) și estezioneuroblastomul. Citoplasma umplută cu glicogen detectată prin colorare imunocitochimică cu acid periodic Schiff este, de asemenea, caracteristică celulelor sarcomului Ewing. Anormalitățile citogenetice clasice asociate cu această boală (și cu alte TNEPP) constau într-o translocație reciprocă a brațelor lungi ale cromozomilor 11 și 22, t(11; 22), care determină o producție genetică himerică cu funcție necunoscută, ce cuprinde componentele genei *fli-1* de pe cromozomul 11 și ale genei *ews* de pe cromozomul 22. Această boală este foarte agresivă și este considerată o afecțiune sistemică. Locurile obișnuite de metastazare sunt plămânul, oasele și măduva osoasă. Chimioterapia sistemică este terapia de elecție, deseori fiind folosită după rezecția chirurgicală. Câteva citostatice sunt active, printre care doxorubicina, ciclofosfamida sau ifosfamida, etoposidul, vincristina și dactinomicina. Tratamentul local al tumorii primitive include rezecție chirurgicală, de obicei, cu cruțarea membrului sau radioterapie. Pacienții cu leziuni sub cot și sub jumătatea gambei au o supraviețuire la 5 ani de 80% cu tratament eficient. Sarcomul Ewing este o tumoră curabilă, chiar și în prezența unor metastaze evidente, în special la copiii sub 11 ani. Chimioterapia în doze mari, cu suport hematopoietic, poate să vindece un număr mare de pacienți cu metastaze.

METASTAZELE OSOASE

Osul este locul obișnuit al metastazelor carcinomului de prostată, de sân, de plămâni, de vezică urinară și de tiroidă și al limfomelor și sarcoamelor. Metastazele de la cancerele de prostată, de sân și de plămâni reprezintă 80% dintre metastazele osoase. Tumorile metastatice ale osului sunt mult mai obișnuite decât tumorile osoase primitive. Tumorile metastazează, de obicei, la nivelul osului pe cale hematogenă, dar se poate realiza și invazia locală de la nivelul țesuturilor moi. În ordinea descrescătoare a frecvenței, locurile cele mai comune de metastazare sunt vertebrele, femurul proximal, pelvisul, coastele, sternul, humerusul proximal și cutia craniană. Metastazele osoase pot să fie asimptomatice sau pot să determine durere, tumefacție, simptome de compresiune asupra rădăcinilor nervilor spinali sau a măduvei spinării, fracturi patologice sau mieloftizii (înlocuirea măduvei osoase). Simptomele hipercalcemiei se întâlnesc în cazul distrucției osoase.

Durerea este cel mai frcevent simptom. Se dezvoltă, de obicei, gradat, în săptămâni, este frecvent localizată și deseori este mai severă noaptea. Când pacienții cu durere de spate dezvoltă semne sau simptome neurologice, este indicată evaluarea urgentă a compresiunii măduvei spinării (vezi capitolul 104). Metastazele osoase exercită un efect advers major asupra calității vieții pacientului neoplazic.

La nivel osos, cancerul poate produce osteoliză, osteogeneză sau ambele. Leziunile osteolitice apar atunci când tumora produce substanțe care stimulează direct resorbția osoasă (steroizi asemănători cu vitamina D, prostaglandine sau peptide înrudite cu hormonul paratiroidian) sau citokine ce pot să inducă formarea osteoclastelor (interleukina 1 și factorul de necroză tumorală). Leziunile osteoblastice apar atunci când tumora produce citokine care activează osteoblastele. În general, leziunile osteolitice pure sunt cel mai bine detectate prin radiografie, dar pot să nu apară până când nu depășesc 1 cm. Aceste leziuni se asociază mult mai frecvent cu hipercalcemia și cu excreția de peptide ce conțin hidroxiprolină, ce reprezintă un indicator al distrugerii matricei osoase. Când predomină activitatea osteoblastică, leziunile pot fi detectate rapid prin evaluarea osoasă cu radionuclizi (care este sensibilă la formarea de os nou), iar aspectul radiologic poate arăta creșterea densității osoase sau scleroză. Leziunile osteoblastice se asociază cu niveluri serice crescute ale fosfatazei alcaline și, dacă sunt întinse, pot produce hipocalcemie. Deși unele tumori produc în principal leziuni osteolitice (ex., cancerul renal), iar altele în principal leziuni osteoblastice (ex., cancerul de prostată), cele mai multe leziuni metastatice sunt atât osteolitice, cât și osteoblastice, iar pe parcursul evoluției poate să predomine una sau cealaltă dintre leziuni.

La pacienții în vârstă, în particular la femei, poate fi necesar să se diferențieze metastazele osoase de la nivelul coloanei vertebrale de osteoporoză. În osteoporoză, corticala osoasă poate fi păstrată, pe când distrugerea ei este frecventă în cazul metastazelor.

Tratamentul bolii osoase metastatice depinde de neoplasmul subiacent și de simptome. Unele metastaze tumorale osoase sunt curabile (limfomul, boala Hodgkin), iar altele sunt tratate paliativ. Durerea poate fi îndepărtată prin radioterapie locală. Tumorile care sunt influențate hormonal răspund la inhibitori hormonali (antiandrogeni pentru cancerul de prostată, antiestrogeni pentru cancerul de sân). Stronțiul 89 este un radionuclid ce vizează osul și care poate exercita efecte antitumorale și poate îndepărta simptomele. Bifosfați ca pamidronatul, pot îndepărta durerea și pot inhiba resorbția osoasă. Când integritatea unui os supus greutății corporale este amenințată de leziuni metastatice ce se măresc și care sunt rezistente la radioterapie, este indicată fixarea internă profilactică. Supraviețuirea generală este legată de prognosticul tumorii primitive. Durerea osoasă și decesul sunt frecvente; este necesară administrarea de analgezice narcotice în cantități suficiente pentru alinarea durerii.

→ ***Tratamentul hipercalcemiei este discutat în capitolul 354.***

BIBLIOGRAFIE

Brennan MF, et al: The role of multi-modality therapy in soft tissue sarcoma. Ann Surg 214:328, 1991

Brennan MF: Soft tissue sarcoma, in *Cancer: Principles and Practice of Oncology,* 5th ed, VT DeVita et al (eds). Philadelphia, Lippincott, 1997, pp 1738-1788

Burgert EO et al: Multimodal therapy for the management of nonpelvic localized Ewing's sarcoma of bone: IESS II. J Clin Oncol 8:1514, 1990

Cangir A et al: Ewing's sarcoma metastatic at diagnosis ¾Results and comparisons of two intergroup studies. Cancer 66:887, 1990

Evans RG et al: Multimodal therapy for the management of localized Ewing's sarcoma of pelvic and sacral bones: A report from the second intergroup study. J Clin Oncol 9:1173, 1991

Jablons D, et al: Metastasectomy for soft tissue sarcoma ¾further evidence for efficacy and prognostic indicators. J Thorac Cardiovasc Surg 97:695, 1989

Lindberg RD, et al: Conservative surgery and post-operative radiotherapy in 300 adults with soft tissue sarcomas. Cancer 47:2391, 1981

Link MP et al: The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. N Engl J Med 314:1600, 1986

Malawer MM et al: Sarcomas of bone, in *Cancer: Principles and Practice of Oncology,* 5th ed, VT DeVita et al (eds). Philadelphia, Lippincott, 1997, pp 1789-1852

Patel SR, Benjamin RS: The role of chemotherapy in soft-tissue sarcomas. Cancer Control 1:599, 1994

Patel SR, Benjamin RS (eds): Sarcomas. Part I. Hematol Oncol Clin North Am 9:513, 1995

PATEL SR, BENJAMIN RS (eds): Sarcomas. Part II. Hematol Oncol Clin North Am 9:707, 1995
NIH Consensus Development Panel on Limb Sparing Treatment of Adult Soft Tissue Sarcomas and Osteosarcomas. JAMA, 254:1791, 1985
ROTH JA: Resection of pulmonary metastases from osteogenic sarcoma. Cancer Bull 42:244, 1990

101 METASTAZELE CANCERIGENE ALE UNUI NEOPLASM PRIMITIV CU LOCALIZARE NECUNOSCUTĂ

Richard M. Stone

INCIDENȚĂ ȘI EPIDEMIOLOGIE Trăsăturile clinice ale unui pacient cu o neoplazie recent descoperită pot să nu sugereze întotdeauna locul de origine al neoplaziei. La pacientul cu cancer la care nu se cunoaște locul neoplaziei primitive (CNCLNP) apar dificultăți în stabilirea diagnosticului și dileme în tratarea pacientului. Mai întâi, din moment ce examinările suplimentare la care ar putea fi supus pacientul pot să fie multe, costisitoare și/sau neconfortabile pentru acesta, strategia de căutare a locului neoplaziei primitive trebuie să ia în considerare dacă identificarea precisă a locului de origine al neopalziei ar avea o influență asupra tratamentului sau duratei de supraviețuire a pacientului. În al doilea rând, pe când anumiți indivizi cu CNCLNP au o supraviețuire globală scăzută (media acestei supraviețuiri este de 6-9 luni), unii dintre pacienți par să beneficieze mai mult de tratament și, în anumite cazuri, să aibă perioade lungi de supraviețuire fără a se evidenția boala. Literatura de specialitate constituie un ghid modest pentru îngrijirea acestor pacienți, deoarece se bazează pe studiile retrospective mari, pe heterogenitatea tumorilor, pe selecția părtinitoare a studiilor retrospective mici, individuale și pe variabilitatea atât a definirii sindromului, cât și a profunzimii analizelor efectuate pentru identificarea locului de origine a neoplaziei.

Deoarece nu este acceptată o definiție universală a sindromului CNCLNP, un neoplasm ocult cu adevărat ar trebui să îndeplinească următoarele criterii: 1) să existe o biopsie care să dovedească prezența neoplaziei, 2) anamneză, examinare fizică, radiografie de torace, examinare TC abdominală și pelvină, hemoleucogramă completă, analize biochimice, mamografie (femei), nivelele de gonadotropină corionică β (βhCG) (la bărbați), nivelele alfafetoproteinei (AFP) (la bărbați), nivelele antigenului prostatic specific (PSA) (la bărbați) nerevelatoare, 3) evaluarea histologică să nu demonstreze prezența unei tumori primitive la locul de biopsie și 4) lipsa examenelor suplimentare de diagnostic (fiind prezente cele bazate numai pe datele de laborator și pe examinarea morfopatologică) pentru identificarea originii neoplaziei primitive. Asemenea teste diagnostice ar putea include, de exemplu, colonoscopia la pacienții a căror examinare rectală evidențiază prezența unui scaun guaiac-pozitiv sau o examinare meticuloasă otolaringologică la pacienții care prezintă un carcinom cu celule scuamoase la nivel cervical. Odată cu înțelegerea mai bună a istoriei naturale a diverselor tumori și cu folosirea de rutină a CT-ului, ca și a studiilor morfopatologice detaliate, se descoperă multe cazuri care corespund definiției de CNCLNP, dar pentru care există o suspiciune crescută asupra faptului că un anumit organ este locul de origine al neoplaziei. Datele epidemiologice sugerează faptul că incidența cancerelor ale căror punct de plecare este clasificat ca și necunoscut este în scădere. CNCLNP reprezintă probabil 2-3% dintre toate cancerele diagnosticate curent, pe când s-a estimat că 10-15% dintre toate cancerele s-au încadrat în această categorie în ultima decadă. Cei mai mulți pacienți cu CNCLNP au peste 60 de ani.

CONSIDERAȚII BIOLOGICE Comportamentul biologic al CNCLNP-urilor este unic comparativ cu cel al altor neoplazii nonhematopoietice. Cancere cum ar fi cel de sân sau prostată reprezintă cauze relativ rare de CNCLNP. Cancerele primitive ale sânului, de exemplu, sunt identificate aproape întotdeauna fie înainte, fie simultan cu metastazele. Mai mult, cancerele care se prezintă sub forma CNCLNP prezintă deseori trăsături neobișnuite ale metastazării (de ex., cancerul pancreatic cu metastaze osoase). Faptul pentru care o metastază tumorală apare mai degrabă în locuri situate la distanță de țesutul de origine sugerează că leziunile genetice subiacente CNCLNP determină apariția unui fenotip agresiv distinct. Frecvent, biopsia unei zone afectate va arăta o diferențiere histologică slabă, care reprezintă corespondentul morfologic al comportamentului biologic. Tendința tumorilor CNCLNP de a se dezvolta la distanță implică și faptul că celulele maligne pot prolifera în absența unor factori de gazdă specifici (ex., proteine care stimulează creșterea, suport vascular) care sunt importanți în dezvoltarea celor mai multe cancere tipice. Deși datele genetice și fiziologice care pot fi luate în considerare pentru istoricul natural distinctiv al neoplasmelor CNCLNP sunt insuficiente, totuși liniile celulare derivate din aceste tumori pot avea anomalii ale cromozomului 1, trăsătură asociată în general cu neoplazia avansată.

EXAMENUL CLINIC, EVALUAREA DIAGNOSTICĂ ȘI MORFOPATOLOGICĂ **Anamneza și examenul obiectiv** Pacienții prezintă o varietate de simptome și semne, ce includ fatigabiliate, pierdere ponderală și alte simptome sistemice, durere, sângerare anormală, mărirea abdomenului, mase tumorale subcutanate și limfadenopatie. Odată ce s-a determinat prezența cancerului metastatic primitiv, abordarea în continuare a cazului trebuie să implice eforturi considerabile pentru identificarea locului de origine al neoplaziei sau pentru clasificarea morfopatologică a metastazelor, în scopul de a decide tratamentul optim. Cu toate că, de obicei, nu sunt relevatoare, un istoric amănunțit și un examen fizic atent ar putea să conducă la obținerea de indicii ale originii primitive a tumorii. Pacientul ar trebui interogat despre dureri epigastrice, care, dacă sunt prezente, ar putea să conducă la descoperirea unui carcinom pancreatic sau al oricărei alte neoplazii a tubului digestiv. Simptomele care se referă la o anumită localizare (ex.: tuse nou apărută, hematochezie, hemoptizie, modificări ale tranzitului intestinal, sângerări vaginale neobișnuite, secreție la nivelul sânului) ar trebui evaluate prompt, în vederea unui diagnostic specific. Expunerea ocupațională la azbest, de exemplu, ar trebui să ridice suspiciunea de mezoteliom. Absența fumatului reduce suspiciunea de cancer pulmonar, dar nu o exclude. Antecedente de cauterizare a unei leziuni cutanate, polipectomie colonică, dilatație și chiuretaj uterin sau biopsie de prostată ar trebui să sugereze o trecere în revistă a histologiei originale. În afară de a deduce localizarea zonei afectate (vezi mai sus), examenul fizic este probabil nerevelator pentru altceva, dacă nu s-a efectuat anterior o examinare pelvină și rectală atentă.

Revederea examenului morfopatologic Cel mai important aspect al studierii unui pacient cu CNCLNP îl prezintă evaluarea țesutului obținut prin biopsie. Datele cruciale care să îndrume la locul de origine al tumorii sau să conducă tratamentul pacientului se pot obține printr-o revedere atentă a caracteristicilor tumorale microscopice, imunohistochimice, ultrastructurale, imunologice, ale cariotipului și de biologie moleculară. În primul rând, dacă examenul bioptic original este inadecvat fie pentru precizarea diagnosticului de neoplazie, fie pentru realizarea unor studii suplimentare specializate, rebiopsierea

este absolut necesară. Clinicianul trebuie să aibă o relație de lucru strânsă cu anatomopatologul specializat în evaluarea diverselor tumori, în special atunci când organul de origine este incert. Atât biopsia inițială, cât și cea ulterioară trebuie realizate astfel încât să se preleveze țesut pentru 1) fixarea de rutină pentru microscopul optic, cât și pentru analizarea histochimică și imunohistochimică, 2) înghețare în vederea izolării ADN-ului sau pentru evaluări imunologice suplimentare (metode de detectare bazate pe anumiți anticorpi, de exemplu, nu pot fi folosite pentru fixarea unui țesut băgat în parafină) și 3) fixarea, de obicei în glutaraldehidă, pentru analize ultrastructurale. Țesuturile proaspete pot fi dezagregate într-o suspensie unicelulară, în scopul realizării unei culturi pe termen scurt pentru analiza citogenetică.

Dacă analizele histologice de rutină nu pot preciza țesutul de origine (ex.: structuri glandulare într-un adenocarcinom, corpi psamomatoși la nivelul cancerului ovarian sau tiroidian sau arhitectură fusiformă în sarcoame), pot fi utile studiile histochimice speciale. De exemplu, pozitivitatea la mucină este utilă unui adenocarcinom slab diferențiat. Reevaluarea microscopică, inclusiv a analizelor histochimice, va evidenția faptul că aproximativ 60% dintre tumorile CNCLNP sunt adenocarcinoame, având, de obicei, originea la nivelul capului, gâtului sau plămânului. Pentru restul neoplasmelor slab diferențiate, analizele imunohistochimice, citogenetice și de biologie moleculară pot fi extrem de utile în identificarea sarcoamelor, carcinoamelor cu celule germinative, a limfoamelor, neoplasmelor neuroendocrine (incluzând melanomul) și a altor tumori al căror diagnostic ar sugera o abordare terapeutică mult mai specifică.

Analizele imunohistochimice Detectarea anticorpilor împotriva componentelor celulare specifice și a capacității acestora de legare prin metode sensibile de vizualizare, cum sunt cea care folosește peroxidaza și cea care folosește streptavidin-biotina, a făcut posibilă caracterizarea tumorilor care nu au fost identificate prin tehnici standard. Din moment ce în cele mai multe situații un singur anticorp nu este suficient de specific pentru a identifica cu certitudine locul de origine al tumorii, este necesară folosirea unei baterii de reactivi. Tabelul 101-1 oferă o listă de antigene, care pot să fie evaluate prin analize imunohistochimice, ale tumorilor nediferențiate sau slab diferențiate. Este importantă în mod deosebit excluderea diagnosticului de limfom, prin utilizarea unor anticorpi care reacționează cu antigenele comune leucocitare (LCA, CD45). Prezența de LCA sugerează faptul că pacientul are un neoplasm limfatic și are aceleași șanse de răspuns la tratament ca și în cazul în care nu există ambiguitate de diagnostic. Aproape jumătate dintre pacienții cu limfom histologic agresiv pot fi vindecați cu o combinație de citostatice (vezi capitolul 113). Detectarea imunohistochimică a tipurilor specifice de filamente proteice este utilă pentru identificarea carcinoamelor și sarcoamelor. Prezența cheratinei sugerează carcinom, din moment ce toate tumorile epiteliale conțin această proteină. Totuși, anumite sarcoame, mezotelioame și tumori celulare germinative sunt, de asemenea, cheratino-pozitive, crescând necesitatea folosirii judicioase a unei baterii de markeri imunohistochimici. Sarcoamele pot să interacționeze cu anticorpii antidesmină. Carcinoamele de prostată, sân și tiroidă sunt sugerate de reacția cu anticorpii la PSA sau de fosfataza alcalină prostatică, proteinele din lichidul chistic sau de tiroglobulină. Imunohistochimia poate, de asemenea, să identifice subgrupurile de sarcoame, incluzând rabdomiosarcoamele (mioglobulină) și angiosarcomul sau sarcomul Kaposi (factor VIII). Descoperirea AFP-ului, βhCG-ului sau a fosfatazei alcaline placentare este foarte utilă în definirea originii tumorale a nivelului celulelor germinative. Proteina S-100 este prezentă, de fapt, la nivelul tuturor melanoamelor primitive sau metastatice, inclusiv la varietatea amelanotică, dar aceasta din urmă este dificil de clasificat prin tehnici de rutină. Totuși, prezența proteinei S-100 este, de asemenea, observată în multe alte tumori de origine neuroendocrină (ex.: cancerul pulmonar cu celule mici, carcinoidul, neuroepiteliomul); un marker mult mai specific pentru melanoame este antigenul HMB45 (melanomul negru uman).

Alte moduri de abordare a diagnosticului Analiza ultrastructurală prin microscopie electronică poate identifica joncțiunile intercelulare (ex.: desmosoame, care sunt tipice pentru cancerele epiteliale), granulele neuroendocrine, melanosoamele și filamentele musculare, care pot fi utile în identificare țesutului de origine a tumorii. Analizele citogenetice ale tumorilor solide reprezintă o metodă de clasificare a neoplasmelor asociată cu translocație cromozomială specifică sau alte anormalități genetice și sunt folosite din ce în ce mai mult (tabelul 101-1). Anomaliile citogenetice pot fi, de asemenea, determinate prin fluorescența hibridizării in situ cu probe specifice cromozomiale, o tehnică care nu necesită diviziunea celulară, așa cum este necesar în cazul analizei tradiționale a cariotipului. Țesuturile proaspete pot fi necesare pentru detectarea receptorilor de estrogen sau progesteron, atunci când există posibilitatea existenței cancerului de sân, sau a antigenilor care nu sunt rezistenți la fixare (așa cum sunt cei descoperiți în anumite celule T). În plus față de analizele imunologice, limfoamele pot fi diagnosticate folosind tehnici moleculare de abordare a ADN-ului izolat din țesutul tumoral pentru a detecta rearanjamentele genice specifice limfoamelor, cum sunt cele ale imunoglobulinelor, receptorilor celulelor T sau genelor *bcl-2*. Din moment ce cantități mici de ADN sunt necesare pentru amplificare prin reacția de polimerizare în lanț, blocurile tisulare parafinate pot fi suficiente pentru diagnostic. În plus, s-a descoperit faptul că tumorile au rearanjări cromozomiale specifice dobândite sau mutații ale genelor care controlează creșterea și diferențierea, astfel încât detectarea ADN-ului alterat și/sau a producției de gene alterate va deveni din ce în ce mai utilă pentru diagnostic.

Studii suplimentare Dacă reevaluarea patologică eșuează în stabilirea unei descrieri histologice care să răpundă la chimioterapie, este puțin probabil ca alte teste suplimentare, mai scumpe, să aducă un beneficiu pacientului și, de aceea, ele trebuiesc efectuate numai în anumite cazuri. La femeile cu metastaze de adenocarcinom sau de carcinom slab diferențiat ar trebui efectuată o mamografie, deși rezultatul diagnostic al acesteia este slab, cu excepția pacientelor cu metastaze axilare. Folosirea unei examinări TC abdominale/pelvine conduce la identificarea locului tumorii primitive la aproximativ 35% dintre pacienți și reduce cu siguranță cazurile de cancer pancreatic în care localizarea tumorii primitive este necunoscută înainte de deces. Dacă să măsurăm sau nu de rutină concentrația serică a markerilor tumorali, cum sunt AFP, βhCG, antigenul carcinoembrionar (CEA), CA-125 (asociat cu cancerul de ovar) și PSA, rămâne o problemă controversată. Multe adenocarcinoame diferite produc CEA, CA-125 sau ambele; acești markeri sunt utili pentru urmărirea răspunsului la terapie mai degrabă decât pentru identificarea tumorii primitive. Mai mult, tumorile colonice slab diferențiate nu produc, în mod frecvent, CEA, iar pacienții cu hipertrofie benignă de prostată pot avea nivele serice de PSA ușor crescute, scăzând încrederea în acești markeri pentru definirea tumorii primitive la un pacient cu metastaze. Numeroase studii au arătat un beneficiu scăzut al radiografiilor cu substanță de contrast (examen baritat gastric și duodenal, clismă baritată sau pielogramă intravenoasă) la pacienții cu metastaze cancerigene fără a cunoaște tumora primitivă și care nu au simptome sau semne specifice ale afectării gastrointestinale sau ale tractului urinar. Mai mult, autopsiile arată că cel mai probabil loc pentru originea tumorii primitive pare a fi țesutul epitelial de la nivelul plămânului, stomacului, colonului și rinichiului, de unde se dezvoltă tumori care răspund slab la chimioterapie, ceea ce minimalizează

Tabelul 101-1

Evaluarea patologică posibilă a probelor biopsice ale pacienților cu metastaze canceroase și cu tumoră primitivă nedetectată

Evaluare/Trăsături	Sugerarea locului neoplaziei primitive
HISTOLOGIE (COLORAȚIE HEMATOXILIN-EOZINĂ)	
Corpi psamomici, configurație papilomatoasă	Ovar, tiroidă
Celule cu aspect de inel cu pecete	Stomac
IMUNOHISTOLOGIE	
Antigenul comun leucocitar (LCA, CD45)	Neoplasm limfatic
Leu-M1	Boala Hodgkin
Antigenul membranelor epiteliale	Carcinom
Filamente intermediare de citokeratină	Carcinom
CEA	Carcinom
HMB45	Meloanom
Desmină	Sarcom
Tiroglobulină	Carcinom tiroidian
Calcitonină	Carcinom medular al tiroidei
Mioglobină	Rabdomiosarcom
PSA/fosfataza acidă prostatică	Prostată
AFP	Ficat, stomac, celule germinative
Fosfataza alcalină placentară	Celule germinative
Markeri ai celulelor B, T	Neoplasm limfatic
Proteina S-100	Tumoră neuroendocrină, melanom
Proteinele lichidului chistic	Sân, glande sudoripare
Factorul VIII	Sarcomul Kaposi, angiosarcom
FLOW CITOMETRIE	
Markeri ai celulelor B, T	Neoplasm limfatic
ULTRASTRUCTURĂ	
Filamente actin-miozinice	Rabdomiosarcom
Granule seretorii	Tumori neuroendocrine
Desmosomi	Carcinom
Premelanosomi	Melanom
CITOGENETICĂ	
Izocromozomul 12p; 12q(-)	Celule germinative
t(11;22)	Sarcom Ewing, tumoră neuroectodermală primitivă
t(8;14)*	Neoplasm limfatic
3p(-)	Carcinom pulmonar cu celule mici; carcinomul celulelor renale, mezoteliom
t(X;18)	Sarcom sinoval
t(12;16)	Liposarcom mixoid
t(12;22)	Sarcomul cu celule clare (melanomul părților moi)
t(2;13)	Rabdomiosarcom alveolar
1p(-)	Neuroblastom
ANALIZA RECEPTORILOR	
Receptor de estrogen/progesteron	Sân
STUDII DE BIOLOGIE MOLECULARĂ	
Imunoglobuline, *bcl*-2, rearanjarea genică a receptorilor celulei T	Neoplasm limfatic

* Sau oricare altă rearanjare care implică gena receptorului antigen

impactul terapeutic al unui astfel de diagnostic. Studiile invazive suplimentare sunt indicate dacă simptomatologia sugerează locul de origine al tumorii. De exemplu, evidența radiologică a afectării plămânului sau mediastinului indică bronhoscopia, pentru excluderea cancerului pulmonar. În cazurile relativ neobișnuite de metastaze ale cancerului cu celule scuamoase ce prezintă adenopatie inghinală, ar trebui efectuate anoscopia sau colposcopia, pentru detectarea unui eventual carcinom al vulvei, cervixului, vaginului, penisului sau anusului, toate fiind curabile, chiar și cu metastaze la nivelul nodulilor limfatici. Un sumar al evaluărilor rezonabile pentru diagnostic este prezentat în tabelul 101-2.

Rx TRATAMENT

Subgrupe de prognostic Indiferent de vârsta pacienților, excluderea neoplasmelor tratabile și potențial curabile este importantă. Pacienții cu carcinom cu celule scuamoase au o durată medie de supraviețuire (9 luni) ceva mai mare decât cei cu adenocarcinoame sau neoplasme neclasificate (4-6 luni). Dacă datele de laborator indică faptul că cel mai probabil neoplasm este un limfom, o tumoră a celulelor germinative, un sarcom, o tumoră neuroendocrină sau un cancer de sân sau de prostată, atunci trebuie administrată terapia cea mai adecvată bolii. Pacienții cu limfom sau cu neoplasm al celulelor germinative pot fi vindecați printr-o combinație chimioterapică. În cazul altor neoplazii, ar trebui luate în considerare chimioterapia paliativă (pentru sarcom sau tumorile neuroendocrine sau ale sânului) sau terapia hormonală (pentru cancerul de sân sau de prostată). Deși microscopia electronică este deseori necesară pentru diagnostic, tumorile neuroendocrine (în special dacă sunt anaplastice) se așteaptă să răspundă la chimioterapia bazată pe cisplatină.

Pacienții la care poate fi identificată tumora primitivă au o evoluție oarecum mai bună decât aceia la care aceasta nu mai poate fi definită. În general, factorii de prognostic favorabil identificați prin analize multiple ale unui număr mare de pacienți cu CNCLNP includ afectarea de zone limitate (în special dacă este prezentă limfadenopatia) și histologie neuroendocrină. Pacienții pot fi încadrați deseori ca având una sau mai multe trăsături clinice sau sindroame ce sugerează o formă specifică ce poate beneficia de terapie (tabelul 101-3).

SINDROMUL CANCERULUI NECUNOSCUT AL CELULELOR GERMINATIVE EXTRAGONADALE Un subgrup de pacienți cu carcinom slab diferențiat și cu loc de debut necunoscut răspunde foarte bine la chimioterapie. Acești pacienți prezintă una sau mai multe dintre trăsăturile: vârsta sub 50 de ani; tumori care implică structuri centrale, parenchim pulmonar sau noduli limfatici; concentrații serice crescute ale AFP sau βhCG; evidența creșterii tumorale rapide; sau responsivitatea tumorală la administrarea anterioară de radio- sau chimioterapie. Chimioterapia bazată pe cisplatină a condus la o supraviețuire pe termen lung a unui număr destul de mare de pacienți care au aceste caracterictici, în special aceia care au un status al performanțelor favorabil la momentul diagnosticului, sugerând faptul că neoplasmul acestora se comportă ca și tumori ale celulelor germinative. Dacă toți pacienții cu carcinom slab diferențiat (inclusiv cu adenocarcinom slab diferențiat) sunt tratați cu un regim chimioterapic identic cu cel destinat pacienților cu cancer al celulelor germinative (ex.: cisplatină plus etoposid sau vinblastin, deseori și cu bleomicină) (vezi capitolul 98), aproape un sfert dintre aceștia vor răspunde complet, iar o treime vor avea un răspuns

Tabelul 101-2

Sugerarea evaluării clinice a unui pacient cu metastaze neoplazice ale unui cancer primitiv necunoscut

Anamneză: istoric de fumat, expunere la azbest, durere abdominală
Examen obiectiv: examenul nodulilor limfatici, tiroidei, pielii
La bărbați: examenul prostatei
La femei: examenul sânilor, examinare pelvină
Analize de laborator: examinarea scaunului pentru sângerări oculte; sumar de urină; hemoleucogramă completă; teste hepatice funcționale; măsurarea nivelelor serice de PSA, βhCG, AFP, CEA și CA-125 (femei); radiografie pulmonară; TC abdominală si pelviană; mamografie
Evaluare morfopatologică: vezi tabelul 101-1

Tabelul 101-3

Caracteristici ce determină o anumită terapie la pacienții cu CNCLNP

Trăsături clinicopatologice	Locul probabil al cancerului primitiv	Terapia sugerată
Carcinom cu celule scuamoase, adenopatie cervicală	Cancer al capului și gâtului	Rezecție radicală la nivelul gâtului; radioterapie ± chimioterapie
Carcinom, adenopatie axilară (femei)	Cancer de sân	Radioterapia sânului sau mastectomie, terapie adjuvantă sistemică
Carcinomatoză peritoneală (la femei)	Cancer ovarian	Rezecția masei tumorale, chimioterapie bazată pe cisplatină
Cancer slab diferențiat,vârsta < 50 ani, mase tumorale pulmonare, mediastinale sau retroperitoneale sau noduli limfatici, nivele crescute de βhCG sau de AFP	Tumori ale celulelor germinative (extragonadale)	Chimioterapie bazată pe cisplatină sau VP-16
Metastaze osoase (la bărbați)	Cancer de prostată	Blocarea hormonilor androgeni (leuprolid plus flutamid)
Adenocarcinom,metastaze hepatice, nivele crescute de CEA	Neoplasm gastrointestinal	Colonoscopie cu rezecție (dacă este cazul) sau detectarea tumorii; 5-fluorouracil / leucovorin

parțial. Pacienții a căror boală nu răspunde la două cicluri de terapie nu mai trebuie tratați la fel în continuare. Aproximativ unul din șase pacienți supraviețuiește mai mult de 5 ani fără semne evidente de boală. Indivizii cu carcinom slab diferențiat răspund mult mai bine la combinația de citostatice decât cei ale căror tumori au într-o oarecare măsură trăsături mult mai bine conturate. Pacienții cu carcinom sau adenocarcinom slab diferențiat ale căror tumori au anomalii ale cromozomului 12, asemănătoare cu cele descrise la pacienții cu cancer dovedit al celulelor germinative, răspund mult mai bine la chimioterapia bazată pe platină decât pacienții cu trăsături similare, dar ale căror tumori nu au aceste anomalii citogenetice.

CARCINOMATOZA PERITONEALĂ LA FEMEI Pacientele care au mărire de abdomen și prezența de masă tumorală pelvină sau durere sau care sunt descoperite că au adenocarcinom la nivelul cavității peritoneale, dar fără a ști locul de origine al acestuia, beneficiază, de asemenea, de chimioterapie pe bază de platină. Acest sindrom a fost denumit *carcinom seros papilar peritoneal primitiv* sau *carcinom seros extra-ovarian multifocal*. Pe când cancerul de sân sau neoplasmul gastrointestial poate determina aceste caracteristici, carcinomatoza peritoneală este cel mai obișnuit determinată de cancerul ovarian, chiar și la pacientele cu ovare aparent normale la momentul laparotomiei. În special, dacă la examinarea morfopatologică sunt prezentați corpii psamomi, sau configurația papilară sau este prezentă o concentrație serică crescută a CA-125, femeile cu adenocarcinom al cavității peritoneale, fără a ști tumora primitivă, ar trebui să beneficieze de rezecție chirurgicală maximă, urmată de chimioterapie bazată pe cisplatină. Răspunsul specific la o asemenea terapie, în funcție de stadiul tumorii, pare a fi comparabil cu acela al pacienților cu cancer ovarian. Aproximativ 10% dintre pacientele care sunt în această situație pot supraviețui fără semne de boală 2 ani după diagnostic.

CARCINOMUL NODULILOR LIMFATICI AXILARI LA FEMEI Femeile cu adenopatie axilară dovedită a fi adenocarciom sau carcinom slab diferențiat ar trebui să primească tratament adecvat stadiului II de cancer mamar, indiferent dacă, după o examinare atentă a sânilor sau după mamografie, este sugerat sau nu diagnosticul de cancer primitiv de sân și indiferent dacă receptorii pentru progesteron sau estrogeni sunt sau nu detectați în nodulul limfatic. Chiar dacă nu se descoperă nici o formațiune tumorală la nivelul sânului, o recădere la nivelul sânului, se va dezvolta la o jumătate dintre aceste paciente dacă nu se practică mastectomia. Terapia generală adecvată include fie mastectomia radicală modificată, fie iradierea sânului pentru a reduce riscul de recidivă locală. În plus, terapia sistemică adjuvantă (chimioterapia și/sau tamoxifen, în funcție de menopauză și dacă au fost sau nu au fost descoperite proteine receptoare pentru estrogeni la nivelul nodulilor axilari) ar trebui luată în considerare, în vederea scăderii riscului dezvoltării cancerului metastatic evident al sânului (vezi capitolul 91). Terapia adjuvantă sistemică poate fi administrată înainte de iradierea locală definitivă. Femeile cu metastaze axilare, fără evidențierea unui cancer primitiv al sânului, par a avea aceeași durată lungă de supraviețuire fără semne evidente de boală ca și pacientele cu cancer de sân tipic în stadiul II.

METASTAZELE OSOSASE LA BĂRBAȚI În mod special, dacă leziunile sunt osteoblastice, ar trebui măsurate concentrațiile serice ale PSA-ului, din moment ce probabilitatea unui carcinom al prostatei este mare la acești pacienți. Terapia hormonală empirică (ex.: leuprolid și flutamid) trebuie luată serios în considerare.

METASTAZE ALE NODULILOR LIMFATICI CERVICALI Pacienții care prezintă mase tumorale la nivelul gâtului ar trebui considerați ca având o tumoră primitivă a tractului aerodigestiv superior (de obicei denumită *cancer al gâtului și capului*) până când este demonstrată o altă sursă a acestor adenopatii. În special, dacă analizele morfopatologice sugerează o histologie scuamoasă și dacă adenopatia este în zona cervicală superioară sau medie, ar trebui realizat un examen atent al urechilor, nasului și gâtului, inclusiv o laringoscopie directă, nasofaringoscopie și biopsii luate la întâmplare din diverse zone. Ar trebui, de asemenea, realizată o examinare și evaluare atentă tiroidiană, pentru a exclude o tumoră primitivă tiroidiană, în special dacă histologia nu este clar scuamoasă. În mod deosebit, pentru pacienții al căror loc de origine a tumorii este descoperit la nivelul capului sau gâtului, terapia locală definitivă (iradiere externă sau rezecție radicală a tumorii de la nivelul gâtului) combinată cu chimioterapia bazată pe platină ar putea conduce la prelungirea duratei de viață (vezi capitolul 89).

ADENOCARCINOMUL ȘI METASTAZELE HEPATICE Deși metastazele hepatice dovedite a fi de natură adenocarcinomatoasă nu sunt la fel de bine caracterizate ca și sindromul necunoscut al cancerului celulelor germinative (și nici la fel de responsive la terapie), există probabilitatea mare a existenței unei tumori primitive gastrice, biliare sau colorectale. O creștere a concentrației serice a CFA, în acest context, ar reprezenta o dovadă în plus care să sugereze o neoplazie gastrointestinală. Este util să se facă o sigmoido- sau colonoscopie pentru a exclude prezența unei potențiale tumori colonice obstructive. Dacă este descoperită tumora, rezecția poate fi benefică, în funcție de mărimea tumorală; chiar dacă nu este găsită o tumoră, tratamentul cu combinația de 5-fluorouracil și leucovorin este paliativ pentru unii pacienți cu neoplazie gastrointestinală metastatică bănuită. Deoarece acest regim chimioterapic determină apariția unei diarei severe și chiar amenințătoare a vieții, precum și datorită posibilității unei rezistențe relative la acest tratament a tumorilor gastrointestinale, pacienții

ar trebui să fie puși în temă cu aceste riscuri înaintea începerii unei asemenea terapii.

Pacienții care nu se încadrează într-una dintre categoriile precedente, ar trebui tratați paliativ. La anumiți pacienți, această observație este adecvată. De exemplu, indivizii la care nu există evidența unei boli metastatice suplimentare și la care a fost rezecat un nodul pulmonar solitar ce conținea celule maligne pot să beneficieze de o terapie definitvă a tumorii pulmonare primitive. Terapia de iradiere este indicată la pacienții cu boală locală care determină dureri osoase sau afectare neurologică. Subgrupul cel mai mare și cel mai puțin responsiv este reprezentat de cei cu adenocarcinoame moderate sau bine diferențiate. Combinația de citostatice este frecvent utilizată la acești pacienți; totuși, rata de răspuns la regimurile de citostatice cu „gamă mare de acoperire“ [ex.: FAM (5-fluorouracil, doxorubicină, mitomicina C), FACP (5-fluorouracil, doxorubicin, ciclofosfamidă, cisplastină)] sau la ICE (ifosfamidă, carboplatină, etoposid), este în general bună, sub 50%, în special dacă sunt excluși pacienții cu adenocarcinom slab diferențiat, care au o rată mare de răspuns; răspunsurile complete sunt rare. Regiunile ce conțin mitomicină C se asociază cu riscul de apariție al sindromului hemolitico-uremic. În anumite studii, pacienții cu un status bun al performanțelor, a căror boală este limitată, țesuturile moi sau care este extinsă numai deasupra diafragmului au o rată mai bună de răspuns la terapie. În timp ce pacienții a căror boală răspunde la tratament par a avea o supraviețuire mai bună decât a celor a căror boală nu răspunde, diferența pare a fi legată de caracteristicile tumorale, mai degrabă decât de efectul benefic al chimioterapiei.

Înainte să se înceapă un tratament citostatic la pacienții cu CNCLNP, ar trebui cântărite atent beneficiul și toxicitatea. Pe când anumite studii randomizate arată beneficiul uneia sau al alteia dintre formele de terapie, aceste studii sunt marcate de numărul mic de pacienți și de controlul inadecvat al potențialilor factori de prognostic. În funcție de motivație, de acceptabilitate și disponibilitate, pacienții cu CNCLNP pot fi candidați la evaluarea unor noi terapii (faza 1).

BIBLIOGRAFIE

ABBRUZZESE JL et al: Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. J Clin Oncol 13:2094, 1995

ABBRUZZESE JL et al: Unknown primary carcinoma: Natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. J Clin Oncol 12:1272, 1994

DE BRAUD F, AL-SERRAF M: Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary tumor site of the neck. Semin Oncol 20:273, 1993

ELLERBROEK N et al: Treatment of patients with isolated axillary nodal metastases from an occult primary carcinoma consistent with breast origin. Cancer 66:1461, 1990

FLETCHER JA et al: Diagnostic relevance of clonal cytogenetics in malignant soft tissue tumors. N Engl J Med 324:436, 1991

HAINSWORTH JD, GRECO FA: Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. N Engl J Med 329:257, 1993

HORNING SJ et al: Lymphomas presenting as histologically unclassified neoplasms: Characteristics and response to treatment. J Clin Oncol 17:1281, 1989

MOERTEL CG et al: Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin: Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variety of these neoplasms. Cancer 68:227, 1991

MOTZER RJ et al: Molecular and cytogenetic studies in the diagnosis of patients with poorly differentiated carcinomas of unknown primary site. J Clin Oncol 13:274, 1995

MUGGIA FM, BARANDA J: Management of peritoneal carcinomatosis of unknown primary tumor site. Semin Oncol 20:268, 1993

SPORN JR, GREENBERG BR: Empirical chemotherapy for adenocarcinoma of unknown primary tumor site. Semin Oncol 20:261, 1993

102 SINDROAMELE PARANEOPLAZICE

Bruce E. Johnson

SINDROAME ENDOCRINE

Există trei clase mari de hormoni: steroizi, monoamine și peptide/proteine. Producția de hormoni steroidieni de către tumorile maligne este rară; limfoamele pot produce 1,25-dihidroxivitamina D, din forma 1-hidroxivitamina D circulantă, dar celelalte tumori care produc steroizi sunt tumori benigne ale glandelor care secretă în mod normal steroizi. Monoaminele, precum norepinefrina și epinefrina, sunt secretate de feocromocitoame (vezi capitolul 333), dar ele nu sunt secretate ectopic de către celulele tumorilor maligne.

Cele mai multe sindroame hormonale la pacienții cu cancer sunt legate de producția de peptide sau hormoni proteici. Cele mai obișnuite dintre aceste sindroame endocrine se află în tabelul 102-1, împreună cu hormonii proteici care le mediază și cu tumorile care produc cel mai frecvent acești hormoni. Un hormon peptidic este codificat în general de ARN_m, care este transferat într-o moleculă mai mare de prohormon, ce suferă o serie de modificări posttranslaționale, inclusiv clivaj, glicozilare și altele. De exemplu, pro-opiomelanocortina poate fi clivată, producând adrenocorticotropină (ACTH), lipotropină, endorfină, hormon stimulator al melanocitelor și/sau enkefalină, diferite tipuri celulare producând diverse substanțe. În plus, anumite celule folosesc în mod alternativ forme combinate ale mesajului pentru a produce diverse proteine (ex.: calcitonină față de peptidul asemănător calcitoninei).

Celulele tumorale ale organelor nonendocrine șuntează frecvent diverse compartimente ale căii care conduce la activarea unui prohormon, determinând apariția hormonului biologic activ, pentru a secreta diverse substanțe. Ca rezultat al defectelor la nivelul procesului de apariție al proteinelor sau al modificărilor posttranslaționale, în general, celulele tumorale pot produce proteine care sunt asemănătoare structural, dar biologic mai puțin active decât hormonii normali. Deci, un pacient neoplazic poate avea concentrații serice crescute de hormoni imunoreactivi, în absența unor sindroame clinice date de excesul hormonal.

Severitatea sindroamelor endocrine paraneoplazice este deseori paralelă cu evoluția clinică a cancerului. Totuși, în cazul unor tumori benigne sau care se dezvoltă lent, sindromul hormonal poate fi principala cauză de morbiditate. În ciuda producției lor de către celulele tumorale, hormonii nu sunt markeri tumorali foarte buni. Gonadotropina corionică umană (hCG) este un marker tumoral demn de încredere în anumite forme de cancer testicular, dar nici un alt hormon nu este folosit pentru a estima masa tumorală.

Cele mai multe sindroame neoplazice endocrine apar doar cu tumori provenite din țesutul neuroendocrin sau al creșterii neurale (cancerul pulmonar cu celule mici, tumorile carcinoide). Mecanismul genetic care intervine în producția unui hormon de către o celulă care în mod normal nu îl produce nu este încă clar. Oncogenele pot să activeze alte gene celulare (inclusiv genele care codifică hormonii) care în mod normal nu se exprimă. În mod alternativ, demetilarea unor gene inactive, metilate în mod normal, poate permite exprimarea acestora în cadrul diviziunii celulare rapide.

HIPERCALCEMIA DIN NEOPLAZIE Hipercalcemia din neoplazie, cel mai comun sindrom endocrin paraneoplazic, este responsabilă pentru aproximativ 40% dintre toate hipercalcemiile (vezi capitolul 354). Hipercalcemia asociată cancerului este clasificată ca hipercalcemie umorală, determinată de neoplazie (HUN), fiind produsă prin intermediul hormonilor circulanți,

sau ca hipercalcemie osteolitică locală (HOL), aceasta fiind cauzată de factori paracrini secretați de neoplasm în interiorul osului. Peptidul asemănător hormonului paratiroidian (PAHP) determină aproape toate cazurile de hipercalcemie umorală a neoplaziei, pe când mediatorii HOL la nivelul osului sunt heterogeni.

Patogeneză Optzeci de procente dintre pacienții cu hipercalcemie dată de neoplazie au HUN. PAHP este compus din 139-173 de aminoacizi și 8 dintre primii 13 aminoacizi ai capătului aminoterminal sunt identici cu porțiunea aminoterminală a hormonului paratiroidian (PTH). PHAP se leagă de receptorii PTH la nivel osos și renal și determină creșterea reabsorbției osoase, scăderea formării osoase, creșterea reabsorbției tubulare renale a calciului, creșterea fosfaturiei și creșterea nivelelor urinare ale adenozinei monofosfat ciclice, conducând la hipercalcemie. Puțini pacienți au hipercalcemie determinată de producerea ectopică a unui PTH autentic. HUN în cadrul limfomului poate fi determinată de producția de 1,25-dihidroxivitamină D de către tumoră.

Douăzeci de procente dintre pacienții cu hipercalcemie au HOL, hipercalcemia fiind determinată de producția locală de hormoni sau citokine de către neoplasmul care a metastazat la nivelul oaselor sau al măduvei osoase; asemenea factori cresc resorbția osoasă în zona din jurul cancerului. Producția ectopică de hormoni, care joacă un rol în HOL, include factorii α și β de creștere trasformați, interlekina (IL) 1, IL-6, prostaglandine și factorul de necroză tumorală.

Manifestări clinice Simptomele și semnele inițiale ale hipercalcemiei (concentrația calciului $\geq$ 2,6 mmol/l)[1] includ stare de rău, oboseală, confuzie, anorexie, dureri osoase, poliurie, polidipsie, oboseală musculară, constipație, greață, vărsături. Simptomele și semnele neurologice din hipercalcemia marcată (> 3,5 mmol/l) includ confuzie, letargie, comă și deces. Cancerele responsabile de HUN sunt reprezentate de cancerul pulmonar fără celule mici și cancerele de sân, rinichi, cap și gât și vezica urinară. HUN este comun în special la pacienții cu cancere a căror histologie este de celule scuamoase. Hipercalcemia nu este obișnuită la debutul (< 1% dintre pacienți) acestor tumori, dar devine mult mai comună pe măsură ce cancerul progresează și este prezentă la 10-20% dintre pacienți în momentul decesului. HOL este responsabilă pentru hipercalcemia pacienților cu cancer de sân, mielom, limfom și leucemie. Printre pacienții hipercalcemici cu cancer de sân, aproximativ jumătate au HUN și jumătate HOL.

Diagnostic Pacientul cu cancer care dezvoltă hipercalcemie ar trebui evaluat pentru alte cauze de hipercalcemie, inclusiv folosirea de diuretice tiazidice, vitamină D sau litium, hipertiroidism și sarcoidoză. Creșterea PTH-ului seric, evaluat prin metode imunologice, sugerează hipertiroidism primar, care poate fi responsabil pentru mai mult de 10% din cazurile de hipercalcemie din cancer și care ar trebui să fie tratat ca oricare alte cazuri de hiperparatiroidism (vezi capitolul 356), dacă neoplasmul subiacent este controlat. O concentrație serică normală a PTH-ului și o concentrație serică scăzută a fosforului, în absența unor metastaze osoase, sugerează HOL.

Rx TRATAMENT

Media de viață la pacienții cu hipercalcemie dată de neoplazie este de 1-3 luni. Intervenția în ideea scăderii hipercalcemiei ar trebui făcută atunci când cancerul este posibil să fie controlat printr-un tratament local sau sistemic adecvat.

Tratamentul HUN și HOL este similar (vezi capitolul 354). Pacienții cu hipercalcemie ușoară sau moderată (2,65 la 3,5 mmol/l) pot fi tratați cu 2-4 l de soluție salină pe zi și cu Furosemid, pentru a preveni supraîncărcarea volemică intravasculară. Pamidronatul bifosfonat (60-90 mg intravenos) scade resorbția osoasă osteoclastică. Combinarea administrării de diuretice și pamidronat scade concentrația calciului seric la normal în 7 zile la 80% dintre pacienți. Dozele pot fi repetate la nevoie. La pacienții cu HOL, glucocorticoizii pot să inhibe producția de citokine care stimulează resorbția osoasă. Hipercalcemia severă [> 3,5 mmoli/l (>14 mg/dl)], împreună cu alterarea statusului mental, poate fi tratată cu toate cele expuse mai sus și în plus cu calcitonină, 4-8 U/kg, administrate intramuscular sau subcutanat la 12h. Administrarea de calcitonină scade nivelul seric al calciului în 24h, iar efectul ei hipocalcemic poate fi prelungit la pacienții cu HOL prin adăugarea de glucocorticoizi. Dacă acești agenți terapeutici nu sunt eficienți în scăderea nivelelor serice de calciu, pot fi adăugate plicamicină și galium nitrat.

HIPONATREMIA DIN NEOPLAZIE Hiponatremia din neoplazie (nivelul Na^+ seric < 130 mmol/l) este dată, de obicei, de secreția inadecvată de argininvasopresină (AVP) și este denumită sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SSIADH). În puține cazuri, peptidul natriuretic artrial determină hiponatremia.

Patogeneză Cancerul pulmonar cu celule mici este neoplazia responsabilă în cea mai mare parte pentru producerea de AVP ectopic. ARN_m al AVP-ului este exprimat și translatat, iar produsul acestuia este procesat într-un nonapeptid AVP, care este secretat în circulație. AVP-ul produs ectopic se leagă de receptorii de la nivel renal, determinând retenție de apă liberă cu hipoosmolalitate plasmatică și hiperosmolalitate urinară (vezi capitolul 330).

La aproape 15% dintre pacienții neoplazici cu SSIADH nu se poate pune în evidență producția ectopică de AVP. La unii dintre acești pacienți, tumorile secretă peptid natriuretic atrial. Acest hormon inhibă reabsorbția sodiului la nivelul tubului proximal și inhibă eliberarea reninei și a aldosteronului. Nu este clar cum conduce peptidul natriuretic atrial la hiponatremie.

Manifestări clinice SSIADH se prezintă, în mod obișnuit, ca o hiponatremie asimptomatică, observată în analizele biochimice de rutină ale serului. Este prezent în momentul diagnosticului la 15% dintre pacienții cu cancer pulmonar cu celule mici, la 3% dintre pacienții cu cancer al capului și gâtului și la sub 1% din pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici. Hiponatremia poate, de asemenea, să apară în tumorile cerebrale primitive, neoplaziile hematologice, melanoame, sarcoame și cancere ginecologice, gastrointestinale, de sân, prostată sau vezică urinară. Simptomele unei hiponatremii ușoare (> 120 mm/l) constau în dificultate de concentrare, fatigabilitate, grețuri, vărsături, anorexie, oboseală musculară și cefalee. Hiponatremia marcată (< 120 mmoli/l) poate determina confuzie, letargie, comă, atacuri cerebrale și deces.

Diagnostic (vezi capitolul 330) SSIADH se suspicionează la pacienții cu hiponatremie (concentrația serică a sodiului < 130 mmoli/l) și cu o urină concentrată (osmolalitatea > 300 mmoli/l). Pacienții sunt euvolemici, nu folosesc diuretice și au funcții tiroidiene și suprarenale normale. Polidipsia este exclusă de osmolalitatea urinară. Pseudohiponatremia poate fi prezentă dacă nivelele serice ale glucozei, trigliceridelor sau proteinelor sunt crescute. Alte situații în afara cancerului care să producă SSIADH sunt afecțiuni ale sistemului nervos central, infecții pulmonare, respirație asistată cu presiune pozitivă, pneumotorax, astm și o varietate mare de medicamente, incluzând citostatice (vincristină, vinblastină, cisplatină, ciclofosfamidă, melphalan, levamisol) diuretice tiazidice, carbamazepină, antidepresive, nicotină și narcotice.

Rx TRATAMENT

Tratamentul ar trebui concentrat asupra cancerului subiacent. Pacienții ale căror tumori nu au fost sau nu au putut fi

1 Valorile calciului date în milimoli pe litru pot fi înmulțite cu 4 pentru a le transforma în miligrame pe decilitru sau cu 2 pentru a le transforma în miliechivalenți pe litru.

controlate sunt candidați la restricția ingestiei de lichide la 500 ml/zi. Asemenea restricție corectează hiponatremia în 7 zile la cei mai mulți pacienți, dar este dificil și incomod pentru pacienți să mențină restricția de lichide pe perioade mai lungi. Demeclociclina orală (600-1200 mg/zi) poate fi utilă în blocarea efectelor AVP-ului, dar poate determina insuficiență renală. Alte medicamente folosite în tratamentul hiponatremiei sunt dilantin și litium.

Puțini pacienți dezvoltă o hiponatremie marcată, cu alterarea statusului mental. Acești pacienți ar trebui tratați prin hidratare cu soluție salină 0,9% și furosemid. Dacă acestea nu sunt eficiente, poate fi administrată o soluție salină de 3% pe o cale centrală de abord, împreună cu furosemid, pentru a preveni hipervolemia. Soluțiile saline hipertone sunt necesare rareori și trebuie administrate lent; echilibrul lichidelor și electroliților ar trebui monitorizat de câteva ori pe zi, iar o creștere a concentrației de sodiu ar trebui limitată la 0,5 mmol/l și pe oră pentru a preveni liza pontină (vezi capitolul 330)

SINDROMUL SECREȚIEI ECTOPICE DE ACTH Producția ectopică de ACTH de către celulele neoplazice este responsabilă pentru aproximativ 15% dintre toate cazurile de sindrom Cushing și pentru cele mai multe cazuri de sindrom Cushing care apare la pacienții neoplazici (vezi capitolele 328 și 332). La puțini pacienți, sindromul Cushing este determinat de producția ectopică de hormon eliberator de corticotropină (CRH), care stimulează la rândul său eliberarea pituitară de ACTH.

Patogeneză Când ARN_m al pro-opiomelanocortinei este exprimat la nivelul celulelor neoplazice, prohormonul cu 241 de aminoacizi este translatat și procesat într-o varietate de molecule, incluzând, în anumite cazuri, hormonul ACTH cu 39 de aminoacizi, care poate fi secretat în circulație. Producția ectopică de ACTH determină o secreție excesivă de glucocorticoizi și mineralocorticoizi de către suprarenale.

Manifestări clinice Femeile reprezintă 50% dintre pacienții cu sindromul secreției ectopice de ACTH și 90% dintre pacienții cu boală Cushing pituitară. Deci, sindromul Cushing la bărbați este mai degrabă produs printr-o secreție ectopică de ACTH decât de o tumoră pituitară. Din cauza excesului de mineralocorticoizi, pacienții cu sindrom Cushing ectopic au, de obicei, alcaloză hipopotasemică la debut, aceasta reprezentând o trăsătură rară a pacienților cu boală Cushing. Alte manifestări obișnuite ale sindromului secreției ectopice de ACTH cuprind oboseală musculară, hipertensiune și hiperglicemie. Sindromul secreției ectopice de ACTH la pacienții cu cancere care evoluează lent (ex.: carcinoide) poate determina apariția trăsăturilor caracteristice și anume obezitate de tip central, facies în lună plină, hiperpigmentare și hirsutism, împreună cu anormalități metabolice.

Sindromul secreției ectopice de ACTH este cel mai frecvent determinat de cancerul pulmonar cu celule mici (50% din cazuri), tumorile bronșice carcinoide (10%), tumorile carcinoide timice sau timoamele (10%), tumorile celulelor istmice pancreatice (5%) sau de carcinomul medulotiroidian (5%). Aproape 2% dintre pacienții cu cancer pulmonar cu celule mici și cu carcinoid bronșic au un sindrom al secreției ectopice de ACTH la momentul diagnosticului. Pacienții cu cancer pulmonar cu celule mici și cu sindromul secreției ectopice de ACTH au o supraviețuire mai mică decât pacienții fără acest sindrom și sunt mult mai predispuși la dezvoltarea infecțiilor oportuniste.

Diagnostic (vezi capitolele 328 și 332) Sindromul secreției ectopice de ACTH este caracterizat, de obicei, prin nivele crescute ale cortizolului liber urinar, care nu scad după administrarea de doze mari de dexametazonă (8 mg/zi). Totuși, la o treime dintre pacienții cu tumori carcinoide, concentrația cortizolului urinar scade cu mai mult de 50% după administrarea unor doze mari de dexametazonă. Nivelele plasmatice ale ACTH-ului sunt marcat crescute la mai mult de jumătate dintre pacienți. Dacă aceste analize nu pot evidenția în întregime sindromul secreției ectopice de ACTH, eșantioane sanguine de la nivelul venelor petrosale inferioare bilaterale vor arăta nivele crescute ale ACTH-ului în sângele venos petrosal, care nu cresc după administrarea de CRH.

Rx TRATAMENT

Tratamentul sindromului secreției ectopice de ACTH ar trebui direcționat către neoplasmul subiacent: chimioterapie pentru cancerul pulmonar cu celule mici; rezecție chirurgicală sau radioterapie pentru carcinoide. Unii pacienți cu sindrom Cushing ectopic nu prezintă evidența prezenței tumorale nici chiar după o investigație amplă. Acești pacienți ar trebui tratați simptomatic și urmăriți atent periodic prin studii imagistice, din cauza faptului că ei pot prezenta tumori care se dezvoltă lent, ce pot fi rezecate chirurgical.

Medicamentele care inhibă steroidogeneza la nivelul glandelor suprarenale includ ketoconazolul (400-1200 mg/zi), care reduce excreția urinară de cortizol la mai mult de jumătate pentru două treimi dintre pacienți, și metirapona (1-4 g/zi), care scade, de asemenea, excreția urinară a cortizolului. Pacienții care au o stare generală bună și ale căror manifestări nu sunt controlate medicamentos pot fi îndrumați către adrenalectomie.

ACROMEGALIA ECTOPICĂ Producția ectopică a hormonului care eliberează hormonul de creștere (GHRH) este cauza principală a acromegaliei ectopice (vezi capitolul 328).

Patogeneză GHRH este divizat în peptide cu 40, respectiv 44 de aminoacizi și se leagă de receptorii glandei pituitare,

Tabelul 102-1

Sindroame endocrine paraneoplazice obișnuite

Sindrom	Proteine	Tumori care se asociază în mod obișnuit cu aceste sindroame
Hipercalcemia din neoplazie	Peptidul asemănător hormonului paratiroidian (PAHP) Hormonul paratiroidian (PTH)	Cancerul pulmonar fără celule mici Cancerul de sân Carcinomul celular renal Cancerul de cap și gât Cancerul vezicii urinare Mielomul
Sindromul secreției inadecvate de vasopresină (SSIADH)	Arginin vasopresina (AVP) Peptidul natriuretic atrial	Cancerul pulmonar cu celule mici Cancerul de cap și gât Cancerul pulmonar fără celule mici
Sindromul Cushing	Hormonul adrenocorticotropic (ACTH) Hormonul eliberator de corticotropină (CRH)	Cancerul pulmonar cu celule mici Tumori carcinoide
Acromegalie	Hormonul eliberator al hormonului de creștere (GHRH) Hormonul de creștere (GH)	Carcinoid Cancerul pulmonar cu celule mici Tumori ale celulelor insulare pancreatice
Ginecomastie	Gonadotropina corionică umană (hCG)	Cancer testicular Cancer pulmonar Tumori carcinoide ale plămânului și tractului gastrointestinal
Hipoglicemia celulelor tumorale non-insulare	Factorul de creștere 2 asemănător insulinei (IGF-2)	Sarcoame

determinându-i să crească producția de hormon de creștere. Cazurile rare de acromegalie ectopică sunt date de producția ectopică de hormon de creștere de către tumori.

Manifestări clinice Simptomele și semnele acromegaliei ectopice se dezvoltă de-a lungul a mai multor ani și includ creșterea numărului la mânuși și pantofi, desfigurare facială, artralgii, amenoree-galactoree sau impotență, hipertensiune, slăbiciune musculară și diabet zaharat. Acromegalia ectopică a fost raportată la mai puțin de 100 de pacienți și reprezintă 1% sau mai puțin dintre toate cazurile de acromegalie. Cancerele asociate cu acromegalie ectopică includ tumorile carcinoide ale bronhiilor, tumorile celulelor istmice pancreatice și cancerele de plămân, sân, colon și glande suprarenale.

Diagnostic Dacă nu se suspicionează clinic diagnosticul de acromegalie la un pacient neoplazic, trebuie măsurate concentrațiile serice ale GHRH și ale factorului de creștere asemănător insulinei (IGF-1), precum și ale hormonului de creștere supresat de glucoză (GH) (vezi capitolul 328). Pacienții cu nivele serice crescute ale GHRH și cu acromegalie au acromegalie ectopică. Pacienții fără evidențierea unui neoplasm și care au nivele serice crescute de GHRH ar trebui supuși unor studii imagistice ale sistemului nervos central, toracelui și abdomenului, în vederea descoperirii unui cancer ocult. Pacienții cu neoplasm, cu nivele serice scăzute ale GHRH, cu nivele serice crescute de GH și cu nivele serice crescute de IGF-1 ar trebui investigați cu ajutorul RMN-ului la nivelul glandei pituitare și al hipotalamusului. Dacă nu există o tumoră pituitară detectabilă, GH poate fi secretat direct de către o tumoră cunoscută. Nu toate tumorile care secretă GH, de la nivel pituitar, sunt vizualizate prin tehnici imagistice.

Rx TRATAMENT

Terapia acromegaliei ectopice ar trebui direcționată către neoplazia subiacentă și ar trebui să constea în rezecție chirurgicală sau radioterapie pentru pacienții cu carcinoid și tumori ale celulelor istmice. Medicamentele folosite pentru controlul acromegaliei ectopice includ bromocriptina (20-60 mg/zi) și octreotidul (100-200 μg la 8h), fiecare dintre ele putând să inhibe secreția hormonului de creștere la nivel pituitar. Aceste medicamente produc o îmbunătățire simptomatică la aproximativ jumătate dintre pacienți.

GINECOMASTIA Producția ectopică de hCG sau estrogeni de tumori cum ar fi cancerul pulmonar și testicular este responsabilă pentru aproximativ 3% dintre cazurile de ginecomastie detectate la bărbați (vezi capitolul 338). Producția ectopică de hCG este cea mai comună cauză de ginecomastie paraneoplazică; hCG acționează prin stimularea celulelor Leydig testiculare, producând creșterea cantității de estrogeni. Alternativ, în puține ocazii, o tumoră (cum ar fi un hepatom sau o tumoră a celulelor germinative cu elemente coriocarcinomatoase) ce conține enzima aromatizării determină transformarea androgenilor circulanți în estrogeni. Tumorile celulelor Leyding sau Sertoli pot, de asemenea, să secrete estradiol. În toate cazurile, creșterea raportului estrogeni/testosteron conduce la proliferarea țesutului mamar, cu apariția de ginecomastie. Alte tumori care se asociază rar cu ginecomastia includ tumorile carcinoide ale bronhiilor, intestinului și cancerului pulmonar cu celule mici.

Manifestările clinice ale ginecomastiei sunt descrise în capitolul 338. Aproape 5% dintre bărbații cu coriocarcinom testicular prezintă mărirea sânilor. În absența unui cancer evident, bărbații care prezintă ginecomastie trebuie examinați atent la nivelul testiculelor și măsurată concentrația serică de hCG. Pacienții cu mase testiculare ar trebui supuși unei orhiectomii inghinale pentru diagnostic și tratament. Dacă nu se descoperă nici o masă testiculară prin examen obiectiv, trebuie făcută o ecografie testiculară. Pacienții cu nivele serice crescute de hCG și fără mase testiculare ar trebui supuși investigațiilor în vederea descoperirii unei tumori a celulelor germinative extragonadale.

Rx TRATAMENT

Terapia ginecomastiei asociată neoplaziilor ar trebui direcționată către neoplasmul subiacent. Chimioterapia este întrebuințată în cazul cancerelor testiculare, iar rezecția chirurgicală sau radioterapia în cazul carcinoidelor sau al tumorilor celulelor istmice. La pacienții cu cancer testicular, ginecomastia se remite complet la trei pătrimi din cazuri.

HIPOGLICEMIA DATĂ DE TUMORILE CELULELOR NON-INSULARE Hipoglicemia care nu este determinată de producția ectopică de insulină (așa cum este cazul pacienților cu tumori ale celulelor insulare pancreatice) poate apărea în cazul sarcoamelor mari, care se dezvoltă lent (vezi capitolul 335). Producția ectopică de IGF-2 este responsabilă pentru hipoglicemie la cei mai mulți dintre pacienții cu tumori ale celulelor nonistmice. Producția ectopică de IGF-2 inhibă glicogeneza și gluconeogeneza hepatică, supresează lipoliza și crește utilizarea periferică a glucozei, determinând, deci, hipoglicemie. IGF-2 poate acționa, de asemenea, și ca un factor de creștere autocrin eliberat la nivelul tumorii.

Pacienții cu sarcoame mari (1-10 kg) pot dezvolta hipoglicemie, în special în condiții de nealimentare. Cefaleea, fatigabilitatea, confuzia sau atacurile cerebrale pot fi prezente. Pacienții cu sarcoame mari și hipoglicemie au mai probabil hipoglicemie determinată de tumori ale celulelor non-insulare. Deși proteina IGF-2 sau ARN_m sunt detectabile la nivelul țesutului tumoral, diagnosticul este pus, de obicei, pe date clinice, din cauza faptului că nivelele plasmatice ale IGF-2 nu sunt, de obicei, crescute. Nivelele proteinelor care leagă IGF pot fi crescute.

Rx TRATAMENT

Terapia hipoglicemiei dată de celulele non istmice ar trebui orientată către cancerul subiacent și ar trebui să cuprindă rezecție chirurgicală sau radioterapie. Pacienții ale căror tumori nu pot fi rezecate sau iradiate cu succes pot fi tratați prin alimentație orală frecventă sau prin administrarea intravenoasă constantă de glucoză.

SINDROAMELE HEMATOLOGICE

Creșterea numărului de granulocite, trombocite și eozinofile la cei mai mulți pacienți cu afecțiuni mieloproliferative este determinată de proliferarea elementelor mieloide, datorită bolii subiacente, mai degrabă decât de un sindrom paraneoplazic. Sindroamele hematologice paraneoplazice la pacienții cu tumori solide sunt mai puțin bine definite decât sindroamele endocrine, din cauză că nu s-au putut identifica, în cele mai multe cazuri, hormonii ectopici sau citokinele răspunzătoare pentru aceste sindroame (tabelul 102-2). Severitatea sindroamelor neoplazice merge în paralel cu evoluția neoplaziei.

ERITROCITOZA Producția ectopică de eritropoietină de către celulele canceroase determină cele mai multe eritrocitoze paraneoplazice. Eritropoietina secretată ectopic stimulează producția de hematii la nivelul măduvei osoase și crește hematocritul. Alte limfokine și hormoni produși de celulele neoplazice stimulează secreția ertropoietinei, dar nu s-a dovedit că produc eritrocitoză.

Cei mai mulți pacienți cu eritrocitoză au un hematocrit mare (>52% la bărbați și >48% la femei), care este detectat pe o hemoleucogramă de rutină. Aproximativ 3% dintre pacienții cu cancere renale, 10% dintre cei cu hepatocarcinoame și 15% dintre pacienții cu hemangioblastoame cerebeloase au eritrocitoză. În cele mai multe cazuri, aceasta este asimptomatică. Pacienților cu eritrocitoză determinată de cancer renal, hepatocarcinom sau cancer al sistemului nervos central ar trebui să li se măsoare

masa eritropoietinei. Pacienții care au o neoplazie, au nivele crescute ale eritropoietinei și nu au o altă explicație pentru eritrocitoză (ex.: o hemoglobinopatie care să crească afinitatea Hb pentru O_2, vezi capitolul 107) au un sindrom paraneoplazic.

TRATAMENT

Rezecția tumorală eficientă rezolvă deseori eritrocitoza. Dacă tumora nu poate fi nici rezecată, nici tratată eficient prin radioterapie sau chimioterapie, flebotomia poate controla unele simptome legate de eritrocitoză.

GRANULOCITOZA Aproximativ 30% dintre pacienții cu tumori solide au granulocitoză (numărul de granulocite > 8000/μl). La aproape jumătate dintre pacienții cu granulocitoză și cancer, granulocitoza are o etiologie non-paraneoplazică identificabilă (infecție, necroză tumorală, administrare de glucocorticoid, etc). Ceilalți pacienți au proteine în urină și ser, care stimulează creșterea celulelor de la nivelul măduvei osoase. Câteva tumori și linii celulare tumorale ale pacienților cu cancer pulmonar și de vezică urinară s-a demonstrat că produc factor stimulator al coloniilor granulocitare (G-CSF), factor stimulator al coloniilor granulocito-macrofagice (GM-CSF) și/sau IL-6. Totuși, etiologia granulocitozei nu a fost demonstrată la cei mai mulți pacienți.

Pacienții cu granulocitoză sunt aproape asimptomatici, iar hemoleucograma completă nu evidențiază o deviere a neutrofilelor către formele imature. Granulocitoza apare la 40% dintre pacienții cu cancere pulmonare și gastrointestinale, la 20% dintre pacientele cu cancer de sân, la 30% dintre pacienții cu tumori cerebrale și cancere ovariene și la 10% dintre pacienții cu carcinom renal. Pacienții cu boală în stadiul avansat sunt mult mai predispuși la granulocitoză decât cei cu boală în stadiul precoce.

Granulocitoza paraneoplazică nu necesită tratament. Granulocitoza se rezolvă atunci când cancerul subiacent este tratat eficient.

TROMBOCITOZA Treizeci și cinci de procente dintre pacienții cu trombocitoză (număr de trombocite > 400000/μl) au un diagnostic de neoplasm. IL-6, o moleculă ce pare a fi implicată în etiologia trombocitozei paraneoplazice, stimulează producția de trombocite in vitro și in vivo. Unii pacienți cu cancer și trombocitoză au nivele crescute de IL-6 în plasmă. Altă moleculă ce pare a participa la acest proces este trombopoietina, un hormon peptidic care stimulează proliferarea megacariocitelor și producția de trombocite. Etiologia trombocitozei nu a fost stabilită în cele mai multe cazuri.

Pacienții cu trombocitoză sunt aproape asimptomatici. Nu există o legătură clară între trombocitoză și tromboză la pacienții cu cancer. Trombocitoza este prezentă la 40% dintre pacienții cu cancere pulmonare și gastrointestinale, 20% dintre pacienții cu limfom și este mult mai probabil prezentă în stadiile avansate de boală. Trombocitoza paraneoplazică nu necesită tratament.

EOZINOFILIA Eozinofilia este prezentă la aproximativ 1% dintre pacienții cu cancer. Liniile celulelor tumorale ale pacienților cu limfom sau leucemie pot produce IL-5, care stimulează creșterea eozinofilelor. Activarea transcripției IL-5 în limfoame și leucemii poate determina translocația brațului lung al cromozomului 5, pe care se găsesc genele pentru IL-5 și alte citokine.

Pacienții cu eozinofilie sunt, în mod caracteristic, asimptomatici. Eozinofilia este prezentă la 10% dintre pacienții cu limfom, 3% dintre pacienții cu cancere cervicale, gastrointestinale, renale și de sân. Pacienții cu număr crescut de eozinofilie (> 5000/μl) pot dezvolta dispnee și wheezing. O radiografie pulmonară poate arăta un infiltrat pulmonar difuz, dat de infiltrarea și activarea pulmonară a eozinofilelor.

TRATAMENT

Tratamentul definitiv este orientat către neoplasmul subiacent. Tumorile ar trebui rezecate sau tratate prin radioterapie sau chimioterapie. La cei mai mulți pacienți care dezvoltă dispnee datorită eozinofiliei, simptomele se remit prin folosirea orală de glucocorticoizi inhalatori.

TROMBOFLEBITELE Aproximativ 15% dintre pacienții care dezvoltă tromboză venoasă profundă sau embolism pulmonar au un diagnostic de cancer (vezi capitolul 118). Coexistența trombozei venoase periferice cu carcinom visceral, și în mod particular cu cancerul pancreatic, este denumită *sindromul Trousseau*.

Patogeneză Pacienții cu cancer sunt predispuși la trombembolism din cauza faptului că au repaus prelungit la pat sau sunt imobilizați. În plus, coagularea poate fi inițiată prin eliberarea de procoagulanți sau citokine de la nivelul celulelor tumorale sau al celulelor inflamatorii asociate sau prin adeziune plachetară sau agregare. Moleculele specifice care mediază creșterea riscului de tromboembolism nu au fost identificate.

Manifestări clinice Pacienții cu cancer care dezvoltă tromboză venoasă profundă prezintă, de obicei, tumefacție sau durere la nivelul membrului afectat, iar examenul obiectiv constată prezența sensibilității, căldurii și a roșeții zonei respective. Pacienții cu embolism pulmonar fac dispnee, durere toracică și sincopă, iar examenul obiectiv arată tahicardie, cianoză și hipotensiune. Aproximativ 5% dintre pacienții fără istoric de neoplazie și care au un diagnostic de tromboză venoasă profundă sau embolism pulmonar vor avea un diagnostic de cancer în mai puțin de 1 an. Cele mai obișnuite cancere asociate cu episoade tromboembolice includ tumorile pulmonare, pancreatice, gastrointestinale, de sân, ovar, genitourinare, cerebrale și limfoamele. Pacienții cu cancer care au fost supuși procedurilor chirurgicale ce au necesitat anestezie generală au 20-30% risc să dezvolte tromboză venoasă profundă.

Diagnostic Diagnosticul de tromboză venoasă profundă la pacienții neoplazici este pus cu ajutorul pletismografiei. Dacă această evaluare sugerează prezența unui cheag de sânge la nivelul venei, venografia și/sau examinarea Doppler poate confirma diagnosticul. Pacienții cu simptome și semne sugestive de embolism pulmonar ar trebui evaluați printr-o radiografie toracică, o electrocardiogramă, analiza gazelor sanguine arteriale și analiza raportului ventilație – perfuzie. Pacienții cu un raport ventilație – perfuzie echivoc ar trebui investigați prin angiografie pulmonară.

Tabelul 102-2

Sindroame hematologice paraneoplazice

Sindrom	Proteine	Neoplasme asociate tipic cu acest sindrom
Eritrocitoză	Eritopoietină	Cancere renale Hepatocarcinoame Hemangioblastoame cerebeloase
Granulocitoză	G-CSF GM-CSF IL-6	Cancer pulmonar Cancer gastrointestinal Cancer ovarian Cancer genitourinar
Trombocitoză	IL-6	Cancer pulmonar Cancer gastrointestinal Cancer de sân Cancer ovarian Limfom
Eozinofilie	IL-5	Limfom Leucemie Cancer pulmonar
Tromboflebite	Necunoscute	Cancer pulmonar Cancer pancreatic Cancer gastrointestinal Cancer de sân Cancer genitourinar Cancer ovarian Cancer de prostată Limfom

Pacienții fără un diagnostic de cancer, care prezintă un prim episod de tromboflebită sau embolie pulmonară, nu necesită teste suplimentare de detectare a cancerului, altele decât o anamneză atentă și un examen obiectiv complet. În lumina multiplelor posibilități ale locului de origine a unui neoplasm, testele diagnostice la pacienții asimptomatici sunt inutile. Totuși, dacă cheagul de sânge este refractar la tratamentul standard sau este localizat neobișnuit, sau tromboflebita este migratorie sau recurentă, sunt necesare eforturi suplimentare pentru descoperirea unui cancer subiacent.

Rx TRATAMENT

Pacienții cu cancer și cu diagnostic de tromboză venoasă profundă sau de embolism pulmonar ar trebui tratați inițial cu heparină intravenos. Pacienții cu tromboză venoasă profundă proximală și cu contraindicație relativă la anticoagularea prin heparină (metastaze cerebrale sau revărsat pericardic) ar trebui luați în considerare pentru amplasarea unui filtru în vena cavă inferioară (filtrul Greenfield), pentru a preveni embolismul pulmonar. Anticoagulantele cumarinice ar trebui administrate 3-6 luni. Pacienții cu cancer care au suferit o intervenție chirurgicală majoră ar trebui luați în considerare pentru profilaxia cu heparină sau pentru purtarea de ghete pneumatice. Pacientelor cu cancer de sân tratate cu citostatice și pacienților cu catetere implantate ar trebui să li se facă profilaxia (1 mg cumarină pe zi).

→ Sindroamele paraneoplazice cutanate sunt discutate în capitolul 57. Sindroamele paraneoplazice neurologice sunt discutate în capitolul 103. O discuție mult mai amplă asupra tumorilor endocrine funcționale este în capitolul 95.

BIBLIOGRAFIE

Bartter F, Schwartz W: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med 42:790, 1967
Becker M, Aron DC: Ectopic ACTH syndrome and CRH-mediated Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 23:585, 1994
Braunstein GD: Gynecomastia. N Engl J Med 328:490,1993
Faglia G et al: Ectopic acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am 21:575, 1992
Gross AJ et al: Atrial natriuretic factor and argininevasopressin production in tumor cell lines from patients with lung cancer and their relationship to serum sodium. Cancer Res 53:67, 1993
Kaushansky K: Thrombopoietin: The primary regulator of platelet production. Blood 86:419, 1995
Prandoni P et al: Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. N Engl J Med 327:1128,1992
Raue F, Pecherstorfer M: Drug therapy of hypercalcemia due to malignancy. Recent Results Cancer Res 137:138, 1994
Sorensen JB et al: Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. J Intern Med 238:97, 1995
Winquist EW et al: Ketoconazole in the management of paraneoplastic Cushing's syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropin production. J Clin Oncol 13:157, 1995

103

Robert H. Brown

SINDROAME NEUROLOGICE PARANEOPLAZICE

Neoplazia poate altera funcțiile neurologice în numeroase moduri, după cum se evidențiază în tabelul 103-1. Au fost descrise câteva sindroame neurologice, care sunt o consecință la distanță a unui neoplasm localizat, dar care nu apar în urma afectării directe a sistemului nervos prin metastaze sau printr-o complicație secundară cunoscută a cancerului sau a terapiei sale (de exemplu, malnutriție, infecții oportuniste, neuropatie indusă medicamentos). Aceste sindroame paraneoplazice, evidențiate în tabelul 103-2, au mai multe caracteristici comune. Au o evoluție clinică dramatică, apărând subacut, în săptămâni sau chiar zile, și producând simptome neurologice care pot fi profund invalidante. Ele pot preceda detectarea neoplasmului cu luni sau chiar ani; recunoașterea lor ar trebui să urgenteze o investigație timpurie pentru o tumoră malignă. În cazul unui anumit neoplasm pot să apară unul sau mai multe sindroame. În general, după cum se evidențiază în tabelul 103-2, anumite sindroame sunt asociate cu tipuri particulare de tumori. Diagnosticul unei afecțiuni neurologice paraneoplazice depinde în esență de (1) prezența unui sindrom recunoscut clinic, (2) excluderea cu atenție a altor afecțiuni legate de cancer, ca în tabelul 103-1 și (3) în unele cazuri de confirmarea prin studii de laborator, ce includ măsurarea anticorpilor serici sau din lichidul cefalorahidian (LCR), cu tipuri specifice de reactivitate (tabelul 103-3), ori studii electromiografice, pentru detectarea elementelor tipice de miastenia gravis sau de sindrom miastenic. Poate să apară în LCR o creștere a proteinelor și o pleiocitoză moderată a limfocitelor.

INCIDENȚĂ Studiile incidenței acestor sindroame sunt dificile, deoarece sindroamele sunt rare și clasificările variază în diferite studii. Într-un studiu, aceste sindroame au fost detectate la aproximativ 7% din aproape 1500 de pacienți cu tumori, deși studii recente sugerează că incidența reală este ceva mai scăzută. Tumorile care sunt cel mai frecvent asociate cu sindroame neurologice paraneoplazice sunt carcinomul pulmonar (47%), gastric (12%), mamar (12%), ovarian (9%) și colonic (6%). Sindroamele neurologice paraneoplazice sunt întâlnite la o șesime din toate cazurile de tumori ovariene, o șeptime din cazurile de tumori pulmonare și, mai puțin frecvent, în cazurile de cancer gastric, de prostată sau de sân.

MODIFICĂRI PATOLOGICE Un grup de sindroame paraneoplazice este caracterizat prin encefalomielită, în care apare limfocitoză perivasculară, proliferare microglială și pierdere neuronală. În timp ce aceste modificări pot fi difuze la nivelul nevraxului, ele predomină adesea într-o anumită localizare anatomică, ce determină anomaliile clinice rezultante. Astfel, după cum se evidențiază mai jos, manifestările de encefalită a sistemului limbic pot fi diferite de cele ale encefalitei trunchiului cerebral. Distrucția inflamatorie a corpilor celulelor neuronale senzoriale (*neuronopatie*) din ganglionii rădăcinilor dorsale are drept rezultat degenerescența walleriană a axonilor în nervii periferici și în tracturile ascendente lungi corespunzătoare (cordoanele posterioare ale măduvei spinării).

Într-o a doua formă patologică de afecțiune paraneoplazică apare o degenerescență severă sau pierdere de neuroni, fără inflamație. Aceasta este exemplificată de pierderea selectivă a neuronilor Purkinje din cerebel în degenerescența corticală cerebeloasă subacută. Această afecțiune poate să apară izolat sau în asociere cu encefalomielita; astfel, în degenerescența corticală cerebeloasă poate exista și o inflamație cerebeloasă de însoțire. În alte sindroame paraneoplazice, modificările patologice asociate apar în sistemul nervos periferic, fiind reprezentate de demielinizare multifocală, mionecroză sau anomalii ultrastructurale ale joncțiunii neuromusculare.

PATOGENEZĂ Pentru explicarea acestor tulburări, au fost invocate câteva mecanisme, incluzând eliberarea de către tumoră a unor substanțe neurotoxice, infecții virale sau retrovirale ale tumorii și/sau ale țesuturilor neurale și un răspuns autoimun direcționat împotriva determinanților antigenici comuni exprimați de tumoră și de celulele neurale afectate. Unele afecțiuni paraneoplazice sunt caracterizate prin anticorpi serici și în LCR, cu o reactivitate înaltă, specifică pentru țesutul neural sau muscular. Acestea sunt exemplificate de sindromul miastenic Lambert-Eaton și miastenia gravis, în care anticorpii circulanți

Tabelul 103-1

Efectele malignității asupra sistemului nervos

Invazie directă
Invazie metastatică
  Parenchimatoasă
  Vasculară (angioendotelioză neoplazică)
  Meningeală (carcinomatoză meningeală)
Infecții oportuniste
  Bacteriene (de ex., listerioză)
  Nonbacteriene
  Virale tipice și atipice (de ex., leucoencefalopatia multifocală progresivă)
  Fungice (de ex., criptococoză)
Complicațiile terapiei antineoplazice
  Complicațiile radioterapiei (de ex., necroza de iradiere)
  Complicațiile chimioterapiei (de ex., neuropatia după vincristină)
Complicații metabolice
  Deficite nutriționale
  Producția ectopică de hormoni
Sindroame paraneoplazice

reacționează cu proteinele pre- și, respectiv, postsinaptice. Ambele sindroame au fost reproduse la animale prin administrarea pasivă de imunoglobuline fracționate. În unele cazuri de degenerescență cerebeloasă paraneoplazică, anticorpii serici și din LCR reacționează specific cu antigenele cerebeloase citoplasmatice. În alte cazuri, imunoglobulinele pacienților cu diferite sindroame neurologice paraneoplazice pot determina modele similare de reactivitate împotriva țesutului neural. Astfel, anticorpii ce recunosc antigenele nucleare neuronale sunt comuni la pacienții cu carcinom cu celule mici al plămânului (CCMP), care poate fi asociat cu encefalomielita paraneoplazică sau cu neuropatia senzorială subacută. În aceste cazuri, se pare că unul sau mai mulți anticorpi patogenici, cu o posibilă reacție încrucișată cu antigenele tumorale, pot produce leziuni neurale autoimune în mai multe regiuni ale nevraxului. Detectarea unor asemenea anticorpi poate confirma că o tulburare neurologică evolutivă are o origine paraneoplazică, chiar dacă anticorpii nu sunt diagnostici pentru un sindrom neurologic specific.

În general, tratamentul tulburărilor paraneoplazice este dificil și adesea fără succes. Este surprinzător că rezecția neoplaziei primare este ineficientă, deși există rapoarte izolate asupra ameliorării simptomatologiei ca urmare a îndepărtării tumorii. Supresia imună are, de asemenea, un beneficiu scăzut pentru majoritatea afecțiunilor paraneoplazice. Plasmafereza sau imunosupresia pot ameliora unele afecțiuni, ca sindromul Lambert-Eaton (vezi mai jos). Altfel, terapia este în mare parte simptomatică.

Următoarele reprezintă o schiță a trăsăturilor silențioase ale sindroamelor neurologice paraneoplazice majore.

CREIER, CEREBEL ȘI MĂDUVA SPINĂRII **Sindroame paraneoplazice vizuale** Pacienții cu carcinom pulmonar (și rareori de sân, cervix sau endometru) pot dezvolta o pierdere progresivă, nedureroasă a vederii, cu fotosensibilitate, datorită pierderii fotoreceptorilor retinieni. Inflamația limfocitară a retinei însoțește pierderea celulelor cu cornuri și bastonașe. Electroretinograma prezintă anomalii tipice și celulele pot fi prezente în lichidul cefalorahidian. Această retinopatie asociată cancerului (CAR) prezintă frecvent titruri înalte de anticorpi serici față de unul sau mai multe antigene CAR, incluzând o proteină fotoreceptoare de 23 kDa, care este implicată în transducția semnalului fotoreceptor, recoverina.

Encefalomielita paraneoplazică CPCM poate precipita o encefalomielită, cu distribuție variabilă, și, în consecință, cu manifestări clinice variabile, dar deseori suprapuse. În plus, este adesea acompaniată de o neuronopatie senzorială inflamatorie paraneoplazică (vezi mai jos). În serul și LCR-ul pacienților cu o encefalomielită paraneoplazică și neuropatie sunt prezenți anticorpi față de antigenele nucleare neuronale. Acești anticorpi recunosc cel puțin trei proteine omoloage apropiate între 35 și 40 KDa (HuD, HuC și Hel-N1), despre care se crede că sunt proteinele necunoscute ce leagă ARN-ul, necesare diferențierii neuronale normale.

Encefalita limbică În unele cazuri, encefalita este foarte extinsă în interiorul structurilor limbice, cum ar fi hipocampul și amigdala, producând modificări afective ale personalității (anxietate și depresie cu agitație), pierderea selectivă a memoriei recente, sugerând o psihoză Korsakoff, sau confuzie și halucinații. În unele cazuri, manifestarea inițială este un sindrom amnezic. Tulburările afective impun adesea o evaluare psihiatrică. Anomaliile electroencefalogramei sau convulsiile manifeste pot fi prezente precoce în cursul sindromului. Deși inițial tulburările cognitive nu sunt prezente, demența apare adeseori pe măsura progresiei bolii; simptomele care ar putea fi atribuite encefalitei în alte regiuni se suprapun adesea.

Encefalita trunchiului cerebral Simptomele de encefalită a trunchiului cerebral sunt legate direct de distribuția inflamației. Simptomele predominante se datorează afectării bulbului, determinând greață, vărsături, nistagmus, vertij și ataxie. Când sunt afectați nucleii pontini, poate să apară un sindrom sugestiv de paralizie bulbară progresivă, cu dizartrie și disfagie marcate. Inflamația mezencefalului și pierderile neuronale au drept rezultat anomalii nucleare sau internucleare ale mișcărilor ochilor; diplopia și oscilopsia pot fi invalidante. Afectarea rostrală a mezencefalului și a substanței negre pot determina rigiditate.

Encefalita cerebeloasă Modificările inflamatorii sunt rare în cortexul cerebelos, dar pot fi severe în nucleii cerebeloși profunzi, cum ar fi nucleul dințat, producând mioclonii.

Mielita În mielita paraneoplazică, substanța cenușie a măduvei spinării este infiltrată difuz cu leucocite, ducând la degenerescență profundă a neuronilor. Mielita poate fi răspândită în măduvă sau restrânsă la nivelul câtorva segmente. Distrugerea celulelor cornului anterior produce tipic slăbiciune musculară și atrofie neurogenă, care este adesea asimetrică. Poate exista o afectare selectivă a gâtului și extremităților superioare sau numai a extremităților inferioare. Semnele corticospinale (hiperreflexie, slăbiciune și semne Babinski) rezultă în urma afectării acestui tract în măduvă sau trunchiul cerebral. Disfuncția tractului corticospinal (și în unele cazuri neuronopatia motorie) nu ar trebui confundate cu boala de neuron motor; scleroza laterală amiotrofică tipică nu pare să apară ca o complicație paraneoplazică. Prezența unor semne senzoriale la un pacient cu cancer denotă, de obicei, fie ganglioradiculita rădăcinii dorsale, fie inflamația coarnelor posterioare.

Mielopatia necrozantă Aceasta este o complicație rară a malignității, care se prezintă clinic ca o mielită subacută transversă, adesea cu localizare toracică. Poate fi diferențiată de encefalomielitele mai puțin fulminante descrise mai sus prin evoluția unei leziuni necrotice intense a măduvei toracice centrale, care se întinde rostral și caudal pe câteva nivele segmentare. În unele cazuri, există focare necrotice multiple în cadrul măduvei. Manifestările clinice includ paralizii ale picioarelor (și posibil ale brațelor), pierderea sensibilității și pierderea controlului sfincterian. Inițial, leziunea este frecvent asimetrică, mimând sindromul Brown-Séquard. În cazurile severe, concentrația proteică și celularitatea LCR sunt crescute, iar mielografia demonstrează tumefierea focală a măduvei. Deși nu toate cazurile sunt asociate cu tumori, se cunoaște la acești pacienți apariția cancerelor pulmonare, a limfomului și a leucemiei.

Opsoclonie-mioclonie Un sindrom de opsoclonie, mioclonie și ataxie („dancing eye – dancing feet“) apare atât la copii, cât și la adulți. Aproximativ o jumătate din copiii afectați au neuroblastoame diferențiate, localizate, de obicei, în torace. La adulți, sindromul poate fi asociat cu tumori solide, cum

Tabelul 103-2

Sindroame neurologice paraneoplazice

Sediu	Evoluție	Manifestări clinice*	Cancer	Patologie
CREIER ȘI CEREBEL				
Fotoreceptori, degenerescență retiniană	Săptămâni sau luni	Pierderea nedureroasă a vederii, progresând până la orbire[1]	CPCM, rareori cancer cervical	Pierderea bastonașelor și a conurilor, infiltrarea retinei cu celule mononucleare
Encefalita limbică	Săptămâni sau luni	Agitație, stare confuzională, pierderea memoriei, urmată de demență[2]	CPCM	Pierdere neuronală în lobul temporal medial și oriunde în sistemul limbic, infiltrație perivasculară și meningeală limfocitară
Encefalita trunchiului cerebral	Zile sau săptămâni	Nistagmus, diplopie, vertij, ataxie, dizartrie, disfagie[2]	CPCM	Pierderi neuronale în trunchiul cerebral, modificări inflamatorii ca mai sus
Degenerescență subacută a corticalei cerebelului	Săptămâni sau luni	Ataxie cerebeloasă, dizartrie[2,3]	CPCM, cancer ovarian și mamar, boală Hodgkin	Pierderea celulelor Purkinje
Opsoclonie-mioclonie	Săptămâni	Dancing eyes and feet, ataxie cerebeloasă și, posibil, encefalopatie la adulți[2,4]	Neuroblastom, carcinom bronșic	La adulți, degenerarea nucleilor dințați
MĂDUVA SPINĂRII				
Mielopatie necrotizantă	Ore, zile sau săptămâni	Para- sau tetraplegie cu areflexie, pierderea sensibilității și disfuncția vezicii urinare	CPCM, limfom	Necroză severă a substanței cenușii și albe
Neuronopatie motorie subacută	Săptămâni sau luni	Musculatură flască și atrofie musculară, picioarele sunt afectate mai mult decât brațele	Limfom non-Hodgkin	Inflamația coarnelor ventrale, pierderea celulelor coarnelor anterioare
NERVI PERIFERICI				
Polineuropatie acută demielinizantă (Sindromul Guillain-Barré)	Ore sau zile	Paralizie ascendentă, areflexie, posibil pierderea ascendentă a sensibilității, nivel de proteine crescut în lichidul spinal	Boala Hodgkin	Inflamație demielinizantă segmentară a nervilor periferici
Polineuropatie demielinizantă cronică	Săptămâni sau luni	Slăbiciune cronică progresivă sau cu recăderi, cu pierderea sensibilității, proteine crescute în lichidul spinal	Rareori cancer pulmonar, mamar sau gastric, limfom, mielom	Ca în polineuropatia demielinizantă acută
Neuropatie cu paraproteinemie	Săptămâni sau luni	Cronică; poate fi predominant senzitivă sau motorie[2,5]	Mielom, osteoscleroza din mielom	Ca în polineuropatia demielinizantă cronică
Neuropatie senzorială subacută	Săptămâni sau luni	Pierderea severă a sensibilității cu areflexie și ataxie; parestezii, durere[2]	CPCM și alte tumori pulmonare	Inflamație și degenerescență neuronală în ganglionii rădăcinii dorsale, pierderea secundară a axonilor
Neuropatie motorie și senzitivă	Săptămâni sau luni	Pierdere distală motorie și senzitivă[2]	CPCM și alte tumori	Axonopatie, pierderi segmentare de mielină
JONCȚIUNEA NEURO-MUSCULARĂ				
Sindromul miastenic Lambert-Eaton	Săptămâni sau luni	Slăbiciune proximală, fatigabilitate, gură uscată, posibil ptoză[6]	CPCM, tumori mamare, prostatice, gastrice	Afectarea zonelor active ale terminațiilor presinaptice
Miastenia gravis	Săptămâni sau luni	Slăbiciune, fatigabilitate, ptoză, diplopie[7]	Timom	Afectarea membranei postsinaptice joncționale
MUȘCHI				
Polimiozită	Luni sau ani	Slăbiciune proximală, mialgii, cardiomiopatie, nivel de creatinfosfokinază crescut	Asociere posibilă cu tumori mamare, ovariene, pulmonare; limfom	Inflamație limfocitară a interstițiului muscular, necroza miofibrilelor, fagocitoză
Miopatie necrozantă	Zile sau săptămâni	Slăbiciune proximală rapid progresivă, posibil disfagie, dispnee	Carcinom bronșic, CPCM	Mionecroză severă cu inflamație sau fagocitoză minimă

* Numerele denotă posibila reactivitate imunoglobulinică (ca în tabelul 103-3).

ar fi carcinomul bronșic. Debutul este subacut, iar în unele cazuri, sindromul persistă mai multe luni, fiind urmat de encefalopatie sau retardare permanentă. Modificările patologice la adulți includ degenerescența neuronală importantă în nucleul dințat al cerebelului, sugerând o relație cu degenerescența corticală cerebeloasă. Ocazional, există o infiltrare limfocitară difuză în sistemul nervos central și pleiocitoză în lichidul cefalorahidian. La unii indivizi, acest sindrom răspunde la glucocorticoizi sau la tratamentul cancerului. La un subgrup de femei, ce prezentau opsoclonie în cursul cancerului mamar, a fost identificat un anticorp (anti-Ri) împotriva proteinei de legare a ARN-ului de 55 kDa, prezent în nucleii neuronali și ai tumorilor asociate.

Degenerescența subacută a cortexului cerebelos Degenerescența subacută a cortexului cerebelos (DSCC) este o afecțiune subacută progresivă a cerebelului, caracterizată prin ataxie profundă truncală și apendiculară, ce evoluează în asociere cu tumorile ginecologice (ovariene în 50% din cazuri, de sân în 25%) sau cu boala Hodgkin. Simptomele legate de trunchiul cerebral includ vertij, disartrie, diplopie, nistagmus și semne corticospinale. În general, orice ataxie nonfamilială ce apare la pacienții peste 45 de ani ar trebui să ridice suspiciunea

Tabelul 103-3

Anticorpi cert asociați cu sindroamele paraneoplazice neurologice*

Anticorp†	Sindrom paraneoplazic	Tumoră	Antigen
[1]Anti-CAR	Retinopatie	CPCM	Recoverina, proteina de 25 kDa din conuri ce leagă calciul
[2]Anti-Hu	Encefalomielită, neuropatie senzitivă	Predominant CPCM	Proteine ce leagă ARN-ul nuclear, de 35 până la 40-KDa
[3]Anti-Yo	Degenerescență cerebeloasă	Tumori ginecologice, cancer de sân	Proteine de 34- și 62- KDa fermoar, bogate în leucină
[4]Anti-Ri	Opsoclonie-mioclonie	Cancer de sân	Proteinele ce leagă ARN-ul de 55 kDa din neuronii motori sistemici
[5]Anti-MAG	Neuropatie demielinizantă	Mielom	Glicoproteina asociată cu mielina
[6]LEMS Ab	Sindromul miastenic Lambert-Eaton	CPCM	Canalul de calciu voltaj-senzitiv și proteinele asociate
[7]MG Ab	Miastenia gravis	Timom	Subunitatea receptor pentru acetilcolină

* Au fost descrise și alte modele de reactivitate pentru câteva din aceste antigene.

† Cele de mai sus corespund activităților anticorpilor notați în tabelul 103-2.

acestei afecțiuni. În contrast cu encefalomielita paraneoplazică descrisă mai sus, aspectul patologic predominant în DCCS este pierderea difuză a celulelor neuronale Purkinje cerebeloase, cu astroglioză și pierderea secundară a axonilor celulelor Purkinje. Multe cazuri sunt asociate cu demența, fapt pentru care nu a fost bine stabilită o bază anatomică. În LCR apare de obicei o pleiocitoză moderată; atrofia cerebeloasă poate fi evidentă la rezonanța magnetică nucleară sau tomografia computerizată.

În serul pacienților cu degenerescență cerebeloasă subacută au fost detectate câteva tipuri de anticorpi anti-celule Purkinje. Femeile cu cancer al sânului sau ovarului și DCCS prezintă anticorpi (anti-Yo) ce recunosc o familie de proteine citoplasmatice fermoar, bogate în leucină, de 34 kDa, exprimate în celulele neuronale Purkinje și în tumorile ginecologice. Aproximativ o treime din pacienții cu boală Hodgkin au anticorpi anti-celule Purkinje, care recunosc un antigen distinct de cel detectat de antiserul anti-Yo. Un antigen citoplasmatic diferit este recunoscut de imunoglobulinele de la pacienții cu DCCS și adenocarcinom pulmonar. La alți pacienți cu CPCM și DCCS sunt prezenți anticorpi anti-Hu (vezi mai sus). În final, un mic grup de pacienți cu DCCS și CPCM nu au anticorpi anti-Hu sau anti-celule Purkinje; la acești pacienți, DCCS poate coexista cu sindromul miastenic Lambert-Eaton (vezi mai jos).

NERVII PERIFERICI În asociație cu malignitatea apar un număr de sindroame clinice ce afectează nervii periferici. *Neuropatia subacută senzorială* paraneoplazică, după cum se poate demonstra, cea mai distinctivă clinic dintre aceste sindroame, este o ganglioradiculită ce poate să apară împreună cu alte manifestări de encefalomielita. Alte neuropatii paraneoplazice sunt dificil de diferențiat de neuropatiile noncarcinomatoase. Totuși, recunoașterea lor este importantă, deoarece acestea sunt relativ frecvente și manifestările lor pot preceda adesea diagnosticul neoplaziei de bază. La până la 50% din pacienții cu cancer pulmonar se poate demonstra o neuropatie, utilizând criterii electrodiagnostice. În evaluarea unei posibile neuropatii paracarcinomatoase, este util să stabilim dacă neuropatia (1) afectează fibrele motorii, fibrele senzitive sau ambele, (2) afectează predominant axonul ori mielina sau (3) apare împreună cu paraproteine serice anormale.

Neuronopatia senzitivă subacută Această boală afectează în special axonul și mai puțin mielina. Patologia tipică este o ganglioradiculită, după cum s-a arătat mai înainte. Clinic, debutul este caracterizat prin dezvoltarea subacută a paresteziilor și durerii (uneori severe) la extremitățile distale ale membrelor și ataxie senzorială tronculară asociată. Ataxia senzitivă poate fi profund invalidantă. Deși adesea este inițial limitată doar la mâini sau la picioare, în final, simptomele afectează toate cele patru extremități. În majoritatea cazurilor, simptomele de neuropatie preced diagnosticarea tumorii de bază cu mai mult de un an. Serul unor pacienți conține anticorpi anti-Hu.

Polineuropatia demielinizantă acută Polineuropatia demielizantă inflamatorie acută (sindromul Guillain-Barré), discutată în detaliu în altă parte (în capitolul 381), este caracterizată prin paralizie subacută ascendentă, pierderea sensibilității, care este adesea ușoară în comparație cu deficitele motorii, areflexie și o creștere caracteristică a concentrației proteinelor din LCR, fără pleiocitoză. Histopatologia arată infiltrație limfocitară a nervilor, demielinizare segmentară și cruțarea relativă a axonului. Această afecțiune este asociată cu boala Hodgkin.

Polineuropatia demielinizantă cronică Polineuropatia demielinizantă cronică include un grup de neuropatii periferice demielinizante inflamatorii progresive cronic sau recidivante, care se diferențiază de polinevritele acute prin evoluția în timp, afectarea mai severă a nervilor senzitivi, lipsa afectării nervilor autonomi și responsivitatea la imunoterapie. Ca și în polineuropatia demielinizantă acută, natura demielinizantă a acestor neuropatii este definită fiziologic de anomalii, precum scăderea vitezelor de conducere a nervilor sau dispersia potențialelor de acțiune ale componentelor musculare; particularitatea patologică în ambele cazuri este pierderea segmentară a mielinei, cu conservarea relativă a axonilor. În unele cazuri, studiile fiziologice pot arăta doar o scădere slabă a conducerii, în timp ce biopsia demonstrează limpede o pierdere selectivă a mielinei. Biopsia nervului sural se întâmplă să nu poată evidenția nici o modificare dacă demielinizarea este proximală (și prin urmare detectabilă doar prin metode electrofiziologice). Creșterea concentrației proteinelor în LCR ajută la confirmarea diagnosticului.

Polineuropatia demielinizantă cronică, de obicei, nu este asociată cu neoplazia. Totuși, rareori poate să apară în asociere cu tumorile solide ale plămânului, sânului și stomacului. Poate fi, de asemenea, prezentă la pacienții cu macroglobulinemie Waldenström, boala lanțurilor grele γ și limfom. În multe cazuri, forma paraneoplazică este caracterizată prin prezența unei paraproteine serice, tipic o imunoglobulină monoclonală („componenta M"). Un procent de 10-15% din pacienții cu gammapatii monoclonale de cauză nedeterminată dezvoltă o afecțiune hematologică semnificativă, inclusiv mielomul.

În acest context, există două neuropatii demielinizante cronice distincte. Prima este asociată cu o IgM monoclonală care reacționează cu o glicoproteină asociată mielinei (MAG) din mielina nervilor periferici. Acest model de reactivitate apare la aproximativ jumătate din pacienții cu o gammapatie IgM și neuropatie. Această neuropatie cu IgM anti-MAG este mai mult senzitivă decât motorie și este doar lent progresivă în comparație cu neuropatia senzorială subacută (vezi mai jos). Rămâne să fie stabilit dacă anticorpul anti-MAG este o cauză sau o consecință a demielinizării. Al doilea subtip distinct de polineuropatie demielinizantă cronică apare în mielomul cu osteoscleroză și anticorpi monoclonali IgG sau IgA care nu reacționează cu MAG. Această polineuropatie este predomi-

nant motorie și adesea nedureroasă, deși poate produce în final o atrofie severă a musculaturii membrelor. Semnele senzitive și vegetative sunt neobișnuite. Un grup înrudit de pacienți dezvoltă polineuropatie, organomegalie, endocrinopatie, proteină M și modificări cutanate (sindromul POEMS); o jumătate au mielom cu osteoscleroză și proteine M IgG sau IgA cu lanțuri ușoare lambda. Unii pacienți cu neuropatii demielinizante și proteine M IgM răspund bine la terapia imunosupresivă. La cei cu mielom osteosclerotic se poate obține o ameliorare după tratamentul plasmocitomului de bază, în special dacă acesta este solitar.

Neuropatii senzitivo-motorii Această categorie, cu afectarea mixtă a axonilor senzitivi și motori, este probabil cea mai comună neuropatie paraneoplazică. Simptomele depind de severitatea neuropatiei și pot include atrofie și slăbiciune musculară, parestezii ale extremităților membrelor și uneori durere. Patologic există o degenerescență neinflamatorie a axonilor și o pierdere ușoară a mielinei, probabil secundară axonopatiei. Neuropatia senzitivo-motorie paraneoplazică a fost raportată în mai multe tipuri de tumori (CPCM, mamare, gastrice) și malignități hematologice (boala Hodgkin, limfom, mielom multiplu). În amiloidoză, adesea ea însăși asociată cu mielomul, poate exista o neuropatie axonală, cu depunerea intraneurală de fibrile de amiloid derivate din lanțurile ușoare de imunoglobuline. S-a raportat că neuropatia axonală este o manifestare a unui insulinom ocult, posibil ca o consecință a hipoglicemiei. Rareori, aceste neuropatii se remit spontan; cel mai adesea sunt progresive, chiar și sub tratamentul agresiv al malignității de bază.

NEUROPATIA MOTORIE SUBACUTĂ O altă afecțiune paracarcinomatoasă frapantă a nervilor periferici este o neuropatie motorie subacută progresivă, ce produce lent o slăbiciune progresivă a membrelor inferioare, semnalizând un limfom altfel ocult. Modificările patologice includ pierderea neuronilor motori în materia cenușie anterolaterală a măduvei spinării, glioză, pierderea mielinei în rădăcinile anterioare și o oarecare proliferare a celulelor Schwann. Deși nu există nici un tratament cu eficiență clară pentru această afecțiune, la mulți pacienți ameliorarea pare să apară în urma terapiei imunosupresive a malignității. La alți pacienți progresia neuropatiei poate înceta independent de stadiul limfomului.

JONCȚIUNEA NEUROMUSCULARĂ Sindromul miastenic Lambert-Eaton (vezi și capitolul 382) Sindromul miastenic Lambert-Eaton (SMLE) apare în asociere fie cu malignitatea, fie cu alte manifestări ale bolilor autoimune. Este caracterizat prin astenie, mialgii și fatigabilitate, adesea cel mai severe la extremitățile inferioare și la musculatura proximală. Ptoza poate fi observată. Modificările disautonome sunt frecvente și pot include uscăciunea gurii și a ochilor, impotență, reducerea transpirației și simptome ortostatice. Afecțiunea atinge mai frecvent bărbații decât femeile. Incidența unei neoplazii asociate este de 70% la bărbați și 25% la femei. În majoritatea cazurilor, tumora este un CPCM. Principala modificare clinică este reducerea frapantă a forței în repaus, cu o ameliorare tranzitorie a puterii la un efort maxim repetat. Clorura de edrofoniu (Tensilonul) nu are nici un efect sau poate crește ușor forța. Electromiografia demonstrează potențiale ale unității motorii a căror amplitudine este scăzută în repaus, dar crește la efort sau stimulare tetanică; aceasta contrastează cu aspectele electromiografice din miastenia gravis. Microscopia electronică a terminațiilor presinaptice ale nervilor motori la nivelul joncțiunii neuromusculare arată o scădere a numărului zonelor active considerate ca fiind corespunzătoare canalelor de calciu voltaj sensibile. SMLE este considerat a fi o afecțiune autoimună asociată cu o eliberare cantitativ redusă a acetilcolinei. El este asociat cu alte afecțiuni autoimune și pare să fie HLA-linkat (antigenele B8 și DRw3). În SMLE paraneoplazic, datele fiziologice incriminează anticorpii direcționați împotriva canalelor de calciu voltaj-dependente care sunt prezente atât pe celulele tumorale, cât și pe terminațiile nervoase motorii distale. Activitatea anticorpilor a fost, de asemenea, detectată împotriva subunităților β ale acestor canale și împotriva proteinelor presinaptice, precum sinaptotagmina. După cum s-a observat, LEMS se poate dezvolta odată cu alte sindroame neurologice paraneoplazice, precum DCCS sau neuropatia senzorială. Tratamentul este îndreptat împotriva neoplasmului sau bolii autoimune de bază sau către creșterea eliberării de acetilcolină, cu medicamente care prelungesc depolarizarea presinaptică și prin aceasta amplifică influxul de calciu. Guanidin clorhidratul și 3,4-diaminopiridina pot fi benefice atât în LEMS-ul autoimun, cât și paraneoplazic; plasmafereza și imunosupresia pot fi, de asemenea, eficiente.

Miastenia gravis Această afecțiune, discutată în detaliu în altă parte (capitolul 382), se caracterizează printr-o slăbiciune musculară indusă de efort, determinată de o reducere, mediată de anticorpi, a numărului de receptori pentru acetilcolină la nivelul joncțiunii postsinaptice. Aproximativ 15% din cazuri sunt asociate cu timomul; alte afecțiuni autoimune pot coexista.

MUȘCHI Polimiozita-dermatomiozita Acest subiect este discutat în capitolul 315. Există o incidență crescută a malignității la pacienții în vârstă cu dermatomiozită.

Miopatia necrotică Carcinomul bronșic poate fi rareori asociat cu o miopatie necrotică subacută difuză fatală, afectând toți mușchii, inclusiv mușchii oculari și diafragmul. Fibrele musculare intrafusale sunt, de asemenea, afectate. Reflexele tendinoase profunde sunt păstrate. Mușchiul suferă o degenerescență, fără fagocitoză sau răspuns inflamator semnificativ. Cauza procesului de necroză este necunoscută.

ALTE SINDROAME S-a raportat că și alte sindroame neurologice ar fi paraneoplazice, dar sunt mai puțin bine caracterizate decât cele descrise mai sus. Sindromul stiff-man – hipertonie difuză cu spasme dureroase datorită pierderii interneuronilor inhibitori spinali – poate să apară în asociere cu carcinomul. În sindromul stiff-man non-neoplazic au fost detectați autoanticorpi care reacționează cu decarboxilaza acidului glutamic (DAG). Această enzimă este esențială pentru sinteza acidului gamma aminobutiric, un neurotransmițător inhibitor din sistemul nervos central. Autoanticorpi asemănători sunt prezenți în serul pacienților cu diabet zaharat insulinodependent, cu toate că în sindromul stiff-man anticorpii sunt prezenți în titru mai mare și reacționează împotriva diferiților epitopi ai DAG. Pacientele cu sindrom stiff-man asociat cu cancerul de sân pot, de asemenea, prezenta anticorpi împotriva veziculei sinaptice – asociată amfifizinei proteice. Deși sindroamele paraneoplazice apar rar în cancerul de prostată, un sindrom al *privirii orizontale alterate* și al *spasmului orofacial* a fost asociat cu această tumoră. *Coreea* și *distonia subacută* nonfamiliale apar în CPCM. *Nevrita optică* se poate dezvolta ca o manifestare paraneoplazică, dar este dificil de exclus afectarea directă a nervului optic sau a chiasmei de către celulele canceroase sau efectele indirecte ale malignității de bază, după cum se arată în tabelul 103-1. Printre cele mai frapante afecțiuni autoimune ale sistemului nervos se află encefalita Rasmussen, o tulburare caracterizată prin encefalită focală încet progresivă; unii pacienți cu această afecțiune au anticorpi direcționați împotriva subunității receptoare glutamat (Glu R3). Nu au fost raportate cazuri de afecțiune Rasmussen cu neoplazie, deși este bine documentat că encefalita progresivă limbică (vezi mai sus), deși focală, este un efect la distanță al cancerului și s-a arătat recent că pacienții cu sindroame paraneoplazice posedă anticorpi împotriva altor subunități receptor pentru glutamat (Glu R1, Glu R4, Glu R5/6).

BIBLIOGRAFIE

Buckanovich RJ et al: Nova, the paraneoplastic Ri antigen, is homologous to an RNA-binding protein and is specifically expressed in developing motor system. Neuron 11:657, 1993

DALMAU J, POSNER JB: Neurologic paraneoplastic antibodies (anti-Yo; anti-Hu; anti-Ri): The case for a nomenclature based on antibody and antigen specificity. Neurology 44:2241, 1994

DARNELL RB: Onconeural antigens and the paraneoplastic neurological disorders: At the intersection of cancer, immunity, and the brain. Proc Natl Acad Sci USA 93:4529, 1996

DECAMILLI P et al: The synaptic vesicle-associated protein amphiphysin is the 128-kD autoantigen of stiff-man syndrome with breast cancer. J Exp Med 178:2219, 1993

FURNEAUX HM et al: Characterization of a cDNA encoding a 34-kDa Purkinje neuron protein recognized by sera from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. Proc Natl Acad Sci USA 86:2873, 1989

GAHRING LC et al: Autoantibodies to neuronal glutamate receptors in patients with paraneoplastic neurodegenerative syndrome enhance receptor activation. Mol Med 1:245, 1995

HORMIGO A et al: Immunological and pathological study of anti-Ri-associated encephalopathy. Ann Neurol 36:896, 1994

KIM J et al: Higher autoantibody levels and recognition of a linear NH_2-terminal epitope in the autoantigen GAD_{65} distinguish stiff-man syndrome from insulin-dependent diabetes mellitus. J Exp Med 180:595, 1994

MARTIN-MOUTOT N et al: Synaptotagmin: A Lambert-Eaton myasthenic syndrome antigen that associates with presynaptic calcium channels. J Physiol 87:37, 1993

POLANS AS et al: Recoverin, a photoreceptor-specific calcium-binding protein, expressed by the tumor of a patient with cancer-associated retinopathy. Proc Natl Acad Sci USA 92:9176, 1995

POSNER JB, DALMAU J: Clinical enigmas of paraneoplastic neurologic disorders. Clin Neurol Neurosurg 97:61, 1995

104 *Rasim Gucalp, Janice Dutcher*

URGENȚE ONCOLOGICE

Urgențele la pacienții neoplazici pot fi date direct de cancerul subiacent sau pot fi determinate de tratamentul acestuia. Ele pot fi clasificate în trei grupe: presiune sau obstrucție determinate de leziunea ocupatoare de spațiu, probleme metabolice sau hormonale (sindroamele paraneoplazice, vezi capitolul 102) și complicațiile date de tratament.

URGENȚE ONCOLOGICE DATE DE STRUCTURI OBSTRUCTIVE

SINDROMUL DE VENĂ CAVĂ SUPERIOARĂ Sindromul de venă cavă superioară (SVCS) reprezintă manifestarea clinică a obstrucției venei cave superioare (VCS), cu scăderea severă a întoarcerii venoase de la nivelul capului, gâtului și extremităților superioare. Tumorile maligne, cum ar fi cancerul pulmonar, limfoamele și tumorile metastatice, sunt responsabile pentru mai mult de 90% dintre toate cazurile de SVCS. Cancerul pulmonar, în special cel cu histologie de celule scuamoase și celule mici, reprezintă aproximativ 85% dintre cazurile de SVCS de origine malignă. Alte cauze includ tumori benigne, anevrism aortic, mărirea tiroidei, tromboză și mediastinită fibrozantă, determinată prin iradiere sau histoplasmoză.

Pacienții cu SVCS prezintă, de obicei, tumefiere la nivelul gâtului și feței (în special în jurul ochilor), dispnee și tuse. Alte simptome includ răgușeală, tumefacția limbii, cefalee, congestie nazală, hemoptizie, disfagie, durere, amețeli, sincope, letargie. Aplecarea corpului înainte sau clinostatismul pot agrava simptomele. Trăsăturile fizice sunt reprezentate de vene ale gâtului dilatate, un număr crescut de vene colaterale ce acoperă peretele toracic anterior, cianoză, edem al feței, brațelor și toracelui. Cazurile mult mai severe includ exoftalmie, edem laringean și glosal și obnubilare mentală. Tabloul clinic este mai puțin sever dacă obstrucția este localizată deasupra venei azygos.

Obstrucția cu debut recent este probabil de origine malignă, pe când o obstrucție îndelungată este mai probabil de origine nonmalignă. Excepția de la această regulă este tromboza VCS dată printr-un abord venos central, la care dezvoltarea simptomelor și semnelor clinice este rapidă. Diagnosticul de SVCS este în primul rând unul clinic. Cel mai important semn pe radiografia toracică este lărgirea mediastinului superior, în special pe partea dreaptă. Revărsatul pleural apare la numai 25% dintre cazuri, deseori pe partea dreaptă. Totuși, o radiografie toracică normală este compatibilă cu acest diagnostic, dacă sunt prezente alte elemente caracteristice. Tomografia computerizată (TC) oferă imaginea cea mai demnă de încredere a anatomiei mediastinale. Diagnosticul sindromului VCS necesită diminuarea sau absența opacifierii structurilor venoase centrale, cu circulație venoasă colaterală proeminentă. Rezonanța magnetică nucleară (RMN) nu oferă avantaje în plus de TC. Procedurile invazive, incluzând bronhoscopia, puncția biopsie percutană, mediastinoscopia și chiar toracotomia, pot fi realizate de un clinician abil, fără risc major de sângerare. Pentru pacienții cu un neoplasm cunoscut, o evaluare detaliată nu este, de obicei, necesară, iar tratamentul adecvat poate fi început după ce se realizează un TC de torace. Pentru cei fără istoric de neoplazie, o evaluare detaliată este absolut necesară pentru eliminarea cauzelor benigne și, de asemenea, pentru a determina histologia pulmonară specifică în vederea aplicării tratamentului adecvat. Această evaluare ar trebui realizată înaintea inițierii terapiei cu glucocorticoizi sau a radioterapiei, pentru a obține un diagnostic corect, din moment ce pentru tumorile care răspund rapid la tratament, cum sunt limfoamele, o întârziere a procedurilor diagnostice poate determina imposibilitatea enunțării unui diagnostic corect.

Rx TRATAMENT

Una dintre complicațiile potențial amenințătoare de viață ale masei tumorale din mediastinul superior o reprezintă obstrucția traheală. Diureticele, împreună cu o dietă hiposodată, ridicarea capului și oxigenoterapia pot produce o îmbunătățire temporară a simptomelor.

Radioterapia este tratamentul principal pentru sindromul VCS determinat de cancerul pulmonar fără celule mici și de alte tumori solide metastatice. Chimioterapia este o modalitate eficientă de tratament al sindromului VCS determinat de neoplazii, cum ar fi carcinomul pulmonar cu celule mici sau limfomul. Din cauză că aceste tumori au tendința la recădere locală, radioterapia este recomandată și ea. Rezecția chirurgicală poate oferi o îmbunătățire imediată a simptomelor pacientului al căror proces benign determină obstrucția VCS.

Ameliorarea clinică apare la cei mai mulți pacienți, deși această ameliorare poate fi dată de dezvoltarea unei circulații colaterale adecvate. Mortalitatea asociată cu SVCS nu este legată de obstrucția venei cave, ci mai degrabă de cauzele subiacente.

SVCS și cateterele venoase centrale la adulți Folosirea pe termen lung a cateterelor venoase centrale a devenit o practică obișnuită la pacienții neoplazici. Poate apare tromboza vaselor mari. În aceste cazuri, scoaterea cateterelor ar trebui combinată cu anticoagulare, pentru a preveni embolizarea, SVCS în aceste situații, dacă este descoperit rapid, poate fi tratat cu succes prin terapie fibrinolitică, fără a sacrifica cateterul. Administrarea lunară a urokinazei poate reduce complicațiile infecțioase și ocluzive legate de aceste catetere.

REVĂRSATUL/TAMPONADA PERICARDICĂ Afectarea malignă a pericardului este descoperită la autopsie la 5-10% dintre pacienții cu cancer, cel mai frecvent la pacienții cu cancer pulmonar, de sân, leucemii și limfoame. Totuși, tamponada cardiacă, ca debut al unui neoplasm extratoracic, este rară. Originea ei nu este de natură malignă la aproape

50% dintre pacienții neoplazici cu afectare pericardică simptomatică, dar, în schimb, poate fi legată de iradiere, de ingestia de anumite medicamente, hipotiroidism, de infecții, boli autoimune sau poate fi idiopatică. Au fost descrise două tipuri de pericardite de iradiere: o pericardită acută, inflamatorie, exudativă, ce apare după câteva luni de iradiere și care se remite, de obicei, spontan, și o pericardită cronică exudativă care poate apare la mai mult de 20 ani după radioterapie și care se însoțește de un pericard subțiat.

Cei mai mulți pacienți cu metastaze pericardice sunt asimptomatici. Totuși, simptomele cele mai comune sunt dispneea, tusea, durerea toracică, ortopneea și oboseala. Revărsatul pleural, tahicardia sinusală, distensia venelor jugulare, hepatomegalia, edemul periferic și cianoza sunt cele mai frecvente semne obiective. Datele relativ specifice pentru diagnostic, cum ar fi pulsul paradoxal, diminuarea zgomotelor cardiace, pulsul alternant (unde pulsațiile care alternează ca amplitudine între cele date de volumul sanguin mai mare și cele date de volumul sanguin mai mic la bătăi cardiace succesive) și frecătura pericardică, sunt mai puțin obișnuite decât în afectarea pericardică nonmalignă. Radiografia toracică și electrocardiografia relevă anormalități în 90% din cazuri, dar jumătate din aceste anormalități sunt nespecifice. Ecocardiografia este cel mai util test diagnostic. Lichidul pericardic poate fi seros, serosanghinolent sau hemoragic, iar examinarea citologică a lichidului pericardic pune diagnosticul la cei mai mulți pacienți. Citologia fals negativă poate apărea la pacienții cu limfom și mezoteliom.

℞ TRATAMENT

Tratamentul revărsatului pericardic malign cuprinde pericardocenteză, cu sau fără introducerea la nivelul pericardului de agenți sclerozanți, crearea unei ferestre pericardice, dezlipire pericardică completă, iradiere cardiacă sau chimioterapie sistemică. Tamponada pericardică acută, cu instabilitate hemodinamică mare necesită drenajul imediat al lichidului. Aceasta se poate obține cu ușurință prin pericardocenteză. Alternativ, pericardotomia subxifoidiană poate fi realizată în 45 minute sub anestezie locală.

OBSTRUCȚIA INTESTINALĂ Obstrucția și reobstrucția intestinală este o problemă obișnuită la pacienții cu cancer în stadii avansate, în mod special cu carcinom colorectal sau ovarian. Totuși, alte cancere, cum ar fi cel de plămân sau sân și melanomul, pot metastaza la nivel abdominal, conducând la obstrucție intestinală. Pseudoobstrucția intestinală este determinată de infiltrarea mezenterului sau a musculaturii netede intestinale de către tumoră, de afectarea plexului celiac sau prin neuropatia paraneoplazică la pacienții cu cancer pulmonar cu celule mici. Neuropatia paraneoplazică se asociază cu anticorpi IgG care acționează cu neuronii plexurilor submucoase și mienterice ale jejunului și stomacului. Cancerul ovarian poate determina atât o obstrucție luminală autentică, cât și o pseudoobstrucție care se produce atunci când invazia circumferențială a segmentelor intestinale împiedică progresia anterogradă a contracțiilor peristaltice.

Debutul obstrucției este de obicei insidios. Durerea este simptomul cel mai obișnuit și are, de obicei, un caracter colicativ. Durerea poate fi dată și de distensia abdominală, de mase tumorale sau de hepatomegalie. Vomismentele pot fi intermitente sau continue. Pacienții cu obstrucție completă prezintă, de obicei, constipație.

Examenul obiectiv poate arăta o distensie abdominală cu timpanism, ascită, unde peristaltice vizibile, sunete intestinale de intensitate crescută și mase tumorale. Radiografia abdominală pe gol poate evidenția multiple nivele aerice și dilatații ale intestinului subțire sau gros. Dilatația ocultă a cecului mai mult de 12-14 cm reprezintă o urgență chirurgicală, din cauza riscului mare de ruptură. Prognosticul general pentru pacientul neoplazic care dezvoltă obstrucție intestinală este prost, cu o medie a duratei de supraviețuire de 3-4 luni. Aproape un sfert până la o treime dintre cazuri au obstrucție intestinală datorată altor cauze în afara cancerului. Aderențele formate după operații anterioare reprezintă o cauză obișnuită de obstrucție intestinală. Ileusul produs de vincristină este o altă cauză reversibilă de obstrucție.

℞ TRATAMENT

Tratamentul obstrucției intestinale la pacienții cu neoplasm avansat variază de la caz la caz. Extensia neoplasmului subiacent și starea funcțională a majorității organelor ar trebui evaluate înaintea oricărei atitudini. Tratamentul inițial ar trebui să includă evaluarea chirurgicală. Operația nu este întotdeauna reușită și poate conduce la complicații chirurgicale, cu o mortalitate crescută (10-20%). Pacienții cunoscuți a avea un neoplasm intraabdominal în stadii avansate ar trebui supuși unui tratament conservator de durată, inclusiv decompresie nazogastrică. Tratamentul cu antiemetice, antispastice și analgezice poate permite pacienților să nu se interneze. Octreotidul, care este un analog al somatostatinei, a fost folosit cu succes în tratamenul obstrucției intestinale la pacienții neoplazici. Efectul inhibitor al octreotidului asupra secreției gastrointestinale determină dispariția vomismentelor și a durerii.

OBSTRUCȚIA URINARĂ Obstrucția urinară poate apare la pacienții cu neoplasme ginecologice sau de prostată, în special la cei cu carcinom cervical sau cu metastaze de la o varietate de neoplasme primitive. Radioterapia tumorilor pelvine poate determina fibroză și obstrucție ureterală consecutivă. Obstrucția ureterală este dată, de obicei, de cancerele de prostată sau de col uterin și poate conduce la o hidronefroză bilaterală, cu insuficiență renală consecutivă.

Durerea lombară este cel mai comun simptom. Infecția persistentă a tractului urinar, proteinuria persistentă sau hematuria prezente la pacienții neoplazici ar trebui să pună problema unei obstrucții ureterale. Pot fi prezente anuria și/sau anuria alternând cu poliuria. O creștere lentă, continuă, a valorilor creatininei serice necesită o evaluare imediată a pacienților neoplazici. Examinarea ultrasonografică este cea mai sigură și mai puțin costisitoare cale de identificare a hidronefrozei. Funcționarea unui rinichi obstruat poate fi investigată printr-o evaluare nucleară. TC poate fi util în identificarea maselor retroperitoneale sau a adenopatiei retroperitoneale.

℞ TRATAMENT

Obstrucția ureterală bilaterală sau a uretrei necesită un tratament imediat. Obstrucția asociată cu durere lombară, sepsis sau formare de fistulă este o indicație pentru devierea urinară paliativă. Există multe tehnici noi prin care pot fi plasate stenturi ureterale interne, sub anestezie locală. Nefrostomia percutantă oferă o abordare alternativă de drenaj. În cazul obstrucției uretrei dată de neoplasm poate fi folosită cistostomia suprapubiană pentru drenarea urinii.

OBSTRUCȚIA BILIARĂ MALIGNĂ Această problemă clinică obișnuită poate fi determinată de un carcinom primar care provine din pancreas, ampula lui Vater, ductele biliare sau ficat sau de metastaze la nivelul nodulilor limfatici periductali sau al parenchimului hepatic. Metastazele tumorale cele mai obișnuite care determină obstrucție biliară sunt cele care provin de la cancere gastrice, colonice, de sân și pulmonare. Icterul, scaunele acolice, urinile hipercrome, pruritul și pierderea în greutate prin malabsorbție sunt simptome obișnuite. Durerea și infecția secundară nu sunt frecvente în obstrucția biliară malignă. Ecografia, TC sau endoscopia retrogradă vor identifica sediul și natura obstrucției biliare.

TRATAMENT

Intervenția paliativă este indicată numai la pacienții cu prurit invalidant, rezistent la tratamentul medicamentos, cu malabsorbție severă sau cu infecție. Intervenția terapeutică prin introducerea unui stent sub control radiologic, bypass chirurgical sau radioterapie, cu sau fără chimioterapie, poate micșora obstrucția. Alegerea modalității de tratament ar trebui să se bazeze pe locul obstrucției (proximal sau distal), pe tipul tumorii (sensibilă la radioterapie, chimioterapie sau nici una) și pe starea generală a pacientului. În absența pruritului, obstrucția biliară poate fi o importantă cauză asimptomatică de deces.

COMPRESIA MĂDUVEI SPINĂRII Compresia măduvei spinării apare la 5-10%dintre pacienții neoplazici. Tumora epidurală reprezintă principala manifestare a neoplaziei la 10% dintre pacienți. În cele mai multe cazuri, cancerul subiacent este identificat pe parcursul evaluării inițiale; cancerul pulmonar este cea mai obișnuită neoplazie primitivă.

Metastazele tumorale afectează coloana vertebrală mai frecvent decât oricare altă parte a scheletului osos. Cancerul pulmonar, de sân și de prostată sunt cele mai frecvente neoplazii care metastazează vertebral. Mielomul multiplu are, de asemenea, o incidență crescută a afectării spinale. Coloana vertebrală toracică este locul cel mai obișnuit (70%), urmată de cea lombară (20%) și de cea cervicală (10%). Afectări multiple sunt frecvente la pacienții cu carcinoame de sân și de prostată. În contrast, carcinomul pulmonar metastazează vertebral aproape invariabil într-un singur loc. Afectarea medulară se realizează atunci când metastazele la nivelul corpului sau pediculului vertebral se măresc și comprimă dura mater subiacentă. Altă cauză de compresie medulară este reprezentată de extensia directă a unei leziuni paravertebrale prin foramenul intervertebral. Aceste situații apar, de obicei, în cazul unui limfom, mielom sau a unui neoplasm pediatric. Metastazelele la nivelul parenchimului măduvei spinării realizate pe cale hematogenă apar în cazuri rare.

Cel mai obișnuit simptom inițial la pacienții cu compresia măduvei spinării este reprezentat de durere localizată la nivelul coloanei, însoțită de sensibilitatea dată de afectarea tumorală a vertebrelor. Durerea este prezentă, de obicei, cu zile sau luni înaintea apariției altor trăsături neurologice. Este exacerbată de mișcări și de tuse sau strănut. Se poate diferenția de durerea din hernia de disc prin faptul că ea se accentuează când pacientul stă culcat pe spate. Durerea radiculară este mai puțin obișnuită decât cea localizată la nivelul coloanei și apare frecvent mai târziu. Durerea radiculară din zona cervicală sau lombară poate fi uni- sau bilaterală. Durerea radiculară de la nivelul rădăcinilor toracice este deseori bilaterală și descrisă de către pacient ca o centură strânsă în jurul toracelui și abdomenului. Durerea radiculară cervicală tipică iradiază pe braț; în regiunea lombară, iradierea este pe membrul inferior. Alte simptome pot consta în pierderea controlului pentru urină și materii fecale.

La examenul obiectiv, durerea indusă de ridicarea dreaptă a piciorului,flexia gâtului sau percuția vertebrală poate fi utilă pentru determinarea nivelului de compresie medulară. Pacienții prezintă parestezii ale extremităților sau trunchiului. Pierderea sensibilității dureroase este la fel de obișnuită ca și pierderea sensibilității la vibrații sau poziție. Limita superioară a zonei de pierdere a sensibilității este, de obicei, cu una, două vertebre sub locul compresiei. Trăsăturile motorii includ slăbiciune musculară, spasticitate și anormalități ale contracției musculare. Prezența reflexului plantar extensor arată compresie importantă. Reflexele tendinoase profunde pot fi exagerate. Pierderea sensibilității motorii și senzitive precede, de obicei, tulburările sfincteriene. Pacienții cu disfuncție autonomă pot prezenta scăderea tonusului anal, scăderea sensibilității perineale și distensie vezicală. Absența reflexului anal sau al reflexului bulbocavernos confirmă afectarea medulară (a cozii de cal).

În cazurile incerte, evaluarea volumului rezidual urinar postmicțional poate fi utilă. Un volum rezidual mai mare de 150 ml sugerează o disfuncție vezicală. Disfuncția autonomă este un factor de prognostic nefavorabil. Pacienții cu simptome neurologice progresive ar trebui să beneficieze de o examinare neurologică frecventă și o intervenție terapeutică rapidă.

Pacienții cu neoplasm cunoscut, care dezvoltă durere vertebrală ar trebui evaluați în vederea unei compresii medulare pe cât de repede este posibil (figura 104-1). Tratamentul este adesea eficient la pacienții în ambulator și care au încă prezent controlul sfincterian atunci când este inițiat tratamentul. Pacienții ar trebui să beneficieze de o examinare neurologică și de radiografii ale coloanei vertebrale. Cei al căror examen obiectiv sugerează compresia medulară ar trebui să primească dexametazonă (6 mg per os la 6h) imediat. Nu există o limită superioară specifică pentru doza de dexametazonă. Dacă funcția neurologică se îmbunătățește ca răspuns la administrarea de 24 mg pe zi, dar examinarea arată în continuare anormalități, dublarea dozei poate conduce la o îmbunătățire suplimentară a funcției neurologice.

Eroziunile pediculilor (semnul „clipitul bufniței“) reprezintă cel mai precoce semn radiologic al afectării vertebrale. Alte modificări radiologice cuprind creșterea distanței interpediculare, distrucție vertebrală, leziuni sclerotice sau litice, festonarea corpurilor vertebrale și tasarea corpului vertebral. Tasarea vertebrală nu este un indicator demn de luat în considerare al prezenței tumorii; aproape 20% dintre cazurile de tasare vertebrală, în special la pacienții în vârstă și la femeile la menopauză, nu sunt date de neoplasm. De asemenea, un aspect normal pe o radiografie a coloanei vertebrale nu exclude diagnosticul de cancer. Rolul evaluării osoase în detectarea compresiei medulare nu este clar. Această metodă este sensibilă, dar mai puțin specifică decât radiografia coloanei vertebrale.

Imaginea măduvei spinării pe toată lungimea ei, obținută

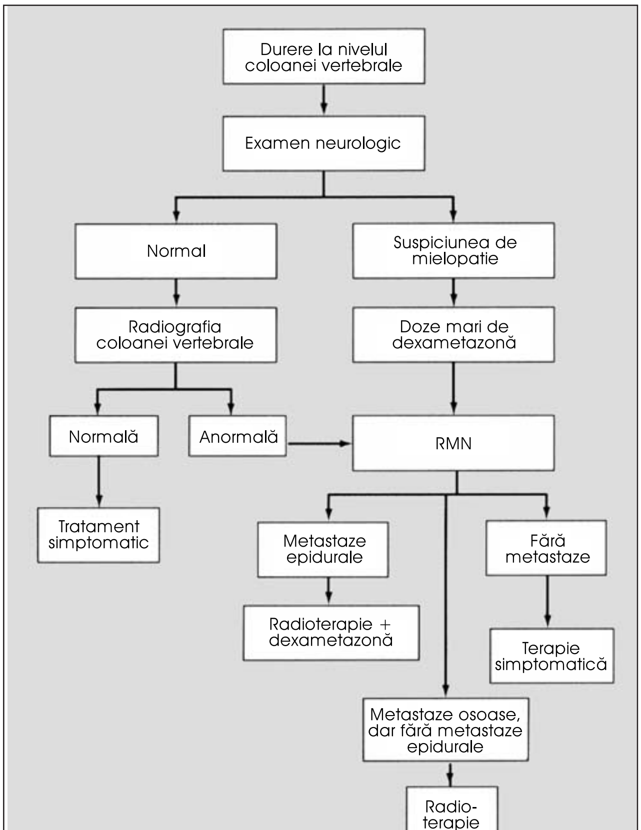


FIGURA 104-1 Tratamentul pacienților neoplazici cu durere la nivelul coloanei vertebrale.

prin RMN, poate fi utilă pentru abordarea pacienților cu compresie medulară. Pe imaginile cu semnal T_1 există un contrast bun între măduvă, lichidul cefalorahidian și leziunile extradurale. Datorită sensibilității lor în demonstrarea înlocuirii măduvei spinării de către tumoră, aceste imagini obținute prin RMN pot arăta care părți ale vertebrei sunt afectate de tumoră (corpul, pediculul, lamina, apofizele spinoase, etc.). Aceste imagini vizualizează, de asemenea, și masele extradurale intraspinale ce comprimă măduva. Imaginile cu semnal T_2 sunt mult mai utile în demonstrarea patologiei intramedulare. RMN cu gadolinium în cantitate mai mare poate fi util pentru caracterizarea și delimitarea afectării intramedulare. Studiile comparative au arătat faptul că RMN-ul este la fel de bun sau mai bun chiar decât mielografia plus TC cu mielogramă în detectarea metastazelor epidurale cu compresie medulară. Mielografia ar trebui rezervată pacienților cu imagini RMN proaste sau care nu pot fi supuși unei investigări RMN adecvate. TC în combinație cu mielografia îmbunătățește mult detectarea ariilor mici de distrucție spinală.

La pacienții cu compresia măduvei spinării și cu tumoră primitivă necunoscută, o simplă evaluare, constând într-o radiografie toracică, mamografie, măsurători ale antigenului prostatic specific și TC-ul abdominal, descoperă, de obicei, neoplasmul subiacent.

TRATAMENT

Tratamentul pacienților cu compresia măduvei spinării este direcționat către ameliorarea durerii și restabilirea funcției neurologice (figura 104-1)

Radioterapia, împreună cu glucocorticoizii, reprezintă, în general, tratamentul inițial al compresiei măduvei spinării. Mai mult de 75% dintre pacienți sunt tratați și rămân în regim ambulator, dar numai 10% dintre cei paraplegici își recapătă capacitatea de a merge. Indicațiile pentru intervenția chirurgicală includ etiologie necunoscută, eșecul radioterapiei, tumoră radiorezistentă (ex., melanom sau cancer renal), fractură patologică și simptome neurologice rapid evolutive. Până de curând, laminectomia era operația standard pentru compresia metastatică a măduvei spinării, dar rezultatele au fost slabe. În prezent, laminectomia ar trebui folosită numai pentru extragerea de țesut în scop diagnostic și pentru îndepărtarea depozitelor epidurale localizate posterior, în absența unei boli vertebrale. Din cauză că cele mai multe cazuri de compresie epidurală a măduvei spinării sunt date de o afecțiune extradurală anterioară sau anterolaterală, rezecția corpului vertebral anterior, împreună cu tumora, urmată de stabilizarea coloanei vertebrale, a fost găsită ca fiind metoda cu rezultate mai bune și cu mortalitate scăzută. Chimioterapia poate avea un rol la pacienții cu tumori chimiosensibile, care au beneficiat de radioterapie anterioară în aceeași regiune și care nu candidează la rezecția chirurgicală.

Histologia tumorală este importantă atât pentru evoluție cât și pentru supraviețuire. Debutul rapid și progresia rapidă sunt trăsături ale prognosticului prost.

PRESIUNE INTRACRANIANĂ CRESCUTĂ Aproape 25% dintre pacienții cu cancer decedează prin metastaze intracraniene. Cancerele care metastazează cel mai frecvent la nivel cerebral sunt cele de plămân și sân și melanomul. Metastazele cerebrale apar deseori în prezența afecțiunii sistemice și determină frecvent simptome majore, disfuncții și deces precoce.

Semnele și simptomele metastazelor cerebrale sunt similare altor leziuni expansive intracraniene: cefalee, greață, vărsături, modificări comportamentale, atacuri cerebrale și deficite neurologice progresive, focale. Ocazional, debutul este brusc, asemănător unui atac cerebral, cu apariția bruscă a cefaleei, grețurilor și vărsăturilor și cu deficite neurologice. Acest tablou este dat, de obicei, de o hemoragie în interiorul metastazelor. Tumorile metastatice provenite de la cancerele renale, tumorile celulelor germinative și melanoame au o incidență mare pentru sângerarea intracraniană. Masa tumorală și edemul înconjurător pot realiza un obstacol în calea circulației lichidului cefalorahidian, determinând hidrocefalie. Pacienții cu presiune intracraniană crescută pot avea edem papilar, tulburări de vedere și redoare de ceafă. Pe măsură ce tumora crește, țesutul cerebral este împins către găurile craniene, determinând diferite sindroame de herniere.

TC și RMN sunt egale din punct de vedere al eficienței diagnosticului metastazelor cerebrale. TC cu contrast ar trebui folosit ca procedură screening. Evaluarea prin TC arată metastazele cerebrale, ca leziuni multiple în zone diverse, cu arii înconjurătoare cu densitate scăzută date de edem. Dacă este o singură leziune sau dacă nu sunt vizualizate metastaze pe TC cu contrast crescut trebuie efectuat un RMN cerebral. RMN-ul îmbunătățit cu gadolinium este mult mai sensibil decât TC în evidențierea leziunilor mici, în special de la nivelul bazei creierului sau al cerebelului.

TRATAMENT

Dacă semnele și simptomele hernierii cerebrale (în special cefalee, letargie și edem papilar) sunt prezente, pacientul ar trebui intubat și hiperventilat pentru menținerea unei PCO_2 între 25 și 30 mmHg și ar trebui să primească perfuzii cu manitol (1-1,5 g/Kgc) la fiecare 6 h. Dexametazona este tratamentul inițial cel mai bun pentru toți pacienții cu metastaze cerebrale (vezi mai sus). Pacienții cu multiple leziuni ar trebui supuși radioterapiei, care să se adreseze întregului creier. Pacienții cu o singură metastază cerebrală și cu boală extracraniană controlată pot fi tratați prin excizie chirurgicală urmată de radioterapia întregului creier, în special dacă sunt mai tineri de 60 ani. Tumorile radiorezistente ar trebui rezecate, dacă este posibil. Unii pacienți cu presiune intracraniană crescută asociată cu hidrocefalie pot beneficia de intervenție neurochirurgicală.

CONVULSIILE Convulsiile care apar la pacienți neoplazici pot fi determinate de tumora însăși, de tulburări metabolice, de afectare prin radioterapie, de infarcte cerebrale, de encefalopatii legate de chimioterapie sau de infecții ale sistemului nervos central. Boala metabolică a sistemului nervos central este cea mai comună cauză de convulsii la pacienții neoplazici. Frecvența cu care convulsiile reprezintă un simptom al metastazelor cerebrale este cuprinsă între 6 și 29% în diverse studii. Aproximativ 10% dintre pacienții cu metastaze intracraniene prezintă eventuale convulsii. Prezența leziunilor frontale se corelează cu convulsiile precoce, iar prezența simptomatologiei emisferice crește riscul pentru cele tardive. Atât convulsiile precoce, cât și cele tardive sunt neobișnuite la pacienții cu leziuni primitive ale fosei posterioare. Convulsiile sunt, de asemenea, comune la pacienții cu metastaze intracraniene provenite de la melanom. Foarte rar, citostaticele, cum ar fi etoposidul, busulfanul și clorambucilul, determină convulsii.

TRATAMENT

S-a demonstrat că pacienții ale căror convulsii sunt date de metastaze intracraniene ar trebui să primească tratament anticonvulsivant cu difenilhidantoin. Terapia profilactică cu anticonvulsivante nu este recomandată decât dacă pacientul are un risc mare pentru convulsiile tardive. În aceste cazuri, concentrația serică a difenilhidantoinei ar trebui monitorizată atent, iar dozele ajustate corespunzător.

LEUCOCITOSTAZA INTRACEREBRALĂ Leucocitostaza intracerebrală (boala Ball) este o complicație potențial

fatală a leucemiei acute (în special leucemia mieloidă), care poate apare atunci când numărul celulelor blastice în periferie este mai mare de 100000/µl. La un număr așa de mare de celule blastice, vâscozitatea sanguină este crescută, iar fluxul sanguin este diminuat, celulele leucemice fiind capabile să treacă prin endoteliu și să determine hemoragie cerebrală. Pacienții pot prezenta stupor, vertij, tulburări de vedere, ataxie, comă și moarte subită. Administrarea de 600 cGy prin iradierea întregului creier poate proteja împotriva acestei complicații și poate fi urmată de instituirea rapidă a terapiei antileucemice. Această complicație nu este o caracterstică a numărului crecut de leucocite asociat cu leucemia limfatică cronică sau cu leucemia mielocitară.

HEMOPTIZIA În timp ce hemoptizia este determinată, de obicei, de situații nemaligne, ea poate apare și la pacienții în vârstă cu cancer pulmonar sau cu metastaze pulmonare, care au tulburări de coagulare sau trombocitopenie. Volumul sângerării este deseori dificil de apreciat. Atunci când apare dispneea, hemoptizia trebuie tratată de urgență. Deseori pacienții pot spune unde apare sângerarea. Ei trebuie plasați astfel încât să nu aspire sânge, să li se administreze oxigenoterapie și să fie supuși bronhoscopiei de urgență. Dacă este detectat locul leziunii, fie pacientul este supus unei proceduri chirurgicale definitive, fie leziunea este tratată cu laser cu neodimiu: ytrium – aluminiu – garnet (Nd: YAG), tamponadă endobronșică sau cateterizarea sau embolizarea arterei bronșice. Este de preferat intervenția chirurgicală, celelalte proceduri fiind mai puțin eficiente în fața unei sângerări bruște, iar complicațiile comune cu cele ale procedurilor de tamponare și embolizare. Trombocitopenia și defectele de coagulare ar trebui corectate, pe cât este posibil.

OBSTRUCȚIA DE CĂI AERIENE În general, *obstrucția căilor aeriene* se referă la un blocaj la nivelul bronhiei principale sau deasupra. Se poate produce fie prin creșterea tumorală intraluminală, fie prin compresia extrinsecă a căilor aeriene. Dacă obstrucția este proximal de laringe, traheostomia poate salva viața bolnavului. Pentru obstrucții mai distale, este de preferat intervenția chirurgicală. Totuși, radioterapia (atât iradierea externă, cât și brahiterapia), împreună cu administrarea de glucocorticoizi pot să dezobstrueze căile aeriene. Pentru leziunile intrinseci, în special leziunile centrale incomplet obstructive, tratamentul cu laser Nd: YAG sau terapia fotodinamică (fosfosensibilizare plus lumină) pot fi eficiente. Terapia fotodinamică are avantajul că se poate aplica pacienților care nu sunt supuși intervenției chirurgicale.

URGENȚE METABOLICE

HIPERCALCEMIA Hipercalcemia este cel mai obișnuit sindrom paraneoplazic (vezi capitolele 102 și 353), ce apare la aproape 10% dintre pacienții cu neoplasm în stadii avansate. Se asociază cel mai frecvent cu cancerul pulmonar, de sân, de cap și gât și de rinichi și cu mielomul multiplu.

Creșterea eliberării calciului la nivelul oaselor este factorul principal ce conduce la hipercalcemie. Resorbția osoasă este mult crescută prin stimularea proliferării și activității osteoblastelor, formarea osoasă nefiind stimulată în paralel. Rinichiul poate juca un rol important în creșterea reabsorbției calciului la nivelul tubului distal. Proteina asemănătoare parathormonului (PAPTH) produsă de tumori are un rol central ca mediator al hipercalcemiei în cancer. PAPTH este similară în proporție de 80% cu primii 13 aminoacizi ai parathormonului (PTH), care se găsesc în regiunea responsabilă pentru legarea de receptorul PTH-ului. PAPTH acționează prin intermediul receptorilor hormonilor PTH-ului asupra osteoblastelor și a celulelor tubulare renale, pentru a stimula resorbția osoasă și conservarea calciului renal, conducând la hipercalcemie. Nivele plasmatice crecute ale PAPTH sunt descoperite la cei mai mulți pacienți hipercalcemici cu metastaze osoase, la care hipercalcemia a fost explicată tradițional prin osteoliză locală, datorată producției de factori osteolitici de către tumoră. Factorul de creștere modificat, citokinele (interleukinele 1 și 6) și alți factori necunoscuți pot juca un rol decisiv. Adevărata producție „ectopică" de PTH de către tumorile maligne este rară. În limfoame, substanța asemănătoare vitaminei D produsă de tumoră poate să crească absorbția calciului la nivel intestinal.

Trăsăturile clinice ale hipercalcemiei la pacienții neoplazici sunt nespecifice și cuprind fatigabilitate, anorexie, constipație, polidipsie, oboseală musculară, grețuri, vărsături. Pot fi atribuite cu ușurință neoplaziei sau tratamentului acesteia. Datele de laborator ar trebui să includă valoarea electoliților serici, a calciului, fosforului și albuminei. Hipoalbuminemia este obișnuită în neoplazii și, dacă este prezentă, va afecta concentrația serică totală a calciului. Dacă nivelul seric al calciului ionizat nu poate fi obținut, se poate calcula concentrația serică corectată a calciului, conform formulei.

Concentrația serică corectată a calciului = concentrația serică măsurată a calciului + 0,8 (4,0 – concentrația serică măsurată a albuminei).

Cei mai mulți pacienți cu hipercalcemie din neoplazie au evidența neoplaziei, iar nivelele serice ale PTH sunt supresate. Măsurătorile PAPTH și ale 1,25 dihidroxivitaminei D serice ar trebui efectuate numai în cazul studiilor științifice asupra pacienților cu neoplazie în stadii avansate. Rezultatele evaluărilor biochimice serice de rutină nu sunt suficiente ca să facă diferența între cauzele maligne și nonmaligne de hipercalcemie.

Rx TRATAMENT

Nu toți pacienții cu hipercalcemie moderată sau severă (calciu corectat ≥12 mg/dl) ar trebui tratați. Decizia dacă să fie sau nu tratați va depinde de calitatea vieții pacientului, simptomele acestuia și de perspectivele unui tratament suplimentar. Tratamentul hipercalcemiei crește durata de supraviețuire a pacienților pentru care este disponibil tratamentul eficient al neoplaziei. Totuși, terapia corectivă poate fi indicată pentru îmbunătățirea simptomelor și a calității vieții. Tratamentul hipercalcemiei simptomatice începe cu perfuzii de soluții hidrosaline, pentru înlocuirea pierderilor volumice intravasculare, care pot fi între 4 și 8 l la internare. Totuși, rehidratarea are, de obicei, un efect minim asupra nivelului calcemiei, determinând o scădere efectivă medie de numai 1 mg/dl. Agenții antiresorbtivi sunt esențiali pentru scăderea activității osteoblastelor și controlul hipercalcemiei. Bifosfonații, care sunt inhibitori potențiali ai resorbției osoase, au înlocuit în mod esențial agenții tradiționali, cum sunt calcitonina și mitramicina, și au schimbat abordarea terapeutică a acestei complicații frecvente a cancerului avansat. Terapia cu bifosfonați este ușor de administrat, nu are practic efecte adverse și este eficientă rapid în scăderea calciului seric. Pamidronatul este cel mai eficient bifosfonat comercial disponibil. Doza recomandată de pamidronat este de 60mg pentru hipercalcemia moderată (calciu corectat 12-13,5 mg/dl) și 90 mg pentru hipercalcemia severă (calciu corectat >13,5 mg/dl). Doza este administrată într-o singură perfuzie de 4 sau 24h.

Nitratul galic inhibă funcția osteoblastelor, deci scade calciul seric. Folosirea clinică a acestui agent a fost limitată de riscul de nefrotoxicitate și de modul incomod de administrare (200 mg/m^2 pe zi sub forma unei perfuzii intravenoase continue pe parcursul a 5 zile.)

SINDROMUL SECREȚIEI INADECVATE DE HORMON ANTIDIURETIC (SSIADH) SSIADH este atribuit producției de argininvasopresină de către celulele tumorale și se caracterizează prin hiponatremie, osmolaritate urinară mult mai mare decât osmolalitatea plasmatică și excreție urinară crescută de sodiu, în absența unei depleții volumice. Trebuie excluse insuficiența renală, suprarenală și tiroidiană, deoarece

aceste afecțiuni pot și ele să prezinte hiponatremie și diluție urinară scăzută. Nivelele serice scăzute ale ureei și acidului uric sunt utile în diferențierea SSIADH de situații asociate cu hipoperfuzia renală (vezi capitolele 102 și 330).

Un spectru larg de tumori maligne a fost semnalat că produce SSIADH. Secreția ectopică de vasopresină poate apare la aproape 38% dintre carcinoamele pulmonare cu celule mici; deseori este prezentă și o secreție de hormon adrenocorticotropic. Prezența hiponatremiei la pacienții cu cancer pulmonar cu celule mici implică un prognostic prost. SSIADH poate, de asemenea, să fie determinat de multe alte condiții, cum ar fi afecțiuni pulmonare și ale sistemului nervos central, și de anumite proceduri chirurgicale. S-a demonstrat că multiple medicamente pot produce SSIADH, inclusiv citostatice ca vincristina, fosfamida, ciclofosfamida, cisplastina, levamisolul și melfalanul.

Cei mai mulți pacienți cu SSIADH sunt asimptomatici. Severitatea simptomelor și semnelor este legată de gradul de hiponatremie și de rapiditatea cu care aceasta se dezvoltă. Modificările precoce includ anorexia, depresia, letargia, iritabilitatea, confuzia, slăbiciunea musculară și modificări mari de personalitate. Atunci când concentrația sodiului plasmatic scade sub 110 mEq/l, pot fi prezente răspunsul plantar extensor, areflexia și paralizia pseudobulbară, iar scăderea suplimentară a sodiului seric poate duce la comă, convulsii și deces.

Rx TRATAMENT

Terapia optimă pentru SSIADH constă în tratarea neoplaziei subiacente. Dacă aceasta nu este posibilă, sunt disponibile alte metode terapeutice, cum ar fi restricția de apă sau administrarea de demeclociclină (900-1200 mg per os de două ori pe zi), uree sau carbonat de litiu (1300 mg per os de trei ori pe zi). Demeclociclina este folosită, de obicei, prima. Aceasta inhibă efectele vasopresinei la nivelul tubului renal distal. Pacienții cu convulsii sau comă datorate hiponatremiei pot primi perfuzii cu ser fiziologic plus furosemid, pentru a crește clearence-ul apei libere. Rata corecției sodiului ar trebui să fie mică (0,5-1 mEq/l/h), TSC pentru a preveni schimburile lichidiene rapide și mielinoliza pontină centrală. Calciul seric ar trebui monitorizat atent, pentru a evita hipocalcemia.

ACIDOZA LACTICĂ Este o complicație metabolică rară și potențial fatală a neoplaziei. Acidoza lactică asociată cu sepsisul și insuficiența circulatorie reprezită un eveniment preterminal, comun multor neoplazii. Acidoza lactică în absența hipoxemiei poate apărea la pacienții cu leucemie, limfom sau tumori solide. Afectarea extinsă a ficatului de către tumoră este prezentă în cele mai multe cazuri. Alterarea funcției hepatice poate fi responsabilă de acumularea de lactat. Pot fi observate tahipneea, tahicardia, afectarea statusului mental și hepatomegalia. Nivelul seric al acidului lactic poate ajunge până la 10-20 mEq/l (90-180 mg/dl). Tratamentul este țintit pe boala subiacentă. Pericolul din acidoza lactică este dat de acidoză, și nu de lactat. Bicarbonatul sodic ar trebui administrat dacă acidoza este foarte severă sau dacă producția de ioni de hidrogen este foarte rapidă și nu poate fi controlată. Prognosticul este prost.

HIPOGLICEMIA Hipoglicemia persistentă este prezentă rareori în combinație cu alte tumori decât cu cele ale celulelor insulare pancreatice. De obicei, aceste tumori sunt mari și deseori au o origine mezenchimală sau sunt hepatoame sau tumori corticosuprarenale. Tumorile mezenchimale sunt localizate, de obicei, la nivel retroperitoneal sau toracic. La acești pacienți, obnubilarea, confuzia și tulburările de comportament apar în perioada postabsorbție și pot precede diagnosticarea tumorii. Hipoglicemia este determinată de o supraproducție tumorală nereglată de factori de creștere asemănători insulinei sau de producerea de anticorpi împotriva receptorilor pentru insulină. Tratamentul hipoglicemiei este, în general, simptomatic, bazându-se pe administrarea de glucoză.

INSUFICIENȚA SUPRARENALIANĂ La pacienții neoplazici, insuficiența suprarenaliană poate să nu fie recunoscută, datorită faptului că simptome ca grețuri, vărsături, anorexie, hipotensiune ortostatică sunt nespecifice și pot fi atribuite greșit progresiei bolii sau terapiei acesteia. La pacienții canceroși, insuficiența suprarenală primitivă se poate dezvolta prin înlocuirea ambelor glande cu metastaze tumorale (de la cancerele de plămân, sân, colon sau rinichi) sau printr-un limfom infiltrativ, prin excizia ambelor glande sau prin necroza hemoragică în asociere cu sepsis sau cu anticoagulare. Scăderea sintezei suprarenale de steroizi dispare la pacienții neoplazici tratați cu mitotan, aminoglutetimid, ketoconazol sau cărora li s-a administrat suramin, ca agent investigațional, sau la care s-a oprit brusc terapia cu glucocorticoizi. Rareori, înlocuirea cu metastaze a suprarenalelor va determina insuficiență suprarenală primitivă, ca primă manifestare a unei neoplazii oculte. Metastaze la nivelul glandei pituitare sau al hipotalamusului sunt descoperite la autopsie la mai puțin de 5% dintre pacienții cu cancer, dar asocierea secundară cu insuficiența suprarenală este rară.

Insuficiența suprarenală acută este potențial letală. Tratamentul crizei suprarenale suspectate este inițiat după ce se cunosc nivelele serice ale cortizolului și ACTH-ului (vezi capitolul 332)

URGENȚE LEGATE DE TRATAMENT

SINDROMUL DE LIZĂ TUMORALĂ Acesta este o entitate clinică bine cunoscută, ce se caracterizează printr-o combinație între hiperuricemie, hiperpotasemie, hiperfosfatemie, acidoză lactică și hipocalcemie și este determinată de distrucția în masă a unui număr mare de celule neoplazice rapid proliferative. Frecvent, insuficiența renală acută se dezvoltă ca rezultat al acestui sindrom.

Sindromul de liză tumorală este cel mai frecvent asociat cu tratamentul limfomului Burkitt, leucemia limfoblastică acută și cu alte limfoame cu malignitate crescută, dar poate fi observat și în leucemiile cronice și rareori în asociere cu tumori solide. Acest sindrom a fost observat la pacienții cu leucemie limfocitară cronică după tratament cu fludarabină. Sindromul de liză tumorală apare, de obicei, în cursul sau la puțin timp (1-5 zile) după chimioterapie. Rareori, necroza spontană a neoplasmelor determină sindrom de liză tumorală.

Hiperuricemia poate fi prezentă pe parcursul chimioterapiei. Tratamentul eficient accelerează distrucția celulelor maligne și conduce la creșterea nivelelor serice ale acidului uric, prin turnoverul acizilor nucleici. Datorită mediului înconjurător acid, acidul uric poate precipita la nivelul tubilor, medularei și ductelor colectoare renale, conducând la insuficiență renală.

Acidoza lactică și deshidratarea pot contribui la precipitarea acidului uric la nivelul tubilor renali. Descoperirea cristalelor de acid uric în urină reprezintă cel mai puternic argument pentru nefropatia urică. Raportul între cantitatea de acid uric urinar și creatinină urinară este >1 la pacienții cu nefropatie hiperuricemică acută și < 1 la pacienții cu insuficiență renală determinată de alte cauze.

Hiperfosfatemia, care poate fi determinată de eliberarea rezervelor intracelulare de fosfor prin liza celulelor tumorale, determină o scădere a calciului seric, iritabilitate neuromusculară severă și tetanie. Depunerea fosfatului calcic la nivelul rinichilor, împreună cu hiperfosfatemia pot determina insuficiență renală. Potasiul este principalul cation intracelular, iar distrucția masivă a celulelor nemaligne poate conduce la hiperfosfatemie. Hiperfosfatemia la pacienții cu insuficiență renală poate deveni rapid periculoasă. Hiperfosfatemia poate determina aritmii și moarte subită.

Modalitatea prin care apare sindromul de liză tumorală la pacienții cu limfom Burkitt este legată de masa tumorală și funcția renală. Hiperuricemia și nivelele serice crescute ale lactatdehidrogenazei (>1500 unități pe litru), ambele fiind corelate cu masa tumorală, se corelează, de asemenea, și cu riscul unui sindrom de liză tumorală posttratament. La pacienții cu risc de liză tumorală, evaluările pretratament includ o hemoleucogramă completă, evaluarea serică biochimică și sumar de urină. Numărul mare al leucocitelor și trombocitelor poate să crească în mod artificial nivelele serice ale potasiului (pseudohiperkalemie), datorită lizei acestor celule după recoltarea de sânge. În aceste cazuri, trebuie urmărit nivelul potasiului plasmatic în locul celui seric. În pseudohiperpotasemie nu sunt prezente anomalii electrocardiografice. La pacienții cu funcție renală alterată, rinichii și zona retroperitoneală trebuie evaluate prin ecografie și/sau TC. Trebuie urmărită atent diureza.

Recunoașterea riscului și prevenirea lui sunt cei mai importanți pași în tratamentul acestui sindrom (figura 104-2). În ciuda conduitei preterapeutice agresive, sindromul de liză tumorală și/sau insuficiența renală oligurică sau anurică pot totuși să apară. Dializa este deseori necesară și ar trebui inițiată rapid. Hemodializa este preferată. Prognosticul este excelent, iar recuperarea funcției renale, după scăderea nivelelor acidului uric prin dializă la mai puțin de 10-20 mg/dl, este totală.

SINDROMUL HEMOLITICO-UREMIC Sindromul hemolitico-uremic (SHU) și, mai puțin obișnuită, purpura trombotică trombocitopenică (PTT) apar după tratamentul cu medicamente antineoplazice, descris anterior. Mitomicina este pe departe cel mai comun agent care determină acest sindrom neobișnuit. Alte citostatice, în special cisplastina și bleomicina, sunt, de asemenea, asociate cu acest sindrom. Acest sindrom apare cel mai frecvent la pacienții cu carcinom gastric, colorectal și de sân. În unele studii, 35% dintre pacienți au fost fără evidența neoplaziei la momentul dezvoltării acestui sindrom. Secundar, SHU/PTT a fost observat ca o complicație rară, dar uneori fatală, a transplantului medular.

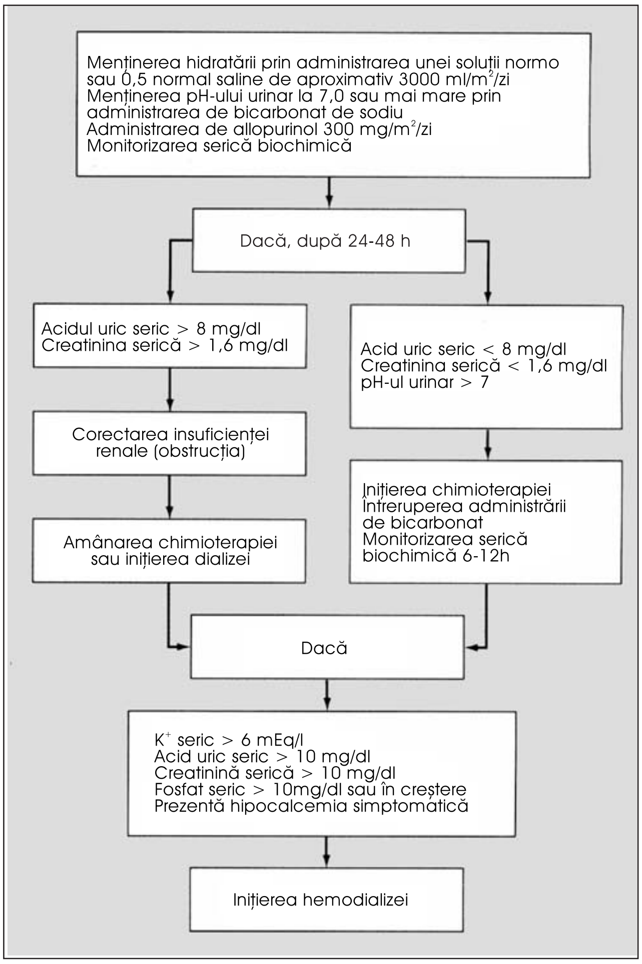


FIGURA 104-2 Tratamentul pacienților cu risc crescut de apariție a sindromului de liză tumorală.

SHU debutează, de obicei, la 4-8 săptămâni după ultima doză de citostatice, dar nu este rară situația în care debutează la câteva luni după chimioterapie. SHU se caracterizează prin anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie și insuficiență renală. Dispneea, fatigabilitatea, oliguria și purpura reprezintă, de asemenea, simptome și semne de debut. Hipertensiunea sistemică, edemul pulmonar și accentuarea rapidă a hemolizei și înrăutățirea funcțiilor renale pot apare după o transfuzie de sânge. Semnele cardiace cuprind aritmie artrială, frecătură pericardică și revărsat pericardic. Fenomenul Raynaud a fost raportat ca parte a acestui sindrom la pacienții tratați cu bleomicină.

Datele de laborator cuprind o anemie moderată până la severă împreună cu fragmentarea hematiilor și cu numeroase schizocite pe frotiul de sânge periferic. Reticulocitoza, scăderea haptoglobinei plasmatice și nivelele crescute de LDH oferă date suplimentare despre hemoliză. Concentrația bilirubinei serice este, de obicei, normală sau ușor crescută. Testul Coombs este negativ. Numărul de leucocite este, de obicei, normal, iar trombocitopenia (< 100000/μl) este aproape întotdeauna prezentă. Cei mai mulți pacienți au un profil al coagulării normal, deși unii prezintă o prelungire ușoară a timpului de trombină și o creștere a concentrației produșilor degradării fibrinei. Concentrația plasmatică a creatininei serice este crescută la internare, fiind markerul unei evoluții subacute, pe parcursul săptămânilor, a azotemiei inițiale. Sumarul de urină evidențiază hematurie, proteinurie și cilindrii granulari și se pot evidenția și complexe imune circulante.

Leziunea patologică fundamentală pare a fi prezența depozitelor de fibrină în peretele capilarelor și arteriolelor și aceste depozite sunt similare cu cele observate în SHU de alte cauze. Aceste anormalități microvasculare sunt prezente în special la nivelul rinichilor și apar rareori la nivelul altor organe. Patogeneza SHU legată de chimioterapie este necunoscută. Au fost propuși ca factori etiologici complexele imune, dar acest lucru nu a fost dovedit.

Rata mortalității este mare, cei mai mulți pacienți decedând pe parcursul a câtorva luni. Plasmafereza și înlocuirea plasmei pot normaliza tulburările hematologice, dar insuficiența renală este ireversibilă la cei mai mulți pacienți. Imunoperfuzia cu proteină A stafilococică este tratamentul cel mai eficient. Aproape jumătate dintre pacienții tratați astfel răspund prin dispariția trombocitopeniei, îmbunătățirea anemiei și stabilizarea insuficienței renale. Tratamentul este bine tolerat. Nu este clar însă cum acționează acest tratament.

NEUTROPENIA ȘI INFECȚIA Acestea rămân cele mai serioase complicații întâlnite obișnuit în tratamentul neoplasmelor → ***Ele sunt tratate amănunțit în capitolul 87.***

INFILTRATELE PULMONARE Pacienții cu cancer pot avea dispnee și infiltrate interstițiale difuze pe radiografia toracică. Asemenea infiltrate pot fi determinate de progresia neoplasmului subiacent, de toxicitatea tratamentului acestuia, de infecție și/sau de alte afecțiuni. Cauza poate fi multifactorială; totuși, cel mai frecvent ele apar ca o consecință a tratamentului. Infiltratele pulmonare date de neoplasm au fost descrise în cazurile de leucemie, limfom și în cancerul de sân sau în cazul altor tumori solide. Vasele limfatice pulmonare pot fi afectate difuz de către neoplasm (carcinomatoză limfangitică pulmonară), determinând o opacifiere difuză a interstițiului pulmonar pe radiografia toracică. Pacientul este deseori ușor dispneic la debut, dar insuficiența respiratorie se dezvoltă rapid în câteva săptămâni. La unii pacienți, dispneea precede modificările radiologice și este însoțită de o tuse neproductivă.

Acest sindrom este caracteristic tumorilor solide. La pacienții leucemici, infiltratul neoplazic microscopic, difuz, peribronșic și peribronșiolar este frecvent, dar poate fi asimptomatic. Totuși, unii pacienți care au infiltrat interstițial prezintă un sindrom de blocaj alveolo-capilar și disfuncție respiratorie. În aceste situații, glucocorticoizii pot realiza o îmbunătățire a simptomelor, dar trebuie inițiată rapid chimioterapia specifică.

În plus, acumularea de celule blastice în capilarele pulmonare poate determina disfuncție mielocitară acută. Această complicație este legată strâns de numărul mare de celule blastice din sânge (mai mult de 100.000/μl) și de timpul scurt de dublare a numărului de celule neoplazice. Unii pacienți cu leucostază pulmonară pot avea infiltrate difuze, nodulare și/sau floculare pe radiografia toracică. În afară de dispnee, pacienții pot dezvolta vertij, confuzie, tinitus, ataxie, fosfene și anormalități ale retinei, date de leucostaza din vasele cerebrale. Leucoforeza și/sau chimioterapia ar trebui inițiate fără întârziere. Iradierea pulmonară ar putea reduce simptomele.

Câteva citostatice, cum ar fi bleomicina, metotrexatul, busulfanul și nitrozureea, pot determina afectare pulmonară. Cele mai frecvente manifestări sunt pneumonită interstițială, alveolită și fibroză pulmonară. Unele citostatice, incluzând metrotrexatul și procarbazina, pot determina o reacție acută de hipersensibilitate. Citosinarabinozida a fost asociată cu edemul pulmonar necardiogen. Administrarea de multiple citostatice, ca și radioterapia și prezența unei afecțiuni pulmonare anterioare, pot să potențeze toxicitatea pulmonară. Oxigenul în exces poate potența efectele adverse ale medicamentelor și ale radioterapiei. Pacienții ar trebui tratați cu cel mai mic FiO_2 care este suficient pentru menținerea saturației hemoglobinei.

Debutul simptomelor poate fi insidios, cu dispnee, tuse neproductivă și tahicardie. Pacienții pot prezenta raluri crepitante în ambele baze, cracmente la sfârșitul inspirului, febră și cianoză. Radiografia toracică arată, în general, o afectare interstițială și uneori intraalveolară, situată în special la nivelul bazelor pulmonare și care poate fi simetrică. Poate apare un revărsat pleural în cantitate mică. Hipoxemia cu capacitate scăzută de difuzie a monoxidului de carbon este prezentă întotdeauna. Glucocorticoizii pot fi eficienți la pacienții a căror toxicitate pulmonară este legată de radioterapie sau de chimioterapia cu mitomicina C, busulfan, metotrexat sau procarbazină. Tratamentul este, în celelalte cazuri, suportiv.

Penumonia de iradiere și/sau fibroza reprezintă efecte adverse relativ frecvente ale radioterapiei toracice, atunci când dozele depășesc 40Gy, iar aceste efecte adverse pot fi acute sau cronice. Debutul lor este de obicei la 2-6 luni după terminarea radioterapiei. Sindromul clinic, care variază ca severitate, constă în dispnee, tuse cu expectorație redusă, febră ușoară și un infiltrat estompat pe radiografia toracică. Infiltratul și afectarea tisulară se află în general în zona supusă iradierii. Pacienții pot dezvolta în plus un infiltrat alveolar localizat, care poate progresa până la insuficiență respiratorie acută, uneori fatală. Poate fi necesară o biopsie pulmonară pentru stabilirea diagnosticului.

Infiltratele asimptomatice descoperite accidental după radioterapie nu necesită tratament. Totuși, prednisonul ar trebui administrat la pacienții cu febră sau alte simptome. Doza ar trebui redusă încetul cu încetul după rezolvarea pneumoniei de iradiere, deoarece o întrerupere bruscă a glucocorticoizilor poate exacerba pneumonia. Fibroza tardivă postiradiere poate apare după ani de la radioterapie și este semnalată de dispneea de efort. Deseori aceasta este ușoară, dar poate evolua către insuficiență respiratorie cronică. Terapia este suportivă.

Pneumonia este o problemă comună a pacienților tratați pentru neoplasm. Pneumonia bacteriană se manifestă, de obicei, ca un infiltrat localizat pe radiografia de torace. Terapia este îndreptată împotriva agentului bacterian cauzator. Când apare un infiltrat interstițial difuz la un pacient febril, diagnosticul diferențial cuprinde pneumonia dată de o infecție cu *Pneumocistis carinii*, citomegalovirus sau organisme intracelulare, cum sunt micoplasma, și *Legionella*; efectele medicamentelor sau ale radioterapiei; extensia tumorală, pneumonie nespecifică și boala fungică. Totuși, studiile au arătat faptul că intervenția empirică cu sulfametoxazol-trimetoprin și eritromicină la pacienții fără neutropenie și cu aceste antibiotice plus ceftazidină la pacienții neutropenici acoperă aproape orice diagnostic (cu excepția extensiei tumorale) și determină o supraviețuire generală la fel de bună ca cea bazată pe intervenția invazivă precoce prin lavaj bronhoalveolar sau biopsie pulmonară. Dacă simptomele nu se îmbunătățesc în 4 zile, biopsia pulmonară este procedura de elecție. Bronhoscopia cu lavaj bronhoalveolar poate fi folosită la pacienții care nu sunt supuși intervenției chirurgicale.

La pacienții cu infiltrate pulmonare care sunt afebrili, diagnosticul diferențial se face cu insuficiența cardiacă și cu embolii pulmonare multiple.

TIFLITA Tiflita reprezintă necroza cecului și a colonului adiacent, ce poate complica tratamentul leucemiei acute. Pacientul prezintă durere în fosa iliacă dreaptă, deseori cu sensibilitate și cu un abdomen destins și în tensiune în contextul febrei și a neutropeniei. Diareea apoasă și bacteriemia sunt obișnuite și pot apare sângerări. Instituirea rapidă a unei antibioterapii cu spectru larg și a aspirației nazogastrice pot fi utile. Intervenția chirurgicală ar trebui luată în considerare dacă nu există o îmbunătățire în 24 h după inițierea tratamentului. Dacă simptomele locale devin difuze, prognosticul este prost.

CISTITA HEMORAGICĂ Această situație apare la pacienții tratați cu ciclofosfamidă sau ifosfamidă. Amândouă medicamentele sunt metabolizate la acroleină, care este un iritant chimic puternic, ce se excretă prin urină. Contactul prelungit sau concentrația crescută poate conduce la iritația vezicii urinare și hemoragie. Cel mai bun tratament este prevenirea acestora. Menținerea unei diureze crescute scade expunerea. În plus, 2-mercaptoetansulfonatul (mesna) detoxifiază metaboliții și se poate administra cu medicamentele iritante. Mesna este administrat, de obicei, de trei ori pe zi în ziua în care se administrează ifosfamidă în doze care reprezintă fiecare 20% din doza totală de ifosfamidă. Dacă apare cistita hemoragică, menținerea unei diureze crescute poate reprezenta un tratament suportiv eficient. Dacă tratamentul conservator nu este eficient, irigația vezicii urinare cu o soluție formolică cu concentrația de 0,37-0,74% de formaldehidă timp de 10 minute oprește sângerarea în cele mai multa cazuri. N-acetilcisteina poate fi, de asemenea, un irigant foarte bun. În cazuri extreme poate fi necesară cistectomia.

TRATAMENTUL LEUCEMIEI PROMIELOCITARE ACUTE Terapia acestei neoplazii poate determina două sindroame amenințătoare ale vieții. Chimioterapia acționează prin distrugerea celulelor leucemice, iar acestea eliberează procoagulanți din granulele lor citoplasmatice, ce pot produce coagulare intravasculară diseminată (vezi capitolul 119). Terapia cu heparină poate corecta acest proces. Crioprecipitatul și plasma proaspăt congelată sunt folosite pentru înlocuirea factorilor de coagulare consumați în acest proces. În schimb, tratamentul cu acid all-*trans*-retinoic (ATRA, tretinoin) determină diferențierea celulelor leucemice. Acest tratament nu determină complicații hemoragice, dar determină probleme legate de numărul crescut de leucocite. Așa numitul sindrom ATRA include febră, dispnee, revărsat pericardic și hipotensiune. Leucocitoza și sindromul ATRA pot fi prevenite prin chimioterapie. Sindroamele determinate atât prin chimioterapie singură cât și prin tratament numai cu ATRA pot determina decesul la 15-20% dintre pacienți. Folosirea chimioterapiei și a tretinoinului împreună poate reduce mortalitatea prin prevenirea ambelor sindroame.

Pe scurt, diagnosticul de cancer și tratamentul acestuia implică riscul unei multitudini de probleme medicale. Cunoașterea atât a evoluției bolii, cât și a riscurilor tratamentului este necesară pentru a anticipa și trata aceste complicații.

BIBLIOGRAFIE

AHMANN FR: A reassessment of the clinical implications of the superior vena caval syndrome. J Clin Oncol 2:961, 1984
BOOGERD W et al: Diagnosis and treatment of spinal cord compression in malignant disease. Cancer Treat Rev 19:129, 1993
BROWNE MJ et al: A randomized trial of open lung biopsy versus empiric antimicrobial therapy in cancer patients with diffuse interstitial infiltrates. J Clin Oncol 8:222, 1990
GUCALP R et al: Treatment of cancer-associated hypercalcemia: Double blind comparison of rapid and slow intravenous infusion regimens of pamidronate and saline alone. Arch Intern Med 154:1935, 1994
IHDE JK et al: Adrenal insufficiency in the cancer patient: Implications for the surgeon. Br J Surg 77:1335, 1990
JONES DP et al: Tumor lysis syndrome: Pathogenesis and management. Pediatr Nephrol 9:206, 1995
LOKICH J et al: Biliary tract obstruction secondary to cancer: Management guidelines and selected literature review. J Clin Oncol 5:969, 1987
RIPAMONOTI C: Management of bowel obstruction in advanced cancer. Curr Opin Oncol 6:351, 1994
SNYDER HW et al: Treatment of cancer chemotherapy-associated thrombotic thrombocytopenic/hemolytic uremic syndrome by protein A immunoadsorption of plasma. Cancer 71:1882, 1993
SORENSON JB et al: Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. J Intern Med 238:97, 1995
VAITKUS PT et al: Treatment of malignant pericardial effusion. JAMA 272:59, 1994

SECȚIUNEA 2

TULBURĂRILE HEMATOPOIEZEI

Francis W. Ruscetti, Jonathan R. Keller, Dan L. Longo

105 HEMATOPOIEZA

Hematopoieza este procesul de formare a celulelor sanguine. Elementele celulare din sângele periferic joacă un rol esențial în transportul oxigenului la nivelul țesuturilor, în procesul de hemostază și în apărarea gazdei împotriva agresiunilor. Ritmul de înnoire a celulelor hematopoietice la un adult cu o greutate de 70 kg este de peste 0,5 trilioane de celule pe zi, în care sunt incluse 200 miliarde de eritrocite (globule roșii – GR) și 70 de miliarde de leucocite neutrofile. În condiții fiziologice, formarea și distrugerea celulelor sanguine sunt coordonate. Eritrocitul are o durată de viață medie de circa 120 de zile; granulocitul normal trăiește 6-8 ore; trombocitul (placheta) normal supraviețuiește 7-10 zile. Limfocitele pot avea o durată de viață foarte lungă, unele dintre ele trăind chiar mai mulți ani. Cu toate acestea, limfopoieza este caracterizată prin ineficiență. Limfopoieza generează un număr foarte mare de celule, dar numai o mică parte dintre aceste (circa 5%) părăsesc măduva hematopoietică sau timusul pentru a pătrunde în circulația sanguină. În condiții de stres, este necesară creșterea producției uneia sau a mai multor linii celulare pentru a satisface necesitățile. Astfel, menținerea unui număr normal de elemente sanguine periferice presupune o producție practic neîntreruptă de noi celule. Această producție continuă de celule sanguine este asigurată de un număr redus de celule (0,01%) din măduva hematopoietică, denumite celule stem. Toate celulele sanguine iau naștere din aceste celule stem. În cazul în care măduva hematoformatoare devine deficitară, manifestările clinice ale acestei deficiențe apar ca o consecință a perturbării reînnoirii (turnover-ului) produsului celular final normal.Astfel, pacienții cu insuficiență medulară pierd la început granulocitele, ceea ce poate determina susceptibilitate la infecții. Aceasta este urmată de sângerări, datorate scăderii numărului trombocitelor (plachetelor). În general, ultimele simptome care apar sunt cele provocate de scăderea masei de eritrocite circulante și includ paloare, slăbiciune și dispnee de efort.

Anatomia și fiziologia organelor hematopoietice care reglează acest proces remarcabil sunt deosebit de complexe. O mai bună înțelegere a formării celulelor sanguine, a hematopoiezei, a devenit posibilă ca urmare a progreselor înregistrate în ultimii ani în domeniul tehnicilor de culturi celulare și aplicațiilor tehnologiei ADN recombinant.

CELULELE STEM HEMATOPOIETICE Celulele stem hematopoietice sunt capabile să restabilească o hematopoieză normală la animale iradiate (conferă radioprotecție), să reconstituie liniile celulare multiple pe termen lung și să genereze unități formatoare de colonii splenice (colony forming units spleen, CFU-S). Acestea apar în ziua a 12-a și sunt capabile să se diferențieze în elemente ale liniilor granulocitară, monocitară, eritroidă, megacariocitară și limfoidă. Aceste trei modalități de evaluare constituie punctul final al procesului de purificare a celulelor stem. Tehnicile de purificare a celulelor stem folosesc diferențele de proprietăți fizice (centrifugare în gradient de densitate, eluție în contra-curent), exprimarea antigenelor pe suprafața celulelor – detectată cu anticorpi monoclonali, și statusul ciclului celular (Hoechst 33342, un colorant care se fixează pe AND, și rodamină 123 /Rh1123/, un colorant care se fixează pe mitocondrii).

HETEROGENITATEA CELULELOR STEM Folosirea acestor metode de purificare a arătat că există atât celule cu capacitate de reconstituire a liniilor celulare multiple pe termen lung (long-term multilineage reconstitution cells – LTRC), cât și pe termen scurt (short-term multilieange reconstitution cells – STRC). Celulele de tip STRC au capacitate radioprotectoare, dar nu au o remanență îndelungată. În cadrul experiențelor care au folosit celule medulare ce pot fi identificate prin integrare aloenzimatică sau retrovirală, s-a demonstrat că la scurt timp după un transplant de măduvă hematopoietică (TMH) un număr mare de clone celulare contribuie activ la hematopoieză, pentru a fi înlocuite după 3-4 luni de câteva clone cu viață îndelungată. Folosind Thy 1.1[10] îmbogățită, Sca-1+ și celule medulare fără markeri specifici de linie s-a demonstrat că celulele care se colorează intens cu Rh123 au activitate de tip STRC și un potențial de proliferare redus, în timp ce celulele care se colorează slab cu Rh123 formează colonii bogate în celule de tip LTRC, cu un potențial de creștere mai mare. Aceste fapte sugerează că celulele implicate în repopularea măduvei osoase fac parte dintr-un continuum de celule stem hematopoietice, cu capacități diferite de reconstituire pe termen lung și pe termen scurt. Acest fapt este sprijinit și de alte studii în care s-au îndepărtat celulele de tip LTRC din transplanturile medulare seriate, lăsând doar celulele de tip STRC. Pierderea activității LTRC este probabil o consecință a efortului de a produce celule progenitoare diferențiate în mediul de transplantare și sugerează că celulele stem hematopoietice, cu o rată de diviziune rapidă, au un avantaj în procesul de repopulare competitivă, dar și o longevitate clonală redusă.

În general, este acceptat punctul de vedere că majoritatea celulelor stem hematopoietice se află în stare latentă, doar câteva dintre ele asigurând în fiecare moment producția tuturor celulelor din sânge. Factorul de stimulare a celulelor stem este o citokină capabilă să inducă proliferarea celulelor stem hematopoietice. Receptorul acesteia este c-kit (vezi tabelul

305-3). S-a combinat separarea prin eluție a celulelor stem hematopoietice cu separarea în fracțiuni c-kit-pozitiv și c-kit-negativ. Deși ambele categorii conțin celule de tip LTRC, numai celulele c-kit-pozitiv proliferează in vitro, ca răspuns la introducerea în mediu a mai multor citokine, și doar ele au activitate de tip unitate formatoare de colonii splenice in vivo, fiind capabile să protejeze șoarecii împotriva efectului letal al radiațiilor atunci când sunt transplantate in vivo. Deși celulele c-kit-negative nu au activitate de tip unitate formatoare de colonii splenice, transplantarea lor de la șoarecii primitori primari la cei secundari determină apariția acestei activități. Astfel, celule c-kit-negativ dominante (latente) pot deveni celule stem pluripotente, care dau naștere celulelor cu activitate de tip unitate formatoare de colonii splenice, dar necesită creștere și diferențiere in vivo, ceea ce creează subdiviziuni suplimentare ale compartimentului de celule stem (vezi figura 105-1).

MICROMEDIUL HEMATOPOIETIC Măduva osoasă are o arhitectură organizată și structurată în interiorul căreia există relații strânse între micromediul cu rol de reglare și celulele hemopoietice primitive. Unitățile formatoare de colonii splenice (CFU-S), caracterizate de o proliferare mai rapidă, se găsesc mai aproape de suprafața osului, în timp ce celulele CFU-S mai primitive, cu ciclu lent, se găsesc mai aproape de axul central al osului. De aici se poate trage concluzia că există efecte poziționale specifice, acestea fiind determinate și menținute de produse ale micromediului. În acest micromediu sunt incluse adipocite, celule fibroblastoide și celule reticulo-endoteliale, cum sunt macrofagele și limfocitele de tip T (vezi figura 105-2). Rolul in vivo sau chiar prezența fiecărui tip de celulă în micromediul medular nu este clar.

Dovada faptului că celulele stem se leagă de stroma medulară rezultă din experimente cu culturi de măduvă osoasă de lungă durată in vitro, care au arătat că precursorii în curs de maturare și celulele diferențiate finale există în măduvă sub formă de celule non-aderente, în timp ce celulele stem și precursorii primitivi se leagă strâns de stroma medulară. De asemenea, agregatele de stromă și de celule hematopoietice izolate din măduva osoasă recent extrasă sunt bogate în celule hematopoietice primitive. Exprimarea diferită a moleculelor de adeziune celulară joacă un rol major în contactul intercelular dintre celulele hematopoietice și stroma medulară. Anticorpii anti-CD44 suprimă limfo- și mielopoieza în culturile de măduvă osoasă de lungă durată, fără să aibă vreun efect aparent asupra formării stromei medulare. De asemenea, anticorpii împotriva moleculei de adeziune vasculară 1, prezentă pe celulele stromei, sau împotriva ligandului său VLA-4, prezent pe celulele stem, interferează interacțiunea intercelulară și determină eliberarea celulelor stem din stroma medulară. Alte interacțiuni de adezivitate sunt mediate de receptorii citokinelor, care leagă în mod specific citokine asociate membranei celulare, cum este factorul de stimulare a celulelor stem sau liganzii extracelulari legați de matrice [proteoglicanii, care pot lega factorul de stimulare a coloniilor (CSF) granulocito-macrofagic GM); fibronectina care leagă factorul de creștere beta (Transforming Growth Factor-beta – TGFbeta)]. Componentele matricei extra-celulare includ numeroase tipuri de colagen, laminină, fibronectină, hemonectină și numeroși proteoglicani. Proteinele din matricea extracelulară pot și ele să îndeplinească rolul de molecule de adeziune. Multitudinea acestor interacțiuni de adeziune sugerează importanța lor fiziologică în procesul de reglare a hematopoiezei. Procesele care determină menținerea celulelor stem în stare latentă, reînnoirea lor sau angajarea pe o linie specifică de diferențiere nu sunt bine înțelese. Probabil că atât factori intrinseci, cât și factori extrinseci contribuie la aceste procese.

REGLAREA PRIN CITOKINE A CELULELOR HEMATOPOIETICE PRECURSOARE (CELULE-SUȘE) Producția de celule precursoare (celule sușe) este reglată de combinații de citokine. Celulele stem în stare de latență, care s-au diferențiat și sunt capabile de multiplicare, pot fi purificate prin tehnica citometriei de flux, bazată pe fenotipul de suprafață al celulei, morfologia blastică și markerii metabolici. Cu toate că aceste celule nu proliferează atunci când sunt stimulate cu o singură citokină, o creștere maximă poate fi indusă prin combinații de factori care includ, de exemplu, câte un component al următoarelor grupuri: (1) fie factorul de stimulare a celulei stem sau ligandul flt3; (2) interleukină (IL) 6, IL-11, IL-12, trombopoietină (Tpo), sau factor de stimulare al coloniilor granulocitare (CSF-G); și (3) IL-3, IL-4, sau CSF-GM. Aceste efecte sinergice sunt directe (au fost observate în studii pe celule unice). Sinergia poate să se datoreze

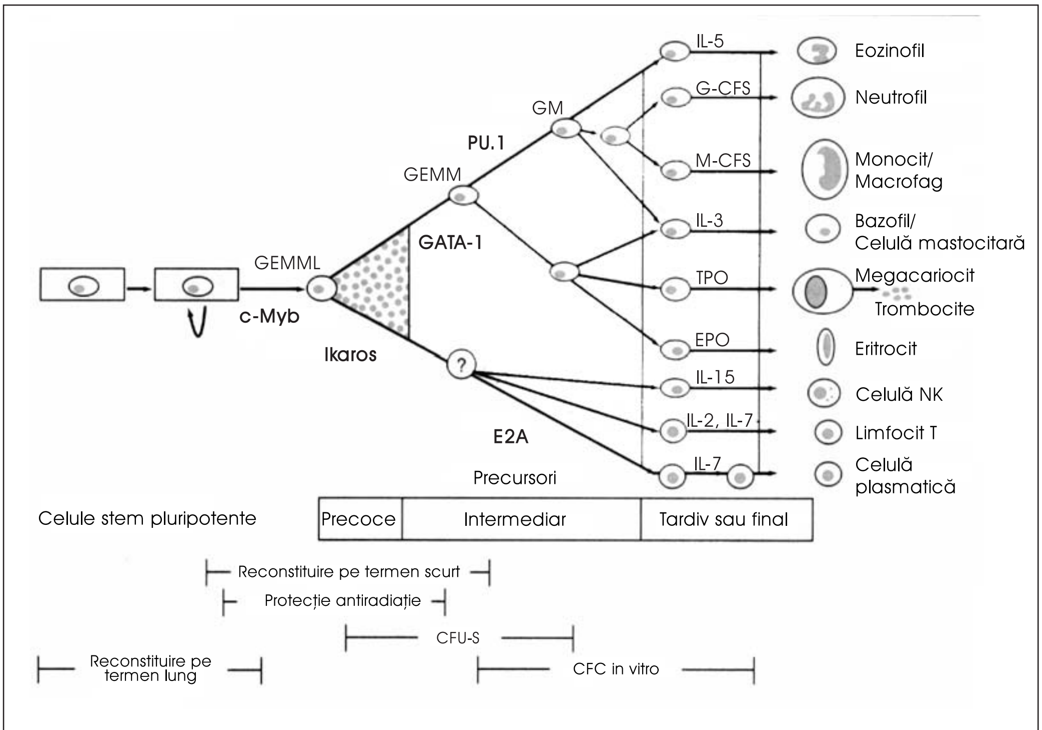


FIGURA 105-1 Bazele celulare ale hematopoiezei. Celulele mature provin din celule precursoare multipotente comune. Evoluția liniilor celulare este consecința exprimării ordonate a unor factori de transcriere (reprezentați în albastru). Astfel, la șoarecii la care se blochează exprimarea factorului PU.1 se dezvoltă eritrocite (globule roșii) și megacariocite normale, dar nici o altă linie celulară. Odată ce linia celulară este stabilită, aceasta este reglată de citokine și de factori de stimulare a coloniilor (Colony-Stimulating Factors – CSF) (reprezentați în negru). Și în acest caz, reglarea se face prin inducerea factorilor de transcriere. Prescurtări: HSC, celulă stem hematopoietică; GEMML, celulă care dă naștere granulocitelor, celulelor eritroide, monocitelor, megacariocitelor și celulelor limfoide; GEMM, celulă care dă naștere granulocitelor, celulelor eritroide, monocitelor și megacariocitelor; GM, celulă care dă naștere granulocitelor și monocitelor.

inițierii ciclului celular în celulele în stare de latență și/sau creșterii ratei de proliferare. Celulele cele mai primitive au cel mai înalt potențial de proliferare și dau naștere în cele din urmă celulelor multi-potente capabile să formeze colonii. Acestea, la rândul lor, dau naștere unor celule-progenitoare diferențiate către linii mixte, dar au doar o slabă capacitate de a se autoreplica prin diviziune. Efectele sinergice asupra formării coloniilor de celule precursoare (celule-sușe) sunt precedate în mod constant de o creștere a exprimării receptorului factorului de stimulare a coloniilor (CSF) în concentratele de celule-sușe, fenomen care nu s-a observat în măduva osoasă care nu a fost supusă fracționării. Efectul maxim, în sensul creșterii exprimării receptorului CSF, a fost constat după 24 de ore și s-a dovedit a fi dependent de doză și de timp.

CELULELE ÎN CURS DE MATURARE – FACTORI SPECIFICI CU ACȚIUNE TARDIVĂ ASUPRA LINIILOR CELULARE Ciclurile finale de proliferare ale celulelor diferențiate, pe măsură ce ele se maturează pentru a deveni celule sanguine complet funcționale, sunt stimulate de un număr de factori care acționează specific pentru fiecare linie celulară (vezi figura 105-1). Astfel, eritropoietina (Epo) și Tpo sunt factori de reglare fiziologici pentru diferențierea eritrocitelor și, respectiv, a megacariocitelor; totuși ambele substanțe pot acționa asupra celulelor-sușe bipotente, capabile să se diferențieze către oricare din cele două linii celulare. IL-3, IL-5 și CSF-G induc maturarea granulocitelor bazofile, eozinofile și respectiv neutrofile. IL-3 și CSF-G pot să acționeze și asupra unor celule mai tinere. Aceste celule mature părăsesc măduva osoasă prin sinusul venos central și pătrund în circulația periferică. Celulele îndeplinesc numeroase funcții (vezi capitolul 305) și multe tipuri de celule răspund la o varietate de situații de stres, în cursul cărora își duc la îndeplinire funcțiile lor specializate.

SURSELE FIZIOLOGICE ALE FACTORILOR DE CREȘTERE HEMATOPOIETICI

Factorii de creștere hematopoietici reglează răspunsul organismului la infecții și la alte tipuri de stres (vezi figura 105-2). Ca răspuns la agresiunea bacteriană, se produc și se eliberează în circulație mai multe citokine, cum sunt: factorul de stimulare a coloniilor de macrofage (CSF-M sau CSF-1), CSF-GM și CSF-G. În afară de acestea, o mare varietate de celule stromale eliberează în circulație citokinele inflamatorii, IL-1, IL-6 și factorul de necroză tumorală alfa (Tumor Necrosis Factor-alfa – TNFalfa) (vezi figura 105-2). Acestea nu numai că au efecte directe asupra celulelor-sușe hematopoietice, dar inițiază și o cascadă de producere a citokinelor, care, la rândul lor, stimulează producția de alte citokine. În plus, hormonii neuroendocrini, cum sunt hormonul de creștere și prolactina, au proprietăți de stimulare a creșterii celulelor implicate în hematopoieză, fapt care permite o recuperare mai bună după transplantul de măduvă osoasă (Bone Marrow Transplantation – BMT). Mecanismul de acțiune al acestor hormoni este în parte direct, în parte indirect – prin stimularea altor factori de creștere, cum este factorul de creștere de tip insulinic-1. Un alt grup de citokine (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, și interferonul alfa [IFNalfa]) sunt sintetizate de limfocitele T ca urmare a activării de către antigenele străine.

Doar un număr redus de factori de creștere au funcții cunoscute de menținere a hematopoiezei într-o stare de echilibru (steady-state). Astfel, șoarecii homozigoți pentru mutații ale genelor care codifică factorul de stimulare a celulelor stem (locus-ul S1) sau receptorul c-kit al acestuia (de la locus-ul W), mutații care afectează funcțiile acestor proteine, prezintă deficiențe în dezvoltarea și funcționarea hematopoiezei, în special a eritropoiezei. În mod similar, o mutație care survine spontan la șoarece implică un codon de oprire la nivelul genei care comandă sinteza factorului de stimulare a coloniilor de macrofage (CSF-M) și, astfel, șoarecii homozigoți nu sintetizează CSF-M (CSF-1). Acești șoareci prezintă osteopetroză și o deficiență relativă (nu absolută) de macrofage la nivelul unor structuri anatomice. În afară de aceasta, șoarecii cu rupturi genice ale flt-3 sau IL-7 (așa-numiții „gene knockout mice“) prezintă deficiențe în dezvoltarea liniilor celulare limfocitare.

Rolul eritropoietinei este esențial în reglarea stării de echilibru a eritropoiezei. Locul principal de formare a eritropoietinei (Epo) după naștere este rinichiul, procesul având probabil loc la nivelul celulelor interstițiale peritubulare din cortexul intern și medulara externă. Reacționând la detectarea unei reduceri a presiunii oxigenului (hipoxie), transcrierea genei Epo se amplifică sub influența regiunilor 5’ și 3’ din gena Epo, sensibile la hipoxie. Modul în care ceulele detectează modificarea presiunii parțiale a oxigenului nu este cunoscut. Există date care arată că citocromul b_{559}, o proteină transportoare de hem din corpii carotidieni (glomul carotidian), ar putea să regleze ionii de superoxid care mediază perceperea modificărilor de presiune parțială a oxigenului. În țesuturile hematopoietice, creșterea concentrației de eritropietină (Epo) are drept rezultat o creștere a producției de celule eritroide. Aceasta va duce la o creștere a capacității de transport a oxigenului de către sânge, ceea ce va determina un feed-back negativ și întreruperea producției de eritropoietină. La pacienții cu funcție renală normală, nivelul de eritropoietină este invers proporțional cu concentrația hemoglobinei.

INHIBITORII CREȘTERII CELULELOR HEMATOPOIETICE S-a arătat că creșterea și diferențierea celulelor hematopoietice sunt reglate negativ, atât in vitro, cât și in vivo, de IFNalfa, -beta și -gama, de TNFalfa, de proteina inflamatorie a macrofagelor 1 alfa și de multe alte chemokine, ca și de alți agenți cum sunt prostaglandinele, lactoferina și subunitățile grele ale feritinei (H-feritin). S-a sugerat că hematopoieza constitutivă este reglată, parțial, de un echilibru

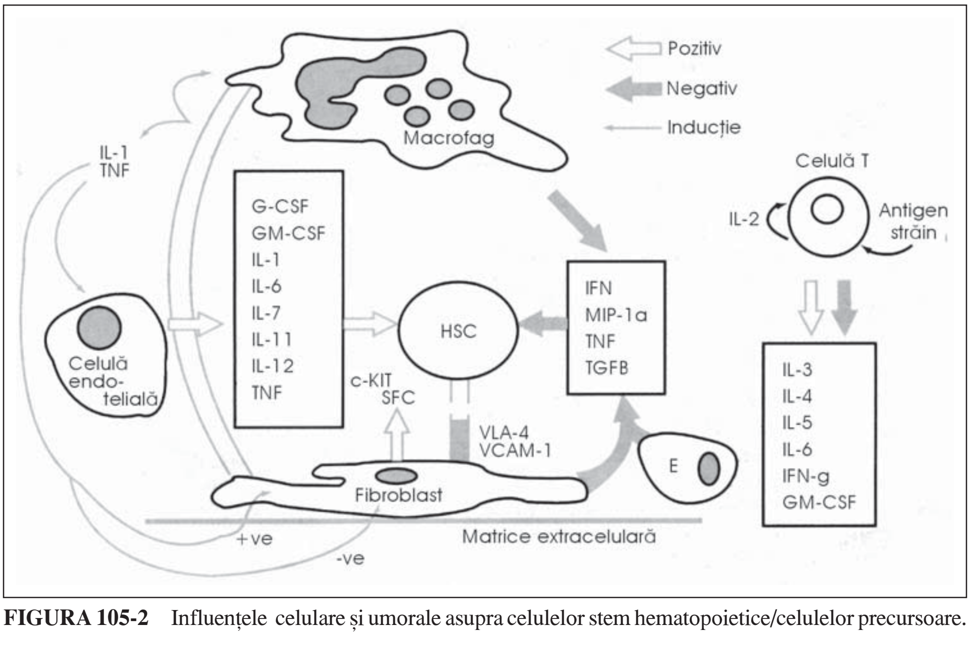


FIGURA 105-2 Influențele celulare și umorale asupra celulelor stem hematopoietice/celulelor precursoare.

al semnalelor de activare și respectiv de inhibare a creșterii. Familia de proteine TGFbeta are o mare capacitate de reglare a hematopoiezei, de la efecte inhibitorii, asupra creșterii celulelor-sușe primitive, la funcțiile de diferențiere a celulelor mature. TGFbeta poate avea atât efecte inhibitorii cât și de stimulare asupra acestor sisteme, în funcție de starea de diferențiere a celulei țintă și de alte citokine care interacționează cu aceasta. TGFbeta are efecte directe asupra exprimării pe suprafața celulei a multor receptori pentru citokine, ceea ce sugerează că acesta ar fi unul din mecanismele de acțiune ale proteinei. Efectul biologic major al TFGbeta asupra creșterii celulelor hematopoietice constă în inhibarea reversibilă a intrării în ciclul celular. Injectarea in vivo a TGFbeta simulează efectele in vitro, iar prezența unui număr crescut de celule mieloide, și, în unele cazuri, a unei hiperplazii mieloide la șoarecii cu mutații ale genei care codifică TGFbeta 1, vine în sprijinul rolului anti-proliferativ in vivo al TGFbeta.

Există un echilibru între reglarea pozitivă și cea negativă a creșterii în cursul hematopoiezei. Astfel, IL-3 și factorul de stimulare a celulei stem induce optim creșterea celulelor precursoare murine Lin-Thy-1 în experimentele pe celule unice, iar TGFbeta inhibă în proporție de peste 90% această creștere. În timp ce adăugarea unui amestec de cinci citokine stimulatoare suplimentare nu crește numărul de celule precursoare, efectul TGFbeta este inversat. Dimpotrivă, TNFalfa și INFgama cooperează cu TGFbeta pentru a inversa efectele de stimulare a creșterii ale acestor factori multipli de creștere. Astfel, efectul biologic general este determinat de efecte antagoniste și de relativa abundență a citokinelor.

GENERALITĂȚI ASUPRA REGLĂRII DE CĂTRE CITOKINE Fiecare citokină (inclusiv factorii de creștere hematopoietici și interleukinele) are efecte biologice multiple. Diferite citokine pot să exercite același efect biologic, dând naștere unui sistem redundant. Citokinele pot exercita efecte stimulatorii (sau inhibitorii) atât direct, cât și indirect. Acțiunea citokinelor este adeseori amplificată de alți factori. Citokinele care își exercită efectul asupra celulelor precursoare tinere acționează adesea și asupra celulelor mai mature, deși efectele pot fi diferite în funcție de diferitele stadii de maturare în care se găsesc celulele. Citokinele acționează cel mai bine în combinație. Citokinele și receptorii citokinelor au în comun anumite caracteristici structurale și căi de transmitere a semnalelor. În unele cazuri, citokinele au componente comune cu receptorii. Modificări genetice ale citokinelor sau ale genelor pentru receptorii citokinelor pot duce la dereglarea hematopoiezei.

IMPLICAȚII CLINICE ALE BIOLOGIEI CELULELOR-STEM (SUȘE)

PATOGENIA TULBURĂRILOR MĂDUVEI OSOASE Organizarea medulară a celulelor stem asigură o capacitate de producție excedentară, capabilă să răspundă nevoilor crescute de elemente celulare sanguine determinate de situații de stress în tot cursul vieții. Cu toate acestea, stările patologice ale măduvei osoase pot să ducă la o hematopoieză patologică. Cele două manifestări majore ale tulburărilor celulelor hematopoietice stem sunt aplazia, citopenia uneia sau mai multor linii celulare (vezi capitolul 110), sau neoplazia – expansiunea clonală a uneia sau mai multor linii celulare (vezi capitolele 111-114). Aplazia poate fi policlonală, așa cum se întâmplă în cazul în care sistemul imun suprimă, sau o toxină omoară, celulele stem (sușe), sau clonală, cum este cazul hemoglobinuriei paroxistice nocturne, când o clonă anormală interferează celulele stem normale. Neoplazia are totdeauna o origine clonală, efectele genetice acumulându-se în timp în precursorii unei singure celule (vezi figura 105-1). Spectrul alterărilor genetice, împreună cu linia și stadiul de diferențiere al precursorilor neoplazici influențează manifestările clinice ale bolii hematologice maligne. Astfel, promielocitele normale au granulații ce conțin pro-coagulanți, tulburările de coagulare fiind o caracteristică majoră a leucemiei acute promielocitare. Leziunile genetice specifice pot duce la blocarea diferențierii, la creștere autonomă sau dereglată, la un turnover deficient, sau la apoptoză.

Natura clonală a bolilor hematologice maligne are rareori nevoie să fie demonstrată. Unele infiltrate celulare pot fi asemănătoare neoplaziilor, dar la analiza genetică se dovedesc a fi policlonale. Neoplasmele conțin adesea translocații cromozomiale caracteristice, ce pot fi detectate prin examen citogenetic (vezi capitolul 66). În afară de aceasta, amplificarea unor anumite gene prin reacția în lanț a polimerazei poate permite detectarea unor translocații clonale care nu sunt vizibile la examenul citogenetic și care permit identificarea reanjării clonale a genelor pentru imunoglobuline sau a genelor pentru receptorii limfocitelor T, ajutând la definirea liniei tumorale. Aceste date se folosesc în clinică cel mai adesea pentru evaluarea bolii reziduale după tratament.

TRANSPLANTUL DE MĂDUVĂ OSOASĂ Capacitatea celulelor stem hematopoietice de a proteja animalele împotriva morții prin insuficiență medulară determinată de iradiere a dus la utilizarea dozelor mari de radiații ionizante în asociere cu chimioterapia în efectuarea transplanturilor de măduvă osoasă pentru tratarea bolilor maligne (vezi capitolul 116). Transplantul de măduvă osoasă a devenit tratamentul de elecție al mai multor boli hematologice maligne și se folosește ca metodă de administrare a unor tratamente cu doze mari la pacienții cu tumori solide, în special cele cu prognostic prost.

La pacienții la care se efectuează transplant medular autolog, măduva administrată mai poate conține celule tumorale reziduale. Folosind celule marcate s-a putut demonstra că aceste celule maligne reziduale sunt răspunzătoare, în unele cazuri, de recăderea bolii. Folosirea celulelor stem purificate în contextul transplantului autolog de măduvă osoasă poate reduce rata de recăderi secundare prezenței de celule tumorale în grefon.

La pacienții la care se efectuează transplantul medular allogenic, administrarea de celule alloreactive de la donator se asociază cu două fenomene imunologice importante: (1) boala grefă-contra-gazdă (Graft versus Host Disease – GVHD), provocată de un răspuns imun al limfocitelor T ale donatorului împotriva țesuturilor gazdei (cauză majoră de morbiditate și mortalitate) și (2) efectul grefă-contra-tumoră (Graft versus Tumor – GVT), determinat de prezența fie a limfocitelor T, fie a celulelor natural killer de la donator, și care determină reducerea riscului de recădere la bolnavii cu leucemie și limfom.

Reducerea numărului de limfocite T din măduva osoasă cu scopul de a reduce gravitatea bolii grefă-contra-gazdă la pacienții la care se practică allogrefă a dus însă și la creșterea numărului cazurilor de respingere a grefei și a redus efectele GVT. Este de presupus că limfocitele T joacă un rol important în producerea de factori de stimulare a coloniilor, esențiali pentru „prinderea“ grefei medulare, sau că ar putea să inhibe producția de citokine inhibitoare a creșterii, care împiedică „prinderea“ grefei. Utilizarea unor populații purificate de celule stem, selecționate pozitiv, lipsite de limfocite T alloreactive ar putea evita apariția bolii grefă-contra-gazdă. Adăugarea la grefă a limfocitelor T care mediază efectul GVT (dar nu și efectul GVHD) ar putea să reducă incidența atât a reapariției tumorilor, cât și a respingerii grefei. Adăugarea la grefonul de măduvă osoasă a limfocitelor T citotoxice pentru celulele infectate cu virusul Epstein-Barr s-a dovedit a fi benefică pentru reducerea numărului de limfoame mediate de virusul Epstein-Barr. Eficacitatea acestui mod de abordare ar putea crește prin vaccinarea în mod specific a donatorului de măduvă împotriva tumorii receptorului.

Administrarea chimioterapiei sau a factorilor de creștere hematopoietici determină o mobilizare dramatică a celulelor-stem din sângele periferic. Afereza celulelor mononucleare

din sângele periferic după mobilizarea lor cu factori de creștere hematopoietici permite obținerea de preparate celulare care asigură o grefare la fel de rapidă, sau mai rapidă decât în cazul transplantului medular convențional. Utilizarea celulelor-stem din sângele periferic are câteva avantaje potențiale în comparație cu măduva osoasă. Colectarea acestor celule presupune folosirea unor proceduri mai puțin invazive decât aspirarea măduvei osoase. Pacienții care nu sunt candidați la recoltarea de măduvă osoasă pot fi transplantați cu celule stem autologe derivate din sângele periferic. Într-o serie de boli, cum sunt cancerul mamar și unele subtipuri de limfoame, se poate evita o contaminare importantă a măduvei osoase prin folosirea celulelor stem din periferie.

TERAPIA GENICĂ O serie de mutații care se produc la nivelul liniilor germinative au drept rezultat apariția unei varietăți de boli hematologice. Substituirea unei singure baze nucleotidice este la originea apariției hemoglobinei S și produce anemie falciformă (siclemie) (vezi capitolul 107). În mod similar, transmiterea unor defecte de imunitate celulară și umorală poate fi atribuită în multe cazuri unei mutații la nivelul unei singure gene, așa cum se întâmplă cu deficitul de adenozin-deaminază.

Modelele de exprimare genică specifice pentru țesuturi în aceste cazuri de boli hematologice moștenite corespund unor situații clinice în care transferul genelor în celulele somatice ar putea corecta defectul. Introducerea genelor care codifică enzime esențiale pentru funcția imună celulară, cum este adenozin-deaminaza, în celulele stem hematopoietice ar permite dezvoltarea de limfocite T și B funcționale. Cu toate acestea, există în prezent o serie de probleme, inclusiv nivelul scăzut al exprimării genice specifice pentru țesut, care împiedică o aplicare mai largă a acestei tehnologii în bolile hematologice moștenite.

UTILIZAREA TERAPEUTICĂ A FACTORILOR DE CREȘTERE HEMATOPOIETICI – ERITROPOIETINA ȘI TROMBOPOIETINA Dacă metabolismul fierului este normal, eritropoietina (EPO) este un tratament util la pacienții cu anemii prin deficit de eritropoietină, un tip de anemie ce apare în special în insuficiențele renale. Anemiile care însoțesc insuficiența renală cronică și mielomul răspund, în general, la administrarea de eritropoietină. Pacienții cu SIDA la care anemia este legată de administrarea de zidovudină pot să aibă o evoluție bună dacă li se administrează EPO. De asemenea, administrarea săptămânală, timp de câteva săptămâni, a eritropoietinei la pacienții la care se va practica o intervenție chirurgicală selectivă poate să reducă nevoia de transfuzii de masă eritrocitară după operație. EPO a devenit un drog pentru unii atleți. Capacitatea acestei substanțe de a determina o creștere a masei eritrocitare duce la creșterea capacității de transport a oxigenului și la performanțe atletice mai bune. Utilizarea EPO este dificil de detectat. În cazul pacienților cu cancer, între 32 și 85% dintre aceștia răspund cu o creștere semnificativă a hematocritului după două luni de tratament cu EPO.

EPO este bine tolerată și nu provoacă simptome de hipertensiune sau de tromboză venoasă decât la pacienții care au o masă eritrocitară crescută. Doza cu care se începe tratamentul este în general de 50 unități per kg de greutate corporală, administrată subcutanat de trei ori pe săptămână. Pacienții al căror nivel seric de feritină este mai mic de 400 micrograme/L (400 nanograme/mL), sau al căror nivel seric de EPO este de 100 unități/litru sau mai mare la începutul tratamentului, au mult mai puține șanse de a răspunde la administrarea de EPO. Dacă hemoglobina nu a crescut cu cel puțin 5 g/litru după două săptămâni de tratament, trebuie să se verifice nivelul fierului. Dacă pacientul nu este deficitar în fier, este puțin probabil ca EPO să ducă la o ameliorare a anemiei.

Trombopoietina (TPO) determină o creștere de câteva ori a producției de megacariocite și de trombocite, atât la maimuțele normale, cât și la cele cu mielosupresie. De asemenea, formarea de eritrocite a crescut și ea la animalele tratate cu TPO. Trombopoietina a început să fie testată din punct de vedere clinic.

Tabelul 105-1

Indicații pentru utilizarea clinică a factorului de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) sau a factorului de stimulare a coloniilor granulo-monocitare (GM-CFS)

UTILIZARE PROFILACTICĂ

- Odată cu primul ciclu de chimioterapie (așa-numita administrare primară a CFS)
  - Nu este necesară utilizarea de rutină
  - Se va folosi dacă probabilitatea unei neutropenii febrile este de 40% sau mai mare
  - Se va folosi dacă pacientul are neutropenie preexistentă sau o infecție activă
- Odată cu ciclurile ulterioare dacă a existat neutropenie febrilă în antecedente (așa-numita administrare secundară a CSF)
  - Nu este necesară în cazul unei neutropenii de scurtă durată fără febră
  - Se va folosi dacă pacientul a avut neutropenie febrilă în cursul ciclului anterior
  - Se va folosi în cazul în care neutropenia prelungită (chiar fără febră) întârzie tratamentul

UTILIZARE TERAPEUTICĂ

- La pacienți cu neutropenie, afebrili
  - Nu există indicații că ar aduce beneficii
- La pacienți cu neutropenie, febrili
  - Nu există indicații că ar aduce beneficii
  - Utilizare forțată de deteriorarea clinică datorită sepsis-ului, pneumoniei sau a infecțiilor fungice, dar beneficiile nu sunt evidente
- Pentru a crește intensitatea (dozele) chimioterapiei la pacienții cu boli maligne vindecabile
  - Până în prezent nu există indicații că ar aduce beneficii
- În cazul transplantului de măduvă osoasă sau de celule stem din sângele periferic
  - Se folosește pentru mobilizarea celulelor stem din măduvă
  - Se folosește pentru a accelera refacerea măduvei osoase
- În leucemia mieloidă acută
  - Nu există indicații că ar avea rezultate, și poate fi dăunătoare
- În sindroamele mielo-displazice
  - Nu are totdeauna rezultate benefice
  - Se va folosi intermitent în subgrupul cu neutropenie și infecții recurente

CE DOZĂ ȘI CE RITM DE ADMINISTRARE TREBUIE FOLOSIT?

- Pentru G-CFS: 5 micrograme/kg/zi, pe cale subcutanată
- Pentru GM-CFS: 250 micrograme/metru pătrat de suprafață corporală/zi, pe cale subcutanată

CÂND TREBUIE ÎNCEPUT TRATAMENTUL, ȘI CÂND TREBUIE TERMINAT?

- În cazurile în care este indicat se va începe la 24-72 de ore după chimioterapie
- Va fi continuat până când numărul absolut de neutrofile este de 10.000/microL
- Nu se va folosi concomitent cu chimioterapia sau cu radioterapia

FACTORUL DE STIMULARE A COLONIILOR GRANULOCITARE (CSF-G) ȘI FACTORUL DE STIMULARE A COLONIILOR GRANULO-MONOCITARE (CSF-GM) Factorii mieloizi de creștere, CFS-G și CFS-GM, stimulează producția de neutrofile în diferite situații clinice, dar nu sunt întotdeauna eficace. La pacienții cu cancer care se află sub chimioterapie citotoxică intensivă, stimularea cu CSF-G a granulopoiezei a dus la reducerea incidenței neutropeniei asociate cu febră și infecție la pacienții cu risc crescut de granulocitopenie (vezi tabelul 105-1). CSF-G a fost studiat și la pacienții cu SIDA, neutropenie congenitală și ciclică, sindroame mielodisplazice și anemie aplastică; administrarea acestuia determină la mulți pacienți cu astfel de boli o creștere a numărului de neutrofile. La pacienții cu neutropenie, CSF-G determină adesea o creștere suficientă a numărului de neutrofile pentru a reduce frecvența și gravitatea infecțiilor. În general, CSF-G

este bine tolerat şi nu prezintă toxicitate aparentă care să necesite limitarea dozei. CSF-GM a fost folosit în situaţii similare celor în care se administrează CSF-G. Deşi CSF-GM are efecte de stimulare in vitro a proliferării mai multor celule hematopoietice precursoare diferite, beneficiile clinice cele mai importante in vivo se obţin la nivelul granulopoiezei. CSF-GM îmbunătăţeşte refacerea hematopoiezei după transplantul de măduvă osoasă autologă pentru neoplazii limfoide şi la pacienţii la care s-a efectuat un transplant de măduvă osoasă alogenă sau autologă şi la care „prinderea" grefei nu s-a produs sau a întârziat. CSF-GM este mai toxic decât CSF-G, după administrare putându-se observa dureri osoase, erupţii, febră, astenie, anorexie, flebită, tromboze şi, în cazul administrării de doze mari, sindrom de transsudaţie capilară, cu apariţia de lichid în pleură sau pericard şi edeme.

Celulele stem sau precursoare colectate din circulaţia periferică prin leucoforeză după mobilizare cu CSF-G pot fi readministrate primitorului împreună cu factorii de creştere, după chimioterapie intensivă. În aceste condiţii, refacerea liniilor celulare sanguine se va realiza în 8-9 zile, în loc de 14-17 zile în cazul administrării de măduvă osoasă autologă. Aceste efecte biologice permit transplantarea mai frecventă a celulelor stem din sângele periferic, şi în condiţii de mai mare siguranţă.

IL-3, Il-6, IL-1 şi Pixy-321 Din păcate, studiile clinice efectuate cu IL-3, în speranţa că efectele acesteia asupra celulelor precursoare tinere ar putea fi benefice pentru plachete şi granulocite, au fost descurajatoare. IL-3 nu are efecte semnificative asupra refacerii plachetelor şi nu este mai eficace decât CSF-G pentru granulocite. În afară de aceasta, IL-3 este toxică. De asemenea, s-a crezut şi despre IL-6 că ar putea exercita efecte semnificative asupra plachetelor. Totuşi, diversele sale efecte biologice determină toxicitate, la doze care nu produc efecte asupra plachetelor.

S-a demonstrat că IL-1 are efecte semnificative atât asupra refacerii granulocitelor, cât şi a plachetelor după chimioterapie citotoxică. Cu toate acestea, atunci când este administrată intravenos în doze biologic active poate produce hipotensiune şi aritmie atrială, deşi administrarea subcutanată nu este însoţită de astfel de efecte secundare, fiind păstrată activitatea favorabilă asupra plachetelor şi granulocitelor.

Pixy-321 nu este o moleculă naturală, ci o proteină de sinteză himerică sintetizată în laborator şi care include componente active din IL-3 şi CSF-GM. Deşi pare să exercite efecte biologice sinergice in vitro asupra unor anumite tipuri de celule, studiile clinice au pus în evidenţă doar efecte minore asupra granulocitelor. În plus, efectele benefice au fost limitate doar la primul ciclu de administrare, deoarece poate determina un puternic răspuns imun de producere de anticorpi neutralizanţi.

Viitorul terapiei cu factori de creştere hematopoietici este dificil de prevăzut. Există motive să se spere că unele combinaţii de factori ar fi mai eficiente decât administrarea izolată a factorilor. Cu toate acestea, reglarea strictă a hematopoiezei, atât prin factori de reglare a creşterii pozitivi, cât şi negativi, poate face dificilă obţinerea de efecte favorabile semnificative. Hiperstimularea poate duce la o amplificare a circuitelor inhibitorii. Unele combinaţii de factori stimulatori, în asociere cu inhibarea căilor inhibitoare, ar putea avea mai mult succes. Chiar dacă astfel de manipulări reuşesc, este posibil ca o stimulare în exces a proliferării populaţiei de celule stem, indusă prin cicluri repetate de recrutare a acestor celule şi chimioterapie, ar putea avea ca rezultat o epuizare a celulelor stem şi apariţia aplaziei medulare sau a mielodisplaziei.

BIBLIOGRAFIE

American Society Of Clinical Oncology: Guidelines for the use of colony-stimulating factors. J Clin Oncol 12:2471, 1994

Appelbaum FR: Allogeneic bone marrow transplantation and the use of hematopoietic growth factors. Stem Cells (Dayt) 13:344, 1995

Becker AJ et al: Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. Nature 197:452, 1963

Chen S-J et al: Acute promyelocytic leukemia: From clinic to molecular biology. Stem Cells (Dayt)13:22, 1995

Cross AR et al: Involvement of NAD(P)H oxidase as a P_{O2} sensor protein in the rat carotid body. Biochem J 272:743, 1990

Eschbach JW et al: Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. N Engl J Med 321:158, 1989

Farese AM et al: Recombinant human megakaryocytic growth and differentiation factor stimulates thrombocytopoiesis in normal nonhuman primates. Blood 86:54, 1995

Jacobsen SEW et al: Growth response of hematopoietic progenitors to cytokines is determined by the balance between the synergy of multiple stimulators and negative cooperation of multiple inhibitors. Exp Hematol 22:985, 1994

Jones RJ et al: Separation of pluripotent hematopoietic stem cells from spleen-colony forming cells. Nature 347:188, 1990

Spangrude GJ et al: Purification and characterization of mouse hematopoietic stem cells. Science 241:58, 1988

106

Robert S. Hillman

ANEMIA PRIN DEFICIT DE FIER ŞI ALTE ANEMII HIPOPROLIFERATIVE

Eritropoieza normală, inclusiv răspunsul proliferativ aşteptat al măduvei eritroide la anemie, implică atât o stimulare corespunzătoare cu eritropoietină a măduvei eritroide normale, cât şi un aport adecvat de fier. O deficienţă a unuia din aceste două componente are drept rezultat apariţia unei anemii hipoproliferative sau prin deficit de fier. Acesta este un mecanism comun şi important al bolii în medicina clinică. Anemiile hipoproliferative se întâlnesc frecvent la bolnavii cu insuficienţă renală, la cei cu leziuni ale măduvei osoase, cu deficit de fier şi la cei cu stări inflamatorii acute şi cronice. Mai mult, caracteristicile anemiei pot să aibă o importanţă semnificativă pentru diagnostic şi tratament. Modificările care apar în morfologia eritrocitelor şi evaluarea nivelului fierului contribuie la diagnosticul diferenţial al etiologiei unei stări hipoproliferative. Tratamentul eficient al anemiilor hipoproliferative cu fier şi cu eritropoietină recombinantă depinde de o analiză atentă a deficitelor implicate.

CONTROLUL HEMATOPOIEZEI NORMALE

Fiziopatologia anemiei hipoproliferative sau prin deficit de fier este în esenţă o tulburare a controlului eritropoiezei normale. Răspunsul proliferativ al eritronului depinde de gravitatea anemiei şi de aportul de fier. Celulele interstiţiale peritubulare din rinichi produc eritropoietină, ca urmare a eliberării reduse de oxigen la nivelul ţesuturilor. Dacă nivelul hemoglobinei scade sub 100 g/litru (10 g/dL), nivelul eritropoietinei creşte logaritmic, stimulând proliferarea măduvei osoase şi o creştere de câteva ori a producţiei de globule roşii. Nivelul răspunsului poate fi prevăzut, în general, pe baza manifestărilor clinice. Anemia prin pierdere de sânge la un pacient cu măduvă osoasă sănătoasă şi cu rezerve de fier normale poate să determine o creştere de 2-3 ori a producţiei de globule roşii într-un interval de 7-10 zile. La pacienţii care au anemie hemolitică se pot observa niveluri mai mari de producţie a globulelor roşii, pe măsură ce măduva eritroidă se dezvoltă în cavitatea medulară. La pacienţi cu anemii hemolitice congenitale şi defecte moştenite ale sintezei

hemoglobinei se observă o creștere de 5-6 ori a nivelului de producție a globulelor roșii.

Aportul de fier joacă un rol cheie în acest proces de producție crescut. Cea mai mare parte a fierului necesar eritropoiezei de bază este reciclat de sistemul reticulo-endotelial din globulele roșii îmbătrânite (vezi figura 106-1). Aceste cantități de fier sunt transportate în plasmă de transferină, o glicoproteină plasmatică capabilă să fixeze doi atomi de fier. Majoritatea moleculelor de transferină încărcate cu fier se fixează pe receptori specifici de la suprafața celulelor eritroide precursoare, fiind apoi internalizate. Fierul este eliberat și complexul transferină-receptor se întoarce pe suprafața celulară, de unde moleculele de transferină sunt eliberate în circulație pentru a încheia ciclul de transport. Celulele eritroide precursoare folosesc fierul eliberat de transferină pentru a sintetiza hemoglobină, cantitățile excedentare de fier fiind stocate sub formă de feritină. O cantitate mai mică de fier este încorporată în alte celule din organism, în special de celulele hepatice parenchimatoase, în vederea încorporării în enzimele cu hem și pentru stocare sub forma feritinei.

Cantitatea de fier livrată și acceptată de măduva osoasă este determinată de câțiva factori, ce includ nivelul depozitelor de fier, cantitatea de fier legată de transferină, fluxul sangvin către măduva osoasă, numărul de celule eritroide precursoare din măduvă și exprimarea receptorilor pentru transferină liberi de pe suprafața celulelor. Numărul de precursori și exprimarea receptorilor liberi de pe suprafața celulară sunt direct influențate de nivelul stimulării de către eritropoietină. În ceea ce privește livrarea, cantitatea de fier disponibil pentru a fi transportat depinde de aportul de fier, inclusiv cel din sistemul reticulo-endotelial, de nivelul aportului alimentar de fier și de rata turnover-ului globulelor roșii. În vederea realizării unui răspuns proliferativ maxim al măduvei osoase trebuie să existe un echilibru între asigurarea fierului și stimularea prin eritropoietină. Dacă disponibilitățile de fier sub sunt nivelul optim, răspunsul proliferativ al măduvei la eritropoietină este inhibat și sinteza normală a hemoglobinei este alterată. Rezultatul este un răspuns hipoproliferativ al măduvei, iar în situațiile de deficiență gravă de fier se instalează o anemie hipocromă microcitară.

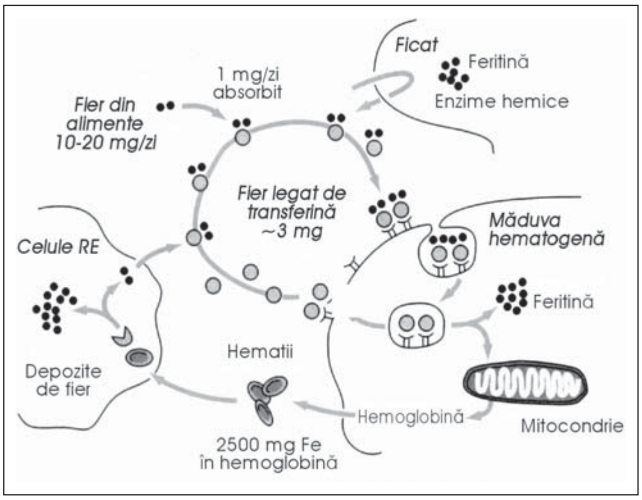


FIGURA 106-1 Căile normale ale transportului fierului. Fierul recuperat din globulele roșii îmbătrânite și cel absorbit din alimente este legat de transferină și transportat la măduva eritroidă și la alte țesuturi. Transferina încărcată cu fier se leagă de receptorii pentru transferină de la suprafața celulelor eritroide precursoare și este internalizat. Odată ce fierul este recuperat în vederea producerii de hemoglobină, complexul transferină-receptor pentru transferină se reîntoarce pe suprafața celulei și transferina este eliberată pentru a completa ciclul. Bărbații pierd până la 1 mg de fier pe zi și au depozite de fier sub formă de feritină de circa 1000 mg/zi. Femeile pot să piardă până la 2 mg/zi de fier (mai ales prin menstruație) și au depozite de fier de 100-400 mg. (După Hillman și Ault).

ANEMIA FERIPRIVĂ

În timp ce anemia feriprivă a fost definită tradițional ca anemie microcitară, hipocromă, secundară unui deficit general de fier, o definiție mai completă a deficienței de fier trebuie să includă conceptele de balanță negativă a fierului și de eritropoieză în condițiile deficitului de fier. Prin definiție, epuizarea rezervelor de fier se referă la un dezechilibru între nevoile normale, fiziologice, cum sunt cele de creștere corporală, pierderea de sânge prin menstruație și sarcină, și nivelul aportului alimentar de fier. Eritropoieza cu deficit de fier merge un pas mai departe și indică o limitare a producției de globule roșii. Anemia feriprivă, cu o morfologie a globulelor roșii caracterizată de microcitoză și hipocromie, reflectă o perioadă îndelungată de balanță negativă a fierului și o anemie suficient de gravă pentru a stimula producția de globule roșii încărcate prost cu hemoglobină. Incidența fiecăreia din aceste situații clinice într-o populație dată depinde de o serie de factori variabili, ce includ cantitatea și felul aportului alimentar de fier, eficiența absorbției fierului și incidența stărilor patologice care au drept urmare pierderea de fier.

ECHILIBRUL FIERULUI ALIMENTAR Cantitatea de fier care este extrasă din alimente depinde de tipul de alimente consumate, de aportul caloric cotidian și de capacitatea de absorbție a intestinului subțire. Un element-cheie este conținutul în fier heminic al alimentelor. Fierul anorganic este toxic și nu se absoarbe ușor. Fierul heminic este mult mai ușor de absorbit decât formele anorganice ale fierului. Persoanele care consumă carne ingeră o cantitate mai mare de mioglobină care conține fier heminic decât vegetarienii. Populațiile care subzistă mai ales prin diete bazate pe vegetale și cereale au un handicap suplimentar din punct de vedere al menținerii homeostaziei fierului, deoarece aceste alimente conțin compuși, cum sunt fosfații și fitații, care inhibă absorbția fierului. Dimpotrivă, acidul ascorbic prezent în citrice poate să faciliteze absorbția fierului.

Un bărbat adult, care are o alimentație echilibrată, ce include atât carne, cât și produse vegetale, va ingera aproximativ 15-20 mg de fier pe zi, în timp ce o femeie adultă ingeră 10-15 mg de fier pe zi. În cazul bărbaților, trebuie să se absoarbă doar 1-2 mg de fier pe zi, care să înlocuiască fierul pierdut prin descuamarea tegumentelor și a celulelor din mucoase. Femeia adultă, în perioada pre-menopauză, are nevoie să absoarbă mai mult fier pentru a compensa pierderile de sânge prin menstruație. Același lucru este valabil și pentru persoanele care donează frecvent sânge. Sugarii, copiii și adolescenții pot avea dificultăți în menținerea unui echilibru normal al fierului, din cauza nevoilor mai mari determinate de creștere și a unui aport mult mai mic de fier alimentar. Același lucru este valabil și pentru femeile însărcinate. În cursul ultimelor două trimestre de sarcină, nevoile cotidiene de fier cresc la 5-6 mg, un nivel care nu se poate realiza decât dacă dieta este bogată în fier heminic sau dacă femeia primește un supliment de fier. În unele țări se suplimentează cu fier alimente cum sunt pâinea, produsele de panificație și cerealele, pentru a preveni instalarea unei balanțe negative a fierului la populația-țintă. Pentru pacienții cu risc crescut (inclusiv adolescenți, femei însărcinate și donatorii de sânge) sunt recomandate polivitamine care conțin fier.

Absorbția fierului în intestinul subțire proximal este un proces bine reglat, potrivit nivelului rezervelor de fier din organism și nevoilor eritropoiezei. Pe măsură ce rezervele de fier ale organismului se epuizează, procesul de absorbție devine mai eficient. Pacienții care suferă de anumite tipuri de anemie, în special anemiile caracterizate de o eritropoieză foarte ineficientă, au tendința să absoarbă cantități crescute de fier. În unele cazuri, aceasta poate duce la o supraîncărcare

Tabelul 106-1

Distribuția fierului în organism

	Conținutul în fier, mg	
	La bărbatul adult (80 kg)	**La femeia adultă (60 kg)**
Hemoglobină	2500	1700
Mioglobină/enzime	500	300
Fier din transferină	3	3
Rezerve (depozite) de fier	600-1000	0-300

cu fier și la leziuni tisulare. Totuși, individul normal poate să reducă mult absorbția de fier în cazul unui aport excesiv de mare de fier alimentar sau din medicamente. Aceasta asigură o marjă de siguranță considerabilă în cazul în care se administrează suplimente de fier pe perioade îndelungate de timp. Persoanele care sunt expuse la un risc crescut de a absorbi prea mult fier sunt cele care suferă de hemocromatoză idiopatică, o boală ereditară caracterizată de deficiența mecanismului de reglare normală a absorbției de fier (vezi capitolul 342).

În același fel în care limitele valorilor normale ale hemoglobinei și hematocritului depind de vârstă și sex (vezi capitolul 59), distribuția fierului din depozitele organismului depinde de vârstă, sex și de fierul alimentar (vezi tabelul 106-1). Fierul sechestrat în globulele roșii și în țesuturi sub formă de mioglobină sau încorporat în enzime este corelat cu masa eritrocitară și dimensiunile corporale ale pacientului. Nivelul fierului din depozitele reticuloendoteliale reflectă echilibrul dintre aportul de fier alimentar și pierderile de fier. Un bărbat adult are 600-1000 mg de fier în depozitele din țesutul reticuloendotelial, în timp ce femeile și adolescenții au în general mai puțin de 300 mg de fier în aceste depozite. Copiii mai mici, femeile însărcinate și femeile care au menstruații prelungite au doar foarte puțin sau nu au fier în depozitele reticuloendoteliale.

PREZENTARE CLINICĂ Există situații în care se poate prevedea deficiența de fier (vezi tabelul 106-2). Echilibrul foarte fragil dintre aportul de fier și nevoile naturale înseamnă că orice reducere a aportului sau creștere a pierderilor de fier pot duce la deficit. Pierderea cronică a unor cantități semnificative de sânge, indiferent de cauză, poate epuiza rezervele de fier și depăși capacitatea de absorbție a fierului din alimente. Pacienții cu tulburări importante de absorbție intestinală pot și ei să prezinte anemie prin deficit de fier, chiar dacă aportul de fier alimentar este adecvat. Simptomele și semnele deficitului grav de fier reflectă în mare măsură gravitatea anemiei pacientului și includ oboseală, paloare și reducerea capacității de efort. În cazurile în care deficitul de fier este grav și prelungit, pacientul se poate plânge de usturimi la nivelul mucoasei bucale, disfagie și o înmuiere și deformare a unghiilor, care care devin concave și care poartă numele de coilonichie. Aceste semne nu sunt foarte specifice sau sensibile, diagnosticul deficitului de fier fiind mai ales un diagnostic de laborator.

Tabelul 106-2

Cauzele pierderilor/lipsei de fier

Epuizarea rezervelor	Eritropoieză ferriprivă	Anemie ferriprivă
Creștere rapidă Copilărie Adolescență Pierdere menstruală Dietă deficitară Donare de sânge	Pierdere de sânge Menstruații abundente sau donare de sânge Hemodializă Hemoragie gastro-intestinală Sarcină Malabsorbție Policitemie vera tratată cu flebotomie	Pierdere de sânge Hemoragie gastro-intestinală Hemoliză intravasculară Sângerare chirurgicală Infestare cu tenie Malabsorbție severă Gastrectomie Boala sprue Boli inflamatorii intestinale

DETERMINAREA ÎN LABORATOR A FIERULUI Principalele determinări ale fierului care se folosesc pentru diagnosticul clinic sunt: concentrația serică a fierului (sideremia), capacitatea de legare a fierului de către transferină și nivelul feritinei serice. Alte investigații utile includ examenul măduvei osoase, obținută prin aspirare sau biopsie, în vederea evaluării rezervelor reticuloendoteliale de fier și a sideroblaștilor, precum și determinarea nivelului de protoporfirină din globulele roșii și al receptorilor pentru transferină serică. Este, de asemenea, posibilă măsurarea turnover-ului fierului plasmatic și a absorbției fierului folosind ca trasor fierul radioactiv. Din punct de vedere al cercetării, astfel de studii au fost foarte importante pentru definirea distribuției rezervelor de fier și a tipurilor de eritropoieză anormală. Aceste studii nu joacă însă un rol semnificativ în diagnosticul clinic.

Studiile privitoare la fierul seric Fierul seric (sideremia) reprezintă fierul legat de transferină, în timp ce capacitatea totală de legare a fierului de către transferină (Transferrin iron-binding capacity – TIBC) măsoară capacitatea totală de transport a transferinei. Concentrația normală a fierului seric variază de la 9 la 27 micromoli/L (50-150 micrograme/dL); capacitatea totală de legare a fierului de către transferină variază între 54 și 64 micromoli/L (300-360 micrograme/dL). Se obișnuiește să se calculeze și saturația procentuală a transferinei (care rezultă din raportarea fierului seric la capacitatea de legare a fierului de către transferină - FS ÷ TIBC = saturație procentuală). O persoană normală are o saturație procentuală de 30-50%. În stările de deficit de fier, nivelul saturației este mai mic de 20%. Din punct de vedere clinic, o supraîncărcare periculoasă cu fier apare atunci când saturația depășește 50-60% (vezi figura 106-2).

Nivelul feritinei serice Fierul este depozitat sub formă de feritină sau de hemosiderină. Proteina apoferitină se leagă de ionul feros liber, pe care îl depozitează sub formă de ion feric, formând feritina. Acidul ribonucleic-mesager (ARNm) al apoferitinei este prezent în celulă legat de o moleculă de proteină care inhibă transcripția. Prezența fierului liber duce la separarea proteinei de ARNm, la o creștere a transcripției apoferitinei-ARNm și la o creștere a nivelului proteinei

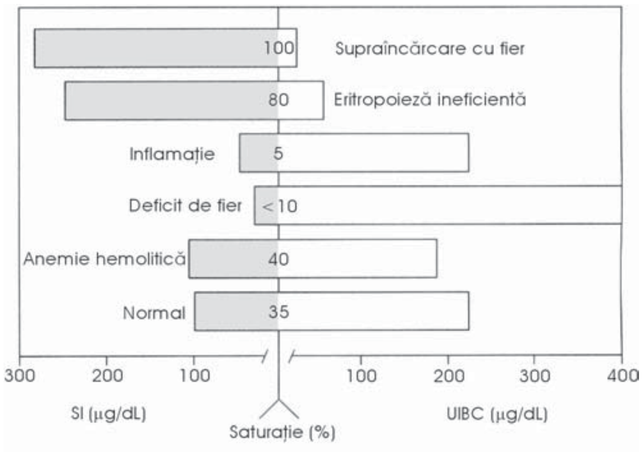


FIGURA 106-2 Fierul seric (Serum iron – SI) și capacitatea totală de legare a fierului (Total iron-binding capacity /TIBC/) = capacitatea liberă de legare a fierului (Unsaturated iron-binding capacity /UIBC/) + fierul seric /SI/, variază la diferitele tipuri de anemie. Persoanele normale și pacienții cu anemii hemolitice au o sideremie în limite normale, 50-150 microg/dL (9-27 micromoli/L) și TIBC normală. Spre deosebire de aceștia, pacienții cu deficit de fier au valori foarte mici ale sideremiei, cu TIBC mai mare de 360 microg/dL (64 micromoli/L). Pacienții cu anemie provocată de inflamație au sideremie scăzută și TIBC redusă. În fine, pacienții cu eritropoieză ineficientă și cu supraîncărcare cu fier au capacități de legare a fierului complet saturate. (După Hillman și Finch)

inhibitoare. Atunci când feritina este încorporată în celulele din sistemul reticuloendotelial ea poate fi catabolizată, devenind hemosiderină. Fierul din feritină poate fi extras pentru a servi la sinteza hemului, în timp ce fierul din hemosiderină nu este la fel de accesibil pentru satisfacerea nevoilor metabolice. Feritina din circulație se găsește în echilibru cu cea din țesuturi. Valorile serice se corelează cu nivelul depozitelor totale de fier din organism. Valoarea normală a feritinei serice variază, deci, în funcție de vârsta și sexul persoanei. Bărbatul adult prezintă concentrații serice ale feritinei care variază între 50 și 150 micrograme/L, în timp ce majoritatea femeilor adulte au niveluri de feritină serică cuprinse între 15 și 50 micrograme/L. Când rezervele de fier ale organismului sunt epuizate, concentrația feritinei serice scade la mai puțin de 15 micrograme/L, această reducere fiind corelată cu o scădere a sintezei intracelulare de apoferitină, deoarece proteina liberă se leagă din nou de ARNm.

Depozitele de fier din măduvă Depozitele de fier din celulele sistemului reticuloendotelial pot fi estimate cu ajutorul colorației cu albastru de Prusia a frotiurilor de măduvă osoasă obținută prin aspirare sau prin biopsie. În mod convențional, depozitele sunt gradate pe o scală de la 0 la 4+. Deși aceasta nu este o scală cantitativă, gradarea vizuală a depozitelor se corelează destul de bine cu fierul din feritina și din hemosiderina prezente în celulele reticuloendoteliale, care este disponibil pentru eritropoieză (tabelul 106-3). În cazul în care există o supraîncărcare cu fier, colorația pentru fier a frotiului de măduvă osoasă nu este la fel de fidelă ca determinarea nivelului feritinei serice, care reflectă și nivelul fierului sechestrat în hepatocite și în alte celule tisulare. Colorația pentru fier a frotiurilor de măduvă oferă informații cu privire la eliberarea fierului către precursorii celulelor eritroide. La un bărbat adult normal, între 50 și 60% din celulele eritroide precursoare mai mature conțin câteva granulații vizibile de fier feritinic în citoplasmă. Acestea reprezintă fierul excedentar, care nu este folosit pentru sinteza hemoglobinei. În anumite stări patologice, cum ar fi anemia sideroblastică, numărul și distribuția granulelor de fier din normoblaștii medulari sunt anormale. În cazul anemiei cu sideroblaști inelari (sideroblastică), mitocondriile care conțin fier formează un inel de granule în imediata vecinătate a nucleului (vezi capitolul 110).

Nivelul protoporfirinei eritrocitare Protoporfirina este molecula sintetizată în mitocondrii, căreia i se adaugă fier pentru a forma hemul (vezi capitolul 343). Nivelul protoporfirinei din eritrocite este și el un indicator fidel al eritropoiezei feriprive. Nivelurile mai mari decât cele normale indică o insuficiență a disponibilităților de fier necesare pentru sinteza hemului în precursorii celulelor eritroide. Determinarea se poate efectua pe volume foarte mici de sânge. Valorile normale sunt mai mici de 0.53 micromoli/L (30 micrograme/dL) de globule roșii, în timp ce pacienții cu deficit de fier au valori mai mari de 1.77 micromoli/L (100 micrograme/dL). Nivelul protoporfirinei crește, de asemenea, la copiii expuși la plumb, reflectând inhibiția hem-sintetazei, enzima necesară pentru formarea hemului (vezi capitolul 397).

Receptorul pentru transferina serică Nivelul seric al receptorului pentru transferina serică se corelează cu nivelul proliferării precursorilor celulelor eritroide și cu aportul adecvat de fier către măduva osoasă. Nivelul normal, la determinarea prin metoda imunologică, variază între 4 și 9 micrograme/L. Acest nivel crește rapid la bolnavii cu eritropieză și/sau măduvă proliferativă deficitară în fier, inclusiv stările de eritropoieză ineficientă. Această determinare nu este efectuată în mod obișnuit.

STADIILE DEFICITULUI DE FIER Cele câteva stadii ale deficitului de fier, care includ epuizarea rezervelor de fier, eritropoieza deficitară și anemia feriprivă, pot fi diferențiate cu ajutorul metodelor de măsurare a a fierului (vezi figura 106-3).

Epuizarea rezervelor de fier Aceasta poate fi identificată prin determinarea nivelului feritinei serice și cu metoda de colorare cu albastru de Prusia a frotiurilor de măduvă osoasă.

Tabelul 106-3

Valorile rezervelor de fier

Rezerve de fier	Colorații medulare pentru fier, 0-4+	Feritină serică, µg/L
0	0	sub 15
1-300 mg	Urme – 1+	15 – 30
300-800 mg	2+	30 – 60
800-1000 mg	3+	60 – 150
1-2 g	4+	peste 150
Supraîncărcare cu fier	—	peste 500 – 1000

Un nivel al feritinei mai mic de 20 micrograme/L și prezența depozitelor vizibile de fier de grad 0-1+ indică existența unor rezerve utilizabile de fier mai mici de 100-300 mg. Atât timp cât este încă disponibilă o rezervă de fier, fierul seric (sideremia), capacitatea totală de legare a fierului de către transferina serică și nivelul protoporfirinei din globulele roșii se mențin în limite normale. Mai mult, pacientul nu este anemic, iar morfologia eritrocitară este normală.

Eritropoieza cu deficit de fier Aceasta poate fi diferențiată pe baza modificărilor concentrației feritinei serice și a colorației frotiurilor medulare, precum și a anomaliilor fierului plasmatic, capacității totale de legare a fierului de către transferina serică și a protoporfirinei din globulele roșii. Prin definiție, nu se mai pot vedea depozite de fier în măduvă și nivelul feritinei serice scade sub 15 micrograme/L. Fierul seric scade și el la niveluri mai mici de 11 micromoli/L (60 micrograme/dL), în timp ce transferina serică crește, ceea ce se traduce printr-o saturare mai mică de 20%. Nivelul protoporfirinei crește peste 1.77 micromoli/L (100 micrograme/dL) de globule roșii. Aceste anomalii ale rezervelor de fier nu se însoțesc încă de modificări ale morforlogiei eritrocitare. Există totuși un deficit al capacității proliferative a măduvei osoase, ceea ce se reflectă sub forma unei anemii normocitare normocrome ușoare, cu un nivel al hemoglobinei cuprins între 100 și 120 g/L (10-12 g/dL).

Anemia prin deficit de fier (anemia feriprivă) Această formă de anemie este recunoscută ca o combinație între aportul

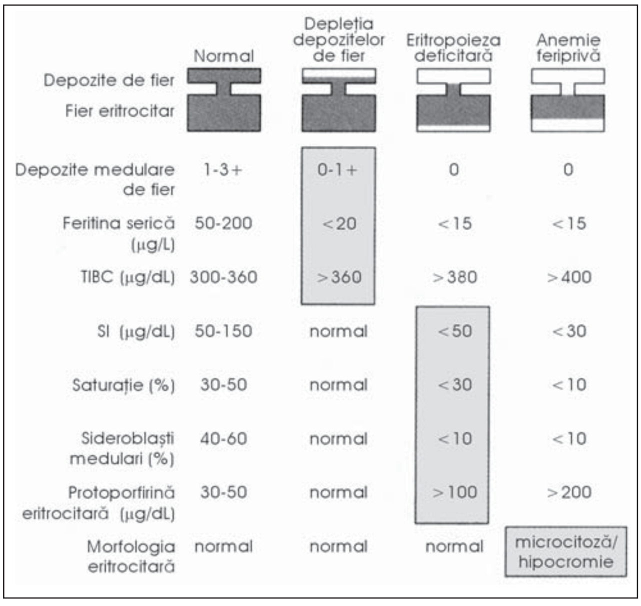


FIGURA 106-3 Studiile de laborator privitoare la evoluția deficitului de fier. Valorile depozitelor medulare de fier, feritinei serice și TIBC sunt sensibile la epuizarea inițială a rezervelor de fier. Eritropoieza deficitară este diagnosticată prin anomaliile suplimentare ale sideremiei, procentul saturației transferinei, tipul de sideroblaști medulari și nivelul protoporfirinei din globulele roșii. În fine, pacienții cu anemie feriprivă prezintă toate aceste anomalii, la care se adaugă o anemie caracterizată de microcitoză și hipocromie. (După Hillman și Finch).

insuficient de fier și o morfologie eritrocitară caracterizată de microcitoză și hipocromie. Nivelul fierului seric atinge niveluri foarte scăzute [<4 micromoli/L (<30 micrograme/dL)], în timp ce capacitatea totală de legare a fierului de către transferină crește, ceea ce se reflectă într-o saturare procentuală mai mică de 10%. Nivelul feritinei este constant sub 15 micrograme/L. Din momentul în care nivelul hemoglobinei pacientului scade sub 100-110 g/L (10-11 g/dL) încep să intre în circulație eritrocite slab încărcate cu hemoglobină. Dacă anemia este de severitate moderată, globulele roșii tind să fie microcitare, dar nu sunt hipocrome. La un nivel și mai scăzut al hemoglobinei atât microcitoza, cât și hipocromia sunt mai pronunțate. Producția de globule roșii devine tot mai ineficientă și anizocitoza și poikilocitoza se manifestă în măsură tot mai mare. În cazul anemiilor feriprive deosebit de grave, se pot observa globule roșii în formă de trabuc sau de creion. În mod obișnuit, în cazul deficitului de fier nu se observă globule roșii în țintă. Dacă astfel de celule sunt prezente, aceasta sugerează un defect al sintezei lanțurilor de globină, respectiv diagnosticul de talasemie. Astfel de celule în țintă pot fi văzute și în prezența unor boli hepatice.

Diagnosticul diferențial al unei anemii prin deficit de fier se face doar cu puține alte boli. Atât alfa-, cât și beta-talasemia sunt asociate cu microcitoză, hipocromie și anemie de severitate diferită. Rasa și antecedentele heredo-colaterale ale pacientului pot să constituie indicii cu privire la diagnosticul talasemiei. Cu toate acestea, nu se poate exclude posibilitatea unui deficit de fier, fie izolat, fie în combinație cu un defect de sinteză a globinei. Din acest motiv, este important să se facă un studiu de laborator cât mai complet (vezi capitolul 107), un astfel de studiu permițând un diagnostic precis al cauzei microcitozei și hipocromiei, fie că este vorba de un defect izolat sau combinat (vezi tabelul 106-4). Aspectele morfologice care sugerează diagnosticul de talasemie includ prezența celulelor în țintă, o distribuție normală a diametrelor globulelor roșii, care indică o microcitoză uniformă, și o microcitoză/hipocromie disproporționată în raport cu gravitatea anemiei. În acest din urmă caz, la pacienții cu talasemie minoră, se constată microcitoză (volum mediu eritrocitar mai mic de 75-80 μ^3), cu un nivel de hemoglobină peste 130-140 g/L (13-14 g/dL), un aspect complet diferit de cel al deficitului de fier, în care, înaintea apariției microcitozei, trebuie să se manifeste un grad moderat sau sever de anemie. Orice incertitudine în privința diagnosticului este, de obicei, rezolvată prin determinarea cantității de fier și analiza tipului de hemoglobină cu ajutorul electroforezei. În afară de cazul în care deficitul de fier este o complicație a bolii, pacienții cu beta-talasemie minoră au depozite de fier normale sau crescute. Ei au, de asemenea, o sideremie normală, o creștere a nivelului hemoglobinei A_2 și a capacității totale de legare a fierului de către transferină. În cazul deficitului de fier asociat, nivelul hemoglobinei A_2 poate fi normal.

Problema de diagnostic cea mai frecventă este confuzia posibilă între deficitul de fier și o blocare a eliberării fierului din sistemul reticuloendotelial către celulele precursoare eritroide, din cauza unei inflamații (anemia din bolile cronice). Citokinele inflamatorii, inclusiv factorul de necroză tumorală – (TNF), interleukina 1 (IL-1), interferonul-beta și interferonul-gama, pot să suprime secreția de eritropoietină, proliferarea precursorilor celulelor eritroide și aprovizionarea cu fier a măduvei osoase. La bolnavii cu anemii inflamatorii scad atât fierul seric, cât și nivelul transferinei serice. Saturația procentuală a transferinei scade, în general, la un nivel cuprins între 10 și 20 de procente. La pacienții cu anemii de severitate moderată și un nivel al hemoglobinei de 80-100 g/L (8-10 g/dL), această deficiență de fier poate să determine o anemie microcitară și hipocromă ușoară, ceea ce va contribui la confuzia în stabilirea diagnosticului. Un studiu complet al disponibilităților de fier ar trebui să poată face o diferențiere între cele două afecțiuni (vezi tabelul106-5). Pacienții cu anemie inflamatorie prezintă în mod tipic o scădere a fierului seric, o scădere a transferinei, un nivel normal sau crescut de feritină serică, iar în cazul în care se efectuează un studiu medular se constată prezența unor rezerve normale sau crescute de fier, asociate cu morfologie medulară caracteristică hipoplazică. De asemenea, determinarea receptorului pentru transferină serică poate să facă diferențierea între cele două afecțiuni. Nivelul receptorilor pentru transferină nu crește în cazul inflamațiilor, spre deosebire de creșterea de 2-4 ori care se întâlnește în deficitul adevărat de fier.

Pacienții care au un defect al funcției mitocondriale ce determină anemie sideroblastică pot să prezinte, și ei, o anemie microcitară și hipocromă. Anemia sideroblastică ereditară este o boală rară, care debutează în copilărie, fiind transmisă prin cromozomul X sau moștenită autosomal. Morfologia globulelor roșii este în mod caracteristic de tip dimorf, iar determinarea rezervelor de fier permite să se facă fără dificultate deosebirea de anemia prin deficit de fier (vezi tabelul 106-4). Pacienții care au anemie sideroblastică dobândită cu sideroblaști inelari, prezintă în mod caracteristic o acumulare excesivă de fier, chiar până la supraîncărcare tisulară cu fier. Morfologia globulelor roșii la acești bolnavi poate fi variabilă, în timp ce morfologia medulară demonstrează prezența patognomonică a sideroblaștilor inelari. La copii, intoxicația saturnină (cu plumb) poate produce o anemie cu deficit de formare a hemoglobinei și cu sideroblaști inelari. Intoxicația cu plumb face ca diagnosticul deficitului de fier să fie mai dificil la copil, deoarece inhibiția sintetazei mitocondriale a hemului de către plumb are ca rezultat un nivel foarte înalt de protoporfirină eritrocitară. Acest lucru trebuie amintit ori de câte ori se folosește determinarea protoporfirinei eritrocitare ca screening pentru depistarea cazurilor de eritropoieză cu deficit de fier.

Rx TRATAMENT

Tratamentul pacientului cu anemie feripriva va fi determinat de etiologia deficitului și de gravitatea anemiei (vezi tabelul 106-3). Capacitatea pacientului de a tolera preparatele de fier administrate pe cale orală este, de asemenea, un factor. Dozele mari de fier administrat oral au ca rezultat efecte secundare gastrointestinale semnificative, ceea ce poate să scadă complianța pacientului și să împiedice o recuperare completă și rapidă.

Situațiile în care un echilibru negativ al fierului este determinat de necesități fiziologice crescute sunt rareori corectate prin suplimentarea cu fier a dietei. Tratamentul deficitului de fier secundar pierderii de sânge sau malabsorbției necesită un diagnostic precis și un control eficace al stării patologice primare. Pierderea continuă de sânge poate să depășească cu ușurință capacitatea terapiei cu fier de a restabili rezervele de fier. La pacienții cu malabsorbție gastrointestinală, tratamentul cu fier administrat pe cale orală nu va avea efect. Răspunsul la terapia cu fier mai depinde și de nivelul răspunsului eritropoietinei și de starea de sănătate a măduvei eritroide. Pacienții cu afecțiuni renale în stadiul terminal, care au o boală inflamatorie sau la care măduva eritroidă este afectată vor avea un răspuns suboptimal la tratament. În fiecare din aceste situații, clinicianul va trebui să facă o alegere între administrarea judicioasă a transfuziilor de globule roșii și tratamentul oral sau parenteral cu fier. Dacă răspunsul la tratamentul cu fier este întârziat sau inadecvat este nevoie să se facă o reevaluare atentă a cazului, pentru a căuta o sângerare continuă, existența unei boli inflamatorii sau a unui deficit de absorbție a fierului.

Preparate cu fier pentru administrare orală În tabelul 106-6 este prezentată lista preparatelor standard cu fier, sub formă de tablete sau siropuri. Cu toate că diferitele preparate conțin cantități diferite de fier sub formă feroasă, toate se absorb cu ușurință și sunt, din acest motiv, foarte eficiente pentru tratamentul anemiei prin deficit de fier.

Pe piață se mai găsesc și o serie de alte forme de compuși cu fier, dintre care unele conțin substanțe care „cresc absorbția", cum ar fi unii aminoacizi și acidul ascorbic. Alte forme sunt prezentate ca preparate „cu eliberare întârziată", care prelungesc absorbția fierului pe o perioadă de câteva ore. Toate aceste preparate sunt mai scumpe, iar, pe de altă parte, încercările de a stimula absorbția pot crește efectele secundare gastrointestinale.

Pentru a maximiza răspunsul la administrarea de fier la un pacient adult cu o anemie feriprivă moderată sau severă trebuie să se administreze pe cale orală un preparat standard de fier, cum este sulfatul feros, sub formă de tablete sau sirop. Preparatul, sub formă de tablete care conțin 325 mg, sau de sirop care conține 300 mg de fier în 5 ml, se va administra de 3-4 ori pe zi, între mese. Pacienții care suferă de aclorhidrie sau care au suferit intervenții chirurgicale pe stomac trebuie să fie tratați cu sirop, deoarece îndepărtarea învelișului tabletelor depinde de prezența unei acidități gastrice normale. Administrarea unei a patra doze de fier înainte de culcare va contribui la eliberarea de fier către măduva osoasă în timpul nopții, menținând răspunsul proliferativ al acesteia.

Trei sau patru tablete de sulfat feros ar trebui să asigure 200-250 mg de fier elementar pe zi, sau 2-3 mg/kg de greutate corporală la un adult de talie medie. Pacientul cu deficit de fier va absorbi 40-60 mg de fier din această cantitate, ceea ce poate asigura un nivel de producție al globulelor roșii de până la trei ori mai mare decât cel normal la un pacient cu o măduvă eritroidă normală și un răspuns complet al eritropoietinei la anemie. Pe măsură ce va crește nivelul hemoglobinei, absorbția fierului scade, indiferent de cantitatea de fier care se administrează oral. De aceea, se poate reduce doza administrată odată cu creșterea hemoglobinei la un nivel de peste 110-120 g/L (11-12 g/dL). Aceasta va contribui la asigurarea complianței pacientului, dat fiind că tratamentul trebuie să continue timp de câteva luni. Mai mult de 25% din pacienți prezintă tulburări gastrointestinale, manifestate sub formă de dureri abdominale, greață, vomismente, constipație sau diaree, atunci când se administrează tratamentul complet cu 3-4 tablete de fier pe zi. Situația se ameliorează dacă se folosesc doze mai mici, deși unii pacienți suportă cu dificultate chiar 1-2 tablete pe zi. Aceasta poate constitui un obstacol semnificativ la tratament, mai ales când este nevoie să se refacă rezervele normale de fier. La un adult normal, este nevoie de suplimentare cu fier timp de minimum 6 luni pentru a reconstitui depozitele de fier din sistemul reticuloendotelial.

În mod obișnuit, numărul de reticulocite crește după 3-4 zile de la instaurarea tratamentului și atinge un vârf în circa 10 zile. Dacă nu apare un răspuns, pot exista câteva explicații: non-complianța pacientului (un fapt obișnuit), sau o absorbție anormală a fierului (rareori), o pierdere persistentă de sânge, care depășește aportul de fier, un diagnostic incorect sau un factor suplimentar, cum ar fi leziunile medulare sau inflamația cronică. În oricare din primele trei situații, poate fi necesar, printre altele, să se crească aportul de fier cu un preparat administrat parenteral.

Tratamentul parenteral cu fier La pacienții care nu pot tolera fierul administrat pe cale orală sau care au malabsorbție gastrointestinală, fierul se poate administra pe cale parenterală. De asemenea, se folosește administrarea parenterală de fier pentru tratamentul pacienților care primesc eritropoietină recombinantă, pentru a se asigura un aport adecvat de fier care să permită proliferarea precursorilor celulelor eritroide. Fierul injectabil se prezintă sub forma unui compus de hidroxid de fier și dextran, fiind comercializat ca fier-dextran injectabil, InFeD (Schein). Există două preparate: unul care conține 0,5% fenol, doar pentru injecții intramusculare, și un al doilea, lipsit de fenol, care se poate folosi atât pentru injectare intramusculară, cât și intravenoasă. Compusul care conține fenol nu se va folosi niciodată pentru administrare intravenoasă, deoarece poate produce flebită.

Cantități mici de fier-dextran pot fi administrate prin injectare intramusculară dar trebuie evitată hiperpigmentarea tegumentelor. Traseul injecției trebuie să aibă formă de Z și nu se va injecta mai mult de 2 ml (100 mg) de soluție cu fier în fiecare fesă. Pentru tratamentul anemiei feriprive metoda de preferat este administrarea într-o singură doză intravenoasă a întregii cantități necesare pentru corectarea deficitului de fier. Cantitatea de fier necesară se calculează după următoarea formulă:

Greutatea corporală (în kg) × 2,3 × (15 – hemoglobina pacientului în g/dL) + (500 până la 1000 mg (pentru rezerve) = doza totală (în mg)

Când se administrează fier-dextran pe cale intravenoasă, trebuie să se prevadă și să se ia măsuri pentru evitarea unei reacții de tip anafilactic imediate. Dacă pacientul are în antecedente reacții la administrarea de fier-dextran, fie o reacție anafilactică imediată sau o reacție de tip boală a serului tardivă, însoțită de stare generală proastă, febră, artralgii, erupție cutanată sau adenopatie, se va evita o altă expunere la tratamentul cu fier-dextran. Dacă fier-dextranul se administrează pe cale intravenoasă într-o singură doză mare este de preferat ca aceasta să fie diluată în 100-250 ml de ser fiziologic și perfuzarea să se facă lent (în 30-90 de minute). La începutul perfuzării se va folosi o doză-test (sub 0.5 ml) din soluția de fier-dextran care se administrează pe o perioadă de 5-10 minute, observând pacientul pentru apariția unor semne ca prurit, dispnee, dureri toracice sau lombare. Se va controla tensiunea arterială atât în cursul

Tabelul 106-4

Diagnosticul anemiei microcitare

Investigații	Anemie feriprivă	Talasemie	Anemie sideroblastică
Frotiu	Micro/hipo	Micro/hipo, celule-țintă	Variabilă
Sideremie	Scăzută	Normală sau crescută	Normală sau crescută
TIBC	Crescută	Normală	Normală
Saturație (%)	sub 10	30 – 80	30 – 80
Feritină (microg/L)	sub 15	50 – 300	50 – 300
Tipul de hemoglobină	Normală	Anormală	Normală

Tabelul 106-5

Diagnosticul anemiilor hipoproliferative

Investigații	Deficit de fier	Inflamație	Boli renale	Stări hipometabolice
Anemie	Ușoară – gravă	Ușoară	Ușoară – gravă	Ușoară
MCV (fL)	70-90	80-90	90	90
Morfologie	Normo-microcitară	Normocitară	Normocitară	Normocitară
Sideremie	sub 30	sub 50	Normală	Normală
TIBC	peste 360	sub 300	Normală	Normală
Saturație (%)	sub 10	10-20	Normală	Normală
Feritină serică	sub 15	30 – 200	115 – 150	Normală
Rezerve de fier	0	2-4+	1 – 4+	Normal

NOTĂ: MCV, volumul celular mediu

administrării dozei-test, cât și în timpul perfuziei. Dacă pacientul manifestă semne de hipotensiune, administrarea preparatului va fi imediat oprită. Pacienții sub dializă, la care se face timp îndelungat tratament cu eritropoietină, pot avea nevoie de injecții repetate cu fier-dextran pentru a face față nevoilor de fier. În acest scop, se administrează în fiecare lună 100-200 mg de fier-dextran pe cale intravenoasă, pentru a se preveni deficitul de fier și a se asigura un aport constant de fier pentru măduva eritroidă.

ALTE ANEMII HIPOPROLIFERATIVE

Anemiile hipoproliferative se observă în mod obișnuit la pacienții cu stări inflamatorii acute și cronice, în stadiul terminal al bolilor renale, în hipotiroidia severă și în alte deficite hormonale. În fiecare caz, insuficiența răspunsului proliferativ al măduvei osoase are drept principală cauză o sinteză inadecvată de eritropoietină în raport cu gradul anemiei. În cazul bolilor inflamatorii acute și cronice, intervin și inhibarea eliberării fierului și a proliferării precusorilor celulelor eritroide. Cu toate acestea, anemiile din bolile renale și inflamații cronice (anemia din bolile cronice) pot fi, de obicei, corectate prin tratament cu eritropoietină recombinată, dacă sunt disponibile rezerve adecvate de fier. Aceste fapte sprijină conceptul că factorul cel mai important este deficiența de producție a eritropoietinei.

ANEMIILE DIN BOLILE INFLAMATORII Anemia asociată cu infecțiile acute și cu bolile inflamatorii cronice are drept cauză eliberarea citokinelor inflamatorii. TNF, IL-1, IFNbeta, IFNgama și neopterina au efecte de supresie a eritropoiezei. TNF și IFNbeta sunt mediatori la bolnavii cu infecții bacteriene și neoplasme, în timp ce IL-1 și IFNgama sunt implicate la bolnavii cu boli inflamatorii cronice (anemia din bolile cronice). În ambele cazuri, aceste citokine sunt capabile să inhibe capacitatea de proliferare a precursorilor celulelor eritroide, eliberarea eritropoietinei din rinichi și eliberarea fierului din celulele reticuloendoteliale (vezi figura 106-4). Impactul lor este rapid și dramatic. În cazul infecțiilor bacteriene acute, se poate produce o anemie ușoară [cu hemoglobină de 100-120 g/L (10-12 g/L)] în numai 24-48 de ore. Scăderea inițială a hemoglobinei este rezultatul unei hemolize auto-limitate, în cadrul căreia cele mai vârstnice globule roșii sunt rapid îndepărtate din circulație de sistemul reticuloendotelial. Persistența anemiei în următoarele zile sau săptămâni reflectă suprimarea eritropoiezei de către citokine.

În cazul bolilor inflamatorii cronice, natura bolii primare este cea care tinde să determine severitatea și tipul anemiei. În timp ce majoritatea pacienților prezintă o anemie normocromă și normocitară, unii par să prezinte un deficit mai important de fier și vor prezenta microcitoză și hipocromie moderate. Pacienții cu lupus eritematos grav și cu artrită reumatoidă pot să prezinte o hemoliză mai severă, secundară prezenței auto-anticorpilor, și o inhibiție a granulocitopoiezei, determinată de citokine și de limfocitele T (sindrom Felty).

Semne clinice și de laborator Anemia inflamatorie asociată cu infecții acute este, în general, de intensitate mică sau moderată și din acest motiv este asimptomatică. Cu toate acestea, în cazul pacienților mai vârstnici, o anemie modestă poate să determine simptome și semne de boală cardiovasculară. De obicei, diagnosticul se stabilește cu ocazia unui examen de rutină al sângelui, când se descoperă prezența unei anemii normocitare și normocrome [Hb 100/120 g/L (10/12 g/dL)], cu un indice reticulocitar mai mic de 2. Profilul eritropoietic complet, care diferențiază această anemie de cea prin deficit de fier (feripriva), de anemia din bolile renale sau de o afecțiune hipometabolică, este ilustrat în tabelul 106-5. Studiile de metabolism al fierului sunt elementul cheie al diagnosticului. Acestea arată un nivel al fierului seric (seric iron – SI) mai mic de 9 micromoli/L (50 micrograme/dL) și o capacitate totală a transferinei serice (TIBC) mai mică de 54 micromoli/L (300 micrograme/dL), cu o saturație procentuală între 10 și 20%. Această scădere caracteristică a fierului seric (sideremiei) și a TIBC se însoțește de o creștere a nivelului feritinei serice. În cazul unui bărbat adult, feritina serică va atinge un nivel de 150-350 micrograme/L, în timp ce la femei se va observa o creștere mai puțin impresionantă, din cauza nivelului bazal scăzut de feritină al acestora. Acest model este clar diferit de cel prezent în alte anemii hipoproliferative. Dacă nu există o determinare a nivelului feritinei sau dacă există confuzii în legătură cu situația rezervelor de fier ale pacientului, se poate efectua un studiu al măduvei osoase, pentru a pune în evidență prezența depozitelor de fier în celulele reticuloendoteliale. Un pacient cu anemie prin deficit de fier nu prezintă astfel de depozite, în timp ce pacienții cu boli inflamatorii au depozite normale sau crescute. Mai mult, în cazul bolilor inflamatorii cronice, în interiorul celulelor reticuloendoteliale se formează granule voluminoase de hemosiderină.

Măsurarea directă a citokinelor inflamatorii, a eritropoietinei serice și a nivelurilor receptorilor pentru transferina serică, deși sunt fezabile, nu sunt necesare pentru diagnosticul clinic și diferențial al anemiei inflamatorii. O excepție o constituie evaluarea anemiei la pacienții cu SIDA. Pe măsură ce boala progresează, acești pacienți fac o anemie hipoproliferativă de intensitate moderată sau severă, din cauza infecțiilor care complică evoluția și/sau a deteriorării măduvei osoase, legate de efectele virusului imunodeficienței dobândite la om sau a toxicității medicamentelor. Se poate bănui deteriorarea măduvei osoase când apare pancitopenie marcată. Cu toate acestea, măsurarea nivelului eritropoietinei serice poate să ajute la diferențierea deteriorării medulare de anemia inflamatorie. Un nivel redus de eritropoietină sugerează o componentă inflamatorie semnificativă a anemiei. Acest tip de pacient va răspunde la tratamentul cu eritropoietină recombinată.

ANEMIA DIN BOLILE RENALE Bolile renale cu insuficiență renală progresivă sunt aproape totdeauna însoțite de o anemie hipoproliferativă moderată sau severă. În general, severitatea anemiei se corelează cu gravitatea insuficienței renale. Pe măsură ce concentrația sangvină a ureei se apropie de 36 milimoli/L (100 mg/dL) și creatinina depășește 265-442 micromoli/L (3-5 mg/dL), hemoglobina scade sub 70 g/L (7 g/dL). Aceasta reflectă o combinație între scăderea semnificativă a duratei de viață a globulelor roșii circulante, secundară uremiei, și un răspuns insuficient al producției de eritropoietină, din cauza leziunilor renale. Există insuficiențe renale acute în care pierderea funcției renale nu se corelează cu răspunsul eritropoietinei. Astfel, pacienții cu sindrom hemolitic-uremic prezintă o creștere marcată a producției de globule roșii, ca reacție la hemoliză, în ciuda unei insuficiențe renale suficient de importante pentru a necesita dializă.

Boala polichistică a rinichiului este o altă situație în care producția de eritropoietină poate să continue, în ciuda unei insuficiențe renale progresive. Spre deosebire de aceste situații, pacienții cu diabet zaharat pot să prezinte o anemie mai gravă decât s-ar putea presupune pe baza valorilor ureei și a creatininei sanguine, ceea ce sugerează instalarea precoce a unui deficit de eritropoietină.

Semne clinice și de laborator În mod similar cu alte anemii hipoproliferative, anemia din bolile renale este caracterizată de normocitoză și normocromie, asociate unui indice de producție reticulocitară scăzut. Morfologia globulelor roșii nu oferă indicații diagnostice. Excepția la această regulă este apariția celulelor „cu țepi“ (echinocite), observată în bolile hepatice, și a globulelor roșii fragmentate la pacienții cu sindrome vasculitice, mai ales sindromele hemolitice-uremice și purpura trombotică trombocitopenică (vezi capitolul 109).

Studiile metabolismului fierului oferă cheia diagnosticului și a tratamentului cu succes al pacientului cu boală renală și anemie. La examenul inițial al acestuia, fierul seric, capacitatea

Tabelul 106-6

Preparate cu fier pentru administrare orală

Nume generic	Comprimat (conținut în fier – mg)	Soluție (conținut în fier – mg/5 ml)
Sulfat feros	325 (65)	300 (60)
	195 (39)	90 (18)
Cu eliberare prelungită	525 (105)	
Fumarat feros	325 (107)	
	195 (64)	100 (33)
Gluconat feros	325 (39)	300 (35)
Fier polizaharidic	150 (150)	100 (100)
	50 (50)	

totală de legare a fierului de către transferină și nivelul feritinei serice trebuie să fie, toate, în limite normale, situație evident diferită de cea care se observă în cazul anemiilor prin deficit de fier sau inflamatorii (vezi tabelul 106-5). Ulterior, rezultatele evaluării fierului vor varia în concordanță cu evoluția clinică. Pacienții care sunt tratați prin hemodializă cronică pot să dezvolte deficit de fier ca o consecință a pierderilor de sânge legate de procedurile de dializă. Din acest motiv, repetarea studiilor fierului este importantă pentru planificarea tratamentului, în special în ceea ce privește administrarea eritropoietinei recombinate pentru ameliorarea anemiei. Ca și în alte afecțiuni hipoproliferative, măsurarea directă a nivelului eritropoietinei serice nu are utilitate clinică. Eritropoietina serică are un nivel ce poate fi măsurat chiar la pacienți lipsiți de rinichi. Defectul de bază nu îl constituie pierderea totală a producției de eritropoietină, ci absența unui răspuns adecvat gradului de anemie.

STĂRILE HIPOMETABOLICE La pacienții care se găsesc în stare hipometabolică ca urmare a unui deficit proteic sau a hipotiroidismului, se poate observa o anemie hipoproliferativă ușoară sau moderată. Răspunsul redus al eritropoietinei care determină anemia reflectă nevoile scăzute de oxigen. Se pare că celulele sensibile din rinichi sunt capabile să evalueze eliberarea oxigenului conform propriilor nevoi metabolice.

Deficiențe endocrine Diferențele dintre nivelul hemoglobinei la bărbați și cel al femeilor sunt atribuite efectelor hormonilor androgeni și estrogeni asupra eritropoiezei. Testosteronul și steroizii anabolizanți amplifică stimularea de către eritropoietină a precursorilor celulelor eritroide, ceea ce are drept rezultat valori medii ale hemoglobinei la bărbatul adult cu 10-30 g/L (1-3 g/dl) mai mari. Castrarea sau administrarea de hormoni

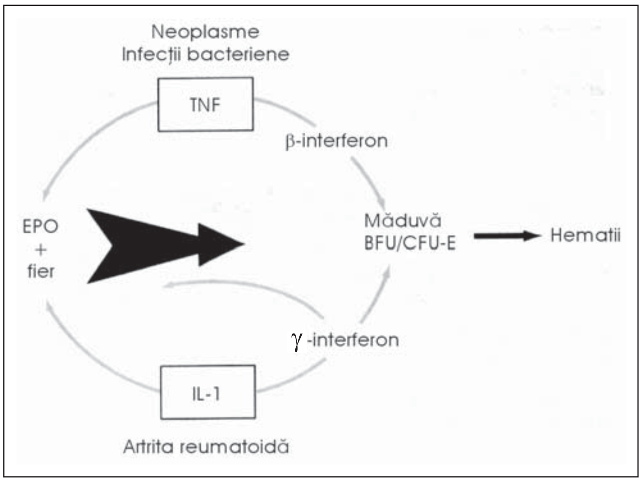


FIGURA 106-4 Supresia eritropoiezei de către citokinele inflamatorii. Prin eliberarea de factor de necroză tumorală (TNF) și de interferon beta, țesuturile neoplazice și infecțiile bacteriene inhibă producția de eritropoietină, eliberarea fierului din depozitele reticuloendoteliale, și proliferarea celulelor sușe eritroide (BFU/CFU-E). La pacienții cu vasculită și artrită reumatoidă, se eliberează mediatori, printre care IL-1 și interferon gama. Săgețile gri indică locurile unde citokinele inflamatorii exercită efecte inhibitoare.

estrogeni la bărbați determină reducerea nivelului hemoglobinei cu până la 20 g/L (2 g/dl). Funcțiile hipofizare și tiroidiene joacă un rol și mai important. Majoritatea pacienților care manifestă semne clinice de hipotiroidism prezintă un grad ușor de anemie, cu valori ale hemoglobinei cuprinse între 110 și 120 g/l (11-12 g/dl). Mixedemul marcat se însoțește de anemie mai gravă. În afară de deficitul stimulării de către eritropoietină, acești pacienți pot să prezinte anomalii ale absorbției fierului și acidului folic, ca și o reducere generală a aportului alimentar. Acestea pot determina o situație clinică ce poate duce la o oarecare confuzie, deoarece una sau alta dintre deficiențele nutriționale pot să domine tabloul. Este însă puțin probabil ca anemia să se corecteze, în afară de cazul în care starea hipometabolică este corectată cu un substituent tiroidian adecvat, reflectând deficitul de bază al răspunsului eritropoietinei.

Pacienții cu boală Addison pot să prezinte o anemie ușoară sau moderată, în funcție de nivelul tulburării funcției tiroidiene și producției de hormoni androgeni. Dacă pacientul se găsește în criză addisoniană, variațiile volumului plasmatic și ale volumului sangvin total pot să mascheze anemia. Într-o astfel de situație, se observă o scădere rapidă a nivelului hemoglobinei când pacientul primește cortizol și substituenți de volum sangvin. O ușoară anemie hipoproliferativă se poate observa și la pacienții cu hiperparatiroidism. Deși mecanismul nu este complet elucidat, s-a sugerat că această anemie este legată fie de o inhibiție a celulelor progenitoare eritroide, fie de un deficit al producției de eritropoietină, secundar calcificării renale.

Lipsa de proteine Carența de proteine poate să determine o formă foarte ușoară de anemie hipoproliferativă, cu valori ale hemoglobinei de 10-30 g/L (1-3 g/dL). S-a sugerat că acest mecanism joacă un rol la persoanele vârstnice care urmează un regim alimentar restrictiv. O reducere mai importantă a masei de globule roșii poate fi observată în cazurile de inaniție gravă. În cazul persoanelor în marasm, lipsite atât de proteine, cât și de aport caloric, se observă o reducere a răspunsului eritropoietinei, care se corelează cu scăderea metabolismului bazal, deși severitatea reducerii masei de globule roșii poate să nu fie manifestă decât în momentul în care pacientul este din nou hrănit. Odată cu reluarea producției de albumină și reconstituirea volumului plasmatic, nivelul hemoglobinei va scădea. Modelul anemiei la acești pacienți este tipic pentru anemiile hipoproliferative, cu normocitoză, normocromie și un indice reticulocitar scăzut. În cazurile de inaniție prelungită, trebuie să se ia în considerație și deficitul de fier și vitamine, care nu apar diferite la cercetarea inițială a rezervelor de fier și nici în tipul de anemie. Din acest motiv, pacienții trebuie supravegheați atent, efectuându-se determinări repetate ale fierului, acidului folic și vitaminei B12.

Anemia din bolile hepatice Pacienții cu boli hepatice cronice, aproape de orice natură, prezintă frecvent o anemie normocitară ușoară. Pacienții la care există o scădere a lecitin-colesterol-aciltransferazei acumulează cantități excesive de colesterol în membranele globulelor roșii, ceea ce duce la apariția de eritrocite „cu țepi“ (echinocite) și a stomatocitelor. Astfel de anomalii determină o scurtare a duratei medii de viață a globulelor roșii, pe care măduva nu o poate compensa adecvat. Această formă de anemie are rareori nevoie de tratament. În cazul bolii hepatice provocată de alcool, procesul fiziopatologic poate fi complicat de efectele toxice ale alcoolului asupra celulelor din măduva osoasă, a deficitului de folați și a deficitului de fier, legat atât de reducerea aportului alimentar, cât și de creșterea pierderilor de sânge.

℞ TRATAMENT

Tratamentul oricărei anemii hipoproliferative trebuie să fie adaptat în funcție de pacient și de afecțiunea primară. Din

acest motiv, un diagnostic precis este foarte important. De asemenea, alegerea tratamentului necesită și o evaluare atentă a mecanismului care se află la baza eritropoiezei deficitare. Un pacient cu infecție acută și anemie hipoproliferativă ușoară poate să recupereze spontan când se tratează infecția. Același lucru este valabil și pentru pacienții cu anemie în cadrul bolilor inflamatorii cronice, afară de cazul în care pacientul este vârstnic și are o afecțiune cardiovasculară. În această situație poate fi nevoie să se administreze transfuzii pentru a menține capacitatea de efort și o bunăstare generală a pacientului. Pacienții cu boli renale în stadiu terminal și cu anemie severă au nevoie de tratament, care va consta fie din administrarea cronică de transfuzii, sau administrarea de eritropoietină recombinată. Unii pacienți cu SIDA pot, de asemenea, să beneficieze de tratamentul cu eritropoietină. Cu toate acestea, în ambele cazuri, este esențială monitorizarea atentă a balanței fierului la respectivii pacienți.

Terapia transfuzională Transfuzia de globule roșii trebuie rezervată pentru acei pacienți care au o anemie suficient de severă pentru a determina compromiterea funcției cardiovasculare. Deoarece persoanele tinere pot să tolereze cu ușurință niveluri ale hemoglobinei de 70-80 g/L (7-8 g/dL), majoritatea cazurilor de anemii asociate inflamațiilor acute sau cronice la pacienți din aceste grupe de vârstă nu necesită transfuzii. La pacienții vârstnici, la care manifestările anginoase sau fenomenele congestive se înrăutățesc, sau care acuză o reducere marcată a capacității de efort, transfuziile pot fi necesare pentru a menține nivelul hemoglobinei la 110-120 g/L (11-12 g/dL). Cantitatea de sânge necesară va depinde desigur de severitatea anemiei inițiale și de nivelul producției de globule roșii al pacientului. O unitate de masă eritrocitară va crește hemoglobina cu aproximativ 10 g/L (1 g/dL). În general, o transfuzie de 2-3 unități de masă eritrocitară va susține pacientul timp de câteva săptămâni sau pentru o lună și chiar mai mult, pe măsură ce pacientul se adaptează din punct de vedere fiziologic la un nivel scăzut de hemoglobină. Transfuziile repetate de globule roșii comportă un risc de transmitere a unor agenți infecțioși sau de inducere a alloimunizării (vezi capitolul 115). Dacă se administrează un număr mare de transfuzii, pacientul riscă supraîncărcarea cu fier.

Terapia cu eritropoietină Terapia cu eritropoietină recombinată s-a dovedit a fi foarte eficace în tratamentul anemiei severe la pacienții cu boli renale în stadiul terminal. Majoritatea bolnavilor dependenți de dializă la care se administrează doze de 50-150 unități de eritropoietină pe kg de trei ori pe săptămână, prin injectare subcutanată sau intravenoasă, prezintă o creștere gradată a nivelului de hemoglobină spre 100-120 g/L (10-12 g /dL). Rapiditatea și nivelul răspunsului depind de pacient și de cantitatea de fier disponibilă. La pacienții hemodializați, există riscul apariției unui deficit de fier, ca urmare a pierderilor de sânge provocate de procedurile dializei. Acești pacienți au nevoie de monitorizarea rezervelor de fier și trebuie să primească suplimente de fier pe cale orală sau parenterală pentru a maximiza disponibilitățile de fier și a garanta un răspuns complet. Odată început tratamentul pacienților cu boli renale în stadiul terminal, aceștia vor primi permanent eritropoietină recombinată, astfel ca nivelul hemoglobinei să se mențină între 100 și 120 g/L (10-12 g/dL). Doza medie de întreținere este de 75 de unități/kg, de trei ori pe săptămână. Cu toate acestea, nevoile pacienților pot să varieze de la 10 la 300 unități/kg. Mai mult, orice complicație inflamatorie va interfera răspunsul la eritropoietină. Acest lucru trebuie luat în considerare în cadrul tratamentului pe termen lung al bolnavilor cu afecțiuni renale. Deși o doză crescută de eritropoietină poate să contribuie la depășirea efectelor citokinelor inflamatorii asupra producției de globule roșii, ar fi preferabil ca în perioada unei boli inflamatorii acute să se întrerupă tratamentul cu eritropoietină, nivelul hemoglobinei fiind menținut cu ajutorul transfuziilor de globule roșii. O creștere a nevoilor de eritropoietină sau instalarea unei rezistențe aparente la tratament poate să apară în asociere cu toxicitatea aluminiului sau cu hiperparatiroidismul. Și în aceste cazuri poate fi necesară reluarea terapiei transfuzionale.

BIBLIOGRAFIE

Cook JD, Skikne BS: Iron deficiency: Definition and diagnosis. J Intern Med 226:349, 1989

Cook JD, Skikne BS et al: Serum transferrin receptor. Annu Rev Med 44:63, 1993

Finch CA, Huebers H: Perspectives in iron metabolism. N Engl J Med 306:1520, 1982

Guyatt GH et al: Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia. An overview. J Gen Intern Med 7:145, 1992

Hillman RS, Ault KA: *Hematology in Clinical Practice*. New York, McGraw-Hill, 1995

Hillman RS, Ault KA, Finch CA: *Red Cell Manual*, 7th ed. Philadelphia, Davis, 1996

Massey AC: Microcytic anemia. Differential diagnosis and management of iron deficiency anemia. Med Clin North Am 76:549, 1992

Means RT, Krantz SB: Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. Blood 30:1639, 1992

Nissenson AR et al: Recombinant human erythropoietin and renal anemia: Molecular biology, clinical efficacy, and nervous system effects. Ann Intern Med 114:402, 1991

107

Ernest Beutler

TULBURĂRILE HEMOGLOBINEI

În general, anemiile microcitare sunt consecința unor anomalii ale producției de hemoglobină. Producția de hemoglobină necesită fier, sinteza hemului și sinteza globinei. Problemele legate de aprovizionarea cu fier sunt discutate în capitolul 106, defectele sintezei hemului în capitolul 343, iar defectele sintezei de globină vor fi discutate în prezentul capitol. Plumbul împiedică sinteza hemului (printre alte procese enzimatice), intoxicația cu plumb fiind discutată în capitolul 397. În cazul unei sinteze deficitare a globinei, așa cum este cazul în talasemii, globulele roșii care rezultă din procesul de formare sunt microcitare.Cu toate acestea, unele anomalii ale hemoglobinei nu determină anemie microcitară, ci duc la hemoliză, în timp ce altele nici nu provoacă anemie.

Tulburările ereditare care au ca rezultat anomalii structurale ale hemoglobinei (hemoglobinopatiile) sau o cantitate insuficientă de hemoglobină (talasemiile) sunt cele mai frecvente boli genetice ale omului. Hemoglobina nu numai că este esențială pentru transportul normal al oxigenului de către globulele roșii, dar, în calitate de componentă majoră a acestor celule, le influențează forma, dimensiunile și deformabilitatea. Alterările genetice și cele dobândite ale structurii hemoglobinei pot stânjeni eliberarea oxigenului și transportul acestuia, pot scurta durata de viață a globulelor roșii și împiedica trecerea lor prin vasele sanguine de calibru mic. Rezultatul este instalarea anemiei hemolitice și ischemie tisulară localizată. Dat fiind că multe modificări ale moleculei de hemoglobină sunt compatibile cu viața, și chiar cu o stare de sănătate normală, medicul va întâlni multe tulburări care sunt anomalii ereditare sau dobândite ale hemoglobinei. Mai mult, din cauza disponibilității hemoglobinei, aceasta a fost un instrument preferat al cercetătorilor, în special în domeniile fiziologiei, biochimiei și geneticii. Siclemia a fost prima boală umană înțeleasă la nivelul aminoacizilor, iar gena pentru beta globină a fost prima genă umană clonată.

STRUCTURA ȘI FUNCȚIILE HEMOGLOBINEI

Cea mai mare parte a hemoglobinei din globulele roșii adulte se prezintă sub forma unui tetramer format din două lanțuri alfa, fiecare cu câte 141 aminoacizi, și două lanțuri beta, fiecare cu câte 146 aminoacizi. În interiorul fiecărui lanț globinic se găsește o moleculă de hem; oxigenul este transportat de fierul din hem. Pentru a fixa oxigen, fierul trebuie să se găsească în stare feroasă. Lanțurile alfa și beta pot să sufere modificări ale conformației, atât individuale, cât și în relațiile dintre ele, astfel că molecula poate exista într-o serie de forme, cu afinități diferite pentru oxigen. Afinitatea pentru oxigen a moleculei fără oxigen este scăzută, iar afinitatea crește pe măsură ce oxigenul începe să se lege de hem. Rezultatul acestei „interacțiuni cooperative" este bine-cunoscuta curbă sigmoidă a asocierii oxigenului (vezi figura 107-1). Poziția acestei curbe este afectată de pH (efectul Bohr); de presiunea CO2; de nivelul 2,3-bifosfogliceratului (2,3-BPG – cunoscut anterior sub denumirea de 2,3-DPG) (un intermediar metabolic) și de ATP (adenozin-trifosfat). De asemenea, temperatura și mutațiile care pot afecta lanțurile globinice influențează, și ele, poziția curbei.

Lanțurile globinice alfa și beta sunt produse ale unei familii de gene strâns înrudite. Aceste gene există sub forma unui grup de gene de tip alfa pe cromozomul 16 și de gene de tip beta pe cromozomul 11 (vezi figura 107-2). În mod normal, hemoglobinele conțin două lanțuri de tip alfa (alfa sau lambda) și două lanțuri de tip beta (beta, delta, epsilon sau gama). În cursul ontogeniei, sunt exprimate succesiv diferite gene globinice, astfel încât hemoglobina predominantă se modifică în cursul dezvoltării. La naștere, de exemplu, sunt exprimate foarte puține lanțuri de tip beta, lanțul predominant de tip beta fiind lanțul gama, care formează complexe cu lanțurile alfa, pentru a da naștere hemoglobinei fetale (alfa2 – gama2). Așa cum se va vedea mai jos, acest model normal de activare al lanțurilor globinice este modificat în unele stări de boală și poate avea importanță diagnostică. Există și homotetramerii de lanțuri de tip beta, tetramerul lanțului gama fiind denumit *hemoglobină Barts,* iar tetramerul de lanț beta fiind denumit *hemoglobină H*. Deoarece acești homotetrameri se găsesc în cantități substanțiale doar în tulburări în cursul cărora lanțurile de tip alfa sunt produse în cantitate insuficientă (talasemii-alfa), prezența lor are importanță pentru diagnostic.

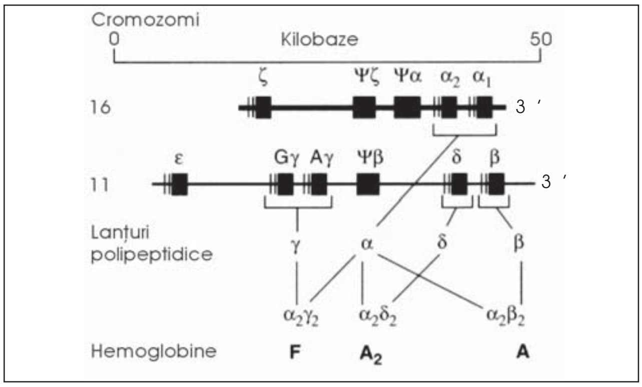


FIGURA 107-2 Genele globinei. Genele de tip alfa (alfa, delta) sunt codate pe cromozomul 16; genele de tip beta (beta, gama, delta și epsilon) sunt codate pe cromozomul 11.

REGLAREA PRODUCȚIEI DE HEMOGLOBINĂ

În ciuda importanței foarte mari pentru înțelegerea și tratamentul hemoglobinopatiilor, mecanismele prin care genele globinei sunt activate succesiv în diferitele momente ale ontogenezei nu sunt înțelese. Un puternic amplificator în amonte, denumit regiunea de control a locus-ului (locus control region), joacă aparent un rol important și este necesar pentru asigurarea unui nivel înalt al sintezei de globină în cursul dezvoltării globulelor roșii. Când se activează o genă globinică, promotorul acesteia fixează factori necesari pentru transcripția ADN în ARNm primar. Genele globinei conțin trei exoni și doi introni. Intronii sunt clivați din mesagerul primar, pentru a forma o matriță în vederea translației în globină. Toate defectele care împiedică transcripția normală a genei, clivarea mesagerului sau translația lui în proteină au fost identificate drept cauze ale talasemiilor.

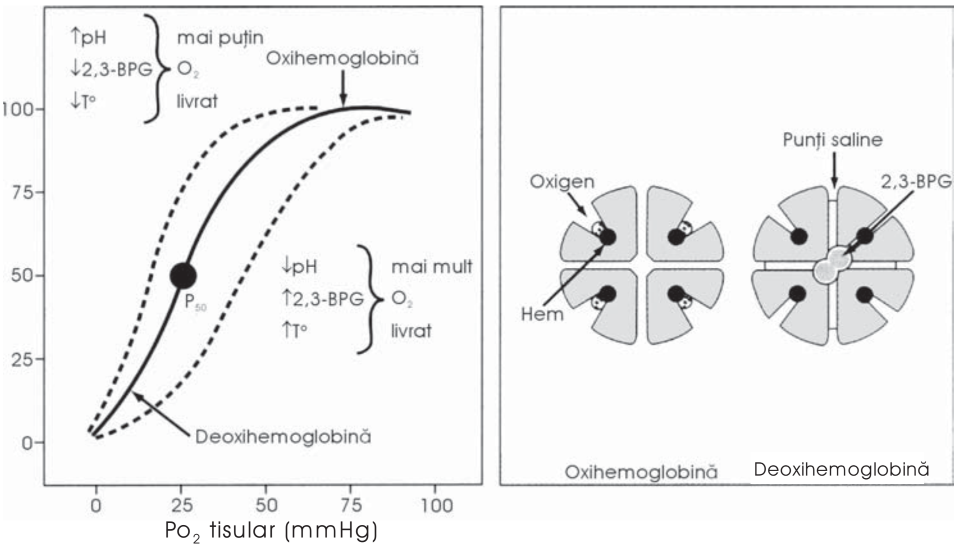


FIGURA 107-1 Curba de disociere a oxihemoglobinei. Tetramerul hemoglobinic poate să fixeze până la patru molecule de oxigen, la nivelul situsurilor care conțin fier din molecula de hem. Pe măsură ce se fixează oxigen se elimină 2,3-BPG și CO2. Punțile saline sunt rupte și fiecare din moleculele de globină își modifică conformația, pentru a facilita fixarea oxigenului. Eliberarea oxigenului la nivelul țesuturilor este un fenomen invers, luând naștere punți saline și fixând 2,3-BPG și CO2. Deoxihemoglobina nu fixează oxigen în mod eficient până când celula revine la un pH mai înalt, acesta fiind cel mai important modulator al afinității pentru O2 (efectul Bohr). Când se produce acid în țesuturi, curba de disociere se deplasează spre dreapta, facilitând eliberarea oxigenului și fixarea de CO2. Alcaloza are un efect opus, reducând eliberarea de oxigen.

CLASIFICARE, DEFINIȚII ȘI NOMENCLATURĂ

O clasificare a tulburărilor ereditare sau dobândite provocate de hemoglobinele anormale este prezentată în tabelul 107-1. Schimbările secvenței aminoacizilor dintr-unul din lanțurile de globină dau naștere la ceea ce se numește în mod obișnuit *hemoglobinopatie*. Anomaliile în care nu se găsesc lanțuri anormale de globină, ci numai o scădere a cantității de lanțuri de globină produse, sunt denumite în mod obișnuit *talasemii*. Cu toate acestea, talasemia este adesea definită ca un sindrom clinic, care constă din anemie ereditară caracterizată de prezența unor globule roșii de talie mică și slab încărcate cu hemoglobină (microcite hipocrome). În realitate, deosebirea dintre hemoglobinopatii și talasemii nu este

Tabelul 107-1

O clasificare a tulburărilor datorate anomaliilor hemoglobinei

I. Tulburări ereditare
  A. Hemoglobine anormale (hemoglobinopatii)
    1. Siclemia și tulburările înrudite
    2. Hemoglobinele instabile
    3. Hemoglobinele cu afinitate anormală pentru oxigen
    4. Methemoglobinele (hemoglobinele M)
  B. Talasemiile
    1. Talasemiile alfa
    2. Talasemiile beta, inclusiv persistența ereditară a hemoglobinei fetale
  C. Methemoglobinemia datorată deficitului de NADH-diaforază (methemoglobin-reductază)
II. Tulburări dobândite
    1. Sulfhemoglobinemia toxică
    2. Methemoglobinemia toxică
    3. Carboxihemoglobinemia toxică

absolută. Manifestările clinice ale talasemiei pot, de asemenea, să rezulte din substituirea aminoacizilor, așa cum se întâmplă în cazul hemoglobinelor instabile; în cazul mutațiilor de tipul celei din hemoglobina Constant Spring (care are un lanț globinic mai lung decât normal, deoarece a pierdut un codon de oprire) și al hemoglobinelor Lepore, în care o genă de fuziune compusă dintr-o porțiune a genei pentru lanțul delta și o porțiune a genei pentru lanțul beta, formează foarte puțină globină. În hemoglobinopatia E, survine o „fuziune" anormală a ARNm, provocată de aceeași mutație care determină substituirea aminoacidului.

Lanțurile globinice sunt reprezentate prin litere grecești, iar mutațiile sunt reprezentate ca indici. Pentru hemoglobina normală se folosește indicele A, iar pentru o hemoglobină anormală obișnuită, cum este hemoglobina din siclemie (sickle-cell disease) (hemoglobina S), se folosește în mod obișnuit simbolul beta^s. În general, însă, se folosește modificarea aminoacidului, astfel încât mutația hermoglobinei S ar mai putea fi desemnată ca beta 6 Glu-Val. Mutațiile din talasemia beta sunt, de obicei, caracterizate ca beta^0 talasemie, pentru cazurile în care nu are loc sinteza de lanțuri beta, sau beta$^+$, atunci când se produc cantități mici de lanțuri beta. Talasemiile delta-beta sunt cele în care sinteza de lanțuri delta, ca și cea a lanțurilor beta, este compromisă, astfel încât nivelul hemoglobinei A_2 (adică, alfa2delta2) nu este crescut la heterozigoți. În talasemiile alfa, termenul alfa^0 se folosește în cazul în care ambii loci alfa au dispărut, în timp ce o singură deleție este definită ca alfa$^+$. În mod alternativ, dubla deleție este uneori reprezentată ca - -, iar deleția simplă ca – alfa.

Moștenirea hemoglobinelor anormale se face conform legilor mendeliene ale geneticii. Heterozigoții pentru hemoglobinele anormale sau pentru talasemii au *tara* (trait) care corespunde tulburării homozigote. Astfel, o persoană cu o genă normală de beta-globină și o genă pentru globină beta de tip siclemic (genotip = beta^A-beta^S) are o formă de siclemie minoră, o persoană care are genotipul beta^A-beta^C are hemoglobinopatie C minoră, iar un heterozigot pentru talasemie beta are talsemie minoră. Cei care sunt homozigoți pentru hemoglobinele anormale au *boala*. De exemplu, o persoană care are un genotip beta^C-beta^C are boala hemoglobinei C (hemoglobinopatie C). Talasemiile sunt împărțite, din punct de vedere clinic, în tară talasemică (talasemie minoră) și talasemii majore, în funcție de severitatea bolii. Pacienții cu talasemie minoră sunt, de obicei, heterozigoți, în timp ce pacienții mai grav afectați sunt homozigoți sau heterozigoți „compuși" (au moștenit diferite alele mutante de la fiecare părinte). Persistența ereditară a hemoglobinei fetale poate fi considerată ca un subgrup al talasemiilor beta, în care se sintetizează puține lanțuri beta, dar caracteristicile talasemice sunt slabe sau absente, hemoglobina fetală reprezentând o mare parte a hemoglobinei circulante.

Cantități anormale de molecule de hemoglobină alterate chimic pot apareărea în globulele roșii din circulație ca urmare a expunerii la unele solicitări din mediu, având ca rezultat apariția unor sindroame denumite în funcție de numele pigmentului anormal care se acumulează. Acestea sunt *methemoglobinemia* (hemoglobină oxidată care conține fier feric și nu fier feros), *sulfhemoglobinemia* (sulful este prezent în inelul porfirinic și modifică capacitatea acestuia de a fixa oxigen), și *carboxihemoglobinemia* (monoxidul de carbon se fixează pe fierul din hem). Methemoglobinemia poate să apară și ca o tulburare ereditară, fie ca hemoglobinopatie, în care hemoglobina oxidată nu poate fi redusă, fie ca un defect enzimatic (de ex., methemoglobin-reductază sau NADH diaforază) în care există un deficit al căii de reducere a hemoglobinei.

GENETICĂ POPULAȚIONALĂ

Frecvența diferitelor hemoglobinopatii variază considerabil în diferite populații. Mutații obișnuite, cum sunt cele ale hemoglobinelor S, C și E, ca și multe din mutațiile care se găsesc la originea talasemiei reprezintă „polimorfisme echilibrate". Astfel de mutații sunt concentrate în anumite populații, în cadrul cărora le-au conferit purtătorilor un avantaj selectiv. Acest avantaj este, în general, rezistența la malarie, echilibrând efectul negativ al stării de homozigot. Mutațiile care se produc întâmplător au o distribuție „panetnică" și sunt, fiecare dintre ele, relativ rare.

Aproximativ 7,8% dintre americanii de origine africană sunt purtători ai mutației pentru siclemie, adică au forma minoră de siclemie; alți 2,3% sunt purtători ai hemoglobinei C forma minoră și 0,8% au talasemie minoră. Frecvența anticipată a stării de homozigot pentru siclemie este de aproximativ 1:650, pentru hemoglobinopatia SC este de 1:1100 și pentru siclemie-talasemie este de 1:3200. În Asia de Sud-Est, incidența hemoglobinei E minoră este de până la 30% în unele regiuni, iar cea pentru talasemie beta este, de asemenea, foarte mare. Talasemiile beta sunt foarte comune în unele părți ale Europei de Sud. În Sardinia, de exemplu, 12% din populație are talasemie minoră. Până în anii 1970, 1 din 250 nou-născuți avea talasemie majoră, dar, așa cum se arată mai jos, incidența a fost considerabil scăzută prin consiliere genetică organizată.

În tot genomul există multe situsuri polimorfice genetic neutre, iar atunci când la un individ survine o mutație, aceasta apare în contextul altor situsuri polimorfe din regiunea respectivă. O astfel de dispoziție a situsurilor polimorfe a primit numele de *haplotip*. Deoarece rearanjarea situsurilor din apropiere prin încrucișare în timpul meiozei se produce foarte lent, genele care au o origine relativ recentă în cursul evoluției (în ultimii 5000 de ani) se găsesc în contextul aceluiași haplotip la majoritatea sau la toți descendenții individului la care s-a produs prima dată mutația. Identificarea haplotipului poate fi importantă din mai multe puncte de vedere. Aceasta oferă informații cu privire la numărul de mutații care s-au produs independent. Mutația pentru siclemie se găsește în cinci haplotipuri distincte, dintre care patru în Africa, desemnate Senegal, Benin, Republica Central Africană și Camerun, și unul în India. Aceasta sugerează că mutația s-a produs în mod independent de cel puțin cinci ori. Severitatea manifestărilor genei pentru siclemie este parțial asociată cu haplotipul în care se găsește mutația (vezi mai jos). Datorită linkajului stabil dintre siturile polimorfe și mutațiile care determină boli, haplotipurile sunt, de asemenea, utile pentru diagnosticul prenatal, chiar dacă mutația propriu-zisă nu este folositoare, așa cum se întâmplă în talasemii; toți copiii afectați vor avea același haplotip.

HEMOGLOBINOPATIILE

Mutațiile genei pentru globină pot să producă molecule anormale de proteină printr-o varietate de mecanisme, dintre care cel

mai obișnuit este schimbarea unei singure perechi de baze din codul ADN, având ca rezultat substituirea unui aminoacid. Sunt cunoscute în prezent câteva sute de astfel de mutații. Aproape jumătate dintre variante sunt mute clinic. Cele care nu sunt mute clinic, produc, în general, fie o modificare a afinității pentru oxigen, fie o moleculă de hemoglobină instabilă fizic. Manifestările clinice observate depind de lanțul globinic afectat și de consecințele pe care le are mutația asupra structurii și funcției proteinei. Mutațiile uneia din genele alfa tind să aibă consecințe clinice relativ ușoare, deoarece în genomul normal există patru copii ale lanțului alfa. Mutațiile în gena globinei beta au consecințe mai severe, deoarece, în cazul homozigotului, toate lanțurile beta vor fi anormale. Mutațiile lanțului globinic embrionic zeta și a lanțului hemoglobinei fetale gama nu au importanță clinică la adult.

Mutațiile care scad stabilitatea hemoglobinei produc *anemiile cu corpi Heinz*. Mutația pentru siclemie (vezi mai jos) alterează solubilitatea formei deoxi a hemoglobinei și se produce deformarea eritrocitelor, atunci când acestea sunt deoxigenate. Mutațiile care cresc afinitatea hemoglobinei pentru oxigen duc la policitemie ereditară; cele care scad afinitatea pentru oxigen duc la anemie. Hemoglobinele mutante (hemoglobinele M) care nu pot fi reduse de enzimele globulelor roșii se manifestă ca methemoglobinemie.

TULBURĂRILE DIN SICLEMIE **Definiții** *Tulburările de tip siclemie* includ toate situațiile în care s-a moștenit o genă pentru siclemie, dar termenul *siclemie* se referă la situațiile în care rezultatul moștenirii genei este o stare de boală, cum este cazul hemoglobinopatiei SC și al talasemiei cu hemoglobină beta-S. Termenul *anemie falciformă* (*siclemie*) este rezervat stării de homozigot pentru hemoglobina S.

Fiziopatologie Hemoglobina S este caracterizată prin substituirea valinei cu acidul glutamic ca al șaselea aminoacid din lanțul beta-globinic, determinată de substituirea timinei cu adenină (vezi tabelul 107-2). Solubilitatea scăzută a formei deoxi a acestei hemoglobine are drept efect formarea unei rețele gelatinoase de polimeri de fibrină, denumiți *tactoizi*, care rigidizează și deformează celula și dau naștere unor eritrocite rigide, deformate, care traversează vasele sanguine mici cu mare dificultate sau deloc. După episoade repetate de siclizare și desiclizare, se pot forma celule falcipare (în formă de seceră), care rămân în această stare în mod ireversibil. Îndepărtarea celulelor anormale din circulație într-un ritm care depășește capacitatea măduvei osoase de a le înlocui are drept rezultat instalarea unei anemii hemolitice. Obstruarea vaselor sanguine mici de către celulele falciforme este urmată de infarcte repetate, care afectează progresiv toate organele și sistemele, în special plămânii, splina, rinichii și creierul. Obstrucția vaselor sanguine mici de către hematiile falciforme nu se datorează exclusiv formei modificate a acestora și rigidității lor, ci și unor modificări de membrană care pot să joace un rol important. Eritrocitele falciforme aderă la endoteliul vascular.

Siclizarea globulelor roșii care conțin hemoglobină S depinde nu numai de gradul de oxigenare al hemoglobinei din celulă, ci și de concentrația hemoglobinei S din hematie, de pH și de temperatură. Mai mult, formarea de tubi caracteristici, care se produce atunci când se agregă moleculele de hemoglobină S, nu are loc instantaneu, timpul care se scurge din momentul îndeplinirii condițiilor care favorizează siclizarea având și el importanță. Unele hemoglobine interferează în mai mare măsură procesul de siclizare decât altele. Astfel, hemoglobina fetală interferează siclizarea mai mult decât hemoglobina A. Hemoglobina C interacționează atât de eficient cu hemoglobina S, încât boala hemoglobinei SC (hemoglobinopatia SC) este foarte asemănătoare din punct de vedere clinic, uneori chiar identică, cu siclemia homozigotă (boala siclemică).

Manifestări clinice Bolnavii cu siclemie prezintă semnele și simptomele anemiei cronice, cu paloare a mucoaselor, fatigabilitate și reducerea capacității de efort. Deoarece majoritatea pacienților cu siclemie sunt de origine africană, paloarea

Tabelul 107-2

Unele hemoglobine anormale

Denumire	Mutație	Populație	Principalele efecte clinice
Siclemică, sau S	beta$^{6Glu \rightarrow Val}$	Africană	Anemie, infarcte ischemice
C	beta$^{6Glu \rightarrow Lys}$	Africană	Anemie ușoară
E	beta$^{26Glu \rightarrow Lys}$	Asia de Sud-Est	Anemie microcitară, splenomegalie
Köln	beta$^{98Val \rightarrow Met}$	Sporadică	Anemie hemolitică, corpi Heinz după splenectomie
Yakima	beta$^{99Asp \rightarrow His}$	Sporadică	Policitemie
Kansas	beta$^{102Asn \rightarrow Lys}$	Sporadică	Anemie ușoară

poate fi evaluată mai ușor prin examinarea mucoaselor decât a pielii, pielea putând să aibă o nuanță cenușie. Din cauza hemolizei cronice, se observă în mod obișnuit și icterul, pacienții având tendința de a produce calculi biliari.

În afara acestor manifestări generale de anemie, pacienții prezintă și simptoame și semne legate de anomaliile reologice ale hematiilor. Acestea includ: ulcerații ale gambelor, priapism, episoade repetate de infarct pulmonar și „sindromul toracic acut“, caracterizat de febră, dureri toracice și infiltrate pulmonare. Leziunile vaselor pulmonare pot să determine hipertensiune pulmonară, insuficiență cardiacă și deces. Obstrucția vaselor retiniene poate avea ca rezultat hemoragii, cicatrice, dezlipire de retină și pierderea vederii. Necroza papilelor renale și hematuria apar în siclemie, și sunt printre puținele manifestări clinice ale siclemiei minore. Mediul hipertonic din medulara renală atrage apa din globulele roșii și favorizează siclizarea. Deși splina poate fi mărită la copiii mici cu siclemie, episoadele repetate de infarctizare splenică fac ca aceasta să se reducă la un rest calcificat, fenomen care a fost denumit „autosplenectomie“. Ca urmare a stării de asplenie funcțională, ca și din alte motive prea puțin înțelese, pacienții cu siclemie au o susceptibilitate crescută la infecții. Osteomielita cu *Salmonella* este una dintre aceste infecții, care se observă rareori la pacienții care nu suferă de siclemie. Ictusul este o altă complicație gravă a siclemiei, și poate să survină și la copii foarte mici, producându-le un handicap permanent. Insuficiența renală și cea pulmonară progresive sunt foarte importante în cursul decadelor 4-5 de viață ale pacienților cu siclemie, și constituie una din cauzele obișnuite de deces la aceștia. Poate surveni necroza aseptică de cap femural, uneori chiar la pacienți cu siclemie minoră (vezi tabelul 107-3).

În afară de aceste manifestări cronice ale siclemiei mai pot să apară alte trei tipuri de episoade acute, denumite *crize*. Cea mai frecventă dintre acestea este *criza dureroasă sau de infarctizare,* caracterizată de dureri osoase intense, dureri care pot dura câteva zile și chiar săptămâni. În mod obișnuit este prezentă și febra, dar, de obicei, nu există modificări ale concentrației hemoglobinei din sânge. *Crizele de sechestrare* se observă mai ales la sugari și la copiii mici, deși ele pot surveni ocazional și la acei adulți, puțin numeroși, care au splenomegalie. În acest tip de criză se produce o acumulare masivă și bruscă a eritrocitelor în splină, însoțită de o scădere rapidă a concentrației hemoglobinei din sânge. Aceste crize pot avea un sfârșit fatal. *Crizele hemolitice* sunt neobișnuite și sunt caracterizate de scăderea concentrației hemoglobinei din sânge, însoțită de o intensificare marcată a icterului. Aceste crize pot avea o durată de câteva ore până la câteva zile.

Siclemia minoră, care se manifestă la aproape 8% dintre americanii de origine africană, nu se însoțește de anemie și este aproape totdeauna mută din punct de vedere clinic. Persoanele cu siclemie minoră au o capacitate redusă de concentrare a urinei, și, rareori, în condiții de anoxie severă, pot prezenta semne clinice. Astfel, infarcte splenice pot uneori

să se producă în cursul unor ascensiuni la altitudine mare, fără menținerea unei oxigenări adecvate.

Factori care influențează gravitatea siclemiei Diferite genotipuri pot determina apariția siclemiei. Forma clasică a bolii poate fi considerată ca homozigotismul pentru hemoglobina S, adică boala SS sau anemia falcipară (cu hematii în formă de seceră). Cu toate acestea, manifestările hemoglobinopatiei SC, ale siclemiei-talasemie beta și ale hemoglobinopatiei SD sunt foarte asemănătoare. Deși, în general, evoluția clinică cea mai severă este cea a siclemiei, în timp ce splenomegalia se observă mai mult în hemoglobinopatia SC și talasemia-siclemie decât în siclemie, există o suprapunere importantă a manifestărilor clinice și a severității lor în aceste tulburări. Importanța majoră a deosebirilor dintre diferitele genotipuri ale siclemiei constă în diagnostic și în sfatul genetic.

Evoluția siclemiei este influențată de un număr de factori, care pot avea importanță în declanșarea crizelor. Printre aceștia se numără infecția și febra, expunerea la presiuni scăzute de oxigen și deshidratarea. Chiar independent de acești factori, gravitatea manifestărilor clinice ale siclemiei variază mult de la un pacient la altul, nu numai în ceea ce privește gradul afectării, dar și al manifestărilor patologice predominante. Astfel, unii pacienți suferă mai ales din cauza anemiei, și prezintă rareori, sau deloc, episoade dureroase, în timp ce alții au numeroase crize dureroase, nivelul hemoglobinei fiind aproape normal. La alți pacienți, principalele manifestări clinice pot fi ictusurile, iar uneori pacienții cu siclemie practic nu prezintă simptome ale bolii. Cauzele acestei variabilități nu sunt cunoscute, dar au o mare importanță practică, din cauza riscului crescut al unor măsuri terapeutice care pot fi luate în considerare, în special riscul transplantului de măduvă osoasă allogenă. Există o legătură semnificativă statistic între haplotipul genei pentru siclemie (Republica Centrală Africană fiind cel mai prost și Senegal cel mai bun) și severitatea bolii. În general, coexistența talasemiei alfa pare să ofere protecție împotriva manifestărilor clinice ale siclemiei, ca și prezența unor concentrații mari de hemoglobină fetală. Cu toate acestea, aceste elemente, fie luate separat, fie la un loc, au o capacitate de anticipare redusă și este o mare nevoie de factori „predictivi", utili pentru prognoză, la copiii mici.

Deși este dificil să se facă previziuni individuale, supraviețuirea este corelată cu frecvența crizelor; la momentul decesului, vârsta medie a pacienților care au mai mult de trei crize pe an este de 35 de ani, în timp ce pacienții care au mai puține crize pot atinge vârste în jurul a 50 de ani.

Diagnostic Prezența hemoglobinei S poate fi stabilită prin punerea în evidență a caracterelor morfologice caracteristice pe care le dobândesc globulele roșii atunci când hemoglobina este deoxigenată, așa cum se întâmplă dacă aceasta este tratată cu un agent reducător, cum este metabisulfitul de sodiu. Procedeul clasic de siclizare nu permite să se facă o distincție între diferitele tulburări de tip siclemie și este mai puțin potrivit pentru screeningul pe scară largă a probelor de sânge, în comparație cu electroforeza hemoglobinei. Electroforeza hemoglobinei permite cu ușurință detectarea prezenței hemoglobinei lente de tip S, dar metodele electroforetice de rutină nu o pot separa de alte hemoglobine lente, cum este hemoglobina D. Astfel, identitatea de hemoglobină S trebuie să fie confirmată, de obicei, cu un test de siclizare sau de solubilizare. Cuantificarea diferitelor hemoglobine cu ajutorul electroforezei oferă, de asemenea, informații cu privire la genotipul pacientului. În cazul în care hemoglobina A se găsește în cantitate mai mare decât hemoglobina S, atunci pacientul are siclemie minoră. Dacă ambele hemoglobine, S și A, sunt prezente, dar hemoglobina S este predominantă, atunci pacientul are siclemie-talasemie beta. În cazul în care hemoglobina C este prezentă, împreună cu hemoglobina S, pacientul are boală SC (vezi tabelul 107-3).

Diagnosticul genetic la făt este mult mai greu de făcut decât cel postnatal, atât din cauza dificultăților și riscurilor legate de obținerea sângelui, cât și din cauză că în timpul vieții fetale exprimarea locus-ului genetic al beta-globinei este foarte slabă. Analiza ADN este, deci, de mare valoare pentru diagnosticul prenatal. ADN-ul obținut fie prin biopsia corionului placentar, fie prin amniocenteză poate fi amplificat prin reacția în lanț a polimerazei și mutația siclemică poate fi pusă în evidență fără dificultate.

Rx TRATAMENT

Tratamentul simptomatic Elementul principal al tratamentului pacienților cu siclemie constă în evitarea complicațiilor și tratarea acestora, atunci când apar. Pacienții cu siclemie trebuie sfătuiți să evite altitudinile mari, să aibă un aport de lichide adecvat și să trateze prompt infecțiile, atunci când survin. Ei trebuie să primească acid folic – 1 mg/zi, să fie vaccinați împotriva *Haemophilus influenzae* de tip b și se recomandă administrarea de vaccinuri cu polizaharide pneumococice și meningococice în stadiile incipiente (înainte de instalarea leziunilor splenice). Copiilor cu siclemie li se va administra profilactic penicilină până la vârsta de 6 ani.

Ulcerațiile gambelor pot să răspundă favorabil la repaus la pat și la grefa chirurgicală. Priapismul poate fi tratat cu preparate analgezice și cu nifedipină. De obicei, priapismul care persistă mai mult de o zi va fi tratat chirurgical, fiind urmat de impotență la bărbații maturi din punct de vedere sexual.

Tratamentul crizelor dureroase este una din problemele cele mai frecvente și mai dificile cu care este confruntat clinicianul. Tratamentul constă în hidratare, menținerea unei temperaturi confortabile și, eventual, folosirea oxigenului. Din cauza necrozei papilelor renale, pacienții cu siclemie au dificultăți în reabsorbția apei din urină și sunt deosebit

Tabelul 107-3

Caracteristicile clinice ale hemoglobinopatiilor siclemice

Afecțiunea	Anomalii clinice	Hemoglobină g/L (g/dL)	Volum globular mediu, fL	Electroforeza Hb
Tară siclemică	Nu sunt. Rareori hematurie nedureroasă	Normal	Normal	Hb S/A: 40/60
Anemie falciformă	Crize vaso-ocluzive cu infarct splenic, cerebral, medular, renal, pulmonar. Necroză aseptică a osului. Litiază biliară. Priapism. Ulcere ale gambei.	70-100 (7-10)	80-100	Hb S/A: 100/0 Hb F: 2-25%
S/Talasemie beta^0	Crize vaso-ocluzive. Necroză aseptică a osului	70-100 (7-10)	60-80	Hb S/A:100/0 Hb F: 1-10%
S/Talasemie beta$^+$	Rare crize și necroză aseptică a osului	100-140 (10-14)	70-80	Hb S/A: 60/40
Hemoglobinopatia SC	Rare crize și necroză aseptică a osului. Hematurie nedureroasă	100-140 (10-14)	80-100	Hb S/A: 50/0 Hb C:50%

de susceptibili la deshidratare. Utilizarea analgezicelor pentru tratamentul crizelor dureroase este o problemă deosebit de dificilă, din cauza tendinței pe care o au pacienții cu siclemie (ca și alți pacienți cu orice tip de durere recurentă sau cronică) de a deveni dependenți de narcotice. Pentru a se controla durerea, se va folosi perfuzia continuă cu morfină. Pacienții mai tineri pot necesita doze mai mari. S-a folosit tratamentul cronic cu transfuzii, pentru a reduce frecvența crizelor, acesta putând fi util în cazul pacienților afectați deosebit de grav. Cu toate acestea, un astfel de tratament comportă riscul pe termen lung de supraîncărcare cu fier.

Pacienții cu sindrom toracic acut necesită administrarea de antibiotice cu spectru larg de acțiune (ceftriaxon și eritromicină pentru infecțiile cu *Mycoplasma*), la care se adaugă hidratare și administrarea de oxigen. În cazul insuficienței respiratorii (PaO2 < 60 mmHg), poate fi nevoie de exsanguino-transfuzii.

Femeile cu siclemie au o rată ridicată de avorturi. Mortalitatea maternă era de aproximativ 33%, dar a scăzut la o medie de 1,6% în zonele în care sunt disponibile îngrijiri prenatale de calitate. Pacientele trebuie să fie informate cu privire la aceste riscuri. S-a încercat tratamentul cronic cu transfuzii, pentru reducerea mortalității materne și infantile în siclemie, dar fără succes.

Măsuri specifice S-au făcut multe încercări terapeutice cu numeroși agenți anti-siclizanți, dar unul singur a dovedit că are proprietăți benefice în clinică, acesta fiind hidroxiureea. Acest preparat intervine în eritropoieza normală și stimulează sinteza de lanțuri gama. Nivelul crescut de hemoglobină fetală împiedică procesul de siclizare și reduce incidența crizelor. Efectele sale pot fi amplificate prin folosirea concomitentă a eritropoietinei. Administrarea de hidroxiuree trebuie să fie limitată la cazurile severe de siclemie.

Transplantul allogen de măduvă osoasă este singurul tratament disponibil care permite vindecarea siclemiei. Utilizarea acestui tratament nu este curentă. Dat fiind că mortalitatea pe termen scurt și mediu după transplantul de măduvă osoasă este de 5-10%, alegerea pacienților pentru acest tratament este deosebit de dificilă. Evident, acceptarea riscului este justificată la pacienții care suferă de cele mai grave manifestări ale bolii, în special ictusuri. Dar, așa cum s-a arătat mai sus, nu există încă acele criterii necesare pentru identificarea clară a unor astfel de pacienți.

Terapia genică (transferul genic) poate să ofere o ameliorare notabilă a stării pacienților cu siclemie, sau chiar vindecarea acestora, evitând unele din riscurile transplantului allogen de măduvă. La începutul anilor 1980, a existat un optimism considerabil privitor la această abordare. În prezent, însă, este evident că, din diferite motive, implementarea tratamentului genic pentru siclemie întâmpină dificultăți mult mai mari decât tratamentul deficitelor enzimatice, cum ar fi tratamentul deficitului de adenozin-deaminază, în care transferul genic s-a efectuat cu un oarecare grad de succes. În siclemie, manifestările clinice sunt determinate de funcționarea unei gene anormale, și simpla introducere a genei normale în celulele sușe eritropoietice nu împiedică sinteza hemoglobinei S. Mai mult, pentru a fi eficace, gena transferată trebuie nu numai să funcționeze, dar să funcționeze la un nivel foarte înalt. Ritmul în care se sintetizează în mod normal hemoglobina este de câteva ori mai mare decât cel al majorității celorlalte proteine. În fine, menținerea exprimării continue a genelor transferate în celulele sușe hematopoietice ale primatelor este dificilă. Activitatea prelungită este esențială pentru succesul terapiei genice a siclemiei.

ANOMALIILE HEMOGLOBINEI C Principala consecință clinică a mutației hemoglobinei C este interacțiunea acesteia cu mutația siclemică, dând naștere hemoglobinopatiei SC, o formă de siclemie, așa cum s-a arătat mai sus. Hemoglobinopatia C minoră este asimptomatică, iar forma majoră (hemoglobinopatia CC, homozigotă) determină o anemie ușoară, caracterizată prin prezența eritrocitelor „în țintă“, turtite și uneori pliate. Uneori, se pot observa cristale intraeritrocitare caracteristice, dar diagnosticul acestei tulburări se bazează pe electroforeza hemoglobinei. Un pacient cu manifestări de siclemie, care are splenomegalie și ale cărui eritrocite sunt „în țintă“, are probabil boala SC (hemoglobinopatia SC).

ANOMALIILE HEMOGLOBINEI E Mutația hemoglobinei E produce o substituire de aminoacid, 26Glu $\rightarrow$ Lys, ca urmare a unei mutații G $\rightarrow$ A la nucleotidul 79 al secvenței de codare din ADNc. Este o mutație neobișnuită, prin aceea că o parte a ARNm purtătoare a mutației este legată anormal, din cauza substituirii, iar din cauza imposibilității traducerii mesajului anormal în hemoglobină, apare un deficit marcat de globină beta. Rezultatul este că mutațiile hemoglobinei E determină o boală de tip talasemie. Hemoglobinopatia E minoră este caracterizată de prezența celulelor „în țintă“, hipocromie, microcitoză și anemie ușoară. Hemoglobinopatia E homozigotă este, și ea, însoțită de o anemie ușoară, cu microcitoză care, de obicei, nu este asociată cu splenomegalie. Heterozigotul compus, talasemie-beta/hemoglobină E, are o simptomatologie mai severă decât hemoglobinopatia E, splenomegalia fiind, în mod obișnuit, prezentă.

HEMOGLOBINELE INSTABILE Unele mutații dau naștere moleculelor de hemoglobină instabilă, care pot să precipite in vivo, provocând anemie hemolitică. Majoritatea acestor mutații afectează legarea hemului de globină, sau contactele intermoleculare dintre lanțurile globinice în tetramer. O singură copie a unei gene pentru hemoglobină instabilă este suficientă pentru a cauza boala hemolitică, aceste hemoglobine fiind deci moștenite ca tulburări autosomale dominante. Astfel de exemple sunt hemoglobinele Geneva și Köln. Hemoliza variază foarte mult ca severitate și poate fi accentuată de ingestia unor medicamente „oxidative“, de tipul celor care provoacă hemoliză la pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD) (vezi capitolul 109). Principalii agenți agresori sunt sulfamidele. La pacienții splenectomizați, se constată prezența corpilor Heinz, particule de proteină denaturată care aderă la membrana celulară.

Deși hemoglobinele instabile pot fi anormale din punct de vedere electroforetic, ele sunt detectate cel mai bine prin testul de instabilitate cu isopropanol. În ultimii ani, a fost identificat un sindrom de tip talasemic, moștenit ca o tulburare dominantă, care a fost numit *sindrom de hemoglobină hiperinstabilă*. În acest caz, hemoglobina este atât de instabilă încât nici nu poate fi detectată în globulele roșii, diagnosticul fiind stabilit prin punerea în evidență a defectului la nivelul genei pentru globină, cu ajutorul analizei ADN. Deși una singură din cele două copii ale lanțului beta este anormală, hemoglobina foarte instabilă afectează eritrocitele suficient de intens pentru a provoca o anemie hemolitică severă.

HEMOGLOBINE CU AFINITATE ANORMALĂ PENTRU OXIGEN Se presupune că echilibrul nivelului de hemoglobină este menținut cu ajutorul unui senzor pentru oxigen, care nu a fost încă identificat. În cazul în care o hemoglobină anormală leagă prea puternic oxigenul (are o afinitate prea mare pentru oxigen), acest senzor determină eliberarea unei cantități mai mari de eritropoietină, ceea ce are drept rezultat o creștere a masei globulelor roșii. Pacienții purtători ai unor astfel de mutații pot ajunge suficient de policitemici încât să necesite flebotomii periodice. Hemoglobinele cu afinitate crescută pentru oxigen sunt, în mod obișnuit, instabile, rezultând o stare de hemoliză compensată, cu un nivel normal de hemoglobină. Exemple de acest fel sunt hemoglobinele Zürich si Yakima. În schimb, mutațiile care au drept rezultat apariția de hemoglobine cu afinitate redusă pentru oxigen provoacă o anemie ușoară,

care nu este, de obicei, simptomatică. Un exemplu este hemoglobina Kansas.

Aceste hemoglobinopatii sunt diagnosticate prin determinarea disocierii oxigenului din hemoglobina eliberată de 2,3-BPG (bi-fosfo-glicerat). Acest compus trebuie îndepărtat, pentru a face deosebirea, pe de-o parte, între hemoglobinele cu afinitate crescută și cele cu afinitate scăzută pentru oxigen, și tulburările metabolice ereditare ale eritrocitelor pe de altă parte, cum este deficitul de fosfo-fructokinază, care provoacă policitemie prin reducerea nivelului de 2,3-BPG, sau deficitul de piruvat-kinază, care crește nivelul 2,3-BPG din eritrocite. Ca și hemoglobinopatiile determinate de hemoglobinele instabile, sindroamele clinice provocate de aceste hemoglobine mutante sunt moștenite ca un caracter dominant autosomal.

TALASEMIILE

Talasemiile se împart în talasemii alfa, în care există o deficiență de sinteză a globinei alfa, și talasemii beta, în care producția de globină beta este deficientă.

TALASEMIILE ALFA **Fiziopatologie** Talasemiile alfa au drept rezultat un exces de lanțuri globinice beta la copil și la adult și un exces de lanțuri globinice gama la nou-născut. Lanțurile beta care se acumulează formează tetrameri – hemoglobină Barts (gama4) la sugari și hemoglobină H (beta4) la adulți. Acești tetrameri sunt hemoglobine anormale, cu o mare instabilitate, o curbă de disociere a oxigenului deviată la stânga, lipsită de aspectul sigmoid normal. Manifestările hematologice ale talasemiilor alfa sunt în funcție mai ales de gradul de acumulare al acestor tetrameri, iar aceasta depinde, la rândul său, de cât de mulți din cei patru loci alfa au suferit deleții sau au fost inactivați prin mutație, așa cum se arată mai jos.

Manifestări clinice (vezi tabelul 107-4) *Deleția sau mutația tuturor celor patru loci alfa* Deleția tuturor genelor pentru globina alfa este cea mai catastrofală formă de talasemie, fiind incompatibilă cu viața extrauterină, feții decedând la naștere, prin hidrops fetalis, sau la scurt timp după naștere. Feții sunt foarte edemațiați și au foarte puțină hemoglobină în circulație, aceasta fiind aproape în totalitate hemoglobină Barts.

Deleția sau mutația a trei din cei patru loci alfa Ca urmare a deleției a trei din genele pentru globina alfa apare hemoglobinopatia H, asemănătoare unei hemoglobinopatii instabile, deoarece atât hemoglobina Barts, cât și hemoglobina H sunt, de fapt, hemoglobine instabile. Pacienții prezintă anemie microcitară și hipocromă, cu celule „în țintă" și corpi Heinz pe frotiurile de sânge. Debutul poate să se manifeste în copilărie, dar în cazurile mai ușoare primele manifestări apar adesea abia în viața adultă. Anemia hemolitică cu splenomegalie marcată este forma caracteristică de prezentare. Numărul reticulocitelor este crescut.

Deleția sau mutația a doi din cei patru loci alfa Doi loci alfa sunt suficienți pentru o eritropoieză aproape normală. Această formă se numește *talasemie alfa minoră* (trăsătură talasemică), fiind caracterizată de anemie ușoară, cu microcitoză și hipocromie moderate. Concentrația hemoglobinei este, de obicei, cu 10-20 g/L (1-2 g/dL) mai mică decât valoarea normală și volumul mediu globular (mean corpuscular volume – MCV) se situează între 70 și 80 fl. Din cauza prevalenței foarte mari (aproximativ 30%) a deleției a 1 sau 2 loci pentru globina alfa de pe cromozomii persoanelor de origine africană, moștenirea a doi astfel de cromozomi este foarte frecventă. Această afecțiune este foarte adesea confundată cu deficitul de fier și tratată impropriu cu fier.

Deleția sau mutația unui singur locus din cei patru loci alfa Prezența a trei loci pentru globină alfa este suficientă pentru o funcție practic normală. La aceste persoane nu se descrie nici anemie și nici hipocromie. Astfel de pacienți sunt numiți *purtători sănătoși*.

Diagnostic Diagnosticul formelor severe ale talasemiei alfa (cu trei sau patru deleții genice) se face cu ușurință prin punerea în evidență, la copii, a hemoglobinei Barts cu migrare rapidă și la adulți a hemoglobinei H. Eritrocitele prezintă incluziuni tipice după incubarea cu substanțe colorante oxidante, cum este albastrul de crezil. Diagnosticul formelor mai ușoare este mult mai dificil, deoarece cantitățile de hemoglobină Barts și H sunt prea mici pentru a fi detectate cu precizie. Diagnosticul se stabilește cel mai bine prin măsurarea raportului dintre sinteza globinei alfa și cea a globinei beta din lanțurile izolate ale reticulocitelor periferice, o metodă care, din păcate, nu este accesibilă multor laboratoare. Deoarece majoritatea talasemiilor alfa se datorează delețiilor, metoda Southern Blot a ADN genomic digerat cu endonuclează poate fi foarte utilă, dar este dificil de interpretat la pacienții cu genotip alfa-alfa/- -, la care se observă un pattern normal.

Rx TRATAMENT

În prezent, nu există tratament pentru hidrops fetalis. Cu toate acestea, boala poate fi prevenită dacă se stabilesc corect genotipurile părinților. Doar în cazul în care ambii părinți au un cromozom cu două deleții, de ex., alfa-alfa/ - -, sau alfa - / - -, este posibilă conceperea unui făt care să nu aibă deloc gene pentru globină alfa. Diagnosticul se poate stabili prenatal prin examenul ADN din vilozitățile corionice sau din celulele izolate din lichidul amniotic.

Tabelul 107-4

Talasemiile alfa

Afecțiunea	Hb A (%)	Hb H (beta⁴) %	Nivel Hb g/L (g/dL)	MCV, fL
Normal	97	0	150 (15)	90
Talasemie mută: -alfa/alfa alfa	98-100	0	150 (15)	90
Talasemie minoră: -alfa/-alfa homozigot alfa-thal-2* *sau* - -/alfa alfa heterozigot alfa-thal-1*	85-95	Rare incluzii în globulele roșii	120-130 (12-13)	70-80
Hemoglobinopatia H: - -/-alfa heterozigot alfa-thal-1/alfa-thal-2	70-95	5-30	60-100 (6-10)	60-70
Hidrops fetalis: - - / - - homozigot alfa-thal-1	0	5-10†	Fatală in utero sau la naștere	

* Când ambele alele alfa de pe un cromozom sunt șterse, locusul se numește alfa-thal-1; când o singură alelă de pe cromozom este ștearsă, locusul se numește alfa-thal-2.

† 90-95% din hemoglobină este hemoglobină Barts (tetrameri de lanțuri gama).

Uneori, splenectomia este folositoare în tratamentul pacienților cu boala hemoglobinei H (hemoglobinopatia H), fie în cazurile în care anemia este foarte severă, sau când splenomegalia masivă jenează pacientul.

În cazul unor deleții care afectează doar unul sau doi loci pentru globină alfa, nu este necesar nici un fel de tratament.

TALASEMIILE BETA **Fiziopatologie** Excedentul de lanțuri alfa care apare în talasemiile beta nu se asociază între ele pentru a forma tetrameri, ci se fixează pe membrana eritrocitară pe care o deteriorează. Severitatea deficienței din talasemia beta variază în funcție de diferitele mutații. Unele dintre mutații (beta^0) împiedică formarea oricărui lanț beta; altele (beta$^+$) permit sinteza unor lanțuri beta. Astfel, se poate observa o varietate de „situații-compromis“ (intermediare) de sinteză a lanțului beta în funcție de tipul de mutație moștenit.

Persistența ereditară a hemoglobinei fetale constituie o boală heterogenă, benignă din punct de vedere clinic, caracterizată prin prezența unui nivel crescut de hemoglobină fetală. Boala poate fi provocată atât de deleții, cât și de mutații punctuale, dar nu se știe cu precizie de ce unele mutații determină această boală relativ lipsită de riscuri și nu talasemie.

Manifestări clinice Atunci când genele pentru globină beta sunt purtătoare ale unei mutații de tip talasemic, se produce, în general, o anemie gravă, asociată cu modificări osoase determinate de expansiunea spațiului medular și adesea de întârzierea creșterii la pacientul netratat. Această amplificare a eritropoiezei duce la așa numita „față de veveriță“ caracteristică acestei afecțiuni. Tegumentele pot avea o culoare arămie deosebită, provocată de paloare, icter și depunerile de melanină. Hepatosplenomegalia poate fi masivă. Mulți dintre acești pacienți cu talasemie beta formă majoră (anemie Cooley) sunt dependenți de transfuzii, și mai ales la aceștia se produce supraîncărcarea cu fier. În absența tratamentului, moartea survine în jurul vârstei de 20 de ani.

Talasemia beta minoră (tara talasemică) se manifestă sub forma unei anemii ușoare, cu microcitoză marcată. Hemoglobina poate să scadă cu până la 30 g/L (3 g/dL) față de valorile normale, iar volumul mediu eritrocitar (MCV) este adesea mai mic de 70 fl. Pacienții cu această afecțiune se plâng uneori de slăbiciune și oboseală, pe care o atribuie anemiei, dar nu este deloc sigur că aceste simptome sunt mai frecvente la pacienții cu talasemie beta minoră decât în cadrul populației generale.

Diagnostic Majoritatea pacienților cu talasemie beta forma minoră au un nivel de două ori mai mare de hemoglobină A2 (alfa2-delta2) (circa 5% din hemoglobina totală). Excepție fac pacienții care au în același timp și un deficit de fier, precum și cei cu o formă mai puțin frecventă de talasemie, talasemia delta-beta, în care este compromisă sinteza atât a lanțului delta, cât și a lanțului beta. În circa o treime din cazurile de talasemie beta minoră se observă o creștere a hemoglobinei F (1-3%), iar în cazurile de talasemie delta-beta, hemoglobina F poate ajunge la 5-15% din totalul hemoglobinei. Cea mai precisă metodă de diagnostic este stabilirea raporturilor între sinteza diferitelor lanțuri globinice, dar această metodă este dificilă și deci nu este ușor accesibilă. În talasemia beta forma majoră sunt prezente concentrații foarte mari de hemoglobină fetală, care poate reprezenta aproape totalitatea pigmentului.

Rx TRATAMENT

Talasemia beta gravă este invariabil letală în absența tratamentului. Viața pacientului poate fi prelungită prin administrarea periodică a transfuziilor, iar dacă hemoglobina poate fi menținută la un nivel adecvat, modificările osoase și tulburările de creștere pot fi, în mare măsură, prevenite. În cazurile cu splenomegalie considerabilă, splenectomia poate duce la o scădere semnificativă clinic a nevoilor de transfuzie. În astfel de situații, supraîncărcarea cu fier devine o problemă gravă, care poate fi ameliorată prin injectarea intramusculară la intervale regulate sau prin perfuzie subcutanată continuă, a desferoxaminei, în cantitate de 50 mg/kg de greutate corporală. Preparatul poate provoca reacții cutanate la locul injectării sau efecte secundare neurologice, în special în sfera vizuală sau auditivă, dar aceste efecte sunt în relație cu doza. Boala poate fi vindecată prin transplant de măduvă osoasă. Deși implică un anumit risc de deces, determinat de procedura în sine, iar, la unii pacienți, celulele talasemice pot să apară din nou, îndepărtând grefa, transplantul de măduvă osoasă deține un loc important în tratamentul pacienților care suferă de această boală gravă (vezi figura 107-3).

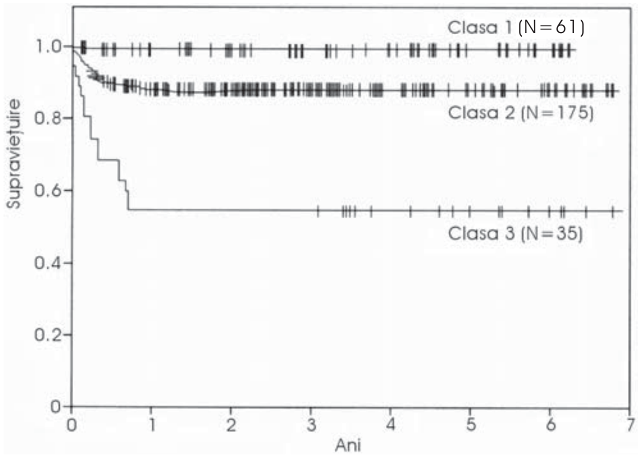


FIGURA 107-3 Probabilitatea supraviețuirii la 271 de pacienți cu talasemie sub 17 ani. Pacienții au primit transplanturi medulare de la membri ai familiei HLA-identici, după condiționare cu busulfan și ciclofosfamidă. Pacienții au fost clasificați din punct de vedere al riscului pe baza gradului de hepatomegalie și al prezenței fibrozei portale. (*După Lucarelli și RA Clift: Bone Marrow Transplantation, Boston, Blackwell Scientific, 1994*).

Heterozigoții pentru mutațiile de tip talasemie beta nu au nevoie de tratament, dar în regiunile în care incidența acestor mutații este foarte mare, cum este cazul Sardiniei, screeningul pentru talasemie beta și o consiliere competentă au jucat un rol important în reducerea marcată a incidenței bolii. Cu numai o generație în urmă, incidența talasemiei era de 1:250, în prezent boala apărând rar.

HEMOGLOBINOPATIILE COMPUSE

HEMOGLOBINA E/TALASEMIE Hemoglobina E, la care mutația constă în înlocuirea acidului glutamic de la poziția 26 a lanțului beta cu lizină, ceea ce duce la o deficiență în procesarea ARNm și sinteza unei hemoglobine instabile. Atât homo-, cât și heterozigoții prezintă microcitoză și hipocromie, dar heterozigoții nu au anemie. Această formă de hemoglobină este frecventă în Cambogia și Thailanda (30-40%). Pacienții heterozigoți compuși pentru hemoglobină E și talasemie beta prezintă caracteristicile clinice ale talasemiei beta forma majoră, inclusiv anemie hemolitică severă și splenomegalie. Ei au nevoie de administrarea cronică de transfuzii și au supraîncărcare cu fier.

HEMOGLOBINA S/TALASEMIE Heterozigoții compuși pentru hemoglobină S și talasemie se întâlnesc cel mai frecvent în rândul populațiilor africane și mediteraniene. Simptomele clinice pe care le prezintă acești pacienți sunt cele ale siclemiei, cu excepția prezenței splenomegaliei. Tratamentul constă în creșterea nivelului hemoglobinei F cu ajutorul hidroxiureei.

HEMOGLOBINA C/TALASEMIA Această tulburare se observă și ea la populațiile africane și mediteraneene.

Asocierea hemoglobinei C cu talasemia beta^0 duce la anemie hemolitică de gravitate moderată, splenomegalie, prezenţa de celule „în ţintă“ şi prezenţa microcitelor şi hipocromiei pe frotiruile de sânge periferic. La negri, hemoglobina C poate apărea în asociere cu talasemia beta$^+$, care produce o boală mai uşoară.

ALTE ANOMALII DOBÂNDITE SAU MOŞTENITE ALE HEMOGLOBINEI

Cea mai frecventă cauză a cianozei este reducerea presiunii arteriale a oxigenului determinată de boli pulmonare sau cu şunturi cardiace de tip dreapta-stânga. În unele cazuri rare, hemoglobina poate fi implicată în apariţia cianozei, fie ca urmare a mutaţiilor care produc molecule cu o afinitate scăzută pentru oxigen (de ex., hemoglobina Kansas-beta $^{102Asn - Thr}$), fie prin acumularea methemoglobinei sau a sulfhemoglobinei.

METHEMOGLOBINEMIA ŞI SULFHEMOGLOBINEMIA Acumularea în eritrocite a unor cantităţi mari de methemoglobină oxidată reversibil, de culoare brună, se poate produce din trei motive: (1) o anomalie a hemoglobinei moştenită dominant, una dintre hemoglobinele M, în care leziunea structurală împiedică reducerea methemoglobinei la hemoglobină; (2) o deficienţă a enzimei methemoglobin-reductază, moştenită recesiv; şi (3) expunerea la substanţe chimice sau la medicamente oxidante, cum sunt nitriţii, xilocaina, sau derivaţii benzenici. Diferenţierea între aceste forme de methemoglobinemie depinde de contextul clinic, de tipul transmiterii în cadrul familiei, de examenul spectroscopic al hemoglobinei – care este anormal în cazul hemoglobinelor M, şi de evaluarea methemoglobin-reductazei eritrocitare.

Formarea ireversibilă a unui alt pigment hemoglobinic cu proprietăţi spectrale anormale distincte, sulfhemoglobina, este rezultatul administrării de medicamente, în special de sulfamide. Prezenţa sulfhemoglobinei determină o cianoză marcată, dar aceasta dispare spontan când celulele care conţin pigmentul sunt eliminate progresiv din circulaţie.

Methemoglobinemia indusă fie de substanţe chimice, fie de medicamente este reversibilă spontan atunci când se îndepărtează agentul cauzal. Cu toate acestea, prezenţa pigmentului în cantitate mare, de 30-40% din total, poate pune în primejdie viaţa pacientului, cel mai bun tratament fiind administrarea de albastru de metilen, 1-2 mg/kg de greutate corporală. Colorantul fixează sistemul foarte eficient de reducere a methemoglobinei – cuplat cu NADP de methemoglobină, ceea ce are ca rezultat o reducere rapidă a methemoglobinei la hemoglobină, cu excepţia pacienţilor care au deficit de G6PD. Deşi methemoglobinemia determinată de lipsa methemoglobin-reductazei răspunde şi ea la tratamentul cu albastru de metilen, această tulburare cronică este cel mai bine tratată prin administrarea zilnică a 1-2 g de acid ascorbic. Cianoza provocată de hemoglobina M nu răspunde la tratament, dar aceasta este, în mod obişnuit, o afecţiune benignă.

CARBOXIHEMOGLOBINEMIA Afinitatea hemoglobinei pentru monoxidul de carbon (CO) este de aproximativ 200 de ori mai mare decât afinitatea pentru oxigen. Deplasarea fie chiar a unei singure molecule de oxigen de către CO creşte foarte mult intensitatea cu care sunt legate restul moleculelor de oxigen. Devierea la stânga a curbei de disociere a oxigenului reduce eliberarea oxigenului către ţesuturi într-o măsură mult mai mare decât scăderea cantităţii de oxigen transportat în sânge. Spre deosebire de methemoglobină, carboxihemoglobina are o culoare roşie-cireşie, iar prezenţa ei nu poate fi bănuită la simpla examinare a sângelui. Intoxicaţia cu oxid de carbon poate fi provocată de arderea hidrocarburilor în spaţii prost ventilate, de accidente industriale şi de incendii. Fumătorii de ţigări sau trabuc care inhalează fumul, pot să aibă un nivel al carboxihemoglobinei de până la 20%. Deplasarea a mai mult de 50% din oxigen de către CO poate fi fatală. Oxigenul va deplasa progresiv oxidul de carbon din legătura acestuia cu hemoglobina, astfel încât administrarea oxigenului sau chiar nici un fel de intervenţie este suficientă în cazul pacienţilor cu intoxicaţii uşoare. La pacienţii grav afectaţi pot fi necesare transfuzii de sânge.

BIBLIOGRAFIE

Beutler E: The sickle cell diseases and related disorders, in *Williams' Hematology*, 5th ed, E Beutler et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, pp 616-654

Beutler E, Sullivan KM: Bone marrow transplantation for sickle cell disease, in *Bone Marrow Transplantation*, SJ Forman et al (eds). Boston, Blackwell Scientific, 1994, pp. 840-848

Cao A: 1993 William Allan Award address. Am J Hum Genet 54:397, 1994

Charache S et al: Hydroxyurea: Effects on hemoglobin F production in patients with sickle cell anemia. Blood 79:2555, 1992

Ehlers KH et al: Prolonged survival in patients with beta-thalassemia major treated with deferoxamine. J Pediatr 118:540, 1991

Embury SH et al (eds): *Sickle Cell Disease: Basic Principles and Clinical Practice*. Hagerstown, MD, Lippincott-Raven, 1994

Thein SL: Dominant beta thalassaemia: Molecular basis and pathophysiology. Br J Haematol 80:273, 1992

Walters MC et al: Bone marrow transplantation for sickle cell disease. N Engl J Med 335:369, 1996

Weatherall DJ: The thalassemias, in *Williams' Hematology*, 5th ed, E Beutler et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, pp 581-615

Winterbourn CC: Oxidative denaturation in congenital hemolytic anemias: The unstable hemoglobins. Semin Hematol 27:41, 1990

108

Bernard M. Babior, H. Franklin Bunn

ANEMII MEGALOBLASTICE

Anemiile megaloblastice sunt afecţiuni produse prin sinteza deficitară a ADN. Sunt afectate în primul rând celulele cu un turnover rapid, în special precursorii hematopoietici şi celulele epiteliale gastrointestinale. Diviziunea celulară este lentă, dar citoplasma se dezvoltă într-un ritm normal, astfel încât megaloblaştii sunt mari, cu un raport crescut între ARN şi ADN. Celulele eritroide megaloblastice sunt distruse în mod excesiv în măduvă. Astfel, celularitatea medulară este adesea crescută, dar producerea de eritrocite este scăzută, anomalie denumită eritropoieză ineficientă (a se vedea capitolul 55).

Majoritatea anemiilor megaloblastice se datorează unui deficit de cobalamină (vitamina B_{12}) şi/sau acid folic. Diferitele entităţi clinice asociate cu anemie megaloblastică sunt prezentate în tabelul 108-1. Această clasificare este mai uşor de înţeles ţinând seama de principiile fiziologice şi biochimice discutate mai jos.

CONSIDERAŢII FIZIOLOGICE

ACIDUL FOLIC Acidul folic este denumirea comună pentru acidul pteroilmonoglutamic. El este sintetizat de multe plante şi bacterii. Fructele şi legumele reprezintă principala sursă alimentară de vitamină. Unele forme de acid folic din dietă sunt labile şi pot fi distruse în cursul preparării alimentelor. Necesarul zilnic minim este, în mod normal, de aproximativ 50 μg, dar acesta se poate amplifica de mai multe ori în stările cu un metabolism crescut, cum ar fi sarcina.

Asimilarea unor cantităţi adecvate de acid folic depinde de natura dietei şi de modul de preparare. Folaţii din multe alimente sunt conjugaţi în mare parte cu o serie de derivaţi ai acidului glutamic. Acesta împiedică absorbţia intestinală a acidului folic. Totuşi, conjugazele (γ-glutamil carboxipeptidazele) din

Tabelul 108-1

Clasificarea anemiilor megaloblastice

DEFICIT DE COBALAMINĂ

I. Aport inadecvat: vegetarieni (rar)
II. Malabsorbție
  A. Producție inadecvată de factor intrinsec (IF)
    1. Anemie pernicioasă
    2. Gastrectomie
    3. Absența congenitală sau anomalia funcțională a IF (rară)
  B. Afecțiuni ale ileonului terminal
    1. Sprue tropical
    2. Sprue nontropical
    3. Enterită regională
    4. Rezecții intestinale
    5. Neoplasm și boli granulomatoase (rar)
    6. Malabsorbție selectivă a cobalaminei (sindromul Imerslund) (rar)
  C. Competiție pentru cobalamină
    1. Infestație cu Diphilobotrium latum
    2. Bacterii: sindrom de ansă oarbă
  D. Medicamente: acid p-aminosalicilic, colchicină, neomicină
III. Altele
  A. Protoxid de azot
  B. Deficit de transcobalamină II (rar)

DEFICIT DE ACID FOLIC

I. Aport inadecvat: dietă necorespunzătoare (frecvent la alcoolici, adolescenți, unii sugari)
II. Necesități crescute
  A. Sarcină
  B. Copilărie
  C. Neoplazie
  D. Hematopoieză crescută (anemii hemolitice cronice)
  E. Afecțiuni exfoliative cronice ale tegumentului
  F. Hemodializă
III. Malabsorbție
  A. Sprue tropical
  B. Sprue nontropical
  C. Medicamente: fenitoină, barbiturice, (?) alcool
IV. Afectarea metabolismului
  A. Inhibitori ai dihidrofolatreductazei: metotrexat, pirimetamină, triamteren, pentamidină, trimetoprim
  B. Alcool
  C. Deficite enzimatice rare: dihidrofolatreductază, altele

ALTE CAUZE

I. Medicamente care interferează cu metabolismul ADN
  A. Antagoniști purinici: 6-mercaptopurina, azatioprină etc.
  B. Antagoniști pirimidinici: 5-fluorouracil, citozinarabinozidă etc.
  C. Altele: procarbazină, hidroxiuree, aciclovir, zidovudină
II. Afecțiuni metabolice (rar)
  A. Aciduria orotică ereditară
  B. Altele
III. Anemii megaloblastice de etiologie necunoscută
  A. Anemia megaloblastică refractară
  B. Sindromul Di Guglielmo *
  C. Anemia congenitală diseritropoietică

* O formă de leucemie acută nonlimfocitară cu modificări atipice, displazice în seria eritroidă.

lumenul intestinal convertesc poliglutamatul în mono și diglutamat, care sunt absorbite cu ușurință în jejunul proximal.

Folatul din plasmă se găsește în principal sub formă de N^5-metiltetrahidrofolat, un monoglutamat. Acesta ajunge în celule printr-un transportor specific pentru formele tetrahidro ale vitaminei. Odată pătruns în celulă, grupul N^5-metil este îndepărtat printr-o reacție ce necesită prezența cobalaminei (vezi mai jos) și folatul trece din nou în formă de poliglutamat. Această formă poate fi utilă pentru reținerea folatului de către celulă. În plasmă, lapte și alte lichide ale organismului există o proteină care leagă folatul. Rolul acestei proteine și al precursorului său este necunoscut. Nici proteina, nici precursorul ei nu sunt legate de transportul tetrahidrofolatului.

Indivizii normali au aproximativ 5-20 mg de acid folic în diverse depozite în organism, jumătate găsindu-se în ficat. Având în vedere necesitățile minime zilnice, nu este surprinzător faptul că un deficit apare după câteva luni, dacă aportul alimentar sau absorbția intestinală sunt afectate.

COBALAMINA Această vitamină este un compus organometalic complex, în care un atom de cobalt este situat într-un inel cu o structură asemănătoare porfirinei din care se formează hemul. Totuși, spre deosebire de hem, cobalamina nu poate fi sintetizată de organismul uman și trebuie preluată din dietă. Singurele surse alimentare de cobalamină sunt produsele animale: carnea și lactatele. Necesitățile minime zilnice de cobalamină sunt de aproximativ 2,5 mg.

În timpul digestiei gastrice, cobalamina din alimente este eliberată și formează un complex stabil cu receptorul R gastric, care face parte dintr-un grup de glicoproteine strâns înrudite, cu funcție necunoscută, întâlnite în secreții (de exemplu, salivă, lapte, suc gastric, bilă), fagocite și plasmă. La pătrunderea în duoden, complexul cobalamină-factorul R este digerat, eliberând cobalamina, care apoi se leagă de factorul intrinsec (FI). Această glicoproteină, cu o greutate moleculară de 50 kDa, este produsă de celulele parietale ale stomacului. Secreția factorului intrinsec este, în general, paralelă cu cea a acidului clorhidric. Complexul cobalamină-FI este rezistent la enzimele proteolitice și ajunge la ileonul distal, unde se leagă de receptorii specifici ai mucoasei, permițând absorbția vitaminei. Astfel, factorul intrinsec, ca și transferina (pentru fier), funcționează ca o proteină transportoare către celule. Complexul cobalamină-FI legat de receptor este preluat în celulele mucoasei ileale, unde FI este distrus, iar cobalamina este transferată către o altă proteină de transport, transcobalamina II (TC II). Complexul TC II-cobalamină ajunge apoi în circulație, de unde este rapid preluat de ficat, măduva osoasă și alte celule. Mecanismul de absorbție a cobalaminei este prezentat în figura 108-1. În mod normal, aproximativ 2 mg de cobalamină sunt stocate în ficat și alte 2 mg în alte organe. Având în vedere necesarul minim zilnic, ar trebui 3-6 ani ca la un individ normal să apară o deficiență de cobalamină dacă absorbția ar înceta brusc.

Deși TC II este receptorul pentru cobalamina nou absorbită, majoritatea cobalaminei din circulație este legată de transcobalamina I (TC I), o glicoproteină strâns înrudită cu factorul R gastric. TC I pare să fie derivată din leucocite. Paradoxul că majoritatea cobalaminei circulante este legată mai mult de TC I decât de TC II, chiar dacă TC II transportă inițial toată cobalamina absorbită de intestin, se explică prin aceea că vitamina legată de TC II este rapid eliminată din sânge (timp de înjumătățire de aproximativ 1 oră), în timp ce clearance-ul cobalaminei legate de TC I durează mai multe zile. Funcția TC I este necunoscută.

CONSIDERAȚII BIOCHIMICE

FOLATUL Funcția principală a acestei vitamine este de a transfera grupări cu un atom de carbon, cum ar fi grupuri metil sau formil, pe diferiți compuși organici (vezi figura 108-2). Sursa acestor radicali monocarbonici este, de obicei, serina, care reacționează cu tetrahidrofolatul, pentru a produce glicina și $N^{5,10}$- metilentetrahidrofolat. O sursă alternativă este acidul formiminoglutamic, un intermediar în catabolismul histidinei, care cedează grupul formimino către tetrahidrofolat, rezultând N^5-formiminotetrahidrofolat și acid glutamic. Acești derivați reprezintă începutul unui circuit interconvertibil, alcătuit din derivați de tetrahidrofolați ce transportă diverși radicali monocarbonici. Componentele acestui circuit își pot dona radicalii monocarbonici către receptorul corespunzător, pentru a forma metaboliți intermediari, care sunt în final convertiți în unități utilizate în sinteza macromoleculelor biologice. Cele mai importante astfel de unități sunt (1) purinele, în care atomii C-2 și C-8 sunt introduși prin reacții dependente de folat,

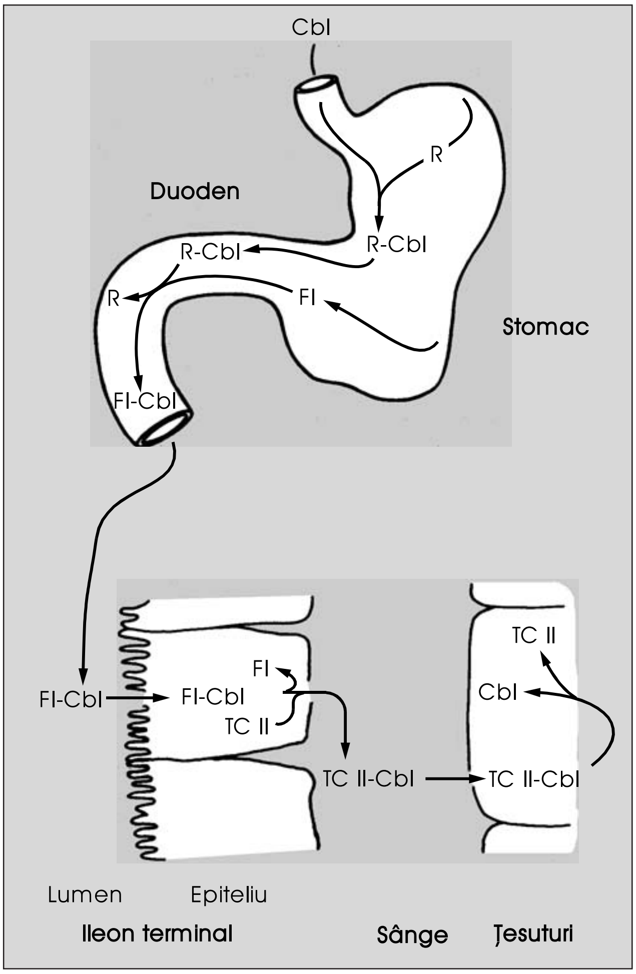


FIGURA 108-1 Asimilarea cobalaminei. După intrarea în stomac, cobalamina din dietă (Cbl) formează un complex cu proteina de legare R. Când această proteină este digerată, cobalamina este transferată factorului intrinsec (FI). Acest complex traversează intestinul, ajungând la receptorii specifici din mucoasa ileonului distal. Cbl absorbită este apoi transferată pe transcobalamina II (TC II); complexul circulă în plasmă și se leagă de receptorii celulelor din tot corpul, fiind astfel absorbit.

(2) deoxitimidilat monofosfat (dTMP), sintetizat din $N^{5,10}$-metilentetrahidrofolat și deoxiuridilat monofosfat (dUMP), și (3) metionina, formată prin transferul unui grup metil de pe N^5-metiltetrahidrofolat pe homocisteină (două din aceste trei reacții sunt redate în figura 108-2).

Tetrahidrofolatul este produs în toate reacțiile de transfer al radicalilor monocarbonici, cu excepția uneia. El poate accepta imediat un radical, reintrând în circuitul metabolic. Singura excepție este reacția mediată de timidilat sintetază (dUMP → dTMP), în care se produce dihidrofolat (figura 108-2). Acesta trebuie redus la tetrahidrofolat de către enzima dihidrofolat reductază, înainte de reintrarea în circuitul metabolic. Unele droguri sunt capabile să inhibe dihidrofolat reductaza, îndepărtând astfel folatul din circuit și producând o stare de deficit de folat în prezența unor concentrații tisulare normale.

COBALAMINA La oameni există două forme metabolic active de cobalamină, deosebite prin grupul alchil atașat la poziția a șasea coordinativă a atomului de cobalt: metilcobalamina și adenozilcobalamina. Preparatul vitaminic care este utilizat în terapeutică este ciancobalamina (denumită vitamina B_{12}). Ciancobalamina nu are un rol fiziologic cunoscut și trebuie să fie convertită la o formă activă biologic înainte de utilizarea în țesuturi.

Metilcobalamina este un factor esențial în conversia homocisteinei în metionină (figura 108-2). Când această reacție

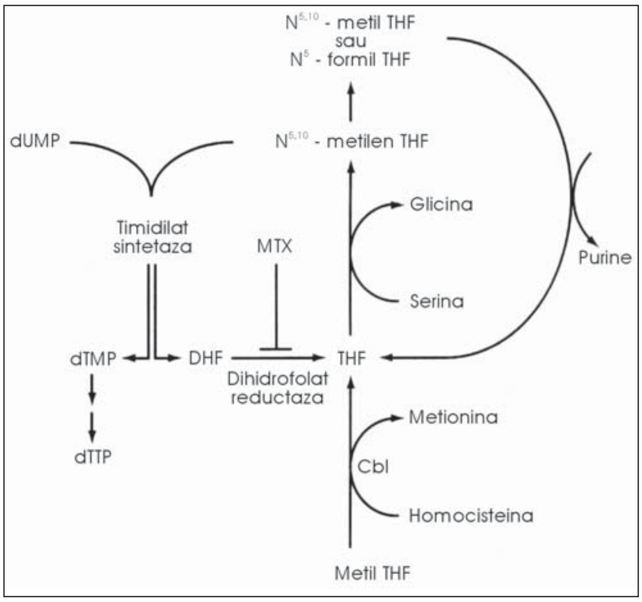


FIGURA 108-2 Metabolismul folaților. Folatul este esențial pentru sinteza de novo a purinelor, deoxitimidilat monofosfat (dTMP) și metionină, având rol de transportor intermediar al radicalilor monocarbonici folosiți în biosinteza acestor compuși. Forma sa activă este tetrahidrofolatul (THF). THF preia radicalul monocarbonic în principal de la serină – care în cursul reacției este convertită la glicină. Pentru sinteza purinei, radicalul monocarbonic este întâi oxidat până la nivelul de acid formic, apoi este transferat pe substrat. În sinteza metioninei, o reacție la care e necesară prezența cobalaminei, radicalul monocarbonic e întâi redus până la gruparea metil, apoi este trasferat homocisteinei. În aceste reacții, cofactorul este eliberat ca THF, care poate să participe imediat într-un alt ciclu de transfer al radicalilor monocarbonici. În timpul sintezei de dTMP din dUMP, oricum, radicalul monocarbonic este redus de la formaldehidă la gruparea metil în cursul unei reacții de transfer. Atomii de hidrogen folosiți pentru această reacție provin de la cofactor, care este astfel eliberat nu sub forma de THF, ci sub forma de dihidrofolat (DHF). Pentru a participa în continuare la ciclul de transfer al radicalilor monocarbonici, DHF trebuie să fie din nou redus la THF, într-o reacție catalizată de dihidrofolatreductază.

Anemia prin deficit de cobalamină este în realitate datorată deficitului tisular de folat. Acest deficit rezultă dintr-o disfuncție în transferul dependent de cobalamină al grupărilor metil de la N-5-metiltetrahidrofolat la homocisteină, conducând la o întârziere în atașarea unui lanț poliglutamat la molecula de folat (un proces numit conjugare) și la pierderea de folat neconjugat din celulă. Prin urmare, folatul corectează anemia produsă prin deficit de cobalamină. Totuși, se presupune că afectarea neurologică din deficitul de cobalamină este urmarea sintezei inadecvate de metionină, ducând la un deficit al agentului metilator S-adenosilmetionina și la perturbarea producerii de fosfolipide metilate, precum este fosfotidilcolina. Folatul nu corectează afectarea neurologică prezentă în deficitul de cobalamină.

este afectată, metabolismul folaților este dereglat și se crede că această dereglare stă la baza defectelor în sinteza ADN și a apariției megalobaștilor la pacienții cu deficit de cobalamină. În deficitul de cobalamină, N^5-metiltetrahidrofolatul neconjugat preluat din fluxul sanguin nu poate fi convertit în alte forme de tetrahidrofolat prin transferul grupărilor metil. Aceasta este așa-numita ipoteză a „capcanei folaților“. Întrucât N^5-metiltetrahidrofolatul este un substrat insuficient pentru enzima de conjugare, rămâne în forma neconjugată și treptat iese din celulă. Apare astfel un deficit tisular de folat, având drept rezultat o hematopoieză megaloblastică. Această ipoteză explică de ce în deficitul de cobalamină rezervele tisulare de folat sunt substanțial reduse, cu o reducere disproporționată a formei conjugate a folaților în comparație cu cea neconjugată, în pofida unor niveluri serice de folat normale sau crescute. Aceasta explică, de asemenea, de ce doze mari de folat pot produce o remisiune hematologică parțială la pacienții cu deficit de cobalamină.

Nivelurile plasmatice de homocisteină sunt crescute atât în deficitul de folat, cât și în cel de cobalamină; aceste niveluri plasmatice crescute ale homocisteinei par să constituie factori

de risc atât pentru trombozele venoase, cât și pentru cele arteriale. Totuși, nu se știe încă dacă hiperhomocisteinemia – produsă de deficitul de folat sau cobalamină – predispune la tromboze sau alterează răspunsul acestora la tratament.

Afectarea conversiei homocisteinei în metionină poate fi parțial responsabilă pentru tulburările neurologice din deficitul de cobalamină (vezi mai jos). Metionina formată în această reacție este necesară pentru producerea colinei și a fosfolipidelor ce conțin colină. Se crede că afectarea sistemului nervos se datorează, cel puțin în parte, scăderii producției de metionină în aceste procese, în cadrul deficitului de cobalamină.

Adenozilcobalamina este necesară pentru conversia metilmalonilcoenzimei A (CoA) la succinil CoA. Absența acestui cofactor duce la creșteri mari ale nivelului tisular al metilmalonil CoA și a precursorului său, propionil CoA. Drept consecință, sunt sintetizați acizi grași nefiziologici, ce conțin un număr în plus de atomi de carbon, care sunt încorporați în lipidele neuronale. Această anomalie biochimică poate contribui, de asemenea, la complicațiile neurologice ale deficitului de cobalamină (vezi mai jos).

AFECȚIUNI CLINICE

CLASIFICAREA ANEMIILOR MEGALOBLASTICE (vezi tabelul 108-1) Cauzele de anemie megaloblastică variază în diferite părți ale lumii. În zonele temperate, deficitul de folat la alcoolici și anemia pernicioasă sunt tipurile comune de anemie megaloblastică. În unele zone din apropierea ecuatorului, este endemic sprue tropical, ce reprezintă o cauză importantă de anemie megaloblastică, în timp ce în Scandinavia, apare ocazional, secundar infestării cu *Diphyllobotrium latum*.

Aportul alimentar de cobalamină este mai mult decât adecvat pentru necesitățile organismului, cu excepția adevăraților vegetarieni (indivizi care au o alimentație pur vegetală) și a copiilor acestora hrăniți la sân. Altfel, deficiența cobalaminei se datorează aproape întotdeauna malabsorbției. După cum s-a arătat mai sus, absorbția cobalaminei depinde de o proteină specifică de legare produsă în stomac și de preluarea de către un receptor specific al mucoasei ileonului distal. Prin urmare, mai multe etape ale acestui proces pot să fie afectate și să conducă la malabsorbție. Aportul alimentar de acid folic, însă, este sărac în multe părți ale lumii. Mai mult, întrucât depozitele de folat ale organismului sunt relativ mici, deficitul de acid folic poate să apară relativ rapid în timpul perioadelor de aport alimentar scăzut sau necesități metabolice crescute. În final, deficitul de acid folic se poate datora malabsorbției. Frecvent, la același pacient se pot întâlni două sau mai multe din aceste cauze.

Deficitul combinat de cobalamină și acid folic este frecvent. Pacienții cu sprue tropical prezintă deseori ambele deficite. Disfuncțiile biochimice care au drept rezultat apariția megaloblaștilor în cursul maturației celulelor măduvei osoase produc, de asemenea, anomalii structurale și funcționale ale celulelor epiteliale rapid proliferative ale mucoasei intestinale. Astfel, deficitul sever al unei vitamine poate conduce la malabsorbția celeilalte. În plus, după cum s-a arătat mai sus, un deficit de cobalamină determină o reducere secundară a acidului folic intracelular.

În sfârșit, anemiile megaloblastice pot fi uneori produse de factori nelegați de un deficit vitaminic. Majoritatea acestor cazuri se datorează unuia sau mai multor droguri ce interferă cu sinteza ADN. Mai puțin frecvent, maturația megaloblastică se întâlnește în unele defecte dobândite ale celulelor stem hematopoietice. Cele mai rare sunt deficitele enzimatice congenitale specifice.

DEFICITUL DE COBALAMINĂ Există multe condiții în care se poate dezvolta un deficit de cobalamină. Deși fiecare își are propriile manifestări caracteristice, unele aspecte clinice sunt comune. Acestea se referă la sânge, tractul gastrointestinal și sistemul nervos.

Manifestările hematologice sunt aproape în totalitate rezultatul anemiei, deși foarte rar poate să apară purpură, datorată trombocitopeniei. Simptomele anemiei pot include astenie, amețeli, vertij și tinitus, ca și palpitații, angină și simptome de insuficiență cardiacă congestivă. La examenul fizic, pacientul cu deficit de cobalamină este palid, cu subicter al tegumentului și episclerelor. Nivelul crescut al bilirubinemiei este legat de turnoverul crescut al seriei eritrocitare din măduva osoasă. Pulsul este rapid și cordul poate fi mărit; auscultația va evidenția, de obicei, un suflu sistolic.

Manifestările gastrointestinale reflectă efectul deficitului de cobalamină asupra epiteliului gastrointestinal rapid proliferativ. Pacientul se plânge uneori și de arsuri ale limbii, care la inspecție apare netedă și roșie. Poate să apară anorexie, cu o pierdere ponderală moderată, posibil însoțită de diaree și de alte simptome gastrointestinale. Aceste ultime manifestări se pot datora în parte hipotrofiei epiteliului intestinului subțire, având drept rezultat malabsorbția.

Manifestările neurologice sunt cele mai îngrijorătoare, deoarece, de obicei, nu se remit complet după tratament. Ele încep cu demielinizare, urmată de degenerarea axonală și eventual moartea neuronului, ultimul stadiu fiind ireversibil. Sediile afectate includ nervii periferici, măduva spinării, unde are loc demielinizarea la nivelul cordoanelor posterioare și laterale, și chiar encefalul. Semnele și simptomele cuprind inabilitate la mișcări și parestezii ale extremităților (manifestări neurologice precoce), astenie și ataxie. Pot exista tulburări ale sfincterelor. Reflexele pot fi diminuate sau exagerate. Semnele Romberg și Babinski pot fi pozitive, iar sensibilitatea pentru postură și vibrații este, de obicei, diminuată. Afectarea mintală poate varia de la iritabilitate și hipomnezie până la demență severă sau psihoză manifestă. Trebuie subliniat că *afectarea neurologică poate apărea la un pacient cu hematocrit normal* și indici eritrocitari normali.

La un pacient obișnuit, la care predomină problemele hematologice, sângele și măduva osoasă prezintă modificările megaloblastice caracteristice (descrise mai jos la „Diagnostic"). Anemia poate fi foarte severă – valori ale hematocritului de 15-20% nu sunt rare – dar este surprinzător de bine tolerată de pacient, deoarece instalarea are loc foarte încet.

Anemia pernicioasă Cea mai frecventă cauză a deficitului de cobalamină în climatele temperate este anemia pernicioasă, în care secreția factorului intrinsec încetează datorită atrofiei mucoasei gastrice. Este mai frecvent observată la indivizii cu descendență nord-europeană și africano-americană și este mult mai puțin comună la sud-europeni și asiatici. Ambele sexe sunt afectate în mod egal. Este o boală a vârstei înaintate, majoritatea pacienților prezentându-se în jurul vârstei de 60 de ani; este rară sub 30 de ani, deși anemia pernicioasă tipică poate fi observată și la copii sub 10 ani (anemia pernicioasă juvenilă). Afecțiunile ereditare în care stomacul normal histologic fie secretă un factor intrinsec anormal, fie nu îl secretă deloc induc un deficit de cobalamină la sugari sau în prima copilărie.

Există numeroase dovezi în ceea ce privește anomaliile imunologice din anemia pernicioasă. Incidența anemiei pernicioase este substanțial crescută la pacienții cu alte afecțiuni considerate a fi de origine imunologică, incluzând boala Graves, mixedem, tiroidită, insuficiența suprarenaliană idiopatică, vitiligo și hipoparatiroidismul. Pacienții cu anemie pernicioasă au, de asemenea, anticorpi circulanți anormali, care au legătură cu boala: 90% au anticorpi anticelule parietale, în timp ce 60% au anticorpi anti-factor intrinsec. Anticorpii anti-celule parietale sunt întâlniți, de asemenea, la 50% din pacienții cu atrofie gastrică fără anemie pernicioasă, ca și la 10-15% dintr-o populație neselectată de pacienți, dar anticorpii anti-factor intrinsec nu sunt întâlniți, de obicei, la acești pacienți. Rudele

pacienților cu anemie pernicioasă au o incidență crescută a bolii și chiar cei fără o afecțiune clinică pot avea anticorpi anti-factor intrinsec în ser. În sfârșit, tratamentul cu corticosteroizi s-a dovedit a fi capabil să amelioreze boala atât patologic, cât și clinic.

Distrugerea celulelor parietale în anemia pernicioasă se crede că este mediată de anticorpi fixatori de complement împotriva membranei celulelor parietale. Observația că anemia pernicioasă este neobișnuit de frecventă la pacienții cu agamaglobulinemie sugerează totuși că sistemul imun celular poate, de asemenea, juca un rol în patogeneza ei. Dimpotrivă, *Helicobacter pylori* nu prea are legătură cu distrugerea celulelor parietale în anemia pernicioasă.

Din punct de vedere anatomopatologic, cea mai caracteristică modificare în anemia pernicioasă este atrofia gastrică ce afectează porțiunile din stomac secretante de acid și pepsină; antrul este cruțat. Alte modificări patologice sunt secundare deficitului de cobalamină; acestea includ alterări megaloblastoide ale epiteliului gastric și intestinal și modificările neurologice descrise mai sus. Modificările epiteliului gastric apar ca atipii celulare pe specimenele de citologie gastrică, care trebuie cu mare grijă diferențiate de anomaliile citologice observate în neoplaziile gastrice.

Manifestările clinice sunt în principal cele legate de deficitul de cobalamină, descrise mai sus. Boala are un debut insidios și progresează lent. Examenele de laborator vor arăta hipergastrinemie și aclorhidrie pentagastrin-refractară, ca și alte modificări hematologice și de laborator, discutate la „Diagnostic".

Printr-o terapie de substituție corespunzătoare, pacienții cu anemie pernicioasă ar trebui să prezinte o corecție completă și durabilă a tuturor anomaliilor datorate deficitului de cobalamină, cu excepția situației în care au apărut modificări ireversibile ale sistemului nervos înainte de tratament. Totuși, acești pacienți sunt predispuși la polipi gastrici și au o incidență de aproape două ori mai mare față de cea normală a cancerului gastric. De aceea, pacienții ar trebui urmăriți prin examinări frecvente ale scaunului prin hemocult, completat cu studii diagnostice suplimentare atunci când este cazul.

Postgastrectomie Anemia megaloblastică se poate dezvolta după gastrectomie totală sau o distrugere extinsă a mucoasei gastrice, ca de exemplu, prin ingestia de agenți corozivi, deoarece sursa de factor intrinsec a fost îndepărtată. La acești pacienți, există o scădere a absorbției orale a cobalaminei. Anemia megaloblastică poate să apară și după o gastrectomie parțială, dar incidența este mai mică decât după gastrectomia totală, în care malabsorbția cobalaminei apare la 100 la sută din pacienți. Cauza deficitului de cobalamină după gastrectomia parțială poate fi proliferarea intestinală a bacteriilor, dar ea nu răspunde întotdeauna la antibiotice.

Microorganismele intestinale Anemia megaloblastică poate să apară în cursul stazei intestinale datorată leziunilor anatomice (stricturi, diverticuli, anastomoze, anse oarbe) sau pseudoobstrucției (diabet zaharat, sclerodermie, amiloidoză). Această anemie se datorează colonizării intestinului subțire de către un mare număr de bacterii care consumă cobalamina. În aceste situații poate apărea steatoreea, deoarece metabolismul sărurilor biliare este perturbat prin multiplicarea bacteriilor intestinale. Răspunsul hematologic a fost observat după administrarea unor antibiotice pe cale orală, cum ar fi tetraciclina și ampicilina.

Anemia megaloblastică este observată, mai ales în Scandinavia, la persoane cu botriocefaloză produsă de *D. latum*. Anemia a fost atribuită competiției cu tenia pentru cobalamină. Distrugerea acesteia elimină problema.

Afecțiuni ileale Deficitul de cobalamină este întâlnit frecvent în sprue tropical, dar este o complicație rară în sprue nontropical (enteropatia sensibilă la gluten; vezi capitolul 285). În principiu, orice afecțiune care compromite capacitatea de absorbție a ileonului distal poate produce un deficit de cobalamină. Aceste afecțiuni includ enterita regională, boala Whipple și tuberculoza. Afectarea segmentară a ileonului distal poate produce anemie megaloblastică fără alte manifestări de malabsorbție intestinală, cum ar fi steatoreea. Malabsorbția cobalaminei este întâlnită, de asemenea, după rezecții ileale. Sindromul Zollinger-Ellison (hiperaciditate gastrică intensă datorată unei tumori secretante de gastrină) poate determina malabsorbția cobalaminei prin acidifierea conținutului intestinului subțire. Aceasta va întârzia transferul vitaminei de pe factorul R pe factorul intrinsec și va afecta legarea complexului cobalamină-FI pe receptorul ileal. Pancreatita cronică poate, de asemenea, să determine malabsorbția cobalaminei, împiedicând transferul vitaminei de pe factorul R pe factorul intrinsec. Această anomalie poate fi detectată prin teste de absorbție a cobalaminei (vezi mai jos, testul Schilling), dar este întotdeauna moderată și nu produce niciodată manifestări clinice. În sfârșit, există o afecțiune congenitală rară, boala Imerslund-Gräsbeck, în care un deficit selectiv în absorbția cobalaminei este însoțit de proteinurie.

DEFICITUL DE ACID FOLIC Pacienții cu deficit de acid folic sunt, de obicei, mai malnutriți decât cei cu deficit de cobalamină. În consecință, este mai probabil ca ei să fie cașectici. Manifestările gastrointestinale sunt asemănătoare, dar mai frecvente și mai severe decât cele din anemia pernicioasă. Diareea este frecventă, iar cheilita și glosita sunt, de asemenea, întâlnite. Totuși, spre deosebire de deficitul de cobalamină, nu apar anomalii neurologice.

Manifestările hematologice ale deficitului de acid folic sunt aceleași ca în deficitul de cobalamină. Deficitul de acid folic poate fi în general atribuit unuia sau mai multora din următorii factori: aport inadecvat, necesități crescute și malabsorbție.

Aport inadecvat Deficitul de acid folic se întâlnește frecvent la anumite grupe de persoane. Alcoolicii prezintă deseori un deficit de folat, deoarece principala lor sursă de calorii sunt băuturile alcoolice. Băuturile spirtoase sunt practic lipsite de acid folic, iar berea și vinul nu conțin destulă vitamină pentru a satisface necesitățile zilnice. În plus, alcoolul poate interfera cu metabolismul folatului. Dependenții de droguri sunt, de asemenea, înclinați să prezinte un deficit de folat, datorită malnutriției. Multe persoane sărace sau vârstnice care subzistă mai ales cu hrană conservată sau „ceai și pâine" și ocazional adolescenții a căror dietă e alcătuită din hrană rece („junk-food") dezvoltă un deficit de folat.

Necesități crescute Țesuturile cu o rată relativ înaltă a diviziunii celulare, cum ar fi măduva osoasă sau mucoasa intestinală, au nevoi crescute de folat. Prin urmare, pacienții cu anemii hemolitice cronice sau alte cauze de eritropoieză crescută pot prezenta un deficit de folați dacă necesitățile crescute nu sunt asigurate de aportul alimentar. În același mod, o femeie gravidă poate prezenta un deficit de acid folic, datorită necesităților crescute ale fătului în dezvoltare. Deficitul în cursul sarcinii poate produce anomalii ale tubului neural la nou născuți. De aceea, femeia însărcinată trebuie să primească supliment oral de folat. Deficitul de folat poate apărea, de asemenea, în cursul puseelor de creștere din copilărie și adolescență. Pacienții cu hemodializă cronică pot necesita un supliment de folat pentru înlocuirea celui pierdut prin dializă.

Malabsorbție Deficitul de acid folic se asociază frecvent cu sprue tropical. Atât simptomele gastrointestinale, cât și malabsorbția sunt ameliorate prin administrare de acid folic sau antibiotice pe cale orală. Pacienții cu sprue nontropical (enteropatie gluten-sensibilă) pot, de asemenea, să dezvolte un deficit semnificativ de acid folic, corelat cu ceilalți parametri ai malabsorbției. Similar, deficitul de folat la alcoolici se poate datora în parte malabsorbției. În plus, alte afecțiuni

primare ale intestinului subțire sunt uneori asociate cu un deficit vitaminic. Aceste entități sunt discutate în capitolul 285.

MEDICAMENTE Alături de deficitul de folat și cobalamina, cea mai frecventă cauză de anemie megaloblastică este ingestia de medicamente. Drogurile care produc anemie megaloblastică interferează cu sinteza ADN, fie direct, fie prin antagonizarea acțiunii folatului. Acestea pot fi clasificate după cum urmează:

1. *Inhibitori direcți ai sintezei ADN*. Ele includ analogi purinici (6-tioguanină, azatioprină, 6-mercaptopurină), analogi pirimidinici (5-fluorouracil, citozin arabinozidă) și alte droguri care interferează cu sinteza ADN prin diverse mecanisme (hidroxiuree, procarbazină). Agentul antiviral zidovudină (AZT), utilizat pentru tratamentul infecției cu virusul imonodeficienței umane (HIV), produce frecvent o anemie megaloblastică severă.
2. *Antagoniști ai folatului*. Cel mai toxic este metotrexatul, un inhibitor puternic al dihidrofolat reductazei, care este folosit în tratamentul unor neoplazii. Mai puțin toxici, dar totuși capabili de a induce o anemie megaloblastică, sunt câțiva inhibitori slabi ai dihidrofolat reductazei utilizați pentru tratamentul unor afecțiuni benigne. Aceștia includ pentamidin, trimetoprim, triamteren și pirimetamina.

   Modificările megaloblastice din intoxicația cu metotrexat par să rezulte prin creșterea dUMP, datorită unei metilări deficitare către dTMP. Excesul de dUMP este parțial fosforilat până la deoxiuridin trifosfat (dUTP), care se acumulează în celulă și este încorporat în ADN-ul nou sintetizat. Ca rezultat apar lanțuri anormale de ADN, în care T este parțial înlocuită de U. ADN-ul bogat în U este, de asemenea, prezent în deficitul de folat și cobalamină sugerând o anomalie similară în sinteza ADN în anemiile megaloblastice nutriționale.
3. *Protoxidul de azot*. Inhalarea acestuia determină distrugerea cobalaminei endogene. În mod obișnuit, utilizarea acestui anestezic nu distruge destulă cobalamină pentru a produce manifestări clinice. Expunerea repetată sau prelungită, totuși, poate duce la o anemie megaloblastică. Anemia megaloblastică letală a fost raportată la pacienții cu tetanos care au primit protoxid de azot continuu, timp de mai multe săptămâni.
4. *Altele*. Anumite medicamente antagonizează folatul prin mecanisme care sunt puțin cunoscute, dar se crede că implică un efect asupra absorbției vitaminei la nivelul intestinului. În această categorie intră anticonvulsivantele fenitoina (Dilantin), primidona (Mysoline) și fenobarbitalul (Luminal). Anemia megaloblastică indusă de aceste medicamente este ușoară.

ALTELE **Ereditare** Anemia megaloblastică poate fi întâlnită în câteva afecțiuni ereditare. Este o caracteristică obișnuită a aciduriei orotice, un deficit al decarboxilazei și fosforilazei acidului orotic, care duce la un defect al metabolismului pirimidinelor și se caracterizează prin întârzierea creșterii și dezvoltării, ca și prin excreția unor mari cantități de acid orotic. Anemia megaloblastică a fost semnalată într-un singur caz de sindrom Lesch-Nyhan, o afecțiune ce rezultă dintr-un deficit al hipoxantin-guanin-fosforiboziltransferazei, ale cărei manifestări clinice includ guta, retardarea mentală și automutilarea. A fost, de asemenea, descrisă în aciduria metilmalonică, datorată unui defect combinat al biosintezei metil- și adenozilcobalaminei, deși nu se observă în aciduria metilmalonică datorată unui deficit de metilmalonil CoA mutaza. Malabsorbția congenitală a folatului determină o anemie megaloblastică, însoțită de ataxie și retard mental. S-a semnalat că anemia megaloblastică însoțește deficitul congenital al altor două enzime ce metabolizează folatul: dihidrofolat reductaza și N^5-metiltetrahidrofolat: homocistein-metiltransferaza. Aceste anomalii sunt mai puțin documentate decât este malabsorbția congenitală de folat. Anemia megaloblastică

tiamin-responsivă, însoțită de surditate neurosenzorială și diabet zaharat a fost, de asemenea, raportată la mai mulți copii. Modificările megaloblastice, precum multinuclearitatea precursorilor eritrocitari, se întîlnesc în măduva unor pacienți cu anemii congenitale diseritropoietice, un grup de afecțiuni ereditare caracterizate printr-o anemie ușoară sau moderată, ce apare la orice vârstă și are o evoluție benignă.

Deficitul de transcobalamină II, ca și anomaliile congenitale ale absorbției cobalaminei descrise anterior, produc un deficit pronunțat de cobalamină în prima copilărie, cu toate manifestările de însoțire. Anemia megaloblastică nu se întâlnește în deficitul ereditar de transcobalamină I.

Anemia megaloblastică refractară Aceasta este o formă de mielodisplazie în care uneori poate fi observată o eritropoieză megaloblastică. Modificările megaloblastice sunt limitate la seria eritrocitară; nu se întâlnesc precursori granulocitari de mari dimensiuni și metamielocite gigante (vezi mai jos). Ca și alte forme de mielodisplazie, anemia megaloblastică refractară se asociază cu o incidență crescută a leucemiei acute.

Modificările megaloblastice sunt întâlnite în mieloza eritremică și în eritroleucemia acută (di Guglielmo), în care precursorii eritrocitari sunt în primul rând implicați. În acestea, măduva este caracterizată printr-o maturație eritrocitară bizară, cu multinuclearitate și un tablou de mitoze multipolare la nivelul precursorilor eritrocitari. Mieloza eritremică este discutată mai departe în capitolul 112.

BOALA MEGALOBLASTICĂ FĂRĂ ANEMIE Boala megaloblastică este ușor trecută cu vederea la pacienții neanemici. Se poate prezenta sub două forme.

Anemia megaloblastică acută Uneori, o anemie megaloblastică importantă se poate dezvolta în cursul a doar câteva zile. Aceasta survine, de obicei, după anestezia cu protoxid de azot, dar poate apărea la orice pacient cu o afecțiune gravă ce necesită terapie intensivă, în special la cei care primesc transfuzii multiple, sunt dializați sau primesc nutriție parenterală totală. Anemia megaloblastică acută poate fi, de asemenea, precipitată de administrarea unui antifolat slab (cum ar fi trimetoprim) la un pacient cu depozite tisulare de folat aflate la limită.

Această stare se aseamănă cu o citopenie imună, cu dezvoltarea rapidă a trombocitopeniei și/sau leucopeniei, în absența anemiei. Frotiul sanguin poate fi complet normal, dar măduva are întotdeauna un aspect megaloblastic. Anemia megaloblastică acută răspunde rapid la tratamentul cu folat și cobalamină în dozele terapeutice uzuale.

Deficitul de cobalamină fără anemie Deficitul de cobalamină fără anomalii hematologice este surprinzător de frecvent, în special la persoanele în vârstă. Acești pacienți pot avea anomalii neuropsihiatrice incluzând neuropatii periferice, afectarea mersului, pierderea memoriei și simptome psihiatrice, uneori cu potențiale evocate anormale. Nivelul seric al cobalaminei poate fi normal sau scăzut, iar nivelul seric al acidului metilmalonic este aproape invariabil crescut, datorită unui deficit de cobalamină la nivel tisular. Anomaliile neuropsihiatrice au tendința de ameliorare, iar nivelul seric al acidului metilmalonic, în general, revine la normal după tratament cu cobalamină.

DIAGNOSTIC Găsirea unei macrocitoze semnificative – volum eritrocitar mediu (VEM) > 100 fl – sugerează prezența unei anemii megaloblastice. Alte cauze de macrocitoze includ hemoliza, afecțiunile hepatice, alcoolismul, hipotiroidismul și anemia aplastică. Dacă macrocitoza este marcată (VEM > 110 fl), este mult mai probabil ca pacientul să aibă o anemie megaloblastică. Macrocitoza este mai puțin marcată în cazul coexistenței deficitului de fier sau a talasemiei. Numărul de reticulocite este scăzut, iar numărul de leucocite și plachete poate fi, de asemenea, scăzut, mai ales la pacienții cu anemie

severă. Frotiul sanguin (vezi Planșa IV-2) arată o anizocitoză și poikilocitoză marcate, ca și macroovalocite, care sunt eritrocite de dimensiuni mari, ovale, cu hemoglobină în cantitate normală, tipice pentru anemiile megaloblastice. Uneori, se pot observa eritrocite cu punctații bazofile și uneori eritrocite nucleate. În seria albă, neutrofilele prezintă o hipersegmentare a nucleului. Aceasta este o modificare atât de caracteristică, încât o singură celulă cu un nucleu cu șase lobi sau mai mult ar trebui să ridice imediat suspiciunea de anemie megaloblastică. Uneori se pot observa mielociți rari. De asemenea, se pot observa plachete cu formă bizară. Examenul măduvei osoase este foarte util în diagnosticul anemiei megaloblastice. Măduva este hipercelulară, cu un raport scăzut al seriilor mieloidă/eritroidă și bogată în fier. Precursorii eritrocitari sunt neobișnuit de mari și au nuclei care apar mai puțin maturi decât ar fi fost de așteptat față de dezvoltarea citoplasmei (asincronism nucleo-citoplasmatic). Cromatina nucleară este mai dispersată și, în consecință, se colorează mai puțin intens decât în mod normal. În măsura în care se agregă, se condensează într-un mod particular fenestrat, care este foarte caracteristic pentru eritropoieza megaloblastică. Pot fi observate mitoze anormale. Precursorii granulocitelor sunt, de asemenea, afectați, mulți având dimensiuni mai mari decât normal, incluzând metamielocite gigante. Megacariocitele sunt scăzute și cu morfologie anormală.

Anemiile megaloblastice sunt caracterizate prin eritropoieză ineficientă (capitolul 59). La un pacient cu anemie severă, până la 90% din precursorii eritrocitari pot fi distruși înaintea eliberării în fluxul sanguin, în comparație cu 10-15% la un subiect normal. Creșterea distrucției intramedulare a eritroblaștilor are drept rezultat o creștere a bilirubinei neconjugate și a lactic-dehidrogenazei (izoenzima 1) în plasmă. Anomaliile în cinetica fierului demonstrează, de asemenea, prezența eritropoiezei ineficiente, cu un turnover crescut al fierului, dar cu o încorporare scăzută a fierului marcat în eritrocitele circulante.

În evaluarea pacientului cu anemie megaloblastică, este important să determinăm dacă există un deficit vitaminic specific, prin măsurarea concentrației serice a cobalaminei și a folatului. Valorile normale ale cobalaminei în ser sunt între 200 și 900 pg/ml; valori sub 100 pg/ml indică un deficit cu semnificație clinică. Concentrația serică normală a acidului folic se situează între 6 și 20 ng/ml; valori sub 4 ng/ml sau mai mici sunt, în general, semnificative diagnostic pentru deficitul de folat. Spre deosebire de cobalamina serică, nivelul folatului seric poate reflecta modificări recente în aportul alimentar. Determinarea nivelului de folat din eritrocite poate furniza informații utile, întrucât acesta nu este influențat de fluctuațiile aportului de folat și este, prin urmare, un indicator mai bun al rezervelor tisulare de folat decât folatul seric.

Odată stabilit deficitul de cobalamină, patogeneza sa poate fi elucidată prin testul Schilling. Pacientul primește cobalamină radioactivă pe cale orală, urmată la scurt timp de o injecție intramusculară cu cobalamină nemarcată. Proporția cobalaminei radioactive excretată în urină în următoarele 24 de ore reprezintă o estimare precisă a absorbției acesteia după recoltarea urinei din această perioadă. Întrucât deficitul de cobalamină se datorează aproape întotdeauna malabsorbției (vezi tabelul 108-1), acest prim stadiu al testului Schilling ar trebui să fie anormal (mici cantități de radioactivitate în urină). După aceea, pacientul primește cobalamină marcată legată de factorul intrinsec. Absorbția vitaminei se va apropia de normal dacă pacientul are anemie pernicioasă sau alt tip de deficit al factorului intrinsec. Dacă absorbția cobalaminei este în continuare scăzută, pacientul poate prezenta o proliferare bacteriană (sindromul de ansă oarbă) sau o afecțiune ileală (incluzând un defect de absorbție secundar însuși deficitului de cobalamină). Malabsorbția cobalaminei datorată proliferării bacteriene poate fi frecvent corectată prin administrarea antibioticelor. Testul Schilling poate furniza informații utile și după ce pacientul a primit o terapie parenterală corespunzătoare cu cobalamină.

Un test Schilling normal la un pacient cu certă deficiență a cobalaminei poate indica o slabă absorbție a vitaminei când este amestecată în alimente. Acest lucru se poate stabili prin repetarea testului Schilling cu cobalamina radioactivă amestecată într-un ou bătut.

În diagnosticul anemiei megaloblastice sunt utile și dozarea acidului metilmalonic și homocisteinei din ser. În deficitul de cobalamină, crește nivelul amândurora, pe când în deficitul de folat este crescut doar nivelul homocisteinei, nu și cel al acidului metilmalonic. Aceste teste evaluează depozitele tisulare de vitamină și pot demonstra o deficiență, chiar și când este normală dozarea – mai tradițională, dar mai puțin precisă – a folatului și cobalaminei. Pacienții (în special cei vârstnici) cu nivel seric normal al cobalaminei, dar cu nivel seric crescut al acidului metilmalonic pot dezvolta afecțiuni neuropsihiatrice. Tratamentul acestor pacienți cu „subtilă“ deficiență a cobalaminei poate conduce la ameliorare.

Rx TRATAMENT

Deficitul de cobalamină În afară de terapia specifică a bolii de bază (de exemplu, antibiotice pentru proliferarea bacteriană), principalul tratament al deficitului de cobalamină este terapia de substituție. Întrucât defectul este la nivelul absorbției, tratamentul trebuie să fie administrat parenteral, adică intramuscular, sub formă de ciancobalamină. (Dacă administrarea intramusculară este contraindicată sau refuzată, deficitul de cobalamină poate fi controlat prin terapia de înlocuire orală, dar cu doze între 300 și 1000 μg zilnic; este un tratament scump, ce necesită o supraveghere medicală atentă, pentru a evita recăderea). Tratamentul trebuie început cu 100 μg de cobalamină pe zi, timp de o săptămână. Frecvența administrării vitaminei poate fi apoi scăzută, scopul fiind ajungerea la o doză totală de 2000 μg în primele 6 săptămâni. După aceea, se pot administra 100 μg de ciancobalamină intramuscular în fiecare lună, regim care trebuie menținut pentru tot restul vieții pacientului. Dacă este necesar, pot fi administrate doze mai mari, la intervale mai mari (de exemplu, 1 mg la 2-4 luni), dar riscul recăderii este mult mai mare decât dacă vitamina este administrată lunar.

Răspunsul la tratament este spectaculos. La scurt timp după începerea tratamentului și câteva zile înainte de răspunsul hematologic evident în sângele periferic, pacientul va simți o creștere a forței și o ameliorare a stării generale. Morfologia măduvei începe să revină la normal la câteva ore după începerea tratamentului. Reticulocitoza apare la 4-5 zile după începerea tratamentului și este maximă după 7 zile (figura 108-3), cu remisiunea consecutivă a anemiei în

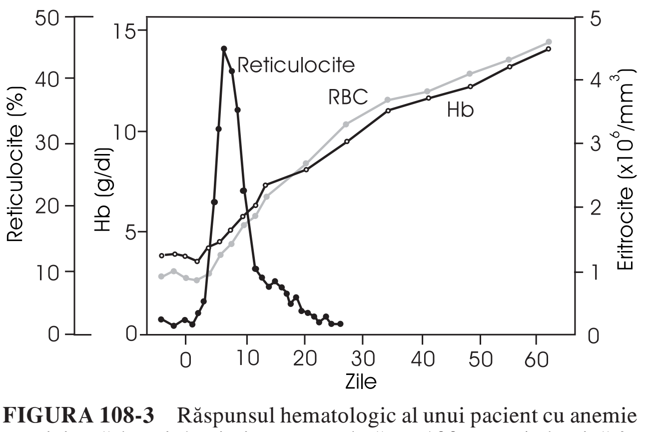


FIGURA 108-3 Răspunsul hematologic al unui pacient cu anemie pernicioasă la o injecție intramusculară cu 100 μg cobalamină în ziua zero. (Din A Erslev, TG Gabuzda, Pathophysiology of Blood, Philadelphia, Saunders, 1975.)

următoarele câteva săptămâni. Dacă nu apare reticulocitoza sau dacă aceasta este mai puțin rapidă decât ne-am aștepta după nivelul hematocritului, ar trebui căutați alți factori ce contribuie la anemie (de exemplu, infecție, deficit coexistent de folat, hipotiroidism). Hipokalemia și retenția salină pot apărea precoce în timpul terapiei. De asemenea, poate fi constatată trombocitoză.

În majoritatea cazurilor, terapia de substituție este singura necesară pentru tratamentul deficitului de cobalamină. Totuși, ocazional, pacienții cu anemie severă pot avea o stare cardiovasculară precară, fiind necesară transfuzia de urgență. Aceasta trebuie făcută cu mare atenție la acești pacienți, întrucât este posibilă precipitarea insuficienței cardiace congestive prin supraîncărcare de volum. Sângele trebuie administrat încet, sub formă de masă eritrocitară, sub observație atentă, cu o doză inițială nu mai mare de 100 ml. Acest volum mic este adesea suficient pentru ameliorarea simptomelor cardiovasculare, astfel încât, în continuare, terapia se poate limita la înlocuirea cobalaminei. Dacă este necesar, transfuzia poate fi efectuată prin extragerea unui volum de sânge de la pacient (cu proporție mare de plasmă) și înlocuirea lui cu masă eritrocitară.

În tratamentul de durată, pacienții nu mai prezintă manifestări ale deficitului de cobalamină. După cum s-a arătat anterior, este posibil ca simptomele neurologice să nu fie corectate complet, chiar cu o terapie optimă. Potențialul dezvoltării ulterioare a carcinomului gastric la pacienții cu anemie pernicioasă necesită o urmărire atentă.

Deficitul de folat Ca și în deficitul de cobalamină, este necesară terapia de substituție. Doza obișnuită de folat este de 1 mg/zi, pe cale orală, dar doze crescute (până la 5 mg/zi) pot fi necesare în deficitul de folat datorat malabsorbției.

Rareori, este necesară administrarea parenterală de folat după terapia de substituție pentru deficitul de cobalamină – adică o creștere reticulocitară marcată după aproximativ 4 zile, urmată de corectarea anemiei în următoarele 1-2 luni. Durata terapiei depinde de natura deficitului. Pacienții cu necesități permanent crescute (cum ar fi cei cu anemie hemolitică) sau cei cu malabsorbție sau malnutriție cronică ar trebui să primească acid folic pe cale orală permanent. În plus, pacienții ar trebui încurajați să mențină o dietă optimă, cu cantități adecvate de folat.

Folatul, în special în doze mari, poate corecta anemia megaloblastică din deficitul de cobalamină, fără a modifica anomaliile neurologice. Acestea pot fi chiar agravate prin terapia cu folat. Deficitul de cobalamină poate fi astfel mascat la pacienții care dintr-un motiv sau altul au un aport crescut de folat. Din acest motiv, răspunsul hematologic la acidul folic nu trebuie niciodată utilizat pentru excluderea deficitului de cobalamină la un anumit pacient; deficitul de cobalamină poate fi exclus doar prin teste de laborator specifice.

Alte cauze de anemii megaloblastice Anemiile megaloblastice datorate medicamentelor pot fi tratate, dacă este necesar, prin reducerea dozei sau eliminarea drogului. Efectul antagoniștilor folatului care inhibă dihidrofolat reductaza poate fi contracarat prin acidul folinic [5-formil tetrahidrofolat (THF)] într-o doză de 100-200 mg/zi (figura 108-2). Acidul folinic ocolește blocajul metabolismului folaților produs de inhibitorii dihidrofolat reductazei, furnizând țesuturilor o formă de folat care poate intra direct în ciclul metabolic al radicalilor monocarbonici. Unele din deficitele enzimatice congenitale ce produc anemie megaloblastică pot fi tratate prin regimuri terapeutice specifice. Pentru formele megaloblastice ale anemiei sideroblastice, ar trebui încercată piridoxina, în doze farmacologice (până la 300 mg/zi). Piridoxalfosfatul poate, de asemenea, acționa probabil în mod direct în cursul conversiei THF la 5,10-metilen THF. Doar puțini pacienți răspund la unul sau altul dintre congenerii vitaminei B6. Pentru tratamentul anemiei megaloblastice refractare, singurele măsuri care par să aducă un beneficiu sunt cele suportive. Eritroleucemia acută (boala di Guglielmo) este, de obicei, tratată ca alte tipuri de leucemie acută nonlimfocitară (vezi capitolul 112).

BIBLIOGRAFIE

ALLEN RH et al: Metabolic abnormalities in cobalamin [vitamin B_{12}] and folate deficiencies. FASEB J 7:1344, 1993
BABIOR BM: The megaloblastic anemias, in *Williams' Hematology*, 5th ed, E Beutler et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1995, p 471
CARMEL R et al: The frequently low cobalamin levels in dementia usually signify treatable metabolic, neurologic and electrophysiologic abnormalities. Eur J Haematol 54:245, 1995
COOPER TR, ROSENBLATT DS: Inherited defects of vitamin B_{12} metabolism. Annu Rev Nutr 7:291, 1987
DICKINSON CJ: Does folic acid harm people with vitamin B_{12} deficiency? QJM 88:357, 1995
HSING AW et al: Pernicious anemia and subsequent cancer. Cancer 71:745, 1993
KAPADIA CR, DONALDSON RM: Disorders of cobalamin (vitamin B_{12}) absorption and transport. Annu Rev Med 36:93, 1985
LINDENBAUM J et al: Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. N Engl J Med 318:1720, 1988
SAVAGE DG et al: Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. Am J Med 96:239, 1994
SCHILLING RF, WILLIAMS WJ: Vitamin B_{12} deficiency: Underdiagnosed, overtreated? Hosp Prac (Off Ed) 30:47, 1995
STABLER SP et al: Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. Blood 75:871, 1990
WATERS HM et al: High incidence of type II autoantibodies in pernicious anemia. J Clin Pathol 46:45, 1993

109

Wendell Rosse, H. Franklin Bunn

ANEMII HEMOLITICE ȘI HEMORAGII ACUTE

Anemia poate fi produsă de o pierdere a eritrocitelor fie prin hemoragie, fie, mai puțin frecvent, prin distrucția prematură a hematiilor (hemoliza) prin anumite mecanisme. Hemoliza sau pierderea eritrocitelor vor duce la o producție crescută a hematiilor, manifestă clinic printr-un indice de producție al reticulocitelor crescut de peste trei ori față de normal.

ANEMII HEMOLITICE

Eritrocitele supraviețuiesc în mod normal în circulație între 90 și 120 de zile. Durata de viață a eritrocitelor poate fi micșorată într-un număr de afecțiuni, având deseori drept rezultat anemia, deoarece măduva osoasă nu este capabilă să înlocuiască în mod adecvat eritrocitele distruse prematur. Aceste afecțiuni asociate cu anemiile hemolitice sunt, în general, identificate prin anomalia care produce distrugerea prematură a eritrocitelor. În acest capitol, vom descrie caracteristicile generale ale acestui grup important de anemii, metodele de diagnostic utile pentru identificarea cauzelor distrugerii accelerate a eritrocitelor și patogeneza și tratamentul fiecărui tip de anemie hemolitică.

La toți pacienții cu anemie hemolitică, diagnosticul poate fi dedus după un istoric și un examen clinic atent. Pacientul se plânge frecvent de astenie și alte simptome de anemie (vezi capitolul 59). Mai puțin frecvent, se înregistrează icter și chiar urini roșii-brune (hemoglobinurie). Un istoric complet al ingestiei de medicamente, expunerii la toxine

Tabelul 109-1

Evaluarea de laborator a hemolizei

	Extravasculară	Intravasculară
HEMATOLOGIC		
Frotiul periferic	Policromatofilie	Policromatofilie
Numărul de reticulocite	↑	↑
Examenul măduvei osoase	Hiperplazie eritroidă	Hiperplazie eritroidă
PLASMĂ SAU SER		
Bilirubină	↑ Neconjugată	↑ Neconjugată
Haptoglobină	↓, absentă	absentă
Hemoglobină plasmatică	N - ↑	↑↑
Lactatdehidrogenază	↑ (variabil)	↑↑ (variabil)
URINĂ		
Bilirubină	0	0
Hemosiderină	0	+
Hemoglobină	0	+ în cazuri severe

şi al antecedentelor heredocolaterale este deseori esenţial. Examenul fizic poate evidenţia icter la nivelul pielii şi mucoaselor. Pot fi prezente semne cardiace (sufluri etc.). Splenomegalia este întâlnită într-o varietate de anemii hemolitice. Aşa cum se prezintă pe larg în acest capitol, anemiile hemolitice specifice se însoţesc de o gamă largă de trăsături clinice şi anamnestice.

Testele de laborator pot fi utilizate iniţial pentru a demonstra prezenţa hemolizei (tabelul 109-1) şi apoi pentru a demonstra cauza acesteia. Creşterea numărului de reticulocite este un indicator extrem de util al hemolizei, reflectând hiperplazia eritroidă a măduvei osoase; biopsia măduvei osoase nu este frecvent necesară. Reticulocitele sunt, de asemenea, crescute la pacienţii cu pierderi active de sânge, mieloftizie şi cei care sunt în recuperare după supresia eritropoiezei (vezi capitolul 59). Morfologia eritrocitelor observată pe frotiul din sângele periferic, este deseori anormală şi poate furniza dovezi atât despre prezenţa hemolizei, cât şi despre cauza ei; anomaliile caracteristice şi cauzele şi sindroamele asociate sunt enumerate în tabelul 109-2. Deşi în nici un caz frotiul din sângele periferic nu este patognomonic, în multe cazuri reprezintă un indiciu important şi ieftin al prezenţei hemolizei şi al diagnosticului.

Eritrocitele pot fi lizate prin îndepărtarea prematură din circulaţie de către macrofage, în special cele din splină şi ficat (liză extravasculară), sau, mai puţin frecvent, prin ruperea membranei în timpul circulaţiei (hemoliză intravasculară). Ambele mecanisme au drept rezultat un catabolism crescut al hemului şi amplificarea formării tetrapirol bilirubinei neconjugate, care, în mod normal, este metabolizată în ficat prin conjugare şi excreţie consecutivă. După cum s-a menţionat mai sus, nivelul plasmatic al bilirubinei neconjugate poate fi destul de înalt pentru a produce un icter uşor observabil. Nivelul bilirubinei neconjugate (indirecte) poate fi crescut şi mai mult într-un defect frecvent întâlnit al transportului bilirubinei (sindromul Gilbert) (vezi capitolul 294). La pacienţii cu hemoliză, nivelul bilirubinei neconjugate nu depăşeşte niciodată 70-85 mmoli/l (4-5 mg/dl), cu excepţia cazului în care funcţia hepatică este afectată.

Alte teste serice sunt, de asemenea, utile pentru evaluarea hemolizei. *Haptoglobina* este o alfa globulină prezentă în concentraţii înalte (~1 g/l) în plasmă (şi în ser). Ea se leagă specific şi strâns de proteina (globina) din hemoglobină. Complexul hemoglobină-haptoglobină este eliminat în câteva minute de sistemul fagocitar mononuclear. Astfel, pacienţii cu hemoliză semnificativă, atât intravasculară, cât şi extravasculară, au niveluri scăzute sau absente ale haptoglobinei serice. Sinteza haptoglobinei este scăzută la pacienţii cu afecţiuni hepatocelulare. Dimpotrivă, sinteza este crescută în stările inflamatorii. Aceste fapte trebuie avute în vedere pentru interpretarea valorilor serice ale haptoglobinei. Hemoliza intravasculară (care este rară) determină eliberarea hemoglobinei în plasmă. Hemoglobina plasmatică este crescută proporţional cu gradul hemolizei dar poate fi fals crescută datorită lizei eritrocitelor in vitro. Odată ce capacitatea de legare a haptoglobinei din plasmă este depăşită, hemoglobina liberă traversează glomerulii renali. Această hemoglobină filtrată se reabsoarbe în tubul proximal, unde este catabolizată in situ, iar fierul din hem este încorporat în proteinele de depozit (feritina şi hemosiderina). Prezenţa hemosiderinei în urină, detectată prin coloraţia sedimentului cu albastru de Prusia, indică faptul că o cantitate semnificativă din hemoglobina liberă circulantă a fost filtrată de rinichi. Hemosiderina apare la 3-4 zile de la debutul hemoglobinuriei şi poate persista săptămâni după oprirea ei. Atunci când capacitatea de absorbţie a celulelor tubulare este scăzută, apare hemoglobinuria. Prezenţa hemoglobinuriei indică o hemoliză intravasculară severă. Hemoglobinuria trebuie deosebită de hematurie (caz în care eritrocitele sunt văzute la examinarea urinei proaspete) şi de mioglobinuria datorată rabdomiolizei; în toate aceste trei cazuri, urina va fi pozitivă la reacţia cu benzidină, reactiv folosit frecvent la analiza urinei. Cel mai uşor mod de a distinge între aceste alternative este examinarea unei probe de sânge pe anticoagulant după centrifugare. Plasma pacienţilor cu hemoglobinurie are o culoare brun-roşcat. Dimpotrivă, pacienţii cu mioglobinurie au o plasmă de culoare normală. Datorită greutăţii moleculare mai mari, hemoglobina are o permeabilitate glomerulară mai slabă decât mioglobina şi este eliminată mai greu prin rinichi.

Tabelul 109-2

Valoarea morfologiei eritrocitelor în diagnosticul anemiei hemolitice

Morfologie	Cauză	Sindroame
Sferocite	Pierdere membranară	Sferocitoză ereditară, anemie hemolitică autoimună
Celule în ţintă	Creşterea raportului dintre suprafaţa celulară şi volum	Hemoglobinopatii: talasemii, HbS, C etc; afecţiuni hepatice
Schistocite	Distrugerea traumatică a membranei	Anemie microangiopatică, proteze intravasculare
Drepanocite	Polimerizarea HbS	Sindroame de siclizare
Acantocite	? Lipide membrane anormale	Afecţiuni hepatice severe (Acantocitoză)
Celule aglutinate	Prezenţa anticorpilor IgM	Boala aglutininelor la rece
Corpii Heinz	Precipitarea hemoglobinei	Hemoglobine instabile, oxidanţi

Tabelul 109-3

Clasificarea anemiilor hemolitice

Intracorpusculare	1. Anomalii eritrocitare interne a. Defecte enzimatice b. Hemoglobinopatii (cap. 107) 2. Anomalii ale membranei eritrocitare a. Sferocitoza ereditară etc.	Ereditare
Intracorpusculare	b. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă c. Acantocitoza	Dobândite
Extracorpusculare	3. Factori extrinseci a. Splenomegalia b. Anticorpi: hemoliză imună c. Hemoliză microangiopatică d. Infecţii, toxine etc.	Dobândite

CLASIFICARE Anemiile hemolitice pot fi grupate convenabil în trei moduri diferite, prezentate în tabelul 109-3. Dintr-un punct de vedere anatomic, cauza distrugerii accelerate a eritrocitelor poate fi privită fie ca (1) un defect molecular (hemoglobinopatie sau enzimopatie) în interiorul eritrocitului, (2) o anomalie a structurii şi funcţiei membranei, sau (3) prezenţa unui factor extrinsec, cum ar fi o traumă mecanică sau un autoanticorp. În tipul de hemoliză *intracorpusculară*, eritrocitele pacientului au o durată de viaţă scăzută dacă sunt transfuzate la un individ normal (compatibil din punct de vedere al grupului sanguin), în timp ce eritrocitele normale compatibile au o durată normală de viaţă la pacient. În timpurile de hemoliză *extracorpusculară*, situaţia se inversează. În final, după cum se arată în acest capitol, afecţiunile hemolitice pot fi clasificate convenabil în ereditare şi dobândite.

ANEMII HEMOLITICE EREDITARE Anemiile hemolitice ereditare sunt datorate unor defecte înnăscute la nivelul uneia din cele trei componente principale ale hematiei: membrana, echipamentul enzimatic sau hemoglobina. Cu ajutorul geneticii biochimice, adesea aceste defecte sunt cunoscute la nivel genomic, dar, pentru cea mai mare parte, încă ne bazăm pe manifestările clinice şi de laborator pentru identificarea lor.

Afecţiuni ale membranei eritrocitare De obicei, sunt uşor depistate, datorită anomaliilor hematiilor pe frotiul de sânge periferic. Există trei tipuri de anomalii moştenite ale membranei eritrocitare: sferocitoza ereditară, eliptocitoza ereditară (incluzând piropoikilocitoza ereditară) şi stomatocitoza ereditară.

Sferocitoza ereditară Indivizii afectaţi prezintă o hemoliză congenitală datorată unui defect al uneia din proteinele membranei eritrocitare, ducând la o scădere a raportului dintre suprafaţă şi volum şi sferocitoză consecutivă. Această afecţiune se transmite autozomal dominant şi are o incidenţă de aproximativ 1:4500. La 20% din pacienţi, absenţa anomaliilor hematologice la membrii familiei sugerează fie o transmitere autozomal recesivă, fie o mutaţie spontană. Afecţiunea devine uneori aparentă clinic în prima copilărie, dar deseori scapă detecţiei până la vârsta adultă.

MANIFESTĂRI CLINICE Principalele aspecte clinice ale sferocitozei ereditare sunt anemia, splenomegalia şi icterul. Importanţa ultimei caracteristici justifică denumirea anterioară de „icter hemolitic congenital" şi se datorează creşterii concentraţiei bilirubinei neconjugate (indirecte) în plasmă. Icterul poate fi intermitent şi tinde să fie mai puţin pronunţat în prima copilărie. Datorită producţiei crescute de pigmenţi biliari, pot să apară calculi pigmentari chiar în copilărie. Hiperplazia normoblastică compensatorie a măduvei osoase apare la nivelul oaselor lungi şi, ocazional, poate să apară eritropoieza extramedulară, ducând uneori la apariţia unor mase paravertebrale vizibile radiologic. Datorită capacităţii măduvei osoase de a creşte eritropoieza de 6-8 ori peste rata hemolizei, anemia este de obicei blândă sau moderată şi poate fi chiar absentă la un individ aparent sănătos. Mecanismele compensatorii pot fi temporar afectate de episoade de hipoplazie eritroidă, precipitate de infecţii, în special cu parvovirusuri. Splenomegalia este frecvent întâlnită în sferocitoza ereditară. Rata hemolizei poate să crească tranzitoriu în timpul infecţiilor sistemice, ceea ce duce la splenomegalie. Ocazional, pot să apară ulcere cronice ale gambelor, similare celor observate în siclemie.

Anomalia eritrocitară caracteristică este prezenţa sferocitelor (**Planşa IV-10**). Volumul eritrocitar mediu (VEM) este, de obicei, normal sau uşor scăzut, iar concentraţia hemoglobinei eritrocitare medii (CHEM) este crescută până la 350-400 g/l. Gradul sferocitozei poate fi evaluat cantitativ prin determinarea fragilităţii osmotice a eritrocitelor prin expunerea la soluţii hipoosmotice care determină un influx de apă (figura 109-1). Deoarece sferocitele au o suprafaţă scăzută raportată la unitatea de volum, ele au o posibilitate scăzută de a absorbi apă şi, deci, liza se produce la o concentraţie salină mai mare decât la celulele normale. La examenul microscopic, sferocitele sunt detectate, de obicei, ca celule mici, fără hipocromie centrală. Totuşi, de obicei, nu influenţează testul de fragilitate osmotică, cu excepţia cazului când reprezintă mai mult de 1-2% din populaţia totală de eritrocite. Sferocitoza ereditară se caracterizează, de asemenea, printr-o creştere marcată a fragilităţii osmotice a eritrocitelor după incubaţia sterilă a sângelui integral pentru 24 h la 37°C. Se foloseşte, de asemenea, testul de autohemoliză, care măsoară hemoliza spontană ce apare după 48 h de incubaţie sterilă. În sferocitoza ereditară, aproximativ 10-50% din eritrocite sunt lizate (faţă de mai puţin de 4% la eritrocitele normale). Autohemoliza acestor eritrocite este prevenită în mai mare măsură prin adaosul de glucoză înaintea incubării.

PATOGENEZA Anomalia moleculară în sferocitoza ereditară implică proteinele citoscheletului, în principal acelea responsabile pentru fixarea dublului strat lipidic de reţeaua citoscheletală subiacentă. Aproape toţi pacienţii au un deficit semnificativ de spectrină, care este uneori secundar unui deficit molecular ereditar al acestei proteine. Aproximativ 50% din pacienţi au un defect la nivelul ankirinei, proteina ce formează o punte între proteina 3 şi spectrină (figura 109-2). Cei care au o transmitere ereditară recesivă a defectului ankirinei dezvoltă o anemie mai severă decât cei cu forma – mai frecventă – de transmitere dominantă. Aproximativ 25% din pacienţi au o mutaţie la nivelul proteinei 3, conducând la un deficit al acestei proteine şi la o anemie uşoară, cu transmitere dominantă. Cei mai mulţi din restul de 25% au mutaţii ale spectrinei, ducând la afectarea sintezei sau autoîmbinării; deficitul de β-spectrină este, în general, uşor, cu transmitere dominantă, în timp ce deficitul de α-spectrină este sever, având transmitere recesivă. Deoarece dublul strat lipidic nu este bine ancorat când aceste proteine sunt deficitare, o parte din acesta se pierde prin veziculaţie, având ca rezultat o celulă mai sferică şi mai puţin deformabilă. Datorită formei şi rigidităţii lor, sferocitele nu pot traversa interstiţiile splenice, în special acelea aflate în vecinătatea sinusurilor venoase, şi ele sunt expuse unui mediu în care rata lor metabolică crescută nu poate fi susţinută, producându-se o scădere suplimentară a suprafeţei membranei. Această „condiţionare" produce o subpopulaţie de eritrocite hipersferoidale în sângele periferic.

DIAGNOSTIC Sferocitoza ereditară trebuie diferenţiată de anemiile hemolitice cu sferocitoză asociate cu autoanticorpi antieritrocitari. Istoricul familial de anemie sau/şi splenectomie poate fi de ajutor, atunci când este prezent. Diagnosticul sferocitozei imune este de obicei stabilit cu uşurinţă printr-un test Coombs direct pozitiv (vezi mai jos). Sferocitele pot fi, de asemenea, întâlnite în asociaţie cu hemoliza indusă de splenomegalie la pacienţii cu ciroză sau infecţii cu Clostridium

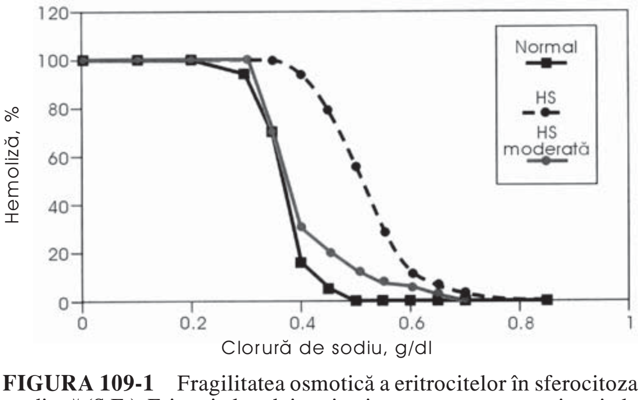


FIGURA 109-1 Fragilitatea osmotică a eritrocitelor în sferocitoza ereditară (S.E.). Eritrocitele a doi pacienţi sunt comparate cu eritrocitele normale.

și în mușcături ale anumitor șerpi veninoși (datorită acțiunii fosfolipazelor asupra membranei). Câteva sferocite se pot observa în cursul unei largi varietăți de afecțiuni asociate cu hemoliză, în special deficitul de glucoză-6-fosfat dehidrogenază (G6PD).

℞ TRATAMENT

Splenectomia corectează în mod adecvat anemia, deși defectul eritrocitar și consecințele lui morfologice persistă. Riscul operator este scăzut. Durata de supraviețuire a eritrocitelor după splenectomie este normală sau aproape de normal; dacă nu este așa,trebuie luată în considerație existența unei spline accesorii sau a unui alt diagnostic. Datorită potențialului de formare a calculilor biliari și al apariției hipoplaziei măduvei osoase sau al crizelor de hemoliză, splenectomia trebuie practicată doar la indivizii simptomatici; colecistectomia nu trebuie să fie făcută fără splenectomie, deoarece se pot produce calculi biliari intrahepatici. Splenectomia la copii trebuie temporizată, dacă este posibil, până la vârsta de 4 ani, pentru a reduce riscul infecțiilor severe cu germeni gram pozitivi încapsulați. Vaccinul pneumococic polivalent ar trebui administrat la toți pacienții la care se practică splenectomia. La pacienții cu hemoliză, trebuie administrat acid folic în mod profilactic (1 mg/zi).

Eliptocitoza și pyropoikilocitoza ereditară Eritrocitele de formă ovală sau eliptică sunt întâlnite, de obicei, la păsări, reptile, cămile și lame; totuși, ele sunt prezente în număr apreciabil la oameni doar în *eliptocitoza ereditară*, o afecțiune care se transmite autozomal dominant și afectează 1:4000-5000 din populație, o frecvență similară cu cea a sferocitozei ereditare (rareori, pacienții cu afecțiuni mielodisplazice ale măduvei osoase pot avea eliptocitoză dobândită). Forma eliptică este dobândită prin deformarea celulelor la traversarea microcirculației, fără revenirea la forma biconcavă inițială. La indivizii cei mai afectați, există o anomalie structurală a spectrinei eritrocitare, care conduce la afectarea asamblării citoscheletului. În unele familii, indivizii afectați au un deficit al proteinei membranare eritrocitare 4.1, care are un rol important în stabilizarea interacției dintre spectrină și actină în citoschelet (vezi figura 109-2). Homozigoții cu absența totală a acestei proteine au o hemoliză mult mai marcată. În Asia de Sud-Est există o incidență crescută a ovalocitozei ereditare, în care o mică deleție internă a proteinei 3 face ca membrana să devină rigidă și conferă rezistență împotriva malariei.

Marea majoritate a pacienților manifestă doar o hemoliză blândă, cu niveluri de hemoglobină peste 120 g/l, reticulocite sub 4%, niveluri scăzute de haptoglobină și o durată de supraviețuire a eritrocitelor puțin sub limita normală. La 10-15% din pacienți, cu rata hemolizei este semnificativ crescută, cu un timp de înjumătățire a eritrocitelor scăzut până la 5 zile și reticulocite până la 20%. Nivelul hemoglobinei scade rareori sub 90-100 g/l. Distrucția eritrocitelor se produce predominant în splină, care este mărită la pacienții cu hemoliză manifestă. Hemoliza este corectată prin splenectomie.

Atât în variantele anemice, cât și în cele neanemice ale acestei afecțiuni, cel puțin 25% și mai frecvent peste 75% din eritrocite au o formă eliptică, cu un raport axial (lățime pe lungime) sub 0,78. Pacienții cu hemoliză prezintă frecvent microovalocite, eritrocite cu formă bizară și fragmente eritrocitare, numărul lor crescând după splenectomie. Gradul hemolizei nu se corelează cu procentajul eliptocitelor. Fragilitatea osmotică este, de obicei, normală, dar poate fi crescută la pacienții cu hemoliză manifestă.

Piropoikilocitoza ereditară Este înrudită cu eliptocitoza ereditară, întrucât ambele au fost întâlnite în aceași familie. Piropoikilocitoza ereditară este o afecțiune rară, caracterizată prin eritrocite cu forme bizare, microcitare, care hemolizează la temperaturi de 44-45°C (în contrast cu valoarea normală de 49°C a instabilității termice). Aceasta rezultă în urma unui deficit a spectrinei și a unei anomalii în autoasamblarea spectrinei. Hemoliza, care este de obicei severă, este diagnosticată în copilărie și răspunde parțial la splenectomie.

Stomatocitoza ereditară Stomatocitele sunt eritrocite care au o față concavă și cealaltă convexă. Aceasta are ca efect o zonă centrală palidă, ca o fantă pe frotiu. Sindromul de anemie hemolitică ereditară cu stomatocite este moștenit autozomal dominant. Eritrocitele au o permeabilitate crescută pentru sodiu și potasiu, care este compensată prin creșterea transportului activ al acestor cationi. La unii pacienți, eritrocitul este mărit ca volum, cu un exces de ioni și apă și o scădere a concentrației hemoglobinei eritrocitare medii (stomatocite hiperhidratate

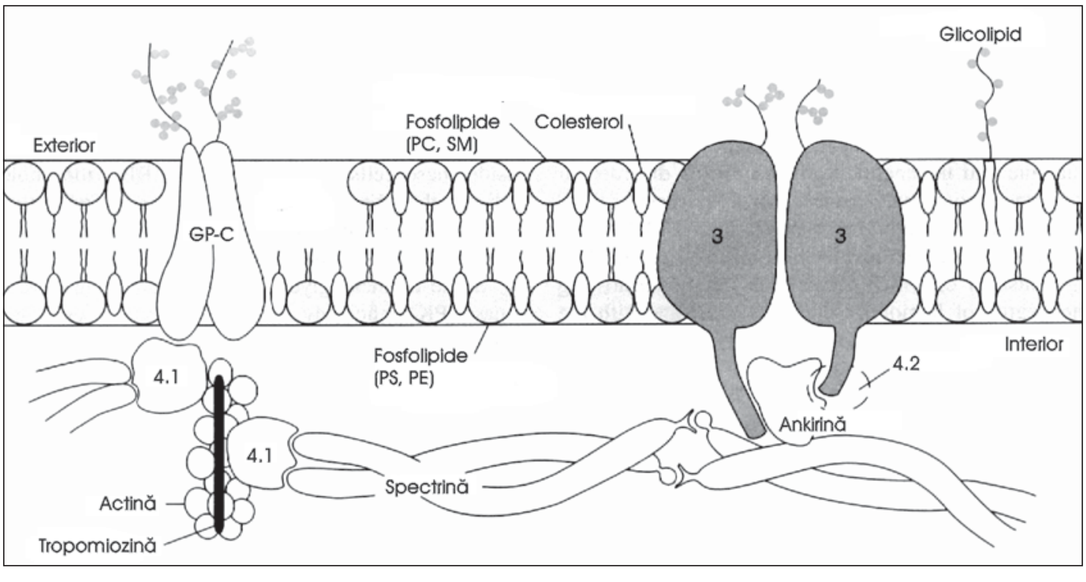


FIGURA 109-2 Diagrama unei secțiuni transversale prin membrana eritrocitară. Spectrina, actina, tropomiozina și proteina 4.1 formează o rețea care tapetează suprafața internă a membranei. Alte proteine, precum glicoforinele (G.P.) și proteina 3 (canalul de transport al anionilor), traversează dublul strat lipidic. Lanțurile polizaharidice lungi sunt atașate covalent la aceste proteine și la glicolipide pe suprafața externă a celulei. Ankirina și proteina 4.2 formează o punte între spectrină și o fracțiune a proteinei transportoare de anioni. Proteina 4.1 se leagă de glicoforină (G.P.). Fosfolipidele din dublul strat includ fosfatidilcolina (P.C.) și sfingomielina (S.M.), care sunt localizate, în principal, pe suprafața externă a membranei, precum și fosfatidilserina (P.S.) și fosfatidiletanolamina (P.E.), care sunt localizate în principal pe suprafața internă a membranei.

„hidrocitoză“); la mulți dintre acești pacienți, lipsește proteina 7.2 (stomatina) din membrana eritrocitară. La alți pacienți, celula roșie este încrețită, cu un conținut scăzut de ioni și apă și o concentrație a hemoglobinei eritrocitare medii crescută (stomatocite deshidratate, „desiccitoză“ sau „xerocitoză“). Acei pacienți la care eritrocitele sunt hiperhidratate prezintă pe frontiul uscat stomatocite adevărate. Stomatocitele deshidratate, pe frotiul fixat, au morfologia celulelor în țintă. În ambele cazuri, eritrocitele au o formă de cupă sau bol când sunt examinate pe frotiul proaspăt. Fragilitatea osmotică este crescută la stomatocitele hiperhidratate și scăzută la cele deshidratate. Autohemoliza este crescută și se corectează prin glucoză. Eritrocitele cărora le lipsesc proteinele Rh (celule Rh nul) sunt stomatocite și au durată de viață scăzută.

Majoritatea pacienților au splenomegalie și o anemie blândă. Splenectomia reduce, dar nu corectează în totalitate procesul de hemoliză; indicațiile sale sunt aceleași ca în sferocitoza ereditară.

Defecte enzimatice eritrocitare În timpul maturației, eritrocitul își pierde nucleul, ribozomii și mitocondriile și prin aceasta capacitatea de sinteză proteică și fosforilare oxidativă. Eritrocitul matur circulant are un metabolism intermediar relativ simplu (figura 109-3), în concordanță cu necesitățile metabolice modeste. ATP trebuie să fie generată prin calea Embden-Meyerhof pentru a activa pompa ionică ce menține mediul ionic în interiorul eritrocitului. Cantități mai mici de energie sunt necesare pentru păstrarea fierului din hemoglobină în starea feroasă (Fe^{2+}) și probabil pentru reînnoirea lipidelor membranei eritrocitare. Aproximativ 10% din glucoza consumată de eritrocite este metabolizată prin șuntul hexozomonofosfaților (figura 109-3). Această cale protejează atât hemoglobina, cât și membrana de oxidanții exogeni, incluzând și unele medicamente.

Studii ale defectelor enzimatice eritrocitare au furnizat informații valoroase asupra controlului metabolismului eritrocitelor normale. În figura 109-3 este prezentat un număr mare de defecte enzimatice specifice ce afectează calea glicolitică sau șuntul hexozo-monofosfaților. Multe dintre aceste anomalii enzimatice par să fie prezente doar la nivelul eritrocitelor. Durata medie lungă de viață a eritrocitelor și incapacitatea de a sintetiza proteine reprezintă o încercare pentru stabilitatea enzimelor sale. Prin urmare, o mutație ce are drept rezultat o stabilitate scăzută va fi detectată mai rapid în eritrocite comparativ cu alte țesuturi capabile să-și reînoiască enzimele instabile.

Defecte ale căii Embden-Meyerhof Au fost raportate deficite ale multor enzime ale căii Embden-Meyerhof (calea glicolitică) (figura 109-3). În general, toate aceste enzimopatii au aspecte fiziopatologice și clinice asemănătoare. Pacienții prezintă o anemie hemolitică congenitală nonsferocitară de severitate variabilă. Eritrocitele au deseori un deficit relativ de ATP, având în vedere vârsta lor tânără. Ca rezultat, apare o pierdere crescută de potasiu din eritrocite. Anomaliile morfologiei eritrocitare (vezi mai jos) indică afectarea secundară a membranei celulare, datorită defectului enzimatic. Aceste eritrocite sunt mai rigide și astfel mai rapid sechestrate de sistemul fagocitar mononuclear.

Unele dintre aceste deficite enzimatice glicolitice, cum ar fi cel de piruvatkinază (PK) sau hexokinază, sunt localizate în eritrocite, fără o anomalie metabolică manifestă a leucocitelor sau a altor celule care au fost studiate; în cazul deficitului de PK, acesta e datorat producerii limitate a izoenzimelor specifice în eritrocite. În alte afecțiuni, deficitul enzimatic este mai extins. Deficitul de glucozo-fosfat-izomerază sau fosfoglicerat kinază implică, de asemenea, leucocitele, deși indivizii afectați nu au o anomalie aparentă a funcției globulelor albe. Persoanele cu deficit de triozo-fosfat-izomerază au un nivel scăzut al enzimei în leucocite, celule musculare și lichidul cerebrospinal. Mai mult, acestea prezintă o afectare neurologică progresivă. Unii pacienți cu deficit de fosfofructokinază prezintă o miopatie.

Dintre deficiențele enzimelor glicolitice, aproximativ 95% se datorează deficitului de PK și aproximativ 4% deficitului de glucozo-fosfat-izomerază. Restul, prezentate în figura 109-3, sunt extrem de rare. Majoritatea au fost întâlnite în familii izolate. Deficitul de PK presupune un număr de substituiri ale diferitelor nucleotide și, deci, de înlocuiri ale aminoacizilor. Unele dintre acestea conduc la reducerea reacțiilor cu substratul (fosfoenolpiruvat), o creștere moleculară (fructozo 1,6 difosfat)

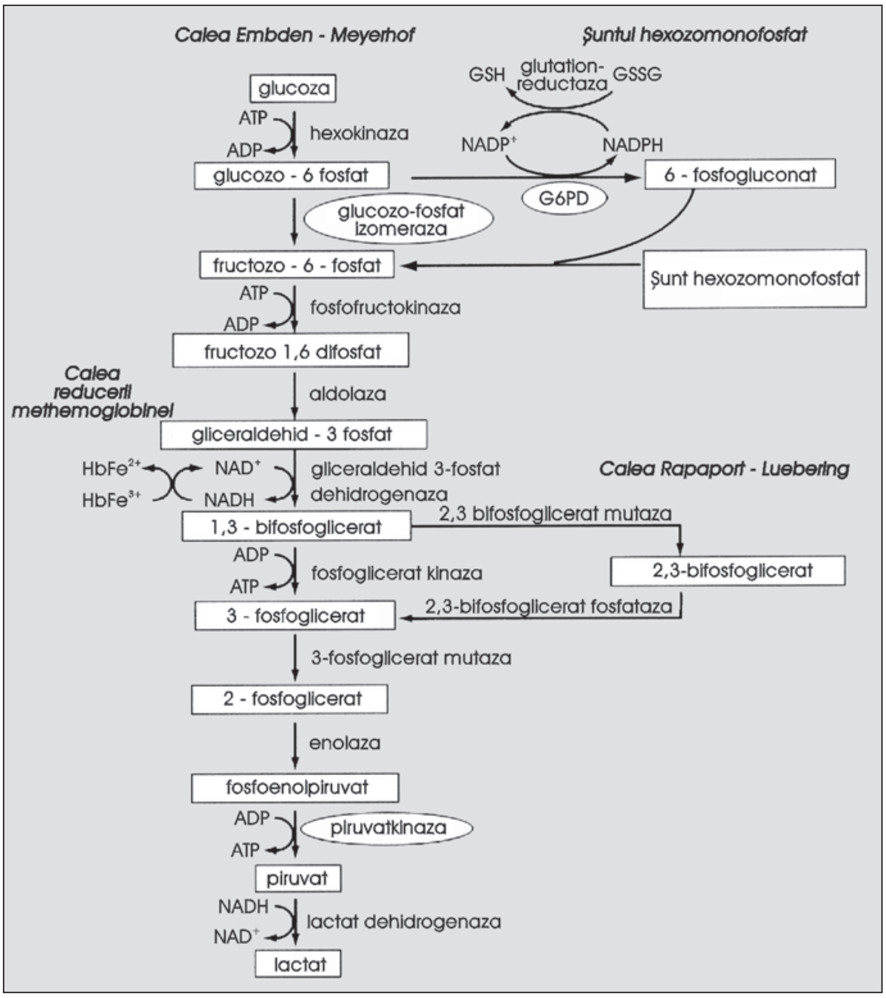


FIGURA 109-3 Căile metabolice ale eritrocitului. Patru căi metabolice mențin funcția hemoglobinei și integritatea membranei. Calea Embden - Meyerhof (glicoliza) generează ATP pentru energie și susținerea membranei. Calea reducerii methemoglobinei menține hemoglobina în stare redusă. Șuntul hexozomonofosfat generează NADPH, care este utilizat pentru a reduce glutationul, ceea ce protejează eritrocitul împotriva stress-ului oxidant. Calea Rapaport - Luebering controlează afinitatea pentru oxigen a hemoglobinei prin reglarea nivelului 2,3 bifosfogliceratului. Stările de deficit enzimatic în ordinea prevalenței: glucozo-6 fosfatdehidrogenaza (G6PD) >>> piruvatkinaza > glucozo-6-fosfatizomeraza > rare deficite ale altor enzime din căile metabolice. Cele mai frecvente deficiente enzimatice sunt încercuite.

sau ADP. Astfel, există o variaţie considerabilă a manifestărilor clinice şi de laborator la indivizii cu deficit de PK. Majoritatea acestor pacienţi sunt heterozigoţi care au moştenit defecte enzimatice diferite de la fiecare dintre părinţi. Manifestările clinice ale altor defecte enzimatice glicolitice mai puţin comune sunt, de asemenea, variate.

Majoritatea deficitelor enzimelor glicolitice sunt transmise în mod autozomal recesiv. Astfel, părinţii pacienţilor afectaţi sunt heterozigoţi. Heterozigoţii au, în general, o activitate enzimatică la jumătate din nivelurile normale, mai mult decât adecvată pentru o funcţie metabolică normală. Astfel, aceşti indivizi sunt complet asimptomatici. Întrucât frecvenţa genei pentru acest grup de enzimopatii este scăzută, nu este surprinzător faptul că veritabilii homozigoţi sunt deseori descendenţii unor căsătorii consanguine. Mai adesea, indivizii afectaţi sunt heterozigoţi. Deficitul de fosfoglicerat kinază este moştenit ca o afecţiune legată de sex. Pacienţii de sex masculin au o anemie hemolitică severă, în timp ce purtătoarele de sex feminin pot avea un proces hemolitic blând.

MANIFESTĂRI CLINICE Pacienţii cu hemoliză severă prezintă, de obicei în timpul copilăriei, anemie, icter şi splenomegalie. Alte stigmate de hemoliză cronică pot fi observate ocazional.

MODIFICĂRI DE LABORATOR Pacienţii au o anemie normocitară (sau uşor macrocitară), normocromă, cu reticulocitoză. La cei cu deficit de PK, pe frotiul periferic apar eritrocite cu forme bizare şi eritrocite fragmentate. Sferocitele sunt, de obicei, puţin frecvente sau absente. De aici denumirea de *anemie hemolitică congenitală nonsferocitară* care a fost atribuită acestor afecţiuni. Spre deosebire de sferocitoza ereditară, fragilitatea osmotică a sângelui proaspăt este de obicei normală. Incubaţia evidenţiază o populaţie de eritrocite cu fragilitate osmotică crescută şi această anomalie nu este corectată prin adaos de glucoză.

Diagnosticul acestui grup de anemii depinde de teste enzimatice specifice; trebuie avut grijă să furnizăm concentraţia optimă de substrat, astfel încât să fie detectate acele variante cu afinitate joasă pentru substrat sau molecule mărite. O anomalie a cineticii enzimatice, diferenţe în mobilitatea electroforetică, pH-ul optim sau stabilitatea la căldură pot fi utile pentru demonstrarea heterogenităţii variantelor enzimatice.

Rx TRATAMENT

Majoritatea pacienţilor nu necesită tratament. Celor cu hemoliză severă trebuie să li se administreze un supliment zilnic de acid folic (1 mg/zi). Transfuziile de sânge pot fi necesare în cursul unei crize hipoplastice. Femeile cu deficit de PK pot deveni foarte anemice în timpul sarcinii, uneori conducând la prima diagnosticare a bolii.

Datorită defectului enzimatic, celulele tinere (reticulocitele) sunt dependente de respiraţia mitocondrială, mai degrabă decât de glicoliză, pentru menţinerea ATP. Totuşi, în mediul hipoxic din splină, metabolismul aerob este redus, iar celulele cu depleţie de ATP sunt distruse in situ. Reticulocitele sunt normal reţinute în splină pentru 24-48 ore. Pacienţii cu deficit de PK pot beneficia de splenectomie, deoarece ei pot avea o creştere marcată a reticulocitelor circulante. Pacienţii cu deficit de glucozo-fosfat-izomerază pot beneficia, de asemenea, de splenectomie. Nu există informaţii suficiente care să indice că această operaţie ar putea fi benefică la indivizii cu alte enzimopatii glicolitice.

Defecte ale şuntului hexozo-monofosfaţilor Eritrocitul normal este bine dotat pentru a se proteja împotriva unui agent oxidant. În cursul expunerii la un drog sau toxină care induc generarea de radicali liberi de oxigen, cantitatea de glucoză metabolizată prin şuntul hexozo-monofosfaţilor creşte de mai multe ori. În acest mod, glutationul redus este regenerat, protejând de oxidare grupările sulfhidril ale hemoglobinei şi membrana eritrocitară. Indivizii cu un defect ereditar al şuntului hexozo-monofosfaţilor sunt incapabili să menţină un nivel adecvat al glutationului redus în eritrocite. Ca rezultat, grupările sulfhidril ale hemoglobinei se oxidează şi hemoglobina tinde să precipite în interiorul eritrocitelor, formând corpi Heinz.

Printre defectele congenitale ale acestui şunt, cel mai frecvent este de departe deficitul de *G-6-PD*. El afectează peste 200 milioane de oameni pe tot globul; ca şi hemoglobina S, conferă pacientului protecţie parţială împotriva malariei, oferind un mediu ostil merozoitului. Ca şi la celelalte enzimopatii glicolitice heterogenitatea genetică a indivizilor afectaţi este considerabilă. Într-adevăr, au fost descrise peste 400 de variante de G-6-PD. Anomalii primare ale ADN sau ale secvenţei proteice au fost stabilite la un număr de variante de G-6-PD; în aproape toate cazurile, alterarea rezidă în substituţia uneia sau mai multor baze, conducând la o înlocuire a aminoacidului şi nu la o deleţie la nivelul proteinei. Dovada anomaliei structurale constă în diferenţele de mobilitate electroforetică, cinetică enzimatică, pH optim şi stabilitate termică. Aceste diferenţe au ca rezultat o mare variabilitate a severităţii clinice, mergând de la anemia hemolitică nonsferocitară fără stress oxidant demonstrabil (în special la scurt timp după naştere), la anemii hemolitice apărute doar ca urmare a unui stress oxidant mai mult sau mai puţin marcat, până la anemii nedectabile clinic. Tipul normal de G-6-PD este denumit tipul B. Aproximativ 20% din indivizii cu origine africană au o G-6-PD (denumită A +) care diferă printr-un aminoacid şi este distinctă electroforetic, dar are o funcţie normală. Printre variantele de G-6-PD cu semnificaţie clinică, cea mai comună este tipul A –, datorat substituirii a două baze şi întâlnit mai ales la indivizii originari din Africa Centrală. Tipul A – G-6-PD are aceeaşi mobilitate electroforetică ca tipul A +, dar este instabil şi are proprietăţi cinetice anormale. Această variantă este întâlnită la aproximativ 11% din bărbaţii cu descendenţă africană din Statele Unite. O a doua variantă de G-6-PD se întâlneşte la populaţiile din jurul Mediteranei, în special la sardinieni şi la evreii sefarzi; această variantă este mult mai severă decât varianta A - şi poate produce anemia hemolitică nonsferocitară. O a treia variantă relativ frecventă şi mai puţin severă apare la populaţia din sudul Chinei.

Gena pentru G-6-PD este localizată pe cromozomul X. Astfel, deficitul are o transmitere legată de sex. Bărbaţii afectaţi (hemizigoţi) moştenesc gena anormală de la mamă, care sunt de obicei purtătoare (heterozigote). Datorită inactivării unuia din cei doi cromozomi X (ipoteza Lyon; vezi capitolul 65), heterozigoţii au două populaţii de eritrocite normale şi cu deficit de G-6-PD. Majoritatea femeilor purtătoare sunt asimptomatice. Cele care au o proporţie mare de celule deficitare se aseamănă cu bărbaţii hemizigoţi. Activitatea G-6-PD scade în mod normal cu aproximativ 50% în timpul vieţii de 120 de zile a eritrocitelor. Această scădere este moderat accelerată la eritrocitele A – şi marcată la eritrocitele ce conţin varianta mediteraneană. Indivizii cu varianta A – pot avea o durată de viaţă a eritrocitelor uşor scurtată, dar nu sunt anemici. Problemele clinice apar doar atunci când este supus unui anumit tip de stress din mediu. Cel mai des, episoadele de hemoliză sunt declanşate de infecţii virale şi bacteriene. Mecanismul este necunoscut. În plus, drogurile sau toxinele cu potenţial oxidant pentru eritrocite determină hemoliza la indivizii cu deficit de G-6-PD (tabelul 109-4). Dintre acestea, sulfamidele, antimalaricele şi nitrofurantoinul sunt cele mai frecvent incriminate. Deşi aspirina a fost menţionată frecvent ca un agent probabil, nu are nici un efect dăunător la indivizii A –. Ingestia accidentală a unor compuşi toxici, cum ar fi naftalina (folosită împotriva moliilor), poate produce o hemoliză severă. În sfârşit, acidoza metabolică poate precipita un episod de hemoliză la subiecţii cu deficit de G-6-PD.

ASPECTE CLINICE ŞI DE LABORATOR Pacientul poate prezenta o criză hemolitică acută în câteva ore de la expunerea la

agentul oxidant. În cazurile severe, pot să apară hemoglobinurie și colaps vascular periferic. Întrucât doar populația de eritrocite îmbătrânite este distrusă cu rapiditate, criza hemolitică este de obicei autolimitată, chiar dacă expunerea la oxidant continuă. La bărbații de culoare cu varianta A –, masa eritrocitară scade cu cel mult 25-30%. În timpul perioadei de hemoliză acută, scăderea rapidă a hematocritului este însoțită de o creștere a hemoglobinei plasmatice și a bilirubinei neconjugate și de o scădere a haptoglobinei plasmatice. Oxidarea hemoglobinei duce la formarea corpilor Heinz, care pot fi vizualizați printr-o colorație supravitală, cum ar fi cea cu cristal violet. Totuși, corpii Heinz nu sunt observați de obicei după prima zi de hemoliză, deoarece aceste incluzii sunt îndepărtate cu rapiditate de către splină. Îndepărtarea lor duce la apariția „celulelor ciupite", eritrocite care și-au pierdut o porțiune periferică a celulei. Pierderile multiple duc la formarea fragmentelor eritrocitare. De asemenea, pot să fie prezente sferocite în număr mic. Indivizii cu tipul mediteranean de G-6-PD au o enzimă mult mai instabilă și de aceea o activitate enzimatică mult mai scăzută decât negrii cu varianta A –. Ca rezultat, ei au manifestări clinice mult mai severe. Unii au o anemie hemolitică cronică, chiar în absența expunerii la oxidanți. O minoritate din acești pacienți sunt extrem de sensibili la fasolea fava și vor dezvolta o criză hemolitică fulminantă după expunere. Oxidanții din *Vicia fava* sunt două β-glicozide ale căror aglicone, când se autooxidează, produc radicali liberi de oxigen. Incidența favismului este foarte variabilă; aceasta se poate datora variațiilor în concentrația, absorbția sau în metabolismul agliconelor. Favismul nu se întâlnește la indivizii cu varianta A –.

Diagnosticul deficitului de G-6-PD trebuie avut în vedere la orice individ, în special la bărbații cu origine africană sau mediteraneană de culoare, care prezintă un episod de hemoliză acută. Pacientul trebuie chestionat cu atenție în ce privește o posibilă expunere la agenți oxidanți. Există un număr de teste de screening disponibile pentru stabilirea diagnosticului. Totuși, întrucât deficitul se manifestă în special la eritrocitele îmbătrânite, se poate obține un test fals-negativ în cursul episodului de hemoliză, atunci când există o proporție mare de eritrocite tinere. Repetarea testelor diagnostice poate fi necesară după ce pacientul a fost recuperat.

℞ TRATAMENT

Întrucât hemoliza la pacienții cu deficit de A – G-6-PD este de obicei autolimitată, tratamentul specific nu este necesar. Splenectomia nu pare să aducă vreun beneficiu pacienților mediteraneeni cu hemoliză cronică. Transfuziile de sânge sunt rareori indicate. Dacă un pacient dezvoltă un episod hemolitic sever, cu hemoglobinurie, este importantă menținerea debitului urinar.

Atenția trebuie să fie îndreptată către *prevenirea* episoadelor de hemoliză. Infecțiile trebuie tratate prompt. Subiecții cu deficit de G-6-PD trebuie preveniți de riscul pe care îl reprezintă drogurile oxidante și fasolea fava. Orice pacient cu origine africană sau mediteraneană căruia i se va administra un drog oxidant trebuie investigat pentru un deficit de G-6-PD.

ALTE DEFECTE ALE ȘUNTULUI HEXOZO-MONOFOSFAȚILOR În unele familii a fost întâlnit un deficit congenital al glutationului din eritrocite, datorat unui defect al uneia din cele două enzime responsabile pentru sinteza acestui tripeptid. Indivizii afectați au o anemie hemolitică cu corpi Heinz ce este agravată de drogurile oxidante. Deficitul de glutation reductază a fost raportat, dar relația sa cu hemoliza semnificativă clinic nu este bine stabilită. Uneori deficitul poate fi corectat prin administrarea de riboflovină (5 mg/zi). Au fost semnalate, de asemenea, deficite de glutation peroxidază și 6-fosfogluconat dehidrogenază, dar, din nou, asocierea lor cu hemoliza este incertă.

Tabelul 109-4

Droguri ce produc hemoliză la subiecții cu deficit de G-6-PD

Antimalarice: Primaquine, pamaquine, dapsonă
Sulfonamide: Sulfametoxazol
Nitrofurantoin
Analgezice: Acetanilidă
Diverse: Vitamina K (forma hidrosolubilă), doxorubicină, albastru de metilen, acid nalidixic, furazolidonă, niridazol, fenazopiridină

Alte defecte enzimatice Anemia hemolitică poate fi produsă uneori de anomalii ale enzimelor metabolismului nucleotidelor. Se întâlnesc din ce în ce mai multe cazuri de indivizi cu un deficit de pirimidin 5'-nucleotidază. Eritrocitele acestora au numeroase punctații bazofile, deoarece ARNm celular nu este adecvat metabolizat. Anemia hemolitică a fost, de asemenea, semnalată la indivizii ale căror eritrocite au niveluri supranormale de adenozin deaminază și niveluri relativ scăzute de ATP.

Hemoglobinopatiile Siclemia reprezintă o formă importantă de anemie hemolitică congenitală. Mai puțin frecvent, hemoliza se poate datora transmiterii ereditare a unei variante de hemoglobină instabilă. În β-talasemia majoră sau medie, anemia este datorată unei combinații de eritropoieză ineficientă și hemoliză a celulelor circulante. Aceste afecțiuni ale hemoglobinei sunt discutate în capitolul 109.

ANEMIILE HEMOLITICE DOBÂNDITE La pacienții cu anemii hemolitice dobândite, eritrocitele sunt normale, dar sunt distruse prematur, datorită unei leziuni dobândite în circulație; singura excepție sunt afecțiunile rare caracterizate prin displazia dobândită a celulelor măduvei osoase și producerea unor eritrocite anormale structural și funcțional. Leziunea care apare poate fi mediată de anticorpi sau toxine care determină o moarte prematură a eritrocitelor sau se poate datora vicisitudinilor întâlnite în circulație, incluzând hiperactivitatea sistemului fagocitelor mononucleare sau liza traumatică prin stânjenirea naturală sau artificială a fluxului sanguin laminar. Anemiile hemolitice dobândite pot fi clasificate în cinci categorii (vezi tabelul 105-5).

Hipersplenismul Splina are o eficiență particulară în sechestrarea și distrugerea eritrocitelor cu defecte minime, deseori atât de mici încât nu pot fi detectate prin tehnici in vitro. Această capacitate unică a splinei de a filtra eritrocitele moderat afectate este rezultatul anatomiei neobișnuite a vascularizației (vezi capitolul 61). Aproape tot sângele care

Tabelul 109-5

Cauze ale anemiilor hemolitice dobândite

I. Sechestrare
II. Imune
  A. Anticorpi reactivi la cald (IgG)
  B. Anticorpi IgM reactivi la rece (boala aglutininelor la rece)
  C. Anticorpi IgG reactivi la rece (hemoglobinuria paroxistică la rece)
  D. Anticorpi dependenți de droguri
    1. Autoimune
    2. Haptene
III. Anemia hemolitică traumatică
  A. Hemoliza de impact
  B. Defecte macrovasculare - proteze
  C. Cauze microvasculare
    1. Purpura trombocitopenică trombotică / sindromul hemolitic - uremic
    2. Alte cauze de anomalii microvasculare
    3. Hemoliza intravasculară diseminată
IV. Anemia hemolitică datorită efectelor toxice pe membrană
  A. Anemia hemolitică având celule cu pinten
  B. Toxine externe
    1. Mușcături de animale sau păianjeni
    2. Metale (ex., cupru)
    3. Compuși organici
V. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă

circulă prin splină curge rapid din arteriolele pulpei albe în sinusurile pulpei roșii și apoi în sistemul venos. În contrast, o mică parte din fluxul sanguin splenic (normal 1-2%) trece în „zona marginală“ a pulpei albe limfatice. Deși celulele care ocupă această zonă nu au funcție fagocitară, ele servesc drept un filtru mecanic care oprește trecerea celulelor sanguine cu leziuni severe. Când eritrocitele părăsesc această zonă și intră în pulpa roșie, ele pătrund în cordoanele înguste bogate în macrofage, acestea fiind terminale, dar comunicând cu sinusurile prin mici orificii situate între celulele ce delimitează sinusurile. Aceste orificii, cu un diametru mediu de 3 mm, testează capacitatea de deformare a eritrocitelor(4,5 mm în diametru). Eritrocitele care nu pot trece prin acest filtru splenic sunt înglobate de celulele fagocitare și distruse (vezi figura 61-1).

Splina normală reține reticulocitele pentru 1-2 zile, dar nu distruge eritrocitele normale decât atunci când acestea devin îmbătrânite. Totuși, situația se schimbă dacă există splenomegalie. Splenomegalia este de obicei produsă de afecțiunile înfiltrative, cum ar fi bolile mieloproliferative (capitolul 111), limfoamele (capitolul 113) și tezaurismoze, precum boala Gaucher (capitolul 346), precum și de afecțiuni inflamatorii sistemice ce duc la hipertrofia splinei sau boli ce produc splenomegalie congestivă, în special ciroza hepatică și tromboza venelor splenice, portale sau hepatice. Splenomegalia poate conduce la creșterea distrugerii celulelor sanguine, inclusiv a eritrocitelor. Aceasta se produce în parte datorită trecerii sângelui printr-un mediu relativ sărac în substanțe nutritive, dar bogat în celule fagocitare. Hemoliza este cel mai puțin predictibilă în afecțiunile infiltrative ale splinei, când poate exista o splenomegalie importantă, fără hemoliză aparentă, întrucât splenomegalia inflamatorie și congestivă sunt de obicei asociate cu o scurtare ușoară sau moderată a duratei de viață a eritrocitelor, asociind o mai marcată granulocitopenie și trombocitopenie (hipersplenism). Pacienții cu citopenie suficient de severă pentru a produce simptome beneficiază, în general, în urma splenectomiei.

Cauze imunologice de hemoliză Hemoliza imună la adulți este de obicei indusă de anticorpi IgG sau IgM cu specificitate pentru antigenele asociate eritrocitelor pacientului (adesea numiți „autoanticorpi“) (tabel 109-6); rareori, eritrocitele transfuzate pot fi hemolizate de alloanticorpi direcționați împotriva antigenelor străine de pe aceste celule (capitol 115).

Testul Coombs antiglobulină este principala metodă utilizată pentru diagnosticul hemolizei autoimune. Acest test se bazează pe capacitatea anticorpilor specifici pentru imunoglobuline (în special IgG) sau componentele complementului (în special C3) de a aglutina eritrocitele, dacă aceste imunoproteine serice umane sunt prezente pe suprafața eritrocitului. În *testul Coombs direct,* este determinată capacitatea anticorpilor anti-IgG sau anti-C3 de a aglutina eritrocitele pacientului. Prezența sau

Tabelul 109-6

Utilizarea testului Coombs direct în diagnosticul cauzelor de anemie hemolitică autoimună

Reacția cu:		
Anti-IgG	**Anti-C3**	**Cauze**
Da	Nu	Anticorpi anti-Rh, hemoliză produsă de α-metildopa sau penicilină; nu se întâlnește în LES
Da	Da	Anticorpi față de antigenele glicoproteice, LES
Nu	Da	Anticorpi reactivi la rece (aglutinine sau anticorpi Donath-Landsteiner), majoritatea anticorpilor produși de medicamente, anticorpi IgM, anticorpi IgG cu afinitate scăzută, activarea complementului prin complexe imune

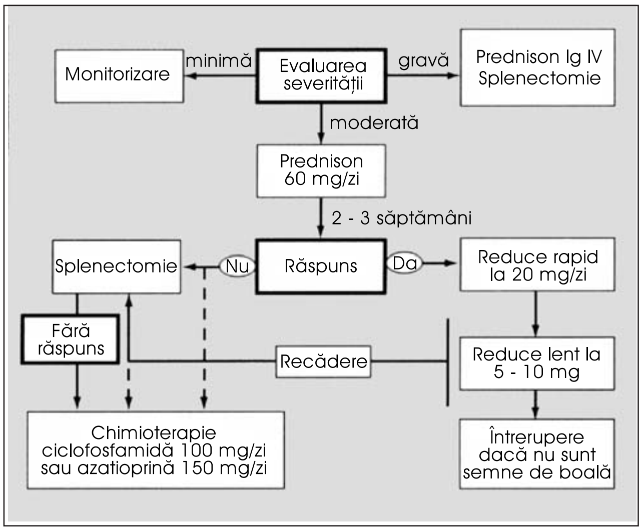


FIGURA 109-4 Algoritm pentru tratamentul pacienților cu anemie hemolitică imună mediată de IgG. Pacienții cu afectare minimă pot fi doar atent monitorizați. Pacienții cu afectare gravă pot necesita aplicarea simultană a tuturor modalităților terapeutice. Pacienții – mai frecvenți – cu afectare moderată pot fi tratați cu prednison în doze mari; dacă nu se observă nici un răspuns, este efectuată splenectomia sau chimioterapia. Dacă se obține răspuns, dozele de prednison se reduc în timp. Dacă survine scăderea în cursul acestui tratament, poate fi necesară splonectomia sau chimioterapia.

absența Ig G sau C_3 poate oferi informații importante despre originea anemiei hemolitice imune (vezi tabelul 196-5). Rareori pe eritrocitele pacientului nu se întâlnesc nici IgG, nici complementul (anemia hemolitică imună Coombs-negativă).

Uneori, poate avea importanță demonstrarea prezenței anticorpilor în serul pacientului prin reacția dintre serul acestuia cu eritrocite normale purtătoare de antigen. Anticorpii IgM (de obicei reactivi la rece) pot fi detectați prin aglutinarea eritrocitelor normale sau fetale. Anticorpii IgG pot fi detectați prin *testul Coombs indirect*, în care serul pacientului este incubat cu eritrocite normale, iar anticorpul este detectat cu anticorpi anti-IgG ca în testul Coombs direct.

Anticorpii „la cald“ Anticorpii ce reacționează cu antigenele proteice sunt de obicei IgG și sunt reactivi la temperatura corpului; ocazional, ei sunt IgA și rareori IgM. Acest sindrom dobândit este frecvent denumit *anemie hemolitică autoimună (sau imunohemolitică)*, tipul cu anticorpi la cald.

MANIFESTĂRI CLINICE Anemia imunohemolitică de tipul anticorpilor la cald este indusă de anticorpii IgG și apare la toate vârstele, dar este mai frecventă la adulți, în special la femei. La aproximativ un sfert dintre pacienți, această afecțiune apare ca o complicație a unei boli subiacente ce afectează sistemul imun, mai ales neoplasme ale sistemului imun (leucemia cronică limfocitară, limfoamele non-hodgkiniene și hodgkiniene); colagenoze, în special lupusul eritematos sistemic (LES), și imunodeficiențe congenitale (tabelul 109-7). Aspectul clinic și evoluția anemiei imunohemolitice cu IgG sunt destul de variabile. În forma cea mai blândă, singura manifestare este un test Coombs direct pozitiv. În acest caz, pe suprafața eritrocitelor este prezentă o cantitate insuficientă de anticorpi pentru ca sistemul reticuloendotelial, să o recunoască drept anormală.

Majoritatea pacienților simptomatici au anemie moderată până la severă [(valori ale hemoglobinei de 60-100 g/l și număr de reticulocite de 10-30% (200-600 $\times$ 10^3/ml], sferocitoză (**Planșa IV-11**) și splenomegalie.

În cea mai severă formă, anemia imunohemolitică se prezintă cu o hemoliză fulminantă, copleșitoare, asociată cu hemoglobinemie, hemoglobinurie și șoc; acest sindrom poate fi rapid fatal dacă nu este tratat intensiv.

Testul Coombs direct este pozitiv la peste 98% din pacienți; de obicei, IgG este detectată cu sau fără C3. Rareori, celulele

Tabelul 109-7

Hemoliza datorată anticorpilor

ANEMIA IMUNOHEMOLITICĂ CU ANTICORPI LA CALD

1. Idiopatică
2. Limfoame: leucemia cronică limfocitară, limfoame non-Hodgkiniene, boala Hodgkin (rar)
3. Lupus eritematos sistemic și alte boli de colagen
4. Medicamente
   a. tip α-ametildopa (anticorpi pentru antigene Rh)
   b. tip penicilină (haptenă stabilă)
   c. tip chinidină (haptenă instabilă)
5. Infecții postvirale
6. Alte tumori (rar)

ANEMIA IMUNOHEMOLITICĂ CU ANTICORPI LA RECE

1. Boala aglutinelor la rece
   a. Acută: infecții cu *Mycoplasma*, mononucleoza infecțioasă
   b. Cronică: idiopatică, limfom
2. Hemoglobinuria paroxistică la rece

pot fi aglutinate de anticorpi, cauzând dificultăți în analiza prin citometria de flux.

De asemenea, poate fi prezentă trombocitopenia imună (*sindrom Evans*), o afecțiune în care anticorpi diferiți sunt direcționați împotriva plachetelor și eritrocitelor. Ocazional, poate să apară tromboza venoasă.

PATOGENEZĂ Anticorpii IgG produc distrucția celulelor prin două mecanisme: (1) aderența imună a eritrocitelor la celulele distructive ale sistemului imun, mediată prin anticorpi și prin fracțiunile complementului care se fixează de membrană (de departe cel mai important mecanism de distrugere) și (2) activarea complementului, având drept rezultat ruperea membranei. În aderența imună mediată prin IgG, anticorpul fixat reacționează cu receptorii Fc de pe macrofage; aceasta leagă celula țintă de macrofag și activează procesul de fagocitoză prin care celula este înglobată și distrusă. Dacă fagocitoza este doar parțială, se îndepărtează preferențial fragmente ale membranei; aceasta are drept rezultat formarea sferocitelor. Sferocitele nu sunt capabile să treacă prin penetrațiile din peretele sinusurilor splenice și astfel se acumulează în splină, unde sunt distruse. Aderența imună mediată de complement implică C3b și C4b, ce interacționează cu o serie de receptori de pe macrofage; acest proces nu determină obligatoriu prin el însuși distrugerea țintei, dar crește marcat aderența imună datorată IgG. Aderența imună, în special cea datorată anticorpilor IgG, este, de asemenea, amplificată de trecerea eritrocitelor prin cordoanele și sinusurile splenice, care aduce eritrocitele în contact intim cu macrofagele. Liza semnificativă prin acțiunea directă a complementului de obicei nu apare, deoarece mecanismele de reglare ale activării sale sunt atât de eficiente încât nu se completează secvența de reacții astfel încât să se producă lezarea membranei.

Rx TRATAMENT

În evaluarea inițială a pacientului, este important să fim siguri că drogurile care pot produce anemie imunohemolitică nu sunt implicate (vezi mai jos).

Pacienții cu o hemoliză ușoară nu necesită, de obicei, tratament. La cei cu o hemoliză semnificativă clinic, terapia inițială este reprezentată de glucocorticoizi (prednison 1 mg/kg pe zi). O creștere a hemoglobinei apare frecvent în decurs de 3 sau 4 zile și la majoritatea pacienților în 1-2 săptămâni. Administrarea prednisonului în aceste doze se continuă până când nivelul hemoglobinei ajunge la valorile normale, după aceea doza de prednison este scăzută rapid la aproximativ 20 mg/zi, apoi se reduce treptat, pe durata mai multor luni. Algoritmul pentru acest proces de scădere a dozelor e ilustrat de figura 109-4. Pentru terapia cronică este preferată administrarea de prednison în zile alternative. Peste 75% din pacienți vor prezenta o reducere inițială semnificativă și de durată a hemolizei; totuși, la jumătate din aceștia vor apărea recăderi fie în cursul perioadei de scădere a dozei, fie după întreruperea terapiei cu steroizi. Se pare că steroizii au două mecanisme de acțiune: un efect imediat, datorat inhibării eliminării eritrocitelor acoperite cu Ig de către sistemul fagocitar mononuclear, și un efect întârziat, datorat inhibiției sintezei de anticorpi, indusă de steroizi. Splenectomia reprezintă a doua linie de tratament în anemia hemolitică imună cu IgG. Este indicată la pacienții care nu pot tolera sau nu răspund la terapia cu steroizi. Trebuie avut grijă să nu rămână țesut splenic ectopic pentru a nu apărea tulburări mai târziu.

Pacienții care s-au dovedit refractari la terapia cu steroizi și splenectomie au fost tratați cu medicamente imunosupresoare, precum azatioprina și ciclofosfamida. La fiecare din ele, s-au raportat efecte favorabile la aproximativ 50% din cazuri. Gamaglobulina intravenoasă poate fi utilizată atunci când este necesară oprirea rapidă a hemolizei. Totuși, nu este atât de eficientă în această afecțiune pe cât este în trombocitopenia imună.

Pacienții cu anemie severă pot necesita transfuzii de sânge. Deoarece anticorpul din această afecțiune este o „panaglutinină“ ce reacționează cu aproape toate celulele normale ale donatorului, testele uzuale de compatibilitate (ex., testul prin încrucișare) sunt imposibile. Scopul selectării sângelui pentru transfuzie este de a evita administrarea eritrocitelor cu antigene la care pacientul poate avea anticorpi. O procedură comună este de a absorbi panaglutininele prezente în serul pacientului utilizând propriile eritrocite de pe care mai înainte a fost îndepărtat anticorpul. Serul eliberat de autoanticorpi în acest mod poate fi apoi testat pentru prezența alloanticorpilor pentru o anumită grupă de sânge de la un donator. Eritrocitele compatibile ABO depistate în acest mod sunt administrate lent, ținând seama de posibilitatea unei reacții posttransfuzionale de tip imediat.

PROGNOSTIC La majoritatea pacienților, boala este controlată doar prin corticoterapie, prin splenectomie sau printr-o combinație a acestora. La restul pacienților, se realizează doar un control parțial. Decesul apare în trei situații: (1) rareori la pacienții cu hemoliză fulminantă, la care decesul poate fi atribuit direct anemiei, (2) la cei ale căror mecanisme de apărare sunt diminuate de glucocorticoizi, splenectomie și/sau imunosupresoare și (3) la cei cu tromboze majore ce coincid cu hemoliza activă.

La pacienții la care hemoliza imună apare ca o complicație a unei alte boli, prognosticul este dominat de cel al bolii primare.

Anemia imunohemolitică secundară medicamentelor Drogurile care sunt direct implicate în anemia imunohemolitică sunt de două tipuri, diferențiate prin mecanismul de acțiune: (1) medicamente cum ar fi α-metildopa, un antihipertensiv (capitolul 246), care induce o afecțiune identică în aproape toate aspectele cu anemia imunohemolitică cu anticorpi la cald, descrisă mai sus și (2) medicamente care se pot atașa de membrana eritrocitară, ca haptene, și induc formarea anticorpilor împotriva complexului eritrocit-medicament. Legătura dintre drog și proteina membranară poate fi relativ strânsă, ca în cazul penicilinei, sau relativ slabă, ca în cazul chinidinei și a majorității celorlalte droguri.

Un test Coombs direct pozitiv este observat la aproximativ 10% din pacienții tratați cu α-metildopa în doză de 2,0 g/zi sau mai mult. O minoritate din acești pacienți dezvoltă sferocitoză și hemoliză, care poate fi severă. Această afecțiune „autoimună“ se datorează probabil faptului că α-metildopa modifică proteinele ce poartă antigenul Rh, astfel încât proteina devine imunogenă; anticorpii rezultați interacționează încrucișat

cu proteina Rh normală. Astfel, anticorpul nu reacționează cu medicamentul, iar testul Coombs indirect este pozitiv la aproape toți pacienții, chiar dacă medicamentul nu este folosit în test. Eritrocitele sunt învelite cu IgG, dar nu cu C3. Hemoliza scade pe parcursul mai multor săptămâni după suprimarea terapiei medicamentoase, deși testul Coombs direct poate rămâne pozitiv pentru mai mult de un an.

În multe alte cazuri în care un drog induce o reacție hemolitică imună, anticorpul este direcționat împotriva combinației dintre drog și glicoproteina membranară de care este atașat. Reacția hemolitică in vivo este, de asemenea, dependentă de prezența drogului și de obicei încetează la puțin timp după întreruperea acestuia. Penicilina și antibioticele înrudite pot produce acest tip de reacție dacă medicamentul este administrat în doze foarte mari (10 milioane unități pe zi, sau mai mult). În acest caz, drogul aderă relativ ferm la proteina membranei eritrocitare. De obicei, complementul nu este fixat, și hemoliza in vivo de obicei nu este severă. Întrucât anticorpul este de obicei IgG, pot să apară sferocitoză și distrucție splenică. Majoritatea medicamentelor (precum chinina, chinidina, sulfamidele, sulfonamidele, sulfonureea, fenacetina, stibofenul și dipyrona) nu aderă la fel de strâns de glicoproteinele specifice și sunt îndepărtate împreună cu anticorpii pe care i-au produs în timpul etapelor de spălare ale testului Coombs direct sau indirect. Majoritatea acestor anticorpi sunt capabili să fixeze complementul (în special cei IgM) și aceste componente rămân pe suprafața eritrocitelor; astfel, testul Coombs direct este pozitiv cu anticorpi anti-C3, dar nu cu anti-IgG. Anticorpii sunt detectați prin testul Coombs *indirect* doar după adăugarea medicamentului în amestecul de reacție. Hemoliza poate fi destul de severă, uneori cu semne de hemoliză intravasculară; refacerea este de obicei rapidă după întreruperea drogului.

Hemoliza imună datorată anticorpilor reactivi la rece Anticorpii care reacționează cu antigenele polizaharidice sunt de obicei IgM și reacționează mai bine la temperaturi mai mici de 37 C, de unde denumirea de *anticorpi reactivi la rece*. Relativ rar, anticorpul este IgG (anticorpul Donath-Landsteiner ce determină hemoglobinuria paroxistică la rece).

Aglutininele la rece apar în două situații clinice: (1) anticorpi monoclonali ca un produs al unor neoplazii limfocitare sau paraneoplazii și (2) anticorpi policlonali ca răspuns la infecție. La mulți pacienți în vârstă, „neoplasmul" este de fapt o gamapatie monoclonală benignă și, deși cronică, producția de proteine rămâne singura manifestare și afecțiunea nu progresează. La unii pacienți, limfomul poate avea o evoluție agresivă. Ocazional, aglutininele la rece se întâlnesc la pacienți cu neoplasme nonlimfocitare.

Apariția tranzitorie a aglutininelor la rece este frecventă în două infecții: infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* și mononucleoza infecțioasă. În ambele, titrul anticorpilor este de obicei prea scăzut pentru a produce simptome clinice, dar prezența sa are valoare diagnostică; hemoliza este prezentă doar ocazional. Aglutininele la rece se întâlnesc mai puțin frecvent și în alte infecții virale. Manifestările lor sunt de obicei benigne.

Specificitatea anticorpilor poate avea valoare diagnostică. Aglutininele la rece ce reacționează mai puternic cu celulele adulte decât cu cele fetale sunt denumite *anti-I*; acești anticorpi se întâlnesc în limfoproliferările benigne (gamapatie monoclonală cronică cu aglutinine la rece) și în infecțiile cu *Mycoplasma.* Cele care reacționează mai puternic cu celulele fetale sunt denumite *anti-i*. Acești anticorpi sunt întâlniți în limfoamele agresive și în mononucleoza infecțioasă. Rareori, anticorpii pot reacționa cu alte antigene exprimate în mod egal pe celulele adulte și fetale. Manifestările clinice produse de anticorpi după expunere la rece sunt de două tipuri: aglutinare intravasculară (acrocianoză) și hemoliză. Acrocianoza reprezintă învinețirea marcată a extremităților, urechilor și nasului când sângele devine destul de rece pentru a se aglutina în vene; dispare la încălzire și nu are caracteristicile vasospatice ale sindromului Raynaud (vezi capitolul 248). Pacienții pot, de asemenea, să aibă simptome cu aceeași cauză în timpul înghițirii alimentelor sau băuturilor reci.

De obicei, hemoliza nu este severă și se manifestă printr-o reticulocitoză ușoară și aglutinări pe frotiul sanguin (dând impresia unui volum eritrocitar mediu fals crescut). Gradul hemolizei depinde de mai multe variabile.

1. *Titrul anticorpilor*. În general, titrul la pacienții simptomatici este în diluție serică de peste 1:2000 și poate ajunge până la 1:50000. La colectarea probelor pentru testarea titrului, trebuie avută mare grijă ca serul să fie separat de celule, menținând proba la 37°C, astfel încât anticorpii să nu fie absorbiți pe suprafața celulelor pacientului.
2. *Amplitudinea termică a anticorpilor* (cea mai mare temperatură la care anticorpul va reacționa cu eritrocitele). Pentru majoritatea anticorpilor, aceasta este între 23 și 30°C. Cei cu amplitudine termică mai mare (până la 37°C), au o acțiune hemolitică mai puternică, întrucât este mai probabil ca aceste temperaturi să fie atinse în timpul circulației celulelor.
3. *Temperatura mediului*. Întrucât reacția poate să apară doar la temperaturi mai scăzute decât temperatura corpului, frecvența și gradul expunerii la frig sunt determinanți majori ai ratei hemolizei.

Hemoliza care apare se datorează în principal acțiunii hemolitice a complementului, întrucât nu există receptori Fc funcționali pentru anticorpii IgM. Complementul este fixat cu ușurință, întrucât o singură moleculă de anticorp este de ajuns pentru legarea eficientă a C1 și inițierea secvenței de reacție. Totuși, eritrocitul uman normal are o rezistență remarcabilă față de acțiunea hemolitică a complementului, datorită existenței mai multor mecanisme de apărare. Prin urmare, hemoliza severă, cu hemoglobinurie apare doar în cazul unei activări masive a anticorpilor, cum ar fi prin expunerea bruscă la frig. Activarea complementului este însoțită întotdeauna de acumularea unui produs de degradare al C3, C3dg, pe suprafața celulelor; acesta este detectat cu ajutorul antiserurilor adecvate prin testul Coombs direct la toți pacienții cu boala aglutininelor la rece semnificativă. Manifestările cutanate ale acestei afecțiuni se tratează cel mai bine prin menținerea pacientului într-un mediu cald. Astfel, se va reduce și hemoliza.

Splenectomia nu are de obicei valoare în această afecțiune. Glucocorticoizii au o valoare limitată, deși unii pacienți cu variantă pantermică a bolii aglutininelor la rece pot răspunde favorabil la această terapie. Clorambucilul și ciclofosfamida sunt agenții cei mai frecvent utilizați la pacienții cu gamapatie monoclonală benignă care au indicație de tratament. Deși la unii pacienți s-a constatat o îmbunătățire considerabilă, eficiența acestei terapii este de obicei scăzută. Terapia corectă a unei eventuale neoplazii responsabile de formarea aglutinelor la rece va reduce adesea titrul anticorpilor și severitatea hemolizei.

Boala cronică a aglutininelor la rece tinde să fie fără remisiuni. Prognosticul general este dominat de afecțiunea limfopoliferativă subiacentă, dacă aceasta este prezentă. La pacienții la care boala aglutininelor la rece pare să apară spontan, afecțiunea limfoproliferativă malignă poate deveni aparentă după câțiva ani.

Hemoglobinuria paroxistică la rece (HPR) În prezent o afecțiune rară, HPR era mai frecventă în perioada în care sifilisul terțiar avea o prevalență crescută; acum, cele mai multe cazuri sunt secundare unei infecții virale sau au cauză autoimună. Apare în urma formării anticorpilor Donath-Landsteiner, de tip IgG, direcționați împotriva antigenului P (vezi capitolul 115), care pot induce liza mediată de complement. Crizele sunt precipitate de expunerea la frig și se asociază cu hemoglobinemie și hemoglobinurie; frisoane și febră, dureri

lombare, ale membrelor inferioare și abdominale; cefalee; disconfort general. Recuperarea după episodul acut este rapidă, iar între episoade pacienții sunt de obicei asimptomatici. Când sindromul însoțește o infecție virală acută (de exemplu, rujeola și oreion) este autolimitat, dar poate fi sever. Deși testul Coombs direct pozitiv poate arăta prezența complementului (rareori IgG), acest test poate fi complet negativ. Diagnosticul se pune prin evidențierea anticorpilor IgG reactivi la rece fie prin teste de liză (când titrul este foarte înalt), fie prin teste speciale antiglobulinice. Când HPR este secundară sifilisului, răspunde favorabil la tratamentul specific al acestei afecțiuni. HPR cronică autoimună poate răspunde la prednison sau la terapia citotoxică (azatioprină sau ciclofosfamidă), dar nu răspunde la splenectomie. În pofida severității episoadelor de hemoliză, evoluția naturală a bolii se întinde pe mai mulți ani.

Hemoliza datorată traumatismelor intracirculatorii Eritrocitele pot fi fragmentate prin traumatisme mecanice în timpul circulației; acestea conduc invariabil la hemoliză intravasculară și în majoritatea cazurilor la apariția fragmentelor eritrocitare numite *schistocite*. Schistocitele sunt identificate prin protuberanțele ascuțite ce rezultă din refacerea greșită a membranei fracturate (Planșa IV-7). Astfel de traumatisme mecanice ce pot produce hemoliză survin în trei circumstanțe clinice: (1) atunci când eritrocitele curg prin vasele mici din apropierea proeminențelor osoase și sunt supuse la un traumatism extern în cursul diverselor activități fizice, (2) când se mișcă împotriva unui gradient de presiune creat de o valvă cardiacă anormală sau o proteză valvulară și sunt fragmentate prin stress de forfecare și (3) când depozitarea fibrinei în microvascularizație le supune unei traume fizice care le fragmentează (microvascular) (tabelul 109-8).

Impactul extern Hemoglobinemia și hemoglobinuria au fost observate într-o mică proporție la indivizii care au efectuat un marș sau o alergare prelungită, tipic pe o suprafață dură și cu pantofi cu talpă subțire. Rolul traumatismului extern direct în acest proces a fost demonstrat de faptul că hemoliza poate fi prevenită prin inserția unei tălpi moi în interiorul pantofului alergătorului. Tipuri similare de hemoliză au fost descrise la practicanții de karate și la percuționiștii de bongo. Nu s-a demonstrat nici o anomalie a morfologiei eritrocitare, chiar în cursul episodului acut, și nu s-a descoperit nici o anomalie subiacentă a eritrocitelor. Indivizii susceptibili vor dezvolta hemoglobinemie și hemoglobinurie atunci când sunt expuși la condițiile descrise mai sus. Ca rezultat al afectării musculare în cursul acestor activități poate să apară, de asemenea, mioglobinuria, dar funcția renală este păstrată. Nu este necesară o terapie specifică, cu excepția folosirii unor pantofi optimi pentru alergare.

Hemoliza prin fragmentare macrovasculară Hemoliza asociată cu eritrocite fragmentate **(Planșa IV-7)** apare la aproximativ 10% din pacienții cu proteze valvulare aortice artificiale. Incidența acesteia este puțin mai mare la valvele cu stelit decât la cel Silastic, este mai mare la valvele mici în comparație cu cele mari și mai mare când valvele sunt din material textil sau când există un clivaj paravalvular. Hemoliza traumatică este mult mai puțin frecventă la cei cu valve din material porcin. Hemoliza severă poate să apară după corectarea prin protezare a unui defect de tipul ostium primum. Protezarea valvei mitrale a fost, de asemenea, asociată cu hemoliza, dar întrucât gradientul de presiune la nivelul acestei valve este mai scăzut decât la protezele aortice, incidența este mai mică. La unii pacienți cu stenoză aortică severă calcificată apare o scurtare moderată a duratei de viață a eritrocitelor, cu anemie blândă sau absentă. Aproape orice leziune intracardiacă ce alterează hemodinamica poate duce la scurtarea duratei de viață a eritrocitelor. În plus, hemoliza traumatică a fost observată la pacienții care au suferit un bypass aortofemural.

MANIFESTĂRI CLINICE În cazurile severe, nivelul hemoglobinei scade până la 50-70 g/l, cu reticulocitoză, eritrocite fragmentate în sângele periferic, scăderea haptoglobinei, creșterea lactatdehidrogenazei serice (LDH), hemoglobinemie și hemoglobinurie. Pierderea de fier (sub formă de hemoglobină sau hemosiderină) prin urină poate duce la un deficit de fier. Testul Coombs direct poate fi rareori pozitiv.

PATOGENEZA În această afecțiune, mai mulți factori acționează în combinație pentru a produce fragmentarea eritrocitelor prin proteze: (1) stress-ul de forfecare ce rezultă din fluxul sanguin turbulent, în special când sângele e împins cu mare presiune printr-un mic orificiu (ex., un mic clivaj paraaortic în jurul valvei aortice); (2) traumatismul mecanic direct al eritrocitelor în momentul instalării protezei valvulare; și (3) depunerea fibrinei la nivelul punctelor de fixare desprinse.

Rx TRATAMENT

Deficitul de fier trebuie corectat prin administrarea de fier pe cale orală. Creșterea hemoglobinei care rezultă după acest tratament poate favoriza o scădere a debitului cardiac și o încetinire a ratei hemolizei. Limitarea activității fizice scade, de asemenea, rata hemolizei. Când aceste măsuri eșuează, orice clivaj paravalvular trebuie corectat sau proteza valvulară trebuie înlocuită.

Cauze microvasculare ale hemolizei traumatice Dacă fibrina se depune la nivelul arteriolelor, eritrocitele pot fi captate în ochiurile rețelei de fibrină și fragmentate prin forța presiunii sanguine. Aceasta poate surveni datorită nivelului injuriilor peretelui arteriolar, ca în purpura trombotică trombocitopenică și sindromul hemolitic-uremic și în alte afecțiuni, cum ar fi hipertensiunea malignă, eclampsia, respingerea unei alogrefe renale, cancer diseminat, hemangioame sau coagularea intravasculară diseminată (C.I.D.).

Anomalii ale peretelui vascular Gradul hemolizei indus de acest grup de afecțiuni este de obicei minim, deși numărul de fragmente în sângele periferic poate fi ridicat. La unii pacienți, se poate întâlni o trombocitopenie severă. În toate cazurile, tratamentul trebuie orientat înspre afecțiunea primară. Astfel, corectarea respingerii grefei renale, tratamentul hipertensiunii maligne și al eclampsiei, contrul cancerului, etc., duc la încetarea procesului de hemoliză. Importanța relativă a anomaliei vasculare primare și a depunerii de fibrină în producerea hemolizei nu este clară.

Purpura trombotică trombocitopenică (PTT) Această afecțiune se caracterizează prin leziuni arteriolare în diferite organe care rețin trombocitele și fibrina. Aceasta conduce la trombocitopenie și anemie hemolitică produsă de fragmentarea

Tabelul 109-8

Afecțiunile elementelor figurate ale sângelui secundare traumatismelor intravasculare

Etiologie	Fragmente	Hemoliză	Trombocitopenie
Impact: hemoglobinuria de marș, etc.	O	+	0
Cardiacă (turbulență):			
Protezare valvulară aortică	++++	++++	0
Protezare valvulară mitrală	++	++	0
Stenoză aortică calcificată	+	±	0
Afecțiuni vasculare*	+++	+	+
Purpură trombocitopenică trombotică	++++	++++	++++
Sindromul hemolitic uremic	++++	++++	++++
Adenocarcinom	++++	++++	++++
Coagulare intravasculară diseminată	++	±	++++

* Hipertensiune malignă, eclampsie, rejet de grefă renală, hemangioame, boli autoimune (sclerodermie).

eritrocitelor. Hipoxia tisulară, ca urmare a ocluziei arteriolare, poate induce disfuncție de organ – mai adesea manifeste la nivelul sistemului nervos și al rinichilor. Ea afectează indivizii de toate vârstele, dar mai ales adulții tineri, mai frecvent sexul feminin.

MANIFESTĂRI CLINICE Pentada clasică a PTT include anemia hemolitică, având eritrocite fragmentate și semne de hemoliză intravasculară, trombocitopenia, manifestări neurologice difuze, fără semne de focar, afectarea funcției renale și febră. Aceste semne și simptome survin variabil, în funcție de numărul și sediul leziunilor arteriolare. Anemia poate fi foarte ușoară până la foarte severă, iar trombocitopenia are, în general, o evoluție paralelă. Simptomele neurologice și renale sunt de obicei prezente doar dacă numărul trombocitelor este foarte mult redus (< 20-30 × 10^3 mL). Febra nu este un indiciu patognomonic. PTT poate debuta foarte brutal, dar durata ei se întinde pe mai multe zile sau săptămâni la majoritatea pacienților, iar ocazional poate continua câteva luni. Dacă sunt afectate creierul și rinichii, disfuncția lor este frecvent principala cauză de deces. Proteinuria și o moderată creștere a ureei sanguine pot fi constatate la prezentarea inițială, cu posibilitatea creșterii continue a ureei sanguine și a scăderii diurezei dacă pacientul dezvoltă insuficiență renală. Hemoliza este o caracteristică principală a acestei boli. Anemia se asociază cu eritrocite fragmentate, eritrocite nucleate în sângele periferic, un număr crescut de reticulocite în sângele periferic și trombocitopenie în grade variabile. Numărul de plachete este între 5000 și 100000 pe milimetru cub. Pot să apară un icter moderat și peteșii, deși de obicei sunt mai puțin evidente decât în purpura trombocitopenică idiopatică (PTI). Tipic, nivelul LDH este foarte crescut, indicând hemoliza intravasculară. Testele de coagulare, cum ar fi timpul de protrombină, timpul parțial de tromboplastină, concentrația de fibrinogen și nivelul produșilor de degradare ai fibrinogenului sunt, de obicei, normale sau doar moderat anormale. Dacă testele de coagulare indică un consum major al procoagulanților, diagnosticul de PTT este sub semnul întrebării. Măduva osoasă prezintă o hiperplazie eritroidă și un număr crescut de megakariocite. La aproximativ 20% din pacienți, sunt întâlniți anticorpi antinucleari (AAN). Unii pacienți prezintă hemoragii semnificative uterine, gastrointestinale sau cu altă origine, deși mai puțin severe. Mulți pacienți prezintă febră, ca și simptome constituționale nespecifice, cum ar fi greața, durerile abdominale și artralgiile. Splina și ficatul nu sunt de obicei palpabile.

Evoluția PTT la majoritatea pacienților se întinde pe o perioadă de zile sau săptămâni, dar ocazional poate continua câteva luni. În cursul evoluției, poate să apară afectarea creierului și a rinichilor, iar disfuncția lor este principala cauză de deces la majoritatea pacienților. Inițial se pot întâlni proteinuria și o creștere moderată a ureei sanguine, iar dacă pacientul dezvoltă o insuficiență renală, poate să apară o creștere continuă a ureei sanguine și o scădere a diurezei. Simptomele neurologice apar la peste 90% din pacienți, cu evoluție spre exitus. Inițial pot să apară modificări ale stării mentale, cum ar fi confuzie, delir sau alterarea stării de conștiență. Manifestările focale includ convulsii, hemipareză, afazie și tulburări de câmp vizual. Aceste simptome neurologice pot evolua fluctuant și terminal către comă. Afectarea vaselor sanguine miocardice poate fi o cauză de moarte subită la unii pacienți. Severitatea afecțiunii poate fi estimată după gradul anemiei și trombocitopeniei, ca și după nivelul seric al LDH – care este crescut ca rezultat al hemolizei intravasculare. Testele de coagulare, precum și timpul de protrombină, timpul de tromboplastină parțial activată, concentrația fibrinogenului și nivelul produșilor de degradare a fibrogenului sunt de obicei normali sau numai ușor modificate. Dacă testele de coagulare indică un consum major de procoagulanți, diagnosticul de PTT este îndoielnic. O determinare pozitivă pentru anticorpi antinucleari (ANA) este obținută la aproximativ 20% dintre pacienți.

PATOGENEZĂ Cauza PTT este necunoscută, dar manifestările pot fi explicate prin prezența trombilor plachetari *localizați* și depunerea de fibrină. Arteriolele sunt umplute cu un material hialin alcătuit probabil din plachete și fibrină și un material similar poate fi observat și sub endoteliul vaselor neafectate. Studiile cu imunofluorescență au arătat prezența imunoglobulinelor și a complementului în arteriole. Deseori sunt prezente microanevrisme ale arteriolelor. Asocierea cu graviditatea, SIDA, LES, sclerodermie și sindromul Sjögren sugerează o origine imunologică.

DIAGNOSTIC Combinația dintre anemia hemolitică cu eritrocite fragmentate, trombocitopenie, teste de coagulare normale, febră, tulburări neurologice și disfuncție renală, este virtual patognomonică pentru PTT. Deși, de obicei, nu sunt necesare pentru diagnostic, biopsii ale tegumentului și mușchilor, mucoasei gingivale, ganglionilor limfatici sau a măduvei osoase pot demonstra modificările patologice descrise mai sus. PTT trebuie diferențiată de purpura trombocitopenică idiopatică sau de sindromul Evans (precedenta plus anemia imunohemolitică) prin constatarea eritrocitelor fragmentate, dar nu a sferocitelor în sângele periferic și prin testul Coombs direct negativ.

Rx TRATAMENT

Până recent, această afecțiune era aproape invariabil fatală, dar prin folosirea plasmaferezei, mai mult de 90% dintre pacienți pot supraviețui dacă terapia este prompt și agresiv instituită. Mulți pacienți necesită plasmafereză, cu înlocuire plasmatică zilnic sau chiar de două ori pe zi. Dacă se obține răspuns terapeutic (având ca indicii creșterea numărului trombocitelor, scăderea LDH plasmatic și a eritrocitelor fragmentate), plasmafereza poate fi realizată din ce în ce mai rar, dar, adesea, trebuie continuată câteva săptămâni sau luni. Majoritatea pacienților primesc și doze mari de glucocoticoizi; pot primi și agenți antiagreganți plachetari (dipiridamol, sulfinpirazona, dextran, aspirină), dar eficacitatea acestora nu e recunoscută. Imunosupresia cu vincristină sau ciclofosfamide, ca și splenectomia au fost utilizate la pacienți fără răspuns terapeutic la plasmafereză. Nici chiar coma profundă nu este o contraindicație pentru terapie, întrucât, la pacienții care răspund la tratament, recuperarea neurologică este completă. Recidivele au fost observate la aproximativ 10% din pacienți dar de obicei sunt responsive la tratament. Nu trebuie administrată masă trombocitară, deoarece poate precipita fenomenele trombotice.

Sindromul hemolitic uremic Această afecțiune este similară PTT și se caracterizează prin aceleași leziuni arteriolare care pot fi limitate la rinichi și prin caracteristici de laborator asemănătoare. Se întâlnește de obicei la copiii mici. Deseori, pacientul prezintă un prodrom cu gastroenterită, cu diaree sanguinolentă, produsă de *Escherichia coli* 0157:H7, iar leziunile par a fi produse de verotoxine Shiga-like, care se fixează pe celulele endoteliale vasculare renale și inhibă activitatea ribozomală. Au fost menționate câteva izbucniri ale bolii în legătură cu consumul de carne insuficient preparată termic. Foarte rar, afecțiunea pare să fie familială. Pacienții prezintă o anemie hemolitică acută, purpură trombocitopenică și insuficiență renală acută. Majoritatea pacienților au fie hemoglobinurie, fie anurie. Spre deosebire de PTT, manifestările neurologice sunt rar întâlnite. Examenul sângelui periferic și testele de coagulare nu pot fi de obicei diferențiate de cele din PTT. Modificările anatomopatologice sunt similare, dar localizate doar în rinichi.

Pacienții sunt tratați prin plasmafereză, dializă și transfuzii. Eficacitatea glucocorticoizilor, dextranului și heparinei este nesigură. Mortalitatea la copii variază între 5 și 20%, dar este considerabil mai mare la adulți. A fost descrisă o afecțiune

asemănătoare cu sindromul hemolitic uremic la adulții tratați cu medicamentul antineoplazic mitomycină C, de obicei în asociere cu alte droguri. Poate surveni, de asemenea, la pacienții primind chimioterapie în doze mari în transplantul cu celule stem autologe.

Coagularea intravasculară diseminată (CID) Când sistemul coagulării este inadecvat activat în plasmă, rezultă acumulări de fibrină în micile vase, putând conduce la fragmentarea eritrocitelor în microvascularizație (anemia hemolitică microangiopatică). Aceasta este întâlnită la aproximativ un sfert din pacienții cu CID (capitolul 118). Gradul hemolizei este mult mai scăzut în CID decât în PTT sau sindromul hemolitic uremic, iar anemia cu reticulocitoză și eritrocite nucleate este extrem de rară.

Alterări ale membranei eritrocitare prin efecte „toxice" ale mediului Modificări ale membranei eritrocitare prin factori externi (chimici, bacterieni etc.) pot produce hemoliză. O varietate de infecții se pot asocia cu hemoliză severă. Microorganismele implicate în bartoneloză (capitolul 165), malarie (capitolul 216) și babesioză (capitolul 216) parazitează direct eritrocitele. Alte organisme infecțioase au un efect nociv indirect asupra eritrocitelor. Cel mai frapant este efectul rezultat în urma septicemiei cu *Clostridium welchii* (capitolul 148). Fosfolipaza produsă de acest organism este capabilă să rupă legătura fosforică a lecitinei, producând prin aceasta liza eritrocitelor umane. O hemoliză blândă, tranzitorie însoțește frecvent bacteriemia cu diverse microorganisme, cum ar fi pneumococii, stafilococii și *E. coli*.

Hemoliza poate să apară în urma acțiunii directe asupra eritrocitelor a unor veninuri de șerpi sau păianjeni. Deși veninul de cobră are o acțiune litică directă in vitro, manifestările clinice induse de mușcătura unei cobre sunt o hemoliză moderată însoțită de sferocitoză. Mușcăturile de păianjen, în special cele ale păianjenului pustnic cafeniu, induc o hemoliză acută intravasculară asociată cu sferocitoză. Hemoliza continuă câteva zile până la o săptămână.

Cuprul are un efect hemolitic direct asupra eritrocitelor. Hemoliza a fost observată după expunerea la săruri de cupru (de exemplu, în timpul hemodializei). În plus, episoadele tranzitorii de hemoliză observate la pacienții cu boala Wilson se datorează probabil toxicității cuprului.

Membrana eritrocitelor este instabilă la temperaturi peste 49°C, datorită denaturării citoscheletului spectrinei. In vitro, eritrocitele suferă un proces de înmugurire, clivaj și refacere peste această temperatură. Același proces se observă la persoanele care au suferit arsuri extinse. Acești pacienți au sferocitoză marcată, ca și hemoglobinemie și uneori hemoglobinurie.

Acantocitoza O anemie hemolitică cu eritrocite cu forme bizare apare la unii pacienți cu afecțiuni hepatocelulare severe, de obicei ciroză Laennec în stadiu avansat. Este observată la aproximativ 5% din pacienții cu manifestări de ciroză severă, și este un indiciu de prognostic foarte prost. Acantocitoza a fost, de asemenea, semnalată în hepatita neonatală.

Manifestări clinice Anemia este mai severă decât cea observată în cirozele necomplicate. Nivelul hematocritului variază între 16 și 30%. Splenomegalia este constant întâlnită și este mai mare decât la pacienții care au ciroză, dar care nu au acantocitoză. Icterul poate fi sever, datorită hemolizei și a disfuncției hepatice, iar encefalopatia hepatică este comună. Caracteristice eritrocitelor sunt formele neregulate, cu multipli spiculi și un mic număr de fragmente cu forme bizare, vizibile de obicei la periferia frotiului (**Planșa IV-8**). Sunt prezente reticulocitoza și alte semne de hemoliză. Testele funcției hepatice au valori similare cu cele obișnuite la majoritatea pacienților cu ciroză severă.

Timpul de înjumătățire al eritrocitelor este scăzut până la 6 zile (durata normală fiind de 26 până la 32 de zile), iar distrucția eritrocitelor are loc în splină. Eritrocitele normale transfuzate dobândesc defectul și au o durată de supraviețuire similară cu cea a eritrocitelor pacientului.

Patogeneză Membrana acantocitelor conține un exces de colesterol de 50 până la 70%, dar conținutul total de fosfolipide este normal; aceasta le diferențiază de modificările prezente la eritrocitele în țintă, care apar mai frecvent în afecțiunile hepatice și care prezintă atât un exces de colesterol, cât și de fosfolipide. Acest lucru rezultă datorită prezenței în ser a unei lipoproteine anormale cu densitate scăzută, cu o creștere a raportului molar dintre colesterolul liber (neesterificat) și fosfolipide. Disproporția dintre colesterol și fosfolipide scade permeabilitatea membranei acantocitelor și capacitatea de deformare a acestora.

Aceste celule rigide încărcate cu colesterol nu pot trece prin sistemul de filtrare al splinei, în plus sunt stânjenite de splenomegalia congestivă din ciroză.

Diagnostic Acantocitoza se caracterizează prin evidențierea hemolizei și a celulelor cu anomalii morfologice specifice. Anemia progresivă la un pacient cu ciroză rezultă cel mai frecvent în urma pierderilor de sânge, deficitului de acid folic sau deficitului de fier.

Eritrocite cu o morfologie similară se observă la pacienții cu abetalipoproteinemie. Totuși, acești pacienți au o hemoliză minimă.

Acantocitele trebuie diferențiate de eritrocitele difuz denivelate, crenelate (echinocite). Acestea reprezintă un artefact frecvent pe frotiul de sânge și sunt prezente la unii pacienți cu uremie („celulele țepoase") (**Planșa IV-9**). În anemia hemolitică congenitală nesferocitară datorată unui deficit enzimatic în calea Embden-Meyerhof, pot fi observate uneori eritrocite mici, sferice, crenelate (sferoechinocite) (vezi mai jos).

Rx TRATAMENT

Întrucât eritrocitele normale dobândesc această anomalie când sunt transfuzate la pacienții cu această formă de anemie, terapia transfuzională are un beneficiu limitat. Încercările de a scădea colesterolul din eritrocite prin folosirea agenților hipolipemianți nu au avut succes. S-a raportat că splenectomia poate preveni atât sechestrarea eritrocitelor în splină, cât și distrugerea lor prematură. Totuși, splenectomia comportă un risc crescut la pacienții cu afecțiuni hepatice severe complicate cu hipertensiune portală și defecte de coagulare și trebuie rezervată pentru pacienții selectați, la care hemoliza este o problemă clinică majoră și care au un risc chirurgical minim.

Prognostic La majoritatea pacienților, acantocitoza apare în cursul stadiilor avansate ale cirozei și peste 90% din pacienți decedează datorită afecțiunii hepatice în interval de un an de la diagnosticul anemiei.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) Această condiție are un loc aparte printre afecțiunile hemolitice, deoarece este un defect intracorpuscular dobândit la nivelul celulelor stem.

Manifestări clinice Există trei manifestări comune ale HPN: anemia hemolitică, trombozele venoase și deficitul de hematopoieză. Anemia este de grad extrem de variabil, cu valori ale hematocritului de 20% sau mai scăzute la unii pacienți și valori normale la alții.

Eritrocitele sunt normocrome și normocitare, cu excepția deficitului de fier apărut în urma pierderilor de fier prin urină.

Granulocitopenia ușoară și trombocitopenia sunt frecvent prezente și sunt manifestări ale hematopoiezei deficiente. Hemoglobinuria clinic manifestă este prezentă doar intermitent la unii pacienți, iar la alții nu apare niciodată, dar hemosiderinuria este de obicei prezentă la toți pacienții. Absența a două proteine, factorul de accelerare a degradării (DAF, CD 55) și a inhibitorului membranar al lizei reactive (MIRL, CD 59) (vezi mai jos) face eritrocitele mult mai sensibile la efectul litic al comple-

mentului. În mod normal, DAF dezagregă complexele enzimatice atât din calea clasică (mediată de anticorpi), cât și din cea alternativă de activare a C3 și C5; CD 59 inhibă conversia C9 la un complex polimeric capabil să penetreze membrana prin intermediul complexului membranar C5b-8.

La nivelul plachetelor, aceste proteine sunt, de asemenea, absente; totuși, durata de viață a plachetelor este normală. Pe de altă parte, activarea complementului stimulează agregarea plachetară și hipercoagulabilitatea; aceasta este probabil responsabilă pentru tendința la tromboză, observată în HPN.

Tabelul 109-9

Semne și simptome ale hemoragiei

Pierdere sanguină, %	Volumul pierderii, ml*	Simptome	Semne
<20	<1.000	Agitație	+/- Reacție vasovagală
20-30	1.000-1.5000	Anxietate	Hipotensiune ortostatică, tahicardie de efort
30-40	1.500-2.000	Sincopă în clino- sau ortostatism	Hipotensiune ortostatică, tahicardie de repaus
>40	>2.000	Confuzie, scurtarea respirației	Șoc, perfuzie slabă

* Bazat pe un volum total sanguin estimat la 5.000 ml (adult – 70 kg).

Tromboza venoasă este o complicație frecventă, afectând mai devreme sau mai târziu aproximativ 40% dintre pacienți. Survine în principal la venele intraabdominale (hepatice, portă, mezenterice etc.) și conduce la sindrom Budd-Chiari, splenomegalie congestivă și dureri abdominale. Poate afecta sinusurile venoase cerebrale și este o cauză frecventă de deces la pacienții cu HPN. Deficitul de hematopoieză poate să nu fie clinic manifest prin examinarea celularității măduvei osoase, dar este evident la toți pacienții dacă se examinează maturația precursorilor hematopoietici. Aproximativ 15-30% dintre supraviețuitorii de durată ai anemiei aplastice vor avea la un moment dat manifestări ale HPN; la unii pacienți, manifestările de HPN devin dominante. Pacienții cu HPN pot avea perioade aplastice cu durată de săptămâni până la ani. HPN poate fi prezentă în asociere cu alte anomalii ale celulelor stem, inclusiv mielofibroza și (rar) alte sindroame mielodisplazice sau mieloproliferative.

Patogeneză HPN este o afecțiune clonală dobândită, rezultând probabil dintr-o mutație somatică inactivatoare într-o singură celulă stem anormală la nivelul unei gene de pe cromozomul X (*pig*-A), importantă pentru biosinteza legăturii de glicosil-phosfatidil-inositol (G.P.I.). Această legătură este necesară pentru fixarea unui număr de proteine pe suprafața externă a membranei și reducerea sau absența ei conduce la absența acelor proteine; până acum s-au identificat aproximativ 20 proteine care ar lipsi la celulele pacienților cu HPN. Clona normală a celulelor stem și a descendenților nu dispare complet și proporția celulelor anormale variază de la pacient la pacient și de la un moment la altul la același pacient.

Diagnostic HPN trebuie suspectată la orice persoană cu o anemie hemolitică neexplicată, în special cu leucopenie și/sau trombocitopenie și cu dovezi de hemoliză intravasculară (hemoglobinemie, hemoglobinurie, hemosiderinurie și creșterea LDH de tip eritrocitar). Oricine s-a restabilit după anemie aplastică, trebuie examinat periodic pentru evidențierea diagnosticului citologic. Diagnosticul este deseori întârziat, deoarece (1) nu este avut în vedere, (2) hemoglobinuria este confundată cu hematuria, (3) creșterea LDH este confundată cu cea observată în afecțiunile hepatice și (4) testele frecvent utilizate (testul Ham și testul de lizare cu zaharoză) nu conferă certitudine.

Testul Ham este realizat prin incubarea eritrocitelor pacientului cu ser normal acidifiat la un pH de 6,2. În aceste condiții, are loc activarea complementului, iar celulele anormale sunt lizate, dar nu și cele normale (incluzând și celulele normale ale pacientului). Sensibilitatea testului crește prin optimizarea concentrației de Mg^{2+} și prin folosirea serului de la donatori normali, recunoscut a fi eficace în acest test. Testul poate să nu depisteze mici populații de celule anormale, dar este fals pozitiv doar într-o formă rară de anemie congenitală diseritropoetică, ce poate fi diferențiată cu ușurință pe baza elementelor clinice. Testul de lizare cu sucroză, în care complementul este activat de reducerea concentrației ionice din mediul de incubație, este mai sensibil, dar mai puțin specific. Cel mai sensibil și specific test este determinarea absenței proteinelor GPI-lincate în eritrocite sau granulocite prin citometria de flux (ex., CD 59, DAF).

TRATAMENT

Terapia prin transfuzii este utilă în HPN nu numai pentru creșterea nivelurilor de hemoglobină, dar și pentru suprimarea producției medulare de eritrocite în cursul episoadelor de hemoglobinurie sau a crizelor dureroase. Transfuziile cu sânge integral determină rareori o exacerbare a procesului de hemoliză. Acest fapt poate fi prevenit utilizând masă eritrocitară în loc de sânge integral.

Terapia cu androgeni duce frecvent la o creștere a nivelului hemoglobinei. Steroizii adrenocorticali pot fi, de asemenea, eficienți în reducerea ratei hemolizei, dar trebuie administrați în doze moderate (25-30 mg prednison), în zile alternative.

Datorită pierderii de fier prin urină, deficitul de fier este frecvent. O exacerbare a hemolizei urmează frecvent după administrarea de fier, datorită formării unui număr mare de eritrocite tinere, multe din ele sensibile la complement. Acest efect poate fi minimalizat prin administrarea de prednison (60 mg/zi) sau prin inhibarea măduvei osoase prin transfuzii.

Tromboza acută în HPN, în special sindromul Budd-Chiari și tromboza cerebrală, trebuie tratate agresiv cu agenți trombolitici. Terapia cu heparină trebuie instituită rapid și menținută câteva zile înainte de trecerea la terapia cu anticoagulante cumarinice.

Globulina antitimocitică (ATG) este deseori utilă în tratamentul hipoplaziei medulare, ca și în anemia aplastică. O doză totală de 150 mg/kg se administrează pe parcursul a 4 până la 10 zile; doze mari de prednison sunt necesare de obicei pentru a contracara formarea complexelor imune ce pot să apară în urma administrării acestei proteine străine.

La pacienții cu hipoplazie medulară sau tromboză care au un donator adecvat, mai ales la cei tineri, transplantul medular trebuie avut în vedere precoce în cursul bolii. Metodele uzuale sunt suficiente pentru eradicarea clonei aberante.

ANEMIA POSTHEMORAGICĂ ACUTĂ

Capacitatea normală de a compensa pierderea acută de sânge implică mecanisme cardiovasculare, o ajustare a afinității oxigenului pentru hemoglobină și creșterea eritropoiezei medulare. Semnele și simptomele hemoragiei sunt în relație cu volumul sanguin pierdut și cu timpul de producere a hemoragiei (tabelul 109-9). Pierderea a până la 20% din volumul sanguin este în mod normal tolerată prin redistribuirea fluxului sangvin mediată prin venospasm reflex, dar prezența febrei și durerii poate interfera cu această compensare. odată cu pierderile masive, redistribuția volumului sanguin nu este adecvată pentru a menține tensiunea arterială normală: inițial, modificările sunt observabile doar în ortostatism, dar odată cu pierderile importante apar mari probleme în menținerea tensiunii arteriale în clino- și ortostatism. Dacă pierderea este gradată, volumul plasmatic poate crește, dar producția de albumină este redusă față de schimbările volemice. Pot fi

necesare 2-3 zile pentru ca ficatul să genereze albumina pierdută în 1500 ml de sânge.

Cea mai rapidă ajustare hematologică în hemoragia acută este creșterea aportului de oxigen la țesuturi. Aceasta este inițial mediată prin efectul Bohr, când mediul acid al țesuturilor hipoperfuzate deviază curba de disociere a hemoglobinei la dreapta. După câteva ore, hematiile își cresc producția în 2,3-bifosfoglicerat, care, de asemenea, intensifică aportul de oxigen la țesuturi. Aceste două mecanisme reușesc aproape să dubleze capacitatea fiecărei hematii de a elibera oxigen țesuturilor.

Răspunsul măduvei osoase la hemoragie este în relație cu generarea de eritropoietină în rinichi, ca răspuns la scăderea presiunii oxigenului. Un răspuns normal depinde de producția de eritropoietină, de prezența unor progenitori eritroizi normal în măduvă și de o rezervă adecvată de fier. Dacă aceste trei elemente sunt normale, reticulocitele încep să crească numeric în primele 2 zile, pe baza eliberării precoce a reticulocitelor din măduvă. Totuși, durează 3-6 zile pentru ca să apară hiperplazia eritroidă și 7-10 zile pentru ca răspunsul să fie de 20-30%, indexul eritrocitar să fie de 3 sau mai mare și să existe o creștere marcată a raportului medular eritroid/granulocit.

DIAGNOSTIC De obicei, este clar faptul că un pacient are hemoragie, în unele cazuri, hemoragii masive se pot produce intern, din tractul gastrointestinal (varice esofagiene, cancer gastric sau colonic), ruptură splenică, fracturi sau alte traumatisme, sau alte leziuni care pot cauza hemoragii masive în cavitatea peritoneală, pleurală sau spațiul retroperitoneal. Pacienții care au sângerat suficient pentru a dezvolta hipotensiune prezintă, în general, anemie, dar aceasta este aparentă doar după substituție volemică. Numărul de granulocite poate crește la 20.000/μl sau mai mult și include tipuri celulare imature, cum ar fi metamielocite și mielocite. Demarginația granulocitelor periferice indusă de epinefrină și eliberarea celulelor din măduvă pot fi responsabile pentru această modificare. Hematii nucleate pot apare în circulație, iar numărul trombocitelor poate fi peste $1x10^6$/μl. Baza acestei creșteri a numărului de trombocite este neclară. Hemoragia în interiorul unei cavități interne se asociază cu creșterea bilirubinei neconjugate și scăderea haptoglobinei serice.

Rx TRATAMENT

Tratamentul cauzei subiacente hemoragiei este de importanță vitală. Dacă pacientul este cu anemie severă sau hipovolemic, trebuie să se transfuzeze masă eritrocitară. În cazuri mai puțin severe, dacă funcția renală este normală (și probabil există răspuns normal la eritropoietină în anemie), funcția măduvei osoase este normală și există o rezervă adecvată de fier, nu este necesară o terapie specifică pentru anemie.

BIBLIOGRAFIE

AMIDON TM et al: Mitral and aortic paravalvular leaks with hemolytic anemia. Am Heart J 125:266, 1993

BECKER PS, LUX SE: Disorders of the red cell membrane, in *Hematology of Infancy and Childhood,* DG Nathan, FA Oski (eds). Philadelphia, Saunders, 1992, pp 529-633

BEUTLER E: Study of glucose-6-phosphatedehydrogenase: History and molecular biology. Am J Hematol 42:53, 1993

HIRONO A et al: Enzymatic diagnosis in non-spherocytic hemolytic anemia. Medicine 67:110, 1988

MIWA S, FUJII H: Molecular basis of erythroenzymopathies associated with hemolytic anemia: Tabulation of mutant enzymes. Am J Hematol 51:122, 1996

PALEK J, SAHR SE: Mutations of the red blood cell membrane proteins: From clinical evaluation to detection of the underlying genetic defect. Blood 80:308, 1992

ROBSON WL et al: Hemolytic-uremic syndrome. Curr Probl Pediatr 23:16, 1993

ROSE M et al: The changing course of thrombotic thrombocytopenic purpura and modern therapy. Blood Rev 7:94, 1993

ROSSE WF: *Clinical Immunohematology.* Cambridge, Blackwell Scientific, 1990

ROSSE WF, WARE RE: The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 86:3277, 1995

THOMPSON CE et al: Thrombotic microangiopathies in the 1980s: Clinical features. Blood 80:1890, 1992

Hugo Castro-Malaspina, Richard J. O'Reilly

110 ANEMIA APLASTICĂ ȘI SINDROAMELE MIELODISPLAZICE

Anemiile prezentate în acest capitol sunt, în mod obișnuit, normocrome și normocitare, cu un număr redus de reticulocite. Anemiile hipoproliferative care însoțesc leziunile măduvei osoase includ anemia aplastică, aplazia eritroidă pură, sindroamele mielodisplazice și mieloftizia (vezi figura 59-4).

ANEMIA APLASTICĂ

Anemia aplastică este o tulburare a hematopoiezei caracterizată de o reducere marcată sau absența celulelor eritroide, granulocitare și megacariocitare din măduva osoasă, cu pancitopenie consecutivă. Hematopoieza este mult redusă, așa cum indică examenul histologic al măduvei, și absența sau prezența unui număr scăzut de celule CD34+ și a celulelor formatoare de colonii (**vezi Planșa IV-33**). În anemia aplastică, celulele sușe hematopoietice nu pot să prolifereze și să se diferențieze pentru a da naștere celulelor sanguine mature și precursorilor acestora. Incapacitatea celulelor sușe este cel mai adesea rezultatul unui defect intrinsec dobândit și / sau al unui mecanism imun. Alte mecanisme potențiale, cum ar fi deficitul de factor de creștere și deficitele din micromediu, sunt rare și nu sunt bine explicate.

Incidența generală a anemiei aplastice în țările din vest este estimată la 5-10 cazuri la un milion de persoane pe an. În Statele Unite, sunt diagnosticate aproximativ 1000 de cazuri noi pe an. Boala poate să se manifeste la orice vârstă, dar este mai frecventă la adulții tineri (15-30 de ani) și la vârstnici (peste 60 de ani), cu o incidență aproape egală la ambele sexe. Boala este mai des întâlnită în Asia decât în America de Nord și în Europa, mai ales în rândul adulților tineri.

ETIOLOGIE În majoritatea cazurilor, anemia aplastică este dobândită, dar boala poate să fie și rezultatul unor anomalii moștenite, cum este cazul anemiei Fanconi. În cazul formelor dobândite de anemie aplastică, au fost implicați o varietate de factori cauzali, inclusiv anumite medicamente, virusuri, compuși organici și radiațiile (vezi tabelul 110-1). Cu toate acestea, la jumătate dintre pacienți nu s-a putut identifica o cauză precisă (cazurile de anemie aplastică numită idiopatică). Chiar și în cazul pacienților la care s-a stabilit o legătură bine definită între expunerea la un agent (de ex., cloramfenicol) și apariția ulterioară a anemiei aplastice, nu este clar motivul pentru care doar o mică proporție dintre cei expuși la un anumit agent fac boala. Mai mult, mecanismele prin care anumite categorii de agenți cauzali (de ex., virusuri sau medicamente) provoacă apariția anemiei aplastice nu sunt încă bine înțelese.

Medicamente Studii populaționale caz-control au arătat că există o asociere între anumite medicamente și anemia aplastică. Anemia aplastică provocată de medicamente poate fi în legătură cu doza sau idiosincrazică. În tabelul 110-2 sunt prezentate câteva din medicamentele ce sunt asociate cu anemia aplastică. Categoriile cele mai importante de

Tabelul 110-1

Etiologia anemiilor aplastice

Dobândite
- Medicamente: antimetaboliți, agenți antimitotici, aur, cloramfenicol, fenilbutazonă, sulfamide (vezi tabelul 110-2)
- Radiații
- Substanțe chimice: benzen, solvenți, insecticide
- Virusuri: virusul hepatitic non-A, non-B, non-C, HIV, virusul Epstein-Barr*
- Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
- Diverse: sarcină, boli ale țesutului conjunctiv, boala grefă-contra-gazdă

Ereditare
- Anemia Fanconi
- Diskeratoza congenitală
- Sindromul Shwachman

Idiopatice: 50-65% din cazuri

* Parvovirusul B19 poate, de asemenea, să producă crize tranzitorii de aplazie, dar aplazia eritroidă pură este cea mai obișnuită formă de manifestare.

Tabelul 110-2

Medicamente asociate cu anemia aplastică

Medicamente antineoplazice
- Antimetaboliți: fluorouracil, mercaptopurină, methotrexat
- Agenți alkilanți: busulfan, ciclofosfamidă, nitrogen mustard, melfalan
- Antibiotice citotoxice: daunorubicină, doxorubicină, mitoxantron

Medicamente antimicrobiene
- Antibacteriene: cloramfenicol, dapsonă, antibiotice beta-lactamice
- Antifungice: amfotericină, flucitozină
- Antiprotozoare: chinacrină, clorochină, pirimetamină, mepacrină

Medicamente antiinflamatorii: fenilbutazonă, oxifenbutazonă, indometacin, ibuprofen, naproxen, sulindac
Medicamente antiartritice: săruri de aur, colchicină
Medicamente anticonvulsivante: carbamazepin, fenitoin, etosuximid,primidonă
Medicamente analgezice: fenacetin, salicilamid, aspirină
Medicamente antiaritmice: chinidină, tocainamidă
Medicamente antitiroidiene: carbimazol, metimazol, metiltio-uracil, perclorat de potasiu, propiltiouracil, tiocianat de sodiu
Sulfamide și derivați
- Antibacteriene: sulfonamide
- Diuretice: acetazolamid, clorotiazidă, furosemid
- Hipoglicemiante: clorpropamid, tolbutamid

Medicamente antihipertensive: captopril, metildopa, enalapril
Medicamente antihistaminice: clorfeniramină, pirilamină, tripelenamină
Sedative: clordiazepoxid, clorpromazin, litiu, meprobamat
Medicamente antiplachetare: ticlopidin

medicamente mielotoxice sunt anticonvulsivantele, antibacterienele, sulfamidele hipoglicemiante și diuretice, agenții antimitotici și medicamentele antitiroidiene sintetice. Anumite categorii de substanțe, cum sunt medicamentele antineoplazice, antimetaboliții și sulfamidele, au o activitate mielotoxică direct dependentă de doză. Dar, pentru alte categorii de medicamente asociate cu apariția anemiei aplastice, în special cloramfenicol, fenilbutazonă și oxifenbutazonă, indometacin și sărurile de aur, aplazia este idiosincrazică și nu are legătură cu doza. Mecanismele care contribuie la instalarea aplaziei medulare nu sunt clare. Astfel, cloramfenicolul produce în cursul tratamentului o supresie reversibilă a eritropoiezei, dependentă de doză, și o supresie medulară globală, independentă de doză, idiosincrazică, care apare la săptămâni sau luni de zile după încetarea tratamentului. Multe alte medicamente au fost asociate cu apariția anemiei aplastice. Pentru unele dintre acestea, incidența anemiei aplastice la pacienții care au fost expuși pare să fie suficient de ridicată pentru a sugera un rol etiologic, în timp ce în cazul altor medicamente apariția anemiei are un caracter sporadic, relația cauzală fiind dificil de stabilit.

Iradierea Expunerea acută provoacă o supresie medulară tranzitorie, dependentă de doză, reversibilă în cazul dozelor mici, dar permanentă, punând în pericol viața, în cazul dozelor mari. Expunerea cronică la iradiere, localizată, în doze mici, poate produce insuficiență medulară tardivă permanentă. Astfel, pacienții iradiați pentru spondilită anchilopoietică au o incidență mai mare de anemie aplastică. Cu toate acestea, incidența anemiei aplastice nu pare să fie crescută la supraviețuitorii pe termen lung ai bombardamentelor atomice.

Benzenul și insecticidele Benzenul a fost primul solvent organic asociat cu anemia aplastică. Între expunerea la benzen și incidența citopeniilor există o relație de tip doză-efect. Expunerea cronică este asociată cu apariția anemiei aplastice și a leucemiei. Benzenul și aril-hidrocarburile înrudite pot da naștere unor cataboliți care au efecte toxice directe asupra celulelor sușe. Cu toate acestea, acești compuși pot să inducă și formarea de haptene care stimulează răspunsurile imune. Aplazia indusă de benzen la iepuri este reversibilă prin imuno-suprimare cu globulină anti-timocite. DDT-ul și lindanul, agenți etiologici bine cunoscuți, sunt în prezent interzise ca insecticide în Statele Unite.

Virusurile Bolile virale reprezintă evenimente care pot precipita evoluția anemiei aplastice la unii pacienți. Infecția virală care se asociază cel mai frecvent cu anemia aplastică este hepatita virală. Alte virusuri implicate în anemia aplastică sunt virusul Epstein-Barr, parvovirusul B19, virusul imunodeficienței umane (HIV) și altele. Aproximativ 1-5% din cazurile de anemie aplastică urmează unei hepatite cu manifestări clinice. Deși hepatitele A, B și C au fost implicate într-un număr mic de cazuri de anemie aplastică, majoritatea nu sunt legate de aceste virusuri. Virusul hepatitei G ar putea fi principalul agent infecțios asociat cu insuficiența medulară. Hepatita care precede anemia aplastică nu este, de obicei, severă, dar anemia aplastică post-hepatită este, în mod obișnuit, severă. În timp ce virusurile hepatitice pot induce infecții cu efect litic asupra celulelor hematopoietice sușă primitive, remisiunile obținute cu ajutorul tratamentelor imunosupresoare în unele cazuri de aplazie post-hepatită sugerează că răspunsul imun provocat de infecție poate, de asemenea, să joace un rol important.

Parvovirusul B 19, agentul etiologic al eryhtemei infectiousum (vezi capitolul 189), poate să provoace aplazie eritroidă tranzitorie la pacienții cu anemii sferocitare și hemoglobinopatii și insuficiență medulară cronică la pacienții imunodeficienți. Acest virus infectează și lizează celulele hematopoietice sușe. Infecția persistentă este determinată de incapacitatea de a opune un răspuns imun umoral adecvat și se asociază cu aplazia eritroidă pură. Mononucleoza infecțioasă indusă de virusul Epstein-Barr este rareori asociată cu anemia aplastică; valorile constantelor sanguine revin la normal cel mai adesea în mod spontan. Infecția cu virusul citomegalic (cytomegalovirus – CMV) a fost asociată cu insuficiența medulară, în special la pacienții la care s-a efectuat transplant medular. Anumite tulpini de CMV pot infecta celulele stromale medulare, cele care susțin creșterea celulelor hematopoietice, și induc, astfel, aplazie medulară.

Sarcina Femeile pot să prezinte anemie aplastică în cursul sarcinii. Într-un număr de cazuri, aplazia s-a remis prin întreruperea prematură a sarcinii, dar uneori a revenit la o sarcină ulterioară. Patogenia și relația cauzală dintre sarcină și anemie aplastică nu sunt cunoscute.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (Paroxystic Nocturnal Hemoglobinuria – PNH) este o hemopatie clonală determinată de un defect al genei *PIG-A* și se caracterizează printr-o incapacitate parțială sau completă de a sintetiza glicozil-fosfatidil-inozitol, care servește la fixarea proteinelor membranare, cum sunt CD55, CD59 și altele (vezi capitolul 109). Anemia aplastică poate fi manifestarea hematologică inițială a bolii, dar HPN poate

să apară la luni sau ani de zile după diagnosticarea anemiei aplastice. Mecanismul prin care HPN induce anemie aplastică este necunoscut. Clona pentru HPN poate să inhibe creșterea celulelor medulare progenitoare normale. În schimb, clonele HPN pot să fie mai puțin sensibile decât cele normale la leziunile produse de toxine sau de virusuri, sau la răspunsul imun determinat de acestea. Antecedente de tromboză și semne de hemoliză la un pacient cu anemie aplastică sugerează diagnosticul de HPN. Stabilirea diagnosticului poate fi dificilă, deoarece proporția de celule HPN din sânge poate fi prea mică pentru a permite detectarea cu ajutorul testului Ham (acidifierea serului la pH 6,2 cu activarea complementului și liza celulelor HPN). Citometria de flux, care folosește anticorpi împotriva proteinelor de pe suprafața celulei, cum sunt CD55 și CD59, care lipsesc în această boală, poate fi utilă pentru stabilirea diagnosticului. Pacienții cu anemie aplastică cu test Ham pozitiv pot să răspundă la tratament antilimfocitar T, cum ar fi cel cu ciclosporină și globulină antitimocitară.

Alte cauze dobândite Fasceita eozinofilică, o boală rară a țesutului conjunctiv, caracterizată prin tumefierea dureroasă și indurarea pielii și a țesutului subcutanat (vezi capitolul 383), a fost asociată cu anemia aplastică. Se crede că, în acest caz, mielosupresia este mediată de anticorpi, un mecanism similar fiind implicat în lupusul eritematos sistemic (LES). Cu toate acestea, pacienții cu LES și cu alte boli autoimune sunt adesea tratați cu medicamente antiinflamatorii și cu săruri de aur, care au fost asociate cu anemia aplastică. Boala grefă-contra-gazdă poate să cauzeze o inhibiție medulară severă. Unele alterări ale sistemului imun, inclusiv timomul, boala limfoproliferativă legată de cromozomul X și limfoproliferarea T-gama, au fost și ele asociate cu insuficiența medulară. Rareori, anemia aplastică precede leucemia acută. Varianta hipoproliferativă a sindromului mielodisplazic (SMD) poate să prezinte trăsături clinice și patologice dificil de diferențiat de cele ale anemiei aplastice.

Tulburări congenitale Anemia Fanconi este o tulburare autozomal recesivă, caracterizată de pancitopenie progresivă, diverse anomalii congenitale, o predispoziție crescută pentru boli maligne, o fragilitate cromozomială crescută, sau hipersensibilitate la substanțe chimice cu efecte mutagene. Caracteristicile anemiei Fanconi includ talie mică, pete tegumentare de culoarea cafelei cu lapte, anomalii renale și ale căilor urinare, microftalmie, retardare mintală și anomalii ale scheletului, cel mai adesea afectând policele și radiusul. Celulele pacienților cu anemie Fanconi sunt în mod caracteristic hipersensibile la efectul de deteriorare al agenților ce modifică AND-ul, cum sunt diepoxibutanul și ciclofosfamida. Analize complementare sugerează că există cel puțin cinci defecte genetice diferite care pot induce anemie Fanconi. Una din variantele genetice ale acestei boli, tipul C, se datorează unei mutații a genei *FACC*, care este implicată în răspunsul celular la deteriorarea ADN.

Anemia aplastică mai poate să apară și ca rezultat al altor tulburări moștenite, cum sunt sindromul Shwachman-Diamond și diskeratoza congenitală (dyskeratosis congenita). Pacienții cu sindrom Shwachman au insuficiență pancreatică, malabsorbție, neutropenie și un risc crescut de a face anemie aplastică. Dyskeratosis congenita este un sindrom dermatologic rar, legat de cromozomul X, caracterizat de hiperpigmentare reticulară, leucoplakia mucoaselor și unghii distrofice. Aproximativ jumătate din pacienții cu această boală fac anemie aplastică.

PATOGENEZĂ Patogenia acestei boli este complexă și doar parțial înțeleasă. Anemia aplastică dobândită are două mecanisme patogenice principale: un defect intrinsec dobândit al celulelor sușe și/sau un mecanism imunosupresor. Faptul că doar la 40-50% dintre primitorii de transplanturi singenice pentru anemie aplastică se obține remisiunea în absența tratamentului imunosupresor pretransplant, sugerează că un defect la nivelul celulelor sușe este răspunzător de insuficiența medulară la o proporție semnificativă din pacienți. La ceilalți 50-60% dintre primitorii grefelor singenice, măduva donatorului nu

se grefează. Cu toate acestea, utilizarea imunosupresiei înaintea unui al doilea transplant poate duce la remisiuni hematologice de lungă durată. Astfel, în unele cazuri, un mecanism imun contribuie la boală. De asemenea, contribuția sistemului imun la patogenia anemiei aplastice este sprijinită de studii care arată refacerea autologă la pacienții care primesc transplanturi de măduvă osoasă allogenă după condiționare imunosupresoare și la cei cu anemie aplastică a căror remisiune s-a obținut după tratamentul cu globulină anti-timocite și/sau ciclosporină, fără transplant. Limfocitele T citotoxice activate din sângele și măduva unui număr semnificativ de pacienți cu anemie aplastică au o supraproducție de citokine, cum sunt interferonul gama și factorul de necroză tumorală beta (limfotoxină), care suprimă celulele progenitoare hematopoietice.

Aproximativ 25% dintre pacienții cu anemie aplastică sunt vindecați cu ajutorul tratamentului cu substanțe imunosupresoare. Cu toate acestea, 20-50% dintre pacienții cu anemie aplastică la care se obține o refacere parțială, sau, mai rar, completă a hematopoiezei ca urmare a tratamentului cu globulină anti-timocite, fac sindroame mielodisplazice la intervale de luni sau ani după terminarea tratamentului cu imunosupresoare. Această frecvență ridicată a sugerat că acești pacienți fac anemie aplastică ca o manifestare a unui răspuns imun îndreptat împotriva unor celule hematopoietice sușe anormale preexistente, sau că aceste celule se refac preferențial după tratamentul imunosupresor. În prezent, se desfășoară studii pentru a demonstra caracterul normal sau anormal al celulelor sușe la pacienții cu anemie aplastică.

MANIFESTĂRI CLINICE Debutul anemiei aplastice este, de obicei, insidios. Simptomele cel mai frecvent întâlnite la debut sunt cele secundare anemiei și trombocitopeniei și includ slăbiciune și fatigabilitate progresive, precum și sângerări la nivelul tegumentelor, nasului, gingiilor, vaginului sau tractului gastrointestinal. Deși pacientul poate avea o neutropenie severă, infecțiile sunt rareori un simptom de debut. Cele mai obișnuite semne observate la examenul clinic sunt paloarea tegumentelor și a mucoaselor, precum și hemoragiile (peteșii, echimoze, gingivoragii). Dacă anemia este gravă, pot fi prezente tahicardie și sufluri, asociate cu sindromul hiperkinetic. Hepatosplenomegalia și limfadenopatia lipsesc.

DIAGNOSTIC Diagnosticul de anemie aplastică trebuie luat în considerare dacă un pacient cu pancitopenie are anemie normocromă și normocitară (sau ușoară macrocitoză), un număr redus de reticulocite (index reticulocitar mai mic de 2), sugerând un mecanism hipoproliferativ, trombocitopenie cu plachete de dimensiuni normale, neutropenie și absența celulelor anormale pe frotiul de sânge periferic. Pentru confirmare, este necesar un examen morfologic și o evaluare citogenetică a măduvei osoase.

Aspiratul de măduvă osoasă prezintă un aspect tipic, cu numeroși spiculi, spații grăsoase goale și puține celule hematopoietice. Numărul mic de celule este rezultatul unei scăderi marcate a megacariocitelor, granulocitelor și celulelor eritroide. Deși, uneori, celulele din seria eritroidă prezintă modificări megaloblastice, morfologia elementelor medulare este, de obicei, normală. Prezența unei displazii manifeste înclină diagnosticul în favoarea sindromului mielodisplazic hipoproliferativ. Numărul limfocitelor, plasmocitelor și mastocitelor este relativ crescut, în cazurile grave acestea reprezentând peste 65% din totalul celulelor. Uneori, celularitatea pare să fie normală, din cauza unor focare izolate de hematopoieză („hot spots"). Biopsia medulară permite o evaluare mai bună a celularității, ca și a prezenței unor celule tumorale, a celulelor „păroase" și a fibrozei. Studii citogenetice medulare permit diferențierea anemiei aplastice de sindromul mielodisplazic și de anemia Fanconi. Prezența anomaliilor cromozomiale clonale vine în sprijinul diagnosticului de mielodisplazie.

Cu toate acestea, un cariotip normal nu exclude acest ultim diagnostic. Evaluarea clonalității pe baza inactivării cromozomului X la femei sugerează că anomaliile celulelor sușe pot fi mai frecvente decât se credea la început.

Nivelul seric al lactat-dehidrogenazei și haptoglobinei, testul Ham și analiza cu metoda citometriei de flux a celulelor sanguine periferice, folosind anticorpi împotriva proteinelor legate de GPI, contribuie la stabilirea sau la eliminarea diagnosticului de hemoglobinurie paroxistică nocturnă. La pacienții mai tineri, citogenetica celulelor medulare în prezența sau în absența diepoxibutanului poate stabili diagnosticul de anemie Fanconi, deoarece pacienții cu anemie Fanconi pot să nu aibă antecedente heredocolaterale sau alte semne clinice ale bolii.

CLASIFICARE Grupul Internațional de Studiu pentru Anemia Aplastică face distincție între formele grave și cele moderate ale anemiei aplastice. Aplazia este definită ca *severă* atunci când sunt îndeplinite două sau mai multe din următoarele criterii: numărul de neutrofile mai mic de 500 elemente/μL, numărul de plachete sub 20.000/μL și numărul de reticulocite mai mic de 20.000/μL. O altă formă cu un prognostic mai grav, caracterizată de reducerea numărului de neutrofile sub 200 de elemente/μL, a fost denumită anemie aplastică *super-severă* sau *foarte severă*. Această formă are un răspuns mai slab la tratament și o rată de supraviețuire redusă ca urmare a tratamentului imunosupresor.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Pacienții cu *sindrom mielodisplazic hipoproliferativ* prezintă citopenie și hipocelularitate medulară. Cu toate acestea, examenul frotiurilor de sânge poate să pună în evidență prezența granulocitelor imature sau a globulelor roșii nucleate. Puținele elemente mieloide din măduvă prezintă modificări displazice, și cariotipul medular poate să arate o anomalie clonală. Diagnosticul diferențial poate fi dificil dacă modificările displazice sunt subtile. *Leucemia acută hipocelulară* poate fi confundată cu anemia aplastică dacă puținele celule mononucleare prezente în măduvă nu sunt identificate ca celule blastice. Deși *leucemia cu celule păroase* prezintă, de obicei, splenomegalie și hipercelularitate medulară, uneori se poate să nu fie însoțită de aceste caracteristici. Diagnosticul se stabilește prin recunoașterea morfologiei tipice a puținelor celule păroase, ca și a caracteristicilor lor citochimice (fosfatază acidă tartrat-rezistentă) și fenotipice (limfocite B CD25 + monoclonale) (vezi capitolul 113).

EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL BOLII Pancitopenia din anemia aplastică este progresivă și pune în pericol viața bolnavului. Numai cu tratament transfuzional, până la 80% dintre pacienții cu anemie aplastică severă decedează în 18-24 de luni. Prognosticul în momentul diagnosticului este strâns corelat cu numărul de leucocite. Riscul infecțiilor, mai ales bacteriene și fungice, cu mortalitatea asociată acestora, este ridicat la pacienții cu anemie aplastică severă. Înainte de introducerea terapiei imunosupresoare și a transplantului de măduvă allogenă, peste 25% dintre pacienții cu anemie aplastică severă decedau la circa 4 luni de la diagnostic, și jumătate dintre ei într-un interval de un an. Tratamentul cu androgeni și cu glucocorticoizi nu influența rezultatul.

Două abordări terapeutice, transplantul de măduvă allogenă și terapia imunosupresoare, au îmbunătățit radical prognosticul pacienților cu forme severe de anemie aplastică. În prezent, transplantul de măduvă HLA compatibil permite vindecarea a 60-90% dintre pacienți. Cu toate acestea, o parte dintre supraviețuitorii pe termen îndelungat suferă de boală grefă-contra-gazdă cronică. Succesul transplantului medular este corelat cu vârsta pacientului și cu gradul de compatibilitate al măduvei. Vârsta limită superioară pentru transplantul medular este în continuă creștere, pe măsură ce se dezvoltă modalități mai bune pentru prevenirea sau tratamentul complicațiilor legate de transplantare (vezi capitolul 116). Tratamentul imunosupresor cu globulină anti-timocite sau anti-limfocite din canalul toracic, poate determina o remisiune cel puțin parțială a bolii la 60-80% dintre pacienți. Cu toate acestea, aproximativ o treime dintre cei ce beneficiază de tratament fac recăderi, și circa 20-50% fac un sindrom mielodisplazic. Pacienții care nu răspund la terapia imunosupresoare pot fi menținuți în viață cu tratament suportiv, dar prognosticul lor este prost. O opțiune pentru acești pacienți este transplantul cu măduvă de la o rudă incompatibilă HLA, sau de la un donator străin.

TRATAMENT

Eliminarea agentului etiologic este calea cea mai directă de tratament în anemia aplastică. Întreruperea administrării medicamentului suspectat, efectuarea timectomiei la pacienții cu timom, avortul terapeutic sau declanșarea nașterii la pacientele care au anemie aplastică asociată cu sarcina pot să ducă la restabilirea valorilor normale. Din păcate, aceste cazuri reprezintă doar o mică proporție din pacienți.

Odată stabilit diagnosticul de anemie aplastică, se va face cât mai repede posibil o tipare HLA, în special la pacienții mai tineri (sub 45 de ani), deoarece aceștia au cele mai multe șanse de a beneficia de un transplant medular de la o rudă compatibilă. Se va evita transfuzia cu produse de sânge de la membrii de familie celor care sunt candidați la transplant, pentru a se preveni sensibilizarea la antigenele minore de histocompatibilitate, ceea ce poate crește riscul respingerii după transplant. În cazul pacienților candidați la transplant medular, sero-negativi pentru CMV se vor administra, ori de câte ori este posibil, produse sanguine CMV-negative, pentru a reduce incidența infecției cu acest virus în perioada post-transplant. Tratamentul imunosupresor este cel de elecție pentru pacienții fără o rudă HLA-compatibilă.

Tratamentul suportiv Transfuziile de sânge și trombocite trebuie folosite cu prudență, din cauza complicațiilor pe termen scurt sau lung. Riscul de sângerare trebuie evaluat cu grijă, iar transfuziile cu trombocite se vor administra doar în cazul în care numărul acestora în circulație scade sub 10.000/microL, sau dacă se produce sângerare activă, chiar cu un număr mai mare de plachete în circulație. Se folosesc, în general, plachete de la mai mulți donatori (pooled-donor platelets), până când se produce sensibilizarea, manifestată prin incapacitatea transfuziilor de a crește numărul de plachete. În mod ideal, ar trebui să se folosească plachete de la un singur donator, pentru a minimiza riscul de sensibilizare, dar în practică acest lucru este dificil de realizat. Rezistența la transfuziile de plachete este o problemă serioasă din punct de vedere al tratamentului transfuzional pe termen lung. Pacienții care au dezvoltat rezistență ar putea avea nevoie, în cazul unor hemoragii severe, de transfuzii cu plachete HLA-compatibile.

Se vor efectua transfuzii cu masă eritrocitară când concentrația hemoglobinei scade sub 7 g/dL (70 g/L). Pacienții mai tineri pot tolera și valori mai mici, în timp ce la pacienții vârstnici este indicat un prag mai înalt. Masa eritrocitară trebuie filtrată pentru a se îndepărta leucocitele și plachetele, în vederea reducerii sensibilizării. Administrarea cronică a transfuziilor de eritrocite are drept rezultat instalarea hemocromatozei secundare, dat fiind că fiecare unitate transfuzată conține aproximativ 200-250 mg de fier. Valorile feritinei serice trebuie monitorizate, și se va administra tratament cu chelatori de fier (deferoxamină), pentru a se reduce supraîncărcarea cu fier (vezi capitolul 342).

Pacienții cu anemie aplastică care fac septicemie sau alte infecții bacteriene grave necesită tratament intensiv cu antibiotice administrate parenteral. Transfuziile de leucocite sunt indicate doar la pacienții cu anemie aplastică la care

există o neutropenie severă (număr de neutrofile mai mic de 200/µL), la care este confirmată o infecție fungică ce nu răspunde la amfotericină, sau cu infecții bacteriene cu organisme rezistente la majoritatea antibioticelor. Beneficiul moderat al acestor transfuzii trebuie evaluat ținând seama de riscurile sensibilizării și al transmiterii agenților infecțioși, în special CMV, care pot compromite tratamentele ulterioare (de ex., transplantul). Utilizarea profilactică a antibioticelor la pacienții cu neutropenie, afebrili, nu are efect și favorizează apariția de tulpini rezistente. *Staphylococcus epidermidis* este un agent patogen comun la pacienții cu catetere permanente. La pacienții spitalizați care au un număr de neutrofile mai mic de 500/µL se vor adopta precauții pentru neutropenie. Femeilor care au ciclu menstrual li se vor administra anticoncepționale, pentru a evita pierderile mari de sânge.

Agenții imunosupresori În cazul pacienților cu anemie aplastică la care nu se poate efectua transplant medular, din cauza vârstei sau a lipsei unui donator compatibil, se folosesc mai mulți agenți imunosupresori, inclusiv globulina anti-timocite și ciclosporina (izolat sau combinate), glucocorticoizii și ciclofosfamida. Globulina anti-timocite conține gamaglobuline purificate și concentrate, în special IgG monomerice, din serul hiperimun de cal (sau de iepure sau capră), animale care au fost imunizate cu timocite umane, sau cu limfocite recoltate din ductul toracic. Mai multe studii au consemnat un răspuns la tratamentul cu ser antitimocite la 50-70% dintre pacienți. Dintre cei care răspund la tratament, 20-30% redobândesc valori sanguine normale complete și durabile. La restul de 70-80%, se obțin remisiuni parțiale și devin independenți de transfuzii, cu valori de peste 20.000 de plachete și peste 1000 de neutrofile/µL.

Bazele efectelor serului anti-timocite nu sunt clare. Deși serul anti-timocite este un imunosupresor, răspunsul survine la 8-12 săptămâni după administrare, mult timp după ce efectele imunosupresoare au dispărut. Răspunsul la administrarea de ser anti-timocite este corelat cu gravitatea bolii. Pacienții cu forme foarte grave răspund mai puțin bine. De asemenea, copiii au un răspuns mai slab decât adulții. Supraviețuirea post-tratament este corelată cu gravitatea neutropeniei și cu nivelul răspunsului. Este normal ca pacienții ce răspund cu remisiuni complete să aibă o supraviețuire mai bună. Recăderile survin la circa o treime din pacienți, mai ales la cei care au avut o remisiune parțială. O a doua cură cu imunosupresoare poate să determine o a doua remisiune la un număr de cazuri. Complicația majoră pe termen lung a tratamentului cu ser globulinic anti-timocite constă în apariția unui sindrom mielodisplazic manifest sau a hemoglobinuriei paroxistice nocturne la 30-60% dintre pacienți, la multe luni sau ani după tratament. Aceste complicații tardive sunt mai frecvente la pacienții care au doar un răspuns parțial. Tratamentul cu globulină anti-timocite se asociază, de asemenea, cu o incidență crescută de tumori solide, similară cu cea observată la pacienții cu anemie aplastică la care pregătirea pentru transplant cu măduvă allogenă se face inclusiv cu radioterapie.

Experiența dobândită cu ciclosporină este mai puțin bogată. Atât ciclosporina, cât și globulina anti-timocite induc răspunsuri similare. Tratamentul combinat cu ciclosporină și globulină anti-timocite produce rezultate mai bune și mai rapide, în comparație cu administrarea globulinei anti-timocite singură, mai ales la pacienții cu forme foarte grave de aplazie. Cu toate acestea, combinația nu a îmbunătățit în mod semnificativ rata de supraviețuire pe termen lung. Impactul terapiei imunosupresoare combinate asupra incidenței complicațiilor tardive nu este cunoscut. Tratamentul cu doze foarte mari de glucocorticoizi (10-20 mg prednison pe kg de greutate corporală) poate să determine un răspuns la o proporție redusă de pacienți cu anemie aplastică, dar glucocorticoizii nu se mai folosesc izolat, din cauza efectelor lor secundare și a faptului că se pot obține răspunsuri mai bune cu alți agenți imunosupresori.

În cadrul unui trial, s-a arătat că tratamentul cu ciclofosfamidă singură induce un răspuns complet la 7 din 10 pacienți cu anemie aplastică. Este interesant că urmărirea pe termen lung a pacienților incluși în acest studiu nu a pus în evidență apariția sindromului mielodisplazic, spre deosebire de 30-60% din pacienții tratați cu globulină anti-timocite. Acest tratament nu este numai imunosupresor, ci și citotoxic și poate să elimine clonele de celule sușe anormale care dau naștere sindromului mielodisplazic, favorizând în acest fel extinderea celulelor sușe normale care au fost inhibate.

Factorii hematopoietici de creștere Factorii de creștere hematopoietici recombinați au fost studiați ca tratament de primă linie în anemia aplastică și în tratarea aplaziei refractare la tratament imunosupresor. Eritropoietina, factorul de stimulare al coloniilor granulocitare (G-CSF), factorul de stimulare al coloniilor granulo-monocitare (GM-CSF), interleukinele (IL)1, 3 și 6 și factorul de stimulare a celulelor stem pot să crească numărul de celule sanguine, mai ales al neutrofilelor, dar numai la o mică proporție dintre pacienți. Din păcate, aceste creșteri depind în totalitate de prezența celulelor hematopoietice progenitoare normale. Pacienții care nu mai au neutrofile sau cu valori foarte reduse ale neutrofilelor (sub 200/µL) nu răspund la administrarea de factori de creștere. La pacienții care răspund, întreruperea administrării factorilor de creștere duce la scăderea numărului de celule la nivelul dinaintea tratamentului.

Unul din inconvenientele obișnuite ale tratamentelor cu imunosupresoare este că răspunsul are nevoie de până la 12 săptămâni pentru a se manifesta și, din acest motiv, apare o mortalitate precoce semnificativă, determinată mai ales de infecții. Folosirea factorilor de creștere hematopoietici, în special a factorului de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF), după terapia intensivă cu globulină anti-timocite și ciclosporină, a avut ca rezultat nu numai o reducere a frecvenței infecțiilor ca urmare a corectării rapide a neutropeniei, dar și un răspuns mai bun la tratament. Cu toate acestea, generalizarea acestei modalități de abordare presupune evaluarea rezultatelor trialurilor randomizate și ale studiilor de urmărire pe termen lung.

Datele rezultate din trialurile randomizate sugerează că androgenii nu sunt benefici în cazurile de anemie aplastică, deși unii pacienți care nu au răspuns la alte tratamente pot să răspundă ocazional la administrarea de androgeni.

Transplantul de măduvă osoasă Transplantul de măduvă HLA-compatibilă de la o rudă apropiată este un tratament curativ pentru anemia aplastică. Din păcate, acest tratament este aplicabil doar la o minoritate, deoarece pacienții care au o rudă HLA-compatibilă reprezintă numai 25-30% din total. Rata de supraviețuire curentă ce se poate obține prin transplant medular (70-90%) reflectă progresele înregistrate în abordarea complicațiilor legate de transplant, mai ales a rejecției grefei și a bolii grefă-contra-gazdă (GVHD). Studiile de început indicau o rată de rejecție a grefei de 20-30% la pacienții care au primit transfuzii multiple și au fost pregătiți pentru transplant doar cu ciclofosfamidă. Dimpotrivă, riscul de rejecție a grefei la pacienții netransfuzați era mai mic de 5%. Ulterior, au fost explorate și alte modalități de abordare, în afară de administrarea ciclofosfamidei, inclusiv iradierea corporeală totală sau iradierea limfoidă totală, încercându-se o reducere a rejetului grefelor la pacienții sensibilizați. Deși aceste tratamente reduc incidența rejecției grefei, supraviețuirea pe termen lung nu s-a îmbunătățit, din cauza morbidității și mortalității suplimentare asociată cu aceste regimuri de tratament. Dozele mari de ciclosporină și de globulină anti-timocite administrate pentru inducerea imunosupresiei

înainte de transplant, ca și profilaxia cu ciclosporină a bolii grefă-contra-gazdă în perioada post-transplant, au redus substanțial incidența atât a rejecției grefei, cât și a bolii grefă-contra-gazdă și au îmbunătățit semnificativ supraviețuirea pe termen lung (90% la doi ani de la transplant, așa cum arată un studiu).

Ce se poate face pentru pacienții care nu au o rudă compatibilă? Extinderea studiilor familiale, mai ales în cazul pacienților care moștenesc haplotipuri HLA comune, au permis identificarea unor donatori care sunt HLA-compatibili sau la care incompatibilitatea implică doar o singură alelă HLA într-un mic grup de cazuri (sub 5%). Transplantul de la acești donatori este asociat cu o incidență mai mare a bolii grefă-contra-gazdă, acută și cronică. Cu toate acestea, supraviețuirea pe termen lung este doar cu puțin inferioară celei obținute prin transplant de măduvă de la donatori compatibili înrudiți. Odată cu dezvoltarea Programului Național al Donatorilor de Măduvă și a Băncilor de Donatori europene, sunt în prezent disponibili pentru transplant peste 2 milioane de donatori voluntari. Căutarea de donatori în aceste bănci a dus la identificarea unor donatori compatibili neînrudiți pentru circa 20% dintre pacienți. Transplantul de la donatori compatibili neînrudiți are o incidență mai mare de boală grefă-contra-gazdă, acută și cronică. În afară de aceasta, atunci când din regimul de condiționare pentru transplant s-a omis iradierea totală a corpului, a apărut rejetul grefei și rata de supraviețuire a fost de numai 30%. Transplantul medular de la un donator neînrudit va fi luat în considerare doar în cazul pacienților care nu au răspuns la tratamentul imunosupresor și care continuă să aibă o pancitopenie gravă, mai ales acei pacienți care sunt afectați de infecții repetate și sunt refractari la transfuzia de plachete.

APLAZIA ERITROIDĂ PURĂ

Absența selectivă a celulelor progenitoare eritroide într-o măduvă care este în rest normală se numește aplazie eritroidă pură (pure red cell aplasia – PRCA). PRCA ereditară poartă numele de sindrom Diamond-Blackfan. Anemia este descoperită în primul an de viață, alte anomalii fizice fiind, de asemenea, prezente în aproximativ 30% din cazuri. Diagnosticul diferențial include infecțiile intrauterine cu parvovirus și eritroblastopenia infantilă tranzitorie. PRCA apare la adulți ca o boală dobândită. Aceasta poate fi idiopatică sau asociată cu alte afecțiuni, cum sunt timomul, boli limfoide maligne, tumori solide, boli imunologice, ca lupusul eritematos sistemic și artrita reumatoidă, sau infecții [mai ales virale: HIV, parvovirus, virus Epstein-Barr, virusuri hepatitice, virusul T-limfotrop uman tip I (HTLV-1)]. Multe din medicamentele care provoacă anemie aplastică (vezi tabelul 110-2) pot, de asemenea, să determine și aplazie eritroidă pură, în special fenitoina, azatioprina, cloramfenicolul, procainamida și izoniazida. PRCA poate fi o complicație a sarcinii. În unele cazuri, moleculele de imunoglobulină anti-eritropoietină, anti-celule sușe eritroide care răspund la eritropoietină sau chiar anti-eritroblaști pot să blocheze efectele eritropoietinei sau să distrugă celulele eritroide. În cazul leucemiei limfocitare cronice cu limfocitele T și al bolii limfoproliferative T-gama, citokinele din celulele T produse de celulele tumorale pot să blocheze răspunsul precursorilor celulelor eritroide la eritropoietină. Parvovirusul B19 poate să producă anemie aplastică acută și tranzitorie la persoane cu anemie hemolitică. Virusul are un tropism pentru precursorii celulelor eritroide, pe care îi lizează. La persoanele care nu pot să producă anticorpi împotriva acestui virus, infectarea și distrugerea precursorilor celulelor eritroide vor persista, ducând la aplazie eritroidă pură. Aplazia eritroidă pură determinată de parvovirusuri poate fi detectată, de obicei, prin prezența pronormoblaștilor giganți în măduva osoasă. Aceștia sunt celule infectate cu virusuri și vor fi distruse.

TRATAMENT

Se va întrerupe orice medicament. Se face o radiografie toracică, pentru a detecta eventuala prezență a unui timom. Ablația timomului duce, în mod obișnuit, la dispariția sindromului PRCA. Timomul poate fi prezent în circa o treime din cazurile de PRCA. În prezența semnelor care confirmă infecția persistentă cu parvovirus (pronormoblaști giganți, imunosupresie), infecția poate fi tratată cu succes prin administrarea intravenoasă de imunoglobulină. În cazul în care se demonstrează că PRCA nu se datorează timomului, medicamentelor, cancerului sau infecțiilor, aceasta este, de obicei, provocată de mecanisme autoimune și necesită tratament imunosupresor. Prednisonul, singur sau în asociere cu globulină anti-timocite, ciclosporină, azatioprină sau ciclofosfamidă are rezultate bune în două treimi din cazuri. Se pot produce recăderi, dar răspunsul la o a doua cură sau la tratamente ulterioare este un lucru obișnuit. Evoluția spre leucemie este rară (sub 5% din cazuri).

SINDROAMELE MIELODISPLAZICE

Sindroamele mielodisplazice, denumite și tulburări pre-leucemice, leucemie oligoblastică sau leucemie „mocnită“, sunt un grup de tulburări sanguine dobândite, care evoluează adesea spre leucemie acută, și sunt caracterizate prin pancitopenie și număr scăzut de reticulocite, asociate cu o măduvă osoasă normo- sau hipercelulară, cu celule care prezintă anomalii morfologice evidente sau modificări displazice (de dimensiune, formă și organizare a celulelor). În aceste sindroame, hematopoieza este ineficientă și, în consecință, pacienții prezintă pancitopenie, deși au o măduvă osoasă celulară.

În țările dezvoltate din vest, sindroamele mielodisplazice sunt diagnosticate la 1-10 din 100.000 de persoane pe an. În Statele Unite, sunt depistate circa 3000 de cazuri noi pe an. Incidența în creștere din ultimii ani reflectă, probabil, o mai bună capacitate de conștientizare, criterii de diagnostic mai bune și, posibil, o expunere crescută la agenți cum ar fi medicamente sau substanțe chimice care pot contribui la apariția sindromului. Sindromul mielodisplazic primar (sau idiopatic) poate să apară la orice vârstă, dar este mai frecvent la pacienți vârstnici, fiind rar la adulții tineri și la copii. Vârsta medie a pacienților este cuprinsă între 70 și 80 de ani. Sindromul mielodisplazic primar este observat mai frecvent la bărbați. Incidența anuală este de aproximativ 25 de cazuri la 100.000 de persoane peste vârsta de 70 de ani, comparabilă cu cea a leucemiei limfocitare cronice. Incidența sindromului mielodisplazic determinat de tratamente (secundar) este în creștere, mai ales la pacienții tineri, pe măsură ce un număr mai mare de tumori sunt vindecate cu ajutorul radio- și chimioterapiei.

ETIOLOGIE Deși cauzele sindromului mielodisplazic nu sunt bine înțelese, sunt cunoscuți unii factori care contribuie la producerea lui, inclusiv anumite anomalii congenitale și genetice, ca și expunerea la radiații și la substanțe chimice cu efect mutagen.

Factori genetici și congenitali Copiii cu sindrom Down au un risc crescut de a face sindrom mielodisplazic și alte forme de leucemie. Alte tulburări genetice asociate în mod frecvent cu sindromul mielodisplazic sunt anemia Fanconi și boala von Recklinghausen (neurofibromatoza).

Iradierea Studii epidemiologice au stabilit o legătură între sindromul mielodisplazic și expunerea la doze mari sau repetate de radiații ionizante (raze X și gama). Supraviețuitorii exploziilor atomice prezintă o creștere de 20-25 de ori a incidenței leucemiei și a sindromului mielodisplazic. În mod similar, pacienții tratați cu doze mari de radiații, cum este cazul celor cu boală Hodgkin și cancer mamar, au o incidență crescută de *sindrom mielodisplazic legat de tratament*.

Substanțe chimice și medicamente Persoanele expuse timp îndelungat la benzen au o incidență crescută a sindromului mielodisplazic și a altor leucemii. Se știe că agenții alchilanți folosiți în chimioterapie produc sindrom mielodisplazic legat de tratament.

Anemia aplastică Între 30% și 60% dintre pacienții cu anemie aplastică tratați cu agenți imunosupresori prezintă modificări morfologice ale celulelor medulare și/sau anomalii cromozomiale, care corespund diagnosticului de sindrom mielodisplazic, la mulți ani după stabilirea diagnosticului de anemie aplastică. În mod similar, o parte din copiii cu neutropenie congenitală tratați cronic cu factor de creștere a coloniilor granulocitare fac această tulburare.

PATOGENEZĂ Sindroamele mielodisplazice sunt tulburări clonale dobândite, care afectează celulele hematopoietice sușe. Clonalitatea a fost dovedită nu numai prin prezența anomaliilor cromozomiale clonale, dar și prin studiul tipurilor isoenzimatice de glucozo-6-fosfat dehidrogenază și prin analiza polimorfismului ADN în locii legați de cromozomul X. Aceste studii au arătat că sindromul mielodisplazic rezultă ca urmare a transformării neoplazice a celulelor sușe pluripotente, cu implicarea liniilor mieloide și, mult mai rar, a liniilor celulare limfoide.

Celulele mieloide din sindromul mielodisplazic nu pierd capacitatea de a prolifera și de a se diferenția, dar suferă o maturare incompletă, care are drept rezultat o producție inadecvată de celule sanguine mature. Rezultă de aici că majoritatea pacienților cu sindrom mielodisplazic au o măduvă osoasă celulară, dar au un număr scăzut de celule sanguine în periferie. Hematopoieza ineficientă este caracteristică pentru sindromul mielodisplazic. Producția ineficientă a măduvei osoase este rezultatul unei morți celulare intramedulare extensive, prin apoptoză a precursorilor mieloizi. Baza moleculară a acestui fenomen nu este cunoscută.

MANIFESTĂRI CLINICE Diagnosticul sindroamelor mielodisplazice este dificil în fazele precoce ale bolii. Principala dificultate constă în faptul că pacienții sunt adesea asimptomatici. Descoperirea bolii în mod accidental, în cursul unui examen de rutină sau a unui examen sanguin, nu este un lucru neobișnuit. Când apar simptomele, ele se manifestă în forme subtile și variate de stare generală alterată. Cele mai comune acuze sunt cele ce pot fi atribuite anemiei, adică astenie, fatigabilitate, palpitații, amețeală, dureri de cap și iritabilitate. Trombocitopenia se poate manifesta sub forma unor sângerări excesive la plăgi minore sau la intervenții chirurgicale, sau prin apariția unor echimoze cutanate anormale sau inexplicabile. Femeile pot să prezinte menstruație prelungită. Infecțiile, ca prim simptom, sunt mai puțin obișnuite, fiind, de obicei, asociate cu neutropenie foarte gravă (sub 200 de neutrofile/μL). O mică parte dintre pacienți prezintă erupții cutanate cronice sau recurente, de tip vasculită.

Examenul clinic al pacienților cu sindrom mielodisplazic este mai ales relevant din punct de vedere al simptomelor legate de anemie, cum sunt paloarea și tahicardia. Hepatosplenomegalia este rară, iar atunci când apare este, de obicei, moderată, cu excepția pacienților cu leucemie mielomonocitară cronică. Limfadenopatia și purpura nu sunt obișnuite.

DIAGNOSTIC Deoarece simptomele menționate mai sus sunt similare cu cele observate în alte afecțiuni însoțite de insuficiență medulară, în leucemia acută și cronică, ca și în alte boli grave, diagnosticul de sindrom mielodisplazic la pacienții cu citopenie inexplicabilă necesită o evaluare morfologică atentă a celulelor din sîngele periferic și din măduva osoasă.

Sângele periferic Sângele unui pacient cu sindrom mielodisplazic prezintă citopenie care afectează una sau mai multe linii celulare. Numărul de reticulocite este scăzut, ceea ce indică o producție medulară deficitară. Este prezentă o anizocitoză marcată, cu indici normocitari sau ușor macrocitari. Unele eritrocite pot fi macrocitare, cu un volum corpuscular mediu mai mare de 100 fL, cu anomalii de tipul corpusculilor Howell-Jolly, inelelor Cabot și punctațiilor bazofile. Globulele roșii nucleate sunt și ele relativ comune, adesea prezentând și modificări displazice. Neutrofilele mature pot să prezinte nuclei hipolobulați (pseudo-anomalie Pelger-Huet) și au foarte puține granulații intra-citoplasmatice, sau deloc. În plus, se pot observa granulocite imature în sângele periferic. Una din caracteristicile particulare ale sindromului mielodisplazic este creșterea numărului monocitelor. Monocitoza este o trăsătură distinctivă a variantei leucemiei monomielocitare cronice. Plachetele observate pe frotiuri sunt adesea mari și lipsite de granulații. Rareori, se pot vedea micromegacariocite în sângele periferic.

Măduva osoasă Confirmarea diagnosticului de sindrom mielodisplazic necesită examenul morfologic al elementelor medulare. Probele de măduvă osoasă sunt analizate pentru identificarea următoarelor trei aspecte principale: celularitate, numărul de blaști și prezența modificărilor displazice. În sindromul mielodisplazic, celularitatea medulară este în mod tipic normală sau crescută (hipercelularitate). Cu toate acestea, în unele cazuri, măduva osoasă este hipocelulară. Numărul de blaști și cel al sideroblaștilor inelari sunt elemente importante pentru definirea subtipului de sindrom mielodisplazic. Celulele medulare ale celor mai mulți dintre pacienți prezintă modificări displazice. Modificările diseritropoietice includ anomalii nucleare (nuclei multipli, fragmentare nucleară, forme nucleare bizare, mitoze anormale, punți internucleare și cromatină anormal de densă), anomalii citoplasmatice (corpi Howell-Jolly, hemoglobinizare deficitară și sideroblaști inelari), precum și asincronism nucleo-citoplasmatic (nucleu cu cromatină densă și citoplasmă cu hemoglobinizare slabă). Modificările disgranulopoietice cele mai frecvente sunt hipogranularitatea și hiposegmentarea, iar cele dismegacariocitare sunt micromegacariocitoza, megacariocitele cu nuclei multipli mici și hipolobularea. Uneori, displazia este discretă, și este necesară o evaluare de către un hematolog cu experiență.

Studii citogenetice Analiza citogenetică a măduvei este un important instrument diagnostic. Aproximativ jumătate dintre pacienții cu sindrom mielodisplazic primar și 75% din pacienții cu sindrom secundar unui tratament au anomalii cromozomiale. Nu există o anomalie cromozomială distinctă care să fie asociată cu sindromul mielodisplazic, dar există unele anomalii care sunt mai frecvent asociate cu acest sindrom, cum sunt monozomia 7, 5q- și trizomia 8. De asemenea, sunt frecvente o serie de translocații.

Studiile moleculare au arătat și ele o incidență crescută a mutațiilor care implică oncogenele *ras, cFms* [receptorul factorului de stimulare al coloniilor monocitare (M-CFS)], *p53* și *RB* din celulele hematopoietice ale pacienților cu sindrom mielodisplazic. De asemenea, au fost identificate unele din genele implicate în deleții cromozomiale și translocații specifice, cum ar fi pierderea genei factorului de reglare a interferonului (IRF-1) din anomalia 5q- și apariția unei gene de fuziune tel-PDGF-beta în translocația t(5,12) asociată cu leucemia mielomonocitară cronică. S-a emis ipoteza pierderii unei gene supresoare a tumorilor, cum ar fi *IRF-1,* care ar juca un rol în patogenia bolii.

CLASIFICARE În 1976 și 1982, un grup de hematologi din Franța, America și Anglia a publicat criteriile ce stabileau o bază uniformă și standardizată pentru diagnosticul sindromului mielodisplazic și definirea subtipurilor. Criteriile grupului se bazează pe caracteristicile morfologice, adică numărul de blaști din sânge și din măduvă, numărul de monocite, prezența sideroblaștilor inelari și prezența corpilor Auer. Există cinci subtipuri bine definite : *anemia refractară, anemia refractară cu sideroblaști inelari, anemia refractară cu exces de blaști, anemia refractară cu exces de blaști în curs de transformare* și *leucemia mielomonocitară cronică*. Criteriile folosite pentru

a diferenția subtipurile sindromului mielodisplazic sunt prezentate în tabelul 110-3.

În afară de aceste subtipuri, mai există și variante mai rare ale acestui sindrom, cum sunt *sindromul mielodisplazic hipocelular* și *sindromul mielodisplazic mielofibrotic*, care nu sunt incluse în această clasificare internațională. În contrast cu majoritatea cazurilor de sindrom mielodisplazic, măduva osoasă a bolnavilor cu sindrom hipocelular prezintă o celularitate redusă, iar puținele celule restante sunt displazice. Sindromul mielofibrotic este caracterizat de pancitopenie, organomegalie minimă și măduvă hipercelulară cu fibroză, displazie pe toate cele trei linii celulare și proliferare megacariocitară atipică.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Deși diagnosticul de sindrom mielodisplazic se bazează pe modificări morfologice observate în sângele periferic și în măduva osoasă, nici una din aceste modificări nu este specifică pentru acest sindrom. Cu toate acestea, dacă modificările sunt asociate cu anomalii cromozomiale clonale, diagnosticul de sindrom mielodisplazic poate fi stabilit cu siguranță. Citopenia și modificările displazice pot să aibe și alte etiologii, cum ar fi medicamentele, infecțiile, expunerea la substanțe toxice, afecțiuni reumatologice, hipersplenism, lipsa unor vitamine, tumori care infiltrează măduva osoasă, leucemia acută sau anemia aplastică.

Deficite ale unor vitamine Deficitele de vitamină B12, acid folic și mai ales de vitamina B6 pot să determine un aspect hematologic similar cu cel al sindromului mielodisplazic. Din acest motiv, trebuie să se măsoare nivelul seric al acestor vitamine, și trebuie să dea atenție altor simptoame asociate cu deficitul de vitamină, cum ar fi simptomele neurologice în deficitul de vitamină B12.

Anemia aplastică Aspectul sângelui periferic și cel al măduvei osoase din anemia aplastică este foarte asemănător cu cel al varietății hipocelulare a sindromului mielodisplazic. Uneori, este dificil să se facă deosebirea între sindromul mielodisplazic și anemia aplastică, în special când modificările displazice din puținele celule restante sunt discrete și dacă nu există anomalii cromozomiale.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă Deși hemoglobinuria paroxistică nocturnă prezintă cel mai adesea un tablou de anemie aplastică, imaginea sângelui periferic și cea a măduvei osoase pot fi uneori imposibil de diferențiat de cea a sindromului mielodisplazic. Cu ajutorul citometriei de flux, se poate detecta absența proteinelor legate de glicozil-fosfatidil-inozitol.

Leucemia acută aleucemică Unii pacienți cu leucemie acută pot să prezinte pancitopenie, fără blaști în circulația periferică. Grupul de experți a stabilit că diagnosticul de leucemie acută se poate stabili dacă numărul de blaști din măduva osoasă este mai mare de 30%.

Mielofibroza acută și cronică În mielofibroza acută, măduva este fibrotică și celulele prezente sunt în majoritate blaști, în cea mai mare parte megacarioblaști. În mielofibroza cronică, este evidentă organomegalia.

Alte aspecte: anemia mieloftizică, ciroza Metastazele anumitor proliferări maligne în măduva osoasă pot induce citopenie, cu celule medulare imature în circulație, care sugerează sindromul mielodisplazic. Diagnosticul diferențial necesită un studiu biopsic medular. Sunt necesare și teste suplimentare, pentru a se exclude alte afecțiuni.

EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL BOLII Evoluția sindromului mielodisplazic este strâns legată de doi factori principali: severitatea citopeniei și numărul de blaști. Pacienții cu risc scăzut (mai puțin de 5% blaști), care includ pacienții cu anemie refractară și anemie refractară cu sideroblaști inelari, au, de obicei, o fază cronică îndelungată, cu agravarea progresivă a pancitopeniei. Mulți dintre pacienți decedează din cauza complicațiilor asociate pancitopeniei sau a măsurilor pentru tratarea acesteia. De exemplu, pacienții care au primit transfuzii multiple fac hemocromatoză progresivă. Unii dintre pacienții cu sindrom mielodisplazic cu risc redus evoluează spre leucemie și mor din cauza complicațiilor acesteia.

Pacienții cu sindrom mielodisplazic cu risc crescut au, de obicei, citopenii mai severe și o frecvență crescută a transformării sindromului în leucemie acută, în corelație cu numărul de blaști. Cu toate acestea, mulți pacienți pot să moară din cauza complicațiilor asociate cu neutropenia, cu trombocitopenia, sau, mai rar, cu hemocromatoza secundară.

Prognosticul pacienților cu sindrom mielodisplazic este prezentat în tabelul 110-4. Pacienții cu anemie refractară cu exces de blaști și cei cu anemie refractară cu exces de blaști în transformare au, în general, o rată mai ridicată de evoluție spre leucemie acută și o supraviețuire mai scurtă. Dimpotrivă, pacienții cu anemie refractară și cei cu anemie refractară cu sideroblaști inelari au un prognostic mai bun. Pacienții cu leucemie mielomonocitară cronică au un prognostic intermediar. În afară de clasificarea grupului de experți, s-a observat că prezența anomaliilor cromozomiale are o valoare prognostică semnificativă. Pacienții care nu au anomalii cromozomiale au mai puține șanse de a evolua spre leucemie și o șansă mai bună de a supraviețui un timp mai îndelungat. Sistemele mai precise de stabilire a prognosticului se bazează pe vârstă, număr de blaști, severitatea pancitopeniei și prezența anomaliilor cromozomiale.

Rx TRATAMENT

Transplantul de măduvă allogenă este singurul tratament curativ al sindromului mielodisplazic. Din nefericire, acest tratament poate fi aplicat doar unei minorități de pacienți, cei care au mai puțin de 55 de ani și care au un donator compatibil. Pentru toți ceilalți pacienți, principalul element al tratamentului este terapia suportivă. Rezultatele obținute cu alte terapii, cum ar fi chimioterapia, nu au modificat evoluția naturală a bolii.

Tratamentul suportiv Transfuziile cu globule roșii și plachete și administrarea de antibiotice pentru tratamentul

Tabelul 110-3

Clasificarea sindroamelor mielodisplazice (Grupul Franco-Anglo-American)

Tip	Procent cazuri	Procent blaști Măduvă	Procent blaști Sânge	% sideroblaști inelari*	Monocite	Dismielopoieză	Corpi Auer
RA	28	sub 5	sub 1	sub 15	rare	+	absenți
RARS	24	sub 5	sub 1	peste 15	rare	+	absenți
RAEB	23	5-20	sub 5	sub 15	rare	++	absenți
CMML	16	1-20	sub 5	sub 15	peste 1 x 10^9/L	++	absenți
RAEB-t	9	20-30	peste 5	sub 15	variabil	++	+ / -

* Un sideroblast inelar este prezentat în **Planșa IV-39**

PRESCURTĂRI: RA, refractory anemia (anemie refractară); RARS, refractory anemia with ringed sideroblasts (anemie refractară cu sideroblaști inelari); RAEB, refractory anemia with excess blasts (anemie refractară cu blaști în exces); CMML, chronic myelomonocytic leukemia (leucemie mielomonocitară cronică); RAEB-t, refractory anemia with excess blasts in transformation (anemie refractară cu exces de blaști în transformare).

Tabelul 110-4

Supraviețuirea și transformarea leucemică în sindromul mielodisplazic

Sindromul	Supraviețuirea medie în luni (limite)	% Transformare leucemică (limite)
RA	37 (19-64)	11 (0-20)
RARS	49 (21-76)	5 (0-15)
CMML	22 (8-60+)	20 (3-55)
RAEB	9 (7-15)	23 (11-50)
RAEB-t	6 (5-12)	48 (11-75)

infecțiilor reprezintă cele mai uzuale metode terapeutice folosite la pacienții cu sindrom mielodisplazic. Deși pacienții pot să primească un mare număr de transfuzii de globule roșii și trombocite, hemocromatoza secundară și alloimunizarea limitează folosirea prelungită și repetată a acestor tratamente. La pacienții cu un număr foarte mare de transfuzii, folosirea chelatorilor de fier de tipul deferoxaminei poate preveni sau întârzia complicațiile asociate cu hemocromatoza.

Factorii de creștere hematopoietici Factorii de creștere hematopoietici pot să determine o îmbunătățire a valorilor celulare sanguine la o mică proporție dintre pacienți. Acei pacienți care răspund la tratament necesită administrare continuă de factori de creștere pentru menținerea răspunsului. La unii pacienți, evoluția spre leucemie poate să fie facilitată de administrarea cronică de citokine. Factorii de creștere cu cele mai bune efecte în tratamentul sindromului mielodisplazic sunt eritropoietina și factorul de stimulare a coloniilor granulocitare. Eritropoietina este eficace în îmbunătățirea producției de globule roșii doar la acei pacienți care au un nivel scăzut de eritropoietină serică. Factorul de stimulare a coloniilor granulocitare este benefic în cazul pacienților cu sindrom mielodisplazic care au neutropenie și infecție. Creșterea numărului de neutrofile în astfel de cazuri poate salva viața pacientului. Folosirea în scop profilactic a factorului de stimulare a coloniilor granulocitare nu este recomandabilă decât în cazul în care numărul de neutrofile este mai mic de 200/μL.

Tratamentul cu vitamine, hormoni steroizi și agenți imunosupresori Anumite vitamine, cum sunt B6, B12 și acidul folic, pot fi de ajutor la unii pacienți cu sindrom mielodisplazic, deoarece producția sporită, dar ineficientă, de celule sanguine epuizează rezervele organismului în aceste vitamine. Deficitul de vitamine poate să înrăutățească pancitopenia. La majoritatea pacienților cu sindrom mielodisplazic, administrarea de hormoni steroizi are efecte limitate, iar utilizarea lor prelungită poate avea efecte secundare grave. Hormonii androgeni cresc numărul de celule sanguine doar la o mică parte din pacienții cu sindrom mielodisplazic. Administrarea de agenți imunosupresori, în mod specific de globulină anti-timocite și/sau ciclosporină, crește numărul de celule sanguine la unii pacienți cu sindrom mielodisplazic hipocelular. Efectele acestor agenți nu au fost evaluate în mod sistematic la pacienții cu alte variante ale sindromului mielodisplazic.

Tratamentul de diferențiere O trăsătură marcată a sindromului mielodisplazic este incapacitatea celulelor medulare de a se diferenția complet, pentru a deveni celule funcționale. Acizii retinoici, vitamina D3 și interferonul alfa pot să inducă diferențierea liniilor de celule imature maligne in vitro. Din păcate, folosirea acestor factori de diferențiere pentru tratamentul sindromului mielodisplazic a dezamăgit. Majoritatea trialurilor au pus în evidență doar un beneficiu limitat la o foarte mică parte dintre pacienți.

Tratamentul cu doze mici de agenți chimioterapeutici Citozin-arabinozida, azacytidina și topotecanul, administrate în doze mici, pot să determine un răspuns la unii pacienți cu sindrom mielodisplazic. Acești agenți nu induc diferențiere, dar suprimă creșterea clonelor leucemice și permit puținelor clone normale restante să repopuleze măduva osoasă și să dea naștere unor celule sanguine normale. Din nefericire, aceste răspunsuri sunt temporare și se obțin doar la o minoritate din pacienți.

Chimioterapia intensivă (cu doze mari) Agenții chimioterapeutici administrați în doze mari, așa cum se procedează în tratamentul leucemiei acute, pot să determine remisiune la 40-60% dintre pacienții cu sindrom mielodisplazic. Aceste remisiuni sunt de scurtă durată. Chimioterapia intensivă produce adesea efecte secundare severe, dar poate avea unele rezultate la pacienții cu risc crescut, care așteaptă să primească un transplant medular. Chimioterapia intensivă se folosește la pacienți cu forme avansate de sindrom mielodisplazic, și nu trebuie utilizată la pacienții vârstnici, deoarece efectele secundare toxice pot fi fatale în acest grup de vârstă.

Transplantul de măduvă osoasă Transplantul de măduvă osoasă de la o rudă histocompatibilă poate vindeca boala la 60% dintre pacienți. Problemele care au limitat succesul transplantului medular în tratamentul sindromului mielodisplazic sunt în special complicațiile legate de transplant și recăderea bolii în perioada de după transplant. Boala grefă-contra-gazdă este o complicație obișnuită a transplantului medular la pacienții cu sindrom mielodisplazic, deoarece majoritatea acestora sunt adulți mai vârstnici, la care boala grefă-contra-gazdă este mai frecventă. Recăderea după transplant este o complicație majoră la acei pacienți care au avut un număr mare de blaști în momentul transplantării. Dintre pacienții cu anemie refractară cu exces de blaști și cei cu anemie refractară cu exces de blaști în transformare, 25-50% prezintă recăderi în primii doi ani după transplant, în comparație cu mai puțin de 1% în cazul pacienților cu anemie refractară și cu anemie refractară cu sideroblaști inelari. Pentru a se depăși aceste limitări, s-au folosit două modalități de abordare. Prima presupune tratament mieloablativ intens în perioada imediat precedentă transplantului, încercându-se eradicarea sindromului mielodisplazic. Intensitatea mare a acestor regimuri terapeutice se însoțește de morbiditate și mortalitate crescute. Cea de-a doua modalitate face apel la chimioterapia de inducție convențională, pentru a obține remisiunea sau trecerea într-o fază cu număr mai mic de blaști, urmată de efectuarea transplantului medular. Din păcate, o rudă compatibilă în sistemul HLA nu poate fi identificată la mai mult de 25-30% dintre pacienții cu sindrom mielodisplazic. Transplantul cu măduvă de la donatori compatibili neînrudiți sau de la rude parțial incompatibile se asociază cu complicații; boala grefă-contra-gazdă, acută sau cronică, deosebit de severă și infecțiile limitează succesul acestor transplanturi

ANEMIA MIELO-FTIZICĂ

Înlocuirea măduvei osoase cu țesut fibros (**vezi Planșa IV-34**), însoțită adesea de o reacție leucoeritroblastică (neutrofilie, granulocite imature, globule roșii nucleate, globule roșii în formă de picătură) în sângele periferic (**vezi Planșa IV-12**), poate să apară ca o boală hematologică primară, denumită metaplazie mieloidă sau mielo-fibroză (vezi capitolul 111), sau ca un proces secundar, denumit mielo-ftizie. Ocuparea spațiului medular de țesut fibros poate fi o reacție la invazia celulelor tumorale, la agenți infecțioși, în special *Mycobacterium tuberculosis*, sau la ciuperci, la boala Gaucher sau la granuloame (de ex., sarcoidoză). În afară de acestea, în cazul unei boli congenitale a oaselor, osteopetroza, incapacitatea osteoclastelor de a remodela osul poate duce la obliterarea spațiului medular cu țesut osos și fibros. Tumorile asociate cu fibroza medulară sunt atât de origine hematopoietică (leucemia cu celule păroase, leucemia acută și cronică, limfoamele, boala Hodgkin, mielom),

cât și epitelială (cancer de sân, pulmonar, de prostată, gastric). Multe din citokinele produse de celulele tumorale, în timpul unui proces inflamator cronic sau de către celule rezidente în măduva osoasă pot stimula expansiunea fibroblastelor, inclusiv factorul de creștere transformator beta și factorul de creștere derivat din plachete. Cu toate acestea, cauza mielo-ftiziei nu este, de obicei, definită. Pacienții au o anemie normocitară și normocromă, cu globule roșii caracteristice, în formă de picătură, care sugerează leziuni ale membranei, provocate de fibrele de colagen, număr scăzut de reticulocite, și normoblaști în circulația periferică. Numărul de plachete este redus, dar cel al granulocitelor este normal sau chiar crescut inițial. Fibroza medulară este adesea asociată cu hematopoieză extramedulară (și uneori cu hepatosplenomegalie), care menține producția de neutrofile, dar nu poate produce un număr suficient de globule roșii și de plachete. Aspirația medulară poate fi dificilă („puncție albă"), dar biopsia medulară pune în evidență fibroza și, de obicei, procesul primar – tumoră sau granulom – este aparent. Terapia se adresează procesului primar. Unele dintre cancerele care produc mieloftizie sunt mai curabile decât altele. Este esențial să se elimine infecția tuberculoasă și cea fungică, care pot fi tratate.

BIBLIOGRAFIE

ANEMIA APLASTICĂ

BACIGALUPO A et al: Antithymocyte globulin, cyclosporine, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia: A pilot study of the EBMT working party. Blood 85:1348, 1995

GLUCKMAN E et al: Marrow transplantation for severe aplastic anemia: Influence of conditioning and graft-versus-host disease prophylaxis regimens on outcome. Blood 79:269, 1992

MARSH JCW et al: Haemopoietic growth factors in aplastic anemia: A cautionary note. Lancet 344:172, 1994

STORB R et al: Cyclophosphamide combined with anti-thymocyte globulin in preparation for allogenic marrow transplants in patients with aplastic anemia. Blood 84:941, 1994

YOUNG N et al: The treatment of severe aplastic anemia. Blood 85:3367, 1995

SINDROAMELE MIELODISPLAZICE

ANDERSON JE et al: Allogeneic bone marrow transplantation for 93 patients with myelodysplastic syndromes. Blood 82:677, 1993

BENNETT JM et al: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 51:189, 1982

MOREL P et al: Cytogenetic analysis has strong independent prognostic value in the novo myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system: A report of 408 cases. Leukemia 7:1315, 1993

RAZA A et al: Apoptosis in bone marrow biopsy samples involving stromal and hematopoietic cells in 50 patients with myelodysplastic syndromes. Blood 86:268, 1995

SAN MIGUEL JF et al: Myelodysplastic syndromes. Crit Rev Oncol Hematol 23:57, 1996

SANZ GF et al: Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: A multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. Blood 74:395, 1989

111

Jerry L. Spivak

POLICITEMIA VERA ȘI ALTE BOLI MIELOPROLIFERATIVE

Policitemia vera, mielofibroza idiopatică, trombocitemia esențială și leucemia mieloidă cronică fac parte, toate, din categoria *bolilor mieloproliferative cronice*, deoarece fiziopatologia lor implică expansiunea clonală a unei celule hematopoietice progenitoare multipotente și supraproducția unuia sau mai multor elemente sanguine. Aceste tulburări se pot transforma în leucemie acută, fie în mod spontan, fie ca urmare a tratamentelor mutagene. Cu toate acestea, în timp ce policitemia vera, mielofibroza idiopatică, trombocitemia esențială și leucemia mieloidă cronică împărtășesc caractere fenotipice similare, leucemia mieloidă cronică este diferită de celelalte trei afecțiuni, din punct de vedere genotipic, deoarece numai ea singură se asociază cu translocarea de material genetic între brațele lungi ale cromozomilor 9 și 22, ceea ce are drept rezultat sinteza unei proteine de fuziune unice, bcr-abl. Mai mult, spre deosebire de celelalte boli mieloproliferative cronice, pe baza istoriei sale naturale, leucemia mieloidă cronică este considerată a fi o formă de leucemie. →***Acest aspect este discutat în capitolul 112, împreună cu leucemiile.***

POLICITEMIA VERA

Policitemia vera este o tulburare clonală care implică o celulă hematopoietică precursoare multipotentă, cu hiperproducție de globule roșii, granulocite și trombocite fenotipic normale, în absența unui stimul fiziologic identificabil. Policitemia vera este cea mai comună dintre tulburările mieloproliferative cronice, cu o frecvență de până la 29 de cazuri la 100.000 de persoane. Se poate observa la orice grupă de vârstă printre adulți. În câteva familii s-a putut demonstra transmiterea verticală, ceea ce stabilește o bază genetică a acestei tulburări. Deși s-a observat o ușoară predominanță generală masculină, experiența autorului indică o predominanță feminină, la femeile în perioada reproducerii.

ETIOLOGIE Etiologia policitemiei vera nu este cunoscută. Deși au fost puse în evidență anomalii cromozomiale neîntâmplătoare, cum ar fi 20q-, trizomia 8 sau 9, la un mic procent dintre pacienții cu policitemie vera netratați, nu s-a identificat încă o anomalie citogenetică constantă, care să fie asociată cu această boală, și nici vreun defect genetic specific. Spre deosebire de celulele eritroide precursoare normale, celulele eritroide precursoare din policitemia vera pot să se dezvolte in vitro în absența eritropoietinei. Totuși, această anomalie fenotipică nu este specifică pentru policitemia vera, și ea a fost pusă în evidență și în trombocitemia esențială, ca și la pacienții cu eritrocitoză cu etiologie nedeterminată, în prezența unui nivel normal sau crescut de eritropoietină serică. Celulele eritroide precursoare din policitemia vera sunt mai rezistente la apoptoza indusă de lipsa eritropoietinei, dar substratul biochimic al acestui fenomen nu este cunoscut. În plus, celulele hematopoietice precursoare transformate din policitemia vera, ca și în alte tulburări mieloproliferative cronice, prezintă dominanță clonală și suprimă proliferarea celulelor hematopoietice precursoare normale printr-un mecanism necunoscut. În consecință, elementele sanguine mature din circulație vor fi reprezentate în final numai de celulele descendente ale clonei transformate.

ASPECTE CLINICE Deși semnul inițial în policitemia vera poate fi splenomegalia masivă, cel mai adesea boala este descoperită prin constatarea unui nivel crescut de hemoglobină sau al unui hematocrit mare, și, cu excepția pruritului apărut după baie, nu există nici un alt simptom care să deosebească policitemia vera de alte eritrocitoze.

Eritrocitoza necontrolată poate, desigur, să determine simptome neurologice, cum sunt amețeala, tinitusul, durerile de cap și tulburările de vedere. Hipertensiunea sistolică însoțește, de asemenea, creșterea masei eritrocitare. La unii pacienți, manifestarea inițială a policitemiei vera poate fi tromboza venoasă sau arterială. Tromboza venoasă intraabdominală este cea mai obișnuită și poate avea efecte catastrofale dacă este compromisă în mod brusc vena hepatică. De fapt, trebuie suspectată existența policitemiei vera la orice pacient care prezintă sindromul Budd-Chiari. Se poate produce și ischemie digitală. Se poate observa apariția echimozelor la contuzii ușoare, a epistaxis-ului sau a hemoragiilor gastrointestinale, și, ținând seama de hiperactivitatea sistemului hematopoietic,

Tabelul 111-1

Cauzele eritrocitozei absolute

Hipoxie
Intoxicația cu monoxid de carbon
Altitudine mare
Boală pulmonară
Hemoglobină cu afinitate mare pentru oxigen
Sindromul de apnee în somn
Disfuncția centrului respirator
Hipoventilație de decubit
Șunturi cardiace dreapta-stânga
Boli renale
Chisturi renale
Hidronefroză
Stenoza arterei renale
Glomerulonefrită focală
Transplant renal
Tumori
Hipernefrom
Hepatom
Hemangioblastom cerebelos
Adenom suprarenal
Feocromocitom
Meningiom
Fibromiom uterin
Familială (cu funcție normală a hemoglobinei)
Sindrom Bartter
Terapie cu androgeni
Tratament cu eritropoietină recombinată
Policitemie vera

pacienții cu policitemie vera sunt frecvent hipermetabolici. Deoarece eritrocitoza izolată este o modalitate obișnuită de debut în policitemia vera, dar nu există un marker clonal al bolii, prima sarcină a clinicianului este de a diferenția această formă clonală autonomă de eritrocitoză de multe alte tipuri de eritrocitoză, majoritatea putând fi corectate (vezi tabelul 111-1). Din acest punct de vedere, este utilă înțelegerea fiziologiei eritropoietinei, factorul primar de reglare a eritropoiezei.

În circumstanțe normale, eritropoieza este reglată de eritropoietină, un hormon glicoproteic. Eritropoietina, care la adult este secretată în primul rând de rinichi și în mai mică măsură de ficat, favorizează proliferarea celulelor eritroide precursoare, asigură supraviețuirea lor și le facilitează diferențierea. Deoarece eritropoietina acționează ca un factor de supraviețuire, ea este produsă constitutiv și, la fel ca masa globulelor roșii, nivelul său la o persoană dată este constant atât timp cât oxigenarea tisulară este adecvată. Producția de eritropoietină este reglată la nivelul transcripției genice. Hipoxia este singurul stimul fiziologic care determină creșterea numărului de celule producătoare de eritropoietină și, ca un corolar, producția și metabolismul eritropoietinei sunt independente de nivelul plasmatic al acesteia. Astfel, în absența unei boli renale sau hepatice, nivelul plasmatic al eritropoietinei reflectă producția acesteia și, datorită faptului că în circulație nu există decât o singură formă de eritropoietină, măsurarea eritropoietinei plasmatice arată care este producția renală de eritropoietină, fiind deci o măsură indirectă a hipoxiei tisulare. Cu toate acestea, există o problemă. Eritropoietina este un hormon puternic, activ la nivel picomolar, iar producția sa este strict reglată. Astfel, până când nivelul hemoglobinei nu scade sub 105 g/L, nivelul eritropoietinei plasmatice se menține în limite normale. Aceasta nu înseamnă că nu are loc o creștere a producției de eritropoietină pe măsură ce nivelul hemoglobinei scade sub valorile normale, dar că, din cauza limitelor largi ale valorilor normale pentru eritropoietina plasmatică (4-26 mU/mL), orice creștere nu va fi recunoscută până când valoarea hemoglobinei nu scade sub 105 g/L, în afară de cazul în care se cunoaște nivelul de bază al pacientului respectiv. După aceea, există o corelație logaritmică inversă între nivelul plasmatic al eritropoietinei și cel al hemoglobinei. În cazul eritrocitozei, producția de eritropoietină este supresată; această supresie reflectă nu numai creșterea transportului de oxigen la țesuturi asociată creșterii numărului de globule roșii, ci și un mecanism suplimentar de feedback negativ, independent de transportul oxigenului, dar legat de creșterea vâscozității sanguine determinată de eritrocitoză. Însumarea efectelor acestor două mecanisme explică observația paradoxală că mulți pacienți cu eritrocitoză hipoxică provocată de boli cardiace congenitale cianozante sau cu boli pulmonare obstructive au un nivel plasmatic de eritropoietină „normal". Desigur, noțiunea de normal este relativă în acest caz, deoarece zona normală este atât de largă. Cu toate acestea, nivelul eritropoietinei plasmatice este un test diagnostic util la pacienții cu eritrocitoză izolată, deoarece un nivel crescut exclude policitemia vera ca fiind cauza eritrocitozei.

DIAGNOSTIC În cazul unui nivel ridicat al hemoglobinei sau al hematocritului, este important să se obțină date privind valorile anterioare, pentru a determina durata anomaliei. Dat fiind că nivelul hemoglobinei sau al hematocritului sunt influențate de volumul plasmatic și că nu există o corelație liniară între hematocrit și masa de globule roșii, trebuie să se facă o evaluare a masei eritrocitare, pentru a distinge eritrocitoza absolută de cea relativă, determinată numai de reducerea volumului plasmatic (cunoscută și sub numele de *eritrocitoză de stress* sau *falsă* sau *sindrom Gaisböck*). Importanța determinării masei eritrocitare nu poate fi îndeajuns subliniată, deoarece în policitemia vera, spre deosebire de eritrocitoza provocată de eritropoietină, volumul plasmatic este adesea mărit, mascând nu numai dimensiunea expansiunii masei de globule roșii, dar uneori, însăși prezența acesteia. Într-adevăr, o proporție semnificativă de pacienți cu policitemie vera și cu un hematocrit în limite normale au în realitate o creștere a masei de globule roșii, acest lucru fiind valabil mai ales în cazul pacienților cu splenomegalie importantă. Nerecunoașterea acestui fenomen se află, fără îndoială, la baza multora din cazurile de tromboză a venei porte sau a venei hepatice, la pacienții cu o așa-numită boală mieloproliferativă nedefinită.

Singura metodă fiabilă de determinare a masei de globule roșii este cea a diluției izotopice, folosind globulele roșii ale pacientului, marcate cu crom radioactiv (Cr^{51}); extrapolările obținute prin determinarea directă numai a volumului plasmatic nu pot fi acceptate. Mai mult, pentru a lăsa timp suficient echilibrării globulelor roșii marcate, măsurătorile trebuie efectuate pe o perioadă de cel puțin 90 de minute. Doar în acest fel se poate obține o evaluare corectă a masei globulelor roșii (vezi tabelul 111-2).

Odată stabilită prezența eritrocitozei, trebuie determinată cauza ei. Un nivel ridicat al eritropoietinei plasmatice sugerează fie o cauză hipoxică a eritrocitozei, fie o producție autonomă de eritropoietină, în care caz este nevoie să se efectueze o evaluare a funcției pulmonare și o tomografie computerizată abdominală, pentru evaluarea anatomiei renale și a celei hepatice. Așa cum s-a arătat mai sus, un nivel normal de eritropoietină nu exclude hipoxia drept cauză a eritrocitozei. În policitemia vera, spre deosebire de eritrocitoza hipoxică, saturația în oxigen a sângelui arterial este normală. Cu toate acestea, o saturație normală în oxigen nu exclude posibilitatea existenței unei hemoglobine cu afinitate crescută pentru oxigen drept cauză

Tabelul 111-2

Efectul intervalelor de prelevare a probelor asupra determinării masei eritrocitare cu metoda diluției izotopice

Timpul de la injectarea eritrocitelor marcate cu Cr^{51} în minute	Masa eritrocitară, mL/kg
60	54
90	62
180	68
240	71

Tabelul 111-3

Criterii propuse pentru diagnosticul clinic al policitemiei vera*

Masă eritrocitară crescută
Saturație în oxigen normală în sângele arterial
Splenomegalie
In absența splenomegaliei:
Leucocitoză și trombocitoză
Nivelul eritropoietinei plasmatice sub 4 mU/mL

* Trebuie subliniat că aceste criterii nu stabilesc clonalitatea.

a eritrocitozei și studiile familiale devin importante. Deoarece nu există un marker clonal pentru policitemia vera, s-au propus criterii de orientare clinică pentru definirea bolii. O versiune modificată a acestora este prezentată în tabelul 111-3. Trebuie însă subliniat cu insistență că acestea reprezintă doar criterii de orientare; ele nu stabilesc clonalitatea, iar la unii pacienți doar timpul permite stabilirea diagnosticului. Cu toate acestea, ambiguitatea diagnostică nu trebuie să împiedice inițierea tratamentului, așa cum se descrie mai jos.

Alte studii de laborator care s-ar putea dovedi utile pentru diagnostic includ numărătoarea de globule roșii, determinarea volumului eritrocitar mediu și a distribuției diametrelor eritrocitare. Doar în trei situații se constată eritrocitoză microcitară. Acestea sunt: beta-talasemia minoră, eritrocitoza hipoxică și policitemia vera. În beta-talasemie, însă, distribuția diametrelor eritrocitare este normală, în timp ce în eritrocitoza hipoxică și în policitemia vera distribuția este crescută. Un frotiu de sânge de la un pacient cu policitemia vera, corect efectuat, este practic imposibil de interpretat, din cauza numărului foarte mare de globule roșii, dar, așa cum s-a arătat mai sus, în policitemia vera nu există anomalii specifice ale leucocitelor și plachetelor. Dacă însă și aceste celule sunt prezente în număr crescut, diagnosticul este sigur. La mulți pacienți este crescută și fosfataza alcalină din leucocite, ca și acidul uric. Poate fi prezentă și o capacitate crescută de legare a vitaminei B12 sau o creștere a concentrației acesteia în ser.

Cu toate că s-a scris mult despre histologia medulară în policitemia vera, studiul măduvei osoase obținută prin aspirație și biopsie nu permite obținerea de informații diagnostice specifice și, dacă nu este necesară stabilirea prezenței mielofibrozei sau excluderea unui alt diagnostic, aceste proceduri nu sunt recomandate ca investigații de rutină. Prezența unei anomalii citogenetice, cum ar fi trisomia 8 sau 9 sau 20q-, în contextul unei creșteri a masei de globule roșii vine, desigur, în sprijinul existenței unei etiologii clonale a acesteia. Cu toate acestea, așa cum s-a arătat mai sus, nu există o anomalie citogenetică specifică asociată cu policitemia vera, iar absența unui marker citogenetic nu exclude diagnosticul.

COMPLICAȚII Cea mai importantă complicație clinică a policitemiei vera este dată de creșterea vâscozității sângelui, asociată direct cu creștera masei de globule roșii și indirect, cu turnoverul crescut al globulelor roșii, leucocitelor și plachetelor, precum și cu creșterea producției de acid uric și histamină. Aceasta din urmă pare să fie răspunzătoare de creșterea frecvenței bolii ulceroase, observată la bolnavii de policitemia vera, ca și pentru pruritul asociat cu această boală, deși nu s-au obținut decât foarte puține dovezi formale în acest sens. O creștere bruscă și masivă a splinei este o altă problemă, putând fi asociată cu infarctul splenic sau cu cașexia progresivă. Pot apărea, de asemenea, mielofibroză și metaplazie mieloidă însoțite de anemie și dependente de transfuzii, dar frecvența cu care se manifestă acestea nu a fost niciodată stabilită în cadrul unor studii prospective. Deși se raportează o incidență crescută a leucemiei acute non-limfoide la pacienții cu policitemie vera, incidența leucemiei acute la pacienții cu policitemie vera netratați este redusă și nu există nici o corelație între apariția leucemiei și durata bolii, ceea ce sugerează că existența altor factori, cum ar fi tipul de tratament folosit, poate să aibă mai multă importanță în această privință, decât boala însăși.

Eritromelalgia este un sindrom ciudat, de etiologie necunoscută, care afectează în primul rând membrele inferioare, manifestat prin eritem, senzație de căldură și durere la nivelul membrului afectat și, în unele cazuri, infarcte ale degetelor. Acest sindrom apare cu o frecvență variabilă la pacienții cu boli mieloproliferative și răspunde, de obicei, la administrarea de salicilați. Este posibil ca unele simptome de la nivelul sistemului nervos central, observate la pacienții cu policitemie vera, să reprezinte o variantă a eritromelalgiei.

Așa cum s-a arătat mai înainte, dacă nu este controlată, eritrocitoza poate duce la tromboză intravasculară, care afectează frecvent organele vitale, cum sunt ficatul, inima, creierul sau plămânii. Pacienții cu splenomegalie importantă sunt în mod special expuși la accidente trombotice, deoarece creșterea asociată a volumului plasmatic ascunde adevărata dimensiune a masei de globule roșii, așa cum este determinată cu ajutorul hematocritului sau al nivelului hemoglobinei. Un hematocrit sau o valoare a hemoglobinei care se prezintă ca „normale“ la un pacient cu policitemie vera și splenomegalie masivă trebuie considerate ca o reflectare a creșterii volumului de globule roșii, în afară de cazul în care se poate dovedi că nu este așa.

Rx TRATAMENT

Policitemia vera este, în general, o boală cu evoluție lentă, care se poate întinde, din punct de vedere clinic, pe parcursul mai multor decenii, iar tratamentul medical al bolii trebuie să reflecte ritmul acesteia. Menținerea nivelului hemoglobinei la o valoare de 140 g/L sau mai puțin la bărbați, și de 120 g/L sau mai puțin la femei este obligatorie pentru evitarea complicațiilor trombotice asociate cu un nivel crescut al masei eritrocitare. Trebuie subliniat faptul că cea mai importantă complicație a acestei boli o reprezintă tromboza provocată de eritrocitoză. Din păcate, afirmații că eritrocitoza din policitemia vera nu poate fi controlată numai prin flebotomie sau că deficitul de fier indus prin flebotomie are un efect negativ din punct de vedere metabolic și că ar contribui la hipervâscozitatea observată în această boală, reflectă o totală neînțelegere a fiziopatologiei policitemiei vera și a tratamentului acesteia. Flebotomia servește la început la reducerea hipervâscozității, aducând masa eritrocitară în limite normale. Flebotomiile periodice care urmează servesc la păstrarea masei eritrocitare în limite normale și la inducerea unui deficit de fier, care împiedică o reexpansiune accelerată a masei de globule roșii. La majoritatea pacienților cu policitemie vera, odată ce se realizează o stare de deficit de fier, flebotomia este necesară doar la intervale de 3 luni. Deși atât flebotomia, cât și deficitul de fier, ca și boala în sine, tind să crească numărul de plachete, trebuie din nou subliniat cu insistență că în policitemia vera nu există o corelație între trombocitoză și tromboză, spre deosebire de corelația strânsă dintre eritrocitoză și tromboză observată în această boală. De fapt, utilizarea salicilaților împotriva trombozei la acești pacienți se însoțește de un risc potențial, salicilații trebuind să fie folosiți doar pentru tratamentul eritromelalgiei. De asemenea, nu există o indicație de administrare de rutină a anticoagulantelor orale la pacienții cu policitemia vera. Anticoagulantele orale sunt dificil de utilizat din cauza artefactelor produse de dezechilibrul dintre anticoagulantul din tubul de recoltare și plasma pacientului atunci când se măsoară protrombina sau activitatea parțială a tromboplastinei. Hiperuricemia asimptomatică nu necesită tratament, dar se va administra allopurinol pentru a preveni o creștere mai mare a concentrației acidului uric în cazul în care se face chimioterapie pentru reducerea splenomegaliei sau a

pruritului asociat cu leucocitoza. Pruritul generalizat care nu răspunde la administrarea de antihistaminice poate fi o problemă în cazul bolnavilor cu policitemie vera. În aceste cazuri, s-au dovedit eficiente tratamentele cu hidroxiuree și cu psoralen asociat radiațiilor ultraviolete de tip A (PUVA). Trombocitoza asimptomatică nu necesită tratament. Dacă este nevoie să se reducă numărul de plachete sau pentru diminuarea splenomegaliei, se folosesc hidroxiureea sau interferon recombinat alfa, deși ambele sunt însoțite de efecte secundare semnificative, iar, pe de altă parte, nici unul din preparate nu este complet eficace. Anagrelidul, un derivat al chinazolinei și anti-agregant plachetar, care reduce și numărul de plachete, este evaluat în prezent pentru a fi folosit în tratamentul trombocitozei, dar nu trebuie ca preocuparea pentru numărul plachetelor să ne abată atenția de la problemele importante din policitemia vera. O reducere a numărului de plachete poate fi necesară în tratamentul eritromelalgiei, dacă utilizarea salicilatului nu dă rezultate sau dacă trombocitoza este asociată cu simptome de tip migrenă, dar orice decizie în această privință va fi luată numai după ce masa eritrocitară a fost readusă în limite normale. Agenții alchilanți și fosforul radioactiv (P^{32}) sunt leucemogene în policitemia vera, și utilizarea lor trebuie evitată. La unii pacienți cu splenomegalie masivă care nu răspunde la administrarea de hidroxiuree sau la tratamentul cu alfa-interferon, splenomegalie care se asociază cu o pierdere în greutate, se recomandă splenectomia.

Considerați din această perspectivă, pacienții cu policitemie vera pot să aibă o viață lungă și productivă, iar cazurile de reducere a speranței de viață ca urmare a accidentelor trombotice par să se datoreze, în primul rând, unui control inadecvat al masei eritrocitare, ceea ce reflectă o lipsă de înțelegere a fiziopatologiei fundamentale a acestei boli. Mai mult, la acei pacienți care au o eritrocitoză izolată a cărei cauză nu este evidentă, trebuie evitat un tratament cu risc potențial, deoarece chimioterapia nu este niciodată indicată pentru a controla masa eritrocitară, decât dacă accesul venos este imposibil.

MIELOFIBROZA IDIOPATICĂ

Mielofibroza idiopatică (care mai este numită și *metaplazie mieloidă agnogenică* sau *mielofibroză cu metaplazie mieloidă*) este o tulburare clonală a unei celule primitive hematopoietice, cu etiologie necunoscută, caracterizată prin fibroză medulară, metaplazie mieloidă cu hematopoieză extramedulară și splenomegalie. Mielofibroza idiopatică este o boală rară, iar în lipsa unui marker clonal specific, stabilirea diagnosticului este dificilă, deoarece mielofibroza și metaplazia mieloidă cu splenomegalie sunt caracteristice atât pentru policitemia vera, cât și pentru leucemia mieloidă cronică. Mai mult, mielofibroza și splenomegalia apar și într-o varietate de alte tulburări, atât benigne, cât și maligne (vezi tabelul 111-4), dintre care multe beneficiază de terapii specifice care nu sunt eficace în cazul mielofibrozei idiopatice. Spre deosebire de alte boli mieloproliferative și de așa-numita mielofibroză malignă sau acută, care pot apare la orice vârstă, mielofibroza idiopatică afectează în primul rând persoane în cel de-al șaselea deceniu de viață sau mai vârstnice.

ETIOLOGIE Etiologia mielofibrozei idiopatice nu este cunoscută. Deși anomaliile cromozomiale neîntâmplătoare, cum sunt 20q-, 13q- și trisomia 21, sunt destul de frecvente, nu s-a identificat în mielofibroza idiopatică nici o anomalie citogenetică specifică. De asemenea, nu există corelații între gradul de mielofibroză și intensitatea mielopoiezei extramedulare. Analiza sintezei de colagen în această boală a pus în evidență o supraproducție de colagen de tip III, aceasta fiind considerată, ipotetic, determinată de o supraproducție de factor de creștere derivat din plachete sau de factor de creștere transformator beta, deși nu există nici o bază biochimică a acestei relații. Fibroblaștii nu fac parte din clona malignă în mielofibroza idiopatică, în timp ce natura sintezei de colagen în alte boli complicate de mielofibroză (vezi tabelul 111-4) nu a fost evaluată în aceeași măsură.

Tabelul 111-4

Cauzele mielofibrozei
Metastaze carcinomatoase în măduva osoasă
Infecții
Limfoame
Boala Hodgkin
Leucemie acută (limfoidă sau mieloidă)
Leucemie cu celule păroase
Mielom multiplu
Leucemie mieloidă cronică
Policitemia vera
Mielofibroză idiopatică
Mastocitoză sistemică
Expunere la torotrast (dioxid de toriu)
Lupus eritematos sistemic
Osteodistrofie renală

ASPECTE CLINICE Nu există semne sau simptome specifice asociate cu mielofibroza idiopatică. În stadiul de început al bolii, majoritatea pacienților nu prezintă simptome, ei fiind diagnosticați după descoperirea unei splenomegalii, în cursul unui examen de rutină. Examenul unui frotiu din sângele periferic arată elemente caracteristice de hematopoieză extramedulară: globule roșii în formă de picătură, globule roșii nucleate, mielocite și promielocite. Pot fi prezenți și mieloblaști, dar aceștia nu au semnificație prognostică. De regulă, există o anemie ușoară, în timp ce numărul de leucocite și cel al plachetelor sunt fie normale, fie crescute, deși oricare din ele poate fi scăzut. Splenomegalia poate fi însoțită de hepatomegalie ușoară, iar LDH și fosfataza alcalină serică pot fi crescute. Fosfataza alcalină leucocitară poate fi scăzută, normală sau crescută. Din cauza mielofibrozei, uneori, nu se poate efectua aspiratul medular, iar radiografiile oaselor pot pune în evidență osteoscleroză. Dacă hematopoieza extramedulară este importantă, ea poate provoca ascită, hipertensiune pulmonară, obstrucție intestinală sau ureterală, hipertensiune intracraniană, tamponadă pericardică, compresiunea măduvei spinării sau noduli cutanați. Splenomegalia poate fi îndeajuns de rapidă pentru a cauza infarct splenic, însoțit de febră și dureri toracice pleuritice. Pot apare hiperuricemie și gută secundară.

DIAGNOSTIC În timp ce aspectul clinic descris mai sus este caracteristic pentru mielofibroza idiopatică, trebuie subliniat faptul că toate semnele clinice descrise se pot întâlni în policitemia vera și în leucemia mieloidă cronică. Astfel, splenomegalia masivă maschează eritrocitoza din policitemia vera, iar apariția trombozelor intraabdominale în mielofibroza idiopatică reprezintă fără îndoială cazuri nerecunoscute de policitemia vera. Mai mult, așa cum s-a arătat mai sus, numeroase alte tulburări au caracteristici care se suprapun celor din mielofibroza idiopatică, dar care răspund la diferite tratamente distincte. De aceea, diagnosticul de mielofibroză idiopatică este un diagnostic de excludere, care presupune eliminarea tulburărilor incluse în tabelul 111-4.

Prezența eritrocitelor în formă de picătură, a eritrocitelor nucleate, mielocitelor și promielocitelor indică existența hematopoiezei extramedulare; prezența leucocitozei, a trombocitozei cu plachete mari și de formă bizară, ca și a mieloblaștilor circulanți sugerează prezența unei boli mieloproliferative, diferită de o formă secundară de mielofibroză (vezi tabelul 111-4). De obicei, nu se poate aspira măduvă osoasă din cauza creșterii reticulinei medulare, dar biopsia medulară va pune în evidență hipercelularitate, cu hiperplazia tuturor celor trei linii celulare, și mai ales o creștere a megacariocitelor, deși

nu există anomalii morfologice caracteristice care să deosebească mielofibroza idiopatică de alte boli mieloproliferative cronice. Splenomegalia determinată de hematopoieza extramedulară poate fi suficient de importantă pentru a provoca hipertensiune portală și apariția varicelor esofagiene. Așa cum s-a arătat mai sus, la unii pacienți, hematopoieza extramedulară intensă poate să domine aspectul clinic. O caracteristică interesantă a mielofibrozei idiopatice o constituie apariția anomaliilor autoimune, cum sunt complexele imune, anticorpii antinucleari, factorul reumatoid sau un test Coombs pozitiv. Nu se știe dacă acestea reprezintă o reacție a gazdei față de boală, sau sunt implicate în patogenia acesteia. Analiza citogenetică a sângelui sau a măduvei osoase (atunci când poate fi aspirată) este utilă atât pentru a exclude leucemia mieloidă cronică, cât și pentru prognostic, deoarece anomaliile complexe de cariotip indică un prognostic prost al mielofibrozei idiopatice.

COMPLICAȚII Mielofibroza idiopatică este o boală cronică, dar cu o durată medie de supraviețuire de numai 5 ani, mult mai scurtă decât pentru policitemia vera sau trombocitemia esențială. Evoluția naturală a mielofibrozei idiopatice este spre insuficiență medulară inexorabilă, cu anemie dependentă de transfuzii și cu organomegalie progresivă. Pacienții afectați de această boală riscă să facă infecții tisulare profunde, în special pulmonare. Ca și în cazul leucemiei mieloide cronice, mielofibroza idiopatică poate să evolueze din faza cronică într-o fază accelerată, însoțită de simptome constituționale și insuficiență medulară progresivă. La aproximativ 10% dintre pacienți, boala se termină printr-un episod de leucemie acută rapid progresivă, în care tratamentul este, de obicei, ineficient. Factorii importanți de prognostic privitori la accelerarea evoluției bolii includ: anemie, trombocitopenie, vârsta, anomalii citogenetice complexe și simptomele constituționale, cum sunt febra inexplicabilă, transpirațiile nocturne sau pierderea în greutate. Orice anomalie citogenetică neîntâmplătoare este asociată cu o durată de supraviețuire scurtă, iar prezența sau apariția unor anomalii citogenetice multiple este foarte sugestivă pentru accelerarea evoluției bolii.

Rx TRATAMENT

Mielofibroza idiopatică nu are un tratament specific. Anemia poate fi agravată de deficitul de acid folic sau de fier, dar numai rareori tratamentul cu piridoxină a fost eficace. Cu toate acestea, anemia se datorează mai frecvent eritropoiezei ineficiente, care nu este compensată de hematopoieza extramedulară din splină și din ficat, și nici tratamentul cu androgeni sau cu eritropoietină recombinată nu a dat totdeauna rezultate. Se poate face un studiu al sechestrării splenice a eritrocitelor, pentru a se stabili existența hipersplenismului, pentru care se indică splenectomia. Splenectomia poate fi necesară dacă splenomegalia împiedică alimentația și trebuie efectuată înainte ca pacientul să devină cașectic. În astfel de situații, splenectomia nu trebuie evitată din cauza temerilor legate de trombocitoza secundară, a pierderii capacității hematopoietice sau a hepatomegaliei compensatorii, deoarece acestea nu au o bază clinică. Se va folosi allopurinol pentru controlul hiperuricemiei, dacă aceasta este importantă, iar hidroxiurea s-a dovedit utilă pentru a controla organomegalia la unii pacienți. Rolul interferonului recombinat nu este încă bine definit, iar efectele sale secundare sunt mai pronunțate la persoanele mai vârstnice afectate de această boală.

TROMBOCITEMIA ESENȚIALĂ

Trombocitemia esențială (denumită și *trombocitoză esențială, trombocitoză idiopatică, trombocitoză primară, trombocitemie hemoragică*) este o tulburare clonală cu etiologie necunoscută, care implică celule hematopoietice primitive multipotente și care se manifestă clinic printr-o supraproducție de plachete, în absența unei cauze definite. Trombocitemia esențială este o boală rară, dar frecvența clinică nu este cunoscută, deoarece nu există markeri clonali cu aplicație clinică, care să permită diferențierea ei de formele nonclonale, reactive, mai des întâlnite, de trombocitoză (vezi tabelul 111-5). Nici epidemiologia trombocitemiei esențiale nu este clar definită, nu numai datorită absenței unui marker clonal, ci și din cauză că diagnosticul clinic al trombocitemiei esențiale este dificil de stabilit la persoanele afectate de această boală, în majoritatea cazurilor acestea fiind asimptomatice. Prin urmare, trombocitemia esențială era considerată o boală a persoanelor vârstnice, răspunzătoare de o morbiditate semnificativă prin hemoragie și tromboze. Cu toate acestea, prin introducerea aparatelor electronice de numărat particule și a aplicării pe scară largă a numărătorii de plachete, a devenit evident că trombocitoza esențială nu numai că poate să se manifeste la adulți de orice vârstă, dar și în absența simptomelor sau tulburărilor de hemostază. Mai mult, s-a observat o predominanță inexplicabilă a bolii la femei, spre deosebire de formele reactive de trombocitoză, în care nu există deosebiri între sexe. Deoarece trombocitoza este adesea o trăsătură marcată a altor boli mieloproliferative cronice, al căror tratament și prognostic diferă de cele ale trombocitemiei esențiale, și dat fiind că, așa cum s-a arătat mai sus, nu există un marker clonal pentru această boală, au fost propuse criterii clinice care să permită diferențierea trombocitemiei esențiale de alte boli mieloproliferative cronice (vezi tabelul 111-6). Trebuie subliniat că aceste criterii nu stabilesc clonalitatea, fiind deci de folos numai pentru identificarea altor boli cum sunt leucemia mieloidă cronică, policitemia vera sau mielodisplazia, care pot să mimeze trombocitemia esențială, și nu pentru stabilirea diagnosticului de trombocitemie esențială. Pe de altă parte, nu s-a subliniat suficient de mult

Tabelul 111-5

Cauzele trombocitozei
Anemie prin deficit de fier (ferriprivă)
Hiposplenism
Postsplenectomie*
Boli maligne
Boală de colagen vasculară
Boli inflamatorii ale intestinului
Infecții
Hemoliză
Hemoragie
Policitemie vera
Mielofibroză idiopatică
Trombocitemie esențială
Leucemie mieloidă cronică
Anemie sideroblastică idiopatică
Mielodisplazie (sindrom 5q-)
Postchirurgicală
Reactivă (încetarea ingestiei de etanol, corectarea deficitului de vitamină B12 sau de folat)

* Dacă numărul de plachete este mai mare de 2 x $10^6/\mu L$, etiologia este mai probabil o tulburare mieloproliferativă.

Tabelul 111-6

Criterii pentru diagnosticul clinic al trombocitemiei esențiale*
Număr de plachete egal sau mai mare de 500.000/μL
Lipsa unei cauze cunoscute de trombocitoză reactivă (vezi Tabelul 111-5)
Lipsa cromozomului Ph și a rearanjării genice bcr-abl
Masă eritrocitară normală
Prezența de fier în măduva osoasă
Absența mielofibrozei
Absența mielodisplaziei clinice și la analiza citogenetică
Splenomegalie

* Conceptul că un număr de plachete mai mare de 1 x $10^6/\mu L$ poate diferenția trombocitemia esențială de trombocitoze de altă natură nu are validitate clinică

faptul că, la fel ca în cazul eritrocitozei „primare", pot exista forme nonclonale, benigne, de trombocitoză, care nu au fost recunoscute din simplul motiv că nu există instrumente pentru diagnosticul acesteia.

ETIOLOGIE Megacariocitopoieza și producția de plachete sunt procese încă incomplet cunoscute, dar odată cu identificarea și clonarea moleculară a genelor pentru trombopoietină și a receptorului acesteia, proto-oncogena c-Mpl, fiziologia trombopoiezei va fi în scurt timp clarificată. Ca și în cazul celulelor primitive din seriile eritroidă și mieloidă, celulele primitive din seria megacariocitară au nevoie de prezența factorului stimulator al celulelor-stem și de interleukină-3 pentru o proliferare optimă, dezvoltarea lor ulterioară fiind stimulată de interleukinele 6 și 11. Cu toate acestea, maturarea megacariocitelor și diferențierea terminală necesită prezența trombopoietinei.

Megacariocitele sunt unice printre celulele hematopoietice primitive, deoarece ele suferă o reduplicare endomitotică, spre deosebire de cea mitotică a genomului lor. În absența trombopoietinei, reduplicarea endomitotică a megacariocitelor și, prin extindere, dezvoltarea citoplasmatică necesară pentru producerea plachetelor, sunt deficitare. Ca și eritropoietina, trombopoietina este produsă atât în ficat, cât și în rinichi, observându-se o corelație inversă între numărul de plachete și activitatea trombopoietică a plasmei. Nu se știe însă dacă trombopoietina se comportă ca un hormon, la fel ca eritropoietina, și dacă acționează ca mitogen, ca factor de supraviețuire, sau îndeplinește ambele roluri. Spre deosebire de eritropoietină, dar în mod similar cu echivalentele sale pe linie mieloidă, factorii de stimulare a creșterii coloniilor granulocitare și granulo-monocitare, trombopoietina nu numai că stimulează proliferarea celulelor-țintă, dar activează și produsul final, în acest caz, plachetele. De asemenea, nu se știe dacă trombopoietina are un rol în trombocitemia esențială sau dacă producția de trombopoietină este suprimată în această boală, la fel cum se întâmplă cu eritropoietina în policitemia vera.

Clonalitatea trombocitemiei esențiale a fost stabilită cu ajutorul izoenzimelor glucozo-6-fosfat dehidrogenazei la pacienții hemizigoți pentru această genă, prin polimorfismul ADN-ului legat de cromozomul X și prin identificarea anomaliilor genetice neîntâmplătoare, deși variabile. Astfel de studii, împreună cu determinările clonale in vivo pentru celulele hematopoietice primitive, au arătat că celulele hematopoietice primitive multipotente implicate în această boală pot să varieze; la unii pacienți, limfocitele conțineau același marker clonal ca și megacariocitele, eritrocitele și celulele mieloide, în timp ce la alți pacienți limfocitele nu erau implicate. Observații asemănătoare au fost făcute și în policitemia vera. Pe de altă parte, au fost descrise un număr de familii la care trombocitemia esențială era moștenită, într-unul din cazuri ca o trăsătură autozomală dominantă. La unul dintre membrii familiei au fost individualizate, în afară de trombocitemia esențială, și mielofibroza idiopatică și policitemia vera.

ASPECTE CLINICE Din punct de vedere clinic, trombocitemia esențială este cel mai adesea descoperită în mod accidental, cu ocazia determinării numărului de trombocite în cursul unui examen de rutină sau a unor proceduri diagnostice. Uneori, o trecere în revistă a rezultatelor determinărilor anterioare arată că există o creștere a numărului de plachete, dar că aceasta a fost ignorată. Nu există simptome sau semne specifice pentru trombocitemia esențială, dar acești pacienți prezintă tendințe la hemoragie și tromboză, manifestate prin echimoze la traumatisme ușoare sau ocluzii microvasculare. Acestea se traduc prin eritromelalgie, migrene sau atacuri ischemice tranzitorii. Examenul fizic nu arată nimic deosebit, cu excepția unei ușoare splenomegalii. Splenomegalia masivă este mai caracteristică pentru alte boli mieloproliferative, în special pentru policitemia vera și mielofibroza idiopatică.

Anemia este neobișnuită, dar nu și o ușoară leucocitoză cu neutrofilie. Frotiurile sanguine sunt însă neobișnuite prin

numărul mare de plachete prezente, dintre care unele pot fi foarte mari. Fosfataza acidă leucocitară poate fi crescută sau normală. Masa importantă de plachete circulante poate să facă imposibilă o măsurare precisă a potasiului seric, din cauza eliberării potasiului plachetar prin coagularea sângelui. Această hiperpotasemie este un artefact de laborator și nu se asociază cu anomalii ale ECG. În mod similar, și măsurarea oxigenului arterial poate fi imprecisă, în afară de cazul în care sângele este colectat pe gheață. Timpul de protrombină și cel parțial de tromboplastină sunt normale, dar pot fi prezente anomalii ale funcției trombocitare, cum ar fi un timp de sângerare prelungit și o agregare plachetară deficitară. În ciuda unui mare număr de studii, nu s-au observat anomalii funcționale plachetare constante sau caracteristice care să fie asociate cu trombocitemia esențială și nu există nici o corelație între vreunul din testele funcționale plachetare și prezența unei sângerări sau tromboze semnificative clinic.

Numărul crescut de plachete poate crea dificultăți la recoltarea aspiratului medular, dar biopsia medulară pune în evidență atât hipertrofia, cât și hiperplazia megacariocitară, precum și o creștere generală a celularității medulare. Poate fi prezentă și o creștere a reticulinei medulare, dar dacă aceasta este importantă trebuie considerat un alt diagnostic. Absența fierului, pus în evidență prin colorații specifice, trebuie încă să fie explicată, deoarece deficitul de fier singur poate să determine trombocitoză, iar absența fierului medular este o caracteristică a policitemiei vera.

În timp ce anomaliile citogenetice neîntâmplătoare au fost identificate în trombocitemia esențială, nu există nici o anomalie care să poată fi identificată în mod constant și, mai ales, nici una care să implice cromozomii 3 și 1,pe care sunt localizate genele pentru trombopoietină și pentru c-Mpl, receptorul acesteia.

DIAGNOSTIC Ținând seama de rolul important al unor citokine în megacariocitopoieză, nu este de mirare că trombocitoza poate fi întâlnită într-o varietate de tulburări clinice (vezi tabelul 111-5) asociate cu o producție crescută de citokine. Astfel, prima obligație a medicului, atunci când este confruntat cu existența unui număr crescut de plachete, este să determine dacă acesta este consecința unei alte boli. În acest sens, o evaluare citogenetică este obligatorie pentru a determina dacă trombocitoza este consecința leucemiei mieloide cronice sau a unei tulburări mielodisplazice, cum ar fi sindromul 5q-. Deoarece translocația bcr-abl poate fi prezentă în absența cromozomului Ph, s-a sugerat efectuarea de studii privind rearanjarea genelor la toți pacienții cu trombocitoză la care studiul citogenetic a dat rezultate normale. Anemia și prezența sideroblaștilor inelari nu sunt caracteristici ale trombocitemiei esențiale, dar sunt elemente caracteristice ale anemiei sideroblastice idiopatice refractare, în cadrul căreia se descrie și trombocitoză. Prezența unei splenomegalii masive ar trebui să sugereze posibilitatea unei alte boli mieloproliferative, iar în acest context este obligatorie determinarea masei eritrocitare, dat fiind că splenomegalia importantă poate să mascheze prezența eritrocitozei. Trebuie să observăm că, din acest punct de vedere, trombocitemia esențială poate să evolueze spre policitemia vera și, în multe cazuri, doar trecerea timpului va putea revela natura bolii mieloproliferative de bază.

COMPLICAȚII Probabil că nici o altă situație din medicina clinică nu a determinat medici competenți să acționeze în mod inadecvat mai frecvent decât trombocitemia, mai ales atunci când numărul de plachete este mai mare de 1×10^6 pe microlitru. Se crede în mod obișnuit că un număr mare de plachete trebuie să provoace stază vasculară și tromboză, deși nici un studiu clinic controlat nu a stabilit vreodată o astfel de asociere.

De fapt, un număr foarte crescut de plachete se asociază cu hemoragie, în timp ce un număr de plachete mai mic de

un milion se asociază mai adesea cu tromboză. Din acest punct de vedere, rolul masei plachetare în opoziție cu cel al numărului de plachete nu a fost niciodată elucidat. Aceasta nu înseamnă că un număr crescut de plachete nu poate provoca simptome la un pacient cu trombocitemie esențială, ci mai curând că acest fapt trebuie să concentreze atenția asupra pacientului, și nu asupra numărului de plachete. Astfel, una dintre cele mai dramatice probleme din trombocitemia esențială o constituie simptomele asociate cu migrena, acestea răspunzând numai la reducerea numărului de plachete. Alte simptome pot fi o manifestare a eritromelalgiei, iar acestea răspund la administrarea de inhibitori ai ciclooxigenazei plachetare, cum este aspirina, fără să fie necesară o reducere a numărului de plachete. În fine, alte simptome pot să reprezinte o interacțiune între un sistem vascular aterosclerotic și un număr mare de plachete, în timp ce altele pot să nu aibă nici un fel de legătură cu numărul de plachete. O problemă fundamentală în acest domeniu este că literatura de specialitate existentă a fost elaborată într-o perioadă în care nu numai că nu se făcea deosebirea între trombocitemia esențială și policitemia vera, dar și alte cauze de hipercoagulabilitate, cum sunt anticoagulantul din lupus sau factorul V Leiden, nu erau încă evaluate.

TRATAMENT

Un număr crescut de plachete per se la un pacient care nu are simptome, nu necesită tratament și, înainte de începerea unui tratament la un pacient cu trombocitoza trebuie identificată foarte clar cauza simptomelor ca fiind determinate de creșterea numărului de plachete. Deși literatura este plină de recomandări extreme, cum sunt plasmafereza și administrarea de medicamente citotoxice pentru reducerea numărului de plachete la pacienții simptomatici cu trombocitemie, nici una din măsurile preconizate nu s-a dovedit a fi eficace, decât în relatări anecdotice, și nici una nu poate fi recomandată. Mai mult, apariția leucemiei acute la pacienții cu trombocitoză esențială tratați cu fosfor radioactiv (P^{32}) sau cu agenți alchilanți, fără să existe vreo dovadă privind eficiența acestui tip de terapie, ar trebui să constituie un avertisment serios în legătură cu utilizarea lor. Dacă se consideră necesară reducerea numărului de plachete din cauza simptomelor neurologice care sunt refractare la administrarea de salicilați, medicul poate să aleagă hidroxiureea, care este un agent mutagen, sau interferon recombinat alfa, un agent imunosupresor cu efecte secundare considerabile. Anagrelidul, un derivat de chinazolin, care poate reduce numărul de plachete și este în curs de evaluare clinică, nu este nici lipsit de efecte secundare, și nici uniform eficace. Sângerările asociate cu trombocitoza răspund, de obicei, la administrarea de acid epsilon-aminocaproic, care poate fi administrat profilactic înainte și după proceduri chirurgicale elective. Pe măsură ce se dobândește o mai mare experiență clinică, se conturează ideea că trombocitoza esențială este mai benignă decât se credea, și că evoluția spre leucemie acută este mai probabil consecința chimioterapiei, mai curând decât a bolii însăși. În îngrijirea pacientului cu trombocitemie esențială prima grijă a medicului trebuie să fie de a nu-i dăuna acestuia.

BIBLIOGRAFIE

Adamson JW et al: Polycythemia vera: Stem cell and probable clonal origin of the disease. N Engl J Med 295:913, 1976

Buss DH et al: The incidence of thrombotic and hemorrhagic disorders in association with extreme thrombocytosis: An analysis of 129 cases. Am J Hematol 20:365, 1985

Jacobson RJ et al: Agnogenic myeloid metaplasia: A clonal proliferation of hematopoietic stem cells with secondary myelofibrosis. Blood 51:189, 1978

Mertens F et al: Karyotypic patterns in chronic myeloproliferative disorders: Report on 74 cases and review of the literature. Leukemia 5:214, 1990

Schafer AI: Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. Blood 64:1, 1984

Schafer AI: Essential thrombocythemia. Prog Hemost Thromb 10:69, 1991

Varki A et al: The syndrome of idiopathic myelofibrosis: A clinicopathologic review with emphasis on the prognostic variables predicting survival. Medicine 62:353, 1983

112

Meir Wetzler, Clara D. Bloomfield

LEUCEMIA MIELOIDĂ ACUTĂ ȘI CRONICĂ

Leucemiile mieloide sunt un grup heterogen de boli caracterizate de infiltrarea sângelui, a măduvei osoase și a altor țesuturi de către celule neoplazice ale sistemul hematopoietic. În 1996, numărul estimat de cazuri noi de leucemie mieloidă a fost, în Statele Unite, de 12.800. Aceste leucemii cuprind un spectru larg de boli maligne, de la cele care, netratate, pot fi fatale în scurt timp, la cele care evoluează lent. Pe baza evoluției leucemiilor mieloide netratate, acestea au fost împărțite în *acute* și *cronice*.

LEUCEMIA MIELOIDĂ ACUTĂ

INCIDENȚĂ Incidența leucemiei mieloide acute (LMA) este de aproximativ 2,3 la 100.000 de locuitori pe an, iar incidența corectată în funcție de vârstă este mai mare la bărbați decât la femei (2,9 față de 1,9). În ultimii 20 de ani, incidența leucemiei mieloide acute nu a suferit modificări semnificative. Incidența leucemiei mieloide acute crește cu vârsta; sub 65 de ani ea este de 1,3 iar peste 65 de ani incidența este de 12,2 la 100 000.

ETIOLOGIE Ereditatea, radiațiile, expunerea la substanțe chimice și la alți factori profesionali, precum și medicamentele, au fost implicate în apariția leucemiei mieloide acute. Nu există date directe cu privire la o etiologie virală a acestei boli.

Ereditate Anumite sindroame cu aneuploidie cromozomială a celulelor somatice, ca de exemplu, sindromul Down (trisomia cromozomului 21), Klinefelter (XXY și variante) și Patau (trisomia cromozomului 13), sunt asociate cu o incidență crescută a leucemiei mieloide acute. Boli moștenite cu fragilitate cromatiniană excesivă (anemia Fanconi, sindromul Bloom, ataxia-telangiectazia și sindromul Kostmann) sunt, și ele, asociate cu o incidență crescută a leucemiei mieloide acute.

Radiațiile Supraviețuitorii exploziilor atomice din Japonia din cel de-al II-lea război mondial au prezentat o incidență mai mare a leucemiilor mieloide, care a atins maximum la 5-7 ani de la expunere. Iradierea terapeutică singură pare să crească puțin riscul de leucemie mieloidă acută, dar poate să crească riscul la persoanele expuse la agenții alchilanți (vezi mai jos).

Expunerea la substanțe chimice și alți factori Benzenul, folosit ca solvent în industria chimică, a materialelor plastice, cauciucului și în industria farmaceutică, a fost asociat cu o creștere a incidenței leucemiei mieloide acute. Fumatul și expunerea la produse petrolifere, vopsele, lichide de conservare, oxid de etilen, ierbicide, pesticide și la câmpuri electromagnetice au fost, de asemenea, asociate cu un risc crescut la leucemie mieloidă acută.

Medicamente Medicamentele antineoplazice sunt principala cauză a leucemiei mieloide acute asociată cu administrarea medicamentelor (sau a LMA asociată cu terapia). Leucemiile asociate cu administrarea de agenți alchilanți apar, în medie, la 48-72 de luni de la expunere, putând fi evidențiate aberații la nivelul cromozomilor 5 și 7. Leucemiile asociate cu inhibitorii topoizomerazei II apar la 1-3 ani după expunere și prezintă,

de obicei, aberații care afectează banda cromozomială 11q23. În mod similar, cloramfenicolul, fenilbutazona și, mai rar, metoxipsoralenul și clorochina, au fost citate drept cauze ale insuficienței măduvei osoase ce pot evolua spre LMA.

CLASIFICARE Împărțirea leucemiilor acute în grupuri biologic distincte se bazează pe tehnici morfologice, citochimice și de imunofenotipare, ca și citogenetice și moleculare.

Clasificare morfologică și citochimică Diagnosticul de LMA se stabilește pe baza prezenței a cel puțin 30% mieloblaști în sânge și/sau în măduva osoasă. Mieloblaștii au cromatină nucleară de aspect fin, uniform, ca o dantelă, și 2-5 nucleoli mari în fiecare celulă. Dacă nu sunt prezente granulații citoplasmatice specifice, corpi Auer sau plierea și incizarea nucleului, caracteristice celulelor monocitoide, caracteristicile morfologice observate la microscopie optică pot să nu fie suficiente pentru a clarifica diagnosticul.

LMA este clasificată pe baza criteriilor morfologice și citochimice, conform schemei FAB (French, American and British), care include opt subtipuri majore, M0-M7 (vezi tabelul 112-1). În LMA varianta M1, o reacție pozitivă la mieloperoxidază (prezența mieloperoxidazei în 3% sau mai mult din celulele blastice) poate fi singura trăsătură caracteristică care o diferențiază de leucemia limfoblastică acută (LLA) de tip L2. Tipurile M2 și M3 sunt cele mai intens peroxidazo-pozitive, în timp ce M4 prezintă o activitate mai redusă, iar la subtipurile M5 și M7 reacția peroxidazei este limitată sau nu apare deloc. Alte colorații citochimice utile pentru diagnosticul LMA sunt prezentate în tabelul 112-1.

Clasificare imunofenotipică Fenotipul celulelor din LMA umană poate fi studiat prin citometria cu flux multiparametrică, după marcarea cu anticorpi monoclonali împotriva antigenelor de pe suprafața celulelor. Rezultatele sunt utile atât pentru diagnostic, cât și pentru prognostic. De exemplu, M0, caracterizat prin morfologie imatură și lipsa reacțiilor citochimice specifice pentru linia celulară, se identifică prin punerea în evidență cu ajutorul citometriei de flux a antigenelor CD (cluster designation) 13 sau 33, mieloid-specifice. În mod similar, M7 poate fi adesea identificat doar prin exprimarea antigenului specific plachetar CD41 sau prin evidențierea mieloperoxidazei cu microscopul electronic. Un exemplu de utilizare a imunofenotipării pentru evaluarea prognosticului este evoluția negativă a pacienților pe ale căror celule leucemice sunt co-exprimate CD13, CD14 și CD34. În plus, se studiază utilizarea citometriei de flux multiparametrice pentru evaluarea bolii reziduale după tratamentele efectuate în LMA.

Clasificarea cromozomială Analiza cromozomială a celulei leucemice oferă cele mai importante informații prognostice în LMA, înainte de începerea tratamentului. Doar două anomalii citogenetice au fost asociate în mod invariabil cu un grup specific FAB: t(15;17)(q22;q11-12) cu M3 și inv(16)(p13q22) cu M4Eo. Cu toate acestea, multe anomalii cromozomiale au fost asociate primar cu un grup FAB, inclusiv t(8;21)(q22;q22) cu M2, și t(9;11)(q22;q23) și alte translocații care implică 11q23 cu M5. Multe din anomaliile cromozomiale recurente din LMA au fost asociate cu caractere clinice specifice. Asociate mai frecvent cu vârsta tânără a pacienților sunt t(8;21) și t(15;17), iar cu vârsta mai înaintată, del(5q) și del(7q). Limfadenopatia este asociată cu inv(16); cloromul cu t(8;21); coagularea intravasculară diseminată (CDI) cu t(15;17); implicarea sistemului nervos central cu inv(16), și diabetul insipid, febra și infecția sunt asociate cu monosomia 7. Motivele pentru

Tabelul 112-1

Clasificarea FAB (Franco-Americană-Britanică) a LMA

			Citochimie[a]			
Sub-tip FAB	**% cazuri**	**Morfologie**	**Peroxidază/ Negru de Sudan**	**Esterază nespecifică[b]**	**Citometrie de flux[c]**	**Asociere citogenetică[d]**
M0: leucemie cu diferențiere minimă	2-3	Imatură	-	-	CD13 sau 33	
M1: leucemie mieloblastică fără maturare	20	Puțini blaști cu granulații azurofile, corpi Auer sau ambele	3% și peste	-	CD13, 33,34 HLA-DR+	
M2: leucemie mieloblastică cu maturare	25-30	Granulații azurofile, corpi Auer adesea prezente Variantă: M2Baso-blaști cu granule bazofile	+	-	CD13, 15, 33, 34, HLA-DR+	t(8;21) (q22;q22)[e]
M3: leucemie promielocitară hipergranulară	8-15	Promielocite hipergranulare cu multipli corpi Auer Variantă hipogranulară	+	-	CD13, 15, 33, HLA-DR-	t(15;17) (q22;q11-12)
M4: leucemie mielomonocitară	20-25	Blaști granulo- și monocitari Variantă M4Eo: eosinofile anormale crescute în măduvă	+/-	+	CD11b,13,14[f], 15, 33, HLA-DR+	M4Eo:inv(16) (p13q22)
M5: leucemie monocitară	20-25	M5a nediferențiată, M5b diferențiată	-	+	CD11b,13,14[f], 15,33, HLA-DR+	11q23 translocație
M6: eritro-leucemie (Boala Di Gugliemo)	5	Peste 50% din celule nucleate eritroblaști mieloblaști peste 30% din celulele non-eritroide	+/-	-	CD33, HLA-DR+	
M7: leucemie megacarioblastică	1-2	peste 30% megacarioblaști din totalul celulelor nucleate	-	-	CD33, 41	

[a] Colorația Schiff cu acid periodic este caracteristică pentru precursorii eritroizi neoplazici din M6
[b] Cu inhibiție cu fluor
[c] Antigenele listate sunt cel mai frecvent exprimate în subtipul FAB respectiv
[d] Un subset din M2 și M5 prezintă anomalia citogenetică menționată
[e] Pozitivitatea CD19 este asociată în mod caracteristic cu t(8;21)
[f] Prezența CD14 denotă o linie monocitară

SURSĂ: JM Bennet et al, Ann Intern Med 103:620, 1985; BD Cheson et al, J Clin Oncol 8:813, 1990

care diferite manifestări clinice specifice sunt asociate cu unele anomalii cromozomiale nu sunt cunoscute.

Clasificarea moleculară Observațiile privind numeroasele anomalii citogenetice recurente au dus la studii moleculare, care au pus în evidență câteva gene ce ar putea juca un rol cauzal în leucemogeneză. Translocația 15;17, caracteristică pentru leucemia M3, codifică o proteină-himeră, Pml/Rar-alfa, formată prin fuzionarea genei pentru receptorul alfa al acidului retinoic (RAR-alfa) de pe cromozomul 17 cu gena pentru leucemia promielocitară (PML) de pe cromozomul 15. Gena RAR-alfa codifică un membru al familiei de factori de transcripție pentru receptorul hormonal steroid/tiroidian. După legarea acidului retinoic, RAR-alfa se poate lega de secvențe ADN specifice din promotorii unei varietăți de gene. Translocația 15;17 juxtapune PML cu RAR-alfa într-o configurație cap-la-coadă, care se află sub controlul transcripțional al PML. În gena PML există trei puncte de rupere care pot determina apariția a diferite proteine de fuziune, ce se pot corela cu durata remisiunilor. Datele moleculare sunt ciudate, dacă se ține seama de răspunsul clinic excelent al pacienților cu leucemie M3 cu t(15;17) la tretinoin (all-*trans*-retinoic acid, sau ATRA). Într-o formă rară de M3 care prezintă o translocație înrudită, t(11;17)(q23;q21), gena RAR-alfa este juxtapusă pe gena leucemiei promielocitare de tip „zinc finger“ de pe cromozomul 11, dând naștere unei gene-himeră care face ca celulele să nu răspundă la ATRA.

Anomalia inv(16), caracteristică pentru M4Eo, determină o fuziune a genei pentru factorul beta de legătură cu miezul (core-binding factor beta – CBFB) de pe brațul q cu gena pentru lanțul greu al miozinei (myosin heavy chain – MYH11) de pe brațul p. Factorul CBFB codifică o subunitate a factorului de transcripție complex, cunoscut și sub numele de amplificator al genei proteinei 2 de legare a virusului polyoma. Această genă este implicată în determinarea exprimării amplificatorului virusului polyoma dependentă de diferențiere și de exprimarea celulară specifică de tip. Este interesant faptul că proteinele Cbf sunt compuse dintr-o subunitate alfa, proteina Am11, și o subunitate beta, proteina Pebp2. Translocația 8;21 implică gena pentru factorul CBFA de pe cromozomul 21, desemnată în mod obișnuit sub numele de gena LMA1, care codifică un factor de transcripție ce reglează diferențierea celulelor mieloide. Clarificarea interacțiunilor dintre CBFA și CBFB ar putea explica deosebirile și asemănările dintre leucemia asociată cu inv(16) și cea asociată cu t(8:21).

Majoritatea translocațiilor care implică 11q23 rearanjează gena ALL1 (cunoscută și sub numele de gena leucemiei mieloid-limfoide sau de linie mixtă). Gena ALL1 are două regiuni care cuprind „zinc fingers“ multiple, și are cel puțin două domenii suplimentare potențial capabile de legare a ADN. Anomaliile genei ALL1 sunt relativ frecvente la pacienții cu LMA care nu au rearanjamente citogenetice ale 11q23.

Aceste variate aberații moleculare se folosesc din ce în ce mai des pentru diagnostic și pentru detectarea bolii reziduale după tratament. În momentul de față informația moleculară este utilă din punct de vedere terapeutic doar în ceea ce privește leucemia M3. Cu toate acestea, sunt în curs de elaborare tehnici anti-sens care să blocheze translația transcriptorilor specifici în cadrul terapiei genice.

PREZENTARE CLINICĂ **Simptome** Pacienții cu leucemie mieloidă acută se prezintă cel mai adesea cu simptome nespecifice, care apar progresiv sau brusc și care sunt consecința anemiei, leucocitozei, leucopeniei sau disfuncțiilor leucocitare, sau trombocitopeniei. Aproape jumătate din pacienți au avut simptome cu 3 sau mai multe luni înainte ca leucemia să fie diagnosticată.

Jumătate dintre pacienți menționează oboseala ca prim simptom, dar majoritatea se plâng de oboseală sau slăbiciune în momentul diagnosticului. Alte acuze nespecifice, cum sunt anorexia și pierderea în greutate, sunt și ele obișnuite. În circa 10% din cazuri, febra este primul simptom, însoțită sau nu de o infecție identificabilă. De asemenea, la 5% dintre pacienți, primul semn este o anomalie a hemostazei (sângerare, echimoze). Uneori, simptomele de debut pot fi dureri osoase, limfadenopatie, tuse nespecifică, cefalee sau diaforeză.

Rareori, pacienții se prezintă cu simptome determinate de formațiuni localizate în țesuturile moi, sân, uter, ovare, dura mater craniană sau spinală, tractul gastrointestinal, plămân, mediastin, prostată, oase, sau în alte organe. Aceste formațiuni reprezintă tumori de celule leucemice și sunt denumite *sarcom granulocitar* sau *clorom*. La acești pacienți, LMA tipică poate să apară ulterior, sau să nu mai apară deloc. Astfel de situații, rare, sunt mai frecvente la pacienții cu translocații t(8;21).

Semne fizice Febra, hepatomegalia, splenomegalia, limfadenopatii, sensibilitate sternală și semne de infecție sau tendințe hemoragice sunt observate adesea când se pune diagnosticul. Sângerări semnificative în tractul gastrointestinal, hemoragii intrapulmonare sau intracraniene se observă mai frecvent în leucemia M3. Sângerările asociate cu coagulopatii pot să apară și în leucemia de tip M5, și însoțesc leucocitoza și trombocitopenia extremă în alte subtipuri din clasificarea FAB. Hemoragiile retiniene sunt observate la 15% dintre pacienți. Infiltrarea cu celule leucemice blastice ale gingiilor, pielii, țesuturilor moi sau meningelor, observată în momentul diagnosticului, este caracteristică pentru subtipurile monocitare (M4 și M5).

Observații hematologice În momentul diagnosticului, anemia este de obicei prezentă și poate fi severă. Gradul de anemie variază considerabil, independent de alte constatări de ordin hematologic, de splenomegalie sau de durata simptomelor. Anemia este de obicei normocromă și normocitară. Scăderea eritropoiezei are deseori drept rezultat o reducere a numărului de reticulocite, iar durata de viață a globulelor roșii este scăzută ca urmare a distrugerii accelerate. De asemenea, la anemie contribuie și pierderile active de sânge.

Numărul mediu de leucocite la prezentare este de aproximativ 15.000/μL. Între 25 și 40% dintre pacienți pot avea mai puțin de 5000 leucocite/μL, iar 20% au cifre mai mari de 100.000 leucocite/μL. Mai puțin de 5% dintre pacienți nu au celule leucemice detectabile în sângele periferic. Funcția neutrofilelor poate fi defectuoasă, așa cum se vede din deficiențele funcționale de fagocitoză și migrare, iar din punct de vedere morfologic, prin lobulația anormală și prin deficitul de granulație.

În momentul diagnosticului, numărul de plachete este mai mic de 100.000/μL la circa 75% dintre pacienți, în timp ce 25% pot prezenta valori mai mici de 25.000/μL. Se pot observa atât anomalii morfologice, cât și funcționale ale plachetelor, inclusiv plachete de dimensiuni mari și de forme bizare, cu granulații anormale, precum și incapacitatea plachetelor de a se agrega sau de a adera între ele în mod normal.

Evaluarea înainte de începerea tratamentului Odată ce se suspectează diagnosticul de LMA, trebuie efectuată o evaluare rapidă și trebuie inițiat tratamentul corespunzător (vezi tabelul 112-2). În afară de clarificarea subtipului de leucemie, studiile inițiale trebuie să evalueze integritatea funcțională generală a sistemelor și organelor importante, ce includ aparatele cardiovascular, pulmonar, hepatic și renal. Înainte de a începe tratamentul, trebuie să se estimeze factorii care au semnificație prognostică, pentru obținerea unei remisiuni complete și pentru a anticipa durata remisiunii. Se vor preleva celule leucemice de la toți pacienții, acestea fiind crioconservate, pentru a fi utilizate în viitor, pe măsură ce teste noi devin disponibile. Toți pacienții vor fi evaluați în vederea stabilirii existenței unor infecții, aparente sau nu.

Majoritatea pacienților sunt anemici și au trombocitopenie în momentul prezentării la medic. Imediat ce sunt cunoscute rezultatele studiilor inițiale, trebuie să înceapă înlocuirea promptă

Tabelul 112-2

Evaluarea diagnostică a pacienților cu LMA

Anamneză și examen fizic
Nivel Hb, număr leucocite (formulă), număr plachete
Aspirat și biopsie medulară
Morfologie
Citochimie
Imunofenotip membrană celulară
Citogenetică
Studii moleculare
Crioconservare celule viabile
Valori biochimie sangvină
Enzime hepatice, creatinină, electroliți, LDH, ac.uric, calciu, fosfor, lizozim
Profil coagulare
Timp protrombină, timp parțial tromboplastină, timp de trombină, fibrinogen, produși de degradare a fibrinei
Radiografie toracică
EKG și evaluarea fracției de ejecție a ventriculului stâng
Grup sangvin, determinare HLA (evaluarea membrilor familiei ca donatori potențiali de produse sangvine și de măduvă osoasă pentru transplant)
Puncție lombară (numai la pacienții cu simptome).

a componentelor sanguine, dacă acest lucru este necesar. Deoarece disfuncțiile plachetare calitative sau prezența unei infecții pot crește probabilitatea sângerării, existența hemoragiilor justifică transfuzia imediată de plachete, chiar dacă numărul acestora este doar moderat scăzut.

Testele funcționale hepatice sunt anormale la aproximativ 20% din pacienți în momentul diagnosticului. Dat fiind că unii agenți chimioterapeutici sunt detoxifiați și excretați de ficat, poate fi necesară modificarea dozelor de medicamente la pacienții cu tulburări ale funcțiilor hepatice. De asemenea, unele medicamente, cum sunt analogii purinei și antraciclinele, pot să fie toxice pentru ficat, agravând bolile hepatice existente.

Aproximativ 50% dintre pacienți prezintă o creștere ușoară sau moderată a acidului uric la primul examen. Doar 10% dintre pacienți au o creștere marcată, dar precipitarea în rinichi a acidului uric și nefropatia care poate rezulta astfel reprezintă complicații potențiale serioase. Începerea chimioterapiei poate agrava hiperuricemia, pacienții primind, de obicei, imediat după stabilirea diagnosticului alopurinol și bicarbonat. În fine, lizozimul, un marker al diferențierii monocitare, poate determina disfuncții tubulare renale dacă se găsește în concentrații ridicate, accentuând alte probleme renale care apar deseori în fazele inițiale ale tratamentului.

FACTORI DE PROGNOSTIC Factorul cel mai important asociat cu supraviețuirea este instalarea remisiunii complete. Remisiunea completă este definită atât pe baza examenului sângelui periferic, cât și al măduvei osoase și trebuie să aibă o durată de cel puțin 4 săptămâni. Pentru ca să se poată spune despre un pacient că se găsește în remisiune completă trebuie ca numărul neutrofilelor din sânge să fie egal sau mai mare de 1500/µL, iar numărul plachetelor să fie egal sau mai mare de 100.000/µL. Nici hemoglobina și nici hematocritul nu se iau în considerare pentru definirea remisiunii complete. Celulele blastice trebuie să fie absente din circulație. Deși rare celule blastice pot fi detectate în sângele periferic în perioada de regenerare a măduvei osoase, acestea trebuie să dispară la examenele ulterioare. Celularitatea măduvei osoase trebuie să fie cel puțin 20%, cu maturare pe toate cele trei linii celulare. Măduva osoasă trebuie să conțină mai puțin de 5% celule blastice, iar corpii Auer trebuie să fie absenți. De asemenea, nu trebuie să fie prezente focare leucemice extramedulare. În cazul pacienților în remisiune completă, se folosește în mod curent reacția de polimerizare în lanț a transcriptazei inverse (reverse transcriptase polymerase chain reaction RT-PCR) pentru detectarea anomaliilor moleculare asociate cu LMA și hibridizarea fluorescentă in situ (fluorescence in situ hybridization – FISH) pentru detectarea aberațiilor citogenetice în vederea depistării bolii reziduale. Deși sunt necesare studii ulterioare, aceste tehnici de detectare a bolii reziduale minime au devenit un factor fiabil de discriminare între pacienții în remisiune completă care au sau nu nevoie de tratamente suplimentare sau alternative.

Au fost identificați numeroși factori care influențează probabilitatea remisiunii complete. Recent, au fost identificați factori legați în mod specific de durata remisiunii complete și de posibilitatea vindecării bolii. Este important să amintim că factorii de prognostic depind în foarte mare măsură de tratamentul folosit. Unul dintre riscurile cele mai importante înainte de începerea tratamentului îl reprezintă vârsta pacientului în momentul diagnosticului, vârsta înaintată (peste 60 de ani) fiind asociată cu un prognostic mai puțin bun, în primul rând din cauza influenței pe care vârsta o exercită asupra capacității pacientului de a supraviețui tratamentului de inducție și, deci, de a atinge remisiunea completă. Bolile cronice și intercurente diminuează toleranța la tratamentul aplicat cu rigurozitate, iar problemele medicale acute în momentul diagnosticului influențează negativ probabilitatea supraviețuirii. Status-ul de performanță, indiferent de vârstă, influențează, de asemenea, capacitatea de a supraviețui la tratamentul inițial și, deci, de a răspunde la tratament. Vârsta mai poate influența rezultatele și prin faptul că LMA la pacienții vârstnici poate să fie diferită din punct de vedere biologic. Astfel, celulele leucemice ale pacienților vârstnici exprimă mai frecvent CD34 și pompa de eflux mdr1, care induce rezistență față de agenții terapeutici derivați din produse naturale de tipul antraciclinelor (vezi mai jos). Datele mai sugerează și că fiecare decadă succesivă de vârstă determină o proporție mai mare de pacienți cu forme rezistente de boală.

Alterările cromozomiale detectate la momentul diagnosticului sunt un alt factor independent important de prognostic. Astfel, pacienții cu t(8;21) și cu inv(16) au un prognostic foarte bun, în timp ce pacienții fără anomalii citogenetice sau cei care prezintă t(15;17) au un prognostic moderat favorabil sub tratament cu doze mari de citarabină. Pacienții cu del(5q), -7 și cu anomalii care implică 12p au un prognostic foarte prost. Pacienții cu anumite anomalii, cum este inv(3), nu ajung în remisiune completă cu chimioterapia standard de inducție.

Un interval simptomatic prelungit care precede stabilirea diagnosticului constituie o altă trăsătură clinică strâns asociată cu reducerea posibilităților de a atinge remisiunea completă și cu o durată de viață mai scurtă. Durata manifestării simptomelor înainte de stabilirea diagnosticului și existența confirmată a unei tulburări hematologice anterioare leucemiei sunt factori înrudiți. Astfel, remisiunea completă a fost mai rară la pacienții care au avut anemie, leucopenie și/sau trombocitopenie timp de mai mult de o lună înainte de a se stabili diagnosticul de LMA, spre deosebire de cei care nu au avut astfel de manifestări. De fapt, răspunsul la chimioterapie pare să scadă constant pe măsură ce durata tulburărilor anterioare crește. În afară de aceasta, LMA care apare după tratamente cu agenți citotoxici și/sau iradiere, efectuate pentru cancer, s-a dovedit a fi extrem de dificil de tratat cu succes.

Au fost raportați o serie de factori de prognostic la unii bolnavi, factori care nu se întâlnesc la alții. Astfel, se citează o relație inversă între durata remisiunii complete și numărul de leucocite existente în momentul diagnosticului sau numărul absolut de mieloblaști circulanți. Printre pacienții cu hiperleucocitoză (peste 100.000/µL), cei care sunt mai vârstnici sau care au leucostază pulmonară, hepatomegalie, hiperbilirubinemie sau hipofibrinogenemie au un risc crescut de deces precoce în cursul tratamentului de inducție.

Deși clasificarea FAB nu reprezintă, de obicei, un factor independent de prognostic, alte caracteristici ale celulei leucemice, observate în unele studii, au semnificație prognostică.

Acestea includ prezența corpilor Auer, caractere ultrastructurale, caracteristici de creștere in vivo și in vitro și sensibilitate la agenți chimioterapeutici, precum și imunofenotipul. Recent, o serie de studii au sugerat importanța genei1 care conferă rezistență multiplă la medicamente. Această genă codifică o proteină care pompează activ în afara celulei o varietate de compuși lipofilici (de exemplu, antracicline). Pacienții ale căror celule leucemice exprimă gena1 care conferă rezistență multiplă la medicamente au rată mai mică a remisiunii complete și durata acestora este mai scurtă.

În afară de variabilele din perioada care precede tratamentul, s-a observat că o serie de factori legați de tratament pot fi corelați cu prognosticul LMA, în special cu durata remisiunii complete. Unul dintre factori este rapiditatea cu care dispar celulele blastice din sângele periferic ca urmare a instituirii tratamentului. În plus, pacienții care intră în remisiune completă după un singur ciclu de inducție au remisiuni mai îndelungate decât cei care au nevoie de cicluri multiple. Pacienții a căror măduvă conține mai puțin de 1% blaști în momentul remisiunii complete au, de asemenea, o evoluție mai bună.

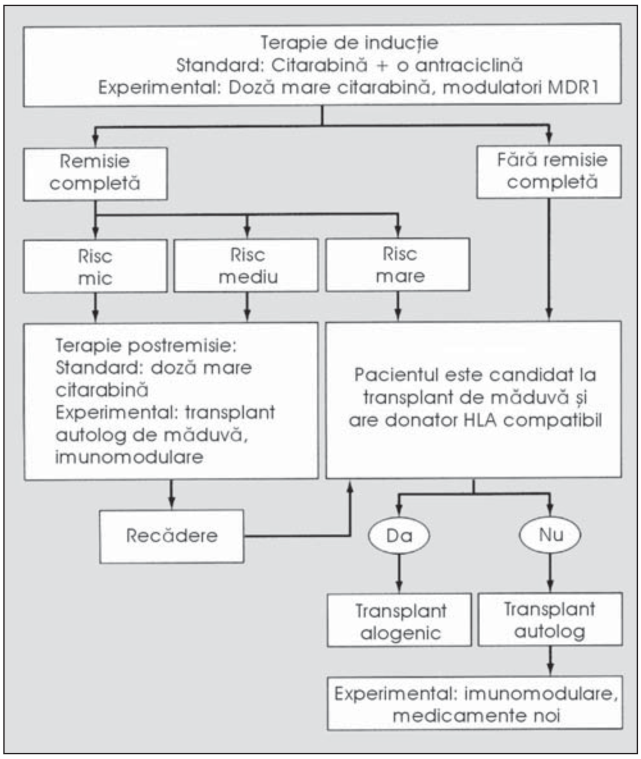


FIGURA 112-1 Algoritm pentru tratamentul leucemiei mieloide acute de novo. Pentru toate formele de LMA, cu excepția M3, tratamentul standard include perfuzie continuă timp de 7 zile cu citarabină (100-200 mg/mp/zi) și o cură de 3 zile cu daunorubicină (45 mg/mp/zi) sau idarubicină (12-13 mg/mp/zi). Pacienții care realizează remisiune completă urmează tratament de întreținere fie cu doze mari de citarabină sau cu doze mari de agenți chimioterapeutici în combinație cu transplant de măduvă osoasă alogenă. Pacienții cu LMA tip M3 primesc tretinoin (acid all-*trans*-retinoic – ATRA) și chimioterapie combinată pentru inducerea remisiunii.

℞ TRATAMENT

Tratamentul pacientului la care s-a stabilit diagnosticul de LMA se împarte, de obicei, în două faze, de inducție și postremisiune (vezi figura 112-1). Scopul tratamentului inițial este de a eradica rapid leucemia și de a induce remisiunea completă. Odată ce s-a obținut remisiunea completă trebuie aplicate alte strategii care să prelungească supraviețuirea și să ducă la vindecare.

Chimioterapia de inducție Regimul terapeutic de inducere a remisiunii complete aplicat în mod obișnuit (pentru toate subtipurile FAB, cu excepția subtipului M3) constă într-o combinație de chimioterapie cu citarabină (citozin-arabinozidă) și o antraciclină. Citarabina este un antimetabolit specific pentru faza S a ciclului celular, care este forsforilat în forma activă de trifosfat și care interferează sinteza ADN. Antraciclinele sunt substanțe care se intercalează în ADN. Modul lor primar de acțiune este interacțiunea cu topoizomeraza II, ceea ce duce la ruperea ADN. Citarabina se administrează prin perfuzie intravenoasă continuă, în cantitate de 100-200 mg/mp de suprafață corporală pe zi, timp de 7 zile. Tratamentul cu antracicline constă, de obicei, în administrarea de daunorubicină, în cantitate de 45 mg/mp de suprafață corporală pe zi, în zilele 1, 2 și 3 de tratament cu citarabină (administrată ca mai sus) (*regimul de tratament 7 și 3*). Tratamentul cu idarubicină, o nouă antraciclină, 12-13 mg/mp/zi timp de 3 zile, în combinație cu citarabina în perfuzie continuă timp de 7 zile, este cel puțin la fel de eficace și poate fi superior celui cu daunorubicină, așa cum arată câteva studii randomizate.

După chimioterapia de inducție, se examinează măduva osoasă în momentul în care numărul de celule din sângele periferic atinge valorile normale sau un platou, pentru a se determina leucemia reziduală sau remisiunea completă. Remisiunea completă este realizată, de obicei, într-un interval de 4 săptămâni de la inițierea chimioterapiei de inducție. Dacă în ziua a 14-a de la inițierea chimioterapiei sau în zilele următoare se confirmă leucemie persistentă sau reziduală în măduva osoasă a pacientului, acesta va fi tratat cu citarabină și antraciclină în doze similare cu cele administrate inițial, dar timp de 5, respectiv 2 zile. Totuși, în acest context, se recomandă schimbarea tratamentului, preferându-se administrarea de citarabină în doze mari (3 g/mp într-un interval de o oră, repetată la 12 ore, până la un total de 12 doze, cu o reducere la 1,5 g/mp în cazul pacienților peste 50 de ani) asociată cu o antraciclină (de ex., idarubicină 12 mg/mp/zi timp de 3 zile). Acest al doilea tratament de inducție se va administra pacienților cu leucemie persistentă sau recurentă clar demonstrată în măduva osoasă, după ce s-a administrat un ciclu cu dozele standard de citarabină și daunorubicină. De asemenea, se recomandă a se lua în considerație transplantul de măduvă osoasă în stadiul precoce al tratamentului acestor pacienți.

Cu regimul de tratament citarabină/daunorubicină 7 și 3 se obține remisiunea completă la 65-75% dintre bolnavii cu LMA de novo. Două treimi dintre pacienți intră în remisiune completă după un singur ciclu terapeutic, iar o treime necesită un al doilea ciclu de tratament. Aproximativ 50% dintre pacienții la care nu se obține remisiunea terapeutică au o formă de leucemie care este rezistentă la tratamentul administrat, iar restul de 50% nu va intra în remisiune completă din cauza complicațiilor fatale prin aplazie medulară sau refacerii defectuoase a celulelor stem normale.

Regimurile de tratament bazate pe doze mari de citarabină au fost aplicate pentru inducerea unei remisiuni inițiale în cadrul mai multor studii clinice, fiind raportată o frecvență foarte mare de remisiuni complete după un singur ciclu de tratament. Atunci când se administrează în doze mari, citarabina pătrunde în cantitate mai mare în celule, saturând enzimele de inactivare a citarabinei și crescând nivelul intra-celular al 1-beta-D-arabinofuranilcitozinei-trifosfat, metabolitul activ încorporat în ADN. În acest fel, doze mai mari de citarabină pot crește inhibiția sintezei de ADN, depășind rezistența față de doza standard de citarabină. În cadrul a două studii randomizate, unul efectuat de Southwest Oncology Group (SWOG) și un altul desfășurat de Australian Leukemia Study Group (ALSG), asocierea unor doze mari de citarabină cu o antraciclină a determinat un număr de remisiuni complete similar cu cel obținut prin tratamentul

standard 7 plus 3. Cu toate acestea, ALSG a arătat că durata remisiunii complete a fost mult mai lungă după administrarea dozelor mari de citarabină, în comparație cu dozele standard. O altă cale ar fi folosirea dozelor mari de citarabină pentru terapia de inducție la pacienții ale căror celule leucemice conțin mutații de tip inv(16), t(8;21) sau RAS (de la rat sarcoma virus), deoarece aceste grupuri de bolnavi par să beneficieze în mod deosebit de acest tratament.

Toxicitatea hematologică a dozelor mari de citarabină administrate în cadrul terapiei de inducție a fost mai mare decât cea asociată regimurilor de tratament 7 plus 3. Un studiu clinic desfășurat la Roswell Park Cancer Institute arată că administrarea de factor de stimulare a coloniilor granulocitare recombinat uman (G-CSF), începând la 12 ore de la terminarea chimioterapiei, accelerează revenirea la valori normale a celulelor sanguine după terapia cu doze mari de citarabină și antraciclină, astfel că toxicitatea hematologică nu depășește, fiind uneori mai redusă decât cea asociată cu regimul 7 plus 3, fără factor de creștere. Când se folosește tratamentul cu citarabină în doze mari la persoane cu vârsta peste 50 de ani, doza de citarabină trebuie redusă (maximum 1,5-2,0 g/mp) din cauza riscului crescut de toxicitate cerebeloasă la vârstnici. Toți pacienții care primesc tratament cu doze mari de citarabină trebuie monitorizați atent pentru semne de toxicitate cerebeloasă. Înainte de fiecare doză se va face o evaluare completă a funcțiilor cerebeloase și nu se va mai administra citarabină în doze mari dacă apar semne de toxicitate. În cazul LMA indusă de medicamente, asocierea dozelor mari de citarabină cu antracicline a dat rezultate mai bune decât terapia clasică 7 plus 3, dar acest lucru nu s-a observat în toate studiile efectuate.

Din cauza sinergiei dintre citarabină și etoposid, acest din urmă preparat a fost adăugat la regimul de inducție 7 plus 3 în cadrul unui trial randomizat efectuat de ALSG. Etoposidul interacționează cu topoizomeraza II, o enzimă care se leagă de ADN, producând rupturi temporare ale filamentelor duble, pentru a controla gradul de supraspiralare. Etoposidul stabilizează complexul ADN-topoizomerază II, determinând o fragmentare permanentă a dublului helix al ADN. Rezultatele arată o îmbunătățire a duratei remisiunii complete, dar nu și o modificare a duratei supraviețuirii.

Tratament suportiv Măsurile suportive necesare pentru a susține pacienții cu LMA în cursul celor câteva săptămâni de granulocitopenie și trombocitopenie sunt esențiale pentru succesul tratamentului LMA. Pacienții cu LMA trebuie să fie tratați în unități cu experiență în aplicarea măsurilor suportive.

În trialurile clinice pentru LMA au fost introduși și factorii hematopoietici de creștere. Aceste trialuri au fost proiectate fie pentru scăderea ratei infecțiilor după chimioterapie, pentru sensibilizarea (amorsarea) celulelor blastice leucemice la chimioterapie, fie pentru realizarea ambelor obiective. Atât G-CSF, cât și factorul de stimulare a coloniilor granulomonocitare (GM-CSF) au redus durata medie necesară pentru revenirea la valorile normale ale neutrofilelor la 5-7 zile. Această refacere accelerată a numărului de neutrofile nu s-a însoțit totdeauna de o reducere semnificativă a infecțiilor. Un studiu randomizat efectuat în 22 de centre din Europa a arătat o rată mai mare a remisiunii complete după folosirea G-CSF, la terminarea chimioterapiei de inducție, în comparație cu administrarea de placebo, mai ales la pacienții cu elemente citogenetice nefavorabile. Un studiu randomizat, cu control placebo, efectuat de Eastern Cooperative Oncology Group, a arătat că pacienții tratați cu GM-CSF după terminarea chimioterapiei de inducție au o durată medie de supraviețuire mai lungă. Efectele pozitive asupra remisiunii complete și supraviețuirii observate în acest studiu ar putea reflecta fie o reducere a numărului de infecții fatale, fie modificări ale proliferării celulelor leucemice. Efectele privind durata de supraviețuire fără manifestări de boală nu sunt semnificative.

Ipoteza sensibilizării se bazează pe date obținute in vitro, care arată o sensibilitate sporită la agenții chimioterapeutici specifici cu acțiune asupra ciclului celular, prin creșterea numărului de celule în fază S. Folosirea factorilor de creștere pentru o perioadă scurtă (1-2 zile) înainte și/sau în cursul chimioterapiei nu sprijină această ipoteză. Se recomandă utilizarea factorilor de creștere după chimioterapie în LMA doar în cadrul trialurilor clinice, astfel încât să se poată obține date pe termen lung pentru descoperirea unor efecte secundare tardive.

Factorul de creștere și dezvoltare al megacariocitelor, trombopoietina, poate avea un efect benefic asupra rezultatului tratamentului, prin scurtarea duratei de trombocitopenie. În prezent, se desfășoară trialuri clinice.

De îndată ce pacienții la care s-a pus diagnosticul de LMA au fost stabilizați, se vor introduce catetere multi-luminale în atriul drept printr-un tunel subcutanat. Acestea se vor folosi ulterior pentru administrarea medicamentelor și pentru transfuzii, ca și pentru a se obține probe de sânge. Separarea între locul abordului venos și cel al ieșirii la tegumente, precum și prezența unei manșete de Dacron în interiorul tunelului subcutanat reduc riscul complicațiilor infecțioase. Dacă la amplasarea și întreținerea cateterelor se respectă cu meticulozitate tehnicile sterile, acestea pot fi lăsate pe loc timp de luni de zile.

Un element esențial pentru tratamentul LMA este asigurarea sângelui pentru transfuzie, care trebuie să fie adecvată și promptă. Transfuziile de masă trombocitară se vor administra la nevoie, pentru a menține numărul plachetelor la 20.000/µL. La pacienții febrili, numărul plachetelor trebuie menținut la un nivel mai înalt, ca și în cazul sângerărilor active și al coagulării diseminate intravasculare. Măsurile ce pot fi luate la pacienții la care transfuziile cu plachete nu cresc suficient numărul acestora includ administrarea de trombocite de la donatori compatibili în sistemul HLA și de imunoglobuline pe cale intravenoasă. Se vor administra transfuzii de globule roșii, pentru a menține hemoglobina peste 85 g/L (8,5 g/dL). Se vor administra transfuzii de globule roșii din care se elimină, prin filtrare, leucocitele, pentru a se evita sau întârzia alloimunizarea, ca și reacțiile febrile. De asemenea, produsele sanguine vor fi iradiate pentru a se preveni apariția bolii grefă-contra-gazdă. La pacienții seronegativi pentru virusul citomegalic, se vor folosi produse de sânge CMV-negative (necontaminate de virusul citomegalic) în cazul în care aceștia sunt candidați potențiali pentru grefă de măduvă osoasă. Dacă nu dispunem de produse CMV-negative la acești pacienți, se pot folosi produse de sânge din care s-au îndepărtat leucocitele.

Complicațiile infecțioase rămân principala cauză de morbiditate și mortalitate în perioada terapiei de inducție și a chimioterapiei postremisiune completă a LMA. Administrarea profilactică a antibioticelor în absența febrei este controversată. Pentru prevenirea candidozei localizate se recomandă administrarea pe cale bucală a clotrimazolului și nistatinului. La pacienții care sunt seropozitivi pentru virusul herpes simplex, profilaxia cu acyclovir este eficientă pentru prevenirea reactivării infecțiilor latente cu herpes.

La marea majoritate a pacienților cu LMA apare febra, dar numai la jumătate dintre pacienții febrili se poate pune în evidență o infecție. Administrarea precoce, empirică, a antibioticelor cu spectru larg de acțiune și a antifungicelor a redus semnificativ numărul pacienților care mor din cauza complicațiilor infecțioase (vezi capitolul 87). Când apare febra la un pacient cu granulocitopenie, se va începe administrarea unei combinații adecvate de antibiotice, care să permită tratamentul infecțiilor cu germeni gram-negativi și gram-pozitivi. Aceasta se va face după ce s-a efectuat o evaluare

clinică, s-au obținut culturi și s-au efectuat radiografii pentru punerea în evidență a sursei febrei. Un regim specific de antibiotice se va baza pe datele privind sensibilitatea la antibioticul respectiv, testele fiind efectuate în instituția în care este îngrijit pacientul. Se preferă folosirea unei asociații de imipenem-cilastatin și vancomicină, ca tratament de primă linie. Alte regimuri de tratament acceptabile includ o penicilină semisintetică anti-pseudomonas (de ex., piperacilină) combinată cu un aminoglocozid, o cefalosporină de generația a treia cu activitate anti-pseudomonas (de ex., ceftazidină), sau combinații beta-lactam duble (ceftazidină și piperacilină), cu sau fără vancomicină. Dacă este posibil, se vor evita aminoglicozidele la pacienții cu insuficiență renală. În cazul pacienților cu reacții de hipersensibilitate imediată la penicilină cunoscute, se pot înlocui preparatele beta-lactam cu aztreonam, acesta fiind asociat, de preferință, cu un aminoglicozid. Tratamentul empiric cu amfotericină B va fi administrat la pacienții cu neutropenie care rămân febrili timp de 7 zile fără o cauză cunoscută sau care fac un nou episod febril sub tratament cu antibiotice cu spectru larg de acțiune. Antibioticele și antifungicele se vor administra în continuare până în momentul în care pacienții nu mai au neutropenie, indiferent dacă s-a găsit sau nu cauza febrei.

Tratamentul leucemiei M3 S-a observat că administrarea zilnică, pe cale orală, a ATRA (acid all-transretinoic) ameliorează rezultatele la pacienții cu t(15;17). În acest fel, se induce diferențierea celulelor de acest subtip și sunt evitate, de obicei, complicațiile terapiei citotoxice (de ex., coagularea intravasculară diseminată). Cu toate acestea, este posibil să apară sindromul acidului retinoic în cursul primelor trei săptămâni de tratament. Acest sindrom include febră, dureri toracice, dispnee, infiltrare pulmonară și hipoxemie progresivă. Dacă nu se poate opri evoluția, sindromul este fatal în scurt timp. Abordarea sindromului trebuie să fie agresivă, prin inițierea precoce a terapiei cu glucocorticoizi, administrare de oxigen și măsuri auxiliare. Pacienții cu valori mari ale leucocitelor sunt deosebit de expuși la riscul apariției acestui sindrom, deși el poate apare și în cazurile cu nivel scăzut de leucocite. Unii clinicieni recomandă introducerea chimioterapiei dacă numărul de leucocite este mai mare de 10.000/μL. Este important ca pacienții la care remisiunea completă a fost indusă cu ATRA să primească chimioterapie de consolidare, deoarece practic toți pacienții tratați exclusiv cu ATRA fac recăderi.

La pacienții cu leucemie de tip M3, tratați conform schemei 7 și 3, nu se va administra o a doua cură de chimioterapie, în ciuda persistenței promielocitelor leucemice în măduva osoasă în zilele 14-28, deoarece remisiunea clinică se instalează frecvent după tratamentul standard 7 plus 3 în acest subtip de leucemie, cu toată persistența celulelor leucemice în măduva osoasă în cursul primelor săptămâni ale tratamentului.

Importanța ATRA pentru tratamentul leucemiei M3 a fost evidențiată de un studiu cooperativ sponsorizat de National Cancer Institute, în cadrul căruia pacienții au fost tratați randomizat cu ATRA sau cu tratamentul standard de inducție, 7 plus 3. Această primă fază a fost urmată de un ciclu de tratament standard 7 plus 3 și un ciclu cu doze mari de citarabină asociate cu daunorubicină pentru toți pacienții, și o a doua randomizare pentru faza de întreținere cu ATRA sau numai observație. Deși durata urmăririi este relativ scurtă, aproape toți pacienții care au fost tratați numai cu chimioterapie urmată de observație, au suferit o recădere. Pacienții care primesc ATRA rămân, marea majoritate, în remisiune completă. Acest studiu pune în evidență importanța tratamentului ATRA la pacienții cu leucemie t(15;17), deși cel mai potrivit moment pentru administrarea acestui tratament nu este încă clar.

Importanța clinică a RT-PCR pentru detectarea bolii reziduale în leucemia M3 a fost demonstrată prin studiile efectuate de mai multe grupuri. Cu ajutorul testelor curente, evidențierea dispariției complete și durabile a transcripției PML-RAR-alfa prin RT-PCR se asociază cu o probabilitate înaltă de supraviețuire fără boală. Persistența produsului RT-PCR prognozează recăderea, sugerând că boala nu a fost eradicată, și este indicată continuarea tratamentului.

Tratamentul postremisiune Inducerea unei prime remisiuni complete durabile este un element critic pentru supraviețuirea prelungită, fără semne de boală în LMA. Odată ce a apărut recăderea, LMA poate fi vindecată, în general, numai cu ajutorul transplantului de măduvă osoasă.

Tratamentul postremisiune are drept scop eradicarea oricăror celule leucemice reziduale. De aceea, el trebuie să prevină recăderea și să prelungească supraviețuirea. Tratamentul postremisiune al LMA include chimioterapie intensivă și transplantul de măduvă osoasă allogenă sau autologă. Studii inițiale privind chimioterapia postinducție au arătat un răspuns de tip doză-efect pentru citarabină, iar studiile randomizate au pus în evidență superioritatea tratamentelor cu doze mari de citarabină, în comparație cu dozele standard. Astfel, The Cancer and Leukemia Group B a comparat durata remisiunilor complete la pacienți randomizați în patru cicluri de tratament postremisiune cu citarabină, administrată în doze mari (3 g/mp la fiecare 12 ore în zilele 1,3 și 5), doze intermediare (400 mg/mp administrate în perfuzie continuă timp de 5 zile) și doze standard (100 mg/mp pe zi în perfuzie continuă timp de 5 zile). S-a observat un răspuns doză-efect la pacienții cu LMA având vârste de până la 60 de ani. Dozele mari de citarabină au prelungit semnificativ remisiunile complete și au crescut numărul pacienților vindecați dintre cei cu caracteristici citogenetice favorabile [t(8;21), inv(16) și citogenetică normală], dar fără să aibă efecte semnificative asupra pacienților cu alte cariotipuri anormale.

Transplantul de măduvă osoasă la prima remisiune completă a pacienților cu LMA sub 65 de ani, fără tulburări majore renale, cardiace, pulmonare sau hepatice, care au un donator înrudit, HLA-compatibil, de măduvă osoasă sau care au sub 55 de ani și un donator HLA-compatibil, neînrudit, este urmat, în 40-60% dintre cazuri, de vindecare. Cu toate acestea, toxicitatea este relativ ridicată, ca urmare a complicațiilor legate de tratament, inclusiv ocluzii venoase, boală grefă-contra-gazdă și infecții. Pentru a verifica dacă grefa de măduvă osoasă este superioară chimioterapiei intensive postremisiune la prima remisiune completă, s-au efectuat mai multe studii prospective asupra pacienților cu LMA, la care s-au identificat, în momentul diagnosticului, rudele HLA-compatibile și s-au randomizat genetic pacienții între două opțiuni terapeutice. Pacienților cu o rudă HLA-compatibilă li s-a oferit posibilitatea unei grefe de măduvă osoasă allogenă în cel mai scurt timp după instalarea remisiunii complete, iar cei fără rudă HLA-compatibilă au fost tratați cu chimioterapie intensivă cu doze mari. S-a încercat reducerea la minimum a subiectivismului legat de selecționarea pacienților și a centrului pentru transplant de măduvă osoasă, precum și intervalul de timp între instalarea remisiunii complete și efectuarea transplantului de măduvă osoasă. Deși există o tendință către un risc mai mic de recădere în cazul pacienților cu transplant medular studiați, nu s-au observat deosebiri semnificative între cele două modalități de tratament în privința ratei generale de supraviețuire. Aceasta s-ar putea datora: (1) faptului că unii dintre pacienții cu o rudă HLA-compatibilă nu au fost transplantați, (2) unei incidențe mai mari a complicațiilor tratamentului după efectuarea transplantului de măduvă osoasă, și (3) posibilităților mai bune de tratament al pacienților care fac recăderi după chimioterapie intensivă (transplant allogenic de măduvă osoasă) comparativ cu cei care fac recăderi după transplant medular. Utilizarea unor modele predictive bazate pe factori de prognostic poate

contribui la alegerea pacienților cărora li se recomandă transplantul de măduvă osoasă la prima remisiune completă.

Transplantul autolog de măduvă osoasă pentru tratamentul postinducție folosește aceeași chimioterapie cu doze mari ca în transplantul medular allogenic, exceptând faptul că pacienților li se administrează propriile celule, recoltate în perioada remisiunii și conservate temporar. În cadrul unui studiu efectuat de Organizația Europeană de Cercetare și Tratament al Cancerului și Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto, în cadrul căruia pacienții fără rude HLA-identice au fost împărțiți randomizat fie pentru a li se efectua transplant medular autolog cu măduvă nepurificată, fie pentru un al doilea tratament cu doze mari de citarabină și daunorubicină, rata de supraviețuire la 4 ani, fără manifestări de boală, a fost de 48%, respectiv 30%. Rata generală de supraviețuire, pe baza unei analize privind „intenția de a trata", nu a fost diferită la cele două grupuri. Stratificarea pacienților conform grupului de risc și dezvoltarea unor metode mai sensibile pentru a detecta boala reziduală minimă ar putea contribui la identificarea unei populații cu mai multe șanse de a beneficia de transplantul de măduvă osoasă.

În cazul transplantului medular autolog s-a folosit măduvă osoasă ex vivo, purificată, încercându-se evitarea riscului de reintroducere a celulelor leucemice reziduale viabile. Această metodă are însă un risc semnificativ mai mare de infecție și sângerare, pe o perioadă mai lungă de timp. La unii pacienți, celulele sușe sanguine care nu par să conțină clone maligne, chiar atunci când se aplică tehnici de studiu moleculare sensibile, cum este RT-PCR, pot fi recoltate la începutul perioadei de remisiune care urmează chimioterapiei intensive cu doze mari, și se pot folosi pentru restaurarea hematopoiezei normale după terapia mieloablativă. Deoarece celulele-sușe recoltate din sânge în cursul remisiunii clinice după chimioterapie (mobilizate) par să fie îmbogățite cu celule normale CD34+, ele ar putea să fie un material de pornire mai bun decât măduva osoasă pentru selecționarea ulterioară a subseturilor celulare CD34+ sau pentru alte manipulări ex vivo care urmăresc eliminarea celulelor leucemice ce ar mai persista după mobilizare. Se desfășoară studii, în cursul primei remisiuni complete, privind acestă modalitate de abordare terapeutică, ca și alte căi pentru reducerea incidenței recăderilor, cum ar fi utilizarea ex vivo a anticorpilor monoclonali (împotriva celulelor leucemice), cu sau fără chimioterapie, pentru purificarea celulelor-sușe mobilizate prin chimioterapie.

O preocupare majoră a cercetărilor curente este detectarea celulelor leucemice reziduale din măduva osoasă a pacienților cu LMA în remisiune clinică, cu ajutorul tehnicilor de felul RT-PCR, FISH și al citometriei de flux multiparametrice. Disponibilitatea unor metode sensibile și specifice de identificare a celulelor leucemice reziduale în cursul remisiunilor complete ar permite optimizarea tratamentului postinducție individual al pacienților. O altă cale experimentală este modularea imună postremisiune, bazată pe următoarele observații: (1) la pacienții cu leucemie, celulele natural killer prezintă deficiențe, (2) primitorii de transplanturi medulare autologe care fac o boala grefă-contra-gazdă semnificativă au un risc mai mic de recădere decât pacienții cu LMA la care nu apare această boală și (3) infuzia exclusiv a leucocitelor de la donator (fără condiționare prealabilă sau profilaxie a bolii grefă-contra-gazdă) la pacienții care fac recădere după transplant medular allogenic induce remisiune clinică. Aceste fapte au dus la părerea că un răspuns imun de recunoaștere, denumit *grefă contra leucemie* (*graft-versus-leukemia* – GVL), mediat de celulele T citotoxice și, probabil, și de celule killer naturale sau activate de limfokine, poate fi la originea efectului anti-leucemic amplificat observat la allogrefele nemanipulate, comparativ cu allogrefele din care s-au îndepărtat celulele T. Astfel, stimularea unui efect GVL sau imunologic la pacienții cu LMA în remisiune poate duce la o reducere a recăderilor. Ipoteza susținută de aceste observații este că sistemul imun constituie un element important în vindecarea leucemiei. În prezent, se fac încercări de stimulare a sistemului imun în perioada de remisiune. Una din acestea constă în administrarea subcutanată a unei doze mici de interleukină (IL) 2[1] (1,2 x 10^6 unit/mp), timp de 10 zile, pentru a induce dezvoltarea celulelor natural killer, urmată de perfuzia continuă de IL-2 (3 x 10^6unit/mp) pentru a induce citotoxicitatea celulelor natural killer.

O altă abordare a tratamentului postremisiune este folosită de mai multe grupuri de cercetători și pornește de la observații asupra rolului genei pentru rezistența multiplă la medicamente din leucemia mieloidă acută. Se administrează, în același timp cu chimioterapia postremisiune, modulatori (de ex., ciclosporina) care pot bloca efluxul de medicament.

Recăderea Odată ce apare recăderea după chimioterapia standard de inducție și chimioterapia postremisiune, așa cum sunt menționate în figura 112-1, chimioterapia ulterioară cu doze standard permite doar rar vindecarea pacienților. Pacienții eligibili pentru transplant allogenic sau autolog de măduvă osoasă trebuie transferați cât mai repede în unitățile de transplantare la primul semn de recădere. Supraviețuirea de lungă durată, fără semne de boală, este aproximativ aceiași (30%) dacă se efectuează transplant medular allogenic la prima recădere sau în cursul celei de-a doua remisiuni. Cei mai importanți factori care prognozează răspunsul la recădere sunt durata precedentei remisiuni, dacă remisiunea completă a fost obținută cu o singură sau cu două cure de chimioterapie, și tipul de tratament postremisiune. Din cauza rezultatelor slabe constatate la pacienții care au prima recădere la scurt timp (mai puțin de 6 luni), este nevoie (în cazul pacienților care nu au donatori-rude HLA-compatibile) să fie explorate alte abordări, cum ar fi utilizarea unor noi medicamente. Pacienții care au durate de remisiune mai lungi (peste 12 luni) fac, în general, o recădere care este sensibilă la medicamente, și la ei se poate obține o a doua remisiune completă folosind tratamentul de inducție original. Cu toate acestea, și la acești pacienți, supraviețuirea pe termen îndelungat, fără semne de boală, necesită tratamente cu medicamente suplimentare, care nu au fost administrate anterior, sau efectuarea unui transplant de măduvă osoasă. Regimul de tratament folosit pentru recăderea leucemică, ca și cel administrat inițial pentru boala refractară, include citarabină în doze mari, asociată cu antraciclină sau mitoxantrona (la pacienții care nu au primit citarabină în doze mari la tratamentul de inducție sau în postremisiune), și doze mari de etoposid asociat cu doze mari de ciclofosfamidă.

LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ

INCIDENȚĂ Incidența leucemiei mieloide cronice (LMC) este de aproximativ 1,3/100.000 de locuitori pe an, iar incidența corectată pentru vârstă este mai mare la bărbați decât la femei (1,7 față de 1,0). A existat o ușoară diminuare a incidenței LMC între 1973 și 1991 (1,5/1,3). Incidența LMC crește lent cu vârsta până la mijlocul celei de-a patra decade, după care crește rapid.

DEFINIȚIE Diagnosticul de LMC se stabilește identificând prin metode citogenetice sau moleculare expansiunea clonală a unei celule-sușă hematopoietice care posedă o translocație reciprocă între cromozomii 9 și 22. Această translocație are ca rezultat o fuziune cap-la-coadă a genei breakpoint cluster region – BCR de pe cromozomul 22 la banda q11, cu gena ABL (de la *abelson murine leukemia*)

[1] Acest medicament nu a fost aprobat pentru acest scop de către Food and Drug Administration în momentul publicării.

localizată pe cromozomul 9, la banda q34. Boala este caracterizată de o tranziție inevitabilă de la o fază cronică la o fază accelerată și la criză blastică.

ETIOLOGIE Nu există o corelație clară cu expunerea la medicamente citotoxice, cum sunt agenții alkilanți, și nici nu există date directe care să sugereze o etiologie virală. Fumatul accelerează evoluția spre criza blastică și are deci o influență negativă asupra supraviețuirii pacienților cu LMC. Studiile asupra supraviețuitorilor exploziilor atomice au demonstrat efectul radiațiilor, estimându-se că dezvoltarea unei mase de celule LMC de 10.000/μL necesită o perioadă de 6,3 ani. Accidentul de la uzina nucleară de la Cernobîl și introducerea unor tehnici mai sensibile pentru detectarea celulelor produse de t(9;22) ne vor putea spune mai multe despre factorii de inițiere în patogenia LMC.

FIZIOPATOLOGIE Se crede că produsul genei de fuziune care rezultă din t(9;22) joacă un rol central în dezvoltarea inițială a LMC. Această genă-himeră este transcrisă într-un ARNm hibrid BCR-ABL, în care exonul 1 al ABL este înlocuit de un număr variabil de exoni 5'BCR. Sunt produse proteinele de fuziune Bcr-Abl, p210$^{BCR-ABL}$, care conțin domeniile terminale -NH2 ale Bcr și domeniile terminale -COOH ale Abl. Potențialul oncogen al proteinelor de fuziune Bcr-Abl a fost confirmat de capacitatea acestora de a transforma celule-sușe hematopoietice in vitro. Există și un model în care refacerea șoarecilor iradiați letal cu celule medulare infectate cu retrovirusi purtători ai genei care codifică p210$^{BCR-ABL}$, duce la dezvoltarea unui sindrom mieloproliferativ similar LMC la 50% din animalele de experiență. O altă observație care vine în sprijinul rolului Bcr-Abl în creșterea celulelor leucemice t(9;22)-pozitive presupune utilizarea oligomerilor anti-sens specifici la nivelul joncțiunilor BCR-ABL. După expunerea la BCR-ABL anti-sens, se observă suprimarea formării de colonii leucemice, în timp ce formarea de colonii macrofagice din celule medulare normale nu a fost afectată. Luate la un loc, aceste date oferă date coerente privind participarea genei BCR-ABL la procesul de leucemogeneză.

Mecanismele prin care p210$^{BCR-ABL}$ promovează tranziția de la starea benignă la cea complet malignă sunt deocamdată neclare. Cu toate acestea, fixarea secvențelor BCR la ABL are drept rezultat trei modificări funcționale: (1) proteina Abl devine activă constitutiv ca o enzimă tirozin-kinază, (2) activitatea ADN de legare a proteinei a Abl este atenuată, și (3) legarea Abl de filamentele citoscheletice de actină este amplificată.

Evoluția bolii Evenimentele asociate cu trecerea la faza acută a bolii sunt insuficient înțelese. Instabilitatea cromozomială a clonei maligne, rezultând, spre exemplu, în achiziția unei translocații t(9;22) suplimentare, a unei trisomii 8 sau 17p-, este una din caracteristicile fundamentale ale LMC. În general, se crede că achiziția unor anomalii genetice și/sau moleculare este esențială pentru transformarea fenotipică. Mai multe grupuri de cercetători au comunicat că locul de ruptură din gena BCR poate prezice momentul în care se va declanșa criza blastică, dar aceste observații au fost respinse de alți cercetători. Alterările structurale heterogene ale genei p53, ca și alterările structurale și lipsa producției de proteină a genei retinoblastomului, au fost ambele asociate cu evoluția progresivă a bolii într-un subgrup de pacienți cu LMC. În mod similar, o serie de comunicări au arătat existența unor cazuri rare de alterare a genei RAS. Există, de asemenea, câteva comunicări în care se indică prezența unei gene MYC alterate (denumită astfel după virusul myelocytomatozei) sau apariția p190$^{BCR-ABL}$, proteina care se găsește de obicei în leucemia limfoidă acută (LLA) a adultului, și uneori în LMA, în cursul evoluției clinice a unui mic număr de pacienți cu LMC. S-a arătat și că metilarea progresivă de novo la locus BCR-ABL anunță transformarea blastică. În fine, IL-1 beta poate fi și ea implicată în evoluția progresivă a LMC spre stadiul blastic. Pe scurt, există căi multiple de transformare a bolii, cu toate că relevanța și momentul exact al acestora rămâne neclar.

PREZENTARE CLINICĂ **Simptome** Instalarea clinică a fazei cronice este, în general, insidioasă. Din acest motiv, la unii pacienți, diagnosticul se stabilește în perioada în care aceștia sunt asimptomatici, în cursul unor examene curente de evaluare a stării de sănătate. Alți pacienți se prezintă la consultație cu stare generală alterată, oboseală și pierdere în greutate, sau prezintă simptome determinate de creșterea volumului splinei, cum ar fi senzație de sațietate precoce și prezența durerii sau a unor formațiuni tumorale în hipocondrul stâng. Simptomele determinate de disfuncțiile granulocitare sau plachetare sunt mai rare și includ infecții, tromboze sau sângerări. Uneori, pacienții se prezintă cu manifestări leucostatice, provocate de leucocitoza sau trombocitoza severă, inclusiv boală vasculară ocluzivă, accidente cerebro-vasculare, infarct de miocard, tromboze venoase, priapism, tulburări de vedere și insuficiență pulmonară.

Evoluția progresivă a LMC se însoțește de înrăutățirea simptomelor. Apar febră inexplicabilă, pierdere semnificativă în greutate, nevoia administrării unor doze tot mai mari de medicamente pentru a controla boala, dureri articulare și osoase, sângerare, tromboze și infecții, toate sugerând trecerea în faza accelerată sau în stadiul blastic al bolii. Prezentarea la consultație în faza accelerată a bolii sau în faza blastică a LMC reprezintă 10-15% din cazurile nou diagnosticate.

Semne fizice La majoritatea pacienților, examenul fizic în momentul diagnosticului arată o splenomegalie minimă sau moderată; uneori, se asociază o hepatomegalie ușoară. Persistența splenomegaliei în ciuda tratamentului este un semn de evoluție accelerată a bolii. Limfadenopatia și determinările leucemice extramedulare (clorom) sunt rare înainte de faza tardivă a bolii, iar atunci când sunt prezente prognosticul este prost.

Semne hematologice În momentul diagnosticului se constată prezența unui număr crescut de leucocite, cu grade variate de imaturitate a elementelor granulocitare. De obicei, numărul de celule blastice circulante este mai mic de 5%, și mai puțin de 10% celule blastice și promielocite. Atunci când se urmăresc pacienții care nu primesc tratament, se poate observa o evoluție ciclică a valorilor leucocitare. În momentul diagnosticului, numărul de plachete este aproape totdeauna crescut, și se constată și un grad ușor de anemie normocromă, normocitară. Fosfataza alcalină din celulele LMC este caracteristic scăzută. Nivelul seric al vitaminei B12 și al proteinelor care leagă vitamina B12 este în general crescut. În momentul diagnosticului funcțiile fagocitare sunt de obicei normale, și rămân normale în perioada cronică a bolii. În stadiile tardive, apare o creștere a producției de histamină, secundară bazofiliei. Aceasta poate provoca diaree și eritem.

La stabilirea diagnosticului se constată la aproape toți pacienții cu LMC o creștere a celularității medulare, interesând mai ales liniile mieloidă și megacariocitară, și un raport mieloid/eritroid profund alterat. Procentul de blaști medulari este în general normal sau ușor crescut. Se poate observa bazofilie, eozinofilie și monocitoză în măduva osoasă sau în sângele periferic. În timp ce fibroza colagenică a măduvei este neobișnuită la prezentare, la aproximativ jumătate dintre pacienți se constată un grad semnificativ de fibroză reticulară, confirmată prin colorații specifice.

Accelerarea bolii este definită prin evoluția progresivă a anemiei, care nu poate fi explicată prin sângerări sau chimioterapie, prin evoluția citogenetică clonală și prin prezența celulelor blastice în măduvă sau în sângele periferic în număr egal sau mai mare de 15%, dar mai mic de 30%, a celulelor blastice și promielocite în măduvă sau în sângele periferic în număr egal sau mai mare de 30%, a bazofilelor peste 20% și a plachetelor sub 100.000/μL. *Criza blastică* este definită ca leucemie acută, cu valori ale celulelor blastice medulare

sau din sângele periferic de peste 30%. Pot apare neutrofile hiposegmentate (anomalie Pelger-Huët). Celulele blastice sunt din seria mieloidă, eritroidă sau limfoidă, sau pot fi nediferențiate, evaluarea fiind făcută pe baza caracteristicilor morfologice, citochimice sau imunologice. În aproximativ jumătate din cazuri, este vorba de leucemie acută mieloidă, o treime sunt cazuri de leucemie acută limfoidă, 10% sunt cazuri de eritroleucemie, restul fiind nediferențiate.

Observații cromozomiale Caracteristica citogenetică a LMC, observată în 90-95% din cazuri, este t(9;22)(q34;q11). La început, această caracteristică era identificată prin prezența unui cromozom scurt 22(22q-), desemnat *cromozom Philadelphia*, și care ia naștere prin translocația reciprocă 9:22. Unii pacienți pot avea translocații complexe (cunoscute sub numele de *translocații variante*), și care pot implica trei, patru sau cinci cromozomi (incluzând, de obicei, cromozomii 9 și 22). Cu toate acestea, consecințele moleculare ale acestor modificări cromozomiale par să fie similare celor care sunt asociate prezenței t(9;22).

FACTORI DE PROGNOSTIC Evoluția clinică a pacienților cu LMC este variabilă. La 10% dintre pacienți este de așteptat un sfârșit letal în maximum 2 ani, și ceva mai puțin de 20% din ceilalți pacienți se pierd în fiecare din anii următori. Durata medie de supraviețuire este de aproximativ 4 ani. Din acest motiv au fost elaborate câteva modele de prognostic, care identifică diferitele grupuri de risc în LMC. Sistemul de stadializare cel mai des folosit este bazat pe analiza multivariantă a factorilor de prognostic. Indicele Sokal ia în considerare procentul de celule blastice circulante, dimensiunile splinei, numărul de plachete, evoluția citogenetică clonală și vârsta, ca fiind indicatorii de prognostic cei mai importanți. Două modele, cel al lui Tura și modelul combinat al lui Kantarjian, împart pacienții în funcție de numărul de factori de prognostic negativi în ordinea următoare: vârsta egală sau mai mare de 60 de ani, splina la 10 cm sau mai mult sub rebordul costal, celule blastice 3% sau peste în sânge și 5% sau peste în măduvă, bazofile 7% sau peste în sânge, și 3% sau peste în măduvă, plachete 700.000/mL sau peste, sau oricare din caracteristicile fazei accelerate, sunt asociate cu un prognostic foarte prost pe termen scurt, și o rată de risc de trei ori mai mare, sau risc de deces pe unitate de timp, în primul an.

Rx TRATAMENT

Obiectivul tratamentului LMC este de a realiza o hematopoieză prelungită și durabilă, fără neoplazie și non-clonală, ceea ce presupune eradicarea tuturor celulelor reziduale care conțin transcripția BCR-ABL. Deci, obiectivul este remisiunea moleculară completă și vindecarea (vezi tabelul 112-3). Un plan propus pentru tratamentul pacienților cu diagnostic recent de LMC este prezentat în figura 112-2.

Transplantul allogenic de măduvă osoasă Transplantul allogenic de măduvă osoasă este singurul tratament curativ pentru LMC, și, atunci când se poate efectua, este tratamentul de elecție. Cu toate acestea, transplantul allogenic de măduvă osoasă este complicat de o mortalitate precoce ridicată, din cauza procedurilor de transplantare. Atunci când s-a comparat evoluția tuturor pacienților la care s-a efectuat transplant allogenic de măduvă osoasă, raportați la International Bone Marrow Transplant Registry (Registrul Internațional de Transplant de Măduvă Osoasă), cu evoluția tuturor pacienților tratați cu hidroxiuree și interferon-alfa (IFN alfa) de către German CML Study Group (Grupul German de Studiu al LMC), supraviețuirea pacienților din primul lot era mai bună din punct de vedere statistic, dar numai pornind de la 5 ani după transplant. Atunci când s-au evaluat doar pacienții cu risc mic, conform criteriilor lui Sokal, beneficiul transplantului medular allogenic pentru supraviețuirea pacienților cu LMC se manifestă numai după 6 ani. Rezultatele transplantului allogenic de măduvă osoasă depind de numeroși

Tabelul 112-3

Criterii de evaluare a răspunsului la tratament în LMC

Criterii hematologice	
Răspuns complet*	Număr leucocite sub 10.000/μL, morfologie normală Hemoglobină normală, plachete în număr normal
Răspuns incomplet	Număr leucocite egal sau mai mare de 10.000/μL
Criterii citogenetice	Procent de metafaze medulare cu t(9;22)
Răspuns complet	0
Răspuns parțial	egal sau mai mic de 35
Răspuns minor	36-85†
Absența răspunsului	85-100
Criterii moleculare	Prezența BCR-ABL determinată cu RT-PCR
Răspuns complet	absentă
Răspuns incomplet	prezentă

* Răspunsul hematologic complet presupune dispariția splenomegaliei
† Până la 15% metafaze normale se pot vedea uneori la stabilirea diagnosticului (când se analizează 30 de metafaze)
NOTĂ: RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction

factori, ce țin de (1) pacient (vârstă și stadiul bolii); (2) tipul de donator [singenic (gemeni monozigoți) sau allogenic HLA-compatibil, înrudit sau neînrudit]; (3) regimul de pregătire în vederea transplantării; (4) boala grefă-contra-gazdă și (5) tratamentul post-transplant.

PACIENTUL Pe măsură ce s-a acumulat experiență și s-a stabilit siguranța și eficiența, a fost clar că pacienții trebuie să fie relativ tineri (sub 65 de ani) și să aibă un donator sănătos și histocompatibil. Supraviețuirea este semnificativ mai proastă atunci când transplantul de măduvă osoasă se efectuează într-o fază accelerată sau blastică a bolii, situație în care se asociază cu o rată foarte înaltă de recăderi. Datele grupului din Seattle arată că transplantarea într-o fază cronică precoce (1-2 ani de la diagnostic) este mai bună decât cea efectuată mai târziu. S-a arătat că supraviețuirea totală, supraviețuirea fără semne de boală, incidența și severitatea bolii grefă-contra-gazdă acută și cronică și rata recăderilor nu sunt influențate de tratamentul anterior cu IFN-alfa.

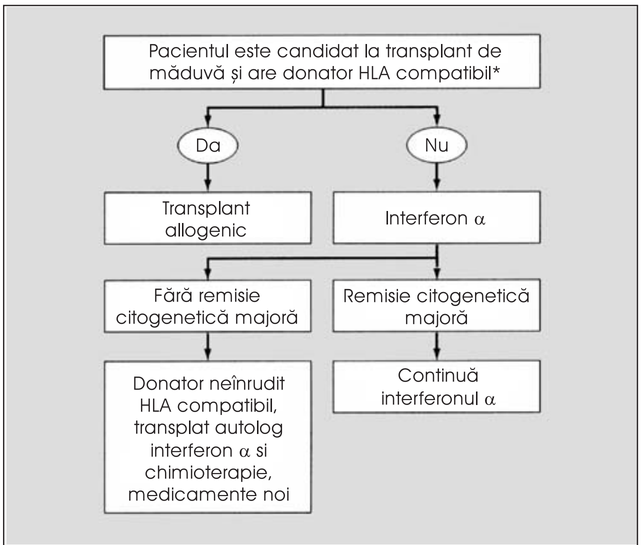


FIGURA 112-2 Algoritm pentru tratamentul LMC nou diagnosticate. Pacienții cu donator HLA-compatibil primesc adesea tratament inițial cu doze mari de agenți medicamentoși, plus transplant de măduvă allogenă. Asteriscul arată că anumite centre efectuează transplant de măduvă osoasă allogenă numai dacă administrarea de interferon-alfa nu reușește să inducă un răspuns. Majoritatea datelor sugerează că rezultatul tratamentului este mai bun dacă transplantul medular se efectuează în stadiile precoce ale bolii.

DONATORUL Transplantul de măduvă osoasă de la un donator din familie, care fie este complet compatibil, fie incompatibil doar pentru un singur locus HLA, este considerat tratamentul standard pentru orice pacient cu LMC care este candidat la transplant de la o persoană HLA-înrudită. Grupul din Seattle a comunicat date din care reiese că transplantul singenic de măduvă osoasă la pacienți cu LMC în faza cronică este urmat de o supraviețuire de 7 ani fără semne de boală la 55% dintre pacienți, rata de recădere fiind de 30%. Mai multe grupuri au arătat că în cazul unei transplantări în perioada cronică a LMC, cu măduvă de la o rudă HLA-identică, 40-70% dintre pacienți supraviețuiesc 5 ani fără semne de boală, rata de recădere fiind de 25%. Grupul din Seattle a arătat că pacienții transplantați cu măduvă de la un donator HLA-compatibil, dar neînrudit, au o probabilitate de 74% de supraviețuire fără semne de boală, dacă transplantul s-a făcut în faza cronică, la mai puțin de un an de la diagnostic, și dacă sunt mai tineri de 50 de ani. Programul Național de Donatori de Măduvă (National Marrow Donor Program) a comunicat date, raportate de un serviciu de asigurări (bazate pe analize hematologice), din care reiese că pacienții cu LMC transplantați la mai puțin de un an de la diagnostic, cu măduvă de la donatori neînrudiți, complet compatibili sau cu incompatibilitate la un singur locus, au avut o supraviețuire fără semne de boală în 45% din cazuri (+/-21%). Pacienții din grupul de vârstă 40-50 de ani au avut o evoluție proastă (15 supraviețuiri din 55 de cazuri transplantate). Colegiul de Medicină din Wisconsin (Medical College of Wisconsin) a folosit un regim standardizat de condiționare (a măduvei pentru transplant) și eliminare a celulelor T la transplantarea pacienților în faza cronică – indiferent de intervalul de timp de la stabilirea diagnosticului, și a raportat o rată de supraviețuire de 2 ani fără semne de boală la 52% din cazuri. Studiul s-a bazat pe analize citogenetice la pacienți transplantați de la donatori neînrudiți. În cazul transplantării de la donatori neînrudiți, rata eșecurilor este mai mare, ca și numărul de reacții grefă-contra-gazdă de tip acut sau cronic. De asemenea, durata convalescenței după transplant este mai lungă, în comparație cu durata convalescenței după transplantul medular allogenic de la un donator înrudit. În prezent, se studiază sângele periferic ca o sursă potențială de celule-sușe hematopoietice; aceasta ar putea oferi o grefare mai rapidă și ar comporta mai puține riscuri pentru donator.

REGIMUL DE PREGĂTIRE Regimurile de pregătire au fost studiate de mai multe grupuri de cercetători. Un studiu randomizat al grupului din Seattle a comparat utilizarea ciclofosfamidei și a iradierii corporeale totale cu administrarea de busulfan și ciclofosfamidă. Autorii studiului nu au constatat deosebiri semnificative cu privire la probabilitatea supraviețuirii la trei ani, a recăderii, absenței semnelor de boală, rapiditatea grefării sau incidenței bolii veno-ocluzive a ficatului. Un număr semnificativ mai mare de pacienți din grupul celor supuși iradierii totale au prezentat creșteri importante ale creatininei, boală grefă-contra-gazdă acută, perioade mai îndelungate de febră, hemoculturi pozitive, internări în spital și spitalizări mai îndelungate. Aceste date sugerează că regimul de preferat este combinația busulfan-ciclofosfamidă. Mai sunt testate și alte regimuri de pregătire, al căror obiectiv principal este de a reduce rata recăderilor.

DEZVOLTAREA ȘI TIPUL BOLII GCG Grupul European pentru Transplantul Sanguin și Medular (European Group for Blood and Marrow Transplantation) a arătat că apariția bolii grefă-contra-gazdă (GCG) de gradul I, în comparație cu absența bolii, reduce incidența recăderii. O rată redusă de recăderi a mai fost observată și la pacienții cu boală GCG de gradul II, dar aceasta a fost însoțită de o rată substanțial mai mare a mortalității asociată transplantării. Este posibil ca aceasta diminuare a ratei de recăderi să fie cauzată de un efect GVL. Depleția limfocitelor T din măduva donatorului poate să prevină boala GCG, dar se însoțește de un risc crescut de recădere, care depășește rata recăderilor ce se observă după transplantul singenic de măduvă. Astfel, limfocitele T din măduva donatorului mediază un efect antileucemic semnificativ (efect graft-versus-leukemia – GVL), și chiar măduva singenică poate să aibă o activitate limitată de tip GVL în leucemia mieloidă cronică – LMC.

TRATAMENTUL POSTTRANSPLANT În sprijinul existenței unui efect GVL mediat imunologic vine și observația privind administrarea leucocitelor de la donator (fără condiționare prealabilă sau profilaxia bolii GCG), capabilă să inducă remisiuni hematologice și citogenetice la pacienții cu LMC care fac recădere după transplant allogenic de măduvă osoasă.

Activitatea IFN-alfa la pacienții cu LMC în faza precoce a stadiului cronic se află la baza utilizării IFN-alfa după transplantul de măduvă osoasă, fie pentru a induce remisiuni citogenetice la pacienții care au făcut recădere, fie pentru a preveni recăderea după transplant la pacienții cu risc crescut. Principala preocupare legată de folosirea IFN-alfa după transplant o constituie apariția sau înrăutățirea bolii GCG, deoarece se știe că IFN-alfa acționează ca imunomodulator. Cu toate acestea, în rapoartele publicate, care cuprind cazurile a 52 de primitori de transplant medular allogenic fără boală GCG, dar care fie aveau risc crescut de a face o recădere, fie erau deja în recădere, doar 6 au dezvoltat boala GCG după inițierea terapiei cu IFN-alfa. IFN-alfa a fost, de asemenea, asociat cu celule mononucleare din sângele donatorului, pentru a induce remisiuni citogenetice la pacienții cu recădere. Remisiunile citogenetice au fost obținute, dar rolul exact al IFN-alfa, în contrast cu cel al celulelor mononucleare, nu este clar. IL-2, fără IFN-alfa, este, de asemenea, evaluat pentru a se determina capacitatea lui de a induce o remisiune citogenetică completă la pacienții cu recădere după transplant medular.

IFN-alfa s-a mai folosit după transplantul medular pentru a preveni recăderea la pacienții cu boală avansată în momentul transplantării (pacienți cu risc crescut de a face recădere). S-a comunicat un număr mic de cazuri de remisiune clinică citogenetică menținută timp de 2 ani după transplantare la pacienți cu criză blastică, sau în cea de-a doua fază cronică. În mod similar, s-a administrat IL-2 (2,5 x 10^6 unități/mp/zi) după transplant medular allogenic cu măduvă săracă în celule T, cu intenția de a induce GVL, fără boală GCG, prevenind astfel recăderea. Date preliminare sugerează că, în comparație cu cazurile control „istorice", pacienții tratați cu IL-2 au un risc redus de recădere. Este justificat un trial randomizat.

Interferonii În cazurile în care transplantul medular allogenic nu este posibil, tratamentul de preferat este IFN-alfa. Interferonii sunt un grup complex de proteine naturale, produse de celulele eucariote ca reacție la prezența virusurilor, antigenelor și a substanțelor mitogene. Au fost identificate trei grupuri distincte de interferoni: IFN-alfa, -beta, și -gama. Deși o varietate de interferoni sunt disponibili pentru investigații clinice, cele mai multe date au rezultat din folosirea preparatelor IFN-alfa.

Interferonii au efecte biologice pleiotrope puternice, acoperind un spectru de proprietăți antivirale, microbicide, imunomodulatoare și antiproliferative. Cu toate că s-a arătat că interferonii diminuă exprimarea câtorva substanțe oncogene și a unor citokine, ei pot, de asemenea, să stimuleze exprimarea factorului de reglare a interferonului-1 (un activator transcripțional cu activitate anti-oncogenă), a moleculelor de adeziune, și a genelor de histocompatibilitate. S-a mai arătat și că interferonii inhibă angiogeneza și induc răspunsul celular imun. Deși cercetările de laborator au pus în evidență o diversitate de posibilități pentru interferoni, nu există încă o cunoaștere clară a modului sau modurilor lor de acțiune.

Studiile inițiale privind utilizarea IFN-alfa în tratamentul LMC au încercat să stabilească dozele eficace, populația de pacienți care puteau beneficia de tratament și toxicitatea preparatelor. Din aceste studii a reieșit clar existența unei relații între doza de IFN-alfa și calitatea răspunsului. S-a stabilit că doza eficace este de 5 milioane de unități pe zi, administrate subcutanat. Tratamentul cu IFN-alfa este eficace doar dacă este început în primul an de la stabilirea diagnosticului. Experiența obținută cu IFN-alfa sugerează că împărțirea pacienților în pacienți sensibili la IFN-alfa și pacienți rezistenți la IFN-alfa se corelează strâns cu timpul de la stabilirea diagnosticului și cu prognosticul în momentul diagnosticului.

Pacienții dezvoltă atât efecte secundare acute, cât și efecte secundare cronice la tratamentul cu IFN-alfa. Efectele secundare acute (simptome de tip gripal) apar precoce în cursul tratamentului. Majoritatea fenomenelor de tip gripal răspund la administrarea de acetaminofen și, într-un interval de 1-2 săptămâni, se instalează fenomenul de tahifilaxie. Reacțiile secundare cronice, cum sunt oboseala, letargia, pierderea în greutate, mialgiile și artralgiile, survin la aproximativ jumătate dintre bolnavi și pot necesita reducerea dozelor. Pacienții mai acuză și tuse, rinoree și uscăciunea tegumentelor. Rareori, apar trombocitopenie și anemie, mediate imun. În plus, tratamentul de lungă durată a fost asociat cu efecte secundare autoimune tardive, cum sunt hipotiroidismul, și uneori fenomene autoimune generalizate.

Cele mai importante efecte secundare persistente ale tratamentului cu IFN-alfa sunt cele neurologice. Toți pacienții tratați cu IFN-alfa sunt expuși la un grad oarecare de toxicitate neurologică, cel mai obișnuit simptom fiind letargia. Până la 20% dintre pacienți au efecte secundare neurologice, asociate cu o reducere a calității vieții și diminuarea capacității de a desfășura activități normale, cum ar fi prestarea unei activități regulate. În afară de aceasta, atunci când se administrează dozele recomandate, unii bărbați devin impotenți. În cadrul eforturilor de a modifica efectele secundare, se studiază în prezent rolul agenților antidepresivi, cum este clorhidratul de amitriptilină. Deoarece s-a constatat că IFN-alfa are efecte de tip opiaceu și că naloxona, antagonistul opiaceelor, modifică efectele induse de IFN-alfa, atât in vitro, cât și in vivo, s-a inițiat, la M.D.Anderson Cancer Center, un trial cu naltrexon (un antagonist al opiaceelor).

Remisiunile hematologice se produc, în general, la 1-2 luni după începerea tratamentului cu IFN-alfa. Cu toate acestea, unii pacienți prezintă un tip de răspuns ciclic, cu valori progresiv scăzute până la minim, pe o perioadă de luni de zile. Creșterea valorilor hematologice în cadrul ciclurilor observate în primele luni de tratament nu trebuie să fie confundată cu rezistența la tratament. Răspunsul citogenetic începe în general la 3-12 luni după inițierea tratamentului, un răspuns citogenetic complet putând necesita între 6 luni și 4 ani de tratament. Totuși, răspunsurile citogenetice complete cele mai numeroase se obțin la 12-18 luni și, în cadrul studiilor cu un singur agent terapeutic, acesta apare până la 26% dintre pacienți.

Trialuri randomizate cu IFN-alfa comparativ cu chimioterapie au arătat că ambele modalități de tratament sunt eficace pentru obținerea remisiunilor hematologice. Incidența răspunsurilor hematologice și citogenetice induse de IFN-alfa a fost considerabil mai mică în cadrul trialurilor randomizate, comparativ cu studiile pe un grup nerandomizat de pacienți (single-arm trial). Aceste rezultate pot fi probabil explicate prin doze mai mici de IFN-alfa, heterogenitatea populației de pacienți (unele studii au inclus pacienți cu risc crescut, conform criteriilor lui Sokal), prin participarea multi-centrică, fără să existe o politică unificată de modificare a dozelor, și prin întreruperea prematură a tratamentului.

Trei studii randomizate (efectuate de Italian Cooperative Study Group, United Kingdom Medical Research Council și Kouseisho Leukemia Study Group) au pus în evidență o asociere între tratamentul cu IFN-alfa și o îmbunătățire a supraviețuirii. Este interesant faptul că în primele două studii s-a observat un avantaj de supraviețuire cu răspuns citogenetic la grupurile tratate cu IFN-alfa, dar acest avantaj nu avea legătură cu gradul răspunsului citogenetic. Un al treilea studiu, efectuat de German CML Study Group, nu a arătat o prelungire a supraviețuirii la pacienții tratați cu IFN-alfa. Aceste rezultate sunt diferite de cele ale studiilor precedente, probabil din cauza introducerii în studiu a unor pacienți cu LMC în stadii mai avansate.

Chimioterapia Tratamentul inițial cu agenți chimioterapeutici este rezervat, de obicei, pentru scăderea rapidă a numărului de leucocite din sânge, pentru reducerea simptomelor și a splenomegaliei simptomatice. Controlul rapid al bolii se poate realiza cu hidroxiuree, un inhibitor al ribonucleotid-reductazei. Doza inițială este de 1-4 g/zi, doza fiind redusă cu jumătate la fiecare scădere cu 50% a numărului de leucocite. Din păcate, remisiunile citogenetice cu hidroxiuree sunt rare. Busulfan, un agent alchilant care acționează asupra celulelor precursoare tinere, are un efect mai prelungit. Totuși, acest agent nu este recomandat, din cauza efectelor secundare severe, printre care mielosupresie neașteptată, și uneori fatală, la 5-10% dintre pacienți, fibroză pulmonară, endocardică și medulară, și un sindrom cașectic (wasting syndrome) de tip Addison.

Chimioterapia combinată intensivă s-a mai folosit și în faza cronică a LMC, între 30 și 50% din pacienți realizând răspunsuri citogenetice complete. Cu toate acestea, astfel de remisiuni citogenetice au fost de scurtă durată și, în consecință, azi se folosește chimioterapia combinată intensivă numai pentru mobilizarea celulelor tinere normale în sânge în scopul de a colecta celule-stem circulante pentru transplant medular autolog. Un alt rol al chimioterapiei (efectuată cu homoharingtonină sau cu citarabină în doze mici) este cel de asociere cu IFN-alfa. Un trial realizat de M.D.Anderson Cancer Center a arătat o supraviețuire mai bună a pacienților cu LMC la mai mult de un an de la diagnostic și care erau tratați cu citarabină în doze mici, în asociere cu IFN-alfa, în comparație cu o populație de control tratată anterior exclusiv cu IFN-alfa.

Transplanul medular autolog Transplantul autolog al celulelor-stem hematopoietice ar putea vindeca LMC dacă s-ar putea elabora mijloacele pentru selecționarea celulelor progenitoare normale reziduale, despre care se știe că coexistă cu cele maligne. Ca sursă de celule-stem hematopoietice autologe pentru transplant, sângele oferă anumite avantaje față de măduvă (grefare mai rapidă și renunțarea la anestezie generală). Celule-stem hematopoietice normale apar mai frecvent în sângele pacienților cu LMC în timpul fazei de remisiune ce urmează chimioterapiei și administrării de G-CSF.

O analiză retrospectivă a peste 200 de transplanturi efectuate cu celule progenitoare autologe pentru tratamentul LMC în opt centre de studii din întreaga lume sugerează că transplantul autolog prelungește supraviețuirea pacienților cu LMC în fază cronică sau accelerată, prin comparație retrospectivă cu tratamentele convenționale. În 93 de cazuri de transplantare autologă, pacienții se aflau în faza cronică, în 25 de cazuri în faza accelerată, și în 114 cazuri era vorba de pacienți în criză blastică sau în a doua fază cronică. Pacienții au primit transplanturi de măduvă osoasă autologă sau de celule-stem hematopoietice autologe. În 42 de cazuri, celulele progenitoare hematopoietice au fost supuse unor manipulări ex vivo, prin cultură medulară prelungită, incubare cu IFN-gama recombinat sau chimioterapie. În 49 de cazuri, celulele progenitoare hematopoietice au fost recoltate în cursul fazei de remisiune, consecutivă unor regimuri terapeu-

tice diverse cu agenți chimioterapeutici. După transplantul autolog de celule-stem, 29 dintr-un total de 93 de pacienți (31%) care se aflau în prima fază cronică au prezentat o remisiune citogenetică completă. Durata medie a remisiunii citogenetice a fost de 14 luni (de la 2 la 68 de luni). Sunt în curs de investigare posibilitățile (cum ar fi, de ex., imunomodularea) de a trata boala reziduală minimă după transplantul autolog.

Leucafereza și splenectomia În faza cronică a LMC, leucafereza intensivă poate controla numărul de leucocite din sânge, dar metoda este costisitoare și greoaie. Leucafereza este utilă în urgențe, când este posibilă apariția complicațiilor determinate de leucostază, cum sunt insuficiența pulmonară sau accidentele cerebrovasculare. Leucafereza are, de asemenea, un rol în tratamentul femeilor însărcinate, la care este importantă evitarea administrării medicamentelor cu potențial teratogen.

Splenectomia s-a folosit în LMC în trecut, din cauza ipotezei că evoluția spre faza acută poate să aibă loc în splină. Cu toate acestea, ipoteza nu pare să fie confirmată, astfel că splenectomia este în prezent rezervată pentru reducerea simptomelor dureroase provocate de splenomegalie, care nu răspund la chimioterapie, sau pentru anemie sau trombocitopenie semnificativă asociată hipersplenismului. Rareori, se folosește iradierea splinei pentru reducerea dimensiunilor acesteia.

Boala reziduală minimă Corelația dintre celulele reziduale de tip t(9;22) și recrudescența bolii nu este complet înțeleasă. Studiile inițiale cu RT-PCR pentru a prezice reapariția bolii după tratamentul cu IFN-alfa au confirmat prezența bolii reziduale în toate probele obținute de la pacienții cu remisiune citogenetică completă. Studiile ulterioare au confirmat eliminarea, în unele cazuri, a BCR-ABL ARNm după tratament prelungit cu IFN-alfa. În prezent, este posibilă cuantificarea BCR-ABL și o urmărire prelungită va arăta dacă cuantificarea elementelor BCR-ABL este utilă pentru a prezice recrudescența citogenetică și clinică a bolii.

Natura remisiunii moleculare complete după tratamentul cu IFN-alfa a fost studiată la M.D.Anderson Cancer Center. În cadrul studiului, au fost analizate simultan probe de sânge, măduvă osoasă și colonii celulare individuale „soft" în agar, pentru a se pune în evidență prezența produsului BCR-ABL la pacienții cu răspuns citogenetic și molecular complet. Produsul BCR-ABL amplificat cu RT-PCR a putut fi identificat numai în coloniile mieloide și eritroide. Aceste observații demonstrează că boala reziduală persistă în celulele care formează colonii mieloide și eritroide, dar nu se știe dacă aceste celule au potențialul de a repopula măduva osoasă și de a induce recăderea. Este posibil ca administrarea de IFN-alfa în LMC să inducă o stare de „somnolență" (latență) a tumorii.

După transplantul autolog de măduvă osoasă, analiza RT-PCR pentru evidențierea bolii reziduale poate fi pozitivă în primele 6 luni la pacienții care realizează ulterior o remisiune de lungă durată. Cu toate acestea, persistența tardivă a pozitivității RT-PCR pare să indice o probabilitate redusă de vindecare. O reacție RT-PCR pozitivă, în orice moment al evoluției, nu prevestește o recădere iminentă. După transplant medular allogenic, pacienții sunt adesea împărțiți în funcție de rezultatele RT-PCR într-unul din următoarele trei grupuri: (1) persistent pozitiv, (2) intermitent negativ, și (3) persistent negativ. Aceste trei grupuri de pacienți au probabilități reduse, intermediare și, respectiv, mari de a se menține într-o remisiune de lungă durată, lipsită de semne de boală. Aceste date sugerează că pacienții care sunt persistent pozitivi timp de peste 6 luni după transplant medular allogenic necesită intervenții terapeutice suplimentare. Pe de altă parte, la pacienții care nu au semne de boală GCG și care sunt intermitent negativi la testul RT-PCR se poate induce efect GVL (graft-versus-leukemia), prin administrarea celulelor alloreactive de la donator (fără efectele secundare ale bolii GCG), pentru suprimarea proliferării celulelor leucemice.

Perspective Utilizarea oligonucleotidelor antisens BCR-ABL pentru eliminarea celulelor leucemice reziduale din suspensiile de celule progenitoare hematopoietice autologe, înainte de reintroducere la pacient, ca și inducerea GVL în contextul unei boli reziduale minime, fără inducerea bolii GCG, sunt în curs de aplicare.

Tratamentul crizei blastice Tratamentul tuturor formelor de criză blastică este, în general, ineficient. Tratamentul este modulat în funcție de fenotipul celulei blastice. Crizele mieloide sunt tratate ca LMA (leucemie mieloidă acută), dar remisiunile se produc doar într-un număr mic de cazuri și sunt, în general, de scurtă durată. Pacienții se pot prezenta fără să fi avut o fază cronică. Leucemia mieloidă acută cu t(9;22) este probabil criza blastică a LMC și are un prognostic prost. Crizele blastice eritroide sunt și ele tratate ca o LMA, și au, de asemenea, o evoluție proastă.

Crizele blastice limfoide sunt tratate ca leucemia limfoidă acută (LLA) (vezi capitolul 113), cu terapie de inducție cu vincristină (1,4 mg/mp/săptămână) și prednison (60 mg/mp PO de patru ori pe zi). Aproximativ o treime din pacienți intră din nou în fază cronică după 2-3 sptămâni de tratament, dar remisiunile durează în medie numai 4 luni. Chiar și transplantul medular are doar o eficiență redusă în crizele blastice. Sunt necesare noi modalități terapeutice.

BIBLIOGRAFIE

Appelbaum FR et al: Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. Semin Oncol 22:405, 1995
Bloomfield CD, Herzig GP (eds): Advances in the management of acute leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 7:1, 1993
Degos L et al: All-trans-retinoic acid as a differentiation agent in the treatment of acute promyelocytic leukemia. Blood 85:2643, 1995
Khouri I et al: Chronic myeloid leukemia, in *Clinical Oncology*, MD Abeloff et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 2035-2051
Stone RM, Mayer RJ: Acute myeloid leukemia in adults, in *Clinical Oncology*, MD Abeloff et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 1959-1976
Wetzler M et al: Interferon-a therapy for chronic myelogenous leukemia. Am J Med 99:402, 1995.

113

Arnold S. Freedman, Lee M. Nadler

AFECȚIUNI MALIGNE ALE CELULELOR LIMFOIDE

DEFINIȚIE Leucemiile limfoide și limfoamele maligne sunt corespondentele maligne ale celulelor limfoide normale în diferite stadii de diferențiere. Leucemiile limfoblastice cu precursori ai celulelor B și T corespund respectiv celulelor normale pre-B și pre-T. În consecință, aceste celule maligne au originea în măduva osoasă, unde se află celulele corespondente normale. Dimpotrivă, limfoamele maligne constituie transformări neoplazice ale celulelor care se află predominant în structurile limfoide. Deși atât leucemiile, cât și limfoamele interesează organe reticuloendoteliale, ele sunt distincte biologic și clinic (tabelul 113-1).

ASPECTE CELULARE ȘI DE DEZVOLTARE ALE AFECȚIUNILOR MALIGNE ALE LIMFOCITELOR Leucemiile limfoide, limfoamele non-Hodgkin și boala Hodgkin se clasifică morfologic după cum este prezentat în tabelele 113-2, 113-3 și 113-4. În ultimii 30 de ani, au fost utilizate

multiple scheme de clasificare. Cel mai des folosită a fost clasificarea FAB (French-American-British) pentru leucemii acute, „Working Formulation“ sau clasificarea Kiel pentru limfoame și clasificarea Rye pentru boala Hodgkin.

O clasificare cunoscută sub denumirea de clasificarea Euro-Americană Revizuită pentru Neoplasme Limfoide (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms – R.E.A.L.) a fost creată pentru a cuprinde toate afecțiunile limfoide. Clasificarea R.E.A.L. include entități clinice și patologice care nu au fost incluse în alte scheme și utilizează studii imunologice detaliate și citogenetice pentru a caracteriza suplimentar diferite boli. Deoarece s-a emis ipoteza că leucemiile limfoide acute și cronice și limfoamele non-Hodgkin reprezintă dezvoltări neoplazice ale populației de celule normale care se află în structurile limfoide și în măduva osoasă, chiar și clasificarea R.E.A.L. a grupat diferitele entități patologice în contextul diferențierii normale (vezi capitolul 305) a celulelor B și T [incluzând și celulele natural Killer (NK)]. În acest capitol, clasificarea R.E.A.L. va fi prezentată în contextul clinic. Vor fi prezentate aspectele generale ale leucemiilor limfocitare și limfoamelor, urmând discutarea specifică a leucemiilor cronice/limfoamelor, limfomului nonhodgkinian, cu prezentarea detaliată a formelor indolentă și agresivă, leucemiilor acute/limfoamelor limfoblastice și a bolii Hodgkin.

Leucemiile și limfoamele cu originea în celula B Aproximativ 80 la sută dintre leucemiile limfoblastice și 90 la sută dintre limfoamele non-Hodgkin provin din celula B, fundamentat pe expresia antigenică restrânsă la celulele seriei B și pe rearanjarea clonală a genelor lanțurilor grele și ușoare ale imunoglobulinelor. Aceste tumori corespund subpopulațiilor majore și minore de celule pre-B și de celule B mature (figura 113-1). În contextul originii de linie celulară a acestor boli este important ca ele să fie considerate dintr-o perspectivă clinică plină de semnificații. Din acest motiv, leucemiile limfoide și limfoamele non-Hodgkin vor fi discutate ca fiind clinic indolente sau agresive.

Afecțiunile maligne indolente ale celulelor B Leucemia limfatică cronică (LLC) este cel mai frecvent tip de leucemie indolentă. Celulele maligne corespund unei subpopulații minore de celule B, care exprimă imunoglobuline de suprafață de tip IgM/D și antigenul CD5 asociat celulelor T. Limfomul limfocitic cu celule mici, asemănătoare celulelor B din LLC, pare să corespundă unei subpopulații unice de celule B, care exprimă toate antigenele celulei B, antigenul de suprafață IgM/D și CD5. Spre deosebire de LLC, limfoamele cu limfocite mici exprimă și molecula de adeziune CD11a/CD18, care poate fi responsabilă de diferențele între sediile anatomice interesate ale celor două boli. Leucemia cu celule păroase este o afecțiune rară, cu caracteristici ale celulei B activate, cu expresia receptorilor CD25 ai interleukinei (IL)2 și molecule specifice de adeziune implicate în localizarea celulei în splină și măduvă. Leucemiile prolimfocitice au caracteristici morfologice și fenotipice ale celulelor B transformate și au o expresie mai puternică a sIg decât celulele din LLC. Majoritatea limfoamelor indolente sunt limfoame foliculare. Limfoamele foliculare includ subtipurile de grad I (cu celule mici clivate), de grad II (mixte, cu celule mici clivate și celule mari) și grad III (cu celule mari). Limfoamele foliculare cu celule mari au o evoluție naturală mai rapidă și sunt grupate alături de limfoamele agresive cu celule B. Limfoamele foliculare se consideră a corespunde cu celulele B din centrii germinali care exprimă antigenele pan-B, imunoglobuline de suprafață (IgM, 60%; IgG, 40%) și CD10. Corespunzător abilității lor de a disemina, aceste tumori exprimă molecule care sunt implicate în localizarea și vehicularea limfocitelor – CD 44 și selectina L.

Limfomul limfoplasmocitoid/macroglobulinemia Waldenström este un limfom indolent, în care celulele au caracteristici de celule B diferențiate către plasmocite. Limfoamele zonei marginale, despre care s-a emis ipoteza că ar fi limfoame ale comportamentului celulelor B cu memorie, sunt lipsite de IgD de suprafață și pot să apară în următoarele localizări: ganglionii limfatici, fiind cunoscute ca limfoame cu celule B monocitoide; țesuturi extraganglionare, fiind cunoscute ca limfoame ale țesutului limfoid asociat mucoaselor (mucosal-associated lymphoid tissues-MALT) și splină (limfoame splenice cu sau fără limfocite viloase).

Afecțiuni maligne agresive ale celulelor B Limfomul difuz cu celule mari este cel mai comun tip histologic de limfom agresiv. Aceste tumori exprimă antigene pan-B și câteva antigene ale celulelor B activate și seamănă cu celulele B activate transformate. În această categorie există pacienți care se prezintă cu tumori mediastinale predominante, despre care se crede că provin din celulele B timice. Din punct de vedere clinic, limfoamele foliculare cu celule mari (gradul III) sunt considerate boli agresive. Ca și limfomul folicular de grad I, celulele foliculare mari exprimă antigene pan-B, variante Ig de suprafață și CD10, în timp ce limfoamele difuze cu celule mari de tip B sunt, în general, CD5– și CD10–. Celulele limfoamelor mantalei, care includ multe cazuri de „limfoame difuze cu celule mici clivate“ exprimă IgM/D de suprafață și CD5, caracteristici ale celulelor B normale care se află în regiunea mantalei a foliculilor limfoizi. Limfoamele Burkitt se află în legătură cu celulele B normale ale centrilor germinali și cu limfoamele foliculare prin aceea că exprimă antigene celulare pan-B, antigenele de activare ale celulelor B și CD10. Celulele limfomului Burkitt endemic (african), care au în genom virusul Epstein-Barr (EBV) prezent în celulele tumorale, exprimă receptorul pentru EBV CD21, în timp ce celulele variantei neendemice (americane) nu-l exprimă. Limfoamele agresive Burkitt-like sunt similare limfomului Burkitt (BL), cu excepția faptului că nu exprimă pe suprafață Ig și corespund probabil unei celule B periferice activate. Marea majoritate a leucemiilor acute limfoblastice (LAL) în clasificarea R.E.A.L. sunt leucemii limfoblastice pre-B, care exprimă caracteristici ale celulelor pre-B. Celulele pre-B (L_1, L_2) din LAL exprimă CD19 și, în majoritatea cazurilor, CD10 (figura 113-1; tabelul 113-3). Aproximativ 50% dintre LAL pre-B exprimă, de asemenea, CD20. Celulele B din LAL (L_3) care exprimă Ig de suprafață sunt identice morfologic și fenotipic cu cele din limfomul Burkitt. Aproximativ 20-30% dintre LAL la adulți exprimă antigene mieloide (CD13 și/sau CD33), care, în anumite studii, sunt asociate cu un prognostic mai nefavorabil.

Leucemiile și limfoamele cu origine în celula T Antigenele celulelor T cel mai larg exprimate, care definesc această linie, sunt CD2 și CD7. Așa cum este reprezentat în figura 113-2, afecțiunile maligne ale celulelor T reflectă stadii distincte din ontogenia celulei T.

Afecțiunile maligne indolente ale celulelor T Afecțiunile limfoproliferative ale celulelor T cu comportament indolent includ LLC cu celule T, leucemia prolimfocitară cu celule T (prolymphocitic leukemia – PLL), leucemiile cu limfocite mari granulare (large granular lymphocitic leukemio – LGL) (tipurile T și NK) și limfoamele cutanate cu celule T. Mai puțin de 5% dintre LLC și aproximativ 20% din PLL au la origine celule T. Majoritatea cazurilor de LLC-T și PLL-T au fenotipuri celulare mature T helper (CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7+, CD11a+), cu unele cazuri ocazionale de celule care coexprimă CD4 și CD8. Leucemiile LGL constituie expansiuni clonale fie ale limfocitelor T citotoxice CD3+/CD8+ sau ale NK CD3-, celule care exprimă antigene caracteristice ale celulelor NK, incluzând CD16 (receptorul pentru Fcg) și CD56. Limfoamele cutanate cu celule T exprimă un fenotip matur al celulei T helper activate: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD25 (receptorul pentru IL2) și CD71 (receptorul pentru transferină).

Afecțiunile maligne agresive ale celulelor T Aproape toate limfoamele cu celule T sunt considerate agresive. Limfoa-

mele cu celule T periferice au fost anterior clasificate în Formula de Lucru ca fiind difuze cu celule mici clivate, difuze mixte cu celule mici și mari și difuze cu celule mari. Celulele tumorale exprimă variabil antigenele celulei T mature CD2, CD3, CD5, CD6 și CD7. Majoritatea exprimă CD4, cu o mică fracțiune exprimând CD8. În această categorie, există alte subtipuri histologice specifice cu manifestări clinice particulare, incluzând următoarele: limfomul angioimunoblastic cu celule T și angiocentric (nazal cu celule T/NK și limfomul angiocentric limfomatoid granulomatos pulmonar), care sunt afecțiuni în relație cu EBV; limfomul intestinal cu celule T (asociat cu enteropatia glutenică); limfomul hepato-splenic cu celule Tγδ; și limfomul cu celule T subcutanat panniculitis-like. Limfoamele cu celule T ale adultului asociate cu virusul leucemiei/limfomului cu celule T la om (HLTV I) sunt similare cu limfoamele cutanate cu celule T prin faptul că ele exprimă CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 și CD25. Limfoamele cu celule mari anaplazice, în mod caracteristic, interesează sinusoidele ganglionilor limfatici. Aceste tumori exprimă antigenul CD30 (K_i-1) și, în general, exprimă fenotipul celulelor T mature activate (HLA-DR, CD25), deși un subset minor nu au un corespondent clar din seriile T sau B prin imunofenotipare. Limfoamele limfoblastice corespund timocitelor din stadiul II și majoritatea exprimă CD1, CD2, CD4, CD7 și CD8. Rareori, limfoamele limfoblastice vor avea un fenotip de celule B imature. Aproximativ 20% din leucemiile limfoblastice la adult provin din seria celulelor T. Leucemiile cu precursori ai celulelor T, deși eterogene, au caracteristici imunofenotipice ale timocitelor tinere, exprimând CD2, alături de CD5 și CD7, cu expresia CD3 citoplasmatic, care este asociat cu complexul receptorului pentru antigen al celulei T. Spre deosebire de limfomul limfoblastic cu celule T, celulele T din LAL sunt adesea CD4– și CD8–.

LEUCEMIILE LIMFOCITARE ȘI LIMFOMUL NON-HODGKIN – ASPECTE GENERALE

EPIDEMIOLOGIE ȘI ETIOLOGIE Majoritatea pacienților cu LAL sunt copii și adulți tineri. Incidența la adulți este de aproximativ 1/100 000 persoane pe an. LAL este mai frecventă la sexul masculin decât la cel feminin și mai des întâlnită la rasa albă decât la cea neagră. Spre deosebire de LAL, LLC este cea mai comună leucemie din țările vestice. Incidența LLC este peste 10/100 000 pentru persoanele peste 70 de ani, dar mai mică de 1/100 000 pentru cei sub 50 de ani. LLC este, de asemenea, mai frecventă la bărbați și la rasa albă.

Aproximativ 45 000 de cazuri noi de limfom non-Hodgkin apar anual în Statele Unite și acest număr este în creștere. Deși numărul total de pacienți este relativ mic comparativ cu cel al unor tumori solide mai frecvente, limfomul non-Hodgkin se clasează ca fiind a șasea dintre cele mai frecvente cauze de deces datorat unui cancer în Statele Unite. Pentru sexul masculin, limfomul non-Hodgkin reprezintă a patra cauză de morbiditate prin cancer pentru indivizii sub vârsta de 15 ani. În decadele dintre 15 și 34 de ani se clasează drept a doua cauză de deces prin cancer pentru bărbați și a cincea cauză pentru femei. Chiar și pentru bărbații de vârstă cuprinsă între 35 și 54 de ani constituie încă a treia cauză de mortalitate prin cancer. Există o mică diferență între ratele supraviețuirii la 5 ani în limfomul non-Hodgkin la albi și la negri. Limfoamele non-Hodkin se înscriu ca fiind a patra cauză de pierdere a numărului de ani de viață, pe an, prin cancer, demonstrând impactul profund personal și economic al acestei boli. Acest lucru este valabil și dacă se scad cazurile aflate în creștere exponențială de limfoame în cadrul SIDA.

Există dovezi că în patogenia unor limfoame non-Hodgkin sunt implicați agenți infecțioși, dar nu există dovezi directe în acest sens în ceea ce privește LAL cu celule pre-B sau T sau LLC. EBV prezintă o asociere puternică cu dezvoltarea limfomului Burkitt și leucemiei (LAL L3); unele limfoame asociate cu imunodeficiență, inclusiv virusul imunodeficienței umane HIV 1; și limfoamele angiocentrice (vezi capitolul 186). HTLV I este agentul etiologic al leucemiei/limfomului cu celule T endemic al adultului în Caraibe și sudul Japoniei (vezi capitolul 192). Limfomul gastric MALT apare ca o consecință a infecției cu *Helicobacter pylori* (vezi capitolul 156).

Un număr de boli primare prezintă un risc crescut de apariție ulterioară a LAL, limfomului non-Hodgkin și, în mai mică măsură, a bolii Hodgkin (tabelul 113-5). Indivizii cu sindroame Down și Wiskott-Aldrich prezintă risc crescut de dezvoltare a LAL. Se remarcă, de asemenea, o incidență crescută a LAL și LLC printre membrii familiei celor care au aceaste boli. Bolile cu imunodeficiență moștenită sau dobândită, la fel ca și bolile autoimune, sunt asociate cu o incidență crescută a limfomului (tabelul 113-5). Limfoamele non-Hodgkin apar în contextul imunosupresiei induse medicamentos și dobândite sau în imunodeficiența congenitală. Limfoamele non-Hodgkin se dezvoltă la până 30% dintre indivizii infectați cu HIV 1 și între 40 și 50% sunt asociate cu EBV. EBV este, de asemenea, prezent la aproape toți pacienții cu limfoame primitive ale sistemului nervos central (SNC) asociate cu infecția cu HIV 1. Asocierea dintre imunosupresie și inducerea limfoamelor non-Hodgkin pare să fie obligatorie; dacă imunosupresia se poate corecta (spre exemplu prin oprirea tratamentului cu agenții imunosupresori consecutiv transplantului de organ), un procent din aceste limfoame regresează spontan. Incidența limfomului în imunosupresia iatrogenă, infecția cu HIV 1 și bolile autoimune pledează puternic pentru contribuția dereglărilor imune în dezvoltarea limfomului. Există controverse privind implicarea în patogenia limfomului non-Hodgkin a expunerilor la unele substanțe chimice, incluzând dioxina, fenoxierbicidele, pesticidele și vopselele de păr. Alte asociații ambientale potențiale includ expunerea la arsenic, acizi fenoxiacetici, clorofenoli, solvenți organici, halometan, plumb, clorură de vinil sau azbest. Expunerile profesionale asociate cu un risc crescut includ agricultura, sudura și munca în industria mobilei. Se remarcă o incidență crescută a LAL și

Tabelul 113-1

Leucemiile și limfoamele limfoide

	Leucemia limfoblastică	Nonhodgkiniene	Hodgkin
Proveniență celulară	80% B 20% T	90% B 10% T	Neelucidat
Sediul bolii			
Localizat	Rar	Rar	Frecvent
Diseminare ganglionară	Frecvent	Necontiguu	Contiguu
Extraganglionar	Frecvent	Frecvent	Rar
Mediastinal	Frecvent (CeluleT)	Rar	Frecvent
Abdominal	Rar	Frecvent	Rar
Măduva osoasă	Întodeauna	Frecvent	Rar
Simptome de tip B	Frecvent	Rar	Frecvent
Anomalii cromozomiale	Frecvent (translocații, deleții)	Frecvent (translocații, deleții)	Frecvent (aneuploidie)
Curabilitate	40-60%	30-40%	75-85%

a limfomului non-Hodgkin printre supraviețuitorii exploziilor sau accidentelor nucleare și ai altor expuneri la radiații. În plus, limfomul non-Hodgkin a fost observat ca o complicație tardivă a chimioterapiei și/sau radioterapiei. În mod specific, pacienții cu boală Hodgkin tratați cu radioterapie și chimioterapie prezintă un risc crescut de dezvoltare a limfoamelor secundare cu celule mari. Sindroame asemănătoare limfoamelor se întâlnesc, de asemenea, la pacienții tratați cu fenitoină. Deși în majoritatea cazurilor boala regresează la oprirea tratamentului, un număr semnificativ de pacienți dezvoltă, totuși, limfoame maligne.

GENETICĂ MOLECULARĂ Deși în ceea ce privește identificarea agenților care ar putea fi implicați în inducerea LAL și limfoamelor non-Hodgkin progresele sunt limitate, s-au făcut progrese uimitoare în identificarea acelor gene

Tabelul 113-2

Clasificarea histologică a leucemiilor limfoide și a limfoamelor non-hodgkiniene

Clasificarea R.E.A.L.	Formula de lucru	Clasificarea Kiel	Terminologia Rappaport	Linia celulară, %	Anomalii cromozomiale
INDOLENTE					
LLC cu celule B, cu limfocite mici, leucemia prolimfocitară	A: Cu limfocite mici	Limfocitar (LLC), leucemia prolimfocitară	Limfocitar difuz bine diferențiat (DWDL)	B	Trisomia 12; t(11; 14), t(14; 19), t(9; 14)
LLC cu celule T, leucemia prolimfocitară	A: Cu limfocite mici E: Difuz cu celule mici clivate	Limfocitar (LLC), leucemia prolimfocitară	DWDL, difuz limfocitar slab diferențiat (DPDL)	T	
Leucemia cu limfocite mari, granulare	A: Cu limfocite mici E: Difuz cu celule mici clivate	Limfocitar (LLC), leucemia prolimfocitară	DWDL, DPDL	T	
Leucemia cu celule păroase		Leucemia cu celule păroase		B	
Centrofolicular (grad I)	B: Folicular, predominant cu celule mici clivate	Centroblastic/centrolitic	Nodular, limfocitar slab diferențiat (NPDL)	B	t (14; 18); del (6)
Centrofolicular (grad II)	C: Folicular mixt, cu celule mici clivate și mari	Centroblastic/centrolitic	Nodular mixt limfocitic histiocitic (NM)	B	t(14; 18); del (2); trisomia 8
Celule B din zona marginală (ganglio-nar/extraganglionar – MALT)		Monocitoid/imunocitom (ganglionar/ extraganglionar)		B	
Mycosis fungoides		Celule mici cerebriforme (mycosis fungoides)		T	
AGRESIVE					
Centrofolicular (grad III)	D: Folicular, predominant cu celule mari	Centroblastic (folicular)	Nodular histiocitic (NH)	B	t (14; 18); trisomia 7
Celulele mantalei	E: Difuz cu celule mici clivate	Centrocitic	DPDL	B	t (11; 14)
Difuz cu celule B mari	F: Difuz mixt, cu celule mici și mari G: Difuz cu celule mari H: Cu celule mari imunoblastic	Centroblastic	Difuz mixt limfocitic-histiocitic(DM); difuz histiocitic(DM)	B	t (14; 18) / IgH-bcl 2 t(3;22)/bcl 6 t (3;14) t (2; 3); trisomia 4, 7, 21; del (6), (8), (13)
Primar mediastinal (timic) cu celule B	G: Difuz cu celule mari	Celule mari, limfom cu celule B sclerozant al mediastinului	DH	B	
Cu celule T periferice	F: Difuz mixt cu celule mici și mari G: Difuz cu celule mari H: Cu celule mari imunoblastic	Limfoepitelioid pleiomorfic (cu celule mici, medii sau mari)	DM, DH	T	t (14;14) (q 11; q 32) / TCR - tcl 1 inv (14) (q 11; q 32) t (8;14) (q 24; q 11) t (10; 14) (q 24; q 11)
Angioimunoblastic cu celule T		Angioimunoblastic		T	
Limfomul / leucemia cu celule T a adultului		Pleiomorfic (celule mici, medii sau mari HTLV+)		T	
Angiocentric			DH	T	
Intestinal, cu celule T		Pleiomorfic (celule mici, medii sau mari)		T	
Cu celule mari anaplazice	H: Cu celule mari imunoblastic	Celule mari anaplazice (Ki-1+)		T (70) Null (30)	t (2; 5)
Limfom limfoblastic cu precursori ai celulelor T/B	I: Limfoblastic	Limfoblastic T, limfoblastic	Difuz limfoblastic(LL)	T (90) B (10)	
Leucemia limfoblastică cu precursori ai celulelor T/B				B (80) T(20)	pre-B: t (9; 22) t (4; 11), t (1; 19) celule T: 14q11 sau 7q34 celule B: t (8; 14), t (2; 8), t (8; 22)
Burkitt	J: Celule mici neclivate; Burkitt	Burkitt	Difuz nediferențiat (DUL)	B (95) T (5)	t (8; 14), t (2; 8) t (8; 22)

Tabelul 113-3

Clasificarea leucemiei limfoblastice acute (LAL)

Subtipul imunologic	Cazuri %	Subtipul FAB	Anomalii citogenetice
LAL cu celule pre-B	75	L1, L2	t (9; 22), t (4; 11), t (1; 19)
LAL cu celule T	20	L1, L2	14q11 or 7q34
LAL cu celule B	5	L3	t (8; 14), t (8; 22), t (2; 8)

NOTĂ: FAB, clasificarea French-American-British

Tabelul 113-4

Clasificarea Rye a bolii Hodgkin

		Anatomopatologie	
Subgrup histologic	**Incidenţă, %**	**Celule Reed-Sternberg**	**Altele**
Cu predominanţă limfocitară	2-10	Rare	Predominanţa limfocitelor cu aspect normal
Cu scleroză nodulară	40-80	Frecvent, „variante lacunare“	Noduli limfoizi, benzi de colagen
Cu celularitate mixtă	20-40	Numeroase	Infiltrat pleiomorfic
Cu depleţie limfocitară	2-15	Numeroase, adesea bizare	Limfocite, fibroză pleiomorfică

care par să fie implicate în patogenia acestor boli. Anomaliile citogenetice sunt bine documentate într-un anumit număr din limfoamele non-Hodgkin şi LAL (tabelele 113-2 şi 113-3). Analiza secvenţelor ADN a câtorva dintre aceste translocaţii cromozomiale a demonstrat că genele care în mod normal reglează sinteza lanţurilor grele şi uşoare ale imunoglobulinelor sunt juxtapuse genelor care reglează în mod normal activarea şi proliferarea celulară. S-a postulat că aceste gene transformatoare, sau oncogene, ajung sub controlul acelor elemente reglatorii care în mod normal controlează proliferarea şi diferenţierea celulelor B. Cele mai studiate exemple sunt translocaţiile t (8; 14) sau variantele t (2 ; 8) sau t (8; 22) din limfomul Burkitt, prezente în peste 90% din limfoamele Burkitt şi dintr-un subgrup de LAL cu celule pre-B. În această boală, oncogena c-*myc* de pe cromozomul 8 este unită fie cu locusul lanţului greu al imunoglobulinelor de pe cromozomul 14, fie cu locusul lanţului uşor de tip k de pe cromozomul 2 sau cu locusul lanţului uşor de tip λ de pe cromozomul 22, ducând la activarea şi supraexpresia produsului genei c-*myc*. Un alt exemplu este translocaţia t (14; 18), care se întâlneşte la aproximativ 85% din pacienţii cu limfoame foliculare şi 25% din pacienţii cu limfoame difuze. În t (14; 18), gena *bcl*-2 (cromozomul 18) este juxtapusă cu locusul lanţului greu al imunoglobulinelor (cromozomul 14). Produsul genei *bcl*-2 împiedică moartea celulară programată sau apoptoza. Blocând apoptoza, supraexpresia proteinei codificate de *bcl*-2 conduce la prelungirea supravieţuirii celulare şi este probabil să apară şi alte modificări genetice. În plus, şoarecii transgenici cu supraexpresie a genei *bcl*-2 în celulele B dezvoltă un sindrom limfoproliferativ policlonal benign unic. S-a emis ipoteza că această alterare în expresia *bcl*-2 este implicată în patogenia limfomelor foliculare. Două alte gene de pe cromozomii 11 şi 3, atunci când sunt unite cu locusurile genelor imunoglobulinelor de pe cromozomul 14, se asociază cu unele limfoame non-Hodgkin. Pe cromozomul 11q13 au fost identificate un număr de puncte de rupere şi una dintre secvenţele rezultate a fost identificată ca fiind gena *bcl*-1. Această translocaţie, întâlnită în limfomul mantalei, conduce la dereglarea expresiei genei care codifică ciclina D1, care este implicată în reglarea ciclului celular. Mai recent, o oncogenă potenţială, denumită *bcl*-6, a fost identificată la punctul de rupere 3q27 într-un subgrup de limfoame non-Hodgkin difuze cu celulă mare de tip B. Proteina codificată de această genă este omologă cu factorii de transcripţie de tip „zinc finger“ şi poate fi implicată în activarea unor gene promotoare ale creşterii. Translocaţia t (2; 5) în limfomul cu celule mari anaplazice produce o proteină de fuziune alcătuită din gena fosfoproteinei nucleolare nucleofosmina (NPM) de pe cromozomul 5q35, fuzionată cu o genă

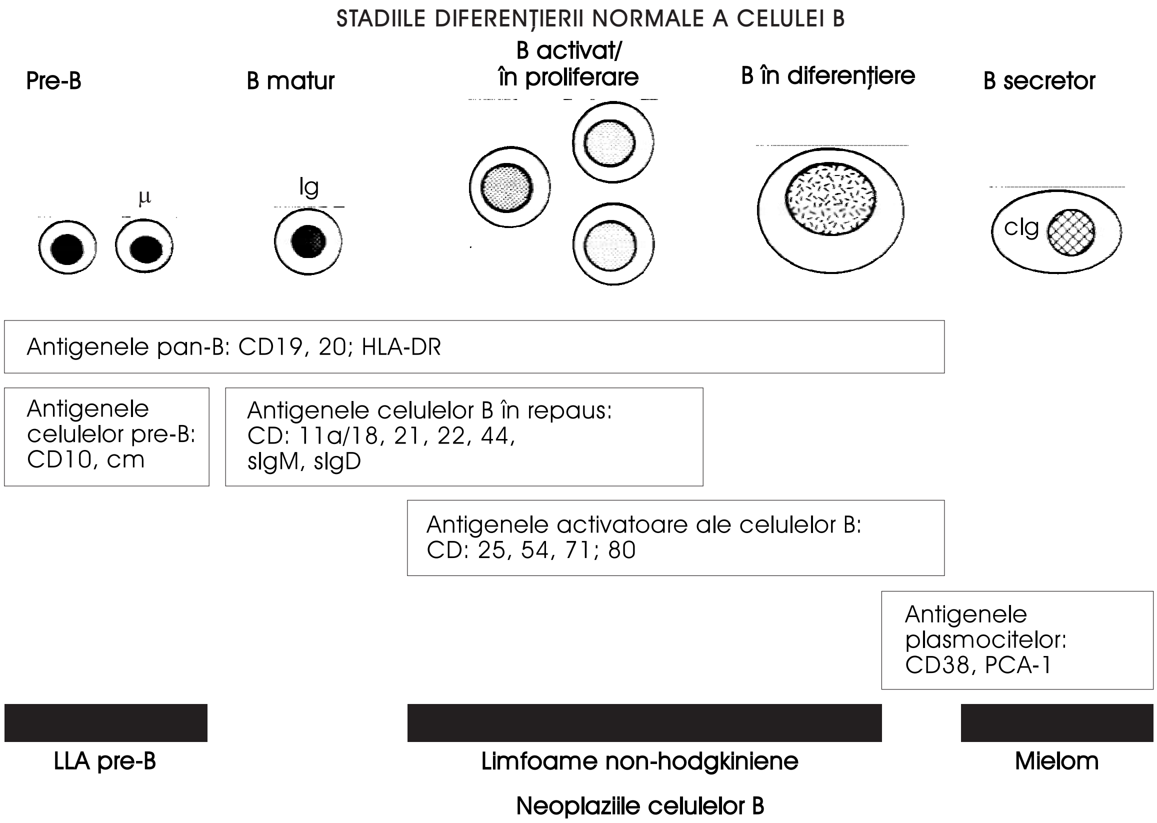


FIGURA 113-1 Corelaţia dintre diferenţierea celulelor B şi neoplaziile maligne ale celulelor B.

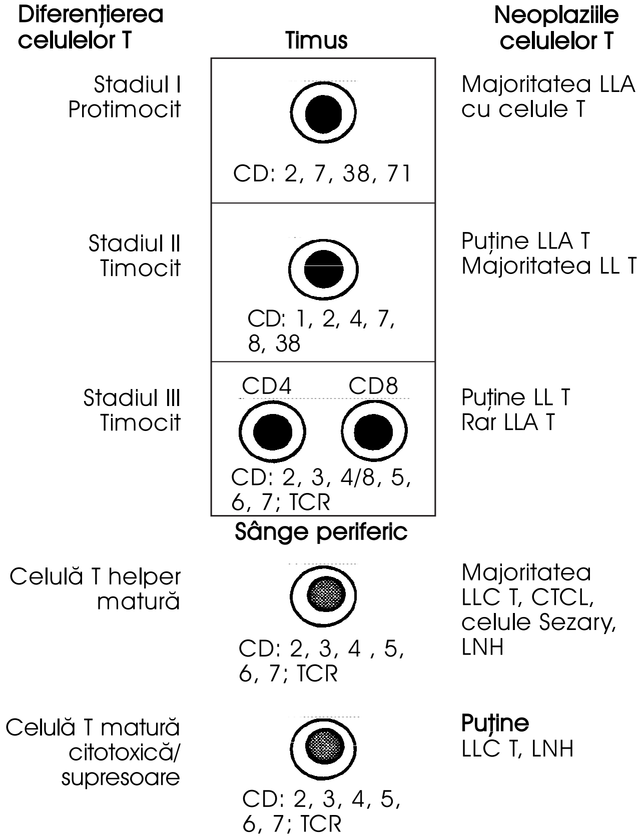


FIGURA 113-2 Corelaţia dintre diferenţierea celulelor T şi neoplaziile maligne ale celulelor T.

a unei tirozinkinaze, ALK (kinaza limfomului cu celule mari, anaplazic), de pe cromozomul 2p23.

Rearanjarea BCR-ABL produs prin translocaţia t (9; 22), conducând la formarea unei tirozin kinaze anormale (p190 sau p210 BCR-ABL), este întâlnit în aproximativ 30% din LAL cu celule pre-B la adult. Translocaţiile cromozomiale interesând 11q23 (genele MLL, HRX şi ALL1) sunt întâlnite în aproximativ 5% din LAL cu celule pre-B la adult. Aceste translocaţii conduc la dezvoltarea unor proteine anormale de legare a ADN şi, în consecinţă, la o transcripţie anormală a genelor. Translocaţiile interesând 11q23 sunt, de asemenea, interesate predominant în leucemiile acute mieloblastice urmând expunerii la epipodofilotoxină. Alte translocaţii includ t (1; 19) într-un subgrup de LAL pre-B şi translocaţiile interesând genele receptorului antigenic ale celulelor T (14q11, 7q34) în aproximativ jumătate din cazurile de LAL cu celule T. Analog celor interesând genele imunoglobulinelor, translocaţiile acestui receptor antigenic al celulelor T conduc la expresia anormală a unor factori de transcripţie.

LEUCEMIILE CRONICE ŞI LIMFOAMELE

MANIFESTĂRI CLINICE ŞI ISTORIA NATURALĂ

Leucemia limfocitară cronică/limfomul limfocitar cu celule mici Cea/cel mai comun(ă) leucemie/limfom este LLC cu celule B, care se prezintă cu limfocitoza asimptomatică la pacienţi cu o vârstă medie de 60 de ani. Diagnosticul major care trebuie exclus este limfocitoza reactivă, care, de obicei, este cu celule T normale. Aproximativ 40% din pacienţii cu LLC cu celule B au doar limfocitoză, fără anemie, trombocitopenie, adenopatii sau organomegalie. Simptomele lipsesc dacă nu apar infecţii intercurente, dacă boala nu este extinsă, cu determinări tumorale, sau dacă nu are loc o transformare histologică către un limfom mai agresiv, de regulă limfom cu celule B mari (sindrom Richter). În sindromul Richter, care apare în ~ 5% din cazuri, pacientul prezintă, de asemenea, creşterea rapidă a maselor ganglionare şi extraganglionare. Odată cu afectarea progresivă a măduvei osoase şi/sau cu interesarea splenică, pacienţii cu LLC cu celule B pot dezvolta citopenii sau imunosupresie, conducând la apariţia simptomelor. Numărul de leucocite variază între 10 şi 200 x 10^9/l, dintre care 70-95% sunt limfocite mici. Limfocitoza minimă pentru a pune diagnosticul de LLC este de 5 x 10^9/L. Numărul absolut de neutrofile este, de regulă, normal, iar numărul de eritrocite, precum şi cel de trombocite, uşor scăzute. Măduva osoasă este întotdeauna afectată, iar gravitatea interesării influenţează supravieţuirea; infiltrarea de tip nodular este mai favorabilă decât cea de tip difuz. Majoritatea pacienţilor prezintă nivele scăzute ale imunoglobulinelor, care înrăutăţesc progresia bolii. Fenomenele autoimune pot să apară la până 20% din pacienţi, constând cel mai frecvent din anemie hemolitică şi mai rar din trombocitopenie sau aplazie eritroidă pură. În LLC cu celule B, stadializarea clinică a pacienţilor are importanţă prognostică (tabelul 113-6). Alţi factori de prognostic, care anunţă o supravieţuire scurtă, includ timpul de dublare a limfocitelor < 12 luni, numărul absolut iniţial de limfocite > 50.000/ml şi cariotip anormal, cel mai frecvent trisomia 12.

Limfomul limfocitar cu celule mici constituie prezentarea limfomatoasă a LLC şi, deci, apare la pacienţii de vârstă medie şi vârstnici. Pacienţii, de regulă, se prezintă cu limfadenopatie generalizată asimptomatică. Spre deosebire de LLC, sângele periferic poate fi normal sau poate prezenta doar uşoară limfocitoză (60% au limfocitoză absolută > 4000/ml la diagnostic). Dimpotrivă, măduva osoasă este interesată la 75-95% din pacienţi. La 20% din pacienţi, se evidenţiază o paraproteină serică, iar hipogamaglobulinemia este, de asemenea, frecventă. Aceşti pacienţi pot fi urmăriţi adesea fără tratament timp de 3-4 ani; intervalul mediu de supravieţuire este de 8-10 ani.

Alte leucemii cronice Există şi alte leucemii cronice care se pot prezenta cu limfocitoză, incluzând LLC cu celule T, LPL (leucemia prolimfocitică), LGM (leucemia cu limfocite granulare mari), leucemia cu celule păroase, limfomul splenic cu limfocite viloase şi limfomul non-Hodgkin în faza leucemică. Aceste „alte“ leucemii cronice sunt afecţiuni rare. Pacienţii cu LLC cu celule T se prezintă adesea cu splenomegalie importantă şi leziuni cutanate extinse şi pot avea o evoluţie rapidă. LPL poate fi cu celule din seriile T sau B, cu celule maligne mai mari decât cele din LLC şi cu nucleoli proeminenţi. Spre deosebire de LLC, pacienţii cu LPL se prezintă cu limfocitoză mai marcată, splenomegalie, cu adenopatii minime

Tabelul 113-5

Afecţiuni sau expuneri asociate cu un risc crescut de a dezvolta un limfom malign

Imunodeficienţe ereditare
Sindromul Klinefelter
Sindromul Chédiak-Higashi
Sindromul ataxie-telangiectazie
Sindromul Wiscott-Aldrich
Imunodeficienţa comună variabilă
Imunodeficienţe dobândite
Imunosupresie iatrogenă
Infecţia cu virusul imunodeficienţei umane HIV-1
Hipogamaglobulinemia dobândită
Afecţiuni autoimune
Sindromul Sjögren
Sprue celiac
Artrita reumatoidă şi lupusul eritematos sistemic
Expunerea la substanţe chimice sau medicamente
Fenitoină
Dioxina, fenoxierbicide
Radiaţii
Chimioterapia şi radioterapia anterioare
Asocieri cu agenţi infecţioşi (altele decât HIV)
Virusul Epstein-Barr
Virusul uman al leucemiei/limfomului cu celule T
Helicobacter pylori

Tabelul 113-6

Stadializarea LLC cu celule B și relația cu supraviețuire

Stadiul	Manifestări clinice	Supraviețuire medie, ani
RAI		
O	Limfocitoză	12
I	Limfocitoză + adenopatie	9
II	Limfocitoză + splenomegalie	7
III	Anemie	1-2
IV	Trombocitopenie	1-2
BINET		
A	Fără anemie/trombocitopenie, < 3 sedii interesate	> 10
B	Fără anemie/trombocitopenie, > 3 sedii interesate	5
C	Anemie și/sau trombocitopenie	2

și răspuns slab la tratament. Leucemiile LGM constau în două entități clinice și anatomopatologice. Pacienții cu LGL cu celule T au media vârstelor de 55 de ani și se prezintă cu infecții bacteriene recurente datorate neutropeniei severe. Pacienții vor avea interesarea măduvei osoase și splenomegalie. Aproximativ o treime din pacienți au artrită reumatoidă, asemănător cu pacienții cu sindrom Felty. Majoritatea pacienților au o boală mai indolentă, 60% trăind mai mult de 2 ani de la diagnostic. Dimpotrivă, pacienții cu leucemie LGL, cu celule NK au media vârstelor de 39 de ani și se prezintă adesea cu febră, în absența oricărei infecții, și fără semne sau simptome de artrită reumatoidă. Acești pacienți au hepatosplenomegalie importantă, precum și interesarea măduvei osoase. Neutropenia este mai puțin severă decât în LGM cu celule T, dar anemia și trombocitopenia sunt mai pronunțate. LGM cu celule NK este o boală foarte agresivă, cu un răspuns slab la tratament.

Leucemia cu celule păroase este o afecțiune rară, care apare mai ales la bărbații peste 40 de ani; se prezintă cu citopenie, splenomegalie și celule maligne mari de tip B, cu trăsături morfologice și imunologice caracteristice. Modul de prezentare a pacienților variază de la limfocitoză asimptomatică la granulocitopenie profundă și unii pacienți au sindroame de tip vasculită. Biopsia măduvei osoase este, de regulă, hiperplazică, având frecvent fibroză. De regulă, evoluția este lentă, cu o supraviețuire medie peste 4 ani. Indicațiile de tratament includ pancitopenia, infecțiile recurente (incluzând agenți patogeni bacterieni și oportuniști) și splenomegalia simptomatică.

℞ TRATAMENT

Abordarea pacienților cu LLC cu celule B este similară cu cea a pacienților cu limfom non-Hodgkin cu evoluție indolentă (vezi mai jos). Cum majoritatea pacienților sunt asimptomatici la prezentare, cu o boală care poate avea o evoluție îndelungată, lentă, fără tratament, în general, inițial se recomandă urmărire. Studii randomizate efectuate cu pacienți în stadii foarte timpurii (Binet A, Rai O, I, II) fără nici un tratament versus tratament inițial cu un agent alchilant (clorambucil) și cu prednison sugerează absența oricărui beneficiu în cazul tratamentului precoce. Indicațiile de tratament cuprind limfadenopatie simptomatică sau interesare de organ, citopenia datorată progresiei bolii sau fenomenelor autoimune sau simptomele sistemice. Alternativele de ales în tratamentul inițial sunt multiple, dar, în general, presupun agenți alchilanți administrați zilnic sau în pulsuri, cu sau fără prednison. Studii randomizate sugerează echivalența dintre clorambucil și tratamentul combinat cu ciclofosfamidă, vincristin și prednison (CVP) în termenii ratei de răspuns complet (RC) (25%), de durată a răspunsului (2 ani) și supraviețuire medie (4 ani). Deși controversate, unele studii au demonstrat că o chimioterapie combinată mai agresivă cu ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristin și prednison (CHOP) a fost superioară schemei cu CVP.

Analogii nucleotidici fludarabina, pentostatin și cladribin sunt foarte activi în LLC. La pacienții tratați anterior, rata răspunsului la fludarabină este în jur de 50% [15% RC, incluzând „RC nodular" în măduvă; 40% răspuns parțial (RP)]. La pacienții care nu au fost anterior tratați, ratele RC sunt peste 30%, cu 45% RP. Dacă se ține cont de „RC nodular" cu noduli reziduali „normali" în măduva osoasă, ratele de RC sunt chiar mai mari. Aceasta a condus la un studiu randomizat care a comparat tratamentul bazat pe fludarabină cu cel bazat pe agenți alchilanți. Analizele preliminare indică superioritatea fludarabinei la pacienții anterior tratați, dar până în prezent rezultatele sunt neclare pentru pacienții anterior netratați. Toxicitatea fludarabinei, ca și a altor analogi purinici, poate fi profundă, cu imunosupresie marcată, depresia celulelor T CD4+, infecții oportuniste și mielosupresie. Deși nu la fel de studiat, rezultatele cu cladribin sunt similare cu cele cu fludarabină, în timp ce răspunsurile la pentostatin par inferioare celor la fludarabină. Este improbabil ca pacienții rezistenți la fludarabină să răspundă la cladribin.

La pacienții cu hipogammaglobulinemie, se administrează intravenos imunoglobuline. În aceste studii, se remarcă o scădere semnificativă a infecțiilor grave; totuși, tratamentul este costisitor. Tratamentul cu doze mari, ca și transplantul de măduvă osoasă (TMO), sunt cercetate în LLC, utilizând atât măduvă autologă, cât și allogenă. Rezultatele precoce sunt încurajatoare; pacienții au fost urmăriți scurt timp. Există câteva scenarii în care se indică splenectomia în LLC, incluzând citopenii marcate, adesea cu splenomegalie simptomatică. Pacienții pot prezenta o ameliorare dramatică a anemiei și trombocitopeniei, care poate dura câțiva ani (supraviețuirea medie a celor care răspund > 3 ani). Splenectomia se utilizează, de asemenea, la 25% din pacienții cu anemie hemolitică autoimună sau trombocitopenie care nu a răspuns la glucocorticoizi sau imunoglobuline intravenoase. Radioterapia paleativă a splinei poate avea un beneficiu limitat la unii pacienți, la fel ca și iradierea maselor ganglionare voluminoase.

LIMFOAMELE NON-HODGKIN – CONSIDERAȚII GENERALE

MANIFESTĂRI CLINICE ȘI DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Peste două treimi din pacienții cu limfoame non-Hodgkin se prezintă cu limfadenopatie periferică persistentă nedureroasă (vezi capitolul 61). În momentul prezentării, diagnosticul diferențial al limfadenopatiei generalizate necesită excluderea unor cauze infecțioase, incluzând bacterii, virusuri (de exemplu, mononucleoza infecțioasă, citomegalovirus și virusul imunodeficienței umane) și paraziți (toxoplasmoza). Se acceptă, în general, că la adulți un ganglion limfatic dur, mai mare de un centimetru, neasociat cu o infecție dovedită și care persistă mai mult de 4 săptămâni ar trebui avut în vedere pentru biopsie. Totuși, ganglionii limfatici din unele subtipuri histopatologice de limfoame non-Hodgkin frecvent cresc și descresc. De aceea, o regresie incompletă nu exclude diagnosticul de limfom non-Hodgkin. La adolescenți și pacienții tineri, mononucleoza infecțioasă și boala Hodgkin trebuie avute serios în vedere în diagnosticul diferențial. Unele aspecte clinice sugerează diagnosticul de limfom non-Hodgkin. Afectarea inelului Waldeyer, ganglionilor epitrohleari și mezenterici este mai sugestivă pentru un limfom non-Hodgkin decât pentru boala Hodgkin. Spre deosebire de pacienții cu boala Hodgkin care pot să prezinte pierdere ponderală, febră sau transpirații nocturne, simptomele sistemice sunt prezente la mai puțin de 20% din pacienții cu limfoame non-Hodgkin. Simptomele

sistemice sunt mai frecvente la pacienții cu aspecte histologice difuze, agresive, mai ales la cei cu interesare hepatică și extraganglionară. Simptome mai puțin frecvente, incluzând astenie, stare de rău general și prurit, apar la mai puțin de 10% din pacienți.

În limfoamele non-Hodgkin este prezentă, de asemenea, simptomatologia toracică, abdominală sau extraganglionară. Deși mai puțin frecvent decât în boala Hodgkin, aproximativ 20% din pacienții cu limfoame non-Hodgkin se prezintă cu adenopatie mediastinală. Acești pacienți se prezintă frecvent cu tuse persistentă și disconfort toracic sau fără simptome, dar cu o radiografie toracică anormală. Ocazional, la debut, poate fi prezent un sindrom de venă cavă superioară. Diagnosticul diferențial al aspectului mediastinal include cauze infecțioase (de exemplu, histoplasmoză, tuberculoză sau mononucleoză infecțioasă), sarcoidoză, boala Hodgkin și alte neoplasme. Afectarea ganglionilor retroperitoneali, mezenterici sau pelvini este comună în majoritatea tipurilor histologice de limfoame non-Hodgkin. Acești ganglioni nu produc de obicei simptome, cu excepția cazului în care adenopatia este masivă sau duce la obstrucție. Dimpotrivă, pacienții care intră în atenția medicului datorită unei formațiuni abdominale, splenomegaliei masive sau unui limfom gastrointestinal primar prezintă simptome asemănătoare celor asociate altor leziuni abdominale ocupante de spațiu. Acestea includ dureri cronice, plenitudine abdominală, sațietate precoce, simptome asociate cu obstrucția viscerală sau chiar perforații acute sau hemoragie gastrointestinală. Simptomele datorate afectării extralimfatice sunt mai frecvente în unele subtipuri agresive de limfom non-Hodgkin, dar sunt neobișnuite în limfoamele cu evoluție lentă. Rareori, unii pacienți se prezintă cu simptome de anemie inexplicabilă. Limfoamele non-Hodgkin agresive se pot prezenta cu leziuni cutanate primare, formațiuni testiculare, compresie acută a măduvei spinării, leziuni osoase solitare și rareori meningită limfomatoasă. Limfomul non-Hodgkin primar al SNC constituie 1% din toate limfoamele nonhodgkiniene. Totuși, odată cu creșterea incidenței infecției cu HIV-1 și cu utilizarea terapiei imunosupresive în doze mari, limfomul primar al SNC a devenit la fel de frecvent ca și glioblastoma multiforme.

Atunci când limfomul non Hodgkin afectează un sediu extraganglionar, diagnosticul diferențial este mai dificil. Pacienții cu limfom non-Hodgkin se prezintă, în mod neobișnuit, cu aspecte de limfangită bronhovasculară nodulară, sau cu leziuni pulmonare alveolare. Dimpotrivă, infiltrarea hepatică este frecventă, deși adeseori clinic nu este evidentă. Între 25 și 50% din pacienții cu limfom non-Hodgkin se prezintă cu infiltrare hepatică, deși relativ puțini au formațiuni hepatice mari. Aproape 75% din pacienții cu limfoame cu evoluție lentă într-un stadiu avansat au infiltrare hepatică microscopică la prezentare. Dimpotrivă, limfomul hepatic primitiv este extrem de rar și aproape întotdeauna este o tumoră cu aspect histologic agresiv. O altă modalitate de prezentare extraganglionară, care apare la mai puțin de 5% din pacienți, este limfomul primitiv osos. Acesta este întotdeauna, în mod virtual, un limfom difuz cu celule B mari, care se manifestă ca durere osoasă localizată. Cel mai frecvent se observă leziuni litice la examenul radiologic al osului. Cele mai obișnuite sedii ale limfomului primitiv osos includ femurul, pelvisul și vertebrele. Aproximativ 5% din limfoamele non-Hodgkin apar ca limfoame gastrointestinale primitive. Acești pacienți se prezintă cu hemoragie, durere sau ocluzie, stomacul fiind cel mai frecvent infiltrat, urmat de, respectiv, intestinul subțire și colon. Majoritatea limfoamelor gastrointestinale au aspecte histologice difuze agresive, cu un subgrup de limfom de grad scăzut de malignitate (limfomul MALT). O modalitate de prezentare neobișnuită a limfomului non-Hodgkin este infiltrarea renală, iar și mai puțin frecventă este localizarea în prostată, testicul sau ovar. Infiltrarea localizată a tegumentului este un alt sediu neobișnuit de prezentare, de regulă a unor limfoame cu aspect histologic agresiv. Prezentarea cu interesare a SNC este relativ neobișnuită, deși limfoamele primitive ale măduvei spinării și cele cerebrale sunt cele mai frecvente arii de interesare. Simptomele limfoamelor primitive ale SNC includ cefalee, letargie, simptome neurologice focale, convulsii sau paralizie. Sedii primitive rare ale limfomului includ orbita, inima, sânul, glandele salivare, tiroida și glandele suprarenale.

STADIALIZAREA ȘI DEPISTAREA AFECȚIUNII Sistemul de stadializare Ann Arbor, utilizat pentru boala Hodgkin, a fost, de asemenea, aplicat în stadializarea limfoamelor non-Hodgkin. Acest sistem de stadializare se concentrează asupra numărului sediilor tumorale (ganglionare și extraganglionare), localizărilor și a prezenței sau absenței simptomelor sistemice. În tabelul 113-7 este rezumat acest sistem de stadializare. În stadiile I și II, sediile afecțiunii sunt de aceeași parte a diafragmului. Stadiul III implică afectarea de ambele părți ale diafragmului, în timp ce stadiul IV este definit prin afectarea limfomatoasă extraganglionară, cel mai frecvent la nivelul măduvei osoase și al ficatului. Simptomele sistemice (febră, pierdere ponderală de peste 10% din greutatea corpului și transpirații nocturne, adică simptome B) sunt mai puțin comune în limfoamele non-Hodgkin (aproximativ 20% din cazuri) decât în boala Hodgkin.

Trebuie evidențiat faptul că această schemă de clasificare a fost alcătuită specific pentru boala Hodgkin, care diseminează pe cale limfatică, și într-o măsură mult mai mică pe cale hematogenă. Întrucât limfoamele non-Hodgkin diseminează cel mai frecvent hematogen, acest sistem de stadializare s-a dovedit a fi mai puțin util în acest tip de limfom.

Metoda de stadializare are un impact mai mic asupra strategiei de tratament la pacienții cu limfoame non-Hodgkin decât la cei cu boală Hodgkin. Numai 10% din pacienții cu limfom folicular au o boală localizată și sunt candidați pentru radioterapie locală. Pentru limfoamele difuze agresive, chiar pacienții cu afectare localizată primesc în prezent tratament pe cale sistemică. De aceea, se încearcă stadializarea limfoamelor non-Hodgkin pentru identificarea numărului mic de pacienți care pot fi tratați prin terapie locală și pentru a identifica subgrupurile prognostice în cadrul subtipurilor histologice.

Metode de stadializare după diagnosticul prin biopsie Stadializarea trebuie făcută în context histologic. O schemă de stadializare sugerată pentru pacienții cu limfom non-Hodgkin este prezentată în tabelul 113-8. După biopsia inițială excizională și documentarea subtipului anatomopatologic și a celui imunologic de boală, trebuie efectuate testele sanguine, incluzând o hemogramă completă, alte teste de rutină, teste funcționale hepatice, incluzând lacticdehidrogenaza (LDH), electroforeza proteinelor serice, pentru a evidenția prezența paraproteinelor monoclonale circulante, și beta2-microglobulina serică, care s-a dovedit că are semnificație prognostică atât în limfoamele cu evoluție lentă, cât și în cele agresive. Afectarea inelului Waldeyer este deseori asociată cu afectarea intestinală, iar tranzitul baritat sau endoscopia sunt indicate dacă pacientul pare să aibă o boală localizată. Radiografia toracică este utilizată

Tabelul 113-7

Sistemul de stadializare Ann Arbor	
Stadiul I	Afectarea unei singure grupe ganglionare sau a unui singur sediu extralimfatic
Stadiul II	Afectarea a două sau mai multe grupe ganglionare de aceeași parte a diafragmului, afectare contiguă localizată a unui singur sediu extralimfatic și regiuni ganglionare (stadiul IIE)
Stadiul III	Afectarea grupelor ganglionare de ambele părți ale diafragmului; poate include splina
Stadiul IV	Afectarea diseminată a unuia sau mai multor organe extralimfatice, cu sau fără afectare ganglionară

Tabelul 113-8

Evaluarea stadială a limfoamelor non-Hodgkin

Esențiale
1 Examenul anatomopatologic efectuat de hematopatolog
2 Examenul fizic
3 Prezența simptomelor B
4 Teste de laborator
a Hemograma completă
b Teste funcționale hepatice incluzând LDH
c Teste funcționale renale
d Acid uric
e Calciu
f Electroforeza proteinelor serice
g beta2 microglobulina serică
5 Radiografie toracică
6 TC a abdomenului sau pelvisului
7 Biopsia măduvei osoase
Esențiale în anumite circumstanțe
1 TC toracică
2 TC craniană
3 Puncție lombară
4 Tranzit baritat al tractului gastrointestinal
5 Examene endoscopice
6 Examenul citologic al revărsatelor
7 Scintigrafia cu galiu (plană sau SPECT)
Teste utile, dar nu esențiale
1 Analiza markerilor fenotipici de suprafață
2 Analiza citogenetică
3 Analiza rearanjării genelor
4 Analiza prin reacția de polimerizare în lanț a bolii reziduale minime
5 Citometria de flux pentru analiza ADN
6 Scintigrafie hepatică
7 Biopsie hepatică
8 Scintigrafie osoasă
9 Scintigrafie cu taliu
10 Limfangiografie
11 Ecografie
12 Rezonanța magnetică nucleară
13 Ecocardiografie
14 Laparotomie

pentru excluderea adenopatiilor mediastinale și hilare, revărsatelor pleurale și infiltrării parenchimului pulmonar. Tomografia computerizată toracică (TC) este utilizată pentru evaluarea mai precisă a extinderii bolii și este ferm recomandată la pacienții cu radiografii toracice anormale. Nu este indicată dacă radiografia toracică este normală. Totuși, o TC abdominală/pelvină este esențială pentru o stadializare corectă și evaluarea limfadenopatiei din regiunile retroperitoneală, mezenterică și retrocrurală. Limfangiografia este mai puțin utilă decât în boala Hodgkin, întrucât sediile comune în limfoamele non-Hodgkin includ ganglionii din mezenter, hilul hepatic, splenic sau renal, la fel ca și pe cei din pelvis, nici unul dintre aceștia nefiind detectat prin această metodă. Avantajul major al limfangiografiei, în comparație cu TC abdominală/pelvină, este capacitatea de a detecta ganglionii retroperitoneali infiltrați, dar de mărime normală, și monitorizarea progreselor obținute prin tratament cu costuri reduse, cu o radiografie abdominală simplă. Indicația majoră a limfangiografiei în limfoamele non-Hodgkin este pentru pacienții cu afectare inghinală localizată, care pot fi candidați pentru radioterapie locală și la care examenul TC pentru o afectare abdominală poate fi fals negativ. Trebuie efectuate biopsii percutane ale măduvei osoase, întrucât probabilitatea afectării limfomatoase a măduvei este relativ mare, în special în limfoamele de grad scăzut de malignitate, în care infiltrarea medulară apare în până la 70% din cazuri. La orice semn de afectare hepatică, pe baza testelor sanguine sau a tomografiei hepatice, biopsia hepatică percutană poate fi indicată la pacienții care altfel ar fi clasificați în stadiul I. La pacienții cu limfoame agresive, cu afectarea măduvei, osului, testiculară și a sinusurilor paranazale, sau dacă este indicat clinic, trebuie efectuată analiza lichidului cefalorahidian prin puncție lombară.

Testele mai invazive sunt rezervate pentru debutul mai neobișnuit în stadiile I sau II de limfom non-Hodgkin. În timp ce laparotomia poate fi practicată de rutină în boala Hodgkin, acest fapt nu este valabil în limfoamele non-Hodgkin. În limfoamele agresive non-Hodgkin, toate stadiile pot fi considerate ca afecțiuni diseminate și, de aceea, sunt tratate de obicei cu chimioterapie. Dimpotrivă, doar stadiile I și II ale limfoamelor indolente pot fi considerate ca localizate și tratate doar prin radioterapie. Prin urmare, la majoritatea pacienților cu limfoame non-Hodgkin, este mai puțin importantă evaluarea stadiului anatomopatologic exact al bolii. Mai mult, la acești pacienți este frecventă apariția diseminării după testele de stadializare de rutină (de exemplu, biopsia medulară sau hepatică). De exemplu, în limfoamele foliculare (gradele I și II), după stadializarea clinică și biopsia măduvei osoase, peste 85% din acești pacienți vor fi în stadiile III și IV ale bolii. Prin urmare, stadializarea chirurgicală nu trebuie niciodată considerată ca o procedură de rutină la pacienții cu limfom non-Hodgkin.

Un număr mare de alte teste devin din ce în ce mai importante atât pentru stadializarea, cât și pentru îmbogățirea cunoștințelor despre biologia limfoamelor non-Hodgkin. Explorările cu radioizotopi, în special cu galiu, par să aibă o utilitate clinică. Acest test este pozitiv la toți pacienții cu limfom de grad intermediar sau înalt și la aproximativ 50% din cei cu limfoame de grad scăzut de malignitate. Explorarea cu galiu, cu doze mari de izotopi care permit obținerea unei imagini întârziate, combinată cu tomografia computerizată cu emisie de fotoni (SPECT) sunt foarte sensibile pentru detectarea infiltrării tumorale. Aceste teste sunt, de asemenea, foarte utile în monitorizarea răspunsului la tratament. Rezonanța magnetică nucleară (RMN) pare să fie cea mai valoroasă pentru detectarea afectării oculte a măduvei și pentru evaluarea creierului și coloanei vertebrale. Scintigrama cu taliu poate constitui o modalitate utilă de diagnostic pentru a evalua infiltrarea tumorală în limfoamele foliculare de grad mic de malignitate. Limfoamele de grad înalt sau intermediar de malignitate captează taliul slab sau deloc. Studiile imunologice și de biologie moleculară se dovedesc din ce în ce mai utile în confirmarea diagnosticului. De exemplu, în cazurile cu tipuri histopatologice dificil de precizat, markerii celulari de suprafață pot face diferențierea între limfoamele non-Hodgkin și carcinom (antigenul comun leucocitar – CD45 – este specific pentru celule limfoide). Similar, anticorpii monoclonali cu specificitate de linie și detectarea rearanjării genelor pentru imunoglobuline sau pentru receptorul celulelor T sunt utili pentru identificarea tumorilor limfoide. Determinarea fenotipului celular de suprafață devine importantă, datorită creșterii numărului de scheme de tratament care utilizează anticorpi monoclonali pentru purjarea celulelor stem autologe, ca suport pentru terapia în doze mari și ca parte a tratamentelor investigaționale bazate pe anticorpi (vezi mai jos). Determinarea unei anomalii cromozomiale specifice poate avea, de asemenea, o semnificație prognostică în anumite tipuri histologice.

Tehnici sensibile pentru detectarea bolii reziduale minime Dezvoltarea tehnicilor moleculare pentru definirea rearanjării genelor pentru imunoglobuline și receptorii celulelor T furnizează o metodă foarte sensibilă, cu care se poate evalua cu mai multă acuratețe infiltrația tumorală. Țesuturile cele mai comune și accesibile testării sunt reprezentate de sângele periferic și măduva osoasă. În timp ce analiza histologică convențională a măduvei osoase poate detecta o celulă limfomatoasă care infiltrează 20 de celule normale, citometria de flux și testul Southern blot îmbunătățesc nivelul detecției la o celulă limfomatoasă la aproximativ 100 celule normale. Similar, citometria cu flux a fost utilizată pentru detectarea „excesului clonal“ în sângele pacienților cu limfoame non-Hodgkin cu celule B. Mai recent, tehnicile de biologie moleculară au demonstrat

că detectarea bolii minime reziduale poate fi mult îmbunătăţită. Pentru limfoamele non-Hodgkin cu o translocaţie cromozomială cunoscută, este posibilă în prezent identificarea unui punct de rupere unic. Acest lucru a fost realizat cu cea mai mare eleganţă pentru translocaţia t(14;18), prezentă în majoritatea limfoamelor foliculare şi la aproximativ 25% din limfoamele difuze. Pe baza secvenţei ADN, este posibilă amplificarea acestei mutaţii unice a ADN, utilizând oligonucleotide specifice ca promotori şi reacţia de polimerizare în lanţ (Polymerase Chain Reaction-PCR). Pentru acele cazuri, în care nu este cunoscută o translocaţie clasică, poate fi utilizată analiza PCR a lanţului IgH din regiunea CDR III. Prin această tehnică, se poate detecta o celulă tumorală din 10^5-10^6 celule normale. Astfel, în timp ce alte teste pot fi negative, PCR poate demonstra că sângele sau măduva osoasă sunt contaminate cu celule neoplazice. Aceste tehnici sunt în prezent comparate cu metodele de stadializare convenţionale. Având în vedere sensibilitatea lor, ele pot fi utile în evaluarea mai precisă a remisiunii complete şi, mai important, în decizia de a prelungi, întrerupe sau intensifica tratamentul. Pe de altă parte, prezenţa celulelor purtând t(14; 18) pare să nu implice în mod absolut recidiva şi progresia bolii. Unii indivizi normali, fără istoric de limfom, au celule care poartă t(14; 18), şi chiar pacienţii cu limfom în remisiune pentru mulţi ani pot avea asemenea celule. Sunt necesare date suplimentare pentru a evalua semnificaţia celulelor clonale detectate prin PCR.

CLASIFICARE ANATOMOPATOLOGICĂ Clasificarea histologică a limfoamelor non-Hodgkin se bazează pe evaluarea pattern-ului global al arhitecturii ganglionare, la fel ca şi pe clasificarea citologică a celulelor neoplazice. Este evident că imunofenotiparea, analiza genetică şi analiza citogenetică pot, în multe cazuri, să îmbunătăţească diagnosticul. Odată cu evoluţia tehnicilor diagnostice, se definesc un număr din ce în ce mai mare de entităţi histopatologice diferite. Multe dintre aceste entităţi sunt foarte rare. Astfel, a devenit necesar a se grupa unele limfoame pe baza istoriei lor naturale probabile. În timp, se anticipează că se vor dezvolta abordări terapeutice specializate pentru fiecare entitate. Tabelul 113-2 compară clasificările R.E.A.L., Working Formulation, Kiel modificat şi Rappaport. În practica clinică curentă, aceste scheme de clasificare sunt frecvent utilizate interschimbabil. Totuşi, nu este neapărat întotdeauna uşor de identificat corespondenţa dintre diferitele entităţi patologice. Spre exemplu, limfomul mantalei poate fi clasificat în 5 categorii în Working Formulation. Atributele cruciale ale diagnosticului patologic sunt acurateţea şi reproductibilitatea, deoarece s-a constatat că diagnosticul histologic oferă elemente prognostice critice asupra pattern-ului clinic al bolii, răspunsului la tratament şi prognosticului.

LIMFOAME INDOLENTE **Manifestări clinice şi istorie naturală** *Limfoame centro-foliculare* Limfoamele foliculare constituie aproximativ 50% din limfoamele non-Hodgkin; cele de grad I (cu celule mici clivate) sunt cele mai frecvente. Pacienţii se prezintă, de regulă, cu adenopatie periferică nedureroasă în regiunile cervicală, axilară, inghinală şi femurală. Pacienţii remarcă adeseori că adenopatia este prezentă pentru o lungă perioadă de timp, chiar ani de zile, interval în care ganglionii au variat în dimensiuni. Mai puţin tipic, se poate întâlni o hipertrofie a inelului Waldeyer şi a ganglionilor epitrohleeni. Unii pacienţi se prezintă cu formaţiuni abdominale şi retroperitoneale mari, cu sau fără semne de obstrucţie gastrointestinală şi/sau renală. Deşi pacienţii se prezintă cu unul sau mai multe sedii de boală ganglionară, explorările neinvazive demonstrează, de regulă, diseminarea extinsă a bolii, cu interesarea splinei şi măduvei osoase la mai mult de 80% din pacienţi. Interesarea măduvei în limfomul folicular prezintă un model de infiltrare paratrabeculară. Interesarea sângelui periferic se întâlneşte la aproximativ 20% din pacienţi, afectarea SNC este rară, deşi se poate întâlni interesarea epidurală. Spre deosebire de limfoamele agresive, aproximativ 20% din pacienţi se prezintă cu boală extraganglionară şi extramedulară şi mai puţin de 10% au simptome de tip B. Evoluţia bolii este destul de variabilă. Abordarea convenţională pentru majoritatea pacienţilor constă în a urmări timp de 3 ani fluctuaţiile bolii, fără a fi necesar vreun tratament. La pacienţii cu stadiul I sau stadiul II limitat, radioterapia locală poate asigura remisiuni pe termen lung sau chiar vindecarea. Unii pacienţi cu boală mai extinsă şi cu o creştere rapidă necesită tratament, deoarece mărirea masivă a ganglionilor sau organelor provoacă durere, obstrucţie limfatică, obstrucţie a organelor sau, mai rar, simptome neurologice. La momentul agravării bolii generalizate sau al creşterii rapide la nivelul unui singur sediu, trebuie luată în considerare rebiopsierea ganglionilor interesaţi. Un număr semnificativ de pacienţi cu boală rapid progresivă vor prezenta o „conversie“ sau „transformare“ într-un tip histologic mai agresiv, adeseori difuz cu celule mari. Această conversie se asociază cu achiziţia de anomalii genetice adiţionale şi se produce la aproximativ 7% din pacienţi, anual. Aproape toţi pacienţii cu limfom folicular, care decedează prin limfom, au suferit progresie histologică. Conversia histologică se asociază cu infiltrarea sediilor extraganglionare, dezvoltarea simptomelor sistemice şi cu un prognostic nefavorabil, deoarece tumora este mai puţin responsivă la tratament. Istoriceşte, atât intervalul liber de boală, cât şi supravieţuirea generală a pacienţilor cu limfom folicular nu s-au îmbunătăţit, în ciuda numeroaselor şi diferitelor abordări terapeutice. Deşi 40-80% din pacienţi intră în remisiune completă (stadializată neinvaziv) cu chimioterapie convenţională cu un singur agent sau cu o combinaţie agresivă, durata medie a remisiunii este între 2 şi 3 ani. Cu ocazia recăderii, pacienţii pot fi urmăriţi sau trataţi din nou; totuşi, supravieţuirea medie după prima recădere este de 5 ani. Pacienţii cu limfom non-Hodgkin folicular supravieţuiesc perioade lungi de timp, cu o durată medie globală de supravieţuire pentru stadiile III şi IV între 7 şi 9 ani. Gradul II (mixt, cu celule mici şi mari) poate să fie uşor diferit sub aspectul manifestărilor clinice. Infiltrarea măduvei osoase în momentul diagnosticului este mai puţin frecventă decât în gradul I (cu celule mici), dar se întâlnesc mai frecvent formaţiuni abdominale mari. Deoarece aceşti pacienţi, în general, evoluează mai rapid dacă nu sunt trataţi şi cum unele stadii sugerează că o subgrupă a acestor pacienţi poate fi vindecată cu tratament convenţional, în general, aceşti pacienţi nu sunt urmăriţi, ci sunt trataţi curând după diagnostic cu chimioterapie combinată.

Limfoamele zonei marginale Aceste limfoame apar la nivelul unor sedii ganglionare sau extraganglionare, fiind cunoscute ca limfoame cu celule B monocitoide sau, respectiv, limfoame MALT. O a treia boală înrudită, limfomul splenic (limfocite circulante viloase), se prezintă ca splenomegalie. Mulţi pacienţi cu limfoame ale zonei marginale se prezintă în stadiul I sau II de boală. Nu există predilecţie de vârstă pentru tumorile extraganglionare, care pot interesa tractul gastrointestinal, tractul respirator, glandele lacrimale şi salivare, tiroida, sânul sau plămânul, dar, de regulă, nu sângele şi măduva. Pacientul se poate prezenta cu ulcer peptic, dureri abdominale şi sindrom sicca (sindrom Sjögren). Evoluţia clinică a acestei afecţiuni este similară cu cea a limfoamelor foliculare indolente.

Mycosis fungoides Limfoamele cutanate cu celule T sunt boli ale adultului de vârstă medie, cu o uşoară predominanţă la bărbaţi. Variantele majore includ mycosis fungoides şi sindromul Sézary caracterizat prin interesarea sângelui periferic. Aceste boli se prezintă cu manifestări cutanate şi limfadenopatii şi are o evoluţie lentă. Mai târziu, pacienţii vor dezvolta o interesare hepatică, splenică, a tractului gastrointestinal, pulmonară şi renală. Infiltrarea măduvei osoase şi celule leucemice circulante (celule Sézary), de regulă în prezenţa eritrodermiei

generalizate, constituie, de asemenea, manifestări tardive frecvente. Supraviețuirea medie de la diagnostic este de aproximativ 10 ani, infecțiile fiind cea mai frecventă cauză de deces.

Rx TRATAMENT

Majoritatea pacienților cu limfoame non-Hodgkin indolente se prezintă cu boală avansată, mai puțin de 10% fiind în stadiul I/II. Pacienții în stadii precoce, tratați cu radioterapie, au un interval de 5 ani fără recăderi în proporție de 70-80%, cu supraviețuirea globală la 5 ani apropiindu-se de 100%. În stadiile precoce, chimioterapia izolată se utilizează rar, datorită răspunsului bun la iradiere al acestor tumori și datorită faptului că nu există un avantaj semnificativ al polichimioterapiei față de radioterapia locală.

Istoria naturală îndelungată a limfoamelor non-Hodgkin indolente și absența simptomelor la majoritatea pacienților în momentul diagnosticului a făcut ca abordarea inițială la unii dintre acești pacienți să constea doar în urmărire atentă. Avantajele acestei modalități de abordare includ o perioadă prelungită fără tratament, în care nu se vor selecta celule tumorale rezistente prin expunerea continuă la citostatice. În plus, se raportează remisie spontană cu durată mai lungă de un an la 23% din pacienți. Odată cu începerea tratamentului, aceste boli sunt foarte sensibile atât la chimioterapie cu un singur agent, cât și la polichimioterapie. Rata răspunsului complet, la pacienții anterior netratați, la un singur agent alchilant, cum ar fi ciclofosfamida sau clorambucilul, variază între 30 și 60 la sută, cu o durată medie a remisiunii de aproximativ 2 ani. Regimurile chimioterapice mai agresive produc mai rapid și în procent mai mare remisiune completă dar, din păcate, nu modifică în mod clar supraviețuirea globală a pacienților cu aceste boli. Încercările de a trata acești pacienți pe perioade mai lungi cu un singur agent chimioterapic sau inițierea unui tratament „de întreținere“ pe termen lung, de asemenea, nu au ameliorat supraviețuirea. La majoritatea pacienților, recăderile pot fi retratate cu succes; totuși, a treia și următoarele remisiuni se obțin mai greu și durata acestor remisiuni este, de regulă, mai redusă. Continuă să existe controverse în ceea ce privește implicațiile asupra prognosticului ale conversiei dintr-o formă histologică indolentă către una agresivă. Deși majoritatea pacienților se simt rău atunci când sunt tratați cu polichimioterapie, subgrupul pacienților cu boală sensibilă care realizează o remisiune completă (RC) pot să prezinte remisiune și supraviețuire prelungite. Alături de potențialul său curativ în stadiul I, radioterapia este utilizată frecvent în conjuncție cu terapia sistemică, pentru a trata sediile cu afectare voluminoasă și cu rol paleativ la nivelul sediilor simptomatice. Totuși, este controversat dacă adăugarea radioterapiei crește durata supraviețuirii fără boală. S-a raportat că un subgrup de pacienți cu limfom centro-folicular de gradul II (limfom mixt cu celule mici clivate și celule mari) prezintă remisiuni îndelungate și chiar posibilă vindecare după tratament cu polichimioterapie; totuși, acest fapt rămâne în continuare controversat. Combinațiile utilizate sunt fie ciclofosfamida, Oncovin (vincristin), prednison și procarbazină (C-MOPP) sau CHOP. Subtipul de limfom indolent asociat cu MALT, cunoscut ca limfom al zonei marginale extraganglionar, se tratează adesea chirurgical, cu sau fără radioterapie locală. Cum aceste boli tind să rămână localizate pentru perioade îndelungate înainte de a disemina sistemic, intervenția chirurgicală rămâne o abordare foarte eficientă. Pentru pacienții cu boală avansată, utilizarea chimioterapiei cu agenți alchilanți pentru limfoame MALT a fost puțin investigată, dar pare să fie eficientă în inducerea remisiunii. Limfomul gastric primitiv MALT asociat cu gastrita cu *H. pylori* răspunde la omeprazol și amoxicilină, sugerând că eradicarea iinfecției induce regresia limfomului. Din păcate, pentru majoritatea sediilor bolii nu s-a definit antigenul stimulant (dacă acesta există).

În tratamentul mycosis fungoides, se utilizează terapie locală și sistemică. Pacienții cu boală limitată la tegument pot fi vindecați cu iradiere cu fascicul de electroni. Tratamentul topic al leziunilor cutanate cu agenți chimioterapeutici, cum ar fi nitrogen muștar, poate induce remisiunea la maxim 90% din pacienții cu boală diseminată. Tratamentul sistemic cu mono- sau polichimioterapie poate induce rate înalte de răspuns (până la 80%), dar la pacienții cu boală avansată se întâlnesc puține remisiuni îndelungate. Psoralenii orali combinați cu raze ultraviolete induc adeseori remisiune parțială (RP). Interferonul a este un tratament paleativ eficient de linia a doua. Se investighează în continuare anticorpii monoclonali (neconjugați sau conjugați cu toxine sau radioizotopi), fototerapia extracorporală și inhibitorul deaminazei adenozinei, pentostatin. De asemenea, pot fi active fludarabina și cladribinul.

În stadiile avansate ale limfoamelor foliculare, se investighează o serie de agenți noi. Interferonul α este un agent activ. Câteva studii prospective randominzate au examinat rolul interferonului, adăugat polichimioterapiei, la pacienții cu stadiu avansat de boală și s-a evidențiat o prelungire semnificativă a duratei remisiunii. Totuși, prelungirea supraviețuirii a fost observată doar într-un singur studiu. Analogii purinici, cladribinul și fludaribina, induc răspunsuri la 40-50% din pacienții tratați anterior. Un anticorp anti-CD20 umanizat pare să inducă RP în 50% din cazuri și RC în 5-10% din cazuri, cu toxicitate redusă sau absentă.

Pentru a trata aceste boli, trebuie evaluate regimuri chimioterapice fie mai agresive, în doze mai mari, fie trebuie utilizate modalități terapeutice noi. Pacienții cu limfoame foliculare în stadii avansate se preconizează să fie tratați mai precoce cu chimioterapie agresivă, asociată cu iradiere ganglionară totală sau chimioterapie în doze mari și transplant de celule stem autologe. Aceste studii sugerează că este posibil să se obțină rate înalte de remisiune completă, de 80% sau mai mari. Totuși, impactul acestor studii asupra supraviețuirii pe termen lung, fără boală și asupra supraviețuirii globale rămâne incert, datorită perioadei limitate de urmărire.

LIMFOAME AGRESIVE **Manifestări clinice și istorie naturală** *Limfoame centrofoliculare (cu celule mari)* Deși arhitectura foliculară a acestor tumori este păstrată, aceste boli se comportă mult mai asemănător limfoamelor difuze cu celule B. Spre deosebire de alte limfoame foliculare, această variantă histologică prezintă mai rar infiltrarea măduvei și a ficatului și apare cu mase tumorale mari și, frecvent, afectare extraganglionară. În cazuri selectate, s-a raportat o rată limitată a vindecării. Limfoamele foliculare cu celule mari evoluează adeseori către limfoame difuze cu celule B.

Limfomul mantalei Această entitate a fost, de asemenea, denumită limfomul limfocitic intermediar difuz și limfomul centrocitic. Totuși, nu se dezvoltă din centrocite și nu s-a definit un stadiu „intermediar“ de diferențiere. Sediile tipice de interesare includ ganglionii limfatici, splina, ficatul, tractul gastrointestinal și măduva osoasă. Interesarea sângelui periferic se raportează la aproximativ 25% din pacienți la prezentare și simptomele sistemice de tip B se observă la aproximativ o treime din pacienți. Limfomul mantalei poate interesa orice regiune a tractului gastrointestinal, ocazional prezentându-se ca polipoză intestinală multiplă. Limfoamele cu pattern al mantalei, centre pseudoproliferative și rată scăzută a creșterii (expresie a Ki-67) se raportează a avea un prognostic mai bun, în timp ce cele cu o formă mai difuză și o rată mai înaltă a proliferării se crede că au un prognostic mai nefavorabil. Totuși, supraviețuirea medie este de 3 ani.

Limfoamele difuze cu celule B Pacienții, care în general sunt de vârstă medie sau mai bătrâni, se prezintă fie cu mărirea

ganglionilor (în special în regiunea cervicală şi abdomen), fie cu afectare extraganglionară (în tractul gastrointestinal, testicule, os, tiroidă, glande salivare, piele sau creier). Pe parcursul bolii, pot fi afectate ficatul, rinichiul şi plămânul. Limfomul difuz cu celule B este foarte invaziv, cu compresia locală a vaselor şi căilor aeriene, interesarea nervilor periferici şi liză osoasă. Deşi interesarea măduvei osoase se întâlneşte iniţial doar la 10-20 la sută din pacienţi, detectarea sa este importantă, datorită corelării strânse cu diseminarea secundară în SNC. Mai târziu, pe parcursul bolii, unii pacienţi prezintă atât infiltrare extinsă a măduvei osoase, cât şi afectare a sângelui periferic. Un subgrup de pacienţi se prezintă cu boală mediastinală predominantă, cunoscută ca limfomul mediastinal (timic) primitiv cu celule B. Limfomul mediastinal cu celule B afectează predominant femeile tinere şi este agresiv local.

Limfoame agresive cu celule T Aceste boli sunt rare şi constau dintr-un număr de entităţi histologice şi clinice distincte. Limfoamele cu celule T periferice, astfel numite pentru că au acelaşi imunofenotip ca şi celulele T din sângele periferic, sunt asemănătoare din punct de vedere clinic cu limfoamele difuze cu celule B mari. Limfomul cu celule T angioimunoblastic este o boală a adulţilor mai vârstnici, care se prezintă cu debut acut, cu limfadenopatie generalizată, rash, hepatosplenomegalie şi simptome de tip B. Anomaliile imunologice sunt frecvente şi includ plasmocitoză, hipergammaglobulinemie policlonală şi test Coombs pozitiv. Această boală este progresivă şi adeseori fatală, cu o supravieţuire medie de 30 de luni. Limfoamele angiocentrice se prezintă clinic ca două entităţi: (1) *limfom nazal cu celule T*, probabil asociat cu VEB şi cunoscut anterior ca granulomul letal al liniei mediane; şi (2) *limfom pulmonar angiocentric,* anterior încadrat în categoria granulomatozelor limfomatoide. Limfoamele nazale tind să fie agresive local şi recidivează local după tratament. Pacienţii cu enteropatie la gluten prezintă risc de dezvoltare a limfoamelor intestinale cu celule T. Acestea interesează în mod predominant ileonul. Aceste boli se prezintă cu dureri abdominale, ocluzie şi perforaţie şi rezecţia chirurgicală parţială este adeseori indicată în tratamentul lor. *Limfoamele cu celule mari anaplazice* sunt fie cu celule T, fie null. Aceste boli se prezintă cu manifestări extraganglionare, adeseori la nivelul pielii, dar şi ganglionare. Clinic, aceşti pacienţi se prezintă cu simptome similare celor din limfomul agresiv difuz cu celule B mari.

Limfoamele în cadrul SIDA Deşi nu constituie o entitate patologică separată, limfomul non-Hodgkin apare la 10-30% din pacienţii cu SIDA. În mod virtual, toate cazurile sunt difuze cu celule B mari sau de tip Burkitt. În aceste cazuri, interesarea extraganglionară este frecventă, sediile cele mai des afectate fiind SNC, măduva osoasă, ficatul şi tractul gastrointestinal. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu boală larg diseminată, cu mărirea rapidă a ganglionilor şi simptome B. Un subgrup se prezintă cu revărsate în seroase, fără tumoră. Limfomul primitiv al SNC – o boală cu supravieţuire scurtă – este frecvent la pacienţii cu SIDA avansat. Când este tratat cu cele mai agresive scheme de polichimioterapie, rezultatele sunt slabe, în mare parte datorită ratei crescute a mortalităţii prin infecţii intercurente asociate cu imunodeficienţă severă.

Rx TRATAMENT

Pentru a decide schema de tratament adecvată, clinicianul trebuie să cunoască histologia şi extinderea bolii. Majoritatea pacienţilor cu limfom cu histologie agresivă trebuie trataţi iniţial cu intenţie curativă. Alegerea terapiei poate fi influenţată de vârstă şi de prezenţa entităţilor morbide asociate (la nivel cardiac, renal, pulmonar, hepatic), care poate să marcheze semnificativ toxicitatea asupra organelor ţintă.

Tratamentul limfoamelor difuze cu celule B mari constituie unul dintre succesele majore ale chimioterapiei moderne. Primul regim terapeutic utilizat cu succes pentru această boală a fost C-MOPP, care a indus remisiunea completă la aproximativ 45% din pacienţi, cu o supravieţuire îndelungată fără boală la aproximativ o treime din pacienţi. Regimul CHOP realizează remisiuni complete la aproximativ 50% din pacienţi, cu supravieţuire îndelungată fără boală de 35%. Succesul cu aceste regimuri şi cu următoarele necesită atenţie la administrarea dozelor complete şi respectarea cât se poate de strictă a respectivelor scheme. În ultimii 15 ani, s-au făcut încercări de a îmbunătăţi procentul remisiunilor complete şi rata vindecării globale. S-au adăugat şi alţi agenţi celor din CHOP, incluzând bleomicina, metotrexatul, nitrogen muştarul, citozinarabinozidă şi etoposide (spre exemplu, M-BACOD, m-BACOD, ProMACE-MOPP, COP-BLAM, MACOP-B, ProMACE/CytaBOM). Cu aceste regimuri, rata remisiunii complete se apropie de 80% pentru cele mai agresive regimuri. Totuşi, reacţiile adverse sunt, de asemenea, mai importante (spre exemplu, infecţii, precum şi complicaţii cardiace şi pulmonare). În cadrul studiilor individuale instituţionale, rezultatele unora dintre aceste regimuri de generaţia a treia au fost net superioare faţă de CHOP, aproximativ 70% din pacienţi părând vindecaţi. Totuşi, un studiu randomizat multi-instituţional, comparând CHOP cu m-BACOD, ProMACE/CytaBOM sau MACOP-B, nu a găsit nici o diferenţă în ceea ce priveşte supravieţuirea globală, rata răspunsului sau intervalul de timp până la eşecul tratamentului între cele patru braţe terapeutice. Încrederea în acest studiu este subminată de o scădere cu 30% a ratei RC faţă de cea preconizată obţinută cu MACOP-B şi ProMACE/CytaBOM. Tratamentul de întreţinere prelungit nu a îmbunătăţit supravieţuirea globală. O proporţie semnificativă din pacienţii cu limfom difuz agresiv au peste 60 de ani, iar evoluţia pacienţilor peste 60 de ani este mai nefavorabilă decât la pacienţii tineri. Motivele acestor diferenţe pot fi în legătură cu tratamentul mai puţin intensiv, ca şi cu prezenţa altor boli. În unele studii, s-a raportat un număr crescut de decese nelegate de limfom sau de tratament, în timp ce în altele s-a raportat o mortalitate crescută datorată tratamentului. Încercările de a modifica regimurile terapeutice şi de a îmbunătăţi tratamentul suportiv pot ameliora rezultatele tratamentului limfoamelor agresive la pacienţii vârstnici. În trecut, pacienţii selectaţi cu limfoame localizate agresive difuze cu celule B mari au fost trataţi cu radioterapia locală, 50-60% supravieţuind îndelungat fără boală; totuşi, utilizarea a 4 cicluri de chimioterapie cu iradiere locală realizează vindecarea la 85-90% din astfel de pacienţi. Iradierea locală poate, de asemenea, să îmbunătăţească efectul chimioterapiei asupra limfoamelor nazale agresive cu celule T, care au capacitatea de a recidiva local. Totuşi, pentru marea majoritate a pacienţilor cu limfom agresiv, radioterapia nu are vreun beneficiu dovedit.

Limfoamele din SIDA sunt printre cele mai agresive dintre limfoame. Studiile iniţiale cu regimuri agresive au condus la rezultate deprimante, doar o treime din pacienţi realizând remisiunea completă, cu o frevenţă înaltă a recăderilor la nivelul SNC şi a infecţiilor oportuniste. Studiile ulterioare, utilizând doze modificate de chimioterapie şi profilaxie la nivelul SNC, au obţinut rate ale RC de 50%, cu o supravieţuire medie de 15 luni la pacienţii cu remisiune completă. Cum neutropenia era o problemă majoră chiar în tratamentele cu doze modificate, adăugarea de factori de stimulare a hematopoieziei a permis creştera tolerabilă a dozelor de citostatice. Rata răspunsului pare să fie determinată de factori clinici, incluzând istoricul de SIDA, numărul de CD4 şi indicele de performanţă. Pentru pacienţii care nu răspund sau care prezintă recădere, rezultatele tratamentului de salvare sunt precare, cu supravieţuire scurtă.

Factori de prognostic *FACTORI CLINICI DE PROGNOSTIC* Indiscutabil, răspunsul la tratament este unul dintre cei mai

importanți indici prognostici, mai ales la pacienții cu limfom non-Hodgkin agresiv. Pacienții cu limfom non-Hodgkin agresiv care nu răspund la tratamentul de primă linie au, în general, o supraviețuire foarte scurtă. Dimpotrivă, pacienții cu limfom difuz cu celule B care ating rapid o remisiune clinică completă au o probabilitate de 70-80% de supraviețuire îndelungată fără boală.

Analiza unui grup mare (2031) de pacienți cu limfoame non-Hodgkin agresive, majoritatea limfoame difuze cu celule B mari, a dus la stabilirea unui model de factori prognostici care să se aplice atât limfoamelor indolente, cât și celor agresive. Pentru toți pacienții studiați, s-a examinat un număr mare de factori; vârsta (≤ 60 vs. > 60), LDH seric (normal vs. > 1 x normal), indicele de performanță (0 sau 1 vs. 2-4), stadiu (I sau II vs. III sau IV) și interesarea extraganglionară (≤ 1 sediu vs. > 1 sediu) s-au dovedit factori de prognostic independenți pentru supraviețuirea globală. Pentru pacienții sub 60 de ani, doar stadiul, LDH și indicele de performanță a avut importanță prognostică. În ceea ce privește supraviețuirea fără recăderi, parametrii importanți de predicție a evoluției au fost vârsta, stadiul și indicele de performanță. Aceste date au permis identificarea a 4 grupe de risc, pe baza numărului de factori de risc: risc redus, fără nici un factor sau cu un factor; risc redus-intermediar cu 2 factori, risc înalt-intermediar cu 3 factori și risc înalt cu 4 sau 5 factori (tabelule 113-9).

FACTORI PROGNOSTICI DE LABORATOR Markerii proliferării celulare, cum ar fi expresia proteinelor specifice (Ki 67, PCNA) și captarea timidinei, se asociază cu o supraviețuire scăzută. În mod similar, rămâne neclar dacă expresia anumitor markeri ai suprafeței celulare, cum ar fi moleculele de adeziune sau antigenele celulelor T sau B, se asociază cu manifestările clinice sau cu evoluția. Nivele înalte ale β_2-microglobulinei serice se asociază cu un prognostic nefavorabil. S-a raportat că unele anomalii cromozomiale influențează prognosticul: absența metafazelor normale, complexitatea cariotipului, prezența anomaliilor cromozomiale specifice, cum ar fi t (8; 14), anomaliile brațului scurt al cromozomului 1, trisomia 7, trisomia 18, delețiile cromozomului 6 și prezența anomaliilor cromozomului 17. Rearanjametul genei *bcl*-6, prezent în aproximativ o treime din limfoamele difuze cu celule B mari, poate fi un factor independent de prognostic favorabil.

SEMNIFICAȚIA BOLII REZIDUALE MINIME În urma tratamentului agresiv al pacienților cu limfom folicular cu doze mari de terapie ablativă și TMO autologă, acei pacienți la care lipsește în mod constant translocația genei *bcl*-2 în măduva osoasă și în sângele periferic au un timp de supraviețuire fără boală semnificativ crescut față de pacienții cu boală detectabilă prin PCR. Prezența celulelor anormale după tratamentul limfomului agresiv poate, de asemenea, să anticipeze recăderea. Se evaluează semnificația răspunsului complet „molecular" în comparație cu criteriile clinice uzuale pentru răspunsul complet. În mod curent, aprecierea moleculară a remisiunii constituie un instrument de cercetare.

Chimioterapia de salvare Prognosticul pacienților cu limfom non-Hodgkin de grad intermediar sau înalt de malignitate, care nu realizează o remisiune completă sau care prezintă o recădere după terapia agresivă, este precar. Pentru a induce remisiunea la astfel de pacienți, se utilizează chimioterapie de salvare cu droguri ca citozinarabinozidă, cisplatin, etoposide, ifosfamide, ca agenți unici sau în combinații. În funcție de histologie și regimul utilizat, aproximativ 20-30% din pacienți realizează remisiune completă după terapia de salvare în doze convenționale, cu remisiuni parțiale în alte 30% din cazuri. Din păcate, aceste remisiuni tind să fie scurte (aproximativ 2-6 luni), cu mai puțin de 3% din pacienți în remisiune peste 2 ani.

Tabelul 113-9

Indexul internațional și prognosticul în limfomul non-Hodgkin agresiv difuz

Grupe de risc (Pacienți de toate vârstele)	Factori de risc*	Distribuția cazurilor %	Rata răspunsului complet, %	Rata supraviețuirii la 5 ani, %
Redus	0, 1	35	87	73
Redus-intermediar	2	27	67	51
Redus-intermediar	3	22	55	43
Înalt	4, 5	16	44	26

* Vârsta (≤ 60 vs. > 60); LDH seric (normal vs. > 1 x normal); indice de performanță (0 sau 1 vs. 2-4); stadiu (I sau II vs. III sau IV); și interesarea extraganglionară (≤ 1 sediu vs. > 1 sediu)
SURSA: Adaptat după Shipp.

Transplantul de măduvă osoasă (TMO) Pacienții cu boală rezistentă la regimurile terapeutice convenționale sau de salvare pot totuși să intre în remisiune completă cu doze foarte mari de chimioterapie sau cu combinații între chimioterapie în doze mari și radioterapie. În limfoamele non-Hodgkin, chiar după recădere, persistă o curbă abruptă doză-răspuns. Această abordare terapeutică este complicată de mielosupresia importantă și prelungită. Măduva osoasă, ca sursă de celule stem hematopoietice, poate fi infuzată de la un geamăn identic (singenic), de la o rudă compatibilă HLA (alogenic) sau de la pacient (autolog). Alternativ, celulele stem hematopoietice pot fi izolate din sângele periferic. Marea majoritate a transplanturilor pentru pacienții cu limfom s-au efectuat cu celule stem autologe. Transplantul de celule stem a devenit larg răspândit în tratamentul pacienților cu limfom non-Hodgkin refractar sau în recădere. Pacienții a căror boală nu a răspuns niciodată la tratamentul primar nu sunt salvați în prezent prin această metodă. După recădere, mai puțin de 15% din pacienții a căror boală este rezistentă la toate formele de terapie de salvare prezintă un timp de supraviețuire îndelungat fără boală. Dimpotrivă, aproximativ 40% din pacienții a căror boală răspunde încă la tratament prezintă supraviețuire îndelungată fără boală cu doze mari de terapie și TMO. Terapia în doze mari și TMO autologă sunt superioare terapiei de salvare în doze convenționale cu DHAP (cisplatin, citarabină, dexametazonă) în recăderile la pacienții cu limfom difuz cu celule B mari. În timp ce majoritatea pacienților supuși TMO prezintă grad intermediar și înalt de limfom non-Hodgkin, studiile la cei cu limfom de grad redus de malignitate sugerează că un subgrup de pacienți prezintă supraviețuire îndelungată fără boală. Primele studii cu TMO au raportat decese legate de tratament în proporție de 20-30%; totuși, dacă sunt tratați pacienții fără asocieri morbide, această mortalitate scade semnificativ, la mai puțin de 5%. Utilizarea factorilor de creștere hematopoietici pentru a grăbi recuperarea celulelor mieloide a scăzut, de asemenea, în mod semnificativ, morbiditatea și durata spitalizării după tratamentul cu doze mari și transplantul de celule stem.

Mortalitatea redusă legată de tratament a făcut ca unele grupuri să utilizeze terapie cu doze mari pentru consolidare la pacienții cu limfoame non-Hodgkin cu prognostic nefavorabil, aflați în prima remisiune. Pacienții cu risc înalt de recădere după terapia convențională au o supraviețuire fără boală mai îndelungată cu TMO autologă de consolidare decât cu tratament convențional izolat. Deși această modalitate este capabilă să vindece unii pacienți cu recădere a limfoamelor non-Hodgkin, rămân încă multe semne de întrebare în ceea ce privește regimul terapeutic optim, momentul transplantului, sursa de celule stem hematopoietice, nevoia de a purifica măduva autologă și metodele de a minimaliza morbiditatea și mortalitatea.

Modalități terapeutice noi Deși s-au făcut pași mari în tratamentul limfomului non-Hodgkin cu terapii convenționale de salvare și în doze mari ablative, mulți pacienți

nu sunt vindecați. Totuși, spre deosebire de multe alte cancere, mulți pacienți pot realiza o remisiune completă. Aceasta sugerează că obstacolul major în vindecare îl constituie subpopulația de celule neoplazice rezistente. Există un număr de noi mijloace de tratament al limfoamelor non-Hodgkin, care pot depăși această rezistență. Există un număr din ce în ce mai mare de citokine care pot fi citostatice sau citotoxice pentru celulele neoplazice. Anticorpii monoclonali (neconjugați, conjugați cu toxine sau cu radionuclizi) sunt folosiți în tratamentul pacienților cu limfoame non-Hodgkin. Anticorpii monoclonali împotriva celulei B (anti CD 20) conjugați cu ^{131}I au dat rezultate promițătoare, dar au fost urmăriți pe timp scurt. Limfocitele sau celulele NK activate, endogene sau exogene, pot fi utilizate pentru a ataca celulele limfomatoase în mod specific. Se efectuează studii clinice cu infuzia de citokine (cum ar fi IL-22), care mărește imunitatea antitumorală și care poate avea rol în statusurile cu boală minimă. De asemenea, se află în studiu vaccinuri care utilizează idiotipul Ig tumoral, pentru a induce imunitate specifică împotriva celulelor tumorale reziduale. O altă metodă constă în a modifica celule tumorale, astfel încât să devină mai imunogenice și mai susceptibile la mecanismele efectoare endogene.

LEUCEMIA ACUTĂ/LIMFOMUL

MANIFESTĂRI CLINICE ȘI ISTORIE NATURALĂ

Leucemia limfoblastică Pacienții cu leucemie limfoblastică se prezintă cu semne și simptome de insuficiență medulară. Acestea includ paloare și astenie, sângerări și echimoze și febră și infecții – datorate, respectiv, anemiei, trombocitopeniei și neutropeniei. Riscul de sângerare crește când trombocitele sunt mai puține de 20 x 30^3/ml și interesează adeseori tegumentul și mucoasele. Odată cu practicarea transfuziei de trombocite, hemoragia nu mai constituie o cauză majoră de deces, deși alloimunizarea poate limita susținerea optimă cu trombocite a pacienților, mai ales atunci când pacienții au primit transfuzii masive. Riscul crescut de infecții apare când numărul absolut de neutrofile este mai mic de 500/ml și constituie principala cauză de deces. Pacienții febrili trebuie tratați prompt cu antibiotice cu spectru larg și acestea trebuie continuate până la rezolvarea neutropeniei. Infecțiile interesează cel mai frecvent sedii mucoase, cum ar fi faringele și aria perianală, precum și plămânii și tegumentul (în special la nivelul abordurilor intravenoase). Cele mai frecvente microorganisme bacteriene sunt *Staphylococcus* spp. și germenii gram-negativi. Pacienții în recădere sau sub tratament, mai ales sub antibiotice cu spectru larg, sunt susceptibili la infecții oportuniste, cum ar fi cele cu bacterii anaerobe, levuri (*Candida* spp.), fungi (*Aspergillus*, *Mucor*, *Pneumocystis*) și virusuri (cum ar fi virusurile herpetice).

Pacienții cu LAL se pot prezenta cu infiltrarea splinei, ganglionilor limfatici, ficatului, tegumentului sau SNC (care este, în special, sediul recăderii). Pacienții cu meningită leucemică se prezintă, în general, cu cefalee, greață și paralizii de nervi cranieni. Interesarea testiculului, ca sediu extramedular de recădere, nu este neobișnuită. O masă tumorală mediastinală constituie o modalitate frecventă de prezentare a leucemiei/limfomului cu celule T limfoblastice (vezi mai jos). Durerea osoasă, în mod special sensibilitatea sternală, se întâlnește la mulți pacienți cu leucemie limfoblastică.

La pacienții cu LAL, apar o serie de anomalii metabolice. Nefropatia urică este cauzată de turnover-ul rapid al celulelor leucemice. Aceasta este agravată de deshidratare, acidoză, precum și de tratamentul care duce la liza celulelor tumorale. Hidratarea, alcalinizarea urinii și allopurinolul pot preveni nefropatia urică. La pacienții cu LAL, pot apare atât hipokalemia, cât și hiperkalemia. Nu se cunoaște cauza hipokalemiei în LAL, dar aceasta pare să fie produsă de un defect tubular renal necunoscut. Hiperkalemia se întâlnește alături de hipocalcemie și hiperfosfatemie, ca parte a sindromului de liză tumorală consecutiv inițierii tratamentului (vezi capitolul 104). Acest sindrom este cel mai frecvent întâlnit în LAL L3/limfom Burkitt și este agravat de insuficiența renală. Pentru a diagnostica leucemia acută, trebuie să fie interesată măduva osoasă cu un procent de peste 30% limfoblaști, deși un număr similar de blaști în sângele periferic, de asemenea, pune diagnosticul. Există anumite relații între imunofenotip, subtipul de LAL și manifestările clinice. Pacienții cu LAL cu celule pre-B (în French-American-British L_1, L_2), LAL „clasică“ a copilului, adesea au splenomegalie și rareori numărul de leucocite peste 25000/ml. LAL cu celule T (L_1, L_2) predomină la bărbați și afectează mai ales SNC și mediastinul. LAL cu celule B (L_3) are adeseori manifestări extramedulare cu anomalii metabolice. Distribuția subtipurilor de LAL diferă la adulți față de copii. Spre deosebire de LAL a copilului, unde morfologia de tip L_1 este mai frecventă, L_2 este cel mai întâlnit subtip la adulți. De asemenea, fenotipul T este mai frecvent la adulți (20% din cazuri) decât la copii. În final, t (9; 22) se întâlnește la aproximativ 20% din adulți, dar este rară în LAL la copii.

Limfomul limfoblastic cu precursori ai celulei T/celulei B Deși limfoamele limfoblastice reprezintă un subgrup major al limfoamelor non-Hodgkin la copil, ele sunt mult mai puțin frecvente la adulți (mai puțin de 5% din limfoamele non-Hodgkin la adulți). Astfel de pacienți sunt, de regulă, bărbați între 20 și 30 de ani, care se prezintă cu limfadenopatie în regiunile cervicală, supraclaviculară și axilară (50%) sau cu masă tumorală mediastinală (50-70%). La majoritatea pacienților, masa tumorală mediastinală este anterioară, > 10 cm, este simptomatică, adeseori cu sindrom de venă cavă superioară, și se asociază cu revărsate pleurale. Mai puțin frecvent, pacienții se prezintă cu boală extraganglionară (de exmplu, interesare cutanată, testiculară sau osoasă). Mai mult de 90% din pacienți, se prezintă cu boală în stadiul III sau IV și jumătate au simptome de tip B. Deși măduva osoasă poate fi normală la prezentare, aproximativ 60% din pacienți dezvoltă infiltrare a măduvei osoase și ulterior o fază leucemică ce nu se poate deosebi de LAL cu celule T. Înainte de tratamentul curent agresiv similar celui din leucemia acută, această boală ducea rapid la deces.

Limfomul Burkitt Limfomul Burkitt este o tumoră a copilului, care se prezintă sub două forme clinice majore. Forma endemică (africană) se prezintă, în general, ca o tumoră a maxilarului sau abdominală, care diseminează către sedii extraganglionare, în special în măduva osoasă și meninge. Forma nonendemică (americană) se prezintă cu afectare abdominală masivă, ascită, interesarea tegumentului, osului și ganglionilor periferici. Ca și forma africană, de asemenea, diseminează în măduva osoasă și SNC (deși mai puțin decât în forma africană). Înainte de regimurile terapeutice agresive, toți copii mureau rapid. Aceste tumori se tratează acum cu regimuri chimioterapeutice foarte agresive, cu rezultate mai bune. Limfomul Burkitt este neobișnuit la adulți, dar se întâlnește ocazional la pacienții până la 35 de ani. Dimpotrivă, limfoamele Burkitt-like de grad înalt sunt eterogene și agresive și se prezintă adeseori ca și limfoamele difuze cu celule B mari în sedii extraganglionare. Limfomul Burkitt-like se comportă mai mult ca un limfom difuz cu celule mari.

Leucemia/limfomul cu celule T a adultului Această entitate a fost observată în sud-vestul Japoniei, în insulele Caraibe și la negrii din sud-estul Statelor Unite și este asociat cu retrovirusul HTLV-1. Leucemia/limfomul cu celule T al adultului [adult T cell leukemia/lymphoma (ATLL)] se prezintă cu limfadenopatie generalizată, hepatosplenomegalie, infiltrare cutanată, hipercalcemie, leziuni litice osoase, LDH seric crescut și leucemie caracterizată prin celule T CD4+ pleiomorfice. Leziunile cutanate pot varia de la papule la plăgi, tumori și

ulcerații. Interesarea măduvei nu este marcată, iar anemia și trombocitopenia nu sunt frecvente. Această boală are o evoluție fulminantă și istoria sa naturală poate fi prea puțin modificată de polichimioterapia agresivă. Deși 50-70% din pacienți vor realiza o remisiune completă, durata medie a remisiunii este de aproximativ 12 luni. Incidența infecțiilor, adesea oportuniste, este foarte mare la pacienții cu ATLL, datorită imunodeficienței marcate la acești pacienți infectați cu HTLV1. De asemenea, a fost descrisă o formă cronică cu leziuni cutanate, limfocitoză ușoară, fără un număr semnificativ de blaști circulanți, și cu absența hepatosplenomegaliei sau limfadenopatiei. Acești pacienți pot supraviețui ani de zile înainte de convertirea într-o formă mai agresivă de boală.

Rx TRATAMENT

Deși deosebirea clinică dintre leucemia limfoblastică și limfom se bazează pe proporția interesării măduvei osoase, ambele boli necesită terapie agresivă similară de inducție, consolidare, profilaxie la nivelul SNC și tratament de întreținere. Prin acest mod de abordare, 40% sau chiar mai mult din pacienți sunt vindecați. Terapia optimă de inducție pentru adulții cu LAL trebuie să includă antraciclina, alături de vincristin și prednison (L-asparaginază). Aceasta îmbunătățește rata RC de la 50% chiar până la 85% în unele studii. Utilizarea unor regimuri de inducție mai intensive nu a adus un beneficiu semnificativ. Odată realizată RC, terapia postremisiune (care în unele studii este foarte intensivă) este hotărâtoare pentru creșterea duratei RC la pacienții cu LAL. Profilaxia pentru determinările SNC este preferabil să fie administrată mai devreme decât tardiv, în perioada terapiei postremisiune. Metodele eficiente de profilaxie constau în iradierea craniană, cu administrarea intratecală de metotrexat sau metrotexat intratecal și sistemic în doze mari. Terapia de întreținere, care durează aproximativ 2 ani, similar celei administrate la copii, include, în general, metotrexat, 6-mercaptopurina, vincristin și prednison. Totuși, durata optimă și intensitatea terapiei de întreținere la adulți sunt neclare.

Limfomul limfoblastic cu celule T sau B la adulți se tratează cu un oarecare succes, deși inferior celui întâlnit la copii. Atunci când sunt tratați cu regimuri care inițial au fost dezvoltate pentru LAL la copii, cu terapie intratecală, s-a raportat că aproximativ 40% din adulți supraviețuiesc până la 5 ani. Profilaxia la nivelul SNC este hotărâtoare în tratamentul acestor boli, deoarece SNC este un sediu consacrat pentru recurență. În mod similar, limfomul Burkitt la adulți se tratează cu regimuri destinate populației pediatrice, care presupune utilizarea unor doze mari de ciclofosfamidă, citozin arabinozid și profilaxia SNC cu metotrexat. Rata vindecării este de aproximativ 60% în centrele cu experiență.

Factori de prognostic La fel ca și în cazul limfomului non-Hodgkin, vârsta rămâne un factor de prognostic independent în LAL, adulții mai vârstnici(> 35) având un prognostic mai nefavorabil. Alți factori de prognostic nefavorabil includ întârzierea în instalarea RC, fenotipul celulelor B (L3 sau morfologie de tip Burkitt); număr mare de leucocite la prezentare (> 50000/ml); prezența anumitor anomalii citogenetice, mai ales t (9; 22), t (8; 14), t (1; 19) și t (4; 11). Fenotipul celulelor T era considerat mai demult a fi un factor de prognostic nefavorabil, deși, cu regimuri de inducție mai intensive, prognosticul pacienților cu LAL cu celule T (LAL-T) nu este mai nefavorabil decât pentru cei cu LAL cu celule B. Odată cu identificarea acestor factori de prognostic, s-au elaborat regimuri terapeutice distincte pentru pacienții cu acele subtipuri de LAL cu prognostic precar. Accentul major s-a pus pe terapia mieloablativă pentru pacienții cu donori de măduvă adecvați.

Tratamentul recurenței LAL și rolul TMO În ciuda terapiei postremisiune și a profilaxiei SNC, durata remisiei la adulții cu LAL este mai scurtă decât la copii. Prognosticul pacienților care eșuează în a atinge remisiunea sau care prezintă recădere sub tratament este foarte precar. Deși se pot obține remisiuni secundare, acestea sunt, de regulă, de foarte scurtă durată. Pacienții în recădere după întreținere au posibilitate mai mare de a atinge o remisiune secundară, dar în mod virtual toți recad. Pacienții care au o recădere izolată extramedulară, cum ar fi în SNC sau testicul, sunt tratați cu iradiere și terapie intratecală sau, respectiv, iradiere, dar ei trebuie să primească, de asemenea, o cură de reinducție, pentru a preveni recăderea sistemică. În general, datorită prognosticului nefavorabil al pacienților adulți cu LAL în recădere, este de luat în considerare TMO. Pentru anumiți pacienți selectați aflați în remisiune secundară după TMO de la un donor compatibil, supraviețuirea pe termen lung, fără leucemie, este de 20-30%.

Rolul TMO alogenică la adulții cu LAL în prima remisiune este neclar. Din studiile retrospective și prospective se pare că perioada de supraviețuire, fără boală, de 3 ani este similară după chimioterapie și TMO alogenic – în jur de 45%. Totuși, selecția pacienților, mortalitatea mult crescută legată de transplant și recăderile tardive după chimioterapia izolată au contribuit la incapacitatea de a defini necesitatea transplantului. Pacienții cu citogenetică nefavorabilă, morfologie L3 și un număr foarte mare de leucocite la prezentare trebuie luați în considerare pentru transplant alogenic în decursul primei remisiuni. Spre exemplu, pacienții cu LAL cu t (9; 22) (o boală care s-a detașat de LGC Ph+), care au un prognostic nefavorabil doar cu chimioterapie, prezintă o supraviețuire fără boală de 38% cu TMO. Rezultate similare se raportează în ceea ce privește pacienții cu LAL cu t (4; 11). Pentru pacienții fără donori alogenici adecvați sau cu rude incompatibile se realizează tratament în doze mari, urmat de grefă cu măduvă autologă fie purificată, fie nepurificată. La pacienți bine selectați, supraviețuirea îndelungată, fără leucemie, cu TMO autologă, în a doua remisiune este de aproximativ 30%. Deși mortalitatea legată de tratament, în aceste studii, este semnificativ redusă față de transplanturile alogenice, persistă o rată înaltă a recăderii la pacienții supuși transplantului autolog, datorată în parte absenței reacției grefă contra tumoră.

BOALA HODGKIN

ORIGINEA CELULARĂ A CELULEI REED-STERNBERG DIN BOALA HODGKIN Pentru diagnosticul bolii Hodgkin, este necesară prezența celulei Reed-Sternberg (RS), într-un mediu citoarhitectural adecvat. În țesuturile afectate de boala Hodgkin, majoritatea celulelor constă în limfocite mici, cu fenotip de celulă T matură (CD2, CD3, CD4 > CD8, CD5), alături de un număr variabil de celule B. Celulele RS și variantele lor pot fi deosebite de celulele neoplazice ale majorității limfoamelor non-Hodgkin prin absența pattern-ului caracteristic de expresie a antigenelor asociate celulelor B și T. Excepția o constituie boala Hodgkin cu predominanță limfocitară; celulele maligne, în acest subgrup, exprimă markeri ai celulei B. Celula RS în boala Hodgkin cu predominanță limfocitară exprimă, de asemenea, antigenul comun leucocitar (CD45RB), în timp ce celulele RS în alte subtipuri ale bolii Hodgkin sunt CD45RB negative.

Doi dintre antigenii exprimați pe suprafața celulei RS s-au dovedit utili pentru diagnostic. Primul este CD15 (identificat cu ajutorul anticorpilor monoclonali $LeuM_1$), care este antigenul de grup sangvin Lewis și funcționează ca receptor de adeziune. CD15 este exprimat pe suprafața celulelor RS în toate subtipurile bolii Hodgkin, cu excepția variantei cu predominanță limfocitară. Al doilea antigen este antigenul CD30 (K_i-1), care este prezent, în mod virtual, pe toate celulele RS. Antigenul CD30 este, de asemenea, exprimat pe unele celule B activate, celule T

activate, celule dendritice, linii celulare transformate de VEB și celule tumorale izolate de la unii pacienți cu limfom cu celule mari anaplazice.

Studiile moleculare ale populațiilor îmbogățite de celule RS și studiile de hibridizare in situ au obținut rezultate contradictorii privind originea acestor celule. Celulele RS pot avea rearanjări monoclonale sau policlonale ale genelor imunoglobulinelor. În unele cazuri, s-au demonstrat rearanjări pentru lanțurile β ale receptorului celulelor T. Studii de finețe privind hibridizarea in situ au identificat o formă clonală a genomului VEB în celulele RS în aproximativ 30% din cazurile examinate. Aceste date susțin un rol al VEB în unele cazuri de boală Hodgkin, de regulă subtipul cu celularitate mixtă. Celulele RS sunt, cu siguranță, de origine hematopoietică, dar identificarea seriei specifice este dificilă. Boala Hodgkin este o boală eterogenă, derivată din subpopulații de celule limfohematopoietice activate. Deosebirea dintre comportamentul biologic și clinic (tabelul 113-1) al limfoamelor Hodgkin și non-Hodgkin poate constitui o reflectare a originii lor celulare diferite.

EPIDEMIOLOGIE ȘI ETIOLOGIE În Statele Unite, sunt diagnosticate anual aproximativ 7500 de cazuri noi de boală Hodgkin. În limfoamele non-Hodgkin, există o creștere liniară a incidenței cu vârsta. Dimpotrivă, în boala Hodgkin, curba incidenței în funcție de vârstă este caracteristic bimodală, cu un vârf inițial la adulții tineri (15-30 ani) și cu un al doilea vârf după vârsta de 50 ani. Totuși, în Japonia, lipsește vârful timpuriu, iar în unele țări din lumea a treia există o deviere a primului vârf către copilărie, ca și o deviere a histologiei de la tipul cu scleroză nodulară spre cel cu celularitate mixtă și predominanță limfocitară. Boala Hodgkin este mai frecventă la bărbați și, atunci când curba incidenței în funcție de vârstă este comparată cu distribuția pe sexe a pacienților, prevalența crescută la sexul masculin este mai evidentă la adulții tineri. Un număr disproporționat de pacienți din primul vârf prezintă o histologie cu scleroză nodulară. În boala Hodgkin a copilului, această predominanță la sexul masculin este chiar și mai izbitoare, peste 80% dintre pacienți aparținând acestui sex. Acest fapt i-a condus pe unii cercetători la emiterea ipotezei unei susceptibilități crescute, legată genetic de sex sau hormonală.

Boala Hodgkin este de 99 de ori mai frecventă la gemenii monozigoți decât în populația generală, alimentând suspiciunea unei contribuții genetice.

Deși controversată, a fost raportată aglomerarea pacienților cu boala Hodgkin în aceeași familie. Un risc crescut a fost asociat cu un număr mic de frați, locuință pentru o familie unică, un număr scăzut de colegi de joacă, ordinea nașterii, frați cu boală Hodgkin, tonsilectomie și unele antigene HLA. Aceste descoperiri au sugerat că boala Hodgkin este produsă de un virus ce posedă un potențial oncogen scăzut, dar care crește cu vârsta de la momentul infecției. Totuși, studii exhaustive nu au demonstrat nimic în acest sens. Există dovezi puternice în ceea ce privește rolul VEB în patogenia bolii la un subgrup din cazuri. Genomul VEB este prezent și este monoclonal în unele cazuri, în funcție de subtipul histologic: 60% cu celularitate mixtă, 30% cu scleroză nodulară și cu depleție limfocitară. Aceste observații sugerează că factori genetici și de mediu pot fi asociați cu dezvoltarea acestei afecțiuni. Ca și în limfoamele non-Hodgkin, pacienții cu imunodeficiențe și boli autoimune au un risc crescut de boală Hodgkin (vezi tabelul 113-5). Spre deosebire de limfoamele non-Hodgkin, în care sunt frecvente delețiile cromozomiale și translocațiile, studiile citogenetice au găsit rar anomalii hiperdiploide clonale în celulele neoplazice CD30+ ale bolii Hodgkin, deși aneuploidia este comună.

ASPECTE CLINICE ȘI DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Boala Hodgkin se prezintă, de obicei, ca o afecțiune localizată, ce invadează consecutiv structurile limfoide și, în final, diseminează la țesuturile nonlimfoide, cu o evoluție potențial fatală. Boala Hodgkin se prezintă, de obicei, cu o masă sau grup de ganglioni recent apărută, care sunt fermi, mobili și de obicei nedureroși. Aproximativ o jumătate din pacienți se prezintă cu adenopatii la nivelul gâtului sau zonei supraclaviculare, iar peste 70% din pacienți prezintă o mărire a ganglionilor limfatici superficiali. Deoarece aceștia sunt deseori nedureroși, detectarea lor de către pacient poate întârzia, până când ganglionii limfatici devin mari. Aproximativ 60% din pacienți se prezintă cu adenopatie mediastinală. Aceasta este uneori detectată inițial pe o radiografie toracică de rutină. Ganglionii afectați în boala Hodgkin tind să fie afectați centripet sau axial, în contrast cu cei din limfoamele non-Hodgkin, care au o tendință centrifugă, implicând ganglionii epitrohleari, inelul Waldeyer și ganglionii abdominali. La 2-5% din pacienți, ganglionii limfatici sau alte țesuturi afectate de boala Hodgkin pot deveni dureroși după ingestia băuturilor alcoolice. Creșterea ganglionilor limfatici poate fi foarte variabilă; unele leziuni pot rămâne stabile pentru lungi perioade de timp, dar poate să apară, de asemenea, regresia spontană și temporară a unor ganglioni.

Majoritatea pacienților cu boală Hodgkin se prezintă fără sau cu puține simptome legate de boala lor. Totuși, 25-30% din pacienți au unele simptome generale; cel mai comun este o febră moderată, care poate fi asociată cu transpirații nocturne recurente. La unii pacienți, transpirațiile nocturne pot fi singurul simptom. Un mic număr de pacienți pot prezenta o febră ondulantă, acompaniată de transpirații nocturne profuze. Această febră poate persista pentru mai multe săptămâni, urmată de intervale afebrile (febra Pel-Epstein). Febra și transpirațiile nocturne sunt întâlnite mai frecvent la pacienții vârstnici și la cei într-un stadiu mai avansat. Unii pacienți cu adenopatie abdominală extensivă, dar adenopatie periferică limitată, sunt evaluați inițial pentru febră și transpirații nocturne. Ei sunt examinați pentru febră de origine necunoscută și, de obicei, se descoperă o boală Hodgkin cu celularitate mixtă sau cu depleție limfocitară. Un alt simptom inițial important este pierderea ponderală inexplicabilă, de peste 10% din greutatea corporală, pe durata a 6 luni sau mai puțin. Alte simptome frecvente includ fatigabilitatea, astenia și starea generală alterată. Pruritul apare la aproximativ 10% din pacienți în momentul diagnosticului inițial; de obicei, este generalizat și poate fi asociat cu rash cutanat și, rareori, poate fi singura manifestare a bolii. Afectarea mediastinală, pulmonară, pleurală sau pericardică poate fi asociată cu tuse, dureri toracice, dispnee sau osteoartropatie hipertrofică; afectarea osoasă poate fi asociată cu dureri osoase. Ocazional, pacienții pot prezenta ca prim simptom obstrucția venei cave superioare. Compresiunea medulară acută poate fi un simptom de debut, dar, de obicei, este o complicație a bolii progresive, în stadii avansate. Cefaleea sau tulburările de vedere pot fi întâlnite la puținii pacienți cu boală Hodgkin intracraniană, iar afectarea abdominală poate duce la dureri abdominale, tulburări de tranzit și chiar ascită.

Diagnosticul diferențial este similar celui descris pentru limfoamele non-Hodgkin. La pacienții cu adenopatie cervicală, trebuie excluse unele infecții, cum ar fi faringita bacteriană sau virală, mononucleoza infecțioasă și toxoplasmoza. Alte neoplazii, cum ar fi limfoamele non-Hodgkin, cancerele nazofaringiene sau tiroidiene, se pot prezenta, de asemenea, cu adenopatie cervicală localizată. Adenopatia axilară trebuie diferențiată de limfoamele non-Hodgkin și cancerul mamar. Adenopatia mediastinală trebuie deosebită de infecții, sarcoidoză sau alte tumori. La pacienții vârstnici, diagnosticul diferențial include tumorile pulmonare și mediastinale, în mod deosebit carcinomul cu celule mici și alte carcinoame pulmonare. Mediastinita reactivă și adenopatia hilară din histoplasmoză pot fi confundate cu limfomul, întrucât apar la indivizi altfel asimptomatici. Afectarea primară abdominală cu hepatomegalie, splenomegalie și adenopatie masivă este neobișnuită și, în

aceste circumstanțe, trebuie excluse alte afecțiuni neoplazice, în special limfoamele non-Hodgkin.

DIAGNOSTIC ȘI CLASIFICARE ANATOMOPATOLOGICĂ Diagnosticul bolii Hodgkin necesită o biopsie care să conțină suficient țesut pentru a permite un diagnostic microscopic precis. Probele de biopsie sunt obținute, de obicei, din ganglionii limfatici, dar se pot obține, ocazional, și din alte țesuturi. Aspirația sau biopsia cu ac nu sunt adecvate pentru diagnosticul histologic al bolii Hodgkin sau al oricărui alt limfom.

Criteriile pentru diagnosticul și clasificarea bolii Hodgkin au rămas neschimbate din 1966, când a fost adoptată clasificarea Rye (vezi tabelul 113-4). După cum s-a indicat mai sus, esențială pentru diagnostic este prezența celulei Reed-Sternberg (RS), o celulă mare, cu un nucleu bilobat sau multilobat și cu nucleoli foarte bine vizibili. (**vezi Planșa IV-25**)

Există câteva variante morfologice de celule Reed-Sternberg și frecvența acestor variante, ca și fundalul celular și stromal al ganglionului, ajută la stabilirea subtipului histologic de boală Hodgkin. Celulele Reed-Sternberg pot fi ocazional întâlnite și în alte condiții, cum ar fi mononucleoza infecțioasă și limfoamele non-Hodgkin. Astfel, un diagnostic precis al bolii Hodgkin depinde de aspectele celulare suplimentare și de arhitectura țesutului.

În clasificarea Rye, boala Hodgkin este subdivizată în patru tipuri ce includ (1) cu predominanță limfocitară, (2) cu scleroză nodulară, (3) cu celularitate mixtă și (4) cu depleție limfocitară. Clasificarea R.E.A.L. include aceste patru subtipuri majore. Tratamentul și prognosticul bolii Hodgkin este dependent de stadiul bolii, în timp ce în limfoamele non-Hodgkin tratamentul se bazează în mare măsură pe subtipul histologic.

STADIALIZARE ȘI ALTE MODIFICĂRI DE LABORATOR **Clasificarea Ann Arbor** După biopsie și clasificarea histopatologică a bolii Hodgkin, clinicianul trebuie să stabilească gradul de extensie a bolii (stadializare), care este esențială pentru alegerea terapiei optime. În clasificarea Ann Arbor (vezi tabelul 113-7), boala este stadializată atât din punct de vedere clinic, cât și anatomopatologic. Stadiul clinic este stabilit de extensia bolii, bazată pe examenul fizic, și alte studii neinvazive. Stadiul anatomopatologic este definit prin datele obținute prin teste invazive, incluzând specimene de biopsie obținute din diferite sedii, de obicei în cursul unei laparotomii de stadializare. Prezența afectării extralimfatice localizate este desemnată prin sufixul E. Această afectare extralimfatică poate include interesarea solitară a plămânului, pericardului sau oaselor. Afectarea multifocală a acestor organe este definită ca boală diseminată. Afectarea osoasă trebuie separată de cea a măduvei osoase, întrucât afectarea măduvei osoase și a ficatului este definită întotdeauna ca boală diseminată, în stadiul IV.

Prezența simptomelor sistemice (febră, transpirații nocturne, pierdere ponderală) este desemnată prin sufixul B, iar absența lor prin sufixul A. Prezența concomitentă a febrei și a pierderii ponderale semnifică un prognostic mai puțin favorabil, în timp ce se crede că transpirațiile nocturne nu au nici o importanță prognostică independentă. Pacienții în stadii precoce, cum ar fi cei în stadiile IA și IIA, sunt tratați eficient doar prin radioterapie, în timp ce pacienții cu o afecțiune mai extinsă, cum ar fi cei în stadiile patologice IIIB, IVA sau IVB, sunt tratați mai eficient cu chimioterapie singură. Pacienții din orice stadiu, cu o masă mediastinală foarte mare sunt, de regulă, tratați prin modalități terapeutice combinate.

Proceduri de stadializare după diagnosticul biopsic Studiile diagnostice recomandate după stadializarea completă sunt expuse în tabelul 113-10. Examenul fizic detaliat, concentrat asupra evidențierii tuturor sediilor de afectare extraganglionară și a splenomegaliei, este esențial. Radiografia toracică este de obicei suficientă pentru a exclude afectarea mediastinală, hilară, pleurală și parenchimatoasă. Totuși, la pacienții cu o afectare toracică demonstrabilă, TC toracică poate defini cu mai multă acuratețe extensia bolii. Examenul TC al abdomenului și pelvisului poate aprecia unele grupe ganglionare, dar nu este suficient de sensibilă pentru a detecta afectarea splenică sau hepatică sau interesarea ganglionară care nu produce mărirea ganglionilor. TC poate detecta localizarea exactă și importanța limfadenopatiei, incluzând zonele ganglionare iliacă, mezenterică și retroperitoneală. Limfografia evaluează doar ganglionii paraaortici și iliaci comuni interni și externi și este esențială dacă se optează pentru iradiere ca metodă terapeutică unică.

Radioterapia este un tratament local. Boala care afectează alte zone decât cele din câmpul de iradiere nu este vindecată. De aceea, sunt necesare mai multe teste diagnostice invazive dacă pacienții sunt în stadiul I, II sau IIIA și radioterapia constituie opțiunea terapeutică. Limfografia este mai sensibilă decât TC abdominală/pelvină. Mai mult, limfografia este utilă înainte de laparotomia pentru stadializare, pentru a indica chirurgului ganglionii care vor fi biopsiați. Totuși, acuratețea acestei proceduri este dependentă în mare măsură de experiența radiologului. Dacă se are în vedere o laparotomie de stadializare, trebuie practicată o biopsie a măduvei osoase bilaterale, pentru a exclude stadiul IV al bolii. Totuși, frecvența unei biopsii pozitive a măduvei osoase în stadiile IA sau IIA este redusă, dar, dacă este prezentă, face inutilă laparotomia. Laparotomia de stadializare include biopsia unor ganglioni limfatici retroperitoneali selectați, splenectomia și biopsia hepatică cu ac și din margine. Anterior, toți pacienții fără boală evidentă în stadiul IV sufereau o laparotomie și, ca rezultat al acestei proceduri, stadializarea clinică inițială era modificată la aproape o treime. De exemplu, o treime din pacienții cu splină de dimensiuni normale aveau o infiltrație tumorală demonstrabilă la laparotomie, în timp ce 35% din pacienții cu splenomegalie clinică nu au avut nici o dovadă histologică a bolii. Afectarea hepatică este mai comună la pacienții cu limfografie pozitivă și splină mărită. Laparotomia trebuie utilizată la pacienții al căror stadiu clinic îi face candidați pentru radioterapie și la care semnele de afectare abdominală nesuspectată vor modifica semnificativ tratamentul. Aproximativ o treime dintre pacienții cu stadiu clinic I sau II (cu sau fără simptome B) vor avea afectare ocultă în etajul abdominal superior sau a splinei, nedetectată prin studii neinvazive. Laparotomia de stadializare nu trebuie efectuată la pacienții care primesc chimioterapie, în prezența unei afectări mediastinale masive, mai mult decât 4 sedii ganglionare interesante, afectare masivă abdominală sau boală în stadiul III sau IV. O laparotomie de stadializare cu splenectomie trebuie efectuată de un chirurg cu experiență în această procedură, după o revizuire atentă a studiilor clinice, de laborator, histopatologice și radiologice. În sfârșit, un număr de studii auxiliare pot fi foarte utile la pacienții selectați și sunt prezentate în tabelul 113-10. Scintigrafia cu galiu este utilă în urmărirea răspunsului la tratament și în detectarea recăderilor precoce. Nu este necesară în momentul stadializării inițiale.

Modificări de laborator Numărătoarea de rutină a elementelor figurate, testele funcționale hepatice și testele funcționale renale sunt părți necesare în procesul de investigație, dar nu furnizează informații despre extinderea bolii Hodgkin sau despre afectarea specifică a unui organ. La pacienții cu boală Hodgkin, poate fi prezentă o anemie moderată normocromă, normocitară, asociată cu un nivel seric scăzut al fierului seric și o capacitate scăzută de legare a fierului, dar cu rezerve normale sau crescute de fier în măduva osoasă; aceasta se observă și în alte afecțiuni cronice și neoplazice. O reacție leucemoidă moderată sau marcată este frecventă, în special la pacienții simptomatici și, de obicei, dispare după tratament. Se poate observa o eozinofilie moderată, mai ales la pacienții cu prurit. De asemenea, se observă o monocitoză absolută. Limfocitopenia absolută (<1000 de celule pe milimetru cub)

Tabelul 113-10

Evaluarea stadiului bolii Hodgkin

Esenţiale
- Examenul anatomopatologic de către hematoanatomopatolog
- Examenul fizic
- Prezenţa simptomelor B
- Teste de laborator
  - Hemograma completă
  - Teste funcţionale hepatice
  - Teste funcţionale renale
  - Acidul uric
  - Viteza de sedimentare a hematiilor
- Radiografia toracică
- TC a toracelui, abdomenului şi pelvisului
- Biopsia măduvei osoase

Esenţiale în anumite circumstanţe
- Biopsia hepatică
- Limfangiografie bipodală
- Scintigrafie cu galiu
- Laparotomie de stadializare
- Scintigrafia osoasă
- Radiografiile osoase

Teste utile, dar nu esenţiale
- Analiza markerilor fenotipici de suprafaţă
- Analiza rearanjării genelor
- Ecografie
- Rezonanţă magnetică nucleară
- Estimarea stării de hipersensibilitate întârziată a pacienţilor

apare, de obicei, la pacienţii cu o boală mai avansată. Mai multe teste au fost evaluate ca indicatori ai activităţii bolii. Până în prezent, viteza de sedimentare a hematiilor este cel mai bun indice, dar suferă din cauza lipsei de specificitate şi poate reveni la valori normale atunci când boala reziduală este încă demonstrabilă. Alte teste anormale includ creşterea nivelurilor serice ale cuprului, calciului, acidului lactic, fosfatazei alcaline, lizozimului, globulinelor, proteinei C reactive şi a altor reactanţi de fază acută. Au fost propuşi, ca markeri tumorali, CD30, CD25, CD4 solubili.

Anomalii imunologice Boala Hodgkin este asociată cu un defect imunologic bine descris, dar puţin înţeles. Pacienţii netrataţi, inclusiv cei cu afecţiune limitată, au un deficit al imunităţii celulare, caracterizat prin anergia la testele cutanate de rutină. Ei prezintă, de asemenea, un raport CD4/CD8 inversat, sugerând că această anergie poate fi datorată unui număr crescut de celule T supresoare şi unei scăderi a numărului de celule CD4 pozitive. Celulele T ale pacienţilor cu boală Hodgkin prezintă defecte în transducţia semnalului, inclusiv scăderea lanţurilor ζ ale receptorilor şi reducerea activităţii tirozinkinazei. În câteva studii, scăderea reactivităţii imune se corelează atât cu stadiile avansate de boală, cât şi cu prezenţa simptomelor sistemice. Totuşi, anergia la reexpunere sau la noi antigene nu pare să aibă nici o semnificaţie prognostică. În urma tratamentului, dispare anergia faţă de antigenele la care pacientul a mai fost expus, dar rămâne încă prezentă faţă de noile antigene la unii pacienţi. În plus, faţă de anergie, alte teste ale funcţiei celulelor T, incluzând răspunsul la mitogeni şi funcţia de supresie celulară, sugerează un defect al funcţiei imune înainte şi după tratament. Imunitatea umorală, cu producerea de anticorpi faţă de antigenele solubile, este normală la pacienţii netrataţi. Astfel, pacienţii care suferă o laparotomie pentru stadializare şi splenectomie vor dezvolta o imunitate umorală faţă de antigenul pneumococic dacă sunt imunizaţi cu vaccin pneumococic înainte de splenectomie, dar nu şi după aceasta. Impactul clinic al acestor defecte imune este limitat. Cu excepţia unei incidenţe mai mari decât cea normală a infecţiei cu herpes zoster şi a dezvoltării unor veruci, aceşti pacienţi nu sunt afectaţi de infecţii oportuniste.

ISTORIA NATURALĂ ÎN FUNCŢIE DE SUBTIPUL HISTOLOGIC Pacienţii cu boală Hodgkin cu predominanţă limfocitară sunt de obicei asimptomatici la prezentare şi tind să aibă o afecţiune localizată. Aceşti pacienţi sunt de obicei tineri, rareori au simptome sistemice sau mase mediastinale şi sunt predominant bărbaţi. Boala Hodgkin cu scleroză nodulară se întâlneşte cel mai frecvent la adolescenţi şi adulţii tineri, care au de obicei o afecţiune localizată; predomină la femeile tinere, care se prezintă cu o masă mediastinală mare. Boala Hodgkin cu depleţie limfocitară este de obicei diseminată în momentul diagnosticului şi apare la pacienţii vârstnici, care au frecvent simptome sistemice. Tipul cu celularitate mixtă apare la toate grupele de vârstă, în orice stadiu, cu o uşoară predominanţă la bărbaţi. Există o tendinţă către un vârf la vârste mai avansate (30-40 ani) decât în comparaţie cu boala cu scleroza nodulară şi aproximativ jumătate din aceşti pacienţi au o afecţiune avansată. Pacienţii cu boală Hodgkin, tipul cu predominanţă limfocitară şi scleroză nodulară, chiar netrataţi, au o evoluţie mai lentă a bolii, asociată cu o supravieţuire mai lungă şi este mai probabil să fie vindecaţi cu radioterapie.

Rx TRATAMENT

Cu un tratament adecvat, aproximativ 85% din pacienţii cu boală Hodgkin sunt curabili. Radioterapia poate vindeca peste 80% din pacienţii cu boală Hodgkin localizată, iar chimioterapia peste 70% din cei cu afecţiune diseminată. Aproape jumătate din cei care nu au fost vindecaţi de tratamentul iniţial sunt vindecaţi de terapia de salvare. Alegerea regimului de tratament este total dependentă de stadiul bolii. Ca şi în cazul altor neoplazii, terapia bolii Hodgkin este constant reevaluată pentru ameliorarea duratei de supravieţuire liberă de boală şi scăderea toxicităţii.

Tratamentul în stadiile precoce ale bolii Baza terapiei în stadiile precoce (I şi II) ale bolii Hodgkin o constituie radioterapia. Cunoscând faptul că boala Hodgkin diseminează pe cale limfatică, au fost proiectate trei câmpuri de iradiere – respectiv, în manta, paraaortic şi pelvin. Iradierea în manta include ganglionii limfatici submandibulari, cervicali, supraclaviculari, infraclaviculari, axilari, mediastinali şi hilari. Câmpul paraaortic acoperă procesele transverse ale corpurilor vertebrelor lombare şi splina, dacă aceasta nu a fost îndepărtată. Iradierea pelvină include ganglionii iliaci comuni, hipogastrici, iliaci externi şi inghinali. Când există o afectare masivă a ganglionilor pelvini, sunt trataţi şi ganglionii femurali. Uneori, câmpurile pelvin şi paraaortic sunt tratate ca o singură unitate, denumită comun câmpul „Y inversat". Utilizarea iradierii pelvine a fost redusă în ultimul timp, întrucât stadiile I şi II ale bolii Hodgkin supradiafragmatice pot fi tratate fără iradiere pelvină. Pacienţii primesc acum o iradiere în manta şi paraaortică şi doar rareori iradiere ganglionară totală, adică pe toate cele 3 câmpuri. Dozele sunt între 3000 până la 3600 cGy, cu o doză suplimentară până la un total de 4000 cGy în zonele cu afectare masivă.

Pacienţii cu boală Hodgkin ganglionară localizată (stadiile IA şi IIA) trataţi prin radioterapie în manta sau paraaortică au o supravieţuire pe termen lung, liberă de boală, de aproape 80%, peste 10 ani, cu o mortalitalitate datorată bolii Hodgkin mai mică de 10%. Studii randomizate, comparând radioterapia cu asocierea chimioterapie plus iradiere, au arătat că se asigură un interval mai lung fără recădere prin modalitatea combinată, dar nu şi un avantaj în ceea ce priveşte supravieţuirea. Deşi supravieţuirea fără recădere este ceva mai îndelungată, terapia de salvare pentru recăderea după iradiere este foarte eficace, dar supravieţuirea globală nu este îmbunătăţită. Pacienţii cu afecţiune în stadiile IB şi IIB au o durată de supravieţuire fără simptome ceva mai redusă (70%); totuşi, majoritatea pacienţilor cu recăderi pot fi trataţi cu succes prin chimioterapie combinată. Rata foarte mare a complicaţiilor fatale legate de radioterapie, incluzând neo-

plasme secundare (0,5-1% risc anual cel puțin 30 de ani după tratament) și un risc crescut de peste 3 ori al infarctului miocardic fatal (vezi mai jos) a dus la considerarea utilizării polichimioterapiei primare la pacienții cu boală Hodgkin într-un stadiu precoce după stadializarea clinică. Prin această abordare, succesul este cel puțin egal cu cel obținut prin utilizarea radioterapiei și cruță pacientul de consecințele neplăcute ale splenectomiei efectuate pentru stadializare (adică riscurile de infecție) și ale radioterapiei.

Tratamentul stadiilor avansate de boală Chimioterapia cu o combinație de mechlorethamină (nitrogen muștar), vincristin (oncovin), procarbazină și prednison (MOPP) produce RC la 85-90% din pacienți; aproximativ două treimi din RC sunt durabile. Tratamentul cu MOPP se asociază cu toxicitate semnificativă. Aproape toți pacienții prezintă un anumit grad de greață, vărsături și supresie medulară. Aproximativ 2% din pacienții tratați cu MOPP dezvoltă mielodisplazie și/sau leucemie acută în 4-6 ani după tratament. Totuși, cei care supraviețuiesc 10 ani sau mai mult, fără a dezvolta leucemie, este improbabil să o dezvolte ulterior. O altă reacție adversă importantă o constituie infertilitatea.

Cea mai serioasă dintre acestea este apariția neoplaziilor secundare, în special leucemia acută și limfomul non-Hodgkin cu grad înalt de malignitate, deseori observat la pacienții care au primit terapie combinată.

În tratamentul bolii Hodgkin avansate au fost încercate și alte regimuri de polichimioterapie. Totuși nici una din „combinațiile derivate din MOPP“ nu a fost superioară regimului MOPP original administrat în doze și după o schemă optime. Substituția mechlorethaminei cu clorambucil și a vincristinului cu vinblastin (ChlCPP) constituie un regim asociat cu mai puține efecte adverse gastrointestinale și neurotoxice și cu eficacitate similară. De asemenea, au fost dezvoltate regimuri pentru tratamentul pacienților MOPP rezistenți. Cel mai cunoscut dintre acestea este ABVD (adriamicină, bleomicină, vinblastină și dacarbazină). ABDV este oarecum eficient în tratamentul eșecurilor la terapia cu MOPP și este comparabil cu MOPP, ca eficacitate, la pacienții anterior netratați. O serie de studii clinice randomizate au încercat să determine terapia inițială optimă, comparând MOPP, ABVD și combinațiile MOPP/ABVD. MOPP alternat cu ABVD pare să fie superior versiunii modificate a MOPP, realizând rate mai înalte de RC (89% vs 74%) precum și o ameliorare a supraviețuirii libere de boală (68% vs. 46%) și a supraviețuirii globale (69% vs 58%). Totuși, alternanța MOPP/ABVD dă rezultate similare cu cele obținute doar cu ABVD. Studiile care au comparat o combinație a tuturor medicamentelor MOPP/ABVD în fiecare ciclu (hibrid) în loc de a le alterna lunar nu a găsit nici o diferență în ratele răspunsurilor sau duratele de supraviețuire. ABVD are avantajul cruțării fertilității dar dezavantajul unui risc de 3% de toxicitate pulmonară fatală. Regimurile cu 7 – (MOPP/ABV) sau 8 medicamente (MOPP ABVD) nu au nici un risc de leucemie acută sau fibroză pulmonară fatală, dar induc infertilitate la jumătate din bărbați și la 25% din femei. Astfel, alegera terapiei presupune cântărirea riscului reacțiilor adverse. Dacă fertilitatea constituie problema principală, atunci tratamentul de elecție este ABVD. Dacă este mai importantă eliminarea riscului de reacții adverse fatale, atunci tratamentul de elecție este un hibrid MOPP/ABV sau MOPP/ABVD.

Factori de prognostic Au fost identificați o serie de factori prognostici care modifică terapia pacienților în stadii precoce. Pacienții în stadii precoce, cu interesarea largă a mediastinului, par să aibă un risc crescut de recădere după radioterapia izolată (supraviețuire fără boală de 40-55%) în comparație cu pacienții cu boală mediastinală minimă sau absentă; aceștia trebuie tratați cu chimioterapie urmată de iradierea câmpurilor afectate sau în manta. Pacienții peste 40 de ani au, de asemenea, o supraviețuire mai redusă. În final, pacienții în stadiile IB sau IIB și care prezintă febră și scădere ponderală (dar nu transpirații norcturne) și care sunt tratați doar prin iradiere au, de asemenea, o supraviețuire liberă de boală și globală mai redusă. Aceștia pot fi tratați cel mai bine cu polichimioterapie. Au fost identificate variabile de prognostic pentru pacienții cu stadiul I și II clinic. Factorii care afectează în mod negativ evoluția includ sexul masculin, sediile multiple, VSH mare, afectarea mediastinală voluminoasă, tipurile histologice cu celularitate mixtă și cu depleție limfocitară și tratamentul cu iradierea câmpurilor afectate. În stadiile avansate, când pacienții trebuie tratați cu polichimioterapie, o serie de parametri chimici și de laborator semnifică în mod independent un curs nefavorabil al bolii. Acești parametrii includ boală în stadiul IV, simptome de tip B, interesarea ganglionilor inghinali, mase mediastinale mari, sexul masculin, determinările voluminoase, anemia, leucocitoza și limfocitoza. Chiar analizând toți acești factori împreună, grupul cu prognosticul cel mai nefavorabil are o supraviețuire la 5 ani de 54%. Astfel, nu există nici un singur grup de pacienți care sunt în mod evident candidați la o terapie primară în doze mari cu suport hematopoietic. Utilizând acești parametri, investigațiile clinice au drept scop minimalizarea sau intensificare tratamentului la pacienții adecvați.

Terapia de salvare După o restadializare adecvată, radioterapia suplimentară poate fi aplicată (dacă este tehnic posibil) pacienților care au suferit o recădere în alt câmp de iradiere sau după chimioterapia combinată. Pentru pacienții la care nu s-a obținut o remisiune completă sau cu recădere după MOPP, sunt disponibile regimuri de linia a doua față de care nu există rezistență încrucișată. Dacă recăderea apare după mai mult de 12 luni de terapie cu MOPP ei ar trebui retratați cu această schemă inițială; dacă recăderea se produce în mai puțin de 12 luni, ei ar trebui tratați cu un regim de salvare alternativ, de exemplu, ABVD în loc de MOPP și invers sau mini BEAM (carmustine, etoposide, citaribină și melfalan) în loc de MOPP/ABVD sau MOPP/ABV. Cu un regim de salvare în doze convenționale, 30-40% din pacienți vor obține o remisiune completă și 10-25% o supraviețuire pe termen lung. Variabilele de prognostic nefavorabil sunt reprezentate de o afecțiune în stadiul IV în momentul diagnosticării, simptome B la recădere, indice de performanță redus sau remisiune cu durata mai mică de 12 luni. Pentru pacienții care nu au răspuns la regimuri ca MOPP și ABVD, se utilizează diferite regimuri de salvare, conținând combinații de cisplatin, etoposide și ifosfamid, cu rezultate bune, dar care, din nefericire, nu sunt durabile. La fel ca și în cazul limfomului non-Hodgkin, TMO autologă sau alogenică sau transplantul de celule stem din sângele periferic constituie o terapie de salvare eficientă pentru mulți pacienți în recădere. Pacienții a căror afecțiune rămâne sensibilă la agenții chimioterapeutici au o probabilitate mai mare de a supraviețui îndelungat fără boală, în jur de 50%, în timp ce pacienții rezistenți au o supraviețuire liberă de boală de 15-25%. Spre deosebire de limfoamele non-Hodgkin, radioterapia totală are o valoare minimă și, virtual, toate regimurile includ chimioterapia în doze mari. Totuși, toxicitatea acută letală pulmonară și hepatică a acestor regimuri poate fi foarte înaltă, până la 25% la pacienții anterior supuși radioterapiei, deși, cu o selecție mai judicioasă a pacienților și cu o terapie suportivă adecvată, morbiditatea este acum mai mică de 5%. Orice pacient cu o remisiune inițială scurtă trebuie tratat cu doze mari, ca o componentă a tratamentului de salvare.

Complicații ale tratamentului Radioterapia poate duce la complicații acute și tardive. Efectele adverse acute ale iradierii în manta includ xerostomie, faringită, astenie și scădere ponderală, tranzitorii. În câteva luni de la iradierea

în manta, aproximativ 15% din pacienți dezvoltă parestezie la nivelul membrelor inferioare la flexia gâtului sau coapselor (sindrom Lhermitte). Acest sindrom, de regulă, se rezolvă spontan; nu există nici o corelație între acest sindrom și leziunile ireversibile ale măduvei spinării. Alte efecte adverse tardive includ pneumonita de iradiere (severă la mai puțin de 5% din pacienți) și fibroza pulmonară simptomatică (<1%). Complicațiile tardive ale iradierii în manta includ afectarea cordului, constând în revărsat pericardic, și leziuni miocardice. Iradierea cordului accelerează evoluția bolii coronariene și induce un risc crescut de peste 3 ori de infarcte miocardice fatale. Poate să apară cardiomiopatia la antraciclină, dar, de regulă, nu la dozele administrate în regimurile ABVD sau MOPP/ABVD. Este neclar dacă la pacienții tratați cu regimuri combinate care includ doxorubicină apar efecte toxice cardiace pe termen lung. Hipotiroidismul poate să apară la până 30% din pacienți, ca urmare a iradierii în manta. Iradierea paraaortică este rareori asociată cu efecte adverse semnificative. Iradierea pelvină poate induce o diaree tranzitorie și iritație vezicală acută. Efectele cronice includ mielosupresia potențială pe termen lung și sterilitatea; prin urmare, iradierea pelvină este utilizată mai puțin frecvent. Disfuncția gonadală constituie, de asemenea, o problemă semnificativă la pacienții tratați cu MOPP sau alte regimuri conținând agenți alchilanți. Infertilitatea apare la aproape junătate din pacienții care au primit MOPP/ABVD și este rară la pacienții tratați numai cu ABVD. Mai mult, s-a observat un număr crescut de tumori secundare. Un studiu recent a arătat un risc cumulativ de 2,8 ori mai mare decât cel așteptat de dezvoltare a tumorilor secundare la supraviețuitorii la 15 ani cu boală Hodgkin tratați cu radioterapie. Tratamentul cu MOPP nu se asociază cu dezvoltarea de tumori solide secundare. Cele mai frecvente cancere interesează sânul, tiroida, plămânul (la fumători), stomacul și tegumentul, precum și sarcoame și tumori primare ale osului. La 2% dintre pacienții tratați cu MOPP și la 8% din pacienții tratați cu MOPP + radioterapie apare leucemia nonlimfocitară acută secundară (de regulă după 5-10 ani). Aceste leucemii sunt precedate, de regulă, de un sindrom mielodisplazic caracterizat prin deleții cromozomiale interesând 5q și 7q. Leucemiile asociate cu epipodofilotoxină se întâlnesc rar, dar cu o perioadă de latență mai scurtă. Se întâlnesc cu o frecvență crescută limfoamele non-Hodgkin cu grad înalt de malignitate, independent de tipul terapiei. Această complicație poate să fie în legătură cu defectul imun subiacent prezent la pacienții cu boală Hodgkin.

Recomandări terapeutice în funcție de stadiu *STADIUL IA ȘI IIA, FĂRĂ MASE TUMORALE* După laparotomia pentru stadializare la pacienții cu afectare supradiafragmatică, iradierea în manta sau în manta și paraaortică este tratamentul de elecție. La pacienții cu limfom subdiafragmatic, radioterapia este administrată într-un câmp Y inversat, incluzând pediculul splenic în stadiul I al bolii și iradiere ganglionară totală în stadiul II. Unele studii au sugerat că tratamentul combinat cu radioterapie a câmpurilor interesate și chimioterapie produce rezultate comparabile, dar majoritatea nu consideră că acest tratament este cea mai bună opțiune. Chimioterapia singură constituie tratamentul adecvat pentru pacienții stadializați clinic.

STADIUL IB ȘI IIB FĂRĂ MASE TUMORALE VOLUMINOASE Terapia este aceeași ca pentru stadiile IA și IIA ale bolii Hodgkin; totuși, rata recăderilor este mai mare (20%). Recăderea poate fi de obicei tratată prin chimioterapie. Pentru acești pacienți, iradierea subtotală sau chimioterapia combinată cu radioterapia rămâne o alternativă de tratament. Chimioterapia singură constituie tratamentul adecvat pentru pacienții stadializați clinic.

STADIUL II, TUMORAL Boala în stadiul II, cu adenopatie mediastinală/hilară masivă, trebuie controlată printr-o terapie combinată. Aceasta include 6 cicluri de polichimioterapie și radioterapie (de regulă în manta) la nivelul sediilor tumorale.

STADIUL IIIA, IIIB ȘI IV Se recomandă polichimioterapia care conține și două cicluri suplimentare după obținerea remisiunii complete. Pentru majoritatea pacienților sunt adecvate șase cicluri de chimioterapie; 15% din pacienți necesită opt cicluri. Deși doar 10-15% din pacienți eșuează în a obține RC cu o chimioterapie combinată, aproximativ jumătate dintre cei care au răspuns parțial pot fi convertiți în RC prin adăugarea radioterapiei câmpurilor interesate.

BIBLIOGRAFIE

BHATIA S et al: Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. N Engl J Med 334:745, 1996
BIERMAN P et al: Autologous transplantation for Hodgkin's disease. Blood 83:1161, 1994
CANELLOS GP et al: Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. N Engl J Med 327:1478, 1992
COPELAN EA, MCGUIRE EA: The biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood 85:1151, 1995
FREEDMAN AS, NADLER LM: Immunologic markers in non-Hodgkin's lymphomas. Hematol Oncol Clin North Am 5:871, 1991
HARRIS N et al: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 84:1361, 1994
KAPLAN HS: *Hodgkin's Disease*, 2d ed. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1980
LEVINE AM: Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomas. Blood 80:8, 1992
LONGO DL: What's the deal with follicular lymphomas? J Clin Oncol 11:202, 1993
O'BRIEN S et al: Advances in the biology and treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia. Blood 85:307, 1995
SHIPP MA: Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Who has "high risk" disease? Blood 83:1165, 1994
URBA WJ, LONGO DL: Hodgkin's Disease. N Engl J Med 326:678, 1992

114

Dan L. Longo

BOLILE PLASMOCITARE

PRINCIPII GENERALE *Bolile plasmocitare* sunt neoplasme monoclonale înrudite între ele prin prisma dezvoltării lor din progenitori comuni din seria limfocitelor B. Mielomul multiplu, macroglobulinemia Waldenström, amiloidoza primară (vezi capitolul 309) și boala lanțurilor grele compun acest grup și pot fi descrise prin sinonime ca: *gamopatii monoclonale*, *paraproteinemii*, *„discrazii" plasmocitare* sau *disproteinemii*. Dezvoltarea normală a limfocitului B este discutată în capitolul 305. Limfocitele B mature, destinate să producă IgG, prezintă molecule ale imunoglobulinelor de suprafață, ale lanțurilor grele ale ambelor izotipuri M și G, având idiotipuri identice (regiuni variabile). În condiții normale, maturarea plasmocitului secretant de anticorpi este stimulată de expunerea la antigenul pentru care imunoglobulinele de suprafață au specificitate; totuși, în bolile plasmocitare, controlul acestui proces este absent. Manifestările clinice ale tuturor bolilor plasmocitare sunt legate de expansiunea celulelor neoplazice, de secreția de produse celulare (molecule sau subunități de imunoglobuline; limfokine) și, într-o oarecare măsură, de răspunsul organismului gazdă la tumoră.

Există trei categorii de variații structurale la nivelul moleculelor de imunoglobuline care formează determinanții antigenici; acestea sunt folosite pentru clasificarea imunoglobulinelor (capitolul 305). *Izotipurile* sunt acei determinanți care fac deosebirea între principalele clase de anticorpi ai unei specii date și sunt aceleași pentru toți reprezentanții normali

ai aceleiași specii. Deci, determinanții izotipici sunt, prin definiție, recunoscuți de anticorpii de la o specie diferită (ser heterolog) dar nu și de anticorpii aceleiași specii (ser omolog). Există 5 lanțuri grele izotipice (M, G, A, D, E) și 2 lanțuri ușoare izotipice (kappa, lambda). *Allotipurile* sunt determinanți distincți ai unui individ, care prezintă mici diferențe obișnuite între reprezentanții aceleiași specii, privitor la secvențele de aminoacizi ale unor imunoglobuline altfel similare. Aceste diferențe sunt determinate de gene alele și, prin definiție, sunt detectate de anticorpii aceleiași specii. *Idiotipurile* sunt a treia categorie de determinanți antigenici. Ele sunt unice pentru moleculele produse de o clonă dată de celule generatoare de anticorpi. Idiotipurile sunt formate dintr-o structură unică a porțiunii din moleculă, responsabilă de legarea antigenului.

Moleculele anticorpilor (vezi figura 305-8) sunt compuse din două lanțuri grele (greutatea moleculară ~ 50.000) și două lanțuri ușoare (greutatea moleculară ~ 25.000). Fiecare lanț are o porțiune constantă (cu variabilitate limitată a secvenței de aminoacizi) și o porțiune variabilă (cu variabilitate mare a secvenței de aminoacizi). Lanțurile grele și cele ușoare sunt legate prin punți bisulfurice și sunt așezate astfel încât regiunile lor variabile sunt învecinate. Această porțiune variabilă formează locusul de recunoaștere a antigenului de pe molecula anticorpului; caracterele sale structurale unice formează un set de determinanți sau idiotipuri, care sunt markeri specifici pentru o clonă celulară particulară, pentru că fiecare anticorp este format și secretat de o singură clonă. Fiecare lanț este codificat de gene distincte, este sintetizat separat și asamblat, după translație, într-o moleculă completă de anticorp (vezi figura 114-1). Datorită mecanismului de rearanjare a genelor, necesar pentru specificarea regiunilor variabile ale imunoglobulinelor (unirea VDJ pentru lanțurile grele, unirea VJ pentru lanțurile ușoare; vezi figura 114-1), o anumită clonă rearanjează numai unul din cei doi cromozomi, producând o moleculă de imunoglobulină numai dintr-un izotip al lanțurilor ușoare și un singur alotip (excludere alelică). După expunerea la antigen, regiunea variabilă se poate asocia cu un nou izotip al lanțurilor grele (comutare de clasă). Fiecare clonă celulară realizează aceste aranjări genetice secvențiale într-un singur fel. Rezultă astfel că fiecare clonă celulară produce o moleculă unică de imunoglobulină. În majoritatea celulelor, lanțurile ușoare sunt sintetizate în ușor exces, sunt secretate ca lanțuri ușoare libere de către plasmocite și sunt eliminate de rinichi, dar mai puțin de 10 mg din aceste lanțuri ușoare sunt excretate pe zi.

Analiza electroforetică a componentelor proteinelor serice permite determinarea cantității de imunoglobuline din sânge (figura 114-2). Diferitele imunoglobuline se mișcă heterogen în câmpul electric și formează un vârf larg în regiunea gamma. Regiunea gamaglobulinelor este mai înaltă, de obicei, pe electroforeza pacienților și animalelor cu tumori plasmocitare. Apare astfel un vârf ascuțit în această regiune, numit componentul M (M de la monoclonal). Mult mai rar, componentul M poate să apară în zona globulinelor α_2 sau β_2. Anticorpii trebuie să depășească concentrația de 5 g/l (0,5 g/dl) pentru a fi detectabili prin această metodă. Această concentrație corespunde la aproximativ 10^9 celule producătoare de anticorpi. Confirmarea că acest component M este cu adevărat monoclonal este dată de folosirea imunoelectroforezei, care arată un singur tip de lanțuri grele și lanțuri ușoare. Din acest motiv, imunoelectroforeza și electroforeza furnizează date calitative și, respectiv, cantitative despre componentul M. Odată ce prezența componentului M a fost confirmată, electroforeza furnizează mai multe informații practice pentru îngrijirea pacienților cu gamapatii monoclonale. Astfel, la un anumit pacient, cantitatea de component M în sânge este un indicator bun pentru amploarea tumorii. Aceasta face ca acest component M să fie un marker tumoral excelent, deși nu este suficient de specific pentru a fi folosit ca test screening la pacienții asimptomatici. Pe lângă bolile plasmocitare, componentul M poate fi întâlnit și în alte neoplasme limfoide, cum ar fi leucemia limfocitară cronică și limfoame cu originea în celulele B sau T, precum și în neoplasme nonlimfoide, cum ar fi leucemia mieloidă cronică, cancer de sân sau colon, în boli nonneoplazice, ca de exemplu ciroza, sarcoidoza, boli parazitare, boala Gaucher, pioderma gangrenosum, și în boli autoimune, incluzând poliartrita reumatoidă, miastenia gravis, boala aglutininelor la rece. O foarte rară afecțiune dermatologică, cunoscută ca lichen mixedematos sau mucinoza papulară, este asociată cu o gamapatie monoclonală. Fragmentul intens cationic IgGλ este depozitat în dermul persoanelor cu această boală. Este încă neclar dacă această specificitate de organ reflectă specificitatea anticorpului pentru unele structuri antigenice din derm.

Natura componentului M este variată în bolile plasmocitare. Poate fi reprezentat de o moleculă intactă de anticorp a oricărei subclase de lanțuri grele, poate fi un anticorp degradat sau chiar un fragment. De asemenea, pot fi produse lanțuri ușoare sau grele izolate. În unele tumori plasmocitare, cum ar fi

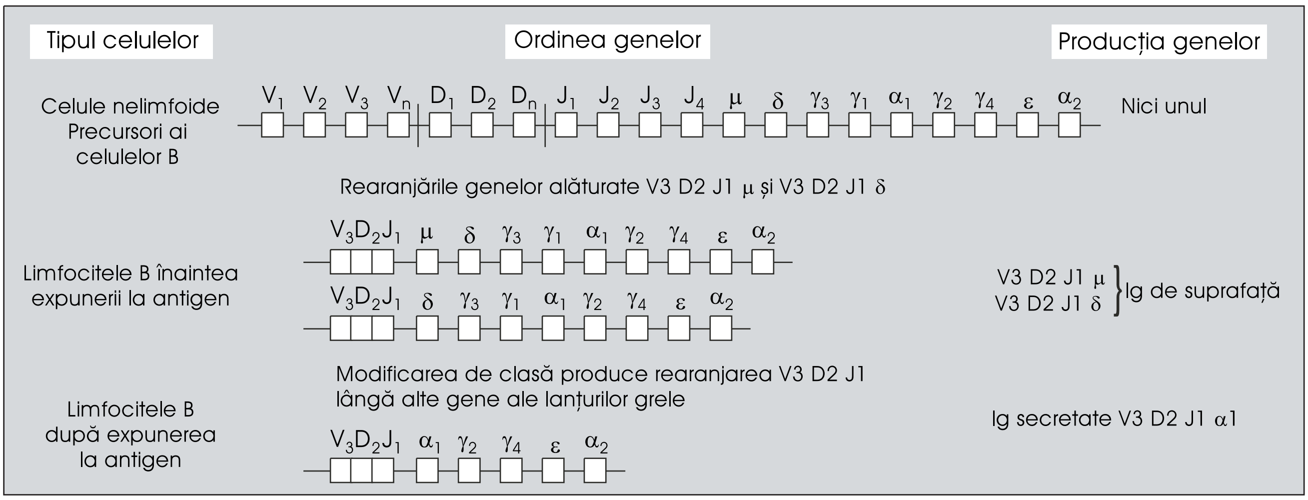


FIGURA 114-1 Lanțurile grele imunoglobulinice sunt codificate prin patru elemente genetice distincte: genele variabilă (Igh-V), diversă (Igh-D), de joncțiune (Igh-J) și constantă (Igh-C). Regiunea variabilă a lanțurilor grele ale imunoglobulinelor este codificată de genele V, D și J. În genomul germinal (toate celulele cu excepția limfocitelor B), genele V, D și J sunt în mare măsură separate și există sub numeroase forme. Odată ce o celulă începe diferențierea spre limfocit B, o singură genă V și o genă D sunt translocate alături de o singură genă J și materialul genetic intermediar este excizat (joncțiunea VDJ). Gena nou formată, VDJ, este transcrisă sub forma unui singur mesaj, cu oricare din izotipurile M ori D ale genei C. După expunerea la antigen, o altă rearanjare poate avea loc, astfel că gena VDJ poate fi asociată cu izotipul G, A sau E al genei C. În genele lanțurilor ușoare nu apar gene D, astfel că regiunile variabile ale lanțurilor ușoare sunt formate de joncțiuni VJ.

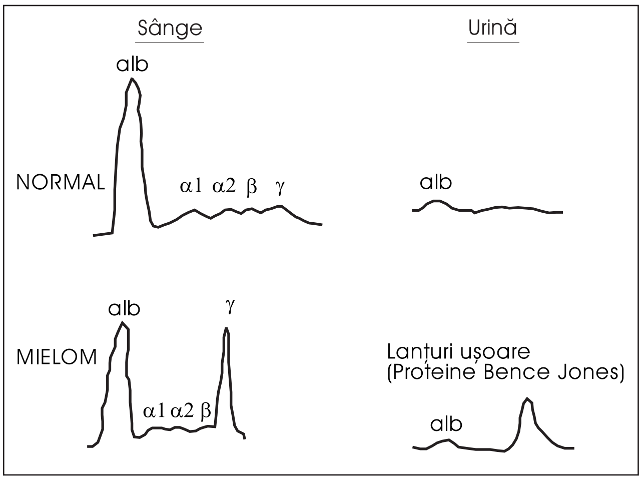


FIGURA 114-2 Modele caracteristice ale electroforezei din sânge și urină. În imaginea de sus sunt ilustrate modelele normale ale electroforezei proteinelor din sânge și urină. Când există diferite imunoglobuline în sânge, mobilitățile lor diferite în câmpul electric produc un vârf amplu. Imaginea de jos ilustrează modelul electroforezei proteinelor serice și urinare la un pacient cu mielom multiplu. Producția predominantă a unei singure celule e reflectată printr-un vârf ascuțit, „turlă de biserică". Prezența lanțurilor ușoare libere în urină determină, de asemenea, apariția unui vârf pe electroforeza urinară.

plasmocitomul osos solitar sau extramedular, mai puțin de o treime din pacienți au component M. În circa 20% din mieloamele multiple sunt produse doar lanțuri ușoare care, în majoritatea cazurilor, sunt secretate în urină ca proteine Bence Jones. Frecvența mieloamelor cu o anumită clasă de lanțuri grele este aproximativ proporțională cu concentrația serică a acestora, astfel că mieloamele cu IgG sunt mai frecvente decât cele cu IgA și IgD.

MIELOMUL MULTIPLU **Definiție** Mielomul multiplu reprezintă o proliferare malignă a plasmocitelor derivate dintr-o singură clonă. Termenii *mielom multiplu* și *mielom* sunt similari. Tumora, produșii ei și reacția organismului gazdă determină disfuncții ale diferitelor organe și simptome ca fracturi sau dureri osoase, insuficiență renală, predispoziție la infecții, anemie, hipercalcemie și, ocazional, tulburări de coagulare, simptome neurologice și manifestări de hipervâscozitate la nivel vascular.

Etiologie Cauza mielomului nu este cunoscută. S-a observat că mielomul a apărut mai frecvent la cei expuși la radiații nucleare, în cel de-al II-lea război mondial, după o latență de 20 ani. Spre deosebire de majoritatea celorlalte tumori cu celule B, în cazul mielomului nu au fost detectate alterări cromozomiale majore, deși anomalii citogenetice se observă într-un procent substanțial din cazuri. Exprimarea în exces a genelor *myc* sau *ras* a fost observată în câteva cazuri de mielom multiplu. Modelul murin de plasmocitom sugerează că inducerea unui plasmocitom (de exemplu, prin injectarea de ulei mineral) poate necesita expunerea la antigene străine, ca și un eveniment celular. Astfel, stimularea antigenică cronică poate avea un rol în transformarea unei anumite clone de celule B. Această presupunere este sprijinită și de dovedirea faptului că uneori proteinele M de la diferite persoane au același idiotip. Există, de asemenea, argumente care pledează pentru o predispoziție genetică către mielom multiplu. Mielomul a fost raportat mai frecvent la fermieri, la cei care lucrează cu lemn sau cu piei și la cei expuși la produsele petroliere. Evenimentul neoplazic în mielomul multiplu poate afecta mai degrabă celulele mai tinere în procesul diferențierii către celulele B, decât plasmocitul. La pacienții cu mielom sunt prezente celule B circulante purtătoare de imunoglobuline de suprafață, care prezintă același idiotip al componentului M. Este posibil ca clona malignă să eludeze mecanismele normale de control în stadiul de preplasmocit, iar expunerea cronică la un anumit stimul antigenic să conducă celula spre diferențierea terminală. Interleukina (IL) 6 poate juca un rol în determinarea proliferării celulelor mielomatoase; o mare parte din celulele mielomatoase expuse in vitro la IL-6 răspund prin proliferare. De cele mai multe ori, sunt dificil de deosebit plasmocitele benigne de cele maligne pe baza criteriilor morfologice (vezi planșa IV-27).

Incidență și prevalență Aproximativ 14.400 de cazuri de mielom au fost diagnosticate în 1996 și 10.400 de indivizi au decedat datorită acestei afecțiuni. Incidența mielomului crește odată cu vârsta. Vârsta medie de diagnostic este 68 ani. Apare rar sub 40 ani. Incidența anuală este circa 4/100.000 și este relativ aceeași în toate țările de pe glob. Bărbații sunt ceva mai frecvent afectați decât femeile, iar incidența la negri este dublă față de populația albă. În grupul de vârstă peste 25 ani incidența este 30/100.000. Mielomul multiplu reprezintă circa 1% din toate afecțiunile maligne la albi și circa 2% la negri; 13% din cancerele hematologice la albi și 33% la populația neagră.

Patogeneză și manifestări clinice (tabelul 114-1) Durerile osoase sunt cel mai frecvent simptom, afectând aproape 70% din pacienți. Durerea apare în special la nivelul spatelui și coastelor și, spre deosebire de durerile din metastazele osoase, care sunt mai intense noaptea, durerea din mielom este precipitată de mișcare. Durerea localizată, persistentă, la un pacient cu mielom semnifică de regulă o fractură patologică. Leziunile osoase sunt cauzate de proliferarea celulelor tumorale și activarea osteoclastelor, care distrug osul. Osteoclastele sunt stimulate

Tabelul 114-1

Patogenia și manifestările clinice ale mielomului multiplu

Semne clinice	Cauză	Mecanism patogenic
Hipercalcemie, fracturi patologice, compresie medulară, leziuni osoase litice, osteoporoză, dureri osoase	Distrucții scheletale	Expansiunea tumorală; secreție de factor de activare al osteoclastelor (OAF) de către celulele tumorale
Insuficiență renală	Proteinurie cu lanțuri ușoare, hipercalcemie, nefropatie urică, glomerulopatia din amiloidoză (rară)	Efectele toxice ale produșilor tumorali, lanțurilor ușoare, OAF, produșilor de degradare ai ADN
	Pielonefrită	Hipogamaglobulinemie
Anemie	Mieloftizie, scăderea producției, creșterea distrucției	Expansiune tumorală; producție de factori inhibitori și autoanticorpi de către celulele tumorale
Infecție	Hipogamaglobulinemie, scăderea mobilității neutrofilelor	Scăderea producției de anticorpi datorită supresiei induse de tumoră; creșterea catabolismului IgG
Simptome neurologice	Hipervâscozitate, crioglobuline, depozitele de amiloid	Produși tumorali; proprietățile componentului M; lanțuri ușoare
	Hipercalcemie, compresie medulară	OAF
Sângerare	Interferența cu factorii de coagulare, alterarea endoteliului de către amiloid, disfuncții trombocitare	Produși tumorali; anticorpi împotriva factorilor de coagulare; lanțuri ușoare; anticorpi ce învelesc trombocitele
Leziuni tumorale		Expansiunea tumorii

de factorul de activare a osteoclastelor (OAF), produs de celulele mielomatoase [activitatea OAF poate fi mediată de unele citokine incluzând interleukina 1, limfotoxina și factorul de necroză tumorală (TNF)]. Corticosteroizii sau interferonul (IFN)-γ stopează producția acestor factori. Leziunile osoase sunt de tip litic și rar se asociază cu formare de os nou osteoblastic; de aceea, RMN osos este mai puțin util pentru diagnostic decât radiografia plană. Liza osoasă apare prin mobilizarea substanțială a calciului din os, iar complicațiile acute sau cronice ale hipercalcemiei pot domina tabloul clinic (vezi mai jos). Leziunile osoase localizate se pot dezvolta într-atât încât pot fi chiar palpate, în special la nivelul craniului (figura 114-3), claviculelor, sternului, iar tasarea vertebrelor poate duce la simptome de compresie medulară.

Următoarea problemă clinică – ca frecvență – la pacienții cu mielom multiplu reprezintă predispoziția la infecțiile bacteriene. Cele mai comune infecții sunt pneumoniile și pielonefritele, iar cei mai frecvenți agenți patogeni sunt *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* în pneumonii, *Escherichia coli* și alți germeni gram negativi pentru tractul urinar. La aproape 25% dintre pacienți, infecțiile recurente sunt semnele de debut, iar peste 75% din cazuri vor dezvolta o infecție semnificativă în cursul bolii. Susceptibilitatea la infecții are câteva cauze determinante. În primul rând, pacienții cu mielom au o hipogamaglobulinemie difuză, dacă este exclus componentul M. Hipogamaglobulinemia este legată atât de scăderea producției, cât și de creșterea distrucției de anticorpi normali. Mai mult, unii pacienți sintetizează o populație de celule reglatoare circulante, ca răspuns la mielom, care pot supresa sinteza anticorpilor normali. În cazul mielomului cu IgG, anticorpii IgG normali sunt degradați mai rapid decât normal, deoarece rata catabolismului IgG variază direct proporțional cu concentrația serică. Un component M exagerat duce la rate ale catabolismului de 8-16%, în loc de 2%. Acești pacienți au un răspuns de anticorpi foarte scăzut, în special la antigenele polizaharidice cum sunt cele ale peretelui bacterian. Asemenea răspunsuri imune sunt independente de celulele T. Majoritatea funcțiilor celulelor T, în mielomul multiplu, sunt normale, dar un subset de celule CD4+ poate fi scăzut. Conținutul în lizozim al granulocitelor este scăzut și mobilitatea granulocitelor nu este atât de mare ca în mod normal, probabil ca rezultat al unor produși tumorali. Există, de asemenea, o serie de tulburări în funcționarea complementului, la pacienții cu mielom. Toți acești factori contribuie la deficiențele imune prezente la acești pacienți.

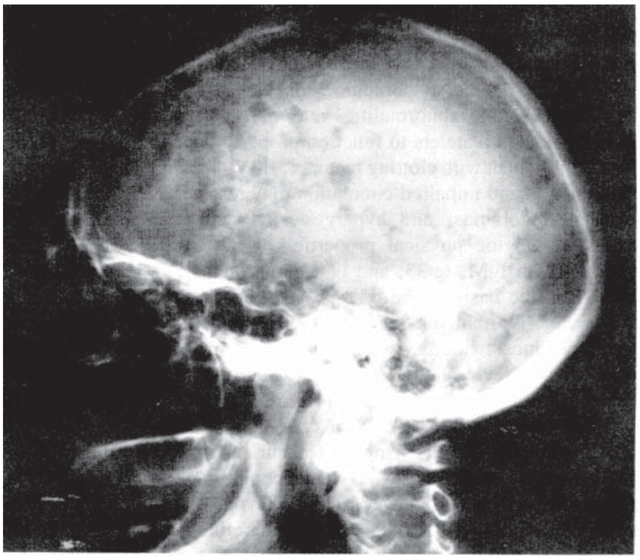


FIGURA 114-3 Leziuni osoase în mielomul multiplu. Radiografia de craniu arată leziunile de „craniu ciuruit“, caracteristice mielomului multiplu. Acestea sunt leziuni osteolitice pure, cu activitate osteoblastică redusă sau absentă (*Prin amabilitatea Dr. Geraldine Schechter*.)

Insuficiența renală apare la circa 25% din pacienți, iar peste 50% din pacienți prezintă probleme de patologie renală. Există mai mulți factori determinanți. Hipercalcemia este cea mai comună cauză de insuficiență renală. Depozitele glomerulare de amiloid, hiperuricemia, infecțiile recurente, precum și infiltrațiile cu celule mielomatoase la nivelul rinichiului, toate contribuie la disfuncția renală. Totuși, leziunile tubulare asociate cu excreția de lanțuri ușoare sunt aproape totdeauna prezente. În mod normal, lanțurile ușoare sunt filtrate, reabsorbite la nivel tubular și catabolizate. Odată cu creșterea cantității de lanțuri ușoare care ajung la nivelul tubilor, celulele tubulare sunt supraîncărcate cu aceste proteine, iar distrucțiile tubulare rezultă fie direct, prin efectele toxice ale lanțurilor ușoare, fie indirect, prin eliberarea enzimelor lizozomale intracelulare. Cea mai precoce manifestare a distrucțiilor tubulare este sindromul Fanconi al adultului (acidoză tubulară proximală tip 2), cu pierderi crescute de glucoză, aminoacizi și alterarea capacității de acidifiere și concentrare a urinii. Proteinuria nu este însoțită de hipertensiune arterială, iar proteinele sunt aproape toate lanțuri ușoare. În general, există foarte puține albumine în urină, pentru că funcția glomerulară este de obicei normală. Când sunt implicați și glomerulii, proteinuria este neselectivă. Pacienții cu mielom au, de asemenea, o scădere a hiatusului anionic $[Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)]$, deoarece componentul M este cationic, având ca rezultat retenția de clor. Aceasta este deseori asociată cu hiponatremie, care este însă artificială (pseudohiponatremie), pentru că în sânge există mai puțină apă, ca rezultat al creșterii nivelului proteinelor. Pacienții cu mielom sunt susceptibili de a dezvolta insuficintă renală acută cu ocazia deshidratării.

Anemia apare la circa 80% din pacienții cu mielom multiplu. Este de obicei normocromă normocitară, ca rezultat atât al înlocuirii măduvei hematogene, prin expansiunea celulelor tumorale, cât și datorită inhibării hematopoiezei de către factorii tumorali. În plus, o hemoliză moderată contribuie și ea la anemie. O proporție semnificativă din pacienți au anemie megaloblastică dată de deficitul de folat sau de vitamină B_{12}. Granulocitopenia și trombocitopenia sunt foarte rare. Și tulburările de coagulare pot fi întâlnite ca rezultat al disfuncției trombocitelor prin acoperirea cu anticorpi de suprafață sau prin interacțiunea componentului M cu factorii de coagulare I, II, V, VII sau VIII. Fenomenul Raynaud și tulburările de circulație pot apare în cazul în care componentul M formează crioglobuline, și poate apare sindrom de hipervâscozitate sanguină, și el în funcție de proprietățile fizice ale componentului M (cel mai frecvent cu paraproteine IgM, IgG3 și IgA). Hipervâscozitatea este definită pe baza vâscozității relative a sângelui față de apă. Vâscozitatea relativă normală a sângelui este 1,8 (sângele este aproape de 2 ori mai vâscos decât apa). Simptomele de hipervâscozitate apar la niveluri de 5-6, un nivel atins la concentrații ale paraproteinelor în jur de 40 g/l (4 g/dl) pentru IgM, 50 g/l (5 g/dl) pentru IgG3 și 70 g/l (7 g/dl) pentru IgA.

Deși simptomele neurologice apar la un procent mic din pacienți, ele pot avea multe cauze. Hipercalcemia poate produce letargie, slăbiciune, depresie și confuzie. Hipervâscozitatea poate determina dureri de cap, oboseală, tulburări de vedere și retinopatie. Leziunile osoase și tasarea osoasă pot conduce la compresie medulară, dureri radiculare și pierderea controlului asupra intestinului și vezicii urinare. Infiltrația cu amiloid a nervilor periferici poate cauza sindrom de tunel carpian și alte mono- și polineuropatii senzoriomotorii.

Multe din semnele clinice ale mielomului, cum ar fi compresia medulară, fracturi patologice, hipervâscozitatea, starea septică și hipercalcemia, pot constitui urgențe medicale. În ciuda diseminării largi a plasmocitelor în corp, expansiunea tumorală se produce predominant la nivelul oaselor și măduvei osoase și, din motive necunoscute încă, rareori produce hipertrofia splinei, ganglionilor limfatici sau a țesutului limfatic intestinal.

Diagnostic și stadializare Triada clasică a mielomului multiplu este: plasmocitoza medulară (> 10%), leziunile litice osoase și prezența componentului M în sânge și/sau urină. Diagnosticul poate fi pus în absența leziunilor osoase dacă plasmocitoza este asociată cu o creștere progresivă în timp a componentului M sau dacă apar mase tumorale extramedulare. Există două variante importante de mielom, plasmocitomul osos solitar și plasmocitomul extramedular. Aceste leziuni sunt asociate cu prezența componentului M în mai puțin de 30% din cazuri, pot afecta populația tânără și ambele variante au o supraviețuire medie de peste 10 ani. Plasmocitomul osos solitar este reprezentat de o leziune litică osoasă singulară, fără plasmocitoză medulară. Plasmocitomul extramedular afectează deseori țesutul limfoid submucos al nasofaringelui sau sinusurile paranazale, fără plasmocitoză medulară. Ambele tumori răspund bine la iradiere locală. Dacă e prezent, componentul M poate dispărea după tratament. Plasmocitomul osos solitar poate afecta și alte oase sau poate evolua spre mielom multiplu. Plasmocitomul extramedular rareori reapare sau progresează.

Diagnosticul diferențial cel mai dificil la pacienții cu mielom multiplu este cu gamopatiile monoclonale benigne sau cu gamopatiile monoclonale cu semnificație incertă (monoclonal gammopathies of uncertain signifiance – MGUS). MGUS sunt mult mai frecvente decât mielomul multiplu, apărând la 1% din populația peste 50 ani și la aproape 10% din cei peste 75 ani. Pacienții cu MGUS au concentrația componentului M sub 30 g/l (3 g/dl), fără proteine Bence Jones în urină, plasmocitoză medulară sub 10% și nu prezintă anemie, insuficiență renală, leziuni osoase litice sau hipercalcemie. Când celulele măduvei osoase sunt expuse la timidină radioactivă, cu scopul determinării numărului de celule în diviziune, pacienții cu MGUS totdeauna au un indice de marcare sub 1%, iar pacienții cu mielom multiplu au acest index peste 1%. Alte elemente de diferențiere sunt fosfataza acidă plasmocitară și β-glucuronidaza, ambele scăzute la pacienții cu MGUS, precum și testul de stimulare cu calcitonină de somon, care este pozitiv doar la pacienții cu distrucții osoase progresive. Urmăriți pe termen lung, aproape 25% din pacienții cu MGUS progresează spre mielom. De obicei, cazurile de MGUS nu necesită tratament. Supraviețuirea lor este cu 2 ani mai scurtă decât la cei de aceeași vârstă fără MGUS.

Evaluarea clinică a pacienților cu mielom include o atentă examinare fizică, căutându-se oasele sensibile, fragile și formațiuni anormale. Este oarecum paradoxal că numai o mică parte a pacienților prezintă hipertrofie a splinei și a ganglionilor limfatici, zonele fiziologice de sinteză a anticorpilor. Radiografiile toracice și osoase pot releva leziuni litice sau osteoporoză difuză. O hemogramă completă poate releva o anemie. VSH este crescut. Foarte puțini pacienți (~ 2%) pot avea leucemie cu plasmocite, cu peste 2000 plasmocite pe mm^3. Această situație poate fi întâlnită cu frecvență diferită în mieloamele cu IgD (circa 12%) și cele cu IgE (circa 25%). Calciul seric, ureea, creatinina și acidul uric pot fi crescute. Electroforeza proteinelor și măsurarea imunoglobulinelor serice sunt utile pentru detectarea și caracterizarea vârfurilor componentului M, la analize adăugându-se și imunoelectroforeza, sensibilă în special pentru identificarea concentrațiilor scăzute de component M, nedetectabile prin electroforeză. Analiza urinei din 24 h e necesară pentru a cuantifica excreția de proteine, iar o altă probă concentrată este folosită pentru electroforeză și identificarea imunologică a oricărui component M. Fosfataza alcalină serică este de obicei normală, chiar în cazul afectării osoase importante, datorită absenței activității osteoblastice. Este importantă, de asemenea, determinarea concentrației $beta_2$ microglobulinelor (vezi mai jos). Nivelul receptorilor pentru IL-6 solubilă în ser și al proteinei C reactive poate reflecta nivelul fiziologic al IL-6 al pacientului.

Componentul M seric poate fi IgG în 53% din cazuri, IgA în 25% și IgD în 1%, iar 20% dintre pacienți prezintă numai lanțuri ușoare în sânge și în urină. Benzile pentru determinarea proteinuriei nu sunt valoroase pentru identificarea lanțurilor ușoare, iar testul de încălzire pentru detectarea proteinelor Bence Jones este fals negativ în aproape 50% din cazurile de mielom cu lanțuri ușoare. Mai puțin de 1% din pacienți nu au component M identificabil, acestea fiind de obicei cazurile de mielom cu lanțuri ușoare în care catabolismul renal a făcut nedetectabilă prezența lanțurilor ușoare în urină. Mielomul cu IgD se poate prezenta, de asemenea, ca mielom cu lanțuri ușoare. Aproximativ două treimi dintre pacienții cu component M seric prezintă și lanțuri ușoare în urină. Izotipul lanțurilor ușoare poate avea o anumită semnificație pentru supraviețuire. Pacienții cu secreție de lanțuri ușoare lambda au o supraviețuire semnificativ mai mică decât cei cu lanțuri ușoare kappa. Nu este clar dacă aceste diferențe se datorează unor determinanți genetici ai proliferării celulare sau faptului că lanțurile ușoare lambda determină mai frecvent tulburări renale și formare de amiloid decât lanțurile kappa. Izotipul de lanțuri grele poate avea importanță în abordarea mielomului. Aproape jumătate din pacienții cu paraproteine IgM prezintă hipervâscozitate, comparativ cu 2-4% din cei cu IgA și IgG. În cadrul mieloamelor cu IgG, există subclasa IgG3, care are tendința cea mai ridicată de a forma agregate celulare dependente de temperatură și concentrație, conducând la hipervâscozitate și aglutinare la rece, chiar la concentrații serice scăzute.

Sistemul de stadializare a cazurilor de mielom este un sistem funcțional cu rol predictiv pentru supraviețuire și se bazează pe o serie de teste clinice și de laborator, spre deosebire de stadializarea anatomică a tumorilor solide. Detalii asupra sistemului de stadializare sunt furnizate în tabelul 114-2. Pe baza nivelurilor de hemoglobină, calciu, component M și a gradului de interesare a scheletului, întinderea tumorii este estimată a fi scăzută (stadiul I, < $0,6x10^{12}$ celule/m^2), intermediară (stadiul II, 0,6-$1,2x10^{12}$ celule/m^2) sau crescută (stadiul III, > $1,2x10^{12}$ celule/m^2), stadiile fiind în continuare subîmpărțite în raport cu funcția renală (A dacă creatinina sanguină < 2 mg/dl, B dacă creatinina > 2). Pacienții în stadiul IA au o supraviețuire medie de peste 5 ani, iar cei în stadiul IIIB aproximativ 15 luni. $Beta_2$ microglobulina este o proteină cu greutate moleculară de 11.000 și cu structură asemănătoare cu regiunea constantă a imunoglobulinelor, care este lanțul ușor al clasei I a antigenelor majore de histocompatibilitate (HLA-A, -B, -C) de pe suprafața tuturor celulelor. $Beta_2$ microglobulina serică este singurul predictor, cu adevărat de încredere privind supraviețuirea, și poate înlocui stadializarea. Pacienții cu $beta_2$ microglobuline mai puțin de 0,004 g/l au o supraviețuire medie de 43 luni, iar cei cu nivele de $beta_2$ microglobuline peste 0,004 g/l de numai 12 luni. Este cunoscut, de asemenea, că, odată pus diagnosticul de mielom, semnele histologice de atipie pot avea o influență asupra prognosticului. Interleukina 6 poate fi un factor de creștere autocrin și/sau paracrin pentru celulele mielomului; nivelurile înalte sunt asociate cu boală mai agresivă. Un indice de marcare înalt și concentrații crescute ale lactat-dehidrogenazei și timidinkinazei sunt, de asemenea, asociate cu un prognostic prost.

Rx TRATAMENT

Aproximativ 10% dintre pacienții cu mielom au o evoluție lentă, demonstrând o progresie a bolii foarte lentă de-a lungul anilor. Acești pacienți necesită terapie antitumorală numai când proteinele sanguine depășesc 50 g/l (5 g/dl) sau când apar leziuni osoase progresive. Pacienții cu plasmocitoame osoase solitare și cei cu plasmocitoame extramedulare este de așteptat să beneficieze de o prelungire a duratei libere de supraviețuire după iradierea locală cu doze în jur de 40 Gy. Există o mică incidență a implicării medulare oculte la pacienții cu plasmocitom osos solitar. Acești pacienți

Tabelul 114-2

Sistemul de stadializare a mielomului

Stadiu	Criterii	Amploarea estimată a tumorii (x10^{12} celule/m^2)
I	Toate criteriile următoare: 1. Hemoglobina > 100 g/l (10 g/dl) 2. Calciu seric < 12 mg/dl 3. Radiografii osoase normale sau leziuni solitare 4. Producție scăzută de component M a. Nivelul IgG < 50 g/l (< 5 g/dl) b. Nivelul IgA < 30 g/l (< 3 g/dl) c. Lanțuri ușoare urinare < 4 g/24h	< 0,6 (scăzut)
II	Nu se încadrează nici în stadiul I, nici în stadiul III	0,6-1,2 (intermediar)
III	Unul sau mai multe din următoarele: 1. Hemoglobină < 85 g/l (< 8,5 g/dl) 2. Calciu seric > 12 mg/dl 4. Producție crescută de component M a. Nivelul IgG > 70 g/l (>7 g/dl) b. Nivelul IgA > 50 g/l (>5 gdl) c. Lanțuri ușoare urinare > 12 g/24h	>1,2 (înalt)

SUBCLASIFICARE PE BAZA CREATININEI SERICE

Nivel	Stadiu	Supraviețuire medie, luni
A <2 mg/dl (<177 μmol/L)	I A	61
B >2 mg/dl (>177 μmol/L)	II A, B	55
	III A	30
	III B	15

STADIALIZARE BAZATĂ PE NIVELURILE BETA$_2$ MICROGLOBULINEI SERICE

Nivel	Stadiu	Supraviețuire medie, luni
< 4 mg/ml (<0,004 g/L)	I	43
> 4 mg/ml (>0,004 g/L)	II	12

sunt identificați deoarece componentul M seric scade încet sau dispare inițial, urmând a reveni după câteva luni. Acești pacienți răspund bine la chimioterapia sistemică.

Marea majoritate a pacienților necesită tratament. În general, acest tratament este de două feluri: chimioterapie sistemică, pentru a controla progresiunea mielomului, și simptomatic suportiv, pentru a preveni morbiditatea dată de complicațiile bolii. Toți pacienții în stadiul II, III sau stadiul I cu proteinurie Bence Jones, leziuni osoase litice progresive, fracturi cu tasare vertebrală, infecții recurente sau concentrații crescute ale componentului M seric trebuie tratați cu chimioterapie sistemică combinată. Tratamentul poate prelungi și îmbunătăți calitatea vieții pacienților cu mielom multiplu.

Tratamentul standard constă în cure intermitente cu un agent alchilant – L-fenilalanin-iperită (L-PAM, melfalan), ciclofosfamidă sau clorambucil – și prednison, administrate 4-7 zile, la fiecare 4-6 săptămâni. Agenții alchilanți au eficiență aproximativ egală, dar rezistența la unul dintre ei este deseori însoțită de rezistența la ceilalți. Dozele uzuale sunt: melfalan 8 mg/m^2 de suprafață corporală/zi; ciclofosfamidă 200 mg/m^2/zi; clorambucil 8 mg/m^2/zi; prednison 25-60 mg/m^2/zi. Melfalanul este cel mai utilizat dar, deoarece eficiența antitumorală este asemănătoare, sugerăm ciclofosfamida ca agent alchilant, pentru că este mai puțin toxic pe compartimentul celulei stem medulare și determină mai rar decât ceilalți agenți alchilanți sindroame mielodisplazice acute. Dozele trebuie ajustate în funcție de toleranța medulară. Există puține restricții în privința dozei de steroizi; se pare că dozele mai mari sunt mai bune. Pacienții care răspund la tratament, în general, prezintă o ameliorare promptă și satisfăcătoare a durerilor osoase, a hipercalcemiei și anemiei, iar deseori apar mai puține infecții. Componentul M seric persistă semnificativ după îmbunătățirea simptomatică; uneori durează 4-6 săptămâni până să scadă. Această scădere depinde de rata de distrugere a tumorii și de rata catabolică fracționată a imunoglobulinelor, care la rândul ei depinde de concentrația serică (pentru IgG). Excreția lanțurilor ușoare, cu un timp de înjumătățire de aproximativ 6 ore, poate scădea în cursul primei săptămâni de tratament. Totuși nivelul lanțurilor ușoare din urină, fiind în legătură cu funcția tubulară renală, nu poate fi un parametru de încredere al distrugerii celulelor tumorale. Calcularea distrugerii celulelor tumorale se face prin extrapolarea nivelului seric al componentului M și se bazează puternic pe presupunerea că orice celulă tumorală produce imunoglobuline într-un ritm constant. Circa 60% din pacienți vor obține o reducere cu cel puțin 75% a nivelului componentului M seric și a masei celulelor tumorale în urma tratamentului cu un agent alchilant și prednison. Deși aceasta este o reducere nu foarte importantă a tumorii, răspunsul clinic poate dura mai multe luni. Cea mai importantă caracteristică a nivelului componentului M seric nu este cât de mult sau cât de repede scade, ci rata creșterii după tratament. Efortul de îmbunătățire a proporției de pacienți sensibili la tratament și a gradului de răspuns la terapie implică adăugarea altor agenți chimioterapici activi în programul terapeutic. Pacienții cu boală avansată pot beneficia cel mai mult de aceste încercări. De asemenea, la pacienții tineri se testează terapia cu doze mari de citostatice, cu susținere hematopoietică. Tratamentul secvențial cu regimuri de chimioterapie combinată, urmat de două cure cu doze mari de melfalan, fiecare din ele fiind susținută cu transplant de celule stem din sângele periferic, a condus la răspunsuri complete la 50% din pacienți, într-un an de la diagnostic. Cu tratamentul standard, răspunsurile complete sunt rare (<10%). Nu sunt încă disponibile studii de urmărire pe termen lung. Transplanturile allogenice pot, de asemenea, să producă rate înalte de răspuns, dar și mortalitatea prin această metodă de tratament poate atinge 40%.

Durata ideală a tratamentului nu este încă bine determinată. Majoritatea medicilor recurg la cure administrate la fiecare de 4-6 săptămâni, timp de 1-2 ani. Oprirea tratamentului este urmată de recăderi, de obicei în mai puțin de 1 an. Reluarea tratamentului este asociată cu un răspuns secundar la terapie la aproape 80% din pacienți. Terapia de menținere (de exemplu cu α-interferon) poate prelungi durata răspunsului, dar acest tratament este, în general, toxic și nu prelungește supraviețuirea. Rata de regenerare a tumorii în timpul recăderii se accelerează cu fiecare recădere. Această observație sugerează că rezistența kinetică la terapie (adică înmulțirea numărului de celule în replicare) este poate mai importantă decât rezistența la citostatice, controlată prin expresia mdr-1. Pacienții răspund adesea la tratament, dar durata răspunsului se scurtează progresiv. Pacienții rezistenți la tratamentul inițial au o supraviețuire medie sub 1 an. Monoterapia cu steroizi în doze înalte, în pulsuri (200 mg prednison la 2 zile sau 1 g/m^2/zi metilprednisolon timp de 5 zile) sau combinația VAD (vincristină, 0,4 mg/zi perfuzie continuă timp de 4 zile; doxorubicină, 9 mg/m^2/zi perfuzie continuă 4 zile; dexametazonă, 40 mg/zi, 4 zile/săptămână, timp de 3 săptămâni) pot oferi o atenuare a bolii la pacienții rezistenți la terapia primară.

Circa 15% din pacienți mor în primele 3 luni după stabilirea diagnosticului și, ulterior, rata deceselor este aproximativ

15% pe an. Boala urmează de obicei o evoluție cronică timp de 2-5 ani, înainte de instalarea fazei terminale acute, caracterizată de obicei prin apariția pancitopeniei refractare la tratament. Când apare infiltrația extensivă a organelor cu celule mielomatoase, supraviețuirea este sub 6 luni. Circa 46% din pacienți mor în faza cronică a bolii, datorită mielomului progresiv (16%) și insuficienței renale (10%), stării septice (14%) sau asocierii acestor sindroame (6%). Moartea în faza terminală acută (26%) se datorează în special mielomului progresiv (13%) și stării septice (9%). 5% din pacienți mor de leucemie acută mieloblastică sau monocitară și, deși este în discuție dacă leucemia este în legătură cu boala primară, aceasta pare mai probabil rezultatul tratamentului cronic cu agenți alchilanți. Aproape 23% din pacienți mor de infarct miocardic, boală pulmonară cronică, diabet sau accident vascular cerebral, toate aceste boli intercurente fiind legate în special de vârsta pacienților și mai puțin de tumoră.

Terapia suportivă, pentru evitarea complicațiilor anticipate ale bolii, poate fi la fel de importantă ca și terapia antitumorală primară. Hipercalcemia răspunde în general bine la terapia corticosteroidă, hidratare și natriureză. Calcitonina poate întări efectul inhibitor al steroizilor asupra resorbției osoase. Difosfonații (de exemplu, pamidronat 90 mg o dată pe lună) poate reduce, de asemenea, resorbția osoasă a osteoclastelor și să mențină indicele de performanță și calitatea vieții. Tratamentul menit să întărească scheletul, cum ar fi fluoruri, calciu și vitamina D, cu sau fără androgeni, poate fi încercat, dar nu are o eficacitate dovedită. Alterarea iatrogenă a funcției renale poate fi prevenită prin folosirea alopurinolului în timpul chimioterapiei, pentru a evita nefropatia urică, și prin asigurarea unui aport crescut de lichide, pentru a favoriza excreția lanțurilor ușoare și a calciului. În eventualitatea apariției insuficienței renale acute, plasmafereza este de 10 ori mai eficientă decât dializa peritoneală pentru epurarea lanțurilor ușoare, iar scăderea bruscă a încărcăturii proteice poate determina o îmbunătățire funcțională. Infecțiile tractului urinar trebuie căutate și tratate din timp. Dializa cronică probabil nu trebuie încercată la pacienții care nu răspund la terapia antitumorală. Plasmafereza pare a fi tratamentul de elecție pentru sindroamele de hipervâscozitate. Deși pneumococul este un germen de temut la pacienții cu mielom, aceștia nu răspund prin formare de anticorpi la vaccinurile polizaharidice pneumococice. Administrarea de gamaglobuline intravenos naște speranța prevenirii unor infecții serioase, dar nu a fost încă dovedit acest lucru. Profilaxia cronică cu antibiotice orale este probabil nejustificată. Pacienții cu simptome neurologice la nivelul membrelor inferioare, dureri intense de spate sau alterarea controlului vezicii și intestinului necesită mielografie de urgență și radioterapie pentru ameliorare. Majoritatea leziunilor osoase răspund la analgezice și chimioterapie, dar unele leziuni intens dureroase pot răspunde mai prompt la iradiere locală. Anemia cronică poate răspunde la terapia clasică (fier, folat, cobalamină) și uneori la androgeni. Atunci când este posibil, trebuie stabilită patogenia anemiei și instituită terapia specifică.

MACROGLOBULINEMIA WALDENSTRÖM În 1948, Waldenström a descris o afecțiune malignă a celulelor limfoplasmocitoide care secretă IgM. Spre deosebire de mielom, boala se asocia cu limfadenopatie și hepatosplenomegalie, dar manifestarea clinică majoră era sindromul de hipervâscozitate. Boala se aseamănă cu afecțiunile înrudite, leucemia limfocitară cronică, mielomul și limfomul limfocitar. Macroglobulinemia Waldenström și mielomul cu IgM au ambele o evoluție clinică similară. Diagnosticul de mielom cu IgM este rezervat de obicei pentru pacienții cu leziuni osoase litice și este important, datorită riscului de fracturi patologice.

Cauza macroglobulinemiei este necunoscută. Boala este similară cu mielomul prin faptul că apare ceva mai frecvent la bărbați și că incidența crește odată cu vârsta (vârsta medie 64 ani). S-a descoperit că la unii pacienți cu macroglobulinemie IgM poate avea specificitate pentru glicoproteina asociată mielinei (GAM), o proteină care a fost asociată cu boala demielinizantă a sistemului nervos periferic și care poate fi distrusă mai precoce și pe o întindere mai mare decât proteina bazică mielinică din scleroza multiplă. Uneori, pacienții cu macroglobulinemie dezvoltă o neuropatie periferică înaintea apariției neoplasmului. Există o teorie care susține că întregul proces începe cu o infecție virală, care poate determina apariția unui anticorp ce reacționează încrucișat cu o structură tisulară normală.

Ca și mielomul, boala implică măduva osoasă dar, spre deosebire de acesta, nu determină leziuni osoase sau hipercalcemie. Ca și în mielom, apare componentul M cu o concentrație serică de peste 30 g/l (3 g/dl), dar, spre deosebire de mielom, dimensiunea paraproteinei IgM determină o excreție renală redusă și numai 20% din pacienți excretă lanțuri ușoare. De aceea, afectarea renală este rară. Izotipul de lanț ușor este kappa în 80% din cazuri. Pacienții se prezintă cu astenie, fatigabilitate și infecții recurente, ca și în mielom, dar epistaxisul, tulburările vizuale și simptomele neurologice, ca neuropatia periferică, cefaleea, amețelile și parezele tranzitorii, sunt mult mai frecvente în macroglobulinemie. Examenul fizic relevă adenopatii și hepatosplenomegalie, iar examinarea oftalmologică poate arăta segmentări vasculare și dilatații ale venelor retiniene, caracteristice pentru sindroamele de hipervâscozitate. Pacienții pot avea anemie normocromă, normocitară, dar gruparea hematiilor în rulouri și testul Coombs pozitiv sunt mult mai frecvent întâlnite ca în mielom. Limfocitele maligne sunt prezente, de regulă, în sângele periferic. Circa 10% din macroglobuline sunt crioglobuline. Acestea sunt componente M pure și nu crioglobuline mixte, ca în artrita reumatoidă și alte boli autoimune. Crioglobulinele mixte sunt IgM sau IgA legate cu IgG pentru care au specificitate. În ambele situații, pot să apară sindromul Raynaud și alte simptome vasculare severe precipitate de frig, dar crioglobulinele mixte nu se asociază de obicei cu afecțiuni maligne. Pacienților suspectați de crioglobulinemie, pe baza istoricului și examenului clinic, li se recoltează o probă de sânge cu o seringă încălzită și se trimite la laborator într-un recipient cu apă caldă, pentru a evita erorile în cuantificarea crioglobulinelor.

Rx TRATAMENT

Controlul simptomelor severe de hipervâscozitate, cum ar fi alterarea conștienței sau parezele, poate fi realizat prompt prin plasmafereză, pentru că 80% din paraproteinele IgM sunt intravasculare. Fludarabina (25 mg/m^2 pe zi timp de 5 zile, la fiecare 4 săptămâni) sau cladribin (0,1 mg/kg pe zi timp de 7 zile, la fiecare 4 săptămâni) sunt foarte eficienți ca agenți unici. Aproape 80% din pacienți răspund la chimioterapie și supraviețuirea lor medie este peste 3 ani. Absența altor semne severe de afectare de organ se asociază cu o speranță de viață mai lungă a pacienților cu macroglobulinemie față de cei cu mielom multiplu.

SINDROMUL POEMS Manifestările acestui sindrom constau în polineuropatie, organomegalie, endocrinopatie, mielom multiplu și leziuni ale pielii (skin) (POEMS). Pacienții au, de regulă, o polineuropatie senzitivo-motorie progresivă, severă, asociată cu leziunile osoase din mielom. Polineuropatia apare la aproximativ 1,3% din mieloame, dar sindromul POEMS este doar un subgrup rar al acestui grup. Spre deosebire de mielomul tipic, la aproximativ două treimi din pacienți apare hepatomegalie și limfadenopatie, iar splenomegalia se întâlnește la o treime. Limfadenopatia se aseamănă frecvent cu boala Castleman, din punct de vedere histologic, aceasta din urmă

afecțiune fiind în relație cu supraproducția de IL-6. Manifestările endocrine includ amenoreea la femei și impotența și ginecomastia la bărbați. Hiperprolactinemia, datorată pierderii controlului normal inhibitor de către hipotalamus, se poate asocia cu alte manifestărui din partea sistemului nervos central, cum ar fi edemul papilar și creșterea presiunii și a concentrației proteinelor lichidului cefalorahidian. La aproximativ o treime din pacienți apare diabetul zaharat tip 2. Ocazional se observă hipotiroidism și insuficiență corticosuprarenală. Modificările cutanate sunt diverse: hiperpigmentare, hipertricoză, îngroșarea pielii și hipocratism. Alte manifestări includ edemul periferic, ascita, revărsatele pleurale, febra și trombocitoza.

Patogenia acestei boli este neclară, dar s-au evidențiat nivele circulante crescute ale citokinelor proinfalamtorii IL 1 β, IL 6 și TNF α, iar nivelele citokinei inhibitorii (TGF β – transforming growth factor β) sunt mai reduse decât cele așteptate. Tratamentul mielomului poate duce și la ameliorarea altor manifestări ale bolii.

BOLILE LANȚURILOR GRELE Aceste afecțiuni sunt boli maligne limfoplasmocitare rare. Manifestările clinice variază în funcție de izotipul lanțurilor grele. Pacienții secretă un lanț greu anormal care, de obicei, are un fragment Fc intact și o deleție în regiunea Fd. Au fost descrise boala lanțurilor grele gama, alfa sau miu, neexistând nici o informație despre boala lanțurilor grele delta sau epsilon. Analiza biologică moleculară a acestor tumori a relevat defecte genetice structurale, care pot justifica producția lanțurilor aberante.

Boala lanțurilor grele gamma (boala Franklin) Boala afectează oameni aparținând unor țări sau grupuri de vârstă foarte variate. Se caracterizează prin limfadenopatii, febră, anemie, hepatosplenomegalie și astenie. Semnul cel mai distinctiv al bolii este edemul palatului, în urma prinderii inelului Waldeyer, edem palatin care poate progresa până la apariția insuficienței respiratorii. Diagnosticul este stabilit pe baza prezenței unui component M seric anormal – deseori < 20 g/l (< 2 g/dl) – care reacționează cu reactivi anti-IgG, dar nu și cu reactivi anti-lanțuri ușoare. Componentul M este, în mod tipic, prezent atât în sânge, cât și în urină. Majoritatea paraproteinelor sunt din subclasa $gama_1$, dar se întâlnesc și alte subclase. Pacienții pot prezenta trombocitopenie, eozinofilie, iar măduva osoasă nu oferă elemente de diagnostic. Bolnavii prezintă de obicei o degradare rapidă și mor prin infecții; există însă și pacienți care au supraviețuit 5 ani cu chimioterapie.

Boala lanțurilor grele alfa (boala Seligmann) Este cea mai comună boală a lanțurilor grele. Este strâns legată de o boală malignă, numită *limfomul mediteraneean*, care afectează populația tânără din zone ca bazinul mediteraneean, Asia și America de Sud, unde parazitozele intestinale sunt frecvente. Boala este caracterizată de infiltrarea în lamina propria a intestinului subțire cu celule limfoplasmocitoide care secretă lanțuri alfa incomplete. Identificarea lanțurilor grele alfa este dificilă, deoarece acestea au tendința la polimerizare și apar la electroforeză ca o pată, în loc de un vârf ascuțit. În ciuda polimerizării, hipervâscozitatea apare rareori în boala lanțurilor grele alfa. Fără dimerizarea facilitată de lanțurile J, vâscozitatea nu crește prea mult. Lanțurile ușoare sunt absente din ser și urină. Pacienții prezintă diaree cronică, scădere în greutate și malabsorbție și au adenopatii mezenterice și paraaortice voluminoase. Afectarea tractului respirator este rară. Evoluția clinică a pacienților este variată. Unii pot dezvolta aspecte histologice de limfom malign difuz agresiv. Chimioterapia poate produce remisiuni de lungă durată ale bolii. În cazuri rare, boala pare a răspunde la antibiotice punând problema rolului etiologic al stimulării antigenice, probabil prin infecții intestinale cronice. Chimioterapia combinată cu antibiotice poate fi mai eficientă decât antibioticele singure.

Boala lanțurilor grele miu Secreția de lanțuri grele miu izolate în ser apare la o mică grupă de pacienți cu leucemie limfocitară cronică. Singurele caracteristici distinctive ale pacienților cu boala lanțurilor grele miu sunt prezența vacuolelor în limfocitele maligne și excreția lanțurilor ușoare kappa în urină. Diagnosticul necesită ultracentrifugare sau filtrare cu gel, pentru a confirma lipsa reacției între paraproteine și reactivii pentru lanțuri ușoare, pentru că unele macroglobuline intacte nu reușesc să interacționeze cu aceste seruri. Celulele tumorale par a avea un defect în asamblarea lanțurilor ușoare și grele, pentru că citoplasma celulelor pare să le conțină pe ambele. Nu există argumente pentru care acești pacienți să fie tratați diferit față de alți pacienți cu leucemie limfocitară cronică (vezi capitolul 113).

BIBLIOGRAFIE

Alexanian R, Dimopoulos M: The treatment of multiple myeloma. N Engl J Med 330:484, 1994

Attal M et al: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med 335:91, 1996

Berenson JR et al: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. N Engl J Med 334:488, 1996

Dimopoulos MA, Alexanian R: Waldenstrom's macroglobulinemia. Blood 83:1452, 1994

Gherardi RK et al: Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome. Blood 87:1458, 1996

Gregory WM et al: Combination chemotherapy versus melphalan and prednisone in the treatment of multiple myeloma: An overview of published trials. J Clin Oncol 10:334, 1992

Griepp PR: Prognosis in myeloma. Mayo Clin Proc 69:895, 1994

Holland J et al: Plasmacytoma. Treatment results and conversion to myeloma. Cancer 69:1513, 1992

Kyle RA: "Benign" monoclonal gammopathy ¾after 20-35 years of follow-up. Mayo Clin Proc 68:26, 1993

Kyle RA (ed): Myeloma and related disorders, in *Neoplastic Diseases of the Blood*. New York, Churchill Livingstone, 1996, pp 411-705

Lust JA: Role of cytokines in the pathogenesis of monoclonal gammopathies. Mayo Clin Proc 69:691, 1994

Nordic Myeloma Study Group: Interferon-a2b added to melphalan-prednisone for initial and maintenance therapy in multiple myeloma. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 124:212, 1996

Vesole DH et al: High-dose therapy for refractory multiple myeloma: Improved prognosis with better supportive care and double transplants. Blood 85:950, 1994

115

Jeffrey S. Dzieczkowski, Kenneth C. Anderson

BIOLOGIA TRANSFUZIONALĂ ȘI TRATAMENTUL TRANSFUZIONAL

ANTIGENELE ȘI ANTICORPII DE GRUP SANGUIN

Studiul antigenelor globulelor roșii și al anticorpilor care reacționează cu acestea constituie bazele medicinii transfuzionale. La început, aceste antigene au fost caracterizate cu ajutorul studiilor serologice, dar, în prezent, este cunoscută compoziția moleculară și structura multora dintre ele. Antigenele sunt atribuite sistemelor de grup sanguin pe baza structurii și similarității epitopilor determinanți. Antigenele pot avea o structură proteică sau glucidică. Și alte elemente celulare din sânge, ca și proteinele plasmatice, sunt antigenice și pot determina *alloimunizare*, adică producție de anticorpi îndreptați împotriva antigenelor de grup sanguin ale unui alt individ. Acești anticorpi sunt denumiți *alloanticorpi*.

Anticorpii îndreptați împotriva antigenelor de pe globulele roșii pot să ia naștere în mod „natural“, prin expunere la substanțe, mai ales hidrați de carbon, care sunt asemănătoare unor antigene de grup sanguin. Acești anticorpi, care iau naștere sub efectul unor stimuli naturali, sunt produși, de obicei, ca urmare a unui răspuns independent de limfocitul T (astfel că nu dau naștere memoriei), și sunt de izotip IgM. *Autoanticorpii* (anticorpi împotriva antigenelor de grup sanguin autologe) iau naștere spontan sau ca rezultat al unor infecții (de ex., cu *Mycoplasma pneumoniae*) și sunt și ei de tip IgM. Adesea, acești anticorpi nu au importanță clinică, din cauza afinității lor reduse pentru antigen la temperatura corpului. Cu toate acestea, anticorpii IgM pot activa cascada complementului, cu hemoliză consecutivă. Anticorpii care rezultă din expunerea allogenă, cum este cazul transfuziei și al sarcinii, sunt de obicei anticorpi de tip IgG. În mod obișnuit, anticorpii IgG se fixează de antigen la temperaturi mai ridicate și pot determina hemoliza globulelor roșii. Spre deosebire de anticorpii IgM, anticorpii IgG pot traversa placenta, legându-se de eritrocitele fetale care poartă antigenul corespunzător, dând naștere bolii hemolitice a nou-născutului sau *hydrops fetalis*.

De asemenea, alloimunizarea față de leucocite, plachete și proteine plasmatice poate să ducă la complicații transfuzionale, cum sunt febra și urticaria, dar nu determină, în general, hemoliză. Aceste alloantigene nu sunt cercetate în mod obișnuit, dar ele pot fi detectate cu ajutorul unor teste speciale.

ANTIGENELE ȘI ANTICORPII ABO Primul sistem de antigene de grup sanguin, identificat în 1900, a fost sistemul ABO, cel mai important pentru medicina transfuzională. Grupele majore ale acestui sistem sunt A, B, AB și O. Aceasta din urmă, include globulele roșii care nu au nici antigen A, nici antigen B. Antigenele sunt constituite din hidrați de carbon care sunt atașați la un schelet precursor și pot fi găsite pe membrana celulară fie sub formă de glicosfingolipide, fie ca glicoproteine, și sunt secretate în plasmă și în lichidele biologice sub formă de glicoproteine. Substanța H este precursorul imediat la care se adaugă antigenele A și B. Substanța H se formează prin adăugarea de fucoză la glicolipid sau la structura glicoproteică. Adăugarea ulterioară a *N*-acetilgalactozaminei formează antigenul A, în timp ce adăugarea de galactoză produce antigenul B

Genele care determină fenotipurile A și B se găsesc pe cromozomul 9p și sunt exprimate în manieră mendeliană codominantă. Produsele genice sunt glicozil-transferaze care conferă capacitate enzimatică de atașare a carbohidratului antigenic specific. Persoanele cărora le lipsesc transferazele „A“ și „B“ sunt de tip fenotipic „O“, în timp ce acelea care moștenesc ambele transferaze sunt de tip „AB“. Rareori, unor persoane le lipsește gena H, care codifică sinteza fucozotransferazei, și nu pot sintetiza substanța H. Aceștia sunt homozigoți pentru alela h mută (hh) și au fenotipul Bombay (Oh).

Sistemul ABO al grupelor sanguine este important deoarece, practic, toți indivizii produc anticorpi față de antigenul glucidic ABH care le lipsește. Anticorpii naturali anti-A și anti-B au fost denumiți *izoaglutinine*. Astfel, persoanele de tip A produc anti-B, în timp ce persoanele de tip B produc anti-A. La persoanele din grupul AB, nu se găsește nici una din izoaglutinine, în timp ce persoanele ce aparțin grupei O produc atât anti-A, cât și anti-B. Astfel, persoanele din grupa AB sunt „receptori universali“, deoarece nu au anticorpi împotriva fenotipului ABO, în timp ce persoanele din grupa O pot dona sânge practic tuturor receptorilor, deoarece celulele lor nu sunt recunoscute de nici una din izoaglutininele ABO. Rarele persoane cu fenotip Bombay produc anticorpi față de substanța H (prezentă pe toate globulele roșii, cu excepția celor cu fenotip hh), ca și față de ambele antigene A și B, și sunt, deci, compatibile numai cu alți donatori hh.

La majoritatea persoanelor, antigenele A și B sunt secretate de către celule și sunt prezente în circulație. Persoanele nonsecretorii sunt susceptibile la o serie de infecții (*Candida albicans, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*). Multe organisme se pot lega de polizaharidele de pe celule; antigenele solubile de grup sanguin pot bloca această legare.

SISTEMUL Rh Sistemul Rh este al doilea sistem de grup sanguin din punct de vedere al importanței pentru controlul pretransfuzional. Antigenele Rh se găsesc pe o proteină de 30-32 kDa din membranele globulelor roșii, o proteină care nu are o funcție definită. Deși au fost descrise mai mult de 40 de antigene din sistemul Rh, imensa majoritate a fenotipurilor se datorează la cinci determinanți. Prezența antigenului D conferă „pozitivitate“ în sistemul Rh, în timp ce persoanele cărora le lipseste antigenul D sunt Rh-negative. De asemenea, pe proteina Rh se găsesc două perechi de alele antigenice, E/e și C/c. Cele trei gene Rh, E/e, D și C/c sunt dispuse în tandem pe cromozomul 1 și sunt moștenite ca haplotip, adică cDE sau Cde. Două haplotipuri pot determina exprimarea fenotipică a două-cinci antigene Rh.

Antigenul D este un alloantigen puternic. Aproximativ 15% din indivizi nu au acest antigen. Expunerea acestor persoane Rh-negative fie chiar la cantități mici de celule Rh-pozitive, prin transfuzie sau prin sarcină, poate avea drept rezultat producerea de alloanticorpi anti-D.

ALTE SISTEME DE GRUP SANGUIN ȘI ALLOANTICORPI Există peste 100 de sisteme de grup sanguin, compuse din peste 500 de antigene. Prezența sau absența anumitor antigene a fost asociată cu diverse boli și anomalii; de asemenea, antigenele acționează și ca receptori pentru agenții infecțioși. Alloanticorpii importanți în practica clinică și antigenele respective sunt prezentați în tabelul 115-1.

Anticorpii împotriva antigenelor glucidice ale *sistemului Lewis* constituie cea mai frecventă cauză de incompatibilitate în cadrul screening-ului pretransfuzional. Produsul genei Lewis este o fucozil-transferază și se găsește pe cromozomul 19. Antigenul nu este o structură integral membranară, fiind adsorbit pe membrana eritrocitelor din plasmă. Anticorpii față de antigenele Lewis sunt de obicei de tip IgM și nu pot traversa placenta. Antigenele Lewis pot fi adsorbite pe celulele tumorale și pot constitui „ținte“ în cadrul tratamentelor.

Antigenele din *sistemul I* sunt și ele oligozaharide înrudite cu H, A, B și Le. I și i nu sunt perechi alelice, ci antigene hidrocarbonate care se deosebesc doar din punct de vedere al gradului de ramificare. Antigenul i este un lanț neramificat care este convertit de produsul genei I, o glicozil-transferază, într-un lanț ramificat. Procesul de ramificare afectează toate antigenele ABH, care devin tot mai ramificate în primii doi ani de viață. Unii pacienți cu boala aglutininelor la rece sau cu limfoame pot să producă autoanticorpi anti-I care provoacă distrugerea globulelor roșii. Unii pacienți cu mononucleoză sau infectați cu *Mycoplasma pneumoniae* pot să dezvolte aglutinine la rece cu specificitate anti-I sau anti-i. Majoritatea adulților nu exprimă antigenul i; astfel, găsirea unui donator pentru pacienții cu anticorpi anti-i nu este dificilă. Chiar dacă majoritatea adulților exprimă antigenul I, legarea este, în general, foarte redusă la temperatura corpului. Astfel, administrarea de sânge cald previne izoaglutinarea.

Sistemul P este un alt grup de antigene glucidice, controlat de glicozil-transferaze specifice. Semnificația lui clinică apare în cazuri rare de sifilis și de infecții virale care duc la hemoglobinurie paroxistică la rece. În aceste cazuri, se produce un antigen neobișnuit P, care se leagă de eritrocite, la rece, fixând complementul la încălzire. Anticorpii cu aceste proprietăți bifazice se numesc *anticorpi Donath-Landsteiner*. Antigenul P este exprimat și pe celulele uroteliale și poate fi un receptor pentru legarea *Escherichia coli*.

Sistemul MNSsU este reglat de gene de pe cromozomul 4. M și N sunt determinanți pe glicoforina A, o proteină

Tabelul 115-1

Sistemele de grup sangvin ale eritrocitelor și alloantigenele

Sistemul de grup sangvin	Antigen	Alloanticorp	Semnificație clinică
Rh (D, C/c, E/e)	Proteină RBC	IgG	HTR, HDN
Lewis (Le^a, Le^b)	Oligozaharid	IgM/IgG	Rareori HTR
Kell (K/k)	Proteină RBC	IgG	HTR, HDN
Duffy (Fy^a / Fy^b)	Proteină RBC	IgG	HTR, HDN
Kidd (Jk^a / Jk^b)	Proteină RBC	IgG	HTR (frecvent de tip tardiv), HDN (ușoară)
I/i	Glucidic	IgM	Nu există
MNSsU	Proteină RBC	IgM/IgG	Anti-M, rareori, anti-S, -s, și U HDN, HTR

NOTĂ: RBC – Red Blood Cell – eritrocit; HDN – Hemolytic Disease of the Newborn – boala hemolitică a nou-născutului; HTR – Hemolytic Transfusion Reaction – reacție hemolitică transfuzională

membranară a eritrocitelor, iar S și s sunt determinanți pe glicoforina B. Anticorpi IgG anti-S și anti-s pot apare după sarcină sau transfuzie și duc la hemoliză. Anticorpii anti-U sunt rari, dar crează o situație în care practic orice donator este incompatibil, deoarece aproape toți indivizii exprimă U.

Proteina *Kell* este o proteină foarte mare (conține 720 de aminoacizi) și structura ei secundară conține multe antigene diferite. Imunogenicitatea Kell este a treia, urmând celei a sistemelor ABO și Rh. Absența proteinei precursoare a Kell (controlată de o genă de pe cromozomul X) este asociată cu acantocitoză, scurtarea duratei de viață a globulelor roșii și o formă de distrofie musculară progresivă care include defecte cardiace. Această situație rară este numită *fenotipul McLeod*. Gena Kx este lincată de componentul de 91 kDa al NADPH-oxidazei de pe cromozomul X, a cărui deleție sau mutație determină aproximativ 60% din cazurile de boală granulomatoasă cronică.

Antigenele *Duffy* sunt alele codominante, Fya și Fyb, care servesc și ca receptori pentru *Plasmodium vivax*. Peste 70% din persoanele care trăiesc în zonele cu malarie endemică sunt lipsite de aceste antigene, acest fapt fiind probabil rezultatul unor influențe selective ale infecției asupra populației.

Antigenele *Kidd*, Jka și Jkb, pot determina producție tranzitorie de anticorpi. O reacție hemolitică tardivă, care apare după transfuzia de sânge confirmat ca fiind compatibil, este adesea legată de formarea întârziată a anti-Jka.

TESTAREA PRETRANSFUZIONALĂ

Testarea pretransfuzională a primitorilor potențiali constă din „tipare și triere". „Tiparea directă" determină fenotipul ABO și Rh al primitorului, folosind seruri-reactiv împotriva antigenelor A, B și D. „Tiparea indirectă" detectează izoaglutininele din serul pacientului, care trebuie să se coreleze cu fenotipul ABO, sau cu alte tipuri.

Trierea alloanticorpilor identifică anticorpii îndreptați împotriva altor antigene ale globulelor roșii. Detectarea și caracterizarea alloanticorpilor înainte de transfuzie este importantă în vederea selecționării produselor eritrocitare antigen-negative. Trierea alloanticorpilor se efectuează prin amestecarea serului pacientului cu eritrocite de tip O care conțin antigenele majore ale majorității sistemelor de grup sanguin și al căror fenotip extins este cunoscut. Specificitatea alloanticorpului este identificată prin corelarea prezenței sau absenței antigenului cu rezultatele aglutinării.

Reacția încrucișată se efectuează atunci când pacientul necesită transfuzii de concentrat eritrocitar. Sângele ales pentru testare trebuie să fie ABO-compatibil și lipsit de antigenele față de care pacientul are alloanticorpi clinic semnificativi. Reacția încrucișată negativă confirmă absența oricărei incompatibilități majore și permite rezervarea unității respective pentru pacient.

În cazul pacienților Rh-negativi, trebuie făcute toate eforturile pentru a le procura produse sanguine Rh-negative, în vederea evitării alloimunizării față de antigenul D. Sânge Rh-pozitiv poate fi transfuzat fără riscuri la un pacient care nu are anticorpi anti-D; în situații urgente, totuși, primitorul are apoi riscul de a face alloimunizare și de a produce anticorpi anti-D. Femeile Rh-negative însărcinate care sunt transfuzate cu produse ce conțin eritrocite Rh-pozitive trebuie imunizate pasiv cu ser anti-D (RhoGam sau WinRho), pentru a reduce sau preveni sensibilizarea.

PRODUSELE SANGUINE

Produsele sanguine destinate transfuziei sunt colectate de obicei ca sânge integral (450 ml) pe diferite soluții anticoagulante. Cea mai mare parte a sângelui colectat este prelucrat în componente: concentrat eritrocitar (masă eritrocitară) (packed red blood cells – PRBC), plachete și plasmă proaspătă congelată (fresh frozen plasma – FFP) sau crioprecipitat (vezi tabelul 115-2). Sângele total este mai întâi separat prin centrifugare lentă în masă eritrocitară și plasmă bogată în plachete. Plasma bogată în plachete este apoi centrifugată la viteze mari, pentru a se obține o unitate de plachete de la un donator întâmplător (random donor – RD) și o unitate de plasmă proaspătă congelată. Crioprecipitatul este obținut din plasma proaspătă congelată prin decongelare lentă, pentru a se precipita proteinele plasmatice, care sunt separate apoi prin centrifugare.

Tehnologia de afereză se folosește, în afara aplicațiilor terapeutice, pentru colectarea unităților multiple de plachete de la un singur donator. Plachetele obținute prin afereză de la un singur donator (single-donor apheresis platelets – SDAP) conțin echivalentul a cel puțin șase unități de plachete RD și deseori sunt mai puțin contaminate cu leucocite decât plachetele RD obținute prin centrifugare.

Tabelul 115-2

Caracteristicile unor componente sangvine selectate

Component	Volum (ml)	Conținut	Răspuns clinic
PRBC	180-200	Eritrocite cu conținut variabil de leucocite și o mică cantitate de plasmă	Crește hemoglobina cu 10 g/L și hematocritul cu 3%
Plachete	50-70	5.5×10^{10}/RD unit	Crește numărul de plachete cu 5000 10.000/μL
	200-400	$\geq 3.0 \times 10^{11}$/SDAP produs	CCI $\geq 10 \times 10^9$/L în 1 oră sau $\geq 7.5 \times 10^9$/L în 24 ore după transfuzie
FFP	200-250	Proteine plasmatice, factori de coagulare, proteinele C și S, antitrombină	Crește factorii de coagulare cu circa 2%
Crioprecipitat	10-15	Proteine plasmatice insolubile la rece, fibrinogen, factor VIII și vWF	Cheag de fibrină și 80 UI factor VIII

NOTĂ: PRBC (Packed Red Blood Cells – concentrat eritrocitar); RBC (Red Blood Cells – eritrocite); CCI (Corrected Count Increment – creștere corectată); FFP (Fresh Frozen Plasma – plasmă proaspătă congelată); vWF (von Willebrand factor).

Prin afereză se poate colecta şi plasmă. Derivatele plasmatice, cum sunt albumina, imunoglobulina intravenoasă, antitrombina 3 şi concentratele de factori de coagulare se prepară din loturi mari de plasmă (peste 20.000 de donatori pentru fiecare lot), dar au puţine riscuri de a transmite infecţii din cauza folosirii diferitelor metode de sterilizare după colectare.

SÂNGELE TOTAL (INTEGRAL) Sângele total asigură atât capacitatea de transport a oxigenului, cât şi creşterea volumului. Este componentul ideal pentru pacienţii care au suferit o hemoragie acută prin care au pierdut 25% sau mai mult din volumul total de sânge. Sângele total este conservat la 4°C, pentru a se păstra viabilitatea eritrocitelor, dar apar degradarea unor factori de coagulare şi disfuncţii plachetare. În plus, nivelul 2,3-BPG (bi-fosfo-glicerat) scade cu timpul, ducând la o creştere a afinităţii hemoglobinei pentru oxigen şi reducerea capacităţii de transport a oxigenului la ţesuturi, această problemă afectând orice formă de conservare a sângelui. Sângele total nu este complet disponibil, din cauza nevoii de a prelucra sângele în componente care pot fi folosite la diferiţi receptori.

CONCENTRATUL ERITROCITAR (MASA ERITROCITARĂ) Acest produs creşte capacitatea de transport a oxigenului la pacientul anemic. Oxigenarea adecvată poate fi menţinută cu o cantitate de hemoglobină de 70 g/L la pacientul bine perfuzat (normovolemic, capabil să crească debitul cardiac); dar, factori de comorbiditate fac necesară transfuzarea la un nivel de hemoglobină mai ridicat. Decizia de a transfuza un pacient trebuie luată în funcţie de situaţia clinică şi nu pe baza unei valori arbitrare de laborator.

Concentratul eritrocitar poate fi modificat pentru a preveni sau reduce incidenţa anumitor reacţii adverse. Leucocitele contaminante de la donator provoacă febră la primitor şi determină alloimunizare împotriva antigenelor HLA. Leucocitele contaminante pot fi îndepărtate prin mai multe metode, cu un grad variabil de succes, metode care includ filtrarea şi centrifugarea. Deşi filtrarea la patul bolnavului este cea mai răspândită metodă de deleucocitizare şi îndepărtează 99,9% din leucocitele donatorului, studiile recente au arătat că metoda nu poate fi eficientă pentru prevenirea reacţiilor sau a alloimunizării. Datorită dificultăţii de a efectua un control de calitate al filtrării la patul bolnavului şi a rolului citokinelor care se acumulează în timpul conservării componentelor sanguine în medierea reacţiilor transfuzionale, reducerea numărului de leucocite se face mai curând în cadrul băncii de sânge, înainte de conservarea componentelor celulare.

Plasma donatorului poate determina complicaţii transfuzionale, cum ar fi reacţiile alergice. Plasma poate fi îndepărtată de pe componentele celulare sanguine prin spălare.

PLACHETELE Trombocitopenia este unul din factorii de risc în hemoragie, transfuzia de plachete reducând incidenţa sângerărilor. În timp ce pragul pentru transfuzii profilactice de plachete este un subiect controversat, se foloseşte în general cifra de 10.000-20.000/μL. Recent s-a sugerat că 5000 plachete/μL ar fi suficiente pentru a preveni hemoragiile spontane. Cu toate acestea, nivelul minim ce trebuie atins pentru realizarea hemostazei în procedurile invazive este de 50.000 plachete/μL.

Plachetele sunt administrate fie ca amestecuri, preparate din 5-8 unităţi RD, sau ca unităţi provenind de la un singur donator (SDAP). În cazul unui pacient nesensibilizat, care nu are un consum crescut de plachete (splenomegalie, febră, coagulare intravasculară diseminată) se pun la un loc şase – opt unităţi de plachete RD care se transfuzează, fiecare din unităţi crescând numărul de plachete cu 5.000-10.000/μL. Pacienţii care au primit transfuzii multiple sunt expuşi la numeroase antigene HLA şi specifice pentru plachete, ceea ce poate duce la alloimunizare. Adesea, aceşti pacienţi au doar o creştere redusă sau nu au nici un fel de creştere a numărului de plachete după transfuzie, fiind consideraţi refractari. Pacienţii despre care se crede că vor necesita multiple transfuzii beneficiază dacă li se administrează plachete obţinute prin afereză şi componente sanguine deleucocitizate pentru a diminua riscul de alloimunizare.

Starea refractară la transfuzia de plachete poate fi evaluată cu ajutorul formulei CCI (corrected count increment) (creşterea corectată a numărului de plachete):

$$\text{CCI} = \frac{\text{număr trombocite posttransfuzie - număr trombocite pretransfuzie}}{\text{număr de plachete transfuzate x } 10^{11}} \text{ x BSA}$$

în care BSA reprezintă suprafaţa corporală exprimată în metri pătraţi. Numărătoarea efectuată la 1 oră post-transfuzie este acceptabilă dacă CCI este 10 x 10^9/mL, şi dacă după 18-24 de ore se aşteaptă o creştere de 7,5 x 10^9/mL. Pacienţii care au răspuns suboptimal au primit, probabil, transfuzii multiple şi au anticorpi îndreptaţi împotriva antigenelor HLA de clasa I. Starea refractară poate fi investigată prin detectarea anticorpilor anti-HLA în serul primitorilor. Pacienţii sensibilizaţi reacţionează adesea cu 100% din limfocitele folosite pentru trierea anticorpilor anti-HLA, şi se va lua în considerare folosirea plachetelor SDAP compatibile în sistemul HLA pentru pacienţii care necesită transfuzii. Deşi plachetele SDAP HLA-compatibile şi identice în sistemul ABO reprezintă cea mai bună şansă de a creşte numărul de plachete, obţinerea unor astfel de produse este dificilă. Trebuie evaluate cauzele clinice suplimentare responsabile pentru trombocitopenie, cum sunt febra, sângerarea, splenomegalia, coagularea intravasculară diseminată sau administrarea unor medicamente.

PLASMA PROASPĂTĂ CONGELATĂ (PPC) (Fresh Frozen Plasma – FFP) Plasma proaspătă congelată conţine factori de coagulare şi proteine plasmatice: fibrinogen, antitrombină, albumină, ca şi proteinele C şi S. Administrarea de plasmă proaspătă congelată este indicată pentru corectarea coagulopatiilor, inclusiv pentru contracararea rapidă a efectelor cumarinei, pentru asigurarea proteinelor plasmatice deficitare şi pentru tratamentul purpurei trombotice trombocitopenice. Deşi PPC este un excelent mijloc de creştere a volumului circulant, ea nu trebuie folosită în mod curent în acest scop. PPC este o componentă sanguină lipsită de celule şi din acest motiv nu transmite infecţii intracelulare cum este, de exemplu, infecţia cu citomegalovirus (CMV). Pacienţii care prezintă deficit de IgA şi necesită administrarea de plasmă trebuie să primească PPC recoltată de la donatori cu deficit de IgA deoarece riscul de anafilaxie este mai mare cu donatori normali (vezi mai jos).

CRIOPRECIPITATUL Crioprecipitatul este o sursă de fibrinogen, de factor VIII şi de factor von Willebrand (vWF). Crioprecipitatul este un produs ideal pentru administrare la pacientul cu probleme de volum circulant, fiind folosit şi ca o sursă de fibrinogen pentru producerea cheagului de fibrină, un agent hemostatic de „sigilare“ a vaselor în procedurile chirurgicale. Atunci când nu există disponibilităţi de factor VIII concentrat, crioprecipitatul reprezintă o opţiune deoarece fiecare unitate de crioprecipitat conţine aproximativ 80 de unităţi de factor VIII. Şi factorul von Willebrand poate fi administrat pacienţilor cu disfuncţie a multimerilor vWF (boală von Willebrand de tip II), ca şi celor care sunt în imposibilitate totală de a produce vWF (boală von Willebrand de tip III).

DERIVATELE PLASMATICE Se poate colecta la un loc plasmă de la mii de donatori, în vederea obţinerii de concentrate specifice de proteine care includ albumina, imunoglobuline pentru administrare intravenoasă, antitrombină şi concentrate de factori de coagulare. În plus, donatorii care au titruri mari de anticorpi faţă de agenţi sau antigene specifice permit obţinerea de globuline hiperimune, cum sunt imunoglobulina anti-D (RhoGam, WinRho), şi antiseruri pentru virusul hepatitei B, virusul varicelo-zosterian, CMV şi unui număr de alţi agenţi infecţioşi.

REACȚII ADVERSE LA TRANSFUZIA DE SÂNGE

În ciuda testărilor, verificărilor și a inspecțiilor multiple se produc totuși reacții adverse la componentele sanguine transfuzate. Din fericire, cele mai obișnuite reacții nu pun în pericol viața pacientului, cu toate că și reacțiile adverse grave se pot prezenta cu simptoame și semne ușoare. Unele reacții pot fi reduse sau prevenite prin folosirea unor componente sanguine modificate (filtrate, spălate sau iradiate). Când se bănuiește o reacție adversă, transfuzia trebuie oprită și se va lua legătura cu centrul de transfuzie pentru investigarea cazului.

Reacțiile transfuzionale pot fi provocate de mecanisme imune și de mecanisme non-imune. Reacțiile mediate imun sunt frecvent datorate anticorpilor preformați de la donator sau de la primitor; cu toate acestea, și elemente celulare pot să determine efecte adverse. Cauzele non-imune ale reacțiilor se datorează proprietăților chimice și fizice ale componentelor sanguine care au fost stocate, precum și aditivilor.

Complicațiile infecțioase ale transfuziilor au devenit mai rare, deși teama față de aceste complicații rămâne principala preocupare atât a pacienților, cât și a clinicienilor. Incidența infecțiilor legate de transfuzii s-a redus substanțial, datorită unei trieri mai bune a donatorilor, cât și a testării sângelui recoltat. Infecțiile, ca și oricare alte reacții adverse, trebuie să fie semnalate centrelor de transfuzii, pentru studii retrospective corespunzătoare (vezi tabelul 115-3).

REACȚIILE MEDIATE IMUN **Reacțiile transfuzionale hemolitice acute** Hemoliza mediată imun survine în cazul în care primitorul are anticorpi preformați care se fixează pe globulele roșii de la donator, hemolizându-le. Izoaglutininele ABO sunt răspunzătoare pentru majoritatea acestor reacții, deși alloanticorpii îndreptați împotriva altor antigene eritrocitare (Rh, Kell, și Duffy) pot, de asemenea, să producă hemoliză intravasculară.

Reacțiile hemolitice acute se însoțesc de hipotensiune, tahicardie, tahipnee, febră, frisoane, hemoglobinemie și hemoglobinurie, dureri toracice și/sau lombare, și senzație de iritare la locul perfuziei. Pentru identificarea promptă a acestor reacții, este nevoie ca semnele vitale ale pacientului să fie monitorizate înainte și în timpul transfuziei. Dacă se suspectează hemoliza acută, transfuzia trebuie oprită imediat, dar se păstrează calea de acces intravenoasă. Reacția este imediat raportată la centrul de transfuzie. Sângele netransfuzat și o probă de sânge posttransfuzie, corect marcată, sunt trimise la centrul de transfuzie pentru investigare. Evaluarea de laborator a hemolizei include determinarea haptoglobinei, a lactat-dehidrogenazei (LDH) și a bilirubinei indirecte în serul primitorului.

Complexele imune care rezultă în cadrul lizei eritrocitelor pot compromite funcția renală și pot determina insuficiență renală. Trebuie indusă diureza, folosind furosemid sau manitol, asociat administrării intravenoase de lichide pentru a preveni sau reduce la minimum această complicație. Factorul tisular eliberat din eritrocitele lizate poate să declanșeze coagularea diseminată intravasculară. Studiile de coagulare care se fac la pacienții cu reacții hemolitice vor include determinarea timpului de protrombină, timpului parțial al tromboplastinei activate, fibrinogenului și a numărul de plachete.

Erori la patul bolnavului, cum ar fi o etichetare greșită sau transfuzarea altui pacient, sunt răspunzătoare de majoritatea acestor reacții. Investigarea de către centrul de transfuzie a reacțiilor include examenul probelor de sânge recoltate pre- și posttransfuzie pentru evaluarea hemolizei, testul antiglobulinic direct (uneori denumit testul Coombs direct) pe proba de sânge posttransfuzional, repetarea reacției încrucișate a produsului sanguin implicat și verificarea tuturor documentelor pentru descoperirea eventualelor erori. Testul antiglobulinic direct detectează prezența anticorpilor sau a complementului

Tabelul 115-3

Riscurile complicațiilor transfuziei

	Frecvență, Episoade: Unitate
Reacții	
Reacții febrile (FNHTR)	1-4 : 100
Reacții alergice	1-4 : 100
Reacții hemolitice tardive	1 : 1.500
Reacții hemolitice acute	1 : 12.000
Reacții hemolitice fatale	1 : 100.000
Reacții anafilactice	1 : 150.000
Infecții*	
Hepatită C	1 : 103.000
Hepatită B	1 : 200.000
HIV-1	1 : 490.000
HIV-2	Nu se cunosc
HTLV-I (II)	1 : 641.000
Malarie	1 : 4.000.000
Alte complicații	
Allosensibilizarea eritrocitară	1 : 100
Allosensibilizare în sistem HLA	1 : 10
Boala grefă contra gazdă	Rară
Hipervolemie	NQ#
Supraîncărcare cu fier	NQ
Hipotermie	NQ

* Agenți infecțioși rareori asociați cu transfuzia, sau care pot fi asociați teoretic, dar cu risc necunoscut, includ: parvovirusul B-19, *Babesia microti* (babesioză), *Borellia burgdorferi* (boala Lyme), *Trypanosoma cruzi* (boala Chagas) și *Treponema pallidum*

\# NQ – (Non Quantified) – nu s-a măsurat

NOTĂ: FNHTR (Febrile non-hemolytic transfusion reaction) – reacție transfuzională febrilă nehemolitică. HIV (Human Immunodeficiency Virus) Virusul imunodeficienței umane, HTVL (Human T lymphotropic virus)

legați de eritrocite in vivo. În afară de confirmarea unei reacții hemolitice imune, este important să fie detectată și prevenită eroarea reciprocă, adică administrarea la pacientul A a sângelui destinat pacientului B, și vice versa.

Reacții transfuzionale hemolitice și serologice întârziate Reacțiile transfuzionale hemolitice întârziate nu pot fi complet prevenite. Riscul poate fi diminuat dacă clinicianul face o anamneză corectă a antecedentelor transfuzionale ale pacientului. Dacă pacientul a avut în trecut probleme de compatibilitate sau de transfuzie, centrul de transfuzie poate să verifice cazul. Astfel de reacții survin la pacienți sensibilizați anterior la alloantigene din sistemul ABO și care au un rezultat negativ la testul de triere, din cauza unui titru redus de anticorpi. Atunci când pacientul este transfuzat cu sânge antigen-pozitiv, apare un răspuns anamnestic care va declanșa o producție precoce de alloanticorpi ce se fixează pe eritrocitele donatorului. Alloanticorpul este detectabil timp de 1-2 săptămâni după transfuzie și testul antiglobulinic direct poate să se pozitiveze datorită eritrocitelor circulante ale donatorului învelite cu anticorp sau complement. Eritrocitele transfuzate învelite cu alloanticorpi sunt îndepărtate din circulație de sistemul reticuloendotelial. În mod obișnuit, astfel de reacții sunt detectate la nivelul centrului de transfuzie, unde o probă ulterioară de sânge de la pacient, adesea trimisă pentru determinarea compatibilității încrucișate, se dovedește pozitivă la testarea pentru alloanticorp, sau se evidențiază un alloanticorp nou la un pacient recent transfuzat.

În mod obișnuit, nu este necesar un tratament specific, deși pot fi necesare transfuzii suplimentare de eritrocite pentru corectarea hematocritului. Reacțiile serologice transfuzionale întârziate (delayed serologic transfusional reactions – DSTR) sunt similare cu reacția transfuzională hemolitică întârziată (delayed hemolytic transfusion reaction – DHTR), deoarece testul antiglobulinic direct (direct antiglobulin test – DAT) este pozitiv și se detectează alloanticorpi. Cu toate acestea, nu există dovezi care să confirme eliminarea eritrocitelor.

Reacții transfuzionale non-hemolitice febrile Reacția care se asociază cel mai frecvent cu transfuzia de componente sanguine celulare este o reacție febrilă, non-hemolitică caracterizată de frisoane și o creștere a temperaturii cu 1°C sau mai mult. Deoarece

este vorba în primul rând de un diagnostic de excludere, este important să se elimine alte cauze de febră la un pacient transfuzat. În mod clasic, s-a sugerat că anticorpii îndreptați împotriva antigenelor leucocitare ale donatorului și a antigenelor HLA sunt mediatori ai acestor reacții, considerându-se că pacienții politransfuzați și femeile multipare sunt expuși la un risc suplimentar. Deși uneori este posibil să se demonstreze prezența anticorpilor agresori în serul primitorului, acest lucru nu este necesar, deoarece reacția transfuzională non-hemolitică febrilă este ușoară. Folosirea produselor sanguine sărăcite în leucocite poate preveni sau întârzia sensibilizarea la antigenele leucocitare și prin aceasta să reducă incidența accidentelor febrile. Trebuie notat că citokinele care se acumulează în componentele sanguine celulare în timpul stocării acestora pot să medieze reacția febrilă, ceea ce sugerează utilitatea leuco-depleției înainte de conservare, pentru a preveni reacția. Incidența și severitatea acestor reacții poate fi diminuată prin administrarea de acetaminofen sau alte preparate antipiretice înainte de transfuzie, dar aceasta se va face doar în cazul pacienților cu reacții repetate.

Reacții alergice Reacțiile urticariene, caracterizate de erupții pruriginoase, edem, cefalee și amețeală, sunt determinate de proteinele plasmatice din componentele transfuzate. Reacțiile ușoare pot fi tratate simptomatic, prin întreruperea temporară a transfuziei și administrarea de preparate antihistaminice pe cale orală sau intramusculară. Transfuzia poate fi terminată după rezolvarea semnelor și/sau simptomelor. Pacienții cu un istoric de reacții alergice la transfuzii vor primi un preparat antihistaminic înainte de transfuzie. În cazul pacienților foarte sensibilizați, componentele celulare pot fi spălate pentru a se îndepărta plasma reziduală.

Reacții anafilactice Aceste reacții severe se declanșează la administrarea a numai câtiva mililitri din componentul sanguin respectiv. Simptomele și semnele includ dificultate în respirație, tuse, greață și vărsături, hipotensiune, bronhospasm, stop respirator, șoc și pierderea conștienței. Tratamentul include oprirea transfuziei, păstrarea accesului vascular și administrarea de epinefrină (0,5-1,0 ml din diluția 1:1000). În cazurile grave, poate fi necesară administrarea de glucocorticoizi.

Pacienții cu deficit de IgA pot fi sensibilizați la această clasă de imunoglobuline și au riscul de a dezvolta reacții anafilactice asociate cu transfuziile de plasmă. Din acest motiv, persoanelor cu deficit sever de IgA trebuie să li se administreze numai plasmă săracă în IgA și componente celulare spălate. Pacienții care au reacții anafilactice sau alergice repetate la transfuzia de componente sanguine trebuie să fie investigați pentru evidențierea unui eventual deficit de IgA.

Boala grefă-contra-gazdă Boala GCG este o complicație frecventă a transplantului de măduvă osoasă allogenă, în cursul căreia limfocitele viabile din măduva donatorului nu pot fi eliminate de către o gazdă imunodeficientă. Boala GCG legată de transfuzie este mediată de limfocitele T ale donatorului, care recunosc antigenele HLA ale primitorului ca antigene străine la care reacționează imun. Această reacție se manifestă clinic prin febră, erupție cutanată caracteristică, diaree și anomalii ale funcției hepatice. De asemenea, boala GCG poate apare când se transfuzează componente sanguine ce conțin limfocite T viabile unor primitori imunodeficienți, care au antigene HLA comune cu cele ale donatorului. În afara caracteristicilor clinice menționate mai sus, boala GCG asociată transfuziei mai este caracterizată și de aplazie medulară și pancitopenie. Spre deosebire de boala GCG care se manifestă în contextul transplantului medular allogenic, boala GCG legată de transfuzie este cunoscută pentru rezistența ei la tratament cu preparate imunosupresoare, ca glucocorticoizii, ciclosporina, globulina anti-timocite, și la tratamentul ablativ urmat de transplant de măduvă osoasă allogenă. Manifestările apar la 8-10 zile după transfuzie și moartea survine în 3-4 săptămâni. Rezistența la tratament și evoluția fatală subliniază necesitatea identificării grupurilor de pacienți cu risc de a face boală GCG legată de transfuzie și aplicării unor metode pentru prevenirea acesteia.

Boala GCG legată de transfuzie poate fi prevenită prin iradierea componentelor celulare (minimum 2500 cGy) înainte de transfuzarea lor, la pacienții cu riscuri. În prezent astfel de pacienți sunt fetușii cărora li se administrează transfuzii intrauterine, unii primitori imuno-competenți (pacienți cu limfom) sau primitori imuno-compromiși, primitorii unităților de sânge despre care se știe că provin de la o rudă de sânge, și primitorii la care s-a făcut un transplant de măduvă osoasă. Donațiile directe de la membrii de familie nu sunt recomandabile (nici nu sunt mai sigure în ceea ce privește transmiterea infecțiilor), iar dacă nu există altă opțiune, produsele sanguine provenind de la membrii de familie trebuie totdeauna iradiate.

Leziunile pulmonare acute legate de transfuzie Această reacție, puțin obișnuită, este provocată de transfuzarea de plasmă de la donator care conține titruri mari de anticorpi HLA ce se fixează de antigenele corespunzătoare de pe leucocitele primitorului. Se presupune că leucocitele se agregă în vasele pulmonare, unde eliberează mediatori care fac să crească permeabilitatea capilară. Primitorul dezvoltă simptome de insuficiență respiratorie și semne de edem pulmonar care nu este de origine cardiacă, inclusiv infiltrate interstițiale bilaterale, vizibile la examenul radiologic toracic. Tratamentul este suportiv, pacienții recuperând fără sechele. Diagnosticul poate fi sprijinit prin testarea plasmei donatorului pentru a pune în evidență prezența anticorpilor anti-HLA. Donatorii implicați sunt adesea femei multipare, recomandându-se ca transfuzarea componentelor plasmatice de la astfel de donatoare să fie evitată.

Purpura posttransfuzională Această reacție se prezintă ca trombocitopenie ce apare la 7-10 zile după transfuzia de plachete. Purpura posttransfuzională apare predominant la femei. În serul primitorului se pun în evidență anticorpi specifici anti-plachete, antigenul cel mai frecvent identificat fiind HPA-1 de pe receptorul glicoproteic IIIa plachetar. Trombocitopenia tardivă se datorează producerii de anticorpi care reacționează atât cu plachetele primitorului, cât și cu cele ale donatorului. Transfuziile suplimentare de plachete pot să înrăutățească trombocitopenia și trebuie evitate. Tratamentul cu imunoglobulină administrată intravenos poate să neutralizeze anticorpii respectivi, sau se poate folosi plasmafereza pentru îndepărtarea anticorpilor în cazul în care tratamentul devine necesar.

Alloimunizarea Elementele celulare sanguine și proteinele plasmatice sunt purtătoare ale unui număr de antigene la care primitorul se poate alloimuniza. Alloanticorpii la antigenele eritrocitare se detectează în cursul testărilor care se fac înainte de transfuzie, prezența lor putând întârzia găsirea unor produse antigen-negative compatibile pentru transfuzare. Femeile în perioada fertilă, sensibilizate la anumite antigene eritrocitare (D, c, E, Kell sau Duffy) prezintă riscul de a avea un fetus cu boala hemolitică a nou-născutului. Singura modalitate de selecționare pretransfuzională care permite prevenirea alloimunizării eritrocitare este de a determina compatibilitatea pentru antigenul D.

Alloimunizarea față de antigenele de pe plachete și leucocite poate avea drept rezultat dezvoltarea unei stări refractare la transfuzia de plachete. Odată ce s-a instalat alloimunizarea, identificarea și asigurarea de plachete HLA-compatibile de la donatori care au antigene similare cu ale primitorului necesită mult timp și efortul este adesea inutil. Din acest motiv, o atitudine prudentă în privința administrării transfuziilor trebuie să fie îndreptată spre prevenirea sensibilizării, folosind componente celulare sărace în leucocite, precum și limitând expunerea antigenică, prin utilizarea judicioasă a transfuziilor și transfuzând plachete SDAP.

REACȚII NON-IMUNOLOGICE **Supraîncărcarea cu fluide** Componentele sanguine sunt excelente pentru creșterea volumului circulant, și transfuzia poate duce rapid la supraîncărcare volemică. Monitorizarea ratei de transfuzare

și a volumului transfuziei, asociată cu utilizarea unui diuretic, pot minimiza problema.

Hipotermia Componentele sanguine conservate la rece (4°C) sau congelate (-18°C, sau mai puțin) pot să provoace hipotermie dacă sunt perfuzate rapid. O atenție deosebită este necesară atunci când se transfuzează astfel de produse printr-un cateter central, deoarece se pot produce tulburări de ritm cardiac ca urmare a contactului nodulului sinoatrial cu fluide reci. Folosirea unui dispozitiv de încălzire poate evita această complicație.

Toxicitatea soluțiilor electrolitice Pierderea de electroliți din eritrocitele conservate crește concentrația plasmatică a potasiului din unitatea de sânge. Nou-născuții și pacienții cu insuficiență renală sunt expuși riscului de a face hiperpotasemie. Măsurarea potasiului seric la primitor sau monitorizarea modificărilor electrocardiografice caracteristice pentru hiperpotasemie permit să se facă un diagnostic. Măsurile preventive, cum este folosirea de eritrocite proaspete sau spălate, sunt recomandate pentru transfuzarea nou-născuților, deoarece această complicație poate fi fatală.

Citratul, folosit în mod obișnuit pentru a preveni coagularea componentelor sanguine, chelează calciul și inhibă cascada coagulării. Transfuziile rapide și repetate pot provoca hipocalcemie, manifestată prin parestezie periorală și/sau furnicături la nivelul degetelor. Deoarece citratul este metabolizat rapid în bicarbonat, suplimentarea cu calciu este rareori necesară în acest context. Dacă este necesară administrarea intravenoasă de calciu sau orice altă substanță, aceasta se va face folosind o altă linie de perfuzie.

Supraîncărcarea cu fier Fiecare unitate de sânge conține 200-250 mg de fier. Fierul transfuzat se adaugă rezervelor normale de 1-3 g ale organismului, deoarece mecanismele de excreție nu sunt adecvate pentru excesul de fier. După transfuzarea a circa 100 de unități de eritrocite (încărcare totală de 20 g de fier) devin evidente semnele de supraîncărcare cu fier, care afectează funcțiile endocrine, cardiace și hepatice. Este preferabil ca transfuziile să fie folosite în mod judicios sau să se utilizeze tratamente alternative (de ex. injectarea de eritropoietină), pentru a se evita această complicație. De asemenea, o astfel de atitudine este eficientă și din punct de vedere al costului. Există posibilitatea folosirii desferoxaminei și a altor chelatori de fier, dar răspunsul la administrarea acestora este adesea suboptimal.

COMPLICAȚII INFECȚIOASE **Infecții virale** *Virusul hepatitei C (HCV)* Principalul agent etiologic a ceea ce se numea înainte hepatita non-A non-B, rămâne cea mai obișnuită cauză a hepatitei virale asociate transfuziei. Testarea sângelui donat pentru a detecta prezența anticorpilor anti-HCV cu metode de prima generație a redus incidența infecției posttransfuzionale cu HCV la 3 cazuri din 10.000 de transfuzii. De la implementarea unei metode îmbunătățite de triere pentru evidențierea anticorpilor anti-HCV, acest risc a fost micșorat și mai mult, fiind în prezent de 1 caz de infecție cu HCV la 103.000 transfuzii. Infecția cu HCV poate fi asimptomatică sau poate duce la hepatită cronică activă, ciroză și insuficiență hepatică.

Virusul hepatitei B Creșterea și îmbunătțirea selectării și screening-ului donatorilor, împreună cu vaccinarea populației, atât cea de donatori cât și cea de primitori, au redus în mod marcat incidența acestei infecții asociate transfuziei. Vaccinarea persoanelor care necesită tratament transfuzional îndelungat poate preveni această complicație.

Virusul imunodeficienței umane tip I (HIV) Testarea intensivă și trierea donatorilor au redus dramatic riscul infecției cu HIV-1 pe calea transfuzională. Riscul infectării cu HIV-1 este de 1 caz la 490.000 de episoade transfuzionale. Folosirea la donatori a testului pentru antigenul p24 al HIV-1 poate să reducă și mai mult acest risc. Tot pe calea sângelui se poate transmite și virusul HIV-2. Din acest motiv, în 1992 s-a introdus un test specific pentru detectarea anticorpilor anti-HIV-2, care s-a adăugat testelor practicate pe sângele donat. Până în prezent nu s-au raportat în Statele Unite cazuri de infecție cu HIV-2 transmisă prin transfuzie, și numai doi donatori au fost testați pozitivi pentru anticorpi anti-HIV-2.

Virusul citomegalic Acest virus ubicuitar infectează peste 50% din populația generală și este transmis prin leucocitele „pasagere“ care se găsesc în unitățile de masă eritrocitară, sau în componentele plachetare. Sângele donat nu este testat în mod curent pentru a se pune în evidență expunerea donatorului. În mod clasic, componentele sanguine recoltate de la donatori seronegativi pentru CMV se folosesc pentru evitarea infecțiilor legate de transfuzie, dar recent s-a arătat că și componentele celulare sărace în leucocite au un risc redus de a transmite infecția CMV, indiferent de situația serologică a donatorului. Grupurile cu risc la complicațiile infecției CMV includ pacienți în stare de imunosupresie, primitorii de transplant care sunt CMV-seronegativi și nou-născuții. Acestor pacienți li se vor administra componente seronegative sau sărace în leucocite.

Virusul uman T-limfotrop tip 1 (HTLV) Acest virus este asociat, la un număr mic de persoane infectate, cu leucemia/limfomul cu celule T al adultului și cu paraplegia spastică tropicală (vezi capitolul 192). Riscul raportat de infecție cu virusul HTLV-1 prin transfuzie este de 1/641.000. Tot prin produse sanguine se poate transmite și virusul HTLV-II, deși până în prezent nu se știe clar ce boală poate fi asociată cu acest virus.

Parvovirusul B-19 Componentele sanguine și produsele derivate din cantități mari de plasmă pot să transmită acest virus, care este agentul etiologic al eritemului infecțios sau cea de-a cincia boală, la copii. Parvovirusul B-19 prezintă tropism pentru precursorii seriei eritroide și inhibă atât producția de eritrocite cât și maturația.

La unele persoane cu o afecțiune hematologică, cum ar fi siclemia sau talasemia, infecția poate determina aplazie eritroidă pură care se prezintă fie ca o criză acută de aplazie, fie ca anemie cronică cu reducerea duratei de viață a eritrocitelor. Fătul unei femei seronegative poate să facă hidrops fetal dacă este infectat cu acest virus.

Contaminarea bacteriană Componentele sanguine pot fi contaminate cu bacterii (1) în momentul donării din cauza dezinfectării tegumentare inadecvate înainte de puncția venoasă, (2) în cursul prelucrării componentelor, sau (3) de la un donator cu bacteriemie. Deoarece majoritatea bacteriilor nu cresc la temperaturi scăzute, masa eritrocitară și plasma proaspătă congelată nu sunt surse obișnuite de contaminare bacteriană. Cu toate acestea, unele bacterii gram-negative, în special speciile *Yersinia* și *Pseudomonas*, pot să crească la temperaturi cuprinse între 1 și 6°C. Concentratele de plachete care sunt stocate la temperatura camerei pot fi mai ușor contaminate cu bacterii de pe tegumente, cum sunt organismele gram-pozitive, inclusiv stafilococi coagulazo-negativi.

Primitorii unor transfuzii contaminate cu bacterii prezintă febră și frisoane, care pot evolua spre șoc septic și coagulare diseminată intravasculară. Aceste reacții apar brusc, într-un interval de câteva minute după începerea transfuziei, sau la câteva ore după transfuzie. În mod caracteristic însă, debutul simptomelor și semnelor este brusc sau fulminant, ceea ce contribuie la diferențierea contaminării bacteriene de reacția transfuzională febrilă non-hemolitică. Reacțiile, în special cele care sunt provocate de germeni gram-negativi, sunt rezultatul introducerii endotoxinelor formate în produsul sanguin în cursul conservării.

Dacă se suspectează contaminarea produsului transfuzat (dacă apare brusc starea de șoc), transfuzia trebuie întreruptă imediat. Tratamentul are drept obiectiv menținerea presiunii arteriale, debitului cardiac, oxigenării țesuturilor și a funcției renale. Investigațiile de laborator trebuie să includă culturi din produsul transfuzat și o verificare de rutină a înregistrărilor de la centrul de transfuzie, precum și studii de serologie. Se

va aplica imediat un tratament cu antibiotice cu spectru larg, care va fi adaptat în funcție de rezultatele culturilor și a sensibilității germenilor.

Paraziți Diferiți paraziți, inclusiv cei ce transmit malaria, babesioza și boala Chagas, pot fi transmiși prin transfuzie. Migrările geografice și călătoriile pe care le fac donatorii pot să modifice incidența acestor infecții rare. Deoarece aceste infecții pot fi fatale, ele trebuie tratate în secții clinice specializate.

ALTERNATIVE LA TRANSFUZIE

Există o mare preocupare pentru găsirea alternativelor la transfuzia de sânge allogen, evitându-se prin aceasta expunerea datorată donatorilor omologi cu riscuri imunologice și infecțioase. Când este nevoie de transfuzie, opțiunea cea mai bună este sângele autolog. Cu toate acestea, beneficiul transfuziei autologe a fost contestat din punct de vedere al raportului cost/eficiență. Nici o transfuzie nu este complet lipsită de riscuri (eveniment cu risc zero), și chiar în cazul transfuziilor autologe erorile de înregistrare și contaminarea bacteriană rămân complicații potențiale. Metodele de transfuzie autologă la pacientul chirurgical includ: hemodiluția preoperatorie, recuperarea sângelui din procedurile chirurgicale sterile și colectarea postoperatorie de sânge prin drenaj. Donarea dirijată sau desemnată de la prieteni sau membri ai familiei primitorului nu s-a dovedit a fi un factor de reducere a riscului transmiterii infecțiilor, comparativ cu transfuzia de componente de la donatori voluntari. De fapt, astfel de donări dirijate îl pot expune pe primitor la un risc mai mare de a face complicații, cum sunt boala GCG sau alloimunizarea.

Substituenții transportori de oxigen, cum sunt perfluorocarbonul și soluția de hemoglobină agregată, sunt în prezent în diverse stadii de testare clinică. Factorii de stimulare a creșterii coloniilor granulocitare sau de granulo-monocitare sunt utili din punct de vedere clinic pentru accelerarea recuperării leucocitelor la pacienții cu leucopenie provocată de chimioterapia cu doze mari. Eritropoietina stimulează producția de eritrocite în anemia din insuficiența renală cronică sau din alte afecțiuni, astfel putându-se evita sau reduce necesitatea transfuziei. De asemenea, acest hormon poate să stimuleze eritropoieza la donatorul autolog pentru donări suplimentare. Trombopoietina, stimulul hormonal al proliferării și maturării megacariocitelor, va juca, probabil, un rol similar în stimularea trombopoiezei la pacienții cu trombocitopenie, evitând astfel nevoia de transfuzare a plachetelor omologe.

În final, produse sintetice, cum este DDAVP (un analog al vasopresinei) și factorul VIII recombinant, oferă opțiuni terapeutice care evită expunerea la donatori omologi a pacienților cu coagulopatii.

BIBLIOGRAFIE

Agre P, Cartron JP: Molecular biology of the Rh antigens. Blood 78:551, 1991

Anderson KC, Ness PM (eds): *Scientific Basis of Transfusion Medicine, Implications for Clinical Practice.* Philadelphia, Saunders, 1994

Dzieczkowski JS et al: Characterization of reactions after exclusive transfusion of white cell-reduced cellular blood components. Transfusion 35:20, 1995

Etchson J et al: The cost effectiveness of preoperative autologous blood donations. N Engl J Med 332:719, 1995

Kaushansky K: Thrombopoietin: The primary regulator of platelet production. Blood 86:419, 1995

Pisciotto PT et al: Prophylactic versus therapeutic platelet transfusion practices in hematology and/or oncology patients. Transfusion 35:498, 1995

Schreiber GB et al: The risk of transfusion-transmitted viral infections. N Engl J Med 334:1685, 1996

Shulman IA: Parasitic infections and their impact on blood donor selection and testing. Arch Pathol Lab Med 118:366, 1994

Walker RR et al: *The Technical Manual,* 11th ed. Arlington, VA, American Association of Blood Banks, 1993

Yamamoto F et al: Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system. Nature 345:229, 1990

116 *James O. Armitage*

TRANSPLANTUL DE MĂDUVĂ OSOASĂ

Transplantul de celule stem hematopoietice este efectuat în mod obișnuit pentru două motive: (1) înlocuirea unei măduve hematopoietice anormale, dar nu malignă, distrusă în mod intenționat fie prin iradiere, fie prin chimioterapie, sau (2) în vederea administrării unor doze mai mari decât uzuale de chimioterapie mielotoxică și/sau radiații, pentru tratarea unor afecțiuni maligne. Tipurile de anomalii ale măduvei osoase care sunt tratate prin transplant includ atât boli congenitale, cât și boli dobândite; bolile maligne tratate prin transplant hematopoietic includ leucemiile acute și limfoamele, ca și tumorile solide care par să aibă o curbă doză – răspuns la chimioterapie (vezi tabelul 116-1). Sursa de celule stem hematopoietice poate fi măduva osoasă, sângele periferic, sângele cordonal sau țesutul hepatic fetal al unui alt individ, în general o persoană compatibilă din punct de vedere imunologic în cadrul complexului major de histocompatibilitate (vezi capitolul 306). Sângele cordonal este de obicei disponibil în cantități prea mici pentru a putea reconstitui măduva unui adult, astfel că transplanturile de sânge cordonal se fac aproape exclusiv la copiii. Țesutul hepatic fetal obținut de la feți în săptămâna 10-14 de gestație constituie o sursă bogată de celule hematopoietice, dar astfel de transplanturi sunt rare din cauza materialului insuficient. Atunci când donatorul este o altă persoană, transplantul se numește *allogenic*. Măduva osoasă autologă și sângele periferic pot fi conservate înainte de efectuarea ablației medulare, în vederea reinfuzării după terapie ablativă. Acest fel de transplant se numește *autolog*. În cazul special în care donatorul este un geamăn identic din punct de vedere genetic cu primitorul, transplantul se numește *singenic*. În toate aceste tipuri de transplant, celule stem hematopoietice sunt infuzate într-o venă periferică a primitorului, ele dirijându-se spre măduva osoasă unde vor restabili hematopoieza.

Începuturile transplantului modern de măduvă osoasă pot fi considerate experiențele pe animal în cadrul cărora șoareci expuși la doze letale de iradiere corporală au putut fi salvați prin ecranarea splinei. Ulterior s-a demonstrat că astfel de animale iradiate letal pot fi salvate și prin infuzarea intravenoasă de măduvă osoasă. Transplantul allogenic de măduvă osoasă a fost efectuat cu succes pentru prima dată în ultimii ani ai deceniului 1960 și a fost acceptat în mod gradat ca tratament în anii 1970. Transplantul autolog cu măduvă osoasă a fost folosit cu succes pentru prima dată pentru vindecarea pacienților cu limfom, în ultimii ani ai deceniului 1970, fiind larg utilizat în anii 1980. Numărul de transplanturi autologe îl depășește în prezent pe cel al transplanturilor allogenice.

TRANSPLANTUL DE MĂDUVĂ OSOASĂ ALLOGENIC ȘI SINGENIC

Transplantul de măduvă osoasă allogenic este de obicei rezervat persoanelor sub 60 de ani. La pacienții mai vârstnici rezultatele sunt mai slabe din cauza numărului mai mare de complicații asociate cu boala grefă-contra-gazdă (GCG) la această populație. Cu toate acestea, starea de sănătate generală a pacientului este de asemenea importantă, și multe grupuri care efectuează transplanturi iau decizia de transplant mai curând pe baza vârstei fiziologice a pacientului, decât pe baza vârstei cronologice.

În cazul pacienților care nu au un frate geamăn, cea mai bună alegere pentru un transplant de măduvă osoasă allogenic o reprezintă o rudă HLA-compatibilă. Genele pentru antigenele

Tabelul 116-1

Boli tratate prin transplantare de celule hematopoietice sușe

	Allogenă	Autologă
BOLI MALIGNE		
Leucemia acută (limfoblastică sau mielogenă)	+	+
Leucemia mieloidă cronică	+	+
Sindromul mielodisplazic	+	-
Limfom	+	+
Boala Hodgkin	+	+
Mielom multiplu	+	+
Leucemia limfocitară cronică	+	+
Mielofibroza	+	-
Cancer de sân	-	+
Cancer testicular	-	+
Cancer ovarian	-	+
Neuroblastom	+	+
Tumori neuroepiteliale periferice	-	+
Tumora Wilms	-	+
Sarcomul Ewing	-	+
BOLI NON-MALIGNE		
Anemie aplastică	+	-
Aplazia eritroidă pură	+	-
Hemoglobinuria paroxistică nocturnă	+	-
Anemia Fanconi	+	-
Siclemia (drepanocitoza, anemia cu celule falcipare)	+	-
Talasemia	+	-
Imunodeficiența combinată gravă	+	-
Deficite de adeziune leucocitară	+	-
Trombastenia Glanzmann	+	-
Boala Gaucher	+	-
Boala granulomatoasă cronică	+	-
Sindromul Chediak-Higashi	+	-
Sindromul Hurler	+	-
Sindromul Hunter	+	-
Leucodistrofia metacromatică	+	-
Adrenoleucodistrofia	+	-
Sindromul Lesch-Nyhan	+	-
Boala de depozitare a glicogenului tip IIa	+	-
Osteopetroza	+	-
Accidente de iradiere	+	-
Altele	+	-

HLA se găsesc pe cromozomul 6. Ne-am putea aștepta ca tipul HLA să se conformeze regulilor geneticii mendeliene, și anume că orice pereche de frați are o șansă din patru de a avea același tip HLA. Cu excepția unei șanse dintr-o sută de crossover (un schimb de material genetic care are loc între cromozomi în cursul fazei de meioză), așa și stau lucrurile, aceasta constituind baza tipajului familial al HLA. Din cauza dimensiunilor relativ reduse ale familiilor americane, doar aproximativ 30% dintre americani au un frate HLA-identic. Formula pentru calculul șansei ca o persoană dată să aibă un frate HLA-compatibil este $1 – (0,75)^n$ unde *n* indică numărul de frați potențial donatori.

În cazul pacienților care pot beneficia de transplant de măduvă osoasă allogenic, dar nu au un donator HLA-compatibil, există două soluții posibile: identificarea unei persoane neînrudite dar care este apropiată din punct de vedere al compatibilității în sistemul HLA, doritoare să doneze măduvă osoasă sau sânge periferic, sau folosirea măduvei osoase de la un donator înrudit care însă nu este perfect compatibil. Numărul extrem de mare de fenotipuri HLA posibile (teoretic, acest număr este mai mare decât populația mondială) face căutarea unui donator neînrudit foarte dificilă. Din fericire, la pacienții cu un fond genetic asemănător, anumite fenotipuri HLA apar mai frecvent decât ne-am putea aștepta pe baza geneticii populaționale randomizate.

Astfel, în cazul unei persoane cu ascendență europeană, se estimează că un registru de 200.000 de donatori potențiali, tot de origine europeană, ar oferi o șansă de 40-50% pentru un donator HLA-compatibil. Astfel a luat ființă National Marrow Donor Program, cu scopul de a facilita căutarea de donatori neînrudiți în Statele Unite. Din cauza lipsei de precizie a studiilor tradiționale de serologie, s-a adoptat pe scară largă tiparea în sistemul HLA la nivel molecular pentru identificarea donatorilor neînrudiți HLA-compatibili.

Transplantul de măduvă osoasă de la donatori neînrudiți a devenit o metodă de tratament larg aplicată. Deși rezultatele rămân oarecum inferioare celor obținute prin folosirea donatorilor HLA-compatibili înrudiți, perspectivele acestui tratament s-au îmbunătățit pe măsură ce tehnicile de tratare a bolii GCG și a respingerii grefei au devenit mai sofisticate (vezi mai jos).

O abordare alternativă constă în identificarea unei rude care împărtășește majoritatea, deși nu toate, antigenele HLA ale pacientului. Se poate realiza un transplant cu succes al măduvei unor astfel de donatori, dar riscul de boală GCG crește odată cu nivelul de neconcordanță (mismatch). Supraviețuirea pe termen lung pentru primitorii unui transplant de măduvă cu un antigen incompatibil este aproximativ similară cu cea a primitorilor unui transplant cu măduvă HLA-identică. Există un număr ceva mai mare de decese ca urmare a bolii GCG, dar un număr mai mic de recidive tumorale, deoarece măduva parțial-compatibilă are un efect grefă-contra-tumoră mai puternic. Totuși, dacă incompatibilitatea este mai mare decât o genă, se constată complicații mai grave, iar rezultatele se deteriorează substanțial când se transplantează măduvă cu incompatibilitate de două sau trei gene.

Odată donatorul identificat, începe procedura de transplant. Aceasta constă în trei faze: pregătirea pentru transplant, transplantul, și tratamentul după transplant.

PREGĂTIREA PENTRU TRANSPLANT Primitorului transplantului i se vor administra doze mari de chimioterapice, cu sau fără iradiere, care au două obiective principale: distrugerea celulelor reziduale maligne sau disfuncționale și distrugerea suficientă a sistemului imun pentru a împiedica respingerea allogrefei de către celulele reziduale, imunologic active ale gazdei. În unele cazuri, acest tratament servește și pentru a crea spațiul medular necesar în care să se grefeze noile celule, dar acest aspect este controversat.

Alegerea medicamentelor pentru regimul de pregătire este relativ limitată deoarece dozele mari din preparatele mielotoxice pot adesea să prezinte o toxicitate gravă pentru alte organe. Astfel, nu se pot crește în mod semnificativ dozele de doxorubicină din cauza toxicității cardiace a acesteia. Majoritatea regimurilor de pregătire pentru transplant includ: agenți alchilanți, cum sunt ciclofosfamida, ifosfamida, busulfan sau melfalan; inhibitorii topoizomerazei II, etopozid; antimetaboliți, citarabină și nitrați de uree, carmustina. Chiar doze mari sau combinații ale acestor agenți pot să nu producă ablația medulară. Când se realizează transplanturi allogenice cu măduvă de donator sărăcită în celule T pentru a se reduce riscul de boală GCG (vezi tabelul 116-2), grefarea nu este la fel de eficientă. Mulți din acești pacienți dezvoltă ceea ce se numește „himerism mixt“, în care celule de la donator sunt prezente alături de celulele primitorului, indicând supraviețuirea celulelor hematopoietice ale gazdei. Nici unul din regimurile de pregătire a transplantului nu s-a dovedit a fi superior celorlalte.

PROCEDURA DE TRANSPLANT Obținerea măduvei osoase de la un donator mai este denumită și *recoltare*. Măduva este de obicei *recoltată* prin aspirație repetată din creasta iliacă posterioară, până când se obține un număr suficient de celule. Dacă nu se poate obține un număr suficient de celule din creasta iliacă posterioară, se poate recolta măduvă și din creasta iliacă anterioară și din stern. Dacă se recoltează celule din sângele periferic, donatorului i se poate administra factor de stimulare al creșterii coloniilor (colony-stimulating factor – CSF) pentru a determina creșterea numărului de celule stem circulante, după care se vor aplica proceduri repetate

Tabelul 116-2

Prevenirea bolii grefă-contra-gazdă acută
Histocompatibilitate între donator și primitor
Mediu steril
Profilaxie in vivo
Ciclosporină ± metotrexat ± prednison
Globulină anti-timică
FK-506
Îndepărtarea in vitro a limfocitelor T medulare
Anticorpi ± complement
Imunotoxine
Îndepărtarea rozetelor E
Tratament cu lecitină
Separare pe coloană de imunoadsorbție
Elutriație

de afereză care durează câteva ore, mai multe zile consecutive. Riscul donatorului este foarte mic, și este asociat, mai ales, cu riscul anesteziei folosite. Procedura se desfășoară de obicei ambulatoriu, donatorii putându-și relua în scurt timp activitățile obișnuite, necesitând numai analgezice orale.

Numărul minim de celule medulare nucleate necesare pentru repopularea pe termen îndelungat a măduvei la om nu este cunoscut cu precizie. Din punct de vedere operațional, numărul de celule medulare recoltate este, de obicei, de 1-3 x 10^8 pe kg de greutate a primitorului. În mod obișnuit, 10^8 celule medulare conțin 1 – 3 x 10^6 celule stem CD34+. Dacă se folosește sânge periferic se perfuzează 5 – 8 x 10^8 celule/kg, ceea ce corespunde la 1 – 3 x 10^6 celule stem CD34+/kg. Pentru un număr de afecțiuni se pare că, cu cât este mai mare numărul de celule medulare introduse, cu atât va fi mai bun rezultatul. În afecțiunile hematologice nonmaligne, administrarea unui număr mai mare de celule medulare de la donator poate compensa un regim de pregătire mai puțin intens. De asemenea, este necesar un număr mai mare de celule de la donator dacă măduva acestuia a fost sărăcită în celule T, sau dacă donatorul și primitorul nu sunt perfect HLA-compatibili.

Uneori măduva donatorului este tratată in vitro pentru a se îndepărta celulele nedorite, înainte de administrarea la pacient. În cazul în care există o incompatibilitate majoră în sistemul ABO între donator și primitor, este necesar să se înlăture eritrocitele mature din grefă, pentru a se evita o reacție hemolitică transfuzională. O astfel de reacție mai poate fi evitată prin procedura de schimbare a plasmei și îndepărtarea anticorpilor anti-A sau anti-B din circulația primitorului. Deși această procedură poate părea mai drastică decât îndepărtarea eritrocitelor din măduva donatorului, toate manipulările măduvei au drept consecință pierderea de celule stem. În cazul în care numărul de celule medulare este mic, acesta fiind un factor limitativ, se folosește uneori schimbul de plasmă. Îndepărtarea celulelor T dintr-o allogrefă poate să reducă incidența și severitatea bolii GCG, dar nu s-a demonstrat niciodată că acest lucru se însoțește de o supraviețuire mai bună, probabil din cauza faptului că eliminarea celulelor T crește riscul de respingere a grefei și de recădere tumorală.

TRATAMENTUL DUPĂ TRANSPLANT Toți pacienții cărora li se transplantează măduvă osoasă necesită tratament suportiv intens între momentul în care se introduc celulele hematopoietice sușe și momentul în care vor putea să producă un număr adecvat de granulocite, plachete și eritrocite. La scurt timp după transplant, tratamentul se concentrează asupra profilaxiei împotriva infecțiilor, a sângerărilor și a bolii GCG. Măsurile pentru prevenirea bolii acute GCG sunt listate în tabelul 116-2. În afară de o bună compatibilitate în sistemul HLA, regimul terapeutic profilactic cel mai bun pare să fie o combinație de metotrexat, ciclosporină și prednison. În plus, tratamentul suportiv include de obicei administrarea de componente sanguine conform nevoilor, pentru a menține numărul plachetelor la valori mai mari de 20.000/µL, și hemoglobina la valori mai mari de 80 g/L (8 g/dL). Alte măsuri constau în izolare pentru protecție și administrarea de antibiotice cu spectru larg (vezi tabelul 116-3). Componentele sanguine care se administrează trebuie iradiate pentru a se evita boala GCG provocată de limfocite, de la un donator HLA-incompatibil. Durata medie de recuperare a unui număr de granulocite mai mare de 500/µL este de 10-20 de zile. Plachetele sunt de obicei cele care recuperează cel mai greu. Recuperarea plachetară este estimată în funcție de timpul necesar pentru a se realiza independența de transfuziile plachetare, dar un număr normal de plachete nu va fi atins decât după 100 de zile sau mai mult. În unele centre de transplant medular pacienții sunt hrăniți în mod obișnuit pe cale parenterală, și aproape toți pacienții primesc factor de stimulare a creșterii coloniilor granulocitare (CSF). În ciuda eforturilor intense de a preveni complicațiile, pacienții la care se efectuează transplant de măduvă osoasă pot să aibă probleme grave (vezi tabelul 116-4 și figura 116-1).

Tabelul 116-3

Profilaxia antimicrobiană în transplantul de măduvă allogenă

Germen patogen	Profilaxie	Momentul
Bacterii	Variabilă	De la debutul neutropeniei până la prinderea grefei
Ciuperci	Fluconazol, 100 mg PO qd	Ziua a 7-a înainte de grefă până la prinderea grefei
Pneumocystis carinii	Bactrim-DS, 2 PO, 2x/săpt.	De la prinderea grefei până în ziua 180*
Virusuri		
Herpes simplex	Acyclovir, 250 mg/mp IV la 8 ore	Din ziua –1 până la prinderea grefei
Cytomegalovirus†	Ganciclovir, 5mg/kg, 2 x /săpt3	De la prinderea grefei la ziua 100

* Sau până când tratamentul imunosupresiv este oprit
† La pacienții seropozitivi sau primitori ai unei grefe medulare seropozitive; cel mai bine este să fie folosite produse sanguine seronegative la pacienții seronegativi sau să fie filtrate leucocitele provenite de la donori seropozitivi

Boala grefă-contra-gazdă acută Chiar dacă donatorul și primitorul grefei sunt complet compatibili în sistemul HLA, există totuși deosebiri între donator și gazdă din punct de vedere al locilor minori de histocompatibilitate. Introducerea limfocitelor funcționale ale donatorului în circulația primitorului, ale cărui celule exprimă antigene considerate ca străine de

Tabelul 116-4

Complicații ale transplantului de măduvă osoasă allogenă

COMPLICAȚII PRECOCE	
Toxicitate ce ține de regimul de condiționare	Boala venoocluzivă a ficatului
Cistită	Sindrom pneumonic idiopatic
Mucozită	Eșecul grefei
Complicații pulmonare	Infecție
Toxicitate renală	Imunodeficiență
Toxicitate neurologică	Boală grefă-contra-gazdă-acută
	Sângerare
COMPLICAȚII TARDIVE	
Toxicitate ce ține de regimul de condiționare	Imunodeficiență
Cataractă	Infecție
Toxicitate neurologică	Boala grefă-contra-gazdă cronică
Toxicitate gonadică	Recidiva tumorii primare
Toxicitate endocrină	Malignitate secundară
Creștere și dezvoltare anormală	

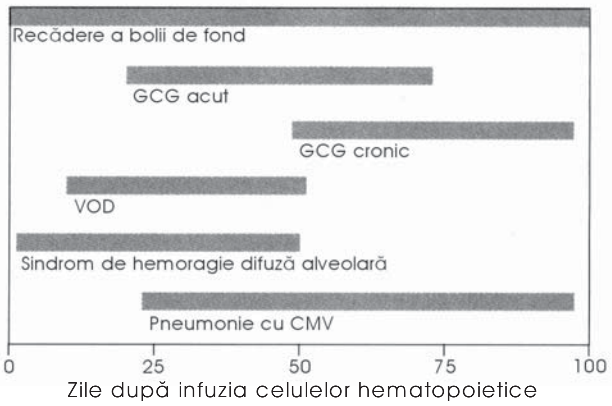


FIGURA 116-1 Momentul apariției complicațiilor majore după transplantul de măduvă osoasă.

către limfocitele donatorului, are drept rezultat stimularea unui răspuns imun la care participă celulele T CD4+ și CD8+ ale donatorului, și celulele natural killer. Celulele T activate și celulele natural killer produc citokine cum sunt interferonul gama și factorul de necroză tumorală alfa, despre care se crede că mediază distrugerile tisulare asociate bolii GCG. Boala se manifestă sub forma unei erupții cutanate, anomalii funcționale hepatice și diaree. Din punct de vedere histologic, afecțiunea cutanată este o reacție lichenoidă, la nivelul ficatului se constată inflamarea căilor biliare, iar în tractul gastrointestinal se observă inflamația criptelor și a mucoasei. Debutul bolii GCG survine în primele două luni după transplant. Gravitatea bolii se evaluează în funcție de tulburările organice. Nu este clar motivul pentru care unele organe nu sunt atinse de efectele acestui răspuns imun sistemic. În afară de leziunile provocate la nivelul organelor, boala GCG se asociază, în perioada floridă, cu supresie imunologică și susceptibilitate la infecții.

Această complicație este mai frecventă și se instalează mai rapid, când donatorul și primitorul sunt incompatibili pentru două sau mai multe locus-uri HLA. Dacă se aplică măsurile corespunzătoare de profilaxie, boala GCG de gradul II-IV survine la mai puțin de 40% dintre pacienți. Frecvența manifestării este mai mare dacă se transplantează măduva de la o femeie alloimunizată (care a născut), unui bărbat. În plus, cei care primesc un transplant de la donatori cu precursori de celule T citotoxice care răspund la celulele primitorului au un grad mai mare de risc. Boala GCG acută este de obicei tratată cu doze mari de metilprednisolon. O a doua linie de tratament poate fi administrarea de anticorpi față de celulele T. Agenții terapeutici folosiți experimental pentru a împiedica efectele citokinelor (pentoxifilină și talidomidă) nu s-au dovedit utili până în prezent.

În mod paradoxal, în ciuda eforturilor de a preveni boala GCG acută, se pare că o astfel de manifestare, cu grad mic de intensitate, poate fi benefică, prin medierea unui efect de tip grefă-contra-tumoră. Reducerea incidenței și a intensității bolii GCG se asociază cu o frecvență mai mare a reapariției tumorii.

Boala grefă-contra-gazdă cronică Deși boala GCG cronică poate să apară uneori în absența formei acute, este clar că cele două manifestări sunt în mare măsură înrudite.

Boala GCG cronică apare la mai mult de 3 luni după transplant, fiind caracterizată de erupții cutanate, sclerodermatită, alopecie, tulburarea funcțiilor hepatice, leziuni lichenoide orale și un complex sicca (uscăciunea gurii și a ochilor). Mai pot apare bronșiolită obliterantă și tulburări de motilitate gastrointestinală. Boala este mediată de celulele T ale donatorului, cele mai multe dintre acestea recunoscând diferențe minore din complexul de histocompatibilitate al primitorului grefei. În plus, mai pot exista celule T ale donatorului care recunosc un auto-antigen comun donatorului și primitorului, mai ales când există și leziuni tisulare. Celulele T activate produc o varietate de citokine, inclusiv interleukina (IL) 4, despre care se crede că ar fi un mediator primar al bolii. Celule T aparent nou dezvoltate din gazda adoptivă nu sunt supuse unei selecții negative normale care să elimine celulele autoreactive și care induce autotoleranță. Pacienții care au suferit de boală GCG acută de gradul II, sau mai gravă, ca și pacienții mai vârstnici, au riscuri mai mari. Pentru majoritatea pacienților, boala este autolimitată. Tratamentul constă în administrarea de medicamente cu efect imuno-supresor. La 3 ani după transplant, doar foarte puțini pacienți mai au boală GCG cronică persistentă, și se poate întrerupe progresiv administrarea de imunosupresoare. Motivul instalării acestei autotoleranțe tardive nu este cunoscut. Cea mai mare amenințare a vieții pacientului cu boală GCG cronică o reprezintă infecțiile oportuniste, legate atât de boala autoimună de bază, cât și de tratamentul acesteia. Pacienții sintetizează doar puțini anticorpi față de glucide și sunt susceptibili la infecții bacteriene. Sechelele grave ale infecțiilor pot fi reduse cu cotrimoxazol și cu imunolgobuline administrate intravenos. Trombocitopenia și hiperbilirubinemia sunt factori de prognostic negativi.

Infecții Infecțiile care pot complica transplantul de măduvă osoasă allogenică sunt prezentate în capitolul 136.

Recuperarea imună întârziată După transplantul de măduvă osoasă celulele stem ale donatorului refac ontogenia sistemului imun. Cu toate acestea, la adult, involuția timusului duce adesea la o producție inadecvată de noi limfocite T. Funcția celulară T a primitorului transplantului depinde de expansiunea limfocitelor T, relativ puțin numeroase, care sunt transferate odată cu grefa. Recuperarea limfocitelor T după transplant poate dura 18 luni sau mai mult. Limfocitele T inițiale detectate în sângele periferic nu sunt complet funcționale, și adesea nu sunt capabile să producă IL-2 după stimulare. Cu timpul, se dezvoltă răspunsul normal al limfocitelor T, deși se recomandă evitarea folosirii vaccinurilor cu virus viu.

Toxicitatea legată de regimul de tratament Toxicitatea asociată chimio- și radioterapiei este discutată în capitolul 86.

Respingerea grefei Respingerea grefei de măduvă osoasă reflectă, în cele mai multe cazuri, distrugerea grefei de către limfocitele funcționale ale gazdei care au supraviețuit regimului de pregătire. Această complicație este foarte frecventă la pacienții cu anemie aplastică care nu sunt supuși iradierii totale. Factori predizpozanți includ: transfuzii primite anterior (care sensibilizează gazda), un regim de pregătire mai puțin intens (care nu reușește să omoare limfocitele gazdei), și îndepărtarea limfocitelor T din allogrefă (limfocitele T ale donatorului produc factori de stimulare a creșterii coloniilor – CSF, și pot preveni respingerea de către celulele primitorului). Respingerea grefei este mai puțin probabilă dacă pacientul primește transplantul înainte de a fi primit produse sanguine, dar acest lucru nu este, cel mai adesea, posibil. Administrarea în zilele care urmează transplantării, a preparatelor din stratul tampon de la donator, reduce frecvența respingerii grefei, dar crește frecvența bolii GCG acute. Prevenirea respingerii grefei se poate face prin aplicarea unui regim terapeutic imunosupresor de pregătire mai intens. Administrarea de factori de stimulare a creșterii (CSF) nu este de folos în prevenirea respingerii grefei.

Reapariția tumorii În general, reapariția tumorii este o autentică revenire a celulelor maligne a căror origine este gazda. Deși sunt posibile mai multe modalități de abordare a acestei situații, administrarea unor cantități mari de celule T de la donator, obținute prin leucafereză sau prin aspirația supernatantului (buffy-coat), poate induce remisiunea completă a recăderii leucemice, în special a leucemiei granulocitare cronice. Aceste celule T de la donator pot și ele determina o agravare a bolii GCG. Eforturile experimentale de a îmbunătății mai departe eficiența celulelor T de la donator includ administrarea de IL-2 după transplant și imunizarea donatorului împotriva tumorii, înainte de transplant.

Complicații pulmonare Între 5 și 10% din pacienții transplantați prezintă după transplant o pneumonită interstițială non-bacteriană, non-fungică, caracterizată de febră, infiltrat interstițial, hipoxie și sindromul de insuficiență respiratorie al adultului (adult respiratory distress syndrome). Agentul patogen cel mai obișnuit este citomegalovirusul (CMV), pneumonita manifestându-se în cadrul bolii GCG, la 2 luni, sau mai mult, după transplant. Utilizarea profilactică a ganciclovirului reduce riscul pneumoniei cu CMV. În cazul pacienților CMV-seronegativi utilizarea produselor sanguine obținute exclusiv de la donatori CMV-seronegativi va reduce riscurile. În cazul în care nu sunt disponibili decât donatori CMV-pozitivi, folosirea filtrelor pentru leucocite, care vor elimina leucocitele donatorului, previne, de obicei, transmiterea CMV. Uneori agentul patogen este herpesvirusul uman 6. Atunci când sindromul se manifestă precoce (în primele 2 săptămâni) și nu se poate identifica o etiologie infecțioasă, sindromul de pneumonie idiopatică poate fi atribuit utilizării unor toxice pulmonare în perioada de pregătire a transplantului. Mortalitatea prin acest sindrom este de 50% sau mai mare. Din punct de vedere anatomopatologic, leziunea observată este hemoragia alveolară difuză. Uneori se pot obține rezultate bune cu doze mari de glucocorticoizi.

Boala veno-ocluzivă a ficatului Până la 50% dintre pacienții transplantați pot să prezinte două din cele trei simptome primare ale bolii veno-ocluzive hepatice (icter, hepatomegalie dureroasă și ascită, sau creștere inexplicabilă în greutate) în primele săptămâni după transplant. Boala este determinată de lezarea hepatocitelor, celulelor endoteliale și sinusoidelor care se găsesc în jurul venei hepatice centrale, mediată de chimioterapie sau radioterapie. Circa 70% dintre pacienți se vindecă, dar boala poate fi fatală, în special la pacienții care dezvoltă sindrom hemolitic-uremic. Tratamentul trombolitic cu activator de plasminogen tisular pare să reducă numărul deceselor prin boala instalată. Criteriile pentru intervenție nu sunt clare.

Complicații psihosociale Marea majoritate a pacienților care supraviețuiesc transplantului de măduvă osoasă, care nu fac forme semnificative de boală GCG cronică și la care nu există o revenire a bolii, își reiau viața normală și activitatea. Vindecarea completă poate necesita mai mult de un an. Anomaliile cele mai persistente sunt infertilitatea și disfuncțiile sexuale.

TRANSPLANTUL AUTOLOG DE MĂDUVĂ OSOASĂ

Transplantul autolog al măduvei osoase presupune folosirea celulelor sușe hematopoietice ale pacientului pentru restabilirea funcțiilor celulare hematopoietice, după administrarea chimioterapiei cu doze mari și/sau radioterapiei. Celulele sușe reintroduse pot să provină din măduva pacientului sau din sângele periferic. În cazul în care se folosește cea de-a doua sursă, procedeul se numește transplant de celule stem periferice. În general, înainte de colectarea celulelor stem periferice, se provoacă o creștere a numărului acestora prin chimioterapie și administrare de factori de stimulare a creșterii coloniilor (CSF), în special factorul de stimulare al creșterii coloniilor granulocitare (G-CSF). Această manipulare are drept rezultat eliberarea de celule stem din măduvă în sângele periferic.

Transplantul de măduvă osoasă autologă se deosebește în mai multe feluri de cel de măduvă allogenică. Deși multe din complicații sunt similare cu cele observate în transplantul medular allogenic, incidența acestora este, de obicei, mai mică și nu există complicații legate de boala GCG. Problemele clinice precoce sunt datorate în special toxicității regimului terapeutic aplicat în vederea pregătirii pentru transplant. Pneumonita interstițială se poate manifesta în 10-15% din cazuri, dar este mai curând idiopatică, decât prin CMV. În plus, recuperarea hematopoietică este adesea mai rapidă decât în transplanturile allogenice (recuperare granluocitară în 8-14 zile și recuperare plachetară în 14-21 de zile). În transplantul de măduvă autologă, factorii de stimulare sunt folosiți practic în toate cazurile. Din cauza acestui profil de toxicitate mai favorabil, transplantul de măduvă autolog se poate folosi fără riscuri la pacienții mai vârstnici.

Transplantul de celule stem autologe se practică din ce în ce mai frecvent în ambulator. Pacienții sunt tratați profilactic cu antibiotice și sunt examinați zilnic de medic în clinică. Apariția unei febre asociate neutropeniei sau a unei infecții manifeste determină internarea.

O preocupare specifică legată de transplantul autolog este prezența posibilă a celulelor tumorale, contaminante în grefă. Pentru a debarasa grefa de celule tumorale s-au folosit diferite metode, inclusiv îndepărtarea celulelor tumorale cu anticorpi plus complement, o imunotoxină, și incubarea măduvei cu agenți chimioterapeutici. S-au folosit, de asemenea, metode de selectare pozitivă pentru a îmbogăți grefa cu celule stem CD34+. S-a mai observat că procedeul de congelare a măduvei și decongelarea ei în vederea administrării la pacient omoară în mod preferențial celulele tumorale. În ciuda acestor eforturi, există prea puține date, în sensul că aceste tehnici influențează supraviețuirea fără semne de boală. Atunci când se produc recăderi, acestea apar, în general, la nivelul vechilor localizări ale bolii, mai curând decât sub forma unor diseminări largi, așa cum ne-am putea aștepta, ca urmare a distribuției hematogene. Cu toate acestea, trei elemente vin în sprijinul ipotezei că grefa poate fi o sursă de celule tumorale. Analiza retrospectivă a arătat că eliminarea celulelor tumorale din grefă duce la scăderea numărului recăderilor la pacienții cu leucemie mieloidă și limfom malign. Dacă se pot cultiva celule tumorale din măduva histologic negativă a pacienților cu limfom, leucemie sau cancer de sân, acei pacienți au o rată mai mare de recăderi, decât cei cu culturi negative. În fine, încercările inițiale de a introduce markeri genetici în celulele stem (contaminate cu celule tumorale) in vitro și de a urmări aceste celule in vivo, sugerează că unii pacienți fac recăderi cu celule din grefă. Cu toate acestea, tehnicile de purjare nu sunt, în general, folosite.

BOLILE TRATATE PRIN TRANSPLANT DE MĂDUVĂ OSOASĂ

Interpretarea rezultatelor trialurilor cu transplant de măduvă osoasă este totdeauna complicată de problema alegerii pacienților. Eficacitatea transplantării poate fi subestimată dacă se studiază numai pacienții cu cel mai prost prognostic, și poate fi supraestimată dacă se studiază doar pacienți cu un prognostic foarte bun. Trialurile randomizate, care ar putea contribui la rezolvarea problemelor de interpretare, sunt dificil de realizat. Totuși, chiar dacă dispunem doar de date imperfecte, este necesar ca pacienților să li se facă cele mai bune recomandări.

BOLI NON-MALIGNE **Anemia aplastică, talasemia și siclemia** Transplantul de măduvă osoasă allogenică este urmat de supraviețuire fără semne de boală în 85-90% din cazurile de anemie aplastică. Comparativ cu imunosupresia indusă prin globulină anti-timocite, asociată sau nu cu ciclosporină, transplantul allogenic are mai multe șanse de a duce la remisiune hematologică completă. Cu toate acestea, multe din centrele de tratament recomandă un tratament cu imunosupresoare, înainte de a se trece la transplantul medular, atât la pacienții mai vârstnici (40-55 de ani), cât și la cei cu o formă moderat severă de boală. Transplantul de măduvă osoasă allogenică este eficace în toate formele de anemie aplastică, inclusiv cea care urmează hemoglobinuriei paroxistice nocturne. Anemia Fanconi ridică probleme speciale, iar pacienții care suferă de această formă de anemie au nevoie de un regim terapeutic de pregătire modificat, din cauza unor efecte toxice mai intense ale tratamentului la nivelul ficatului și al plămânilor.

Eficacitatea transplantului de măduvă osoasă allogenică la pacienţii cu talasemie a fost demonstrată de peste zece ani. Pregătirea pentru transplant include cel mai adesea tratament cu busulfan şi ciclofosfamidă, mai curând decât iradiere totală asociată cu ciclofosfamidă, cu intenţia de a evita complicaţiile pe termen lung. Decesele asociate tratamentului sunt neobişnuite dacă transplantul se efectuează înaintea instalării complicaţiilor grave datorate supraîncărcării cu fier. Supravieţuirea în absenţa semnelor de boală este de aproximativ 75%. Factorii de prognostic negativ includ hepatomegalie şi fibroză portală – complicaţii datorate, probabil, transfuziilor anterioare.

Siclemia este o altă boală hematologică gravă, care poate fi vindecată prin transplant de măduvă osoasă allogenică. Studiile disponibile indică posibilitatea ca transplantul allogenic să restabilească o hematopoieză normală şi să uşureze simptomele bolii. Transplantul medular allogenic este deosebit de util în cazul pacienţilor cu crize frecvente, care nu răspund la administrarea de hidroxiuree.

Imunodeficienţa Transplantul de măduvă allogenică s-a aplicat cu succes pentru tratarea copiilor cu tulburări grave ale imunităţii, care le puneau viaţa în pericol. Acest procedeu poate înlocui celulele stem deficitare cu celule normale, la pacienţii cu imunodeficienţă gravă combinată cu sindrom Wiskott-Aldrich şi cu sindrom Chediak-Higashi. Dacă există un geamăn identic donator pentru un copil diagnosticat cu una din aceste afecţiuni letale, transplantul de măduvă osoasă allogenică este tratamentul preferat. Din nefericire, astfel de doantori sunt rareori disponibili, dar transplantul se face adesea cu donatori din familie parţial compatibili.

Alte tulburări genetice În principiu, transplantul de măduvă osoasă allogenică ar trebui să fie un tratament eficient al oricărei tulburări care implică sistemul imun sau cel hematopoietic. Exemple ale unor astfel de aplicaţii sunt osteopetroza infantilă malignă, boala Gaucher, leucodistrofia infantilă metacromatică şi adrenoleucodistrofia legată de cromozomul X. Experienţa dobândită cu aceste afecţiuni arată că leziunile organelor extramedulare, odată produse, uneori nu pot fi remediate prin înlocuirea celulelor stem hematopoietice şi, din acest motiv, transplantul trebuie efectuat în stadiile foarte precoce ale bolii.

BOLILE MALIGNE Peste 90% din totalul transplanturilor de măduvă osoasă allogenică sunt efectuate pentru tratamentul bolilor maligne. În tabelul 116-1 sunt listate acele boli în care transplantul de măduvă osoasă duce la vindecare sau prelungeşte supravieţuirea.

Leucemia Leucemia mieloidă acută a fost una dintre primele boli care s-a dovedit a fi vindecabilă prin transplantul de măduvă osoasă allogenică. La pacienţii cu leucemie în stadiul terminal, refractară la tratament, sunt posibile vindecări în circa 10% din cazuri. Dacă pacienţii sunt trataţi în cursul celei de-a doua remisiuni sau în remisiunile ulterioare, se pot realiza vindecări în 20-40% din cazuri, iar pacienţii transplantaţi în cursul primei remisiuni complete pot fi vindecaţi în 40-70% din cazuri. Cu toate acestea, deoarece unii pacienţi pot fi vindecaţi numai cu regimul standard de chimioterapie, avantajul relativ al transplantării tuturor pacienţilor care au donatori compatibili şi se găsesc în prima remisiune completă, faţă de transplantarea exclusivă a acelor pacienţi care fac, eventual, recăderi este controversată. La pacienţii cu leucemie mieloidă acută s-a folosit şi transplantul de măduvă osoasă autologă, dar acesta a fost urmat de o rată mai mare de recăderi, şi, în majoritatea seriilor analizate, de o rată de vindecări mai redusă.

Sindromul mielodisplazic evoluează adesea spre leucemie mieloidă acută. Această tulburare este mai frecventă la pacienţii vârstnici, dar se întâlneşte ocazional şi la adulţi mai tineri. Dacă există o rudă HLA-identică care este disponibilă ca donator, transplantul de măduvă osoasă allogenică oferă o posibilitate de tratament curativ.

Leucemia limfoblastică acută poate, de asemenea, să fie vindecată prin transplant de măduvă osoasă allogenică. Rezultatele obţinute la copii cu chimioterapia intensivă standard sunt însă suficient de bune pentru a rezerva transplantul de măduvă osoasă doar pentru pacienţii cu riscuri foarte mari de anomalii citogenetice – de exemplu, leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia. Cu toate acestea, la copiii care fac o recădere precoce după tratamentul chimioterapic standard se recomandă transplantul de măduvă osoasă allogenică, dacă au un donator. La adulţii cu leucemie limfoblastică acută, rezultatele chimioterapiei standard sunt mai puţin bune decât la copii. Cu toate acestea, rezultatele obţinute cu transplant de măduvă osoasă în cursul primei remisiuni complete la aceşti pacienţi nu au fost mai bune. S-au efectuat transplanturi de măduvă osoasă autologă şi în leucemia acută limfoblastică, dar, aşa cum se întâmplă în leucemia mieloidă acută, numărul de recăderi este mai mare decât după transplantul de măduvă allogenică, deşi la unii pacienţi se poate obţine o supravieţuire îndelungată fără semne de boală.

Cea mai obişnuită indicaţie pentru transplantul de măduvă osoasă allogenică o constituie leucemia mieloidă cronică. La un pacient de vârstă potrivită, care are o rudă HLA-compatibilă disponibilă pentru donare, transplantul de măduvă osoasă allogenică trebuie efectuat în cursul primului an de la diagnostic. Dacă nu există o rudă HLA-compatibilă, se foloseşte frecvent măduvă de la un donator neînrudit, dar cu rezultate ceva mai puţin bune. De asemenea, s-a folosit, cu oarecare rezultate pozitive, transplantul autolog, în cazul pacienţilor la care nu se poate efectua un transplant allogenic.

Leucemia limfoidă cronică apare rareori la pacienţi mai tineri, care ar putea fi candidaţi la transplant de măduvă osoasă. Totuşi, la unii pacienţi, transplantul de măduvă osoasă allogenică duce la remisiuni complete. Dată fiind evoluţia lentă a LLC va fi nevoie de mulţi ani pentru a se determina dacă transplantul de măduvă osoasă poate vindeca acest tip de leucemie.

Limfomul şi mielomul Bolile care sunt tratate cel mai frecvent prin transplant autolog sunt limfomul non-Hodgkin şi boala Hodgkin. În aceste afecţiuni, se poate obţine supravieţuire îndelungată, fără semne de boală, şi vindecare. Şansele vindecării sunt legate de momentul transplantării. Pacienţii cu boală terminală, refractară la tratament sunt rareori vindecaţi, în timp ce pacienţii cu forme de boală sensibile la chimioterapie în momentul recăderii sunt vindecaţi în proporţie de 30-50%. În cadrul unui trial randomizat, s-a arătat că transplantul autolog este superior chimioterapiei cu doze standard la pacienţii cu limfom agresiv non-Hodgkin recidivant (vezi figura 116-2). În prezent, sunt în curs de desfăşurare studii care evaluează utilitatea transplantului de măduvă osoasă, ca element al terapiei primare a acestor boli. Transplantul este tratamentul de elecţie pentru pacienţii cu limfom agresiv non-Hodgkin şi cu boală Hodgkin care prezintă recăderi după chimioterapie eficientă.

Utilizarea transplantului de măduvă osoasă pentru tratarea pacienţilor cu forme uşoare de limfom non-Hodgkin este o modalitate recentă de abordare terapeutică. Studii în care s-a folosit măduvă osoasă purificată sau celule suşe recoltate din periferie, efectuate asupra pacienţilor cu limfom folicular de grad mic aflaţi la o primă recădere, au arătat că transplantul asigură o supravieţuire de 5 ani, fără semne de boală, în 40-50% din cazuri. Deoarece în aceste boli există tendinţa la recrudescenţe tardive, este necesară o urmărire îndelungată, pentru a se stabili dacă transplantul medular duce la vindecare.

La pacienţii cu limfom non-Hodgkin şi cu boală Hodgkin se foloseşte şi transplantul de măduvă osoasă allogenică. În general, transplantul de măduvă allogenică se realizează la pacienţii mai tineri şi la acei pacienţi la care afectarea sângelui şi a măduvei osoase de către limfom face dificilă sau imposibilă recoltarea celulelor suşe hematopoietice

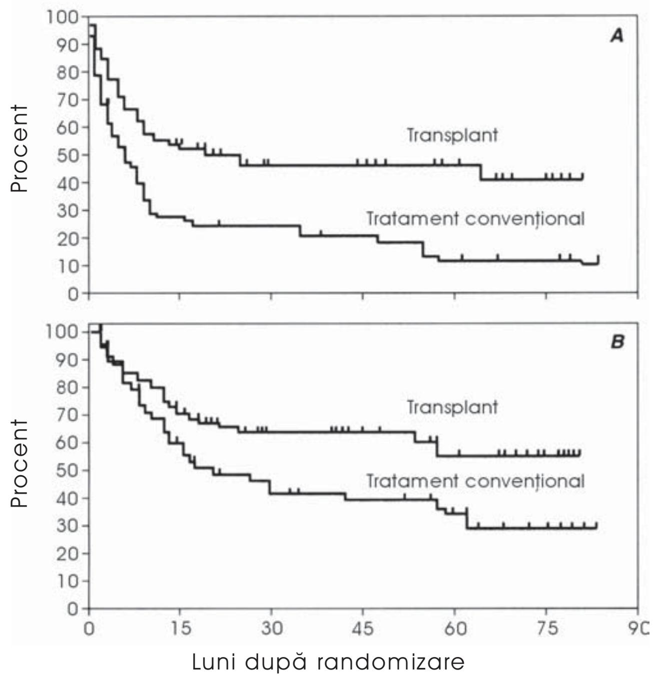


FIGURA 116-2 Curbele descriu rezultatul tratamentului la pacienții sensibili la chimioterapie cu recidivă de limfom non-Hodgkinian agresiv, desemnați întâmplător, fie să continue terapia cu doze standard, fie să fie supuși transplantului de măduvă osoasă autologă. *A*. Supraviețuire fără semne de boală, p = .001. *B*. Supraviețuire generală. p = .038.

necontaminate. De asemenea, unii pacienți care au dezvoltat mielodisplazie, ca urmare a tratamentului inițial pentru limfom, sunt candidați pentru transplant de măduvă osoasă allogenică.

Transplantul medular allogenic, ca și cel autolog, au fost folosite pentru tratamentul mielomului multiplu. Doar puțini pacienți cu mielom multiplu sunt destul de tineri pentru a fi candidați potriviți la transplantul allogenic. Totuși, pentru aceștia, este posibil să se obțină o supraviețuire de lungă durată fără semne de boală. În cadrul unui trial randomizat s-a inclus transplantul de măduvă osoasă autologă printre măsurile primare de tratament al pacienților cu mielom multiplu. Studiul a arătat o supraviețuire prelungită la pacienții care au fost transplantați, în comparație cu cei la care s-a continuat terapia standard.

Tumorile solide În Statele Unite, cancerul de sân este boala cel mai frecvent tratată prin transplant medular, deși folosirea acestui tratament este controversată. În prezent, se desfășoară trialuri clinice randomizate pentru evaluarea transplantului de măduvă osoasă autologă ca tratament adjuvant al pacientelor cu cancer mamar cu risc crescut, în comparație cu tratamentul cu doze standard. Recent s-a încheiat unul din aceste trialuri, care compara rezultatul transplantului de măduvă osoasă autologă cu cel al chimioterapiei standard la pacientele cu cancer mamar metastatic. Deși nu a fost clar dacă pacientele din ambele serii au fost vindecate, durata medie de supraviețuire a fost aproximativ dublă cu transplantul de măduvă osoasă autologă.

Neuroblastomul infantil a fost adesea tratat cu transplant de măduvă osoasă autologă. S-au obținut supraviețuiri în 40% din cazuri la 2 ani la pacienți în stadiul IV, dar apariția recăderilor tardive și îmbunătățirea rezultatelor cu chimioterapie, care nu necesitau transplant medular, a ridicat semne de întrebare în legătură cu rolul transplantului în această afecțiune.

Transplantul de măduvă osoasă autologă s-a folosit la pacienții cu cancer testicular care nu au putut să fie vindecați prin chimioterapie pe bază de platină. Aproximativ 10-20% din cazurile cu forme avansate de boală, refractare la tratament, au fost vindecate prin transplant medular. Aceste rezultate sunt similare cu cele obținute la pacienții cu limfom.

Transplantul de măduvă osoasă autologă a fost folosit pentru tratamentul melanomului malign, a sarcomului de țesuturi moi, cancerului uterin și ovarian, tumorilor cerebrale, cancerului pulmonar cu celule mici și al cancerului de colon. Rezultatele obținute în tratamentul melanomului malign, al cancerului de colon și al cancerului pulmonar cu celule mici nu au fost încurajatoare, dar, în cazul cancerelor ginecologice, al sarcoamelor de țesuturi moi și al tumorilor cerebrale, transplantul de măduvă autologă a dat rezultate mai bune, ceea ce a stimulat trialurile ulterioare.

URMĂRIREA PACIENȚILOR DUPĂ TRANSPLANTUL DE MĂDUVĂ OSOASĂ

În timp ce doar un număr mic de medici realizează efectiv transplantul de măduvă osoasă, numărul medicilor care sunt implicați în îngrijirea pacienților după un transplant reușit este mult mai mare. În mod obișnuit, medicul căruia i se adresează pacientul acceptă o parte importantă a îngrijirilor la 3 luni după efectuarea transplantului. În acel moment, majoritatea pacienților au recuperat o funcție hematopoietică normală, deși unii vor mai avea leziuni medulare cronice – de obicei un număr mic de plachete. O parte semnificativă a pacienților care primesc transplanturi allogenice continuă să fie tratați pentru boală GCG cronică.

Complicațiile tardive cele mai importante, care necesită monitorizare, sunt infecția și apariția recăderilor în boala de bază. La pacienții tratați pentru boală malignă, recrudescența malignității este cauza principală a decesului după transplantul de măduvă osoasă autologă și una din cauzele importante de deces în cazul transplantului allogenic. Infecțiile tardive, în special infecțiile cu herpes zoster, sunt relativ frecvente. Pacienții cu boală GCG cronică au uneori asplenie funcțională și sunt expuși riscului de a face o infecție foarte severă cu bacterii capsulate. Pacienții cărora li se aplică radioterapie, în cadrul tratamentului primar sau în contextul unui transplant, riscă să dezvolte hipotiroidism. Diagnosticul poate fi dificil și medicul trebuie să fie atent. Pacienții la care se face iradiere totală, ca o parte a pregătirii pentru transplant, trebuie examinați pentru cataractă. Majoritatea pacienților la care se efectuează un transplant de măduvă osoasă devin sterili. Cu toate acestea, unii pacienți redobândesc fertilitatea după transplant. Există mai multe șanse de redobândire a fertilității dacă nu s-a folosit un tratament intens cu agenți alchilanți înainte de transplant, la pacienții la care nu s-a folosit iradierea totală în perioada de pregătire a transplantului și la cei care s-au prezentat la transplant la o vârstă mai tânără. Femeile au mai multe șanse de a-și redobândi fertilitatea decât bărbații. Este important ca pacienții să fie informați cu privire la acest aspect.

Pacienții expuși la agenți alchilanți, la etoposid și la radioterapie au un risc crescut de a dezvolta o a doua boală malignă. Astfel, pacienții care primesc transplant de măduvă osoasă autologă pentru boală Hodgkin sau pentru limfom non-Hodgkin au riscul să dezvolte leucemie acută – mai ales dacă sunt iradiați total în cadrul pregătirii pentru transplant. Toți pacienții care au fost iradiați în cadrul tratamentului primar sau în contextul pregătirilor pentru transplant au riscul apariției tardive a tumorilor solide. Acest risc crescut trebuie să ducă la instituirea precoce a unor examene de triaj corespunzătoare, cum ar fi mamografia la femeile tinere care au suferit iradierea mediastinului și a sânilor. Este util să se știe că frotiul Pap, efectuat la scurt timp după transplantul de măduvă osoasă, va avea un aspect anormal, din cauza celulelor displazice induse de chimio și radioterapia cu doze mari. Acest aspect nu trebuie supraevaluat.

CONCLUZII

Transplantul de măduvă osoasă allogenică va continua să reprezinte, pentru mult timp, un mijloc important de tratament al leucemiei, al anemiei aplastice și al anumitor tulburări genetice. Transplantul de măduvă osoasă autologă poate fi omis din tratamentul anumitor pacienți cu boli maligne, deoarece sunt în curs de pregătire noi agenți chimioterapici și/sau pe măsură ce noi generații de factori de creștere hematopoietici devin disponibile. Cea mai importantă îmbunătățire în utilizarea transplantului de măduvă osoasă autologă ar putea fi identificarea acelor pacienți cu risc de eșec al tratamentului standard și realizarea transplantului în stadiile precoce. Dacă manipularea genetică a celulelor sușe hematopoietice va intra în practică, transplantul de măduvă osoasă autologă ar putea deveni un tratament obișnuit pentru o varietate de boli non-maligne.

BIBLIOGRAFIE

CHAO NJ et al: Cycolosporine, methotrexate and prednisone compared with cyclosporine and prednisone for prophylaxis of acute graft-vs-host disease. N Engl J Med 329:1225, 1993

CLIFT RA et al: Allogeneic marrow transplantation during untreated first relapse of acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 10:1723, 1992

DAVIES SM et al: Unrelated donor bone marrow transplantation: Influence of HLA A and B incompatibility on outcome. Blood 86:1636, 1995

GLUCKMAN E et al: Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: Influence of conditioning and graft-versus-host disease prophylaxis regimens on outcome. Blood 79:269, 1992

KENNEDY MJ: High-dose chemotherapy of breast cancer: Is the question answered? J Clin Oncol 13:2477, 1995

KOLB HJ et al: Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. Blood 86:2041, 1995

LINCH DC et al: Dose intensification with autologous bone marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: Results of a BNLI randomized trial. Lancet 341:1051, 1993

LUCARELLI G et al: Bone-marrow transplantation in patients with thalassemia. N Engl J Med 322:417, 1990

PHILIP T et al: Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 333:1540, 1995

THOMAS ED et al: Marrow transplantation for the treatment of chronic myelogenous leukemia. Ann Intern Med 104:155, 1986

VOSE J et al: Long-term sequelae of autologous bone marrow of peripheral stem cell transplantation for lymphoid malignancies. Cancer 69:784, 1992

ZHANG M et al: Long-term follow-up of adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission treated with chemotherapy or bone marrow transplantation. Ann Intern Med 123:428, 1995

SECȚIUNEA 3

TULBURĂRI ALE HEMOSTAZEI

117 *Robert I. Handin*

AFECȚIUNI ALE PLACHETELOR ȘI ALE PERETELUI VASCULAR

Pacienții cu afecțiuni ale plachetelor sau ale peretelui vascular prezintă de obicei hemoragii la nivelul zonelor superficiale cum ar fi pielea, membranele mucoase și tractul urogenital sau gastrointestinal. Sângerarea începe imediat după un traumatism și fie răspunde la măsuri simple, cum ar fi presiunea și pansarea, fie necesită terapie sistemică cu glucocorticoizi, fracțiuni de plasmă sau concentrat plachetar. Cele mai des întâlnite afecțiuni ale plachetelor și ale peretelui vascular sunt (1) diverse forme de trombocitopenie, (2) boala von Willebrand, precum și (3) disfuncția plachetară indusă de droguri. Acest capitol trece în revistă diagnosticul și tratamentul afecțiunilor cantitative și calitative ale plachetelor și defectele peretelui vascular care determină hemoragie. Fiziologia hemostazei normale și principalele manifestările ale hemoragiei datorate tulburărilor hemostazei au fost discutate în capitolul 60.

AFECȚIUNI PLACHETARE

Plachetele apar în urma fragmentării megacariocitelor, care sunt celule poliploide foarte mari ale măduvei osoase produse prin procesul de endomitoză. Ele suferă trei până la cinci cicluri de duplicare cromozomială, fără diviziunea citoplasmei. După ce părăsesc măduva, aproximativ o treime din plachete sunt sechestrate în splină, în timp ce restul de două treimi rămân în circulație timp de 7-10 zile. În mod normal, doar o mică fracțiune din masa plachetară este consumată în procesul hemostazei, astfel încât majoritatea plachetelor rămân în circulație până când îmbătrânesc și sunt îndepărtate de celulele fagocitare. Numărul normal de plachete din sânge este menținut între 150.000 și 450.000/mm^3. O scădere a masei de plachete stimulează o creștere a numărului, dimensiunilor și ploidiei megacariocitelor, cu eliberare de plachete suplimentare în circulație. Acest proces este reglat de către trombopoietină (TPO) legată de receptorul ei megacariocitar, o protooncogenă numită c-mpl. TPO, numită și c-mpl ligand este secretată continuu, la un nivel scăzut și se leagă strâns de plachetele circulante. O reducere a masei plachetare crește nivelul TPO liberă și în felul acesta stimulează producția de megacariocite și plachete.TPO recombinată este testată în trilauri clinice în vederea prevenirii sau reducerii trombocitopeniei la pacienții ce primesc chimioterapie citotoxică.

Numărul de plachete variază în cursul ciclului menstrual, crescând după ovulație și scăzând la începutul menstruației. El este de asemenea influențat de starea de nutriție a pacientului și poate fi scăzut în deficitele severe de fier, acid folic sau vitamina B_{12}. Plachetele sunt *reactanți de fază acută*, iar pacienții cu inflamații sistemice, tumori, hemoragii și un deficit moderat de fier pot avea un număr crescut de plachete, o afecțiune benignă denumită *trombocitoză secundară* sau *reactivă*. În inflamația acută, interleukinele IL-3, IL-6 și IL-11 pot stimula producția plachetară. Spre deosebire de aceasta, creșterea numărului de plachete caracteristică afecțiunilor mieloproliferative, cum ar fi policitemia vera, leucemia mieloidă cronică, metaplazia mieloidă și trombocitemia esențială, poate determina atât hemoragii severe, cât și tromboză. La acești pacienți producția plachetară necorespunzătoare este secundară unei anomalii clonale a celulei stern, anomalie ce afectează toți progenitorii măduvei osoase.

TROMBOCITOPENIA Trombocitopenia este produsă printr-unul din următoarele trei mecanisme: producție scăzută în măduva osoasă, sechestrare splenică crescută sau distrucție accelerată a plachetelor. Pentru a determina etiologia trombocitopeniei, la fiecare pacient trebuie examinat cu atenție frotiul din sângele periferic, evaluată morfologia măduvei prin examinarea unui aspirat sau a biopsiei și estimată mărimea splinei prin palpare și – dacă este necesar – prin ultrasonografie sau tomografie computerizată (TC). Unii pacienți au „pseudotrombocitopenie“, o situație benignă în care plachetele se

aglutinează sau aderă de leucocite atunci când sângele este recoltat cu EDTA ca anticoagulant. Acesta este un artefact de laborator, iar numărul de plachete in vivo este normal. O schemă de clasificare a pacienților cu trombocitopenie, bazată pe aceste observații clinice și teste de laborator, este prezentată în figura 117-1.

Producție scăzută Tulburările care afectează celulele stem sau care împiedică proliferarea lor în măduvă determină frecvent trombocitopenie. Ele afectează de obicei mai multe linii celulare hematopoietice, astfel încât trombocitopenia este însoțită de grade variate de anemie și leucopenie. Diagnosticul unui defect de producție a plachetelor este stabilit cu ușurință prin examinarea unui aspirat sau a biopsiei din măduva osoasă, care trebuie să arate un număr redus de megacariocite. Cauzele cele mai frecvente de scădere a producției de plachete sunt aplazia medulară, fibroza sau infiltrarea cu celule maligne, toate producând anomalii medulare foarte caracteristice. Uneori, trombocitopenia este prima anomalie de laborator întâlnită în aceste afecțiuni. Drogurile citotoxice, care sunt frecvent utilizate în chimioterapia cancerului, afectează proliferarea și maturația megacariocitelor și produc frecvent trombocitopenie. Există și alte afecțiuni medulare rare, cum ar fi hipoplazia congenitală amegacariocitară și *t*rombocitopenia cu *a*bsența <u>r</u>adiusului (sindromul TAR), care diminuă selectiv producția de magacariocite.

Sechestrare splenică Întrucât o treime din masa plachetară este sechestrată în mod normal în splină, splenectomia va crește numărul de plachete cu 30%. Trombocitoza post-splenectomie este o condiție benignă autolimitată, care nu necesită terapie specifică. Spre deosebire de aceasta, când splina este mărită, proporția de plachete sechestrate va crește, scăzând numărul de plachete circulante. Cauzele cele mai frecvente de splenomegalie sunt hipertensiunea portală secundară afecțiunilor hepatice și infiltrarea splinei cu celule tumorale, în afecțiunile mieloproliferative sau limfoproliferative sau cu macrofage, în tezaurismoze cum ar fi boala Gaucher. Splenomegalia izolată este rară, iar la majoritatea pacienților splenomegalia este însoțită de alte manifestări clinice ale bolii de bază. Mulți pacienți cu leucemie, limfom sau un sindrom mieloproliferativ prezintă atât infiltrare medulară, cât și splenomegalie și dezvoltă trombocitopenie prin combinația dintre producția medulară scăzută și sechestrarea splenică crescută a plachetelor.

Distrucție accelerată Vasele anormale, trombii de fibrină și protezele intravasculare pot scurta durata de viață a plachetelor producând *trombocitopenie non-imunologică*. De exemplu, trombocitopenia apare adesea la pacienții cu vasculite, sindrom hemolitic uremic (SHU), purpură trombotică trombocitopenică (PTT), ca o manifestare a coagulării intravasculare diseminate (CID) și la pacienții cu proteze valvulare cardiace. În plus, plachetele învelite cu anticorpi, complexe imune sau complement sunt rapid eliminate de fagocitele mononucleare în splină sau alte țesuturi, inducând *trombocitopenia imunologică*. Cauzele cele mai frecvente ale trombocitopeniei imunologice sunt infecțiile virale sau bacteriene, drogurile și o afecțiune autoimună cronică denumită *purpura trombocitopenică idiopatică* (PTI). Pacienții cu trombocitopenie imunologică nu au de obicei splenomegalie și au o măduvă osoasă activă, cu un număr crescut de megacariocite.

Tabelul 117-1

Medicamente implicate în trombocitopenie
SUPRESIA PRODUCȚIEI DE PLACHETE
Medicamente mielosupresive
Severe: citozin-arabinozidă, daunorubicină
Moderate: ciclofosfamidă, busulfan, metotrexat, 6-mercaptopurină
Ușoare: alcaloizii de vinca
Diuretice tiazidice
Etanol
Estrogeni
DISTRUCȚIA IMUNOLOGICĂ A PLACHETELOR
Suspiciune clinică plus dovezi experimentale convingătoare
Antibiotice: sulfatiazol, novobiocin, *p*-aminosalicilat
Alcaloizi de Cinchona: chinidină, chinină
Alimente: fasole
Sedative, hipnotice, anticonvulsivante: apronalid, carbamazepină
Compuși cu arsenic utilizați în tratamentul sifilisului
Digitoxină
Metildopa
Stibofen
Suspiciune clinică (principalele droguri implicate)
Aspirină
Clorpropamidă
Clorochină
Clorotiazidă și hidroclorotiazidă
Săruri de aur
Insecticide
Sulfadiazină, sulfisoxazol, sulfamerazină, sulfametazină, sulfametoxipiridazină, sulfametoxazol, sulfatolamidă

TROMBOCITOPENIA INDUSĂ DE MEDICAMENTE

Multe medicamente uzuale pot produce trombocitopenie (tabelul 117-1). După cum s-a menționat anterior, mulți agenți chimioterapeutici sunt citotoxici și deprimă producția de megacariocite. Ingestia unor cantități mari de alcool are un efect similar de depresie a măduvei, ducând la trombocitopenie tranzitorie. Sindromul este frecvent în special la marii băutori. Diureticele tiazidice, care sunt utilizate frecvent pentru tratamentul hipertensiunii sau insuficienței cardiace congestive, scad producția de megacariocite și produc o trombocitopenie moderată (50.000-100.000/mm^3), care poate persista mai multe luni după întreruperea drogului.

Majoritatea medicamentelor induc trombocitopenie prin declanșarea unui răspuns imun la care plachetele sunt spectatori inocenți. Plachetele sunt distruse prin activarea complementului în urma

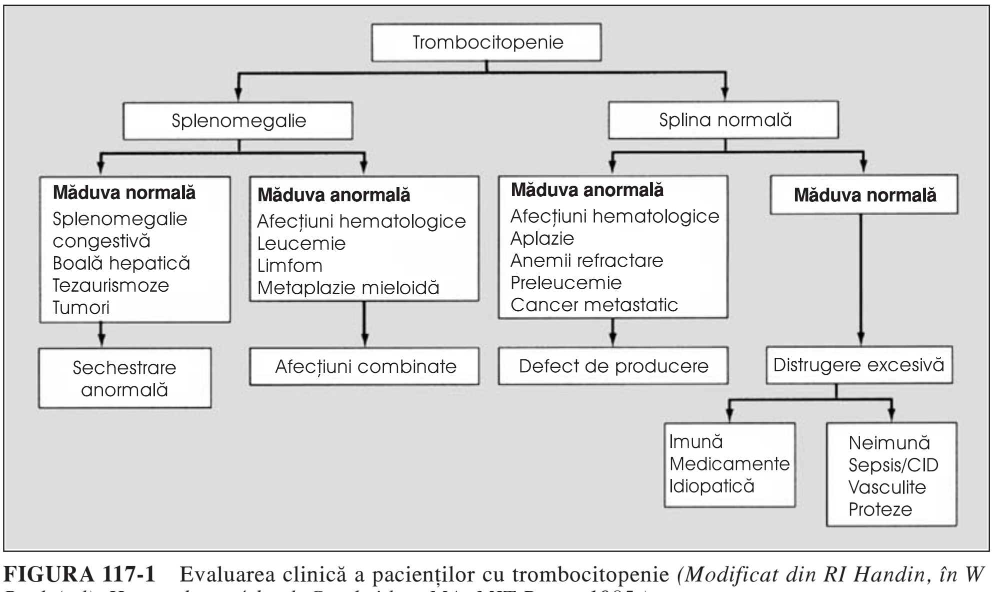


FIGURA 117-1 Evaluarea clinică a pacienților cu trombocitopenie *(Modificat din RI Handin, în W Beck (ed). Hematology, 4th ed, Cambridge, MA, MIT Press, 1985.)*

formării complexelor medicament-anticorp. Testele curente de laborator pot identifica agentul cauzal la 10% din pacienții cu manifestări clinice de trombocitopenie indusă de medicamente. Cea mai bună dovadă a unei etiologii medicamentoase este creșterea promptă a numărului de plachete atunci când administrarea medicamentului suspectat este întreruptă. Pacienții cu distrucție plachetară indusă de medicamente pot prezenta de asemenea o creștere secundară a numărului de megacariocite fără alte anomalii medulare.

Deși majoritatea pacienților își revin în 7-10 zile și nu necesită terapie, unii pacienți cu un număr de plachete mai mic de 10.000-20.000/mm^3 au hemoragii severe și pot necesita susținerea temporară cu glucocorticoizi, plasmafereză sau transfuzii cu masă trombocitară până la creșterea numărului de plachete. Un pacient care s-a recuperat după o trombocitopenie imunologică indusă de medicamente trebuie instruit să evite în viitor medicamentul implicat, întrucât pentru declanșarea reacțiilor imune consecutive sunt necesare doar cantități minime din acel medicament. Anumite droguri, cum ar fi fenitoina și sărurile de aur, pot induce o trombocitopenie prelungită, întrucât aceste droguri sunt eliminate relativ lent din depozitele organismului. Heparina merită o mențiune specială, deoarece este o cauză frecventă de trombocitopenie la pacienții spitalizați. Se estimează că 10-15% din pacienții care primesc doze terapeutice de heparină dezvoltă trombocitopenie și ocazional pot prezenta hemoragii severe sau agregare plachetară intravasculară și tromboză paradoxală. Tromboza indusă de heparină, denumită uneori „sindromul de tromb alb", poate fi fatală dacă nu este recunoscută cu promptitudine. Majoritatea cazurilor de trombocitopenie indusă de heparină se datorează atașării complexelor imune medicament-anticorp la suprafața trombocitelor, deși unele cazuri pot fi secundare aglutinării directe a plachetelor de către heparină. Antigenul implicat este un complex format din heparină și o proteină derivată din plachete ce neutralizează heparina, factorul patru plachetar. Întreruperea promptă a heparinei va ameliora atât trombocitopenia cât și tromboza indusă de heparină. Introducerea heparinelor cu greutate moleculară mică poate reduce incidența trombocitopeniei heparin-indusă. Aceștia sunt agenți antitrombotici eficace (vezi capitolul 119) dar, de asemenea, mult mai puțin imunogenici și sunt concepuți pentru a diminua trombocitopenia. Din nefericire, 80% din anticorpii care sunt generați împotriva heparinei convenționale reacționează încrucișat cu heparinele cu greutate moleculară mică, astfel încât doar o mică parte din pacienții cu anticorpi preformați pot fi tratați cu acest produs.

PURPURA TROMBOCITOPENICĂ IDIOPATICĂ Trombocitopeniile imunologice pot fi clasificate în funcție de mecanismul patologic, agentul etiologic sau durata bolii. Debutul exploziv al trombocitopeniei severe ce urmează recuperării în urma unui exantem viral sau unei infecții acute a căilor respiratorii superioare este întâlnit adesea la copii și reprezintă 90% din cazurile pediatrice de trombocitopenie imunologică. Acest sindrom este denumit de obicei purpură trombocitopenică idiopatică acută *(PTI acută)*. Dintre acești pacienți, 60% se recuperează în 4-6 săptămâni și peste 90% între 3 și 6 luni. Trombocitopenia imunologică tranzitorie complică de asemenea unele cazuri de mononucleoză infecțioasă, toxoplasmoză acută sau infecții cu citomegalovirus și poate face parte din prodromul hepatitei virale și al infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV). PTI acută este rară la adulți și afectează mai puțin de 10% din pacienții de vârstă postpubertală cu trombocitopenie imună. PTI acută este produsă de complexe imune ce conțin antigenele virale care se leagă de receptorii Fc ai plachetelor sau de anticorpii produși împotriva antigenelor virale care reacționează încrucișat cu plachetele. În plus față de afecțiunile virale descrise mai sus, diagnosticul diferențial trebuie să includă debutul atipic al anemiei aplastice, leucemiile acute sau tumorile metastatice. Examenul măduvei osoase este esențial pentru excluderea acestor afecțiuni, care uneori pot mima PTI acută.

Majoritatea adulților prezintă o formă mai ușoară de trombocitopenie care poate persista timp de mulți ani și care este denumită *PTI cronică*. Femeile între 20 și 40 de ani sunt afectate mai frecvent și depășesc ca număr bărbații, într-un raport de 3:1. Pacienții se pot prezenta cu scădere abruptă a numărului de plachete și hemoragie asemănătoare cu PTI acută. Adeseori aceștia au un istoric de echimoze spontane sau menometroragie. Acești pacienți au o afecțiune autoimună cu anticorpi direcționați împotriva antigenelor țintă de pe glicoproteina IIb-IIIa sau de pe complexul glicoproteic Ib-IX (vezi figura 60-2). Deși majoritatea anticorpilor funcționează ca opsonine și accelerează eliminarea plachetelor de către celulele fagocitare, unii anticorpi se leagă de epitopi în regiunile importante ale acestor glicoproteine și afectează funcția plachetară. Au fost introduse câteva teste pentru determinarea IgG asociată cu plachetele. Deși aceste teste sunt destul de sensibile, specificitatea lor reprezintă o problemă. În primul rând, există un nivel „bazal" crescut al IgG pe plachetele normale. În al doilea rând, o creștere a nivelurilor plasmatice ale imunoglobulinelor sau ale complexelor imune circulante va crește nespecific IgG legată de plachete.

Întrucât un număr scăzut de plachete poate fi manifestarea inițială a lupusului eritematos sistemic (LES) sau primul semn al unei afecțiuni hematologice primitive, la toți pacienții cu PTI cronică trebuie să se facă un examen al măduvei osoase și determinarea anticorpilor antinucleari. În plus, la toți pacienții cu hepato- și/sau splenomegalie, limfadenopatie sau limfocite atipice trebuie efectuate studii serologice pentru virusurile hepatitice, citomegalovirus, virusul Epstein-Barr, toxoplasma și HIV. Infecția cu HIV a devenit rapid o cauză frecventă a trombocitopeniei imunologice și ar trebui avută în vedere în diagnosticul diferențial al trombocitopeniei, mai ales la grupele cu risc înalt – homosexuali, hemofilici, dependenți de droguri intravenoase și heterosexualii cu mai mulți parteneri. Trombocitopenia poate fi simptomul inițial al infecției cu HIV sau o complicație a bolii SIDA manifeste.

Rx TRATAMENT

Tratamentul pacienților cu PTI trebuie să ia în considerare vârsta pacientului, severitatea bolii și istoricul natural al bolii. Deși adulții au o incidență mai mare a hemoragiilor intracraniene decât copiii, terapia specifică poate să nu fie necesară, cu excepția cazului în care numărul de plachete este mai mic de 20.000/mm^3 sau dacă hemoragia este extinsă. Hemoragia pacienților cu PTI acută sau cronică poate fi controlată de cele mai multe ori cu glucocorticoizi, dar – în cazuri rare – pot necesita blocarea temporară a fagocitelor cu gammaglobuline intravenoase (IVIG). Deși IVIG este o formă eficace de terapie, este foarte scumpă și ar trebui rezervată pacienților cu trombocitopenie severă și hemoragii evidente care nu au răspuns la alte tratamente. Splenectomia de urgență este rezervată de obicei pacienților cu PTI acută sau cronică severă și care nu răspunde la nici o măsură medicală de ameliorare a hemostazei. Tratamentul trombocitopeniei simptomatice la pacienții infectați cu HIV reprezintă o problemă specială, deoarece administrarea glucocorticoizilor sau splenectomia poate crește susceptibilitatea față de infecțiile oportuniste care amenință acești pacienți. Splenectomia a fost eficientă în cursul infecției cu HIV înainte de debutul SIDA simptomatice. Există numeroase dovezi că tratamentul cu zidovudină (AZT) și alți agenți antivirali poate crește numărul de plachete la pacienții cu trombocitopenie indusă de HIV.

Pacienții simptomatici cu PTI cronică sunt de obicei tratați cu glucocorticoizi. Într-un regim standard se administrează

timp de 4-6 săptămâni 60 mg de prednison, care este apoi scăzut pe parcursul mai multor săptămâni. La aproximativ 50% din pacienții cu PTI cronică, numărul de plachete se va normaliza cu doze mari de prednison. Totuși, majoritatea vor prezenta o scădere a numărului de plachete după întreruperea steroizilor. Pacienții cu PTI cronică ce nu își mențin un număr normal de plachete după o cură de steroizi pot fi supuși splenectomiei. Acești pacienți, care răspund la tratamente cu steroizi, dar sunt steroid-dependenți, răspund cu mare probabilitate la splenectomie, iar 70% vor avea un număr normal de plachete în interval de o săptămână după intervenția chirurgicală. Unii pacienți care nu răspund la glucocorticoizi pot totuși răspunde la splenectomie. Uneori, pacienții pot să nu răspundă la splenectomie datorită neîndepărtării unei spline accesorii. La alți pacienți se poate dezvolta o splină mică accesorie inactivă sau noi focare splenice pot să apară din celulele splenice desprinse în cursul intervenției chirurgicale și pot produce un debut mai tardiv al trombocitopeniei. În ambele cazuri, prezența țesutului splenic poate fi diagnosticată prin examinarea frotiului sanguin pentru corpi Howell-Jolly care apar în eritrocitele indivizilor asplenici. Țesutul splenic persistent poate fi confirmat prin investigație radioizotopică.

Pacienții care rămân trombocitopenici după terapia steroidiană ori splenectomie sau care au recăderi după luni sau ani de la terapia inițială sunt tratați cu o varietate de medicamente imunosupresoare incluzând azatioprina, ciclofosfamida, vincristina și vinblastina. Danazol a fost de asemenea utilizat cu un oarecare succes. Deși fiecare dintre aceste medicamente poate fi benefic, utilizarea lor cu precauție este importantă deoarece au efecte adverse serioase. Gammaglobulina intravenoasă a devenit o terapie larg utilizată, deși are doar un efect tranzitoriu și este relativ costisitoare. Ea ar trebui utilizată pentru creșterea temporară a numărului de plachete și pentru susținerea pacienților înainte de intervențiile chirurgicale sau de travaliu și naștere. Tratamentul anti-RhD pare să fie la fel de eficient și acum este disponibil sub formă comercială ca WinPro. Dacă pacientul nu are hemoragie și își menține numărul de plachete peste 20.000/mm^3, ar trebui avută în vedere terapia conservatoare, întrucât există mulți pacienți cu trombocitopenie cronică severă care au supraviețuit cu boala lor timp de două sau trei decenii.

TULBURĂRI ALE FUNCȚIILOR PLACHETELOR

Așa cum a fost descrisă în capitolul 60, hemostaza normală necesită trei reacții esențiale ale plachetelor: adeziunea, agregarea și eliberarea granulelor. Sângerarea evidentă clinic poate rezulta din deficitul oricăreia dintre aceste funcții importante. Tabelul 117-2 prezintă trăsăturile esențiale ale celor mai însemnate disfuncții plachetare discutate mai jos. Tabelul 117-3 conține metodele de evaluare a funcției plachetare.

Boala von Willebrand Boala von Willebrand (BvW) este cea mai frecventă afecțiune hemoragică ereditară, putând să apară 1 caz la 800-1.000 de indivizi. Factorul von Willebrand (FvW) este o glicoproteină plasmatică multimerică heterogenă cu două funcții majore. Ea facilitează adeziunea plachetară în condițiile creșterii stress-ului de forfecare, legând receptorii membranei plachetare de subendoteliul vascular; de asemenea, funcționează ca un transportor plasmatic pentru factorul VIII, factorul antihemofilic, o proteină de coagulare esențială. În fiecare subunitate de FvW există domenii distincte care mediază fiecare dintre aceste importante funcții. Nivelul plasmatic normal al FvW este de 10 mg/l. Activitatea FvW este distribuită într-o serie de multimeri plasmatici cu greutăți moleculare ce variază între 400.000 și peste 20 milioane. În celulele endoteliale și în megacariocite se sintetizează o singură subunitate precursoare a FvW, care este scindată și asamblată pentru a forma multimerii legați prin legături disulfidice prezenți în plasmă, plachete și subendoteliul vascular. O reducere modestă a concentrației plasmatice a FvW sau o pierdere selectivă a multimerilor cu greutate moleculară mare scade adezivitatea plachetară și produce hemoragie evidentă clinic.

Deși BvW este heterogenă, există anumite aspecte clinice care sunt comune tuturor sindroamelor. Cu o singură excepție (tipul III de boală), toate formele sunt moștenite autozomal dominant, iar pacienții afectați sunt heterozigoți, cu o alelă pentru FvW anormală și una normală. În cazurile ușoare, hemoragia apare doar după intervenții chirurgicale sau traumatisme. Pacienții cu o afecțiune mai severă prezintă epistaxis spontan ori hemoragii ale mucoasei bucale, gastrointestinale sau urogenitale. Rezultatele analizelor de laborator sunt variabile. Cea mai bună schemă de diagnostic este combinația dintre (1) timpul de sângerare prelungit, (2) reducerea concentrației

Tabelul 117-2

Clasificarea tulburărilor funcțiilor plachetare

I. Tulburări ale adeziunii
- A. Ereditare
  1. Sindromul Bernard-Soulier
  2. Boala von Willebrand (BvW)
- B. Dobândite
  1. Uremia
  2. BvW dobândită

II. Tulburări ale agregării
- A. Ereditare
  1. Trombastenia Glanzmann
  2. Afibrinogenemia
- B. Dobândite
  1. Inhibarea produșilor de degradare ai fibrinei
  2. Disproteinemii
  3. Ingestia de medicamente – de exemplu, ticlopidină, anticorpi anti IIb/IIIa (Rheo Pro)

III Tulburări ale eliberării granulelor
- A. Ereditare
  1. Albinismul oculo-cutanat (sindromul Hermansky-Pudlak)
  2. Sindromul Chediak-Higashi
  3. Deficitul izolat al granulelor dense (δ)
  4. Sindromul plachetelor gri – deficitul combinat al granulelor α și δ
- B. Dobândite
  1. Bypass cardiopulmonar
  2. Afecțiuni mieloproliferative
  3. Medicamente – aspirina și alți agenți antiinflamatori nesteroidieni

Tabelul 117-3

Evaluarea funcției plachetare

Timpul de sângerare
- Metoda Ivy modificată
- Incizia pielii – timpul până la oprirea sângerării
- Screening-ul global al rolului plachetelor în hemostază

Explorarea factorului von Willebrand
- Ag FvW – dozarea imună a proteinei totale a FvW
- Cof:R al FvW – dozarea biologică a FvW care măsoară capacitatea plasmei pacienților de a întreține aglutinarea plachetelor normale în prezența ristocetinei
- Factorul VIII – evaluarea nivelului factorului VIII legat și transportat de FvW plasmatic

Agregometria plachetară
- Măsurarea agregării plachetare ca răspuns la o serie de agoniști, obișnuit ADP, colagen, acid arahidonic și epinefrina

Glicoproteine membranare
- Prezența glicoproteinelor Ib-IX și IIb-IIIa poate fi măsurată utilizând anticorpi monoclonali și citometria de flux.

Conținutul granulelor plachetare
- Granulele dense – microscopie electronică sau captarea și stocarea serotoninei marcată cu izotopi
- Granulele alfa – microscopie electronică și/sau dozare imună pentru proteinele asociate plachetelor – FvW, fibrinogen, factorul patru plachetar

NOTĂ: FvW, factor von Willebrand; ADP, adenozin difosfat; Ag, antigen; Cof:R cofactorul ristocetină.

plasmatice a FvW, (3) o reducere paralelă a activității biologice care este apreciată prin proba cu cofactorul ristocetină și (4) o reducere a activității factorului VIII. Variabilitatea rezultatelor testelor de laborator este legată atât de natura heterogenă a defectelor din BvW, cât și de faptul că nivelurile plasmatice sunt influențate de tipul ABO de grup sanguin, de afecțiuni ale sistemului nervos central, de inflamații sistemice și de sarcină. Întrucât BvW este o afecțiune autosomal dominantă, o cantitate de FvW este produsă de alelele normale. Astfel, pacienții cu o afecțiune ușoară pot avea valori de laborator care fluctuează în timp și care uneori pot fi în limite normale.

Există trei tipuri majore de BvW. Modul lor de transmitere ereditară și rezultatele de laborator sunt redate sumar în figura 117-2. Pacienții cu *tipul I de boală*, cea mai frecventă anomalie, au o scădere ușoară sau moderată a FvW plasmatic. În cazurile ușoare, deși hemostaza este clar afectată, nivelul FvW este puțin scăzut față de limita inferioară a normalului (activitate 50% sau 5 mg/l). În tipul I există o scădere paralelă a componentei antigenice a FvW, a activității factorului VIII și a activității cofactorului ristocetină, cu un spectru normal de multimeri detectați prin electroforeză în gel de agaroză cu sodiu-dodecil-sulfat (SDS). Celulele endoteliale cultivate din cordonul ombilical al pacienților cu BvW sintetizează și secretă cantități reduse de multimeri ai FvW și prezintă o reducere de 2 până la 4 ori a ARNm al FvW.

Alte forme ale BvW *(tipul II de boală)*, care sunt mult mai puțin frecvente, sunt caracterizate prin niveluri normale sau aproape normale ale unei proteine disfuncționale. Pacienții cu *varianta tip IIa* de BvW au o deficiență a formelor cu greutate moleculară mare și medie ale multimerilor FvW, detectată prin electroforeză în SDS-agaroză. Aceasta se datorează fie incapacității de a secreta multimerii FvW cu greutate moleculară mare, fie proteolizei multimerilor curând după ce aceștia părăsesc celula endotelială și intră în circulație. La familiile cu BvW tip IIa au fost identificate mutații într-o regiune a domeniului FvW A-2 (vezi figura 117-3). Cantitatea de antigen FvW și de factor VIII asociat este de obicei normală. În *varianta tip IIb* există de asemenea o scădere a multimerilor cu greutate moleculară mare. Totuși, în tipul IIb de boală aceasta este datorată legării inadecvate a FvW de plachete. Acest lucru determină agregarea intravasculară a plachetelor, care sunt rapid eliminate din circulație producând o trombocitopenie ușoară, ciclică. Cauza acestui defect de tip IIb a fost identificată ca fiind reprezentată de mutații ale unui lanț din domeniul A-1 care se leagă prin legături disulfidice de glicoproteina Ib-IX (figura 117-3). La unii pacienți a fost descris un defect membranar plachetar care mimează BvW tip IIb, numit *BvW de tip plachetar*. Acesta se datorează mutațiilor în regiunea glicoproteică Ib-IX care interacționează cu FvW. Nivelurile totale de antigen FvW și factor VIII sunt normale.

Aproximativ 1 dintr-un milion de indivizi au o formă foarte severă de BvW care este fenotipic recesivă *(tipul III de boală)*. Pacienții cu tipul III sunt de obicei urmașii unor părinți cu o boală de tip I ușoară. Totuși, în multe cazuri părinții sunt foarte ușor afectați sau sunt asimptomatici. Pacienții cu tipul III pot moșteni câte o anomalie diferită de la fiecare părinte (stare de dublu heterozigot sau heterozigot combinat) sau pot fi homozigoți pentru un singur defect. Pacienții cu tipul III de boală prezintă hemoragii mucoase severe, absența antigenului FvW (prezența sau activitatea acestuia neputând fi detectată) și pot avea niveluri ale factorului VIII suficient de scăzute pentru a prezenta hemartroze ocazionale ca și cei cu hemofilie ușoară. Au fost descrise mai multe familii cu tipul III sever care aveau deleții majore în gena pentru FvW. În plus, au fost descrise familii cu mutații aberante și o combinație de deleții și mutații aberante ale alelelor.

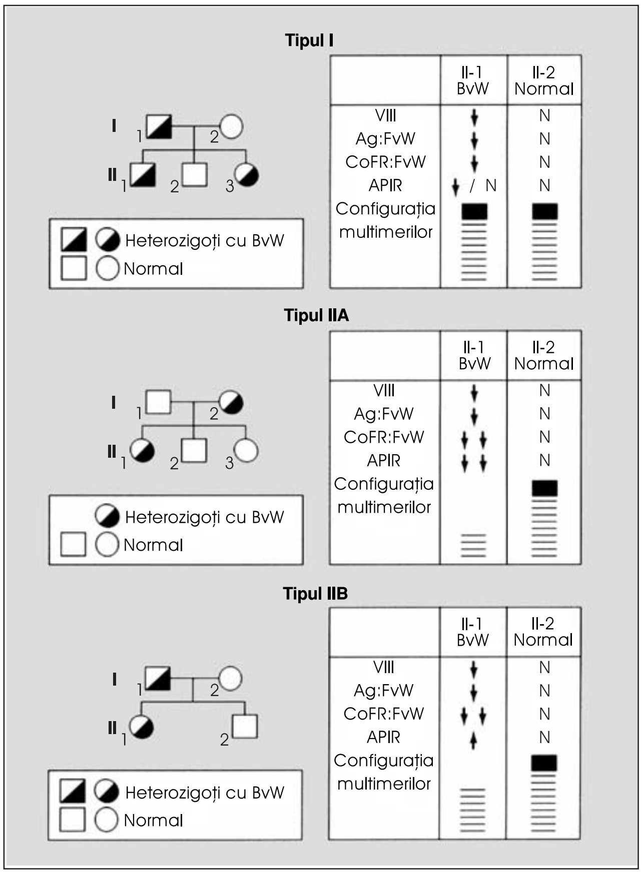


FIGURA 117-2 Modul de transmitere și rezultatele de laborator în boala von Willebrand. Evaluarea funcției plachetare include evaluarea coagulării factorului VIII legat și transportat de factorul von Willebrand (FvW), prescurtat ca VIII; determinarea imună a proteinei totale a FvW, prescurtat Ag:FvW; determinarea biologică a capacității plasmei pacienților de a întreține aglutinarea indusă de ristocetină a plachetelor nomale, prescurtat CoFR:FvW și agregarea plachetelor indusă de ristocetină, abreviat APIR. Configurația multimerilor ilustrează legături proteice prezente când plasma este supusă electroforezei în gel de poliacrilamidă. Coloanele II-1 și II-2 se referă la fenotipurile celei de-a doua generații de urmași.

TRATAMENT

Terapia adecvată a BvW depinde de simptome și de tipul afecțiunii de bază. Există două opțiuni terapeutice. Una implică utilizarea crioprecipitatului, o fracțiune plasmatică îmbogățită cu FvW, sau concentrate de factor VIII care rețin multimerii de FvW cu greutate moleculară mare (Humate-P, Koate HS). Concentratele de factor VIII sunt înalt purificate și tratate termic pentru distrugerea HIV și reprezintă un tratament adecvat pentru toate formele ereditare de BvW. În timpul intervențiilor chirurgicale sau după traumatisme majore, pacienții ar trebui să primească crioprecipitat sau concentrat de factor VIII de două ori pe zi. Acest regim ar trebui continuat timp de 48-72 ore, pentru a asigura o hemostază optimă. Episoadele hemoragice minore, cum ar fi epistaxisul prelungit sau menoragia severă, pot răspunde la o transfuzie unică. Menoragia recurentă, o problemă majoră a femeilor cu BvW, poate fi tratată eficient cu contraceptive orale care suprimă menstruațiile.

O a doua opțiune terapeutică, ce evită utilizarea plasmei, este utilizarea de 1-dezamino-8-D-arginin-vasopresină (DDAVP), un analog al vasopresinei, care produce o creștere minimă a tensiunii arteriale și a retenției de lichide și crește nivelul plasmatic al FvW la indivizii normali și la pacienții cu BvW ușoară. Pacienții cu tipul I de boală sunt cei mai buni candidați pentru terapia cu DDAVP. Totuși, pentru un răspuns adecvat ei trebuie testați înainte de intervenția chirurgicală, iar nivelurile de FvW trebuie monitorizate atent în cursul terapiei, întrucât pacienții pot să dezvolte

tahifilaxie atunci când tratamentul este continuat mai mult de 48 h. DDAVP nu ar trebui administrată la pacienții cu BvW fără o testare prealabilă, întrucât ar putea să nu îmbunătățească hemostaza sau tipul multimerilor la pacienții cu tipul IIa și chiar să agraveze defectul la pacienții cu tipul IIb prin scăderea multimerilor cu greutate moleculară mare prin formarea agregatelor plachetare intravasculare și scăderea numărului de plachete. De asemenea, este ineficientă la pacienții cu formă severă (tip III) de BvW.

BvW dobândită Deși majoritatea cazurilor de BvW sunt ereditare, există și forme dobândite de BvW, determinate de anticorpii care inhibă funcția FvW ori de tumori limfoide sau de altă natură care adsorb selectiv multimerii FvW pe suprafața lor. La pacienții cu BvW severă s-au dezvoltat anticorpi anti-FvW ca urmare a transfuziilor multiple, ca și la pacienții cu afecțiuni autoimune și limfoproliferative. Adsorbția FvW pe suprafața celulelor tumorale a fost evidențiată la pacienții cu macroglobulinemie Waldenström și tumoră Wilms și presupusă la alți pacienți cu limfom. Tratamentul BvW dobândite ar trebui concentrat asupra controlului afecțiunii de bază, întrucât derivatele de plasmă și DDAVP sunt deseori ineficiente, iar afecțiunea poate fi fatală.

Defecte ale membranei plachetare Receptorii care modulează adeziunea și agregarea plachetară sunt localizați pe două glicoproteine majore de suprafață ale plachetelor. După cum s-a discutat anterior (vezi capitolul 60), FvW facilitează adezivitatea plachetară prin legarea de glicoproteina Ib -IX, în timp ce fibrinogenul determină agregarea plachetelor prin intermediul situsurilor complexului glicoproteic IIb-IIIa. Există două defecte plachetare rare, dar bine definite, caracterizate prin absența sau disfuncția acestor receptori glicoproteici. Pacienții cu *sindromul Bernard-Soulier* prezintă o reducere marcată a adezivității plachetare și nu pot lega FvW de plachete datorită deficienței sau disfuncției complexului glicoproteic Ib-IX. Ei prezintă de asemenea niveluri reduse ale altor câtorva proteine membranare, trombocitopenie ușoară și plachete limfocitoide de dimensiuni extrem de mari. Plachetele pacienților cu *boala Glanzmann* sau *trombastenie* au un deficit sau un defect al complexului glicoproteic IIb-IIIa. Plachetele lor nu leagă fibrinogenul și nu pot forma agregate, deși își păstrează capacitatea de deformare și secreție și sunt de dimensiuni normale.

Ambele afecțiuni sunt moștenite autozomal recesiv și se caracterizează prin afectarea marcată a hemostazei și episoade recurente de hemoragii severe la nivelul mucoaselor. În concordanță cu natura selectivă a defectelor, plachetele din sindromul Bernard-Soulier reacționează normal la toți stimulii, cu excepția ristocetinei. Spre deosebire de acestea, plachetele din trombastenie au o adezivitate normală și aglutinează cu ristocetina, dar nu vor agrega cu nici unul din agoniștii care necesită legarea fibrinogenului, cum ar fi adenozin-difosfatul (ADP), trombina sau epinefrina.

Singura terapie eficientă pentru episoadele hemoragice în aceste două afecțiuni este transfuzia cu plachete normale. Aceasta este de obicei eficientă, deși aloimunizarea va limita în cele din urmă durata de viață a plachetelor transfuzate. În plus, unii pacienți au dezvoltat anticorpi inhibitori specifici pentru proteina absentă. Acești anticorpi se leagă de proteina aflată la suprafața plachetelor normale transfuzate și îi împiedică funcția.

Defecte ale secreției plachetare Cele mai frecvente afecțiuni cu hemoragii ușoare apar în urma ingestiei de aspirină sau alte antiinflamatoare non-steroidieniene (AINS) care inhibă producția plachetară de tromboxan A_2, un mediator important al secreției și agregării plachetare (vezi figurile 60-3 și 60-4). Aceste medicamente inhibă ciclooxigenaza, care convertește acidul arahidonic într-un endoperoxid intermediar labil esențial pentru sinteza de tromboxan. Aspirina este cel mai puternic agent, întrucât acetilează ireversibil enzima plachetară, astfel încât o singură doză afectează hemostaza timp de 5-7 zile. Alți agenți sunt inhibitori competitivi și reversibili, cu un efect tranzitoriu. Blocarea sintezei de tromboxan A_2 inhibă parțial secreția plachetară și agregarea cu agoniști slabi, cum sunt ADP și epinefrina, și produce un defect hemostatic ușor. Administrarea în doze mari de anumite antibiotice, în special penicilină, poate înveli suprafața plachetară, blocând secreția plachetară și afectând hemostaza.

Pacienții au în general simptome minore, cum ar fi echimoze la traumatisme ușoare, iar sângerarea este de obicei limitată la tegument. Unii pacienți vor prezenta o hemoragie prelungită după intervenții chirurgicale, în special la nivelul membranelor mucoase, cum ar fi cele periodontale sau orale, ori după intervenții de chirurgie plastică reconstructivă. Deloc surprinzător, efectul antiplachetar al unor medicamente cum este aspirina este mai dramatic când acestea sunt administrate la pacienți care prezintă BvW sau hemofilie. Pacienții cu un deficit al ciclooxigenazei indus medicamentos au deseori, dar nu întotdeauna, un timp de sângerare ușor prelungit, iar plachetele lor nu se agregă atunci când sunt incubate cu acid arahidronic, epinefrină sau concentrații mici de ADP. Întrucât timpul de sângerare nu este un indicator foarte precis, dacă pacienții au luat aspirină, ar trebui tratați ca și în cazul în care ar avea un defect ușor al hemostazei pentru următoarele 5-7 zile. Răspunsul plachetar la colagen și trombină este afectat la concentrații scăzute, dar normal la concentrații mai mari. Pacienții simptomatici ar trebui încurajați să folosească medicamente cum ar fi acetaminofenul, care nu afectează funcția plachetară. Deși majoritatea cazurilor de deficit al ciclooxigenazei sunt induse medicamentos, unii pacienți prezintă un defect ereditar al activității ciclooxigenazei plachetare, care împiedică producția de tromboxan, sau defecte la nivelul receptorilor, care blochează răspunsul plachetelor la tromboxanul A_2.

Hemostaza poate fi perturbată de un număr de afecțiuni metabolice, dar disfuncția plachetară din uremie este cea mai importantă clinic. Mecanismul prin care uremia afectează funcția plachetelor

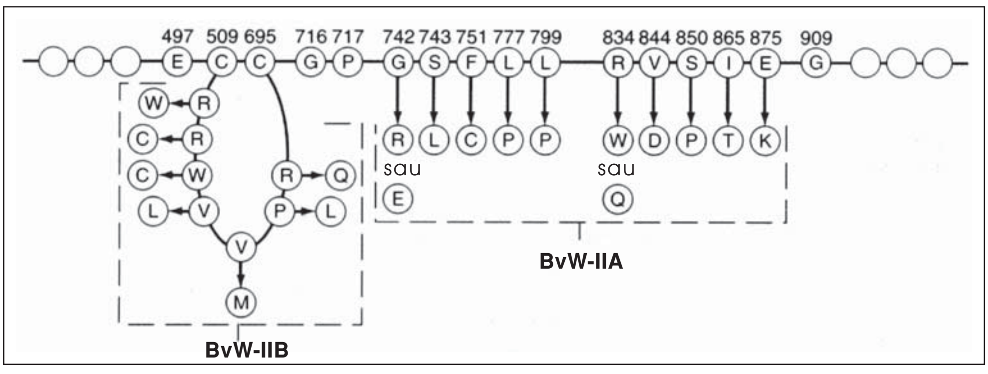


FIGURA 117-3 Localizarea mutațiilor în tipul IIa și IIb de boală von Willebrand. La pacienții cu tipul IIa de boală au fost identificate mutații în regiunea proteică între aminoacizii 742 și 875. Aceasta are ca rezultat un deficit al multimerilor de greutate moleculară mare și medie care se datorează fie insuficienței în secreția formelor cu greutate moleculară mare de FvW, fie degradării proteolitice a multimerilor în circulație. În tipul IIb de boală există de asemenea o scădere a FvW cu greutate moleculară mare, dar defectul se datorează insuficienței FvW de a se lega corespunzător de glicoproteina Ib-IX, cu mutații în domeniul A-1 al proteinei (aminoacizii 509-695).

nu a fost bine înţeles; au fost implicate retenţia de acid fenolic şi guanidinosuccinic, producţia excesivă de prostaciclină sau afectarea interacţiunilor FvW-plachete. Există o corelaţie bună între gradul uremiei şi al simptomelor hemoragice şi gradul anemiei şi al sângerării. De obicei sângerarea se poate opri prin dializă şi deseori este ameliorată după transfuzia de masă eritrocitară sau tratament cu eritropoietină. În plus, administrarea de crioprecipitat sau DDAVP care cresc nivelurile plasmatice de FvW, poate de asemenea ameliora hemostaza. Estrogenii pot ameliora hemostaza şi pot fi utilizaţi ca terapie pe termen lung.

Defecte ale stocării granulare Granulele plachetare conţin cantităţi considerabile de nucleotide adeninice, calciu şi glicoproteine de adezivitate, cum ar fi trombospondina, fibronectina şi FvW, toate stimulând adezivitatea şi agregarea plachetară. Astfel, nu este surprinzător că pacienţii cu un defect al granulelor plachetare au o afecţiune hemoragică uşoară. Aceste defecte pot fi moştenite ca o afecţiune izolată sau ca o manifestare a unui defect sistemic, cum ar fi albinismul oculocutanat, sindromul Hermansky-Pudlak sau sindromul Chédiak-Higashi. Clinic, aceşti pacienţi nu pot fi diferenţiaţi de cei cu alte defecte plachetare, întrucât toţi prezintă echimoze la traumatisme minime, hemoragii la nivelul mucoaselor şi un timp de sângerare prelungit. Ei pot fi diferenţiaţi de pacienţii cu deficit de ciclooxigenază, deoarece plachetele lor se agregă de obicei ca răspuns la acidul arahidonic. În plus, aceste plachete au un nivel scăzut al constituenţilor specifici ai granulelor cum ar fi ADP şi serotonina şi anomalii ale morfologiei granulelor, care sunt cel mai bine observate prin microscopia electronică.

Uneori pacienţii cu leucemie acută sau cronică ori cu una din afecţiunile mieloproliferative dezvoltă un defect al stocării granulare datorită dezvoltării anormale a megacariocitelor. În plus, pacienţii cu afecţiuni hepatice ori lupus eritematos sistemic sau alte afecţiuni mediate prin complexe imune pot prezenta plachete circulante cu o degranulare prematură. Degranularea plachetară şi o boală tranzitorie a stocării granulare au fost descrise după un bypass cardiopulmonar prelungit. Din fericire, majoritatea pacienţilor cu defecte ale stocării granulare prezintă doar o afectare moderată a hemostazei. Ei pot fi trataţi cu transfuzii de masă trombocitară. Unii pacienţi au răspuns la tratamentul cu DDAVP.

AFECŢIUNI ALE PERETELUI VASCULAR

Hemoragia determinată de afecţiunile vasculare (purpura nontrombocitopenică) este de obicei uşoară şi limitată la tegument şi membranele mucoase. Patogeneza hemoragiei este slab definită în majoritatea sindroamelor, iar testele clasice ale hemostazei, încluzând timpul de sângerare şi testarea funcţiei plachetare, sunt de obicei normale. Purpura vasculară apare în urma leziunilor endoteliului capilar, a anomaliilor matricei subendoteliale sau ale ţesutului conjunctiv extravascular de susţinere sau prin apariţia unor vase sanguine anormale. Există de asemenea unele afecţiuni idiopatice care implică peretele vascular şi care pot produce hemoragie mai severă şi afectare organică.

PURPURA TROMBOTICĂ TROMBOCITOPENICĂ Purpura trombotică trombocitopenică (PTT) este o afecţiune fulminantă, deseori letală, care poate fi iniţiată de lezarea endoteliului şi ca urmare a eliberării de FvW şi a altor substanţe procoagulante din celulele endoteliale. Cauzele includ sarcina, cancerul metastatic, mitomicina C şi chiar chimioterapia în doze mari. Modificările caracteristice includ depuneri microvasculare de trombi hialini cu filamente de fibrină, trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică, febră, insuficienţă renală, tulburări ale conştienţei şi deficite neurologice focale tranzitorii. Prezenţa trombilor hialini în arteriole, capilare şi venule fără alte modificări inflamatorii ale peretelui vascular este diagnostică. Biopsia gingivală este pozitivă la 30-40% din pacienţi, iar biopsia medulară poate fi uneori utilă. Prezenţa unei anemii hemolitice severe Coombs-negative cu schizocite sau eritrocite fragmentate pe frotiul din sângele periferic, împreună cu trombocitopenia şi activarea minimă a sistemului coagulării, ajută la confirmarea suspiciunii clinice de PTT. Această afecţiune trebuie diferenţiată de vasculite şi de lupusul eritematos sistemic care pot predispune la PTT. În PTT nivelurile de IgG asociate plachetelor şi nivelurile de complement sunt de obicei normale.

Tratamentul PTT acute s-a schimbat radical în ultimii ani. Steroizii şi heparina sau splenectomia de urgenţă au fost abandonate şi entuziasmul pentru terapia antiplachetară a diminuat. Din ce în ce mai mult, tratamentul s-a concentrat asupra terapiei transfuzionale sau a plasmaferezei combinată cu perfuzarea de plasmă proaspătă congelată. Prin această abordare terapeutică mortalitatea globală a fost marcat redusă şi peste jumătate din pacienţii cu PTT au devenit recuperabili după o boală altfel fatală. Majoritatea pacienţilor care supravieţuiesc fazei acute sunt complet recuperaţi, fără afectări renale sau neurologice reziduale. Unii pacienţi cu formă cronică de PTT cu recăderi, pot necesita plasmafereză şi transfuzii de plasmă, o mică parte din pacienţi fiind controlaţi doar cu glucocorticoizi.

SINDROMUL HEMOLITIC-UREMIC Sindromul hemolitic-uremic (SHU) este o afecţiune a nou-născuţilor şi a primei copilării, care se aseamănă foarte mult cu PTT. Pacienţii se prezintă cu febră, trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică, hipertensiune şi grade variate de insuficienţă renală acută. În multe cazuri, debutul este precedat de o afecţiune minoră febrilă sau virală şi a fost suspectată o cauză infecţioasă sau mediată prin complexe imune. Ca şi în PTT, nu există dovezi de coagulare intravasculară diseminată. Spre deosebire de PTT, afecţiunea se localizează la rinichi unde trombii hialini sunt întâlniţi în arteriolele aferente şi în capilarele glomerulare. Aceşti trombi nu sunt prezenţi în alte vase, iar simptomele neurologice, altele decât cele asociate cu uremia, sunt rare. Nu există nici o terapie eficientă; totuşi, prin dializa pentru insuficienţa renală acută, mortalitatea iniţială este de doar 5%. Între 10% şi 50% dintre pacienţi rămân cu o afectare renală cronică.

PURPURA HENOCH-SCHÖNLEIN Purpura Henoch-Schönlein sau purpura anafilactoidă este un tip distinct, autolimitat de vasculită, care apare la copii şi la adulţii tineri. Pacienţii au o reacţie inflamatorie acută la nivelul capilarelor, ţesuturilor mezangiale şi al arteriolelor mici, care duce la creşterea permeabilităţii vasculare, exsudat şi hemoragie. Leziunile vasculare conţin IgA şi componente ale complementului. Sindromul poate fi precedat de o infecţie a căilor respiratorii superioare sau de faringită streptococică sau poate fi asociat cu alergii alimentare ori medicamentoase. Pacienţii dezvoltă o erupţie purpurică sau urticariformă pe suprafeţele de extensie ale braţelor şi picioarelor şi pe fese; prezintă de asemenea poliartralgii sau artrită, dureri abdominale colicative şi hematurie datorată glomerulonefritei focale. În pofida aspectelor hemoragice, toate testele de coagulare sunt normale. Un număr mic de pacienţi pot dezvolta o insuficienţă renală acută fatală, iar 5-10% o nefrită cronică. Glucocorticoizii ameliorează simptomatologia articulară şi abdominală, dar nu modifică evoluţia bolii.

AFECŢIUNI METABOLICE ŞI INFLAMATORII O serie de afecţiuni febrile acute determină fragilitate capilară şi hemoragii cutanate. Complexele imune ce conţin antigene virale sau chiar virusuri pot leza celulele endoteliale. În plus, unii patogeni, cum ar fi rickettsiile ce produc febra pătată a Munţilor Stâncoşi, se replică în celulele endoteliale şi le lezează. Trombocitopenia este de asemenea frecvent întâlnită în afecţiunile infecţioase acute şi poate contribui la hemoragiile cutanate. În plus, când numărul plachetelor scade sub 10.000/mm^3, apar fisuri între celulele endoteliale care permit diapedeza

eritrocitelor în derm, conducând la apariția peteșiilor. Unele medicamente cum ar fi sulfonamidele, penicilina și allopurinolul pot produce o inflamație vasculară cu rash maculopapular sau urticarian. Unele dintre aceste mecanisme sunt aditive, iar unele reacții medicamentoase la indivizii trombocitopenici produc un rash hemoragic intens.

Uneori, pacienții cu hiperglobulinemie policlonală difuză vor dezvolta leziuni purpurice la nivelul membrelor inferioare – o afecțiune benignă denumită *purpură hiperglobulinemică*. Purpura vasculară poate să apară la pacienți cu diferite anomalii monoclonale ale proteinelor plasmatice, incluzând macroglobulinemia Waldenström, mielomul multiplu și crioglobulinemia. Aceste proteine cresc mult vâscozitatea serului și reduc fluxul sanguin în capilare. Astfel, în aceste sindroame, datorită creșterii marcate a vâscozității sângelui au fost descrise hemoragii retiniene, disfuncții ale sistemului nervos central și necroze cutanate. În plus, globulinele pot să împiedice agregarea și adezivitatea plachetară și să interfere cu polimerizarea fibrinei. Pacienții cu crioglobulinemie mixtă dezvoltă leziuni maculopapulare mai extinse, datorate leziunilor peretelui vascular mediate prin complexe imune. Crioglobulinemia mixtă (de obicei IgG și anti-IgG) se poate asocia cu artralgii, astenie și nefrită inexplicabilă. Plasmaferaza poate scădea temporar nivelul globulinelor, îndepărtând complexele imune și îmbunătățind simptomele la acești pacienți. Totuși, tratamentul pe termen lung trebuie să includă controlul afecțiunii de bază care produce globulinele anormale sau complexele imune.

Pacienții cu *scorbut* (deficit de vitamina C) prezintă episoade dureroase de hemoragii cutanate perifoliculare, ca și hemoragii musculare și ocazional ale tracturilor gastrointestinal și urogenital. Diagnosticul este confirmat de prezența hiperkeratozei pielii, tumefacției gingiilor și unui nivel scăzut al vitaminei în leucocite. Pacienții cu deficit de vitamina C au un defect marcat în sinteza colagenului, întrucât acidul ascorbic este necesar pentru sinteza hidroxiprolinei, un component esențial al colagenului. Pacienții cu *sindrom Cushing*, caracterizat prin producția excesivă de glucocorticoizi, sau pacienții tratați cu doze mari de glucocorticoizi dezvoltă un catabolism proteic generalizat și pot prezenta hemoragii cutanate sau echimoze la traumatisme minime datorită atrofiei țesutului conjunctiv de susținere din jurul vaselor sanguine. Îmbătrânirea produce o atrofie similară a țesutului conjunctiv perivascular de pe suprafețele de extensie ale mâinilor și brațelor, ducând la „purpura senilă“. Acești pacienți au o purpură de culoare brună și zone hemoragice cu formă neregulată datorată mobilității anormale a pielii, care tracționează vasele sanguine mici.

Și pacienții cu afecțiuni moștenite ale matricei țesutului conjunctiv, cum ar fi *sindromul Marfan, sindromul Ehlers-Danlos* și *pseudoxanthoma elasticum*, prezintă echimoze cu ușurință. În plus față de fragilitatea peretelui vascular și apariția echimozelor la traumatisme minime pacienții cu sindromul Ehlers-Danlos pot dezvolta anevrisme la nivelul vaselor intraabdominale, precum și rupturi bruște și hemoragii datorate defectelor rețelei de colagen vascular. Anomaliile vasculare primitive pot conduce, de asemenea, la sângerare. Pacienții cu *boala Osler-Weber-Rendu* (teleangiectazia hemoragică ereditară), o afecțiune ereditară transmisă autosomal dominant, au episoade frecvente de hemoragie nazală și gastrointestinală datorită capilarelor teleangiectazice anormale; pacienții cu *angiodisplazia* colonului au o incidență crescută a hemoragiilor gastrointestinale. În *sindromul Kasabach-Merritt*, pacienții pot prezenta malformații vasculare extinse și progresive, care pot cuprinde o mare parte a extremităților. Hemoragia este secundară coagulării intravasculare diseminate declanșate de stagnarea fluxului sanguin în vasele anormale sinuoase periferice.

BIBLIOGRAFIE

Ewenstein BM, Handin RI: von Willebrand's disease, in *Blood: Principles and Practice of Hematology*, RI Handin et al (eds). Philadelphia, Lippincott, 1994, pp 1069-1094

Warken TE, Kelton J: The platelet life cycle: Quantitative disorders in blood, in *Blood: Principles and Practice of Hematology*, RI Handin et al (eds). Philadelphia, Lippincott, 1994, pp 973-1049

118

Robert I. Handin

TULBURĂRI ALE COAGULĂRII

Pacienții cu defecte congenitale de coagulare plasmatică prezintă caracteristic hemoragii la nivelul mușchilor, articulațiilor și cavităților corpului la ore sau zile după o leziune. Majoritatea coagulopatiilor *ereditare* sunt datorate unui defect al unei singure proteine de coagulare, cu două afecțiuni X-linkate, deficitul de factor VIII și respectiv de factor IX, fiind cele mai întâlnite coagulopatii congenitale. Acești pacienți merită o atenție specială, deoarece ei pot avea hemoragie severă și un handicap cronic și necesită terapie medicală de specialitate. Cu rare excepții, în afecțiunile cunoscute este prelungit fie timpul de protrombină (TP), fie timpul parțial de tromboplastină (TPT), fie ambele teste. Dacă acestea sunt anormale, evaluarea cantitativă a proteinelor de coagulare este realizată prin determinarea TP și TPT utilizând ca substrat plasmă de la indivizi cu deficit congenital. Efectul corectiv al diferitelor concentrații ale plasmei este măsurat și exprimat ca un procentaj din plasma standard normală. Intervalul acestor valori pentru majoritatea factorilor de coagulare variază de la 50% la 150%, nivelul minim individual al fiecărui factor necesar pentru o hemostază adecvată fiind de 25%.

Coagulopatiile *dobândite* sunt mai frecvente și mai complexe, apărând în urma unui deficit multiplu al proteinelor de coagulare, și afectează simultan atât hemostaza primară, cât și pe cea secundară. Cele mai întâlnite afecțiuni hemoragice dobândite sunt (1) coagularea intravasculară diseminată (CID), (2) diateza hemoragică din bolile hepatice și (3) deficitul de vitamina K și complicațiile terapiei anticoagulante.

Deși afecțiunile hemoragice congenitale și dobândite sunt relativ rare, tromboza arterială și venoasă și embolia sunt afecțiuni medicale comune, recunoscute de peste o sută de ani. Deși unii factori de risc, cum ar fi ateroscleroza, insuficiența cardiacă congestivă, neoplazia și imobilitatea, predispun pacienții la tromboză, la majoritatea pacienților cu trombembolie nu au fost încă identificate defecte specifice de coagulare. Au fost descrise mai multe anomalii congenitale care induc o stare de hipercoagulabilitate sau pretromboză și predispun pacienții la tromboză. Aceste afecțiuni merită o atenție specială, deoarece afectează populația tânără, determină episoade recurente de trombembolie și pot afecta mai mulți membri ai unei singure familii. Înțelegerea bazelor biochimice ale trombemboliei este de asemenea importantă, deoarece regimurile anticoagulante și antitrombotice sunt bazate pe premiza că modificarea reacțiilor esențiale ale coagulării va reduce incidența trombozei. Acest capitol va trece în revistă diagnosticul, istoricul natural și terapia defectelor plasmatice de coagulare, congenitale sau dobândite, ca și afecțiunile pretrombotice ereditare. → ***Fiziologia hemostazei normale și manifestările principale ale afecțiunilor hemoragice și trombotice sunt decrise în capitolul 60.***

DEFICITUL DE FACTOR VIII – HEMOFILIA A **Patogeneză și manifestări clinice** Factorul antihemofilic (FAH) sau factorul VIII de coagulare este o proteină cu greutate moleculară mare (265 kDa), cu un singur lanț, care reglează activarea factorului X prin proteazele generate în calea intrinsecă a coagulării (vezi figurile 60-5 și 60-6). Este sintetizat în

celulele parenchimului hepatic și în circulație formează un complex cu proteina factorului von Willebrand (FvW). Eforturile precedente de a purifica și caracteriza molecula factorului VIII au fost limitate de concentrația scăzută (10 μg/l) și de susceptibilitatea la proteoliză. Totuși, clonarea și analizarea ADN-ului complementar (ADNc) ce codifică molecula factorului VIII și mapping-ul genei pentru factorul VIII de pe cromozomul X au furnizat un tablou detaliat al structurii sale și au dus la îmbunătățirea metodelor de detectare a purtătorilor și la diagnosticarea prenatală a hemofiliei A.

Unul din 10.000 de bărbați se nasc cu un deficit sau o disfuncție a moleculei factorului VIII. Afecțiunea rezultată, hemofilia A, este caracterizată prin hemoragii în țesuturile moi, mușchi și articulațiile mari de susținere. Deși hemostaza normală necesită o activitate a factorului VIII de cel puțin 25%, pacienții simptomatici au de obicei niveluri ale factorului VIII sub 5%, existând o corelație strânsă între severitatea clinică a hemofiliei și nivelul plasmatic al FAH. Pacienții cu o activitate a factorului VIII de sub 1% au o afecțiune *severă*. Ei prezintă hemoragii frecvente, chiar fără traumatisme evidente. Pacienții cu niveluri între 1% și 5% au o afecțiune *moderată*, cu episoade hemoragice mai puțin frecvente. Cei cu nivel de peste 5% au o afecțiune *ușoară*, cu hemoragii rare, de obicei secundare traumatismelor. Adesea pacienții cu niveluri ale factorului VIII de 25% sunt descoperiți în cursul hemoragiilor ce urmează unui traumatism major sau unei intervenții chirurgicale. Majoritatea pacienților cu hemofilie A au un nivel al factorului VIII sub 5%.

În hemofilie, hemoragia apare la ore sau zile după leziune, poate afecta orice organ și, dacă nu este tratată, poate continua timp de zile sau săptămâni. Acest fapt poate avea drept rezultat apariția unor colecții mari de sânge parțial coagulat, care exercită o presiune asupra țesuturilor normale adiacente și pot produce necroză musculară (sindromul de compartiment), congestie venoasă (pseudoflebită) sau leziuni ischemice ale nervilor. De exemplu, hemofilicii dezvoltă adesea o neuropatie femurală datorată presiunii exercitate de un hematom retroperitoneal nesuspectat. Ei pot de asemenea să dezvolte mase calcifiate de sânge și țesut inflamator care sunt confundate cu sarcoamele țesuturilor moi (sindrom pseudotumoral).

Pacienții cu hemofilie severă sunt de obicei diagnosticați la puțin timp după naștere, datorită unui hematom cerebral extensiv sau hemoragiei profuze după circumcizie. Totuși, copiii cu afecțiune moderată pot să nu sângereze până în momentul în care încep să meargă sau să se târască, iar hemofilicii cu afecțiune ușoară pot rămâne nediagnosticați până la vârsta de adolescent sau adult tânăr. Tipic, pacientul hemofilic se prezintă cu durere urmată de tumefacția articulațiilor mari, cum ar fi șoldul, genunchiul sau glezna. Prezența sângelui în articulație (hemartroză) produce inflamație sinovială, iar hemoragiile repetate erodează cartilajul articular și produc osteoartrită, fibroză articulară, anchiloză articulară și în final atrofie musculară. Deși hemoragia poate să apară la nivelul oricărei articulații, după ce o articulație a fost lezată, ea poate deveni sediul episoadelor hemoragice ulterioare.

Hematuria, în absența oricărei patologii genitourinare, este de asemenea frecventă. De obicei este autolimitată și poate să nu necesite o terapie specifică. Cele mai severe complicații ale hemofiliei sunt hemoragiile orofaringiene și la nivelul sistemului nervos central. Pacienții cu hemoragie orofaringiană pot necesita intubație de urgență pentru degajarea căilor respiratorii. Hemoragiile la nivelul sistemului nervos central pot să apară în absența unui traumatism în antecedente sau a unor dovezi ale unei leziuni specifice.

La pacienții cu suspiciune de hemofilie ar trebui efectuate testele screening de hemostază, incluzând numărătoarea plachetelor, timpul de sângerare, TP și TPT. Tipic, va exista un TPT prelungit, toate celelalte teste fiind normale. Datorită asemănării clinice dintre deficitul de factor VIII și cel de factor IX, la orice bărbat cu un istoric de hemoragie și TPT prelungit trebuie efectuate testele specifice pentru factorul VIII și factorul IX.

Rx TRATAMENT

Există mai multe principii în ceea ce privește tratamentul la pacienții cu hemofilie: (1) Simptomele preced adesea hemoragia evidentă clinic. (2) Semnele de hemoragie pot să nu apară decât după câteva zile de la un traumatism confirmat. Medicii care îngrijesc acești pacienți au învățat să se bazeze pe aceștia pentru a fi informați despre primele simptome, de obicei durere și să înceapă tratamentul în acel moment. Tratamentul precoce este mai eficient, mai puțin costisitor și poate salva viața. (3) Este esențială evitarea utilizării aspirinei sau a medicamentelor ce conțin aspirină, care afectează funcția plachetară și pot produce hemoragii severe.

Produsele de plasmă îmbogățite cu factor VIII au revoluționat tratamentul pacienților hemofilici, au redus gradul deformărilor ortopedice și au permis practic orice formă de intervenție chirurgicală de elecție sau de urgență. Utilizarea pe scară largă a concentratelor de factor VIII a produs însă complicații serioase, printre care hepatita virală, afecțiuni hepatice cronice și SIDA. *Crioprecipitatul*, care conține aproximativ jumătate din activitatea factorului VIII al plasmei proaspete congelate în a zecea parte din volumul original, este simplu de preparat și este produs în spital sau în băncile de sânge. Trebuie păstrat la rece și este dezghețat și concentrat înainte de administrare. *Concentratul de factor VIII* parțial purificat, care este preparat de la mai mulți donatori și este furnizat ca o pudră liofilizată, poate fi refrigerat și redizolvat imediat înaintea utilizării.

Siguranța terapiei cu factor VIII a fost crescută de trei descoperiri recente ce au schimbat practica medicală. În primul rând, tratamentul termic al concentratelor liofilizate de factor VIII în condiții atent controlate poate inactiva virusul imunodeficienței umane (HIV) fără a distruge activitatea coagulantă a factorului VIII. În al doilea rând, un factor VIII cu un grad înalt de puritate poate fi produs prin absorbție și separare cu ajutorul anticorpilor monoclonali. În al treilea rând, factorul VIII recombinat este comercializat în prezent. Pacienții cu hemofilie ar trebui să primească fie factor VIII purificat monoclonal, fie factor VIII recombinat pentru a minimiza riscul de infecții virale și expunerea la proteine inutile.

Empiric s-a constatat că fiecare unitate de factor VIII administrată intravenos, definită drept cantitatea din 1 ml de plasmă normală, va crește nivelul plasmatic al primitorului cu 2% pe kilogram de greutate corporală. Factorul VIII are un timp de înjumătățire de 8-12 h, făcând necesară perfuzarea continuă a acestuia sau cel puțin de două ori pe zi pentru a menține un anumit nivel al factorului VIII. La pacienții cu hemofilie ușoară, o alternativă la folosirea produselor de plasmă este desmopresina (DDAVP), care crește temporar nivelul factorului VIII. În general, DDAVP va crește de două sau trei ori nivelul acestui factor. Deși în general nu prezintă efecte adverse, uneori aceasta poate produce hiponatremie sau poate precipita tromboza la pacienții vârstnici.

Un episod de hemoragie necomplicată la nivelul țesuturilor moi sau de hemartroză apărută devreme poate fi tratat prin administrare intravenoasă de concentrat de factor VIII suficientă pentru a ridica nivelul factorului VIII la 15-20%. O hemartroză extinsă sau hemoragia retroperitoneală necesită perfuzarea continuă sau de două ori pe zi pentru a menține nivelul factorului VIII între 25-50% timp de cel puțin 72 h. Hemoragiile sistemului nervos central care amenință viața sau intervențiile chirurgicale majore pot necesita timp de 2 săptămâni terapie de menținere

a nivelului la minimum 50% din normal. În plus față de administrarea promptă a produselor de plasmă îmbogățite cu factorul VIII, pacienții necesită o îngrijire ortopedică atentă, cu imobilizarea articulațiilor inflamate, pentru a favoriza vindecarea și a preveni contracturile, precum și terapie de recuperare pentru fortificarea musculaturii și menținerea mobilității articulare. Înainte de o intervenție chirurgicală, la fiecare pacient ar trebui testată eventuala prezență a unui inhibitor al factorului VIII.

Pacienții cu hemofilie care nu prezintă un inhibitor trebuie să primească intravenos factor VIII imediat înaintea intervenției chirurgicale și vor necesita monitorizare zilnică, astfel încât nivelul factorului VIII să fie menținut peste 50% timp de 10-14 zile după intervenție. Când pacienții suferă punerea la loc în articulație sau altă intervenție ortopedică majoră, terapia ar trebui continuată timp de 3 săptămâni. Aceasta permite o vindecare adecvată a plăgilor și instituirea mobilizării articulației și a terapiei de recuperare.

Și înaintea unei intervenții stomatologice hemofilicii necesită tratament. Plombarea unui dinte cariat poate fi controlată cu o singură administrare de crioprecipitat sau concentrat de factor VIII, cuplată cu administrarea a 4-6 g de acid ε-aminocaproic (EACA) de patru ori pe zi timp de 72-96 h după procedura stomatologică. EACA este un agent antifibrinolitic puternic, care va inhiba activatorii plasminogenului prezenți în secrețiile orale și va stabiliza formarea cheagului în țesuturi. Printre alternative se numără acidul tranexamic, un antifibrinolitic cu acțiune îndelungată. EACA este eficient și când este utilizat sub formă de apă de gură. Pentru intervențiile chirurgicale majore la nivelul cavității bucale și periodontale, precum și pentru extracția dinților permanenți, pacienții ar trebui probabil spitalizați pentru scurt timp și tratați cu concentrate de factor VIII. Terapia trebuie începută imediat înaintea intervenției și continuată timp de minimum 48-72 h.

Multe centre au organizat programul de îngrijire la domiciliu astfel încât pacienții își pot administra singuri injecția cu factor VIII la debutul simptomelor. Unii pacienți cu hemoragii frecvente primesc injecții după un program strict stabilit. Totuși, costul și disconfortul limitează de obicei utilizarea injecțiilor „profilactice“. Preocuparea privind transmiterea SIDA a complicat terapia hemofiliei și unii pacienți au rețineri în a se trata, în pofida faptului că produsele de sânge curente prezintă un risc foarte scăzut de transmitere a HIV.

Complicații Mulți hemofilici au prezentat episoade multiple de hepatită și majoritatea prezintă niveluri crescute ale enzimelor hepatocelulare și anomalii la biopsia hepatică. Între 10% și 20% dintre hemofilici au de asemenea hepatosplenomegalie, iar un mic număr dezvoltă hepatită cronică activă sau persistentă ori ciroză. Unii pacienți cu hemofilie și afecțiune hepatică în stadiu final au fost supuși transplantului hepatic, cu vindecarea ambelor boli. Pe lângă homosexuali și consumatorii de droguri intravenoase, hemofilicii prezintă un risc înalt pentru SIDA, deoarece primesc frecvent preparate de sânge. De asemenea, hemofilicii pot prezenta toată gama de sindroame legate de SIDA, incluzând limfadenopatia difuză și trombocitopenia imună. Deși până la 80% din hemofilicii cu transfuzii multiple sunt HIV-pozitivi și unii au SIDA manifestă clinic, progresele în tehnologia preparării concentratului de factor VIII discutate anterior ar trebui să prevină viitoarele infecții cu HIV.

În pofida hemoragiilor frecvente, anemia severă prin deficit de fier este rar întâlnită, deoarece majoritatea hemoragiilor sunt interne și fierul este reciclat cu eficiență. La unii hemofilici a fost observat un ușor deficit de fier în urma epistaxisului cronic sau a hemoragiei gastrointestinale. În plus, unii pacienți care au primit doze mari de concentrat de factor VIII parțial purificat au dezvoltat o anemie hemolitică ușoară Coombs pozitivă datorată cantităților mici de anticorpi anti-A și anti-B prezenți în concentratele comerciale.

În urma transfuziilor multiple, între 10% și 20% din pacienții cu hemofilie severă dezvoltă inhibitori ai factorului VIII. Inhibitorii sunt în general anticorpi IgG care neutralizează rapid activitatea factorului VIII. Există două tipuri de inhibitori, care au caracteristici biologice diferite și conduc la manifestări clinice diferite. La pacienții cu inhibitori de tip I este prezent un răspuns anamnestic caracteristic, iar titrul anticorpilor crește după administrarea de factor VIII. Pacienții cu inhibitori de tip II au un titru scăzut de anticorpi care nu poate fi stimulat prin administrare intravenoasă de factor VIII. Pacienții cu inhibitori de tip I nu ar trebui să primească factor VIII. Controlul sângerării poate necesita administrarea iv. a concentratului de factor VIII care nu reacționează încrucișat cu inhibitorii sau administrare iv. de concentrate ale complexului protrombinic care conțin cantități mici de factori de coagulare activați și pot ocoli blocajul coagulării produs de inhibitori. Pacienții cu anticorpi de tip II cu titru scăzut pot răspunde la doze de factor VIII mai mari decât cele normale.

Sfatul genetic și detectarea purtătorilor Înainte, detectarea purtătorilor necesita investigații biologice și imunologice care comparau raportul dintre factorul VIII și proteina FvW (factorul von Willebrand) și aveau valoare predictivă în doar 70-80% cazuri. Acum este însă posibilă identificarea la unele familii a alelei anormale prin examinarea modului de transmitere a polimorfismului lungimii fragmentelor de restricție (RFLP) legate de gena pentru factorul VIII. În plus, în familiile în care s-a identificat o anumită mutație în gena pentru factorul VIII, aceasta poate fi detectată cu ușurință prin amplificarea genei și hibridizarea oligonucleotidică specifică a alelelor. De exemplu, 45% din pacienții cu hemofilie A severă au o inversare cromozomială apărută din recombinarea între secvența omoloagă a intronului 22 și gena dinainte. Inversiunea a fost detectată rapid prin reacția de polimerizare în lanț (PCR). Anterior, diagnosticul prenatal necesita recoltarea de sânge fetal pentru testarea activității anticoagulante. În prezent, la familiile cu un RFLP identificabil legat de genă sau o mutație cunoscută, diagnosticul se poate preciza precoce în cursul sarcinii, atât prin biopsia vilozităților corionice, cât și prin amniocenteză. Cantitatea necesară de material s-a diminuat iar rapiditatea stabilirii diagnosticului a crescut prin introducerea reacției de polimerizare în lanț (PCR) pentru amplificarea segmentelor dorite din genă.

Femeile purtătoare de hemofilie, care sunt heterozigote, produc de obicei suficient factor VIII pentru o hemostază normală prin alela pentru factorul VIII de pe cromozomul X. Totuși, unele femei purtătoare de hemofilie vor avea un nivel al factorului VIII mult sub 50% datorită inactivării întâmplătoare a cromozomilor X normali. Acestea devin purtătoare simptomatice și pot prezenta hemoragii în cursul intervențiilor chirurgicale majore sau ocazional, în timpul menstruațiilor. Rareori, hemofilia adevărată la femei poate să apară în urma consanguinității în interiorul familiilor cu hemofilie sau prin coexistența sindromului Turner ori a unui genotip XO la femeile purtătoare.

DEFICITUL DE FACTOR IX – HEMOFILIA B Factorul IX este o proenzimă cu un singur lanț de 55 kDa, care este convertită într-o protează activă (IXa) de factorul XIa sau de complexul factor tisular-VIIa. Factorul IXa activează apoi factorul X împreună cu factorul VIII activat. Factorul IX este una din cele șase proteine sintetizate în ficat care necesită vitamina K pentru activitatea biologică. După cum s-a discutat anterior (vezi capitolul 60), vitamina K este un cofactor pentru o modificare posttranslațională unică care inseră un al doilea grup carboxil pe unele molecule de acid glutamic de pe factorul IX. Această modificare permite legarea calciului și adsorbția pe suprafețele fosfolipidice. Până în prezent a fost clonat ADNc pentru factorul IX și gena a fost

localizată pe cromozomul X. Au fost descriși până acum mulți pacienți cu deleții și mutații în gena pentru factorul IX.

Deficitul sau disfuncția factorului IX (hemofilia B sau boala Christmas) apare la 1 din 100.000 de nou-născuți de sex masculin. Stabilirea cu precizie a diagnosticului de laborator este esențială, întrucât afecțiunea nu poate fi deosebită clinic de deficitul de factor VIII (hemofilia A), însă necesită tratament cu o fracțiune plasmatică diferită. Se folosesc atât plasma proaspătă congelată, cât și fracțiuni de plasmă îmbogățite cu complex protrombinic. În curând vor fi testate clinic preparate de factor IX monoclonal purificat sau recombinat. Pe lângă complicațiile previzibile, reprezentate de hepatită, afecțiuni cronice ale ficatului și SIDA, terapia deficitului de factor IX prezintă un risc special. Cantități minime din factorii de coagulare activați ai complexului protrombinic pot activa sistemul de coagulare, producând tromboză și embolie. Acest fenomen apare în special la pacienții imobilizați după intervenții chirurgicale și la cei cu afecțiuni hepatice. Ca rezultat, unele centre au revenit la tratamentul cu plasmă proaspătă congelată pentru pacienții ce au suferit intervenții chirurgicale și prezintă deficit de factor IX, în timp ce altele au recomandat adăugarea unor mici doze de heparină la concentrat pentru activarea antitrombinei III în cursul perfuziei și reducerea hipercoagulabilității. Produsele recombinate sau purificate monoclonale sunt improbabil trombogenice.

DEFICITUL DE FACTOR XI Factorul XI este o proteină dimerică de 160 kDa care este activată prin intermediul căii intrinseci de coagulare. Este convertit într-o protează activă (XIa) de către factorul XIIa împreună cu kininogenul cu greutate moleculară mare și kalicreina (vezi figurile 60-5 și 60-6). Deficitul de factor XI este moștenit ca o afecțiune autozomal recesivă și este întâlnită în special la evreii ashkenazi. Spre deosebire de deficitul de factori VIII și IX, corelația dintre nivelul factorului și susceptibilitatea de hemoragie nu este atât de precisă; există mai puține hemoragii spontane, iar hemartrozele sunt rare. Mulți pacienți cu deficit de factor XI prezintă hemoragie posttraumatică sau hemoragie în perioada perioperatorie, iar puținele femei cu deficit de factor XI prezintă menoragie. Sunt suficiente perfuziile zilnice de plasmă proaspătă congelată, întrucât timpul de înjumătățire a factorului XI este de aproximativ 24 h. Într-un studiu larg, majoritatea alelelor care determină deficitul de factor XI prezentau un număr limitat de mutații.

DEFICITELE ALTOR FACTORI DE COAGULARE Deficitele factorilor V, VII, X și al protrombinei (factorul II) sunt toate afecțiuni autozomal recesive extrem de rare. Aceste deficite pot fi însoțite de hemoragii musculoscheletale spontane sau posttraumatice ori menoragie, dar hemartrozele sunt rare. Plasma proaspătă congelată reprezintă terapia adecvată, iar concentratele de protrombină pot fi utilizate la pacienții cu un deficit sever de protrombină sau de factori VII și X, atâta timp cât sunt avute în vedere riscurile de hepatită și tromboză.

Defectele căii de activare prin contact, care implică factorul Hageman (factorul XII), kininogenul cu greutate moleculară mare și prekalicreina, produc anomalii de laborator, dar nu și hemoragie clinică. În pofida prelungirii TPT, care este deseori mai mare de 100 s, indivizii cu deficit prezintă o hemostază normală și pot suferi o intervenție chirurgicală majoră fără terapie substitutivă. Recunoașterea și diagnosticarea acestor afecțiuni este importantă, deoarece nici pacienții nu ar trebui tratați inadecvat cu plasmă, dar nici nu ar trebui contraindicată o intervenție chirurgicală pe baza acestor anomalii de laborator. După cum s-a discutat în capitolul 60, activarea directă a factorului IX de către complexul factor tisular – VIIa poate ocoli acest pas al coagulării (figura 60-7).

AFIBRINOGENEMIA ȘI DISFIBRINOGENEMIA Fibrinogenul este o moleculă dimerică de 340 kDa alcătuită din două seturi de trei lanțuri polipeptidice legate covalent. Trombina scindează fibrinopeptidele A și B din lanțurile Aα și Bβ ale fibrinogenului pentru a produce monomerul fibrinei, care apoi polimerizează pentru a forma cheagul de fibrină. Deși fibrinogenul este necesar pentru agregarea plachetară și formarea fibrinei, deficitul sever de fibrinogen, paradoxal, nu produce de obicei o hemoragie severă decât după intervenții chirurgicale. Pacienții cu afibrinogenemie, la care nu se depistează fibrinogen în plasmă sau plachete, pot prezenta episoade hemoragice rare, ușoare. Analizele genetice preliminare nu arată nici o deleție sau modificare structurală a genelor care codifică lanțurile α, β și γ ale fibrinogenului, în pofida absenței totale a fibrinogenului plasmatic.

Fibrinogenul este o proteină abundentă în plasmă (2,5 g/l), care a fost foarte bine caracterizată. Au fost identificate mutații care alterează eliberarea fibrinopeptidelor din lanțurile Aα și Bβ ale fibrinogenului, rata polimerizării monomerilor de fibrină și situsurile de legare a fibrinei. Aceste disfibrinogenemii sunt aproape întotdeauna moștenite autozomal dominant, astfel încât pacienții au concentrații plasmatice aproximativ egale de fibrinogen normal și mutant. Pacienții cu disfibrinogenemie au TP și TPT ușor prelungiți, un timp de trombină prelungit și o discordanță între cantitatea de fibrinogen măsurată prin teste funcționale și cea determinată prin teste imunologice. În pofida acestor anomalii, majoritatea pacienților sunt asimptomatici, în timp ce alții au hemoragii moderate. Unele disfibrinogenemii induc o stare de hipercoagulabilitate și cresc riscul de tromboză, iar altele au fost asociate cu o incidență crescută a avortului (vezi capitolul 119). Unii pacienți cu afecțiuni hepatice, SIDA și boli limfoproliferative dezvoltă o formă dobândită de disfibrinogenemie.

DEFICITUL DE FACTOR XIII ȘI STABILIREA DEFECTUOASĂ A LEGĂTURILOR CHIMICE DIN FIBRINĂ Factorul XIII este o transglutaminază care stabilizează cheagul de fibrină prin formarea legăturilor ε-amino-γ-glutamil între lanțurile α și γ de fibrină adiacente. Deficitul de factor XIII este un sindrom ereditar extrem de rar, cu doar câteva sute de cazuri documentate. Pacienții prezintă de obicei hemoragii în perioada neonatală, la nivelul bontului ombilical sau în urma circumciziei. Pe lângă hemoragii, acești pacienți pot prezenta o vindecare întârziată a plăgilor, o incidență mare a infertilității la bărbați și a avorturilor la femeile afectate și o incidență înaltă a hemoragiilor intracerebrale. Aceste observații sugerează că enzima poate fi importantă și în alte procese fiziologice și patologice în afară de hemostază, incluzând implantarea placentei, spermatogeneza și vindecarea plăgilor. Unele medicamente, printre care izoniazida, se pot lega de situsurile de cuplare ale fibrinogenului și pot mima un deficit de factor XIII prin blocarea activității enzimei. Hemostaza normală necesită doar 1% din activitatea enzimatică normală, care poate fi obținută cu o singură administrare iv. de plasmă proaspătă congelată sau de produs bogat în factor XIII purificat, derivat din placenta umană, numit Fibrogammin. Timpul de înjumătățire a factorului XIII este de 14 zile.

DEFICITUL DE VITAMINA K Vitamina K este o vitamină liposolubilă care joacă un rol esențial în hemostază. Vitamina K din dietă este absorbită în intestinul subțire și stocată în ficat. Vitamina K este sintetizată de asemenea de flora bacteriană din intestinul subțire și colon; totuși, există controverse în ceea ce privește cantitatea de vitamină K endogenă care se absoarbe din intestinul gros. După absorbție și transport, vitamina K este convertită într-un epoxid activ la nivelul microzomilor hepatici și acționează ca un cofactor pentru carboxilarea enzimatică a acidului glutamic din proteinele complexului protrombinic (figura 118-1).

Există trei cauze majore de deficit de vitamină K – aport alimentar inadecvat, malabsorbție intestinală și pierderea sediilor de depozitare datorită afecțiunilor hepatocelulare. Deficitul neonatal de vitamină K, ce produce hemoragii la nou-născut, a dispărut în țările occidentale odată cu administrarea de vitamină K la toți nou-născuții. Deși teoretic există un depozit de vitamina

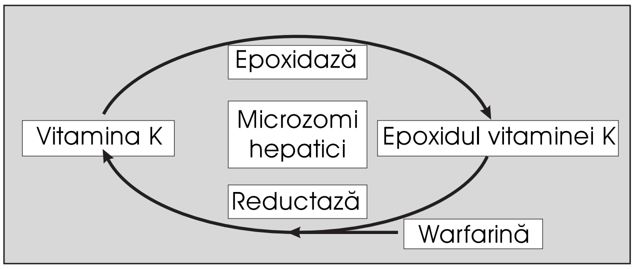


FIGURA 118-1 Prezentarea schematică a mecanismului de acțiune al vitaminei K, care este un cofactor în formarea acidului di-γ-carboxiglutamic din proteinele de coagulare. Vitamina K este convertită într-un epoxid în microzomii hepatici. Epoxidul reprezintă forma activă și este redus la vitamina K de o reductază membranară hepatică. Warfarina blochează acțiunea reductazei și inhibă competitiv efectele vitaminei K.

K suficient pentru 30 de zile într-un ficat normal, pacienții cu afecțiuni acute dezvoltă un deficit în 7-10 zile. Deficitul acut de vitamina K este întâlnit în special postoperator la pacienții cu intervenții chirurgicale pe tractul biliar care nu au aport alimentar de vitamina K, cărora li se realizează drenaj biliar cu tub T și sunt tratați cu antibiotice cu spectrul larg. Deficitul de vitamina K este observat și în afecțiunile hepatice cronice, în special ciroza biliară primară și în unele sindroame de malabsorbție (vezi capitolele 285 și 298). Cefalosporinele induc deficitul de vitamina K într-un mod analog cu anticoagulantele cumarinice – ele inhibă reducerea și reciclarea vitaminei K.

Odată cu debutul deficitului de vitamina K, nivelurile plasmatice ale proteinelor complexului protrombinic (factorii II, VII, IX, X; proteina C și proteina S) scad. Mai întâi scad factorul VII și proteina C, care au cel mai scurt timp de înjumătățire. Datorită scăderii rapide a factorului VII, pacienții cu un deficit ușor al vitaminei K pot avea un TP prelungit și un TPT normal. Mai târziu, pe măsura scăderii celorlalți factori, TPT va deveni de asemenea prelungit. Administrarea parenterală rapidă a 10 mg de vitamină K reface nivelul de vitamină K și permite producția normală a proteinelor complexului protrombinic într-un interval de până la 8-10 h. Hemoragia severă poate fi tratată cu plasmă proaspătă congelată, care corectează imediat defectul de hemostază. Dacă nu poate fi eliminată cauza deficitului de vitamină K, pacienții pot necesita injecții lunare. Concentratele purificate de proteine ale complexului protrombinic ar trebui evitate, deoarece ele conțin mici cantități de proteine ale complexului protrombinic în forme activate și pot produce tromboze la pacienții cu afecțiuni hepatice. De asemenea, pacienții pot fi expuși unui risc crescut de hepatită.

COAGULAREA INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ

Coagularea intravasculară diseminată (CID) poate fi atât o afecțiune hemoragică explozivă ce amenință viața, cât și o afecțiune relativ ușoară sau subclinică. Deși există multe afecțiuni complicate cu CID, ea este mai frecvent asociată cu afecțiunile obstetricale, neoplaziile metastatice, traumatismele masive și septicemiile bacteriene (tabelul 118-1). În fiecare caz a fost identificat un mecanism de declanșare. De exemplu, tumorile și țesuturile traumatizate sau necrotice eliberează factorul tisular în circulație, în timp ce endotoxinele bacteriilor gram-negative activează mai multe etape din procesul coagulării. În plus față de efectul direct asupra activării factorului Hageman (factorul XII), endotoxina induce exprimarea factorului tisular la suprafața monocitelor și a celulelor endoteliale. Acestea pot apoi accelera reacțiile de coagulare. Această combinație de stimuli trombogeni puternici determină depunerea unor mici trombi și emboli în microcirculație. Această fază trombotică a CID este urmată de o fază de consumare a factorilor procoagulanți cu fibrinoliză secundară. Formarea continuă a fibrinei și fibrinoliza duc la hemoragie prin depleția proteinelor de coagulare și a plachetelor și prin efectul antihemostatic al produșilor de degradare ai fibrinei (figura 118-2).

Tabelul 118-1

Factori etiologici și afecțiuni ce produc coagulare intravasculară diseminată

Eliberarea factorilor tisulari	Sindroame obstetricale – abruptio placentae, embolie cu lichid amniotic, reținerea de făt mort intrauterin, avorturi în al doilea trimestru Hemoliză Neoplazii, în special adenocarcinoame mucinoase, leucemia acută promielocitară Hemoliză intravasculară Embolii grăsoase Leziuni tisulare – arsuri, degerături, leziuni craniene, răni prin împușcare
Leziuni endoteliale	Anevrism aortic Sindromul hemolitic-uremic Glomerulonefrită acută Febra pătată a Munților Stâncoși
Malformații vasculare și scăderea fluxului sanguin	Sindromul Kasabach-Merritt
Infecții	Bacteriene: stafilococi, streptococi, pneumococi, meningococi, bacili gram-negativi Virale: arbovirusuri, varicelă, variolă, rubeolă Parazitare: malarie, kala-azar (leishmanioză viscerală) Rickettsii: febra pătată a Munților Stâncoși Micotice: histoplasmoza acută

SURSĂ: Modificat după RI Handin, RD Rosenberg, în *Hematology*, 4th ed, WS Beck (ed), Cambridge, MA, MIT Press, 1985.

Manifestările clinice variază în funcție de stadiul și severitatea sindromului. Mulți pacienți prezintă sângerări extinse ale pielii și mucoaselor și hemoragii din sedii multiple – de obicei incizii chirurgicale ori locurile de puncție venoasă sau de implantare a unui cateter. Mai puțin frecvent, pacienții se prezintă cu acrocianoză periferică, tromboze și modificări pregangrenoase la nivelul degetelor, organelor genitale și nasului – zone în care fluxul sanguin este mult redus prin angiospasm și microtromboză. Unii pacienți, în special cei cu CID cronică secundară neoplaziilor, prezintă doar modificări de laborator, fără nici un simptom de tromboză sau hemoragie.

Manifestările de laborator includ trombocitopenia și prezența schizocitelor sau a eritrocitelor fragmentate – care apar prin sechestrarea și lezarea celulelor din trombii de fibrină – prelungirea TP, TPT și a timpului de trombină, precum și un nivel scăzut al fibrinogenului datorită depleției proteinelor

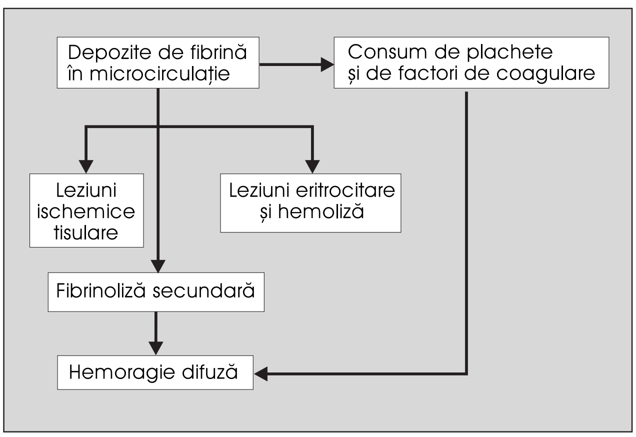


FIGURA 118-2 Fiziopatologia coagulării intravasculare diseminate (CID). Sunt prezentate interacțiunile dintre căile coagulării și fibrinolizei care duc la hemoragie la pacienții cu CID.

de coagulare și un nivel crescut al produșilor de degradare ai fibrinei (PDF) datorită fibrinolizei secundare intense. Determinarea imună a dimerului D care apreciază în mod specific legăturile de fibrină este mai caracteristică decât evaluarea PDF. Manifestarea principală asociată cu CID, care se corelează cel mai strâns cu hemoragia, este nivelul fibrinogenului plasmatic; nivelul scăzut de fibrinogen este asociat cu sângerare în cantitate mai mare.

Rx TRATAMENT

CID, deși asimptomatic uneori, poate produce hemoragii care amenință viața și poate necesita tratament de urgență. Acesta ar trebui să includă: (1) tentativa de a corecta orice cauză reversibilă de CID; (2) măsuri pentru controlul simptomelor majore – hemoragia și tromboza; (3) un regim profilactic pentru prevenirea recurențelor în cazurile cronice de CID. Tratamentul variază în funcție de prezentarea clinică. La pacientele cu complicații obstetricale, cum ar fi abruptio placentae sau septicemie bacteriană acută, afecțiunea de bază este ușor de corectat și expulzarea promptă a fătului și placentei sau tratamentul antibiotic adecvat vor ameliora sindromul de CID. La pacienții cu tumori metastatice ce produc CID, controlul afecțiunii primare poate să nu fie posibil, fiind necesară profilaxia pe termen lung.

Pacienții la care simptomul major este hemoragia trebuie să primească plasmă proaspătă congelată pentru înlocuirea factorilor de coagulare și masă trombocitară în scopul corectării trombocitopeniei. Cei cu acrocianoză și gangrenă incipientă sau alte manifestări trombotice necesită tratament anticoagulant imediat cu heparină intravenos. Utilizarea heparinei în tratamentul hemoragiei încă este controversată. Deși este o cale logică de a reduce producția de trombină și de a preveni consumarea în continuare a proteinelor de coagulare, trebuie rezervată pentru pacienții cu tromboză sau pentru cei la care sângerarea continuă în pofida tratamentului viguros cu plasmă și plachete.

Pacienții cu o CID inițial ușoară și cei asimptomatici pot să prezinte hemoragie după intervenții chirurgicale sau chimioterapie. De exemplu, a fost demonstrată prezența unei CID ușoare, fără hemoragie clinică, în cursul avorturilor din trimestrul al doilea induse de soluții saline sau prostaglandine. Tratamentul profilactic cu heparină poate preveni progresia unui sindrom de CID ușor și a fost utilizat în tratamentul pacienților cu leucemie acută promielocitară și la unele paciente cu reținere intrauterină a fătului mort, care necesită intervenție chirurgicală. Totuși, majoritatea pacienților cu CID ușoară pot fi controlați doar cu plasmă și înlocuirea plachetelor și nu necesită heparină. CID cronică nu răspunde la anticoagulantele orale de tip warfarină, dar poate fi controlată prin administrare de heparină pe termen lung. La unii pacienți cu tumori asimptomatice și CID severă, heparina a fost administrată prin injecții subcutanate intermitente sau perfuzie continuă prin pompe portabile.

În pofida înțelegerii detaliate a fiziopatologiei CID și a abordării viguroase a tratamentului, sunt puține dovezi că tratamentul va modifica mersul natural al bolii de bază. Terapia doar va stabiliza pacientul, va preveni exsanguinarea sau tromboza masivă și va permite instituirea terapiei definitive.

AFECTAREA COAGULĂRII ÎN BOLILE HEPATICE

Întrucât ficatul joacă un rol central în sinteza și metabolismul proteinelor de coagulare, disfuncția hepatică este frecvent însoțită de un defect al hemostazei. Cauzele majore ale hemoragiei la pacienții cu afecțiuni hepatice sunt evidențiate în tabelul 118-2. Este importantă recunoașterea faptului că hemoragia se datorează de obicei unei leziuni anatomice, la care se poate adăuga și un deficit al hemostazei. Majoritatea pacienților sângerează ca urmare a complicațiilor hipertensiunii portale, cum ar fi varicele esofagiene, sau prin gastrită și ulcere peptice ale tractului gastrointestinal. Hipertensiunea portală produce de asemenea splenomegalie cu sechestrarea splenică a plachetelor, și trombocitopenie, care contribuie la hemostaza defectuoasă (vezi capitolul 298).

Pacienții cu afecțiuni hepatice nu pot depozita optim vitamina K și pot prezenta astfel un oarecare deficit de vitamina K. Colestaza, întâlnită frecvent în bolile hepatice, împiedică absorbția vitaminei K și scade și mai mult depozitele hepatice de vitamina K. Au fost de asemenea descrise anomalii ale gamma-carboxilării proteinelor complexului protrombinic independente de vitamina K, precum și producția unor proteine anormale. Pacienții pot prezenta și o producție scăzută a altor proteine de coagulare, printre care fibrinogenul și factorul V. Și ficatul produce inhibitori ai coagulării, cum ar fi antitrombina III și proteinele C și S, fiind și sediul de eliminare al factorilor de coagulare activați și al enzimelor fibrinolitice. Astfel, pacienții cu boli hepatice au o „stare de hipercoagulabilitate“ și sunt predispuși la dezvoltarea CID sau a fibrinolizei sistemice. Din aceste motive, defectele de coagulare în insuficiența hepatică avansată sunt adesea dificil de diferențiat de cele din CID.

La fiecare pacient cu hemoragie și afectare hepatică ar trebui efectuate determinări ale TP, TPT, ale numărului de plachete și ale fibrinogenului, deși nu este întotdeauna posibilă determinarea anomaliei principale a hemostazei după un singur set de teste de laborator. Pentru pacienții cu o afecțiune hepatică cronică ce dezvoltă o complicație acută este util să fie disponibile date de laborator anterioare. Există o bună corelație între gradul prelungirii TP și riscul de hemoragie. Majoritatea pacienților prezintă o prelungire moderată a TP și TPT, o ușoară trombocitopenie și un nivel normal al fibrinogenului. Totuși, se pot prezenta și cu un defect mai complex, ce combină sinteza deficitară, eliminarea anormală și consumul activ al proteinelor de coagulare. Întrucât deficitul de vitamina K este foarte frecvent, este recomandabil să administrăm o singură doză parenterală de vitamina K după obținerea rezultatelor testelor inițiale de laborator, cu toate că aceasta poate corecta doar parțial aceste anomalii. Prezența trombocitopeniei severe

Tabelul 118-2

Cauze de hemoragie în afecțiunile hepatice

FACTORI ANATOMICI
Hipertensiune portală
Varice
Splenomegalie și trombocitopenie secundară
Ulcer peptic
Gastrită
ANOMALII FUNCȚIONALE HEPATICE
Sinteză scăzută a proteinelor procoagulante: fibrinogen, protrombină, factorii V, VII, IX, X, XI
Sinteză scăzută a inhibitorilor coagulării: proteina C, proteina S și antitrombina III
Afectarea absorbției și a metabolismului vitaminei K
Incapacitate de a elimina proteinele de coagulare activate ducând la:
Coagulare intravasculară diseminată
Fibrinoliză sistemică
COMPLICAȚII ALE TERAPIEI
Diluția plachetelor și a proteinelor de coagulare prin transfuzii masive
Aportul de proteine de coagulare activate din concentratele de complex protrombinic
Sângerare după heparină; tromboză după administrarea de acid ε-aminocaproic (EACA)

sau a unui nivel scăzut de fibrinogen sugerează CID și poate necesita teste suplimentare și tratament.

Cea mai sigură terapie de substituție la un pacient cu afecțiune hepatică este plasmă proaspătă congelată, întrucât furnizează toți factorii de coagulare cunoscuți. Dar și această formă de terapie are neajunsuri, întrucât cantitățile mari de plasmă pot să accelereze encefalopatia hepatică și să producă supraîncărcare hidrosalină. Concentratele de complex protrombinic ar trebui evitate, deoarece ele înlocuiesc doar factorii dependenți de vitamina K, pot fi contaminate cu virusuri hepatitice și HIV și conțin mici cantități de proteine de coagulare activate. Asemănător nici concentratele de fibrinogen (sau crioprecipitatul), care sunt bogate în factor VIII și fibrinogen, nu ar trebui utilizate fără asocierea plasmei proaspete congelate. S-a considerat că terapia anticoagulantă cu heparină controlează CID, dar aceasta este riscantă și nu este recomandată la pacienții cu ciroză, întrucât heparina este metabolizată intermitent și poate duce astfel la hemoragii severe.

DEFECTE ALE FIBRINOLIZEI Hemoragia poate să apară de asemenea ca urmare a unor defecte ale sistemului fibrinolitic. Pacienții cu deficit al inhibitorului α_2 al plasminei sau al inhibitorului 1 al activatorului tisular al plasminogenului (PAI-1) prezintă o fibrinoliză rapidă în urma depunerii de fibrină după traumatisme sau intervenții chirurgicale și astfel pot prezenta hemoragii recurente. În mod asemănător, pacienții cu ciroză au un clearance anormal al activatorului tisular al plasminogenului (tPA) și fibrinoliză sistemică, ce pot contribui la manifestările hemoragice. Rareori, pacienții cu tumori cum ar fi carcinomul prostatic metastatic pot dezvolta hemoragii difuze prin fibrinoliză primară și nu prin CID. Elementele de diagnostic includ un nivel disproporționat de scăzut al fibrinogenului față de TP și TPT relativ normali și un număr de plachete normal sau aproape normal. Deși există unele excepții, pacienții cu fibrinoliză primară au un titru crescut al produșilor de degradare ai fibrinei, dar un nivel normal al dimerului D. Totuși, uneori este dificilă sau imposibilă diferențierea fibrinolizei primare de cea secundară care însoțește CID. Pacienții cu fibrinoliză primară ferm diagnosticată nu trebuie să primească heparină; ei necesită plasmă și uneori inhibitori ai fibrinolizei, cum ar fi EACA. Totuși, EACA nu ar trebui administrat la pacienții cu suspiciune de CID decât dacă aceștia primesc concomitent și heparină, întrucât EACA poate produce tromboze masive, uneori fatale la acești pacienți.

ANTICOAGULANȚI CIRCULANȚI Anticoagulanții circulanți, sau inhibitorii, sunt de obicei anticorpi IgG care interferă cu reacțiile de coagulare. Inhibitorii specifici inactivează proteinele individuale de coagulare și pot produce hemoragii severe. După cum s-a discutat mai sus, ei apar la 15-20% dintre pacienții cu deficit de factor VIII sau factor IX care au primit preparate de plasmă. Inhibitorii *specifici* apar și la indivizi anterior normali. Deși cea mai frecventă proteină țintă este factorul VIII, au fost descriși inhibitori cu specificitate pentru fiecare din proteinele de coagulare. Pe lângă hemofilici, anticorpii anti-factor VIII se întâlnesc la femei postpartum, după administrarea unor medicamente, ca parte a spectrului de autoanticorpi la pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) și la indivizii vârstnici normali. S-a raportat prezența anticoagulanților circulanți și la pacienți cu SIDA.

Inhibitorii *nespecifici* (lupus-like) prelungesc testele de coagulare prin legarea de fosfolipide. Ei sunt evaluați în funcție de efectul anticoagulant – activitatea anticoagulantă din lupus (LA) – sau de capacitatea de a se lega de cardiolipina complexului fosfolipidic – activitatea anticorpilor anticardiolipinici (ACLA). Deși sunt cel mai des întâlniți la pacienți cu lupus eritematos sistemic, acești inhibitori nespecifici au fost semnalați și la pacienți cu alte afecțiuni, precum și la indivizi altfel sănătoși.

Caracteristica de laborator esențială, care identifică ambele tipuri de inhibitori, este incapacitatea plasmei normale de a corecta prelungirea TP, TPT sau a ambelor tipuri. Plasma pacienților cu un inhibitor specific va inactiva progresiv proteinele de coagulare și astfel va prelungi orice test ce necesită participarea factorului de coagulare respectiv. Acest efect persistă după diluție. Inhibitorii nespecifici prelungesc TP și TPT și la diluții scăzute blochează mai multe reacții de coagulare. Totuși, aceste efecte pot fi depășite prin modificarea cantității sau a tipului de fosfolipid sau prin diluția plasmei.

Hemoragia la pacienții cu inhibitori specifici poate necesita tratament cu administrări masive de plasmă sau concentrate, utilizarea concentratelor de complex protrombinic activat pentru evitarea anticorpilor împotriva factorului VIII sau IX și plasmafereză sau exsanguinotransfuzie pentru a scădea titrul anticorpilor. Regimurile cronice cu imunosupresoare au fost uneori utilizate și s-au dovedit utile în special la indivizii altfel normali cu un anticorp anti-factor VIII dobândit. La mulți pacienți acest anticorp dispare și recuperarea se realizează în 6-12 luni, deși rata mortalității prin hemoragii necontrolabile poate atinge 10%.

Pacienții cu activitate LA au o hemostază normală și nu vor sângera dacă nu prezintă concomitent trombocitopenie sau deficit de protrombină. Atât trombocitopenia, cât și hipoprotrombinemia sunt secundare autoanticorpilor care se leagă fie de plachete, fie de molecula de protrombină. Deși acești anticorpi nu au nici un efect asupra funcției acestora, ei accelerează eliminarea plachetelor sau a complexelor anticorp-protrombină.

Există dovezi că prezența activității LA poate predispune pacienții la trombembolie și poate produce avorturi în al doilea trimestru de sarcină; cu toate acestea este dificilă prezicerea riscului de tromboză și a terapiei adecvate la fiecare pacient. Mai întâi, pentru că testele pentru activitatea LA și ACLA nu sunt bine standardizate și rezultatele variază de la pacient la pacient, putând fi diferite la testări seriate. Cel mai bun indiciu prognozant este reprezentat de prelungirea constantă a mai mult de un test de coagulare asociată cu un titru înalt al activității ACLA. În al doilea rând, riscul de tromboză este crescut la pacienții cu lupus eritematos sistemic în comparație cu cei cu activitate LA sau ACLA idiopatică. Există puține dovezi că terapia profilactică aduce beneficii sau că tratamentele care au scopul de a reduce titrul anticorpilor sunt superioare terapiei convenționale antitrombotice.

Terapia ar trebui individualizată, însă următoarele principii pot fi de ajutor. Ele sunt bazate pe experiența personală, alături de parcurgerea unei literaturi tot mai bogate și în continuă schimbare. Pacienții cu LES și activitate LA sau ACLA care au avut un episod trombotic prezintă un risc înalt de recurență și ar trebui să primească terapie anticoagulantă pe termen lung. La femeile cu mai mult de un avort în al doilea trimestru, în special cele cu LES, ar trebui încercată terapia anticoagulantă. Pacienții cu un singur episod trombotic și fără alți factori de risc cu excepția activității LA sau ACLA pot fi tratați, dar dovezile eficacității tratamentului în aceste cazuri sunt minime. Pacienții asimptomatici care prezintă doar modificări de laborator nu ar trebui tratați. Glucocorticoizii ar trebui administrați doar în asociere cu agenți antitrombotici, dar eficiența lor nu este dovedită.

AFECȚIUNI PRETROMBOTICE MOȘTENITE După cum s-a discutat anterior (vezi capitolul 60), coagularea este reglată de o serie de inhibitori care limitează generarea trombinei și formarea fibrinei și de sistemul fibrinolitic ce îndepărtează eficient trombii de fibrină (vezi figurile 60-5 și 60-6). Defectele ereditare ale inhibitorilor naturali ai coagulării (antitrombină, proteina C și proteina S), anomaliile sistemului fibrinolitic, ca și unele disfibrinogenemii predispun pacienții la tromboză (vezi tabelul 60-5). O singură mutație punctiformă în gena factorului V (factor V Leiden), care schimbă arginina din poziția 506 cu glutamina și determină rezistența moleculei la degradare sub acțiunea proteinei C activate, poate fi răspunză-

toare pentru 25% din cazurile cu afectare protrombotică moștenită. Defecte ale antitrombinei, proteinei C și proteinei S sunt toate transmise autozomal dominant, astfel încât indivizii heterozigoți care prezintă o reducere cu 50% a concentrației de proteină sau o combinație de molecule mutante și normale vor avea un risc înalt de tromboză. Pacienții au cu toții un tablou clinic asemănător, alături de un istoric familial de tromboză, episoade recurente de trombembolie venoasă și simptome survenite la începutul celui de-al doilea deceniu al vieții. Orice pacient cu acest istoric specific trebuie testat pentru anomaliile moleculare descrise mai jos.

DEFICITUL DE ANTITROMBINĂ Antitrombina formează complexe cu proteinele de coagulare activate și blochează activitatea biologică a acestora (vezi figura 60-5). Reacția este amplificată de moleculele heparin-like din peretele vascular sau de la suprafața celulelor endoteliale. Conținutul plasmatic de antitrombină III variază de la 5 la 15 mg/l (5-150%); la valori doar puțin mai scăzute decât normalul, riscul de tromboză crește. Pentru un screening optim este importantă determinarea atât a concentrațiilor plasmatice de antitrombină III prin teste imunologice, cât și a activității plasmatice a antitrombinei și a cofactorului heparinei prin teste funcționale. Cel mai comun defect este deficitul ușor de antitrombină (heterozigot), care apare la 1 din 2000 de indivizi. În plus, au fost descrise molecule de antitrombină disfuncționale, cu mutații ce afectează atât situsurile de legare a proteazelor serice, cât și cele de legare a heparinei, sau activarea inhibitorului de către heparină.

Pacienții cu deficit de antitrombină care dezvoltă tromboză acută sau embolie acută pot fi tratați cu heparină pe cale intravenoasă, întrucât există de obicei o cantitate suficientă de antitrombină pentru a acționa ca un cofactor al heparinei. După primul episod de trombembolie, pacienții trebuie tratați toată viața cu anticoagulante pe cale orală pentru a preveni trombozele recurente. Ar trebui efectuate studii familiale atunci când este descoperit un individ cu deficit de antitrombină, întrucât jumătate din membrii familiei pot fi afectați. Indivizii asimptomatici cu deficit de antitrombină ar trebui să primească profilactic tratament anticoagulant cu heparină sau plasmă pentru a crește nivelul de antitrombină înainte de proceduri medicale sau chirurgicale care pot crește riscul de tromboză. Tratamentul anticoagulant cronic pe cale orală nu este recomandat decât dacă pacienții cu risc au un episod trombotic clinic.

DEFICITUL PROTEINELOR C ȘI S Proteina C este o proteină hepatică dependentă de vitamina K ce se leagă de trombomodulină, o proteină de suprafață a celulelor endoteliale, și este convertită într-o protează activă de către trombină (vezi figura 60-5). Proteina C activată, în asociere cu proteina S, determină proteoliza factorilor Va și VIIIa, ceea ce întrerupe formarea fibrinei. Proteina C activată poate de asemenea să stimuleze fibrinoliza și să accelereze liza cheagului. Deficitele proteinelor C și S sunt de obicei afecțiuni autozomal dominante și produc un sindrom identic de tromboză venoasă recurentă și embolie pulmonară. La unii pacienți cu tromboză au fost identificate molecule disfuncționale. În plus, rarii pacienți cu deficit homozigot de proteină C prezintă coagulare intravasculară neonatală fulminantă și necesită diagnostic și tratament prompt.

Corelația între nivelurile proteinelor C și S și riscul de tromboză nu este atât de precisă ca cea din deficitul de antitrombină III. De fapt, pe măsura efectuării pe scară largă a studiilor, au fost descoperiți indivizi asimptomatici cu „deficit" de proteină C. Nivelurile de proteină C la acești indivizi se suprapun în parte cu cele ale pacienților cu trombembolie recurentă. În plus, în unele cazuri familiale bine studiate de deficit de proteină C, indivizii asimptomatici pot avea niveluri de proteină C la fel de scăzute sau mai scăzute decât rudele lor cu tromboză recurentă. Aceste observații ridică posibilitatea prezenței la pacienții simptomatici a unei condiții comorbide, neidentificată până în prezent. În sfârșit, întrucât o fracțiune a proteinei S disponibile este legată de componenta C4b și nu poate fi identificată prin reacții de coagulare, poate fi importantă determinarea proteinei S libere, dar și totale, sau măsurarea concomitentă a proteinei ce se leagă de C4b pentru o acuratețe maximă.

Pacienții heterozigoți cu deficit al proteinelor C și S care dezvoltă tromboză acută trebuie heparinizați și apoi tratați cu anticoagulante orale. Există totuși două probleme potențiale în utilizarea anticoagulantelor cumarinice la acești pacienți. În primul rând, acești antagoniști ai vitaminei K (vezi figura 118-1 și figura 60-5), care scad nivelul factorilor procoagulanți II, VII, IX și X, pot reduce și concentrația proteinelor C și S suficient pentru a anula efectul antitrombotic dorit. În plus, există pacienți cu deficit de proteină C cu necroză tegumentară indusă de substanțele cumarinice, sugerând că acest defect poate predispune pacienții la o complicație rară, dar serioasă, determinată de anticoagulantele orale. Pacienții homozigoți cu deficit al proteinei C necesită administrări periodice de plasmă, mai degrabă decât anticoagulante orale, pentru a preveni coagularea intravasculară și tromboza recurentă.

REZISTENȚA LA ACȚIUNEA PROTEINEI C ACTIVATE ȘI MUTAȚIA FACTORULUI V LEIDEN Cu câțiva ani în urmă, a trezit curiozitatea o observație clinică care sublinia că anumiți pacienți cu trombembolism venos familial sau recurent nu au avut TPT prelungit când proteina C activată a fost adăugată în plasmă. Pe urmă s-a observat că toți acești pacienți aveau o mutație identică prin care arginina din poziția 506 a factorului V este înlocuită de glutamină. Această substituție de aminoacizi anulează locul de clivaj al proteinei C cu factorul V și astfel prelungește efectul trombogenic al activității factorului V. Aproximativ 3% din populația globului este heterozigotă pentru această mutație și prezența acesteia este răspunzătoare pentru 25% din pacienții cu tromboză venoasă profundă recurentă sau embolism pulmonar.

Există o legătură clară între moștenirea acestui defect și alți stimuli trombogenici. De exemplu, heterozigoții cu aceste alele au un risc individual pentru trombembolismul venos de șapte ori mai mare. De asemenea, riscul crește cu vârsta. Un homozigot are un risc de tromboză de 20 de ori mai crescut. În plus, starea de heterozigot cuplată cu ingestia de contraceptive orale sau cu sarcina crește riscul de 15 ori. Se adaugă de asemenea cointeresarea factorului V Leiden și alte defecte mai rare, cum ar fi deficitul proteinelor C sau S. Multe studii anterioare despre factori de risc ce predispun pacienții la trombembolisme au fost reevaluate luând în considerare această mutație frecventă.

Abordarea pacientului

Cu trombembolism venos Modul următor de abordare este sugestiv pentru evaluarea pacienților care prezintă tromboză venoasă profundă sau embolism pulmonar. Pacienții care dezvoltă trombembolism venos fără un factor predispozant clar, care au un istoric familial încărcat, prezintă afectare sub vârsta de 30 de ani sau au mai mult de un episod trombembolic, ar trebui cu siguranță trimiși în vederea investigării pentru antitrombina III, proteinele C și S și factorul V Leiden. Pacientele care prezintă tromboză venoasă profundă sau embolism pulmonar în timpul sarcinii sau în timpul utilizării contraceptivelor orale au un risc de 30% de a avea mutația factorului V Leiden și probabil merită de asemenea protejate datorită expunerii crescute.

Propunerile în ceea ce privește tratamentul pacienților cu afecțiuni pretrombolice moștenite sunt încă controversate. Toți pacienții ar trebui să primească terapie inițială standard cu heparină, fie doze convenționale, fie doze mici (vezi Cap. 119) urmată pentru 3 luni de anticoagulante orale ca de exemplu warfarina. Acest regim de tratament ar trebui să urmărească vindecarea maximală și reendotelizarea vaselor trombozate

și reducerea la minim a recurenței leziunilor patului vascular. Nu a fost stabilit încă un acord general în ceea ce privește care pacienți ar trebui să primească terapie anticoagulantă timp îndelungat (probabil toată viața), o hotărâre ce depinde de evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu.

Următorul mod de abordare este recomandat pe baza informațiilor curente în ceea ce privește istoricul natural al acestor afecțiuni. Pacienții cu deficit de antitrombină III care devin simptomatici, au o probabilitate crescută de evenimente recurente și ar trebui să aibă parte de anticoagulare pentru toată viața. Pacienții cu deficit de proteine C sau S sau pacienții heterozigoți pentru factorul V Leiden au o probabilitate redusă de recurență a bolii și nu necesită terapie anticoagulantă pentru timp îndelungat, înainte de al doilea sau următorul episod de trombembolism. Pacienții heterozigoți, cu factorul V Leiden, ar trebui să aibă parte de terapie anticoagulantă pe termen lung după episodul inițial, iar în timpul unei intervenții chirurgicale sau după traumatisme, toți pacienții ar trebui să primească tratament de substituție sau profilactic cu heparină; femeile cu aceste afecțiuni ar trebui să evite utilizarea contraceptivelor orale. Rudele asimptomatice ale pacienților, la care se observă aceste tulburări, ar trebui să primească profilaxie corespunzătoare, dar nu se începe terapia anticoagulantă înainte de a deveni simptomatici. Tromboflebitele recurente sau migratorii pot indica un substrat malign, în absența unui defect congenital ce predispune la tromboză.

DISFIBRINOGENEMIA ȘI DEFECTELE FIBRINOLIZEI Au fost descrise mai multe familii cu tromboză venoasă recurentă și embolie datorate unui defect al fibrinogenului sau al plasminogenului sau cu o sinteză scăzută ori eliberare diminuată a activatorului tisular al plasminogenului (tPA). Majoritatea disfibrinogenemiilor produc hemoragie, însă mai multe variante sunt caracterizate prin eliberarea excesiv de rapidă a fibrinopeptidelor și trombembolie recurentă. Pacienții cu această afecțiune, ca și cei cu un plasminogen anormal care nu răspund la activarea prin streptokinază sau urokinază, au fost tratați cu succes cu heparină și anticoagulante orale. Anomaliile în conținutul sau eliberarea activatorului tisular al plasminogenului nu au fost complet caracterizate. La un grup de pacienți cu tromboză venoasă și embolie recurentă activitatea fibrinolitică a sângelui venos nu a crescut corespunzător în cazul unei ischemii locale sau al efortului fizic. Un alt grup prezenta o afectare a activității fibrinolitice în extractele preparate din biopsiile venoase. Clonarea ADNc pentru activatorul tisular al plasminogenului (tPA) cuplată cu disponibilitatea testelor imunologice pentru tPA ar trebui să faciliteze studii mai detaliate ale acestei clase de anomalii. Există de asemenea dovezi recente că pacienții tineri cu infarct miocardic acut pot prezenta o afectare a fibrinolizei datorită creșterii nivelurilor plasmatice ale inhibitorului activatorului plasminogenului (PAI), o protează serică inhibitoare care se leagă de tPA și este produsă de celulele endoteliale.

Pe lângă afecțiunile ereditare care predispun pacienții la trombembolie, multe afecțiuni comune sunt asociate cu un risc crescut de tromboză (vezi tabelul 60-5). Despre acești pacienți se spune că au o stare de „hipercoagulabilitate" sau „pretrombotică". Acest risc crescut este întâlnit la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cronică și neoplazii metastatice și la pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală majoră. La acești pacienți, este afectată activitatea factorului tisular sau țesutul ischemic ori metastaza tumorală asociată cu staza venoasă și leziunea endotelială induce formarea de trombi venoși și, mai rar, arteriali. Există de asemenea mai multe afecțiuni hematologice, incluzând hemoglubinuria paroxistică nocturnă, trombocitemia esențială și policitemia vera, în care anomalii slab definite ale leucocitelor și plachetelor circulante și modificări ale fluxului și vâscozității sângelui predispun pacienții la tromboze venoase și arteriale. Bolile care afectează celulele endoteliale, cum ar fi sindromul Behçet, boala Kawasaki și homocistinuria, ori administrarea unor medicamente cum ar fi contraceptivele orale care scad nivelul de antitrombină III sau L-asparaginaza care inhibă producerea mai multor factori de coagulare, pot de asemenea predispune pacienții la tromboză. Administrarea de factor stimulator al coloniilor de granulocite macrofage (GM-CSF) a fost de asemenea asociată cu tromboză.

Există un interes crescut în ceea ce privește relația între nivelul plasmatic de homocisteină și riscul de trombembolism venos și arterial. Este bine cunoscut că indivizii cu sindrom homocistinuric congenital au, în plus față de constituția marfanoidă, o creștere a incidenței accidentelor vasculare cerebrale și a bolilor coronariene. Acești pacienți au un defect enzimatic bine cunoscut (vezi capitolul 349), excretă homocisteină în urină și au un nivel plasmatic de aminoacid foarte crescut. Sunt de asemenea pacienți cu evenimente vasculare cerebrale apărute brusc în tinerețe, care au homocistenemie ușoară ce poate fi pusă în evidență cu un test suplimentar cu metionină. Studiile epidemiologice au arătat o relație între nivelul aproape normal de homocisteină și boala coronariană. Deși această corelație nu este încă decisivă, stârnește curiozitatea în continuare, având și o posibilă semnificație clinică.

BIBLIOGRAFIE

ANTONARAKIS SE: The molecular genetics of hemophilia A and B in man. Factor III and factor IX deficiency. Adv Hum Genet 17:17, 1988

DESTEFANO V et al: Inherited thrombophilia: Pathogenesis, clinical syndromes and management. Blood 87:3531, 1996

FEINSTEIN DI: Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, fetal loss and systemic lupus erythematosus. Blood 80:859, 1992

GIDDINGS JC, PEAKE IR: Laboratory support in the diagnosis of coagulation disorders. Clin Haematol 14:571, 1985

GINSBURG KJ et al: Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. Ann Intern Med 117:997, 1992

KANE WH, DAVIE EW: Blood coagulation factors V and VIII: Structural and functional similarities and their relationship to hemorrhagic and thrombotic disorders. Blood 71:539, 1988

KASPER CK, DIETRICH SL: Comprehensive management of haemophilia. Clin Haematol 14:489, 1985

LAKICH D et al: Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of servere hemophilia A. Nat Genet 5:226, 1993

LAWN R: The molecular genetics of hemophilia. Sci Am 254:48, 1986

LUSHER JM et al: Recombinant factor VIII for the treatment of untreated patients with hemophilia A: Safety, efficacy and development of inhibitors. N Engl J Med 328:453, 1993

MAMMEN E: Congenital coagulation disorders. Semin Thromb Hemost 9:1, 1983

PIERCE GF et al: The use of purified clotting factor concentrates in hemophilia. Influence of viral safety, cost and supply on therapy. JAMA 261:3434, 1989

WHITE GC, SHOEMAKER CB: Factor VIII gene and hemophilia A. Blood 73:1, 1989

119 *Robert I. Handin*

TERAPIA ANTICOAGULANTĂ, FIBRINOLITICĂ ȘI ANTIPLACHETARĂ

TERAPIA ANTICOAGULANTĂ ȘI FIBRINOLITICĂ

Anticoagularea cu heparină urmată de tratamentul cu antagoniști orali ai vitaminei K este tratamentul standard pentru trombozele venoase acute și embolia pulmonară. În plus, terapia cronică cu anticoagulante orale este utilizată pentru prevenirea emboliilor la nivelul arterelor cerebrale pornind de la o sursă cardiacă

cum ar fi trombii murali ventriculari sau trombii atriali sau de la o arteră carotidă sau vertebrală aterosclerotică parțial stenozată. Anticoagulantele sunt utilizate cu mai puțin succes și pentru a trata trombozele arteriale periferice sau mezenterice. Acești agenți încetinesc depunerea fibrinei pe trombii formați și previn formarea de noi trombi. Inducerea unor condiții de fibrinoliză prin administrarea de activatori ai plasminogenului, cum ar fi activatorul tisular recombinat al plasminogenului (rtPA), streptokinaza (SK) sau urokinaza (UK), a devenit o modalitate terapeutică acceptată pentru unele afecțiuni trombembolice. Terapia fibrinolitică a fost utilizată pentru pacienții cu embolie pulmonară masivă și hipotensiune sistemică, precum și pentru refacerea permeabilității în cazul ocluziei arterelor periferice sau coronare. Terapia fibrinolitică promptă poate reduce atât leziunile miocardice, cât și mortalitatea prin ocluzie coronariană acută (vezi capitolul 243). Terapia fibrinolitică poate fi eficientă și în accidentele vasculare cerebrale și în boala veno-ocluzivă hepatică.

ANTICOAGULAREA ACUTĂ CU HEPARINĂ Heparina este un polimer mucopolizaharidic natural cu secvențe tetrazaharidice ce se leagă de antitrombina III și o poate activa. Este un anticoagulant extrem de puternic, care poate reduce brusc generarea trombinei și formarea fibrinei la pacienții cu tromboză sau embolie acută venoasă și arterială (tabelul 119-1). Heparina se administrează la pacienții cu tromboză sau embolie acută prin perfuzie continuă într-un ritm suficient pentru a crește timpul parțial de activare a tromboplastinei (APTT) la valori de 1,5-2 ori mai mari decât înainte de heparinizare. Aceasta necesită administrarea a aproximativ 1000 unități U.S.P. (United States Pharmacopeia) pe oră, care se continuă și atunci când pacienții au început să primească anticoagulante orale și s-a realizat o prelungire adecvată a timpului de protrombină. Durata terapiei combinate heparină-warfarină este de 5-7 zile. După aceea, heparina este întreruptă și pacientul este menținut pe warfarină. Alternativele la perfuzia continuă includ administrarea a 5000 unități U.S.P. de heparină de patru ori pe zi, fie subcutanat, fie intravenos. Preparatele comerciale de heparină sunt heterogene având numai 20% din produsul biologic activ. În plus, fracțiunile de heparină activă pot varia considerabil ca și greutate moleculară. Preparatele de heparină cu greutate moleculară mică, active biologic, deși mai scumpe decât heparina nefracționată, au câteva avantaje: (1) pot fi administrate subcutanat o dată sau de două ori pe zi, (2) farmacocineteca lor este așa de previzibilă astfel că utilizarea APTT nu este necesară și (3) sunt mai puțin imunogenice și cu probabilitate mai mică de a cauza trombocitopenii. Mulți pacienți cu tromboză venoasă profundă – o cauză frecventă de spitalizare – pot primi tratament ambulator cu heparină cu greutate moleculară mică. Oferind alte avantaje și eficacitate echivalentă, preparatele de heparină cu greutate moleculară mică pot înlocui heparina nefracționată.

Tabelul 119-1

Terapia anticoagulantă cu heparină

Indicații clinice	Doză, unități U.S.P.	Cale de administrare
Profilaxie în chirurgia generală	5000 la 12 h	sc.
Profilaxie la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cronică, cardiomiopatie sau infarct miocardic	10.000 la 12h	sc.
Trombembolie venoasă (acută)	5000 (bolus) apoi 1000/h	iv.
Trombembolie venoasă (profilactic în sarcină, eșecul warfarinei sau CID cronică)	1000/h	pompă sc.

ABREVIERI: sc. – subcutanat

Ocazional, la pacienții cu trombembolie recurentă refractară la anticoagulante orale, la femeile gravide cu trombembolie și la pacienții cu coagulare intravasculară diseminată (CID) este necesară administrarea pe termen lung a heparinei prin intermediul unei pompe externe portabile sau implantate. Doze mai scăzute de heparină (5000 unități U.S.P. la fiecare 12 h) au fost utilizate de asemenea pentru prevenirea trombozei venoase profunde la pacienții ce au suferit intervenții chirurgicale majore sau au afecțiuni cu risc înalt. Pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic sau cardiomiopatie pot necesita 10.000 de unități U.S.P. la 12 ore pentru asigurarea protecției.

Complicația majoră a terapiei cu heparină este hemoragia – în special la nivelul sediilor intervențiilor chirurgicale și retroperitoneal. Aspirina sau medicamentele ce conțin aspirină afectează funcția plachetară. Astfel, injecțiile intramusculare la pacienții tratați atât cu heparină cât și cu un antiagregant plachetar pot produce o hemoragie semnificativă. Efectul anticoagulant al heparinei poate fi rapid contracarat prin administrarea de sulfat de protamină. Acest lucru nu este de obicei necesar, întrucât reducerea sau întreruperea heparinei ameliorează de obicei hemostaza și întrerupe hemoragia. La aproximativ 10% dintre primitorii de heparină apare trombocitopenia, care este de obicei ușoară, numărul de plachete scăzând până la 50.000-100.000/mm^3. Trombocitopenia apare mai frecvent la pacienții care primesc heparină extrasă din plămân bovin, față de cea extrasă din mucoasa intestinală porcină. Astfel, heparina porcină este agentul preferat. Așa cum s-a discutat anterior, heparina cu greutate moleculară mică are o probabilitate mai mică de a determina trombocitopenie. Din păcate majoritatea anticorpilor apăruți în urma expunerii la heparina nefracționată reacționează încrucișat, așa încât heparina cu greutate moleculară mică nu poate fi utilizată în mod obișnuit în tratamentul pacienților cu trombocitopenie instalată. Ocazional, trombocitopenia poate fi severă și se poate însoți de aglutinarea intravasculară a plachetelor și tromboză arterială. Recunoașterea acestei complicații rare cu trombocitopenie și tromboză paradoxală este esențială, întrucât întreruperea heparinei poate remite prompt sindromul și poate salva viața. Administrarea heparinei timp de mai mult de 5 luni prezintă de asemenea un risc de osteoporoză, probabil prin activarea osteoclastelor.

TERAPIA ANTICOAGULANTĂ ORALĂ CONTINUĂ Anticoagulantele cumarinice, care includ warfarina și dicumarolul, previn reducerea epoxizilor vitaminei K în microzomii hepatici și induc o stare asemănătoare cu deficitul de vitamina K (vezi figura 118-1). Aceștia încetinesc generarea trombinei și formarea cheagului prin împiedicarea activității biologice a proteinelor complexului protrombinic și sunt utilizate pentru prevenirea recurențelor trombozei venoase și ale emboliei pulmonare. Deși au fost utilizate regimuri cu doze de încărcare, cel mai simplu tratament anticoagulant este administrarea unei doze unice de compus cumarinic și monitorizarea timpului de protrombină (TP) până la obținerea rezultatului dorit. De exemplu, tratamentul poate fi inițiat cu 5-10 mg/zi de warfarină sau o doză echivalentă din alt compus, cu scopul de a prelungi TP până la o valoare de 1,5-2 ori mai mare decât valoarea de control. Deși TP poate atinge această valoare după câteva zile de terapie, tratamentul anticoagulant eficient, cu o reducere stabilă a tuturor proteinelor complexului protrombinic, necesită cel puțin 1 săptămână de administrare a warfarinei. Majoritatea pacienților necesită o doză zilnică de întreținere de 2,5-7,5 mg de warfarină. După cum s-a discutat mai sus, pacienții ar trebui menținuți pe heparină până când este stabilită doza adecvată de anticoagulant cumarinic (warfarină).

Există o preocupare intensă privind necesitatea unei metode mai precise de evaluare a efectului anticoagulant al warfarinei. Tromboplastinele comerciale au efecte diferite și afectează mult TP. Metoda International Normalized Ratio (INR) este adoptată treptat de laboratoarele spitalelor și de clinicieni.

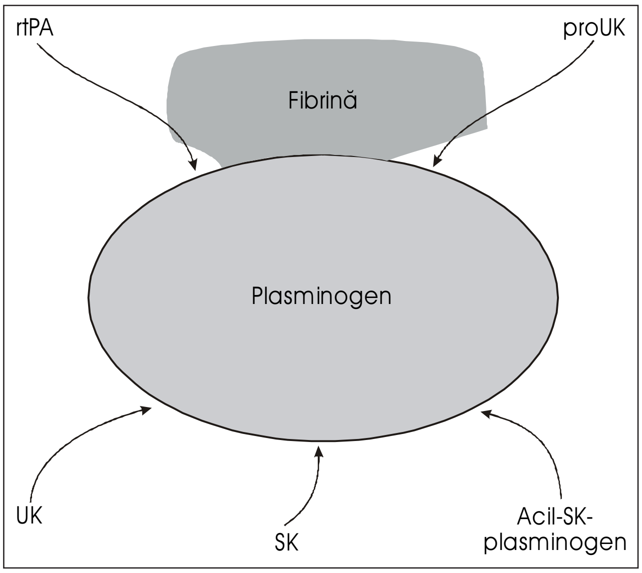


FIGURA 119-1 Mecanismul de acțiune a diferiților activatori ai plasminogenului utilizați în terapia trombolitică. Activatorul tisular recombinat al plasminogenului (rtPA) și pro-urokinaza (proUK) activează preferențial plasminogenul legat de fibrină și se numesc activatori „fibrin-specific“. Urokinaza (UK), streptokinaza (SK) și complexele acilate streptokinază-plasminogen activează atât plasminogenul liber, cât și cel legat de fibrină.

Prin această metodă, TP al pacientului este raportat la TP mediu al unui grup de indivizi normali. Acest raport este corectat în funcție de sensibilitatea tromboplastinei utilizate în laborator prin International Sensitivity Index (ISI). Astfel, INR = $(TP_{pacient}/TP_{normal})^{ISI}$. Utilizarea INR permite medicilor să obțină nivelul adecvat al statusului anticoagulant independent de reactivii de laborator și să urmeze recomandările publicate privitoare la intensitatea coagulării. Intensitatea anticoagulării poate fi variată oarecum depinzând de indicațiile clinice. De exemplu, scopul anticoagulării la pacienții cu tromboză venoasă este de a obține INR între 2 și 3. La pacienții cu fibrilație atrială paroxistică sau cu proteze biologice porcine ale valvelor, care au luat warfarină ca măsură profilactică, se observă protecția cu un INR între 1,5 și 2. Spre deosebire de acestea, pacienții cu anticoagulanți lupus-like și trombembolism sau cei cu valve cardiace metalice necesită anticoagulare mai intensă. Un control satisfăcător se obține la un INR între 3 și 4. Pacienții cu cateter venos permanent pot fi menținuți cu 1 mg/zi de warfarină pentru a preveni formarea cheagului la capătul cateterului; asemenea doză nu are efect asupra TP.

Deși anticoagulantele de tipul warfarinei reduc recurența trombozei venoase profunde și a emboliilor pulmonare și cerebrale, ele pot de asemenea produce hemoragie. Orice pacient care primește anticoagulante orale necesită monitorizarea frecventă a TP. În pofida celei mai atente îngrijiri, pot să apară fluctuații ale TP. Diferite medicamente care modifică metabolismul cumarinelor la nivelul microzomilor hepatici sau le deplasează de pe situsurile de legare ale albuminei pot favoriza sau afecta negativ activitatea acestor medicamente (tabelul 119-2).

Există o relație directă între durata tratamentului anticoagulant și riscul de tromboză recurentă. Deși recomandările variază întrucâtva, majoritatea pacienților cu episoade tromboembolice unice necomplicate au un beneficiu maxim după 3-6 luni de tratament. Aproximativ 10% dintre pacienții ce primesc anticoagulante orale timp de un an prezintă o complicație serioasă ce necesită îngrijire medicală, iar 0,5-1% prezintă un episod hemoragic fatal, în pofida controlului medical atent. Efectele anticoagulante ale cumarinelor pot fi contracarate prin administrare de plasmă proaspătă congelată sau de vitamina K. În multe cazuri, reducerea sau întreruperea dozelor ameliorează hemostaza și oprește hemoragia. În pofida riscului de sângerare, pacienții cu proteze valvulare cardiace, stenoză

Tabelul 119-2

Efectul medicamentelor și al modificărilor metabolice asupra eficacității anticoagulantelor orale

I Factori care amplifică activitatea și duc la creșterea timpului de protrombină
- A. Reducerea clearance-ului cumarinelor
  1. Disulfiram
  2. Metronidazol
  3. Trimetoprim-sulfametoxazol
- B. Scăderea legării de albumine
  Fenilbutazonă
- C. Efecte hemostatice suplimentare ale unor medicamente sau afecțiuni
  1. Aspirină
  2. Heparină
  3. Afecțiuni hepatice
  4. Trombocitopenie
  5. Deficit de vitamina K
- D. Turnover crescut al vitaminei K
  1. Clofibrat
  2. Hipermetabolism (de exemplu hipertiroidism)

II. Factori care diminuează activitatea și duc la scăderea timpului de protrombină
- A. Accelerarea inducerii clearance-ului cumarinelor de către enzimele hepatice
  1. Barbiturice
  2. Rifampicină
- B. Absorbție redusă
  Colestiramină
- C. Afectarea metabolismului
  Rezistență genetică la cumarine

mitrală severă, cardiomiopatie, insuficiență cardiacă congestivă cronică, fibrilație atrială recurentă sau persistentă sau o afecțiune „pretrombotică“ pot necesita terapie anticoagulantă pe tot parcursul vieții.

O complicație devastatoare a terapiei anticoagulante orale este necroza cutanată hemoragică. Unii pacienți cu această complicație au un deficit al proteinei C, o proteină anticoagulantă naturală a cărei activitate este redusă de antagoniștii vitaminei K. Pacienții la care există suspiciunea unui deficit de proteină C nu ar trebui tratați cu anticoagulante orale dacă nu primesc simultan heparină sau plasmă pentru a restabili nivelul normal al proteinei C. Pacienții cu afecțiuni ereditare ce determină o rezistență la cumarine pot necesita doze extrem de mari pentru obținerea efectului anticoagulant. Pacienții cu afecțiuni psihice pot consuma necontrolat cumarine, prezentându-se cu hemoragii inexplicabile și un TP prelungit. Pentru confirmarea ingestiei pot fi măsurate nivelurile plasmatice ale cumarinelor.

TERAPIA FIBRINOLITICĂ Fibrinoliza, o parte importantă a procesului normal de hemostază, este inițiată prin eliberarea activatorului tisular al plasminogenului (tPA) sau pro-urokinază (proUK) din celulele endoteliale. Acești agenți activează preferențial plasminogenul, care este adsorbit pe cheagul de fibrină. Acest lucru servește la direcționarea și localizarea procesului litic la sediile care conțin trombi de fibrină. Deși fibrinoliza începe imediat după leziunea vasculară, liza cheagului și repermeabilizarea vasului poate să nu fie completă timp de 7-10 zile. După cum s-a discutat anterior (vezi capitolul 60), calea fibrinolitică este importantă pentru hemostaza normală, întrucât defectele acesteia pot predispune pacienții atât la hemoragii, cât și la tromboze recurente (vezi capitolul 118). Activatorii sistemului fibrinolitic sunt utilizați în prezent pentru accelerarea lizei cheagului la pacienții cu trombembolie (vezi figura 119-1, tabelul 119-3).

Agenții farmacologici utilizați pentru accelerarea lizei cheagului sunt fie derivați din produși naturali, fie derivați modificați chimic. Ei sunt diferiți în ceea ce privește specificitatea pentru fibrină și unele tipuri de complicații (vezi tabelul 119-3).

De exemplu, mulți indivizi au anticorpi antistreptococici care reacționează cu streptokinaza, reducându-i activitatea și determinând reacții febrile. Toți agenții fibrinolitici produc hemoragie. tPA, proUK și alți câțiva agenți au o specificitate relativă pentru fibrină și activează preferențial plasminogenul în prezența fibrinei. Deși aceasta face teoretic posibilă obținerea unei lize selective a cheagului, în practică există o mică diferență în ceea ce privește eficacitatea sau toxicitatea agenților fibrinolitici „specifici“ și „nespecifici“. Există, totuși, o diferență substanțială în ceea ce privește costul, doze echivalente de rtPA fiind de zece ori mai scumpe decât SK.

Este important să ne amintim că există întotdeauna un anumit grad de fibrinoliză sistemică după administrarea dozelor eficiente de agenți cu specificitate pentru fibrină. De fapt, nivelul fibrinogenului scade cu aproximativ 25% după administrarea dozelor litice de rtPA. În plus, atât agenții specifici, cât și cei nespecifici pot produce hemoragii, întrucât ei acționează și asupra trombilor hemostatici vitali și asupra celor patologici neputând face diferența între ei. Pentru a minimaliza riscul de hemoragie, terapia litică sistemică nu este recomandată pentru pacienții ce au suferit recent intervenții chirurgicale sau au un istoric de leziuni neurologice, hemoragie gastrointestinală ori hipertensiune.

Indicațiile curente ale terapiei fibrinolitice sunt enumerate în tabelul 119-4. Timp de peste 30 de ani agenții fibrinolitici au fost administrați pacienților cu embolie pulmonară. Această terapie este recomandată în prezent pentru pacienții cu embolie pulmonară masivă complicată cu hipotensiune, hipoxemie și insuficiență cardiacă dreaptă. Este utilizată de asemenea pentru anumiți pacienți cu embolie sau ocluzie a arterelor periferice și pentru cei cu tromboflebită iliofemurală extinsă. Terapia litică poate accelera rezoluția trombilor venoși, dar beneficiul pe termen lung rămâne încă nedovedit și nu există dovezi ferme că terapia litică reduce complicațiile postflebitice. Terapia fibrinolitică însă poate fi benefică în mod deosebit la pacienții cu tromboză de venă axilară, care de obicei nu răspunde la terapia anticoagulantă convențională. Agenții fibrinolitici sunt utilizați și pentru a reface permeabilitatea în cazul ocluziei cateterelor venoase și a șunturilor de dializă. Pentru această indicație agenții sunt administrați local. Modul de utilizare a agenților fibrinolitici pentru tratamentul pacienților cu boală coronariană și infarct miocardic este prezentat în capitolul 243. Când sunt administrați în primele ore după infarct, aceștia par să reducă mortalitatea și întinderea leziunilor miocardice.

Deși dozele și modul de administrare pot fi ușor diferite, principiile generale și complicațiile sunt aceleași pentru toți agenții fibrinolitici. SK și UK sunt cei mai vechi și cei mai bine studiați agenți fibrinolitici. SK este o enzimă bacteriană, iar UK este un produs al celulelor epiteliale tubulare renale. SK este un activator indirect al plasminogenului, care interacționează cu plasminogenul circulant formând un complex echimolar cu activitate proteolitică. Complexul SK-plasminogen activează apoi alte molecule de plasminogen, care inițiază fibrinoliza. Spre deosebire de SK, UK are activitate proteolitică intrinsecă și poate activa direct plasminogenul.

Tabelul 119-4

Indicațiile terapiei fibrinolitice
Ocluzie infarct coronarian acut
Ocluzie arterială periferică acută
Embolie pulmonară masivă
Tromboza venei axilare
Tromboză venoasă iliofemurală masivă
Ocluzia șuntului A-V
Catetere arteriale sau venoase
Boală venoocluzivă hepatică

În cazul SK, se administrează de obicei o doză de încărcare de 250.000 unități, indiferent de greutatea corporală. Întrucât pacienții pot avea anticorpi antistreptococici, poate fi necesară repetarea dozei de încărcare. Pe lângă aceasta, pacienții pot dezvolta simptome alergice acute, incluzând urticaria și, ocazional, boala serului. În cazul UK se administrează o doză de încărcare de 4400 unități per kg de greutate corporală în interval de 10-30 min. Ambele regimuri induc o liză intensă evidențiată printr-o scădere a fibrinogenului, prelungirea timpului de trombină și o prelungire a timpului de liză a cheagului euglobulinic – un test in vitro al activității fibrinolitice. După doza inițială de încărcare, sunt administrate la fiecare oră 100.000 unități de SK sau 4400 unități de UK per kg de greutate corporală timp de 24-72 h. La momentul dorit, starea litică poate fi stopată prin întreruperea UK sau SK și prin administrare de heparină timp de 7-10 zile. Heparina poate fi administrată și de la începutul terapiei fibrinolitice, în același timp cu agenții fibrinolitici. Pentru a crește șansele de succes ale terapiei fibrinolitice, aceasta ar trebui inițiată cât mai curând posibil după debutul trombozei sau al emboliei.

Agenții cu specificitate pentru fibrină, cum ar fi rtPA sau proUK, sunt de asemenea administrați intravenos. De exemplu, administrarea sistemică a 100 mg de rtPA pe o perioadă de 6 ore restabilește permeabilitatea arterelor coronare la aproximativ 75% din pacienți. Pacienții sunt apoi menținuți pe heparină pentru mai multe zile. ProUK administrată într-o manieră asemănătoare are efecte aproape identice.

TERAPIA MEDICAMENTOASĂ ANTIPLACHETARĂ

Medicamentele antiplachetare sunt importante în controlul pacienților cu afecțiuni vasculare arteriale și trombembolie (vezi tabelul 119-5). Aspirina este medicamentul cel mai larg studiat datorită farmacologiei sale unice. O singură doză de aspirină acetilează și inactivează ireversibil ciclooxigenaza și prin aceasta inhibă producția plachetară de tromboxan A_2. Aspirina poate inactiva ciclooxigenaza și în unele țesuturi, inclusiv în celulele endoteliale, însă aceste celule sintetizează rapid o nouă enzimă. Plachetele, care sunt anucleate, nu pot sintetiza o nouă enzimă și rămân inactive pentru tot restul vieții lor. O doză de aspirină de numai 160 mg zilnic sau o tabletă de 325 mg la două zile inhibă producția de tromboxan și agregarea plachetară.

Pacienții cu boală coronariană care au angină pectorală instabilă au un risc înalt de infarct miocardic (capitolul 243). În două

Tabelul 119-3

Activatorii fibrinolizei

Produs	Sursă	GM	Fibrină	Complicații
Activatorul tisular recombinat al plasminogenului (rtPA)	Recombinare	70.000	+	Hemoragie
Pro-urokinază (proUK)	Culturi de melanocite	55.000	+	Hemoragie
Urokinază (UK)	Culturi de celule tubulare renale	33.000	+	Hemoragie
Streptokinază (SK)	Streptococ beta-hemolitic	47.000	-	Reacții imune – hipotensiune, febră Hemoragie
Acil-SK-plasmin(ogen)	Sinteză chimică	139.000	+/-	Reacții imune – hipotensiune, febră Hemoragie

Tabelul 119-5

Indicațiile terapiei antiagregante plachetare

A. Afecțiuni cerebrovasculare
  1. Atacuri ischemice tranzitorii
  2. Prevenirea secundară a accidentelor vasculare cerebrale
B. Afecțiuni cardiovasculare
  1. Angină pectorală instabilă
  2. Prevenirea primară a infarctului miocardic
  3. Prevenirea secundară a infarctului miocardic
  4. După un bypass coronarian
  5. După implantarea unei proteze valvulare
C. Afecțiuni renale
  1. Pentru menținerea permeabilității șunturilor A-V
  2. ? Pentru încetinirea evoluției afecțiunilor glomerulare

studii clinice pe scară largă administrarea promptă a aspirinei a redus substanțial evoluția către infarct miocardic la acest grup, deși aspirina nu a avut nici un efect asupra frecvenței, intensității sau duratei crizelor în angina cronică. Aspirina reduce de asemenea cu 25% incidența unui al doilea infarct când este administrată la bărbați care au avut un infarct miocardic. Într-un studiu larg asupra medicilor de sex masculin, terapia zilnică cu aspirină a redus și incidența primului infarct, astfel încât aspirina este în prezent larg utilizată pentru prevenirea infarctului miocardic. Rezultatele preliminare ale unor studii clinice și epidemiologice la femei sugerează că se pot aștepta aceleași efecte benefice ale aspirinei. Combinația de aspirină și dipiridamol, administrată înainte de intervențiile chirurgicale, poate favoriza reușita bypass-ului coronarian, aceeași combinație reducând și incidența emboliilor cerebrale la pacienții tratați cu warfarină care au proteze valvulare intracardiace. Deși dipiridamolul a fost un agent antitrombotic foarte utilizat, are o eficacitate scăzută când este singurul agent administrat. Există dovezi recente că aspirina este probabil singurul agent activ din combinația aspirină-dipiridamol. Astfel, în multe cazuri dipiridamolul ar putea fi eliminat preferându-se doar administrarea aspirinei.

Aspirina reduce și frecvența atacurilor ischemice tranzitorii la pacienții cu afecțiuni cerebrovasculare. Ea a înlocuit în mare măsură terapia anticoagulantă cu compuși cumarinici la pacienții cu ischemie tranzitorie. Aspirina reduce de asemenea cu 25% incidența unui al doilea accident vascular cerebral când este administrată la bărbați care au suferit deja un prim accident. Aspirina este eficientă în menținerea permeabilității canulelor arteriovenoase la pacienții cu insuficiență renală care necesită hemodializă. Aspirina cu dipiridamol poate încetini evoluția unor forme de glomerulonefrită, deși aceste droguri nu sunt utilizate pe scară largă în tratamentul afecțiunilor renale. Totuși, aspirina pare să nu fie eficientă în menținerea permeabilității vasculare după angioplastia percutană.

Deși aspirina este în mod clar cel mai eficient agent antiagregant utilizat în prezent în clinică, există un mare număr de noi medicamente în curs de testare și care ar putea înlocui în curând terapia cu aspirină. Ticlopidina, care inhibă puternic funcția plachetară, a dovedit o oarecare eficacitate într-un număr limitat de studii clinice. A început să fie utilizată ca alternativă la aspirină la pacienții cu boli cerebrovasculare și este superioară aspirinei sau anticoagulantelor de tip warfarinic în menținerea permeabilității stentului coronarian. Anticorpii monoclonali și peptidele recombinate și sintetizate chimic, care blochează atât adezivitatea cât și agregarea plachetară sunt în curs de testare în studii clinice. A fost studiat în amănunt un anticorp monoclonal ce blochează legarea fibrinogenului de glicoproteinele IIb/IIIa ale plachetelor inhibând astfel agregarea plachetară (Rheo Pro) și care este autorizat acum pentru a fi utilizat la pacienții cu boli ale arterelor coronare după angioplastii. Rheo Pro este de asemenea în curs de evaluare în altă direcție, de exemplu ca adjuvant al terapiei fibrinolitice a pacientului cu infarct miocardic acut. De asemenea, se aplică în studii clinice câțiva inhibitori activi pe cale orală ai glicoproteinelor IIb/IIIa care ar putea fi utilizați cronic la pacienții cu sindroame variate ale arterelor coronare.

BIBLIOGRAFIE

American College Of Chest Physicians: Fourth Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. Chest 108(Suppl): 2255, 1995

Coller BS: Platelets and thrombolytic therapy. N Engl J Med 322:33, 1990

Levine MN, Hirsh J: Hemorrhagic complications of anticoagulation therapy. Semin Thromb Hemost 12L:39, 1986

Saour JN et al: Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. N Engl J Med 322:428, 1990

Schwartz L, Seidelin PH: Antithrombotic and thrombolytic therapy in patients undergoing coronary artery intervention: A review. Prog Cardiovasc Dis 38:67, 1995

BOLI INFECȚIOASE

SECȚIUNEA 1

CONSIDERAȚII DE BAZĂ ÎN BOLILE INFECȚIOASE

120 *Lawrence C. Madoff, Dennis L. Kasper*

INTRODUCERE LA BOLILE INFECȚIOASE: INTERACȚIUNEA GAZDĂ-PARAZIT

În ciuda deceniilor de progrese remarcabile în tratamentul și prevenirea lor, bolile infecțioase rămân o cauză majoră de debilitate și deces și sunt responsabile de înrăutățirea condițiilor de viață a milioane de oameni din întreaga lume. Infecțiile, care trebuie luate în considerare în diagnosticul diferențial al sindroamelor ce afectează toate sistemele organismului, constituie deseori o provocare pentru talentul de diagnostician al medicului.

O dată cu apariția agenților antimicrobieni, mulți oameni au crezut că bolile infecțioase vor fi eliminate curând și vor rămâne doar în istoria medicinei. Într-adevăr, în anii de după cel de-al Doilea Război Mondial au apărut sute de agenți chimioterapici, dintre care mulți sunt puternici, siguri și eficienți nu numai împotriva bacteriilor, ci și împotriva virusurilor, fungilor și paraziților. Totuși, în prezent ne dăm seama că, în paralel cu dezvoltarea agenților antimicrobieni, microbii și-au dezvoltat capacitatea de a eluda cele mai bune strategii ale noastre și de a contraataca cu propriile lor strategii de supraviețuire. Rezistența la antibiotice survine într-o rată alarmantă în toate clasele de microorganisme patogene pentru mamifere. Boli despre care s-a crezut că au fost aproape eradicate din lumea dezvoltată – tuberculoza, holera și reumatismul articular acut, de exemplu – au suferit un rebound, cu o nouă ferocitate. Agenții infecțioși recent apăruți și descoperiți par a veni în contact cu oamenii datorită schimbărilor din mediul înconjurător și datorită deplasărilor populației. Mulți din acești agenți au fost descoperiți doar în ultimele decenii. Virusul Ebola, hantavirusurile, agentul erlichiozei granulocitare umane și retrovirusurile, cum este HIV, ne umilesc în ciuda cunoștințelor aprofundate despre patogeneza lor până la nivel molecular. Chiar și în țările dezvoltate, bolile infecțioase pot renaște. Între anii 1980-1992, în Statele Unite, mortalitatea prin boli infecțioase a crescut cu 39%. Rolul agenților infecțioși în etiologia unor boli despre care se credea inițial a fi neinfecțioase este recunoscut din ce în ce mai mult. De exemplu, s-a arătat recent că *Helicobacter pylori* joacă un rol în dezvoltarea ulcerului și poate chiar a cancerului gastrointestinal. Virusul papilomei pare să fie, la om, cauza cea mai importantă de cancer cervical invaziv. Un nou herpes-virus uman (HHV-8) pare să fie cauza majorității cazurilor de sarcom Kaposi. Virusul Epstein-Barr este cauza probabilă a unor limfoame și poate avea rol în apariția bolii Hodgkin. Există posibilitatea ca și alte boli a căror cauză nu se cunoaște, cum ar fi poliartrita reumatoidă, sarcoidoza sau bolile inflamatorii ale intestinului, să fie de fapt boli infecțioase.

Progresele medicale în privința bolilor infecțioase au fost împiedicate de modificările în structura populației de pacienți. Gazdele imunocompromise constituie acum o proporție semnificativă din populația afectată de boli infecțioase severe. Medicii prescriu tratamente imunosupresive pacienților pentru a preveni rejecția transplantelor și pentru a trata bolile neoplazice și inflamatorii. Unele infecții, dintre care cea mai semnificativă este cea cauzată de virusul imunodeficienței umane (HIV), compromit imunitatea gazdei. Alte infecții, cum ar fi gripa și sifilisul, se asociază cu grade mai reduse de imunosupresie. Agenți infecțioși care coexistă pașnic cu gazdele imunocompetente au un efect devastator asupra acelora cărora le lipsește un sistem imun eficient. SIDA a adus în prim-plan microorganisme ce erau anterior mai puțin cunoscute, cum ar fi *Pneumocystis carinii*, *Cryptosporidium parvum* și *Mycobacterium avium*.

Pentru ca orice proces infecțios să apară, trebuie ca mai întâi parazitul și gazda să se întâlnească unul cu altul. Astfel, factori cum ar fi așezarea geografică, mediul înconjurător și comportamentul, influențează posibilitatea infectării. Deși întâlnirea inițială dintre gazda susceptibilă și microorganismul virulent conduce frecvent la apariția bolii, unele microorganisme pot fi adăpostite în corpul gazdei ani de zile înainte ca boala să devină manifestă clinic. Pentru o imagine completă, pacienții individuali trebuie luați în considerare în contextul întregii populații. Bolile infecțioase nu apar de obicei izolat; mai exact, ele se răspândesc printr-un grup expus la o sursă de infecție (de ex. contaminarea conductelor de apă potabilă) sau de la individ la individ (de ex. prin picături din tractul respirator). Astfel, medicul trebuie să fie atent la infecțiile apărute în general în comunitate. O anamneză amănunțită care să includă informații despre călătorii, factori comportamentali, contactul cu animale sau medii potențial contaminate, precum și condițiile de viață și muncă, este deosebit de importantă și trebuie luată în considerare în evaluarea unui pacient la care suspectăm o infecție. De exemplu, posibilitatea infectării cu *Plasmodium falciparum* poate fi influențată semnificativ de altitudine, climat, teren, anotimp și chiar de diferite momente ale zilei. Anumite tulpini care prezintă rezistență la antibiotice sunt localizate în regiuni geografice specifice și o modificare așa-zis minoră a intinerarului călătoriei poate influența considerabil probabilitatea de a dobândi o formă de malarie rezistentă la clorochină. Dacă astfel de detalii importante din anamneză sunt trecute cu vederea, un tratament inadecvat poate avea ca rezultat decesul pacientului. De asemenea, șansa de a dobândi o boală cu transmitere sexuală poate fi influențată spectaculos de variații minore ale practicilor sexuale, cum ar fi metodele contraceptive. Cunoștințele despre relațiile dintre factorii de risc specifici și boală permit medicului să influențeze sănătatea pacientului chiar înainte de dezvoltarea infecției, prin modificarea acestor factori și – când sunt disponibile vaccinuri adecvate – prin imunizare.

Mulți factori specifici gazdei influențează probabilitatea de a dobândi o boală infecțioasă. Vârsta, istoricul imunizărilor, bolile anterioare, gradul de nutriție, sarcinile, bolile coexistente și probabil starea emoțională, toate au un impact asupra riscului apariției infecțiilor după expunerea la un agent potențial patogen. Importanța mecanismelor specifice sau nespecifice de apărare individuală a gazdei devine evidentă atunci când acestea lipsesc, iar înțelegerea de către noi a acestor mecanisme imune este facilitată de studierea sindroamelor clinice ce se dezvoltă la pacienții cu imunodeficiență (tabelul 120-1). De exemplu, apariția frecventă a infecțiilor meningococice la oameni cu deficiențe ale proteinelor specifice complementului din „complexul de atac al membranei“ subliniază importanța existenței unui sistem complement intact în prevenirea acestor afecțiuni.

Tabelul 120-1

Infecții asociate cu cele mai obișnuite defecte ale răspunsului inflamator sau imunologic

Defectul gazdei	Boli sau tratamente asociate defectului	Agentul etiologic obișnuit al infecției
IMUNITATEA NESPECIFICĂ		
Tuse dificilă	Fracturi costale, disfuncții neuromusculare	Bacterii ce produc pneumonie, floră orală aerobă și anaerobă
Pierderea acidității gastrice	Aclorhidrie, blocaj histaminic	Tulpini de *Salmonella*, entero-patogeni
Pierderea integrității cutanate	Traumatisme penetrante, piciorul atleților	Tulpini de *Staphylococcus* și *Streptococcus*
	Arsuri	*Pseudomonas aeruginosa*
	Caterere intravenoase	Tulpini de *Staphylococcus* și *Streptococcus*, bacili gram-negativi, stafilococi coagulazo-negativi
Dispozitive implantabile (proteze)	Valve cardiace	Tulpini de *Streptococcus*, stafilococi coagulazo-negativi, *Staphylococcus aureus*
	Articulații artificiale	Tulpini de *Staphylococcus* și *Streptococcus*, bacili gram-negativi
Pierderea florei microbiene normale	Consum de antibiotice	*Clostridium difficile*, tulpini de *Candida*
Clearance insuficient		
Drenaj insuficient	Infecții ale tractului urinar	*Escherichia coli*
Secreție anormală	Fibroză chistică	Infecții pulmonare cronice cu *P. aeruginosa*
RĂSPUNSUL INFLAMATOR		
Neutropenie	Hemopatii maligne, chimioterapie citotoxică, anemie aplastică, infecții HIV	Bacili enterici gram-negativi, tulpini de *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Candida*
Chemotaxis	Sindromul Chédiak-Higashi, Sindromul Job, malnutriția protein-calorică	*S. aureus*, *Streptococcus pyrogenes*, *Haemophilus influenzae*, bacili gram-negativi
Fagocitoza	Lupus eritematos sistemic, leucemia mieloidă cronică, anemia megaloblastică	*Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*
Splenectomie	–	*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, alți streptococi, tulpini de *Capnocytophaga*, *Babesia microti*, tulpini de *Salmonella*
Defect microbicid	Boli granulomatoase cronice	Bacterii și fungi catalazo-pozitive: stafilococi, *E. coli*, tulpini de *Klebsiella*, *Aspergillus*, *Nocardia*, *P. aeruginosa*
	Sindromul Chédiak-Higashi	*S. aureus*, *S. pyogenes*
	Defectul receptorului de interferon γ	Tulpini de *Mycobacterium* și *Salmonella*
SISTEMUL COMPLEMENT		
C_3	Boli hepatice congenitale, lupus eritematos sistemic, sindrom nefrotic	*S. aureus*, *S. pneumoniae*, tulpini de *Pseudomonas* și *Proteus*
C_5	Congenital	Tulpini de *Neisseria*, bacili gram-negativi
C_6, C_7, C_8	Congenital, lupus eritematos sistemic	*Naisseria meningitidis*, *Naisseria gonorrhoeae*
Calea alternativă	Siclemie	*S. pneumoniae*, tulpini de *Salmonella*
RĂSPUNSUL IMUN		
Disfuncția/deficiența limfocitelor T	Aplazie/hipoplazie timică, boala Hodgkin, sarcoidoza, lepră lepromatoasă	*Listeria monocytogenes*, tulpini de *Micobacterium*, *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*, virusul herpex-simplex și cel varicelo-zosterian
	SIDA	*Pneumocystis carinii*, citomegalovirus, virusul herpes simplex, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *C. neoformans*, tulpini de *Candida*
	Candidoză mucocutanat	Tulpini de *Candida*
	Deficit de nucleozid-fosforilază purinică	Fungi, virusuri
Disfuncția/deficiența celulelor B	Agamaglobulinemia Burton X-linkată	*S. pneumoniae*, alți streptococi
	Agamaglobulinemie, leucemie limfatică cronică, mielom multiplu, disglobulinemia	*H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Giardia lamblia*, *P. carinii*, enterovirusuri
	Deficit selectiv de IgM	*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli*
	Deficit selectiv de IgA	*G. lamblia*, virusul hepatitic, *S. pneunomoniae*, *H. influenzae*
Disfuncția/deficitul mixt al celulelor B și T	Hipogamaglobulinemia variabilă	*P. carinii*, citomegalovirusul, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, diferite alte bacterii
	Ataxia-teleangiectazia	*S. pneunomoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, virusul rubeolei, *G. lamblia*
	Imunodeficiență combinată severă	*S. areus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Candida albicans*, *P. carinii*, virusul varicelo-zosterian, virusul rubeolei, citomegalovirusul
	Sindromul Wiskott-Aldrich	Agenți infecțioși în asociație cu anomalii ale celulelor B și T

SURSA: Adaptare după H. Masur și A. Fauci, în *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13th ed, KJ Isselbacher et al (eds), New York, McGraw-Hill, 1994

Însăși îngrijirea medicală crește riscul de a dobândi o infecție, pe diverse căi: (1) prin contactul cu agenții patogeni în cursul spitalizării, (2) prin deschiderea unei brețe în piele (cu dispozitive intravenoase sau prin incizii chirurgicale) sau în suprafețele mucoase (cu tuburi endotraheale sau catetere vezicale), (3) prin introducerea de corpi străini, (4) prin alterarea florei naturale cu antibiotice și (5) prin tratamentele cu medicamente imunosupresoare.

Infecția implică interacțiuni complicate între parazit și gazdă, care inevitabil îi afectează pe ambii. În majoritatea cazurilor sunt necesare mai multe etape în procesul patogenic al dezvoltării unei infecții. Deoarece o gazdă competentă are o serie complexă de bariere locale pentru a preveni infecția, parazitul trebuie să utilizeze strategii specifice la fiecare din acești pași. Strategiile specifice folosite de bacterii (vezi capitolul 139), viruși (vezi capitolul 182) și paraziți au unele similitudini conceptuale remarcabile, dar detaliile de strategie sunt unice pentru fiecare organism.

SUPRAFAȚA DE CONTACT Cel mai adesea primul contact între gazdă și parazit este la nivelul suprafeței mucoase sau cutanate. Pentru a preveni inițierea procesului infecțios în timpul unui astfel de contact, gazda a dezvoltat mecanisme defensive cu eficiență înaltă, care operează la interfața corpului cu lumea exterioară. Multe din aceste mecanisme inițiale de apărare a gazdei nu sunt direcționate specific spre speciile individuale de microorganisme. Barierele mecanice de exemplu, incluzând epiteliul dur, cheratinizat, al pielii și fluxul de secreții din glande, tind să prevină infectarea de către orice potențial agent patogen. Barierele chimice, cum ar fi mediul acid din stomac și vezica urinară, reprezintă medii ostile pentru cele mai multe microorganisme. Microflora normală, compusă din organisme nepatogene existente pe suprafețele mucoase, face mai dificilă colonizarea de către agenții patogeni prin competiția pentru resursele mediului. Mecanismele comportamentale și neurologice, cum ar fi eructațiile și tusea, ajută la prevenirea infecțiilor tractului respirator inferior.

Recunoaștem importanța acestor mecanisme atunci când observăm apariția unor boli care survin doar când mecanismele respective sunt deteriorate (tabelul 120-1). Pacienții la care tusea este suprimată (de ex. din cauza durerii asociate cu o fractură costală) sunt foarte susceptibili la pneumonie. Indivizii cu aclorhidrie sunt în mod particular predispuși să dezvolte o salmoneloză după ingerarea de mâncăruri sau băuturi contaminate, deoarece un nivel redus de inoculare este suficient. Secreția bronșică anormală din fibroza chistică duce de regulă la infecție pulmonară cronică cu *Pseudomonas aeruginosa*. O discontinuitate la nivelul pielii rezultată dintr-o mușcătură de animal sau insectă, dintr-o arsură, zgârietură, traumatism sau intervenție chirurgicală, permite intrarea agenților patogeni sau oportuniști. Degradarea florei intestinale normale prin antibiotice poate reda patogenia unor microorganisme cum ar fi *Clostridium difficile*.

De asemenea, gazda și-a dezvoltat un sistem imun specific care funcționează la suprafața mucoaselor. Macrofagele și limfocitele specializate, care joacă un rol în sistemul de apărare specific, sunt prezente în epiteliul intestinal, în mucoasa nazală și vaginală și în alte zone de interfață cu mediul. Acest țesut limfoid existent la nivelul mucoaselor pare să dețină un rol în captarea antigenelor și permite ca acestea să fie prezentate limfocitelor la nivelul barierei mucoase. În anumite regiuni, aceste țesuturi pot fi recunoscute anatomic; exemplele includ amigdalele orofaringiene și – la nivelul tractului intestinal – plăcile Peyer și apendicele. Centrul acestui sistem de apărare este reprezentat de elaborarea de imunoglobuline de suprafață, în mod special IgA secretorii, care previn aderarea și penetrarea microorganismelor patogene.

Agenții patogeni și-au dezvoltat o largă gamă de metode pentru a rupe această graniță complexă dintre gazdă și lumea exterioară. Pentru a invada, majoritatea acestora trebuie mai întâi să atace. Multe microorganisme și-au dezvoltat un aparat înalt specializat pentru a se lega de suprafața celulei gazdă. De exemplu, pilii de *Escherichia coli* uropatogen recunosc anumite glicoproteine ale gazdei, care servesc drept loc de atașare pe celulele epiteliale. Legarea virusului Epstein-Barr de un receptor specific al complementului (CR2) de pe limfocitele B permite integrarea virusului în aceste celule. HIV se leagă de complexul CD4 prezent în anumite limfocite T umane. Multe bacterii patogene produc enzime sau componenți de suprafață care leagă sau inactivează IgA secretorii. Altele afectează mobilitatea ciliară, împiedicând prin acest mecanism clearence-ul propriu.

Unele microorganisme potențial patogene sunt capabile să trăiască în simbioză cu gazda, colonizând-o pe perioade lungi, dar fără a o infecta. Pentru medic este important să facă distincția între colonizare și infecție. *E. coli* sunt prezente în mod normal în număr mare în colon, unde contribuie la sintetizarea vitaminei K și induce o imunitate naturală față de alte bacterii. Doar când *E. coli* penetrează barierele mucoasei normale și pătrunde în alte zone normal sterile devine germen oportunist. Pătrunderea *E. coli* în peritoneu, printr-o ruptură mecanică a peretelui intestinal, sau în vezica urinară, precum și invazia în curentul sanguin sunt evenimente asociate cu infecția și apariția bolii. Unii agenți patogeni virulenți, cum ar fi streptococii de grup A și *Neisseria meningitidis*, sunt capabili să colonizeze organismul majorității indivizilor pentru intervale lungi de timp fără efecte greu de controlat. În aceste cazuri organismele colonizate pot avea deja dezvoltată imunitatea specifică ca urmare a colonizării cu microorganisme nepatogene similare antigenic sau invazia poate fi prevenită prin apărarea nespecifică a gazdei în timp ce imunitatea specifică este stimulată. Anumiți viruși (de ex. herpes virusurile) ocupă țesuturile pentru toată viața gazdei, determinând prejudicii minore atâta timp cât sistemul imun al gazdei este intact, dar inducând boli simptomatice severe dacă acesta este alterat.

INVAZIA Microorganismele atașate de suprafața mucoasă folosesc mecanisme specifice pentru a invada structuri mai profunde ale gazdei. Meningococii și gonococii penetrează și traversează celulele epiteliale ale mucoasei prin transcitoză. *Haemophilus influenzae* penetrează croindu-și drum prin joncțiunea dintre celulele epiteliale. Salmonelele determină macrofagele gastrointestinale ale gazdei (de ex. din plăcile Peyer) să le înglobeze și să le fagociteze; aceste bacterii nu pot fi distruse de către fagolizozomii unui macrofag neactivat și ulterior proliferează și se revarsă în torentul sanguin. Cisticercii de schistosoma străbat epidermul gazdelor expuse la apa proaspăt contaminată și sunt capabili să-și elimine învelișul, să se maturizeze și să intre în circulație. Alți agenți patogeni incluzând bacterii (*Rickettsia rickettsii* și *Yersinia pestis*), viruși (virusul febrei Aden și virusul encefalitei estice equine) și paraziți (*Plasmodium* și *Trypanosoma*) pot avea nevoie de ajutorul unui vector-insectă pentru a distruge pielea protectoare și a intra în circulație.

Infecția are un impact major atât asupra microorganismului cât și asupra gazdei. Este recunoscut faptul că microbii care invadează organismul percep schimbările din mediul care îi înconjoară și se adaptează lor prin mecanisme de reglare complexe, „declanșând“ factorii de virulență necesari invadării și supraviețuirii în interiorul gazdei. De exemplu, tulpinile de *Yersinia* și *Shigella* și *Bordetella pertussis* declanșează apariția unor factori de virulență ca răspuns la expunerea la 37^0C, temperatura probabilă din momentul infecției. Alți factori determinanți ai virulenței – de exemplu toxina de tip shiga a *E. coli* enterohemoragice – sunt exprimați ca răspuns la nivelul scăzut de fier din interiorul gazdei, unde fierul este legat strâns de transferină și de alte proteine. Mulți astfel de factori de virulență bacteriană sunt controlați de sisteme reglatorii formate din două componente: o componentă proteică sesizează

schimbările de mediu și apoi stimulează (deseori prin fosforilare) o a doua proteină care reglează coordonarea expresiei unui grup de gene ale căror produse facilitează supraviețuirea în mediul-gazdă.

TROPISMUL Pentru a infecta cu succes gazda, mulți agenți patogeni ocupă zone cu înaltă specificitate din interiorul gazdei, având tropism pentru regiuni specifice ale corpului sau pentru tipuri speciale de celule. Acest tip de tropism are multe implicații pentru ciclul de viață al agentului patogen, pentru sistemul imun al gazdei și pentru procesul de boală. Sporozoiții malariei, de exemplu, sunt rapid eliminați din sânge în hepatocite, unde suferă procesul de maturație, după care sunt eliberați în circulație; trofozoiții în schimb pot infecta doar eritrocitele. Bacteria patogenă *Helicobacter pylori* produce enzima numită urează, care, prin scindarea ureei cu formare de ioni de amoniu, poate permite microorganismului să trăiască într-un micromediu neutru în interiorul epiteliului gastric cu aciditate crescută. Multe virusuri au tropism pentru țesuturi specifice; de exemplu virusurile hepatitei au tropism pentru hepatocite, HIV pentru limfocitele T purtătoare de CD4, herpesvirusurile pentru țesuturile neurale și rinovirusurile pentru epiteliul nazal.

Sistemul nervos central este protejat în mod particular față de perturbările din mediu prin bariera hemato-encefalică – un sistem de joncțiuni strânse la nivelul capilarelor din interiorul SNC, care se opune intrării în spațiul subarahnoidian a celulelor inflamatorii, agenților patogeni și chiar a macromoleculelor. Însă anumiți agenți patogeni și-au creat mecanisme înalt specializate, dar puțin înțelese, pentru ruperea acestei bariere. O strategie folosită de microorganisme, cum sunt virusurile rabiei și herpes simplex în cazul oamenilor și reovirusurile în cazul animalelor de experiență, este străbaterea traseelor nervilor periferici pentru a ajunge în SNC. Alte microorganisme, cum ar fi anumite bacterii bine încapsulate și fungi, intră din curentul sanguin și posedă componente de suprafață care le permit să traverseze joncțiunile capilare strânse. Gradul de specializare necesar pentru acest mecanism este demonstrat de predilecția unor serotipuri de microorganisme dintr-o anumită specie de a produce meningită. Subpopulațiile de tip III sunt responsabile de marea majoritate a cazurilor de meningită neonatală produse de *Streptococul* de grup B, pe când alte serotipuri sunt cauza multor boli invazive din afara SNC. Această diferență pare să fie datorată exclusiv aranjamentului componentelor glucidice din polizaharidele capsulare; alte serotipuri de *Streptococ* de grup B produc rar meningită neonatală chiar dacă capsulele lor au aceleași patru componente glucidice, însă în alte aranjamente structurale.

MECANISME DE VIRULENȚA MICROBIANĂ Microbii și-au dezvoltat o varietate de strategii pentru a învinge imunitatea gazdei. Multe bacterii sunt încapsulate cu polizaharide care le permit să eludeze mecanismele de apărare ale gazdei și să prolifereze neîngrădit până când gazda este capabilă să genereze anticorpi specifici capsulei. Diferite bacterii gram-pozitive posedă proteine de suprafață care leagă imunoglobulinele, probabil interferând cu recunoașterea imună. Alte microorganisme chiar angajează răspunsul imun al gazdei ca strategie de supraviețuire. *Schistosoma mansoni* recunoaște citokina gazdei numită factor de necroză tumorală (TNF) și răspunde la ea prin depunere de ouă. Unele microorganisme patogene elaborează toxine și enzime care facilitează invazia gazdei și sunt deseori responsabile pentru starea de boală. Tulpini patogene de *Vibrio cholerae* (capitolul 161) elaborează o toxină caracteristică puternică ce intră în enterocitele gazdei printr-un receptor specific (gangliozidul monosialil GM_1) și apoi activează enzimatic sistemul adenilat-ciclază al celulei-gazdă. Ca răspuns, rezultă o secreție abundentă de electroliți și fluide de către enterocit, care determină o diaree voluminoasă apoasă, caracteristică holerei. *Staphylococcus aureus* exprimă un număr mare de proteine extracelulare care contribuie la o varietate de stări de boală asociate cu această bacterie (capitolul

142). Enterotoxinele cauzează infectarea stafilococică a alimentelor, deși microorganisme viabile pot să nu intre niciodată în organismul-gazdă. Toxina 1 a sindromului de șoc toxic este responsabilă de multe efecte sistemice ale sindromului, deși microorganismul se limitează la o suprafață mucoasă sau la o plagă. Alterarea suprafețelor mucoase mediată de toxine poate permite unui agent patogen să prolifereze la nivelul mucoasei chiar dacă organismul-gazdă este sau nu invadat. Toxina pertussis diminuă capacitatea epiteliului ciliar de a epura agenții patogeni din arborele bronșic al gazdei. *E. coli* enteropatogenă și *V. cholerae* sunt exemple de bacterii care în mod normal nu invadează. În contrast, alte toxine sunt în mod evident capabile să promoveze invazia și diseminarea. Enzimele extracelulare de *Streptococcus pyogenes*, cum ar fi hialuronidaza, facilitează mișcarea prin planurile țesuturilor, iar streptolizinele O și S rup membranele leucocitelor scăzând astfel apărarea gazdei.

Componentele integrale ale agenților patogeni sunt deseori responsabile pentru mai mult decât procesul de boală rezultat din infecție. Lipopolizaharidele bacteriilor gram-negative acționează ca o endotoxină puternică (*endo* în acest caz se referă la faptul că este o parte a membranei bacteriene și nu un produs secretat), fiind cauza esențială a sindromului septic. Peretele celular al bacteriilor gram-pozitive pare să provoace un răspuns inflamator similar al gazdei. Agentul patogen anaerob *Bacteroides fragilis* posedă un polizaharid capsular care inițiază formarea abcesului de către gazdă.

RĂSPUNSUL IMUN O dată ajuns în curentul sanguin sau într-o zonă a corpului normal sterilă, microorganismul are de înfruntat sistemele imune celular și umoral, strâns integrate ale gazdei. Imunitatea celulară (capitolul 305), care cuprinde limfocite T, macrofage și celule NK, recunoaște de la început și combate agenții patogeni care proliferează intracelular. Mecanismele imune celulare sunt importante în imunitatea față de toate clasele de agenți infecțioși, incluzând majoritatea virusurilor și numeroase bacterii (de ex. *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Listeria*, *Salmonella*, *Mycobacterium*), paraziți (de ex. *Trypanosoma*, *Toxoplasma*, *Leishmania*) și fungi (de ex. *Histoplasma*, *Cryptococcus* și *Coccidioides*). De regulă, limfocitele T sunt activate de către macrofage și limfocite B, care prezintă antigenul străin cuplat cu antigenul complexului major de histocompatibilitate propriu gazdei. Celulele T activate pot apoi acționa în mai multe feluri pentru a lupta împotriva infecției. Celulele T citotoxice pot ataca direct, lezând celulele gazdă care reprezintă antigeni străini. Celulele T helper stimulează proliferarea celulelor B și producția de imunoglobuline. Celulele T pot elabora citokine (de ex. interferon) care inhibă direct creșterea agenților patogeni sau stimulează uciderea lor de către macrofagele și celulele citotoxice ale gazdei. Citokinele de asemenea măresc imunitatea gazdei prin stimularea răspunsului inflamator (febra, producția de componenți serici de fază acută și proliferarea leucocitelor). Stimularea produsă de către citokine nu are totdeauna un răspuns favorabil asupra gazdei; sindromul de șoc septic (capitolul 124) și sindromul șocului toxic (capitolele 142 și 143) sunt printre condițiile mediate de aceste substanțe inflamatorii.

Sistemul reticulo-endotelial include celulele fagocitare derivate din monocite cu localizare în ficat (celulele Kuppfler), plămân (macrocrofagele alveolare), splină, rinichi (celulele mezangiale), creier (microglia) și ganglioni limfatici, cu rol de a îndepărta microorganismele circulante. Deși PMN (leucocitele polimorfonucleare) și macrofagele sunt capabile să ucidă microorganismele fără ajutor, ele funcționează mult mai eficient când agenții patogeni sunt mai întâi *opsonizați* (termenul grecesc pentru „a prepara pentru a fi mâncat“) de către componentele sistemului complement cum este C3b și/sau de către anticorpi.

Agenții patogeni extracelulari, inclusiv majoritatea bacteriilor încapsulate, sunt atacați de către sistemul imun umoral care cuprinde cascada complementului, anticorpii și celulele fagocitare. Anticorpii sunt glicoproteine complexe, numite și imunoglobuline (Ig), care sunt produse de către limfocitele B mature, circulă în fluidele corpului și sunt secretate pe suprafețele mucoase. Ei recunosc și se leagă specific de antigenii străini. Una din cele mai impresionante caracteristici ale sistemului imun este capacitatea de a genera o diversitate incredibilă de anticorpi capabili de a recunoaște virtual orice antigen străin care nu a reacționat încă cu organismul. În completare la specificitatea față de antigeni există anticorpi cu diferite structuri aparținând unor clase funcționale diferite: IgG predomină în circulație și persistă mulți ani după expunere, IgM este anticorpul specific care apare cel mai precoce ca răspuns la infecție, IgA secretor este important în imunitatea la suprafața mucoaselor în timp ce IgA monomeric apare în ser și IgE este important în bolile alergice și parazitare. Anticorpii pot acționa prin împiedicarea directă a funcției unui organism invadant, prin neutralizarea toxinelor și enzimelor secretate sau prin facilitarea îndepărtării microorganismului de către celulele fagocitare. Imunoglobulinele participă la imunitatea mediată celular prin promovarea funcțiilor citotoxice dependente de antigen ale anumitor limfocite T. Anticorpii de asemenea inițiază depunerea componentelor complementului pe suprafața invadatorului.

Sistemul complementului (capitolul 305) constă într-un grup de proteine serice care funcționează ca o cascadă de enzime dependente unele de altele și autoreglate, care aderă la – și în unele cazuri lezează – suprafața organismelor invadatoare. Unele din aceste proteine de adeziune la suprafețe (de ex. C3b) pot apoi acționa ca opsonine pentru distrugerea microbilor de către fagocite. Componentele ulterioare, „terminale“ (C7, C8 și C9) pot omorî direct unele bacterii invadatoare (important, multe dintre neisserii) prin formarea „complexului de atac al membranei“ și distrugerea integrității membranei bacteriene, astfel determinând bacterioliza. Alte componente ale complementului cum ar fi C5a acționează ca factori chemotactici pentru PMN. Activarea și depozitarea complementului survin prin una sau ambele căi: calea clasică este activată primar de complexele imune (anticorp legat de antigen), iar calea alternativă este activată de componentele microbiene, frecvent în absența anticorpilor. PMN au receptori atât pentru anticorpi cât și pentru C3b, iar anticorpii și complementul funcționează împreună pentru a ajuta la clearance-ul agenților infecțioși.

Leucocitele polimorfonucleare (PMN) sunt celule sanguine cu viață scurtă care înglobează și ucid microbii invadanți și sunt primele atrase în zonele de inflamație prin factori chemotactici cum este C5a, care este un produs al activării complementului la locul infecției. Pentru a se stabili eficient la locul inflamației, PMN folosesc moleculele de adeziune celulară elaborate de celulele endoteliale ca răspuns la inflamație. De exemplu, celulele endoteliale răspund la citokinele inflamatorii cum sunt TNFα și interleukina1 prin stimularea tranzitorie a moleculelor de *selectină* (CD62 și ELAM-1). Prin legarea acestor molecule de receptorii specifici ai PMN are loc aderarea acestora din urmă la endoteliu. Citokinele mediază secreția și expresia moleculei de adeziune intercelulară (MAIC)-1 la suprafața celulelor endoteliale unde ele apar și acest receptor se leagă de integrinele β_2 ale PMN favorizând astfel diapedeza în compartimentul extravascular. Odată ajunse PMN în compartimentul extravascular, diferite molecule, cum este acidul arahidonic, intensifică în continuare procesul inflamator.

Evaluarea pacientului

Manifestările clinice ale bolilor infecțioase în momentul prezentării la medic sunt nenumărate, variind de la forme fulminante ce amenință viața, până la forme ușoare, autolimitate și la maladii cronice. Clinicianul trebuie să folosească toată ingeniozitatea medicală pentru a diagnostica și prescrie un tratament adecvat. În primul rând, o anamneză atentă este esențială și trebuie să includă detalii despre bolile cronice asociate, medicație, ocupație, călătorii, factori de risc pentru expunerea la anumiți agenți patogeni, cum ar fi cei asociați cu contactele sexuale, folosirea de droguri ilicite, boli familiale, contactul cu animale, transfuzii de sânge, ingestia de alimente sau lichide contaminate sau mușcături de insecte-vectori. Deoarece bolile infecțioase pot implica multe sisteme de organe, examinarea acestora poate da la iveală amănunte importante ale procesului patologic. Examenul fizic trebuie să fie complet și trebuie acordată multă atenție detaliilor așa-zis minore: un suflu cardiac slab care poate indica existența endocarditei bacteriene, un rash cutanat fugace sugerează reumatismul articular acut, o leziune retiniană sugerează o candidoză diseminată sau o infecție cu virus citomegalic (VCM).

INVESTIGAȚII DE LABORATOR Studiile de laborator trebuie interpretate cu atenție și direcționate către stabilirea unui diagnostic etiologic în cel mai scurt timp posibil, la costul cel mai mic posibil și cu cel mai redus discomfort pentru pacient. Culturile trebuie efectuate într-o manieră care să minimalizeze posibilitatea contaminării cu flora normală și să maximalizeze randamentul. O probă de spută este mult mai probabil să fie valoroasă când este obținută printr-o tuse sub atenta supraveghere a clinicianului decât atunci când este colectată într-un container lăsat la marginea patului, cu instrucțiuni date în grabă. Colorațiile Gram ale probelor trebuie interpretate cu grijă și este necesară evaluarea calității probei. Rezultatele colorației Gram trebuie să corespundă cu rezultatele culturii. O discrepanță poate sugera posibilități diagnostice cum ar fi infecție datorată bacteriilor dificil de evidențiat sau a celor anaerobe.

Laboratorul de microbiologie trebuie să fie un aliat în strădania de a pune diagnosticul (capitolul 121). Personalul de laborator, bine pregătit, va sugera condițiile optime de cultură și transport sau teste alternative care să faciliteze diagnosticul. Dacă este informat despre potențialul patogen specific, un personal de laborator atent va acorda timp suficient pentru ca aceste microorganisme să devină evidente în cultură, chiar dacă sunt prezente în număr mic sau dacă au o creștere lentă. Tehnicianul parazitolog, care este informat în privința variantelor specifice de diagnostic posibile într-un caz particular, poate fi capabil să detecteze într-o probă de scaun ouă sau chiști rari, dificil de sesizat. În cazurile în care diagnosticul pare dificil, trebuie recoltat și stocat ser în timpul fazei precoce, acute a bolii, astfel încât o creștere diagnostică a titrului de anticorpi pentru un agent patogen specific să poată fi detectată mai târziu. Antigenele bacteriene și fungice pot fi uneori detectate în fluidele corpului, chiar atunci când culturile sunt negative sau devenite din nou sterile prin terapie antibiotică. Tehnicile mai noi cum sunt reacția de polimerizare în lanț permit amplificarea secvențelor de ADN specific astfel încât cantități infime de acizi nucleici stăini pot fi recunoscute în probele recoltate.

Rx TRATAMENT

Terapia optimă pentru bolile infecțioase necesită cunoștințe medicale vaste și o judecată clinică atentă. Infecțiile care amenință viața, cum ar fi meningita sau septicemia bacteriană, encefalitele virale sau malaria, trebuie tratate imediat, deseori înainte de identificarea microorganismului etiologic. Agenții antimicrobieni trebuie aleși empiric astfel încât să fie activi împotriva agenților infecțioși potențial compatibili cu scenariul clinic. O bună judecată clinică este necesară în luarea deciziilor de a opri terapia antimicrobiană în procesele autolimitate sau până la stabilirea diagnosticului specific. Dictonul *primum*

non nocere trebuie aplicat şi trebuie amintit că toţi agenţii antimicrobieni poartă un risc (şi un cost) pentru pacient. Poate fi întâlnită toxicitatea directă, spre exemplu ototoxicitatea determinată de aminoglicozide, toxicitatea asupra măduvei osoase datorată zidovudinei şi hepatotoxicitatea agenţilor antituberculoşi cum ar fi izoniazida şi rifampicina. Reacţiile alergice sunt comune şi pot fi severe. Deoarece suprainfecţia poate urma eradicării florei normale şi colonizării cu micro-organisme rezistente, un principiu invariabil este acela că terapia bolilor infecţioase trebuie direcţionată pe cât posibil împotriva unui spectru îngust de agenţi infecţioşi. Tratamentul specific împotriva agentului patogen trebuie să aibă ca rezultat o perturbare cât mai mică a microflorei gazdei. Cu mici excepţii, abcesele necesită pentru vindecare o intervenţie chirurgicală sau un drenaj percutan. Corpii străini, inclusiv dispozitivele medicale, în general trebuie îndepărtaţi pentru a elimina o infecţie a dispozitivului sau a ţesutului adiacent. Alte infecţii, cum ar fi fasceita necrozantă, peritonita datorată perforării unui organ, gangrena gazoasă şi osteomielita cronică, necesită intervenţia chirurgicală ca principal mijloc de vindecare, antibioticele având doar un rol adjuvant.

Recent, rolul imunomodulatorilor în abordarea bolilor infecţioase este studiat cu tot mai mare atenţie. S-a arătat că glucocorticoizii sunt benefici în tratarea meningitei cu *H. influenzae* la copil şi în terapia pneumoniei cu *P. carinii* la pacienţii cu SIDA. Folosirea lor în alte procese infecţioase rămâne mai puţin clară şi în unele cazuri (în malaria cerebrală şi şocul septic, de ex.) este dezavantajoasă. Alţi agenţi care modulează răspunsul imun includ: inhibitorii de prostaglandine, limfokinele specifice şi inhibitorii TNF. S-a dovedit că terapia cu anticorpi specifici joacă un rol în tratarea şi prevenirea multor boli. Se ştie de mult că imunoglobulinele specifice previn dezvoltarea simptomatică a rabiei şi tetanosului. Recent, imunoglobulina împotriva virusului citomegalic (VCM) a fost recunoscută ca importantă nu numai în prevenirea transmisiei VCM în timpul transplantului de organe, dar şi în tratarea pneumoniei cu VCM a primitorilor unui transplant de măduvă osoasă. Sunt necesare multe încercări clinice bine planificate pentru a evalua fiecare din aceste modalităţi noi de intervenţie.

PERSPECTIVĂ Simplitatea genetică a multor agenţi infecţioşi le permite să sufere o evoluţie rapidă şi să dezvolte avantaje selective care au ca rezultat o variaţie continuă a manifestărilor clinice ale infecţiei. De altfel, schimbările de mediu şi cele ale gazdei pot predispune noi populaţii la infecţii. O epidemie de insuficienţă respiratorie letală (mai târziu identificată drept sindrom pulmonar cu hantavirus) apărută în rezervaţia Navajo din sud-vestul Statelor Unite în 1993, care a alarmat toată naţiunea, exemplifică teama pe care noile boli o induc asupra psihicului uman. Potenţialul agenţilor infecţioşi de a apărea în moduri necunoscute şi neaşteptate evidenţiază necesitatea ca medicii şi oficialităţile din sănătatea publică să fie bine informate, vigilente şi cu mintea deschisă în abordarea bolilor considerate inexplicabile. Apariţia patogenilor rezistenţi la antibiotice (de ex. enterococii care sunt rezistenţi la toate antibioticele cunoscute şi care dau infecţii netratabile) a dus la concluzia că am intrat în „era postantibiotică“. A existat ideea că bolile infecţioase nu mai reprezintă o grijă serioasă pentru sănătatea lumii, aşa cum au fost în trecut. Progresul pe care l-a făcut ştiinţa, medicina şi societatea în combaterea acestor maladii este impresionant şi este o ironie faptul că, pe măsură ce avansăm în înţelegerea biologiei de bază a microbilor, bolile infecţioase ridică noi probleme. Suntem ameninţaţi de boli noi cum ar fi SIDA, hepatita C şi infecţia cu virus Ebola şi de reapariţia duşmanilor vechi precum tuberculoza, holera, ciuma şi infecţiile cu *S. pyrogenes*. Veritabilii cercetători ai bolilor infecţioase au fost poate cel mai puţin surprinşi de aceste evoluţii. Cei care cunosc bine agenţii patogeni sunt conştienţi de incredibila lor adaptabilitate şi diversitate. Oricât de ingenioasă şi plină de succes poate fi abordarea terapeutică, capacitatea noastră de a dezvolta metode pentru a acţiona împotriva agenţilor infecţioşi nu a egalat până acum nenumăratele strategii folosite de marea de microbi care ne înconjoară. Numărul şi rata reală la care ei se pot dezvolta sunt înfricoşătoare. În plus, schimbările mediului înconjurător, deplasările rapide în orice parte a lumii, mişcările populaţiei şi chiar medicina – prin folosirea medicamentelor antibiotice şi imunosupresive – cresc impactul bolilor infecţioase. Cu toate că se vor dezvolta noi vaccinuri, noi antibiotice şi noi modalităţi de tratare şi prevenire a infecţiilor şi va fi îmbunătăţită comunicarea pe plan global, microbii patogeni vor continua să dezvolte noi strategii proprii, oferindu-ne o provocare continuă şi dinamică.

BIBLIOGRAFIE

BERKELMAN RL, HUGHES JM: The conquest of infectious diseases: Who are we kidding? Ann Intern Med 119:426, 1993
BUCKLEY RH: Immunodeficiency diseases. JAMA 268:2797, 1992
FIELDS BN: Pathogenesis of viral infections, in *Virology*, BN Fields (ed). New York, Raven, 1996, pp 191-239
MAHMOUD A: Parasitic protozoa and helminths. Science 246:1015, 1989
NEWPORT MJ et al: A mutation in the interferon-g-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. N Engl J Med 335:1941, 1996
NICAS TI, EISENSTEIN BI: Introduction to bacterial diseases, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Wiley, 1995, pp 1484-1489
PINNER RW et al: Trends in infectious diseases mortality in the United States. JAMA 275:189, 1996
QUAGLIARELLO V, SCHELD MW: Bacterial meningitis: Pathogenesis, pathophysiology, and progress. N Engl J Med 327:864, 1992
Report of the Task Force on Microbiology and Infectious Diseases. NIH Publication No. 92-3320. Bethesda, MD: National Institute of Allergy and Infectious Diseases, April 1992

121

Andrew B. Onderdonk

DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL BOLILOR INFECŢIOASE

Diagnosticul de laborator al infecţiilor necesită evidenţierea, fie directă, fie indirectă, a agenţilor virali, bacterieni, micotici sau parazitari din ţesuturile, fluidele sau excreţiile gazdei. Laboratoarele de microbiologie clinică sunt responsabile de procesarea acestor eşantioane şi, de asemenea, de determinarea sensibilităţii la antibiotice a bacteriilor patogene. În mod tradiţional, detectarea agenţilor patogeni se bazează într-o mare măsură atât pe vizualizarea microscopică a acestora în probele prelevate, cât şi pe creşterea microorganismelor în laborator. Identificarea se bazează în general pe caracteristicile fenotipice, cum ar fi profilul de fermentaţie pentru bacterii, efectele citopatice produse de agenţii virali în culturile de ţesuturi şi morfologia microscopică pentru fungi şi paraziţi. Aceste tehnici sunt demne de încredere, dar deseori consumatoare de timp.

METODE DE DETECTARE Reevaluarea metodelor folosite în laboratoarele de microbiologie clinică a dus la dezvoltarea de strategii pentru detectarea agenţilor patogeni prin sisteme de detecţie ale semnalelor biologice nonvizuale. O mare parte din această metodologie este bazată pe computerizarea sistemelor de detecţie cu ajutorul unor calculatoare relativ ieftine, dar complexe. În acest capitol vor fi discutate ambele tipuri de metode, cele curent disponibile şi cele în

curs de dezvoltare. → ***Detectarea agenţilor parazitari este prezentată în capitolul 213.***

Semnalele biologice Un *semnal biologic* este un material care poate fi diferenţiat reproductibil de alte substanţe prezente în acelaşi mediu fizic. Emiterea de semnale biologice (şi electronice) distinge semnalul de „zgomotul" de fond şi îl transformă într-o informaţie semnificativă. Exemple de semnale biologice aplicabile în microbiologia clinică includ componente structurale ale bacteriilor, fungilor şi virusurilor, antigeni specifici, produşi finali de metabolism, secvenţe unice de bază din ADN şi ARN, enzime, toxine sau alte proteine şi polizaharide de suprafaţă.

Sistemele de detecţie Este folosit un detector pentru a percepe (sau a detecta) un semnal, pentru a permite deosebirea dintre semnale şi zgomotul de fond. Sistemele de detecţie variază de la modificările morfologice, care sunt detectate de ochiul antrenat al specialistului, până la instrumentele electronice sensibile, cum ar fi cromatografele cu gaz lichid cuplate la sisteme de computere pentru analiza semnalului. Sensibilitatea cu care semnalele pot fi detectate variază larg. Este esenţial să se utilizeze un sistem de detecţie care deosebeşte intensităţi reduse ale semnalului (sensibilitate), chiar atunci când zgomotul de fond biologic este prezent (specificitate) – un sistem atât sensibil cât şi specific. Unele sisteme comune de detecţie folosite în microbiologie sunt imunofluorescenţa, detectarea ca modificări de culoare a reacţiilor ce utilizează substratul sau formarea de produşi finali, detectarea ca modificări în absorbţia luminii a activităţii enzimatice, chemiluminiscenţa pentru cercetarea ADN/ARN, detectarea prin ionizare la flacără a acizilor graşi cu lanţ scurt sau lung, detectarea modificărilor de turbiditate, a efectelor citopatice în liniile de celule şi aglutinarea particulelor.

Amplificarea Amplificarea semnalelor slabe intensifică sensibilitatea cu care acestea pot fi detectate. Cea mai comună tehnică de amplificare microbiologică este cultura unei singure bacterii până la apariţia unei colonii distincte pe o placă cu agar sau într-o suspensie ce conţine multe microorganisme identice. Avantajul culturii ca metodă de amplificare este acela că nu necesită altceva decât un mediu potrivit; dezavantajul este durata de timp necesară pentru a realiza amplificarea. Mai rapid, amplificarea specifică a semnalelor biologice poate fi realizată prin tehnici cum ar fi reacţia de polimerizare în lanţ (pentru ADN/ARN), tehnica imunoenzimatică (EIA, pentru antigeni şi anticorpi), amplificarea electronică (pentru tehnica cromatografică cu gaz-lichid), metodele de capturare a anticorpilor pentru concentrare şi/sau separare şi filtrarea sau centrifugarea selectivă.

Deşi o varietate de metode sunt disponibile pentru amplificarea şi detectarea semnalelor biologice pe baza cercetărilor, sunt necesare studii detaliate înainte ca aceste metode să fie validate ca tehnici de diagnostic.

DETECTAREA DIRECTĂ **Microscopia** Câmpul microbiologiei a fost mult lărgit prin dezvoltarea şi folosirea microscopului. Examinarea probelor prin metode microscopice furnizează deseori informaţii diagnostice rapide şi utile. Tehnicile de colorare permit vizualizarea mult mai clară a microorganismelor.

Cea mai simplă metodă de evaluare microscopică este examinarea directă între lamă şi lamelă (frotiul umed) folosită pentru examinarea eşantioanelor precum lichidul cefalorahidian (LCR) pentru prezenţa *Cryptococcus neoformans*, cu cerneală de India ca fundal pe care se vizualizează hifele cu capsulă mare. Frotiul umed cu iluminare în câmp întunecat este de asemenea folosit pentru detectarea spirochetelor din leziunile genitale. Probele recoltate prin abraziunea tegumentelor şi eşantioanele de păr pot fi examinate fie prin folosirea frontiului umed preparat cu KOH 10%, fie prin metoda cu calcofluor alb şi iluminare cu ultraviolete (UV) pentru a detecta elementele fungice, ca structuri fluorescente. Frotiurile umede colorate, de exemplu cu lactofenol cotton albastru pentru elemente fungice, sunt deseori folosite pentru identificarea morfologică. Aceste tehnici facilitează detectarea semnalului şi diminuează fundalul, făcând mai uşoară identificarea structurilor fungice.

Colorarea *Coloraţia Gram* Fără colorare bacteriile sunt dificil de observat la mărirea de 400-1.000 x necesară pentru detectarea lor. Deşi coloraţiile într-o singură etapă sunt mai simple, coloraţiile diferenţiale sunt mai des utilizate. Coloraţia Gram face diferenţierea între microorganismelor cu perete celular gros peptidoglicanic (gram-pozitive) şi cele a căror membrană externă poate fi dizolvată cu alcool sau acetonă (gram-negative).

Coloraţia Gram este în mod special utilă pentru examinarea sputei, în scopul detectării prezenţei celulelor polimorfonucleare (PMN) şi a bacteriilor. Probele de spută cu 25 sau mai multe PMN şi mai puţin de 10 celule epiteliale per câmp de putere joasă furnizează deseori informaţii utile clinic. Oricum, probele de spută cu mai mult de 10 celule epiteliale per câmp de joasă putere şi cu tipuri bacteriene multiple sugerează contaminarea cu microfloră orală. În ciuda dificultăţilor de a distinge între microflora normală şi cea patogenă, coloraţia Gram se poate dovedi utilă pentru mostre din regiuni cu microfloră proprie abundentă, dacă este disponibil un marker biologic (semnal). Coloraţia Gram a probelor obţinute prin tamponament vaginal este utilă în detectarea celulelor epiteliale acoperite cu bacterii gram-pozitive, interpretată ca un semn de vaginoză bacteriană. Similar, examinarea probelor de scaun pentru prezenţa leucocitelor este utilă ca metodă de screening înainte de testarea pentru toxina de *Clostridium difficile* sau a altor microorganisme enteropatogene.

Examinarea LCR şi a lichidului articular, pleural sau peritoneal folosind coloraţia Gram este utilă pentru a determina dacă sunt prezente bacterii şi/sau PMN. Sensibilitatea permite detectarea unui număr $>10^4$ bacterii pe mililitru. Deseori se efectuează centrifugare înainte de colorare pentru a concentra probele suspectate că ar conţine un număr mic de microorganisme. Apoi proba este examinată după colorare. Această metodă deosebit de simplă este foarte utilă în examinarea LCR pentru evidenţierea bacteriilor şi leucocitelor şi în examinarea sputei pentru depistarea bacililor acid-alcoolo-rezistenţi.

Coloraţia pentru acid-alcoolo-rezistenţi Coloraţia pentru acid-alcoolo-rezistenţi indentifică microorganismele capabile să reţină colorantul carbol-fuxină după spălarea cu un solvent acid/organic (specii de *Mycobacterium*). Modificări ale acestei proceduri permit de asemenea diferenţierea dintre *Actinomyces* şi *Nocardia* sau alte microorganisme slab acid-alcoolo-rezistente. Coloraţia pentru germenii acid-alcoolo-rezistenţi este folosită pentru spută, aspirat gastric, mostre din ţesuturi sau alte fluide când suspectăm existenţa bacililor acid-alcoolo-rezistenţi (BAAR, specii de *Mycobacterium*). Identificarea bacililor acid-alcoolo-rezistenţi roz/roşii (BAAR) pe un fond albastru de contrast necesită un ochi antrenat, având în vedere că pe un întreg frotiu pot fi identificaţi câţiva BAAR chiar atunci când semnalul este amplificat prin centrifugare. O alternativă este tehnica cu auramină-rodamină combinată cu tehnica coloraţiei fluorescente.

Coloraţia cu fluorocrom Coloraţiile cu fluorocrom, cum este acridin-oranj, sunt folosite pentru identificarea leucocitelor, hifelor şi bacteriilor în fluidele organismului. Alte coloraţii specializate, cum este coloraţia Dappe, pot fi folosite pentru a detecta *Mycoplasma* în culturile celulare preparate în acest scop. Pentru organisme capsulare, flagelate şi cu spori se folosesc coloraţii pentru identificarea sau demonstrarea structurilor caracteristice.

Coloraţiile imunofluorescente Imunofluorescenţa directă (IFD) foloseşte anticorpi cuplaţi cu un compus fluorescent, cum este fluoresceina, anticorpi direcţionaţi împotriva unei ţinte antigenice specifice pentru a vizualiza microorganismele

sau structurile subcelulare. Când eșantioanele sunt examinate în condiții adecvate, compusul fluorescent absoarbe lumina ultravioletă și o emite din nou pe o lungime de undă mai mare (spectrul vizibil) care poate fi detectată de ochiul uman. În tehnica imunofluorescenței indirecte (IFI), un anticorp nemarcat (țintă) se leagă de un antigen specific. Mostra este apoi colorată cu anticorpi policlonali marcați, îndreptați împotriva anticorpilor-țintă. Deoarece fiecare anticorp-țintă nemarcat atașat de antigenul adecvat are multiple locusuri de atașare a celui de-al doilea anticorp, semnalul vizual poate fi intensificat (amplificat). Această formă de colorare este numită *indirectă* deoarece folosește un sistem de doi anticorpi pentru a genera semnalul de detectare al antigenelor. Atât metoda de fluorescență directă cât și cea indirectă pot fi folosite pentru detectarea celulelor din culturi, care sunt infectate cu virusuri ca citomegalovirusul și virusul herpes simplex și a multor agenți bacterieni dificil de cultivat (de ex. *Legionella pneumophila)* direct din probele clinice.

Detectarea macroscopică a antigenilor Tehnica aglutinării cu latex și tehnica imunoenzimatică (EIA) sunt metode rapide și ieftine de identificare a microorganismelor sau a toxinelor extracelulare și a agenților virali, folosind antigeni proteici și polizaharidici. Astfel de tehnici pot fi executate direct pe eșantioanele clinice sau după creșterea pe o placă cu agar sau în culturile celulare cu virusuri. Semnalul biologic în fiecare caz este antigenul ce trebuie detectat; aceste metode utilizează anticorpi monoclonali sau policlonali.

Tehnicile precum aglutinarea directă a celulelor bacteriene cu anticorpi specifici sunt simple dar relativ lipsite de sensibilitate, în timp ce procedurile de aglutinare cu latex și tehnicile imunoenzimatice sunt mult mai sensibile. Unii antigeni asociați celulelor, cum sunt polizaharidele capsulare, lipopolizaharidele și alți antigeni de suprafață pot fi detectați prin aglutinarea unei suspensii de celule bacteriene când se adaugă anticorpi, metodă utilă pentru depistarea antigenilor somatici de *Shigella* și *Salmonella*. Sistemele precum EIA folosesc anticorpi monoclonali cuplați cu o enzimă, iar antigenul este detectat prin apariția unei culori atunci cînd substratul fără culoare este convertit într-un produs colorat după ce s-a produs reacția antigen-anticorp. Deoarece cuplarea unei enzime cu anticorpul monoclonal poate amplifica un semnal biologic slab, sensibilitatea unei astfel de tehnici este deseori mare. În fiecare caz la baza detectării stă legarea antigenului de anticorp, cu schimbarea sistemului de detectare pentru adaptarea la semnalul biologic. Majoritatea acestor tehnici furnizează informații despre prezența antigenului dar nu cuantifică cantitatea. De asemenea, EIA se dovedește utilă pentru detectarea prezenței toxinelor bacteriene. De exemplu, această metodă este ușor de utilizat pentru detectarea toxinei *C. difficile* în fecale, deoarece prezența doar a microorganismului nu susține diagnosticul pentru boala produsă de toxine.

DETECTAREA AGENȚILOR PATOGENI PRIN CULTURĂ **Recoltarea și transportul eșantionului** Pentru a cultiva agenți patogeni bacterieni, micotici sau virali, un eșantion adecvat trebuie plasat într-un mediu favorabil creșterii (amplificare). Succesul sau eșecul identificării unui agent patogen microbian specific depinde deseori de procesul de recoltare și transport. Anexa B enumeră procedurile de recoltare și transport ale eșantioanelor obișnuite. Deoarece există multe paradigme pentru aceste proceduri, este important să cerem sfatul laboratorului de microbiologie atunci când există dubii asupra unei situații particulare.

Izolarea bacteriilor patogene Izolarea agentului patogen bănuit, din materialul clinic, se bazează pe folosirea mediilor artificiale concepute pentru a întreține creșterea bacteriilor in vitro. Aceste medii sunt compuse din agar, care nu este metabolizat de bacterii și factori nutritivi pentru a întreține creșterea speciei microbiene care ne interesează, deseori în combinație cu substanțe care inhibă creșterea altor bacterii. Bulionul pentru creșterea microorganismelor (amplificare) este folosit pentru eșantioanele cu un număr mic de bacterii, cum este lichidul de dializă peritoneală, LCR sau eșantioane în care pot fi prezenți anaerobi. Două strategii de bază sunt folosite pentru izolarea agenților patogeni bacterieni. Prima folosește medii îmbogățite pentru a permite creșterea oricărei bacterii care poate fi prezentă într-un eșantion de sânge sau LCR. Deoarece bacteriile nu sunt prezente în astfel de fluide în condiții normale, depistarea microorganismelor este de obicei importantă. Bulionul care permite creșterea unui număr mic de microorganisme poate fi subcultivat pe medii solide când este depistată prezența acestora. A doua este de a izola (a amplifica) specii bacteriene caracteristice din scaun, secrețiile tractului genital sau spută, care conțin un număr mare de bacterii, în condiții normale. În acest scop se încorporează în mediul de agar agenți antimicrobieni sau alte substanțe inhibitorii pentru a împiedica creșterea bacteriilor, cu excepția celor care ne interesează. După incubație, organismele care cresc pe astfel de medii sunt studiate pentru a se determina dacă sunt agenți patogeni. Selectarea microorganismelor care pot fi agenți patogeni din flora normală scurtează timpul necesar stabilirii diagnosticului.

Izolarea agenților virali (capitolul 182) Agenții patogeni virali sunt cultivați deseori atunci când prezența anticorpilor nu este un criteriu pentru stabilirea diagnosticului de infecție activă sau când nu poate fi detectată o creștere a anticorpilor serici în timpul infecției. Semnalul biologic, virusul, este astfel amplificat până la un nivel la care se poate face detectarea. Deși sunt disponibile o serie de tehnici, elementele esențiale includ o cultură de celule de mamifere în monostrat, celule sensibile la infecția cu agentul patogen viral suspectat. Aceste celule servesc ca sistem de amplificare prin faptul că permit proliferarea particulelor virale. Virusul poate fi detectat prin observarea directă a celulelor cultivate în vederea depistării efectelor citopatice sau prin detectarea imunofluorescentă a antigenilor virali, după incubație. Metodele de cultivare sunt deosebit de utile pentru detectarea agenților ce se propagă rapid, cum sunt virusul citomegalic și virusul herpes simplex.

METODE DE IDENTIFICARE O dată ce microorganismele au fost izolate, se folosesc metodele tradiționale de caracterizare fenotipică pentru identificare. Caracteristicile fenotipice includ trăsături ușor detectabile (dimensiunile coloniilor, culoarea, reacția de hemoliză, mirosul) după creșterea pe un mediu de agar, folosirea de substraturi specifice și de surse de carbon (cum sunt hidrații de carbon), formarea de produși finali specifici în timpul creșterii și aspectul microscopic al microorganismelor. Tuburile cu bulion ce conțin substraturi specifice sunt folosite în mod obișnuit în astfel de proceduri de caracterizare.

Fenotiparea clasică Sistemele automatizate permit identificarea agenților patogeni bacterieni pe baza caracteristicilor fenotipice, în decurs de câteva ore. Majoritatea acestor sisteme se bazează pe tehnici de biotipare în care organismele izolate sunt crescute în substraturi multiple, iar caracteristicile reacțiilor sunt comparate cu caracteristicile cunoscute pentru diferite specii bacteriene. Această procedură este relativ rapidă, iar sistemele disponibile în comerț includ un sistem de codificare pentru a simplifica înregistrarea rezultatelor, calculele de probabilitate pentru identificarea potrivită și metode de biotipare miniaturizate. Prin biotipare automată și cuplând procesul de citire cu analiza computerizată a datelor, microorganismele cu creștere rapidă, cum sunt Enterobacteriaceele, pot fi identificate în decurs de câteva ore de la detectarea pe plăcile de agar.

Pentru a grăbi identificarea, mai multe sisteme folosesc enzime preformate, pentru metode de identificare de 2-3 ore. Astfel de sisteme nu se bazează pe creșterea bacteriană per se pentru a determina dacă substratul a fost folosit sau nu. Ele folosesc un inocul masiv în care enzimele sunt prezente

în cantități suficiente pentru a converti rapid substratul în alte produse. În plus, unele sisteme folosesc metode de detectare fluorogenică a substratului/produșilor finali, pentru creșterea sensibilității (prin amplificarea semnalului).

Cromatografia cu gaz-lichid Cromatografia cu gaz-lichid (CGL) se utilizează pentru detectarea produșilor finali de metabolism ai fermentației bacteriene. O aplicație comună a acestei tehnici este identificarea acizilor grași cu lanț scurt produși de organismele obligatoriu anaerobe în timpul fermentării glucozei. Deoarece tipurile de acizi volatili și concentrația lor relativă diferă în rândul diferitelor genuri și specii care alcătuiesc acest grup de microorganisme, informațiile folosesc drept „amprentă“ metabolică pentru identificarea unui anumit microorganism izolat.

CGL poate fi de asemenea cuplată cu un sistem computerizat sofisticat de analiză a semnalului pentru identificarea și stabilirea cantității de acizi grași cu lanț lung (AGLL) în membranele externe și în pereții celulari bacterieni și fungici. Pentru orice specie dată, tipul și concentrația relativă de AGLL sunt suficient de diferite pentru a permite identificarea chiar a speciilor strâns înrudite. Identificarea definitivă poate fi obținută în decurs de câteva ore după creșterea microorganismelor pe un mediu adecvat. Analiza AGLL este una din cele mai avansate proceduri disponibile în mod curent pentru caracterizarea fenotipică.

Sondele de acizi nucleici În ultimii ani, tehnici bazate pe detectarea secvențelor specifice de ADN și ARN din probele clinice, au devenit metodele de bază pentru diagnosticul infecțiilor bacteriene, virale, parazitare și fungice. Strategia de bază este de a detecta o secvență scurtă de baze relativ specifică pentru un anumit patogen, ce se află pe un lanț ADN sau ARN, prin hibridizarea unei secvențe complementare de baze (sondă) legată de o moleculă „reporter“ ce servește ca semnal pentru detecție. Detectarea unui microorganism prin sondarea acizilor nucleici nu depinde de viabilitatea acestuia. Astfel, acest abord are un avantaj clar față de metodele prin culturi pentru detectarea microorganismelor greu cultivabile. Tehnologia curentă cuprinde un număr mare de metode pentru detectarea și amplificarea semnalului, dintre care unele au fost aprobate de către FDA pentru diagnostic clinic.

Folosirea sondelor de acizi nucleici implică în general liza celulelor intacte și denaturarea ADN sau ARN pentru a deține un singur lanț. Sonda poate fi hibridizată pe o secvență țintă, într-o soluție sau pe un suport solid, în funcție de metoda folosită. In situ, hibridizarea unei sonde cu o țintă este de asemenea posibilă și permite folosirea sondei pentru microorganismele care sunt prezente în proba de țesut. Odată ce sonda a fost hibridizată cu ținta (semnal biologic), pot fi folosite diferite metode pentru a amplifica și/sau detecta complexul țintă sondat (figura 121-1).

Sonde pentru detectarea directă a patogenilor în probele clinice Sondele de acizi nucleici pentru detectarea directă a diferiților agenți patogeni (inclusiv a *L. pneumophila*, *Chlamidia trachomatis*, *Neisseria gonorrheae*, *Streptococcus* grup A, și *Gardnerella vaginalis*) în probele clinice, sunt disponibile în comerț. În plus, sonde pentru detectarea directă a papilomavirusurilor umane, a tulpinilor de *Candida* și a *Trichomonas vaginalis* sunt aprobate spre folosire. Un sortiment de sonde pentru confirmarea identității patogenilor cultivați, cum sunt tulpinile de *Mycobacterium* și *Salmonella*, sunt de asemenea disponibile. Sondele pentru detectarea directă a patogenilor bacterieni sunt adesea direcționate spre secvențe extrem de sigure ale ARN ribozomal 16S, pentru că într-o celulă bacteriană există mai multe copii ale secvenței ARN ribozomal decât există pentru o singură secvență de ADN genomic. Sensibilitatea și specificitatea metodelor de sondaj pentru detectarea directă se compară cu cele ale metodelor tradiționale, incluzând EIA și metodele de cultură. Multe laboratoare și-au dezvoltat propriile sonde pentru detectarea directă a pato-

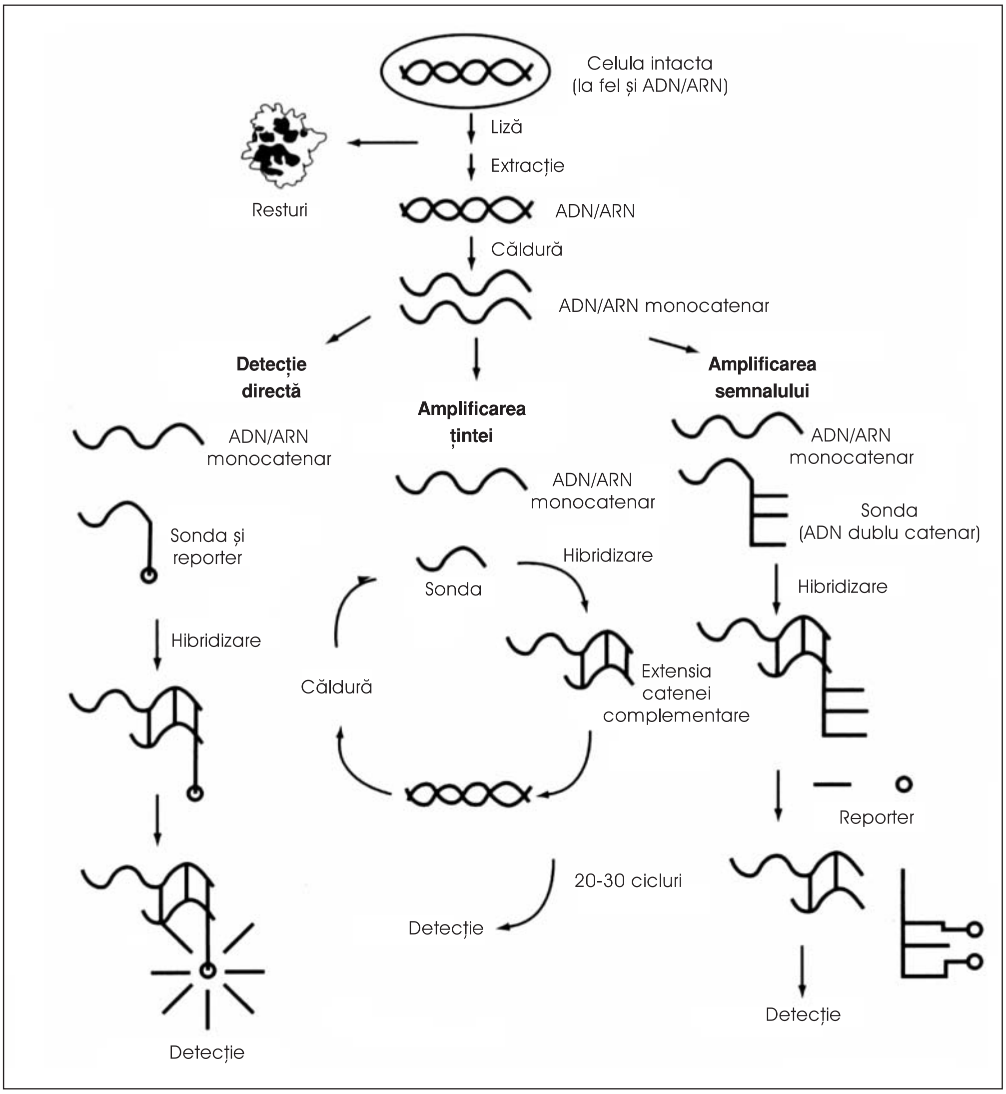


FIGURA 121-1 Strategiile pentru amplificarea și/sau detectarea complexului țintă sondat. ADN sau ARN extras din microorganism este încălzit pentru a obține un singur lanț ADN/ARN care să conțină secvențele țintă corespunzătoare. Aceste ținte pot fi hibridizate direct (detecție directă) cu sonde atașate de molecule reporter; ele pot fi amplificate prin cicluri repetate de extensie a lanțului complementar (reacție de polimerizare în lanț) înainte de atașarea unei sonde-reporter; sau semnalul țintă al sondei poate fi amplificat prin hibridizare cu o sondă adițională ce conține copii multiple ale unei secvențe țintă reporter secundare (ADN cu lanț ramificat sau ADN r)

genilor bacterieni sau virali; totuși, chiar dacă există un protocol valabil al metodei pentru diagnostic, folosirea acestor sonde este limitată de legi federale doar în scop de cercetare.

Strategiile de amplificare a sondei de acid nucleic Teoretic, o singură secvență țintă de acid nucleic poate fi amplificată la niveluri detectabile. Există câteva strategii pentru amplificarea țintelor și/sau a sondelor, incluzând reacția de polimerizare în lanț, reacția de ligare în lanț, amplificarea lanțului înlocuit și replicarea autoîntreținută a secvenței. În fiecare caz, o secvență țintă sau o sondă hibridizată este amplificată exponențial pentru a deține un semnal ce poate fi detectat, de obicei prin atașarea unor grupuri de reporteri chemiluminiscenți. Metoda reacției de polimerizare în lanț (PCR) necesită repetate încălziri ale ADN sau ARN pentru a le putea separa în două lanțuri complementare ale dublei catene, hibridizarea primei secvențe cu secvența țintă adecvată, amplificarea țintei folosind PCR pentru extensia lanțului complementar și detectarea semnalului cu o sondă marcată. Sensibilitatea acestei metode este mult mai mare decât cea a metodelor tradiționale cum ar fi culturile. Totuși, această metodă necesită o atenție specială în timpul efectuării ei, deoarece contaminarea încrucișată a materialului clinic cu ADN și ARN din alte surse (chiar la niveluri mici) poate fi cauza rezultatelor fals pozitive. În prezent, sunt disponibile metode de amplificare pentru detectarea de *Mycobacterium tuberculosis* și *C. trachomatis*. Ca și în cazul sondelor pentru detectare directă, multe laboratoare folosesc polimeraza *taq* stabilă termic disponibilă în comerț, secvențele sondei și reactivi, pentru a dezvolta metode de diagnostic „în casă“. Rezultatele legate de calitatea controlului, interpretarea testelor, procesarea probelor și necesitățile de reglare au încetinit dezvoltarea unor kit-uri comerciale de diagnostic.

În alte metode, sondele atașate de secvențele țintă complementare sunt amplificate prin atașarea celei de-a doua sonde și a unui multimer de amplificare la sonda inițială. O astfel de metodă numită *amplificare bazată pe lanțul ADN ramificat* (ADNr) atașează ADNr într-o zonă diferită de cea a secvenței de legare a țintei din sonda inițială. Oligonucleotidele etichetate ca enzime pot apoi lega secvențe multiple, repetitive de ADNr. Semnalul ADNr amplificat este detectat prin chemiluminiscență. Avantajul acestei metode față de PCR este acela că este necesară doar o singură hibridizare a sondei care leagă ținta cu secvența țintă.

Aplicațiile metodei de sondare a acizilor nucleici Metoda se aplică pentru a identifica patogenii bacterieni cu creștere dificilă cum sunt tulpinile de *Mycobacterium*. Aplicațiile suplimentare ale acestei metode în laboratoarele de microbiologie clinică includ probabilitatea înlocuirii metodelor de cultură pentru identificarea multor patogeni din probele clinice, detectarea markerilor rezistenței la antibiotice și detectarea multiplilor patogeni dificili de cultivat sau necultivabili cum sunt *Ehrlichia*, *Rickettsia*, *Babesia*, *Borrelia* și *Rochalimaea*. De asemenea această metodă poate detecta patogenii virali mai repede decât este posibil prin metodele obișnuite de cultivare. Totuși, pentru ca laboratoarele de microbiologie clinică să fie în avantaj deplin cu această metodă trebuie ca automatizarea metodei și prețul reactivilor să fie competitive cu costul și automatizarea metodologiei existente. În prezent, detectarea unor agenți cum ar fi *C. trachomatis* sau *N. gonorroeae* prin metoda sondajului este mai costisitoare pentru multe laboratoare decât detectarea prin metode tradiționale cum ar fi culturile sau EIA. În plus, deoarece echipamentul de procesare automată nu a fost proiectat încă pentru utilizare clinică, metodele PCR sunt mult mai costisitoare și mai laborioase decât alte metode de detecție. În absența documentației clare asupra utilității clinice, multe laboratoare continuă să aștepte aprobările de comercializare a testelor disponibile de sondare a ADN decât cele de validare a testelor „în casă“.

TESTAREA SENSIBILITĂȚII Una din principalele responsabilități ale laboratorului clinic este să determine ce agenți antimicrobieni au acțiune inhibitorie asupra bacteriei izolate. În acest scop sunt utile două abordări. Prima constă în folosirea evaluării calitative a sensibilității pentru clasificarea răspunsurilor ca sensibile, rezistente sau intermediare. Această abordare calitativă poate fi realizată fie prin plasarea de discuri de hârtie ce conțin antibiotice pe o suprafață de agar inoculată cu tulpinile bacteriene ce urmează a fi testate (metoda Kirby-Bauer sau de difuziune cu disc/agar), fie prin folosirea de tuburi cu bulion ce conțin o concentrație fixă de antibiotice (metoda punctului-limită). Aceste metode au fost calibrate atent prin comparație cu metodele cantitative și pe baza experienței clinice cu fiecare antibiotic.

A doua constă în inocularea tulpinii bacteriene ce urmează a fi testată într-o serie de tuburi cu bulion (sau plăci cu agar) ce conțin concentrații crescânde de antibiotic. Concentrația cea mai mică de antibiotic care inhibă creșterea microbiană în acest sistem de testare este cunoscută drept *concentrația minimă inhibitorie* (CMI). Dacă tuburile în care nu apare nici o creștere bacteriană sunt subcultivate la rândul lor, putem, de asemenea, să determinăm concentrația minimă de antibiotic necesară pentru uciderea inoculului microbian. Această măsurătoare se numește *concentrație minimă bactericidă* (CMB). O versiune miniaturizată a tehnicii de macrodiluție în bulion se numește *metoda de microdiluție în bulion* și utilizează microplăci. Testarea sensibilității cantitative folosind tehnica microdiluției în bulion se pretează la automatizare și este folosită în mod obișnuit în laboratoarele clinice mari.

O versiune nouă a metodei de difuziune disc/agar se bazează pe un gradient de difuziune cantitativă sau epsilometru (E-test) și folosește o bandă absorbantă cu un gradient cunoscut al concentrației de antibiotic de-a lungul ei. Când banda este plasată pe o placă cu agar însămânțat cu o tulpină bacteriană ce urmează a fi testată, antibioticul difuzează în mediu și creșterea bacteriană este inhibată. CMI se estimează prin determinarea celei mai mici concentrații de pe banda gradient, care inhibă creșterea microbiană.

AUTOMATIZAREA DETECTĂRII MICROBIENE ÎN SÂNGE Detectarea creșterii microbiene în sânge este dificilă deoarece numărul de microorganisme prezente în eșantion este deseori redus, iar integritatea microorganismelor și capacitatea lor de replicare poate fi afectată de mecanismele de apărare sau de agenții antimicrobieni. De-a lungul anilor, pentru automatizarea acestei proceduri au fost acceptate sisteme care se bazează pe detectarea CO_2 produs de microorganismele prezente în flacoanele de hemocultură. Cel mai obișnuit sistem implică inserarea în fiecare flacon a unui dispozitiv de recoltare la intervale periodice și extragerea gazului din spațiul de la capătul flaconului. Pentru determinarea nivelului de CO_2 se folosește un monitor în infraroșu. Sistemul interpretează nivelurile ce depășesc o concentrație stabilită, indicând creșterea bacteriană. Astfel de metode nu sunt mai sensibile decât ochiul uman în detectarea unei culturi pozitive, dar, deoarece într-un sistem automatizat flacoanele sunt în general urmărite mai des, o cultură pozitivă este deseori depistată mai rapid decât prin tehnicile manuale și în consecință se pot obține mai repede informații importante, incluzând rezultatele colorației Gram și testelor preliminare de sensibilitate.

Una dintre tehnicile de monitorizare automată a hemoculturilor folosește reflexia optică și constă dintr-o fotodiodă și o diodă ce emite lumină pentru a monitoriza cantitatea de CO_2 produsă în fiecare flacon de hemocultură, din 10 în 10 minute, prin intermediul unui senzor încorporat în fiecare flacon. Fiecare măsurare a reflexiei este apoi stocată în memoria computerului, iar atunci când survine o modificare adecvată a reflexiei este alertat laboratorul clinic, prin alarmă audio sau vizuală, asupra prezenței unei culturi pozitive. Scanarea continuă a flacoanelor folosite în acest sistem necesită un timp de detectare mai scurt, cu avantajul concomitent al unei

raportări precoce a culturilor pozitive, iar procedura de monitorizare neinvazivă scade probabilitatea contaminării laboratorului.

Sistemele automatizate au fost aplicate și pentru detectarea creșterii microbiene în alte eșantioane decât sângele, ca de exemplu lichidul peritoneal și alte lichide normal sterile. De asemenea, speciile de *Mycobacterium* pot fi detectate prin anumite sisteme automatizate, dacă se folosesc medii de cultură adecvate.

DETECTAREA AGENȚILOR PATOGENI PRIN METODE SEROLOGICE Măsurarea anticorpilor serici furnizează un marker indirect al infecției curente sau anterioare cu un agent viral sau cu alți patogeni, inclusiv *Brucella*, *Legionella*, *Rickettsia* și *Chlamydia*. Semnalele biologice sunt de obicei fie anticorpii IgM, fie cei IgG îndreptați împotriva antigenelor de suprafață. În cadrul sistemelor de detectare sunt incluse cele folosite pentru antigene bacteriene (reacția de aglutinare, imunofluorescența și EIA) precum și sisteme de detectare unică cum sunt inhibarea hemolizei și fixarea complementului. În general, metodele serologice fac parte din două categorii: teste care determină nivelul anticorpilor protectori și măsurători ale modificării titrurilor de anticorpi ca o metodă de detectare a infecției curente. Evidențierea unui răspuns ce constă în producerea de anticorpi ca măsură a imunității prezente este importantă pentru agenții virali cum ar fi virusul rubeolei și virusul varicelo-zosterian; testele care urmăresc acest lucru folosesc în mod normal una sau două diluții de ser pentru o determinare calitativă a nivelurilor de anticorpi protectori. Testele serologice cantitative pentru detectarea creșterii titrurilor de anticorpi utilizează frecvent eșantioane perechi de ser obținute la interval de 10-14 zile (faza acută și faza de convalescență). Deoarece faza de incubație, înainte ca simptomele să fie observate, poate fi suficient de lungă pentru a permite apariția unui răspuns al organismului prin formarea de anticorpi, evidențierea doar a anticorpilor de fază acută deseori nu este suficientă pentru stabilirea diagnosticului de infecție acută în opoziție cu expunerea din trecut. În aceste circumstanțe, depistarea anticorpilor IgM poate fi utilă pentru a evidenția un răspuns precoce și acut al organismului. O creștere de 4 ori a titrului total de anticorpi sau a activității EIA între eșantioanele din faza acută și cea de convalescență este considerată de asemenea dovadă a infecției acute.

În cazul anumitor agenți virali, cum este virusul Epstein-Barr, anticorpii produși pot fi îndreptați împotriva unor antigene diferite, în timpul diferitelor faze ale infecției. Din acest motiv, în majoritatea laboratoarelor se fac teste pentru anticorpii îndreptați atât asupra antigenelor capsidei virale, cât și asupra antigenelor asociate cu celulele gazdă recent infectate, pentru a determina stadiul infecției.

BIBLIOGRAFIE

Collins ML et al: Preparation and characterization of RNA standards for use in quantitative branched DNA hybridization assays. Anal Biochem 226:120, 1995

Halonnen P et al: Detection of enteroviruses and rhinoviruses in clinical specimens by PCR and liquid-phase hybridization. J Clin Microbiol 33:648, 1995

Hermann JE: Immunoassays for the diagnosis of infectious diseases, in *Manual of Clinical Microbiology*, 6th ed, P Murray et al (eds). Washington, American Society for Microbiology, 1995

Miller JM et al: Specimen collection, transport and storage, in *Manual of Clinical Microbiology*, 6th ed, B Murray et al (eds). Washington, American Society for Microbiology, 1995

Pfyffer GE et al: Diagnostic performance of amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test with cerebrospinal fluid, other nonrespiratory and respiratory specimens. J Clin Microbiol 34:834, 1996

Podzorski RP et al: Molecular detection and identification of microorganisms, in *Manual of Clinical Microbiology*, 6th ed, P Murray et al (eds). Washington, Americal Society for Microbiology, 1995

Schochetman G et al: Polymerase chain reaction. J Infect Dis 158:1154, 1988

Wilson ML: General principles of specimen collection and transport. Clin Infect Dis 22:766, 1996

122

Gerald T. Keusch, Kenneth J. Bart

PRINCIPIILE IMUNIZĂRII ȘI FOLOSIREA VACCINURILOR

Majoritatea oamenilor își trăiesc viața ignorând certitudinea propriei morți. Poate aceasta explică de ce proverbul „un gram de prevedere valorează cât un kilogram de tratament“ cântărește atât de puțin în comportamentul nostru zilnic. Acest lucru este cu siguranță adevărat în rândul adulților, dar chiar și atunci când se pune problema să acționeze pentru a-și proteja generațiile tinere, oamenii sunt capabili fie să ignore mortalitatea potențială a copiilor lor, în țările dezvoltate, fie să accepte certitudinea deceselor infantile, în țările în curs de dezvoltare. În ambele situații ei eșuează prea des în căutarea și solicitarea celor mai bune măsuri de prevenire disponibile. Cu excepția cazurilor când este reglementată prin lege, în prima situație, sau furnizată de către organizații sau guverne binevoitoare, în cea de-a doua, invariabil, imunizarea universală nu va reuși să-și atingă scopul. Constrângerea și bunăvoința, se pare, sunt două componente esențiale ale imunizării.

Oricum, integrarea practicilor de imunizare (o componentă majoră a prevenirii primare a bolilor) în rutina serviciilor de îngrijire a sănătății, a reușit să țină sub control o proporție substanțială din bolile și mortalitatea care au bântuit Statele Unite în timpul primei jumătăți a secolului douăzeci (tabelul 122-1). Pentru societatea de azi imunizarea reprezintă unul dintre mijloacele cele mai eficiente, din punctul de vedere al raportului cost-eficiență, în prevenirea bolilor infecțioase severe. Pentru fiecare dolar cheltuit, vaccinul difteric/tetanic/pertusis (DTP) economisește 29 de dolari, vaccinul rujeolă/oreion/rubeolă (ROR) economisește 21 de dolari, vaccinul poliomielitic trivalent oral (VPO) economisește 6 dolari, vaccinul varicelei economisește 5 dolari și vaccinul *Haemophilus influenzae* tip B (Hib) economisește 2 dolari. În prezent, mai mult de 50 de produse biologice au licență pentru a fi folosite în Statele Unite și 6 vaccinuri (12 antigene) sunt folosite pentru imunizarea de rutină a generației tinere, incluzând vaccinurile diftero-tetano-pertussis acelular (DTaP), polio trivalent, rujeolic-oreionic-rubeolic (ROR), vaccinul anti *Haemophilus influenzae* tip b (Hib), cel antihepatitic B și cel varicelic. Cinci vaccinuri sunt proiectate pentru folosirea de rutină la adulți, incluzând anatoxinele adsorbite tetano-difterică (Td), virusul hepatitei B, virusul gripal, polizaharidul pneumococic polivalent și

Tabelul 122-1

Modificări ale incidenței bolilor ce pot fi prevenite prin vaccinuri, în Statele Unite

Boala	Vârful incidenței An	Vârful incidenței Numărul cazurilor	Numărul cazurilor în 1995[a]	Scăderea de la valoarea maximă din 1995 (%)
Difterie	1921	206.939	0	100,00
Rujeolă	1941	894.134	288	99,97
Oreion	1968	152.209	840	99,45
Pertussis	1934	265.269	4.315	98,37
Poliomielită	1952	21.269	0[b]	100,00
Rubeolă	1969	57.686	146	99,75
Sindromul rubeolei congenitale	1965	20.000[c]	7	99,97
Tetanos[d]	1923	1560	43	97,24
Haemophilus influenzae tip b[e]	–	20.000[f]	270	98,65

[a] Provizoriu
[b] Proiectate a fi 5-10 cazuri asociate vaccinurilor
[c] Estimate
[d] Toate vârstele
[e] Boala invazivă, copii < 5 ani
[f] Nu au fost înregistrate înainte de 1991; este estimată incidența anuală, pentru toate vârstele, înainte de era vaccinurilor.

Sursa: Centrele pentru Profilaxia și Controlul Bolilor

vaccinul varicelei. Unele preparate au indicație de uz special (de ex.: vaccinul hepatitei A pentru turiști). Din păcate, vaccinurile pentru patogenii eucariotici (protozoare și helminți), care afectează un număr mare de persoane în întreaga lume, sunt dificil de obținut și rămân doar o speranță pentru viitor.

IMPACTUL IMUNIZĂRII Folosirea adecvată, din punct de vedere epidemiologic, a vaccinurilor a avut ca rezultat eradicarea globală a variolei, eradicarea virtuală a poliomielitei în America, eliminarea aproape completă a sindromului rubeolei congenitale, tetanosului și difteriei și o reducere impresionantă a tusei convulsive, rubeolei, rujeolei și oreionului în Statele Unite. Figura 122-1 arată efectul vaccinării asupra meningitei cu *H. influenzae* tip b. Vaccinurile Hib conjugate au exercitat, în special, o influență remarcabilă asupra infecției invazive cu *Haemophilus*, probabil datorită faptului că ele reduc portajul nasofaringian de *H. influenzae* și induc protecția înainte de perioada de maximă vulnerabilitate, în copilărie.

DEFINIȚII Termenii de *vaccinare* și *imunizare* sunt folosiți deseori ca termeni interschimbabili; oricum, primul denotă numai administrarea unui vaccin sau unei anatoxine, în timp ce ultimul descrie procesul de inducere sau furnizare a imunității prin orice mijloace, fie măsuri active, fie măsuri pasive. Astfel, vaccinarea nu garantează imunizarea. *Imunizarea activă* se referă la inducerea apărărilor imune prin administrarea de antigene într-o formă corespunzătoare, în timp ce *imunizarea pasivă* implică furnizarea de protecție temporară prin administrarea de substanțe imune produse exogen. Astfel, agenții de imunizare includ vaccinuri, anatoxine și preparate imunoglobulinice (Ig) ce conțin anticorpi de la donatori umani sau animali (tabelul 122-2).

PRINCIPIILE IMUNIZĂRII Inducerea artificială a imunității urmează îndeaproape două principii bine testate ale naturii. Prima, imunizarea activă, poate fi urmărită în timp cel puțin până la Tucidide, care a observat că persoanele ce au supraviețuit unei epidemii de ciumă în Atena au fost apoi cruțate în timpul izbucnirilor ulterioare ale aceleiași boli. A doua, imunizarea pasivă, este și ea un proces natural, de exemplu transmiterea transplacentară de anticorpi materni către făt, care furnizează protecție împotriva diferitelor boli în timpul primelor luni de viață. Folosind cele două metode împreună se poate produce un efect complementar (de ex.: vaccinul HBV plus imunoglobulina hepatitei B) sau se poate interfera de fapt cu dezvoltarea imunității (de ex.: când vaccinul rujeolic

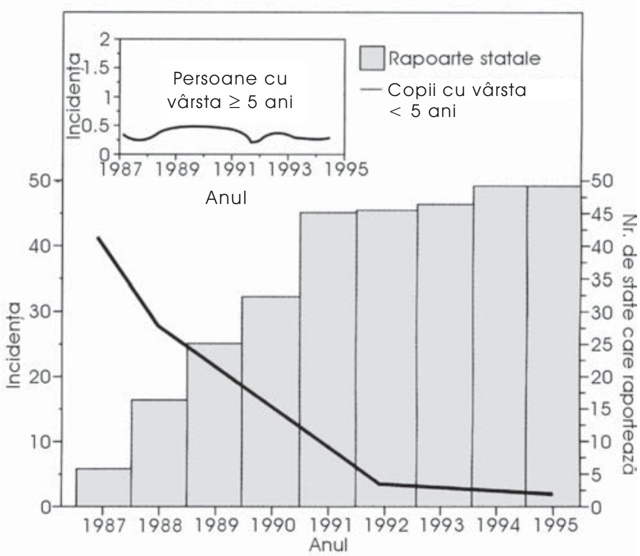


FIGURA 122-1 Rata incidenței bolii invazive cu *Haemophilus influenzae* la 100.000 copii < 5 ani și numărul de state care au raportat la CDC sistemul de supraveghere al *H. influenzae*. Imaginea inserată arată rata de incidență printre persoanele ≥5 ani. Din cauză că un număr mic de state au raportat rezultatele supravegherii între 1987-1990, ratele acestor ani au fost ajustate pe baza populației S.U.A. din 1990 (*de la Centrele pentru Profilaxia și Controlul Bolilor*).

Tabelul 122-2

Definițiile agenților imunizanți

Termenul	Definiție
Vaccin	O suspensie de microorganisme vii atenuate sau omorâte sau porțiuni antigenice ale acestora, administrate unei gazde potențiale pentru a induce imunitate și a preveni boala.
Anatoxină	O toxină bacteriană modificată care a fost făcută netoxică, dar își menține capacitatea de a stimula formarea de antitoxină.
Imunoglobulină	O soluție ce conține anticorpi derivată din sângele uman și obținută prin fracționarea la rece cu etanol a unor mari cantități de plasmă, folosită în primul rând pentru menținerea imunității la persoanele imunodeficiente sau pentru imunizarea pasivă; sunt disponibile preparate intramusculare și intravenoase.
Antitoxină	Un anticorp derivat din serul animalelor după stimularea cu antigeni specifici și folosit pentru a furniza imunitate pasivă.

se administrează la 6 săptămâni după imunoglobulină). În funcție de existența mai multor specii sau serotipuri pentru un organism, de existența antigenilor protectori, comuni sau de reacție încrucișată, un vaccin specific poate induce protecție împotriva tuturor formelor reprezentative ale unui agent infecțios sau numai împotriva tulpinii imunizante. Una din virtuțile intrinsece ale vaccinurilor cu microorganisme întregi este că ele pot conține toți antigenii protectivi de apărare ai organismului. Aceasta este totodată problema inerentă unor astfel de vaccinuri: posibilitatea de reacții adverse la materialele care nu sunt necesare, prezente în amestec. Deoarece răspunsul imun la antigenii specifici este controlat genetic, nu poate fi așteptat un răspuns identic la același vaccin din partea tuturor persoanelor vaccinate.

ABORDAREA IMUNITĂȚII ACTIVE Principalele modalități de imunizare activă sunt (1) folosirea de agenți infecțioși vii, în general atenuați (de exemplu rujeola) și (2) folosirea de agenți inactivi, a extractelor sau toxinelor detoxifiate, pe care le conțin sau a antigenelor specifice obținute prin recombinare genetică (de ex. virusul hepatitei B). Pentru multe boli (poliomielita, gripa) sunt folosite ambele modalități. Se crede că vaccinurile cu microorganisme vii atenuate ar induce un răspuns imunologic mai apropiat de cel rezultat în urma infecției naturale comparativ cu răspunsul indus de vaccinurile cu germeni omorâți. Vaccinurile cu microorganisme inactive sau omorâte, disponibile în mod curent, constau în microorganisme întregi inactivate (de ex. vaccinul ciumei), exotoxine proteice detoxificate (anatoxina tetanică), antigene proteice recombinate (vaccinul anti-hepatită B) sau antigeni carbohidratați, fie ca material capsular purificat solubil (polizaharidele din *Streptococcus pneumoniae*), fie conjugați cu un transportor proteic (polizaharidele din *H. influenzae* tip b conjugate cu anatoxina difterică sau tetanică).

ABORDAREA IMUNIZĂRII PASIVE Imunizarea pasivă este în general folosită pentru a furniza imunitate temporară unui subiect neimunizat expus la o boală infecțioasă, atunci când imunizarea activă fie nu este disponibilă (de ex. infecția cu virus citomegalic), fie nu s-a efectuat înainte de expunere (rabia). Imunizarea pasivă este folosită în anumite boli asociate cu toxine (de ex. rabia), în cazul anumitor mușcături (șarpe și păianjen) și ca imunosupresie specifică – de ex. imunoglobulina Rho (D) – sau nespecifică (globulina antilimfocitară).

În imunizarea pasivă se folosesc trei tipuri de preparate: (1) imunoglobulina serică umană standard pentru uz general (de ex. gamaglobulina) administrată intramuscular sau intravenos, (2) imunoglobuline serice speciale cu un conținut cunoscut de anticorpi împotriva unor agenți specifici (imuno-

globulina anti-hepatită B sau varicela-zoster) și (3) seruri și antitoxine animale.

CALEA DE ADMINISTRARE Calea de administrare determină, parțial, rapiditatea și natura răspunsului imun la vaccinuri. Vaccinurile se pot administra oral, intranazal, intradermic, subcutanat și intramuscular. Vaccinurile administrate parenteral pot să nu inducă apariția de IgA secretorii de mucoasă, iar imunizarea pe calea mucoaselor poate sau nu să inducă un bun răspuns sistemic. Vaccinurile trebuie administrate pe o cale cunoscută a fi sigură și însoțită de imunizare. De exemplu, administrarea vaccinului HBV în mușchiul gluteal față de mușchiul deltoid adesea nu induce un răspuns minim adecvat, pe când administrarea subcutanată față de cea intramusculară a DTP crește riscul reacțiilor adverse.

VÂRSTA Vârsta indivizilor influențează răspunsul la vaccinuri și de aceea programele recomandate pentru imunizare se bazează pe răspunsul în funcție de vârstă și datele empirice observate clinic. Prezența unor niveluri înalte de anticorpi materni și/sau imaturitatea sistemului imun în primele luni de viață influențează negativ răspunsul imun inițial la unii antigeni (de ex.: vaccinul rujeolic, dar nu și vaccinul HBV). La bătrâni răspunsurile la vaccinuri pot diminua datorită declinului natural al sistemului imun. Prin urmare, pot fi necesare cantități mai mari de antigen pentru a produce răspunsul dorit (de ex. gripa).

POTENȚAREA ADJUVANTĂ Răspunsul imun la unii antigeni este potențat de adăugarea de adjuvanți cum ar fi sărurile de aluminiu sau, în cazul polizaharidelor (de ex. oligozaharidul poliribozil fosfat al lui *Haemophylus influenzae* tip b), de conjugarea covalentă cu o peptidă. Adjuvanții, stimulatori nespecifici ai răspunsului imun, sunt folosiți împreună cu produse inactivate cum ar fi anatoxinele difterică și tetanică și vaccinurile pertussis acelular (aP) și hepatitic B. Mecanismul prin care adjuvantul crește antigenicitatea nu este bine definit, dar poate fi legat de conferirea unei forme particulare antigenilor solubili, de capacitatea de a mobiliza fagocitele la locul depozitării antigenului și de eliberarea încetinită a antigenilor, care prelungește stimularea răspunsului imun.

RĂSPUNSUL IMUN Deși mulți constituenți ai microorganismelor infectante, precum și produșii lor, cum ar fi exotoxinele, sunt sau pot fi antigenice, doar un număr limitat stimulează un răspuns minim protector. Sistemul imun este complex și compoziția și prezentarea antigenului este critică pentru stimularea răspunsul imun dorit.

Răspunsul primar În răspunsul primar la un antigen din vaccin, o perioadă de latență aparentă de câteva zile precedă detectarea imunității umorale sau a celei mediate celular, deși răspunsul imun este declanșat de contactul dintre antigen și sistemul imun. Anticorpii circulanți apar după 7-10 zile. Răspunsul prin imunoglobuline este, de asemenea, în continuă schimbare. Cel mai precoce apar anticorpi IgM care, în general, au o afinitate mică pentru antigene, în timp ce anticorpii IgG apar mai tardiv și au o afinitate crescută. Pentru antigenele „dependente de timus", limfocitele T helper controlează schimbarea IgM în IgG. Unii indivizi nu prezintă un răspuns minim, chiar și atunci când au contacte repetate cu un antigen dintr-un vaccin, probabil pentru că le lipsesc determinanții complexului major de histocompatibilitate, necesari pentru recunoașterea antigenului. Această situație este cunoscută ca *eșec primar la vaccin*.

Răspunsul secundar Creșterea răspunsului umoral sau a celui mediat celular este determinată de a doua expunere la același antigen. Acest răspuns secundar apare rapid, de obicei în 4-5 zile, și determină titruri crescute de anticorpi IgG. Răspunsul secundar depinde de memoria imunologică și se caracterizează printr-o proliferare marcată a limfocitelor B ce produc anticorpi și/sau a celulelor T efectoare. Vaccinurile polizaharidice, cum sunt cele pentru *S. pneumoniae*, determină un răspuns imun care este independent de celulele T și nu poate fi crescut prin administrări repetate. Legarea polizaharidelor de proteine modifică acest vaccin într-unul cu antigene dependente de celulele T care produc memorie imunologică și un răspuns secundar la revaccinare. Deși nivelurile de anticorpi induse de vaccinuri pot scădea cu timpul (*eșec secundar la vaccin*), revaccinarea sau expunerea la microorganism poate produce un răspuns secundar protector rapid, ce constă în apariția anticorpului IgG însoțită sau nu de apariția IgM. Acest *răspuns anamnestic* indică persistența imunității. Absența anticorpilor titrabili nu înseamnă neapărat că individul nu este protejat. În plus, simpla prezență a anticorpilor titrabili după administrarea unor vaccinuri și anatoxine nu este urmată de protecție clinică. Un nivel minim al anticorpilor circulanți se știe că este necesar pentru protecția împotriva unor boli (de ex.: 0,01 ui/ml pentru antitoxina tetanică).

Reacții de hipersensibilitate Independent de producția de anticorpi, stimularea sistemului imun prin vaccinare poate produce răspunsuri neprevăzute, în special reacții de hipersensibilitate. În trecut, vaccinul rujeolic cu germeni omorâți inducea o imunitate umorală incompletă și o hipersensibilitate mediată celular ce avea ca urmare dezvoltarea unui sindrom rujeolic atipic la unii copii după expunere ulterioară; totuși, acest tip de vaccin nu a fost utilizat mult timp.

Imunitatea la nivelul mucoaselor Unii agenți patogeni se limitează și se pot replica numai la nivelul suprafețelor mucoase (de ex. *Vibrio cholerae*), în timp ce alții străbat mucoasa și apoi se replică (de ex. poliovirusul, virusurile rubeolei și gripei). La nivelul mucoasei aceste organisme induc apariția IgA secretorii. Inducerea formării IgA prin vaccinuri poate fi o cale eficientă de a bloca pașii esențiali ai patogenezei, fie pentru organismele limitate strict la mucoasă, fie pentru cele care invadează sistemic gazda, traversând suprafețele mucoase.

Măsurarea răspunsului imun Răspunsurile imune la vaccinuri sunt deseori apreciate prin concentrația anticorpilor specifici în ser. Deoarece seroconversia servește ca indicator sigur al unui răspuns imun, ea măsoară numai un parametru imunologic și nu indică neapărat protecția. Dezvoltarea anticorpilor circulanți după imunizare se corelează deseori direct cu protecția clinică (de ex. rujeola sau rubeola). Unele răspunsuri pot să nu reflecte ele însele imunitatea, dar pot fi asociate într-un grad suficient cu protecția, pentru a rămâne o măsură aproximativ utilă (de ex. anticorpii serici vibriocizi în holeră).

IMUNITATEA COLECTIVĂ Nu este necesară imunizarea fiecărei persoane pentru a opri transmiterea unui agent infecțios în cadrul unei colectivități. Pentru acele microorganisme care depind de transmiterea directă, de la persoană la persoană, poate exista o prevalență determinabilă a imunității în populația dată, unde devine dificil pentru microorganism să circule și să atingă noi indivizi susceptibili. Această prevalență este numită *imunitate colectivă* și ea permite ca scopurile imunizării să fie convertite de la nevoia de a imuniza fiecare persoană din cadrul comunității la un scop populațional, în care ținta este de a imuniza un procent minim specific de persoane supuse riscului. Imunitatea colectivă se poate pierde când indivizii refuză să fie imunizați (cum s-a întâmplat cu tusea convulsivă în Marea Britanie și Japonia în anii '70, din cauza îngrijorării pentru reacțiile severe ale vaccinării care depășeau teama de boala însăși) sau când imunitatea scade (ca în difterie în noile state independente ale fostei Uniuni Sovietice). În ambele situații, pierderea imunității colective a dus la redobândirea susceptibilității la contactele ulterioare cu microorganismul, având ca rezultat transmiterea infecției în comunitate și îmbolnăviri semnificative.

POPULAȚIILE ȚINTĂ ȘI MOMENTUL IMUNIZĂRII Pentru bolile obișnuite și foarte contagioase ale copilăriei, cum este rujeola, populația țintă este reprezentată de toate persoanele susceptibile, iar momentul imunizării este cât mai

devreme posibil în viață. Oricum, diferențele epidemiologice pentru rujeolă în diferite locuri dictează strategiile diferite de imunizare. În lumea industrializată imunizarea cu vaccin cu virus viu la vârsta de 15 luni a devenit o regulă, deoarece vaccinul protejează mai mult de 95% din cei imunizați la această vârstă și există o morbiditate/mortalitate prin rujeolă mică în rândul copiilor foarte mici. În contrast, în țările în curs de dezvoltare rujeola are o proporție semnificativă de decese la copiii foarte mici. Aceasta a dus la dorința de a se efectua imunizări copiilor în primele luni de viață, în scopul de a reduce perioada de vulnerabilitate dintre scăderea rapidă a anticorpilor materni după 4-6 luni și imunitatea activă indusă prin vaccinare.

H. influenzae tip b este cauza principală de meningită, epiglotită și pneumonie în prima copilărie. La fel ca și rujeola, majoritatea cazurilor severe apar în prima copilărie, incidența lor crescând foarte mult după dispariția anticorpilor materni. În contrast cu vaccinul antirujeolic, eșecul primar al vaccinului anti-*H. influenzae* în timpul copilăriei se datorează mai mult incapacității legate de vârstă de a răspunde la antigeni polizaharidici. Pentru a învinge acest deficit înnăscut, polizaharidul protector a fost cuplat cu o proteină, pentru a-l transforma într-un antigen dependent de celulele T la care pot să răspundă copiii mici.

În unele boli, cum ar fi rubeola, infecția este o amenințare în primul rând pentru făt, în timp ce la sugari și copii nu există riscul îmbolnăvirilor grave. Având în vedere riscul fetal, imunizarea tuturor femeilor de vârstă reproductivă, înainte de a rămâne *însărcinate*, ar fi o strategie ideală. Datorită dificultăților de a ajunge în mod sistematic la toate adolescentele și femeile tinere și de a asigura protecția cât mai multor femei posibil, componenta rubeolei este inclusă în vaccinuri combinate, cum este vaccinul rujeolă/oreion/rubeolă (ROR) ce se administrează la sugari.

Unele vaccinuri sunt folosite acum în primul rând pentru adulți, de ex. vaccinul împotriva virusului gripal și vaccinul polizaharidic polivalent pneumococic pentru prevenirea deceselor prin pneumonie la bătrâni. Ele sunt, din păcate, puțin folosite, în mare parte din cauză că doctorii și pacienții din grupul țintă, altfel sănătoși, ignoră indicația și, parțial, deoarece există o tendință de a se considera prevenirea prin vaccinuri o strategie pentru copii. În plus, vaccinul polizaharidic pneumococic este recomandat copiilor în vârstă de peste doi ani, care sunt supuși riscului infecției pneumococice severe, care amenință viața, cum sunt cei cu siclemie, asplenism (funcțional sau anatomic), insuficiență renală cu sindrom nefrotic, pierderi de lichid cefalorahidian și cei infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau cei cu alte boli imunosupresive.

DEZVOLTAREA VACCINURILOR

IMPEDIMENTE BIOLOGICE Fiecare din vaccinurile menționate anterior ilustrează problemele tehnice majore ce trebuie învinse în dezvoltarea vaccinărilor. Astfel, virusul gripal, caracterizat biologic prin variația sa antigenică, formează periodic o nouă versiune antigenică, putând produce pandemii globale pentru care un nou vaccin trebuie inventat, produs și distribuit rapid. În contrast cu circulația unui singur tip antigenic major de virus gripal A la un moment dat, mai multe serotipuri prevalente de polizaharide pneumococice sunt în circulație tot timpul. Datorită faptului că imunitatea față de pneumococ este specifică serotipului, un individ este susceptibil la toate serotipurile pentru care îi lipsesc anticorpii. Realitatea protecției specifice serotipului este un motiv pentru care a fost mai dificil să se dezvolte un vaccin pneumococic eficient decât a fost să se dezvolte un vaccin pentru *H. influenzae*, la care aproape toate bolile severe sunt legate de un singur serotip capsular, tipul b. Pentru a depăși această problemă, vaccinul pneumococic include 23 de polizaharide, ceea ce reprezintă 80% din serotipurile virulente întâlnite în mod obișnuit în S.U.A. Din nefericire, unele polizaharide de serotip sunt puțin imunogene, iar indivizii imunizați vor rămâne susceptibili la serotipurile excluse din vaccin.

STRATEGII PENTRU DEZVOLTAREA VACCINURILOR Dezvoltarea vaccinurilor depinde de aplicarea sistematică a strategiei în patru faze: (1) studii pe animale pentru identificarea unui antigen protector, (2) determinarea modului eficient de prezentare către sistemul imun, (3) determinarea siguranței și a imunogenicității preparatului în populații umane restrânse și apoi generalizat pentru orice grupă de vârstă și (4) evaluarea siguranței și eficienței în populația țintă. Fiecare dintre acești pași este simplu teoretic, dar dificil de executat, nu în ultimul rând din cauză că sunt necesare studii clinice de evaluare a siguranței și eficienței, eșecul la orice nivel oprind evoluția procesului. Totuși, în 1995 mai mult de 190 de vaccinuri noi au fost studiate, din care doar 5 au fost aprobate în Statele Unite. Progresele din imunologie ne-au învățat multe despre organizarea și funcționarea sistemului imun (vezi capitolul 305); de asemenea ne-au învățat că sistemul imun este complicat și că detaliile compoziției antigenului și prezentarea lui sunt esențiale în stimularea răspunsului imun dorit.

În dezvoltarea vaccinurilor, studiile inițiale sunt în mod obișnuit executate pe modele animale, dacă este posibil, pentru a demonstra producerea răspunsului imun, capacitatea de protecție a gazdei și relativa lor siguranță. În final, vaccinurile umane trebuie testate pe oameni. Când datele inițiale obținute in vitro și pe animale sunt promițătoare, se administrează doze progresive de vaccin unui număr mic de oameni pentru a evalua răspunsul, doza optimă și siguranța lui. Apoi se efectuează studii clinice asupra unui număr mare de oameni pentru a demonstra eficiența vaccinului, adesea pe voluntari informați care sunt provocați cu o tulpină virulentă. După studii clinice pe acest lot, care implică tipic 1.000-10.000 de vaccinări, poate fi solicitată eliberarea licenței. Oricum, datorită numărului limitat de cazuri nu ne putem aștepta ca aceste studii să detecteze efectele adverse rare. Totuși, acordarea licenței nu garantează că un vaccin nou este complet sigur, după licență fiind necesară monitorizarea eficienței și documentarea apariției reacțiilor adverse rare.

Dezvoltarea vaccinurilor merge dincolo de tehnologie și dezvăluie principii de urmărit, cum ar fi costurile de dezvoltare, responsabilitățile și asigurările fabricanților, perceperea nevoilor de sănătate publică și posibilitatea ca produsul să fie folosit sau vândut. Dat fiind nivelul științific complex necesar, costurile de dezvoltare ale vaccinurilor sunt mari și succesul este nesigur, adăugând un risc în plus deciziei de dezvoltare. Din păcate o implicație sigură a incertitudinii din dezvoltarea vaccinurilor este costul ridicat. În plus, în Statele Unite nu s-a realizat încă o distribuire rațională a costurilor între sectorul public și cel privat.

FORMULAREA VACCINURILOR Studiile de imunologie clinică au arătat că antigenii vii sau morți nu induc în mod obligatoriu același răspuns imun și că necesarul pentru imunitatea protectivă diferă de la un organism la altul. Înțelegerea acestor lucruri, împreună cu perfecționarea conceptelor epidemiologice privind imunizările, au schimbat strategia de dezvoltare a vaccinurilor. Acum scopul nu este numai de a selecta antigenii corecți, dar și de a ne asigura că vaccinul va avea ca rezultat tipul de răspuns imun necesar pentru protecție, fie prin activarea macrofagelor mediată de celule T, fie prin generarea de celule T citotoxice, prin generarea unor IgA secretorii mediate de celulele B sau a unui subtip particular de IgG ca răspuns la un fragment polizaharidic specific.

Vaccinurile vii se compun din microorganisme selectate sau modificate genetic pentru a deveni lipsite de virulență sau foarte atenuate, dar rămânând încă imunogene. Ca efect se așteaptă ca acești antigeni să determine o boală subclinică

ce mimează infecția naturală, cu excepția faptului că lipsesc manifestările clinice. Ele au avantajul de a se replica in vivo, ceea ce crește încărcătura antigenică prezentată sistemului imun al gazdei; ele prezintă o diversitate de antigeni capabili să învingă restricțiile imunogenetice ale unor gazde; ele pot ajunge în zone adecvate pentru inducerea imunității protectoare; de asemenea, ele pot produce in vivo importanți antigeni care nu sunt exprimați eficient in vitro.

În contrast, în cazul vaccinurilor cu bacterii omorâte se va produce imunizarea numai față de încărcătura antigenică și de determinanții antigenici specifici prezentați. În plus, aceste preparate eșuează în obținerea imunității mucoaselor, mediată prin IgA, din moment ce le lipsește un sistem eficient prin care să fie livrate celulelor locale ce procesează antigenul, cum este cel din organismele vii și, cu excepția antigenilor polizaharidici puri, aproape totdeauna sunt necesare multiple expuneri pentru a induce răspunsuri eficiente. Vaccinurile cu microorganisme omorâte pot fi însă extrem de eficiente. De exemplu, pentru hepatita A există o formulă de vaccin neviabil care este aproape 100% eficient în inducerea imunității protectoare.

În ciuda acestor avantaje, vaccinurile cu germeni vii nu sunt totdeauna tipul preferat. De exemplu, vaccinul polio viu oral (VPO) este contraindicat la copiii cu boli cu imunodeficiențe și la adulții ce vin în contact cu ei. În plus, chiar dacă vaccinul antipolio cu virus omorât nu imunizează complet intestinul, nu poate reduce circulația tipurilor sălbatice de virus polio și nici imuniza contacții celor vaccinați, acest vaccin este preferat pentru imunizarea adulților când nu este necesară protecția de urgență, din cauza riscului crescut de poliomielită asociată vaccinului, pe care-l posedă VPO viu. De asemenea, nu există nici un risc de apariție a poliomielitei cu tulpini vaccinale. În unele situații, un program combinat de vaccin polio cu virus viu și omorât poate fi cel mai rațional, iar această strategie este în prezent evaluată.

Pentru a crea un vaccin utilizabil sunt necesari alți constituenți în afara antigenilor (tabelul 122-3). Acești constituenți pot influența imunogenicitatea, eficiența și siguranța vaccinului și determină succesul unei formule asupra alteia.

PRODUCEREA VACCINURILOR Ca produse ce se administrează oamenilor sănătoși și pentru prevenirea bolilor, vaccinurile trebuie să îndeplinească o cerință specială și anume de a fi nu numai eficiente ci și lipsite de capacitatea de a face rău. În Statele Unite, asigurarea acestei cerințe este responsabilitatea producătorului. Standardele de fabricare a produselor biologice (controlul calității) sunt reglate și supervizate de Food and Drug Administration (Administrația pentru Alimente și Medicamente). Este necesară dovada siguranței, eficienței, sterilității și purității produselor înainte de autorizare și sterilitatea și puritatea sunt monitorizate continuu pentru toate loturile de vaccinuri după licență. Studiile ulterioare ale siguranței (studii de faza a IV-a) fac parte din controalele regulate de rutină. În rare ocazii s-au înregistrat eșecuri fie în producerea în bune condiții, fie în asigurarea calității; de exemplu, utilizarea vaccinurilor polio Salk incomplet ucise, în 1955, a determinat o izbucnire a poliomielitei la aproape 200 de persoane care au primit vaccinul și contacții lor. Producția neregulată și necontrolată a vaccinurilor în țările în curs de dezvoltare a dus uneori la eliberarea și folosirea de produși inactivi care nu au reușit să furnizeze imunitatea protectoare așteptată.

Tabelul 122-3

Constituenții vaccinurilor

Constituenții	**Exemple/Scop**
Conservanți, stabilizatori, antibiotice	Aceste componente se folosesc pentru a preveni degradarea vaccinului înainte de utilizare, pentru a inhiba sau preveni creșterea bacteriană sau pentru a stabiliza antigenul. Oricare dintre acești aditivi poate determina reacții alergice.
Adjuvanți	În unele vaccinuri se folosește o sare de aluminiu pentru a mări răspunsul imun (de ex: anatoxine, vaccinul hepatitei B).
Lichid de suspensie	Lichidele de suspensie pot fi: apă sterilă, ser fiziologic, soluție tampon sau lichide mai complexe derivate din mediul de creștere sau sistemul biologic în care se produce antigenul (de ex.: antigeni din ou, ingrediente ale culturilor celulare, proteine serice).

Altă problemă a producției de vaccinuri s-a ivit în mod neașteptat în ultimul deceniu. Din mai multe motive, inclusiv costurile ridicate ale dezvoltării și perspectiva unui profit mult mai mare investind în alte produse, numărul producătorilor de vaccinuri din Statele Unite a scăzut, iar costurile pentru unele vaccinuri de bază administrate în copilărie au crescut. De aceea, există o preocupare legitimă pentru a face disponibile în viitor aceste produse biologice esențiale, de uz național. În plus, stabilirea prețului în sectorul privat al industriei farmaceutice poate avea un impact major asupra folosirii vaccinurilor. Această situație a stimulat o inițiativă de creștere a implicării publice în suplimentarea vaccinului la indivizii pentru care prețul este o problemă (ca în „Programul de vaccinare a copiilor“ discutat mai jos), ca și în furnizarea vaccinurilor omise și în negocierea prețurilor cu industria producătoare.

ADMINISTRAREA VACCINURILOR Asistenții medicali ce administrează vaccinurile trebuie să ia precauțiile necesare pentru a minimaliza riscul de răspândire a bolii. Ei trebuie să fie imunizați împotriva hepatitei B, rujeolei, rubeolei, gripei și varicelei și trebuie să-și spele mâinile înainte de a vedea orice nou pacient. Seringile și acele pe care le folosesc pentru injecții trebuie să fie sterile și de preferat de unică folosință pentru a micșora riscul de contaminare. Diferite vaccinuri nu vor fi amestecate în aceeași seringă, numai dacă această practică nu este cumva specificată și aprobată de licență. Acele și seringile de unică folosință vor fi aruncate în locuri marcate, în containere rezistente la perforare, pentru a preveni înțeparea accidentală sau refolosirea.

Recenta adăugare a noilor vaccinuri injectabile individuale în planurile de imunizare a crescut preocuparea pentru administrarea a mai mult de patru injecții la o singură vizită. Dezvoltarea și utilizarea combinațiilor de vaccinuri intenționează să micșoreze această preocupare. Chiar atunci când sunt necesare mai multe injecții, cadrele medicale trebuie să facă orice efort pentru a administra toate vaccinurile indicate la fiecare vizită. Oriunde sistemele primare de îngrijire a sănătății sunt eficiente și asigură accesul majorității oamenilor la serviciile medicale, iar populația este educată asupra necesității și eficienței vaccinurilor, trebuie atinsă o rată înaltă de acoperire pentru imunitatea bazală, indiferent de calea de administrare a vaccinului sau de numărul de doze necesar. Dacă nu se acordă atenție infrastructurii necesare pentru urmărirea programelor de vaccinare cu doze multiple, rata de acoperire pentru doza a doua, a treia și de amplificare poate să scadă semnificativ.

UTILIZAREA VACCINURILOR

Recomandările pentru utilizarea vaccinurilor în Statele Unite sunt elaborate de mai multe grupuri și organizații. În încercarea de a stabili un singur program de imunizare a copiilor, Academia Americană de Pediatrie (AAP) și Comitetul de Avizare a Practicilor de Imunizare (ACIP) și-au reunit recomandările lor de vaccinare și această versiune reunită a fost aprobată de Academia Americană a Practicilor de Familie (AAFP). Aceste recomandări sunt rezultatul proceselor de colaborare dintre grupurile de recomandare, industria farmaceutică și FDA.

Vaccinurile recomandate în 1996 pentru folosirea de rutină la sugari, copii și adulți și cele de uz special sunt prezentate în tabelele 122-4 și respectiv, 122-5; și programele pentru imunizarea copiilor și adulților sunt ilustrate în figura 122-2 și tabelul 122-6. Recomandările privind calea de administrare, locul și doza de vaccin derivă din considerații teoretice, testele experimentale și din experiența clinică; devierile de la aceste recomandări pot avea ca rezultat o protecție inadecvată. Intervalele dintre doze, mai mari decât cele recomandate, nu diminuează răspunsul protector final ci doar îl întârzie. Nu este necesară reluarea de la început a unui program întrerupt sau adăugarea unei doze suplimentare. În contrast, vaccinurile administrate la intervale mai scurte decât cele recomandate pot avea ca rezultat răspunsuri ineficiente.

ÎNREGISTRAREA ȘI RAPORTAREA NECESARULUI Anumite aspecte ale utilizării vaccinurilor sunt dirijate de National Childhood Vaccine Injury Act (Documentul Național pentru Leziuni Datorate Vaccinărilor în Copilărie) (NCVIA) emis în 1986 (modificat în 1995). Conform acestui document, toate vaccinările copiilor trebuie să fie înregistrate de persoanele care se ocupă cu înregistrarea sănătății, în registrul medical permanent al copilului, incluzând data administrării, producătorul, numărul lotului și numele celui care administrează vaccinul. Sistemele și registrele de informație despre statusul imunizărilor de bază sunt în curs de elaborare pentru a ajuta publicul și utilizatorii particulari să-și conducă activitățile de imunizare și pentru a putea să aprecieze gradul de acoperire al imunizării, aceștia fiind nevoiți să aleagă dintre multiplele facilități medicale. Părinții trebuie să păstreze o înregistrare la zi a imunizării copiilor lor. NCVIA prevede să li explice părinților beneficiile și reacțiile posibile pe care le va avea copilul. Materialele educaționale ce anticipează informațiile necesare sunt disponibile la AAP sau la Centrele pentru Profilaxia și Controlul Bolilor (CDC).

VACCINURILE PENTRU UTILIZAREA DE RUTINĂ

Sugari și copii Programele de administrare a vaccinurilor recomandate la sugari și copii sunt prezentate în tabelul 122-4 și figura 122-2. Este o practică curentă ca toți copiii să primească, dacă nu există contraindicații, vaccinurile DTaP, polio, rujeolic/rubeolic/oreionic (ROR), vaccinul pentru *H. influenzae* tip b (Hib), pentru HBV și pentru varicelă. Patru doze de DTaP și *fie* patru doze de vaccin polio, constând din două doze de vaccin polio inactivat amplificat (VPI-a) urmate de două doze de VPO, *fie* patru doze de VPO sau de VPI-a, inclusiv o doză de rapel la vârsta de 4-6 ani, constituie o serie completă de vaccinare. Schema combinată VPI-a/VPO intenționează să reducă incidența poliomielitei asociate vaccinului. DTaP (Connaught, Tripedia) a fost aprobat prima dată în 1996 pentru prima imunizare a sugarilor. DTaP este în prezent preferat, deși DTP poate fi încă folosit. O doză de rapel se recomandă la vârsta de 4-6 ani. Formula pentru adulți, Td, este recomandată ulterior la fiecare 10 ani. O doză de vaccin ROR împreună cu vaccinul varicelei se recomandă la 15 luni. ROR este administrat din nou la intrarea în școală sau în liceu. Vaccinurile DTaP, ROR, varicelei, polio și Hib pot fi administrate simultan la vârsta de 15 luni, fără a crește procentul reacțiilor adverse sau a afecta răspunsul imun. Copiii nevaccinați care nu au un istoric sigur de varicelă trebuie să primească vaccinul varicelei înainte de vârsta adolescenței.

Adulți (tabelul 122-6) Toți adulții trebuie să fie imuni la difterie și tetanos. Dacă nu au fost imunizați anterior, adulții

Tabelul 122-4

Vaccinurile recomandate de rutină pentru sugari, copii și adulți

Vaccinul	Anul de licență	Tipul agentului imunizant	Anticorpi protectori	Calea de administrare	Eficacitate %	Reacții adverse
DT	1949	Anatoxină	Antitoxine neutralizante difterică și tetanică, ≥0,1 UI/ml fiecare	i.m.	D:95	Reacții locale
Td	1955				T:95	Hipersensibilitate la anatoxina tetanică
aP	1993	Antigen bacterian inactivat	Nu se cunosc	i.m.	80-90	Reacții locale reduse comparativ cu vaccinul din întregul microorganism; nu s-au raportat reacții serioase
	1996	Acelular (DTaP)				
Hib	1987	Polizaharide bacteriene legate de proteine	Anticorpi față de polizaharidul capsular, 0,15 μg/ml	i.m.	90	Câteva reacții locale; fără reacții serioase
HBV	1981	Antigen viral inactivat derivat din ser	Anticorpi față de antigenul de suprafață, 10 mUI/ml	i.m.	80-95	Foarte puține (? sindrom Guillain-Barré)
	1987	Antigen recombinat				
Gripa	1945	Virus inactivat sau componente virale	Anticorpi neutralizanți	i.m.	40-60	? Sindrom Guillain-Barré cu vaccinul gripal porcin
ROR	1971	Virușì vii	Anticorpi rujeolici neutralizanți, ≥200 UI/ml; nu se cunosc pentru oreion sau rubeolă	s.c.	Rj:95	Encefalopatie acută (rujeola)
					O:95	Rar parotidită sau orhită (oreion)
					R:95	Artralgii și rar artropatii (rubeola)
Pneumococul	1983	Polizaharide bacteriene de la 23 de tipuri	Anticorpii față de polizaharidele capsulare	i.m. sau s.c.	60-80	Reacții locale; rar anafilaxie
Poliomielita	1963	VPO, virus viu de la 3 serotipuri	Anticorpi neutralizanți detectabili la orice titru	oral	95*	Rar poliomielită asociată vaccinului
	1967	VPI-a, virus inactivat de la 3 serotipuri		s.c.	95	Reacții nesemnificative

* În țările în curs de dezvoltare eficacitatea VPO este doar de 70-90%, probabil din cauza interferenței enterovirusurilor la nivelul tractului intestinal

NOTA: DT – anatoxine adsorbite difterică și tetanică; Td – anatoxine adsorbite difterică și tetanică, pentru adulți; aP – pertussis acelular; Hib – *Haemophilus influenzae* tip b; HBV – virusul hepatitei B; ROR – rujeolă/oreion/rubeolă; VPO – vaccin poliomielitic oral trivalent; VPI-a – vaccinul poliomielitic inactivat, amplificat; i.m. – intramuscular; s.c. – subcutanat; Rj – Rujeolă; O – oreion; R – rubeolă

SURSA: Recomandările Comitetului de Avizare a Practicilor de Imunizare, Academia Americană de Pediatrie și Colegiul American al Medicilor

necesită o cură de imunizare primară de trei doze de Td, în care a doua doză se face la 4-8 săptămâni după prima, iar a treia doză la 12 luni, plus rapeluri administrate la fiecare 10 ani. Mulți indivizi adulți rămân imuni la tetanos deoarece li s-a administrat mai frecvent anatoxina tetanică în caz de răniri, dar sunt supuși, de obicei, riscului de difterie, din cauza titrului în scădere a antitoxinei difterice și a absenței rapelurilor împotriva difteriei. Imunizarea de rutină împotriva poliomielitei nu se recomandă la adulți, cu excepția cazurilor când sunt supuși unui risc de expunere deosebit, așa cum se întâmplă atunci când călătoresc în regiuni endemice ale globului (vezi „Călătoriile" mai jos) sau sunt părinții sau îngrijitorii unui copil cu imunodeficiență. Adulții trebuie protejați de rujeolă, oreion și rubeolă și vor fi vaccinați dacă nu li s-a administrat vaccinul până la vârsta de un an sau nu au făcut boala, diagnosticată de un medic. Vaccinul rubeolic trebuie administrat tuturor femeilor aflate la vârsta fertilă dacă nu au dovada documentară a imunizării după vârsta de 1 an sau examene de laborator care să certifice existența imunității. Istoricul de boală (rubeolă) în antecedente nu este de încredere și nu trebuie acceptat. Adulții fără un istoric sigur de varicelă vor primi vaccinul varicelei.

Tabelul 122-5

Vaccinurile de uz special

Vaccin	Anul licenței în S.U.A.	Tipul agentului de imunizare	Calea de administrare	Indicații	Eficiență	Efecte adverse
Antrax	1970	Bacterii nevirulente inactivate	s.c. (6 doze primare; rapel anual)	Pentru persoanele expuse la risc ridicat (de ex., persoane care vin în contact cu, sau cei ce prelucrează piei netăbăcite de animale, blană, făină de oase, lână, păr de capră)	90% răspuns la anticorpi, dar eficiență nesigură	Nu sunt cunoscute reacții adverse serioase
Tuberculoză (BCG)	1950	Bacterii vii (*Mycobacterium bovis atenuat*)	i.d.	Indivizi PPD-negativi în contact prelungit cu pacienți cu tuberculoză activă	Controversată, reduce boala diseminată în copilărie (0-80% protecție împotriva TBC pulmonare; 75-86% protecție împotriva TBC miliare și meningiene)	Adenită regională; diseminarea infecției BCG, osteită
Hepatita A	1995	Antigen oral omorât	i.m.	Turiști sau persoane ce locuiesc în zone cu risc crescut	94%	Reacții locale
Holeră	1914	Bacterii inactivate	s.c. sau i.d.	Nerecomandat pentru uz în sănătate publică	50% (durată scurtă)	Frecvent febră, durere locală, tumefacție
Meningococ A, C, Y, W 135	1981	Patru serotipuri de polizaharide bacteriene	s.c.	Militari; călători în zonele epidemice	90% pentru 2-3 ani.	Rare
Ciumă	1911	Bacterii inactivate	i.m.	Personal de laborator; agenți silvici în zonele endemice; călători	90% răspuns la anticorpi dar eficiență nesigură	10% reacții locale; abcese sterile și hipersensibilitate rare
Rabie (diploid uman)	1980	Viruși inactivați	i.m. sau i.d.	Călători; personal de laborator; veterinari	Virtual 100%	25% reacții locale; 6% artropatie, artrită, angioedem
Febră galbenă	1953	Viruși vii	s.c.	Personal de laborator; călători	Înaltă	Encefalită; encefalopatie
Encefalopatia japoneză	1993	Viruși inactivați	s.c.	Călători	80-90%	Frecvent, reacție alergică întârziată severă/anafilactică; se observă 10 zile pacientul
Febra tifoidă						
Omorât cu fenol și căldură	1952	Bacterii întregi omorâte	i.m.	Nu se recomandă ca administrare de rutină în Statele Unite; folosit pentru călători, contacți cu purtători	50-70% durată scurtă	Frecvent febră, tumefacție locală, durere
Ty21a	1992	Bacterii mutante vii	oral	Călători, contacți cu purtători	50-70%	Nu sunt
Vi	1995	Polizaharide capsulare Vi	i.m.	Turiști	70-75%	Reacții locale

SURSĂ: Recomandările Comitetului de Avizare privind Procedurile de Imunizare, Academia Americană de Pediatrie și Colegiul American al Medicilor

NOTĂ: s.c. – subcutanat, BCG – bacilul Calmette-Guérin; i.d. – intradermic; PPD – derivați proteici purificați; TBC – tuberculoză; i.m. – intramuscular

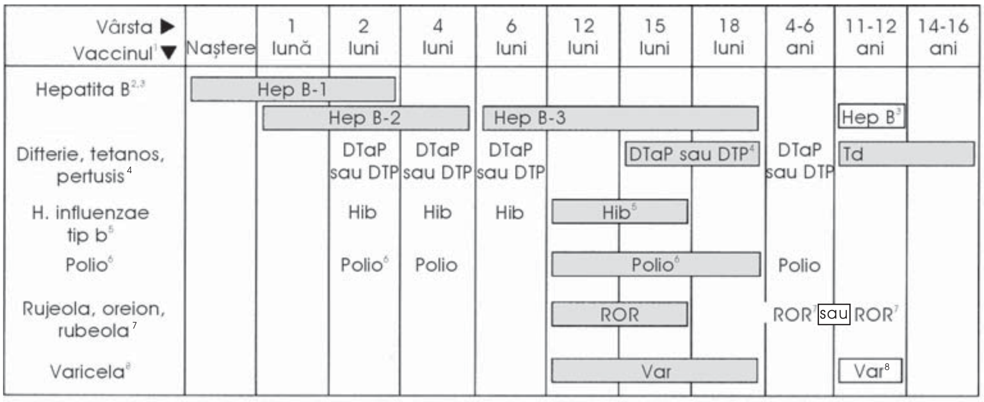


FIGURA 122-2 Programul de imunizare în copilărie, recomandat în Statele Unite din Ianuarie până în Decembrie 1977. Vaccinurile sunt enumerate în funcție de vârsta la care se face administrarea de rutină. Barele hașurate indică limita vârstei pentru vaccinare; barele simple indică momentul vaccinărilor restante: la 11-12 ani vaccinul hepatitei B trebuie administrat la copiii ce nu au fost vaccinați anterior și vaccinul varicelei trebuie administrat la copiii anterior nevaccinați, care nu au un istoric sigur de varicelă. Prescurtările vaccinurilor: HepB – hepatitic B; DTaP – diftero/tetano/pertussis acelular; DTP – diftero/tetano/pertussis; Td – anatoxinele adsorbite difterice/tetanice; Hib – *Haemophilus influenzae* tip b; ROR – rujeolă/oreion/rubeolă; Var – varicelă-zoster. **Cheia notațiilor**: [1] *Acest program indică vârsta recomandată* pentru administrarea de rutină a vaccinurilor aprobate în copilărie. Sunt disponibile unele vaccinuri combinate și pot fi folosite numai când este indicată administrarea tuturor componentelor vaccinurilor. Utilizatorii trebuie să consulte indicațiile detaliate ale recomandărilor din fiecare cutie de vaccin. [2] *Statusul antigenilor de suprafață ai hepatitei B (HBsAg) al femeii gravide*, dacă nu este cunoscut, trebuie determinat cât mai curând posibil în timpul perioadei de sarcină. *Copiii născuți de mame cu HBsAg-negativ* trebuie trebuie să primească 2,5 µg de Recombivax HB (Merck, Sharp & Dohme) sau 10 µg de Engerix-B (Smith-Kline Beecham) la naștere sau în primele 2 luni de viață. A doua doză trebuie administrată la peste 1 lună de la prima. În aceste situații *poate fi folosit un vaccin combinat, HepB/Hib (Comvax, Merck), obținut în Ianuarie 1997* și care poate fi administrat împreună cu alte vaccinuri pediatrice recomandate. *Copiilor născuți de mame cu HBsAg-pozitiv* trebuie să li se facă imunoprofilaxie cu 0,5 ml de imunoglobulină a hepatitei B, împreună cu 5 µg de Recombivax sau 10 µg de Engerix-B, în primele 12 ore de la naștere. A doua doză de vaccin se administrează la vârsta de 1-2 luni și a treia doză la vârsta de 6 luni. *Copiii născuți de mame al căror status HBsAg a rămas necunoscut în timpul nașterii* trebuie să primească fie 5 µg de Recombivax, fie 10 µg de Engerix-B în primele 12 ore de la naștere. Trebuie recoltat sânge în timpul nașterii pentru a determina statusul HBsAg al mamei; dacă este pozitiv, copilul trebuie să primească imunoglobulina hepatitei B cât de curând posibil și nu după 1 săptămână de viață. Cantitatea și momentul de administrare a dozelor următoare de vaccin sunt în funcție de statusul HBsAg al mamei. [3]*Adolescenții care nu au primit anterior trei doze de vaccin hepatitic B* trebuie să înceapă o serie sau să o completeze pe cea existentă la vârsta de 11-12 ani. A doua doză va fi administrată la cel puțin o lună după prima și a treia doză la cel puțin 4 luni după prima și la 2 luni după a doua doză. [4]*Vaccinul DTaP este preferat pentru toate dozele*, inclusiv pentru completarea seriei la copiii care au primit mai mult de 1 doză de DTP. DTP este o alternativă acceptată a DTaP. A patra doză de DTaP poate fi administrată la vârsta de 12 luni, cu condiția să fi trecut 6 luni de la a treia doză și dacă sugarul nu poate reveni pentru vaccinare la vârsta de 15-18 luni. O doză de rapel cu DTaP (sau DTP) se administrează la 4-6 ani. Td se recomandă la vârsta de 11-12 ani dacă au trecut cel puțin 5 ani de la ultima doză de DTaP, DTP sau DT. [5] *Trivaccinul conjugat Hib* a fost aprobat pentru utilizare la sugari. Dacă PRP-OMP [PedVax HIB (Merck)] se administrează la vârsta de 2-4 ani, nu este necesară o altă doză la 6 luni. După completarea primei serii, orice vaccin conjugat Hib poate fi folosit pentru rapel. [6] *Două vaccinuri polio sunt aprobate în mod curent în Statele Unite*: vaccinul cu virus polio inactivat amplificat (VPI-a) și vaccinul cu virus polio-oral (VPO). Sunt acceptate trei variante de programe și pacienții și furnizorul pot alege dintre ele: (1) VPI-a la 2 și 4 luni; VPO la 12-18 luni și 4-6 ani; (2) VPI-a pentru toate cele patru doze; (3) VPO pentru toate patru dozele. VPI este singurul vaccin polio recomandat pentru persoanele cu imunodeficiență congenitală sau dobândită sau cu status imun modificat ca urmare a unor boli sau a tratamentului imunosupresor și pentru contacții lor din familie. [7] *A doua doză de vaccin ROR* este recomandată de rutină la vârsta de 4-6 ani sau 11-12 ani, dar poate fi administrată la orice vizită, cu condiția să fi trecut cel puțin 1 lună de la administrarea primei doze. [8] *Vaccinul cu virus varicelo-zosterian* poate fi administrat copiilor susceptibili oricând peste vârsta de 12 luni. Copiii nevaccinați care nu au un istoric sigur de varicelă trebuie vaccinați la vârsta de 11-12 ani. (*De la Comitetul de Avizare a Practicilor de Imunizare, Academia Americană de Pediatrie și Academia Americană a Practicilor de Familie în asociație cu Administrația Alimentelor și Medicamentelor și industria farmaceutică*).

Recomandările curente includ, de asemenea, vaccinul antigripal în administrarea anuală de rutină pentru adulții de peste 65 de ani, precum și pentru indivizii de orice vârstă care au boli cronice. Vaccinul cu polizaharidul pneumococic polivalent este, de asemenea, recomandat bătrânilor sau bolnavilor cronici. Vaccinul antihepatitic B este recomandat indivizilor cu risc mare de expunere, incluzând personalul medical care manipulează sânge potențial infectat, homosexualii, consumatorii de droguri injectabile, indivizii ce trăiesc și muncesc în instituții pentru retardați mental și contacții ce trăiesc în aceiași casă cu purtători cunoscuți de antigen de suprafață al hepatitei B.

Reacții adverse după vaccinare Vaccinurile moderne, deși sigure și eficiente, sunt asociate cu efecte adverse care variază de la ocazionale și foarte ușoare, la foarte periculoase și rare. Decizia de a folosi un vaccin impune evaluarea riscurilor bolii, a beneficiilor vaccinării și a riscurilor asociate cu vaccinarea. Acești factori se pot schimba în decursul vremii și, în consecință, evaluarea continuă a vaccinurilor este esențială. tabelul 122-7 prezintă un ghid al contraindicațiilor imunizării și precauțiile corespunzătoare în folosirea vaccinurilor specifice.

Componentele vaccinului, incluzând antigene protectoare, proteine bacteriene introduse în timpul prelucrării vaccinului și antibiotice sau alți conservanți sau stabilizatori, pot produce reacții alergice la unele persoane supuse vaccinării. Aceste reacții pot fi locale sau sistemice și pot include urticaria și anafilaxia severă. Cele mai obișnuite alergene externe sunt proteinele din ouă introduse în timpul preparării unor vaccinuri pe ouă embrionate, așa cum sunt vaccinurile pentru rujeolă, oreion, gripă și febra galbenă. Reacții locale sau sistemice pot apărea la fel de frecvent după administrarea vaccinurilor Td, DT sau antirabic; aceste reacții, probabil, sunt date de complexele antigen-anticorp. În plus, vaccinurile cu virus viu pot interfera cu răspunsul testului tuberculinic. Când se indică un test cutanat la tuberculină, el trebuie realizat fie în ziua imunizării, fie după 6 săptămâni.

Toate efectele adverse legate temporal de vaccinare trebuie raportate atât la departamentul local de sănătate, cât și la producătorul vaccinului. NCVIA cere tuturor celor care lucrează în domeniul asigurării sănătății să raporteze reacțiile adverse suspectate ca fiind datorate administrării unui vaccin către FDA's Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) (tabelul 122-8). Deși o relație temporală nu stabilește cauza și efectul, supravegherea este esențială pentru colectarea datelor necesare pentru a formula concluzii și a lua decizii.

UTILIZAREA VACCINURILOR ÎN CIRCUMSTANȚE SPECIALE **Sarcina** Datorită riscurilor teoretice pentru făt și contestațiilor medicilor care practică medicina generală, imunizarea femeilor însărcinate este de obicei evitată. Cu toate acestea, ori de câte ori condițiile igienice din timpul travaliului nu pot fi asigurate, este esențial să ne asigurăm că femeile însărcinate sunt imune la tetanos, deoarece transferul anticorpilor antitoxină materni este un mijloc important de prevenire a tetanosului neonatal, iar femeia însărcinată poate primi în siguranță atât anatoxina tetanică, cât și pe cea difterică. Deși vaccinurile cu virusuri vii, în general, trebuie evitate în timpul sarcinii, vaccinurile antipolio și împotriva febrei

Tabelul 122-6

Programul de imunizare a adulților

Vaccinul	**Stabilirea imunizării**
Hepatita A *	Se recomandă două doze pentru cei ce necesită protecție pe termen lung, cu a doua doză după 6-12 luni de la prima
Hepatita B*	Se administrează trei doze, cu a doua doză la o lună de la prima și a treia doză la 5 luni după a doua
Rujeolă/oreion/rubeolă	Se administrează o doză la adulții născuți în 1957 sau după **și care nu au fost imunizați anterior**. A doua doză poate fi necesară în unele meserii sau în unele școli
Anatoxinele adsorbite difterică/ tetanică	Un program cu trei doze se aplică adulților **care nu au primit seria inițială de imunizare în copilărie**. A doua doză se administrează la o lună după prima și a treia doză la 6 luni după a doua. Rapelurile se administrează la fiecare 10 ani.
Varicela	Se administrează două doze la persoane ≥ 13 ani care nu au avut varicelă. A doua doză se administrează la 1-2 luni după prima
Gripa	Vaccinul se administrează anual la persoanele ≥ 65 ani; la persoanele tinere cu afecțiuni cronice cum ar fi boli cardiace și diabet; și la toți cei care lucrează sau locuiesc împreună cu persoane cu risc crescut.
Streptococcus pneumoniae	De obicei, vaccinul se administrează oricărei persoane ≥ 65 ani. O a doua doză poate fi administrată după 5 ani, celor cu risc crescut. De asemenea, imunizarea se recomandă persoanelor tinere cu afecțiuni cronice cum ar fi boli cardiace, diabet, insuficiență renală și siclemie și celor care lucrează sau locuiesc împreună cu persoane cu risc crescut

* Pentru persoanele cu risc
SURSĂ: Coaliția Națională pentru Imunizarea Adulților

galbene constituie excepții și pot fi administrate dacă riscul de expunere la boală este mare. Dacă este indicat, unele vaccinuri cu virusuri inactive (de ex. vaccinurile HBV, gripal și pneumococic) sunt sigure și pot fi administrate femeilor însărcinate. Sarcina cunoscută este considerată o contraindicație pentru administrarea vaccinurilor anti rubeolă, oreion, rujeolă și varicelă. Deși constituie o preocupare teoretică, nici un caz de sindrom congenital rubeolic sau de anomalii atribuite vaccinului antirubeolic nu a fost observat la copii născuți de o mamă susceptibilă, care a primit vaccin antirubeolic în timpul sarcinii. S-a propus înregistrarea femeilor susceptibile care au primit vaccin antivaricelic în timpul sarcinii.

Alăptarea Nici vaccinul cu germeni vii, nici cel cu germeni omorâți nu afectează siguranța alăptării atât pentru mamă, cât și pentru sugar. Hrănirea la sân nu afectează negativ răspunsul imun și nu este o contraindicație pentru nici un vaccin. Deși vaccinurile vii se multiplică în corpul mamei, majoritatea nu sunt excretate în lapte. De aceea mamele pot primi vaccinul polio sau vaccinul pentru febra galbenă fără să întrerupă alăptarea. Virusul din vaccinul antirubeolic poate fi transmis prin laptele matern; totuși, de obicei, virusul nu infectează sugarul și chiar dacă o face, infecția este bine tolerată.

Expunerea ocupațională Recomandările de imunizare pentru majoritatea grupurilor ocupaționale urmează a fi elaborate. Necesitățile speciale de imunizare a personalului medical împotriva hepatitei B în Statele Unite sunt acum mandatate de Ocupational Safety and Health Administration (OSHA). Persoanele supuse unui risc deosebit de expunere la hepatita B, cum sunt cele care manipulează produsele din sânge și chirurgii, trebuie imunizate. Multe instituții medicale administrează vaccinul HVB întregului personal medical precum și studenților în medicină, stomatologie și elevilor din școlile sanitare. De asemenea, rubeola poate fi transmisă către și de la personalul medical, în special în pediatrie. De aceea, personalul medical care ar putea transmite rubeola pacientelor însărcinate trebuie să fie imun la boală și este utilă investigarea anticorpilor antirubeolici prin screeningul angajaților, iar cei susceptibili să fie imunizați. De asemenea, personalul medical are un risc mai mare de a face rujeolă și varicelă decât populația generală, iar cei care probabil vor veni în contact cu pacienți cu rujeolă și varicelă trebuie să fie imuni. Personalul medical care îngrijește bolnavii cronici poate transmite gripa; acest personal trebuie vaccinat anual. Din nefericire, aceste recomandări deseori nu sunt complet implementate chiar în instituțiile academice.

Infecția HIV și alte stări de imunodeficiență Cercetări limitate efectuate pe indivizi infectați HIV nu au arătat un risc crescut al efectelor adverse după vaccinurile vii sau atenuate. Oricum, răspunsul imun la persoanele imunocompromise nu poate fi la fel de puternic cum este la subiecții cu sistem imun normal. Cu excepția vaccinului antipolio, persoanele cunoscute a fi infectate HIV trebuie imunizate cu vaccinurile recomandate cât mai devreme în cursul bolii lor și pe cât posibil în maniera similară indivizilor care nu sunt imunocompromiși, înaintea apariției unei ineficiențe semnificative a funcției imune. Acestea includ folosirea de vaccinuri vii atenuate ROR (tabelul 122-9), dar nu și a VPO; trebuie folosit VPI-a atunci când vaccinarea împotriva virusului polio este indicată, deoarece riscul de poliomielită asociată vaccinului este prea mare cu VPO. Trebuie să ne asigurăm ca persoanele ce stau în aceeași casă cu pacienți imunocompromiși să fie imunizate împotriva virusului polio, primind VPI-a și nu VPO. Oricum, nu este necesară testarea pentru HIV înainte de imunizarea indivizilor asimptomatici din grupa de risc HIV cunoscută.

Vaccinurile vii atenuate sunt, în mod normal, contraindicate la pacienții imunocompromiși, precum cei cu sindroame de imunodeficiență congenitală și la cei ce primesc terapie imunosupresivă. În cazuri individuale poate fi luată în considerare imunizarea pasivă cu preparate de imunoglobuline sau cu antitoxine, fie ca profilaxie postexpunere, fie ca parte a terapiei unei infecții stabilite.

Imunizarea postexpunere Pentru anumite infecții, imunizarea activă sau pasivă la scurt timp după expunere previne sau atenuează manifestarea bolii. Imunoglobulinele și antitoxinele disponibile în mod curent în Statele Unite sunt enumerate în tabelul 122-10, iar regimurile de imunizare recomandate postexpunere sunt prezentate în tabelul 122-11. Imunoglobulinele împotriva rujeolei administrate în primele 6 zile de la expunere pot preveni sau modifica infecția, iar administrarea vaccinului antirujeolic în primele câteva zile după expunere poate preveni infecția simptomatică. Deși manifestările clinice ale rubeolei la femeile gravide sunt minimalizate de imunizarea pasivă postexpunere, aceasta nu poate să prevină viremia maternă, infecția fetală și sindromul rubeolic congenital. De aceea, administrarea de imunoglobuline se recomandă numai femeilor ce fac rubeolă în timpul sarcinii și care nu doresc să ia în considerare avortul în nici o circumstanță. Imonuglobulinele antitetanos pot fi folosite la pacienții cu tetanos; oricum, supraviețuitorii fără nici un istoric de imunizare antitetanică trebuie să primească o serie inițială de anatoxină injectabilă, pentru că boala nu mai apare când există niveluri protectoare de antitoxină. Administrarea imunoglobulinelor antirabice plus a vaccinului antirabic în perioada de postexpunere imediată este foarte eficientă în prevenirea bolii. Similar, la persoanele ce nu au fost imunizate activ, folosirea imunoglobulinelor în primele două săptămâni de la expunerea la hepatita A este probabil să prevină boala clinică. Există, de asemenea, date care indică eficiența imonoglobulinelor HVB umane în prevenirea bolii după expunere. Deși nu există nici un preparat cu titruri înalte pentru protecția postexpunere împotriva hepatitei non-A non-B, imunoglobulinele serice umane standard sunt eficiente.

Administrarea simultană a vaccinurilor Administrarea simultană a majorității vaccinurilor vii și inactivate utilizate pe scară largă nu a avut ca rezultat afectarea răspunsului imun umoral sau creșterea ratei reacțiilor adverse. Administrarea simultană a vaccinurilor este importantă pentru creșterea probabilității ca un copil să fie complet imunizat și în pregătirea călătoriilor în țările endemice unde există o expunere iminentă la multiple boli infecțioase, pentru orice grup de vârstă. Vaccinurile inactivate pot fi administrate deseori într-o singură injecție sau în locuri separate, în același timp. Administrarea vaccinului combinat anti rujeolă, oreionă și rubeolă (ROR)

Tabelul 122-7

Contraindicațiile și precauțiile vaccinării

	Contraindicațiile sau precauțiile[a]	
Vaccin	**Absolute**	**Relative**
General[b]	Reacția anafilactică la un vaccin contraindică administrarea altor doze din același vaccin. Reacția anafilactică la o componentă a unui vaccin contraindică utilizarea vaccinurilor care conțin respectiva substanță. Boală moderată sau severă cu sau fără febră	Reacție locală ușoară-moderată (durere, înroșire, tumefacție) urmând unei doze de antigen injectabil Boală acută ușoară cu sau fără febră mică Terapie antimicrobiană curentă Faza de convalescență a bolilor Prematuritate (folosirea unor dozări și indicații ca pentru copiii normali, la termen) Expunere recentă la o boală infecțioasă Istoric de alergie la penicilină sau alergii nespecifice sau reacții sugerând astfel de alergii
DTP/DTaP	Encefalopatie apărută în primele 72 de ore de la administrarea dozei Febră $\geq$ 40,5°C (105°F) în primele 48 ore după vaccinare (P) Colaps sau stare de șoc (episod hiporeactiv-hipotonic) în primele 48 ore de la primirea unei doze (P) Convulsii în primele trei zile de la administrarea unei doze Plânset persistent, de nepotolit, care durează $\geq$ 3 ore în primele 48 de ore de la primirea unei doze (P).	Temperatură de < 40,5°C (105°F) urmând unei doze Istoric de convulsii în familie[c] Istoric de reacții adverse urmând unei vaccinări Istoric de sindrom al morții subite infantile în familie
VPO[d]	Infectarea cu HIV sau contactul în familie cu HIV. Imunodeficiență cunoscută (tumori solide și hematologice; sindromul imunodeficienței congenitale și terapia imunosupresivă pe termen lung). Contact în familie cu persoane imunodeficiente Graviditatea[e]	Alăptare Terapie antimicrobiană curentă Diaree
VPI/VPI-a	Reacții anafilactice la neomicină și streptomicină Graviditatea[2]	–
ROR	Reacții anafilactice la ouă sau la neomicină[f] Graviditatea Imunodeficiență cunoscută (tumori solide și hematologice; sindromul imunodeficienței congenitale și terapia imunosupresivă pe termen lung). Administrarea recentă de IG (P)	Tuberculoză sau reacție pozitivă la PPD Teste cutanate TBC simultane[g] Alăptare Sarcina mamei care primește vaccinul Imunodeficiența unui membru din familie sau contactul în casă Infectarea cu HIV Reacții nonanafilactice la ouă sau neomicină
Hib	Nici una identificată	Istoric de boală cu Hib
HVB	Nici una identificată	Graviditate
Gripă	Se va evita de-a lungul primului trimestru de sarcină pe motive teoretice Reacție anafilactică la ouă	–
Pneumococi	Nu a fost evaluat în timpul gravidității	–
Varicela	Imunodeficiență primară dobândită Istoric de reacții anafilactice la neomicină Sarcină	Dermatită de contact ca răspuns la neomicină

[a] Precauțiile sunt notate cu (P). Evenimentele și condițiile enumerate ca precauții, deși nu sunt contraindicații, obligă la o apreciere mai atentă a cazului. Beneficiile și riscurile administrării unui vaccin specific la un pacient trebuie să ia în considerare anumite circumstanțe. Dacă se crede că riscurile sunt mai mari decât beneficiile, ne abținem de la vaccinare; dacă se crede că beneficiile sunt mai mari decât riscurile (de ex: în timpul unei călătorii în străinătate sau a unei epidemii), vaccinul va fi administrat. Dacă și când se administrează DTaP copiilor cu afecțiuni neurologice de fond suspectate sau dovedite se va decide individual.

[b] Pentru DTP/DTaP, VPO, VPI/VPI-a, ROR, Hib, HBV, gripă, pneumococ și varicelă.

[c] Dacă un copil are o precauție de a primi o doză ulterioară de DTP, el nu va primi de rutină DTaP. Dacă un copil are o contraindicație de a primi o doză ulterioară de DTP, el nu va primi DTaP. Acetaminofenul administrat înainte de DTaP și după aceea la 4 ore, timp de 24 ore, poate fi luat în considerare pentru copiii cu istoric personal sau familial (frați sau părinți) de convulsii.

[d] Nu există dovezi pentru a sublinia riscul teoretic al răspunsului imun suboptimal când VPO și ROR sunt administrate la mai puțin de 30 de zile interval.

[e] Este prudent, cel puțin teoretic, să se evite vaccinarea persoanelor gravide. Totuși, dacă este necesară o protecție imediată împotriva poliomielitei se preferă VPO, deși VPI poate fi luat în considerare dacă vaccinarea poate fi completată înaintea datei anticipate a nașterii.

[f] Persoanele cu istoric de reacții anafilactice după ingestia de ouă vor fi vaccinate cu mare atenție. Există protocoalele pentru vaccinarea acestor persoane și ele trebuie consultate (J. Pediatr 102:196, 1983; J Pediatr 113:504, 1988).

[g] Vaccinarea rujeolică poate suprima temporar reactivitatea tuberculinică. Dacă testarea cutanată nu poate fi făcută în ziua vaccinării ROR, testul va fi efectuat ulterior după 4-6 săptămâni.

NOTĂ: VPI – vaccin polio inactivat; PPD – derivate proteice purificate; TBC – tuberculoză; IG – imunoglobulină.

SURSE: Standarde pentru Practica Imunizării în Pediatrie, Centrele pentru Profilaxia și Controlul Bolilor; ACIP: Mob Most Week Rep 38:73, 1989; ACIP: Mob Most Week Rep 42:1, 1993. Aceste informații au la bază recomandările Comitetului de Avizare a Practicilor de Imunizare (ACIP) și pe cele ale Comitetului de Boli Infecțioase (Red Book Committee) ale Academiei Americane de Pediatrie (AAP). Uneori, aceste recomandări diferă de cele ale fabricii producătoare. Pentru o informare detaliată beneficiarii pot consulta recomandările publicate de ACIP și AAP, precum și informațiile furnizorilor.

Tabelul 122-8

Evenimentele raportabile postvaccinare, necesare pentru NCVIA în 1986 (modificat în 1995)*

Vaccin/ Anatoxină	Eveniment	Interval de la vaccinare
DTaP; P; DTP-Hib	Anafilaxie	4h
DT; Td sau TT	Encefalopatie (sau encefalită)	72h
ROR, RR sau R	Anafilaxie	4h
	Encefalopatie (sau encefalită)	5-15 zile
	Tulburări convulsive reziduale	5-15 zile
Vaccinurile ce conțin rubeola (ROR, RR, R)	Artrită cronică	42 zile
	Anafilaxie	4 h
	Encefalopatie (sau encefalită)	5-15 zile
	Tulburări convulsive reziduale	5-15 zile
VPO	Poliomielită paralitică	
	La o persoană imunocompetentă	30 zile
	La o persoană imunocompromisă	6 luni
	La un caz de asociere la vaccin	Fără limită
VPI	Anafilaxie	4h

* Compensarea se referă la cazurile înregistrate direct după 10 Martie 1995. Orice complicație acută sau sechele ale unei boli, incapacitate, leziune sau condiție apărută în această perioadă (inclusiv decesul) au fost incluse în aceste date.

NOTĂ: P – pertusis; TT – anatoxină tetanică; RR – rujeolă/rubeolă; R – rubeolă

are rezultate comparabile cu administrarea vaccinurilor individuale în locuri diferite și a crescut mult ușurința atingerii unei imunizări eficiente pentru cele trei infecții, cu un cost doar puțin crescut. Deși administrarea VPO nu este o contraindicație pentru folosirea ROR, în general alte vaccinuri cu virusuri vii nu se administrează împreună, în aceeași zi, cu VPO și trebuie administrate la un interval de cel puțin 30 de zile.

Nici răspunsul la VPO, nici cel la vaccinul contra febrei galbene nu sunt alterate de administrarea de imunoglobuline. Dozele mari de imunoglobuline pot inhiba eficiența vaccinurilor antirujeolic și antirubeolic și se recomandă un interval de 3 luni între administrarea imunoglobulinelor și cea a ROR sau a componentelor sale. Vaccinarea postpartum a femeilor susceptibile la rubeolă nu trebuie întârziată din cauza administrării imunoglobulinelor anti-Rho(D) sau a unui alt derivat de sânge în timpul ultimului trimestru de sarcină sau al nașterii. Dacă administrarea de preparate cu imunoglobuline devine necesară după vaccinare, ea trebuie amânată, dacă este posibil, cu cel puțin 14 zile pentru a da timp replicării virusului vaccinal și pentru a permite dezvoltarea imunității. În general, există puține interacțiuni între imunoglobulinele și vaccinurile inactivate, iar profilaxia pasivă postexpunere poate fi făcută împreună cu vaccinul anti HVB sau anatoxina tetanică, având ca rezultat atât protecția imediată, cât și cea pe termen lung.

Călătoriile Regulamentul Sanitar Internațional permite țărilor să impună obligativitatea vaccinurilor împotriva febrei galbene și holerei ca o condiție de intrare în țară, deși vaccinul antiholeră cu germeni inactivi nu este un instrument eficient de control al sănătății publice. Turiștii trebuie să cunoască dacă aceste vaccinuri sunt necesare pentru a intra pe teritoriul unor țări pe care le au în itinerar, pentru a evita să fie întorși din drum sau să fie imunizați la fața locului. Sugarii, copiii și adulții trebuie să fie la zi cu toate imunizările de rutină înainte de a călători, cu o atenție deosebită pentru vaccinurile anti polio, rujeolă și DTP/DTaP sau Td. Pentru călătorii în anumite zone pot fi recomandate gamaglobuline umane sau vaccinul pentru hepatita A. Folosirea vaccinurilor împotriva rabiei, meningococului (polizaharidul meningococic A și C), febrei tifoide (oral viu sau polizaharidul Vi când este disponibil), encefalitei japoneze și ciumei trebuie luată în considerare pentru toate persoanele care intenționează să meargă în alte regiuni decât rutele turistice obișnuite sau să petreacă un timp mai îndelungat în zonele rurale din regiunile endemice pentru aceste boli (tabelul 22-5). În majoritatea orașelor din S.U.A. există una sau mai multe clinici pentru turiști, care mențin o monitorizare epidemiologică la zi, au rezerve pentru cele mai multe vaccinuri rare disponibile și sunt pregătite să ofere informații generale privind sănătatea. Personalul militar, cel din unele laboratoare și unele persoane cu risc ocupațional (de ex.: veterinarii) pot primi vaccinuri de uz special când sunt indicații.

FURNIZAREA VACCINURILOR În ultimii 20 de ani, în Statele Unite s-au făcut progrese considerabile pentru a avea siguranța că fiecare copil este complet imunizat până în momentul începerii școlii. Imunizarea este obligatorie pentru a intra la școală în toate statele și există reglementări legale privind îngrijirea în centrele preșcolare și creșe. Ca rezultat, mai mult de 98%* din copii sunt imunizați prin vaccinuri împotriva a cinci boli ce pot fi prevenite până în momentul intrării în școală. Impactul imunizării și a altor măsuri generale

* Aceste date nu includ vaccinul HBV și vaccinul conjugat pentru *H. influenzae* tipul b.

Tabelul 122-9

Recomandări pentru imunizarea de rutină a persoanelor infectate cu HIV în Statele Unite

Vaccin	Starea clinică HIV		Comentarii
	Asimptomatic	Simptomatic	
DTaP/Td	Da	Da	Fără schimbări în programul obișnuit de imunizare
VPO	Nu	Nu	Risc crescut de proliferare a virusului vaccinal și de poliomielită paralitică. Pentru contacții ce locuiesc în aceeași casă cu persoanele infectate HIV trebuie folosit VPI-a.
VPI-a	Da	Da	Răspunsul cu anticorpi poate fi alterat la pacienții simptomatici.
ROR	Da	Da	Fără modificări ale programului obișnuit de imunizare. În caz de risc crescut de expunere la rujeolă se administrează prima doză la vârsta de 6-11 luni, cu a doua doză la o vârstă de peste 12 luni; în cazul infecției dovedite poate fi administrată imunoglobulina antirujeolă (vezi tabelul 122-10).
Hib conjugat	Da	Da	Fără schimbări în programul obișnuit de imunizare.
HVB	Da	Da	Răspunsul cu anticorpi poate fi afectat; este disponibil un vaccin cu doză mai mare, dar nu există date care să stabilească doza optimă; ar putea fi utilă verificarea titrului de anticorpi după imunizare și administrarea unor doze adiționale, dacă titrul este inadecvat.
Pneumococic	Da	Da	Trebuie administrat tuturor celor $\geq$2 ani.
Gripal	Da	Da	Răspunsul imun umoral poate fi afectat la pacienții simptomatici.
Varicela	Nu	Nu	Nu a fost studiată utilizarea vaccinului la persoanele HIV asimptomatice

SURSĂ: Centrele pentru Profilaxia și Controlul Bolilor

în rândul populaţiei americane asupra incidenţei bolilor ce pot fi prevenite prin vaccinuri este evidenţiat în tabelul 122-1 şi figura 122-1.

Până la mijlocul anilor 1980 un număr mare de copii preşcolari nu au fost complet imunizaţi până la vârsta de 15 luni. Spre exemplu, în Statele Unite numai 37-56% din preşcolari au fost imunizaţi complet[1], iar această rată scade până la 10% în unele comunităţi. Eşecul vaccinării copiilor preşcolari a fost responsabil de reapariţia rujeolei între 1989 şi 1991, care a inclus 55.467 de cazuri şi peste 11.200 de internări în spital, cu mai mult de 44.100 zile de spitalizare şi peste 130 de decese prin rujeolă. Sindromul de rubeolă congenitală a crescut, de asemenea, de la 6 cazuri în 1988 la 47 în 1991. Izbucnirile de tuse convulsivă şi oreion au crescut din acelaşi motiv – rata de imunizare scăzută în rândul preşcolarilor.

ACCESUL LA IMUNIZARE Există patru bariere majore în calea imunizării cu succes a sugarilor şi copiilor în sistemul de asigurare a sănătăţii: (1) gradul scăzut de conştientizare publică şi lipsa cererii imunizării, (2) accesul inadecvat la serviciile de imunizare, (3) scăparea momentului propice de a administra vaccinurile şi (4) resursele inadecvate pentru programele de prevenire şi sănătate publică. Aceste probleme sunt preocupări publice curente şi sunt o prioritate pentru politica de sănătate publică naţională în Statele Unite. Drept răspuns, din 1990 a apărut Iniţiativa pentru Imunizarea Copiilor. La nivel naţional acest program include campanii educaţionale vaste pentru a aduce la cunoştinţa părinţilor avantajele vaccinărilor şi pentru a încuraja personalul medical să folosească orice oportunitate de a vaccina copiii din teritoriul lor de acţiune. La nivel local şi naţional, în grupuri de afaceri sau comunitare, în grupuri de lucru sau religioase, în şcoli şi în mediu, beneficiem împreună de această raţie de imunizare. Săptămâna Imunizării Naţionale ce are loc în fiecare an în luna Aprilie a stabilit şi a focalizat atenţia pe nevoile de vaccinare ale sugarilor şi copiilor. Pentru a îmbunătăţi calitatea şi cantitatea vaccinărilor a crescut numărul de ore alocate pentru imunizare şi s-a introdus înregistrarea computerizată a imunizărilor.

[1] Până la împlinirea vârstei de 2 ani un copil complet imunizat trebuie să fi primit patru doze de DTP/DTaP, trei sau patru doze de VPO şi/sau VPI-a, o doză ROR, trei doze de vaccin HBV, trei până la patru doze de Hib şi o doză de vaccin împotriva varicelei.

Tabelul 122-10

Imunoglobulinele şi antitoxinele* disponibile în Statele Unite şi indicaţii pentru utilizarea lor, 1996

Preparatul imunologic	Indicaţii
Antitoxina botulinică (de cal)	Tratamentul botulismului
Imunoglobulina virusului citomegalic, intravenos	Profilaxia primitorilor unui transplant de ficat, rinichi şi posibil şi de măduvă
Antitoxina difterică (de cal)	Tratamentul difteriei respiratorii
Imunoglobuline	Profilaxia pre- şi postexpunere la hepatita A; profilaxia postexpunere la rujeolă
Imunoglobuline intravenos	Tratament de înlocuire pentru bolile cu deficit de anticorpi; purpura trombocitopenică imună; hipogamaglobulinemia din leucemia limfatică cronică; boala Kawasaki
Imunoglobulina hepatitei B	Profilaxia postexpunere la hepatita B
Imunoglobulina rabiei†	Tratamentul postexpunere al rabiei la persoanele care nu au fost imunizate anterior
Imunoglobulina tetanică	Tratamentul tetanosului; profilaxia post-expunere a persoanelor care nu au fost imunizate adecvat cu anatoxina tetanică
Imunoglobulina vaccinia	Tratamentul eczemei vaccinatum, necrozelor vaccinia şi a vaccinei oculare
Imunoglobulina varicelo-zoster	Profilaxia postexpunere a persoanelor susceptibile imunocompromise, a unor gravide susceptibile şi a nou-născuţilor expuşi perinatal

* Imunoglobulinele şi antitoxinele se administrează intramuscular, cu excepţia cazurilor în care se indică o altă administrare
† Imunoglobulina rabiei se administrează atât în jurul plăgii, cât şi intramuscular

Unul dintre obiectivele naţionale de sănătate stabilite de Healthy People 2000 – un set de obiective de promovare a sănătăţii şi prevenire a bolilor pentru anul 2000 – este de a

Tabelul 122-11

Imunizarea post-expunere cu preparate imunoglobulinice recomandată în Statele Unite

Boala	Indicaţii	Comentarii
Rujeola	Da	Imunoglobulina umană standard este recomandată pentru copiii şi adulţii expuşi care au o imunocompetenţă normală (dar este contraindicat vaccinul antirujeolic) şi pentru pacienţii imunocompromişi expuşi la rujeolă, indiferent de starea de imunizare. Pacienţii trebuie imunizaţi la 3-6 luni după administrarea de imunoglobuline. Dozele recomandate: 0,25-0,5 ml/kg i.m. (40-80 mg de IgG/kg); 80 mg de IgG/kg pentru contacţii imunocompromişi; maxim 15 ml.
Rubeola	Nu	Eficienţă inconstantă; de aceea, utilizarea imunoglobulinei umane standard este recomandată numai pentru femei însărcinate, fără anticorpi în primul trimestru, la care expunerea la rubeolă este documentată şi care nu doresc o întrerupere a sarcinii. Doza recomandată 0,55 ml/kg i.m. (90 mg de IgG/kg).
Tetanosul	Da	Imunoglobulina umană antitetanică (IGT) a înlocuit antitoxina tetanică de cal, datorită riscului de a face boala serului când se foloseşte serul de cal. Dozele recomandate pentru profilaxia postexpunere: 250-500 unităţi de IGT (10-20 mg de IgG/kg) i.m. Dozele recomandate pentru tratamentul tetanosului: 500-3000 unităţi de IGT, i.m.
Rabia	Da	Imunoglobulina umană antirabică (IGR) este preferată serului antirabic de cal din cauza riscului de a face boala serului. IGR sau antiserul se recomandă indivizilor neimunizaţi pentru toate muşcăturile de animale în care nu se poate exclude rabia şi pentru alte expuneri la animale bolnave de rabie. Doza recomandată de IGR: 20 UI/kg (22 mg IgG/kg); doza recomandată de antiser: 40 UI/kg. Vaccinul antirabic se face în zilele 0, 3, 7, 14 şi 28.
Hepatita A	Da	Imunoglobulinele serice standard se administrează într-o singură doză de 0,02-0,04 ml/kg sau până la 0,06 ml/kg la fiecare 5 luni, pentru expunerea continuă. Nu au fost făcute studii pentru tratamentul postexpunere cu imunoglobulina hepatitei A.
Hepatita B	Da	Imunoglobulinele serice standard nu sunt eficace în mod constant. Imunoglobulina umană specială antihepatita B (IGHB) este utilă şi recomandată nou-născuţilor din mame infectate şi după contact mucos-memebranar sau parenteral sau cu persoane infectate cu sânge ori ser infectat. Doza recomandată pentru nou-născuţi: 0,5 ml i.m. în primele 12 h de la naştere. Dozele recomandate după expunere percutană sau mucoasă: 0,06 ml/kg i.m. (10 mg IgG/kg)
Hepatita non-A non-B	Da	Imunoglobulina serică standard poate fi utilă. Doza recomandată: 0,12 ml/kg (10 mg IgG/kg) i.m., până la 10 ml

SURSE: Comitetul de Avizare a Practicilor de Imunizare (ACIP), Morb Most Week Rep 42 (RR-4): 1, 1993; ACIP, 1991b; ACIP, Morb Most Week Rep, 40 (RR-3):1, 1991; ACIP 1991c; ACIP, Morb Most Week Rep. 39 (RR-15):1, 1990

Tabelul 122-12

Nivelurile de vaccinare printre copiii cu vârsta între 19-35 de luni; cercetare la scară națională a imunizării prin vaccin, Statele Unite, din aprilie 1994 până în martie 1995

Vaccin/Doză	Scop 1996 %	Obiectiv pentru anul 2000,%	Acoperirea în perioada aprilie 1994-martie 1995 (95% interval de încredere)
DTP/DT			
≥ 3 doze	90	90	94 (±0,6%)
≥ 4 doze	–	90	77 (±1,0%)
Poliovirus, ≥ 3 doze	90	90	84 (±0,9%)
Hib, ≥ 3 doze	90	90	90 (±0,7%)
ROR, ≥ 1 doză	90	90	89 (±0,8%)
HBV, ≥ 3 doze	70	90	42 (±1,2%)
19-24 luni			58 (±1,4%)
25-30 luni			41 (±1,4%)
31-35 luni			24 (±1,3%)
Serie combinată			
4DTP/3polio/1 ROR	–	90	75 (±1,0%)
4DTP/3polio/1 ROR/3Hib	–	90	72 (±1,1%)

SURSA: Centrele pentru Profilaxia și Controlul Bolilor

obține o acoperire completă cu vaccinurile recomandate pentru 90% din copiii <2 ani. Pe anul 1995 prospectarea imunizării pe plan național a arătat că acoperirea prin vaccinare s-a menținut la un nivel ridicat (tabelul 122-12), în timp ce bolile copilăriei ce pot fi prevenite prin vaccin au fost tot timpul la un nivel scăzut (tabelul 122-13). În ciuda acestui succes, aproximativ 20% din copiii cu vârsta medie între 19-35 de luni (sau 1,4 milioane copii) din Statele Unite au lipsă una sau mai multe doze din seria 4 DTP/3 polio/1 ROR.

Există doar progrese modeste în ceea ce privește imunizarea adulților din Statele Unite constatate de Healthy People 2000. Scopurile imunizării adulților sunt importante, deoarece se estimează că 60.000 de adulți mor anual prin boli ce pot fi prevenite prin vaccinuri, dar care nu au fost folosite optim. Mai puțin de 41% din persoanele de peste 65 de ani primesc anual vaccinul antigripal și mai puțin de 30% au primit vreodată vaccin antipneumococic (tabelul 122-14). Personalul din serviciul de asistență medicală pierde adeseori oportunitatea de a vaccina adulții, după cum o pierde și pe cea de a vaccina sugarii și copiii. Între 60 și 90% din adulții spitalizați pentru gripă sau care mor din cauza bolilor respiratorii asociate cu gripa au primit îngrijiri medicale în timpul anului anterior, moment în care ar fi putut fi imunizați. Costurile pentru spitalizarea excesivă din timpul epidemiilor de gripă a crescut de la 750 milioane de dolari la 1 miliard. Sunt necesare eforturi suplimentare pentru a asigura și pentru adulți dozele corespunzătoare de vaccinuri Td, HBV și pneumococic.

Finanțarea imunizărilor Multe asigurări de sănătate în sistem privat nu pot acoperi costurile imunizării, astfel încât acestea trebuie suportate direct de către pacient. În 1994, făcând parte din Inițiativa de Imunizare a Copiilor, a fost introdus Programul de Vaccinare pentru Copii pentru a promova protecția prin vaccinare pentru nouă boli ce pot fi prevenite prin administrarea de vaccin. Programul este desemnat să cuprindă mai mulți copii nevaccinați în clinicile de stat sau la dispensarele teritoriale de care aparțin. În plus, statul poate cumpăra vaccinuri cu un preț mai redus de la guvernul federal. Astfel, prețul nu va mai fi o barieră pentru copiii săraci și vaccinarea la cerere poate fi realizată și pentru aceștia.

În programul Medicare există lipsuri similare și în imunizarea adulților. Acoperirea prin Medicare include costurile pentru vaccinurile antigripal și antipneumococic și pentru administrarea lor la toți indivizii înscriși precum și pentru vaccinul HVB pentru indivizii cu risc mare de expunere (de ex. pacienții cu dializă renală). Totuși, rambursarea nu este adecvată pentru a încuraja folosirea vaccinării în rândul furnizorilor, iar programul nu acoperă alte vaccinuri cum este Td.

STANDARDELE PENTRU PROCEDURILE DE IMUNIZARE Au fost stabilite standarde naționale de imunizare pentru uz pediatric și la adulți, ceea ce definește politica și procedurile comune pentru clinicile de sănătate publică și cabinetele particulare (tabelul 122-15). Aceste linii directoare pun în lumină nevoia de a face distincția între adevăratele contraindicații și condițiile care deseori sunt considerate, dar de fapt nu sunt, contraindicate (tabelul 122-7). În rândul contraindicațiilor reale aplicabile tuturor vaccinurilor intră istoricul de anafilaxie sau reacții alergice severe la un vaccin sau component al vaccinului și prezența unei boli moderate sau severe, cu sau fără febră. Copiii care dezvoltă o encefalopatie în decurs de 72 de ore de la o doză de DTP sau DTaP nu trebuie să primească alte doze; cei care dezvoltă o „precauție“ (tabelul 122-7) nu vor primi în mod normal următoarea doză. Datorită riscului teoretic pentru făt, femeile însărcinate nu trebuie să primească vaccinul ROR sau vaccinul varicelei. Diareea, bolile respiratorii minore cu sau fără febră, reacțiile locale ușoare sau moderate la o doză anterioară de vaccin, folosirea simultană sau anterioară a substanțelor antimicrobiene, malnutriția ușoară sau moderată și faza de convalescență a unei boli acute nu sunt contraindicații absolute ale imunizării de rutină. Eșecul vaccinării copiilor aflați în aceste condiții este în creștere, fiind privit ca o oportunitate ratată de imunizare.

ROLUL INDUSTRIEI Cu excepția statelor Michigan

Tabelul 122-13

Țintele pentru vaccinurile ce previn îmbolnăvirea

Boala	Punct de plecare 1987	1995	Ținta 2000
Difteria printre persoanele ≤ 25 ani	1	0	0
Tetanos printre persoanele ≤ 25 ani	3	5	0
Polio (tipul sălbatic)	0	0	0
Rujeola	3058	288	0
Rubeola	225	146	0
Sindromul rubeolei congenitale	6	7	0
Oreion	4.866	840	<500
Pertusis	3.450	4.315	<1.000
Haemophilus influenzae tip b	20.000*	1.164	0

* Nu au fost înregistrate înainte de 1991; a fost estimată incidența anuală în era prevaccinare.
SURSA: *Healthy People 2000: National Health Promotion and Disease Prevention Objectives*, Washington, DC, Department of Health and Human Services, 1990

Tabelul 122-14

Estimările imunizării sau ale acoperirii prin vaccinare la adulți

Vaccinul	Procent
Gripa (≥ 65 ani)	41*
Pneumococul (≥ 65 ani)	28 †
Hepatita B (≥ 65 ani)	1-60 ‡
Tetanos	16-59 §
Difterie	34-51 §
Rujeolă	85-95 §
Rubeolă	80-90 ‡
Oreion	91 ‡
Varicelă	93

* În anul 2000 ținta este de 60%
† În anul 2000 ținta este de 60%
‡ Variază în funcție de grupul de risc
§ Variază în funcție de studiu
SURSA: Centrele pentru Profilaxia și Controlul Bolilor.

și Massachusetts, care fabrică anumite vaccinuri și preparate cu imunoglobuline, publicul american este complet dependent de bunăvoința sectorului comercial de a fabrica și vinde vaccinuri. Bunăvoința a scăzut în ultimele două decenii și mulți fabricanți nu mai produc vaccinuri. În mod curent există doar una sau două surse comerciale în Statele Unite pentru majoritatea vaccinurilor pentru copii.

PROGRAMUL NAȚIONAL DE COMPENSARE A AFECȚIUNILOR DETERMINATE DE VACCINĂRI (NVICP) Folosirea vaccinurilor aduce un beneficiu societății ca întreg prin reducerea morbidității și a costului îngrijirilor pentru bolile prevenibile și prin reducerea mortalității infantile. Din aceste motive, în Statele Unite, societatea și-a asumat obligația de a avea grijă de cei afectați de administrarea vaccinurilor. National Childhood Vaccine Injury Compensation Act (NCVIA) din 1986 (modificat în 1995) este instrumentul în uz pentru asigurarea corectitudinii față de persoanele afectate și protecția pentru programele de imunizare federale, de stat și locale, a furnizorilor privați și a fabricanților. Actul a fost proiectat pentru a duce la bun sfârșit două politici publice vitale: (1) furnizează compensații prompte și corecte familiilor copiilor care au murit sau au suferit o afecțiune ca rezultat al imunizării de rutină și (2) reduce impactul negativ al prejudiciilor asupra furnizării de vaccinuri, costurilor, inovațiilor și dezvoltării. Succesul programelor de imunizare în Statele Unite depinde de viabilitatea în continuare a NVICP.

CONTROLUL BOLILOR CE POT FI PREVENITE PRIN VACCINURI

O sarcină continuă a sănătății publice este de a menține imunitatea individuală și colectivă. Lucrul nu este terminat o dată ce populația este complet vaccinată, deoarece este absolut necesară imunizarea fiecărei generații ulterioare atâta timp cât amenințarea bolii persistă. Supravegherea continuă și raportarea promptă a bolilor către departamentele locale sau statale ale sănătății este esențială acestui scop prin asigurarea unei conștientizări continue asupra posibilității de prevenire a bolilor prin vaccinuri. Aproape toate cazurile individuale de boli ce pot fi prevenite prin vaccinuri pot fi acum raportate, iar datele sunt înaintate de rutină către CDC. Aceste date sunt folosite pentru a detecta izbucnirile sau alte evenimente neobișnuite care necesită investigații și pentru a evalua politicile, practicile și strategiile de prevenire și control.

Ca o consecință directă a imunizării cu succes, bolile ce pot fi prevenite prin vaccinuri au devenit mai puțin vizibile, iar părinții și cadrele medicale sunt satisfăcute în ceea ce privește imunizarea copiilor. Chiar în rândul celor bogați și educați pot exista niveluri reduse de imunizare, reflectând o înțelegere greșită a amenințării continue a bolilor cu care

Tabelul 122-15

Standardele pentru procedurile de imunizare

Nr. standardului	Standard
PROCEDURI PEDIATRICE	
1	Serviciile de imunizare sunt ușor disponibile.
2	Nu există nici o barieră și nici o cerință prealabilă de prisos pentru primirea vaccinului.
3	Serviciile de imunizare sunt disponibile gratuit sau pentru o taxă minimă.
4	Personalul medical utilizează toate contactele clinice pentru a face screeningul copiilor, iar când este cazul pentru a-i imuniza.
5	Personalul medical educă părinții și tutorii privind imunizarea în termeni generali.
6	Personalul medical întreabă părinții sau tutorii pentru a depista eventualele contraindicații și, înainte de a imuniza copilul, îi informează în termeni specifici despre riscurile și beneficiile pe care le va avea copilul lor primind vaccinul.
7	Personalul medical urmează numai contraindicațiile reale.
8	Personalul medical administrează simultan toate dozele de vaccin pe care copilul trebuie să le primească în momentul fiecărei vizite.
9	Personalul medical folosește proceduri de înregistrare precise și complete.
10	Personalul medical programează vizitele pentru imunizare împreună cu vizitele pentru alte servicii de sănătate ale copilului.
11	Personalul medical raportează reacțiile adverse după imunizare prompt, exact și complet.
12	Personalul medical operează un sistem de urmărire.
13	Personalul medical aderă la procedurile adecvate pentru managementul vaccinării.
14	Personalul medical conduce o verificare bianuală pentru a evalua nivelurile de acoperire a imunizării și pentru a revedea înregistrările imunizărilor populației pe care o deservesc.
15	Personalul medical menține la zi protocoalele medicale, ușor de regăsit pentru toate instituțiile unde se administrează vaccinuri.
16	Personalul medical operează cu abordări orientate către pacient și bazate pe comunitate.
17	Vaccinurile se administrează de persoane pregătite adecvat.
18	Personalul medical primește educație și instrucțiuni continue asupra recomandărilor curente de utilizare.

Nr. standardului	Standard
PROCEDURI PENTRU ADULȚI	
1	Se promovează folosirea adecvată a vaccinurilor pe calea campaniilor informaționale adresate medicilor generaliști, angajaților și publicului, campanii privind beneficiile imunizării.
2	Personalul medical este imunizat complet pentru a se proteja și pentru a preveni transmiterea către pacienți.
3	Personalul medical determină de rutină starea de imunizare a pacienților adulți, oferă vaccinuri celor pentru care sunt indicații și menține înregistrări complete ale imunizărilor.
4	Personalul medical identifică pacienții cu risc crescut care au nevoie de vaccinul antigripal și dezvoltă un sistem pentru a-i rechema anual la imunizare.
5	Personalul medical și instituțiile identifică pacienții cu risc crescut din spitale și alte centre de tratament și se asigură că vaccinarea adecvată este luată în considerare fie înainte de externare, fie ca parte a programului pentru externare.
6	Agențiile de licențiere/acreditare sprijină dezvoltarea de către instituțiile de îngrijire a sănătății a unor programe de imunizare pentru personal, studenți, voluntari, pacienți internați și din ambulator.
7	Statele stabilesc necesitățile de imunizare dinaintea înscrierii în colegii și alte instituții de învățământ superior.
8	Instituțiile care pregătesc persoane pentru profesii din cadrul asistenței medicale, cele care oferă îngrijiri medicale sau furnizează servicii de laborator sau alt sprijin medical necesită o imunizare adecvată pentru persoanele supuse riscului de a contacta sau transmite boli ce pot fi prevenite prin vaccinări.
9	Programele în beneficiul îngrijirii sănătății, persoanele ce plătesc o treime și programele guvernamentale de ocrotire a sănătății furnizează acoperirea pentru serviciile de imunizare a adulților.
10	Se adoptă o înregistrare standard personală și instituțională a imunizărilor ca mijloc de a verifica starea de imunizare a pacienților și personalului.

SURSĂ: Grupul Ad-hoc de Lucru pentru Dezvoltarea Standardelor pentru Procedurile de Imunizare Pediatrică JAMA 269:1817, 1993. Coaliția Națională pentru Imunizarea Adulților.

Tabelul 122-16

Exemple de cercetări științifice direcționate spre îmbunătățirea sistemului de furnizare a imunizării

Schimbarea dorită în sistemul de furnizare	Scopul științific	Produsele în proces
Scăderea numărului de vizite necesare pentru imunizare completă	Dezvoltarea de noi combinații de vaccinuri	RORV, DTaP-Hib
	Cercetarea vaccinurilor vii multiantigenice recombinate	Canarypox-rujeolic, Canarypox-RSV, vaccinia-rabic, vaccinia-gripal, *Salmonella*-BCG
Scăderea numărului de doze	Dezvoltarea de produși cu eliberare lentă	Anatoxina tetanică microcapsulată, virusul hepatitic B microcapsulat, *Bordetella pertussis* microcapsulată, virus gripal microcapsulat
Scăderea numărului de injectări	Cercetări asupra vaccinurilor orale	*Bordetella pertussis*
	Înțelegerea imunității mucoaselor	Vibrionul holeric
	Cercetarea prezentării antigenilor	Virusul gripal
Imunizarea cât mai devreme posibil în viață	Cercetarea imunizării materne	*Haemophilus* tip b; meningococ; pneumococ
	Cercetarea imunizării neonatale	*Streptococii* de grup B, rujeola
Scăderea reacțiilor adverse	Cercetarea mecanismelor reacțiilor adverse	Pertussis, VPO
Creșterea protecției	Cercetări asupra mai multor antigeni imunogeni	*Streptococii* de grup B
	Dezvoltarea vaccinurilor combinate	Meningococi, pneumococi
	Cercetarea adjuvanților	Febra tifoidă, gripă
Creșterea stabilității termice	Cercetarea stabilizatorilor	Stabilizatori chimici, uscarea prin congelare
Imunizare pe cale orală	Dezvoltarea sistemelor de administrare orală	Lipozomi, polimeri ai acizilor polilactic și poliglicolic etc.

NOTĂ: RORV – rujeolă/oreion/rubeolă/varicelă; RSV – virusul sincițial respirator; BCG – bacili Calmette-Guérin.

părinții și cadrele sanitare au o experiență limitată sau o teamă discordant de mare față de reacțiile adverse ale vaccinurilor, cu toate că bolile respective și riscul de deces ar trebui să fie adevăratele temeri. Personalul sanitar joacă un rol esențial în influențarea atitudinii pacienților în ceea ce privește imunizarea adecvată și de aceea este esențial pentru personalul sanitar să-și actualizeze continuu propriile cunoștințe despre vaccinuri și epidemiologia bolilor ce pot fi prevenite prin vaccinuri.

CERCETAREA ÎN DOMENIILE VACCINURILOR ȘI IMUNIZĂRII

Pentru a atinge scopurile de prevenire din programul Healthy People 2000, recomandările curente din Statele Unite cer ca fiecare copil să primească 10 vaccinuri diferite (multe în combinații și toate necesitând mai mult de o doză) între naștere și începerea grădiniței. Acestea necesită cel puțin cinci vizite la medic până la vârsta de 2 ani și o vizită suplimentară înainte de a începe școala. Aceasta e o sarcină formidabilă, mai ales pentru cei cu acces limitat la serviciile de îngrijire a sănătății și ne putem aștepta ca, pe măsură ce noi vaccinuri capătă licență, complianța să fie tot mai scăzută.

INIȚIATIVA VACCINĂRII COPIILOR Potențialul de a eradica anumite boli selectate și de a alcătui programe susținute de imunizare care să cuprindă fiecare copil nu s-a realizat cu vaccinurile și tehnologia de vaccinare existente. Sunt necesare noi vaccinuri și noi formule care nu doar să îmbunătățească răspunsul protector, ci și să simplifice programul de imunizare. Children's Vaccine Initiative (CVI) reprezintă un efort internațional de a atinge acest scop. Idealul este de a dezvolta vaccinuri care pot fi administrate oral în perioada timpurie a vieții, care să furnizeze protecție față de multiple infecții pe toată durata vieții, să necesite una sau doar câteva doze și să fie mai puțin reactive și mai stabile la căldură decât vaccinurile actuale. Atingerea acestor scopuri ambițioase poate dura ani sau decenii, deși în prezent s-au făcut progrese rapide în dezvoltarea de combinații noi ale vaccinurilor curente, combinații care să crească fezabilitatea imunizării complete. Strategiile de direcționare a cercetărilor științifice pentru îmbunătățirea livrării vaccinurilor sunt enumerate în tabelul 122-15. Aceste rezultate vor fi aplicabile programelor de imunizare atât din țările dezvoltate, cât și din cele în curs de dezvoltare.

REAPARIȚIA BOLILOR CONTROLATE ȘI APARIȚIA DE NOI BOLI Apariția de noi agenți patogeni este alimentată de potențialul genetic al microbilor de a evolua, de modificările rapide demografice și de comportament uman, precum și de modificările ecologiei globale care creează gazde noi sau mai ospitaliere. Apariția de noi boli infecțioase cum sunt HIV, borelioza Lyme, hepatita C și sindromul pulmonar dat de hantavirusuri, apariția unei noi tulpini epidemice de holeră (serotipul Bengal O139) care nu determină imunitate încrucișată cu serotipul tradițional 01 și creșterea incidenței globale și a rezistenței la medicamente a bolilor familiale ca tuberculoza și malaria, considerate odată a fi sub control, sunt dovezi ale nevoii de a continua cercetările în domeniul vaccinurilor. În plus, unele boli comune fără etiologie cunoscută, cum sunt boala ulceroasă, cancerul de col și cel nazofaringian, sunt acum legate epidemiologic de infecții specifice și astfel pot fi prevenite prin vaccinuri.

DEZVOLTAREA DE NOI VACCINURI Multe boli infecțioase severe care amenință viața nu pot fi controlate deoarece nu există vaccin eficient împotriva lor. Multe vaccinuri noi sunt în dezvoltare (tabelul 122-17), dar, oricum, scopul se dovedește a fi foarte complex. Eforturile prioritare în Statele Unite sunt îndreptate în mod curent spre studiul următoarelor vaccinuri: HIV, *Pneumococcus* (conjugat), *Streptococcus* grup B, virusul sincițial respirator, rotavirus, *Mycobacterium tuberculosis*, virusul herpes simplex, virusurile gripal A și B și virusul hepatitei C. De asemenea, prioritare sunt și vaccinurile pentru doi viruși asociați cu producerea tumorilor: papilloma virusul uman (cancer cervical) și virusul Epstein-Barr (cancer nazofaringian).

CONSIDERAȚII INTERNAȚIONALE

De la stabilirea programului lărgit de imunizare al Organizației Mondiale a Sănătății din 1981, nivelul de imunizare pentru vaccinurile de bază pentru copii (bacilii Calmette-Guérin, polio, DTP, rujeolic și hepatitic B) a crescut azi de la 5% la aproximativ 80% pe tot globul. Anual sunt prevenite cel puțin 2,7 milioane de decese prin rujeolă, tetanos neonatal și tuse convulsivă și 200.000 de cazuri de paralizie datorată poliomielitei. În ciuda succesului acestui program, multe boli ce pot fi prevenite prin vaccinuri rămân prevalente în țările în curs de dezvoltare. Rujeola, de exemplu, continuă să omoare

Tabelul 122-17

Vaccinuri în testare pe oameni

Bacteriene	Virale
Vibrio cholerae	Sincitial respirator
Mycobacterium leprae	Dengue
Salmonella typhi	Rotavirusuri
Salmonella paratyphi	Encefalita japoneză B
Neisseria meningitidis	Gripa A şi B
Streptococcus pneumoniae	Paragripal
Streptococcus grup B	Rujeola
Tulpini de Shigella	Cytomegalovirusul
E. coli enterotoxică	Rabia
E. coli enterohemoragică	Junin
Borellia burgdorferi	Chikungunya
Fungice	Febra din Rift Valley
Cryptococcus neoformans	Herpes simplex
Parazitare	Febra galbenă
Tulpini de *Plasmodium*	

un număr estimat de 1,5 milioane de copii anual, iar cazurile de difterie, tuse convulsivă, poliomielită şi tetanos neonatal survin încă în număr inacceptabil de mare. S-a estimat că între 20 şi 35% din toate decesele copiilor sub vârsta de 5 ani sunt asociate cu boli ce pot fi prevenite prin vaccinuri.

Pe lângă antigenii recomandaţi de Programul Lărgit de Immunizare al OMS pentru a fi folosiţi de rutină în ţările în curs de dezvoltare, alte vaccinuri (pentru Hib, encefalita japoneză B, febra galbenă, HVB, meningococul de grup A, oreion şi rubeolă) sunt folosite regional în funcţie de epidemiologia bolilor şi resurse. S-a stabilit ca ţintă eradicarea poliomielitei până în anul 2000; această boală a fost deja eradicată în America şi este în curs de eradicare în Pacificul de Vest.

Deoarece bolile infecţioase nu cunosc graniţe politice sau geografice, bolile necontrolate din orice zonă a globului reprezintă o ameninţare. Vaccinurile oferă posibilitatea de a controla şi chiar eradica unele boli, iar eradicarea cu succes înseamnă că vaccinurile nu mai sunt necesare. Experienţa cu variola a arătat că eradicarea bolii este o investiţie economică remarcabil de bună. Întreaga sumă pe care Statele Unite a cheltuit-o pentru campania globală de eradicare a variolei a fost recuperată la fiecare două luni şi jumătate începând din 1971. Eradicarea globală a poliomielitei va economisi peste 300 milioane dolari anual în Statele Unite, sumă cheltuită pentru vaccinuri şi costuri de furnizare, şi va economisi peste 1,5 milioane dolari anual în întreaga lume.

SURSE DE INFORMAŢII PENTRU IMUNIZARE

- Circularele oficiale din pachetele de vaccin
- Raportul Comitetului Bolilor Infecţioase din cadrul Academiei Americane de Pediatrie („Red Book“)
- Recomandările de la ACIP, CDC
- Ghid pentru imunizarea adulţilor, Colegiul Medicilor Americani
- Informaţii despre sănătate pentru turismul internaţional (publicat anual), CDC
- Controlul bolilor transmisibile la om, Asociaţia Americană de Sănătate Publică
- Buletin tehnic al Colegiului de Obstetrică şi Ginecologie.

BIBLIOGRAFIE

ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES: General recommendations on immunization: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Morb Mort Week Rep 38:205, 1989

ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES: Diphtheria, tetanus, and pertussis: Recommendations for vaccine use and other preventive measures. Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Morb Mort Week Rep 40:1, 1991a

ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES: Update on adult immunization. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Morb Mort Week Rep 40(RR-12):1, 1991b

ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES: Hepatitis B virus: A comprehensive strategy for elimination of transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Morb Mort Week Rep 40(RR-13):1, 1991c

ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES: Pertussis vaccination: Acellular pertussis vaccine for the fourth and fifth doses of the DTP series: Update to the supplementary ACIP statement: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Morb Mort Week Rep 41(RR-15):1, 1992

ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES: Recommendations for use of *Haemophilus* b conjugate vaccines and a combined diphtheria, tetanus, pertussis, and *Haemophilus* b vaccine. Morb Mort Week Rep 42(RR-13):1, 1993

ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES: General recommendations on immunization: Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morb Mort Week Rep 1995;44(RR-5):1, 1995

ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES: Recommended childhood immunization schedule–United States, January 1995. Morb Mort Week Rep 43:959, 1995

ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES: National, state and urban area vaccination coverage levels among children 19-35 months¾United States, April 1994-March 1995. Morb Mort Week Rep 45:145, 1996

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS: *Report of the Committee on Infectious Diseases (“Red Book”)*, 22d ed, G Peter et al (eds). Elk Grove Village, IL, 1994

AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS: *Guide for Adult Immunization,* 2d ed. Philadelphia, American College of Physicians, 1994

AMERICAN PUBLIC HEALTH ASSOCIATION: *Control of Communicable Diseases in Man,* 16th ed, AS Benenson (ed). Washington, DC, American Public Health Association, 1995

BRICKMAN HF et al: The timing of tuberculin tests in relation to immunization with live viral vaccines. Pediatrics 55:392, 1975

CHANDER J, SUBRAHMANYAN S: Mass polio vaccination. Eradication by 2000 is a realistic goal. BMJ 312:1178, 1996

DE QUADROS CA et al: Measles elimination in the Americas. Evolving strategies. JAMA 275:224, 1996

KING GE, HADLER SC: Simultaneous administration of childhood vaccines: An important public health policy that is safe and efficacious. Pediatr Infect Dis J 13:394, 1994

NINANE J et al: Disseminated BCG in HIV infection. Arch Dis Child 63:1268, 1988

SIBER GR et al: Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. J Pediatr 122:204, 1993

SOMANI J, LARSON RA: Reimmunization after allogeneic bone marrow transplantation. Am J Med 98:389, 1995

VETTER RT, JOHNSON GM: Vaccination update. Hib, hepatitis, polio, varicella, influenza, pneumococcal and meningococcal disease. Postgrad Med 98:141, 1995

WATSON BM et al: Safety and immunogenicity of a combined live attenuated measles, mumps, rubella, and varicella vaccine ($MMR_{II}V$) in healthy children. J Infect Dis 173:731, 1996

WHITE CJ: Clinical trials of varicella vaccine in healthy children. Infect Dis Clin North Am 10:595, 1996

123

J.S. Keystone, P.E. Kozarsky

RISCURI PENTRU SĂNĂTATEA TURIŞTILOR

Organizaţia Mondială a Sănătăţii a estimat că în anul 1991 peste 30 de milioane de persoane au călătorit din ţările industrializate în ţări în curs de dezvoltare. Studiile au arătat că un procent cuprins între 50% şi 75% dintre cei care au făcut călătorii de scurtă durată la tropice sau în zonele subtropicale au raportat unele tulburări ale stării de sănătate. Majoritatea acestor probleme sunt minore, doar 5% necesitând îngrijire medicală, iar sub 1% au necesitat spitalizare.

Deși agenții infecțioși contribuie substanțial la morbiditatea apărută în rândul turiștilor, acești patogeni sunt responsabili doar pentru 1% din totalul deceselor apărute la aceștia. Afecțiunile cardiovasculare și traumatismele sunt cele mai frecvente cauze de deces printre călătorii din Statele Unite, fiind responsabile pentru 49%, respectiv 22% din totalul deceselor. Rata mortalității cardiovasculare, corectată în raport cu vârsta, este similară cu cea a celor care nu călătoresc. Prin contrast, rata deceselor produse prin traumatisme – majoritatea accidente auto, aeriene sau înec – este de câteva ori mai crescută printre turiști. Figura 123-1 rezumă incidența lunară a problemelor de sănătate apărute în cursul călătoriilor în țări în curs de dezvoltare.

DIAREEA CĂLĂTORILOR Diareea este principala afecțiune medicală care apare la turiști (capitolul 128) și de obicei este o afecțiune autolimitată cu durată scurtă de evoluție; cu toate acestea, la 40% dintre cei afectați se produce o modificare a activităților zilnice planificate, iar alți 20% dintre pacienți necesită repaus la pat. Cel mai important factor de risc în apariția bolii este reprezentat de țara de destinație a călătorului. Incidența afecțiunii pentru o perioadă de staționare de 2 săptămâni este de 8% în țările industrializate, dar crește la 55% în zone din Africa, America Centrală și de Sud, Asia de Sud-Est. Copiii mici și adulții tineri sunt expuși unui risc deosebit de crescut. Incidența diareei este proporțională cu numărul exceselor alimentare. Studii efectuate pe studenții americani din Mexic au arătat că mesele servite în restaurante și cafenele sau consumul de alimente direct de la vânzătorii ambulanți se asociază cu un risc crescut.

Patogenul care produce cel mai frecvent diareea călătorilor este *Escherichia coli* toxigen, deși, în anumite părți ale lumii (în special Africa de Nord și Asia de Sud-Est), predomină infecțiile cu *Campylobacter*. Alți germeni care pot produce diareea călătorilor sunt *Salmonella, Shigella,* rotavirusuri și agentul Norwalk. Cu excepția giardiozei, infecțiile parazitare sunt rareori o cauză a diareei călătorilor. O problemă în creștere pentru turiști o reprezintă dezvoltarea rezistenței la antibiotice a mai multor bacterii; exemplele cuprind tulpini de *Campylobacter* rezistent la chinolone și tulpini de *E. coli, Shigella, Salmonella* rezistente la trimetoprim-sulfametoxazol.

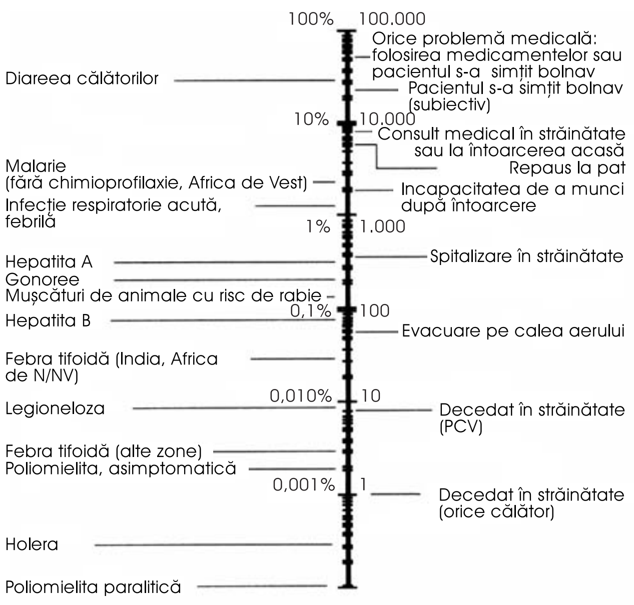


FIGURA 123-1 Incidența lunară a problemelor de sănătate în timpul staționării în țările în curs de dezvoltare. PCV = voluntari din Corpul Păcii. (*După Steffen and Lobel*,cu permisiunea Chapman and Hall, New York.)

Deși foarte des întâlnită, diareea acută a călătorilor este auto-limitată sau corectabilă prin terapie cu antibiotice. Călătorii care au probleme intestinale după întoarcerea acasă necesită consult din partea unui specialist, deoarece etiologia acestor probleme este mult mai puțin bine definită. Agenții infecțioși sunt responsabili pentru o mică proporție din cazurile cu manifestări intestinale cronice; dintre patogenii detectați cu aceste ocazii, *Giardia intestinalis* (numită și *Giardia lamblia;* capitolul 220) este de departe cea mai frecventă, în timp ce *Cyclospora cayetanensis,* tulpinile de *Cryptosporidium și Entamoeba histolytica* sunt rare. De departe, cele mai frecvente cauze de diaree cronică după o călătorie sunt sechelele postinfecțioase, ca intoleranța la lactoză și sindromul de colon iritabil. Dacă nu poate fi identificată nici o cauză infecțioasă, se va face tratament cu metronidazol pentru o posibilă giardioză, dietă fără lactoză pentru o săptămână sau câteva săptămâni de tratament cu doze mari de mucilagii hidrofile, care conduc la ameliorarea simptomelor la mulți pacienți.

MALARIA Se estimează că anual peste 30 000 călători europeni și americani fac malarie (capitolul 216). Riscul de a face malarie este maxim în Africa sub-Sahariană și Oceania (1:50 la 1:1000), iar în cursul ultimilor 10 ani a crescut de peste cinci ori pentru călătorii în Kenya. Riscul este intermediar (1:1000 la 1:12 000) pentru călătorii în Haiti și subcontinentul indian și este scăzut (sub 1:50 000) pentru călătorii în Asia și America de Sud și Centrală. Din cele 1000 de cazuri de malarie raportate anual în Statele Unite, peste 90% sunt date de *Plasmodium falciparum* și apar la călătorii veniți din sau emigranții din Africa și Oceania. Datorită răspândirii globale a malariei cu falciparum rezistent la clorochină sau la mai multe medicamente, deciziile de chimioprofilaxie sunt mult mai dificile. În plus, răspândirea malariei dată de tulpini de *Plasmodium vivax* rezistent la clorochină și primachină a crescut complexitatea tratamentului. Rata fatalității în Statele Unite pentru malaria dată de falciparum este de 4%; cu toate acestea, la doar o treime din acești pacienți este pus diagnosticul de malarie înainte de deces. Complianța la regimurile de chimioprofilaxie a malariei și măsurile de protecție personală împotriva înțepăturilor de țânțari sunt esențiale în prevenirea malariei. Câteva studii recente au arătat că doar 50% dintre călători respectă recomandările de bază pentru prevenirea malariei.

BOLI PREVENIBILE PRIN VACCINARE **Imunizări de importanță mondială** *Difteria, tetanosul și poliomielita* Difteria continuă să fie o problemă de sănătate mondială, cu recente recurențe în noile state care anterior intrau în componența Uniunii Sovietice (capitolul 144). Studiile serologice de supraveghere arată că nivelul protector al anticorpilor anti-toxină tetanică este pierdut la majoritatea nord-americanilor, în special la cei de peste 50 de ani (capitolul 146). Deși riscul de a face poliomielita în cursul călătoriilor internaționale este extrem de redus, studiile efectuate în Statele Unite au arătat niveluri variabile ale imunității în populația generală, iar date recente arată că 12% din adulții americani sunt neprotejați împotriva a cel puțin un serogrup (capitolul 195). Călătoriile în străinătate pot fi un motiv ideal pentru a realiza actualizarea imunizării (capitolul 122).

Rubeola Rubeola continuă să fie o cauză majoră de mortalitate și morbiditate în țările în curs de dezvoltare (capitolul 196). Cele câteva episoade de rubeolă din Statele Unite au fost produse de cazuri de import. Grupul cu cel mai mare risc constă din persoane născute după 1956 și vaccinate înainte de 1980, la mulți dintre aceștia vaccinarea primară eșuând. Călătorii care aparțin acestui grup trebuie reimunizați.

Gripa Gripa apare tot timpul anului la tropice și în cursul lunilor de vară în emisfera sudică (care corespund lunilor de iarnă din cea nordică). Vaccinarea trebuie luată în considerare pentru toți călătorii spre aceste regiuni, în special la cei în vârstă sau la cei cu afecțiuni cronice (capitolul 193).

Imunizări speciale pentru călători *Hepatitele A şi B* Hepatita A (capitolul 295) este infecţia care apare cel mai des şi care poate fi prevenită prin vaccinare; incidenţa infecţiei simptomatice pe perioada unei luni de şedere într-o ţară în curs de dezvoltare variază între 3 şi 6 cazuri la 1000. Riscul este de şase ori mai mare pentru cei care se abat de la rutele turistice uzuale. Incidenţa lunară a hepatitei B, forme simptomatice sau asimptomatice, este de 80 la 240 cazuri la 100.000. Din motive incomplet elucidate, muncitorii care lucrează de mult timp în străinătate au un risc considerabil pentru hepatita B.

Febra tifoidă şi holera Rata de apariţie a febrei tifoide este de 1 caz la 30.000 pe luna de călătorie în ţările în curs de dezvoltare (capitolul 158). Pe de altă parte, aceste rate sunt crescute de 10 ori în India, Senegal şi Africa de Nord, iar în aceste arii ratele de infecţie cresc printre călătorii cu destinaţii mai îndepărtate sau printre persoanele care se întorc în ţara de origine şi stau cu rudele şi prietenii. Acest grup, deoarece are o probabilitate crescută comparativ cu ceilalţi călători de a comite erori alimentare, are un risc crescut de a face şi holeră. În general, riscul de apariţie al holerei la călători este extrem de mic: aproximativ 1 caz la 500.000 călătorii în zone endemice (capitolul 161). Vaccinul anti-holeric nu este indicat la majoritatea călătorilor.

Diverse infecţii Incidenţa febrei galbene este extrem de scăzută printre călători, probabil pentru că vaccinul este foarte eficient şi este cerut obligatoriu de autorităţile sanitare pentru a putea intra în majoritatea ţărilor din Africa sub-Sahariană şi din America de Sud, în care această infecţie încă există (capitolul 200). Mai multe cazuri de rabie au fost raportate la turişti, dar nu există date cu privire la riscul de transmitere al infecţiei. Animalele domestice sunt principala sursă de transmitere a rabiei în ţările în curs de dezvoltare (capitolul 199). Ţările în care rabia canină este endemică sunt Mexic, Filipine, Sri Lanka, India, Thailanda şi Vietnam. Aproape jumătate din cazurile de rabie raportate în Statele Unite în ultimii ani au fost dobândite în afara ţării. Riscul de apariţie a encefalitei japoneze, o infecţie transmisă de ţânţar în Asia de Sud-Est şi Asia rurală este de aproximativ 1:5.000 pe lună de şedere în zona endemică (capitolul 200). Majoritatea infecţiilor simptomatice la rezidenţii Statelor Unite au apărut la militari sau membrii familiilor acestora. Deşi riscul de apariţie a infecţiilor meningococice la turişti încă nu a fost cuantificat, el pare să fie mai crescut la turiştii care locuiesc cu populaţia indigenă, în condiţii de aglomeraţie (capitolul 149).

SARCINA ŞI CĂLĂTORIILE Istoricul medical al femeii, itinerarul, calitatea asistenţei medicale în zona de destinaţie şi gradul ei de flexibilitate şi adaptare, stabilesc dacă este înţelept ca excursia să fie făcută în cursul sarcinii. Conform Colegiului American de Obstetrică şi Ginecologie, cea mai sigură perioadă din cursul sarcinii în care se pot face călătorii este al doilea trimestru (între săptămânile 18 şi 24), atunci când riscul de avort sau de naştere prematură este minim. Unii obstetricieni preferă ca femeile însărcinate să nu se îndepărteze de casă la mai mult de câteva sute de kilometri după săptămâna 28 a sarcinii, pentru cazul în care apare vreo problemă; în general, pentru femeile sănătoase se admite că pot călători.

În ciuda acestor recomandări generale, există unele contra-indicaţii relative pentru călătoriile internaţionale în cursul sarcinii, acestea incluzând antecedente de avort, naştere prematură, col incompetent, toxemie. Problemele medicale generale ca diabetul, insuficienţa cardiacă, anemia severă sau un istoric de boală tromboembolică pot face ca femeia însărcinată să-şi amâne călătoria. În fine, regiunile în care gravida şi fătul pot fi expuşi unui risc crescut (de ex.: la mari altitudini, zonele unde este nevoie de vaccinare cu vaccin ce conţine virus viu sau în care malaria are rezistenţă la multiple medicamente) trebuie evitate în orice trimestru al sarcinii.

Malaria Malaria apărută în cursul sarcinii implică un risc semnificativ de morbiditate şi mortalitate. Nivelurile parazitemiei sunt înalte, iar eşecul eradicării parazitului după tratamentul cu clorochină este cel mai frecvent la gravidele primipare. Formele severe de boală, cu complicaţii precum malaria cerebrală, hemoliza masivă şi insuficienţa renală, apar în special la femeile gravide. Sechelele fetale includ avortul spontan, făt născut mort, naşterea prematură, infecţii congenitale.

Diareea călătorilor Deoarece diareea poate produce deshidratare cu scăderea fluxului sangvin placentar, gravidele trebuie să fie atente cu aportul lor alimentar şi lichidian. Consumul exclusiv de lichide carbonatate (îmbuteliate) sau fierte, fără gheaţă, consumul de alimente bine preparate termic şi evitarea consumului de salate semipreparate, asigură protecţia împotriva diareei călătorilor dată de cauze uzuale precum şi împotriva infecţiilor ca toxoplasmoza şi listerioza, care pot avea sechele serioase în cursul sarcinii.

Baza terapiei în diareea călătorilor este rehidratarea. Asocierile de caolin-pectină şi loperamidul pot fi folosite dacă este nevoie, dar majoritatea antibioticelor sunt contraindicate în sarcină (inclusiv chinolonele). Ampicilina simplă sau asociată cu acid clavulanic poate fi utilizată, dar multe dintre tulpinile de *E. coli* şi alte microorganisme implicate în diareea călătorilor sunt rezistente. O cefalosporină de a treia generaţie, cu administrare orală, poate fi cea mai bună opţiune.

Deoarece majoritatea problemelor majore apar atunci când copiii primesc alimente şi lichide de provenienţă locală, femeile trebuie încurajate să-şi hrănească la sân sugarii atunci când călătoresc. O femeie lăuză cu diareea călătorilor nu trebuie să oprească alimentarea la sân, dar trebuie să-şi crească aportul de lichide.

Călătoriile aeriene şi destinaţiile situate la mare altitudine Călătoriile cu curse aeriene comerciale nu reprezintă un risc pentru gravida sănătoasă sau pentru făt. Oxigenarea fetală nu este afectată negativ de scăderea presiunii în cabină din cauza curbei de disociere a hemoglobinei fetale; nivelul crescut de radiaţii raportat la altitudini mai mari de 11.000 de metri trebuie să nu pună probleme călătorului sănătos. Deoarece fiecare companie aeriană are o anumită politică legată de sarcină şi zbor, este bine să vă informaţi atunci când faceţi rezervările. Călătoriile aeriene interne sunt permise până în săptămâna a 36-a, în timp ce zborurile internaţionale sunt restricţionate după săptămâna a 32-a.

Nu există riscuri cunoscute pentru femeia gravidă care călătoreşte la destinaţii aflate la mare altitudine şi care stau pentru scurt timp. Cu toate acestea, nu există date cu privire la siguranţa gravidei la altitudini de peste 5000 de metri. Datorită condiţiilor aspre asociate de obicei cu aceste excursii, ele sunt contraindicate pentru alte motive.

CĂLĂTORUL INFECTAT CU HIV Călătorul infectat cu virusul imunodeficienţei umane dobândite (human immunodeficiency virus – HIV) este supus riscului de a face infecţii serioase datorită unor patogeni care pot avea o prevalenţă mai crescută în zona de destinaţie decât acasă. Cu toate acestea, gradul de risc depinde în principal de statusul sistemului imun la momentul călătoriei. Pentru persoanele a căror număr de CD4+ este normal sau peste 500/μl, nu există date care să sugereze un risc crescut pentru sănătate comparativ cu persoanele fără infecţie HIV. Persoanele care au SIDA (CD4+ $< 200/\mu$l) şi care sunt simptomatice necesită consiliere specială şi trebuie să-şi viziteze medicul de familie înainte de a pleca în călătorie, în special în ţări în curs de dezvoltare.

În acest moment există câteva ţări care interzic intrarea pe teritoriul lor a persoanelor HIV pozitive, deşi nu există date care să susţină faptul că aceste restricţii scad rata de transmitere a virusului. În general, testarea HIV este solicitată persoanelor care vor sta în străinătate mai mult timp sau care intenţionează să studieze sau să muncească în străinătate.

Unele țări acceptă un test HIV efectuat cu 6 luni anterior călătoriei, în timp ce altele nu acceptă un test de sânge efectuat în țara de origine a călătorului. În plus, oficialii de la vamă au deseori autoritatea de a chestiona călătorii și de a verifica medicația pe care aceștia o au asupra lor. Dacă un medicament precum zidovudina este găsit, persoanei în cauză îi poate fi interzis accesul în țară. Informații asupra testelor necesare pentru anumite țări sunt disponibile la oficiile consulare, dar sunt frecvent schimbate.

Polițele de asigurare de sănătate trebuie verificate pentru a fi siguri că ele asigură îngrijirea și în alte țări. Călătorul HIV pozitiv trebuie să aibă în vedere obținerea unei asigurări pentru cazurile de anulare a călătoriei precum și asigurare pentru evacuare în caz de boală. Este ideal să aibă numele unui medic din zona de destinație care să fie familiarizat cu tratamentul pacienților cu SIDA, deoarece semnele clinice asociate unei infecții pot fi atipice la pacientul cu SIDA, iar câteva infecții pot coexista. Călătorul trebuie încurajat să viziteze prompt medicul dacă apar probleme.

Imunizările Toți călătorii infectați cu HIV trebuie să aibă imunizările la zi (capitolul 122). Răspunsul imun la vaccinare poate fi alterat dacă CD4+ < 200/µl (iar în anumite cazuri chiar la un număr mai mare de CD4+). Cu toate acestea, atunci când riscul de îmbolnăvire este ridicat sau dacă sechelele bolii pot fi serioase, se recomandă imunizarea. În anumite circumstanțe este mai prudent să fie verificat titrul anticorpilor apăruți ca răspuns la vaccinare înainte de plecare (de ex., neutralizarea febrei galbene dacă expunerea este inevitabilă).

Datorită riscului crescut de infecție cu *Streptococcus pneumoniae* și alte bacterii care produc pneumonie după gripă, trebuie administrat vaccin antigripal și antipneumococic. Rata estimată de răspuns la vaccinarea antigripală este de peste 80% printre cei cu infecție HIV asimptomatică și de sub 50% printre cei cu SIDA.

În general, vaccinurile vii atenuate sunt contraindicate persoanelor cu disfuncții imune. Vaccinul antipoliomielitic viu cu administrare orală nu trebuie dat pacienților infectați cu HIV sau membrilor familiilor lor. În locul lui trebuie folosit vaccinul polio inactivat (inactivated polio vaccine VPI_a); majoritatea indivizilor infectați cu HIV, dar fără SIDA vor dezvolta un titru protector de anticorpi ca răspuns la acest vaccin.

Deoarece rubeola poate fi o infecție severă sau letală la pacienții HIV pozitivi, vaccinul antirubeolic (sau o combinație de vaccin anti rubeolă-rujeolă-oreion) trebuie administrat acestora. Deși este un vaccin viu, nu au fost raportate complicații serioase în acest grup populațional. Între 18 și 58% dintre vaccinații HIV pozitivi simptomatici dezvoltă un titru adecvat de anticorpi, iar între 50 și 100% dintre cei seropozitivi, dar asimptomatici realizează seroconversia.

Decizia de a administra sau nu un anumit vaccin unui călător infectat HIV trebuie bazată pe riscul individual. Vaccinurile inactivate se pot administra fără teamă pentru consecințe, dar cu reținere față de protecția pe care o realizează. Spre exemplu, datele sugerează că persoanele infectate cu HIV nu au un răspuns imun la vaccinul anti-meningococic la fel de puternic ca persoanele neinfectate. În plus, există date puține cu privire la alte vaccinuri (de ex., cele pentru hepatita A, febră tifoidă, holeră).

Se recomandă ca vaccinul împotriva febrei galbene (viu) să nu se administreze călătorilor infectați cu HIV. Niciodată atunci când a fost administrat personalului militar HIV pozitiv, acest vaccin nu a produs reacții adverse. De aceea, dacă CD4+ > 200/µl iar călătoria într-o zonă endemică este absolut necesară, vaccinul se poate administra probabil în siguranță. Persoanele infectate cu HIV la care CD4+ < 200/µl trebuie descurajate să călătorească în aceste zone. Dacă persoana trece prin sau călătorește într-o zonă în care vaccinul este solicitat dar riscul de a face boala este scăzut, trebuie obținută o derogare din partea medicului. Vaccinul BCG nu trebuie administrat deoarece s-au raportat cazuri de boală diseminată la persoane HIV pozitive.

O viremie tranzitorie (zile sau săptămâni) a fost demonstrată la persoanele infectate cu HIV după imunizări pentru gripă, infecții pneumococice, tetanos (capitolul 308). Cu toate acestea, în acest moment nu există probe care să susțină că această creștere tranzitorie a viremiei este, în timp, în detrimentul pacientului. Mai mult decât atât, se crede că activarea imună asociată infecției cu germenii vii în chestiune produce o creștere a viremiei cu amplitudine și durată mai mare decât cea asociată cu vaccinarea. De aceea, vaccinările recomandate mai sus nu trebuie modificate în acest moment.

Bolile gastrointestinale Scăderea nivelului secreției gastrice acide, anomaliile imunității de la nivelul mucoasei gastrice, alte complicații ale infecției HIV, precum și medicația luată de pacienții infectați cu HIV fac din diareea călătorilor o problemă deosebită la acești pacienți. Diareea călătorilor apare mai frecvent, este mai severă și mai dificil de tratat în asociere cu infecția HIV. Infecțiile cu *Salmonella, Shigella, Campylobacter* sunt trenante și deseori asociază bacteriemie la pacienții infectați cu HIV.

Cryptosporidium (capitolul 220), o cauză comună de diaree în țările tropicale, produce diaree cronică severă și colecistită cu mortalitate crescută la pacienții cu SIDA. *Isospora belli* produce, de asemenea, frecvente infecții la pacienții cu SIDA din țările în curs de dezvoltare. Această infecție se asociază cu malabsorbție, scădere ponderală și recurențe după tratament. De asemenea, a fost raportată diaree persistentă datorită microsporidiozei.

Datorită acestor probleme potențiale, călătorul infectat cu HIV trebuie să fie atent să consume doar alimente și băuturi corect preparate. În plus, ei pot beneficia de profilaxia pentru diareea călătorilor, utilizând subsalicilat de bismut sau un antibiotic zilnic (ideal o fluorochinolonă) pentru călătoriile scurte în țările în curs de dezvoltare. În cazul în care călătorul ia deja o sulfamidă pentru profilaxia pneumoniei cu *Pneumocystis*, un tratament cu chinolone este indicat.

Alte infecții asociate călătoriilor Nu există date cu privire la severitatea bolilor transmise prin vectori la pacienții infectați cu HIV. Malaria este mult mai severă la persoanele asplenice și la unele persoane cu imunosupresie, deși această creștere a severității bolii nu a fost demonstrată în SIDA. Infecția cu *Babesia* produce o afecțiune severă și recăderi la pacienții infectați cu HIV; această boală cu transmitere prin căpușă apare în unele zone din Statele Unite, dar nu este o problemă cu largă răspândire.

Leishmanioza viscerală (capitolul 217) a fost raportată la mulți călători infectați cu HIV. Deoarece semnele uzuale-splenomegalia și hiperglobulinemia-sunt nespecifice și pot fi trecute cu vederea, diagnosticul este dificil de pus. În plus, testele serologice sunt deseori negative. Această infecție este dificil de tratat iar mortalitatea asociată este mare. Chiar și cei care au făcut scurte călătorii în Europa de Sud au făcut boala; de aceea, evitarea înțepăturilor muștelor de nisip este esențială.

Unele afecțiuni respiratorii, precum histoplasmoza și coccidioidomicoza, se asociază cu mortalitate și morbiditate mai crescută la pacienții infectați cu HIV decât în populația generală. Deși tuberculoza este frecventă la pacienții infectați cu HIV (în special în țările în curs de dezvoltare), dobândirea infecției în cursul unei scurte călătorii nu este o amenințare. Posibilitatea de a face o infecție cu *Legionella* bând ape minerale trebuie luată în considerare, deși nu există date care să confirme o creștere a severității acestei infecții la pacienții cu SIDA.

În sfârșit, călătorii infectați cu HIV trebuie întotdeauna atenționați asupra practicării sexului protejat, care previne transmiterea HIV la alții și achiziționarea de către călător a

altor boli cu transmitere sexuală care pot fi rezistente la medicamente sau care pot avea sechele severe (de ex., sifilis).

Medicația Reacțiile adverse date de medicație precum și interacțiunile medicamentoase sunt frecvente și ridică probleme complexe pentru persoanele infectate cu HIV. În plus, rata reacțiilor cutanate este neobișnuit de mare printre pacienții cu SIDA. Medicii care îi supraveghează pe acești pacienți trebuie să ia în considerare problemele care pot apare prin utilizarea medicamentelor antimalarice, cele pentru aclimatizarea la altitudine sau antidiareice; un exemplu este creșterea sensibilității cutanate la sulfonamide. Deoarece zidovudina (AZT) este metabolizată hepatic prin conjugare cu acid glucuronic, inhibitori ai acestui proces pot crește nivelul seric al acestui drog. Deși chinina nu afectează nivelul seric al zidovudinei, nu există date relevante pentru clorochină, primachină sau meflochină. În plus, nu se cunoaște dacă efectul de antagonizare al zidovudinei asupra pirimetaminei are relevanță clinică în tratamentul sau prevenirea infecției cu plasmodium.

BOLILE CRONICE, INVALIDITATEA ȘI CĂLĂTORIILE Problemele cronice de sănătate nu trebuie să fie un obstacol pentru plecarea în călătorie, dar acordarea unei atenții speciale acestora o vor face mai sigură și mai confortabilă.

Bolile cardiace Evenimentele cardiovasculare sunt principala cauză de deces printre călători și a urgențelor care apar în cursul zborului la bordul curselor comerciale. Persoanele cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute trebuie să revadă itinerarul pe care doresc să-l parcurgă împreună cu medicul de familie, înainte de a pleca; călătoriile într-un climat extrem sau la mare distanță trebuie descurajate. Cantități mai mari din toate medicamentele trebuie păstrate într-un bagaj aflat permanent la purtător, împreună cu o copie recentă a unei electrocardiograme, cu numele și telefonul de acasă al medicului de familie al călătorului. Pacemaker-ele nu sunt influențate de aparatura de securitate aflată pe aeroporturi, dar verificările electronice prin telefon ale funcționării pacemaker-ului pot să nu fie transmise prin sateliții internaționali. Călătorul poate beneficia de oxigen suplimentar, care trebuie recomandat de medic (deoarece sistemele de furnizare a oxigenului nu sunt standardizate) cu 48-72 de ore înainte de începerea zborului. Buteliile personale cu oxigen nu sunt permise la bordul avioanelor. Călătorul poate solicita un loc lângă culoar, poate merge sau poate efectua exerciții de flexie și extensie și trebuie să rămână hidratat pentru a preveni tromboza venoasă și embolia pulmonară.

Boli pulmonare cronice Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) este unul dintre diagnosticele frecvent întâlnite la cei care necesită evaluare de urgență pentru simptome apărute în cursul călătoriilor cu avionul. Pacienții cu BPOC se vor plânge de dispnee, edeme, wheezing, cianoză, dureri toracice. Cel mai bun indicator de apariție a acestor simptome este nivelul PaO_2 la nivelul mării. O PaO_2 bazală de cel puțin 72 mmHg corespunde unei PaO_2 în timpul zborului de aproximativ 55 mmHg, atunci când cabina este presurizată la 3000 de m. De aceea, dacă PaO_2 bazală a călătorului este de sub 72 mm Hg trebuie luată în considerație asigurarea unor cantități suplimentare de oxigen în cursul zborului. Funcția pulmonară poate fi maximalizată prin continuarea tratamentului bronhodilatator precum și prin folosirea corticosteroizilor, conform prescripțiilor medicale. Constituie contraindicații pentru zbor bronhospasmul activ, infecțiile respiratorii inferioare, flebita, hipertensiunea pulmonară, chirurgia toracică recentă (în ultimele 3 săptămâni) și pneumotoraxul. Trebuie luată în considerație și scăderea activității exterioare în aria de destinație dacă poluarea aeriana este excesivă.

Diabetul zaharat Modificarea nivelului glicemiei și a necesarului de insulină sunt probleme frecvente în cursul călătoriei diabeticului. Modificările fusului orar, momentul și cantitatea aportului alimentar, ale activității fizice, necesită o evaluare mai atentă a controlului metabolic. Călătorul diabetic trebuie să aibă permanent asupra sa o geantă cu seringi și ace pentru insulină, medicația (inclusiv un flacon cu insulină cristalină regular pentru urgențe), echipament și consumabile pentru monitorizarea nivelului glicemiei și gustări. Insulina este stabilă pentru aproximativ 3 luni la temperatura camerei, dar trebuie ținută la temperatură cât mai rece posibil. Numele și telefonul de acasă al medicului de familie, un carnețel și un colier ce conțin problemele medicale, tipul și doza de insulină folosite trebuie să-l însoțească permanent pe călător. Atunci când sunt traversate 6 sau mai multe fusuri orare, necesarul de insulină se poate modifica, în funcție de aportul alimentar și activitatea fizică. În călătoriile către Est (de exemplu, din Statele Unite către Europa) doza de insulină de dimineață trebuie scăzută. Glicemia va fi ulterior monitorizată în cursul zilei pentru a stabili când este necesară o doză suplimentară de insulină. Pentru zborurile către Vest, odată cu lungirea zilei, poate fi necesară o doză suplimentară de insulină. O încălțăminte comodă este esențială pentru toți diabeticii care călătoresc.

Grupuri speciale de călători Alte grupuri de pacienți pentru care este nevoie de măsuri speciale sunt pacienții care suportă dializă, cei cu transplanturi și cei cu infirmități. Până la 13% dintre călători au unele infirmități, dar câteva companii turistice și grupuri de propagandă se dedică acestui grup populațional aflat în creștere. Cheia succesului fiecărei călătorii este pregătirea ei anterioară. Pacienții care fac dializă peritoneală cronică își pot trimite soluțiile pentru dializă la destinație înainte de a pleca în călătorie. Ei trebuie să aibă asupra lor date medicale esențiale precum și antibiotice pentru autotratamentul unei posibile peritonite. Pacienții care necesită hemodializă trebuie să-și rezerve ședințe de dializă la centre de dializă din zona de destinație, înainte de a pleca de acasă. Pacienții care au avut un transplant de organ trebuie să-și programeze călătoriile la distanță de cel puțin 1 an de la operație, deoarece majoritatea episoadelor de respingere a grefelor apar în această perioadă. Interacțiunile medicamentoase trebuie să fie o sursă importantă de îngrijorare pentru acești pacienți, așa că trebuie transportată informația medicală necesară, împreună cu numele și telefonul medicului de familie. Unii pacienți care iau corticosteroizi vor lua asupra lor doze de stress pentru cazul în care se îmbolnăvesc. Imunizarea acestor pacienți imunocompromiși poate să conducă la o protecție inadecvată împotriva anumitor boli. De aceea, călătorul și medicul său trebuie să evalueze împreună care destinații de călătorie sunt permise.

PROBLEME LA ÎNTOARCERE Cele mai frecvente probleme medicale apărute la călători după întoarcerea din călătorie sunt diareea, febra, bolile respiratorii, bolile cutanate. Probleme deseori ignorate sunt oboseala și stress-ul emoțional, în special pentru cei care au fost plecați pentru mult timp. Stabilirea diagnosticului necesită unele cunoștințe de medicină geografică, în special de clinică și epidemiologie a bolilor infecțioase. Un istoric geografic se va focaliza asupra traseului exact al călătorului, incluzând datele de sosire și plecare din zonă, posibile expuneri (erori de alimentație, expunerea la surse de apă potabile sau nu, activitate sexuală, contacte cu animale, înțepături de insecte), localizarea și tipul călătoriei (urban sau rural, hotel de prim rang sau camping), imunizări, utilizarea chimioprofilaxiei antimalarice.

Febra Deoarece decesul prin malaria produsă de *P. falciparum* poate apare după o boală cu evoluție de câteva zile, febra la o persoană recent venită dintr-o zonă cu malarie trebuie considerată o urgență medicală. Deși „febra de la tropice“ nu are întotdeauna o cauză tropicală, malaria trebuie să fie primul diagnostic luat în considerare. Riscul de a face malarie cu *P. falciparum* este cel mai mare printre călătorii întorși din Africa și Oceania și printre cei care devin simptomatici

în primele două luni de la întoarcerea din călătorie. Alte cauze importante de febră după călătorie cuprind hepatitele virale (hepatita A și B), febra tifoidă, enteritele bacteriene, infecțiile cu arbovirusuri (de ex., febra denga), infecțiile ricketsiene (inclusiv febra Q și febra butonoasă) și rareori leptospiroza, infecția acută cu HIV, abcese hepatice amibiene. La cel puțin 25% din cazuri nu poate fi identificată o cauză, iar afecțiunea se vindecă spontan. Medicul trebuie să aibă permanent în vedere faptul că nici un agent antimalaric nu garantează protecția împotriva malariei și că unele imunizări, în special împotriva febrei tifoide și a holerei, asigură doar o protecție parțială.

Boli cutanate Infecțiile cutanate purulente, arsurile solare, înțepăturile de insecte, ulcerele cutanate și larva migrans cutanată sunt cele mai frecvente manifestări cutanate ce apar la călători după întoarcerea acasă. La cei cu ulcere cutanate persistente trebuie luate în considerare infecțiile fungice, infecțiile micobacteriene și leishmanioza cutanată. Trebuie făcută o examinare completă a tegumentelor pentru a evidenția erupția din infecțiile ricketsiene la un pacient febril sau orificiul central de respirație a unui abces dat de miază.

Urgențe infecțioase În ultimii ani, călătoriile și comerțul au favorizat diseminarea mondială a infecției cu HIV, au făcut ca holera să redevină o amenințare pentru sănătatea întregii lumi și au produs teama de posibila diseminare a infecției produse de virusul Ebola și de ciumă. Pentru călători există motive reale de teamă. Una dintre cele mai mari epidemii de febra denga are loc în prezent în America Latină; schistosomiaza a fost descrisă în lacuri anterior neafectate din Africa; apar cu o rata alarmantă, în țări în curs de dezvoltare, tulpini rezistente la antibiotice ale patogenilor care produc boli cu transmitere sexuală sau afecțiuni enterice. Dr. Joshua Lederberg, laureat al Premiului Nobel, conchide, „Microbul care a lovit ieri un copil pe un alt continent te poate afecta pe tine azi și poate declanșa o pandemie globală mâine“. Clinicianul vigilent va înțelege că importanța unui istoric amănunțit al călătoriei nu poate fi trecută cu vederea.

BIBLIOGRAFIE

Barry M, Bia F : Pregnancy and travel. JAMA 261:728, 1989
Bia FS, Barry M : Special health considerations for travelers. Med Clin North Am 76:1295, 1992
Caumes E et al: Dermatoses associated with travel to tropical countries: A prospective study of the diagnosis and management of 269 patients presenting to a tropical disease unit. Clin Infect Dis 20:542, 1995
Dupont HL, Capsuto EG : Persistent diarrhea in travelers. Clin Infect Dis 22:124, 1996
Kelsall BL, Guerrant RL : Evaluation of diarrhea in the returning traveler. Infect Dis Clin North Am 6:413, 1992
Laguna F et al: Gastrointestinal leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients: Report of five cases and review. Clin Infect Dis 19:48, 1994
Phillips-Howard PA, Wood D : The safety of antimalarial drugs in pregnancy. Drug Safety 14:131, 1996
Rhoads JL et al: Safety and immunogenicity of multiple conventional immunizations administered during early HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 4:724, 1991
Schwartz JS et al: Air travel and hypoxemia with chronic obstructive lung disease. Ann Intern Med 100:473, 1984
Steffen R, Lobel HO : Epidemiologic basis for the practice of travel medicine. J Wilderness Med 5:56, 1994
Strickland GT : Fever in the returned traveler. Med Clin North Am 76:1375, 1992
Svenson JE et al: Imported malaria. Clinical presentation and examination of symptomatic travelers. Arch Intern Med 155:861, 1995
Wilson ME et al: Infections in HIV-infected travelers: Risks and prevention. Ann Intern Med 114:582, 1991

SECȚIUNEA 2

SINDROAME CLINICE – DOBÂNDITE ÎN COMUNITATE

124

Robert S. Munford

SEPSISUL ȘI ȘOCUL SEPTIC

DEFINIȚII (tabelul 124-1) Reacția gazdei la microbii invadanți implică o polifonie de semnale și răspunsuri care se amplifică rapid și care se pot răspândi dincolo de țesutul invadat. Febra sau hipotermia, tahipneea și tahicardia deseori vestesc debutul *sepsisului*, răspunsul inflamator sistemic la invazia microbiană. Dacă mecanismele compensatoare de control sunt depășite, deseori când microbii părăsesc o zonă localizată pentru a invada torentul sanguin, homeostazia se poate pierde și pot surveni disfuncții de organe majore (*sepsis sever*). Eșecul în continuare a controlului compensator determină *șocul septic*, caracterizat prin hipotensiune și prin disfuncții de organe. Când sepsisul progresează spre șoc septic, riscul decesului crește substanțial. Sepsisul inițial este de regulă reversibil, în timp pacienții cu șoc septic sucombă adesea, în ciuda terapiei agresive.

Sindromul răspunsului inflamator sistemic (SRIS), cum a fost definit recent de specialiștii în îngrijirea în situații critice, poate avea o etiologie infecțioasă sau noninfecțioasă. Dacă infecția este suspectată sau dovedită, se poate spune despre un pacient cu SRIS că prezintă sepsis.

ETIOLOGIE Sepsisul poate fi un răspuns la infecția cauzată de orice clasă de microorganisme. Invazia microbiană a torentului sanguin, nu este esențială pentru dezvoltarea sepsisului; răspândirea locală sau sistemică a moleculelor ce semnalează prezența microbilor sau a toxinelor poate de asemenea să provoace răspunsul. Hemoculturile evidențiază bacterii sau fungi, la aproximativ 20-40% din pacienții cu sepsis severă și la 40-70% din pacienții cu șoc septic. Diferite specii de bacterii gram-negative și gram-pozitive sunt răspunzătoare pentru aproximativ 75-85% din aceste izolări; cazurile rămase sunt date de fungi sau de un amestec de microorganisme. La pacienții ale căror hemoculturi sunt negative, agentul etiologic poate fi deseori stabilit prin cultura sau examinarea microscopică a materialului infectat prelevat dintr-o anumită regiune. În unele serii de cazuri, majoritatea pacienților cu tablou clinic de sepsis sever sau șoc septic aveau rezultate microbiologice negative.

EPIDEMIOLOGIE Sepsisul determină în prezent mai mult de 100.000 de decese anual, în Statele Unite. Incidența este probabil între 300.000 și 500.000 de cazuri pe an. Aproximativ două treimi din aceste cazuri survin la pacienții spitalizați pentru alte afecțiuni. Factorii care predispun la bacteriemia cu bacili gram-negativi includ diabetul zaharat, bolile limfoproliferative, ciroza hepatică, arsurile, procedurile sau dispozitivele invazive și tratamentul cu medicamente care determină neutropenie. Factorii de risc majori pentru bacteriemia cu gram-pozitivi includ cateterismele vasculare, prezența dispozitivelor mecanice, arsurile și injectarea intravenoasă a medicamentelor. Fungemia survine cel mai adesea la pacienții imunodeprimați cu neutropenie, deseori după o terapie cu agenți antimicrobieni cu spectru larg. Incidența crescândă a sepsisului în Statele Unite este atribuită îmbătrânirii populației, creșterii longevității pacienților cu boli cronice și frecvenței relativ mari a acestei

Tabelul 124-1

Definiții utilizate frecvent pentru a descrie condiția pacienților septicemici

Bacteriemia (fungemia)	Prezența de bacterii (fungi) viabile în sânge, evidențiate prin hemoculturi pozitive
Septicemia	Boală sistemică determinată de răspândirea microbilor sau a toxinelor lor prin torentul sanguin
Sindromul răspunsului inflamator sistemic (SRIS)*	Cel puțin 2 din următoarele 4 condiții: (1) temperatura orală > 38°C sau < 36°C; (2) frecvența respiratorie > 20 respirații/min. sau $PaCO_2$ < 32 mm Hg; (3) frecvența cardiacă > 90 bătăi/min; (4) numărătoarea leucocitelor > 12 000/mm³ sau < 4 000/mm³ sau > 10% grupuri
Sepsis*	SRIS care are o etiologie microbiană dovedită sau suspectată
Sepsis sever* (similar cu „sindrom septic“)	Sepsis cu unul sau mai multe semne de disfuncție de organ, hipoperfuzie sau hipotensiune, cum ar fi acidoza metabolică, alterarea acută a stării mentale, oliguria sau sindromul de detresă respiratorie a adultului
Hipotensiunea*	Presiunea sistolică a sângelui < 90 mm Hg – sau cu 40 mm Hg mai puțin decât presiunea sanguină de bază a pacientului – în absența altei cauze de hipotensiune
Șocul septic	Sepsis cu hipotensiune, care este neresponsivă la resuscitarea lichidiană, plus disfunție de organ sau anomalii de perfuzie, cum este prezentat mai sus pentru sepsisul sever
Șocul septic refractar	Șoc septic care durează > 1 oră și nu răspunde la administrarea de lichide și vasopresoare
Sindromul disfuncției multiple de organe (SDMO)*	Disfuncție a mai mult de un organ, necesitând intervenție pentru menținerea homeostaziei

* Termen preferat de American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference, 1992

afecțiuni la pacienții cu SIDA. Folosirea pe scară largă a agenților antimicrobieni, a glucocorticoizilor, a cateterelor implantate, a dispozitivelor mecanice și a ventilației mecanice contribuie și ele la dezvoltarea septicemiei.

FIZIOPATOLOGIE Răspunsul septic este de regulă declanșat când microorganismele se răspândesc din tractul gastrointestinal sau piele în țesuturile învecinate. Infecția localizată în țesut poate duce apoi la bacteriemie sau fungemie. Alteori, microorganismele pot fi introduse direct în torentul sanguin (de ex. pe calea cateterelor intravenoase). La un număr scăzut de cazuri locul primar al infecției nu poate fi evidențiat. În general, răspunsul septic apare când microbul invadant a depășit apărarea imună, înăscută sau dobândită, a gazdei. Factorii gazdei care permit creșterea microbiană (cum ar fi deficiențele de anticorpi, factori ai complementului sau ai imunității mediate celular) sunt deci esențiali.

Semnale microbiene Animalele recunosc anumite molecule microbiene ca semnale ale invaziei microorganismelor. Lipopolizaharidul (LPS, numit și endotoxină) este cea mai potentă și bine studiată moleculă-semnal a bacteriilor gram-negative. O proteină plasmatică (proteina care leagă LPS, numită LBP) transferă LPS pe CD14 de pe suprafața monocitelor, macrofagelor și neutrofilelor. Această interacțiune declanșează rapid producția și eliberarea de mediatori, cum ar fi factorul de necroză tumorală (tumor necrosis factor – TNFα) (vezi mai jos), care amplifică și transmit semnalul LPS către alte celule și țesuturi. CD 14 solubil poate, de asemenea, să se lege de LPS în plasmă și să îl transfere celulelor endoteliului vascular, care nu au pe suprafața celulară CD 14. Peptidoglicanii și acizii lipoteichoici ai bacteriilor gram-pozitive, anumite polizaharide, enzime extracelulare și toxine, declanșează la animale răspunsuri care sunt similare cu cele induse de LPS. Baza moleculară pentru potența stimulatoare a acestor molecule este puțin înțeleasă, deși unele dintre ele se pot lega, de asemenea, de CD14 de pe suprafața celulară sau de CD 14 solubil, înaintea activării celulelor. CD 14 poate, deci, să fie un receptor care facilitează răspunsurile la multe semnale microbiene. Alte mecanisme imune înnăscute care recunosc molecule microbiene includ complementul (în principal calea alternativă; capitolul 305), proteina care leagă manoza și proteina C reactivă.

Răspunsul gazdei Răspunsul septic implică interacțiunile complexe dintre moleculele-semnal microbiene, leucocite, mediatori umorali și endoteliul vascular.

Citokinele Citokinele inflamatorii amplifică și diversifică răspunsul. Aceste proteine pot avea acțiuni endocrine, paracrine și autocrine (capitolul 305). Factorul de necroză tumorală α (TNFα) stimulează leucocitele și celulele endoteliului vascular, pentru a elibera alte citokine (precum și TNFα adițional), pentru a exprima molecule de adeziune pe suprafața celulară și pentru a crește turnover-ul acidului arahidonic. Nivelul sanguin de TNFα este crescut la majoritatea pacienților cu sepsis sever. Mai mult decât atât, infuzia intravenoasă de TNFα poate declanșa multe din anomaliile caracteristice sepsisului, inclusiv febra, tahicardia, tahipneea, leucocitoza, mialgiile și somnolența. La animale, dozele mari de TNFα induc șocul, coagularea intravasculară diseminată (CID) și moartea. Antagoniștii specifici ai TNFα pot abroga răspunsul septic și previn moartea animalelor de experiență cărora li s-au administrat endotoxine.

Deși TNFα este un mediator principal, el este doar una din multele citokine care contribuie la procesul septic. Interleukina (IL)1β, de exemplu, care prezintă multe acțiuni asemănătoare cu TNFα, pare să joace un rol semnificativ, din ce în ce mai mare, pe măsură ce procesul septic se intensifică. TNFα, IL-1β, interferonul γ, IL-8 și alte citokine interacționează probabil sinergic unele cu altele și cu mediatori adiționali. În plus, unii mediatori (cum sunt IL-1β și TNFα) își pot spori propria rată de sinteză prin feedback pozitiv. Pe măsură ce sepsisul progresează, amestecul de citokine și alți mediatori devine foarte complex: la pacienții cu șoc septic au fost întâlnite niveluri sanguine crescute pentru mai mult de 30 de molecule pro- și antiinflamatoare. La modelele animale, răspunsul septic poate fi întrerupt prin intervenții precoce care neutralizează unul sau altul din mulții săi componenți; această observație atestă importanța interacțiunilor între mediatori, pentru obținerea rezultatului general. Din nefericire, a fost mult mai dificil să se salveze animalele cu sepsis sever și șoc septic.

Mediatorii derivați din fosfolipide Acidul arahidonic, eliberat din fosfolipidele membranare de fosfolipaza A_2, este transformat pe calea ciclooxigenazei în prostaglandine și tromboxani. Prostaglandina E_2 și prostaciclina determină vasodilatație periferică, în timp ce tromboxanul este un vasoconstrictor și declanșează agregarea plachetară. Leucotrienele sunt, de asemenea, mediatori puternici ai ischemiei și șocului; faptul că reacția la provocarea endotoxinică este normală la șoarecii care nu au gena pentru 5-lipooxigenază, ridică, totuși, îndoieli asupra rolului leucotrienelor în răspunsul septic.

Alt important mediator derivat din fosfolipide este factorul de activare plachetară (platelet activating factor = PAF sau 1-*O*-alkil-2-acetil-*sn*-glicerol-3-fosfocolina). PAF este un stimul puternic pentru agregarea și degranularea neutrofilelor, inițiază agregarea plachetară și poate contribui la leziunile tisulare.

Factorii coagulării Depozitarea intravasculară a fibrinei, tromboza și CID sunt caracteristici importante ale răspunsului septic. TNFα declanșează coagularea intravasculară inițial prin inducerea exprimării factorului tisular de către monocitele sanguine, (capitolul 60). Când factorul tisular este exprimat pe monocite, se combină cu factorul VIIa pentru a forma un complex activ, care poate converti factorii X și IX în forme active enzimatic. Rezultatul este activarea coagulării pe ambele căi, intrinsecă și extrinsecă, culminând cu generarea fibrinei. Coagularea este, de asemenea, favorizată de afectarea

funcției căii inhibitorii proteină C-proteină S, pe când fibrinoliza este prevenită de creșterea nivelului plasmatic al inhibitorului 1 al activatorului plasminogenului. Astfel, poate exista o tendință puternică pentru depozitarea intravasculară a fibrinei, tromboză și sângerare. Activarea sistemului de contact apare în timpul sepsisului, dar contribuie mai mult la dezvoltarea hipotensiunii, decât a CID.

Complementul C5a și alți produși ai activării complementului pot iniția reacții ale neutrofilelor, cum ar fi chemotaxia, agregarea, degranularea și producția de radicali de oxigen. Când este administrat la animale, C5a induce hipotensiune, vasoconstricție pulmonară, neutropenie și extravazare vasculară, datorată în parte leziunilor endoteliale.

Activarea endoteliului vascular Multe țesuturi pot fi afectate de către sepsis. Mecanismul probabil care stă la baza acestui fapt este lezarea extinsă a endoteliului vascular, cu extravazare de fluid și microtromboze care scad utilizarea de oxigen și substrat de către țesuturile afectate. Mediatorii derivați din leucocite și trombii leucocito-fibrino-plachetari contribuie la aceste leziuni, dar însuși endoteliul vascular pare să joace un rol activ. Stimuli cum ar fi TNFα determină celulele endoteliului vascular să producă și să elibereze citokine, molecule procoagulante, PAF, factorul de relaxare derivat din endoteliu (oxid nitric) și alți mediatori. În plus, moleculele reglatorii ale adeziunii celulare inițiază aderarea neutrofilelor la celulele endoteliale. În timp ce aceste răspunsuri pot atrage fagocite în zonele infectate și le pot activa arsenalul antimicrobian, activarea celulelor endoteliale poate iniția de asemenea creșterea permeabilității vasculare, trombozele microvasculare, CID și hipotensiune. Mai mult, integritatea vasculară poate fi afectată de enzimele neutrofilelor (cum este elastaza) și metaboliții toxici ai oxigenului, astfel încât apar hemoragii locale. Blocând aderarea leucocitelor pe suprafața celulelor endoteliale, așa cum fac anticorpii monoclonali pentru molecula de adeziune intercelulară-1, se poate preveni necroza tisulară ce apare ca răspuns la administrarea de endotoxine la animale.

Șocul septic Multe dovezi implică acum oxidul nitric, produs de sintetaza oxidului nitric inductibilă (SONi), ca mediator al șocului septic la animalele de experiență și probabil, la oameni. Șoarecii care nu au gena SONi pot, totuși, să nu fie rezistenți la șocul endotoxic. Alte molecule hipotensive importante sunt β-endorfina, bradikinina, PAF și prostaciclina. Agenții care inhibă sinteza sau acțiunea fiecăruia din acești mediatori pot preveni sau corecta șocul endotoxic la animale.

Mecanismele de control Mecanisme elaborate ale gazdei reglează atât semnalele microbiene, cât și răspunsul inflamator. În timp ce LBP plasmatică promovează răspunsul inflamator prin facilitarea interacțiunii LPS cu CD14 de pe suprafața celulară a monocitelor, LBP și CD14 solubil pot, de asemenea, să prevină semnalizarea LPS, prin transferarea moleculelor LPS în particulele lipoproteice plasmatice. Concentrațiile plasmatice relative ale LPS, LBP, CD14 și lipoproteine pot, deci, să determine intensitatea semnalului LPS. Mecanismele care controlează răspunsul inflamator sunt complexe, se suprapun și sunt puțin înțelese. Glucocorticoizii inhibă sinteza citokinelor de către monocite in vitro, și, când sunt administrați odată cu sau la scurt timp după stimulul inflamator, ei pot proteja animalele de șocul septic. Creșterea nivelului cortizolului plasmatic, precoce în răspunsul septic, probabil joacă un rol similar inhibitor. Anumiți antagoniști ai citokinelor pot, de asemenea, să contribuie la aceasta. Nivelul seric de antagonist al receptorului pentru IL-1 îl depășește, adesea, cu mult pe acela de IL-1β circulant și acest exces poate duce la inhibarea legării IL-1β de receptorii săi. Factorul de creștere și transformare β (FCTβ) și IL-10 pot de asemenea să inhibe răspunsul LPS indus in vitro al monocitelor umane și să prevină moartea endotoxinică la animale. Nivelurile sanguine și tisulare ale prostaglandinei E_2, FCTβ, hormonului melanocito-stimulator α, cortizolului, antagonistului receptorului IL-1, receptorilor TNF solubili și IL-10 cresc în timpul răspunsului septic și aceste molecule acționează, probabil, împreună pentru a diminua intensitatea acestuia. Într-adevăr, leucocitele pacienților cu sepsis sever pot fi hiporesponsive la agoniști, cum ar fi LPS. Faptul că în plasmă, concentrațiile multora dintre aceste molecule antiinflamatoare pot fi foarte mari la pacientul cu șoc septic, indică, totuși, că ele sunt incapabile să controleze răspunsul inflamator, când acesta este foarte sever.

MANIFESTĂRI CLINICE Răspunsul inflamator sistemic se intensifică, în timp, de la moderat (sepsis), la extrem de sever (șoc septic). Rata cu care crește răspunsul poate varia de la pacient la pacient și există variații individuale izbitoare, în ceea ce privește manifestările sale. De exemplu, unii pacienți septici au temperatură normală sau pot fi chiar hipotermici; absența febrei este mai comună la nou născuți, pacienți vârstnici și persoane cu uremie sau alcoolism.

Hiperventilația este deseori un semn precoce. Dezorientarea, confuzia și alte manifestări ale encefalopatiei pot de asemenea să fie semne precoce în răspunsul septic, în mod particular la bătrâni și la indivizii cu disfuncții neurologice preexistente. Semnele neurologice de focar nu sunt comune, deși deficitele de focar preexistente pot deveni mai evidente.

Hipotensiunea și CID predispun la acrocianoză și necroze ischemice ale țesuturilor periferice, mai ales la degete. Se poate dezvolta celulită, pustule, bule sau leziuni hemoragice atunci când bacterii sau fungi însămânțează pielea sau țesuturile moi subiacente pe cale hematogenă. Toxinele bacteriene pot fi distribuite, de asemenea, hematogen, determinând o reacție cutanată difuză. În anumite ocazii, leziunile cutanate pot sugera un agent patogen specific. Când sepsisul este însoțit de peteșii sau purpură cutanată, trebuie suspectată infecția cu *Neisseria meningitidis* (sau, mai puțin comun, cu *Haemophilus influenzae*); la un individ care a fost mușcat de o căpușă într-o zonă endemică, leziunile peteșiale trebuie de asemenea să sugereze febra pătată a Munților Stâncoși. O leziune cutanată observată aproape în exclusivitate la pacienți neutropenici este ectima gangrenosum, determinată de regulă de *Pseudomonas aeruginosa* sau *Aeromonas hydrophila*. Este o leziune buloasă înconjurată de edem, care evoluează spre hemoragie centrală și necroză. Examinarea histopatologică arată bacterii în vasele mici și în jurul peretelui acestora, cu un răspuns neutrofilic redus sau absent. Leziunile hemoragice sau buloase la un pacient septic, care a consumat de curând stridii crude, trebuie să sugereze bacteriemie cu *Vibrio vulnificus*, în timp ce la un pacient care a suferit recent o mușcătură de câine astfel de leziuni pot indica o bacteriemie cauzată de *Capnocytophaga canimorsus* sau *Capnocytophaga cynodegmi*. Eritrodermia generalizată la un pacient septic trebuie să sugereze sindromul de șoc toxic cauzat de *Staphylococcus aureus* sau *Streptococcus pyogenes*.

Manifestările gastrointestinale cum sunt greața, voma, diareea și ileusul pot sugera gastroenterita acută. Ulcerațiile de stress pot duce la hemoragie gastrointestinală superioară. Icterul colestatic cu creșterea nivelurilor de bilirubină serică (majoritatea conjugată) și fosfatază alcalină, pot preceda alte semne de sepsis. La baza majorității cazurilor pare să stea disfuncția hepatocelulară sau canaliculară, iar testele funcțiilor hepatice revin la normal o dată cu rezoluția infecției. Hipotensiunea prelungită sau severă poate induce o afectare hepatică acută sau necroză ischemică intestinală.

Nivelul sanguin de lactat crește precoce, în parte datorită creșterii glicolizei, cu clearance hepatic și renal incomplet al lactatului și piruvatului rezultat. Când apare hipoperfuzia, hipoxia tisulară generează mai mult acid lactic, contribuind la acidoza metabolică. Concentrația sanguină de glucoză crește deseori, în special la diabetici, deși gluconeogeneza alterată și eliberarea excesivă de insulină pot produce ocazional hipoglicemie. Răspunsul de fază acută mediat de citokine inhibă

sinteza de albumină și transtiretină, crescând în schimb producția de proteină C reactivă, proteină de legare a LPS, fibrinogen și componenți ai complementului. Catabolismul proteinelor este, adesea, mult accelerat.

COMPLICAȚII MAJORE **Complicații cardiopulmonare** Neconcordanța între ventilație și perfuzie produce precoce scăderea Po_2 arterial. Permeabilitatea crescândă a capilarelor alveolare determină un conținut pulmonar crescut de apă, ceea ce scade complianța pulmonară și interferă cu schimbul de oxigen. Infiltratele pulmonare difuze, progresive, complianța scăzândă și hipoxemia arterială (a cărei refractaritate frecventă la terapia suplimentară cu oxigen indică un șunt dreapta-stânga), semnalează dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie a adultului (adult respiratory distress syndrome – ARDS sau „plămânul de șoc"). ARDS se dezvoltă la 20-50% din pacienții septici, iar sepsisul este cauza principală de ARDS. Insuficiența mușchilor respiratori poate înrăutăți hipoxemia și hipercapnia. O presiune crescută în capilarele pulmonare (> 18 mm Hg) sugerează supraîncărcare volemică cu fluide sau insuficiență cardiacă, mai degrabă decât ARDS. Pneumonia virală sau infecția cu *Pneumocystis carinii* pot fi nediferențiabile clinic de ARDS.

Șocul septic rezultă de regulă în urma unei scăderi severe a rezistenței vasculare sistemice, maldistribuției generalizate a fluxului sanguin și hipovolemiei funcționale datorate, cel puțin parțial, pierderilor capilare difuze de constituenți intravasculari. Alți factori care pot scădea volumul intravascular efectiv includ deshidratarea printr-o boală anterioară sau pierderea insensibilă de lichide, vărsăturile sau diareea și poliuria. Debitul cardiac este inițial normal sau crescut. Într-adevăr, debitul cardiac normal sau crescut și rezistența vasculară sistemică scăzută diferențiază șocul septic de cel cardiogen, de cel prin obstrucție extracardiacă și de cel hipovolemic; alte procese care pot produce această combinație sunt anafilaxia, boala beri-beri, ciroza hepatică și supradozarea nitroprusiatului sau a narcoticelor.

Depresia funcției miocardice, manifestată prin creșterea volumelor ventriculare telediastolic și telesistolic, cu fracție de ejecție scăzută, survine în decurs de 24 h la majoritatea pacienților cu sepsis sever. Debitul cardiac este menținut în ciuda fracției de ejecție scăzute, deoarece dilatarea ventriculară permite un debit sistolic normal. La supraviețuitori, funcția miocardică revine la normal după câteva zile. În timp ce disfuncția miocardică poate contribui la hipotensiune, hipotensiunea refractară este datorată de regulă unei rezistențe sistemice vasculare scăzute și moartea survine prin șoc refractar sau insuficiență multiplă de organe, mai degrabă decât prin disfuncția cardiacă în sine.

Complicații renale Oliguria, azotemia, proteinuria și manifestările urinare nespecifice sunt frecvent întâlnite. Mulți pacienți sunt poliurici; hiperglicemia poate exacerba această tendință. Majoritatea insuficiențelor renale se datorează necrozei tubulare acute indusă de hipotensiune sau alterări capilare, deși unii pacienți au de asemenea glomerulonefrită, necroză corticală renală sau nefrită interstițială. Afectările renale induse de medicamente pot să complice terapia, în special când pacienților hipotensivi li se administrează antibiotice aminoglicozidice.

Coagularea Deși trombocitopenia survine la 10-30% din pacienți, mecanismele pe care se bazează nu sunt înțelese. Valorile trombocitelor foarte scăzute (sub 50.000/mm^3) sunt întâlnite, de obicei, la pacienții cu CID; aceste valori scăzute reflectă în mod caracteristic lezarea difuză a endoteliului (capitolul 315).

Complicații neurologice Când boala septică durează de la săptămâni la luni, polineuropatia („boală-critică") poate împiedica renunțarea la suportul ventilator și poate produce slăbiciune motorie distală. Studiile electrofiziologice sunt diagnostice. Sindromul Guillain-Barré, tulburările metabolice și activitatea toxinică trebuie excluse.

CONSTATĂRI DE LABORATOR În etapa precoce a sepsisului anomaliile includ deseori leucocitoză cu deviere la stânga a formulei leucocitare, trombocitopenie, hiperbilirubinemie și proteinurie. Poate apare și leucopenie. Neutrofilele pot conține granulații toxice, corpi Döhle sau vacuole citoplasmatice. Cu cât răspunsul septic devine mai sever, trombocitopenia se înrăutățește (deseori cu alungirea timpului de trombină, fibrinogen scăzut și prezența de dimeri-D, sugerând CID), azotemia și hiperbilirubinemia devin mai proeminente, iar nivelurile de transaminaze cresc. Hemoliza activă sugerează bacteriemie cu clostridii, malarie, reacție la medicamente sau CID; în caz de CID, modificările microangiopatice pot fi văzute pe frotiul de sânge.

În etapa precoce a sepsisului, hiperventilația induce alcaloză respiratorie. O dată cu oboseala mușchilor respiratori și acumularea de lactat, survine în mod caracteristic acidoza metabolică (cu deficit anionic crescut). Evaluarea gazelor în sângele arterial indică hipoxemie, care este inițial corectabilă cu oxigen suplimentar, dar a cărei refractaritate ulterioară la inhalarea de oxigen 100% indică un șunt dreapta-stânga. Radiografia toracică poate fi normală sau poate indica o pneumonie ca substrat, supraîncărcare volemică sau infiltrate difuze ale ARDS. Electrocardiograma poate arăta doar tahicardie sinusală sau modificări nespecifice de ST-T.

Majoritatea diabeticilor cu sepsis dezvoltă hiperglicemie. Infecția severă poate precipita cetoacidoza diabetică, care poate înrăutăți hipotensiunea (capitolul 334). Hipoglicemia survine rar. Nivelul seric al albuminei, inițial în limite normale, scade când sepsisul continuă. Concentrațiile lipidelor serice sunt deseori crescute. Hipocalcemia este rară.

DIAGNOSTIC Nu există un test de laborator specific. Constatările sugestive pentru diagnostic la un pacient cu infecție suspectată sau dovedită includ febra sau hipotermia, tahipneea, tahicardia, leucocitoză sau leucopenie (tabelul 124-1); alterarea acută a statusului mental, trombocitopenia sau hipotensiunea, de asemenea, sugerează diagnosticul. Răspunsul septic poate fi totuși destul de variabil. Într-un studiu, 36% din pacienții cu sepsis aveau o temperatură normală, 40% aveau rata respiratorie normală, 10% aveau rata pulsului normală și 33% aveau un număr normal de leucocite sanguine. Mai mult decât atât, răspunsurile sistemice ale pacienților neinfectați, cu alte afecțiuni, pot fi similare celor caracteristice sepsisului. Etiologiile noninfecțioase ale SIRS (tabelul 124-1) includ pancreatitele, arsurile, traumatismele, insuficiența suprarenală, embolismul pulmonar, anevrismul disecant de aortă sau anevrismul de aortă rupt, infarctul de miocard, hemoragia ocultă, tamponada cardiacă, sindromul post-bypass cardiopulmonar, anafilaxia și supradozarea medicamentoasă.

Diagnosticul etiologic definitiv necesită izolarea microorganismului din sânge sau dintr-o zonă localizată a infecției. Trebuie obținute cel puțin două probe de sânge a 10 ml fiecare (din două locuri diferite de venopuncție) pentru efectuarea culturii. Deoarece bacteriemia gram-negativă este de amploare scăzută în mod curent (mai puțin de 10 microorganisme pe mililitru de sânge), sunt necesare hemoculturi multiple sau incubare prelungită a culturilor; *S. aureus* crește mai repede și este detectabil în hemoculturi, în cele mai multe situații până în 48 h. În multe cazuri hemoculturile sunt negative; acest rezultat poate reflecta o administrare anterioară de antibiotice, prezența de microorganisme cu creștere lentă sau neobișnuite, sau absența invaziei microbiene sanguine. În aceste cazuri, colorația Gram și cultura de la locul primar al infecției – sau de la nivelul leziunii cutanate infectate pot ajuta la stabilirea etiologiei microbiene. Pielea și mucoasele trebuie examinate atent și repetat pentru leziuni care pot furniza informații în scop diagnostic. În bacteriemiile severe (de ex. sepsis pneumococică la indivizi splenectomizați sau meningococemie fulminantă) microorganismele pot fi uneori văzute pe frotiurile de supernatant din sângele periferic. Detectarea

endotoxinei prin testul limulus lizat poate prevesti o evoluție nefavorabilă, dar această testare nu este utilă pentru diagnosticarea infecțiilor cu bacterii gram-negative, inclusiv bacteriemia gram-negativă. Deși nivelurile sanguine ale IL-6 se pot corela, de asemenea, cu prognosticul, cercetările citokinelor sunt în mică măsură standardizate și, în mod curent, au o valoare clinică limitată.

℞ TRATAMENT

Sepsisul poate duce rapid la deces. Abordarea cu succes necesită măsuri urgente de tratare a infecției localizate, furnizarea suportului hemodinamic și respirator și eliminarea microorganismelor patologice. Rezultatul este de asemenea influențat de boala de bază a pacientului, care trebuie tratată energic.

Agenții antimicrobieni Chimioterapia antimicrobiană trebuie inițiată imediat ce au fost făcute culturi din probele de sânge sau din alte localizări relevante. Alegerea terapiei inițiale se bazează pe cunoașterea agenților patogeni probabili pentru o localizare specifică a infecției locale. De asemenea, trebuie luate în considerare informațiile disponibile despre tipul susceptibilității la antibiotice pentru bacteriile izolate din comunitate, spital și pacient. Este de asemenea important ca, până la aflarea rezultatelor culturii, să se înceapă terapia antimicrobiană empirică care să fie eficientă împotriva ambelor tipuri de bacterii, gram-pozitive și gram-negative (tabelul 124-2). Dozele maxime recomandate de antibiotice trebuie administrate intravenos, cu ajustări pentru o funcție renală alterată, dacă e necesar. Când rezultatele culturii devin cunoscute, regimul poate fi deseori simplificat, de vreme ce un singur agent antimicrobian este deseori suficient pentru tratarea infecției cu agent patogen cunoscut. Cei mai mulți pacienți necesită terapie antimicrobiană pentru cel puțin 1 săptămână; durata tratamentului este, în mod caracteristic, influențată de factori cum ar fi locul infecției în țesut, necesitatea drenajului chirurgical, boala de bază a pacientului (capitolul 136) și susceptibilitatea antimicrobiană a materialelor bacteriene izolate.

Îndepărtarea sursei de infecție Îndepărtarea sau drenajul unui focar sursă a infecției este esențială. Localizările infecțiilor oculte trebuie căutate atent. Cateterele intravenoase à demeure trebuie îndepărtate, vârful trebuie șters pe o placă cu agar pentru cultura cantitativă și un nou cateter trebuie inserat într-un loc diferit. Sonda Foley și cateterele de drenaj trebuie înlocuite. Posibilitatea unor sinuzite paranazale (deseori cauzate de bacterii gram-negative dobândite în spital) trebuie luată în considerare dacă pacientul a suferit o intubație nazală. La pacientul neutropenic trebuie căutate cu atenție zone cutanate de sensibilitate și eritem, în special în regiunea perianală. La pacienții cu ulcere de decubit, sacrale sau ischiale, este important să se excludă posibilitatea unor colecții de puroi, pelvice sau în alte țesuturi moi (cu folosirea tomografiei computerizate sau a rezonanței magnetice nucleare, dacă e necesar). La pacienții cu sepsis sever provenind din tractul urinar trebuie excluse obstrucția ureterală, abcesul perinefretic și abcesul renal, prin ultrasonografie sau tomografie computerizată. Aceste studii nu sunt atât de urgente la pacienții cu urosepsis mai puțin sever, dovedit de un răspuns clinic evident în 48-72 ore.

Suportul hemodinamic, respirator și metabolic (capitolul 38) Scopul principal aici este de a restabili furnizarea adecvată de oxigen și substrat energetic către țesuturi. Perfuzia adecvată a țesuturilor este esențială. Depleția volemică efectivă intravasculară este comună la pacienții cu sepsis, iar tratamentul inițial al hipotensiunii trebuie să includă administrarea de fluide intravenos, obișnuit 1-2 l de soluție salină izotonă în 1-2 h. Presiunea capilară pulmonară sau presiunea venoasă centrală trebuie monitorizate la pacienții cu șoc refractar sau boală de bază cardiacă sau renală. Pentru a evita edemul pulmonar, presiunea capilară pulmonară trebuie menținută între 14 și 18 mm Hg sau presiunea venoasă centrală între 10 și 12 cm H_2O. Eliminarea de urină trebuie menținută peste 30 ml/h prin administrarea continuă de fluide; un diuretic cum este furosemidul poate fi folosit dacă este necesar. La aproximativ o treime din pacienți, hipotensiunea și hipoperfuzia organelor răspund la resuscitarea cu fluide; un obiectiv rezonabil este menținerea presiunii arteriale medii la peste 60 mm Hg (presiunea sistolică > 90 mm Hg) și a unui index cardiac ≥ 4 (l/min)/m^2. Dacă aceste obiective nu pot fi atinse prin infuzia de volum, este indicată terapia inotropă și vasopresoare (capitolul 38).

Insuficiența suprarenală trebuie avută în vedere la pacienții septici, cu hipotensiune refractară, bacteriemie fulminantă cu *N. meningitidis*, tratament anterior cu glucocorticoizi, tuberculoză diseminată sau SIDA. Testul de stimulare cu cosyntropin (α^{1-24} ACTH) (capitolul 332) poate sugera insuficiența suprarenală absolută sau parțială. În timpul așteptării

Tabelul 124-2

Terapia inițială pentru sepsis sever fără nici o sursă evidentă, la adulți cu funcție renală normală

Tipul de pacient	Regimuri antimicrobiene*
Adult imunocompetent	Multe regimuri acceptate includ (1) ticarcilină-clavulanat *sau* piperacilină-tazobactam (6,2 și, respectiv, 7,5 g la 6 ore) *plus* gentamicină sau tobramicină (1,5 mg/kg la 8 ore), (2) ampicilină (30 mg/kg la 4 ore) *plus* gentamicină (1,5 mg/kg la 8 ore) *plus* clindamicină (900 mg la 8 ore); și (3) imipenem-cilastatin (0,5 g la 6 ore). Dacă pacientul este alergic la agenții β-lactamici, ampicilina din regimul 2 trebuie înlocuită cu ciprofloxacin (400 mg la 12 ore) *sau* aztreonam (2 g la 8 ore).
Pacient neutropenic (< 500 neutrofile/mm^3)	Regimurile includ (1) ticarcilină, mezlocilină sau piperacilină (3 g la 4 ore) *sau* ceftazidim (2 g la 8 ore) *plus* tobramicină (1,5 mg/kg la 8 ore) și (2) imipenem-cilastatin (0,5 g la 6 ore) *sau* ceftazidim. Dacă pacientul este alergic la agenți β-lactamici, aztreonamul sau ciprofloxacina pot fi folosite împreună cu tobramicina. Dacă pacientul are un cateter vascular infectat sau dacă este suspectată implicarea stafilococilor, trebuie adăugată vancomicina (15 mg/kg la 12 ore).
Pacient splenectomizat	Vor fi utilizate cefotaxim (2 g la 4 ore) *sau* ceftriaxon (2 g la 12 ore). Dacă prevalența locală a pneumococilor rezistenți la cefalosporine este mare, se adaugă vancomicina. Dacă pacientul este alergic la agenți β-lactamici, trebuie utilizate vancomicina (15 mg/kg la 12 ore) *plus* ciprofloxacin (400 mg la 12 ore) *sau* aztreonam (2 g la 8 ore).
Utilizatorii de droguri intravenoase	Vor fi utilizate nafcilină *sau* oxacilină (2 g la 4 ore) *plus* gentamicină (1,5 mg/kg la 8 ore). Dacă prevalența locală a *Staphylococcus aureus* rezistent la methicilină este mare, sau dacă pacientul este alergic la medicamente β-lactamice, trebuie utilizate vancomicină (15 mg/kg la 12 ore) cu gentamicină.
Pacienții cu SIDA	Vor fi utilizate ticarcilină-clavulanat (3 g la 4 ore) *plus* tobramicină (1,5 mg/kg la 8 ore). Dacă pacientul este alergic la droguri β-lactamice, trebuie utilizate ciprofloxacină (400 mg la 12 ore) *plus* vancomicină (15 mg/kg la 12 ore) *plus* tobramicină.

* Toate administrate intravenos

rezultatelor testului la cosyntropin, se poate administra suplimentar hidrocortizon (50 mg i.v. la fiecare 6 h).

Terapia ventilatorie este indicată în hipoxemia progresivă, hipercapnie, deteriorarea neurologică sau insuficiența mușchilor respiratori. Deseori pacientul este intubat pentru a se asigura o oxigenare adecvată, pentru a devia sângele de la mușchii respiratori și a reduce postsarcina cardiacă. Transfuzia de sânge sau eritrocite este indicată dacă furnizarea de oxigen e compromisă de concentrația scăzută de hemoglobină (< 8-10 g/dl).

Uneori se administrează bicarbonat pentru acidoza metabolică severă (pH arterial < 7,2). Dacă CID se complică cu hemoragie majoră, trebuie tratat cu transfuzii de plasmă proaspătă congelată și plachete. Tratarea cu succes a infecției de bază este esențială în reversia ambelor condiții, acidoză și CID. La pacienții cu sepsis prelungit, suplimentarea nutrițională poate reduce impactul hipercatabolismului proteic.

Acestea sunt recomandările pentru care există consens; nici una din aceste componente general acceptate ale reechilibrării nu au fost validate în studii clinice randomizate.

Alte măsuri În ciuda tratamentului agresiv, mulți pacienți cu sepsis sever sau șoc septic mor. Două tipuri de agenți sunt investigați pentru prevenirea acestor decese: (1) substanțele care neutralizează endotoxinele bacteriene, de aceasta beneficiind o parte (aproximativ jumătate) din pacienții septici cu infecții bacteriene gram-negative și (2) substanțe care interferă cu unul sau mai mulți mediatori ai răspunsului inflamator, de acesta putând beneficia toți pacienții cu sepsis.

AGENȚI ANTIENDOTOXINICI Lipidul A, partea toxică a endotoxinei, este conservată în LPS aparținând bacteriilor gram-negative. În ciuda multor eforturi de a dezvolta medicamente care să fixeze lipidul A și să neutralizeze endotoxina in vivo, potențialul endotoxinei de a fi ținta intervenției terapeutice rămâne controversat. În studiile clinice controlate cu placebo, utilizarea a doi anticorpi monoclonali ai endotoxinei nu a reușit să prevină decesul în rândul pacienților cu sepsis sever cu bacterii gram-negative. În studii retrospective, acești anticorpi nu se leagă cu mare afinitate de LPS, iar unul dintre ei a fost raportat ca fiind autoanticorp polireactiv. Sunt în curs de evaluare anticorpi cu proprietăți de legare crescute. Un agent, teoretic mai promițător, este proteina bactericidă de creștere a permeabilității, o proteină neutrofilică umană care neutralizează toxicitatea lipidului A și poate fi bactericidă față de multe microorganisme gram-negative. Alte substanțe în curs de investigare includ analogi nontoxici ai lipidului A, care reduc răspunsul gazdei la endotoxine, un conjugat polimixină B-dextran care leagă endotoxine și lipoproteine (cum ar fi lipoproteina cu densitate mare), care leagă și neutralizează endotoxina din circulație.

AGENȚI ANTIMEDIATORI Alte terapii accesorii sunt concepute să controleze răspunsul inflamator, în ciuda stimulului microbian. Din nefericire, numeroșii agenți care interferă direct sau indirect cu acțiunea mediatorilor inflamatori, nu au prevenit decesul pacienților cu sepsis sever sau șoc septic. Medicamentele anticitokine, testate în studii clinice fără succes, includ metilprednisolonul, antagonistul recombinat al receptorului pentru IL-1, receptorii solubili pentru TNFα obținuți prin inginerie genetică și anticorpi monoclonali pentru TNFα. Deoarece TNFα și IL-1β joacă, fără îndoială, roluri cheie în răspunsul gazdei la invazia microbiană, antagonizarea acestor citokine poate fi defavorabilă în unele cazuri. De fapt, studii recente sugerează că multe molecule antiinflamatorii pot fi deja prezente, în concentrații mari, în sângele pacienților cu șoc septic. Identificarea regimurilor de tratament benefice, cu substanțe care neutralizează TNFα și IL-1β, poate fi, deci, foarte dificilă. Alți compuși investigați în studii clinice recente includ antagoniști de PAF, antagoniștii bradikinei și ibuprofenul. Agenți adiționali în curs de investigare includ pentoxifilina, hormonul melanocito-stimulator α,

ketoconazolul, inhibitorii SONi și proteinele anticoagulante recombinate.

Toate studiile clinice recente au selectat pacienții cu sepsis sever sau șoc septic. Nu au fost testate nici capacitatea agenților adjuvanți de a *preveni* sepsisul sever sau șocul septic la pacienții cu risc înalt, nici valoarea unei terapii combinate cu două sau mai multe medicamente adjuvante.

PROGNOSTIC Aproximativ 25-35% din pacienții cu sepsis sever și 40-50% din pacienții cu șoc septic decedează în decurs de 30 zile. Alții decedează în cursul următoarelor 5 luni. Decesele tardive sunt deseori datorate infecției ineficient controlate, complicațiilor terapiei intensive, insuficienței multiple de organe sau bolii de bază.

Câteva sisteme de clasificare a prognosticului, cu factori ce țin de vârsta pacientului, boala de bază și diferite variabile fiziologice, reprezintă estimări ale riscului de deces prin sepsis sever. Dintre variabilele individuale, boala de bază influențează cel mai puternic riscul de deces. Șocul septic este, de asemenea, un factor de predicție important asupra mortalității pe termen scurt și lung. Ratele de fatalitate sunt similare sepsisului sever și șocului septic, cu culturi pozitive și negative.

PREVENIRE Prevenirea oferă cea mai bună cale de a reduce morbiditatea și mortalitatea prin sepsis. Majoritatea episoadelor de sepsis sever și șoc septic sunt complicații nosocomiale. Aceste cazuri pot fi prevenite prin reducerea numărului de proceduri invazive, prin limitarea folosirii (și duratei) cateterelor permanente implantate vascular și vezical, prin reducerea incidenței și duratei neutropeniei severe (< 500 neutrofile/mm^3) și prin tratarea mai energică a infecțiilor nosocomiale localizate. Din ce în ce mai multe dovezi sprijină administrarea de suplimente alimentare pe cale enterală, pentru pacienții traumatizați, cu risc de infecție. Folosirea fără discernământ a agenților antimicrobieni și glucocorticoizilor trebuie evitată, și vor fi folosite măsuri optime de control al infecției (capitolul 138). În completare, tratamentul prompt și energic al pacienților în etapa precoce a sepsisului este imperativ. Este necesar studiul de identificare a pacienților cu risc crescut de sepsis sever și de descoperire a unor agenți adjuvanți care pot tempera răspunsul septic, înainte ca disfuncția de organ sau hipotensiunea să se instaleze.

BIBLIOGRAFIE

American College Of Chest Physicians/Society Of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 20:864, 1992

Astiz ME et al: Intravascular volume and fluid therapy for severe sepsis. New Horizons 1:127, 1993

Bernard GR: Sepsis trials. Intersection of investigation, regulation, funding, and practice. Am J Respir Crit Care Med 152:4, 1995

Bolton CF et al: The neurological complications of sepsis. Ann Neurol 33:94, 1993

Eidelman LA et al: The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. JAMA 275:470, 1996

Harris RL et al: Manifestations of sepsis. Arch Intern Med 147:1895, 1987

Levi M et al: Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. JAMA 270:975, 1993

Lynn WA, Cohen J: Adjunctive therapy for septic shock: A review of experimental approaches. Clin Infect Dis 20:143, 1995

Martin MA et al: Gram-negative sepsis and the adult respiratory distress syndrome. Clin Infect Dis 14:1213, 1992

Perl TM et al: Long-term survival and function after suspected gram-negative sepsis. JAMA 274:338, 1995

Pinner RW et al: Trends in infectious disease mortality in the U.S. JAMA 275:189, 1996

Rangel-Frausto MS et al: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. JAMA 273:117, 1995

125

Jeffrey A. Gelfand, Charles A. Dinarello

FEBRA DE ORIGINE NECUNOSCUTĂ*

DEFINIŢIE ŞI CLASIFICARE

Febra de origine necunoscută (FON) a fost definită de Petersdorf şi Beeson în 1961 ca: (1) temperaturi mai mari de 38,3^{0}C (101^{0}F) în câteva situaţii, (2) o durată a febrei de mai mult de trei săptămâni şi (3) nereuşita stabilirii unui diagnostic, în ciuda investigării intraspitaliceşti a pacientului timp de 1 săptămână. Deşi această clasificare a rezistat mai mult de 30 ani, Durack şi Street au propus un nou sistem de clasificare pentru FON: (1) FON clasică, (2) FON nosocomială, (3) FON neutropenică şi (4) FON asociată infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) (tabel 125-1).

FON CLASICĂ Această categorie corespunde îndeaproape definiţiei FON prezentate mai devreme, fiind diferită numai în ceea ce priveşte cerinţa anterioară, legată de investigarea timp de 1 săptămână, în spital; noua definiţie este mai cuprinzătoare, stipulând trei vizite ale pacientului în ambulator sau 3 zile de spitalizare, fără descoperirea unei cauze sau 1 săptămână de investigaţie ambulatorie „inteligentă şi invazivă“. În opinia noastră, o perioadă de 2 săptămâni de febră este un suport suficient pentru a susţine diagnosticul de FON, când alte criterii au fost îndeplinite.

FON NOSOCOMIALĂ În FON nosocomială o temperatură ≥ 38,3^{0}C apare în mai multe situaţii la pacientul spitalizat care primeşte asistenţă intensivă şi a cărui infecţie nu era manifestă sau era în perioada de incubaţie, la internare. Cerinţa minimă pentru a susţine acest diagnostic este de trei zile de investigaţii, incluzând cel puţin 2 zile pentru incubaţia culturilor. La pacienţii internaţi sunt posibile diagnosticele: infecţii nosocomiale oculte, linii intravasculare infectate, embolism pulmonar recurent, infecţie virală legată de transfuzii şi febră legată de medicamente. În aceste situaţii, abordarea trebuie să se concentreze asupra locurilor unde pot fi sechestrate infecţiile oculte (cum ar fi sinusurile pacienţilor intubaţi şi dispozitivele protetice), sau asupra complicaţiilor nosocominale cum ar fi colecistita nelitiazică, toxina produsă de *Clostridium difficile* în materiile fecale (în cazurile incluzând diaree) şi reacţiile la medicamente. Hemoculturile sunt obligatorii. Manevrele diagnostice adecvate includ ecografia şi tomografia computerizată (TC) abdominală, studii cu leucocite marcate cu indiu 111 sau imunoglobuline, radiografia sinusurilor şi întreruperea tratamentului cu medicamente suspecte.

FON NEUTROPENICĂ Această afecţiune este definită ca temperatură ≥ 38,3^{0}C, în mod repetat la pacientul al cărui număr de leucocite neutrofile este < 500/mm^3 sau este aşteptat să scadă la acest nivel în 1-2 zile. Diagnosticul FON neutropenică este invocat, dacă nu este identificată o cauză specifică, după 3 zile de investigaţii, incluzând cel puţin 2 zile pentru incubaţia culturilor. Pacienţii neutropenici sunt susceptibili la infecţii bacteriene şi fungice focale, infecţii cu bacteriemie, infecţii interesând cateterele (incluzând tromboflebita septică) şi infecţii perianale. Infecţiile cu *Candida* şi *Aspergillus* sunt frecvente. Infecţiile datorate virusului herpes simplex sau virusului citomegalic (VCM) sunt, uneori, cauze de FON din acest grup. Deoarece durata bolii este mult mai scurtă la aceşti pacienţi, consecinţele infecţiei netratate pot fi catastrofale.

FON ASOCIATĂ CU HIV Această afecţiune este definită ca o temperatură ≥ 38,3^{0}C în mai multe ocazii, pe o perioadă de mai mult de 4 săptămâni la pacienţii în ambulator sau mai mult de 3 zile la pacienţii spitalizaţi, cu infecţii HIV. Acest diagnostic este invocat atunci când investigaţiile adecvate întreprinse timp de 3 zile, incluzând 2 zile pentru incubaţia culturilor, nu descoperă nici o sursă. La acest grup de pacienţi, infecţia HIV însăşi poate fi o cauză de febră. Infecţia dată de *Mycobacterium avium* sau *Mycobacterium intracellulare* (cunoscute împreună ca MAI), toxoplasmoza, infecţia cu CMV, tuberculoza, infecţia cu *Pneumocystis carinii*, salmoneloza, criptococoza, histoplasmoza, limfoamele non-Hodgkiniene şi febra dată de medicamente (de o importanţă deosebită), sunt, toate, cauze posibile de FON.

Încadrarea acestor categorii de FON într-o scară largă, în literatură, va permite o selectare mai raţională a datelor privind aceste grupuri disparate. În restul acestui capitol, discuţia se va concentra asupra FON clasică, care nu este specificată în alt mod.

CAUZE DE FON CLASICĂ

Tabelul 125-2 sintetizează descoperirile dintr-un număr mare de studii asupra FON realizate de la începutul erei antibioticelor. Concomitent cu utilizarea pe scară largă a antibioticelor, au fost dezvoltate tehnologii diagnostice utile – atât noninvazive, cât şi invazive – într-un număr din ce în ce mai mare. Studiile mai noi reflectă nu doar schimbarea caracterelor bolii, ci şi impactul tehnicilor diagnostice, care fac posibilă eliminarea din categoria de FON a multor pacienţi cu boală specifică. Utilizarea ubicuitară a culturilor microbiologice şi folosirea pe scară largă a antibioticelor puternice cu spectru larg, au făcut posibilă scăderea numărului infecţiilor care determină FON. Disponibilitatea largă a ecografiei, TC şi a rezonanţei magnetice nucleare (RMN), a îmbunătăţit detectarea neoplas-

* Sheldon M. Wolff, M.D., acum decedat, a fost unul dintre autorii capitolului revizuit din ediţia precedentă; acest capitol este dedicat memoriei sale.

Tabelul 125-1

Categorii de FON*

	Categoria de FON			
Caracteristica	**Nosocomială**	**Neutropenică**	**Asociată cu HIV**	**Clasică**
Situaţia pacientului	Spitalizat, terapie intensivă, fără infecţie la internare	Numărul neutrofilelor, fie < 500/mm^3 fie aşteptat să atingă acest nivel în 1-2 zile	HIV – pozitiv confirmat	Toate celelalte, cu febră ≥ 3 săptămâni
Durata bolii în timpul investigaţiilor	3 zile†	3 zile†	3 zile† (sau 4 săptămâni în ambulator)	3 zile† sau la trei vizite, în ambulator
Exemple de cauze	Tromboflebită septică, sinuzită, colită cu *Clostridium difficile*, febră medicamentoasă	Infecţie perianală, aspergiloză, candidemia	Infecţie cu MAI‡, tuberculoză, limfom non-Hodgkinian, febră medicamentoasă	Infecţii, boli maligne, boli inflamatorii, febră medicamentoasă

* In orice situaţie, trebuie ca temperatura ≥ 38,3^{0}C (101^0 F), de câteva ori.
† Se include cel puţin 2 zile de incubaţie, pentru culturile microbiologice.
‡ *M.avium/M.intracellulare*
SURSA: Modificat după Durack şi Street.

Tabelul 125-2

FON clasică la adulți

Autorii	Anii de studiu	Nr.de cazuri (%)	Infecții (%)	Neoplasme (%)	Boli vasculare de colagen (%)	Cauze %	
						Cauze diverse	Cauze nediagnosticate
Petersdorf și Beeson	1952-57	100	36	19	13	25	7
Jacob și Swartz	1957-71	128	40	20	15	17	8
Haward și colab.	1969-76	100	37	31	19	8	5
Larson și Featherstone	1970-80	105	30	31	16	10	12
Knockaert și Vanneste	1980-89	199	22,5	7	21,5*	26,5*	2,5*

* Datele neprelucrate ale autorilor sunt rearanjate în tabel pentru a fi în conformitate cu categoriile diagnostice anterioare.

melor oculte și a limfoamelor la pacienții la care se credea anterior că ar avea FON. De asemenea, posibilitatea utilizării pe scară largă a testării imunologice, cu mare specificitate și sensibilitate, a redus numărul cazurilor nedetectate de lupus eritematos sistemic (LES) și a altor boli autoimune.

Pot fi făcute câteva generalizări. Infecțiile, în special tuberculoza extrapulmonară, rămân cauza principală a FON. Sindroamele prelungite de mononucleoză determinate de virusul Epstein-Barr, CMV sau HIV, sunt afecțiuni a căror considerare drept cauză a FON este uneori confundată, datorită răspunsului imun umoral tardiv. Abcesele intraabdominale (uneori slab localizate) și abcesele renale, retroperitoneale și paraspinale, continuă să fie dificil de diagnosticat. Malacoplachia renală, cu plăci submucoase sau noduli interesând tractul urinar, poate produce FON și este adesea fatală, dacă nu este tratată.

Este asociată cu infecția cu coliformi, este întâlnită în majoritate la pacienții cu anomalii de distrugere intracelulară a bacteriilor și este tratată cu fluorochinolone sau trimetoprim-sulfametoxazol. Ocazional, pot fi implicate și alte organe. Trebuie luate în considerare osteomielita – în special acolo unde au fost implantate dispozitive de protezare – și endocardita infecțioasă. Deși endocardita infecțioasă cu culturi negative adevărate este rară, putem fi induși în eroare de microorganisme cu creștere lentă din grupul HACEK (*Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* și *Kingella Kingae*; capitolul 152), de tulpini de *Bartonella* (fosta *Rochalimaea*), de tulpini de *Legionella*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia psittaci* și de fungi. Prostatita, abcesele dentare, sinuzita și colangita continuă să fie surse de febră ocultă.

Boala fungică, cea mai notabilă fiind histoplasmoza care interesează sistemul reticulo-endotelial, poate de asemenea determina FON. FON cu cefalee trebuie să impună examinarea lichidului cefalorahidian pentru *Cryptococcus neoformans*. Malaria (care poate rezulta din transfuzii, din eșecul administrării unui agent profilactic prescris sau infecția cu o tulpină rezistentă la medicamente) continuă să fie o cauză de FON, în special FON nesincronizată.

În majoritatea studiilor de început, neoplasmele erau următoarea cauză de FON, ca frecvență, după infecții (tabelul 125-3). Pentru o serie de 199 pacienți studiați între 1980-1989, o scădere a procentului cazurilor de FON determinate de boli maligne, a fost atribuită îmbunătățirii tehnologiilor diagnostice. Această observație nu diminuă importanța ce trebuie acordată neoplasmelor în evaluarea diagnostică inițială a pacientului cu febră. Un mare număr de pacienți din această serie aveau boli cum ar fi arterita temporală, boala Still a adultului, febra legată de medicamente și febra facticială (artificială). În majoritatea seriilor, aproximativ 10% din cazurile de FON au rămas nediagnosticate. Termenul general „boli vasculare de colagen“ este utilizat cu destulă ușurință, aplicându-se nu numai pentru LES și arterita temporală, dar și în cazul bolilor reumatologice sistemice sau vasculitice, cum ar fi polimialgia reumatică și boala Still a adultului.

Tabelul 125-3

Boli maligne care determină frecvent FON

Boala Hodgkin
Limfoame non-Hodgkiniene
Leucemii (incluzând fazele preleucemică și aleucemică)
Carcinomul celulelor renale
Hepatomul

La vârstnici, boala multisistemică este cea mai frecventă cauză de FON, arterita cu celule gigante fiind entitatea etiologică principală din această categorie. Tuberculoza este cea mai frecventă infecție care produce FON la vârstnici, iar cancerul de colon este o cauză importantă de FON printre bolile maligne.

Multe boli au fost grupate în variate studii ca „diverse“. În vârful acestei liste sunt bolile granulomatoase, incluzând sarcoidoza, boala Crohn și hepatita granulomatoasă. Diagnostice adiționale includ febra legată de medicamente, eritemul multiform, embolismul pulmonar, febra artificială, febra mediteraneană familială, sindromul Behçet, boala Fabry și boala Whipple (atribuită acum bacilului *Tropheryma Whippelii*).

O etiologie legată de administrarea unui medicament trebuie luată în considerare în orice situație de febră prelungită. Orice tipar febril poate fi produs de un medicament, iar atât bradicardia, cât și hipotensiunea relativă, sunt rare. Eozinofilia și/sau rash-ul sunt întâlnite doar la o cincime dintre pacienții cu febră la medicamente. Febra debutează de obicei la 1-3 săptămâni de la inițierea terapiei și se remite la 2-3 zile după oprirea terapiei. Virtual, toate clasele de medicamente produc febră, dar medicamentele antimicrobiene (în special antibioticele β-lactamice), cardiovasculare (de ex. chinidina), antineoplazicele și medicamentele ce acționează asupra sistemului nervos central (de ex. fenitoina) sunt, în mod particular, cauze frecvente.

Este axiomatic faptul că, pe măsură ce durata febrei crește, probabilitatea unei cauze infecțioase scade (tabelul 125-4). Într-o serie de 347 pacienți, din 1961 până în 1977, doar 6% aveau o infecție, conform Instituțiilor Naționale pentru Sănătate. Un număr semnificativ (9%) aveau *febră facticeală* – adică, febră datorată fie unei creșteri false a temperaturii, fie unei boli autoinduse. Un număr substanțial din aceste cazuri de febră artificială au fost prezente la femei tinere cu profesiuni legate de sănătate. Merită subliniat faptul că 8% dintre pacienții cu febră prelungită

Tabelul 125-4

Cauze de FON care durează mai mult de 6 luni

Cauza	Procentul de cazuri
Neidentificată	19
Cauze diverse	13
Cauze artificiale	9
Hepatita granulomatoasă	8
Neoplasm	7
Boala Still	6
Infecție	6
Boala vasculară de colagen	4
Febra mediteraneană familială	3
Fără febră*	27

* Fără a observa prezența febrei în timpul a 2-3 săptămâni de observație intraspitalicească. Se includ pacienții cu ritm circadian exagerat.

Sursa: După un studiu realizat de Institutul Național pentru Sănătate, din 1961 până în1977, asupra a 347 pacienți cu diagnostic prezumtiv de FON, cu durata > 6 luni (Aduan și colaboratorii).

(dintre care, unii aveau testele funcției hepatice perfect normale) au avut hepatită granulomatoasă, iar 6% au avut boala Still a adultului. După investigații prelungite, 19% din cazuri tot nu au avut un diagnostic specific. Un total de 27% pacienți, fie nu aveau febră prezentă în timpul săptămânilor de observație intraspitalicească, fie aveau un ritm circadian al temperaturii exagerat, fără frisoane, fără puls crescut sau alte anomalii. Afecțiunile care pot fi luate în considerare în diagnosticul diferențial al FON clasice la adulți, sunt prezentate în tabelul 125-5. Deoarece această listă se aplică strict Statelor Unite, frecvența călătoriilor în lume subliniază nevoia unui istoric detaliat al călătoriilor.

STUDII DIAGNOSTICE SPECIALIZATE ÎN FON CLASICĂ

Anumite tehnici specifice de diagnostic devin esențiale în abordarea febrei prelungite. Dacă este suspectată febra artificială, trebuie utilizat un anumit număr de termometre, luarea temperaturii trebuie supravegheată și trebuie măsurate, simultan, temperaturile urinei și a corpului. Orice țesut îndepărtat în timpul unei intervenții chirurgicale anterioare relevante, trebuie reexaminat; trebuie revăzute secțiunile de țesut și, dacă este necesar, trebuie reexaminate blocurile de parafină ale materialului patologic final și trebuie să se realizeze studii specifice suplimentare. Radiografiile relevante trebuie reexaminate; revederea rapoartelor radiologice anterioare poate fi insuficientă.

Tabelul 125-5

Cauze de FON la adulți, în Statele Unite

Infecții
- Infecții piogene localizate
  - Apendicita
  - Boala zgârieturii de pisică
  - Colangita
  - Colecistita
  - Abcesul dentar
  - Diverticulita/abcesul
  - Abces prost delimitat
  - Abcesul hepatic
  - Limfadenita mezenterică
  - Osteomielita
  - Abcesul pancreatic
  - Boala inflamatorie pelvină
  - Abcesul perinefretic/intrarenal
  - Abcesul prostatei
  - Malacoplachia renală
  - Sinuzita
  - Abcesul subfrenic
  - Tromboflebita supurată
  - Abcesul tuboovarian
- Infecții intravasculare
  - Aortita bacteriană
  - Endocardita bacteriană
  - Infecția cateterului vascular
- Infecții bacteriene sistemice
  - Bartoneloza
  - Bruceloza
  - Infecția cu *Campylobacter*
  - Boala zgârieturii de pisică/ angiomatoza bacilară (*B.henselae*)
  - Gonococemia
  - Boala legionarilor
  - Leptospiroza
  - Listerioza
  - Boala Lyme
  - Melioidoza
  - Meningococemia
  - Febra mușcăturii de șobolan
  - Febra ondulantă
  - Salmoneloza
  - Sifilisul
  - Tularemia
  - Febra tifoidă
  - Vibrioza
  - Infecții cu *Yersinia*
- Infecții cu mycobacterii
  - Infecții cu *M. avium* / *M. intracellulare*
  - Alte infecții atipice cu mycobacterii
  - Tuberculoza
- Infecții fungice
  - Aspergiloza
  - Blastomicoza
  - Candidoza
  - Coccidioidomicoza
  - Criptococoza
  - Histoplasmoza
  - Mucormicoza
  - Paracoccidioidomicoza
  - Sporotricoza
- Alte infecții bacteriene
  - Actinomicoza
  - Nocardioza
  - Boala Whipple
- Infecții cu rickettsii
  - Ehrlichioza
  - Tifos murin
  - Febra Q
  - Erupții rickettsiene
  - Febra pătată a Munților Stâncoși
- Infecții cu mycopasme
- Infecții cu chlamidii
  - Limfogranulomatoza veneriană
  - Psitacoza
  - Infecția cu *C. pneumonial* (TWAR)
- Infecții virale
  - Febra țânțarului de Colorado
  - Infecția cu virusul Coxsackie grupa B
  - Infecția cu virusul citomegalic
  - Denga
  - Infecția cu virusul Epstein-Barr
  - Hepatita A,B,C,D și E
  - Infecția cu virusul imunodeficienței umane
  - Coriomeningita limfocitară
  - Infecția cu parvovirusul B 19
- Infecții parazitare
  - Amibiaza
  - Babesioza
  - Boala Chagas
  - Leishmanioza
  - Malaria
  - Infecția cu *P. carinii*
  - Strongiloidoza
  - Toxocarioza
  - Toxoplasmoza
  - Trichineloza
- Infecții presupuse, agent nedeterminat
  - Boala Kawasaki (sindromul ganglionului limfatic mucocutanat)
  - Boala Kikuchi (limfadenita necrotizantă)

Neoplasme
- Maligne
  - Cancerul de colon
  - Hepatomul
  - Limfomul Hodgkin
  - Limfadenopatia imunoblastică
  - Leucemia
  - Granulomatoza limfomatoidă
  - Histocitoza malignă
  - Nefromul
  - Limfoame non-hodgkiniene
  - Cancerul de pancreas
  - Sarcoame
- Benigne
  - Mixomul atrial
  - Angiomiolipomul renal

Boli vasculare de colagen/de hipersensibilitate
- Boala Still a adultului
- Boala Behçet
- Eritemul multiform
- Eritemul nodos
- Arterita cu celule gigantice/polimialgia reumatică
- Pneumonia de hipersensibilitate (de ex. „febra de metal“, „plămânul fermierului“, „plămânul de aer condiționat“)
- Vasculita de hipersensibilitate
- Boala mixtă de țesut conjuctiv
- Poliarterita nodoasă
- Reumatismul poliarticular
- Policondrita recidivantă
- Artrita reumatoidă
- Lupusul eritematos sistemic
- Aortita Takayasu
- Boala Weber-Christian
- Granulomatoza Wegener

Boli granulomatoase
- Boala Crohn
- Hepatita granulomatoasă idiopatică
- Granulomul
- Sarcoidoza

Afecțiuni diverse
- Disecție de aortă
- Febra la medicamente
- Guta
- Hematomul
- Boli hemolitice/hemoglobinopatii
- Ciroza Laennec
- Sindromul post-infarct miocardic
- Embolia pulmonară recurentă
- Tiroidita subacută (de Quervain)
- Infarctul/necroza tisulară

Boli metabolice și moștenite
- Insuficiența suprarenală
- Neutropenia ciclică
- Surditatea, urticaria și amiloidoza
- Boala Fabry
- Febra mediteraneană familială
- Hiperimunoglobulinemia D și febra periodică
- Hipertrigliceridemia tip V

Afectări ale termoreglării
- Centrale
  - Tumora cerebrală
  - Accidentul cerebrovascular
  - Encefalita
  - Disfuncția hipotalamică
- Periferice
  - Hipertiroidismul
  - Feocromocitomul

Febre facticiale

FON „afebrile“ (< 38,3^0 C)

Hipertermia habituală (ritm circadian exagerat)

Sursa: Modificat după RK Root, RG Petersdorf, în *“Harisson’s Principles of Internal Medicine”*, ed. a 12-a, JD Wilson et al (eds). New York, Mc Graw-Hill, 1991.

Serul trebuie pus deoparte în laborator, cât de curând posibil și reținut pentru examinări ulterioare în vederea măsurării creșterii titrului de anicorpi. *Aglutininele febrile* reprezintă un termen vag care în cele mai multe laboratoare se referă la studiile serologice pentru salmoneloză, bruceloză și bolile date de rickettsii. Aceste studii sunt rareori folositoare având sensibilitate scăzută și specificitate variabilă. Creșterea titrului de anticorpi față de *Brucella* este, de obicei, diagnostică, dar pot fi obținute rezultate fals-pozitive în febra tifoidă, tularemie și infecții cu yersinia. Infecția cu *Brucella canis* poate fi omisă la testele standard cu anticorpi față de *Brucella*. Infecția cu *Salmonella* crește titrurile de anticorpi față de antigenele H și O. Titruri mari de anticorpi față de antigenul H persistă ani de zile și pot reflecta infecția anterioară sau imunizare. Măsurarea titrurilor de anticorpi specifici anti-rickettsii trebuie cerută din nou, pentru diagnosticul febrei pătate a Munților Stâncoși și al febrei Q. Trebuie să se realizeze culturi din multiple probe de sânge – nu mai puține de trei, rareori mai multe de șase – timp de cel puțin 2 săptămâni, pentru a fi siguri că oricare dintre organismele din grupul HACEK, care poate fi prezent, are timp suficient să crească (capitolul 152). Tehnicile de hemoculturi cu liză-centrifugare trebuie utilizate în cazurile în care este suspectată terapia antimicrobiană anterioară sau infecția fungică atipică cu micobacterii.

Mediile pentru hemoculturi trebuie suplimentate cu L-cisteină sau piridoxină pentru a ajuta la izolarea variantelor nutriționale de streptococi. Trebuie notat că pozitivarea secvențială a culturilor pentru microorganisme multiple poate reflecta autoinjectarea de substanțe contaminate. Sunt indicate uroculturile, incluzând culturile pentru mycobacterii, fungi și CMV. Dacă diagnosticul rămâne neelucidat trebuie luată în considerare și impusă biopsia hepatică, chiar când rezultatele testelor funcției hepatice sunt normale. Probele trebuie cultivate pentru mycobacterii și fungi. De asemenea, trebuie utilizată biopsia de măduvă osoasă (și nu o simplă aspirație) pentru a obține probe pentru histologie și cultură. Frotiul de sânge trebuie examinat pentru *Plasmodium*, *Babesia*, *Trypanosoma*, *Leishmania* și *Borrelia*.

În evaluarea unei FON trebuie determinată viteza de sedimentare a hematiilor (VSH). O creștere izbitoare a VSH și anemia din bolile cronice sunt întâlnite frecvent, în asociație cu arterita cu celule gigante sau cu polimialgia reumatică, care sunt cauze comune de FON la pacienții cu vârstă peste 50 ani. Boala Still este sugerată, de asemenea, de creșterea VSH, leucocitoză și anemie și este adesea însoțită de artralgii, poliserozite (pleurită, pericardită), limfodenopatie, splenomegalie și rash. Trebuie măsurați anticorpii antinucleari pentru a exclude alte boli vasculare de colagen. Altă cauză a unei VSH foarte crescute poate fi o valoare „fals-pozitivă", atribuită unei aglutinine la rece cu o amplitudine termică largă. Testarea VSH este nespecifică, indicând valori care depind de anumite proteine serice (cel mai important este fibrinogenul), cunoscute că interferă cu potențialul-zeta care împiedică aglutinarea hematiilor. Când nivelul fibrinogenului crește, potențialul-zeta este inhibat, eritrocitele aglutinează și VSH e crescută. Aglutinina la rece, prin legarea de eritrocite, poate produce o aglutinină „fals-pozitivă" care mimează un răspuns de fază acută; aglutininele la rece pot fi întâlnite în infecțiile cu *Mycoplasma* și cu virusul Epstein-Barr și în limfoame.

Cu rare excepții, testul cutanat cu proteina derivată purificată(PPD) cu putere intermediară, trebuie utilizat pentru screeningul tuberculozei la pacienții cu FON clasică. Trebuie executate teste de control concomitente, cum este testul CMI (Laboratoarele Connaught, Swiftwater, PA) care este în mod special eficace. Trebuie reținut faptul că un test cutanat negativ la PPD, asociat cu rezultate negative ale testelor de control, pot fi întâlnite în tuberculoza miliară, sarcoidoză, boala Hodgkin, malnutriție sau SIDA. Procedurile noninvazive trebuie să includă o radiografie de contrast a tractului gastrointestinal superior, cu urmărirea întregului intestin subțire și o clismă cu bariu, pentru a include ileonul terminal și cecul. Radiografia toracică trebuie repetată dacă apar noi simptome. În unele cazuri, pot fi necesare teste funcționale pulmonare. O capacitate de difuziune pentru monoxidul de carbon (DL_{CO}) scăzută poate să indice o boală pulmonară restrictivă, cum este sarcoidoza, chiar cu o radiografie toracică normală. În astfel de cazuri, biopsia transbronșică poate dovedi diagnosticul. Poate fi recomandabilă colonoscopia flexibilă, deoarece carcinomul colonic este o cauză de FON și scapă cu ușurință detectării cu ultrasunete sau TC.

Trebuie efectuate TC ale toracelui și abdomenului. Totuși, dacă este suspectată o leziune spinală sau paraspinală, este preferată RMN. RMN poate fi superioară față de TC în evidențierea abceselor intraabdominale și a disecției de aortă, dar utilitatea relativă a RMN și TC în diagnosticul FON este necunoscută. În prezent s-ar părea că TC abdominală trebuie utilizată, cu excepția cazului când RMN este indicată în mod specific. Ecografia abdominală este utilă pentru investigarea tractului hepatobiliar, a rinichilor, splinei și pelvisului. Ecocardiografia poate fi de ajutor în evaluarea endocarditei bacteriene, pericarditei, endocarditei trombotice nonbacteriene și mixomului atrial. Ecocardiografia transesofagiană este în mod special sensibilă pentru aceste leziuni.

Procedeele de scanare cu radionuclizi, utilizând coloidul sulfuric de technețiu (Tc)-99m, citratul de galiu (Ga) sau leucocitele sau imunoglobulinele marcate cu indiu (In)-111 pot fi utile în identificarea și/sau localizarea proceselor inflamatorii. Într-un studiu recent, scintigrafia cu Ga a furnizat informații diagnostic utile în aproape o treime din cazuri și s-a sugerat că această procedură poate fi folosită, de fapt, înaintea altor tehnici imagistice, dacă nici un organ anume nu este suspicionat ca fiind afectat. Scanarea cu Tc la nivel osos trebuie realizată pentru căutarea osteomielitei sau a metastazelor osoase; scanarea cu Ga poate fi utilizată pentru identificarea sarcoidozei sau a microorganismului *P.carinii* în plămâni sau a bolii Crohn în abdomen. Scanarea cu leucocite marcate cu ^{111}In poate fi folosită pentru a localiza abcesele; scanarea cu imunoglobuline marcate cu ^{111}In este, de asemenea, promițătoare în această privință. Sunt frecvente rezultatele fals-pozitive și fals-negative, pentru scanările cu leucocite marcate atât cu Ga, cât și cu In.

Biopsia hepatică și de măduvă osoasă trebuie considerate de rutină în evaluarea FON, dacă studiile menționate înainte nu sunt relevante sau febra este prelungită. Se înțelege de la sine faptul că zonele de anomalii suspectate vor constitui probe pentru examinarea anatomo-patologică ori de câte ori este posibil din punct de vedere practic. Dacă este posibil, o secțiune din blocul de țesut trebuie reținută pentru secționări sau colorații ulterioare. Tehnologia utilizând reacția de polimerizare în lanț face posibilă identificarea speciilor de ADN ale micobacteriilor din țesuturile îmbibate în parafină. Astfel, în unele cazuri este posibil să se stabilească un diagnostic retrospectiv, pe baza studiilor țesuturilor patologice fixate pentru o lungă perioadă de timp. La un pacient cu vârstă peste 50 ani (sau, ocazional, la un pacient mai tânăr) cu simptome și date de laborator adecvate, „biopsia oarbă" a uneia sau ambelor artere temporale poate stabili diagnosticul de arterită. Dacă există, sensibilitatea sau scăderea pulsațiilor trebuie să ghideze selectarea locului pentru biopsie. Biopsia ganglionilor limfatici poate fi utilă dacă aceștia sunt măriți, dar ganglionii inghinali sunt adesea palpabili și rareori sunt de folos în scop diagnostic.

Laparotomia exploratorie a fost realizată atunci când toate celelalte procedee diagnostice au eșuat, dar a fost înlocuită, pe scară largă, de tehnici moderne imagistice și de biopsie ghidată.

℞ TRATAMENT

Pacienţii cu FON neutropenică pot fi trataţi cu o varietate de protocoale empirice. Regimul combină, de obicei, un aminoglicozid cu un antibiotic β-lactamic sau constă din imipenem sau ceftazidim, în monoterapie. Vancomicina trebuie adăugată în tratament dacă este suspectată infecţia asociată unui cateter intravenos. Dacă este administrată vancomicina şi febra continuă, trebuie luată în considerare adăugarea amfotericinei B.

Terapia empirică pentru FON nosocomială trebuie să fie ghidată de starea clinică. Deoarece terapia empirică antibiotică poate fi indicată, trebuie amintit faptul că, mai degrabă decât infecţia, complicaţiile terapiei medicamentoase (incluzând colita cu *C. difficile* şi febra legată de administrarea medicamentelor) pot fi cauza febrei.

Terapia FON asociată cu HIV depinde de mulţi factori şi este discutată în capitolul 308. Cele mai frecvente cauze de FON din acest grup sunt MAI, CMV, medicamentele administrate pacientului şi însuşi virusul HIV, după ce au fost excluse infecţia cu *P. carinii*, criptococoza, toxoplasmoza, tuberculoza şi sinuzita bacteriană. Întreruperea sau schimbarea terapiei sunt deseori necesare şi poate fi indicată terapia empirică pentru aceste infecţii .

La pacienţii cu FON clasică accentul este pus pe observarea şi examinarea continuă, cu evitarea unei terapii empirice foarte agresive. De exemplu, tratamentul empiric pentru endocardită trebuie evitat doar dacă nu există motive specifice, în afară de febră, care să invoce acest diagnostic. Oricărui pacient cu FON trebuie să i se facă o examinare completă pentru tuberculoză. Dacă testul cutanat cu PPD este pozitiv sau dacă sunt prezente, asociate cu anergie, hepatita granulomatoasă sau altă boală granulomatoasă (şi sarcoidoza pare improbabilă), atunci trebuie administrată o probă terapeutică cu izoniazidă şi rifampicină (şi, posibil, un al treilea medicament), cu continuarea tratamentului, de obicei, pentru mai mult de 6 săptămâni. Lipsa de răspuns a febrei de-a lungul acestei perioade sugerează un diagnostic alternativ.

Febra Q poate produce hepatita granulomatoasă necazeoasă. Dacă este suspectată această etiologie, medicamentul de elecţie pentru o probă terapeutică este doxiciclina.

Răspunsul la aspirină şi agenţi antiinflamatori nesteroidieni (AINS) al reumatismului articular acut şi al bolii Still poate fi spectaculos. Efectele glucocorticoizilor în arterita temporală, polimialgia reumatică şi hepatita granulomatoasă pot fi la fel de spectaculoase. Colchicina este foarte eficientă în prevenirea atacurilor de febră mediteraneană familială, dar are un beneficiu scăzut dacă atacul este în curs de desfăşurare. Capacitatea glucocorticoizilor şi a AINS de a masca febra, permiţând, în schimb, răspândirea infecţiei, face ca utilizarea lor să fie evitată, cu excepţia cazurilor în care infecţia a fost în mare măsură exclusă sau când boala inflamatorie este atât probabilă, cât şi debilitantă şi primejdioasă.

Când nu este identificată nici o sursă care stă la baza FON, după o observaţie îndelungată (> 6 luni), prognosticul este în general bun, oricât de supărătoare ar fi pentru pacient. În astfel de circumstanţe simptomele debilitante sunt tratate cu AINS, iar glucocorticoizii sunt ultima opţiune. Iniţierea terapiei empirice nu marchează sfârşitul evaluării diagnostice; mai degrabă, ea angajează medicul în continuarea atentă a reexaminării şi evaluării. Răbdarea, compasiunea, calmul şi flexibilitatea intelectuală sunt atribute indispensabile medicului în tratarea cu succes a FON.

BIBLIOGRAFIE

ADUAN R et al: Prolonged fever of unknown origin. Clin Res 26:558A, 1978
ADUAN R et al: Factitious fever and self-induced infection. Ann Intern Med 90:230, 1979
CUNHA BA: Fever of unknown origin. Infect Dis Clin North Am 10:111, 1996
DATA FL, THORNE DA: Gastrointestinal tract radionuclide activity on In-111 labeled leukocyte imaging: Clinical significance in patients with fever of unknown origin. Radiology 160:635, 1986
DEKLEIJN EM et al: Utility of scintigraphic methods in patients with fever of unknown origin. Arch Intern Med 155:1989, 1995
DINARELLO CA, WOLFF SM: Fever of unknown origin, in *Principles and Practice of Infectious Diseases,* 3d ed, GL Mandell et al (eds). New York, Wiley, 1990, pp 468-479
DURACK DT, STREET AC: Fever of unknown origin ¾reexamined and redefined, in *Current Clinical Topics in Infectious Diseases,* JS Remington, MN Swartz (eds). Cambridge, MA, Blackwell, 1991
GRANOWITZ EV et al: Interleukin-1 receptor antagonist production during experimental endotoxaemia. Lancet 338:1423, 1991
HOLTZ T et al: Liver biopsy in fever of unknown origin. J Clin Gastroenterol 17:29, 1993
HOWARD P JR et al: Fever of unknown origin: A prospective study of 100 patients. Tex Med 73:56, 1977
HUGGINS JW et al: Prospective, double-blind, concurrent placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. J Infect Dis 164:1119, 1991
HUGHES WT et al: Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. J Infect Dis 161:381, 1990
ISAAC B et al (eds): *Unexplained Fever.* Boca Raton, CRC Press, 1991
JACOBY GA, SWARTZ MN: Fever of undetermined origin. N Engl J Med 289:1407, 1973
KNOCKAERT DC, VANNESTE LJ: Fever of unknown origin in the 1980s. Arch Intern Med 152:51, 1992
KNOCKAERT DC, VANNESTE LJ et al: Fever of unknown origin in elderly patients. J Am Geriatr Soc 41:1187, 1993
KNOCKAERT DC, VANNESTE LJ et al: Clinical value of gallium-67 scintigraphy in evaluation of fever of unknown origin. Clin Infect Dis 18:601, 1994
LARSON EB, FEATHERSTONE HJ: Fever of undetermined origin: Diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-80. Medicine 61:269, 1982
MEYERS SP, WIENER SN: Diagnosis of hematogenous pyogenic vertebral osteomyelitis by magnetic resonance imaging. Arch Intern Med 151:683, 1991
MITCHELL MA et al: Bilateral renal parenchymal malacoplakia presenting as fever of unknown origin: Case report and review. Clin Infect Dis 18:704, 1994
ORR PH et al: Febrile urinary infection in the institutionalized elderly. Am J Med 100:71, 1996
PETERSDORF RC: Fever of unknown origin. An old friend revisited [editorial]. Arch Intern Med 152:21, 1992
PETERSDORF RG, BEESON PB: Fever of unexplained origin. Medicine 40:1, 1961
ROSENBERG MR, GREEN M: Neuroleptic malignant syndrome. Arch Intern Med 149:1927, 1989
ROWLAND MD, DEL BENE VE: Use of body computed tomography to evaluate fever of unknown origin. J Infect Dis 156:408, 1987
RUBIN RH et al: ^{111}In-labeled nonspecific immunoglobulin scanning in the detection of focal infection. N Engl J Med 321:935, 1989
SABBOOR SA et al: Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. Lancet 339:1012, 1992
SCHMIDT KG et al: Indium-111 granulocyte scintigraphy in the evaluation of patients with fever of undetermined origin. Scand J Infect Dis 19:339, 1987
SIMON HB, WOLFF SM: Granulomatous hepatitis and prolonged fever of unknown origin: A study of 13 patients. Medicine 52:1, 1973
SMITH JW: Southwestern internal medicine conference: Fever of undetermined origin: Not what it used to be. Am J Med Sci 292:56, 1986
SPACH DH et al: *Bartonella (Rochalimaea) quintana* bacteremia in inner-city patients with chronic alcoholism. N Engl J Med 332:424, 1995
STEINMETZ HT et al: Increase in interleukin-6 serum level preceding fever in granulocytopenia and correlation with death from sepsis. J Infect Dis 171:225, 1995
WEINSTEIN L: Clinically benign fever of unknown origin: A personal retrospective. Rev Infect Dis 7:692, 1985
WILSON ME: *A World Guide to Infections: Diseases, Distribution, Diagnosis.* New York, Oxford University Press, 1991
WOLFF SM et al: A syndrome of periodic hypothalamic discharge. Am J Med 36:956, 1964
WOLFF SM et al: Unusual etiologies of fever and their evaluation. Annu Rev Med 26:277, 1975
ZANGWILL KM et al: Cat scratch disease in Connecticut–epidemiology, risk factors, and evaluation of a new diagnostic test. N Engl J Med 329:8, 1993

ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ

Endocardita infecțioasă este o boală care produce vegetații pe endocard. Virtual, ea este totdeauna fatală dacă nu este tratată. De regulă este implicată o valvă a inimii, dar infecția poate apărea pe un defect de sept sau pe endocardul mural. Infecția unui șunt arteriovenos sau a coarctației aortei este numită mai adecvat *endarterită* și produce un sindrom clinic similar. Discuția despre endocardită din acest capitol se aplică de asemenea și endarteritei.

CLASIFICARE

Endocardita poate fi împărțită în trei categorii: endocardită a valvelor native, endocardită la persoanele care abuzează de substanțe intravenoase și endocardită a protezei valvulare. Aceste categorii au un microorganism infectant diferit și o evoluție diferită. Endocardita poate fi de asemenea clasificată în acută și subacută. Endocardita acută este cauzată cel mai frecvent de *Staphilococcus aureus*, survine pe o valvă normală, este rapid distructivă, produce focare metastatice și, dacă nu este tratată, este fatală în mai puțin de 6 săptămâni. Endocardita subacută este cauzată de regulă de streptococi viridans, survine pe valve cu leziuni preexistente, nu determină focare metastatice și, dacă nu este tratată, necesită mai mult de 6 săptămâni sau chiar un an pentru a fi fatală. Corelațiile dintre microorganism și evoluție nu sunt perfecte; streptococii viridans pot fi asociați cu o evoluție acută și *S. aureus*, cu o evoluție subacută. Cea mai importantă bază pentru clasificare este microorganismul infectant (de ex. endocardita cu *S. aureus*), deoarece microorganismul are implicații asupra terapiei și asupra evoluției.

ENDOCARDITA VALVELOR NATIVE **Etiologie** Deși aproape orice bacterie poate produce endocardită, streptococii, enterococii și stafilococii sunt răspunzători de marea majoritate a cazurilor.

Streptococii Streptococii determină aproximativ 55% din cazurile de endocardită valvulară primitivă la pacienții care nu abuzează de substanțe intravenoase. Streptococii viridans [mai ales *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis* (fostul *S. mition*) sau *Streptococcus milleri*] sunt răspunzători de aproximativ 75% din aceste cazuri; *Streptococcus bovis* și alți streptococi determină 20% și respectiv 5% cazuri. Streptococii viridans sunt localizați normal în orofaringe și în general sunt foarte sensibili la penicilină. Doi streptococi de grup D, *S. bovis* și *Streptococcus equinus*, sunt, de asemenea, foarte sensibili la penicilina G. Endocardita cu *S. bovis* survine la indivizii în vârstă; 80% din cazuri sunt persoane în vârstă de peste 60 de ani. Mai mult de o treime din acești indivizi au o leziune gastrointestinală malignă sau premalignă, cel mai adesea cancer colonic sau un adenom vilos sau polip de colon.

Streptococii β hemolitici de grup A atacă valvele cardiace normale sau afectate în prealabil și pot determina distrucția rapidă a acestora. Streptococii de grup B, care au fost raportați mai frecvent drept o cauză de endocardită în ultimii ani, atacă de asemenea valvele normale și au ca rezultat formarea de vegetații mari, friabile și emboli de dimensiuni mari. Alți streptococi infectează mult mai probabil valve lezate și rareori cauzează distrucție valvulară rapidă. *S. milleri* poate determina abcese metastatice, care sunt rare la alți streptococi.

Enterococii Enterococii determină aproximativ 6% din cazurile de endocardită valvulară primitivă. Enterococii sunt alfa-, beta- sau gama-hemolitici și sunt germeni habituali ai tractului gastrointestinal, uretrei anterioare și ocazional ai cavității bucale. Toți enterococii aparțin grupului D Lancefield și pot fi deosebiți de streptococi prin teste biochimice. Ei sunt relativ rezistenți la penicilina G și, pentru a atinge un efect bactericid, trebuie asociat un aminoglicozid. Endocardita enterococică este mai frecventă la bărbați, care dezvoltă infecția la o vârstă medie de 60 de ani. Mulți pacienți au un istoric recent de manevre pe tractul gastrointestinal, traumatisme sau afecțiuni (de ex. cistoscopie, cateterizare uretrală, prostatectomie, avort, sarcină sau cezariană).

Stafilococii Stafilococii determină aproximativ 30% din cazurile de endocardită valvulară primitivă (cu *S. aureus* de 5 până la 10 ori mai frecvent decât *S. epidermidis*). *S. aureus* atacă valvele cardiace indemne sau lezate, determinând deseori distrucție rapidă. Evoluția este deseori fulminantă, cu deces prin bacteriemie în decurs de câteva zile sau prin insuficiență cardiacă în decurs de câteva săptămâni. Abcesele au frecvent localizări multiple (de e. rinichi, plămâni și creier). *S. epidermidis* infectează, de obicei, valvele protetice.

Microrganismele HACEK Grupul de bacterii HACEK (*Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella* și *Kingella*) fac parte din flora orofaringelui. Ei produc endocardita cu aspect subacut și vegetații foarte mari. Aceste bacterii HACEK sunt dificil de izolat din sânge (capitolul 152).

Alte bacterii Aproape toate speciile de bacterii sunt cauze ocazionale de endocardită acută sau subacută, inclusiv *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, enterobacilii gram-negativi, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Streptobacillus, Serratia marcescens, Bacteroides, Brucella, Mycobacterium, N. meningitidis, Listeria, Legionella* și *Corynebacterium*.

Fungii Fungii determină rareori endocardită valvulară primitivă la persoanele care nu abuzează de substanțe intravenoase. Oricum, endocardita cu *Candida* și *Aspergillus* poate surveni la pacienții cu catetere intravasculare care au primit frecvent glucocorticoizi, medicamente antimicrobiene cu spectru larg sau agenți citotoxici. Evoluția este de regulă subacută. Vegetațiile mari și friabile sunt obișnuite și dau naștere la emboli mari, deseori spre extremitățile inferioare. Prognosticul este grav, parțial datorită activității relativ scăzute a agenților antifungici disponibili.

Alte microorganisme Spirochetele (de ex. *Spirillum minus*), bacteriile cu perete celular incomplet, rickettsiile (*Coxiella burnetii*) și chlamidiile (*Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae* și *Chlamydia trachomatis*) sunt cauze rare de endocardită.

Epidemiologie Între pacienții cu endocardită valvulară primitivă proporția bărbaților este mai mare decât a femeilor și majoritatea pacienților au peste 50 de ani. Endocardita este rară la copii.

Între 60 și 80% din pacienți au o leziune cardiacă predispozantă identificabilă. *Boala reumatică valvulară* este răspunzătoare pentru aproximativ 30% din cazuri. Valva mitrală este cel mai frecvent implicată, urmată de valva aortică. Valva tricuspidă este implicată în rare cazuri.

Bolile congenitale cardiace, altele decât prolapsul valvei mitrale, sunt leziunile subiacente pentru aproximativ 10-20% din pacienții cu endocardită. Leziunile predispozante includ persistența canalului arterial, defectul de sept ventricular, tetralogia Fallot, coarctația de aortă, stenoza pulmonară și valva aortică bicuspidă, dar nu și defectul septal atrial necomplicat. *Prolapsul de valvă mitrală* este leziunea subiacentă în aproximativ 10-33% din cazuri.

Bolile degenerative cardiace predispun la endocardită. *Stenoza aortică calcificată* (din boala degenerativă sau valva bicuspidă) este o leziune importantă la vârstnici. Alte leziuni predispozante, dar neobișnuite, sunt *hipertrofia septală asimetrică, sindromul Marfan* și *valva aortică sifilitică*. *Fistulele arterio-arteriale* și *arterio-venoase* pot fi de asemenea leziuni subiacente. La 20-40% din pacienții cu endocardită infecțioasă nu a putut fi recunoscută *nici o boală cardiacă subiacentă*.

ENDOCARDITA LA PERSOANELE CARE FAC ABUZ DE SUBSTANŢE INTRAVENOASE Persoanele cu endocardită care abuzează de droguri sunt frecvent bărbaţi tineri. Pielea este sursa cea mai frecvent întâlnită de microorganisme responsabile de endocardită în aceste cazuri; contaminarea drogului este mai puţin comună. *S. aureus* determină peste 50% din cazuri, streptococii şi enterococii aproximativ 20%, iar fungii (în principal *Candida*) şi bacilii gram-negativi (de obicei specii de *Pseudomonas*) aproximativ 6% fiecare. Infecţia cu microorganisme multiple este frecventă. Debutul este de obicei acut. Doar 20% din persoanele dependente care sunt la primul lor episod de endocardită au avut anterior valve cardiace lezate. Valva tricuspidă este infectată în peste 50% din cazuri, aortica în 25%, mitrala în jur de 20% şi, în rest, valve multiple. Peste 75% din cei infectaţi cu *S. aureus* şi un procent mult mai mic din cei infectaţi cu alte microorganisme au endocardită a valvei tricuspide. Embolia pulmonară sau pneumonia consecutivă emboliei pulmonare septice sunt frecvente în endocardita valvei tricuspide, iar suflurile sunt de obicei absente.

ENDOCARDITA PROTEZELOR VALVULARE Orice proteză intravasculară predispune la endocardită şi determină o vindecare dificilă. Infecţia protezelor valvulare este răspunzătoare pentru 10-20% din cazurile de endocardită. Suturile intravasculare, sondele pacemakerilor şi tuburile din Teflon-Silastic pot fi de asemenea focare de infecţie. Cei mai mulţi pacienţi cu endocardita protezelor valvulare sunt îndeosebi bărbaţi în vârstă de peste 60 de ani. Endocardita survine la 1-2% din aceşti pacienţi în timpul primului an după operaţie, şi la 0,5% anual după aceea. Protezele valvei aortice sunt mult mai probabil să fie implicate decât protezele valvei mitrale. Infecţia este frecventă pe linia de sutură.

Endocardita cu debut precoce (debutul simptomelor în primele 60 de zile de la intervenţia chirurgicală) este de regulă o consecinţă a contaminării valvei în timpul intervenţiei sau a bacteriemiei perioperatorii. *Endocardita cu debut tardiv* (debutul simptomelor după 60 de zile) poate avea aceeaşi patogenie ca endocardita precoce (în special în timpul primului an), dar cu o perioadă de incubaţie mai lungă; poate fi, de asemenea, rezultatul unei bacteriemii tranzitorii.

Aproximativ jumătate din episoadele de endocardită cu debut precoce şi o treime din totalitatea episoadelor de endocardită cu debut tardiv sunt cauzate de stafilococi, iar *S. epidermidis* e implicat mai frecvent decât *S. aureus*. Bacilii gram-negativi determină mai mult de 15%, iar fungii (cel mai frecvent *Candida*) mai mult de 10% din cazurile cu debut precoce; aceştia sunt mai puţin frecvenţi în endocardita cu debut tardiv. O proteză valvulară poate funcţiona ineficient datorită unor vegetaţii mari (deseori fungice). Streptococii sunt cea mai frecventă cauză de endocardită cu debut tardiv (aproximativ 40% din cazuri) dar sunt neobişnuiţi în endocardita cu debut precoce.

Endocardita cu debut precoce a protezelor valvulare este deseori asociată cu disfuncţia sau dehiscenţa valvei, cu o evoluţie fulminantă. Deşi endocardita cu debut tardiv poate fi de asemenea fulminantă, evoluţia este de obicei nediferenţiată de cea a pacienţilor fără proteze valvulare, în special când microorganismul infectant este streptococul.

PATOGENIE ŞI PATOLOGIE

Leziunile caracteristice endocarditei infecţioase sunt vegetaţiile, situate pe valve sau oriunde în altă parte pe endocard. Boala survine de obicei secundar colonizării microorganismelor pe vegetaţii sterile formate din plachete şi fibrină. Vegetaţiile sterile, care reprezintă *endocardita trombotică abacteriană*, se formează pe ariile de traumatism ale endoteliului (de ex. de la un corp străin intracardiac), în zone de turbulenţă (cum ar fi pe valvele deformate), pe cicatrici sau în situaţia unor boli consumptive, mai ales boli maligne (endocardită marantică).

Infectarea unei vegetaţii sterile este mai probabilă atunci când bacteriemia care survine implică bacterii care aderă bine la plachete, fibrină şi fibronectină. Vegetaţiile endocarditei infecţioase rezultă apoi din depunerea de plachete şi fibrină peste bacterii, formând un „loc protejat“ în care celulele fagocitare pătrund greu.

Endocardita tinde să apară în zonele cu presiune crescută (partea stângă a inimii) şi în aval de regiunea unde sângele curge printr-un orificiu îngustat, la o viteză mare, dintr-o cameră cu presiune înaltă în una cu presiune joasă (de exemplu distal de constricţie în coarctaţia de aortă). Endocardita este neobişnuită în locuri cu gradient de presiune mic, cum este în defectul septal atrial. Endocardita survine mai frecvent la pacienţii cu insuficienţă valvulară decât la cei cu stenoză pură, iar leziunea apare caracteristic pe faţa atrială a valvei mitrale insuficiente şi pe suprafaţa ventriculară a valvei aortice insuficiente. Un curent sanguin cu viteză mare poate produce leziuni satelite infectate în punctele de impact aflate la distanţă.

Microorganismele cu patogenitate redusă în alte situaţii (de ex. streptococii viridans) se implantează de obicei numai pe valve cardiace deformate, cu endocardită trombotică abacteriană, în timp ce microorganisme mai virulente, (de ex. *S. aureus*, *Strep. pneumoniae*) pot infecta valve aparent normale.

Bacteriemia tranzitorie este frecventă în variate infecţii şi în timpul procedurilor traumatice care implică suprafeţele epiteliale colonizate cu floră bacteriană (orofaringe, tractul genitourinar, tractul gastrointestinal şi pielea). După traumatisme ale ţesuturilor cavităţii bucale, de exemplu, streptococii viridans sunt bacteriile cel mai frecvent izolate din sânge, singure, sau mai adesea împreună cu alte bacterii. Frecvenţa şi importanţa bacteriemiei sunt legate de severitatea afecţiunii periodontale şi de severitatea traumei. Poarta de intrare a organismului infectant ce iniţiază episodul de bacteriemie este de obicei inaparentă în endocardita cu streptococi viridans. Procedurile stomatologice, cea mai frecventă poartă de intrare aparentă, precedă endocardita cu streptococ viridans doar în 15-20% din cazuri.

Bacteriemia este de asemenea frecventă în chirurgia prostatei, cistoscopie, dilatarea sau cateterizarea uretrală şi intervenţiile pe tractul reproducător feminin. Organismele infectante sunt de obicei enterococi şi bacili gram-negativi. Aproximativ 50% din pacienţii cu endocardită enterococică au suferit o intervenţie chirurgicală recentă sau o manevră instrumentală pe tractul genitourinar sau gastrointestinal. Aproximativ 35% din pacienţii cu endocardite stafilococice au avut o infecţie stafilococică precedentă cu localizare la distanţă.

Manifestările clinice ale endocarditei sunt rezultatul vegetaţiilor şi al unei reacţii imune la infecţie. Vegetaţiile extensive, în special în endocardita fungică, pot ocluziona orificiul valvular. Alteori poate surveni distrucţia rapidă cu insuficienţă valvulară consecutivă, în special când este implicat *S. aureus*. Vindecarea poate cauza formarea de cicatrice, cu stenoză sau insuficienţă valvulară consecutivă. Infecţia se poate extinde în miocard, producând abcese ascunse. Pot rezulta anomalii de conducere, fistule (între cavităţile inimii şi pericard sau vasele mari) sau rupturi de cordaje, muşchi papilar sau sept ventricular.

Fragmente de vegetaţii se pot rupe şi pot emboliza în cord, creier, rinichi, splină, ficat, extremităţi şi plamâni (în endocardita situată în dreapta). Rezultă infarcte şi ocazional abcese. Embolizarea septică a vasa vasorum sau invazia bacteriană directă a peretelui arterial pot avea ca rezultat anevrismele micotice, care se pot rupe. Anevrismele micotice se dezvoltă cel mai adesea pe arterele cerebrale, aortă, sinusurile Valsalva, canalul arterial ligaturat şi arterele mezenterică superioară, splenică, coronare şi pulmonare.

De obicei, pacienţii cu endocardită au titruri crescute de anticorpi împotriva microorganismului infectant. Acest factor

contribuie la formarea de complexe imune circulante care pot avea ca rezultat glomerulonefrita (focală, membranoproliferativă sau difuză), artrita sau variate manifestări mucocutanate de vasculită.

Miocardita poate fi datorată embolizărilor arterelor coronare, abceselor miocardice sau vasculitei produse prin complexe imune.

MANIFESTĂRI CLINICE

Simptomele de endocardită încep în general în decurs de 2 săptămâni de la evenimentul precipitant. Frecvențele de apariție a unor manifestări clinice importante sunt arătate în tabelul 126-1. În cazul microorganismelor cu patogenitate redusă (de ex. streptococi viridans) debutul este de obicei progresiv, cu febră moderată și stare de rău general. În cazul microorganismelor cu patogenitate înaltă (de ex. *S. aureus*) debutul este deseori acut, cu febră înaltă. *Febra* este prezentă la aproape toți pacienții cu endocardită (exceptând uneori bătrânii sau pacienții cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă congestivă sau debilitate severă). Febra este de obicei redusă (sub 39,4^{0}C) cu excepția bolii acute. Artralgiile și mialgiile, în special dorsalgiile joase, sunt frecvente iar artrita survine ocazional.

Suflurile cardiace sunt aproape totdeauna prezente, cu excepția perioadei precoce, în endocardita acută sau la cei care abuzează de droguri intravenoase și au infecție pe valva tricuspidă. Modificările veritabile ale suflurilor sau apariția unui suflu nou este neobișnuită, cu excepția cazurilor de endocardită acută unde un suflu nou (în special insuficiența aortică) este frecvent. Modificările intensității suflurilor sunt deseori datorate schimbărilor frecvenței cardiace și/sau debitului cardiac (de ex. în anemie) și nu neapărat unei afectări progresive a valvei.

Splenomegalia și *peteșiile* tind să survină în bolile de lungă durată. Peteșiile sunt cel mai frecvent observate pe conjunctive, palat, mucoasă bucală și extremitățile superioare. *Hemoragiile în așchie* sunt striuri subunghiale liniare, roșu închis, care pot să apară în endocardită, dar pot să apară și ca urmare a unui traumatism. *Petele Roth* sunt hemoragii retiniene ovale cu centru clar, pal; ele pot de asemenea să survină în bolile de țesut conjunctiv și anemia severă. De asemenea, *nodulii Osler* (noduli mici, duri, de obicei pe pulpa degetelor, care persistă de la ore la zile) pot să apară și în alte boli. *Leziunile Janeway* sunt hemoragii mici cu caracter ușor nodular pe palme și tălpi și sunt cel mai frecvent observate în endocardita acută. *Degetele hipocratice* sunt prezente la unii pacienți cu boală de lungă durată. *Episoadele embolice* pot surveni în timpul sau după terapie. Embolii în arterele mari (de ex. arterele femurale) sunt deseori rezultatul endocarditei fungice cu vegetații mari și friabile. Embolia pulmonară este comună la narcomani cu endocardită dreaptă și poate fi observată la pacienții cu endocardită stângă cu șunturi cardiace stânga-dreapta.

Anevrismele micotice survin la aproximativ 10% din pacienți. Simptomele de obicei lipsesc, dar pot fi acelea ale unei mase în expansiune. Anevrismele se pot rupe în timpul terapiei sau chiar la câtiva ani după aceasta. *Manifestările neurologice* sunt mai frecvente în endocardita stângă decât în endocardita dreaptă, precum și în infecția cu *S. aureus* mai degrabă decât în cea cu streptococi viridans. Emboli cerebrali evidenți clinic survin la aproximativ 20% din pacienți, encefalopatia (prin microemboli cu sau fără formarea de microabcese) la 10%, pierderi din anevrismul micotic la mai puțin de 5% iar meningită și abcese cerebrale macroscopice la mai puțin de 5%. Embolii cerebrali mari, ca și anevrismele micotice, implică de obicei sistemul arterei cerebrale medii. Majoritatea pacienților cu abcese cerebrale sau meningită purulentă au endocardită cu *S. aureus*.

Insuficiența cardiacă poate surveni în timpul evoluției endocarditei sau la mult timp după vindecare. Factorii care contribuie sunt distrucția valvulară, miocardita, embolia arterelor coronare cu infarctizare și abcesele miocardice. *Abcesele miocardice* survin cel mai adesea în endocardita acută (mai ales în cea cauzată de *S. aureus*) sau în endocardita protezelor. Pot rezulta defecte de conducere datorită invaziei septului ventricular secundar extinderii de la o valvă (mai frecvent valva aortică). Un abces al inelului valvei sau, mai puțin frecvent, un abces miocardic, se poate extinde în epicard și poate determina pericardită. Echocardiografia poate fi de ajutor în diagnosticarea abceselor miocardice, iar deseori este indicată intervenția chirurgicală, în special când există o proteză. *Afectarea renală* este prezentă la majoritatea pacienților cu endocardită și este datorată embolilor renali sau glomerulonefritei cu complexe imune. Poate apare insuficiență renală.

Tabelul 126-1

Frecvențele apariției manifestărilor clinice și de laborator proeminente în endocardită

Manifestarea	Procentajul cazurilor
MANIFESTĂRI CLINICE	
Febră	> 95
Artralgii și/sau mialgii	25-45
Suflu	> 85
Splenomegalie	25-60
Peteșii	20-40
Hemoragii în așchie	10-30
Pete Roth	< 5
Noduli Osler	10-25
Leziuni Janeway	< 5
Degete hipocratice	10-20
Emboli aparenți clinic	25-45
Manifestări neurologice	20-40
MANIFESTĂRI DE LABORATOR	
Anemie	70-90
Leucocitoză	20-30
Proteinurie	50-65
Hematurie microscopică	30-50
Nivel crescut al creatininei serice	10-20
Viteza de sedimentare a hematiilor crescută	> 90
Factor reumatoid	50
Complexe imune circulante	65-100
Nivel scăzut al complementului seric	5-40

EXAMENE DE LABORATOR

Frecvențele apariției unor manifestări de laborator sunt arătate în tabelul 126-1. O anemie normocromă normocitară este obișnuit întâlnită în endocardita infecțioasă. Leucocitele și formula leucocitară sunt deseori normale. Oricum, în boala acută poate fi prezentă leucocitoză fără anemie. Proteinuria și/sau hematuria microscopică sunt găsite la majoritatea pacienților, iar nivelul seric al creatininei poate fi crescut. Viteza de sedimentare a eritrocitelor este aproape totdeauna crescută, cu excepția cazurilor când este prezentă insuficiența cardiacă.

Aproximativ 50% din pacienții cu endocardită ce durează cel puțin de 6 săptămâni au testul seric pentru factor reumatoid pozitiv și cei mai mulți au complexe imune circulante care tind să dispară odată cu vindecarea. Nivelul seric al complementului poate fi scăzut, în special la cei cu glomerulonefrită difuză. Bacteriile pot fi văzute în interiorul leucocitelor pe supernatantul preparat din sânge la aproximativ 50% din pacienții cu endocardită.

Trăsătura diagnostică esențială în endocardită este bacteriemia sau fungemia. Hemoculturile sunt pozitive la peste 95% din pacienți. Bacteriemia este continuă; dacă oricare din culturi este pozitivă, toate sunt probabil pozitive. Nu există nici un avantaj în obținerea culturilor la o anumită oră sau temperatură

a corpului. Sângele arterial sau măduva osoasă nu oferă nici un avantaj față de sângele din vena cubitală anterioară.

În boala subacută suspectată și în absența unei terapii anterioare, trebuie obținute trei seturi de probe de sânge pentru culturi, la interval de 3 până la 6 ore și apoi inițiată terapia. În cazul unei terapii anterioare este justificată o temporizare a tratamentului în încercarea de a obține hemoculturi pozitive. În general, în boala acută, terapia nu trebuie amânată mai mult de 2-3 ore, între timp obținându-se culturile. Din fiecare puncție venoasă trebuie obținută o singură cultură; trebuie folosite atât tehnicile pentru anaerobi cât și cele pentru aerobi. Culturile trebuie spațiate la cel puțin 30-60 min pentru a demonstra bacteriemia continuă. Rata de culturi pozitive este crescută prin observarea lor în decurs de 3 săptămâni, cu efectuarea periodică de preparate pentru colorația Gram și subculturi, chiar în absența turbidității.

Hemoculturile pot fi negative în infecția cu microorganisme care se dezvoltă lent cum este *Haemophilus parainfluenzae*. 50% din pacienții cu endocardită cu *Candida* și aproape toți cei cu endocardită cu *Aspergillus*, *Histoplasma* și *Coxiella burnetii* au hemoculturile negative. În cazul fungilor, embolii periferici mari sunt frecvenți, necesitând embolectomie. Examenul histologic și culturile efectuate din emboli pot fi diagnostice. Testele serologice pentru *C. burnetii* și *C. psittaci* sunt pozitive în endocardita cauzată de aceste microorganisme.

Ecocardiografia a adus o mare contribuție la capacitatea de a confirma sau exclude diagnosticul de endocardită infecțioasă. Toți pacienții la care este suspectată endocardita infecțioasă trebuie să efectueze cel puțin o ecocardiografie transtoracică (ETT) de bază pentru a determina mărimea și localizarea vegetației, pentru a obține o imagine care poate fi folosită în scopuri comparative când pot apărea complicații cardiace și pentru a defini anomaliile cardiace subiacente. Ecocardiografia transesofagiană (ETE) poate detecta vegetații mici de 1-1,5 mm, în timp ce mărimea cea mai mică detectabilă prin ETT este de 2-3 mm. Înseamnă că ETE este mult mai sensibilă decât ETT în detectarea vegetațiilor (95% față de 65%). Această diferență devine chiar mai mare în cazul detectării vegetațiilor pe valvele protezate (în jur de 75% față de 25%) și al abceselor miocardice (85% față de 25%). ETE trebuie efectuată oricărui pacient suspect de endocardită infecțioasă care are o proteză valvulară, oricărui pacient suspect de abces miocardic sau de inel valvular și oricărui pacient la care ETT este nesatisfăcătoare din punct de vedere tehnic. În plus, orice candidat la chirurgia cardiacă trebuie să efectueze ETE pentru a stabili arhitectura cardiacă. În final, un rezultat negativ pe ETE este o dovadă puternică contra endocarditei infecțioase, la pacienții cu un sindrom echivoc.

Fonocardiografia seriată și cineradiografia sunt folositoare în evaluarea infecțiilor pe proteze valvulare. Dispariția unui clic de deschidere sau a sunetului produs de o valvă care se închide sugerează prezența unei vegetații. În caz de dehiscență, cineradiografia va arăta mișcare anormală.

DIAGNOSTIC

Criteriile clinice recent introduse pentru un diagnostic definitiv de endocardită infecțioasă sunt arătate în tabelul 126-2. Aceste criterii depind, în mare măsură, de hemocultură și de ecocardiografie.

Endocardita trebuie suspectată atât când este prezent un suflu cardiac cu febră inexplicabilă de cel puțin o săptămână, cât și în caz de febră la persoane ce abuzează de droguri intravenoase, chiar în absența unui suflu.

Mixomul atrial, endocardita trombotică abacteriană, reumatismul articular acut, lupusul eritematos și siclemia pot copia sindromul endocarditei infecțioase. Orice pacient cu un suflu

Tabelul 126-2

Diagnosticul clinic al endocarditei infecțioase

I. *Endocardita infecțioasă definită:* Două criterii majore *sau* un criteriu major și trei criterii minore *sau* cinci criterii minore
- A. Criterii majore
  1. Izolarea streptococilor viridans, *S. bosis*, organismelor din grupul HACEK (în absența unui focar primar) sau a *S. aureus* sau *Enterococcus* dobândiți în comunitate, din două hemoculturi separate *sau* izolarea unui microorganism compatibil cu endocardita în (1) hemoculturi separate la ≥ 12 h sau (2) toate din trei sau majoritatea din patru sau mai multe hemoculturi, cu prima și ultima separate de cel puțin 1 h
  2. Demonstrarea implicării endocardului, prin ecocardiografie: masă intracardiacă oscilantă sau abces sau dehiscență parțială nouă a protezei valvulare *sau* insuficiență valvulară nouă
- B. Criterii minore
  1. Leziune predispozantă sau utilizarea drogurilor intravenoase
  2. Febră ≥ 38,0°C
  3. Emboli arteriali majori, infarcte pulmonare septice, anevrism septic, hemoragie intracraniană, hemoragii conjunctivale, leziuni Janeway
  4. Glomerulonefrită, noduli Osler, pete Roth, factor reumatoid
  5. Hemoculturi pozitive neîntrunind criteriul major (excluzând o singură cultură pozitivă pentru organisme care nu determină, în mod caracteristic, endocardită) sau dovadă serologică de infecție activă cu un organism care produce endocardită
  6. Ecocardiogramă caracteristică pentru endocardită, dar neîntrunind criteriul major

II. *Endocardită infecțioasă posibilă:* Determinări care nu se încadrează în categoria „de certitudine“, dar nici în cea „exclusă“

III. *Exclusă:* Diagnostic alternativ sau rezoluția sindromului sau nici o dovadă de endocardită infecțioasă la intervenția chirurgicală sau la autopsie, cu ≤ 4 zile de terapie antibiotică

SURSA: După Durack și colab.

cardiac existent poate dezvolta febră legată de altă boală ocultă sau de medicamente. De aceea, în absența hemoculturilor pozitive și/sau a semnelor ecocardiografice, trebuie căutate alte cauze ale febrei.

După chirurgia cardiacă, febra poate fi legată de infecția din alte localizări, de sindromul postcardiotomie sau de un „sindrom de postpompare“.

Rx TRATAMENT

Principiile terapiei Vindecarea endocarditei necesită eradicarea tuturor microorganismelor din vegetații. De aceea, regimurile de medicamente microbicide trebuie folosite în concentrații suficient de înalte și pe perioade suficient de lungi pentru a steriliza vegetațiile. Regimuri incluzând peniciline, cefalosporine și vancomicină dau rezultate de departe mai bune decât atunci când aceste substanțe nu pot fi folosite datorită microorganismelor rezistente sau reacțiilor medicamentoase.

Trebuie determinate concentrația minimă inhibitorie (CMI) și concentrația minimă bactericidă (CMB). Pentru a urmări eficacitatea terapiei cu un anumit regim de substanțe poate fi utilă măsurarea activității bactericide a serului pacientului împotriva propriului microb izolat. Un titru bactericid ≥ 1: 8 în serul recoltat la 30 min după administrarea de medicamente, indică probabil o terapie adecvată. În timp ce în majoritatea cazurilor această determinare nu este necesară, ea poate fi folositoare atunci când infecția este produsă de alte microorganisme decât cocii gram-pozitivi, când terapia a eșuat sau când tratamentul folosit nu include peniciline, cefalosporine sau vancomicină. Cu excepția unor circumstanțe neobișnuite, administrarea antibioticelor trebuie făcută parenteral pentru a garanta absorbția adecvată a medicamentelor. Microorganismul infectant trebuie păstrat pentru teste

viitoare (de ex., determinarea activității antibacteriene a serului, evaluarea diferitelor antibiotice sau compararea cu populația microbiană izolată dintr-o recădere).

Regimurile specifice antimicrobiene *TERAPIA DINAINTEA CUNOAȘTERII REZULTATELOR CULTURII* Tratamentul endocarditei subacute infecțioase pe o valvă nativă, în timp ce se așteaptă rezultatele culturii, trebuie îndreptat împotriva enterococilor, care sunt mult mai rezistenți la antibiotice decât streptococii.

Într-o evoluție rapidă, terapia trebuie îndreptată împotriva *S. aureus*. La persoanele care abuzează de substanțe intravenoase, terapia inițială trebuie îndreptată împotriva *S. aureus* și trebuie inclusă gentamicina (în doze de 1,7 mg/kg la fiecare 8 ore) pentru protecție împotriva bacililor gram-negativi. În multe orașe, majoritatea *S. aureus* izolați de la narcomani sunt meticilino-rezistenți și trebuie folosită vancomicina. În cazul protezelor valvulare trebuie folosită vancomicina plus gentamicina, datorită incidenței crescute a *S. epidermidis* meticilino-rezistent și necesității unei protecții împotriva enterococilor.

După ce microorganismul este izolat, regimul trebuie modificat corespunzător. Dacă culturile rămân sterile și este probabilă endocardita cu culturi negative, tratamentul se continuă cu condiția ca răspunsul să fie adecvat.

STREPTOCOCII CU CMI ≤ 0,1µg/ml LA PENICILINA G Majoritatea streptococilor sunt inhibați de concentrațiile serice de 0,1 µg/ml de penicilină G. Regimurile sugerate sunt prezentate în tabelul 126-3. Penicilina G sau ceftriaxona singure, administrate patru săptămâni (regimul A și C din tabelul 126-3) dau o rată de vindecare de 98%. Adăugarea de gentamicină la penicilină (regimul B) are ca rezultat un efect bactericid mai rapid și are o rată de vindecare echivalentă în două săptămâni. Regimul B trebuie să fie standard pentru infecțiile necomplicate tratate în spital, dar regimurile A sau C sunt preferate la pacienții la care este probabil să apară efecte adverse la aminoglicozide (de ex. cei cu insuficiență renală sau afecțiune a nervului VIII sau mai vârstnici de 65 de ani). Regimul B nu trebuie utilizat la pacienții cu complicații (de ex., abcese metastatice). Regimul C este preferat pentru tratamentul la domiciliu și, de asemenea, poate fi folosit în caz de istoric de rash tardiv la penicilină. Regimul D trebuie folosit la pacienții cu un istoric de anafilaxie la penicilină.

STREPTOCOCII CU CMI > 0,1µg/ml DAR < 0,5µg/ml LA PENICILINA G Endocardita determinată de streptococi cu CMI la penicilină > 0,1 dar < 0,5 µg/ml este tratată cu regimul E.

ENTEROCOCII SAU STREPTOCOCII CU CMI ≤0,5µg/ml LA PENICILINĂ G SAU VARIANTE NUTRIȚIONALE DE STREPTOCOCI VIRIDANS Penicilina, ampicilina și vancomicina nu sunt bactericide pentru majoritatea enterococilor. Totuși, la asocierea unui aminoglicozid apare un efect sinergic bactericid. Endocardita enterococică necesită pentru vindecarea majorității pacienților, penicilină, ampicilină sau vancomicină plus un aminoglicozid (regimurile F și G, cu G folosit la pacienții cu hipersensibilitate la penicilina G). O alternativă la regimul G constă în efectuarea de teste cutanate cu determinanții penicilinei, majori și minori, urmată de încercarea de desensibilizare la penicilină. Acest proces implică efectuarea unei escoriații unde se aplică o picătură de penicilina G (100 unități per mililitru), urmată la 30 de minute de cantități crescute gradat de penicilină inoculată intradermic, începând de la 0,01 unități în 0,1 ml soluție salină și continuând cu creșteri de câte zece ori la fiecare 30 de minute; odată cu creșterea cantității se modifică și modul de administrare, aceasta fiind subcutanată, intramusculară și în final intravenoasă. Un regim oral de desensibilizare este, de asemenea, disponibil, așa cum a fost descris de Wendel și colaboratorii. Trebuie avute la îndemână

Tabelul 126-3

Terapia pentru endocardita infecțioasă

STREPTOCOCI CU CMI ≤ 0,1 µg/ml LA PENICILINĂ G	
Regimul A	Penicilina G, 12-18 milioane unități pe zi, I.V., în doze divizate la 4 ore x 4 săptămâni
Regimul B	Penicilina ca în regimul A plus gentamicină, 1 mg/kg I.V., la 8 ore, ambele x 2 săptămâni
Regimul C	Ceftriaxonă, 2 g I.V. sau I.M., o dată pe zi x 4 săptămâni
Regimul D	Vancomicină, 15 mg/kg I.V., la 12 ore x 4 săptămâni
STREPTOCOCI CU CMI > 0,1, DAR < 0,5 µg/ml LA PENICILINĂ G	
Regimul E	Penicilina G, 18 milioane unități pe zi, I.V., în doze divizate la 4 ore x 4 săptămâni, plus gentamicină, 1 mg/kg, I.V., la 8 ore pentru primele două săptămâni; sau regimul D, dacă pacientul este alergic la penicilină
ENTEROCOCI SAU STREPTOCOCI CU CMI ≥ 0,5 µg/ml LA PENICILINA G, SAU VARIANTE NUTRIȚIONALE DE STREPTOCOCI VIRIDANS	
Regimul F	Penicilina G, 18-30 milioane unități pe zi, I.V., sau ampicilină 12 g/zi, I.V., în doze divizate la 4 ore, plus gentamicină, 1 mg/kg, I.V. la 8 ore, ambele x 4-6 săptămâni
Regimul G	Vancomicină, 15 mg/kg, I.V., la 12 ore, plus gentamicină ca în regimul F, ambele x 4-6 săptămâni
STAFILOCOCI SENSIBILI LA METICILINĂ, PE VALVĂ NATIVĂ	
Regimul H	Nafcilină sau oxacilină, 2 g I.V. la 4 ore x 4-6 săptămâni, cu sau fără gentamicină, 1 mg/kg, I.V., la 8 ore x primele 3-5 zile
Regimul I	Cefazolină*, 2 g I.V. la 8 ore x 4-6 săptămâni, cu sau fără gentamicină, ca în regimul H
Regimul J	Vancomicina, 15 mg/kg, I.V., la 12 ore x 4-6 săptămâni, cu sau fără gentamicină, ca în regimul H
STAFILOCOCI REZISTENȚI LA METICILINĂ SAU TULPINI DE *CORYNEBACTERIUM*, PE VALVĂ NATIVĂ	
Regimul K	Vancomicină ca în regimul J, cu sau fără gentamicină, ca în regimul H, pentru stafilococi; gentamicină continuu x 4-6 săptămâni, pentru tulpinile de *Corynebacterium*
ORGANISMELE DE MAI SUS, PE VALVĂ PROTEZATĂ	
Streptococi sau enterococi: Regimul F sau G. Streptococi: Penicilină sau vancomicină x 6 săptămâni, cu gentamicină x primele 2 săptămâni sau mai mult. Enterococi: Penicilină sau vancomicină, plus un aminoglicozid x 6-8 săptămâni	
Stafilococi sensibili la meticilină: Regimul H, I sau J x 6-8 săptămâni, cu gentamicină x primele 2 săptămâni și rifampicină (300 mg, oral, la 8 ore), pentru tot timpul tratamentului	
Stafilococi rezistenți la meticilină: Regimul J x 6-8 săptămâni, cu gentamicină x primele 2 săptămâni și rifampicină (300 mg, oral, la 8 ore) pe tot timpul tratamentului	
BACTERII HACEK	
Regimul L	Utilizarea regimului C

* O altă cefalosporină de generația întâi poate fi folosită în locul cefazolinei.

NOTĂ: Concentrațiile serice ale gentamicinei trebuie să fie în jur de 3 µg/ml, la 1 oră, după o perfuzie I.V. de 20-30 min. sau injectarea I.M. Streptomicina poate fi înlocuită cu gentamicina în regimurile B, E, F și G, cu 7,5 mg/kg I.M. la fiecare 12 ore; concentrațiile serice trebuie să fie în jur de 20 µg/ml, la 1 oră după injectare. Doza maximă de vancomicină este 1 g la fiecare 12 ore; concentrațiile serice de vancomicină la 1 oră după terminarea injectării trebuie să fie 30-45 µg/ml.

epinefrină și difenhidramină pentru folosirea în urgențele din timpul procedurii, în caz de anafilaxie și, dacă este posibil, este preferabil ca procedura să aibă loc într-o unitate de terapie intensivă. Dacă survine o reacție, trebuie inițiată terapia alternativă.

Terapia este indicată de obicei pentru o perioadă de patru săptămâni, dar este prelungită la șase săptămâni atunci când simptomele au fost prezente mai mult de 3 luni sau când evoluția este complicată. Cefalosporinele nu pot fi folosite în endocardita enterococică deoarece microorganismele sunt foarte rezistente.

Penicilina și aminoglicozidele exercită un efect bactericid sinergic împotriva enterococilor numai când creșterea este inhibată de gentamicină la 500 µg/ml sau de streptomicină la 2000 µg/ml. Sinergismul este mai probabil pentru gentamicină. Totuși, în prezent sunt întâlniți frecvent enterococi rezistenți la 500 µg/ml de gentamicină. Unele din aceste populații rezistente la gentamicină sunt inhibate de 2000 µg/ml de streptomicină, dar majoritatea sunt rezistente la toate aminoglicozidele. Pentru populații rezistente la aminoglicozide este mai bine să excludem din regim aminoglicozidele și să efectuăm tratamentul pentru 6-8 săptămâni. Totuși, pot surveni recăderi. Au fost observați, cu o frecvență în creștere, enterococi izolați experimental cu rezistență înaltă la penicilină (fie prin producerea de penicilinază, fie prin alte mecanisme) sau la vancomicină. Un procent mare de specii de *Enterococcus faecium* și specii ocazionale de *Enterococcus faecalis* sunt foarte rezistente la penicilină și/sau vancomicină. *E. faecium* este răspunzător pentru aproximativ 15% din toate izolările de enterococi din cazurile de endocardită și *E. faecalis* pentru aproape 85%. Pentru alegerea terapiei adecvate este necesară testarea sensibilității in vitro a enterococilor.

Endocardita determinată de streptococi cu CMI ≥ 0,5 µg/ml la penicilina G sau de variante nutriționale de streptococi viridans este tratată în același fel ca endocardita enterococică.

STAFILOCOCII *S. aureus* sensibil la meticilină și *S. epidermidis* sunt tratați cu regimuri H sau J. Stafilococii meticilino-rezistenți sunt rezistenți la toate penicilinele și cefalosporinele. În aceste cazuri și în cele care interesează pacienții care nu tolerează penicilinele sau cefalosporinele, trebuie folosită vancomicina ca în regimurile J și K. Unii experți consideră utilă adăugarea de gentamicină în primele 3-5 zile, datorită unei creșteri a ratei activității bactericide. Totuși, dovada clinică a unui rezultat favorabil lipsește și folosirea de rutină a medicamentului nu este recomandată. Terapia de patru săptămâni este standard, dar în cazul abceselor metastatice sau a abceselor intracardiace (sau altor complicații) terapia trebuie prelungită la șase săptămâni sau chiar mai mult.

Dovada este susținută de faptul că vancomicina este inferioară antibioticelor β-lactamice în tratamentul endocarditei stafilococice. Explicații posibile includ farmacocinetica impredictibilă a vancomicinei, activitatea bactericidă mai slabă și penetrarea mai slabă în vegetații.

La utilizatorii de droguri intravenoase cu endocardită cu *S. aureus* localizată pe valva tricuspidă, rate de vindecare excelente au fost atinse cu 2 săptămâni de tratament cu nafcilină (și nu vancomicină), plus un aminoglicozid.

STREPTOCOCI, ENTEROCOCI ȘI STAFILOCOCI ÎN ENDOCARDITA PROTEZELOR VALVULARE Pentru infecția pe valvă protezată sunt recomandate combinațiile ce conțin un aminoglicozid pentru streptococi sau enterococi și un aminoglicozid plus rifampicină pentru stafilococi, iar terapia trebuie prelungită (tabelul 126-3).

ALTE MICROORGANISME Endocarditele datorate microorganismelor HACEK trebuie tratate cu regimul L și cea dată de tulpinile de *Corynebacterium*, cu regimul K. În endocarditele determinate de alte microorganisme, trebuie administrate antibiotice bactericide, preferabil penicilină, cefalosporine sau vancomicină cu sau fără asocierea unui aminoglicozid, terapia fiind continuată 4-6 săptămâni. În cazul bacililor gram-negativi, trebuie administrate penicilină sau cefalosporine care au, in vitro, cea mai mare potență împotriva bacteriilor infectante, administrarea făcându-se în doze mari, intravenos, împreună cu un aminoglicozid la care bacteria este sensibilă – de exemplu ampicilina (2 g la fiecare 4 h); piperacilina (3 g la fiecare 4 h), cefotaxima (2 g la fiecare 4-6 h) sau ceftazidim (2 g la fiecare 8 h), plus gentamicină (1,7 mg/kg la fiecare 8 h). De asemenea, ar putea fi utilă administrarea în monoterapie a unei chinolone cum este ciprofloxacina, care este bactericidă pentru bacilii gram-negativi.

Terapia pentru endocardita fungică cu amfotericina B sau cu un imidazol, cum ar fi fluconazol, a fost, de obicei, fără succes. O astfel de terapie plus chirurgia cardiacă a fost necesară, în general, pentru vindecare.

Când microorganismele infectante sunt rezistente la peniciline, cefalosporine, chinolone și vancomicină, terapia probabil va eșua. În aceste condiții, trebuie făcut tratament cu grupul de substanțe bactericide cu cea mai bună activitate in vitro. Dacă răspunsul este slab sau survine o recădere, vor fi probabil necesare terapie antimicrobiană plus înlocuirea valvei.

TERAPIA LA DOMICILIU Terapia la domiciliu este foarte eficientă din punct de vedere al costului și a fost folosită cu succes la persoane stabile, care nu folosesc droguri iv., care sunt puternic motivate, capabile de a-și administra terapia și care trăiesc împreună cu altcineva. Cel mai frecvent au fost folosite regimurile C sau D, pentru endocardita streptococică și regimul J pentru endocardita stafilococică.

CHIRURGIA ÎN TERAPIA ENDOCARDITELOR Când nu este disponibilă o terapie microbicidă curativă (ca în cele mai multe cazuri de endocardită fungică) sau persistă hemoculturi pozitive în timpul terapiei sau survine recăderea după o terapie adecvată, trebuie luată în considerare posibilitatea înlocuirii valvei. În mod ideal, intervenția chirurgicală trebuie efectuată numai la câteva zile după cea mai eficientă terapie antimicrobiană disponibilă. În cazul microorganismelor care au tendința să producă focare metastatice, terapia trebuie continuată suficient de mult timp pentru a eradica aceste focare. Persistența infecției cu același microorganism după înlocuirea valvei nu se întâlnește în mod obișnuit. Înlocuirea imediată (chiar după numai câteva ore de terapie) este esențială la pacienții care dezvoltă insuficiență cardiacă secundară insuficienței valvulare severe. Intervenția este necesară pentru asanarea abceselor miocardice sau ale inelului valvular. Operația trebuie luată în considerare atunci când există embolii recurente, în ciuda terapiei antimicrobiene adecvate. Oricum, frecvența embolilor scade dramatic cu inițierea și continuarea terapiei antimicrobiene. De asemenea, intervenția chirurgicală trebuie luată în considerare în cazul pacienților cu endocardită a valvei aortice care dezvoltă bloc atrioventricular de gradul I sau II. În unele centre, vizualizarea unei vegetații mari pe ecocardiografie poate reprezenta o indicație de intervenție chirurgicală, dar acest punct de vedere este controversat.

Înlocuirea unei proteze valvulare este deseori necesară pentru infecțiile cu alte microorganisme decât streptococii. Câteva indicații sunt disfuncția sau dehiscența valvulară sau invadarea miocardului. Ultima dintre ele este frecventă în cazul protezelor valvulare și este sugerată de o febră ce continuă după 10 zile de terapie, un suflu de insuficiență nou și/sau o tulburare a conducerii atrioventriculare.

EVOLUȚIE

Scăderea temperaturii survine de regulă după 3-7 zile de terapie antimicrobiană. Hemoculturile trebuie efectuate periodic în timpul tratamentului; în general se negativează după câteva zile de terapie. Atât scăderea temperaturii cât și bacteriemia

sunt încetinite când endocardita cu *S. aureus* este tratată cu regimuri conținând vancomicină. Lipsa de răspuns a febrei și bacteriemia pot fi asociate cu formarea de abcese miocardice sau metastatice (asociate în special cu *S. aureus*).

Cea mai comună cauză de febră persistentă sau recurentă din timpul terapiei, este o reacție la medicamente; mai puțin frecvent, sunt răspunzători embolii. Dacă apare rash cutanat, terapia poate fi continuată și vor fi administrate antihistaminice sau chiar glucocorticoizi pentru a suprima reacția. Dacă rashul este sever, terapia trebuie modificată.

Câștigul în greutate și creșterea hemoglobinei pot să nu fie evidențiate decât la câteva săptămâni după ce terapia a fost terminată. Peteșiile, nodulii Osler și embolii pot surveni în timpul terapiei antimicrobiene eficiente sau într-un interval de câteva săptămâni după aceasta. Anevrismele micotice pot regresa sub terapie medicamentoasă sau se pot rupe câteva săptămâni sau ani mai târziu. Insuficiența cardiacă poate surveni în timpul sau după terapie și este principala cauză de deces.

Anticoagulantele nu trebuie utilizate în încercarea de a preveni embolizarea din vegetații. Mai degrabă ele trebuie folosite numai în caz de indicații presante (cum ar fi prezența anumitor proteze valvulare) datorită riscului crescut de hemoragie (în special intracraniană). Warfarina este preferată heparinei. Hemoculturile realizate la 2 și 4 săptămâni după întreruperea terapiei detectează marea majoritate a recăderilor. Oricum, recăderile sunt aproape întotdeauna evidente clinic.

PROGNOSTIC

Factorii care predispun la un prognostic rezervat sunt (1) boala nestreptococică, (2) dezvoltarea insuficienței cardiace, (3) implicarea valvei aortice, (4) infecția pe o proteză valvulară, (5) vârsta înaintată și (6) abcesele inelului valvei sau a miocardului. Rata de vindecare în endocardite streptococice este în jur de 90%. Eșecurile terapiei nu sunt cauzate de infecția necontrolată ci de moartea prin insuficiență cardiacă, embolism, ruptură de anevrism micotic sau insuficiență renală. Rata de mortalitate pentru endocardita cu *S. aureus* la cei care nu sunt narcomani este de cel puțin 40% și majoritatea deceselor sunt datorate infecției puternice sau insuficienței cardiace. La persoanele dependente de droguri, cu infecție cu *S. aureus* a valvei tricuspide, rata de vindecare este de peste 90%. Rezultatele sunt reduse în endocardita determinată de fungi și bacili gram-negativi rezistenți la peniciline și cefalosporine. Vegetațiile mari (detectate de ecocardiografie) pot indica un prognostic mai rezervat decât cel din cazul detectării unor vegetații mici sau absența acestora. Aproximativ 10% din pacienți vor avea alte episoade de endocardită, luni sau ani mai târziu. Prognosticul endocarditei precoce a protezelor valvulare este mult mai rezervat decât în boala tardivă, cu rata mortalității de 40-80% comparativ cu 20-40%.

PROFILAXIA ANTIMICROBIANĂ A ENDOCARDITELOR

Deși riscul de a face endocardită este mic și nici nu există dovezi ale eficienței terapiei preventive, profilaxia este recomandată pacienților cu leziuni cardiace predispozante supuși unor intervenții despre care se știe că determină bacteriemie. Circumstanțele pentru care se recomandă profilaxia sunt bolile cardiace, valvulare sau congenitale (cu excepția defectului septal atrial necomplicat), protezele intracardiace, hipertrofia septală asimetrică și existența episoadelor anterioare de endocardită. Prolapsul de valvă mitrală este asociat cu o creștere mică până la moderată a riscului endocarditei. Totuși, această afecțiune este atât de comună, încât nu este eficient, nici din punct de vedere al riscului nici al costului, să se facă profilaxie tuturor indivizilor cu prolaps de valvă mitrală, pentru toate intervențiile. Este rezonabil, totuși, să folosim profilaxia la indivizii cu prolaps de valvă mitrală care au insuficiență mitrală și care au probabil un risc mai mare. Pacienții care au la ecocardiografie o foiță a valvei mitrale îngroșată și redundantă, par, de asemenea, să aibă un risc mai mare.

Igiena bucală trebuie să fie optimă la pacienții cu leziuni cardiace care predispun la endocardită, în special la cei cărora li se vor implanta proteze valvulare cardiace. Pentru tratamente stomatologice sau alte proceduri la nivelul cavității bucale, nasului sau gâtului, cu probabilitatea de a determina sângerări sau traume semnificative, profilaxia este țintită asupra streptococilor viridans. Regimul recomandat de American Heart Association este amoxicilină 3 g oral cu o oră înaintea intervenției și 1,5 g la șase ore după doza inițială. La cei alergici la penicilină, recomandarea este de a folosi oral 800 mg eritromicină etilsuccinat ori 1 g de eritromicină stearat cu 2 h înaintea intervenției sau 300 mg clindamicină oral cu 1 h înainte, în fiecare caz urmând administrarea a încă jumătate de doză la 6 h după doza inițială. La pacienții cu risc crescut (de ex. cei cu proteze valvulare) un regim alternativ, dar opțional, mult mai strict, este reprezentat de ampicilină (2 g intramuscular sau intravenos), plus gentamicină (1,5 mg/kg intramuscular sau intravenos), ambele cu 30 de minute înainte de intervenție, urmate de amoxicilină (1,5 g oral) la 6 ore mai târziu, sau, la cei alergici la penicilină, vancomicină (1 g intravenos) în decurs de 1 h, începând cu 1 h înainte de intervenție.

Pentru intervențiile pe tractul genitourinar sau gastrointestinal susceptibile de a produce traume semnificative (de exemplu cistoscopie, chirurgie prostatică și chirurgie colonică sau a veziculei biliare), profilaxia trebuie îndreptată împotriva enterococilor. Regimul recomandat este ampicilină plus gentamicină, urmate de amoxicilină, conform indicațiilor anterioare. La cei alergici la penicilină, se administrează regimul cu vancomicină descris anterior, dar cu 1 h înaintea intervenției se adaugă 1,5 mg/kg gentamicină, administrată intravenos sau intramuscular. La pacienții cu risc redus poate fi folosită amoxicilina (3 g oral) cu 1 h înainte de intervenție, urmată de 1,5 g 6 h mai târziu. Endoscopia cu fibre optice, chiar cu biopsie, are un risc atât de redus de endocardită, încât profilaxia este greu de justificat. Profilaxia se poate folosi doar la pacienții cu risc crescut, sau deloc.

Profilaxia pentru chirurgia cardiacă cu plasare de proteze intracardiace, „petece“ sau suturi, este direcționată împotriva stafilococilor și constă de obicei din 2 g cefazolină intravenos plus 1,5 mg/kg gentamicină intravenos, începând imediat preoperator, urmate de doze repetate la 8 și 16 ore. Totuși, datorită faptului că tulpinile de spital de *S. epidermidis* și *S. aureus* pot fi rezistente la meticilină, înlocuirea vancomicinei cu cefazolina (15 mg/kg intravenos în decurs de 1 h, începând cu 1 h înaintea intervenției, 10 mg/kg după realizarea bypass-ului și apoi 7,5 mg/kg la fiecare 6 h, 3 doze), este justificată. Vancomicina poate fi de asemenea folosită la pacienții cu hipersensibilitate la peniciline și cefalosporine.

Pacienții cu grefe arteriale pentru bypass sau pacemakeri amplasați transvenos nu necesită profilaxie pentru endocardită, de asemenea nici pacienții supuși cateterizării cardiace.

BIBLIOGRAFIE

Bayer AS: Infective endocarditis. Clin Infect Dis 17:313, 1993
Dajani AS et al: Prevention of bacterial endocarditis: Recommendations by the American Heart Association. JAMA 264:2919, 1990
Daniel WG et al: Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography for detection of abnormalities of prosthetic and bioprosthetic valves in the mitral and aortic positions. Am J Cardiol 71:210, 1993
Dinubile MJ: Short-course antibiotic therapy for right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in injection drug users. Ann Intern Med 121:873, 1994
Durack D: Prophylaxis of infective endocarditis, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1995

Durack D et al: New criteria for diagnosis of infective endocarditis: Utilization of specific echocardiographic findings. Am J Med 96:200, 1994
Francioli PB: Ceftriaxone and outpatient treatment of infective endocarditis. Infect Dis Clin North Am 7:97, 1993
Heinle S et al: Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active infective endocarditis. Am J Cardiol 74:799, 1994
Kaye D (ed): *Infective Endocarditis*, 2d ed. New York, Raven Press, 1992
Kaye D: Treatment of infective endocarditis. Ann Intern Med 124:606, 1996
Mullany CJ et al: Early and late survival after surgical treatment of culture-positive active endocarditis. Mayo Clin Proc 70:517, 1995
Scheld M, Sande M: Endocarditis and intravascular infections, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1995
Steckelberg JM et al: Emboli in infective endocarditis. The prognostic value of echocardiography. Ann Intern Med 114:635, 1991
Stewart WJ, Shan K: The diagnosis of prosthetic valve endocarditis by echocardiography. Semin Thorac Cardiovasc Surg 7:7, 1995
Threlkeld M, Cobbs G: Infectious disorders of prosthetic valves and intravascular devices, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1995
Tunkel AR, Kaye D: Neurologic complications of infective endocarditis. Neurol Clin 11:419, 1993
Wendel GD JR et al: Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. N Engl J Med 312:1229, 1985
Wilson WR et al: Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to viridans streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. JAMA 274:1706, 1995
Yu VL et al: Prosthetic valve endocarditis: Superiority of surgical valve replacement versus medical therapy only. Ann Thorac Surg 58:1073, 1994

127 *Dori F. Zaleznik, Dennis L. Kasper*

INFECȚIILE INTRAABDOMINALE ȘI ABCESELE

Infecțiile intraperitoneale apar în general datorită faptului că o barieră anatomică normală este întreruptă. Această întrerupere poate apărea atunci când se perforează apendicele, un diverticul sau un ulcer; când peretele intestinal este fragilizat de ischemie, tumori sau inflamații (de ex. în boala inflamatorie a intestinului); sau în cazul unui proces inflamator adiacent, cum este pancreatita sau boala inflamatorie a pelvisului, în care enzimele (în primul caz) sau microorganismele (în ultimul) se pot infiltra în cavitatea peritoneală. Oricare ar fi evenimentul inițiator, o dată ce se dezvoltă inflamația și microorganismele conținute în mod normal în intestin sau în alt organ intră în spațiul normal steril al cavității peritoneale, au loc o serie de evenimente predictibile. Infecțiile intraabdominale se produc în două stadii: peritonita și – dacă aceasta nu e tratată – formarea abcesului. Tipurile de microorganisme care predomină în fiecare stadiu al infecției sunt responsabile de patogenia bolii.

PERITONITA

Cavitatea peritoneală este mare dar împărțită în compartimente. Cavitățile peritoneale, superioară și inferioară, sunt împărțite de mezocolonul transvers; epiplonul mare se întinde de la mezocolonul transvers și polul inferior al stomacului pentru a căptuși cavitatea peritoneală inferioară. Pancreasul, duodenul și colonul ascendent și descendent sunt localizate în spațiul retroperitoneal anterior; rinichii, ureterele și glandele suprarenale se găsesc în spațiul retroperitoneal posterior. Celelalte organe, incluzând ficatul, stomacul, vezica biliară, splina, jejunul, ileonul, colonul transvers și sigmoid, cecul și apendicele se găsesc chiar în interiorul cavității peritoneale. În mod normal, cavitatea este căptușită cu o membrană seroasă care poate servi drept canal pentru fluide – proprietate utilizată în dializa peritoneală. O mică cantitate de fluid, suficientă pentru a permite alunecarea organelor, este prezentă în mod normal în spațiul peritoneal. Acest fluid este seros, cu conținut de proteine (constând în principal din albumine) mai mic de 30 g/l și mai puțin de 300 leucocite (în general celule mononucleare). În prezența infecției unele din aceste compartimente ale cavității peritoneale colectează, mai frecvent decât altele, fluidul sau puroiul. Aceste compartimente includ pelvisul (porțiunea cea mai declivă), spațiile subfrenice atât în dreapta cât și în stânga, și recesul Morrison, care este o extensie postero-superioară a spațiilor subhepatice, fiind zona cea mai declivă a șanțului paravertebral atunci când pacientul este în clinostatism. Ligamentul falciform, care separă spațiile subfrenice drept și stâng, pare să joace un rol de barieră în calea răspândirii infecției; în consecință, este neobișnuit să se găsească colecții subfrenice bilaterale.

PERITONITA BACTERIANĂ SPONTANĂ Peritonita este primară (fără o sursă aparentă de contaminare) sau secundară. Tipul de microorganisme izolate și prezentarea clinică a acestor două procese sunt diferite. La adulți, peritonita bacteriană spontană sau primară (PBS) apare mai frecvent în legătură cu ciroza hepatică (rezultat frecvent al alcoolismului). Pacienții cu ascită preexistentă sunt predispuși la infecția cu această localizare. Cu toate acestea, peritonita nu este un eveniment obișnuit și nu survine la mai mult de 10% din pacienții cirotici. Cauza PBS nu a fost stabilită definitiv, dar se crede că implică diseminarea hematogenă a microorganismelor, la un pacient la care ficatul modificat de boală și circulația portală alterată, determină un defect al funcției obișnuite de filtrare. Microorganismele sunt capabile să se multiplice în lichidul de ascită, care este un mediu favorabil creșterii. Proteinele cascadei complementului au fost găsite în lichidul peritoneal la niveluri mai scăzute la pacienții cu ciroză, decât la cei cu ascită datorată altor cauze. Proprietățile de opsonizare și fagocitoză ale neutrofilelor sunt de asemenea reduse la pacienții cu boală hepatică avansată.

Prezentarea PBS diferă de cea a peritonitelor secundare. Cea mai obișnuită manifestare este febra, care este raportată la 80% dintre pacienți. Există ascită, dar ea, în mod virtual, precede totdeauna infecția. Durerea abdominală, un tip de debut acut al simptomelor și iritația peritoneală detectată în timpul examenului fizic pot fi utile diagnosticului, dar absența oricăreia din aceste constatări nu exclude diagnosticul, acesta fiind deseori subtil. Este vitală prelevarea de probe din fluidul peritoneal al oricărui pacient cirotic cu ascită și cu febră. Găsirea a mai mult de 300 leucocite polimorfonucleare (PMN) pe ml este diagnostică pentru PBS, conform lui Conn. Microbiologia în PBS este, de asemenea, caracteristică. În timp ce enterobacilii gram-negativi, ca de exemplu *Escherichia coli,* sunt microorganismele cel mai des întâlnite, uneori pot fi găsite microorganisme gram-pozitive cum sunt streptococii, enterococii sau chiar pneumococii. Trăsăturile microbiologice caracteristice ale PBS sunt reprezentate de faptul că, în general, este identificată o singură specie de microorganisme, rareori găsindu-se anaerobi. Acest tablou microbiologic contrastează cu cel al peritonitelor secundare, în care regula este depistarea unei flore mixte, incluzând și anaerobi. De fapt, dacă se suspectează o PBS și în lichidul peritoneal se identifică microorganisme multiple, inclusiv anaerobi, diagnosticul trebuie reconsiderat și trebuie căutată o sursă de peritonită secundară.

Diagnosticul de PBS nu este facil. Obținerea microorganismelor din culturile lichidului peritoneal poate fi dificilă, probabil pentru că densitatea microorganismelor este scăzută. Situația poate fi îmbunătățită dacă se introduc 10 ml de lichid peritoneal direct într-un flacon pentru hemocultură. Bacteriemia

poate acompania PBS; de aceea, trebuie efectuată simultan o hemocultură. Nici un studiu radiografic specific nu este de ajutor în diagnosticarea PBS. O radiografie abdominală simplă este de așteptat să evidențieze ascita. La pacienții cu durere abdominală trebuie efectuate radiografii abdominale și toracice pentru a exclude prezența aerului liber care semnalează o perforație.

Tratamentul PBS este îndreptat împotriva microorganismului izolat din sânge sau lichidul peritoneal. Colorația Gram a lichidului peritoneal dă adesea rezultate negative în peritonita primară; de aceea, până când rezultatele culturilor devin disponibile, trebuie aplicat un tratament empiric care să acopere bacilii gram-negativi aerobi și cocii gram-pozitivi. Un regim inițial rezonabil este reprezentat de ampicilină plus gentamicină. Alte opțiuni sunt cefalosporinele de generația a treia, carbapenemele și combinațiile cu spectru larg de penicilină/inhibitor de β-lactamază. Acoperirea antibiotică empirică a anaerobilor nu este necesară. După identificarea microorganismului infectant terapia trebuie restrânsă pentru a trata acel agent patogen specific.

PERITONITA SECUNDARĂ Peritonita secundară apare atunci când bacteriile contaminează peritoneul ca rezultat al revărsării dintr-un viscer intraabdominal perforat. Microorganismele găsite constituie aproape totdeauna o floră mixtă în care predomină bacilii gram-negativi, facultativ și anaerobii, în special când sursa de contaminare este colonică. Precoce în cursul infecției, când răspunsul gazdei este direcționat în sensul limitării infecției, este evidențiat un exsudat conținând fibrină și PMN. Mortalitatea precoce, în aceste situații, este atribuită sepsisului cu bacili gram-negativi și exotoxinelor puternice circulante în torentul sanguin (capitolul 124). Bacilii gram-negativi, și în special *E. coli*, sunt izolați în mod obișnuit din curentul sanguin, dar apare de asemenea și bacteriemia cu *Bacteroides fragilis*. Severitatea durerii abdominale și evoluția clinică depind de procesul inițiator. Tipurile de microorganisme izolate din peritoneu variază de asemenea în funcție de sursa procesului inițial și de prezența florei normale la acel nivel. Peritonita poate rezulta primar printr-o iritație chimică sau printr-o contaminare bacteriană. De exemplu, atâta timp cât pacientul nu are aclorhidrie, perforarea unui ulcer gastric va elibera conținutul gastric cu pH scăzut, care va servi drept iritant chimic. Flora normală a stomacului cuprinde aceleași microorganisme ca cele găsite în orofaringe (capitolul 169) dar într-un număr mai mic. Suprafața dinților conține aproximativ 10^7 microorganisme aerobe și 10^7 microorganisme anaerobe pe fiecare mililitru de salivă; stomacul normal acid conține un raport egal între speciile aerobe și cele anaerobe, dar în concentrații mai degrabă de ordinul a 10^5 pe mililitru. După mese, când aciditatea gastrică este cea mai mare, acest număr poate scădea la 10^3. Astfel, încărcătura bacteriană într-un ulcer gastric perforat – sau chiar ulcer duodenal – este neglijabilă comparativ cu cea a unui apendice perforat. Flora normală a colonului de după ligamentul Treitz, conține aproximativ 10^{11} microorganisme anaerobe în fiecare gram de materii fecale, dar numai 10^8 aerobi pe gram; de aceea, speciile anaerobe reprezintă 99% din bacterii. Scurgerea conținutului colonului (pH 7-8) nu determină o peritonită chimică semnificativă, dar infecția este severă datorită marelui conținut bacterian.

În funcție de evenimentul declanșator, în peritonita secundară pot fi găsite inițial simptome locale – de exemplu durere epigastrică de la un ulcer gastric perforat. În apendicită (capitolul 290), simptomele inițiale sunt deseori vagi, cu discomfort periombilical și greață, urmate la câteva ore de o durere localizată în fosa iliacă dreaptă. Localizările neobișnuite ale apendicelui (inclusiv poziția retrocecală) pot complica mai mult diagnosticul. Totuși, când infecția s-a răspândit în cavitatea peritoneală, durerea crește, în mod special în cazul infecțiilor care implică peritoneul parietal bogat inervat. De obicei pacienții zac nemișcați, adesea cu genunchii îndoiți, pentru a evita întinderea fibrelor nervoase ale cavității peritoneale. Tusea și strănutul care cresc presiunea în cavitatea peritoneală sunt asociate cu dureri ascuțite. Durerile localizate la nivelul organului infectat sau bolnav de la care provine peritonita secundară pot să existe sau nu. În general, pacienții cu peritonită secundară prezintă semne anormale la examenul fizic al abdomenului, cu apărare voluntară și involuntară marcată a musculaturii abdominale anterioare. Semnele ulterioare includ sensibilitate, în special la decompresiunea bruscă. În plus, pot exista semne localizate în zona evenimentului declanșator. În general, pacienții sunt febrili, au leucocitoză marcată și devierea la stânga a formulei leucocitare, spre formele granulocitare tinere.

Cu toate că depistarea microorganismelor din lichidul peritoneal este mai ușoară în peritonitele secundare decât în cele primare, puncția abdominală este rareori procedura de elecție în peritonitele secundare. O excepție o reprezintă cazurile în care este implicat un traumatism, unde trebuie exclusă precoce posibilitatea existenței hemoperitoneului. Tratamentul peritonitelor secundare include administrarea rapidă de antibiotice țintite, în mod special asupra bacililor aerobi gram-negativi și a anaerobilor (vezi mai jos), precum și depistarea etiologiei. Peritonitele secundare necesită, de obicei, atât intervenție chirurgicală pentru tratarea procesului declanșator, cât și administrarea de antibiotice pentru tratarea bacteriemiei precoce, pentru scăderea incidenței formării abceselor și infectării plăgii și pentru prevenirea răspândirii infecției la distanță. În PBS la adulți, intervenția chirurgicală este doar rareori indicată. În peritonitele secundare chirurgia poate salva viața.

PERITONITA LA PACIENȚII CU DPAC Un al treilea tip de peritonită apare la pacienții la care se realizează dializa peritoneală ambulatorie continuă (DPAC). Spre deosebire de peritonitele primară și secundară, care sunt determinate de bacterii endogene, peritonita la pacienții cu DPAC implică de obicei microorganisme de pe suprafața pielii. Patogenia infecției este similară infecției asociate cu dispozitive intravasculare în care microorganismele de la nivelul pielii migrează de-a lungul cateterului, care servește ca poartă de intrare și exercită și efectele unui corp străin. Infecția locului de ieșire sau a canalului cateterului poate sau nu să însoțească peritonita din DPAC. Ca și peritonita primară, peritonita din DPAC este determinată de obicei de un singur microorganism. De fapt peritonita este cea mai frecventă cauză de întrerupere a DPAC. Îmbunătățirile aduse aspectului echipamentului, în special cea cu conectorul în „Y", au dus la o scădere de la 1 caz de peritonită la 9 luni de DPAC, la 1 caz la 15 luni.

Prezentarea clinică a peritonitei din DPAC se aseamănă cu cea a peritonitei secundare, în care durerea difuză și semnele peritoneale sunt frecvente. Lichidul de dializă este de obicei tulbure și conține mai mult de 100 leucocite pe mm^3, din care peste 50% sunt neutrofile. Microorganismul etiologic cel mai frecvent este *Staphylococcus* coagulazo-negativ, care este responsabil de aproximativ 10% din cazuri. *Staphylococcus aureus* produce în jur de 10% din cazuri și este mai frecvent identificat la pacienții care sunt purtători nazali ai acestui microorganism. Se întâlnesc, de asemenea, bacili gram-negativi și fungi cum ar fi speciile de *Candida*. Descoperirea a mai mult de un microorganism în cultura din lichidul de dializă trebuie să grăbească căutarea unei cauze de peritonită secundară. Ca și în peritonita primară, cultura lichidului de dializă în eprubete de cultură conținând sânge, îmbunătățește rezultatele.

Tratamentul empiric este direcțional împotriva *stafilococului* coagulazo-negativ, *S. aureus* și împotriva bacililor gram-negativi; regimul utilizat frecvent este vancomicină plus gentamicină administrate intraperitoneal. Vancomicina, administrată în doza de 2 g și menținută în cavitatea peritoneală timp de 6 ore, realizează un nivel rezonabil timp de 7 zile. O doză de încărcare de 70-140 mg gentamicină este urmată de menținerea terapiei cu transferul a 20 mg/l o singură dată pe zi sau cu

transferul a 4-8 mg/l de mai multe ori pe zi. Răspunsul clinic este rapid; dacă pacientul nu răspunde după 48 de ore de tratament, trebuie luată în considerare schimbarea cateterului.

ABCESELE INTRAPERITONEALE

Formarea abceselor este obișnuită în peritonitele netratate, atunci când sepsisul evident cu gram-negativi fie nu survine, fie survine dar nu este fatal. În modelele experimentale de formare a abceselor au fost implantate intraperitoneal microorganisme mixte, aerobe și anaerobe. Fără o terapie împotriva anaerobilor, animalele dezvoltă abcese intraabdominale. Ca și la pacienți, aceste abcese experimentale pot fi presărate în cavitatea peritoneală, pot fi situate în interiorul epiplonului sau mezenterului, sau chiar să se dezvolte pe suprafața sau în interiorul unor viscere cum este ficatul.

PATOGENIE ȘI IMUNITATE Există deseori un dezacord în ceea ce privește abcesul și anume dacă el reprezintă un stadiu al bolii sau un răspuns al gazdei. Într-un anumit sens el le reprezintă pe amândouă: în timp ce un abces este o infecție în care microorganisme infectante viabile și PMN sunt conținute în interiorul unei capsule fibroase, el este totodată un proces prin care gazda obligă microbii să rămână într-un spațiu limitat, prevenind astfel răspândirea mai departe a infecției. Studii experimentale au ajutat la definirea atât a celulelor gazdă, cât și a factorilor bacterieni responsabili de virulență – mai ales în cazul *B. fragilis*. Acest microorganism, deși reprezintă numai 0,5% din flora colonică normală, este anaerobul cel mai frecvent izolat în cazul infecțiilor intraabdominale și este cel mai obișnuit anaerob izolat din torentul circulator. De aceea, din considerente clinice, *B. fragilis* pare să fie neobișnuit de virulent. Mai mult decât atât, *B. fragilis* produce abcese la modelele animale cu infecții intraabdominale, în timp ce cele mai multe alte specii de *Bacteroides* trebuie să acționeze sinergic cu un microorganism facultativ pentru a induce formarea abceselor.

Dintre cei câțiva factori de virulență identificați la *B. fragilis*, unul este esențial – complexul polizaharidic capsular (CPC) – găsit pe suprafața bacteriană. CPC posedă două suprafețe polizaharidice distincte, PS A și PS B. Analiza structurală a fiecărui polizaharid din CPC a arătat o aranjare neobișnuită a zaharurilor,cu încărcături opuse. Polizaharidele având aceste caracteristici bivalente evocă un răspuns al gazdei care localizează bacteriile în interiorul abceselor. Deși abcesele conțin în mod caracteristic PMN, procesul de inducere a abcesului depinde de stimularea limfocitelor T de către aceste polizaharide unice. Animalele cu depleție a celulelor T CD4+/CD8+ nu pot forma abcese. Alți factori ai gazdei care au fost identificați că ar participa la formarea abcesului includ calea alternativă a complementului și fibrinogenul.

Deși anticorpii față de PC nu sunt esențiali în imunitatea față de abcese, ei cresc clearance-ul *B. fragilis* din circulație. Când este administrat subcutanat, PS A al *B. fragilis* are caracteristici imunomodulatoare și stimulează celulele T să inhibe răspunsul gazdei de formare a abcesului la provocarea intraperitoneală a *B. fragilis*. Tratamentul animalelor de experiență cu PS A poate, într-adevăr, să prevină formarea abceselor, chiar în fața provocării cu conținutul complet al cecului cu sutele sale de specii bacteriene.

PREZENTAREA CLINICĂ Majoritatea abceselor intraperitoneale rezultă în urma unei peritonite bacteriene secundare datorită pătrunderii materiilor fecale dintr-o sursă colonică, cum ar fi apendicele inflamat. Dintre toate abcesele intraabdominale, 74% sunt intraperitoneale sau retroperitoneale și nu sunt asociate cu un organ specific. Abcesele pot proveni de asemenea și dintr-un număr de alte procese. Ele se formează de obicei în decursul a câtorva săptămâni de dezvoltare a peritonitei și pot fi găsite în variate localizări, de la epiplon la mezenter, de la pelvis la mușchiul psoas și de la spațiul subfrenic la un organ visceral, cum ar fi ficatul, unde se pot dezvolta fie pe suprafața organului, fie în interiorul său. Infecțiile tractului genital feminin și pancreatitele sunt printre cele mai obișnuite cauze. Când abcesele survin în tractul genital feminin – fie ca infecție primară (de ex. abces tuboovarian), fie ca o infecție care se extinde în cavitatea pelvină sau peritoneu – *B. fragilis* este preponderent printre organismele izolate. *B. fragilis* nu se găsește în număr mare în flora vaginală normală. El este întâlnit mai puțin frecvent în bolile inflamatorii pelvine și endometrite de exemplu, fără un abces asociat. În pancreatitele cu revărsări de enzime pancreatice litice, predominantă este inflamația. De aceea, constatările clinice cum sunt febra, leucocitoza și chiar durerea abdominală nu pot face distincția între pancreatită și complicațiile sale, cum sunt pseudochistul pancreatic, abcesul pancreatic sau colecțiile intraabdominale de puroi. Unii autori susțin eficiența puncției-aspirație precoce a colecțiilor pancreatice, sub ghidaj tomografic computerizat (TC), ca mijloc de a deosebi pseudochistul de abces, dar această procedură e oarecum hazardată și obținerea de microorganisme nu are o semnificație clară.

Mușchiul psoas este o altă localizare în care abcesele sunt întâlnite. Aceste abcese pot proveni dintr-o sursă presupus hematogenă, din răspândirea prin contiguitate de la un proces intraabdominal sau pelvin, sau din răspândirea prin contiguitate de la o structură osoasă apropiată, cum ar fi corpii vertebrali. Osteomielita asociată datorată răspândirii de la os la mușchi sau de la mușchi la os este frecventă în abcesele psoasului. Când morbul Pott era foarte răspândit, *Mycobacterium tuberculosis* era o cauză frecventă a abceselor psoasului. În mod obișnuit, în Statele Unite, microorganismele izolate uzual din abcesele psoasului sunt fie *Staphylococcus aureus*, fie o combinație de microorganisme enterice, ce include bacili aerobi gram-negativi. Când abcesul psoasului provine dintr-o diseminare hematogenă sau dintr-un focar de osteomielită prin contiguitate, cel mai probabil se va izola *S. aureus*; flora enterică mixtă este cea mai probabilă atunci când sursa abcesului este intraabdominală sau pelvină.

DIAGNOSTIC Variate proceduri de investigare au facilitat considerabil diagnosticul abceselor intraabdominale. Tomografia computerizată abdominală are probabil cea mai mare eficiență, deși ultrasonografia este deosebit de folositoare pentru cadranul drept superior, rinichi și pelvis. Leucocitele marcate atât cu indiu cât și cu galiu tind să se localizeze în abcese și pot fi folositoare în depistarea unei colecții. Deoarece galiul este captat în intestin, leucocitele marcate cu indiu pot avea o eficiență puțin mai mare pentru abcesele din apropierea intestinului. Însă nici investigația cu leucocite marcate cu galiu, nici cea cu indiu nu servesc ca bază pentru diagnosticul definitiv; ambele trebuie urmate de alte studii mai specifice, cum ar fi TC, dacă este identificată o arie de posibile anomalii. Abcesele prin contiguitate sau conținute în fundurile de sac intestinale sunt deosebit de dificil de diagnosticat cu metodele de scanare. Ocazional, o clismă cu bariu poate detecta un abces diverticular nediagnosticat prin alte mijloace, deși bariul nu trebuie utilizat dacă se suspectează o perforație liberă. Dacă o investigație este negativă, o a doua investigație descoperă uneori o colecție. În unele cazuri, totuși trebuie efectuată o laparotomie exploratorie atunci când există o suspiciune de abces puternic susținută de considerente clinice, deși această procedură a fost mai puțin utilizată de la apariția TC.

Rx TRATAMENT

Tratamentul infecțiilor intraabdominale implică stabilirea focarului inițial de infecție, administrarea de antibiotice cu spectru larg țintite pe microorganismele implicate în infecția asociată și efectuarea unei proceduri de drenaj, dacă

s-au format deja unul sau mai multe abcese definitive. Nu se poate demonstra faptul că terapia antimicrobiană, în general, este adjuvantă drenajului și/sau corectării chirurgicale a leziunii sau procesului care stă la baza abcesului intraabdominal. Spre deosebire de abcesele intraabdominale precipitate de majoritatea infecțiilor, pentru care în general este necesar un anumit tip de drenaj, abcesele asociate cu diverticulită de obicei capătă un perete propriu după ruptură, astfel încât intervenția chirurgicală după ruperea diverticulului nu e necesară ca procedeu de rutină.

Un număr de agenți antimicrobieni dovedesc o activitate excelentă împotriva bacililor aerobi gram-negativi. Deoarece mortalitatea în infecția intraabdominală este legată de bacteriemia cu gram-negativi, terapia empirică a infecțiilor intraabdominale trebuie să includă totdeauna un spectru adecvat de microorganisme aerobe gram-negative și facultative. Aminoglicozidele și cefalosporinele de generația a doua și a treia sunt agenții cei mai larg testați și folosiți în procesele intraabdominale. Antibioticele mai noi, cum sunt aztreonamul, imipenemul, ticarcilina/acid clavulanic, piperacilina/tazobactam și chinolonele (de ex. ciprofloxacina) acoperă aceste microorganisme, deși la un preț mai ridicat. Cefalosporinele de generația a doua, cum sunt cefoxitina sau cefotetanul, nu sunt active uniform împotriva tuturor speciilor aerobe gram-negative, cum sunt ceilalți agenți. Aztreonamul, ciprofloxacina, aminoglicozidele și majoritatea cefalosporinelor de generația a treia nu sunt active împotriva anaerobilor; în tratamentul infecțiilor intraabdominale aceste substanțe trebuie folosite în combinație cu alte antibiotice. Deoarece este disponibil un număr de antibiotice foarte eficiente împotriva anaerobilor, cefalosporinele de generația a treia în general nu trebuie luate în considerare pentru utilizarea împotriva anaerobilor implicați în sepsisul intraabdominal.

Antibioticul cel mai activ și eficient din punct de vedere al costului pentru acoperirea curentă a anaerobilor este metronidazolul (capitolul 169). Doar rare tulpini de *B. fragilis* au fost raportate ca fiind rezistente la acest medicament. Printr-un studiu recent efectuat în 10 zone geografice din Statele Unite pentru un număr de antibiotice, au fost analizate ratele de rezistență și sensibilitate printre tulpinile de *B. fragilis*, pe o perioadă de 5 ani.

Cele trei medicamente care au fost în mod consecvent active in vitro, au fost metronidazolul, imipenemul și piperacilina/tazobactamul, cu rate de rezistență de 0%, 0,1% și, respectiv, 0,2%. În contrast, rezistența la cefoxitină a fost întâlnită la 6% din 2800 tulpini testate, iar rezistența la clindamicină, la 14%. Dintre cefamicine, cefoxitina a fost mai activă decât cefotetanul sau cefmetazolul, cu rezistență observată la 27%, respectiv 20% din tulpini. Speciile *Bacteroides*, altele decât *B. fragilis*, sunt adesea foarte rezistente la ultimele două medicamente. În ciuda rapoartelor în creștere asupra rezistenței in vitro a *B. fragilis* la un număr de agenți, eșecurile clinice sunt încă limitate la rapoartele-caz; de aceea, semnificația clinică a rezistenței antimicrobiene la anaerobi este incertă. Un raport descrie o tulpină de *B. fragilis* în torentul sanguin cu rezistență la metronidazol și cu o sensibilitate redusă la imipenem și amoxicilină/acid clavulanic, care devine rezistent la ultimele două antibiotice după tratamentul pacientului cu imipenem. Dintre agenții mai noi, imipenemul, ticarcilina/acid clavulanic, piperacilina/tazobactam, meropenemul și ampicilina/sulbactam sunt deosebit de active împotriva anaerobilor. Cloramfenicolul, care prezintă o puternică activitate in vitro împotriva *B. fragilis*, nu ar trebui totuși considerat un medicament de primă linie pentru anaerobi deoarece au fost raportate eșecuri ale tratamentului infecțiilor intraabdominale, atât experimentale cât și clinice. Nici metronidazolul, nici clindamicina nu acoperă bacilii gram-negativi aerobi; astfel, aceste medicamente trebuie combinate cu alți agenți pentru a fi utilizate în aceste situații.

ABCESELE VISCERALE **Abcesele hepatice** Ficatul este organul cel mai obișnuit pentru dezvoltarea abceselor. Altemeier și colaboratorii au studiat 540 cazuri de abcese intraabdominale într-o perioadă de 12 ani. Din aceste abcese, 26% au fost viscerale. Abcesele hepatice reprezintă 13% din numărul total de abcese sau 48% din toate abcesele viscerale. Abcesele hepatice pot fi solitare sau multiple; ele pot proveni dintr-o diseminare hematogenă a bacteriilor sau dintr-o diseminare locală, prin infecție de contiguitate, în interiorul cavității peritoneale. În trecut, cea mai frecventă cale de dezvoltare a abceselor hepatice era apendicita perforată și diseminare ulterioară a infecției. În prezent, cea mai frecventă etiologie o reprezintă bolile asociate tractului biliar. Pileflebita supurativă, care provine de obicei dintr-o infecție din pelvis dar, uneori, și dintr-o infecție cu o altă localizare din cavitatea peritoneală, este o altă sursă comună pentru însămânțarea bacteriană a ficatului.

Febra este cel mai frecvent semn de prezentare al abcesului hepatic. Unii pacienți, în special cei cu boală asociată activă a tractului biliar, au simptome și semne localizate în hipocondrul drept, incluzând durere, apărare musculară, sensibilitate la palpare și chiar sensibilitate la decompresiunea bruscă. Se pot de asemenea dezvolta și simptome nespecifice, cum sunt frisoanele, anorexia, scăderea în greutate, greața și voma. Doar 50% din pacienții cu abcese hepatice au, totuși, hepatomegalie, sensibilitate în hipocondrul drept sau icter; astfel, jumătate din pacienți nu au nici un simptom sau semn care să îndrepte atenția spre ficat. Febra cu origine necunoscută (FON) poate fi singura manifestare de debut a abcesului hepatic, în special la bătrâni. Cercetarea în scop diagnostic a abdomenului, în special a hipocondrului drept, trebuie să facă parte din investigarea oricărei FON. Singura investigație de laborator pe care ne putem baza este concentrația serică crescută a fosfatazei alcaline, care este depistată la 90% din pacienții cu abcese hepatice. Alte teste ale funcției hepatice pot avea rezultate normale, dar 50% din pacienți au niveluri crescute ale bilirubinei serice și 48% au concentrații crescute de aspartat aminotransferază. Alte teste de laborator asociate includ leucocitoză la 77% din pacienți, anemie (de obicei normocromă, normocitară) la 50% și hipoalbuminemie la 33%. Bacteriemia concomitentă este descoperită la o treime din pacienți. Un abces hepatic este uneori sugerat de o radiografie toracică, în special dacă se observă o ascensionare recentă a hemidiafragmului drept; alte modificări sugestive includ un infiltrat bazal drept și un revărsat pleural drept.

Studiile imagistice sunt metodele cele mai sigure în diagnosticul abceselor hepatice. Aceste studii includ ultrasonografia, TC, investigațiile cu leucocite marcate cu indiu sau galiu și chiar imaginile de rezonanță magnetică. Ocazional, pot fi necesare mai mult de una din aceste investigații. Microorganismele obținute din abcesele hepatice sunt diferite, în funcție de etiologie. În infecțiile hepatice provenind din arborele biliar se izolează frecvent bacili enterici gram-negativi aerobi și enterococi. Dacă nu a fost efectuată o intervenție chirurgicală anterioară, anaerobii nu sunt în general implicați în abcesele hepatice provenite din infecțiile biliare. În contrast, în abcesele hepatice provenite de la surse din pelvis sau alte surse intraperitoneale, este frecventă o floră mixtă, incluzând aerobi și anaerobi (în special *B. fragilis*). În cazul diseminării hematogene a infecției, de obicei este întâlnit un singur microorganism; aceste specii pot fi *S. aureus* sau o specie de streptococi cum este *Streptococcus milleri*.

Abcesele hepatice pot fi de asemenea produse de *Candida*; astfel de abcese urmează de obicei fungemiei la pacienții ce primesc chimioterapie anticanceroasă și se prezintă deseori ca o revenire a neutrofilelor după o perioadă de neutropenie. Tratamentul abceselor hepatice candidozice impune de obicei administrarea îndelungată de amfotericină B, deși rapoarte recente

au descris o terapie de susţinere reuşită cu fluconazol după o serie iniţială de amfotericină (capitolul 207).

Abcesele hepatice amibiene nu sunt o problemă rară (vezi capitolul 215). Testele serologice pentru amoebe dau rezultate pozitive în peste 95% din cazuri; astfel, un rezultat negativ ajută la excluderea acestui diagnostic.

Cu toate că drenajul – fie percutan (cu un cateter curb, ţinut pe loc), fie chirurgical – rămâne pilonul principal al terapiei abceselor intraabdominale (inclusiv al abceselor hepatice), există un interes crescând pentru tratarea exclusiv medicală a abceselor piogene hepatice. Medicamentele folosite în terapia empirică cu antibiotice cu spectru larg includ aceleaşi medicamente utilizate în sepsisul intrabdominal. În mod obişnuit trebuie obţinut în scop diagnostic un aspirat al conţinutului abcesului, înaintea începerii terapiei empirice, iar alegerile antibioticelor trebuie ajustate când rezultatele coloraţiei Gram şi ale culturii sunt disponibile. Cazurile tratate fără drenaj definitiv necesită în general un interval mai lung de terapie antibiotică. Când drenajul percutanat a fost comparat cu drenajul chirurgical deschis, durata medie a spitalizării pentru primul a fost aproape dublă faţă de ultimul, deşi atât timpul necesar pentru reducerea febrei cât şi mortalitatea au fost aceleaşi pentru cele două proceduri. Mortalitatea a fost apreciabilă în ciuda tratamentului, în medie 15%. Câţiva factori pot prevesti eşecul drenajului percutan şi prin urmare pot favoriza intervenţia chirurgicală precoce. Aceşti factori includ prezenţa de abcese multiple voluminoase, abcese cu conţinut vâscos care tinde să înfunde cateterul, boli asociate (de ex., boli ale tractului biliar) care necesită intervenţie chirurgicală, sau lipsa unui răspuns clinic la drenajul percutan în 4-7 zile.

Abcesele splenice Abcesele splenice sunt mai puţin frecvente decât abcesele hepatice. De fapt, în seria de 540 de abcese intraabdominale a lui Altemeier nu s-a observat nici un abces splenic. Incidenţa abceselor splenice a variat între 0,14-0,7% în diferite serii de necropsii. Manifestările clinice şi microorganismele izolate diferă de obicei de cele din abcesele hepatice. Gradul de suspiciune clinică trebuie să fie sporit în cazul abceselor splenice, deoarece această afecţiune este frecvent fatală dacă rămâne netratată. Chiar pentru seriile cel mai recent publicate, în 37% din cazuri diagnosticul s-a pus doar la necropsie. În timp ce abcesele splenice pot apărea ocazional prin răspândirea prin contiguitate a infecţiei şi prin traumatismul direct al splinei, diseminarea hematogenă a infecţiei este modul obişnuit de dezvoltare a abceselor splenice. Endocardita bacteriană este infecţia cea mai frecvent asociată. Abcesele splenice sunt de asemenea întâlnite la pacienţii care au primit un tratament imunosupresor intens (în special cei cu boli maligne ce implică splina) şi la pacienţii cu hemoglobinopatii sau alte boli hematologice (în special siclemia).

Deşi aproximativ 50% din pacienţii cu abcese splenice au dureri abdominale, durerea este localizată în hipocondrul stâng doar în jumătate din aceste cazuri. Splenomegalia este întâlnită la aproximativ 50% din pacienţi. Febra şi leucocitoza sunt în general prezente; dezvoltarea febrei a precedat diagnosticul cu o medie de 20 de zile, în unele studii. În partea stângă a toracelui se pot depista modificări auscultatorii, iar radiografia toracică prezintă modificări, incluzând un infiltrat sau un revărsat pleural stâng. Când se ia în considerare abcesul splenic într-un diagnostic diferenţial, TC abdominală este instrumentul cel mai sensibil. Ultrasonografia poate pune acest diagnostic, dar au existat cazuri nediagnosticate prin această metodă. Investigarea hepato-splenică prin scanare sau investigarea cu galiu pot fi de asemenea utile. Streptococii sunt bacteriile cele mai frecvent izolate dintr-un abces splenic, iar *S. aureus* este microorganismul imediat următor ca frecvenţă; probabil aceste prevalenţe reflectă cauza bacteriană a endocarditei asociate. A fost raportată o creştere a frecvenţei izolării microorganismelor aerobe gram-negative din abcesele splenice; aceste microorganisme derivă deseori dintr-un focar din tractul urinar cu bacteriemie asociată sau dintr-o altă sursă intraabdominală. Specii de *Salmonella* sunt observate destul de frecvent, în special la pacienţii cu siclemie. Speciile anaerobe sunt răspunzătoare pentru numai 5% din microorganismele izolate, în cele mai largi studii efectuate, dar raportarea unui număr de „abcese sterile“ poate indica faptul că nu au fost folosite tehnici optime pentru izolarea anaerobilor. Datorită cifrelor mari de mortalitate raportate pentru abcesele splenice, tratamentul de elecţie este splenectomia, cu terapie antibiotică adjuvantă. Oricum, drenajul percutan a fost încununat de succes. Cel mai important factor în tratamentul cu succes al abceselor splenice este luarea precoce în considerare a acestui diagnostic.

Abcesele perinefretice şi renale Abcesele perinefretice şi renale nu sunt obişnuite: primele sunt răspunzătoare doar pentru aproximativ 0,02% din internările în spitale, iar ultimele pentru 0,2% în seria de 540 abcese intraabdominale a lui Altemeier. În timp ce abcesele hepatice în general provin dintr-un focar de infecţie prin contiguitate sau urmează altei infecţii intraabdominale, iar abcesele splenice de obicei provin dintr-o răspândire hematogenă (de ex., răspândirea dintr-o endocardită bacteriană), abcesele perinefretice şi renale au altă patogenie. Înainte ca antibioticele să devină disponibile, majoritatea abceselor renale şi perinefretice erau hematogene ca origine, *S. aureus* fiind cel mai frecvent microorganism identificat. În contrast, în momentul actual, mai mult de 75% din abcesele perinefretice şi renale provin dintr-o infecţie iniţială a tractului urinar. Infecţia urcă de la vezică la rinichi, iniţial survenind o pielonefrită. Bacteriile pot invada direct parenchimul renal, de la medulară spre corticală. Canalele vasculare din interiorul rinichilor pot de asemenea să faciliteze transportul microorganismelor. Zonele în care se dezvoltă abcese în interiorul parenchimului pot perfora în spaţiul perinefretic. Rinichii şi glandele suprarenale sunt înconjurate de un strat de grăsime perirenală care, la rândul ei, este înconjurată de fascia Gerota, care se întinde superior până la diafragm, iar inferior până la grăsimea pelvină. Când abcesul se extinde în spaţiul perirenal diseminarea poate surveni prin fascia Gerota în muşchii psoas sau transversospinali, în cavitatea peritoneală anterioară, superior în spaţiul subdiafragmatic sau inferior în pelvis. Dintre diverşii factori de risc care au fost asociaţi cu dezvoltarea abcesului perinefretic, cel mai important este prezenţa concomitentă a nefrolitiazei care produce obstrucţia locală a fluxului urinar. 20 până la 60% din pacienţii cu abces perinefretic au calculi renali. În plus, alte anomalii de structură ale tractului urinar, intervenţii chirurgicale urologice în antecedente, traumatismele şi diabetul zaharat au fost identificate ca factori de risc.

Microorganismele cele mai des întâlnite în abcesele perinefretice şi renale sunt *E. coli*, specii de *Proteus* şi specii de *Klebsiella*. *E. coli*, speciile aerobe cel mai frecvent întâlnite în flora colonului, par să aibă proprietăţi virulente unice în tractul urinar, inclusiv prin factorii ce promovează aderarea la celulele uroepiteliale. Ureaza produsă de speciile *Proteus* descompune ureea, creând astfel un mediu mai alcalin şi ospitalier pentru proliferarea bacteriană. Speciile de *Proteus* sunt întâlnite frecvent în asociere cu calculi mari de struvit, formaţi prin precipitarea sulfatului amoniaco-magnezian într-un mediu alcalin. Aceşti calculi servesc ca zonă de dezvoltare a infecţiilor recurente de tract urinar. Deşi de obicei în abcesele perinefretice sau renale este identificat un singur microorganism, este posibil uneori să fie evidenţiate mai multe microorganisme. Dacă urocultura nu este contaminată cu floră periuretrală şi se constată mai mult de un microorganism implicat, trebuie luat în considerare diagnosticul diferenţial cu abcesul perinefretic sau renal. Urocultura poate fi polimicrobiană în cazul existenţei diverticulilor vezicali.

Speciile de *Candida* trebuie luate în considerare în etiologia abceselor renale. Acest fung poate disemina în rinichi pe cale hematogenă sau prin ascensiune din vezica urinară. Semnul distinctiv al acestei din urmă căi de infectare este obstrucția ureterală cu ghemuri mari de fungi.

Prezentarea abceselor perinefretice și renale este cât se poate de nespecifică. Durerea în flanc și durerea abdominală sunt obișnuite. Cel puțin 50% din pacienți sunt febrili. Durerea poate fi iradiată spre canalul inghinal sau membrul inferior, în special când infecția se extinde. Diagnosticul abcesului perinefretic, similar celui al abcesului splenic, este frecvent tardiv, iar mortalitatea în unele cazuri este apreciabilă, deși mai mică decât în trecut. Abcesul perinefretic sau renal trebuie luat în considerare mai serios când un pacient prezintă simptome și semne de pielonefrită și rămâne febril după 4-5 zile, timp în care febra ar trebui să se reducă. De altfel, când o urocultură prezintă floră polimicrobiană, când un pacient are calculi renali cunoscuți sau când febra și piuria coexistă cu o urocultură sterilă, diagnosticul de abces perinefretic sau renal trebuie suspectat.

Modalitățile de diagnostic cele mai folositoare sunt ultrasonografia renală și TC abdominală. Dacă este diagnosticat un abces renal sau perinefretic trebuie să excludem nefrolitiaza, în special dacă un pH urinar crescut sugerează prezența unui microorganism care scindează ureea. Tratamentul abceselor perinefretice sau renale, ca și cel al altor abcese intraabdominale, include drenajul puroiului și terapia antibiotică îndreptată împotriva microorganismului (microorganismelor) identificate. Pentru abcesele perinefretice, drenajul percutan este de obicei încununat de succes.

BIBLIOGRAFIE

ALDRIDGE KE et al: A five-year multicenter study of the susceptibility of the *Bacteroides fragilis* group isolates to cephalosporins, cephamycins, penicillins, clindamycin, and metronidazole in the United States. Diagn Microbiol Infect Dis 18:235, 1994

ALTEMEIER WA et al: Intra-abdominal abscesses. Am J Surg 125:70, 1973

CHUN CH et al: Splenic abscess. Medicine 59:50, 1980

FINEGOLD SM: Anaerobic bacteria: General concepts, in *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1995

HUTCHISON FN, KAYSEN GA: Perinephric abscess: The missed diagnosis. Med Clin North Am 72:993, 1988

LEVISON ME, BUSH LM: Peritonitis and other intra-abdominal infections, in *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1995

MAHER JA et al: Successful medical treatment of pyogenic liver abscess. Gastroenterology 77:681, 1979

MCDOWELL RK, DAWSON SL: Evaluation of the abdomen in sepsis of unknown origin. Radiol Clin North Am 34:177, 1996

SHULER FW et al: Nonoperative management for intra-abdominal abscesses. Am Surg 62:218, 1996

SOLOMKIN JS et al: Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. Ann Surg 223:303, 1996

TURNER et al: Simultaneous resistance to metronidazole, co-amoxiclav, and imipenem in clinical isolates of *Bacteroides fragilis*. Lancet 345:1275, 1995

TZIANABOS AO et al: Structural features of polysaccharides that induce intraabdominal abscesses. Science 262:416, 1993

TZIANABOS AO et al: Polysaccharide-mediated protection against abscess formation in experimental intra-abdominal sepsis. J Clin Invest 96:2727, 1995

128

Joan R. Butterton, Stephen B. Calderwood

BOLILE DIAREICE ACUTE INFECȚIOASE ȘI CONTAMINAREA BACTERIANĂ A ALIMENTELOR (TOXIINFECȚII ALIMENTARE)

De la deranjamentele ușoare din timpul vacanțelor, până la bolile deshidratante devastatoare care pot omorî în decurs de câteva ore, afecțiunile gastrointestinale acute sunt pe locul secund, după bolile acute ale tractului respirator superior, în rândul celor mai răspândite boli din lume. La copiii mai mici de 5 ani, rata atacurilor se întinde de la 2-3 îmbolnăviri pentru un copil, anual, în țările dezvoltate, până la 10-18 îmbolnăviri pentru un copil, anual, în țările în curs de dezvoltare. În Asia, Africa și America Latină, bolile diareice acute nu sunt doar cauza principală de morbiditate la copii – producând 1 miliard de cazuri, estimate anual – ci și cauza majoră de mortalitate, fiind responsabile de 4-6 milioane de decese anual sau un total sumbru de 12.600 decese zilnic. În unele regiuni mai mult de 50% din decesele la copii sunt atribuite direct bolilor diareice acute. În plus, contribuind la malnutriție și reducând astfel rezistența la alți agenți infecțioși, bolile gastrointestinale pot fi factori indirecți într-un număr mult mai mare de boli.

Sfera largă de manifestări clinice din bolile gastrointestinale acute corespunde marii varietăți de agenți infecțioși implicați, care includ virusuri, bacterii și agenți patogeni parazitari (tabelul 128-1). Acest capitol va discuta despre factorii care abilitează agenții patogeni gastrointestinali să determine boala, va revedea mecanismele de apărare ale gazdei și va prezenta o abordare a evaluării și tratamentului pacienților cu diaree acută. Microorganismele individuale care determină boala acută gastrointestinală sunt prezentate în detaliu în capitolele următoare.

MECANISMELE PATOGENE Enteropatogenii și-au dezvoltat o varietate de tactici pentru a învinge modalitățile de apărare ale gazdei. Înțelegerea factorilor de virulență folosiți de aceste microorganisme este importantă în diagnosticul și tratamentul bolii clinice.

Dimensiunea inoculului Numărul de microorganisme ce trebuie ingerate pentru a determina boala variază considerabil de la specie la specie. De exemplu, pentru *Salmonella* sau *Vibrio cholerae* trebuie ingerate 10^5-10^8 microorganisme pentru a determina boala, în timp ce pentru *Shigella*, *Giardia lamblia* sau *Entamoeba* numai 10-100 de bacterii sau chiști pot produce infecția. Capacitatea microorganismelor de a învinge apărarea gazdei are implicații importante pentru transmitere; *Shigella*, *Entamoeba* și *Giardia* se pot răspândi prin contact direct interpersonal, în timp ce bacterii ca *Salmonella* trebuie să se dezvolte în alimente mai multe ore înainte de a atinge doza efectivă infecțioasă.

Aderența Multe microorganisme trebuie să adere la mucoasa gastrointestinală ca etapă inițială în procesul patogen; astfel, microorganismele care pot să concureze cu flora intestinală normală a colonului și să colonizeze mucoasa au un avantaj important în producerea bolii. Proteinele specifice ale suprafeței celulare implicate în atașarea bacteriei la celulele intestinale sunt determinanți importanți ai virulenței. De exemplu *V. cholerae* aderă la marginea în perie a enterocitelor intestinului subțire prin intermediul unei adezine specifice de suprafață, ce include pilul toxin-coreglat și alți factori accesori de colonizare. *E. coli* enterotoxigenă produce o proteină de aderență, numită *factorul antigenic de colonizare*, care este necesar pentru colonizarea intestinului subțire superior de către microorganism, înainte ca acesta să producă enterotoxina. Tipurile

enteropatogene și enterohemoragice de *E. coli* produc determinanți de virulență care le permit acestor microorganisme să se atașeze și să distrugă marginea în perie a epiteliului intestinal.

Producția de toxine Producția a una sau mai multe exotoxine este importantă în patogeneza a numeroase microorganisme enterice. Astfel de toxine includ *enterotoxinele* care provoacă diaree apoasă acționând direct asupra mecanismelor secretorii din mucoasa intestinală, *citotoxinele* care determină distrucția celulelor mucoasei cu diaree inflamatorie asociată, și *neurotoxinele* care acționează direct pe sistemul nervos central sau periferic. Unele exotoxine acționează prin mai mult de un mecanism; de exemplu *Shigella dysenteriae* tip 1 produce o exotoxină cu acțiune atât enterotoxică, cât și citotoxică.

Enterotoxina prototip este toxina holerică, o proteină heterodimerică compusă dintr-o subunitate A și cinci subunități B. Subunitatea A deține activitatea enzimatică a toxinei, în timp ce pentamerul de subunități B leagă holotoxina de receptorul de suprafață al enterocitelor și anume gangliozidul G_{M1}. După legarea holotoxinei, un fragment din subunitatea A este translocat dincolo de membrana celulei eucariote în citoplasmă unde catalizează ribozilarea ADP a unei proteine ce leagă GTP și determină activarea persistentă a adenilat ciclazei. Rezultatul final este o creștere a AMPc în mucoasa intestinală cu creșterea secreției de Cl^- și scăderea absorbției de Na^+, ducând la pierderea de lichide și producerea diareei.

Tipurile enterotoxigene de *E. coli* pot produce o proteină numită *enterotoxina termolabilă* (TL) care este similară cu toxina holerică și determină diaree secretorie prin același mecanism. Ca alternativă, tipurile enterotoxigene de *E. coli* pot produce *enterotoxina termostabilă* (TS) care poate determina diaree prin activarea guanilat ciclazei și creșterea GMPc intracelular. Unele tipuri enterotoxigene produc ambele toxine, TL și TS.

În contrast, citotoxinele bacteriene distrug celulele mucoasei intestinale și produc sindromul de dizenterie, cu scaune cu sânge ce conține celule inflamatorii. Enteropatogenii care produc astfel de toxine includ *S. dysenteriae*, *Vibrio parahemolyticus* și *Clostridium difficile*. De asemenea, tipurile enterohemoragice de *E. coli*, cel mai frecvent serotipul 0157:H7 în Statele Unite, produc citotoxine puternice strâns înrudite cu toxina Shiga produsă de *S. dysenteriae* și au fost denumite *toxine Shiga-like*. Astfel de tipuri de *E. coli* au fost asociate cu izbucnirile de colită hemoragică și sindrom hemolitico-uremic.

Neurotoxinele sunt de obicei produse în afara gazdei de microorganismele răspunzătoare și de aceea produc simptome la scurt timp după ingestie. Sunt incluse toxinele stafilococice și cele produse de *Bacillus cereus*, care acționează asupra sistemului nervos central producând vărsături.

Invazia Dizenteria poate rezulta nu numai din producția de citotoxine ci și din invazia bacteriană și distrucția celulelor mucoasei intestinale. De exemplu, infecțiile determinate de *Shigella* și *E. coli* enteroinvazivă sunt caracterizate prin invazia celulelor epiteliale ale mucoasei de către microorganisme, multiplicare intraepitelială și răspândire ulterioară la celulele adiacente. Pe de altă parte, *Salmonella* determină diaree inflamatorie prin invazia mucoasei intestinale, dar în general nu este asociată cu distrucția enterocitelor sau cu sindromul dizenteric complet. *Salmonella typhi* și *Yersinia enterocolitica* pot penetra mucoasa intestinală intactă, se multiplică intracelular în plăcile Peyer și în ganglionii limfatici intestinali și apoi diseminează prin curentul sanguin pentru a determina febra enterică, un sindrom caracterizat prin febră, cefalee, bradicardie relativă, dureri abdominale, splenomegalie și leucopenie.

MECANISMELE DE APĂRARE ALE GAZDEI Deprinsă cu numărul enorm de microorganisme ingerate la fiecare masă, este evident că gazda normală trebuie să posede mecanisme de apărare eficiente pentru combaterea influxului constant de enteropatogeni potențiali. Studierea infecțiilor la pacienții cu alterarea acestor mecanisme de apărare a dus la o mai bună înțelegere a variatelor căi prin care gazda normală se poate proteja împotriva bolii.

Tabelul 128-1

Agenții patogeni gastrointestinali care provoacă diaree acută

Mecanism	Localizare	Boală	Examenul scaunului	Exemple de agenți patogeni implicați
Neinflamator (enterotoxină)	Intestinul subțire proximal	Diaree apoasă	Nu există leucocite în materiile fecale	*Vibrio cholerae* *Escherichia coli* enterotoxigenă (TL și/sau TS) *Clostridium perfringens* *Bacillus cereus* *Staphylococcus aureus* *Aeromonas hydrophila* *Plesiomonas shigelloides* Rotavirusuri Virusuri Norwalk-like Adenovirusuri enterice *Giardia lamblia* *Cryptosporidium*
Inflamator (invazie sau citotoxine)	Colon sau intestin subțire distal	Dizenterie sau diaree inflamatorie	Leucocite polimorfonucleare în materiile fecale	Specii de *Shigella* Specii de *Salmonella* *Campylobacter jejuni* *Escherichia coli* enterohemoragică *E. coli* enteroinvazivă *Yersinia enterocolitica* *Vibrio parahemolyticus* *Clostridium difficile* ? *Aeromonas hydrophila* ? *Plesiomonas shigelloides* *Entamoeba histolytica*
Penetrare	Intestinul subțire distal	Febra enterică	Leucocite mononucleare în materiile fecale	*Salmonella typhi* *Yersinia enterocolitica*

SURSĂ: După Guerrant.

Flora normală Numărul mare de bacterii care există în mod normal în intestin acţionează ca o apărare importantă a gazdei, prin prevenirea colonizării de către enteropatogenii potenţiali. Persoanele cu mai puţine bacterii intestinale, cum sunt copiii care nu au încă dezvoltată colonizarea enterică normală, sau pacienţii care primesc antibiotice, au un risc semnificativ mai mare de a dezvolta infecţii cu enteropatogeni. Compoziţia florei intestinale este la fel de importantă ca şi numărul de microorganisme prezente. Mai mult de 99% din flora colonică normală este formată din bacterii anaerobe, iar pH-ul acid şi acizii graşi volatili produşi de aceste microorganisme par să fie elemente esenţiale în rezistenţa la colonizare conferită de flora enterică normală.

Acidul gastric pH-ul acid al stomacului este o barieră importantă în calea enteropatogenilor şi s-a observat o creştere a frecvenţei infecţiilor cu *Salmonella*, *Shigella*, *G. lamblia* şi a infestărilor cu o varietate de helminţi la pacienţii care au suferit o intervenţie chirurgicală gastrică sau au aclorhidrie dobândită în alt mod. Neutralizarea acidităţii gastrice cu antiacide sau blocanţi H2 – obişnuită la pacienţii spitalizaţi – creşte în mod similar riscul colonizării enterice. Oricum, unele microorganisme pot supravieţui acidităţii extreme a mediului gastric, de exemplu rotavirusurile au o mare stabilitate faţă de aciditate.

Motilitatea intestinală Peristaltismul normal este mecanismul major de epurare a bacteriilor din intestinul subţire proximal, deşi un rol în limitarea numărului de microorganisme prezente îl au şi aciditatea gastrică şi imunoglobulinele secretate. Când motilitatea intestinală este afectată – de exemplu în tratamentul cu opiacee sau cu alte medicamente împotriva motilităţii, în anomaliile anatomice (diverticuli, fistule sau staza în ansa aferentă după o intervenţie chirurgicală) sau în stările cu hipomotilitate (cum sunt diabetul zaharat sau sclerodermia) – frecvenţa dezvoltării bacteriene excesive şi a infecţiilor intestinului subţire cu enteropatogeni este mult crescută. Unii pacienţi cu infecţii cu *Shigella* trataţi cu difenoxilat hidroclorid cu atropină (Lomotil) au febră prelungită şi eliminare continuă a microorganismelor, iar pacienţii trataţi cu opiacee pentru gastroenterită uşoară cu *Salmonella* au o frecvenţă mai mare a bacteriemiei decât cei netrataţi cu opiacee.

Imunitatea Atât răspunsul imun celular cât şi producţia de anticorpi joacă un rol important în protejarea gazdelor susceptibile la infecţii enterice. Spectrul larg de infecţii gastrointestinale virale, bacteriene, parazitare şi fungice la pacienţii cu SIDA pun în lumină importanţa imunităţii mediate celular în protejarea gazdei normale faţă de aceşti agenţi patogeni. Imunitatea umorală este de asemeni importantă şi constă atât în IgG şi IgM sistemice, cât şi în IgA secretorii. Tot mai multe dovezi susţin conceptul existenţei unui sistem imun mucos pentru IgA secretorii în care legarea antigenului bacterian de suprafaţa luminală a celulelor M în porţiunea distală a intestinului subţire şi prezentarea ulterioară la ţesutul limfoid subepitelial duce la proliferarea limfocitelor sensibilizate. Aceste limfocite circulă şi populează toate ţesuturile mucoase ale corpului ca plasmocite ce secretă IgA.

Abordarea pacientului

Abordarea pacientului cu posibilă diaree infecţioasă sau contaminare bacteriană a alimentelor, este ilustrată în figura 128-1.

Istoric Răspunsurile la întrebările cu valoare discriminatorie mare pot limita rapid numărul cauzelor potenţiale de diaree şi sunt utile în stabilirea necesităţii tratamentului. Elementele importante ale istoricului narativ sunt detaliate în figura 128-1.

Examenul fizic Examinarea pacienţilor în vederea identificării semnelor de deshidratare furnizează informaţii esenţiale despre severitatea bolii diareice şi despre nevoia unei terapii rapide. Deshidratarea blândă este indicată prin sete, gură uscată, sudoraţie axilară scăzută, debit urinar scăzut şi o uşoară scădere în greutate. Semnele deshidratării moderate includ o scădere a presiunii sanguine în ortostatism, pliu cutanat persistent şi ochii afundaţi în orbite (sau, la sugari, fontanele adâncite). Semnele de deshidratare severă variază de la hipotensiune şi tahicardie până la confuzie şi şoc veritabil.

Abordarea diagnostică După ce severitatea bolii este apreciată, cea mai importantă distincţie pe care trebuie să o facă clinicianul este între boala *inflamatorie* şi cea *neinflamatorie*. Folosind istoricul şi caracteristicile epidemiologice ale cazului drept ghizi ai acestei deosebiri, clinicianul poate determina cu rapiditate necesitatea unor eforturi, în continuare, pentru definirea etiologiei specifice şi nevoia de intervenţie terapeutică. Examinarea unei probe din scaun este o completare importantă la istoricul narativ. Scaunul cu sânge abundent sau mucoid sugerează un proces inflamator, dar toate scaunele trebuie examinate în vederea identificării de leucocite; ultima cerinţă este realizată prin efectuarea unui frotiu subţire din materiile fecale pe o lamă de sticlă, adăugând o picătură de albastru de metilen şi efectuând un examen direct. Cauzele de diaree acută infecţioasă, împărţite după etiologia inflamatorie şi neinflamatorie sunt prezentate în tabelul 128-1.

EPIDEMIOLOGIE **Istoricul călătoriilor** Din 12-20 milioane de oameni care călătoresc anual dintr-o ţară industrializată cu climă temperată, într-o regiune tropicală din Asia, Africa şi America Centrală şi de Sud, 20-50% vor avea un episod brusc de crampe abdominale, anoxerie şi diaree apoasă; astfel, *diareea turiştilor* este cea mai frecventă boală asociată călătoriilor (capitolul 123). Episodul apare de obicei la 3 zile până la 2 săptămâni după sosirea turistului în zona tropicală, majoritatea cazurilor începând în primele 3-5 zile. Boala este în general autolimitată, durând 1 până la 5 zile. Rata înaltă a diareei în călătoriile în ţările subdezvoltate este legată de ingerarea de alimente sau apă contaminate.

Microorganismele care determină diareea turiştilor variază considerabil în funcţie de localizare. În toate zonele, *E. coli* enterotoxigenă este microorganismul cel mai frecvent izolat în cazurile de sindrom clasic de diaree secretorie a turiştilor; proporţia cazurilor de care este responsabil acest microorganism variază de la o valoare mare de aproximativ 50% în America Latină până la o valoare scăzută de 15% în Asia. Clasic se consideră că *Shigella*, *Salmonella* şi *Campylobacter* determină o boală mai invazivă, dizenterică, prin comparaţie cu *E. coli* enterotoxigenă, dar diferenţierea clinică a infecţiilor atribuite acestor microorganisme poate fi dificilă. *Shigella*, *Salmonella* şi *Campylobacter* sunt izolate în 1-15% din cazuri, diferitele microorganisme fiind mai frecvente în variate localizări. Speciile *Vibrio* sunt mai frecvente în Asia, deşi boala cu *V. cholerae* a atins proporţii epidemice, în 1991, în părţi ale Americii Centrale şi de Sud şi a produs o îngrijorare semnificativă pentru turiştii din aceste regiuni. Bacterii mai puţin frecvente sunt *Aeromonas hydrophila* şi *Plesiomonas shigelloides*, care au fost izolate la turiştii din Thailanda. Cauzele parazitare pentru diareea turiştilor includ *Entamoeba histolytica* care este responsabilă pentru mai mult de 5% din cazuri în Mexic şi Thailanda şi *G. lamblia* care a fost asociată cu aprovizionările cu apă proaspătă contaminată în multe zone ale lumii. *Giardia* se găseşte asociată rezervoarelor zoonotice în partea de nord a Statelor Unite şi constituie un risc pentru excursioniştii şi cei din tabere care beau apă proaspătă curgătoare. O asociere izbitoare cu *Giardia* a fost notată, de asemenea, în cazul alimentării cu apă contaminată în St. Petersburg din fosta Uniune Sovietică. *Cryptosporidium* a fost recunoscut ca o problemă pentru turişti în Comunitatea Statelor Independente, Mexic şi Africa şi a determinat izbucniri ale infecţiilor la scară largă în zonele urbane din Statele Unite. Virusuri, cum sunt rotavirusurile şi virusurile Norwalk-like au fost izolate la mai mult de 12% din vizitatorii Americii Latine, Asiei şi Africii.

Localizare Centrele de îngrijire zilnică sunt locuri cu rată deosebit de înaltă a atacurilor de infecții enterice. Rotavirusurile sunt cele mai frecvent întâlnite la copiii sub 2 ani, cu o rată a atacurilor de 75-100% printre cei expuși. *G. lamblia* este mai frecventă la copiii mai mari, cu o rată a atacurilor oarecum mai scăzută. Alte microorganisme obișnuite, deseori răspândite prin contact fecal-oral, sunt *Shigella*, *Campylobacter jejuni* și *Cryptosporidium*. O trăsătură caracteristică a infecțiilor în centrele de îngrijire zilnică este rata mare de cazuri secundare printre membrii familiei.

În mod similar, spitalele sunt locuri de concentrare a infecțiilor enterice. În unitățile de terapie intensivă și în secțiile de pediatrie diareea este printre cele mai frecvente infecții nosocomiale. *C. difficile* și specii de *Salmonella* sunt cauza predominantă a diareei nosocomiale în Statele Unite; patogenii virali, în special rotavirusurile, se pot răspândi rapid în secțiile de pediatrie. *E. coli* enteropatogenă a fost asociată cu izbucnirile de diaree în secțiile de nou-născuți. O treime din pacienții în vârstă din instituțiile de îngrijire a bolnavilor cronici dezvoltă anual o boală diareică semnificativă. Coproculturile supravegheate sugerează că 25% din persoanele care locuiesc în aceste instituții sunt purtătoare de *C. difficile* producător de citotoxină, care determină mai mult de jumătate din cazurile de diaree la aceste persoane. Terapia antimicrobiană poate predispune la colită pseudomembranoasă prin alterarea florei colonice normale și permiterea multiplicării *C. difficile*.

Vârsta Majoritatea morbidității și mortalității prin enteropatogeni este întâlnită la copii sub 5 ani. Copiii hrăniți la sân sunt protejați față de alimentele și apa contaminate și dobândesc o oarecare protecție prin anticorpii materni, dar riscul de infecție crește dramatic atunci când încep să mănânce alimente solide. Sugarii și copiii mici vor dezvolta boli provocate de rotavirusuri mai des decât adulții, în timp ce copiii mai mari și adulții sunt mai frecvent infectați cu virusuri Norwalk-like. Alte microorganisme ce dau o rată mai înaltă a atacurilor la copii decât la adulți sunt *E. coli* enterotoxigenă și enteropatogenă, *C. jejuni* și *G. lamblia*. La copii, incidența infecțiilor cu *Salmonella* este mai mare la copiii mici sub vârsta de un an, în timp ce rata atacurilor pentru infecțiile cu *Shigella* este mai mare la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani.

Contaminarea bacteriană a alimentelor (Toxiinfecții alimentare) Dacă istoricul și examinarea scaunului indică o etiologie neinflamatorie a diareei și există dovada de epidemie cu sursă comună, întrebările privind ingestia de alimente specifice și momentul apariției

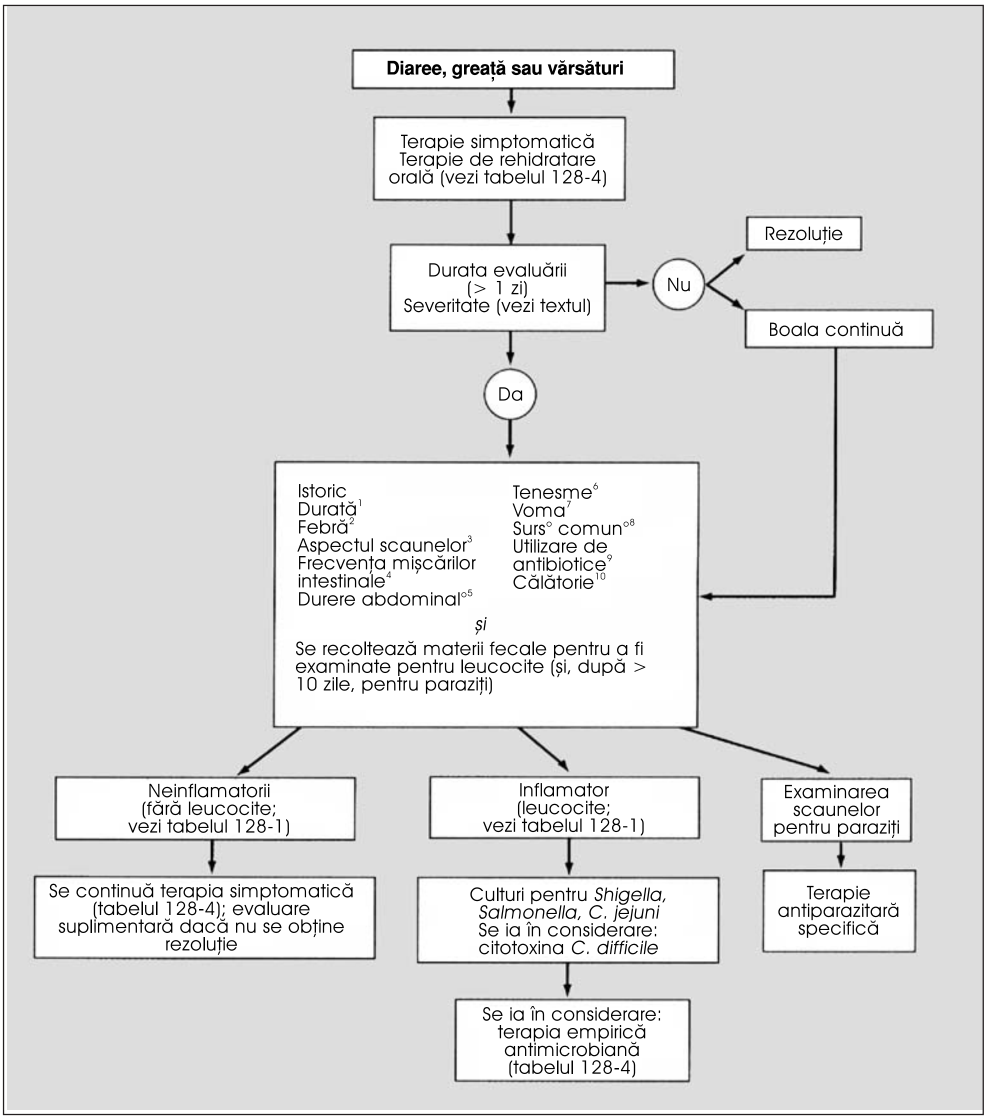


FIGURA 128-1 Algoritm clinic de abordare a pacienților cu posibilă diaree infecțioasă sau contaminare alimentară. Explicațiile enunțurilor de mai sus: (1) Diareea care durează mai mult de 2 săptămâni este definită ca fiind cronică; în aceste cazuri, multe din cauzele de diaree acută sunt mai puțin probabile și trebuie luat în considerare un nou spectru de cauze. (2) Febra deseori implică o boală invazivă, deși febra și diareea pot apare dintr-o infecție existentă în afara tractului gastrointestinal, ca în cazul malariei. (3) Scaunul care conține sânge sau mucus indică ulcerații ale intestinului gros. Scaunele cu sânge fără leucocite fecale, trebuie să atenționeze laboratorul asupra posibilității infecției cu *Escherichia coli* enterohemoragică producătoare de toxină Shiga-like. Scaunul voluminos, alb, sugerează un proces la nivelul intestinului subțire ce determină malabsorbție. Scaunele profuze, riziforme, sugerează holera sau un proces toxigenic similar. (4) Numărul de scaune în decursul unei perioade date poate fi primul avertisment pentru o deshidratare iminentă. (5) Durerea abdominală poate fi cea mai severă în procesele inflamatorii, ca în cazul infecției cu *Shigella*, *Campylobacter* și în cazul toxinelor necrotizante. Crampe musculare abdominale dureroase, determinate de pierderea de electroliți, pot fi observate în cazurile severe de holeră. Balonarea este comună în giardioză. Un sindrom asemănător apendicitei trebuie să impună o cultură pentru *Yersinia enterocolitica*, în mediu îmbogățit la rece (6) Tenesmele (crampe ale rectului simțite după o mișcare intestinală) pot fi o caracteristică a cazurilor de inflamație a rectului, așa cum se observă în shigeloză. (7) Vărsăturile implică o infecție acută (ca în cazul bolilor mediate de toxine sau a toxinfecțiilor alimentare), dar totodată pot fi un element proeminent într-o varietate de boli sistemice (de ex. malaria) și în obstrucția intestinală. (8) A întreba pacientul dacă mai este și altcineva bolnav în familie este un mijloc mai eficient de identificare a sursei comune decât ar fi alcătuirea unei liste cu alimentele ingerate recent. Dacă o sursă comună pare probabilă, apoi pot fi investigate alimentele specifice. Vezi textul pentru o discuție asupra contaminării bacteriene a alimentelor. (9) Se oprește tratamentul antibiotic dacă e posibil și se ia în considerare efectuarea culturii pentru *Clostridium difficile* citotoxigen. Utilizarea antibioticelor poate crește riscul altor infecții, cum ar fi salmoneloza. (10) Vezi textul pentru discuția despre diareea turiștilor. *(După Guerrant și Guerrant și Bobak.)*

Tabelul 128-2

Contaminarea bacteriană a alimentelor

Microorganisme	Simptome	Sursa obișnuită alimentară
INCUBAȚIE 1-6 H		
Stafilococcus aureus	Greață, vomă, diaree	Șuncă, carne de pasăre, salată cu ouă și cartofi, maioneză, prăjituri cu cremă
Bacillis cereus	Greață, vomă, diaree	Orez prăjit
INCUBAȚIE 8-16 H		
Clostridium perfringens	Crampe abdominale, diaree (voma este rară)	Carne de vită și pasăre, legume, zeamă de carne
Bacillus cereus	Crampe abdominale, diaree (voma este rară)	Carne, legume, fasole uscată, cereale
INCUBAȚIE > 16 H		
Vibrio cholerae	Diaree apoasă	Scoici
Escherichia coli enterotoxigenă	Diaree apoasă	Salate, brânză, carne, apă
Specii de *Salmonella*	Diaree inflamatorie	Carne de vacă și pasăre, ouă, produse lactate
Specii de *Shigella*	Dizenterie	Salată de cartofi și ouă, lăptuci, legume crude
Vibrio parahemolyticus	Dizenterie	Moluște, crustacee

episodului de diaree după o masă pot furniza cheia cauzei bacteriene a bolii. Etiologiile potențiale în infestarea bacteriană a alimentelor sunt arătate în tabelul 128-2.

Bolile bacteriene determinate de enterotoxine elaborate în afara gazdei, cum ar fi cele produsă de *Staphylococcus aureus* și *Bacillus cereus*, au cea mai mică perioadă de incubație (1-6 ore), iar boala în general durează mai puțin de 12 ore. Majoritatea cazurilor de infestare stafilococică a alimentelor apar prin contaminare de la un purtător uman infectat. Stafilococii se pot multiplica la temperaturi cuprinse într-un interval larg; astfel, dacă alimentele sunt răcite lent și rămân la temperatura camerei după gătire, microorganismele vor avea oportunitatea de a forma enterotoxine. Izbucnirile ce urmează după picnicuri unde s-au servit salată de cartofi, maioneză și prăjituri cu cremă sunt exemplul clasic de infestare stafilococică a alimentelor. Diareea, greața, voma și crampele abdominale sunt frecvente, în timp ce febra este mai puțin întâlnită.

B. cereus produce atât un sindrom cu perioadă de incubație scurtă – forma *emetică*, mediată de o enterotoxină de tip stafilococic – cât și un sindrom cu perioadă de incubație mai lungă (8-16 ore) – forma *diareică*, determinată de o enterotoxină de tip *E. coli* TL în care diareea și crampele abdominale sunt caracteristice, dar voma este rară. Forma emetică a infectării alimentelor cu *B. cereus* este asociată cu orezul prăjit contaminat; microorganismul este frecvent în orezul nepreparat și sporii săi rezistenți la căldură supraviețuiesc fierberii. Dacă orezul gătit nu este refrigerat, sporii pot germina și produc toxina. Prăjirea înainte de a fi servit nu poate distruge toxina preformată, termostabilă.

Infestarea alimentelor cu *Clostridium perfringens* are de asemenea o perioadă de incubație puțin mai lungă (8-14 ore) și apare datorită supraviețuirii sporilor termorezistenți în carnea de pasăre sau în legumele inadecvat preparate. Toxina este produsă după ingerare, în tractul intestinal, cauzând crampe abdominale moderat severe și diaree; vărsăturile sunt rare, ca de altfel și febra. Boala este autolimitată, rareori durând mai mult de 24 ore.

Nu toate contaminările alimentare au o cauză bacteriană; confuzia diagnosticului poate apărea de la o diaree determinată de contaminarea nebacteriană a alimentelor, incluzând capsaicina care se găsește în ardeii iuți, precum și variate toxine existente în pești și scoici (tabelul 128-3).

EVALUĂRI DE LABORATOR Multe cazuri de diaree neinflamatorie sunt autolimitate și pot fi tratate empiric, iar în aceste cazuri clinicianul poate să nu aibă nevoie de determinarea etiologiei specifice. *E. coli* potențial patogenă nu poate fi deosebită prin culturi de rutină de flora fecală normală. Testele speciale pentru detectarea TL și TS nu sunt disponibile în majoritatea laboratoarelor clinice. În situațiile când este suspectată holera, coprocultura trebuie efectuată pe mediu

Tabelul 128-3

Sindroame de intoxicație cu pește și scoici

Sindromul	Perioada de incubație	Durata	Caracteristici clinice
Intoxicația cu histamina din pește (scrumbii)	5 min.-1 oră	Câteva ore	Infecția se produce în statele de pe coastă și Hawai și este legată de consumul de ton, macrou și delfin. Toxina este formată când bacteriile de suprafață cresc pe carne eliberând histidină care duce la reacție histamin-like, cu roșeață, cefalee, amețeli, arsuri ale gurii și gâtului, palpitații, greață, diaree și vomă.
Ciguatera	1-6 ore	De la câteva zile, la câteva luni	Infecția este raportată în Hawai, Florida și Caraibe și e legată de consumul de pești carnivori de recif, cum ar fi baracuda și alții din acest grup. Toxina este produsă de dinoflagelate și dobândită de pești prin intermediul lanțului de hrănire. Se produc vărsături, diaree apoasă și crampe. Alte simptome includ amorțeli și furnicături la nivelul buzelor și extremităților, o percepție inversată de cald și rece, dureri de dinți, vedere încețoșată, tremor, ataxie, hipotensiune și bradicardie.
Intoxicația de tip paralitic cu scoici	5 min.-4 ore	De la câteva ore, la câteva zile	Infecția este dobândită în zonele de coastă, temperate. Toxina este produsă de dinoflagelate și concentrată în moluștele cu două valve, adesea în asociere cu „mareele roșii". Siptomele includ parestezii ale gurii și extremităților, cefalee, ataxie, vertij, disfuncția nervilor cranieni și paralizia musculară. Rata cazurilor fatale prin insuficiență respiratorie este 8-9%.
Intoxicația de tip neurotoxic cu scoici	5 min.-4 ore	De la câteva ore, la câteva zile	Infecția este întâlnită în Florida, pe coastă. Toxina este produsă de dinoflagelate și este concentrată în moluște. Boala este mai ușoară decât otrăvirea paralitică cu scoici, cu parestezii, ataxie, vomă și diaree, dar fără paralizie.
Intoxicația cu tetrodotoxină	10 min.-3 ore	Câteva zile	Infecția este dobândită în Japonia și este determinată de o neurotoxină concentrată în pielea și viscerele peștilor pufăitori *(Fugu)*. Simptomele includ letargie, parestezii, hiperemeză, salivație, slăbiciune, ataxie și disfagie; cazurile severe pot include paralizie ascendentă, insuficiență respiratorie, hipotensiune și bradicardie. Mortalitatea este de 59%.

SURSĂ: După Tauxe și Hughes

cu agar-tiosulfat-citrat-săruri biliare-sucroză (TCBS).Un test de aglutinare cu latex a făcut posibilă pentru multe laboratoare detectarea rapidă în scaun a rotavirusurilor, dar pentru identificarea virusurilor Norwalk-like este încă necesară microscopia electronică sau măsurarea răspunsului serologic cu o tehnică radioimunologică. Trebuie examinate la microscop cel puțin trei probe de materii fecale pentru chisturi de *Giardia* sau trei lame colorate pentru *Cryptosporidium* dacă suspiciunea clinică privind implicarea acestor microorganisme este mare.

La toți pacienții cu febră și probe ce susțin o boală inflamatorie trebuie efectuate coproculturi pentru *Salmonella*, *Shigella* și *Campylobacter*. *Salmonella* și *Shigella* pot fi detectate pe mediul MacConkey cu agar ca niște colonii ce nu fermentează lactoza (incolore) sau pot crește pe agar pentru *Salmonella*-*Shigella* sau în bulion îmbogățit cu selenit, fiecare din aceste medii inhibând majoritatea microorganismelor cu excepția acestor agenți patogeni. Izolarea lui *Campylobacter jejuni* necesită inocularea de materii fecale proaspete pe medii selective de creștere și incubarea la 42°C într-o atmosferă microaerofilă. *E. coli* enterohemoragică serotipul 0157:H7 poate fi identificată în laboratoare specializate prin serotipare, dar poate fi, de asemenea, identificată prezumtiv ca o colonie indol-pozitivă ce fermentează lactoza și care nu fermentează sorbitolul (colonii albe) pe plăcile MacConkey cu sorbitol. Materiile fecale proaspete trebuie examinate pentru chisturi și trofozoiți amibieni. Tipurile patogene de *C. difficile* în general produc două toxine, A și B. Toxina B poate fi identificată printr-o tehnică citotoxică; dacă toxina este prezentă, o cultură de fibroblaști în monostrat va prezenta efecte citopatice în 6-24 h. Recent au fost dezvoltate tehnici imunoenzimatice rapide și teste de aglutinare atât pentru toxina A cât și pentru toxina B.

Rx TRATAMENT

În multe cazuri, un diagnostic specific nu este necesar sau disponibil pentru ghidarea tratamentului. Clinicianul poate utiliza informațiile disponibile din istoric, examinarea scaunului și evaluarea severității deshidratării pacientului. Regimurile empirice pentru tratamentul diareei turiștilor sunt prezentate în tabelul 128-4.

Pilonul principal al tratamentului este rehidratarea adecvată. Tratamentul holerei și al altor boli diareice deshidratante a fost revoluționat prin promovarea soluțiilor de rehidratare orală, a căror eficacitate depinde de faptul că absorbția sodiului și apei în intestinul subțire, facilitată de glucoză, rămâne intactă în prezența toxinei holerice. Utilizarea soluțiilor de rehidratare orală a redus mortalitatea prin holeră de la mai mult de 50% (în cazurile netratate), la mai puțin de 1%. Organizația Mondială a Sănătății recomandă o soluție ce conține 3,5 g clorură de sodiu, 2,5 g bicarbonat de sodiu, 1,5 g clorură de potasiu și 20 g glucoză (sau 40 g sucroză) la 1 litru de apă. Pacienții cu deshidratare severă sau la care voma exclude terapia orală, trebuie să primească soluții intravenoase, cum este soluția Ringer-lactat.

Deși majoritatea formelor secretorii de diaree a turiștilor – datorate cel mai frecvent *E. coli* enterotoxigene – pot fi tratate eficient prin rehidratare, subsalicilat de bismut sau agenți antiperistaltici, agenții antimicrobieni pot scurta durata bolii, de la 3-4 zile, la 24-36 ore.

PROFILAXIE Pentru a obține o reducere semnificativă a prevalenței bolilor diareice în țările dezvoltate au fost necesare

Tabelul 128-4

Tratamentul diareei turiștilor pe baza caracteristicilor clinice

Sindromul clinic	Terapia sugerată
Diaree apoasă (nu există sânge în scaun sau febră), 1-2 scaune neformate pe zi, fără simptome enterice deranjante	Lichide orale (Pedialyt, Lytren sau apă minerală aromată) și biscuiți sărați
Diaree apoasă (nu există sânge în scaun sau febră), 1-2 scaune neformate pe zi, cu simptome enterice deranjante	Subsalicitat de bismut (pentru adulți): 30 ml sau 2 tablete (262 mg/tabletă), la 30 min. pentru 8 doze; sau loperamid*: 4 mg inițial, urmate de 2 mg după eliminarea fiecărui scaun neformat, nedepășind 8 tablete (16 mg) pe zi (doza prescrisă) sau 4 capsule (8 mg) pe zi (doza neprescrisă); medicamentele pot fi luate timp de 2 zile
Diaree apoasă (nu există sânge în scaun, nici durere abdominală supărătoare sau febră), > 2 scaune neformate pe zi	Medicamente antibacteriene[+] plus (pentru adulți), loperamid* (vezi doza mai sus)
Dizenterie (eliminare de scaune cu sânge) sau febră (> 37,8°C)	Medicamente antibacteriene[+]
Vărsături, diaree minimă	Subsalicitat de bismut (pentru adulți; vezi doza mai sus)
Diareea la copii mici (sub 2 ani)	Lichide și electroliți (Pedialyt, Lytren); se continuă alimentarea, în special cu lapte matern; se cere îngrijire medicală pentru deshidratare moderată, febră ce durează > 24 ore, scaune cu sânge sau diaree ce durează mai mult de câteva zile
Diareea la femei însărcinate	Lichide și electroliți; se poate lua în considerare attapulgit, 3 g inițial, cu repetarea dozei după eliminarea fiecărui scaun neformat sau la fiecare 2 ore (în funcție de care situație apare mai devreme), cu o doză totală de 9 g/zi)
Diaree, în ciuda profilaxiei cu trimetoprim-sulfametoxazol	Fluorochinolonă – cu loperamid (vezi doza de mai sus) dacă nu există febră sau sânge în scaune – singură în caz de febră/dizenterie
Diaree, în ciuda profilaxiei cu fluorochinolonă	Subsalicitat de bismut (vezi doza mai sus) pentru boală ușoară până la moderată; se consultă medicul pentru boala moderată până la severă sau dacă boala persistă

* Loperamidul nu trebuie să fie utilizat de pacienții cu febră sau dizenterie; folosirea sa poate prelungi diareea la pacienții cu infecție dată de *Shigella* sau alte microorganisme invazive

[+] Medicamentele antibacteriene recomandate sunt, după cum urmează:

Călătorie în interiorul Mexicului, vara	*Adulți:* Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ), 160 mg/800 mg, administrat 3 zile, 2 prize pe zi *Copii:* TMP-SMZ, 4/20 mg/kg/zi, administrat 3 zile, 2 prize pe zi
Călătorie în alte zone, în alte anotimpuri	*Adulți:* Norfloxacin, administrat 400 mg×2/zi; ciprofloxacin, administrat 500 mg×2/zi; ofloxacin, administrat 300 mg×2/zi; sau fleroxacin, 400 mg/zi, timp de 3 zile *Copii:* TMP-SMZ (doza de sus) plus eritromicină, în doză în funcție de greutate (< 11 kg, 250 mg/zi; 11-18 kg, 375 mg/zi; 18,5-25 kg, 500 mg/zi; 25,5-36 kg, 750 mg/zi; > 36 kg, 1000 mg/zi) împărțită în patru prize, timp de 5 zile; un singur agent alternativ: furazolidon, 7,5 mg/kg/zi, împărțit în patru doze, timp de 5 zile

Toți pacienții trebuie hidratați oral (Pedialyte, Lytren, apă minerală aromată) și trebuie să consume biscuți sărați. Dacă diareea este moderată sau severă, dacă febra persistă sau dacă apar scaune cu sânge sau deshidratare, pacientul trebuie să consulte medicul.

SURSĂ: După Dupont

îmbunătățiri ale igienei, pentru reducera răspândirii fecal-orale a enteropatogenilor. Turiștii pot să reducă riscul de a face diaree consumând doar alimente fierbinți, proaspăt gătite, evitând legumele proaspete, salatele și fructele fără coajă, bând numai apă fiartă sau tratată și evitând gheața.

Subsalicilatul de bismut este un agent necostisitor pentru profilaxia diareei turiștilor; el este luat în doză de 2 tablete (525 mg) de patru ori pe zi. Tratamentul pare să fie eficient și sigur pentru o perioadă de până la 3 săptămâni. Agenții antimicrobieni administrați în scop profilactic, deși eficienți, nu sunt în general recomandați în prevenirea diareei turiștilor. Riscul efectelor adverse și posibilitatea dezvoltării unei infecții cu microorganisme rezistente sau, mai grav, cu bacterii invazive, fac ca abordarea terapeutică cea mai rezonabilă să fie reprezentată de o cură terapeutică scurtă, aplicată atunci când simptomele s-au dezvoltat.

Posibilitatea de a exercita un impact major asupra morbidității și mortalității prin boli diareice a dus la eforturi intense pentru dezvoltarea unor vaccinuri eficiente împotriva enteropatogenilor bacterieni și virali obișnuiți.

Cercetări recente au arătat progrese promițătoare în dezvoltarea vaccinurilor împotriva rotavirusurilor, *Shigellei*, *V. cholerae*, *S. typhi* și *E. coli* enterotoxigene.

BIBLIOGRAFIE

Advice for travelers. Med Lett Drugs Ther 38:17, 1996
Altekruse SF, Swerdlow DL: The changing epidemiology of foodborne diseases. Am J Med Sci 311:23, 1996
Dupont HL: Travelers' diarrhea, in *Infections of the Gastrointestinal Tract*, MJ Blaser et al (eds). New York, Raven Press, 1995, chap 22
Dupont HL,Ericsson CD: Prevention and treatment of traveler's diarrhea. N Engl J Med 328:1821, 1993
Eastaugh J, Shepherd S: Infectious and toxic syndromes from fish and shellfish consumption. Arch Intern Med 149:1735, 1989
Guerrant RL: Principles and syndromes of enteric infection, in *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1995, chap 75
Guerrant RL, Bobak DA: Bacterial and protozoal gastroenteritis. N Engl J Med 325:327, 1991
Tauxe RV, Hughes JM: Food-borne disease, in *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1995, chap 81

129

King K. Holmes, H. Hunter Handsfield

BOLI CU TRANSMITERE SEXUALĂ: VEDERE DE ANSAMBLU ȘI ABORDARE CLINICĂ

În toate societățile, bolile cu transmitere sexuală (BTS) sunt printre cele mai frecvente dintre toate infecțiile. Mai mult, BTS figurează detașat printre cele mai depistate/redepistate infecții majore din întreaga lume. Mulți patogeni noi, cu transmitere sexuală, au fost recunoscuți și descriși începând din 1980, incluzând virusul imunodeficienței umane (HIV) tipurile 1 și 2, virusul limfotrop al celulelor T umane (HTLV) tipurile I și II, multe genotipuri ale virusului papilomatozei umane (HPV), *Mycoplasma genitalium*, două specii de *Mobiluncus* și herpes-virusul asociat cu sarcomul Kaposi. Anumiți agenți patogeni bine cunoscuți ai BTS, incluzând *Neisseria gonorrhoeae* și *Haemophilus ducreyi*, adesea dobândesc rezistență la agenții antimicrobieni noi. În țările în curs de dezvoltare, factori ca: explozia populațională (în special în grupele de vârstă ce includ adolescenții și adulții tineri), migrarea rural-urban, războaiele și sărăcia, creează un stress constant care furnizează apariția de noi BTS. În plus, în țările în curs de dezvoltare, infecția HIV și trei boli bacteriene cu transmitere sexuală – gonoreea, infecțiile cu chlamidii și sifilisul – sunt considerate printre primele 10-20 de boli ce determină reducerea anilor de sănătate, a vieții productive. Dintre BTS virale, infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) a devenit cauza principală de deces la persoanele cu vârsta între 25-44 ani din Statele Unite și din țări în curs de dezvoltare. Două din cele mai frecvente virusuri transmise sexual – virusul papilomei umane (HPV) și virusul hepatitei B (HBV) – sunt cauze importante de carcinom cervical, vaginal, vulvar și penian și respectiv carcinom hepatocelular. În țările industrializate, infecțiile transmise sexual cu virusul herpes simplex (HSV) sunt cea mai frecventă cauză de ulcerație genitală, care poate facilita transmiterea HIV, iar HSV transmis perinatal reprezintă deseori o cauză serioasă de morbiditate la sugari. În multe țări în curs de dezvoltare din America Latină, Africa, și zona Caraibelor există tot mai multe dovezi în privința transmiterii sexuale a virusului limfotrop al celulelor T umane tip I (HTLV-I). Deși BTS bacteriene rămân foarte frecvente în țările în curs de dezvoltare, incidența lor scade rapid în majoritatea țărilor industrializate. Totuși, ratele gonoreei, șancrului moale și sifilisului rămân mai mari în Statele Unite decât în oricare altă țară industrializată, cu excepția Rusiei și altor națiuni din Europa de Est, care acum cunosc epidemii majore de BTS. Centrul pentru prevenirea și controlul bolilor din Atlanta (CDC) estimează că cel puțin 12 milioane din rezidenții Statelor Unite dobândesc o BTS în fiecare an, iar unele autorități estimează că mai mult de jumătate din americani fac o BTS până la vârsta de 35 de ani. Costurile totale anuale atribuite BTS, altele decât infecția HIV, au fost estimate la 10 miliarde dolari în 1994, în Statele Unite. În țările industrializate anumite BTS virale incurabile, de exemplu infecția cu HPV, herpesul genital și infecția cu virus citomegalic (VCM), rămân foarte frecvente în toate segmentele populației adulte. Amplificarea marcată a eficacității transmiterii HIV atât prin BTS genitale ulcerative, cât și prin BTS ale mucoasei genitale, contribuie la necesitatea prevenirii și controlului acestor boli.

CLASIFICARE ȘI ABORDARE GENERALĂ

BTS pot fi clasificate atât pe baza cauzei cât și a manifestărilor clinice. Tabelul 129-1 rezumă clasificarea etiologică a BTS. Câțiva dintre agenții patogeni cuprinși în listă pot fi transmiși și pe cale non-sexuală, dar în fiecare caz transmiterea sexuală este importantă din punct de vedere clinic și epidemiologic.

Nici o BTS nu poate fi privită ca o problemă izolată, deoarece infecțiile multiple sunt obișnuite, iar prezența unei BTS denotă un comportament sexual cu risc crescut, care deseori este asociat cu alte infecții, mai serioase. Majoritatea BTS sunt rareori sau niciodată transmise prin obiecte, alimente, muște sau contacte obișnuite. *Cel puțin unul din partenerii sexuali este infectat*; excepțiile aparente de obicei sunt atribuite infecției subclinice prelungite la unul sau ambii parteneri. De aceea, aprecierea riscului (incluzând relevarea istoricului vieții sexuale) și abordarea partenerilor sexuali sunt de importanță capitală.

Persoanele cu secreții genitale evidente, leziuni sau dureri, întrerup de obicei activitatea sexuală și solicită ajutor medical. În consecință, acei care transmit infecțiile de obicei sunt asimptomatici sau au simptome ușoare și astfel nu cer spontan îngrijiri medicale. Medicii trebuie să examineze și să trateze astfel de parteneri. În Statele Unite, departamentele locale de sănătate ajută de obicei la identificarea și tratarea sau sfătuirea contacților pacienților cu sifilis, gonoree și (în unele jurisdicții) infecție chlamidiană sau infecție HIV, dar pentru majoritatea BTS această responsabilitate e împărțită între pacient și clinician.

În general, persoanele cu un episod nou de BTS au un *contact-sursă* de la care au primit boala; în plus, pot avea un *contact secundar* (de asemenea cunoscut sub denumirea de *contact de răspândire* sau *contact expus*). Identificarea și tratarea ambelor tipuri de contacți sunt importante, în general pentru motive diferite. Tratarea contactului-sursă (adesea un contact întâmplător care, prin definiție, răspândește infecția) aduce beneficii comunității, prevenind transmiterea bolii mai departe. Tratarea contactului secundar recent expus (cel mai adesea soțul sau un partener sexual stabil) vor preveni dezvoltarea unor complicații serioase, cum ar fi BIP (boala inflamatorie pelvină), la partener și reinfecția pacientului indicat.

Importanța crescândă a BTS de origine virală, multe dintre ele fiind incurabile și durând toată viața, depășește rolul central al prevenției infecției. În timp ce detectarea și tratarea curativă precoce pot reduce răspândirea BTS de origine bacteriană, controlul BTS virale depinde în întregime de evitarea expunerii neprotejate a persoanelor infectate; singura excepție este vaccinarea împotriva infecției cu HBV.

BTS afectează disproporționat femeile și nou-născuții. Multe BTS (de ex., herpesul genital, gonoreea și infecția HIV) sunt transmise mult mai frecvent de la bărbați la femei decât de la femei la bărbați. Odată apărută infecția, multe BTS produc complicații mai frecvent la femei decât la bărbați, din câteva motive. De exemplu, din motive anatomice și fiziologice femeile par să fie mai susceptibile la cancer genital ce complică infecția cu HPV, la infecții ale tractului genital superior și la complicații puerperale. Mai mult, precoce în cursul infecției, femeile au mai frecvent decât bărbații infecții subclinice sau minore cu simptome nespecifice – o situație ce poate avea ca efect întârzierea diagnosticului. Specificitatea mai mică a simptomelor și semnelor clinice și sensibilitatea mai redusă a câtorva teste microbiologice la femei decât la bărbați fac diagnosticul BTS mult mai dificil la femei. Astfel, prevenirea BTS este o problemă de sănătate la femei. Epidemiologii de la CDC-Atlanta au identificat 150.737 decese atribuite BTS la femeile din Statele Unite, din 1973 până în 1992; 29% din aceste decese au fost atribuite infecției HIV, 59% cancerului cervical, 11% hepatitei și restul, altor BTS.

BTS sunt propagate foarte eficient în populații cu frecvente schimbări ale partenerilor sexuali și cu acces scăzut sau motivație insuficientă în vederea obținerii unui tratament precoce. În majoritatea Statelor Unite aceste grupuri constau predominant în indivizi tineri necăsătoriți, cu un statut socio-economic scăzut. Acești indivizi locuiesc cel mai adesea în localități din vecinătatea marilor orașe, deteriorate, aglomerate; de asemenea, frecvența BTS este crescută în unele arii rurale (în sud-estul Statelor Unite, de exemplu). BTS bacteriene tratabile, cum ar fi sifilisul, gonoreea și șancrul moale, sunt concentrate din ce în ce mai mult în „grupuri populaționale“ și implică din ce în ce mai des prostituatele și partenerii lor sexuali, persoanele care folosesc droguri ilicite, în special cei ce prizează cocaină în Statele Unite. Membrii acestor grupuri de populații au fost greu de contactat în scopul educării și depistării contacților și continuă să fie activi sexual, în ciuda simptomelor de BTS. Alte BTS sunt distribuite mai uniform în societate. De exemplu, în absența testării diagnostice și a tratamentului partenerului, infecția cu *Chlamydia* poate persista mai multe luni (de multe ori asimptomatic) și poate fi propagată larg în grupuri care nu împărtășesc caracteristicile grupurilor populaționale care se asociază cu gonoree, sifilis, șancru moale sau infecția HIV. În mod similar, infecția genitală cu HPV este incurabilă și, de aceea, persistă și se răspândește eficient în populațiile cu risc relativ scăzut.

Multe din BTS diferă prin gradul în care răspândirea și persistența lor în populație depind de rata înaltă a schimbării partenerului sexual. În general, rata inițială de răspândire a oricărui agent patogen al BTS într-o populație depinde de produsul a trei factori: rata expunerii, eficiența transmiterii per expunere și durata de infectivitate a celor infectați. Pentru orice infecție transmisă sexual, Andersson și May exprimă ideea că $R_0 = c\ x\ b\ x\ D$, unde R_0 reprezintă „rata de reproducere“ a unui agent patogen (de ex., numărul mediu de cazuri secundare noi, pornind de la o persoană infectată); *c* reflectă rata medie și variația în rata schimbării partenerului în populație, precum și modul de combinare a partenerilor; b reprezintă media eficienței transmiterii per expunere a unei persoane susceptibile de la o persoană infectată și *D* este durata medie de infectivitate pentru persoanele infectate. Pentru bolile cu o mare eficiență a transmiterii și/sau o durată mai lungă a infectivității, rata de schimbare a partenerului nu trebuie să fie foarte mare pentru a se produce o epidemie. Pentru BTS cu o mică eficiență a transmiterii (de ex.: infecția HIV) sau cu o durată scurtă a infectivității (de ex.: șancrul moale) sunt necesare rate mai

Tabelul 129-1

Agenții patogeni cu transmitere sexuală

Bacterii	**Virusuri**	**Alții***
TRANSMIȘI LA ADULȚI, PREDOMINANT PRIN CONTACT SEXUAL		
Neisseria gonorrhoeae	Virusul imunodeficienței umane (HIV-1și -2)	*Trichomonas vaginalis*
Chlamydia trachomatis	Virusul limfotrop al celulelor T umane tip I (HTLV-1)	*Phthirus pubis*
Treponema pallidum	Virusul herpes simplex tip 2 (HSV-2)	
Calymmatobacterium granulomatis	Virusul papilomatozei umane (tipuri multiple)	
Ureaplasma urealyticum	Virusul hepatitei B†	
	Virusul citomegalic	
	Virusul molluscum contagiosum	
TRANSMITEREA SEXUALĂ DESCRISĂ ÎN MOD REPETAT DAR NU BINE DEFINITĂ ȘI NU CA MOD PREDOMINANT DE TRANSMITERE		
Mycoplasma hominis	Virusul limfotrop al celulelor T umane tip II (HTLV-II)	*Candida albicans*
Mycoplasma genitalium	(?) Virusurile hepatitei C și D	*Sarcoptes scabiei*
Gardnerella vaginalis și alte bacterii vaginale	Virusul herpes simplex tip I (HSV-1)	
	(?) Virusul Epstein-Barr (EBV)	
Streptococcus grup B	Herpesvirusuri asociate sarcomului Kaposi	
TRANSMIȘI PRIN CONTACT SEXUAL CARE IMPLICĂ EXPUNERE FECAL-ORALĂ; SE REDUCE CA IMPORTANȚĂ LA BĂRBAȚII HOMOSEXUALI		
Specii de *Shigella*	Virusul hepatitei A	*Giardia lamblia*
Specii de *Campylobacter*		*Entamoeba histolytica*

* Include protozoare, ectoparaziți și fungi

† Printre pacienții din SUA, pentru care factorii de risc pot fi precizați, majoritatea infecțiilor cu virus hepatitic B sunt transmise sexual

mari în schimbarea partenerului pentru a se produce epidemia. Eforturile de a preveni și controla BTS implică încercările de a scădea durata infectivității (prin diagnostic și tratament precoce), de a scădea eficiența transmiterii (prin promovarea folosirii prezervativelor) și de a scădea rata schimbării partenerilor (prin furnizarea de informații, educație sanitară, sfaturi și eforturi pentru a schimba normele de comportament sexual).

ABORDAREA SINDROAMELOR COMUNE DE BTS

Tabelul 129-2 expune unele din cele mai comune sindroame clinice de BTS și complicațiile asociate lor. Strategiile de abordare a unora din cele mai frecvente sindroame de BTS sunt menționate în continuare. Infecțiile cu retrovirusurile umane sunt discutate în capitolele 192 și 308.

O abordare generală a tratamentului unui pacient cu o BTS începe cu evaluarea riscului (orientare sexuală, numărul partenerilor sexuali recenți și curenți, practici sexuale, istoric recent de BTS al partenerului, istoric de BTS al pacientului, markeri sociodemografici precum și alți markeri de risc crescut) și cu o evaluare clinică (solicitarea de informații asupra semnelor și simptomelor curente specifice BTS). Pot fi cerute apoi teste ce confirmă diagnosticul sau teste screening (de ex. efectuarea de culturi, teste de detectare a antigenilor, probe genetice sau teste de amplificare, teste serologice). În țările în curs de dezvoltare și în cabinetele medicale din majoritatea țărilor industrializate tratamentul inițial se face de obicei pe baza sindromului clinic și este selectat astfel încât să acopere cauzele cele mai probabile. Pentru anumite sindroame, în țările industrializate, pot fi folosite teste rapide în vederea îngustării spectrului acestei terapii inițiale (de ex. examinarea directă a lichidului vaginal pentru secreții vaginale la femei, colorația Gram pentru scurgeri uretrale la bărbați cu astfel de scurgeri). După instituirea tratamentului bazat pe sindrom sau a tratamentului specific (când testele rapide au fost diagnostice), este esențial să se completeze prima fază a abordării terapeutice a BTS cu măsuri adecvate de prevenire și control (vezi mai jos). Următoarea abordare terapeutică a sindroamelor comune în BTS ajută clinicienii, în țările dezvoltate, unde testele rapide și testele de confirmare sunt larg disponibile, dar mai puțin utilizate decât ar fi cazul.

URETRITA LA BĂRBAȚI Uretrita este sindromul de BTS cel mai frecvent recunoscut la bărbați. În ultimul deceniu, incidența uretritei gonococice a scăzut mult în aproape toate țările industrializate, în timp ce incidența uretritei negonococice (UNG) rămâne ridicată – ceea ce sugerează că măsurile pentru controlul UNG sunt, până acum, relativ ineficiente. Gonoreea și UNG survin cu o frecvență similară în rândul bărbaților care se prezintă în clinicile de BTS din Statele Unite, în timp ce UNG este de câteva ori mai frecventă decât gonoreea printre bărbații consultați de practicienii majorității altor servicii clinice.

Aproximativ 30-40% din cazurile de UNG sunt cauzate de *Chlamydia trachomatis*, deși proporția cazurilor datorate acestui microorganism poate să fi scăzut la populațiile unde au fost implementate programe pentru controlul chlamidiilor. Virusul herpes simplex (HSV) și *Trichomonas vaginalis* determină fiecare doar o mică proporție din cazurile de UNG în Statele Unite, dar majoritatea cazurilor nu pot fi atribuite nici unuia din acești trei agenți patogeni. *Ureaplasma urealyticum* a fost implicat în studiile caz-control ca o cauză probabilă a multor cazuri negative pentru *Chlamydia*, iar *M. genitalium* a fost depistat, prin teste de reacție de polimerizare în lanț (PCR) din probele uretrale, ca fiind asociat cu UNG în două studii caz-control recente. Câteva cazuri sunt determinate de bacterii coliforme la bărbații care sunt parteneri activi în contactele sexuale anale neprotejate. Diagnosticul inițial al uretritei masculine nu include de obicei teste specifice pentru patogeni, în afară de *Neisseria gonorrhoeae* și *C. trachomatis*.

Tabelul 129-2

Sindroame frecvente de BTS și agenți etiologici transmiși sexual (TS)

Sindrom	Agenții primari cu transmitere sexuală (TS)
SIDA	HIV tip 1 și 2
Uretrită: bărbați	*Neisseria gonorrhoeae, Chlamydidia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Trichomonas vaginalis*, HSV
Epididimita	*C. trachomatis, N. gonorrhoeae*
Infecțiile tractului genital inferior: femei	
Cistită/uretrită	*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, HSV,
Cervicita mucopurulentă	*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*
Vulvovaginita	*Candida albicans*, *T. vaginalis*
Vaginoză bacteriană (VB)	Bacterii asociate VB (vezi textul)
Boală inflamatorie pelvină acută	*N. gonorrhoeae, C. trachomatis*, bacterii asociate VB
Infertilitate	*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, bacterii asociate VB
Leziuni ulcerative ale organelor genitale	HSV-1, HSV-2, *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi*, *C. trachomatis* (tipurile LGV), *Calymmatobacterium granulomatis*
Infecții intestinale	
Rectită	*C. trachomatis, N. gonorrhoeae*, HSV, *T. pallidum*
Rectocolită sau enterocolită	Specii de *Campylobacter* și *Shigella*, *E. histolytica*, alți enteropatogeni
Enterită	*Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*, Microsporidia
Artrită acută cu infecție urogenitală sau viremie	*N. gonorrhoeae* (de ex. IGD), *C. trachomatis* (de ex. sindrom Reiter), HBV
Condiloame genitale și anale	Papilomavirusul uman (tipuri genitale);
Sindrom de mononucleoză	CMV, HIV, EBV
Hepatita virală	HBV, *T. pallidum*, CMV, EBV
Neoplazii	
Displazii cu celule, scuamoase și carcinom cervical, anal, vulvar, vaginal sau penian	Papilomavirusuri umane (în special tipurile 16, 18, 31, 45)
Sarcomul Kaposi (SK), limfoamele cavităților organismului	Herpes-virusuri asociate SK
Leucemia cu celulele T	HTLV-I
Neoplaziile limfoide	HIV, HTLV-I
Carcinomul hepatocelular	HBV
Paraparezele spastice tropicale	HTLV-I
Scabie	*Sarcoptes scabiei*
Pediculoză pubiană	*Phthirus pubis*

Abrevieri: HIV, virusul imunodeficienței umane; HSV, virusul herpes simplex; LGV, limfogranulomatoza veneriană; IGD (infecție gonococică diseminată); HPV, virusul papilomatozei umane; CMV, virusul citomegalic; EBV, virusul Epstein-Barr; HBV, virusul hepatitei B; HTLV, virusul limfocitelor T umane.

În evaluarea unui bărbat activ sexual cu simptome de scurgeri ureterale și/sau disurie, trebuie urmate următoarele etape:

1. *Stabilirea prezenței uretritei*. Primul pas este examinarea scurgerilor uretrale purulente sau mucopurulente. Uneori trebuie efectuate manevre de „stoarcere“ a uretrei, după ce pacientul în prealabil nu-și golește câteva ore vezica, preferabil peste noapte. Indiferent dacă scurgerile anormale sunt evidente sau nu, inflamația trebuie evaluată prin examinarea unui frotiu colorat Gram, obținut după introducerea unui mic tampon de vată atașat de o baghetă 2-3 cm

în interiorul uretrei; prezența a 5 sau mai multe neutrofile pe câmp 1000x în zone ce conțin celule sugerează uretrita. Alternativ, poate fi examinat pentru celulele inflamatorii sedimentul centrifugat al primilor 20-30 ml de urină evacuată, fie la microscop, fie prin testul esterazei leucocitare. Pacienți cu simptome de uretrită la care lipsesc semnele obiective, pot avea mai degrabă probleme funcționale decât organice și în general nu beneficiază de cure repetate de antibiotice.

2. *Evaluarea complicațiilor sau a diagnosticelor diferențiale*. Epididimita și complicațiile sistemice cum sunt infecția gonococică diseminată și sindromul Reiter trebuie excluse printr-o scurtă anamneză și examinare. Prostatita bacteriană și cistita trebuie excluse prin testări adecvate ale bărbaților cu disurie la care lipsesc dovezile de uretrită și ale bărbaților cu uretrită inactivi sexual. Tușeul rectal pentru examinarea prostatei rareori dă informații utile în evaluarea bărbaților tineri cu uretrită, activi sexual.
3. *Evaluarea pentru infecția gonococică și chlamidiană*. Gonoreea este diagnosticată prin demonstrarea existenței diplococilor gram-negativi tipici în interiorul neutrofilelor, iar un diagnostic preliminar de UNG este justificat dacă diplococii gram-negativi nu sunt găsiți. Totuși, datorită faptului că incidența gonoreei scade și infecția devine rară în multe centre clinice, un număr mai mic de clinicieni și laboratoare vor avea suficientă experiență pentru a se baza doar pe frotiurile colorate pentru diagnosticarea și excluderea infecției gonococice. De aceea, trebuie utilizate de rutină, culturi sau teste de detectare genomică pentru *N. gonorrhoeae* și culturi, teste de identificare a antigenelor sau de detectare genomică pentru *C. trachomatis*, în majoritatea centrelor clinice. Amplificarea genetică utilizând reacția lanțului ligazei sau PCR pare să fie sensibilă și foarte specifică pentru oricare dintre cele două microorganisme; astfel de teste vor fi probabil larg folosite în screeningul și, poate, în testarea diagnostică a infecției chlamidiene și gonoreei. Sunt de asemenea recomandate testele diagnostice pentru *C. trachomatis,* chiar dacă este planificat tratamentul empiric al infecției chlamidiene, deoarece rezultatul determină prognosticul și orientează sfaturile date pacientului și abordarea partenerului(ilor) sexual(i) al pacientului.
4. *Tratarea uretritei*. În practică, dacă prin colorația Gram a fost exclusă gonoreea, uretrita este tratată cu un regim eficient pentru UNG – de exemplu, doxiciclină (100 mg oral, de două ori pe zi) sau azitromicină (1 g oral, într-o singură doză). Dacă au fost evidențiați gonococi prin colorația Gram sau dacă nu s-a efectuat nici un test diagnostic, tratamentul trebuie să includă una din curele de o singură doză pentru gonoree (capitolul 150) plus azitromicină sau 7 zile de tratament cu doxiciclină pentru o posibilă infecție chlamidiană. Partenerii sexuali trebuie testați pentru gonoree și infecție chlamidiană și trebuie să primească regimul administrat bărbatului luat în discuție în cazul respectiv.

EPIDIDIMITA Epididimita acută este aproape totdeauna unilaterală și trebuie diferențiată de torsiunea de testicul, tumoră sau traumatism. Torsiunea, o urgență chirurgicală, survine de obicei în a doua sau a treia decadă a vieții și este sugerată de un episod dureros subit, ridicarea testiculului în sacul scrotal, rotirea epididimului dintr-o poziție posterioară în una anterioară și absența fluxului sanguin la examenul Doppler sau la investigarea cu Tc^{99}. Tumora testiculară este sugerată de persistența simptomelor după o cură terapeutică. La bărbații activi sexual, sub 35 de ani, epididimita acută este cauzată cel mai frecvent de *C. trachomatis* și mai puțin frecvent de *N. gonorrhoeae* și este asociată, de obicei, cu uretrită evidentă sau subclinică. Epididimita acută la bărbații în vârstă sau cea care survine în urma manevrelor instrumentale pe tractul urinar este cauzată de obicei de bacili gram-negativi sau alți patogeni urinari. În mod similar, epididimita bărbaților care au fost parteneri activi în timpul contactului anal este deseori cauzată de Enterobacteriacee. Uretrita este de obicei absentă în aceste cazuri, dar e prezentă bacteriuria.

Agenții antimicrobieni sunt pilonul principal al terapiei; agentul optim pentru tratament în epididimită este ofloxacina (300 mg oral, de două ori pe zi timp de 10 zile) care este eficientă atât împotriva *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis*, cât și împotriva Enterobacteriaceelor. Alternativ, ceftriaxona (250 mg intramuscular) urmată de doxiciclină (100 mg oral de două ori pe zi, timp de 10 zile) este eficientă în epididimita produsă de *N. gonorrhoeae* sau *C. trachomatis*.

INFECȚIILE TRACTULUI GENITOURINAR INFERIOR LA FEMEI Infecțiile tractului urinar inferior feminin, colului, vulvei și vaginului produc variate combinații între disurie, iritație vulvară, dispareunie și secreții vaginale abundente sau modificate. În evaluarea simptomelor tractului genitourinar inferior feminin sunt necesare două etape: (1) diferențierea între cistită, uretrită, vulvo-vaginită și cervicită și (2) excluderea unei boli asociate a tractului superior (de ex.: pielonefrită, salpingită).

Uretrita și sindromul uretral *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* și ocazional HSV sunt cauze de uretrită simptomatică – cunoscută ca *sindrom uretral* – caracterizat prin disurie „internă“ (de obicei fără micțiuni imperioase sau frecvente) și piurie, cu *Escherichia coli* sau alți uropatogeni prezenți în număr mai mic de 10^2 pe mililitru de urină. Prin contrast, disuria asociată cu herpesul vulvar sau candidoza vulvo-vaginală (și poate vulvo-vaginita tricomonazică) este deseori descrisă ca „externă“, fiind cauzată de contactul dureros al urinei cu labiile sau regiunea vaginală inflamată.

La femeile cu disurie acută și micțiuni frecvente, durerea și sensibilitatea costo-vertebrală sau febra, sugerează pielonefrita acută. Tratamentul infecțiilor de tract urinar (ITU) bacteriene este discutat în capitolul 131. Semnele de vulvo-vaginită cuplate cu simptomele de disurie externă sugerează infecția vulvară sau vaginală. La femeile fără semne de vulvo-vaginită, ITU de origine bacteriană trebuie apoi diferențiată de sindromul uretral prin evaluarea riscurilor, a simptomelor și semnelor și testări microbiologice specifice. Etiologia de BTS este sugerată de vârsta tânără, existența a mai mult de un partener sexual în mod curent sau un partener nou în ultimele luni, sau o cervicită mucopurulentă coexistentă (vezi în continuare). Cistita bacteriană este sugerată de episodul acut asociat cu micțiuni imperative sau frecvente, hematurie sau sensibilitate vezicală suprapubiană. Identificarea unui singur uropatogen convențional, cum este *E. coli* sau *Staphylococcus saprophyticus*, într-o concentrație $\geq 10^2$ pe mililitru într-o probă recoltată adecvat din mijlocul jetului urinar de la o femeie simptomatică cu piurie, indică o ITU bacteriană probabilă, în timp ce piuria cu $< 10^2$ uropatogeni convenționali pe mililitru de urină (piurie „sterilă“) sugerează un sindrom uretral acut cauzat de *C. trachomatis* sau *N. gonorrhoeae*. Gonoreea și infecția chlamidiană trebuie evaluate prin cultivarea probelor obținute din cervix și alte teste specifice. Infecția cu *Chlamydia* trebuie evaluată prin cultivare sau alte teste specifice pentru antigen chlamidian în probele recoltate din uretră sau cervix. Tratamentul cu o doxiciclină (100 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile) ameliorează disuria la femeile cu piurie „sterilă“, determinată de infecția chlamidiană.

Infecțiile vulvo-vaginale Simptomele vulvo-vaginale sunt printre cele mai frecvente motive ale tinerelor femei de a se prezenta la medic. Mai mult decât atât, anumite infecții vulvo-vaginale pot lăsa sechele serioase, iar tricomoniaza și vulvo-vaginita candidozică pot crește rata de transmitere sexuală a HIV. Tricomoniaza vaginală și vaginoza bacteriană în perioada precoce a sarcinii au fost factori independenți de prognostic pentru nașterea prematură. Vaginoza bacteriană pare, de asemenea, să fie un factor de risc pentru infecțiile cu bacterii

anaerobe ale tractului genital superior. Vaginita poate fi o trăsătură timpurie și evidentă a sindromului de șoc toxic, iar vulvo-vaginita recurentă sau cronică cu *Candida* apare cu o frecvență crescută printre femeile cu boli sistemice, cum este diabetul zaharat sau infecția HIV cu imunitatea alterată (deși numai o mică proporție din femeile cu vulvo-vaginită candidozică recurentă din Statele Unite chiar au o boală predispozantă serioasă). Secrețiile vaginale pot fi manifestarea inițială a herpesului genital și, ocazional, reflectă cervicita mucopurulentă sau BIP determinate de infecția gonoreică sau chlamidiană.

Astfel, simptomele și semnele vulvo-vaginale justifică o evaluare atentă și o terapie adecvată, care este specifică localizării anatomice și tipului de infecție. O examinare atentă a pelvisului trebuie să preceadă de obicei testele mai invazive și mai costisitoare, în evaluarea femeilor cu simptome vulvo-vaginale, pelvine sau abdominale.

Vaginoza bacteriană este cea mai obișnuită cauză de simptome vulvo-vaginale în majoritatea situațiilor clinice; ea este urmată îndeaproape ca frecvență de candidoza vulvo-vaginală. În majoritatea situațiilor tricomoniaza este mai puțin frecventă în țările dezvoltate. Infecția vaginală poate fi caracterizată prin una sau mai multe din următoarele: secreții cu volum crescut; culoare galbenă anormală a scurgerilor determinată de creșterea concentrației leucocitelor polimorfonucleare; prurit vulvar, iritație sau arsuri, deseori cu disurie externă; dispareunie vulvară; miros vaginal neplăcut. O componentă importantă a evaluării clinice a scurgerilor vaginale este constatarea, prin examinarea cu speculum, dacă aceste scurgeri provin din vagin sau cervix și dacă sunt anormale din punct de vedere obiectiv. Diagnosticul și tratamentul acestor trei tipuri de infecții vaginale sunt rezumate în tabelul 129-3. În prezent sunt disponibile în comerț teste tip probe ADN pentru depistarea *T. vaginalis*, *Candida albicans* și a concentrațiilor vaginale crescute de *Gardnerella vaginalis* identificate în vaginoza bacteriană, dar aceste teste nu au fost pe deplin evaluate. Abordarea generală a tratamentului acestor afecțiuni este listată mai jos.

Tricomoniaza vaginală (capitolul 220) *T. vaginalis* este transmisă sexual. Deși multe femei infectate și majoritatea bărbaților infectați sunt asimptomatici, tratamentul atât al cazurilor asimptomatice cât și al celor simptomatice reduce rata de transmitere și previne dezvoltarea tardivă a simptomelor.

Tricomoniaza simptomatică produce în mod caracteristic o scurgere vaginală profuză, galbenă, purulentă, omogenă

Tabelul 129-3

Caracteristici diagnostice și tratamentul infecției vaginale

Caracteristica tricomoniazică	Examinarea vaginului normal	Candidoza vulvo-vaginală	Vaginita	Vaginoza bacteriană
Etiologie	Neinfectat predomină lactobacilii	*Candida albicans*	*Trichomonas vaginalis*	Asociate cu *Gardnerella vaginalis,* diverse bacterii anaerobe și micoplasme
Simptome tipice	Nici unul	Prurit vulvar și/sau iritație	Miros neplăcut, secreții, prurit vulvar	Secreții profuze, purulente, ușor crescute cantitativ
Secreții				
Cantitatea	Variabilă; de obicei redusă	Redusă	Profuză	Moderată
Culoarea*	Transparent sau alb	Alb	Galben	Alb sau gri
Consistența	Neomogenă, floculară	Grămezi; plăci aderente	Omogenă	Omogenă, vâscozitate mică; căptușește uniform pereții vaginali
Inflamația epiteliului vulvar sau vaginal	Nu există	Eritem al epiteliului vaginal dermatită vulvară frecventă	Eritemul epiteliului vaginal și vulvar; colpită maculară	Nu există
pH-ul fluidului vaginal†	Obișnuit $\leq$ 4,5	Obișnuit $\leq$ 4,5	Obișnuit $\geq$ 5,0	Obișnuit > 4,5
Mirosul (de pește) cu KOH 10%	Nu există	Nu există	Poate fi prezent	Prezent
Microscopie‡	Celule epiteliale normale; lactobacili predominanți	Leucocite, celule epiteliale;micelii sau pseudomicelii la mai mult de 80% din persoanele cu culturi pozitive pentru *C. albicans* cu simptome tipice	Leucocite; tricomone mobile observate la 80-90% din pacientele simptomatice, mai puțin frecvente în absența simptomelor	Celule-cheie; puține leucocite; lactobacili copleșiți numeric de o floră mixtă profuză care include aproape totdeauna *G. vaginalis* plus specii anaerobe prin colorația Gram
Tratament obișnuit	Nici unul	Miconazol sau clotrimazol intravaginal, în doze de100 mg, timp de 3-7 nopți Fluconazol, 150 mg oral (doză unică)	Metronidazol, 2 g oral (doză unică) Metronidazol, 500 mg oral, de două ori pe zi,timp de 7 zile	Metronidazol 500 mg oral, de două ori pe zi, timp de 7 zile Clindamicină 2% cremă vaginală, în fiecare noapte timp de 7 zile Metronidazol 0,75% gel vaginal, de două ori pe zi, timp de 5 zile Metronidazol, 2 g oral (doză unică)§
Tratamentul obișnuit al partenerului sexual	Nici unul	Nici unul; tratament topic dacă e prezentă dermatita candidozică a penisului	Examinare pentru BTS; tratament cu metronidazol 2 g oral (doză unică)	Examene pentru BTS;dacă este normal nu se aplică nici un tratament

* Culoarea secrețiilor se observă cel mai bine prin examinarea pe fondul unui tampon de vată

† Determinarea pH-ului nu este folositoare dacă este prezent sânge

‡ Pentru a detecta elementele fungice, fluidul vaginal este amestecat cu KOH 10% înainte de examinarea microscopică; pentru examinarea altor caracteristici, fluidul este amestecat (1:1) cu ser fiziologic. Colorația Gram este foarte utilă pentru detectarea hifelor și pseudomiceliilor și pentru a face distincția între flora normală și flora mixtă existentă în vaginoza bacteriană, dar este mai puțin sensibilă decât prepararea salină pentru detectarea *T. vaginalis*

§ Regimul cu doză unică este mai puțin eficient decât regimul cu metronidazol, timp de 7 zile

și iritație vulvară. Epiteliul vaginal și vulvar pot fi vizibil inflamate, iar colposcopia relevă leziuni peteșiale pe cervix („cervix cu aspect de căpșună“) la aproximativ 50% din cazuri. De obicei pH-ul lichidului vaginal este 5,0 sau mai mare. La femeile cu simptome și semne tipice de tricomoniază, examinarea la microscop a secrețiilor vaginale amestecate cu soluție salină evidențiază de obicei tricomone mobile și leucocite polimorfonucleare. În astfel de cazuri, examinarea directă între lamă și lamelă este în cel puțin 80% din cazuri la fel de sensibilă ca și cultura. Totuși, la femeile fără simptome și semne, cultura este deseori necesară pentru detectarea microorganismului. Diagnosticul infecției cu *T. vaginalis* la bărbați necesită culturi din sedimentul urinar obținut la prima micțiune dimineața devreme sau o mostră uretrală obținută cu tamponul înainte de prima golire a vezicii. Metode de identificare a *T. vaginalis* sunt în curs de investigare prin imunofluorescență sau prin utilizarea de probe de oligonucleotide care se pot dovedi utile pentru diagnostic, atât la femei cât și la bărbați.

Numai nitroimidazolii tratează cu eficiență mare tricomoniaza. O doză unică de 2,0 g oral de metronidazol este tratamentul de elecție și este la fel de eficient ca și regimurile mai îndelungate. Alți nitroimidazoli, cum sunt tinidazolul și ornidazolul, au un timp de înjumătățire mai mare decât metronidazolul, dar nu s-a arătat clar că ar da rezultate mai bune în tricomonază. Este recomandat tratamentul de rutină al partenerilor sexuali pentru reducerea atât a riscului de reinfectare, cât și a rezervorului de infecție. Tratamentul local vaginal cu gel conținând 0,75% metronidazol, deși este eficient în vaginoza bacteriană (vezi mai jos), nu este foarte eficient în tricomoniaza vaginală. Metronidazolul nu este recomandat în primul trimestru de sarcină, dar după aceea este considerat fără pericol. Alcoolul trebuie evitat 24 h după folosirea metronidazolului datorită efectelor disulfiram-like ocazionale. Când este posibil din punct de vedere practic, partenerii pacienților cu tricomoniază (sau cu orice altă infecție transmisă sexual) este preferabil să fie consultați personal, în loc să fie tratați fără examinare și indicații.

Vaginoza bacteriană Scurgerile vaginale care nu sunt asociate cu *T. vaginalis*, fungi sau infecții cervicale sunt datorate de obicei vaginozei bacteriene. Acest sindrom (numit pe vremuri *vaginită nespecifică, vaginită anaerobă* sau *scurgeri vaginale asociate cu Gardnerella*) este caracterizat prin miros vaginal neplăcut și o secreție albă în cantitate ușor sau moderat crescută, care este omogenă, cu vâscozitate mică, ce acoperă uniform mucoasa vaginală. Sindromul este asociat cu factori de risc pentru BTS, cum sunt partenerii sexuali multipli și raporturile sexuale recente cu un partener nou, dar nici un patogen transmis sexual nu a fost clar implicat în etiologie și tratamentul antibiotic al partenerilor de sex masculin, până acum, nu a redus rata recurențelor printre femeile afectate. Considerată în trecut drept o afecțiune benignă, vaginoza bacteriană a fost implicată ca factor de risc în salpingita acută, nașterea prematură și complicațiile neonatale și perinatale asociate.

Prevalența și concentrațiile a *G. vaginalis*, *Mycoplasma hominis* și a câtorva bacterii anaerobe [de ex. specii de *Mobiluncus, Prevotella* (în trecut *Bacteroides*) și unele specii de *Peptostreptococcus*] sunt mult crescute în fluidul vaginal al femeilor cu vaginoză bacteriană față de cel al femeilor fără acest sindrom. Oricum, nici unul din aceste microorganisme nu este depistat doar în rândul femeilor cu vaginoză bacteriană, iar *G. vaginalis* a fost izolată în concentrații scăzute din vaginul a peste 50% din femeile sănătoase. În vaginoza bacteriană sunt absenți de obicei din vagin *Lactobacillus* producători de peroxid de hidrogen, care constituie majoritatea florei normale vaginale. Această situație facilitează suprapopularea vaginului cu bacterii anaerobe, *M. hominis* și *G. vaginalis*. Spălăturile vaginale, utilizarea spermicidului intravaginal nonoxinol-9 și partenerii sexuali noi, sunt asociate cu pierderea colonizării vaginale de către lactobacilii producători de hidrogen peroxid.

Vaginoza bacteriană este diagnosticată convențional prin demonstrarea a oricare trei dintre următoarele patru anomalii:

1. *Semne obiective de secreții vaginale crescute, albe, omogene și excluderea vaginitei candidozice, tricomoniazice și a cervicitei mucopurulente*. Acest proces trebuie să includă colectarea de probe endocervicale pentru a fi testate pentru *C. trachomatis* și *N. gonorrhoeae*.
2. *Eliberarea unui miros distinct de pește imediat după amestecarea secrețiilor vaginale cu o soluție de KOH 10%*. Acest miros este atribuit aminelor volatile (de ex. trimetilamina, putresceina și cadaverina), rezultate din metabolismul bacteriilor anaerobe din fluidul vaginal.
3. *Un pH > 4,5 al secrețiilor vaginale*. Creșterea pH-ului poate fi parțial atribuită prezenței aminelor, precum și scăderii producției de lactat. (Trebuie evitată testarea secrețiilor cervicale care au în mod caracteristic un pH în jur de 7,0.)
4. *Demonstrarea microscopică a „celulelor-cheie“*. Celulele-cheie sunt celule epiteliale vaginale acoperite cu microorganisme cocobacilare. La examenul microscopic direct al preparatului obținut prin amestecul secrețiilor vaginale cu o soluție salină izotonă într-o proporție aproximativă de 1:1, celulele-cheie au un aspect granular și limite imprecise (figura 129-1). Alternativ, diagnosticul de laborator al vaginozei bacteriene se poate stabili pe baza detectării celulelor-cheie pe un frotiu al secreției vaginale, colorat Gram, din secrețiile vaginale. Lactobacilii predominanți în mod normal (bacili gram-pozitivi mari) sunt înlocuiți în majoritate sau complet de o bogăție de tipuri morfologice bacteriene constând în *G. vaginalis* și microorganisme anaerobe. Demonstrarea existenței multor „celule-cheie“

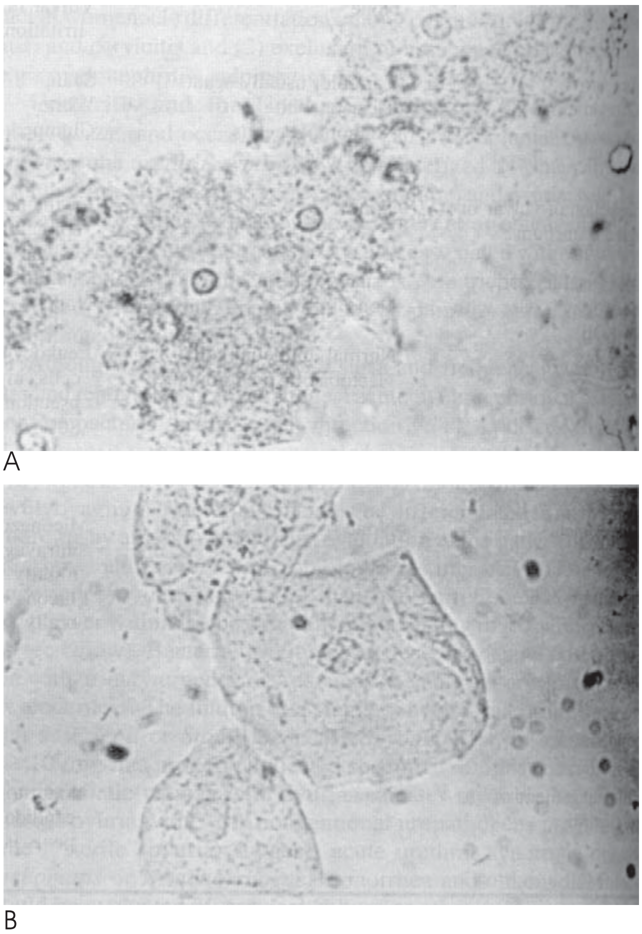


FIGURA 129-1 *A*. „Celule-cheie“ epiteliale vaginale. Observați aspectul granular datorat aderenței *G. vaginalis* precum și marginile celulare nedistincte (400x). *B*. Celule vaginale epiteliale normale. Marginile celulelor sunt distincte și lipsesc granulațiile.

la examenul microscopic direct și evidențierea prin colorația Gram a unei flore vaginale modificate caracteristic reprezintă criteriile cele mai sensibile, specifice și obiective pentru diagnosticul vaginozei bacteriene la femeile cu simptome și/sau semne ale acestei afecțiuni.

Încercările de a izola *G. vaginalis*, micoplasme genitale sau bacterii anaerobe au o utilitate scăzută în diagnosticul vaginozei bacteriene deoarece aceste microorganisme sunt componente ale florei vaginale la multe femei care nu au acest sindrom.

Regimul standard pentru tratamentul vaginozei bacteriene a fost metronidazolul (500 mg oral, de două ori pe zi, timp de 7 zile). Clindamicina (300 mg oral, de două ori pe zi, timp de 7 zile) este de asemenea eficientă, dar nu este preferată. Tratamentul intravaginal cu cremă ce conține clindamicină 2% [un aplicator complet (5 g conținând 100 mg clindamicină fosfat) în fiecare noapte, timp de 7 nopți] sau gel ce conține metronidazol 0,75% [un aplicator complet (5 g conținând 37,5 mg metronidazol) de două ori pe zi timp de 5 zile] este eficient, de asemenea, și nu produce reacții adverse sistemice. O doză unică de 2 g metronidazol oral poate fi utilizată, de asemenea, dar produce rate de recurență pe termen scurt ceva mai mari decât cele obținute prin regimul cu metronidazol, timp de 7 zile. Recurența pe termen lung (de ex., după câteva luni) este supărător de frecventă, iar frecvența sa nu este redusă de tratamentul cu metronidazol al partenerilor de sex masculin. Cu toate acestea, un partener sexual nou poate fi implicat ca un factor de risc pentru recurență.

Nu există date certe care să susțină folosirea preparatelor vaginale sau orale conținând specii de *Lactobacillus* în tratamentul și prevenirea recurențelor vaginozei bacteriene. Oricum, există puține, sau deloc, preparate comerciale disponibile cu lactobacili care să conțină tulpinile vaginale producătoare de peroxid de hidrogen, care aderă la epiteliul vaginal. Deoarece aderența poate fi câștigată prin colonizare eficientă, studiile cu astfel de izolate vor fi de interes.

Candidoza vulvo-vaginală Simptomul predominant în candidoza vulvo-vaginală este pruritul vulvar sau iritația. De obicei nu există un miros distinct iar simptomele de secreție vaginală nu sunt caracteristice. Sunt frecvente semne de eritem vulvar, edem și fisuri. Secreția vaginală este albă în mod obișnuit și redusă cantitativ, iar uneori ia formă de plăci albe, ca în candidoza orofaringiană sau aspect brânzos aderând slab de mucoasa vaginală. *Candida albicans* este răspunzătoare pentru cel puțin 80% din hifele izolate din vagin, în timp ce *Torulopsis glabrata* și alți fungi din specia *Candida* mai rar întâlniți se găsesc în restul de 20%. Majoritatea cazurilor de candidoză vulvo-vaginală rezultă probabil din dezvoltarea accentuată a tipurilor endogene de *C. albicans* care au colonizat vaginul sau tractul intestinal. Unii bărbați ale căror partenere au candidoză vulvo-vaginală dezvoltă o dermatită candidozică simptomatică a penisului.

Diagnosticul de candidoză vulvo-vaginală implică evidențierea fungilor prin examinarea microscopică a fluidului vaginal combinat cu ser fiziologic sau KOH 10% sau prin colorație Gram. Observarea pseudohifelor sau hifelor întărește diagnosticul de vaginită cu *C. albicans*. Leucocitele polimorfonucleare sunt deseori prezente. Examinarea microscopică este mai puțin sensibilă decât cultura, dar se corelează mai bine cu simptomele. Cultura reușește să detecteze *C. albicans* la unele femei cu simptome și semne de candidoză vulvo-vaginală în prezența unor rezultate negative la examinarea microscopică și detectează totodată colonizarea frecventă, concomitentă, la femeile fără astfel de simptome și semne. pH-ul secrețiilor vaginale este, de obicei, mai mic de 4,5 și nu apare nici un miros de amine când se amestecă secrețiile vaginale cu KOH 10%. Eroziunile vulvare superficiale sau fisurile din candidoza vulvo-vaginală trebuie diferențiate de manifestările din herpesul genital sau de alte cauze de ulcer genital.

În majoritatea cazurilor terapia pentru infecția vaginală cu *Candida* este indicată doar dacă pacienta este simptomatică sau are semne de vulvo-vaginită. Tratamentul uzual constă în administrarea intravaginală a oricăruia din cele câteva antibiotice imidazolice (de ex. miconazol sau clotrimazol) timp de 3-7 zile. Eliberarea fără prescripție medicală a unor astfel de preparate a redus costul îngrijirii și a făcut tratamentul mai avantajos pentru multe femei cu vulvo-vaginită fungică recurentă. Totuși, simptomele de vulvo-vaginită sunt nespecifice iar autotratarea presupuselor candidoze vulvo-vaginale poate întârzia detectarea și tratarea altor infecții mult mai serioase. De aceea, autotratarea trebuie limitată strict la femeile cu simptome clasice de prurit vulvar la care episoadele anterioare de vulvo-vaginită fungică au fost diagnosticate de un clinician cu experiență. Tratamentul cu o doză unică orală de fluconazol (150 mg) este de asemenea eficient, fiind preferat de mulți pacienți. Terapia orală prelungită sau periodică cu fluconazol sau ketoconazol poate fi indicată în cazuri severe sau cu recurențe foarte frecvente, sau pentru cele care nu răspund la terapia intravaginală sau la cea orală cu doză unică. Astfel de pacienți trebuie investigați pentru diabet sau infecție cu HIV, deși aceste boli sistemice reprezintă explicații neobișnuite pentru candidoza vulvo-vaginală recurentă. Tratamentul de rutină al partenerilor sexuali nu este indicat.

Cervicita mucopurulentă *Cervicita mucopurulentă* se referă la inflamarea epiteliului columnar și a stratului subepitelial al endocolului și a oricărui epiteliu columnar de contiguitate ce se află într-o poziție ectopică pe exocol. Cervicita mucopurulentă la femei poate fi considerată „partenerul tăcut“ al uretritei de la bărbați, fiind la fel de frecventă și determinată de aceiași agenți, dar mai dificil de recunoscut. Este cel mai frecvent sindrom major de BTS la femei, poate prevesti sau poate fi semn de BIP și – la femeile însărcinate – poate duce la complicații obstetricale. Cervicita mucopurulentă este determinată cel mai frecvent de *C. trachomatis* și uneori de *N. gonorrhoeae*; proporția relativă a cazurilor determinate de aceste două microorganisme depinde de prevalența lor în comunitate. Totuși, în Statele Unite, mai mult de jumătate din cazuri nu sunt asociate cu nici unul din aceste microorganisme și în mod curent rămân idiopatice. De obicei, sindromul poate fi diferențiat clinic de cervicita determinată de HSV, care produce leziuni ulcerative pe epiteliul scuamos stratificat al exocolului, la fel ca și pe epiteliul columnar.

Diagnosticul se face prin prelevarea secrețiilor mucopurulente galbene din ostiumul cervical sau prin observarea unui număr crescut de leucocite polimorfonucleare pe frotiul colorat Gram sau pe frotiul Papanicolau din mucusul endocervical. Ectopia cervicală edematoasă (vezi mai jos) și sângerarea endocervicală indusă de tamponarea ușoară sunt semne obișnuite cervicitei mucopurulente determinate de *C. trachomatis*. Trebuie observată culoarea mucusului cervical din endocol, recoltat pe un tampon alb; o culoare galbenă indică prezența leucocitelor polimorfonucleare. Mucusul trebuie întins *în strat subțire* pe o lamă pentru colorarea Gram. Prezența a 20-30 sau mai multe celule polimorfonucleare pe câmp microscopic 1000x în interiorul filamentelor de mucus cervical fără celule epiteliale scuamoase vaginale sau bacterii vaginale sugerează cervicita. Când probele endocervicale recoltate cu atenție sunt examinate de un personal cu experiență, colorația Gram a mucusului endocervical este de asemenea un test fără sensibilitate, dar cu destulă specificitate pentru gonoree; diplococii gram-negativi intracelulari indică infecția gonococică. Sunt, de asemenea, indicate efectuarea de culturi sau alte teste specifice și sensibile pentru *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis*.

De obicei, tratamentul trebuie administrat când diagnosticul clinic este stabilit – de ex., înaintea cunoașterii etiologiei. În situațiile în care atât gonoreea cât și infecția chlamidiană sunt frecvente, terapia trebuie să includă un regim cu doză unică eficace pentru gonoree, cum este cefixima (400 mg,

oral), urmată de doxiciclină (100 mg oral, de două ori pe zi, timp de o săptămână) sau azitromicină (1 g, oral, în doză unică). În situațiile în care gonoreea este mult mai puțin frecventă decât infecția chlamidiană, terapia inițială a cervicitei mucopurulente trebuie orientată să acopere numai infecția chlamidiană (de ex. regim cu azitromicină sau doxiciclină). Partenerii sexuali ai femeii cu cervicită mucopurulentă trebuie examinați și tratați cu un regim similar cu cel ales pentru femeie, cu excepția cazului în care rezultatele testelor pentru gonoree sau infecția chlamidiană la fiecare partener justifică o schimbare a terapiei.

Ectopia cervicală Cervicita trebuie diferențiată de *ectopia cervicală*, care este deseori greșit etichetată drept „eroziune cervicală". Ectopia reprezintă prezența unui epiteliu columnar unicelular gros care se extinde din endocol pe exocolul vizibil. În ectopie, ostiumul cervical poate să conțină mucus clar sau ușor opacifiat, dar de obicei nu există secreție galbenă mucopurulentă. Colposcopia evidențiază epiteliul intact, neulcerat. Ectopia există în mod normal în prima perioadă a adolescenței și regresează treptat, epiteliul columnar ectopic fiind înlocuit cu metaplazie scuamoasă. Folosirea contraceptivelor orale favorizează persistența sau reapariția ectopiei. Cauterizarea pentru eliminarea ectopiei nu este justificată. Ectopia poate face colul mai sensibil la infecția cu *N. gonorrhoeae* sau *C. trachomatis* prin expunerea unei arii mai mari de epiteliu columnar susceptibil. Mai mult, ectopia poate crește sensibilitatea la infecția cu HIV. Dacă survine cervicita mucopurulentă, aria de ectopie poate deveni edematoasă și fragilă. Edemul poate avea ca rezultat eversiunea ostiumului cu mărirea ariei aparente de ectopie.

BOALA INFLAMATORIE PELVINĂ Termenul BIP se referă la combinații variate de endometrită, salpingită și peritonită pelvină ce rezultă din ascensionarea infecției genitale care provine de obicei dintr-o cervicită mucopurulentă gonococică sau chlamidiană și/sau dintr-o vaginoză bacteriană. BIP afectează de obicei adolescentele și femeile tinere active sexual, cel puțin 90% din cazuri fiind dobândite pe cale sexuală. Deși uneori este severă clinic, cu peritonită evidentă sau abces tuboovarian (cum apare în prezent în special la femeile cu infecție HIV), majoritatea cazurilor de BIP acute sunt relativ ușoare sau chiar subclinice. Cu toate acestea, chiar formele subclinice de BIP pot totuși să aibă ca rezultat afectări severe ale trompelor, așa cum reiese din lipsa frecventă a istoricului de BIP diagnosticată clinic la femeile seropozitive pentru *Chlamydia*, cu infertilitate tubară sau sarcină ectopică. În consecință, clinicianul trebuie în mod obișnuit să ia în considerare o BIP în diagnosticul diferențial al durerilor abdominale ușoare sau chiar minore ale femeilor tinere. Această abordare reprezintă o schimbare în gândire, comparativ cu perioadele în care BIP era considerată probabilă numai la femeile cu sensibilitate anexială severă plus o creștere a temperaturii, a numărului de leucocite sau a vitezei de sedimentare a eritrocitelor.

Proporția cazurilor de BIP determinate de *N. gonorrhoeae* a scăzut în ultimul timp în majoritatea țărilor industrializate, tendință ce reflectă incidența în scădere a infecțiilor gonococice în general. *C. trachomatis* rămâne o cauză frecventă de BIP în multe situații. Totuși, în zone geografice în care organizațiile de menținere a sănătății au implementat teste screening pe scară largă pentru infecția chlamidiană printre tinerele femei active sexual, incidența BIP de origine chlamidiană a scăzut. Numeroși alți patogeni contribuie la BIP, inclusiv *M. hominis* și variați anaerobi existenți în flora vaginală din vaginoza bacteriană. BIP apare, cu frecvență în creștere, la o scurtă perioadă după implantarea unui dispozitiv intrauterin contraceptiv, iar endometrita poate rezulta în urma unui avort indus sau a nașterii (în special după operația cezariană). Date recente sugerează de asemenea că spălăturile vaginale sunt un factor de risc important pentru infecția pelvină ascendentă, probabil datorită faptului că această procedură determină depleția speciilor de *Lactobacillus* producătoare de hidrogen peroxid. Clinicienii nu trebuie să prescrie spălăturile vaginale (a căror eficiență nu a fost demonstrată în tratarea sau prevenirea nici unei afecțiuni) și trebuie să descurajeze cu hotărâre spălăturile pentru igiena genitală. BIP este discutată detaliat în capitolul 130.

Tabelul 129-4

Etiologia ulcerațiilor genitale în țările industrializate și în țările tropicale în curs de dezvoltare

Diagnostic	Procentul de cazuri: Țări industrializate	Procentul de cazuri: Țări tropicale în curs de dezvoltare
Herpes genital	50-70	0-30*
Sifilis	10-20	10-30
Șancru moale	0-10†	50-60
Limfogranulomatoză veneriană	< 1	0-5
Donovanoză	< 1	< 1‡
Altele/necunoscute	5-20	5-30

* Proporția de ulcerații genitale cauzate de HSV pare să fie în creștere ca și creșterea prevalenței infecției HIV în țările în curs de dezvoltare

† Proporția este foarte variabilă, depinzând de timp, loc și grupul populațional. Șancrul moale poate fi răspunzător pentru mai mult de 25% din cazuri, la populațiile cu BIP clinică, în anumite orașe din SUA, în perioada în care se înregistrează o creștere a numărului cazurilor de șancru moale

‡ Donovanoza este răspunzătoare pentru o proporție mai mare de cazuri în unele arii geografice (de ex. sudul Africii, vestul Australiei, Papua Noua Guinee și subcontinentul indian), decât în altele.

LEZIUNILE ULCERATIVE ALE ORGANELOR GENITALE Etiologia bolii ulcerative genitale nu a mai fost studiată sistematic în țările industrializate de mai mult de 20 ani, exceptând izbucniri recente ce au implicat sifilisul și șancrul moale din New Orleans, Louisiana și Jackson, Mississippi. Tabelul 129-4 aproximează diagnosticul diferențial al pacienților cu date clinice de BTS și, prin extensie, al persoanelor tinere active sexual, în alte situații clinice. Incidența și etiologia leziunilor ulcerative ale organelor genitale variază larg în diferite regiuni ale lumii. În Asia și Africa, ulcerațiile genitale sunt întâlnite la fel de frecvent ca și gonoreea în unele clinici de BTS; șancrul moale este cea mai frecventă cauză. Herpesul genital era considerat relativ rar, până când studiile serologice și testarea prin PCR a ulcerațiilor genitale au arătat că este frecvent, în special la persoanele infectate cu HIV. În țările vestice industrializate, ulcerațiile genitale sunt considerabil mai rare decât uretrita, cervicita mucopurulentă și vaginita; herpesul genital este cea mai frecventă cauză, iar șancrul moale este mai rar întâlnit. Sifilisul este cea de-a doua formă frecventă de ulcerație genitală ca răspândire în aproape toate zonele lumii, iar posibilitatea prezenței lui trebuie totdeauna exclusă. Limfogranulomatoza veneriană (LGV) și donovanoza (granulomul inghinal) sunt foarte rare în America de Nord și Europa, deși o izbucnire neobișnuită de LGV a apărut în Bahamas, în perioada anilor '80, în asociere cu uzul prizării cocainei și cu infecția HIV epidemică. Alte cauze de ulcerații genitale includ candidoza și condiloamele genitale traumatizate, ambele ușor de recunoscut. Traumatismul în sine este o cauză rară de ulcerație genitală, cu excepția cazului când există istoricul clar al unei lezări evidente însoțite de sângerare. Diagnosticul diferențial al ulcerațiilor genitale este bogat, existând alte afecțiuni mai frecvente la persoanele mai vârstnice, la cele cu risc scăzut pentru BTS și la cele care se prezintă cu leziuni datorate afectării genitale din dermatozele mai întinse ca suprafață, cum ar fi ulcerația mucoasei genitale din sindromul Stevens-Johnson.

Șancrul moale, sifilisul, herpesul genital și probabil toate cauzele de ulcerații genitale sporesc eficiența transmiterii

sexuale și a dobândirii HIV. Mai mult, ulcerațiile genitale, în special șancrul moale și sifilisul, sunt mai frecvente la populația urbană activă sexual, cu nivel socio-economic scăzut și rată înaltă a prostituției și consumului de droguri – factori de risc independenți pentru infecția HIV. În ultima perioadă a anilor '80, în Statele Unite, șancrul moale și sifilisul s-au răspândit la nivel epidemic în astfel de populații, deși aceste rate au scăzut rapid din 1990 până în 1995.

În țările industrializate, diagnosticul diferențial al ulcerațiilor genitale la pacienții tineri, activi sexual, include de obicei herpesul genital, sifilisul și șancrul moale; împreună, aceste infecții sunt responsabile, probabil, pentru mai mult de 90% din cazurile în care există ulcerații genitale discrete la pacienți fără dermatoze generalizate. Caracteristicile clinice sunt uneori definitorii (de ex. prezența veziculelor herpetice) iar corelarea lor cu datele epidemiologice poate de obicei să ghideze terapia inițială în așteptarea rezultatelor analizelor ulterioare. Cu toate acestea, majoritatea ulcerațiilor genitale nu pot fi diagnosticate cu certitudine pe baze clinice. Este axiomatic să excludem sifilisul în toate cazurile. Deși serologia pentru sifilis ar trebui să fie de rutină, aproximativ un sfert dintre pacienții cu sifilis primar nu prezentau încă seroconversie la prima prezentare pentru îngrijire medicală. Toate leziunile, cu excepția celor foarte caracteristice pentru infecția cu HSV, trebuie, deci, examinate în câmp întunecat sau supuse unui test de imunofluorescență directă pentru *Treponema pallidum*. Sunt disponibile medii selective îmbogățite pentru izolarea lui *Haemophilus ducreyi*. Utilizarea simultană de teste multiple PCR (de ex., pentru HSV, *T. pallidum* și *H. ducreyi*) și-a dovedit valoarea în studii recente ale ulcerațiilor genitale, identificând un agent etiologic în peste 95% din cazuri. Astfel de teste nu sunt încă disponibile în comerț.

Următoarele coordonate generale sunt recomandate pentru tratarea leziunilor ulcerative genitale.

Leziunile tipice din herpesul genital Un diagnostic clinic de herpes genital este justificat dacă sunt vizibile veziculele sau pustulele tipice sau dacă există ulcerații dureroase, în ciorchine, care au fost precedate de leziuni pustuloveziculoase. Aceste aspecte clinice sunt destul de caracteristice, iar confirmarea diagnosticului prin izolarea HSV sau detectarea imunochimică a virusului este opțională. Testul serologic pentru sifilis nu trebuie făcut numai în scop diagnostic ci și pentru că screeningul este indicat la toți pacienții cu o BTS nou diagnosticată.

Toate celelalte ulcerații genitale acute Aspectul leziunilor herpetice genitale este foarte variabil și – cu excepția cazurilor relativ clare descrise anterior – un test specific pentru HSV este indicat pentru a stabili diagnosticul. Ulcerațiile „nespecifice“ sau minore din punct de vedere clinic, pot fi manifestări mai frecvente în herpesul genital decât leziunile clasice pustuloveziculare. Trebuie încercată izolarea HSV prin cultură, identificarea imunochimică a antigenelor sau detectarea materialului genetic al HSV. Cultura sau testele de imunofluorescență directă permit serotiparea HSV, dacă acesta este depistat, în timp ce ELISA nu reușește acest lucru în mod curent. Teste serologice specifice de tip sunt disponibile pentru cercetare și sunt acum în curs de perfecționare pentru a ajuta la identificarea persoanelor seronegative pentru HSV-2, care vor putea beneficia de viitoarele vaccinuri. Testele serologice, disponibile în comerț, nu pot face, totuși, distincția între anticorpii celor două tipuri de HSV și sunt puțin utilizate (capitolul 184). Metodele citologice (preparatul Tzanck cu colorare Wright-Giemsa sau Papanicolau) pentru detectarea celulelor multinucleare infectate cu HSV sunt lipsite de sensibilitate, cu excepția cazurilor când sunt prezente vezicule intacte, și sunt rareori folositoare în diagnosticul bolii ulcerative genitale.

Trebuie tentată izolarea *H. ducreyi* dacă ulcerația genitală este dureroasă și nu este tipică pentru herpes, în special dacă se observă o limfadenopatie inghinală fluctuentă sau acoperită de eritem; dacă șancrul moale este prevalent în comunitate; dacă pacientul are un risc mare pentru șancrul moale (de ex. prin folosirea drogurilor injectabile sau prizarea cocainei ori prin prostituție); sau dacă pacientul a avut contacte sexuale recente, într-o zonă endemică pentru șancrul moale (de ex. o țară in curs de dezvoltare sau anumite orașe din America de Nord). Nodulii limfatici măriți și fluctuenți trebuie aspirați pentru efectuarea de culturi și colorații Gram în vederea detectării *H. ducreyi* și a bacteriilor piogene. Diagnosticul de sifilis trebuie exclus prin examinare în câmp întunecat și teste serologice, iar ultimele trebuie repetate 1-2 săptămâni mai târziu, dacă rezultatele sunt inițial negative și dacă alt diagnostic nu poate fi stabilit.

Leziunile tipice din sifilis Dacă leziunile sunt cât de cât sugestive pentru sifilis (de ex. nedureroase, insensibile, indurate), dacă există adenopatie inghinală fermă fără sensibilitate, sau dacă există motive epidemiologice pentru a suspecta sifilisul (de ex. expunere recentă), trebuie efectuată o examinare microscopică în câmp întunecat sau teste serologice rapide pentru sifilis. Dacă rezultatele sunt negative și dacă pacientul prezintă garanții în ceea ce privește urmărirea perseverentă și abstinența sexuală, trebuie executate încă două examinări microscopice în câmp întunecat, în zile succesive, înainte de începerea tratamentului, iar testele serologice trebuie repetate la 1, 2 și 6 săptămâni mai târziu. Imunofluorescența directă pentru *T. pallidum* este destul de sigură și trebuie folosită dacă examinarea în câmp întunecat de către un examinator experimentat este imposibilă.

Ulcerații genitale cronice Când ulcerațiile genitale persistă dincolo de evoluția normală a herpesului (2-3 săptămâni), a șancrului moale ori a sifilisului (mai mult de 6 săptămâni) și nu se rezolvă cu terapia antimicrobiană bazată pe sindrom, atunci – în completare la testele uzuale pentru herpes, sifilis și șancru moale – este indicată biopsia pentru a exclude donovanoza, carcinomul și alte dermatoze neveneriene. Trebuie făcut un test pentru infecția HIV din moment ce herpesul genital cronic, persistent, este frecvent în infecția HIV cu imunosupresie.

Tratamentul ulcerațiilor genitale Ideal, tratamentul pentru ulcerațiile genitale nu trebuie început până când diagnosticul nu este sigur. Oricum, tratamentul imediat bazat pe sindrom al ulcerațiilor genitale acute (după ce s-au recoltat toate probele necesare diagnosticului) este necesar uneori – de ex. când se crede că pacientul ar putea să nu revină la control sau să continue să fie activ sexual. În astfel de cazuri, tratamentul inițial trebuie, în general, să includă 2,4 milioane unități de benzatin penicilină G pentru un posibil sifilis primar. De asemenea, este indicată terapia empirică imediată pentru șancrul moale, dacă pacientul a fost expus infecției într-o zonă unde șancrul moale este endemic și în special dacă supurația ganglionilor regionali este evidentă sau pare iminentă. Terapia sistemică promptă cu acyclovir este indicată la pacienți cu episoade inițiale de herpes genital sau anorectal (capitolul 184). În fine, poate fi indicată terapia empirică antimicrobiană dacă ulcerațiile persistă și diagnosticul rămâne neclar după 1-2 săptămâni de observație și încercări repetate de a diagnostica herpesul, sifilisul și șancrul moale. Vaccinurile propuse contra HSV-2 sunt supuse unor controale clinice; o subunitate a vaccinului propus s-a dovedit recent ineficientă în prevenirea infecției cu HSV-2. Dacă unul din vaccinuri se va dovedi eficace în prevenirea herpesului genital, populațiile-țintă potențiale pentru imunizarea contra HSV-2 ar include partenerii neinfectați ai persoanelor cu herpes genital și, probabil, toate persoanele tinere, înaintea începerii activității sexuale. Vaccinurile propuse sunt, de asemenea, în curs de investigare asupra eficacității lor în moderarea evoluției herpesului genital recurent.

RECTITA, RECTOCOLITA, ENTEROCOLITA ȘI ENTERITA Rectita dobândită sexual sau inflamația limitată

la mucoasa rectală rezultă din inoculare rectală directă a unui patogen tipic BTS. În contrast, inflamaţia care se extinde de la rect la colon (rectocolită), cea care implică atât intestinul subţire cât şi pe cel gros (enterocolită) sau cea care implică numai intestinul subţire (enterită) poate rezulta din ingestia unui patogen intestinal tipic în timpul unui contact sexual ce implică o expunere fecal-orală. Durerea anorectală şi scurgerile rectale mucopurulente sau hemoragice sugerează rectita sau rectocolita. Rectita este frecvent asociată cu tenesme (determinând tentative frecvente de defecaţie, dar nu diaree propriu-zisă) şi cu constipaţie, în timp ce rectocolita şi enterocolita sunt asociate mai des cu diaree propriu-zisă. În toate aceste trei situaţii anoscopia evidenţiază de obicei exsudat mucos şi sângerare facil de indus din mucoasă (de ex. „testul lăcrimării" pozitiv), uneori cu peteşii sau ulceraţii ale mucoasei. Trebuie recoltate probe din exsudat pentru studii microbiologice şi coloraţie Gram. Sigmoidoscopia sau colonoscopia arată inflamaţia limitată la rect (în rectită) sau boala extinsă cel puţin la colonul sigmoidian (în rectocolită).

Majoritatea cazurilor de infecţii intestinale transmise sexual implicau în trecut bărbaţii homosexuali. Totuşi, după apariţia SIDA, s-a înregistrat o schimbare extraordinară a spectrului clinic şi etiologic al infecţiilor intestinale printre bărbaţii homosexuali. Numărul infecţiilor intestinale oportuniste a crescut rapid; multe astfel de infecţii sunt asociate cu simptome intestinale mai degrabă cronice, decât acute. În acelaşi timp, numărul cazurilor de infecţii intestinale transmise sexual, de obicei mai acute, cum vor fi descrise în continuare, a scăzut rapid de când comportamentul sexual cu risc crescut a devenit mai puţin frecvent în acest grup.

Majoritatea cazurilor de rectite infecţioase sunt datorate dobândirii *N. gonorrhoeae*, HSV sau *C. trachomatis* în timpul unui raport anorectal receptiv. Sifilisul primar şi secundar poate de asemenea produce leziuni anale sau anorectale, cu sau fără simptome. Rectita cauzată de *N. gonorrhoeae* sau tipurile obişnuite de *C. trachomatis* implică, în mod caracteristic, majoritatea mucoasei distale rectale şi criptele anale şi au evoluţie clinică uşoară, fără manifestări sistemice. În contrast, rectita primară produsă de HSV şi rectocolita produsă de tipurile de *C. trachomatis* care determină LGV produc de obicei durere anorectală severă şi deseori febră. Ulceraţiile perianale şi limfadenopatia inghinală, determinate cel mai frecvent de HSV, pot de asemenea să apară în LGV sau sifilis. În rectita primară herpetică este frecventă radiculopatia rădăcinii nervului sacral, manifestată deseori prin retenţie urinară, laxitatea sfincterului anal sau constipaţie. În LGV, biopsia vizualizează tipic abcese ale criptelor, granuloame şi celule gigante – trăsături ce pot fi similare cu cele ale bolii Chron. Sifilisul de asemenea poate produce granuloame rectale, de obicei în asociere cu infiltrate de plasmocite sau alte celule mononucleare.

Prezenţa diareei şi a meteorismului abdominal sau a crampelor dureroase fără simptome anorectale şi în asociere cu o anoscopie sau sigmoidoscopie cu aspect normal este compatibilă cu inflamaţia intestinului subţire (enterită) sau cu colita proximală. La bărbaţii homosexuali fără infecţie HIV, enterita este deseori pusă pe seama infecţiei cu *Giardia lamblia*. Rectocolita transmisă sexual este cel mai frecvent datorată speciilor *Campylobacter*, *Shigella* sau *Entamoeba histolytica*.

ARTRITA ACUTĂ Sindromul artrită-dermatită gonococică şi sindromul Reiter sunt printre cele mai frecvente forme de artrită acută la adulţii tineri activi sexual. Aceste două sindroame trebuie diferenţiate unul de celălalt, diferenţiate de alte forme de artrite infecţioase, de variatele boli asociate cu depunerea de complexe imune, de artrita indusă de cristale, de artrita reumatoidă acută şi de alte boli reumatice mai puţin obişnuite, cum este lupusul eritematos sistemic. Meningococemia, infecţia cu *Yersinia*, sarcoidoza şi sifilisul sunt alte cauze ocazionale de artrită acută la adulţii tineri.

Demonstrarea existenţei *N. gonorrhoeae* prin cultură sau prin metode specifice imunochimice în lichidul sinovial, sânge, leziuni cutanate sau lichid cefalorahidian, este diagnostică pentru infecţia gonococică diseminată (IGD). Artrita gonococică este foarte probabilă chiar când aceste teste nu reuşesc să detecteze microorganismul, dacă *N. gonorrhoeae* poate fi obţinut din localizarea mucoasă a infecţiei sau de la partenerul sexual al pacientului şi în prezenţa de leziunilor cutanate tipice pustulare sau hemoragice distribuite în special pe extremităţi. Cazurile suspectate şi confirmate de IGD trebuie tratate prompt cu antibiotice eficiente împotriva gonococilor sensibili şi a celor rezistenţi, cum este ceftriaxona (capitolul 150).

Sindromul Reiter survine într-o formă sporadică (aparent transmisă sexual) ce urmează de obicei unei infecţii chlamidiene şi într-o formă postdizenterică ce urmează de obicei infecţiei cu *Yersinia*, *Campylobacter* sau *Shigella*. Epidemii discrete ale ultimei forme sunt uneori dovedite (capitolul 317).

INFECŢIA CU VIRUSUL PAPILOMATOZEI UMANE ŞI CONDILOAMELE GENITALE Condiloamele genitale şi infecţia cu HPV au fost mult timp considerate stări inoportune dar benigne. Majoritatea condiloamelor genitale sunt determinate de tipurile 6 şi 11 de HPV, care sunt rar sau deloc asociate cu cancerele invazive. Totuşi, dovezi în curs de cercetare implică anumite tipuri de HPV – de ex. tipurile 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 55, 56 şi 58 – în dezvoltarea displaziei scuamoase de la moderată până la severă şi a cancerului evident de col, anus, vulvă, vagin şi penis. Astfel, infecţia cu HPV este recunoscută acum drept una din cele mai importante BTS. Numărul vizitelor la clinicieni datorită condiloamelor genitale a fost estimat la mai mult de 1,2 milioane anual în Statele Unite. Însă majoritatea infecţiilor HPV sunt subclinice, iar creşterea sensibilităţii mijloacelor de detecţie a HPV (de ex. reacţia de polimerizare în lanţ) arată că majoritatea femeilor şi bărbaţilor tineri activi sexual, întâlniţi în clinicile de BTS au infecţie genitală cu HPV, de obicei fără anomalii clinice vizibile. Un studiu recent printre femeile din mediul universitar, urmărite de la primul lor contact sexual până la primii doi sau trei parteneri sexuali, a sugerat că aproximativ jumătate au fost infectate cu HPV, multe cu tipurile de HPV oncogene. Infecţia genitală cu HPV a fost de cinci ori mai frecventă decât toate celelalte infecţii transmise combinat în această populaţie.

Tratamentul condiloamelor genitale externe simptomatice constă, în general, în crioterapie sau podofilină rezină (10-25% rezină în tinctură benzoică) administrate de personal auxiliar sau podofilotoxină (podofilox) administrată de pacient, care este disponibilă ca soluţie sau gel 0,5%. În circumstanţe speciale este utilizată intervenţia chirurgicală (de ex., excizia prin forfecare, electrodisecarea, vaporizarea cu laser). Totuşi, îndepărtarea chirurgicală nu vindecă infecţia subclinică a ţesuturilor adiacente. În consecinţă, primul scop al tratamentului condiloamelor genitale este cosmetic, iar terapia trebuie să fie conservatoare. Deşi condiloamele genitale nu au o putere de predicţie pentru displazia cervicală severă mai mare decât o au celelalte boli cu transmitere sexuală (din moment ce tipurile de HPV care determină de obicei condiloamele genitale nu sunt tipurile care determină displazie severă sau cancer invaziv), femeile cu orice BTS trebuie să efectueze screening citologic cervical de rutină. Aceste situaţii sunt prezentate detaliat în capitolul 190.

INFECŢIA CU VIRUSUL HEPATITIC B Transmiterea sexuală a infecţiei HBV (capitolul 295) a fost o problemă des întâlnită în rândul bărbaţilor homosexuali sau bisexuali, până la mijlocul anilor '80, iar contactul sexual între bărbaţi continuă să fie răspunzător pentru 5-10% din infecţiile HVB la adulţi, în Statele Unite. Aproximativ 25% din cazurile de hepatită B la adulţii din S.U.A. sunt atribuite curent transmiterii

heterosexuale, iar 30% folosirii comune a seringilor la cei ce folosesc droguri ilegale. Calea contaminării este necunoscută la 35-40% din cazuri, dar distribuția în funcție de vârstă și alte caracteristici comportamentale ar corespunde căii de transmitere sexuale. Hepatita B este singura BTS pentru care există un vaccin disponibil eficient, iar recomandările curente în Statele Unite includ vaccinarea universală atât a copiilor, cât și vaccinarea țintită a adolescenților din comunitățile cu risc crescut, a persoanelor cu parteneri sexuali multipli sau alte BTS, a partenerilor sexuali ai indivizilor cu hepatită B acută și a partenerilor sexuali seronegativi ai purtătorilor cronici de antigen de suprafață al hepatitei B.

VIRUSUL CITOMEGALIC VCM este purtat în sânge și ajunge în lichidul seminal și secrețiile cervicale; poate fi transmis prin expunere sexuală sau perinatal. Contactul sexual este modalitatea cea mai importantă de transmitere a VCM printre adulți, în multe zone chiar din țările industrializate. Printre femeile inițial seronegative prezente în clinicile de BTS, incidența anuală a seroconversiei este de 8-30%. VCM (capitolul 187) este printre cele mai frecvente cauze de anomalii congenitale în dezvoltarea sistemului nervos sau de morbiditate cu risc letal la pacienții cu imunodeficiență celulară avansată determinată de HIV, malignitate sau chimioterapie. Până când se va dezvolta un vaccin eficient, prevenirea transmiterii sexuale a infecției cu VCM va fi problematică.

VIRUSUL LIMFOTROP AL CELULELOR T UMANE HTLV-1 este transmis perinatal – în special prin alăptarea la sân – și parenteral – în special prin transfuzii de sânge; de asemenea, HTLV-1 este endemic, ca virus transmis sexual în zone din Caraibe, America Latină, Asia și Africa. HTLV-I (capitolul 192) este asociat cu leucemia cu celule T și paralizia tropicală spastică (mielopatie asociată cu HTLV-1), deși numai ultima a fost identificată după dobândirea virusului la vârsta adultă. HTLV-2 este depistat la mai mult de 15-20% din cei ce folosesc droguri injectabile în Statele Unite, la care pare să fie transmis pe cale parenterală, și este de asemenea întâlnit în unele triburi americane indigene. Consecințele clinice ale infecției cu acest virus nu au fost încă definite. Studii caz-control de mică amploare au implicat alte infecții transmise sexual ca factori de risc posibili pentru dobândirea pe cale sexuală a HTLV-1 și HTLV-2.

HERPES-VIRUSURI ASOCIATE SARCOMULUI KAPOSI (capitolul 187) Devreme în epoca SIDA, studii epidemiologice au sugerat că sarcomul Kaposi la persoanele infectate cu HIV s-ar datora unui agent diferit, transmisibil sexual. Mai recent, la bărbații homosexuali activi cu SIDA, au fost identificate în leziunile sarcomului Kaposi secvențe de ADN compatibile cu un virus din grupul herpes-gamma, nerecunoscut anterior. Acest virus herpetic asociat sarcomului Kaposi a fost asociat de atunci, în studii preliminare, cu limfoamele cavităților organismului și cu boala lui Castleman. Progresul rapid în cultivarea și caracterizarea acestui virus și dezvoltarea viitoare a testelor serologice specifice vor elucida, eventual, caracteristicile epidemiologice ale agentului și vor ajuta în a defini dacă și cum este implicat în patogenia sarcomului Kaposi și a altor afecțiuni.

PREVENIREA ȘI CONTROLUL BTS

Deși ratele tuturor BTS curabile au scăzut în Statele Unite în anii '90, toate celelalte țări industrializate, comparabile din punct de vedere al dezvoltării economice, au făcut progrese mai mari. De exemplu, în Suedia a fost eliminată virtual transmiterea gonoreei, sifilisului și șancrului moale și s-au obținut rate foarte scăzute în transmiterea HIV. Eliminarea sifilisului, ca boală endemică, poate fi un obiectiv plauzibil pe termen intermediar în Statele Unite, dar sunt necesare eforturi mult mai susținute în vederea prevenirii și controlului tuturor BTS.

Prevenirea și controlul BTS se sprijină pe reducerea riscului mediu de expunere sexuală, prin: (1) reducerea ratei medii de schimbare a partenerului, în toate grupurile populaționale; (2) reducerea eficienței transmiterii, prin încurajarea practicilor sexuale mai sigure, utilizarea prezervativelor în timpul actelor sexuale întâmplătoare sau comerciale, imunizarea contra hepatitei B și multe alte abordări; și (3) scurtarea perioadei de infectivitate a BTS, prin detectarea și tratarea lor curativă sau limitantă, din stadii precoce.

În fața fiecăreia din aceste trei abordări stau multe bariere. De exemplu, educația sexuală a copiilor și adulților tineri este împiedicată de tabu-ul ce înconjoară discuțiile despre sexualitate din Statele Unite. Opoziția în utilizarea școlii și a mass-mediei ca mijloace de educație sexuală contrastează cu utilizarea frecventă a mijloacelor mas media în răspândirea mesajelor sexuale explicite în programe și publicitate.

Clinicienii s-au concentrat, în mod tradițional, asupra detectării și tratării precoce a BTS curabile, pentru a reduce durata infectivității. Ei au, în general, relativ puțin antrenament, experiență și timp pentru a face recomandări asupra reducerii riscului, tratamentului contacților sexuali sau promovarea prezervativelor. Anumite constrângeri impuse asupra timpului disponibil și aspectului financiar prin metodele practice de îngrijire controlată pot să reducă în continuare eforturile de prevenire. Chiar eforturile clinicienilor de a depista și trata BTS pur și simplu, sunt sever limitate de câteva etape, așa cum se subliniază în figura 129-2. Așa cum este indicat în figură, îmbunătățirea detectării și tratării BTS depinde în parte de eforturile societății de a învăța persoanele tinere cum să recunoască simptomele de BTS și de a face o astfel de preocupare accesibilă, necostisitoare și acceptabilă, în special pentru tinerii pacienți pauperi, care au probabilitatea cea mai mare de a dobândi BTS. Clinicienii trebuie să-și dezvolte și să-și mențină abilitatea în recunoașterea simptomelor și semnelor de BTS și în tratament. Clinicianul care acordă îngrijire primară este responsabil „pentru cei 4C" din tratamentul cazurilor de BTS: asigurarea asupra *c*omplianței terapiei, planificarea tratării *c*ontacților, promovarea utilizării prezervativelor (*c*ondoms) și sfătuirea (*c*ounseling) asupra reducerii riscului. Mai mult, datorită faptului că mulți indivizi infectați nu dezvoltă nici un simptom sau nu reușesc să recunoască și să descrie simptomele, clinicienii trebuie să realizeze o apreciere a riscului

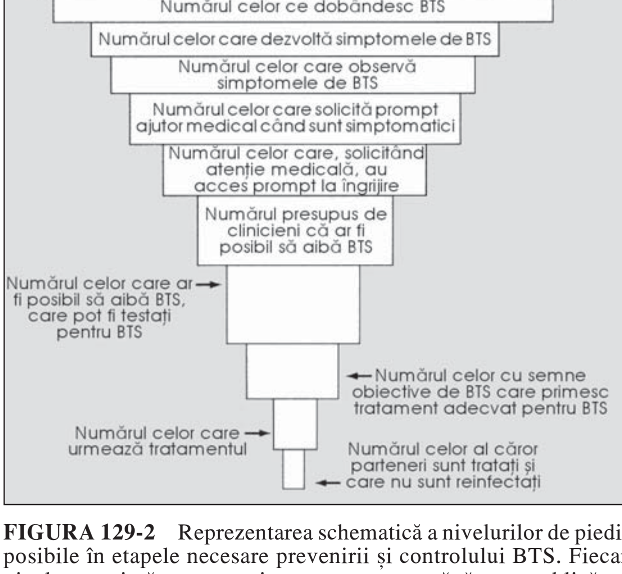


FIGURA 129-2 Reprezentarea schematică a nivelurilor de piedici posibile în etapele necesare prevenirii și controlului BTS. Fiecare nivel reprezintă un punct important pentru sănătatea publică sau pentru intervenția clinică. *(Adaptată după Waller și Piot și după „Model de alocare a resurselor pentru planificarea sănătății publice – un studiu-caz despre controlul tuberculozei", un supliment la volumul 84 al Buletinului Organizației Mondiale a Sănătății, 1973.)*

pentru adolescenți și adulții tineri și trebuie să utilizeze informațiile obținute din cercetări selective asupra BTS, să interpreteze simptomele și semnele și să identifice indivizii care au nevoie să fie sfătuiți.

Testele screening pentru gonoree, infecția chlamidiană și HIV, ca și citologia cervicală, trebuie să fie utilizate la populația cu risc din Statele Unite, în acord cu „Coordonatele obligatorii din grija serviciilor preventive“ din S.U.A. Cu câteva excepții, femeile active sexual, între 14-20 ani, trebuie testate pentru *C. trachomatis* ori de câte ori se prezintă pentru îngrijire medicală (cel puțin o dată pe an), neluând în considerare comportamentul lor sexual, care poate sau nu să le supună unui risc; femeile mai în vârstă trebuie testate dacă au mai mult de un singur partener sexual, dacă au început o relație sexuală nouă de la testul anterior sau dacă au altă BTS diagnosticată. În alte țări și în câteva localități din Statele Unite, testele screening selective pentru infecția cu *C. trachomatis*, larg răspândite printre tinerele femei, au fost asociate cu o scădere de 50-60% a prevalenței infecției chlamidiene; așa cum s-a descris mai sus, astfel de teste screening protejează femeile de BIP. Bărbații tineri activi sexual pot fi de asemenea testați pentru infecția uretrală cu *C. trachomatis*. Deși nu au fost încă publicate criterii screening selective definitive, testele de amplificare genetică bazate pe detectarea sensibilă în urină, permit extinderea testelor screening la bărbați, la adolescenții de sex masculin și la femei, în situațiile în care examinarea pelvină nu e planificată sau nu poate fi realizată din punct de vedere practic.

Deși gonoreea este semnificativ mai puțin frecventă decât infecția chlamidiană, unele persoane trebuie încă să fie testate de rutină, incluzând femeile și adolescentele care vin la clinicile de BTS precum și adolescenții activi sexual și femeile din mediile paupere în situațiile cu abuz de substanțe sau din ariile cu prevalență crescută a gonoreei. În centrele de îngrijire primară testarea screening de rutină pentru uretrita gonococică, la bărbații asimptomatici, este de obicei fără rezultat.Totuși, dacă testele de amplificare genetică pentru *N. gonorrhoeae* vor fi disponibile la un preț suficient de scăzut, combinarea cu testarea pentru *C. trachomatis* într-o singură analiză, poate facilita prevenirea și controlul ambelor infecții la populațiile cu riscul cel mai mare.

Toți pacienții cu BTS sau cu risc crecut pentru BTS și toate femeile însărcinate trebuie încurajați să realizeze de rutină testări serologice pentru sifilis și infecția HIV, cu o consiliere adecvată înainte și după testare. În centrele de îngrijire primară, o astfel de consiliere este de obicei directă și poate prezenta oportunități pentru unele sfaturi suplimentare de reducere a riscului. Testele serologice pentru sifilis și infecția HIV nu sunt cerute în mod curent pentru utilizarea de rutină premaritală. Testarea serologică de preimunizare cu anticorpi anti HBV este indicată la pesoanele nevaccinate care sunt cunoscute cu risc crescut, cum sunt bărbații homosexuali activi și utilizatorii de droguri intravenoase. Totuși, la majoritatea persoanelor tinere este mai eficientă din punct de vedere al costului vaccinarea contra HBV, fără screening serologic.

Sintetizând, clinicienii și agențiile de sănătate publică își împart responsabilitatea prevenirii și controlului BTS, inclusiv a infecției HIV, și e posibil ca, în era îngrijirii controlate, rolul clinicienilor care acordă îngrijirea primară să devină din ce în ce mai important în prevenire, ca și în diagnostic și tratament.

BIBLIOGRAFIE

GENERALITĂȚI

ANDERSON RM, MAY R: *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. New York, Oxford Univ Press, 1991

BOEKELOO BO et al: Frequency and thoroughness of STD/HIV risk assessment by physicians in a high-risk metropolitan area. Am J Public Health 81:1645, 1991

BRANDT AM: *No Magic Bullet: A Social History of Venereal Disease in the United States Since 1890*, 2d ed. New York, Oxford Univ Press, 1989

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: 1993 sexually transmitted disease treatment guidelines. Morb Mort Week Rep 42(RR-14):1, 1993

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Update: Barrier protections against HIV infection and other sexually transmitted diseases. Morb Mort Week Rep 42:589, 1993

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: *Sexually Transmitted Disease Surveillance, 1994*. Atlanta, U.S. Public Health Service, 1995

Drugs for sexually transmitted diseases. Med Lett Drugs Ther 37:117, 1995

EBRAHIM SH et al: Mortality related to sexually transmitted diseases in women, US, 1973-1992. Am J Public Health, 1997

HANDSFIELD HH: *Color Atlas and Synopsis of Sexually Transmitted Diseases*. New York, McGraw-Hill, 1992

HOLMES KK: Human ecology and behavior and sexually transmitted bacterial infections. Proc Natl Acad Sci USA 91:2448, 1994

HOLMES KK et al (eds): *Sexually Transmitted Diseases*, 3d ed. New York, McGraw-Hill, 1997

LAUMANN EO et al: *The Social Organization of Sexuality: Sexual Practices in the United States*. Chicago, Univ of Chicago Press, 1994

LEE HH et al: Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* genitourinary infection in women by ligase chain reaction assay of urine. Lancet 345:213, 1995

MORSE SA et al: *Atlas of Sexually Transmitted Diseases*, 2d ed. Baltimore, Mosby-Wolfe, 1996

ORIEL JD: *The Scars of Venus: A History of Venereology*. London, Springer-Verlag, 1994

ROSS PE, LANDIS SE: Development and evaluation of a sexual history-taking curriculum for first- and second-year family practice residents. Fam Med 26:293, 1994

SMITH KR et al: Evaluation of ligase chain reaction for use with urine for identification of *Neisseria gonorrhoeae* in females attending a sexually transmitted disease clinic. J Clin Microbiol 33:455, 1995

WASSERHEIT JN: Effect of changes in human ecology and behavior on patterns of sexually transmitted diseases, including human immunodeficiency virus infection. Proc Natl Acad Sci USA 91:2430, 1994

URETRITELE LA BĂRBAȚI

BOWIE WR et al: Etiology of nongonococcal urethritis. Evidence for *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum*. J Clin Invest 59:735, 1977

KRIEGER JN et al: Clinical manifestations of trichomoniasis in men. Ann Intern Med 118:844, 1993

MARTIN DH, BOWIE WR: Urethritis in males, in *Sexually Transmitted Diseases*, 3d ed, KK Holmes et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1997, Chap 60

MARTIN DH, BOWIE WR et al: A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. N Engl J Med 327:921, 1992

SHAFER MA et al: Urinary leukocyte esterase screening test for asymptomatic chlamydial and gonococcal infection in males. JAMA 262:2562, 1989

STAMM WE et al: Azithromycin for empirical treatment of the nongonococcal urethritis syndrome in men: A randomized double-blind study. JAMA 274:545, 1995

TAYLOR-ROBINSON D: The history and role of *Mycoplasma genitalium* in sexually transmitted diseases. The Harrison Lecture, Genitourin Med 71:1, 1995

EPIDIDIMITE

BERGER RE: Epididymitis, in *Sexually Transmitted Diseases*, 3d ed, KK Holmes et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1997, Chap 61

SINDROM URETRAL

STAMM WE, HOOTON TM: Management of urinary tract infections in adults. N Engl J Med 329:1328, 1993

INFECȚII VAGINALE

ESCHENBACH DA et al: Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol 158:819, 1988

HAUTH JC et al: Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. N Engl J Med 333:1732, 1995

HAWES SE et al: Hydrogen peroxide-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections. J Infect Dis 174:1058, 1996

HILLIER SL et al: The relationship of hydrogen peroxide-producing lactobacilli to bacterial vaginosis and genital microflora in pregnant women. Obstet Gynecol 79:369, 1992

HILLIER SL et al: Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. N Engl J Med 333:1737, 1995

WOLNER-HANSSEN P et al: Clinical manifestations of vaginal trichomoniasis. JAMA 261:571, 1989

CERVICITE MUCOPURULENTE

BRUNHAM RC et al: Mucopurulent cervicitis–the ignored counterpart in women of urethritis in men. N Engl J Med 311:1, 1984

ULCERE GENITALE

COREY L: The current trends in genital herpes: Progress in prevention. Sex Transm Dis 21(Suppl 2):S38, 1994

KOUTSKY LA et al: Underdiagnosis of genital herpes by current clinical and viral isolation procedures. N Engl J Med 326:1533, 1992

ORLE KA et al: Simultaneous PCR detection of *Haemophilus ducreyi, Treponema pallidum,* and herpes simplex virus types 1 and 2 from genital ulcers. J Clin Microbiol 34:49, 1996

WALD A et al: Virologic characteristics of subclinical and symptomatic genital herpes infections. N Engl J Med 333:770, 1995

PROCTITE, PROCTOCOLITE, ENTEROCOLITE ȘI ENTERITE

QUINN TC et al: The polymicrobial etiology of intestinal infections in homosexual men. N Engl J Med 309:576, 1983

ARTRITE

RICE P, HANDSFIELD HH: Arthropathies, in *Sexually Transmitted Diseases*, 3d ed, KK Holmes et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1997, Chap 68

BOALA PELVINĂ INFLAMATORIE

HILLIER SL et al: Role of bacterial vaginosis-associated microorganisms in endometritis. Am J Obstet Gynecol 175:435, 1996

SCHOLES D et al: Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. N Engl J Med 334:1362, 1996

SOPER DE: Diagnosis and laparoscopic grading of acute salpingitis. Am J Obstet Gynecol 164:1370, 1991

PAPILOMAVIRUSUL UMAN/PAPILOMATOZA

BAKEN LA et al: Genital human papillomavirus infection among male and female sex partners: Prevalence and type-specific concordance. J Infect Dis 171:429, 1995

KOUTSKY LA et al: A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. N Engl J Med 327:1272, 1992

VIRUSUL HEPATITIC B, VIRUSUL CITOMEGALIC ȘI VIRUSUL LIMFOTROP AL CELULELOR T UMANE (HTLV) I ȘI II

COLLIER AC et al: Cytomegalovirus infection in women attending a sexually transmitted disease clinic. J Infect Dis 162:46, 1990

GOTUZZO E et al: HTLV-I infection among female sex workers in Peru. J Infect Dis 169:754, 1994

MARGOLIS HS et al: Hepatitis B: Evolving epidemiology and implications for control. Semin Liver Dis 11(2):84, 1991

MARGOLIS HS et al: Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. An economic analysis of current recommendations. JAMA 274:1201, 1995

PROFILAXIA ȘI CONTROLUL BOLILOR CU TRANSMITERE SEXUALĂ

GROSSKURTH H et al: Impact of improved treatment of sexually transmitted diseases on HIV infection in rural Tanzania: Randomised controlled trial. Lancet 346:530, 1995

INSTITUTE OF MEDICINE: *The Hidden Epidemic: Confronting Sexually Transmitted Diseases*, TR Eng and WT Butler (eds). Washington, DC, National Academy Press, 1997

OXMAN GL, DOYLE L: A comparison of the case finding effectiveness and average costs of screening and partner notification. Sex Transm Dis 23:51, 1996

US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE: *Guide to Clinical Preventive Services*, 2d ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1996

WALLER HT, PIOT MA: The use of an epidemiologic model for estimating the effectiveness of tuberculosis control measures. Bull World Health Org 41:75, 1969; 43:1, 1970

130 BOALA INFLAMATORIE PELVINĂ

King K. Holmes

DEFINIȚIE Termenul de *boală inflamatorie pelvină* (BIP) se referă de obicei la infecția ascendentă a endometrului și/sau a trompelor uterine. Infecția intrauterină poate fi primară (survenind spontan și de obicei transmisă sexual) sau secundară, după o procedură chirurgicală invazivă intrauterină (de ex. dilatație și chiuretaj, întreruperea unei sarcini, implantarea unui dispozitiv intrauterin sau histerosalpingografie) sau după o naștere. Endometrita și endomiometrita sunt deosebit de frecvente după nașterea prin cezariană.

BIP este rar întâlnită în timpul sarcinii propriu-zise. Joncțiunea utero-tubară se închide din a șaptea săptămână de sarcină, iar chorioamnionul se apropie de ostiumul endocervical închizând cavitatea uterină, între a douăsprezecea și a cincisprezecea săptămână de gestație. Ca o consecință, infecția intrauterină ascendentă înainte de a douăsprezecea săptămână de gestație, poate fi asociată (atât cauză cât și efect) cu endometrita și avortul spontan, în timp ce infecția ascendentă, după a douăsprezecea săptămână, poate fi asociată cu chorioamniotita. Rareori, infecția se poate extinde secundar la organele pelvine, de la focarele de inflamație adiacente (cum sunt apendicita, ileita regională sau diverticulita), ca rezultat al diseminării hematogene (de ex., ca în tuberculoză) sau ca o complicație rară a anumitor boli tropicale (cum este schistosomiaza).

BIP ce survin spontan pot fi împărțite în două tipuri: cronice și acute. BIP cronică determinată de tuberculoză a devenit rară în țările industrializate. Totuși, BIP subacută sau cronică determinată de infecția cronică cu *Chlamydia trachomatis* se pare că este frecventă.

BIP este termenul cel mai frecvent folosit astăzi cu referire la cazurile acute de infecție ascendentă de la col sau vagin, ce survin spontan. Diagnosticul clinic de BIP este imprecis. Folosirea biopsiei endometriale împreună cu laparoscopia oferă dovada unei evoluții continue, de la cervicită izolată la endometrită, apoi salpingită, peritonită pelvină și în final la peritonită generalizată, perihepatită sau abces pelvin. În acest capitol termenul de *BIP* se referă la sindromul clinic ce include fiecare din aceste situații, iar termenul de *salpingită* este restrâns la cazurile cu inflamația trompelor uterine vizualizată sau confirmată histologic. Diferențierea între endometrită și salpingită poate fi importantă deoarece sechelele pe termen lung sunt frecvente după salpingită. Aceste sechele includ sterilitatea datorată ocluziei tubare bilaterale, aderențele peritubare, sarcini ectopice datorate afectării tubare fără ocluzie, durerea pelvină cronică și BIP recurentă.

ETIOLOGIE Etiologia BIP pare să varieze mult în diferite studii din motive legate de selecția pacienților, de prevalența patogenilor implicați în bolile cu transmitere sexuală (BTS) la momentul și locul realizării studiului și de metodologie. Așa cum este rezumat în tabelul 130-1, agenții cel mai frecvent implicați în BIP acute îi includ pe cei care sunt cauză primară de cervicită (*Neisseria gonorrhoeae* și *C. trachomatis*) și pe cei care pot fi considerați componenți normali ai florei vaginale.

Din 1980 până în 1990, *N. gonorrhoeae* și/sau *C. trachomatis* au fost evidențiați la 65% dintre femeile cu diagnosticul clinic de BIP la Spitalul General din San Francisco și la 85% din pacientele cu salpingită sau endometrită diagnosticate în Seattle; în ambele studii, gonoreea a fost aproape de două ori mai frecventă decât infecția chlamidiană, iar infecția dublă a fost frecventă. Totuși, în țările scandinave unde infecția gonococică este ținută sub control mult mai bine, infecția endocervicală

Tabelul 130-1

Microorganismele cervicale și vaginale cel mai frecvent implicate în BIP acute

Agenți patogeni cervicali	**Componenți din flora vaginală**
Neisseria gonorrhoeae	Bacterii anaerobe
Chlamidia trachomatis	Specii de *Prevotella*, *Peptostreptococcis*, specii de *Mobiluncus*, *Actinomyces*
	Bacterii facultative
	Enterobacteriacee, *Haemophilus influenzae*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus* grup B
	Micoplasme
	Mycoplasma hominis, *Ureaplasma urealyticum*

gonococică a fost depistată într-o proporție în scădere la femeile cu BIP în ultimul deceniu, în timp ce infecția chlamidiană rămâne mai frecventă la acest grup. În general, BIP este mai frecvent asociată cu gonoreea acolo unde există o incidență înaltă a gonoreei, de exemplu în țările în curs de dezvoltare și la populația săracă din orașe, în țările dezvoltate. În diferite studii asupra femeilor cu BIP, mai mult de două treimi din cele cu culturi endocervicale pozitive pentru *N. gonorrhoeae* au avut, de asemenea, culturile endometriale, peritoneale sau tubare pozitive pentru acest microorganism. În mod similar, studii asupra femeilor cu BIP dovedită au arătat că *C. trachomatis* poate fi evidențiată prin cultură sau imunofluorescență în endometru sau trompe la majoritatea celor care aveau infecție chlamidiană endocervicală.

Microorganismele anaerobe și facultativ anaerobe (în special speciile de *Prevotella*, peptostreptococii, *Escherichia coli* și streptococii de grup B), precum și micoplasmele genitale, au fost izolate din probe obținute prin laparoscopie din lichidul peritoneal sau trompele uterine la o proporție variabilă – tipic o pătrime până la o treime – din femeile cu BIP studiate în Statele Unite. Aceste microorganisme vaginale pot exista în asociere cu infecția chlamidiană sau gonococică, ca și în absența unei astfel de infecții. Importanța microorganismelor vaginale în salpingită a fost probabil supraestimată în studiile bazate pe culturi efectuate pe mostre obținute prin culdocenteză sau aspirație endometrială, proceduri în care este posibilă contaminarea mostrei aspirate cu componenți din flora vaginală. Totuși, mostrele obținute prin laparoscopie conțineau, de asemenea, specii anaerobe și facultativ anaerobe la unele paciente cu BIP. Este foarte dificil să se determine etiologia microbiană exactă la pacientele cu BIP datorită frecvenței infecțiilor mixte, dificultății de a obține mostre chiar din trompele uterine și complexității tehnicilor microbiologice necesare pentru detectarea variaților agenți patogeni obscuri implicați.

În general, primele episoade de BIP acute sunt foarte probabil cauzate de *N. gonorrhoeae* și/sau *C. trachomatis*. Acești patogeni transmiși sexual sunt oarecum mai puțin frecvent implicați în crizele recurente de BIP acute, în episoadele care survin la femeile care folosesc dispozitive intrauterine (DIU) și în episoadele precipitate de proceduri invazive intrauterine, diagnostice sau terapeutice, care sunt deseori asociate cu infecția ascendentă produsă de anumiți componenți ai florei vaginale endogene.

EPIDEMIOLOGIE S-a estimat că în Statele Unite, la mijlocul anilor '70, au apărut aproximativ 850.000 de cazuri de BIP, anual. BIP nu este o boală ce trebuie raportată în Statele Unite; urmărirea medicilor cu cabinete private și a externărilor din spitale sugerează că incidența BIP a crescut de la jumătatea anilor '60 până la jumătatea anilor '70 și apoi se pare că a scăzut. Spitalizarea pentru BIP acute a scăzut cu regularitate din 1982 până în 1993, dar vizitele la cabinetele medicale au rămas constante în această perioadă.

BIP acute sunt aproape exclusiv boli ale femeilor active sexual. Factorii de risc importanți includ antecedente de salpingită, istoric recent de spălături vaginale și folosirea de dispozitive intrauterine (DIU), în special a scutului Dalkon. În majoritatea studiilor, riscul relativ de BIP printre femeile care folosesc DIU a fost mai mare la nulipare decât la femeile care au născut și a fost cel mai ridicat în timpul primelor luni după inserția DIU. Riscul crescut de BIP printre femeile care folosesc DIU apare îndeosebi printre cele cu mai mulți parteneri sexuali. Pe de altă parte, femeile care folosesc contraceptive orale par să aibă un risc scăzut de BIP. Metodele contraceptive de tip barieră fac de asemenea BIP mai puțin probabilă prin scăderea riscului pentru infecția chlamidiană sau gonococică. Sterilizarea tubară reduce (dar nu elimină complet) riscul de salpingită prin prevenirea diseminării intraluminale a infecției în trompe.

PATOGENIE Factorii presupuși a contribui la răspândirea ascendentă, intracanaliculară, a gonococilor și chlamidiilor de la endocol la endometru și endosalpinx includ mucusul cervical controlat de estrogeni (subțire), atașarea de sperma care migrează în sus în trompe, folosirea dispozitivelor intrauterine, spălăturile vaginale și menstruația. Episodul simptomatic de BIP asociată cu *N. gonorrhoeae* sau cu *Chlamydia trachomatis* survine deseori în timpul sau la scurt timp după perioada menstruală. În culturile pe trompele uterine in vitro, gonococii se atașează de suprafața celulelor columnare secretorii (dar nu și de celulele ciliate) ale endosalpinxului. Pilii gonococici și probabil alte proteine de suprafață sunt importanți în această atașare. Gonococii sunt apoi captați în celulele secretorii prin endocitoză. Ei trec prin aceste celule – și probabil printre ele – și sunt expulzați prin polul bazal al celulelor în țesutul conjunctiv submucos. Mișcarea ciliară încetează, iar apoi celulele ciliate, deși nu sunt invadate direct de gonococi, sunt îndepărtate de pe mucoasă – factor ce poate face trompele mai susceptibile la suprainfecția cu alte microorganisme. Este neclar dacă această pierdere a celulelor ciliate este ireversibilă in vivo. Endotoxina gonococică și peptidoglicanul, precum și anumite citokine, par responsabile de aceste efecte citotoxice. Gonococii asociați cu BIP au fost semnificativ mai puțin susceptibili la penicilină și este puțin probabil să aparțină auxotipului Arg-Hyx-Ura, spre deosebire de tipurile care determină gonoreea necomplicată.

C. trachomatis infectează, de asemenea, celulele columnare ale trompelor uterine, dar produce leziuni mai mici în cultura de organ, poate datorită faptului că răspunsul gazdei este mai important decât efectul toxic direct al produșilor bacterieni în patogenia salpingitei chlamidiene. În cervicita mucopurulentă chlamidiană (CMP), biopsia cervicală arată incluziuni ce conțin *Chlamydia* în interiorul celulelor columnare; infiltrarea epiteliului columnar de către neutrofile; infiltrare submucoasă și stromală cu plasmocite, limfocite, histiocite și neutrofile; agregate limfoide conținând limfocite transformate. Biopsia endometrială de rutină de la femei cu CMP chlamidiană evidențiază endometrită la aproape jumătate din cazuri. Deși endometrita detectată pe această cale este asociată uneori cu sensibilitate uterină, sângerări menstruale anormale și leucocitoză, simptomele de dureri abdominale și febră, precum și semnele de sensibilitate anexială lipsesc de obicei, acest aspect subliniază natura subclinică sau manifestările clinice minime ale multor cazuri de infecție chlamidiană de tract genital superior. Nu se știe ce proporție din pacientele cu endometrită au și salpingită, din moment ce laparoscopia nu a fost efectuată datorită absenței unor semne și simptome mai sugestive de salpingită. Totuși, dintre femeile cu CMP chlamidiană care au astfel de semne și simptome, marea majoritate a celor la care se efectuează biopsie endometrială și laparoscopie au atât endometrită, cât și salpingită. Incluziunile chlamidiene sunt evidențiate prin imunofluorescență directă în celulele epiteliului columnar al endometrului și endosalpinxului. La biopsia endometrială se observă de obicei neutrofile care infiltrează epiteliul și plasmocite care infiltrează stroma, trăsături ce pot exista și în endometrita gonococică, dar nu în endometrul

neinfectat. Alte modificări inflamatorii analoage celor văzute la nivelul colului se găsesc și în endometrul cu infecție chlamidiană. Inocularea experimentală a trompelor uterine la primatele inferioare produce o salpingită acută medie cu pierdere ciliară, care este tranzitorie și reversibilă. Totuși, dacă inocularea tubară experimentală este precedată de inoculări repetate ale trompelor uterine sau colului, rezultă o salpingită mai intensă care progresează spre cicatrici peritubare. Aceasta sugerează că la nivelul tractului genital feminin, ca și la nivelul ochiului, expunerea repetată la *C. trachomatis* are ca rezultat inflamație și afectare tisulară foarte intensă.

Patogenia BIP atribuite micoplasmelor sau altor microorganisme vaginale anaerobe sau facultativ anaerobe este mai puțin studiată. Este posibil ca alte microorganisme vaginale implicate în BIP să producă deseori infecție tubară la femeile ale căror trompe au fost deja afectate de un patogen transmis în special sexual (de ex. *N. gonorrhoeae* sau *C. trachomatis*). Microorganismele vaginale implicate în BIP se găsesc în vagin mai frecvent și în concentrații mai mari în vaginoza bacteriană și există dovezi epidemiologice că vaginoza bacteriană însăși este un factor predispozant pentru BIP (așa cum igiena orală deficitară este factor de risc în pneumonia de aspirație).

Anumiți alți factori iatrogeni, cum sunt dilatația și chiuretajul sau cezariana, cresc riscul de BIP la femeile cu infecție endocervicală gonococică sau chlamidiană. Date recente arată că printre femeile ce suportă o operație cezariană, prezența vaginozei bacteriene crește riscul de endometrită postpartum.

MANIFESTĂRI CLINICE **Salpingita tuberculoasă** Spre deosebire de salpingita netuberculoasă, tuberculoza genitală survine deseori la femeile mai în vârstă, dintre care aproape jumătate sunt în post-menopauză. Într-un studiu extins de cazuri în Suedia, 38% din femeile cu salpingită tuberculoasă avuseseră anterior diagnosticată tuberculoza. Cele mai frecvente simptome manifestate au fost sângerarea vaginală anormală, durerea (inclusiv dismenoreea) și infertilitatea. Majoritatea acestor femei erau normale la examinarea bimanuală a pelvisului, deși aproximativ un sfert aveau mase tumorale anexiale. Cea mai obișnuită metodă de diagnostic a fost biopsia endometrială, care evidenția granuloame tuberculoase, deseori asociate cu culturi pozitive.

Salpingita netuberculoasă Evoluția clasică a simptomelor de salpingită netuberculoasă merge de la scurgeri vaginale mucopurulente determinate de cervicită, spre dureri abdominale pe linia mediană și sângerări vaginale anormale determinate de endometrită, urmate de dureri bilaterale abdominale joase și pelvine determinate de salpingită, cu greață, vomă și sensibilitate abdominală crescută determinată de peritonită. Unele paciente au dureri abdominale difuze produse de peritonita generalizată sau durere de tip pleural în hipocondrul drept datorată perihepatitei. Modul de evoluție a simptomelor variază de la pacient la pacient și este dependent, de asemenea, de etiologia BIP.

Debutul de BIP asociată cu DIU este tipic progresiv și poate fi precedat de scurgeri vaginale urât mirositoare, caracteristice vaginozei bacteriene. Debutul de BIP gonococică a fost mai brutal decât cel de BIP chlamidiană în unele studii, dar nu în toate, iar BIP datorată oricăreia dintre etiologii a apărut, de obicei, în prima jumătate a ciclului menstrual.

Durerea abdominală în salpingita netuberculoasă este descrisă de obicei ca fiind surdă sau difuză. În unele cazuri, durerea lipsește sau este atipică, iar modificările active inflamatorii sunt descoperite în cursul unei evaluări sau proceduri fără legătură cu această afecțiune, cum ar fi ligatura tubară sau evaluarea laparoscopică pentru infertilitate. Sângerarea uterină anormală precedă sau coincide cu episodul dureros la aproximativ 40% din femeile cu BIP, simptomele de uretrită (disuria) survin la 20%, iar simptomele de rectită (durere anorectală, tenesme și scurgeri sau sângerări rectale) sunt observate ocazional la cele cu infecție gonococică sau chlamidiană.

Examinarea cu speculul evidențiază cervicita mucopurulentă la majoritatea femeilor cu BIP gonococică sau chlamidiană.

Sensibilitatea cervicală la mișcare este produsă prin întinderea anexelor din partea opusă, față de cele din partea spre care e împins colul. Examinarea bimanuală evidențiază sensibilitatea fundului uterin datorată endometritei și sensibilitatea anexială anormală datorită salpingitei care este de obicei, dar nu neapărat, bilaterală. Creșterea volumului anexelor este palpabilă la aproximativ jumătate din femeile cu salpingită acută, dar evaluarea anexelor la o pacientă cu sensibilitate marcată nu este concludentă nici dacă este efectuată de un examinator experimentat. O temperatură inițială > 38^{O} C este prezentă doar la aproximativ o treime din pacientele cu salpingită acută; astfel, febra nu este necesară pentru diagnostic.

Investigațiile de laborator arată o creștere a vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) la 75% din pacientele cu salpingită acută și creșterea numărului de leucocite la mai mult de 60%. Examinarea microscopică directă a fluidului vaginal amestecat cu ser fiziologic a arătat mai mult de un leucocit polimorfonuclear la o celulă epitelială vaginală sau caracteristici corespunzătoare vaginozei bacteriene la aproape toate pacientele cu salpingită confirmată laparoscopic, în studiile din Suedia. Totuși, în studiile din Statele Unite, excepțiile nu au fost rare.

Anumite manifestări clinice ale BIP acute au fost corelate cu caracteristicile etiologice. De exemplu, episodul de salpingită are legătură cu menstra la femeile cu infecție gonococică sau chlamidiană. Femeile cu salpingită asociată cu *N. gonorrhoeae* sau *C. trachomatis* sunt în mod semnificativ mai tinere decât cele cu alte etiologii de salpingită. Într-un studiu suedez, femeile cu salpingită asociată cu *Chlamydia* aveau o formă de boală mult mai puțin dureroasă, cu simptome blânde, de durată semnificativ mai mare și cu mai puțină febră decât femeile cu salpingită asociată cu gonoree. Se bănuiește că pentru toate cazurile recunoscute de salpingită chlamidiană acută simptomatică există un număr comparabil de cazuri nerecunoscute de salpingită chlamidiană simptomatică, nedureroasă sau ușoară. Mai mult, se crede că salpingita chlamidiană subclinică cronică sau recurentă poate fi o cauză majoră de infertilitate la femei.

BIP asociată cu DIU este mult mai puțin frecventă de când scuturile Dalkon au fost retrase de pe piață. Această infecție tinde să fie nedureroasă și este asociată mai rar cu febra, dar mai frecvent cu mase anexiale, față de forma de BIP neasociată cu utilizarea de DIU.

Perihepatita și periapendicita Simptomele de perihepatită, incluzând durerea abdominală superioară de tip pleuritic și sensibilitatea (localizate de obicei în cadranul abdominal superior drept), survin la 3-10% din femeile cu BIP acută. Episodul simptomatic de perihepatită survine în timpul sau după episodul simptomatic de BIP și poate să umbrească simptomele abdominale inferioare, ducând astfel la un diagnostic greșit de colecistită. În probabil 5% din cazurile de salpingită acută, laparoscopia efectuată precoce evidențiază inflamația ce merge de la edem și eritem al capsulei hepatice până la exsudat cu aderențe fibrinoase între peritoneul visceral și cel parietal. Când tratamentul întârzie iar laparoscopia se efectuează tardiv, la suprafața ficatului se observă aderențe dense ca niște „corzi de vioară“; durerea cronică în hipocondrul drept, la anumite poziții sau la efort, apare atunci când tracțiunea este plasată pe aderențe. Deși perihepatita, cunoscută și ca *sindromul Fitz-Hugh-Curtis*, a fost mulți ani atribuită BIP gonococice, majoritatea cazurilor de perihepatită sunt asociate acum cu salpingita chlamidiană. La pacientele cu salpingită chlamidiană titrul de anticorpi serici microimunofluorescenți îndreptați împotriva *C. trachomatis* este, în mod caracteristic, mult mai mare atunci când este prezentă perihepatita decât atunci când ea este absentă și s-a sugerat că infecțiile chlamidiene repetate sunt responsabile de perihepatită.

Examenul fizic arată sensibilitate în cadranul abdominal drept superior și de obicei include sensibilitate anexială și cervicită, chiar la pacientele ale căror simptome nu sunt sugestive pentru salpingită. Testele funcționale hepatice sunt aproape totdeauna normale, inflamația fiind limitată în mare măsură la capsula hepatică, cruțând de obicei parenchimul. Colecistografia orală poate arăta o veziculă biliară nefuncțională, dar ultrasonografia cadranului superior drept este normală. Prezența cervicitei mucopurulente și a sensibilității pelvine la o femeie tânără, cu durere subacută de tip pleuretic în hipocondrul drept și cu ultrasonografie normală a veziculei biliare, orientează diagnosticul spre perihepatită.

Periapendicita (serozită apendiculară fără implicarea mucoasei intestinale) a fost găsită la aproximativ 5% din pacienții care au suferit o apendicectomie pentru o apendicită suspectată și poate să survină ca o complicație a salpingitei gonococice sau chlamidiene.

Influența infecției cu virusul imunodeficienței umane Câteva studii au arătat rezultate inconstante în ceea ce privește influența infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) asupra anumitor manifestări clinice de BIP, cum ar fi febra, și asupra severității clinice și a etiologiei. Totuși, femeile infectate HIV, cu BIP, par mai susceptibile să prezinte abces ovarian care necesită spitalizare și intervenție chirurgicală pentru BIP, decât femeile fără infecție HIV.

DIAGNOSTIC Diagnosticul precoce și inițierea rapidă a tratamentului sunt esențiale pentru reducerea la minimum a cicatricilor tubare. O reanaliză recentă a cohortei lui Weström formate din femei suedeze cu salpingită dovedită, a arătat că cele care au solicitat îngrijire cu întârziere au avut o probabilitate de trei ori mai mare în instalarea unei infertilități consecutive sau a unei sarcini ectopice decât femeile care au solicitat prompt îngrijire. Tratamentul adecvat nu trebuie omis nici chiar la pacientele care au un diagnostic echivoc. Deoarece întârzierea terapiei poate duce la progresia cicatricilor tubare, este mai bine să se greșească prin supradiagnosticare și supratratament. Pe de altă parte, este esențială diferențierea dintre salpingită și restul patologiei pelvine, în special urgențele chirurgicale cum sunt apendicita și sarcina ectopică.

Nici o investigație clinică sau de laborator, exceptând laparoscopia, nu este patognomonică pentru salpingită, iar laparoscopia de rutină care să confirme o salpingită suspectată este, în general, dificilă din punct de vedere practic. Majoritatea pacientelor cu BIP acută au durere abdominală inferioară cu durata mai mică de 3 săptămâni, sensibilitate pelvină la palpare bimanuală a pelvisului și dovezi ale infecției tractului genital inferior (de ex. numărul de leucocite depășește toate celelalte celule din fluidul vaginal). Aproximativ 60% din aceste paciente au salpingită evidențiată prin laparoscopie. La femeile cu aceste caracteristici, temperatura rectală peste 38^{O}C, o masă anexială palpabilă, o creștere a VSH peste 15 mm/h cresc probabilitatea salpingitei, care este găsită la laparoscopie la 68% din pacientele cu unul din aceste semne suplimentare, la 90% din pacientele cu două sau mai multe semne, și la 96% din pacientele cu trei sau mai multe semne adiționale. Totuși, doar 17% din toate pacientele cu salpingită confirmată la laparoscopie au toate cele trei semne suplimentare.

Cervicita mucopurulentă este responsabilă probabil de prezența neutrofilelor în fluidul vaginal, în BIP. La femeile cu durere și sensibilitate pelviană, depistarea unui număr crescut de neutrofile (≥ 30 per câmp microscopic 1000x în câmpul microscopic din frotiurile de mucus cervical) crește valoarea predictivă a diagnosticului clinic de BIP acută.

Diferite trăsături clinice, altele decât prezența cervicitei, favorizează de asemenea diagnosticul de BIP acută. Acestea includ episoade survenite în timpul menstruației, istoricul de sângerare menstruală recentă, prezența unui DIU, istoricul de salpingită, contactele sexuale cu un bărbat cu uretrită. Detectarea leucocitelor polimorfonucleare în fluidul aspirat prin culdocenteză va susține un diagnostic probabil de salpingită. În infecția chlamidiană sau gonococică pot surveni uretrita sau rectita, dar acestea pot de asemenea să reprezinte o sursă în tractul urinar sau, respectiv, o sursă intestinală a simptomelor pacientei. Diagnosticul de apendicită sau alte boli ale intestinului este favorizat de un episod precoce de anorexie, greață și vomă, de un episod dureros apărut după ziua a 14-a a ciclului menstrual sau de durere unilaterală, limitată în cadranul abdominal inferior drept sau stâng. Lipsa unei menstruații dictează evaluarea pentru sarcină ectopică. Cele mai sensibile tehnici pentru detectarea gonadotropinei beta-corionice umane sunt de obicei pozitive. Ultrasonografia este uneori folositoare pentru identificarea abceselor tuboovariene sau a celor pelvine, iar despre evaluarea ultrasonică intravaginală a trompelor s-a raportat recent că arată diametrul tubar crescut, fluid intratubar sau îngroșarea peretelui tubar în unele cazuri de salpingită.

Laparoscopia este cea mai specifică metodă de diagnosticare a salpingitei acute. Deși laparoscopia poate fi normală dacă inflamația este limitată la endosalpinx sau endometru, pacientele la care se suspectează BIP și care sunt normale la laparoscopie au un prognostic mai bun (fără sechele sau cu mai puține sechele) decât pacientele cu elemente anormale la laparoscopie. Valoarea principală și incontestabilă a laparoscopiei la femeile cu dureri în abdomenul inferior este de a exclude alte probleme chirurgicale. Tabelul 130-2 arată clar că cele mai frecvente și mai grave probleme care pot fi confundate cu salpingita sunt de obicei unilaterale. Durerea unilaterală sau masa pelvină unilaterală, deși nu sunt incompatibile cu BIP, reprezintă o indicație importantă pentru laparoscopie, cu excepția cazului când tabloul clinic justifică, în locul laparoscopiei, laparotomia. Trăsăturile clinice atipice, cum sunt absența infecției tractului genital inferior, lipsa unei menstruații sau eșecul răspunsului la terapia adecvată sunt alte indicații frecvente de laparoscopie.

Criteriile laparoscopice folosite în diagnosticul de salpingită includ (1) eritemul trompei uterine, (2) edemul trompei uterine și (3) exsudat seropurulent sau aderențe proaspete, ușor de lizat la capătul fimbriat al trompelor, sau pe suprafața lor seroasă.

Biopsia endometrului este relativ sensibilă și specifică pentru diagnosticul de endometrită când sunt găsite modificările endometriale descrise mai sus, iar prezența endometritei se corelează bine cu prezența salpingitei. Endometrita este găsită la cel puțin trei pătrimi din femeile cu salpingită confirmată laparoscopic și este absentă la femeile fără BIP.

Diagnosticul etiologic al BIP poate fi studiat în continuare prin culturi sau alte teste ale probelor obținute prin tamponament endocervical, aspirație endometrială sau culdocenteză, sau prin laparoscopie ori laparotomie. Probele de la tamponamentul endocervical trebuie examinate prin colorație Gram pentru

Tabelul 130-2

Caracteristici laparoscopice la pacientele cu diagnostic clinic fals-pozitiv sau fals-negativ de BIP acută

Diagnostic clinic fals-pozitiv		Diagnostic clinic fals-negativ; BIP neașteptată la laparoscopie	
Diagnostic laparoscopic	**Procent**	**Diagnostic clinic**	**Procent**
Apendicită acută	24	Tumoră ovariană	20
Endometrioză	16	Apendicită acută	18
Sângerare la nivelul corpului luteal	12	Sarcină ectopică	16
Sarcină ectopică	11	Salpingită cronică	6
Aderențe pelvine izolate	7	Peritonită acută	6
Tumoră ovariană benignă	7	Endometrioză	5
Salpingită cronică	6	Miom uterin	5
Diverse	15	Durere pelvină atipică	6
		Diverse	6

neutrofile și diplococi gram-negativi și prin culturi sau teste de amplificare a ADN pentru *N. gonorrhoeae*. Comparativ cu cultura, sensibilitatea colorației Gram este de aproximativ 60% iar specificitatea este mai mult de 95%. Probele de tamponament endocervical trebuie de asemenea testate pentru *C. trachomatis* prin culturi, detectarea antigenelor sau tehnici pentru ADN-ul sau ARN-ul chlamidian. Deși izolarea atât a *N. gonorrhoeae* cât și a *C. trachomatis* de la nivelul endocolului nu dovedește că fiecare agent este prezent și în tractul genital superior, acest rezultat susține puternic diagnosticul de BIP. Diagnosticul clinic de BIP stabilit de ginecologi experți este confirmat de laparoscopie sau biopsie endometrială doar la 60% din toate pacientele, dar la 90% din cele care au și culturi pozitive de *N. gonorrhoeae* sau *C. trachomatis*. Nu există nici o dovadă că izolarea de anaerobi sau de aerobi facultativi din col sau vagin se corelează cu prezența acestor microorganisme în tractul genital superior în BIP acută, dar acest fapt nu a fost bine studiat. Valoarea culturilor obținute prin culdocenteză sau aspirat endometrial este contestată datorită riscului de contaminare a probei cu floră vaginală. Când se execută laparoscopia, materialul poate fi obținut direct din fundul de sac sau din orificiul fimbriat al trompei, ori prin aspirație tubară dacă este prezent piosalpinxul. Astfel de probe trebuie cultivate pentru patogeni anaerobi și facultativ aerobi, precum și pentru *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis*.

Rx TRATAMENT

Spitalizarea trebuie avută în vedere pentru toate cazurile de BIP și este recomandată mai ales atunci când (1) diagnosticul nu este sigur și nu pot fi excluse urgențele chirurgicale ca apendicita și sarcina ectopică, (2) se suspectează un abces pelvin, (3) o boală severă sau greața și vărsăturile împiedică tratamentul ambulator, (4) pacienta este gravidă, (5) pacienta este adolescentă (deoarece printre adolescente, complianța este mai puțin previzibilă decât la adulți), (6) pacienta are infecție HIV, (7) atunci când se stabilește că pacienta nu este capabilă să urmeze un regim ambulator sau nu îl tolerează, (8) pacienta nu a răspuns la terapia ambulatorie sau (9) când nu poate fi efectuată urmărirea clinică de 48-72 h după instituirea unui tratament antibiotic. Tratamentul trebuie să acopere *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, bacteriile gram-negative facultativ aerobe (în special *E. coli*), anaerobii vaginali și streptococii de grup B. Nici un agent în terapie unică nu este activ împotriva întregului spectru de patogeni (tabelul 130-3). Câteva combinații antimicrobiene furnizează un spectru larg de activitate împotriva patogenilor majori in vitro, dar multe nu au fost evaluate adecvat pentru eficacitatea clinică în BIP.

Exemple de regimuri combinate cu spectru larg de activitate împotriva patogenilor majori din BIP Clinicienii au o experiență vastă cu următoarele două regimuri intraspitalicești, care au dat rezultate aproape identice într-un studiu multicentric randomizat:

1. Doxiciclină [100 mg, de două ori pe zi, intravenos (i.v.) sau oral], plus cefoxitină (2 g i.v., la fiecare 6 h) sau cefotetan (2 g, la fiecare 12 h i.v.). Aceste medicamente trebuie continuate i.v. cel puțin 48 h după ce starea pacientei s-a îmbunătățit, urmate de doxiciclina (în doză de 100 mg oral, de două ori pe zi), până când se completează 14 zile de terapie. Acest regim furnizează o excelentă acoperire pentru *N. gonorrhoeae*, inclusiv pentru tipurile producătoare de penicilinază și pentru *C. trachomatis*.
2. Clindamicină (900 mg, la fiecare 8 h, i.v.) plus gentamicină (2 mg/kg i.v., urmată de 1,5 mg/kg la fiecare 8 h, i.v.) la pacientele cu funcție renală normală. Tratamentul cu aceste medicamente trebuie administrat în continuare pentru cel puțin 48 h după ce starea pacientei se îmbunătățește, urmate de doxiciclină (100 mg oral, de două ori pe zi) sau de clindamicină (450 mg oral, de 4 ori pe zi), până la completarea a 14 zile de terapie. Acest regim are o bună activitate împotriva bacililor facultativ gram-negativi și a anaerobilor și este activ împotriva *C. trachomatis* și *N. gonorrhoeae*. În cazurile cu abces tuboovarian mulți experți utilizează mai degrabă clindamicina, decât doxicilina, pentru continuarea terapiei, în scopul asigurării unei acoperiri mai bune a infecției cu anaerobi.

Pacientele care nu sunt spitalizate trebuie să primească, de asemenea, un regim combinat cu spectru larg de activitate cum este ceftriaxona [250 mg, intramuscular (i.m.)] urmată de doxiciclină (100 mg oral, de două ori pe zi, timp de 14 zile). Cefoxitina (2 g, i.m.) administrată simultan cu probenecid (1 g oral) sau altă cefalosporină de generația a treia parenteral (de ex., ceftizoxima sau cefotaxima) poate fi folosită în locul ceftriaxonei. Un tratament ambulator alternativ, care oferă o acoperire bună a patogenilor principali, este ofloxacina (400 mg, de două ori pe zi) plus metronidazol (500 mg, de două ori pe zi) sau clindamicină (450 mg, de patru ori pe zi), timp de 14 zile.

Tratamentul partenerilor sexuali Partenerii sexuali ai pacientelor cu BIP – în mod special cele care au avut partenerii cu 1-2 luni înaintea debutului simptomelor de BIP – trebuie examinați pentru BTS și tratați prompt cu un regim eficace

Tabelul 130-3

Activitatea relativă a agenților antimicrobieni cel mai frecvent utilizați în tratarea BIP

Agent	Activitatea relativă față de un agent patogen indicat*					
			Anaerobi vaginali			
	N. gonorrhoeae	*C. trachomatis*	CGP⁺	BGN‡	BGN facultativ aerobi– asociați cu BIP	*M. hominis*
Ampicilină/amoxicilină	2+	2+	4+	2+	2+	0
Doxiciclină	2+	4+	2+	1+	1+	2+
Cefoxitină, cefotetan	3+	0	4+	3+	3+	0
Ceftriaxonă	4+	0	3+	2+	4+	0
Gentamicină/tobramicină	2+	0	1+	0	4+	2+?
Ofloxacină	4+	3+	1+	1+	4+	1+
Azitromicină	2+	4+	2+	?+	2+	?
Clindamicină	1+	3+	4+	4+	0	3+
Metronidazol	0	0	4+	4+	0	0

* Nici un agent antimicrobian singur nu oferă o activitate optimă împotriva tuturor acestor patogeni, dar anumite combinații (ex: cefoxitină plus doxiciclină, gentamicină plus clindamicină sau ofloxacină plus metronidazol) au activitate complementară. Activitatea relativă este indicată pe o scală de la 0 la 4+

⁺ CGP = coci gram-pozitivi (peptostreptococi)

‡ BGN = bacili gram-negativi (BGN anaerobi includ *Prevotella*; BGN facultativi includ Enterobacteriacee și *Haemophilus influenzae*)

împotriva infecţiei gonococice şi chlamidiene necomplicate. Tratamentul BIP trebuie considerat insuficient până când partenerii sexuali nu au fost evaluaţi şi trataţi corespunzător.

Supravegherea Pacientele spitalizate trebuie să prezinte o îmbunătăţire clinică substanţială în 3-5 zile. Pacientele care sunt tratate în ambulator trebuie reevaluate clinic după 72 h. O supraveghere prin telefon a femeilor consultate în camera de gardă şi cărora li s-a prescris doxicilină timp de 10 zile, pentru BIP, a constatat că 28% nu au urmat deloc tratamentul, iar 41% au întrerupt precoce medicaţia (după o medie de 4,1 zile), adesea datorită persistenţei simptomelor, lipsei simptomelor sau efectelor secundare. Femeile care nu răspund favorabil la terapia ambulatorie trebuie spitalizate. După terminarea tratamentului trebuie efectuate teste pentru infecţia persistentă sau recurentă cu *N. gonorrhoeae* sau *C. trachomatis*, dacă simptomele persistă sau reapar, sau dacă pacienta nu a tolerat tratamentul ori dacă a fost reexpusă unui partener sexual netratat.

Îndepărtarea dispozitivului intrauterin Deşi nu a fost dovedit un impact benefic al îndepărtării DIU asupra răspunsului salpingitei acute la terapia antimicrobiană şi asupra riscului de salpingită recurentă, îndepărtarea DIU la 2-3 zile după iniţierea terapiei antimicrobiene pare justificată. Când se îndepărtează un DIU, este necesară consilierea contraceptivă.

Chirurgie Intervenţia chirurgicală este necesară pentru tratarea salpingitei numai în cazul unei infecţii cu potenţial letal (cum este ruptura sau iminenţa de ruptură a unui abces tuboovarian) sau a cazurilor când trebuie drenat un abces. Ultrasonografia este folositoare în diagnosticul şi urmărirea abceselor pelvine. Când se efectuează o intervenţie chirurgicală, de obicei sunt suficiente procedurile conservatoare. Abcesele pelvine pot fi deseori drenate prin colpotomie posterioară, iar în peritonita generalizată poate fi folosit lavajul peritoneal.

PROGNOSTIC Printre cele 900 de femei care au fost urmărite pe termen lung în Suedia, pe o perioadă medie de 8 ani după un tratament reuşit, cu regimuri variate, al unui episod acut de BIP, sechelele tardive au inclus infertilitatea datorată ocluziei tubare bilaterale, sarcina ectopică datorată cicatricelor tubare fără ocluzie, durerea pelvină cronică şi salpingită recurentă. Durerea cronică persistând mai mult de 6 luni a fost observată la 18% din paciente, iar infertilitatea datorată ocluziei tubare la 17%; 4% din sarcinile care au survenit au fost ectopice, reprezentând o creştere de aproximativ 6 ori a ratei aşteptate de sarcini ectopice. Rata infertilităţii după salpingită s-a corelat cu vârsta pacientei, durata simptomelor anterioare începerii tratamentului, severitatea salpingitei (evaluate laparoscopic) la momentul diagnosticării şi numărul de episoade de salpingită. Rata de infertilitate postsalpingită prin ocluzie tubară, la femeile active sexual care nu folosesc anticoncepţionale, a fost de 14% pentru femeile între 15 şi 24 de ani şi 26% pentru cele între 25 şi 34 de ani; riscul printre femeile de toate vârstele a fost de 11% după un episod de salpingită, 23% după două episoade şi 54% după trei sau mai multe episoade. Într-un studiu prospectiv restrâns, riscul de infertilitate după salpingita gonococică a fost comparabil cu riscul după salpingita chlamidiană. Un studiu al consecinţelor BIP efectuat la Universitatea din Washington a găsit o creştere de 7 ori a riscului de sarcină ectopică şi o creştere de 8 ori a histerectomiilor după BIP.

O uimitoare corelare a fost efectuată în diferite ţări între infertilitatea datorată ocluziei tubare şi prevalenţa şi titrul de anticorpi anti *C. trachomatis*. În studii variate salpingita recurentă a fost observată la aproximativ 15-25% din femeile tratate pentru salpingită.

PROFILAXIE Prevenirea BIP depinde în primul rând de controlul eficient al infecţiei gonococice şi chlamidiene în populaţia generală. Metodele eficiente includ promovarea modificărilor comportamentului sexual şi folosirea cotraceptivelor-barieră, în contextul unui acces uşor la metodele moderne de diagnostic şi tratament eficient al partenerilor sexuali, pentru a controla răspândirea mai departe. Scăderea popularităţii dispozitivelor intrauterine, mai ales la femeile nulipare, a ajutat indubitabil la reducerea incidenţei BIP. Este de asemenea posibil, dar nu dovedit, că folosirea contraceptivelor orale şi evitarea spălăturilor vaginale poate reduce riscul de BIP. Un raport din 1996 a prezentat rezultatele unui studiu randomizat care a fost proiectat să determine dacă testele screening selective pentru infecţia chlamidiană au redus riscul BIP consecutive. Femeile cu risc înalt pentru infecţia chlamidiană au fost identificate prin intermediul unui chestionar trimis prin poştă tuturor femeilor cu vârsta între 18 şi 34 ani, care erau înrolate în Grupul Cooperativ pentru Sănătate – Puget Sound, din Washington. Femeile alese pentru a fi testate pentru prezenţa chlamidiilor au avut o rată cu 56% mai scăzută în anul următor decât femeile care au primit îngrijirea obişnuită, fără testare. Acest raport susţine puternic screeningul în funcţie de riscul pentru infecţie cu *Chlamydia* printre femeile tinere care au primit îngrijire medicală prin organizaţiile pentru îngrijire controlată sau de alte tipuri.

Complicaţiile salpingitei pot fi minimalizate printr-un diagnostic precoce şi un tratament prompt. Pare logic dar nu este dovedit faptul că terapia cu spectru larg eficace împotriva tuturor cauzelor comune de BIP ar oferi cele mai bune rezultate. Deşi au fost realizate câteva studii metodologice clinice serioase (în special cele cu urmărirea pe termen lung), o meta-analiză efectuată de Dodson a arătat beneficiul asigurării unei bune acoperiri împotriva anaerobilor. În mod similar, spitalizarea pentru a asigura odihna şi complianţa adecvată poate îmbunătăţi prognosticul pe termen lung, în general rezervat, al funcţiei tubare. Un studiu controlat prin placebo a arătat că terapia simultană antiinflamatorie cu prednisolon a grăbit reducerea modificărilor inflamatorii acute, dar nu a îmbunătăţit rezultatele finale măsurate prin fertilitate, rezultate histerosalpingografice sau durere cronică. Valoarea potenţială a terapiei antiinflamatorii rămâne a fi evaluată adecvat.

BIBLIOGRAFIE

CATES WJ et al: Worldwide patterns of infertility: Is Africa different? Lancet 2:596, 1985

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Policy guidelines for the prevention and management of pelvic inflammatory disease. Morb Mort Week Rep 40(RR-5):1, 1992

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: 1993 Sexually transmitted disease treatment guidelines. Morb Mort Week Rep 42(RR-14):T-102, 1993

DODSON MG: Antibiotic regimens for treating acute pelvic inflammatory disease. An evaluation. J Reprod Med 39:285, 1994

ESCHENBACH DA et al: Polymicrobial etiology of acute pelvic inflammatory disease. N Engl J Med 293:166, 1975

FALK V et al: Genital tuberculosis in women. Am J Obstet Gynecol 138:974, 1980

FERRIS DG et al: Women's use of over-the-counter antifungal medications for gynecologic symptoms. J Fam Pract 42:595, 1996

GERMAINE A et al: *Reproductive Tract Infections: Global Impact and Priorities for Women's Reproductive Health*. New York, Plenum, 1992

HASSELQUIST MB, HILLIER S: Susceptibility of upper-genital tract isolates from women with pelvic inflammatory disease to ampicillin, cefpodoxime, metronidazole, and doxycycline. Sex Transm Dis 18:146, 1991

HEMSELL DL et al: Comparison of three regimens recommended by the Centers for Disease Control and Prevention for the treatment of women hospitalized with acute pelvic inflammatory disease. Clin Infect Dis 19:729, 1994

HILLIER SL et al: Role of bacterial vaginosis-associated microorganisms in endometritis. Am J Obstet Gynecol 175:435, 1996

HILLIS SD et al: Delayed care of pelvic inflammatory disease as a risk factor for impaired fertility. Am J Obstet Gynecol 168:1503, 1993

KAMENGA MC et al: The impact of human immunodeficiency virus infection on pelvic inflammatory disease: A case-control study in Abidjan, Ivory Coast. Am J Obstet Gynecol 172:919, 1995
KIMANI J et al: Risk factors for *Chlamydia trachomatis* pelvic inflammatory disease among sex workers in Nairobi, Kenya. J Infect Dis 173:1437, 1996
KIVIAT N et al: Endometrial histopathology in patients with culture-proven upper genital tract infection and laparoscopically diagnosed acute salpingitis. Am J Surg Pathol 14:167, 1990
LANDERS DV et al: Combination antimicrobial therapy in the treatment of acute pelvic inflammatory disease. Am J Obstet Gynecol 164:849, 1991
PEIPERT JF et al: Laboratory evaluation of acute upper genital tract infection. Obstet Gynecol 87(pt 1):730, 1996
PLUMMER FA et al: Postpartum upper genital tract infections in Nairobi, Kenya: Epidemiology, etiology, and risk factors. J Infect Dis 156:92, 1987
REED SD et al: Antibiotic treatment of tuboovarian abscess: Comparison of broad-spectrum beta-lactam agents versus clindamycin-containing regimens. Am J Obstet Gynecol 164:1556, 1991
SCHOLES D et al: Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. N Engl J Med 334:1362, 1996
ST JOHN RK, BROWN ST (eds): International symposium on pelvic inflammatory disease. Am J Obstet Gynecol 138:845, 1980
SVENSSON L et al: Infertility after acute salpingitis–with special reference to *Chlamydia trachomatis*-associated infections. Fertil Steril 40:322, 1983
WALKER CK et al: Pelvic inflammatory disease: Meta-analysis of antimicrobial regimen efficacy. J Infect Dis 168:969, 1993
WASHINGTON AE, KATZ P: Cost of and payment source for pelvic inflammatory disease: Trends and projections, 1983 through 2000. JAMA 266:2565, 1991
WASSERHEIT JN et al: Microbial causes of proven pelvic inflammatory disease and efficacy of clindamycin with tobramycin. Ann Intern Med 104:187, 1986
WOLNER-HANSSEN P: Silent pelvic inflammatory disease: Is it overstated? Obstet Gynecol 86:321, 1995

131

Walter E. Stamm

INFECȚIILE TRACTULUI URINAR ȘI PIELONEFRITELE

DEFINIȚII Infecțiile acute ale tractului urinar pot fi subîmpărțite în două categorii anatomice generale: infecții ale tractului inferior (uretrite, cistite și prostatite) și infecții ale tractului superior (pielonefrite acute, abcese intrarenale și perinefretice). Infecțiile în aceste localizări variate pot surveni împreună sau independent și pot fi asimptomatice sau să se prezinte sub forma unuia din sindroamele clinice descrise mai jos. Infecțiile uretrei și ale vezicii urinare sunt deseori considerate infecții superficiale (sau mucoase), în timp ce prostatita, pielonefrita și supurația renală semnifică invazie tisulară.

Din punct de vedere microbiologic, există infecție a tractului urinar atunci când se detectează microorganisme patogene în urină, uretră, vezică urinară, rinichi sau prostată. În majoritatea situațiilor, dezvoltarea a mai mult de 10^5 microorganisme per mililitrul de urină dintr-o probă recoltată corect, din mijlocul jetului, („recoltare curată“) indică infecția. Totuși, bacteriuria semnificativă poate fi absentă în anumite cazuri de infecție urinară propriu-zisă. În special la pacienții simptomatici, un număr mai mic de bacterii (10^2-10^4 pe mililitru în urina din mijlocul jetului) poate semnifica infecție. În probele de urină obținute prin aspirație suprapubiană sau prin cateterizare sau în probele de la un pacient cu cateter à demeure, un număr al coloniilor de 10^2-10^4 pe mililitru indică în general o infecție. În schimb, numărarea a mai mult de 10^5 colonii pe mililitru în urina recoltată din mijlocul jetului este ocazional datorată contaminării probei. Aceasta este explicația probabilă în special când sunt izolate specii multiple.

Infecțiile recurente după terapia antibiotică se pot datora persistenței tulpinii infectante inițiale (judecând după specie,

antibiogramă, serotip și tip molecular) sau reinfectării cu o tulpină nouă. Infecțiile recurente cu „aceeași tulpină“, care survin în decurs de 2 săptămâni de la oprirea terapiei, pot rezulta dintr-o infecție renală sau prostatică nerezolvată (numită *recădere*) sau dintr-o colonizare vaginală sau intestinală persistentă, care duce la reinfectarea rapidă a vezicii.

Simptomele de disurie, senzație de micțiune imperioasă și polakiurie, neacompaniate de bacteriurie semnificativă, au fost denumite *sindrom uretral acut*. Deși larg folosit, acestui termen îi lipsește precizia anatomică deoarece multe cazuri de sindrom uretral sunt de fapt infecții ale vezicii. Mai mult, din moment ce agentul cauzal poate fi de obicei identificat la acești pacienți, termenul de *sindrom* – care implică o cauză necunoscută – este neadecvat.

Pielonefrita cronică se referă la nefrita interstițială cronică presupusă a rezulta dintr-o infecție bacteriană a rinichiului (vezi capitolul 276). Multe boli neinfecțioase pot de asemenea să determine o nefrită interstițială dificil de diferențiat patologic de pielonefrita cronică.

INFECȚIILE ACUTE ALE TRACTULUI URINAR: URETRITA, CISTITA ȘI PIELONEFRITA

EPIDEMIOLOGIE Din punct de vedere epidemiologic, infecțiile tractului urinar trebuie subîmpărțite în infecții asociate cu cateterizările (sau nosocomiale) și infecții neasociate cu cateterizări (sau dobândite în comunitate). În fiecare categorie, infecțiile pot fi simptomatice sau asimptomatice. Infecțiile acute sunt foarte frecvente la pacienții necateterizați (mai mult la femei, decât la bărbați) și sunt răspunzătoare de mai mult de 6 milioane de consultații anuale în Statele Unite. Aceste infecții apar la 1-3% din fetele de vârstă școlară iar apoi incidența crește mult o dată cu începerea vieții sexuale, în adolescență. Marea majoritate a infecțiilor simptomatice acute apar la femeile tinere. Infecțiile urinare acute simptomatice sunt neobișnuite la bărbații sub 50 de ani. Bacteriuria asimptomatică se dezvoltă paralel cu infecția simptomatică și este rară la bărbații sub 50 de ani, dar este frecventă la femeile între 20 și 50 de ani. Bacteriuria asimptomatică este destul de des întâlnită la bărbații și femeile în vârstă, fiind identificată în unele studii la mai mult de 40-50% din pacienți.

ETIOLOGIE Multe microorganisme diferite pot infecta tractul urinar, dar, de departe, cei mai frecvenți agenți sunt bacilii gram-negativi. *Escherichia coli* determină aproximativ 80% din infecțiile acute la pacienții fără catetere, anomalii urologice sau calculi. Alți bacili gram-negativi, în special *Proteus* și *Klebsiella* și ocazional *Enterobacter*, sunt răspunzători de o proporție mai mică din infecțiile necomplicate. Acestor microorganisme, plus *Serratia* și *Pseudomonas*, li se atribuie o importanță în creștere în infecțiile recurente și în infecțiile asociate cu manevre urologice, calculi sau obstrucție. Ele joacă un rol major în infecțiile nosocomiale asociate cateterizării (vezi mai jos). Speciile *Proteus* prin proprietatea de a produce urează și speciile *Klebsiella* prin producerea de mucus și polizaharide extracelulare, predispun la formarea calculilor și sunt izolate mai frecvent de la pacienții cu litiază renală.

Cocii gram-pozitivi joacă un rol mai mic în infecțiile tractului urinar. Oricum, *Staphylococcus saprophyticus*, un stafilococ coagulazo-negativ, rezistent la novobiocină, este răspunzător de 10-15% din infecțiile acute simptomatice ale tractului urinar la femeile tinere. Ocazional, enterococii determină la femei cistită necomplicată. Mai frecvent, enterococii și *Staphylococcus aureus* determină infecții la pacienții cu calculi renali sau manevre instrumentale anterioare. Izolarea lui *S. aureus* din urină trebuie să ridice suspiciunea de infecție bacteriană a rinichiului.

Aproximativ o treime din femeile cu disurie și micțiuni frecvente au fie un număr nesemnificativ de bacterii în culturile efectuate din mijlocul jetului urinar, fie culturi complet sterile și au fost catalogate anterior ca având sindrom uretral. Aproximativ trei sferturi din aceste femei au piurie, în timp ce un sfert nu au piurie și prezintă puține semne obiective de infecție. La femeile cu piurie, două grupuri de patogeni sunt responsabile de majoritatea infecțiilor. La majoritatea acestor femei se găsesc cantități mici (10^2-10^4 pe mililitru) de bacterii uropatogene tipice, cum sunt *E. coli*, *S. saprophyticus, Klebsiella* sau *Proteus*, în probele recoltate din mijlocul jetului urinar. Aceste bacterii sunt probabil agenții cauzali ai acestor boli deoarece, de obicei, ele pot fi izolate din aspiratul suprapubian, sunt asociate cu piurie și răspund la terapia antimicrobiană adecvată. La alte femei cu simptome urinare acute, piurie și urină sterilă (chiar când este obținută prin aspirație suprapubiană), agenții etiologici importanți sunt cei ce produc uretrita transmisă sexual, cum sunt *Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae* și virusul herpes simplex. Acești agenți sunt cei mai frecvent întâlniți la femeile tinere active sexual care au un partener sexual nou.

Rolul cauzal al patogenilor nebacterieni în infecțiile tractului urinar rămâne slab definit. *Ureaplasma urealyticum* a fost izolată frecvent din uretra și urina pacienților cu disurie acută și micțiuni frecvente, dar este de asemenea întâlnită în probele de la mulți pacienți fără simptome urinare. Ureaplasmele sunt probabil răspunzătoare de unele cazuri de uretrită și cistită. *U. urealyticum* și *Mycoplasma hominis*, au fost izolate din țesutul prostatic și renal al pacienților cu prostatită acută și pielonefrită și sunt răspunzătoare probabil și de unele din aceste infecții. Adenovirusurile cauzează cistită acută hemoragică la copii și la unii adulți tineri, deseori în epidemii. Deși multe alte virusuri pot fi izolate din urină (de ex., citomegalovirusul) se crede că ele nu ar determina infecții urinare. Colonizarea urinii pacienților cateterizați sau diabetici cu *Candida* și alte specii fungice este frecventă și, uneori, progresează spre infecție invazivă simptomatică (capitolul 207). ***Infecția micobacteriană a tractului genitourinar este discutată în capitolul 171.***

PATOGENIE ȘI SURSE DE INFECȚIE Tractul urinar trebuie considerat ca o singură unitate anatomică, conectată printr-o coloană continuă de urină, care se întinde de la uretră la rinichi. În marea majoritate a infecțiilor tractului urinar bacteriile dobândesc acces la vezică pe calea uretrei. Apoi poate urma ascensiunea bacteriilor din vezică și este probabil calea uzuală pentru majoritatea infecțiilor parenchimului renal.

Vestibulul vaginal și uretra distală sunt în mod normal colonizate cu difteroizi, specii de streptococi, lactobacili și stafilococi, dar nu și cu bacili enterici gram-negativi care cauzează frecvent infecțiile tractului urinar. Totuși, la femeile predispuse să dezvolte cistită, microorganismele gram-negative din intestin colonizează vestibului, mucoasa periuretrală și uretra distală, înainte sau în timpul episoadelor de bacteriurie. Factorii ce predispun la colonizarea periuretrală cu bacili gram-negativi rămân puțin înțeleși dar probabil implică alterarea florei perineale normale prin antibiotice, alte infecții genitale, contraceptive, în special diafragme și spermicide. Un număr mic de bacterii periuretrale reușesc să ajungă probabil frecvent în vezică, proces facilitat la unele femei de masajul uretral din timpul contactelor sexuale. Apariția infecției vezicii depinde de interacțiunile dintre patogenicitatea speciei, dimensiunea inoculului și mecanismele locale și sistemice de apărare ale gazdei.

În circumstanțe normale, bacteriile localizate în vezică sunt rapid eliminate; parțial prin efectele de spălare și de diluție ale eliminării urinii, dar și ca rezultat al proprietăților antibacteriene ale urinei și mucoasei vezicii. Datorită mai ales concentrației mari de uree și osmolarității crescute, urina vezicală a multor persoane normale inhibă sau ucide bacteriile. La fel, secrețiile prostatice au proprietăți antibacteriene. Leucocitele polimorfonucleare din peretele vezicii par de asemenea să joace un rol în înlăturarea bacteriuriei. Rolul anticorpilor produși local rămâne neclar.

Pielonefrita hematogenă survine cel mai frecvent la pacienții debilitați, care fie au o boală cronică, fie primesc un tratament imunosupresiv. Infecțiile stafilococice sau candidozice metastatice ale rinichiului pot urma bacteriemiei sau fungemiei, răspândirii dintr-un focar de infecție aflat la distanță la nivelul osului, pielii, endoteliului sau oriunde altundeva.

CIRCUMSTANȚE CARE INFLUENȚEAZĂ PATOGENEZA **Sexul și activitatea sexuală** Uretra femeii pare în mod deosebit predispusă la colonizarea cu bacili colonici gram-negativi datorită localizării sale aproape de anus, dimensiunii sale scurte (aproximativ 4 cm) și situării orificiului extern dedesubtul labiilor. Raportul sexual determină introducerea bacteriilor în vezică și este asociat temporar cu episodul de cistită; astfel, acesta pare a fi important în patogenia infecțiilor urinare la femeile tinere. (S-a arătat că micțiunea după actul sexual reduce riscul de cistită, probabil pentru că favorizează eliminarea bacteriilor introduse în timpul acestei activități). În plus, folosirea diafragmelor și/sau a spermicidelor alterează dramatic flora normală vestibulară și a fost asociată cu o creștere marcată a colonizării vaginale cu *E. coli* și cu riscul de infecție urinară. La bărbați, prostatita sau obstrucția uretrală datorită hipertrofiei prostatice sunt factori importanți ce predispun la bacteriurie. De asemenea, homosexualitatea este asociată cu un risc crescut de cistită, probabil legat de raporturile anale. S-a arătat recent că bărbați infectați HIV, cu mai puțin de 200 leucocite T CD4+ pe microlitru, au un risc crescut atât pentru bacteriurie cât și pentru infecție simptomatică a tractului urinar. În sfârșit, lipsa circumciziei a fost identificată ca factor de risc pentru infecția de tract urinar atât la nou-născuți cât și la bărbații tineri.

Sarcina Infecțiile urinare sunt detectate într-un procent de 2 până la 8% din femeile însărcinate, cifra exactă fiind în funcție de statutul socio-economic. În particular, infecțiile simptomatice de tract urinar superior survin neobișnuit de frecvent în timpul sarcinii; între 20 și 30% din femeile însărcinate, cu bacteriurie asimptomatică, vor dezvolta ulterior pielonefrită. Această predispoziție pentru infecții de tract urinar superior în timpul sarcinii rezultă din reducerea tonusului ureteral, scăderea peristaltismului ureteral și disfuncția temporară a valvelor vezicoureterale. Cateterizarea vezicii în timpul sau după delivrență determină infecții suplimentare. Cistitele și pielonefritele nu sunt mai frecvente la femeile cu toxemie gravidică față de alte femei gravide. O prevalență crescută a prematurității și mortalității neonatale poate să rezulte din infecțiile urinare din timpul sarcinii, în special din acele infecții care implică tractul urinar superior.

Obstrucția Orice obstacol în calea fluxului urinar liber – tumoră, strictură, calcul sau hipertrofie prostatică – are ca rezultat hidronefroza și o frecvență crescută a infecțiilor tractului urinar. Infecția suprapusă pe o obstrucție a tractului urinar poate duce la o distrucție rapidă a țesutului renal. De aceea, este de importanță extremă ca, atunci când infecția este prezentă, să se remedieze leziunea obstructivă. Pe de altă parte, în cazul existenței unui grad mic de obstrucție, care nu e progresivă sau asociată cu infecția, trebuie luate precauții în încercarea corecției chirurgicale. Apariția infecției la astfel de pacienți poate fi mai dăunătoare decât o obstrucție minoră necorectată, care nu deteriorează semnificativ funcția renală.

Disfuncția neurogenă a vezicii Interferarea cu inervația vezicii, așa cum se întâmplă în afecțiunile măduvei spinării, tabesul dorsal, scleroza multiplă, diabetul sau alte boli, poate fi asociată cu infecțiile tractului urinar. Infecția poate fi inițiată de folosirea cateterelor pentru drenajul vezical și este favorizată de staza prelungită a urinii în vezică. Un factor suplimentar prezent deseori la acești pacienți este demineralizarea osoasă datorată imobilizării care determină hipercalciurie, formare de calculi și uropatie obstructivă.

Refluxul vezico-ureteral Definit ca reflux al urinii din cavitatea vezicală ascendent în uretere și uneori în pelvisul renal, refluxul vezico-ureteral survine în timpul golirii sau când crește presiunea în vezică. În practică, această afecțiune există atunci când poate fi demonstrată mișcarea retrogradă a materialului radioopac sau radioactiv în timpul cistouretrogramei micționale. O joncțiune vezico-ureterală deteriorată anatomic facilitează refluxul bacteriilor și astfel infecția tractului superior. Oricum, din moment ce întotdeauna există o legătură fluidă între vezică și rinichi, chiar în sistemul urinar normal, probabil survin unele mișcări retrograde ale bacteriilor în timpul infecției, care însă nu sunt detectate prin metode radiologice.

Refluxul vezico-uretral este frecvent la copiii cu anomalii anatomice ale tractului urinar și la copiii cu tractul urinar normal anatomic, dar cu infecție. În ultimul grup, refluxul dispare o dată cu înaintarea în vârstă și probabil este rezultatul altor cauze decât infecția urinară. Urmărirea pe termen lung a copiilor cu infecții ale tractului urinar la care s-a găsit un reflux stabilește că lezarea renală se corelează cu refluxul marcat, nu cu infecția.

Investigarea de rutină a refluxului va fi ajutată de dezvoltarea tehnicilor neinvazive aplicabile copiilor mici, unde este cea mai mare nevoie de o tehnică eficientă. Până atunci, pare rezonabil să investigăm pentru reflux orice persoană cu o insuficiență a creșterii renale inexplicabilă sau cu cicatrici renale, deoarece infecția urinară per se nu este o explicație suficientă a acestor anomalii. Pe de altă parte, este îndoielnic faptul că ar trebui supuși la cistouretrografie micțională toți copiii cu infecții recurente de tract urinar, dar al căror tract urinar pare normal la pielografie, numai pentru a detecta rarii pacienți cu reflux marcat, care nu apare la pielograma intravenoasă.

Factori de virulență bacteriană Factorii de virulență bacteriană influențează puternic probabilitatea ca o anumită tulpină, o dată introdusă în vezică, să determine infecția tractului urinar. Nu toate tulpinile de *E. coli*, de exemplu, sunt la fel de capabile în a infecta tractul urinar intact. Majoritatea tulpinilor care determină infecții urinare simptomatice la pacienți necateterizați aparțin unui număr mic de serogrupuri specifice O, K și H, produc hemolizina și au în comun anumite alte proprietăți „uropatogene". Aderența bacteriilor la celulele uroepiteliale este un prim pas critic în inițierea infecției. Atât pentru *E. coli* cât și pentru *Proteus*, fimbriile (anexe proteice de suprafață care seamănă cu firele de păr) mediază atașarea bacteriilor la receptorii specifici de pe celulele epiteliale. Aproape toate tulpinile de *E. coli* care determină pielonefrită la pacienții cu tract urinar normal anatomic posedă un pil special (pilul P sau pilul gal-gal) care mediază atașarea de porțiunea digalactozidică a glicosfingolipidelor prezente pe uroepiteliu. În plus, tulpinile care produc pielonefrită produc de obicei hemolizină, au aerobactin (un siderofor pentru eliminarea fierului) și sunt rezistente la acțiunea bactericidă a serului uman. Din moment ce majoritatea tulpinilor care produc pielonefrită acută la o gazdă intactă posedă toți sau aproape toți acești factori de virulență, a apărut conceptul că doar un număr mic de clone uropatogene determină majoritatea infecțiilor în aceste cazuri. Prin contrast, la pacienții cu anomalii structurale sau funcționale ale tractului urinar, infecțiile sunt determinate în general de tulpini bacteriene cărora le lipsesc aceste proprietăți uropatogene, ceea ce implică faptul că aceste proprietăți nu sunt necesare pentru infecția unui tract urinar compromis.

Factori genetici Un număr tot mai mare de date sugerează faptul că factorii genetici ai gazdei influențează susceptibilitatea la infecția urinară. Numărul și tipul de receptori de pe celulele uroepiteliale de care se pot atașa bacteriile sunt cel puțin în parte determinate genetic. Multe din aceste structuri sunt componente ale antigenelor de grup sanguin și sunt prezente pe eritrocite și pe celulele uroepiteliale. De exemplu, fimbria P mediază atașarea *E. coli* de eritrocitele P-pozitive și este prezentă la aproape toate tulpinile ce determină pielonefrită acută necomplicată. Invers, indivizii cu grup sanguin P-negativ, cărora le lipsesc acești receptori, au o probabilitate scăzută de a face pielonefrită. S-a demonstrat de asemenea că indivizii nesecretori de antigene de grup sanguin au un risc scăzut de infecții urinare recurente; această predispoziție poate fi legată de profilul diferit al glicolipidelor determinate genetic care sunt prezente pe celulele uroepiteliale.

LOCALIZAREA INFECȚIEI Infecțiile ce implică tractul urinar superior determină de obicei o creștere semnificativă a anticorpilor serici îndreptați împotriva antigenului O al tulpinii infectante. Ele produc, de asemenea, un defect temporar în capacitatea renală de concentrare la mulți pacienți și pot fi asociate cu formarea de cilindri leucocitari. Infecțiile tractului inferior au doar rareori ca rezultat creșterea titrului de anticorpi, defecte de concentrare sau cilindri leucocitari. Din nefericire, aceste metode de a deosebi infecția parenchimului renal de cistită nu sunt nici de încredere nici convenabile pentru folosirea clinică de rutină. Testele mai sensibile pentru deosebirea pielonefritei de cistită (cateterizarea ureterală bilaterală și tehnicile de spălare vezicală inițiate de Fairley) sunt inevitabil invazive și prea complexe pentru practica clinică de rutină. Un test mai simplu, neinvaziv, care să separe infecțiile tractului urinar superior de cel inferior, bazat pe acoperirea cu anticorpi a bacteriilor din urină, nu are sensibilitatea și specificitatea necesare pentru a-l face valoros în abordarea clinică de rutină a pacienților. O proteină C reactivă crescută însoțește deseori pielonefrita acută și este rareori observată în cistită, dar acest reactant de fază acută este nespecific și apare la fel de bine și în alte infecții decât pielonefrita.

ASPECT CLINIC Nu ne putem bizui pe semnele și simptomele clinice în diagnosticarea cu acuratețe a infecției de tract urinar sau în localizarea ei. Mulți pacienți cu bacteriurie semnificativă (inclusiv unii cu infecție de tract superior) nu prezintă nici un simptom. Dintre cei cu bacteriurie semnificativă și simptome de cistită, aproximativ două treimi au infecție de tract inferior și aproximativ o treime au infecție de tract superior mută clinic, care se evidențiază numai efectuând studii de localizare. Semnele și simptomele clinice de pielonefrită, deși de obicei sugestive, nu indică totdeauna infecția de tract superior. În fine, dintre femeile care se prezintă cu disurie acută și micțiuni frecvente, numai 60-70% au bacteriurie semnificativă, dar majoritatea celor cu bacteriurie semnificativă au și infecție a rinichilor, vezicii sau uretrei.

Enumerarea numărului și tipului de bacterii din urină este o procedură diagnostică extrem de importantă. În infecțiile simptomatice de tract urinar, bacteriile uropatogene sunt de obicei detectabile în număr mare în urină. Ca regulă, estimarea cantitativă a numărului de bacterii în probele de urină micțională face posibilă deosebirea între contaminare și bacteriuria adevărată, iar numărarea a $\geq 10^5$ colonii bacteriene pe mililitru a fost criteriul tradițional folosit în acest scop. Totuși, la femeile simptomatice cu piurie, un număr de 10^2-10^4 colonii bacteriene de *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* sau *S. saprophyticus* pe mililitru de urină recoltată din mijlocul jetului indică de obicei infecție, nu contaminare, și nu trebuie tratată cu indiferență. La pacienții asimptomatici, înainte de instituirea terapiei, trebuie examinate bacteriologic două mostre de urină consecutive și trebuie evidențiată prezența a 10^5 sau mai multor bacterii pe mililitru, dintr-o singură specie, în ambele probe. Deoarece numărul mare de bacterii din urina din vezica urinară se datorează în parte multiplicării bacteriene în timpul colonizării cavității vezicale, probele de urină din uretere sau pelvisul renal pot să conțină mai puțin de 10^5 bacterii pe mililitru și totuși să indice o infecție. În mod similar prezența bacteriuriei în orice grad în aspiratul suprapubian sau a 10^2 sau mai multor bacterii pe mililitru de urină obținută prin cateterizare indică de obicei o infecție. În unele circumstanțe (tratamentul antibiotic, concentrație mare de uree, osmolaritate mare, pH scăzut) urina va

inhiba multiplicarea bacteriană, având ca rezultat un număr mic de colonii bacteriene în prezenţa infecţiei. Din acest motiv, nu trebuie folosite soluţii antiseptice pentru spălarea zonei periuretrale înainte de recoltarea eşantionului de urină. De asemenea, diureza apoasă sau micţiunea recentă reduc conţinutul bacterian al urinii.

Ca alternativă la metodele standard de cultură, au fost dezvoltate metode rapide de detectare a bacteriuriei. Aceste metode detectează creşterea bacteriană folosind fotometria, bioluminiscenţa sau alte mijloace şi furnizează rezultatele rapid, de obicei în 1-2 h. Aceste metode ating în general o sensibilitate de 95-98% şi o valoare de predicţie negativă de peste 99% când sunt comparate cu culturile urinare în care bacteriuria este definită ca formarea a 10^5 colonii pe mililitru. Totuşi, sensibilitatea acestor teste scade la 60-80% atunci când standardul de comparaţie este o bacteriurie cu formarea a 10^2-10^4 colonii pe mililitru.

Microscopia urinii pacienţilor simptomatici poate avea o mare valoare diagnostică. Bacteriuria microscopică, cel mai fidel evaluată prin examinarea urinei necentrifugate colorată Gram, apare la mai mult de 90% din probele de la pacienţii ale căror infecţii au un număr de cel puţin 10^5 colonii pe mililitru şi este o trăsătură foarte specifică. Totuşi, bacteriile nu pot fi de obicei detectate microscopic în infecţiile cu un număr mic de colonii (10^2-10^4 pe mililitru). Prezenţa bacteriilor la microscopia urinii este o dovadă fermă de infecţie, dar absenţa bacteriilor detectabile microscopic nu exclude diagnosticul. Când este căutată cu grijă, folosind o metodă microscopică cu cameră de numărat, piuria este un indicator foarte sensibil al infecţiei tractului urinar la pacienţii simptomatici. Piuria este prezentă la aproape toţi pacienţii cu infecţie bacteriană acută a tractului urinar, iar absenţa ei trebuie să determine îndoieli asupra diagnosticului. Metoda esterazei leucocitare „dipstick" este mai puţin sensibilă decât microscopia în identificarea piuriei, dar este o alternativă folositoare acolo unde microscopia nu e disponibilă. Piuria, în absenţa bacteriuriei (piurie sterilă), poate indica infecţia cu agenţi bacterieni neobişnuiţi, cum ar fi *C. trachomatis*, *U. urealyticum* şi *Mycobacterium tuberculosis* sau cu fungi. Alteori, piuria sterilă poate demonstra afecţiuni urologice neinfecţioase, cum ar fi calculii, anomalii anatomice, nefrocalcinoză, reflux vezicoureteral, nefrită interstiţială sau boală polichistică.

Cistita Pacienţii cu disurie, micţiuni frecvente şi imperioase şi durere suprapubiană au de obicei cistită. Urina devine deseori foarte opacă, urât mirositoare şi în 30% din cazuri cu sânge. Leucocitele şi bacteriile pot să fie prezente la examinarea urinii necentrifugate la majoritatea pacienţilor. Totuşi, unele femei cu cistită au numai 10^2-10^4 bacterii pe mililitrul de urină, context în care acestea nu pot fi văzute pe urina necentrifugată colorată Gram. Examenul fizic arată în general numai o uretră sensibilă sau sensibilitate suprapubiană. Dacă este prezentă o leziune genitală sau o scurgere vaginală, în special când în culturi sunt mai puţin de 10^5 bacterii pe mililitru, trebuie luaţi în considerare agenţi patogeni care determină uretrită, vaginită sau cervicită cum sunt *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *Trichomonas*, *Candida* şi virusul herpes simplex. Manifestările sistemice predominante, cum sunt temperatura > 38,3°C, greaţa, voma şi sensibilitatea unghiului costovertebral indică infecţia renală concomitentă. Absenţa acestor trăsături nu ne asigură însă că infecţia e limitată la vezică şi uretră.

Pielonefrita acută În general, simptomele de pielonefrită acută se dezvoltă rapid în decurs de câteva ore sau o zi şi includ temperatura ≥ 39,4°C, frisoane, greaţă, vomă şi diaree. Simptomele de cistită pot fi prezente sau nu. În afară de febră, tahicardie şi sensibilitate musculară generalizată, examenul fizic arată o sensibilitate marcată la presiune profundă în una sau ambele unghiuri costovertebrale sau la palparea abdominală profundă. La unii pacienţi predomină semnele şi simptomele de septicemie cu gram-negativi. Majoritatea pacienţilor au leucocitoză semnificativă, piurie cu cilindri leucocitari în urină şi bacterii detectabile în urina necentrifugată colorată Gram. Hematuria poate fi prezentă în timpul fazei acute a bolii; dacă persistă după ce manifestările acute ale infecţiei au scăzut, trebuie luat în considerare un calcul, o tumoră sau tuberculoza.

Cu excepţia indivizilor cu necroză papilară sau obstrucţie urinară, manifestările de pielonefrită acută răspund, de obicei, la terapie în 48-72 h. Totuşi, în ciuda absenţei simptomelor, bacteriuria şi piuria pot persista. În pielonefrita severă, febra scade mai încet şi poate să nu dispară mai multe zile, chiar după ce a fost instituit un tratament antibiotic adecvat.

Uretrita La aproximativ 30 la sută din femeile cu disurie acută, micţiuni frecvente şi piurie, culturile urinii din mijlocul jetului fie nu arată nici o creştere bacteriană, fie arată o creştere bacteriană nesemnificativă. Clinic, aceste femei nu pot fi deosebite uşor de cele cu cistită. În aceste situaţii, deosebirea trebuie făcută între femeile cu infecţii cu patogeni transmişi sexual cum sunt *C. trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* sau virusul herpes simplex şi cele cu infecţie cu număr redus de *E. coli* sau infecţie stafilococică a uretrei şi vezicii. La femeile cu un episod progresiv de boală, fără hematurie, fără durere suprapubiană şi cu un istoric al simptomelor mai mare de 7 zile, trebuie suspectată o infecţie chlamidiană sau gonococică. Istoricul suplimentar de schimbare recentă a partenerului sexual, mai ales dacă partenerul sexual al pacientei a avut recent o uretrită chlamidiană sau gonococică, trebuie să crească suspiciunea de infecţie transmisă sexual, la fel ca şi găsirea unei cervicite mucopurulente. Hematuria macroscopică, durerea suprapubiană, episodul brusc de boală, durata mai mică de 3 zile a bolii şi istoricul de infecţie anterioară de tract urinar susţine diagnosticul de infecţie cu *E. coli* a tractului urinar.

Infecţiile tractului urinar asociate cateterelor Bacteriuria survine la cel puţin 10-15% din pacienţii spitalizaţi care au montate catetere uretrale permanente. Riscul de infecţie este de aproximativ 3-5% pe ziua de cateterizare. Aceste infecţii sunt determinate de obicei de *E. coli*, la care se adaugă *Proteus*, *Pseudomonas, Klebsiella* şi *Serratia*. Multe din tulpinile infectante arată o rezistenţă crescută marcat la substanţe antimicrobiene, în comparaţie cu microorganismele care determină infecţiile urinare dobândite în comunitate. Factorii asociaţi cu un risc crescut de infecţie includ sexul feminin, perioada de cateterizare lungă, boli de bază severe, deconectarea cateterului şi a tubului de dren, alte modalităţi defectuoase de îngrijire a cateterului şi absenţa terapiei antimicrobiene sistemice.

Infecţia survine atunci când bacteriile ajug în vezică prin una din cele două căi: prin migrare de-a lungul coloanei de urină în lumenul cateterului (calea intraluminală) sau prin mişcări în amonte de-a lungul învelişului mucos din afara cateterului (calea periuretrală). Patogenii dobândiţi în spital ajung în cateterul pacientului sau în sistemul de colectare a urinei de pe mâinile personalului spitalului, din soluţiile sau lichidele de spălătură contaminate şi pe calea instrumentelor sau dezinfectanţilor contaminaţi. Bacteriile intră în sistemul de cateterizare de obicei la joncţiunea cateter-tub colector sau la intrarea pungii de dren. Apoi bacteriile urcă intraluminal, ajungând în vezică în decurs de 24-72 h. Alteori, flora colonică proprie pacientului colonizează pielea perineală şi zona periuretrală şi ajunge în vezică pe calea suprafeţei externe a cateterului. Această cale este deosebit de frecventă la femei. Studii recente au demonstrat rolul important al ataşării şi creşterii bacteriene pe suprafaţa internă a cateterului, în patogenia infecţiilor tractului urinar asociate cateterelor. Astfel de bacterii ce cresc în biofilme pe suprafaţa internă a cateterului pot eventual să producă cruste ce constau din bacterii, glicocalix bacterian, proteine urinare ale gazdei şi săruri urinare. Aceste cruste

furnizează un refugiu pentru bacterii și pot să le protejeze de agenți antimicrobieni și fagocite.

Din punct de vedere clinic, majoritatea infecțiilor asociate cateterelor determină simptome minime, nu determină febră și deseori se rezolvă după retragerea cateterului. Frecvența infecțiilor tractului superior asociate cu bacteriuria indusă de cateter este necunoscută. Bacteriemia cu gram-negativi, care urmează în 1-2% din cazuri bacteriuriei asociate cu cateterizările, este cea mai semnificativă complicație recunoscută a infecțiilor urinare induse de catetere. S-a demonstrat în mod repetat că tractul urinar cateterizat este cea mai frecventă sursă a bacteriemiei cu gram-negativi la pacienții spitalizați, fiind responsabil, în general, de aproximativ 30% din cazuri.

Infecțiile tractului urinar asociate cateterizării pot fi prevenite uneori la pacienții cateterizați mai puțin de două săptămâni prin folosirea unui sistem de colectare închis steril, prin folosirea atentă a tehnicilor de asepsie în timpul inserării și îngrijirii cateterului și prin măsuri care să minimalizeze infecția încrucișată. Alte măsuri preventive, incluzând curele scurte de terapii antimicrobiene sistemice, unguente antimicrobiene aplicate local, periuretral, utilizarea de unități preconectate cateter-tub de dren și antimicrobiene adăugate în punga de dren, toate s-a dovedit a avea un rol protector în unul sau mai multe studii controlate, dar nu sunt recomandate pentru uzul general. În ciuda precauțiilor, majoritatea pacienților cateterizați mai mult de două săptămâni dezvoltă în cele din urmă bacteriurie. Necesitatea tratamentului, ca și tipul și durata optimă a tratamentului pentru astfel de pacienți cu bacteriurie asimptomatică nu au fost stabilite. Îndepărtarea cateterului, în asociere cu o cură scurtă de antibiotice la care microorganismul este sensibil reprezintă probabil cel mai bun mod de a acționa și aproape totdeauna rezolvă bacteriuria. Tratamentul bacteriuriei asimptomatice asociate cateterizării poate avea un beneficiu maxim la femeile în vârstă, care dezvoltă mai frecvent simptome dacă sunt lăsate netratate. În cazurile în care cateterul nu poate fi îndepărtat, terapia antibiotică se dovedește de obicei nefolositoare și practic, poate avea ca rezultat o infecție cu tulpini mai rezistente. În aceste situații bacteriuria trebuie ignorată, cu excepția cazului când pacientul dezvoltă simptome sau are un risc mare de a dezvolta bacteriemie. În aceste cazuri, utilizarea antibioticelor sistemice sau antisepticelor vezicii urinare poate reduce gradul de bacteriurie și probabilitatea de bacteriemie. Datorită leziunilor măduvei spinării, incontinenței sau altor factori, unii pacienți din spitale sau instituțiile de îngrijire necesită cateterizare vezicală pe termen lung sau semipermanentă. Măsurile care au încercat să prevină infecția au fost în mare măsură fără succes și în esență toți pacienții cateterizați cronic dezvoltă bacteriurie. Atunci când este indicată, cateterizarea intermitentă, realizată de un cadru medical mediu sau de pacient, pare să reducă apariția bacteriuriei și a complicațiilor asociate la astfel de pacienți. Tratamentul trebuie aplicat atunci când apare infecția simptomatică, dar tratarea bacteriuriei asimptomatice la astfel de pacienți nu are beneficiu aparent.

TESTE DIAGNOSTICE Deși multe autorități au recomandat efectuarea culturilor urinare și a testelor de sensibilitate la substanțe antimicrobiene pentru orice pacient la care este suspectată o infecție de tract urinar, ar fi mai practic și mai eficient din punct de vedere al costului să fie tratate femeile care au simptome caracteristice cistitei acute necomplicate, fără o cultură urinară inițială. Au fost utilizate două abordări pentru terapia prezumtivă. În prima, tratamentul este inițiat doar pe baza istoricului caracteristic și/sau a semnelor tipice la examinarea fizică. În cea de-a doua, la femeile cu semne și simptome de cistită acută și fără factori de complicații, poate fi utilizată microscopia urinară (sau alternativ, cu test pentru esteraza leucocitară). Un test pozitiv pentru piurie și/sau bacteriurie furnizează suficiente informații asupra infecției, astfel încât cultura urinară și testele de sensibilitate pot fi omise iar pacienții tratați empiric. Totuși, la femeile la care simptomele și examenul urinei lasă diagnosticul de cistită discutabil, trebuie obținute culturi urinare. Culturile efectuate înaintea instituirii terapiei și testele de sensibilitate sunt de asemenea esențiale în tratarea tuturor pacienților la care suspectăm o infecție a tractului superior și la cei la care sunt prezente complicații, deoarece în aceste situații pot fi prezenți o varietate de patogeni, iar terapia antibiotică e mai bine adaptată microorganismului individual.

TRATAMENT

Următoarele principii stau la baza tratamentului infecțiilor tractului urinar:

1. În majoritatea circumstanțelor, trebuie obținută o cultură urinară cantitativă, un frotiu utilizând colorația Gram sau un test diagnostic alternativ rapid, pentru a confirma infecția înainte de începerea tratamentului. Când sunt obținute culturi, trebuie folosite teste de sensibilitate antimicrobiană pentru dirijarea terapiei.
2. Factorii ce predispun la infecție, cum sunt obstrucția și calculii, trebuie identificați și corectați dacă este posibil.
3. Reducerea simptomelor clinice nu indică totdeauna vindecarea bacteriologică.
4. După ce tratamentul este complet, fiecare etapă de tratament trebuie clasificată ca eșec (simptomele și/sau bacteriuria nu au fost eradicate în timpul terapiei sau în culturile imediat post-tratament) sau ca vindecare (rezoluția simptomelor și eliminarea bacteriuriei). Infecțiile recurente trebuie clasificate în infecții cu aceeași tulpină, infecții cu tulpini diferite, în infecții precoce (în decurs de două săptămâni de la oprirea terapiei) sau infecții tardive.
5. În general, infecțiile necomplicate limitate la tractul urinar inferior răspund la cure scurte de terapie, în timp ce infecțiile tractului superior necesită perioade mai lungi de tratament. După terapie, recurențele precoce cu aceeași tulpină pot fi rezultatul unui focar infecțios nerezolvat din tractul superior, dar deseori (în special după o terapie de scurtă durată pentru cistită) rezultă mai degrabă dintr-o colonizare vaginală persistentă, decât dintr-o infecție vezicală recurentă. Recurențele la mai mult de două săptămâni după oprirea terapiei reprezintă aproape totdeauna reinfecții cu o nouă tulpină.
6. Infecțiile dobândite în comunitate, în special infecțiile inițiale, sunt datorate de obicei tulpinilor sensibile la antibiotice.
7. La pacienții cu infecții repetate, manevre instrumentale sau cu spitalizare recentă trebuie suspectată prezența de tulpini rezistente la antibiotice.

Localizarea anatomică a infecțiilor tractului urinar influențează foarte mult succesul sau eșecul regimului terapeutic. Bacteriuria vezicală (cistita) poate fi de obicei eliminată cu aproape orice substanță antimicrobiană la care tulpina infectantă este sensibilă; în trecut, s-a demonstrat că o cantitate mică, cum este o doză unică de 500 mg de kanamicină intramuscular, a eliminat bacteriuria vezicală a majorității pacienților. Totuși, în infecțiile tractului superior, terapia cu doză unică eșuează în majoritatea cazurilor și chiar o cură de 7 zile este insuficientă la mulți pacienți. În unele cazuri, poate fi necesar tratamentul pe perioade mai lungi de timp (2-6 săptămâni), țintit pe eradicarea focarelor de infecție persistente.

În *cistitele acute necomplicate*, mai mult de 80% din infecții sunt datorate *E. coli* și, cu toate că tipul rezistenței variază geografic, majoritatea tulpinilor sunt sensibile la multe antibiotice. Doze unice de trimetoprim-sulfametoxazol (4 tablete o dată), numai trimetoprim (400 mg), numai sulfametoxazol (2 g) și majoritatea fluorochinolonelor (norfloxacina, ciproflo-

xacina, ofloxacina), au fost folosite cu succes în tratarea episoadelor acute, necomplicate, de cistită. O doză unică de 3 g de amoxicilină pare să aibă ca rezultat o rată de vindecare mai scăzută decât în cazul celorlalți agenți menționați, în special când infecția e dată de tulpini rezistente la amoxicilină. În majoritatea zonelor, aproape o treime din tulpinile de *E. coli* care determină cistită acută sunt rezistente la amoxicilină.

Avantajele terapiei cu doză unică includ un cost mai mic, asigurarea complianței, mai puține efecte adverse și poate o presiune mai redusă în favorizarea selectării microorganismelor rezistente în intestin, vagin sau flora perineală. Totuși, câteva studii au sugerat că, la puțin timp după terapia cu doză unică, survin mai multe recurențe decât după 3-7 zile de tratament și că terapia cu doză unică nu rezolvă efectiv colonizarea vaginală cu *E. coli*. Cu toate acestea, terapia cu doză unică pare sigură și eficace pentru femeile cu cistită acută necomplicată. Terapia cu doză unică trebuie folosită numai pentru pacienți de încredere, la care urmărirea post-tratament poate fi asigurată și pentru pacienți la care simptomele au fost prezente mai puțin de 7 zile. Terapia de trei zile cu trimetoprim-sulfametoxazol, trimetoprim, norfloxacină, ciprofloxacină sau ofloxacină pare să păstreze rata joasă de efecte adverse a terapiei cu doză unică, dar îmbunătățește eficiența. Nici terapia cu doză unică, nici cea de trei zile nu trebuie folosite la femei cu semne sau simptome de pielonefrită, la femei cu anomalii urologice sau calculi sau la femei cu infecții anterioare datorate microorganismelor rezistente la antibiotice. Bărbații cu infecții de tract urinar au deseori anomalii urologice sau implicarea prostatei și prin urmare nu sunt candidați la terapia cu doză unică sau la cea de 3 zile. În general, ei primesc o terapie de 7-14 zile.

Alegerea tratamentului la femeile cu uretrită acută depinde de agentul etiologic implicat. În infecția chlamidiană trebuie folosită doxiciclina (100 mg de 2 ori/zi oral, 7 zile). Femeile cu disurie acută și micțiuni frecvente, uroculturi negative și fără piurie nu răspund de obicei la agenții antimicrobieni.

Pielonefrita acută necomplicată la femeile fără date clinice de calculi sau boli urologice asociate este cauzată în majoritatea cazurilor de *E. coli*. Deși calea optimă de administrare și durata terapiei nu au fost stabilite, o cură de 14 zile cu trimetoprim-sulfametoxazol, o fluorochinolonă, un aminoglicozid sau o cefalosporină de generația a treia reprezintă de obicei o terapie adecvată. Ampicilina sau amoxicilina nu trebuie folosite ca terapie inițială deoarece în prezent 20-30% dintre tulpinile de *E. coli* sunt rezistente in vitro la aceste medicamente. În unele zone, mai mult de 20% dintre tulpinile de *E. coli* care determină pielonefrita acută sunt rezistente la trimetoprim-sulfametoxazol; în astfel de zone, trebuie utilizate terapii alternative. Majorității pacienților ar trebui probabil să li se administreze antibiotice intravenos, cel puțin în primele zile de tratament, dar pacienții cu simptome ușoare pot fi tratați cu antibiotice pe cale orală timp de două săptămâni (de obicei cu trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacină sau ofloxacină). Pacienții care nu răspund la tratament în 72 h sau cu recăderi după terapie, trebuie investigați pentru determinarea prezenței focarelor supurative necunoscute, a calculilor sau bolilor urologice. Dacă acestea nu sunt prezente, tratamentul trebuie extins la 2-6 săptămâni pentru eliminarea unui presupus focar din tractul superior, care determină bacteriurie recurentă.

Infecțiile complicate ale tractului urinar (cele care apar la montarea cateterelor, după manevre instrumentale, anomalii urologice anatomice sau funcționale, calculi, obstrucție, imunosupresie, boli renale sau diabet) sunt datorate în mod caracteristic bacteriilor dobândite în spital, incluzând *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Pseudomonas*, enterococi și stafilococi. Multe din aceste tulpini infectante sunt rezistente la antibiotice. Terapia antibiotică empirică trebuie în mod ideal să furnizeze un spectru larg împotriva acestor patogeni. La pacienții cu simptome minime poate fi folosită terapia orală cu o fluorochinolonă, cum este ciprofloxacina sau ofloxacina, până sunt cunoscute rezultatele uroculturii și ale sensibilității la antibiotice. Pacienții cu boli mai severe, incluzând pielonefrita acută sau suspectarea sepsisului cu originea la nivelul tractului urinar, trebuie spitalizați, administrându-li-se terapie parenterală. Regimurile empirice folosite frecvent includ imipenem în terapie unică, o penicilină sau o cefalosporină plus un aminoglicozid, ceftriaxona sau ceftazidima (când enterococii nu sunt probabili). Când devine disponibil tipul sensibilității antimicrobiene a tulpinii poate fi selectat un regim antimicrobian specific. În general, terapia trebuie administrată timp de 7-21 de zile, cu durata exactă în funcție de severitatea infecției și de sensibilitatea tulpinii infectante. Pentru a confirma vindecarea culturile trebuie urmărite timp de 2-4 săptămâni după oprirea terapiei.

În *sarcină*, cistita acută poate fi tratată în 3-7 zile cu amoxicilină, nitrofurantoin sau cefalosporină. Toate femeile însărcinate trebuie investigate pentru bacteriurie asimptomatică în timpul primului trimestru, iar dacă au bacteriurie, ele trebuie tratate cu unul din regimurile tocmai schițate anterior. După tratament, trebuie obținută o cultură pentru a confirma vindecarea, iar aceasta va fi repetată lunar, ulterior, până la naștere. Pielonefrita acută în sarcină trebuie tratată prin spitalizare și terapie antibiotică parenterală, în general o cefalosporină sau o penicilină cu spectru larg. Profilaxia continuă cu doze mici de nitrofurantoină trebuie făcută femeilor care au infecții recurente în timpul sarcinii.

Bacteriuria asimptomatică trebuie dovedită cu cel puțin două culturi pozitive înainte de instituirea unui tratament. Inițial, trebuie utilizat timp de 7 zile un tratament cu un agent oral, la care microorganismul e sensibil. Dacă bacteriuria persistă, ea poate fi urmărită la majoritatea pacienților, fără continuarea tratamentului. Pacienții cu risc crescut, cu neutropenie, transplant renal sau alte condiții care complică evoluția pot necesita tratament pe perioade lungi.

EVALUARE UROLOGICĂ Foarte puține femei cu infecții recurente de tract urinar au leziuni corectabile descoperite prin cistoscopie sau pielografie intravenoasă, însă aceste proceduri nu trebuie efectuate de rutină la aceste paciente. Evaluarea urologică trebuie efectuată în cazuri selectate – și anume, la femeile cu recăderi ale infecției, cu istoric de infecții în copilărie, cu calculi sau hematurie nedureroasă și cu pielonefrită recurentă. Majoritatea bărbaților cu infecții urinare trebuie considerați ca având infecții complicate și astfel, sunt evaluați urologic. Excepțiile posibile includ bărbații tineri care au o cistită asociată cu activitatea sexuală, sunt necircumciși sau au SIDA. Bărbații sau femeile care au infecție acută și semne sau simptome sugestive pentru o obstrucție sau calculi trebuie evaluați urologic, în general prin intermediul ultrasunetelor.

PROGNOSTIC La pacienții cu cistită sau pielonefrită necomplicată, tratamentul are ca rezultat, în mod obișnuit, rezoluția completă a simptomelor. Infecțiile tractului inferior la femei îngrijorează în mod special deoarece cauzează disconfort, morbiditate, absențe de la locul de muncă și costuri de îngrijire substanțiale. De asemenea, cistita poate avea ca rezultat infecția de tract superior sau bacteriemia (în special în timpul manevrelor instrumentale), dar sunt puține dovezi care să sugereze că urmează o deteriorare renală. Când apar episoade repetate de cistită, ele sunt aproape totdeauna reinfecții, nu recăderi.

La adulți, pielonefrita acută necomplicată progresează rareori spre deteriorarea funcției renale și boală renală cronică. Infecțiile repetate de tract superior deseori indică mai degrabă recăderi decât reinfecții și trebuie întreprinsă o cercetare energică pentru depistarea calculilor renali sau a anomaliilor urologice care

stau la baza lor. Dacă nici una din acestea nu este găsită, pentru eradicarea focarului de infecție nerezolvat poate fi utilă chimioterapia cu durata de 6 săptămâni.

Infecțiile de tract urinar simptomatice, repetate, ale copiilor și ale adulților cu uropatie obstructivă, vezică neurogenă, boală organică renală sau diabet, progresează cu o frecvență neobișnuită spre boală renală cronică. Bacteriuria asimptomatică la aceste grupuri, la fel ca și la adulții fără boală urologică sau obstrucție, predispune la un număr crescut de episoade de infecție simptomatică, dar în majoritatea cazurilor nu are ca rezultat afectări renale.

PROFILAXIE Pacienții cu infecții simptomatice frecvente pot beneficia de doze mici de antibiotice pe termen lung în scopul prevenirii recurențelor. O doză unică de trimetoprim-sulfametoxazol (80 mg trimetoprim și 400 mg sulfametoxazol), trimetoprim singur (100 mg) sau nitrofurantoin (50 mg) administrate zilnic sau de trei ori pe săptămână s-au dovedit deosebit de eficiente. Profilaxia trebuie inițiată numai după ce bacteriuria a fost eradicată cu un regim de tratament complet. Femeile la care apar mai mult de două infecții la fiecare 6 luni trebuie luate în considerare pentru astfel de terapii preventive. Aceleași regimuri pot fi folosite după actul sexual, pentru prevenirea episoadelor de infecții simptomatice, la femeile ale căror episoade infecțioase sunt legate temporal de activitatea sexuală. Alți pacienți pentru care profilaxia pare să aibă aceeași valoare includ bărbații cu prostatită cronică, pacienții care au suferit o prostatectomie, atât în timpul operației cât și în perioada postoperatorie și femeile însărcinate cu bacteriurie asimptomatică. Toate femeile însărcinate trebuie supuse screeningului pentru bacteriurie în primul trimestru și trebuie tratate dacă este depistată bacteriuria.

NECROZA PAPILARĂ

Când infecția piramidelor renale se dezvoltă în asociere cu boli vasculare renale sau cu obstrucția tractului renal, este probabil să rezulte necroza papilară renală. Pacienții cu diabet, siclemie, alcoolism cronic și boli vasculare par deosebit de susceptibili la această complicație. Hematuria, durerea în flanc sau abdomen și frisoanele cu febră sunt cele mai comune simptome de debut. Uneori apare insuficiența renală acută cu oligurie sau anurie. Afectarea unei piramide poate avea loc foarte rar fără simptome la un pacient cu infecție urinară cronică, iar diagnosticul se stabilește atunci când țesutul necrotic trece în urină sau este identificat ca o „umbră inelară“ pe pielografie. Dacă funcția renală se deteriorează brusc la un diabetic sau la un pacient cu obstrucție cronică, diagnosticul de necroză papilară renală trebuie susținut chiar în absența febrei sau a durerii. Necroza papilară renală este deseori bilaterală; totuși, în cazul infecțiilor severe, în situațiile în care este unilaterală, nefrectomia poate salva viața.

ABCESUL RENAL ȘI PERINEFRETIC

Vezi capitolul 127.

PROSTATITA

Termenul de *prostatită* a fost utilizat în variate stări cu inflamație ce afectează prostata, inclusiv infecțiile acute și cronice cu germeni specifici și, mai frecvent, în situațiile în care semnele și simptomele de inflamație prostatică sunt prezente, dar nu poate fi detectat nici un microorganism specific. Pacienții cu prostatită bacteriană acută pot fi identificați de obicei pe baza semnelor și simptomelor tipice, piuria și bacteriuria. Pentru a clasifica corect pacienții suspectați de prostatită cronică, trebuie folosite probe de urină de la începutul și din mijlocul jetului, din lichidul obținut prin presarea prostatei și o probă de urină după masajul prostatei și trebuie efectuate culturi cantitative și determinat numărul de leucocite. Pe baza rezultatelor acestor studii, pacienții pot fi clasificați ca având prostatită cronică bacteriană, prostatită cronică nebacteriană sau prostatodinie. Pacienții la care există suspiciunea de prostatită cronică au de obicei durere dorsală inferioară, disconfort perineal sau testicular, disurie moderată și simptome obstructive urinare joase. Piuria microscopică poate fi singura manifestare obiectivă a bolii prostatice.

PROSTATITA BACTERIANĂ ACUTĂ Atunci când apare spontan, această boală afectează în general bărbații tineri; totuși, poate fi asociată și cu un cateter uretral. Ea este caracterizată prin febră, frisoane, disurie și o prostată în tensiune sau moale și foarte sensibilă. Deși de obicei masajul prostatic produce o secreție purulentă cu un număr mare de bacterii în cultură, manipularea glandei inflamate poate avea ca rezultat bacteriemia. Din acest motiv, și deoarece agentul etiologic poate fi identificat de obicei prin colorația Gram și culturi urinare, trebuie evitat masajul prostatic viguros. În cazurile neasociate cateterelor, infecția este datorată în general patogenilor comuni gram-negativi ai tractului urinar (*E. coli* sau *Klebsiella*). Inițial, dacă în urină sunt observați bacili gram-negativi, pot fi utilizate intravenos trimetoprim-sulfametoxazol, o cefalosporină, o fluorochinolonă sau un aminoglicozid, iar dacă se observă coci gram-pozitivi, o cefalosporină sau nafcilină. Deși multe din aceste medicamente nu difuzează ușor în glanda prostatică neinflamată, răspunsul la antibiotice în prostatita bacteriană acută este de obicei prompt, poate pentru că medicamentele penetrează mai ușor în prostata inflamată acut. În cazurile asociate cateterelor, spectrul de agenți etiologici este mai larg, incluzând bacili gram-negativi dobândiți în spital și enterococi. În astfel de cazuri, colorația Gram a urinii poate fi deosebit de utilă. Pentru terapia inițială trebuie folosit imipenemul, un aminoglicozid, o fluorochinolonă sau o cefalosporină de generația a treia, până când microorganismul este izolat și i se determină sensibilitatea. Prognosticul pe termen lung este bun, deși în unele cazuri infecția acută poate avea ca rezultat formarea abcesului, epididimo-orhita, inflamația veziculelor seminale, sepsisul sau o prostatită bacteriană cronică reziduală. De la apariția antibioticelor, frecvența prostatitei bacteriene acute a avut o scădere marcată. În multe așa-zise cazuri, infecțiile diagnosticate ca prostatită acută sunt probabil cazuri de uretrite posterioare.

PROSTATITA BACTERIANĂ CRONICĂ Această entitate nu mai este frecventă acum, dar trebuie luată în cosiderație la bărbații cu un istoric de bacteriurie recurentă. Simptomele sunt de obicei absente iar prostata este în general normală la palpare. La unii pacienți survin simptome obstructive sau durere perineală. Intermitent, infecția diseminează la vezică, determinând micțiuni frecvente, imperioase și disurie. Un tipar de recăderi infecțioase la un bărbat de vârstă mijlocie susține ferm o prostatită bacteriană cronică. Clasic, diagnosticul este stabilit prin cultivarea *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* sau a altei bacterii uropatogene, care se găsește în cantități mai mari în secreția prostatică exprimată sau în urina post-masaj, decât în prima parte sau în mijlocul jetului de urină. Antibioticele ameliorează prompt simptomele asociate cu exacerbările acute, dar au fost puțin eficiente în eradicarea focarului de infecție cronică din prostată. Ineficiența relativă a substanțelor antimicrobiene în condițiile unei cure pe termen lung rezultă în parte datorită penetrării slabe a majorității acestor antibiotice în prostată; pH-ul scăzut care predomină în acest organ împiedică pasajul majorității medicamentelor. Fluorochinolonele, incluzând ciprofloxacina și ofloxacina au fost folosite cu mai mult succes decât alte antibiotice, dar ele trebuie administrate cel puțin 12 săptămâni pentru a fi eficiente. Pacienții cu episoade frecvente de cistită acută pot fi tratați prin cure prelungite de substanțe antimicrobiene (de obicei sulfonamide, trimetoprim sau nitrofurantoin) pentru a supresa simptomele și a menține

urina vezicală sterilă. Prostatectomia totală produce vindecarea prostatitei cronice, dar este asociată cu o morbiditate considerabilă. Prostatectomia transuretrală este mai sigură, dar vindecă doar o treime din pacienți.

PROSTATITA NEBACTERIANĂ Pacienții care se prezintă cu simptome și semne de prostatită, creșterea leucocitelor în secrețiile prostatice exprimate și în urina post-masaj, fără creștere bacteriană în culturi și fără istoric de episoade recurente de prostatită bacteriană, sunt clasificați ca având prostatită nebacteriană. Inflamația prostatică poate fi considerată prezentă când secreția prostatică exprimată și urina post-masaj conțin cel puțin de zece ori mai multe leucocite decât probele din jetul inițial sau din mijlocul jetului, sau atunci când secreția prostatică exprimată conține ≥ 1000 leucocite pe microlitru.

Etiologia presupus infecțioasă a acestei stări rămâne neidentificată. Au fost prezentate dovezi ale rolului cauzal atât al *Ureaplasmei urealyticum* cât și al *Chlamydiei trachomatis,* dar acestea nu sunt concludente. Din moment ce majoritatea cazurilor de prostatită nebacteriană apar la bărbați tineri activi sexual și deoarece multe cazuri apar după un episod de uretrită nespecifică, agentul cauzal ar putea fi transmis sexual. Eficiența agenților antimicrobieni în această situație rămâne nesigură. Unii pacienți beneficiază de o cură de tratament de 4-6 săptămâni cu eritromicină, doxiciclină, trimetoprim-sulfametoxazol sau o fluorochinolonă, dar studiile controlate lipsesc.

PROSTATODINIA Pacienții care au simptome și semne de prostatită, dar nu au nici o dovadă a inflamației prostatei (număr normal de leucocite) și au culturile urinare negative, sunt clasificați ca având prostatodinie. În ciuda simptomelor, acești pacienți se pare că nu au infecție prostatică și nu ar trebui să primească agenți antimicrobieni.

BIBLIOGRAFIE

AGACE W et al: Host resistance to urinary tract infection, in *Molecular Pathogenesis and Clinical Management,* HLT Mobley, JW Warren (eds). Washington, DC, ASM Press, 1996, pp 221-245

BAILEY RR: Management of lower urinary tract infections. Drugs 45(Suppl 3):139, 1993

BERGERON MG: Treatment of pyelonephritis in adults. Med Clin North Am 79:619, 1995

EISENSTADT J, WASHINGTON JA: Diagnostic microbiology for bacteria and yeasts causing urinary tract infections, in *Molecular Pathogenesis and Clinical Management,* HLT Mobley, JW Warren (eds). Washington, DC, ASM Press, 1996, pp 29-67

GRATACOS E et al: Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. J Infect Dis 169:1390, 1994

HOOTON TM et al: A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. N Engl J Med 335:468, 1996

JOHNSON JR: Virulence factors in *E. coli* urinary tract infections. Clin Microbiol Rev 4:80, 1991

JOHNSON JR: Treatment and prevention of urinary tract infections, in *Molecular Pathogenesis and Clinical Management,* HLT Mobley, JW Warren (eds). Washington, DC, ASM Press, 1996, pp 95-118

KUNIN CM: Urinary tract infection in females. Clin Infect Dis 18:1, 1994

LIPSKY BA: Urinary tract infections in men. Ann Intern Med 110:138, 1989

SCHAEFFER AJ: Urinary tract infection in men ¾state of the art. Infection (Suppl 1):S19, 1994

STAMM WE, HOOTON TM: Management of urinary tract infections in adults. N Engl J Med 329:1328, 1993

STAMM WE, HOOTON TM: Catheter-associated urinary tract infections: Epidemiology, pathogenesis, prevention. Am J Med 91(Suppl 3B):655, 1991

132 OSTEOMIELITA

James H. Maguire

Osteomielita, o infecție a osului, este determinată cel mai frecvent de bacterii piogene și micobacterii. Clasificarea cazurilor pe baza agentului etiologic, a căii de infectare, a duratei și localizării anatomice a infecției oferă un cadru folositor pentru evaluarea pacientului și planificarea tratamentului.

PATOGENIE ȘI PATOLOGIE Microorganismele ajung la nivelul osului pe cale hematogenă, prin introducerea directă dintr-un focar infecțios de contiguitate sau printr-o rană penetrantă. Traumatismele, ischemia și corpii străini măresc susceptibilitatea osului la invazia microbiană, prin expunerea sediilor pe care se pot grefa bacteriile. Fagocitele încearcă să frâneze infecția și, în acest proces, eliberează enzime care lizează osul. Puroiul se răspândește în canalele vasculare, crescând presiunea intraosoasă și perturbând fluxul sanguin; când infecția netratată devine cronică, necroza ischemică a osului are ca rezultat separarea unor fragmente nevascularizate largi (*sechestre*). Când puroiul erupe prin corticală, se formează abcese subperiostale sau în țesuturile moi, iar periostul decolat depozitează os nou (*involucrum*) în jurul sechestrului. Bacteriile scapă de mecanismele de apărare ale gazdei printr-o aderare strânsă la țesutul osos deteriorat și prin acoperirea lor și a suprafețelor subiacente cu un biofilm protector bogat în polizaharide.

Microorganismele, infiltratele de neutrofile și vasele sanguine congestionate sau trombozate sunt principalele trăsături histologice ale osteomielitei acute. Trăsătura distinctivă a osteomielitei cronice este osul necrozat caracterizat prin absența osteocitelor vii. Celulele mononucleare predomină în infecția cronică, iar țesutul de granulație și fibros înlocuiește osul care a fost resorbit de osteoclaste. În stadiul cronic, microorganismele pot fi prea puține pentru a putea fi vizualizate.

OSTEOMIELITA HEMATOGENĂ Infecția hematogenă este răspunzătoare pentru aproximativ 20% din cazurile de osteomielită și afectează primar copiii, la care sunt infectate oasele lungi și adulții în vârstă și persoanele care folosesc droguri intravenoase, la care coloana vertebrală este locul de elecție al infecției.

Osteomielita acută hematogenă Infecția implică de obicei un singur os, cel mai frecvent tibia, femurul sau humerusul. Bacteriile se acomodează în metafizele bine perfuzate, unde fagocitele funcționale sunt rare, o rețea de sinusoide venoase încetinește fluxul sanguin și fenestrațiile capilarelor permit microorganismelor să evadeze în spațiul extravascular. Datorită unei anatomii vasculare care se modifică cu vârsta, infecția hematogenă a oaselor lungi este rară la adulți, iar atunci când survine, implică de obicei diafiza.

La copii, sursa bacteriemiei este deseori inaparentă, deși poate fi un traumatism nepenetrant recent al extremității, care duce la un mic hematom intraosos sau la obstrucție vasculară. La consultație, copilul pare a avea o boală acută, cu febră înaltă, frisoane, durere și sensibilitate localizate și leucocitoză. Eritemul cutanat și tumefacția indică extinderea puroiului prin corticală. În timpul copilăriei și după pubertate, infecția se poate răspândi prin epifiză în spațiul articular. La copii de alte vârste (de exemplu, între copilărie și pubertate), extensia infecției prin corticală determină afectarea articulațiilor, dacă metafiza este intracapsulară. Astfel, artrita septică a cotului, umărului și a șoldului, poate complica osteomelita radiusului, humerusului și, respectiv, a femurului, când este localizată proximal.

Radiografiile plane arată inițial tumefacția țesuturilor moi, dar prima modificare osoasă – reacția periostală – nu este evidentă cel puțin în primele 10 zile după ce survine infecția. Modificările litice pot fi detectate după 2-6 săptămâni, când s-a pierdut 50-70% din densitatea osoasă. Rareori, se observă o leziune litică bine circumscrisă sau *abcesul Brodie* la un copil care a avut durere timp de câteva luni, dar nu și febră.

Osteomielita hematogenă cronică În cazul unui tratament prompt, mai puțin de 5% din cazurile de osteomielită hematogenă acută progresează spre osteomielită cronică. În medie, sunt necesare 10 zile pentru formarea de os necrozat, dar radiografia plană nu este capabilă să detecteze sechestrul sau osul sclerotic nou, timp de mai multe săptămâni.

Evoluția clinică prelungită, perioadele lungi de liniște și exacerbările recurente sunt caracteristici ale osteomielitei cronice. Tracturile sinusoide dintre os și piele pot drena materialul purulent și, ocazional, bucăți de os necrotic. O creștere a drenajului, durerea sau viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) crescută semnalizează o exacerbare. Febra este neobișnuită, cu excepția cazurilor când obstrucția unui traseu sinusoid duce la infecția țesuturilor moi. Rarele complicații tardive includ fracturile patologice, carcinomul cu celule scuamoase al tractului sinusoid și amiloidoza.

Osteomielita vertebrală În cazul adulților, microorganismele ajung la nivelul corpurilor vertebrale bine perfuzate pe calea arterelor vertebrale și se răspândesc repede de la nivelul platoului vertebral în spațiul discal și apoi la corpurile vertebrale adiacente. Infecția își poate avea originea la nivelul tractului urinar și ajunge la nivelul coloanei vertebrale pe calea plexului venos prostatic (al lui Baston); astfel de cazuri apar deosebit de des în rândul bărbaților vârstnici. Alte surse de bacteriemie includ endocardita, infecțiile țesuturilor moi și o linie de perfuzie intravenoasă contaminată; de obicei, aceste surse sunt evidente. Diabetul zaharat, hemodializa și utilizarea de droguri intravenoase poartă un risc crescut pentru infecția spinală. Traumatismele penetrante și procedurile chirurgicale la nivelul vertebrelor determină osteomielită vertebrală nehematogenă.

Majoritatea pacienților cu osteomielită vertebrală se plâng de dureri ale spatelui și gâtului; 15% descriu o durere atipică a toracelui, abdomenului sau extremităților, care se datorează iritației rădăcinilor nervoase. Mai frecvent, simptomele sunt localizate la nivelul coloanei vertebrale lombare decât la nivelul celei toracice (peste 50% față de 35% din cazuri) sau cervicale în infecțiile piogene, dar coloana toracică este implicată mai frecvent în spondilita tuberculoasă (morbul Pott). Percuția vertebrei afectate arată sensibilitate, iar examenul fizic poate evidenția spasmul mușchilor paravertebrali și o limitare a mișcărilor. Mai mult de 50% din pacienți fac o boală subacută în care o durere vagă, surdă se intensifică gradat în decurs de 2-3 luni; febra este joasă sau absentă, iar numărul de leucocite este normal. O manifestare acută cu febră înaltă și toxicitate este mai puțin obișnuită și sugerează o bacteriemie în desfășurare.

De obicei în momentul când pacientul solicită sfatul medicului, VSH este crescută iar radiografiile plane arată eroziuni neregulate la nivelul plăcilor terminale ale corpilor vertebrali și îngustarea spațiului discal dintre ei. Acest aspect radiologic este virtual diagnostic pentru infecția bacteriană deoarece tumorile și celelalte boli ale coloanei rareori traversează spațiul discal. Tomografia computerizată (TC) sau rezonanța magnetică nucleară (RMN) pot demonstra existența abceselor epidurale, paraspinale, retrofaringiene, mediastinale, retroperitoneale sau ale psoasului, care își au originea la nivelul coloanei vertebrale. Un abces epidural poate să evolueze brusc sau în decurs de câteva săptămâni; paralizia ireversibilă poate fi consecința nerecunoașterii manifestărilor clinice clasice ale abcesului vertebral epidural, care constau în durere vertebrală ce progresează spre durere radiculară și pareză.

Microbiologie Peste 95% din cazurile de osteomielită hematogenă sunt determinate de un singur microorganism. *Staphylococcus aureus* reprezintă 50% din microorganismele izolate. Alți agenți patogeni frecvenți includ streptococii de grup B și *Escherichia coli* în timpul perioadei neonatale și streptococii de grup A și *Haemophilus influenzae* în copilăria timpurie. Osteomielita vertebrală este determinată de *Escherichia coli* și alți bacili enterici în aproximativ 25% din cazuri. Infecțiile cu *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Serratia* sunt asociate cu folosirea drogurilor intravenoase în unele zone ale Statelor Unite și pot implica articulațiile sacroiliacă, sternoclaviculară sau pubiană precum și coloana vertebrală. Speciile de *Salmonella* și *S. aureus* sunt cauzele majore de osteomielită a oaselor lungi ce complică siclemia și alte hemoglobinopatii. Tuberculoza și bruceloza afectează coloana vertebrală mai frecvent decât alte oase. Alte locuri obișnuite pentru osteomelita tuberculoasă includ oasele mici ale mâinilor și picioarelor, metafizele oaselor lungi, coastelor și sternul.

Cauzele rare de osteomielită hematogenă includ histoplasmoza diseminată, coccidioidomicoza și blastomicoza în zonele endemice. În rare ocazii, persoanele imunocompromise dezvoltă osteomielită cauzată de micobacterii sau de specii precum *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* sau *Pneumocystis*. Sifilisul, framboesia – o infecție tropicală determinată de *Treponema pertenue* – varicela și variola pot să implice oasele. Etiologia osteomielitei multifocale cu recăderi cronice, o stare inflamatorie a copiilor caracterizată prin episoade recurente de leziuni litice dureroase în oase multiple, nu a fost identificată încă.

OSTEOMIELITA SECUNDARĂ UNUI FOCAR INFECȚIOS DE CONTIGUITATE **Caracteristici clinice** Această categorie largă include infecțiile introduse prin leziuni penetrante și proceduri chirurgicale și extinderea directă a infecției de la țesuturile moi adiacente. Ea este răspunzătoare de cel mai mare număr de cazuri de osteomielită și apare cel mai frecvent la adulți.

Deseori, nu se pune diagnosticul până când infecția nu a devenit cronică. Durerea, febra și semnele inflamatorii datorate osteomielitei acute pot fi atribuite leziunii inițiale sau infecției țesuturilor moi. O infecție nedureroasă poate deveni aparentă numai peste câteva săptămâni sau luni, când apar tracturile sinusoide, când se rupe o rană chirurgicală, sau când o fractură nu se vindecă. Poate fi imposibil să distingem anomaliile radiografice datorate osteomielitei de cele datorate condițiilor precipitante.

O categorie specială de osteomielită prin focar de contiguitate apare în cazul bolii vasculare periferice și implică aproape totdeauna oasele mici ale piciorului la adulții diabetici. Neuropatia diabetică expune piciorul la traume frecvente și răni prin presiune, iar pacientul poate să nu fie conștient de infecție când aceasta se răspândește la os. Perfuzia tisulară deficitară împiedică răspunsul inflamator normal și vindecarea rănilor și creează un mediu care favorizează infecțiile anaerobe. Se întâmplă frecvent ca în timpul evaluării unei ulcerații care nu se vindecă, a unui deget tumefiat sau a unei celulite acute, o radiografie să ne ofere primele dovezi de osteomielită. Dacă osul este palpabil în timpul examinării bazei unei ulcerații cu o sondă chirurgicală deschisă, osteomelita este posibilă.

Microbiologie *S. aureus* este patogenul implicat în mai mult de jumătate din cazurile de osteomielită prin focar de contiguitate. Totuși, în contrast cu osteomielita hematogenă, aceste infecții sunt deseori polimicrobiene și este probabil să implice bacterii gram-negative și anaerobe. Prin urmare, de la infecția unui picior diabetic sau dintr-o osteomielită pelvină ce are la bază o ulcerație de decubit se poate izola o mixtură de stafilococi, streptococi, microorganisme enterice și bacterii anaerobe. Bacteriile aerobe și anaerobe determină osteomielita după intervențiile chirurgicale sau infecțiile țesuturilor moi de la nivelul orofaringelui, sinusurilor paranazale, tractului gastrointestinal sau tractului genital feminin. *S. aureus* este principala cauză a infecțiilor postoperatorii; stafilococii coagulazo-negativi sunt patogeni frecvenți după implantarea dispozitivelor ortopedice; și aceste microorganisme, ca și bacilii enterici gram-negativi, micobacteriile atipice și *Mycoplasma* pot determina osteomielită sternală după chirurgia cardiacă. Infecția cu *P. aeruginosa* este frecvent asociată cu răni punctiforme ale piciorului sau arsuri termice, iar infecția cu *Pasteurella multocida* urmează de obicei după mușcăturile de pisică (capitolul 135).

DIAGNOSTIC Diagnosticul precoce al osteomielitei este critic deoarece terapia antibiotică promptă poate preveni necroza osului. Evaluarea începe de obicei cu radiografia plană datorită disponibilității ei ridicate, deși deseori ea nu arată anomalii în timpul infecției timpurii. VSH și proteina C reactivă sunt crescute în majoritatea cazurilor de osteomielită activă, inclusiv în cele în care simptomele generale și leucocitoza lipsesc. Aceste caracteristici nu sunt teste specifice pentru osteomielită și, uneori, VSH este normală în infecția precoce. În 95% din cazuri investigația cu radioizotopi de technețiu ce folosește ^{99m}Tc difosfonat este pozitivă în 24 h de la apariția simptomelor. Rezultatele fals negative indică de obicei obstruarea fluxului sanguin către os. Deoarece captarea de techneţiu reflectă activitatea osteoblastică și vascularizarea scheletică, investigația osoasă nu poate diferenția osteomielita de fracturi, tumori, infarctizări sau osteopatia neuropatică. Investigațiile cu ^{67}Ga citrat, leucocite marcate cu ^{111}In sau cu imunoglobuline, care au o specificitate mai mare pentru inflamație, pot ajuta la diferențierea infecției de procesele neinfecțioase și indică modificări inflamatorii în interiorul oaselor care au un aspect normal pe radiografii și la investigația cu techneţiu, din alte motive. Ecografia poate fi utilizată pentru a diagnostica osteomelita, prin detectarea colecțiilor lichidiene subperiostale, a abceselor de țesut moale adiacent osului și îngroșarea și creșterea periostului.

RMN este la fel de sensibilă ca și scanarea osului, în diagnosticul de osteomielită acută, deoarece poate să demonstreze modificările conținutului în apă al măduvei. RMN are o rezoluție anatomică mai bună decât TC pentru abcesele epidurale și pentru alte procese ale țesuturilor moi, și este în mod curent tehnica imagistică de elecție în osteomielita vertebrală (figura 132-1).

Rolul imagisticii diagnostice în osteomielita cronică este de a determina prezența infecției active și de a delimita

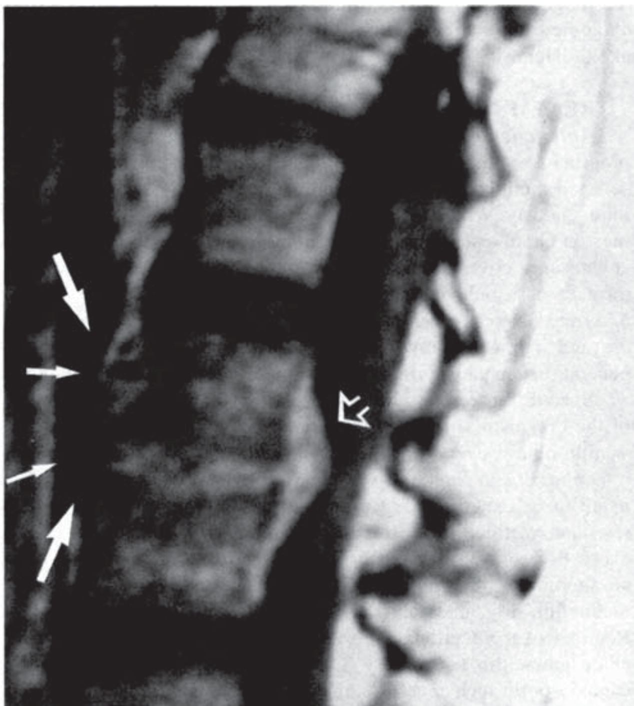


FIGURA 132-1 Osteomielita coloanei vertebrale lombare, evidențiată prin rezonanță magnetică nucleară, imagine-T1 sagitală, după administrarea intravenoasă de gadoliniu. La L_2-L_3 există o afectare a corpurilor vertebrale adiacente și a discului intervertebral. Un abces epidural comprimă sacul tecal (săgeata deschisă) și procesul inflamator se extinde spre spațiul prevertebral anterior (săgețile închise).

extinderea debridării necesare pentru îndepărtarea osului necrotic și a țesuturilor moi alterate. Deși filmele plane reflectă cu acuratețe modificările cronice, TC este mai sensibilă în detectarea sechestrelor, a tracturilor sinusoidale și a abceselor țesuturilor moi. Atât TC, cât și ecografia sunt folositoare pentru ghidarea aspirației percutante a colecțiilor lichidiene subperiostale sau din țesutul moale. Scanarea secvențială cu techneţiu și galiu sau indiu ne poate ajuta să determinăm dacă infecția este activă și poate diferenția infecția de modificările osoase neinflamatorii; aceste metode nu pot însă furniza detalii anatomice. RMN oferă informații detaliate despre activitatea și extensia anatomică a infecției, dar nu diferențiază totdeauna osteomielita de fracturile în curs de vindecare sau de tumori. RMN este deosebit de folositoare pentru diferențierea celulitei de osteomielită la piciorul diabetic; totuși nici o tehnică imagistică nu deosebește însă cu fermitate infecția de osteopatia neuropatică.

În toate cazurile în care suspectăm o osteomielită, trebuie obținute probe adecvate pentru studiile microbiologice, înaintea începerii tratamentului antimicrobian. În cazurile acute sunt indicate hemoculturile, care sunt pozitive la peste o treime din copiii cu osteomielită hematogenă și la 25% din adulții cu osteomielită vertebrală. Dacă tabloul clinic impune terapie antibiotică imediată sau dacă hemoculturile sunt negative, trebuie obținute eșantioane prin aspirația pe ac a puroiului din os, sau din țesuturile moi, sau prin biopsie osoasă, pentru culturi.

Rezultatele culturii din probele obținute prin tamponarea unui tract sinusoidal sau a bazei unei ulcerații se corelează slab cu microorganismele care infectează osul. Din acest motiv, în cazurile de osteomielită cronică și osteomielită prin contiguitate, eșantioanele pentru culturile aerobe și anaerobe trebuie obținute din mai multe locuri prin aspirație percutană prin ac, biopsie percutană sau biopsie intraoperatorie efectuată în momentul debridării. Stafilococii coagulazo-negativi și alte microorganisme cu virulență scăzută care se izolează nu trebuie considerați automat contaminanți, mai ales în prezența materialelor de protezare. Pentru izolarea micobacteriilor, fungilor și a altor patogeni mai puțin obișnuiți pot fi necesare medii de cultură speciale. În unele cazuri, examinarea histopatologică a probelor biopsice poate fi singura cale de a stabili diagnosticul.

℞ TRATAMENT

Terapia antibiotică Antibioticele se administrează numai după ce au fost obținute probe adecvate pentru culturi. Antibioticele selectate trebuie să fie bactericide și, cel puțin inițial, trebuie administrate intravenos. Atunci când este necesar, terapia empirică este ghidată în funcție de ceea ce descoperim pe colorația Gram a probelor recoltate din abcesele osoase sau poate fi aleasă astfel încât să acopere patogenii cei mai probabili. Tratamentul empiric în majoritatea cazurilor trebuie să includă doze mari cu un agent activ împotriva *S. aureus* (cum sunt oxacilina, nafcilina, o cefalosporină sau vancomicina), iar atunci când este probabil să fie implicate microorganisme gram-negative trebuie să includă o cefalosporină de generația a treia, un aminoglicozid sau o florochinolonă. Terapia intravenoasă specifică se bazează pe sensibilitatea in vitro a microorganismelor izolate de la nivelul osului sau din sânge. Medicamentul de elecție pentru tratamentul infecțiilor date de stafilococi sensibili la penicilină și streptococi este penicilina G (3-4 milioane la fiecare 4 h); pentru stafilococii sensibili la meticilină, rezistenți la penicilină, este preferată nafcilina sau oxacilina (2 g la fiecare 4 h). Cefazolina (1-2 g la fiecare 8 h) sau vancomicina [15 mg/kg (până la 1 g) la fiecare 12 h] este o alternativă pentru persoanele alergice la peniciline. Infecțiile datorate stafilococilor rezistenți la meticilină se tratează cu vancomicină. Regimurile pentru infecțiile date de bacili gram-negativi susceptibili includ ampicilină (2 g la fiecare 4 h), cefazolină, o cefalosporină

de generația a doua asemănătoare cefuroximei (1,5 g la fiecare 8 h) sau fluorochinolonă, cum este ciprofloxacina (400 mg la fiecare 12 h). Terapia inițială pentru osteomielita determinată de *P. aeruginosa* sau *Enterobacter* nu trebuie să constea numai dintr-un antibiotic β-lactamic, datorită potențialului acestor microorganisme de a dezvolta rezistență în timpul tratamentului. Terapiile intravenoase adecvate pentru infecțiile cu *P. aeruginosa* includ tobramicină (1,7 mg/kg la fiecare 8 h sau 5-7 mg/kg la fiecare 24 h) și un compus β-lactamic cu spectru larg, cum este ticarcilina (3 g la fiecare 4 h), ceftazidima (1-2 g la fiecare 8 h) sau aztreonam (1-2 g la fiecare 8 h); o fluorochinolonă poate înlocui unul din ultimele medicamente. Infecțiile cu *Enterobacter* pot fi tratate doar cu o fluorochinolonă sau cu combinații de antibiotice β-lactamice cu spectru larg și gentamicină, în aceleași doze ca tobramicina. Nivelul seric al aminoglicozidelor trebuie monitorizat îndeaproape, pentru a evita toxicitatea.

Tipic, durata terapiei este de 4-6 săptămâni; la pacienții motivați și stabili din punct de vedere medical, este adecvată administrarea intravenoasă de antibiotice sau terapia orală acasă. Antibioticele care necesită o administrare mai rară, cum sunt ceftriaxona și vancomicina, facilitează tratamentul în ambulator. Copiii cu osteomielită hematogenă acută primesc de rutină antibiotice orale după 5-10 zile de terapie parenterală, dacă semnele de infecție activă s-au rezolvat; acest tratament a fost la fel de eficient ca și terapia parenterală standard. Dozele de penicilină sau cefalosporină orală necesare pentru tratarea osteomielitei sunt de câteva ori mai mari decât dozele din aceleași medicamente recomandate în infecțiile obișnuite. Adulții pot să nu tolereze aceste doze mari la fel de bine precum copiii și, exceptând fluorochinolonele, sunt puține date care să susțină folosirea antibioticelor orale la adulți. Administrarea orală a unui agent precum ciprofloxacina (750 mg la fiecare 12 h) sau ofloxacină (400 mg la fiecare 12 h) a avut o eficiență similară cu administrarea intravenoasă de antibiotice β-lactamice. Trebuie luate precauții în folosirea fluorochinolonelor ca tratament exclusiv al infecțiilor determinate de *S. aureus* sau *P. aeruginosa* deoarece în cursul terapiei se poate dezvolta rezistența. Administrarea orală de clindamicină (300-450 mg la fiecare 6 h) sau metronidazol (500 mg la fiecare 8 h) determină niveluri serice crescute și poate lua locul regimurilor intravenoase, în tratamentul infecțiilor cu *Bacteroides*. Clindamicina administrată oral a avut rezultate bune în terapia osteomielitei produse de *S. aureus*, în special la copii.

Concentrația serică minimă bactericidă (CMB) împotriva agenților responsabili izolați trebuie măsurată pentru a dovedi complianța și nivelurile serice adecvate la pacienții care primesc antibiotice orale. Există însă puține date care să susțină folosirea de rutină a CMB pentru monitorizarea terapiei osteomielitei.

Osteomielita acută Tratamentul precoce al osteomielitei acute hematogene a copiilor, cu un antibiotic adecvat, timp de 4-6 săptămâni, este de obicei eficient; aplicarea tratamentului mai puțin de 3 săptămâni a avut ca rezultat o rată a eșecurilor de 10 ori mai mare. Intervenția chirurgicală la copii este indicată în cazul abceselor intraosoase sau subperiostale, artritei septice concomitente și în cazul când semnele acute de infecție nu se îmbunătățesc în decurs de 24-48 h. La adulți, osteomielita acută hematogenă a celorlalte oase cu excepția coloanei vertebrale necesită deseori debridare chirurgicală.

Osteomielita vertebrală Un tratament de 4-6 săptămâni cu antibiotice adecvate este suficient de obicei pentru a vindeca osteomielita vertebrală. Eșecul scăderii VSH la cel puțin două treimi din valoarea anterioară tratamentului reprezintă o indicație pentru un tratament mai lung. Intervenția chirurgicală este rareori necesară, chiar și în cazurile cu durată de mai multe luni, excepție făcând cazurile cu instabilitate vertebrală, deficite neurologice noi sau progresive, abcese mari ale țesuturilor moi care nu pot fi drenate percutanat sau eșecul tratamentului medical. Pacienților li se recomandă odihnă la pat până când durerea de spate scade la un nivel la care deplasarea este posibilă. Corsetele nu mai sunt folosite. Fuzionarea spontană a vertebrelor afectate se produce în majoritatea cazurilor, după un tratament eficient.

Focarele osteomielitice de contiguitate Acestea necesită de obicei o intervenție chirurgicală în completare la o terapie antibiotică adecvată de 4-6 săptămâni, chiar atunci când sunt diagnosticate precoce, datorită infecției de bază a țesuturilor moi sau lezării osoase printr-o injurie sau intervenție chirurgicală.

Osteomielita cronică Riscurile și beneficiile terapiei agresive a osteomielitei cronice trebuie cântărite înainte de a întreprinde orice încercare de a eradica infecția. Unii pacienți cu boală extensivă preferă să trăiască cu infecția lor decât să suporte multiple proceduri chirurgicale, să urmeze tratamente antibiotice prelungite și să înfrunte riscul pierderii unei extremități. Aceste persoane beneficiază deseori de cure intermitente de antibiotice orale care suprimă exacerbările acute.

O dată ce s-a luat decizia de a trata agresiv osteomielita cronică, trebuie optimizată starea nutrițională și metabolică a pacientului, pentru a grăbi vindecarea țesuturilor moi și a osului. Terapia antibiotică trebuie începută cu câteva zile înaintea intervenției chirurgicale, pentru a reduce inflamația, atunci când etiologia infecției este cunoscută preoperator. Dacă nu, terapia antibiotică trebuie amânată până la debridarea chirurgicală. Un regim antibiotic empiric este început intraoperator, după ce se obțin mostre pentru culturi. Postoperator se administrează o terapie antibiotică adecvată de 4-6 săptămâni pe baza susceptibilității microorganismelor izolate din os. Beneficiul terapiei antibiotice orale prelungite, după 4-6 săptămâni de terapie parenterală rămâne nedovedit. Există insuficiente informații pentru a recomanda folosirea de rutină a oxigenului hiperbar pentru a stimula distrugerea microorganismelor de către fagocite sau a pompelor de instilare și a șiragurilor de sfere metacrilice impregnate cu antibiotice care furnizează niveluri ridicate de antibiotice la nivelul osului.

Succesul în tratarea osteomielitei cronice se bazează într-o mare măsură pe îndepărtarea chirurgicală completă a osului necrozat și a țesuturilor moi anormale. Tehnicile imagistice moderne permit o delimitare preoperatorie precisă a țesuturilor care trebuie excizate, dar rămâne dificil pentru chirurg să determine intraoperator dacă toate țesuturile necrotice și infectate au fost îndepărtate. În trecut, incapacitatea de a restaura defectele întinse osoase și ale țesuturilor moi limitau extinderea debridărilor. Acum, se folosesc de rutină fascicule musculare și grefe de piele pentru a acoperi defectele mari de țesuturi moi și pentru a umple spațiile devitalizate, iar grefele osoase și transferul de țesut osos vascularizat pot reface funcționalitatea unui os serios compromis.

În infecțiile fracturilor recente, fixatoarele interne sunt deseori lăsate pe loc, iar infecția este controlată prin debridări limitate și terapie antibiotică supresivă. Terapia chirurgicală antimicrobiană definitivă este amânată până după ce se realizează consolidarea osoasă a fracturii. Dacă sudarea fracturii nu se realizează sau dacă fixatorul are joc, dispozitivul trebuie îndepărtat, osul trebuie debridat și trebuie aplicat un fixator extern sau un nou fixator intern.

Osteomielita oaselor mici ale piciorului la persoane cu boli vasculare necesită, de asemenea, intervenție chirurgicală. Eficiența chirurgiei este limitată de furnizarea de sânge spre zona respectivă și de capacitatea pacientului de a vindeca rana. Revascularizarea extremității este indicată dacă boala vasculară implică arterele mari. În cazul perfuziei scăzute datorată bolii vaselor mici, tratamentul chirurgical poate să eșueze, iar cea mai bună opțiune este terapia supresivă sau amputația. Durata terapiei antibiotice depinde de tipul intervenției chirurgicale folosite. Atunci când osul infectat este îndepărtat în totalitate dar rămâne o infecție reziduală

a țesuturilor moi, trebuie administrată terapie antibiotică timp de 2 săptămâni; dacă amputația elimină osul și țesutul infectat, se administrează profilaxia chirurgicală standard; altfel sunt necesare 4-6 săptămâni de antibiotice postoperatorii.

BIBLIOGRAFIE

Bryson YJ et al: High dose oral dicloxacillin treatment of acute staphylococcal osteomyelitis in children. J Pediatr 94:673, 1979

Caputo GM et al: Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. N Engl J Med 331:854, 1994

Cunningham R et al: Clinical and molecular aspects of the pathogenesis of *Staphylococcus aureus* bone and joint infections. J Med Microbiol 44:157, 1996

Darouiche RO et al: Osteomyelitis associated with pressure sores. Arch Intern Med 154:753, 1994

Eckardt JJ et al: An aggressive surgical approach to the management of chronic osteomyelitis. Clin Orthop 298:229, 1994

Esolen LM et al: *Pneumocystis carinii* osteomyelitis in a patient with common variable immunodeficiency. N Engl J Med 326:999, 1992

Henry SL, Galloway KP: Local antibacterial therapy for the management of orthopaedic infections. Pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet 29:36, 1995

Hopkins KL et al: Gadolinium-DPTA-enhanced magnetic resonance imaging of musculoskeletal infectious processes. Skeletal Radiol 24:325, 1995

Jauregui LE: *Diagnosis and Management of Bone Infections*. New York, Marcel Dekker, 1995

Lew DP, Waldvogel FA: Quinolones and osteomyelitis: State-of-the-art. Drugs 49(Suppl 2):100, 1995

Mauceri AA: Treatment of bone and joint infections utilizing a third-generation cephalosporin with an outpatient drug delivery device. HIAT Study Group. Am J Med 97(2a):14, 1995

May JW JR et al: Treatment of chronic traumatic bone wounds. Microvascular free tissue transfer: A 13-year experience in 96 patients. Ann Surg 214:241, 1991

Meier JL, Beekmann SE: Mycobacterial and fungal infections of bones and joints. Curr Opin Rheumatol 7:329, 1995

Norden C et al: *Infections in Bones and Joints*. Boston, Blackwell Scientific, 1994

Ostermann PA et al: Local antibiotic therapy for severe open fractures. J Bone Joint Surg [Br] 77:93, 1995

Sapico FL et al: Bone and joint infections in patients with infective endocarditis: Review of a 4-year experience. Clin Infect Dis 22:783, 1996

Torda AJ et al: Pyogenic vertebral osteomyelitis: Analysis of 20 cases and review. Clin Infect Dis 20:320, 1995

Waldvogel FA et al: Osteomyelitis: A review of clinical features, therapeutic considerations, and unusual aspects. N Engl J Med 282:198, 1970

Waldvogel FA, Vasey H: Osteomyelitis: The past decade. N Engl J Med 303:360, 1980

133

Dennis L. Stevens

INFECȚIILE PIELII, MUȘCHILOR ȘI ȚESUTURILOR MOI

RAPORTURILE ANATOMICE: CHEIA DIAGNOSTICULUI INFECȚIILOR ȚESUTURILOR MOI Protecția epidermică împotriva infecțiilor este dependentă de bariera mecanică furnizată de stratul cornos, din moment ce epidermul însuși este lipsit de vase sanguine (figura 133-1). Întreruperea acestui strat de către arsuri, mușcături, abraziuni sau corpi străini permite penetrarea bacteriilor în structurile mai profunde. Similar, foliculul pilos poate servi ca poartă atât pentru componenți din flora normală (de ex., *Staphylococcus*) cât și pentru bacteriile extrinseci (de ex., *Pseudomonas* – în foliculita hot-tub). Infecția intracelulară a epiteliului scuamos cu formare de vezicule poate apărea din inoculare cutanată [ca în infecția cu virusul herpes simplex (HSV) tip 1], din plexul capilar dermic (ca în varicelă și alte infecții virale asociate cu viremie) sau prin rădăcinile nervilor cutanați (ca în herpes zoster). Bacteriile ce infectează epidermul, cum este *Streptococcus pyogenes*, se pot transloca lateral, spre structuri mai profunde pe calea limfaticelor, rezultând astfel o diseminare superficială rapidă a erizipelului. Mai târziu, angorjarea sau obstrucția limfaticelor determină edemul flacid al epidermului, altă caracteristică a erizipelului.

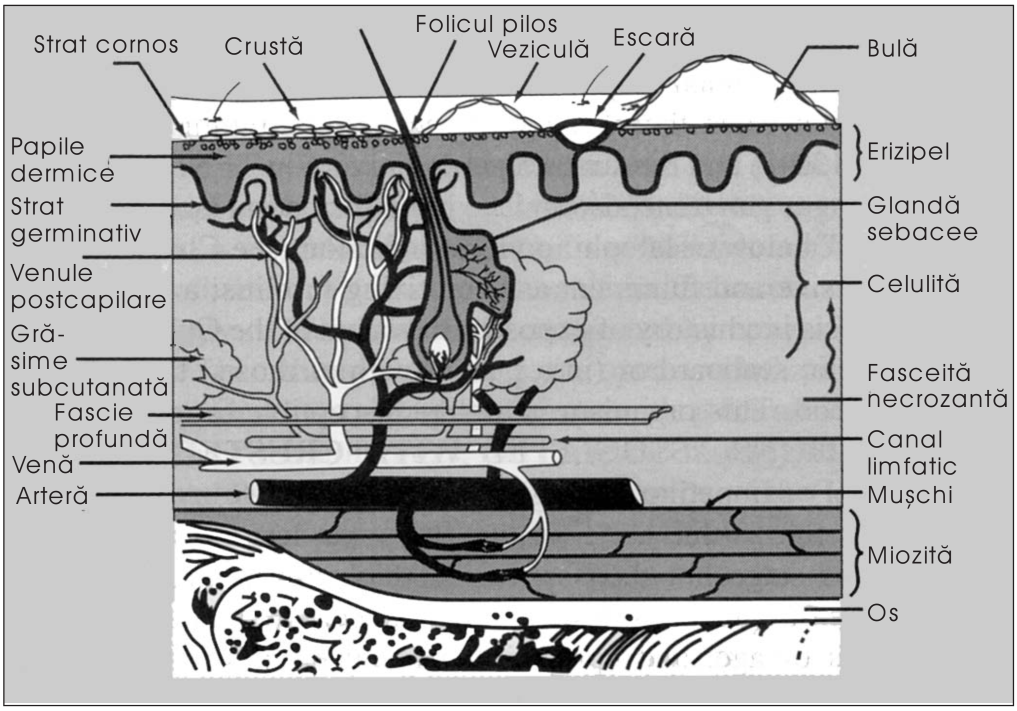
Plexul capilar bogat aflat dedesubtul papilelor dermice furnizează nutriția stratului germinativ, iar răspunsurile fiziologice ale acestui plex oferă importante semne și simptome clinice. De exemplu, vasculita infecțioasă a acestui plex are ca rezultat peteșiile, nodulii Osler, leziunile Janeway și purpura palpabilă, care sunt indicii importante pentru existența endocarditei (capitolul 126). În plus, infecția metastatică în acest plex poate avea de asemenea ca rezultat manifestările cutanate ale infecției fungice (capitolul 207), infecției gonococice (capitolul 150), infecției cu Salmonella (capitolul 158), infecției cu Pseudomonas (spre exemplu ectima gangrenosa) (capitolul 157), meningococemiei (capitolul 149) și infecției stafilococice (capitolul 142). De asemenea, acest plex oferă acces bacteriilor în circulație, facilitând astfel diseminarea locală sau bacteriemia. Venulele postcapilare ale acestui plex sunt un loc major pentru sechestrarea leucocitelor polimorfonucleare, diapedeza și chemotaxia lor spre zonele cu infecții cutanate.

Exagerarea acestor mecanisme fiziologice prin niveluri excesive de citokine sau toxine bacteriene determină leucostaza, ocluzie venoasă și edem depresibil. Edemul cu bule purpurice și echimoze sugerează pierderea integrității vasculare și necesită explorarea structurilor mai profunde pentru evidențierea fasciitei necrozante sau a mionecrozei. Un diagnostic mai precoce necesită un nivel ridicat de suspiciune la pacienții cu febră inexplicabilă, durere și sensibilitate a țesuturilor moi, chiar și în absența inflamației cutanate acute.

INFECȚIILE ASOCIATE CU VEZICULE (tabelul 133-1) Formarea veziculelor, datorată infecțiilor, este determinată de proliferarea virală în interiorul epidermului. În varicelă și variolă viremia precedă episodul de rash centrifugal difuz care progresează de la macule la vezicule, apoi pustule și în final cicatrice în decurs de 1-2 săptămâni. Veziculele din varicelă au un aspect de „picătură de rouă" și apar la întâmplare pe trunchi, extremități și față în decurs de 3-4 zile. Herpesul zoster apare într-un singur dermatom; apariția veziculei este precedată de durere timp de câteva zile. Herpesul zoster poate să apară la persoane de orice vârstă și este cel mai frecvent la indivizii imunosupresați și pacienții vârstnici, în timp ce majoritatea cazurilor de varicelă apar la copii mici. Veziculele datorate virusului herpes simplex (HSV) se găsesc pe sau în jurul buzelor (HSV-1) sau a organelor genitale (HSV-2), dar pot să apară pe capul și gâtul tinerilor luptători (herpes gladiatorum) sau pe degete (panarițiu herpetic) la persoanele din domeniul îngrijirii sănătății. Virusul coxsackie A-16 determină în mod caracteristic vezicule pe mâini, picioare și gură la copii. Ectima contagiosum este determinată de un virus ADN înrudit cu *variola* și infectează degetele indivizilor care au contact cu capre și oi. Virusul molluscum contagiosum duce la apariția de vezicule flasce pe pielea persoanelor sănătoase sau imunocompromise.

INFECȚII ASOCIATE CU BULE (tabelul 133-1) Sindromul stafilococic al pielii opărite (SSPO) la nou-născuți este determinat de o toxină (exfoliativă) a *Staph. aureus* din grupul fagic II. SSPO trebuie deosebit de necroliza epidermică toxică (NET) care apare în primul rând la adulți, este indusă de medicamente și are o mortalitate mai mare. Puncția biopsie cu secțiuni la gheață este folositoare pentru această diferențiere deoarece planul de clivaj în SSPO este stratul cornos (figura 133-1), iar în NET este stratul germinativ. De asemenea, fasciita necrozantă și gangrena gazoasă induc formarea de bule (vezi „fasciita necrozantă", mai jos). Infecția cu vibrio halofilic (capitolul 161) poate fi la fel de agresivă și fulminantă ca și fasciita necrozantă; un indiciu folositor

FIGURA 133-1 Componentele structurale ale pielii și țesuturilor moi sunt identificate în stânga. Infecțiile superficiale sunt enumerate de-a lungul marginii superioare a figurii, iar infecțiile structurilor mai profunde ale țesuturilor moi, pe marginea dreaptă. Rețeaua capilară bogată de dedesubtul papilelor dermice joacă un rol cheie în localizarea infecțiilor și în dezvoltarea reacției inflamatorii acute.



pentru diagnosticul său ar fi istoricul de expuneri la apele din zona Golfului Mexic sau litoralului Atlanticului (la pacienții cu ciroză), sau ingerarea de fructe de mare nefierte. Acest microorganism este foarte susceptibil la tetraciclină.

INFECȚII ASOCIATE CU LEZIUNI CRUSTOASE (tabelul 133-1) Impetigo contagios este determinat de *Streptococcus pyogenes,* iar impetigo bulos este cauzat de *Staph. aureus*. Ambele tipuri de leziuni cutanate pot avea un stadiu precoce bulos, dar apoi iau aspectul de cruste groase de culoare galben maroniu. Leziunile streptococice apar cel mai frecvent la copiii între 2 și 5 ani și pot să survină epidemii în locurile cu igienă deficitară, mai ales la copiii cu statut socio-economic scăzut din zonele tropicale. Este important de recunoscut impetigoul contagios datorită legăturii dintre acesta și glomerulonefrita poststreptococică. Infecțiile superficiale cu dermatofiți (pecinginea) pot să apară pe orice suprafață a pielii, iar frotiurile prin abraziune cutanată cu KOH sunt diagnostice. Infecțiile primare dimorfice fungice, cum sunt cele cu *Blastomyces* (capitolul 205) și *Sporothrix schenkii* (capitolul 210) pot să apară inițial ca leziuni cutanate crustoase asemănătoare cu pecinginea. Infecția diseminată cu *Coccidioides immitis* (capitolul 204) poate de asemenea să afecteze pielea, iar la pacienții din zonele endemice trebuie efectuate culturi și biopsie din leziunile crustoase. Leziunile nodulare crustoase produse de *Mycobacterium chelonae* au fost descrise recent la pacienții pozitivi pentru virusul imunodeficienței umane. Tratamentul cu claritromicină pare promițător.

FOLICULITA (tabelul 133-1) Foliculii piloși servesc drept poartă de intrare pentru numeroase bacterii, deși *Staph. aureus* este cea mai frecventă cauză de foliculită localizată. Glandele sebacee se golesc în foliculii și ductele piloase, care, dacă se blochează, formează chisturi sebacee care pot să semene cu abcesele stafilococice sau se pot infecta secundar. Infecția glandelor sudoripare (hidradenita supurativă) poate de asemenea să mimeze infecția foliculilor piloși, mai ales în axilă. Foliculita cronică este rară, cu excepția cazurilor de acnee vulgară unde constituenții din flora normală (de ex., *Propionibacterium acnes*) pot avea un anumit rol.

Foliculita difuză survine în două situații. „Foliculita hot-tub" este determinată de *Pseudomonas aeruginosa* din apele care sunt insuficient clorinate și menținute la temperaturi între 37°C și 40°C. De obicei infecția este autolimitată, totuși au fost raportate cazuri de bacteriemie și șoc. Râia înotătorilor apare atunci când o suprafață a pielii este expusă la apa infestată cu schistosome aviare de apă proaspătă. Temperatura ridicată a apei și pH-ul alcalin sunt potrivite pentru moluștele care servesc drept gazdă intermediară între păsări și oameni. Cercarii schistosomali care înoată liberi (capitolul 224) penetrează ușor foliculii piloși umani sau porii, dar mor repede și dau naștere unei reacții alergice puternice care determină prurit intens și eritem.

ULCERAȚII CU SAU FĂRĂ ESCARE (tabelul 133-1) Antraxul cutanat începe ca o papulă pruriginoasă care evoluează în decurs de câteva zile spre o ulcerație înconjurată de vezicule și edem iar apoi spre o ulcerație care se mărește, cu escară neagră. Difteria cutanată poate determina ulcerații cronice care nu se vindecă, acoperite de o membrană gri-murdar, leziunile putând să mimeze psoriazisul, eczema sau impetigo. Tularemia ulceroglandulară poate determina leziuni cutanate ulcerate asociate cu adenopatie regională dureroasă. Deși buboanele sunt manifestarea cutanată majoră a ciumei (capitolul 164) în 25% din cazuri sunt prezente, de asemenea, ulcere cu escare, papule sau pustule.

Mycobacterium ulcerans determină în mod tipic ulcerații cutanate cronice ale extremităților, la indivizii care trăiesc la tropice. *Mycobacterium leprae* poate fi asociat cu ulcerații cutanate la pacienții cu lepră lepromatoasă asociată cu fenomenul Lucio sau în cadrul reacțiilor adverse. De asemenea, *M. tuberculosis* poate determina ulcerații, papule sau leziuni maculo-eritematoase atât la pacienții normali cât și la cei imunocompromiși.

Ulcerele de decubit sunt datorate hipoxiei tisulare secundare insuficienței vasculare determinate de presiune și se pot infecta secundar cu componenți din flora cutanată și gastrointestinală ce includ și anaerobi. Leziunile ulcerative de pe partea anterioară a gambei se pot datora piodermei gangrenosa care trebuie deosebită de etiologia infecțioasă cu leziuni similare prin evaluare histologică a zonelor biopsiate.

ERIZIPELUL (tabelul 133-1) Erizipelul este determinat de *S. pyogenes* (capitolul 143) și se caracterizează printr-un episod brusc, cu tumefacție roșie, fierbinte, a feței sau extremităților. Caracteristicile distinctive ale erizipelului sunt marginile bine definite, indurate, mai ales de-a lungul faldului nazolabial, progresiunea rapidă și durerea intensă. Bule flasce se pot dezvolta în a doua și a treia zi de boală, dar extinderea spre țesuturile moi mai profunde este rară. Tratamentul cu penicilină este eficient; tumefacția poate progresa în ciuda tratamentului adecvat, totuși febra, durerea și culoarea roșu intens diminuează. Descuamarea pielii afectate apare după 5-10 zile de boală. Copiii și adulții în vârstă sunt cel mai frecvent afectați, iar severitatea toxicității sistemice poate varia.

Tabelul 133-1

Infecțiile pielii și țesuturilor moi

Leziune, sindrom clinic	Agent infecțios	Capitolul de referință
Vezicule		
Variola	Virusul variolei	188
Varicela	Virusul varicelo-zosterian	185
Herpes zoster	Virusul varicelo-zosterian	185
Faringita herpetică, panarițiu herpetic, herpes gladiatorum	Virusul herpes simplex	184
Boala mână-picior-gură	Virusul coxsackie A16	195
Ectima contagiosum (orf)	Parapoxvirus	188
Molluscum contagiosum	Virus pox-like	188
Bule		
Sindromul stafilococic al pielii opărite	*Staphylococcus aureus*	142
Fasceita necrozantă	*Streptococcus pyogenes*, specii de *Clostridium*, amestec de aerobi și anaerobi	169
Gangrena gazoasă	Specii de *Clostridium*	148
Vibrio halofilic	*Vibrio vulnificus*	161
Leziuni crustoase		
Impetigo bulos	*S. aureus*	142
Impetigo contagios	*S. pyogenes*	143
Pecingea	Fungi dermatofitici superficiali	210
Sporotricoza	*Sporothrix schenkii*	210
Histoplasmoza	*Histoplasma capsulatum*	203
Coccidioidomicoza	*Coccidioides immitis*	204
Blastomicoza	*Blastomyces dermatitis*	205
Leishmanioza cutanată	Specii de *Leishmania*	216
Tuberculoza cutanată	*Mycobacterium tuberculosis*	171
Nocardioza	*Nocardia asteroides*	167
Foliculită		
Furunculoza	*S. aureus*	142
Foliculita hot-tub	*Pseudomonas aeruginosa*	157
Râia înotătorilor	Specii de *Schistosoma*	224
Acneea vulgară	*Propionibacterium acnes*	55
Ulcerații cu sau fără escară		
Antraxul	*Bacillus anthracis*	144
Tularemia ulceroglandulară	*Francisella tularensis*	163
Ciuma bubonică	*Yersinia pestis*	164
Ulcerația buruli	*Mycobacterium ulcerans*	173
Lepra	*Mycobacterium leprae*	172
Tuberculoza cutantă	*M. tuberculosis*	171
Erizipel	*S. pyogenes*	143
Fasciita necrozantă		
Gangrena streptococică	*S. pyogenes*	143
Gangrena Fournier	Amestec de bacterii aerobe și anaerobe	169
Miozita și mionecroza		
Piomiozita	*S. aureus*	142
Miozita streptococică necrozantă	*S. pyogenes*	143
Gangrena gazoasă	Specii de *Clostridium*	148
Miozita neclostridiană (crepitantă)	Amestec de bacterii aerobe și anaerobe	169
Miozita anaerobă sinergică neclostridiană	Amestec de bacterii aerobe și anaerobe	169

CELULITA Celulita este o stare inflamatorie acută a pielii caracterizată prin durere locală, eritem, tumefacție și căldură. Celulita poate fi produsă de flora indigenă care colonizează pielea și anexele sale (de ex., *S. aureus* și *S. pyogenes*) sau de o mare varietate de bacterii exogene. Deoarece bacteriile exogene implicate în celulită ocupă locuri unice în natură, o anamneză completă furnizează indicii importante în ceea ce privește etiologia (vezi tabelul 133-1 și textul, mai jos).

Bacteriile pot pătrunde în epiderm prin breșe ale pielii, abraziuni, tăieturi, arsuri, mușcături de insecte, incizii chirurgicale și catetere intravenoase. Celulita produsă de *S. aureus* se răspândește, de la infecția centrală localizată, cum ar fi un abces, foliculita sau un corp străin infectat (de ex., o așchie, un dispozitiv protetic sau un cateter intravenos). Prin contrast, celulita produsă de *S. pyogenes* este un proces difuz, cu o răspândire mai rapidă, asociată frecvent cu limfangită și febră. Celulita streptococică recurentă a membrelor inferioare poate fi produsă de microorganisme din grupul A, C sau G, în asociere cu staza venoasă cronică sau cu venectomia safenei pentru chirurgia de bypass a arterei coronare. Streptococii pot să producă, de asemenea, celulită recurentă la pacienții cu limfedem cronic, ducând la elefantiazis, disecția de ganglioni limfatici sau boala Milroy. Infecțiile cutante stafilococice recurente sunt mai frecvente la persoanele care au eozinofilie și nivele crescute de Ig E în ser (sindromul Job) și la purtătorii nazali de stafilococi. Celulita produsă de *Streptococcus agalactiae* (streptococ de grup B) apare în primul rând la pacienții cu diabet zaharat sau boală vasculară periferică. În mod tipic, *Haemophilus influenzae* produce celulită periorbitală la copii, în asociere cu sinuzită, otită medie sau epiglotită. Nu este clar dacă această formă de celulită va deveni (ca și meningita) mai rară, ca rezultat al eficacității impresionante a vaccinului pentru *H. influenzae* tip b.

De asemenea, multe alte bacterii pot să producă celulită. Din fericire, aceste microorganisme apar în situații atât de caracteristice, încât o anamneză bună furnizează indicii folositoare pentru diagnostic. Celulita asociată cu mușcăturile de pisică și, cu o frecvență mai scăzută, cu mușcăturile de câine, este produsă frecvent de *Pasteurella multocida*, deși în ultimul caz trebuie luate în considerare și *Staphylococcus intermedius* și *Capnocytophaga canimorsus* (DF-2). Zonele de celulită și abcese asociate cu mușcăturile de câine și de om conțin, de asemenea, o varietate de microorganisme anaerobe. *Pasteurella* este în mod notoriu rezistentă la dicloxacilină și nafcilină, dar este sensibilă la toate celelalte antimicrobiene β-lactamice, ca și la chinolonele, tetraciclina și eritromicina. Ampicilina/clavulanat, ampicilina/sulbactam și cefoxitina sunt alegeri bune pentru tratamentul infecțiilor produse prin mușcături de animal sau om. *Aeromonas hydrophila* produce o celulită agresivă în țesuturile care înconjoară ulcerațiile suferite în apă proaspătă (lacuri, râuri și fluvii). Acest microorganism rămâne sensibil la aminoglicozide, fluorochinolone, cloramfenicol, trimetoprim-sulfametoxazol și cefalosporine de generația a treia; totuși, este rezistent la ampicilină.

P. aeruginosa produce trei tipuri de infecții ale țesuturilor moi: ectima gangrenosum la pacienții neutropenici, foliculita hot-tub și celulita consecutivă unei răni penetrante. Cel mai frecvent *P. aeruginosa* este introdus în țesuturile profunde când o persoană este călcată pe o unghie; acest scenariu se referă la „sindromul pantofului de tenis transpirat". Tratamentul include inspecție chirurgicală și drenaj, în special dacă leziunea afectează și osul sau capsula articulară. În timp ce sunt așteptate datele de sensibilitate antimicrobiană, opțiunile pentru tratamentul empiric includ un aminoglicozid, o cefalosporină de generația a treia (ceftazidima, cefoperazona sau cefotaxima), o penicilină semisintetică (ticarcilină, mezlocilină sau piperacilină) sau o fluorochinolonă (deși medicamentele din ultima clasă nu sunt indicate pentru tratamentul copiilor cu vârsta sub 13 ani).

Celulita cu bacili gram-negativi, incluzând-o pe cea produsă de *P. aeruginosa*, este cea mai frecventă printre pacienții spitalizați, imunocompromiși. Culturile și testele de sensibilitate sunt deosebit de importante în aceste situații, datorită rezistenței la mai multe medicamente (capitolul 157).

Erysipelothrix rhusiopathiae, bacil gram-pozitiv aerob care produce celulită la cei care prelucrează oase și la negustorii de pește, rămâne susceptibil la penicilină, eritromicină, clindamicină, tetraciclină și cefalosporine, dar este rezistent la sulfonamide și cloramfenicol. Preparatele din pește care conțin puricele de apă *Daphnia* sunt uneori contaminate cu *Mycobacterium marinum*, care produce celulită sau granuloame pe suprafața

pielii expuse la apa din acvarii sau pe suprafața pielii rănite în bazinele de înot. Rifampicina plus etambutol a fost o combinație eficientă în unele cazuri, deși nu au fost efectuate studii cuprinzătoare. În plus, unele tulpini de *M. marinum* sunt sensibile la tetraciclină sau la trimetoprim-sulfametoxazol.

Etiologia celulitei poate fi sugerată prin date epidemiologice (vezi mai sus). Când există drenaj, o rană deschisă sau o poartă de intrare evidentă, colorația Gram și cultura furnizează un diagnostic definitiv. În absența acestor caracteristici etiologia bacteriană a celulitei este dificil de stabilit. Chiar când se realizează aspirația cu ac a marginii principale a leziunii sau biopsierea cu un clește chiar din țesutul cu celulită, culturile sunt pozitive doar în 20% din cazuri. Această observație sugerează faptul că un număr relativ scăzut de bacterii pot produce celulită și că zona extensivă de eritem de la nivelul pielii poate fi un efect direct al toxinelor extracelulare sau al mediatorilor solubili ai inflamației, produși de gazdă.

FASCIITA NECROZANTĂ (tabelul 133-1) Fasciita necrozantă, numită pe vremuri gangrenă streptococică, poate fi asociată cu streptococul de grup A, amestecul de bacterii aerobe și anaerobe sau poate fi o parte a gangrenei gazoase determinate de *Clostridium perfringens*. Diagnosticul precoce poate fi dificil atunci când durerea și febra inexplicabilă sunt singurele semne și simptome de debut. Apoi apare tumefacția care este urmată de edem muscular și sensibilitate. În evoluție, apare o indurație roșie închisă a epidermului împreună cu bule ce conțin un lichid albastru sau roșu. Mai târziu, pielea devine friabilă și capătă o culoare albăstruie, maronie sau neagră. În acest stadiu în papilele dermice apare tromboza extensivă a vaselor de sânge (figura 133-1). Extinderea infecției la nivelul fasciei profunde determină un aspect gri-maro. Răspândirea rapidă survine de-a lungul planurilor fasciilor, prin canale venoase și limfatice. Pacienții în stadiile finale au o stare toxică și manifestă frecvent insuficiență multiplă de organe și șoc.

Fasciita necrozantă determinată de amestecul de bacterii aerobe și anaerobe începe cu o rupere a integrității barierelor membranare mucoase cum sunt mucoasele tractului gastrointestinal sau genitourinar. Poarta de intrare poate fi un proces malign, un diverticul, hemoroid, fisură anală sau ruptură uretrală. Alți factori predispozanți includ boala vasculară periferică, diabetul zaharat, intervențiile chirurgicale sau plăgile penetrante în abdomen. Breșele în zona perineală au ca rezultat un sindrom numit *gangrena Fournier*, caracterizat printr-o tumefacție masivă a scrotului și penisului cu extindere la perineu sau peretele abdominal și membrele inferioare.

Fasciita necrozantă determinată de *S. pyogenes* a crescut ca frecvență și severitate începând din 1985. Ea debutează în general profund, în zona unui traumatism minor nepenetrant cum ar fi o vânătaie sau o încordare musculară. Însămânțarea zonei printr-o bacteriemie tranzitorie este probabilă, deși majoritatea pacienților neagă infecția streptococică în antecedente. Alternativ, *S. pyogenes* poate ajunge la fascia profundă, dintr-o zonă de infecție cutantă sau de la un traumatism penetrant. Toxicitatea este severă, iar deteriorarea renală poate preceda apariția șocului. În 20-40% din cazuri survine concomitent miozita și, ca în gangrena gazoasă (vezi mai jos), valorile serice ale creatinin-fosfokinazei pot fi remarcabil crescute. Fasciita necrozantă datorată bacteriilor mixte aerobe-anaerobe poate fi asociată cu formarea de gaz în țesuturile profunde, dar gazul nu este prezent în mod obișnuit atunci când cauza este *S. pyogenes*. Explorarea chirurgicală promptă, dincolo de fascia profundă și mușchi, este esențială. Țesutul necrozat trebuie îndepărtat chirurgical, iar colorația Gram și cultura materialului excizat vor fi de folos în stabilirea speciilor prezente – streptococi de grup A, bacterii mixte aerobe-anaerobe sau specii de *Clostridium* (vezi „Tratamentul“ mai jos).

MIOZITA (tabelul 133-1) Implicarea mușchilor poate să apară în infecțiile virale [gripa, denga, virusul coxsackie B (pleurodinia)] sau în invazia parazitară [*Trichinella spiralis* (trichinoza), *Taenia solium* (cisticercoza), *Toxoplasma gondii* (toxoplasmoza)]. Deși mialgiile pot apărea în majoritatea acestor infecții, durerea musculară severă este semnul caracteristic pentru pleurodinie, trichinoză și infecția bacteriană. În mod previzibil, rhabdomioliza acută apare în miozita clostridiană și streptococică, dar ea poate fi asociată și cu gripa, echovirusurile, virusurile coxsackie și Epstein-Barr și cu infecția cu *Legionella*.

Piomiozita este determinată de obicei de *Staph. aureus*, este frecventă în zonele tropicale și de obicei nu are o poartă de intrare cunoscută. Infecția rămâne localizată și șocul nu apare dacă microorganismele nu produc toxina 1 a sindromului de șoc toxic sau anumite enterotoxine. În contrast, *S. pyogenes* poate induce o miozită primară cunoscută ca miozita streptococică necrozantă care se asociază cu toxicitate sistemică severă. Mionecroza apare concomitent cu fasciita necrozantă în aproximativ 50% cazuri. Ambele sunt componente ale sindromului de șoc toxic streptococic.

Gangrena gazoasă survine de obicei după o leziune penetrantă severă care determină întreruperea fluxului sanguin și pătrunderea de pământ în rană. Astfel de cazuri de gangrenă traumatică sunt cauzate de obicei de *C. perfringens*, *C. septicum* sau *C. histolyticum*. Rareori, poate să apară gangrena latentă sau recurentă, la câțiva ani după traumatismul penetrant, mai probabil datorită sporilor în stare latentă existenți la nivelul leziunii anterioare. Gangrena spontană atraumatică la pacienții cu neutropenie, afecțiuni maligne gastrointestinale, diverticuloză sau radioterapie recentă a abdomenului este determinată de *C. septicum*. Toleranța acestui anaerob la oxigen explică probabil de ce *C. septicum* poate iniția infecția spontan, în țesuturile normale, oriunde în corp.

Mionecroza sinergică neclostridiană anaerobă, cunoscută și ca miozită cutanată necrozantă și ca celulită sinergică necrozantă, este o variantă a fasceitei necrozante determinată de un amestec de bacterii aerobe și anaerobe cu excluderea microorganismelor clostridiene (vezi „Fasciita necrozantă“ mai sus).

Rx TRATAMENT

Explorarea chirurgicală precoce și energică este esențială la pacienții la care suspectăm fasciita necrozantă, miozita sau gangrena, în scopul de (1) a vizualiza structurile profunde, (2) a îndepărta țesuturile necrotice, (3) a reduce presiunea din compartiment și (4) a obține material potrivit pentru colorația Gram și culturile aerobe și anaerobe. Tratamentul antibiotic empiric adecvat pentru infecțiile mixte aerobe și anaerobe ar putea consta din ampicilină/sulbactam, cefoxitină sau următoarele combinații: (1) clindamicina (600-800 mg intravenos, la fiecare 8 h) sau metronidazol (750 mg la fiecare 6 h) plus (2) ampicilină sau ampicilină/sulbactam (2-3 g intravenos la fiecare 6 h) plus (3) gentamicină (1-1,5 mg/kg la fiecare 8 h).

Pentru infecțiile fasciilor și/sau mușchilor cu streptococi de grup A și clostridii, în cazul tratamentului cu penicilină survine o mortalitate de 20-50%. În modelele experimentale de fasciită/miozită necrozantă cu streptococi și clostridii, clindamicina are o eficiență net superioară, dar nu s-au efectuat studii comparative la oameni. De asemenea, tratamentul cu oxigen hiperbar poate fi folositor în gangrena gazoasă datorată speciilor clostridiene. Tratamentul antibiotic trebuie continuat până când toate semnele de toxicitate sistemică s-au rezolvat, toate țesuturile devitalizate au fost îndepărtate și s-a dezvoltat țesut de granulație (capitolele 143, 148 și 169).

Pe scurt, infecțiile pielii și ale țesuturilor moi sunt variate ca aspect și severitate și reprezintă o mare provocare pentru clinician. Acest capitol furnizează o abordare în diagnosticul și înțelegerea mecanismelor fiziopatologice implicate în aceste infecții. Informații mai detaliate pot fi găsite în capitolele infecțiilor specifice.

BIBLIOGRAFIE

Bisno AI, Stevens DL: Streptococcal infections in skin and soft tissues. N Engl J Med 334:240, 1996

Francis JS, Neff J: Viral infections of the skin and soft tissues, in *Atlas of Infectious Diseases*, DL Stevens (ed). Philadelphia, Churchill Livingstone, 1994

Goldstein EJC: Bite wounds and infection. Clin Infect Dis 14:633, 1992

Hook EW et al: Microbiologic evaluation of cutaneous cellulitis in adults. Arch Intern Med 146:295, 1986

Simmons RL, Ahrenholz DH: Infections of the skin and soft tissue, in *Surgical Infectious Diseases*, 2d ed, RJ Howard, RL Simmons (eds). Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1988, p 377

Stevens DL et al: Effect of antibiotics on toxin production and viability of *Clostridium perfringens*. Antimicrob Agents Chemother 31:213, 1987

Stevens DL et al: Spontaneous, nontraumatic gangrene due to *Clostridium septicum*. Rev Infect Dis 12:286, 1990

Stevens DL: Invasive group A streptococcus infections. Clin Infect Dis 14:2, 1992

Stevens DL et al: Evaluation of hyperbaric oxygen therapy for treatment of experimental *Clostridium perfringens* infection. Clin Infect Dis 17:231, 1993

Stevens DL et al: Penicillin binding protein expression at different growth stages determines penicillin efficacy in vitro and in vivo: An explanation for the inoculum effect. J Infect Dis 167:1401, 1993

Stevens DL: Necrotizing infections of the skin and soft tissues, in *Atlas of Infectious Diseases*, DL Stevens (ed). Philadelphia, Churchill Livingstone, 1994

Stevens DL: Streptococcal toxic shock syndrome: Spectrum of disease, pathogenesis and new concepts in treatment. Emerging Infect Dis 1:69, 1995

Wallace RJ et al: Clinical trial of clarithromycin for cutaneous (disseminated) infection due to *Mycobacterium chelonae*. Ann Intern Med 119:482, 1993

134

Gerald H. Friedland, Peter A. Selwyn

INFECȚIILE (EXCLUSIV SIDA) LA PERSOANELE CARE FOLOSESC DROGURI INJECTABILE

Injectarea de substanțe ilicite este o practică larg răspândită a cărei prevalență a crescut dramatic începând din 1950, în asociere cu folosirea de către tot mai multe persoane a heroinei și cocainei. Persoanele care folosesc droguri injectabile fac parte dintr-o categorie ascunsă a populației, angajată în activități ilegale și dezaprobate social. Este imposibilă determinarea precisă a numărului lor și, prin urmare, incidența reală a complicațiilor infecțioase la această populație.

S-a dovedit că există o mortalitate pe vârste specifice, substanțial mai mare printre persoanele care folosesc droguri injectabile comparativ cu populația generală, chiar înaintea epidemiei de infecții cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și a SIDA (capitolul 308). De exemplu, în New York, între anii 1965-1972, rata mortalității printre adulții relativ tineri (20-54 ani) dependenți de heroină și necuprinși în vreun program de tratament s-a estimat a fi de cinci ori mai mare decât printre adulții de aceeași vârstă care nu sunt dependenți de heroină (28,2 la 1000 față de 5,6 la 1000). O parte substanțială a acestei mortalități excesive a fost rezultatul complicațiilor infecțioase rezultate în urma folosirii de droguri injectabile. Datele de la New York City Medical Examiner referitoare la anii ’60 indică faptul că 27% din decesele asociate cu narcotice au fost însoțite de infecții. În această perioadă a fost descrisă o mare varietate de complicații infecțioase ale folosirii drogurilor injectabile. Mai recent, ca o consecință a epidemiei de HIV, mortalitatea globală și mortalitatea pe cauze specifice secundară SIDA și infecțiilor bacteriene a crescut dramatic în această populație. La persoanele care folosesc droguri injectabile și sunt infectate HIV s-a raportat o rată a mortalității de 3,41 la 100 persoane anual prin SIDA și 1,08 la 100 persoane prin infecție bacteriană ce precede SIDA.

Majoritatea complicațiilor infecțioase la persoanele care folosesc droguri injectabile reflectă mai degrabă evenimentele care însoțesc injectarea drogului și stilul de viață asociat decât efectele directe ale drogurilor ilicite. Drogurile sunt achiziționate sub formă de pudră și conțin impurități cum sunt chinina, talcul și dextroza. Drogurile sunt dizolvate în apă (obținută din orice sursă disponibilă) sau, ocazional, în salivă, utilizându-se capace de sticlă sau vase de bucătărie; sunt apoi filtrate prin bumbac, lână sau tifon, aspirate în seringi pentru tuberculină sau pentru diabetici și injectate intravenos sau subcutanat. Pregătirea pielii este de obicei minimă și poate consta doar în ungerea cu salivă a locului injectării. O cantitate mică de sânge poate rămâne în ac și seringă după folosire și poate fi doar diluată prin clătire cu apă de la robinet. Acele și seringile sunt deseori folosite în comun de persoanele care utilizează droguri injectabile, fie de câțiva prieteni sau rude, fie de un număr mai mare de utilizatori, pe rând și pe ascuns, în „galerii pentru drogați“. Aceste locuri clandestine unde se adună persoanele ce folosesc droguri injectabile pentru a închiria seringi și a-și injecta drogurile sunt ideale pentru transmiterea agenților infecțioși sanguini.

În aceste locuri, caracteristicile care cresc riscul de infecție la utilizatorii de droguri injectabile sunt (1) rata crescută de purtători de microorganisme patogene, în special stafilococi, pe piele, mucoase și nazofaringian, (2) tehnicile nesterile de injectare care au ca rezultat introducerea de componente ale florei dermice sau nazofaringiene în țesuturile moi sau torentul sanguin, (3) contaminarea echipamentului de injectare sau a drogurilor cu microorganisme virale, bacteriene sau parazitare care pot fi prezente în sângele rezidual ce rămâne în echipamentul de injectare folosit în comun sau în apa contaminată folosită la dizolvarea drogurilor înainte de injectare sau la clătirea ulterioară a echipamentului, (4) defectele de fagocitoză mediată umoral sau celular induse de infecția HIV și/sau folosirea drogurilor (chiar înainte de epidemia HIV/SIDA persoanele care foloseau droguri injectabile erau cunoscute ca având parametri imunologici anormali, incluzând niveluri crescute de globuline, reacții serologice fals pozitive la antigeni multipli și anomalii de fagocitoză, iar aceste defecte au fost substanțial exacerbate de disfuncția celulelor B și T indusă de HIV), (5) igiena dentară defectuoasă și afectarea reflexelor de tuse și strănut de către droguri, (6) alterarea florei microbiene normale prin folosirea intermitentă a antibioticelor, (7) statutul socio-economic inferior cu creșterea prevalenței expunerii la anumiți patogeni (notabil *Mycobacterium tuberculosis*), (8) comportamentul asociat cu folosirea drogurilor injectabile cum ar fi fumatul de țigarete, alcoolul, relațiile sexuale în schimbul banilor sau drogurilor și (9) accesul scăzut și/sau lipsa folosirii adecvate a serviciilor medicale preventive și primare, având ca rezultat un nivel scăzut de imunizare și profilaxie și întârzierea diagnosticului și tratamentului complicațiilor infecțioase minore.

INFECȚII CE APAR ÎN RÂNDUL PERSOANELOR CE FOLOSESC DROGURI INJECTABILE

INFECȚIILE PIELII ȘI ȚESUTURILOR MOI (capitolul 133) Infecțiile pielii și țesuturilor moi reprezintă cea mai frecventă complicație infecțioasă bacteriană și, înainte de epidemia SIDA, era cea mai frecventă cauză de spitalizare a persoanelor ce folosesc droguri injectabile. Spectrul clinic al infecției este larg, variind de la simpla celulită și abces, la

fasceitele necrozante și tromboflebitele septice ce amenință viața. Această frecvență mare a infecțiilor pielii și țesuturilor moi este atribuibilă mai multor factori: obiceiul de a injecta drogurile subcutanat, extravazarea drogurilor în țesuturile moi în timpul injectării intravenoase, prezenței corpilor străini în materialul injectat care poate determina necroză tisulară și creșterea numărului de microorganisme patogene purtate de piele.

Majoritatea infecțiilor pielii și ale țesuturilor moi apar pe extremitățile superioare și inferioare, dar ocazional pot să apară localizări atipice (de ex., abdomen sau spate, canal inghinal, scrot și gât) ca rezultat al injectării în venele jugulară sau femurală. Celulita se poate extinde de la un punct de injectare proaspăt sau poate rezulta din suprainfectarea unei răni deschise, suferită anterior. Aspectul clinic este deseori atipic datorită afectării cronice a pielii și sistemului venos și limfatic al extremităților superioare și inferioare, având ca rezultat limfedem, hiperpigmentare, cicatrici și limfadenopatie regională. Cu toate acestea, examinarea atentă evidențiază deseori roșeața caracteristică, hipertermia locală și sensibilitatea, nodulii limfatici sensibili la nivel inghinal sau axilar. Febra este variabilă iar bacteriemia inconstantă.

Celulita necomplicată se datorează cel mai frecvent streptococilor de grup A, altor streptococi sau *Staphylococcus aureus*. Etiologia microbiană precisă este dificil de determinat dacă nu există o rană deschisă asociată care drenează sau dacă nu apare bacteriemia. Pentru abcesele localizate, care au fie aspectul de leziune care drenează, fie de masă fluctuentă subcutanată, sunt necesare colorația Gram și cultura puroiului sau materialului aspirat. Deși aceste abcese au de obicei o etiologie stafilococică, ele se datorează uneori unui amestec mai complex de bacterii anaerobe și aerobe. Un miros neplăcut și aspecte caracteristice la colorația Gram a puroiului sugerează o etiologie polimicrobiană.

Tratamentul infecțiilor pielii constă în spitalizare în majoritatea cazurilor, incizie și drenaj în cazurile când se formează abcese și administrarea intravenoasă de antibiotice antistafilococice β-lactamice cum sunt oxacilina sau nafcilina. Cefazolina (4-6 g/zi) poate fi o alegere alternativă. În zonele unde *S. aureus* meticilin-rezistent are o prevalență ridicată, trebuie folosită empiric vancomicina în timp ce se așteaptă rezultatele testelor de sensibilitate. Durata totală a terapiei trebuie să fie de 10-14 zile; în ultima parte a acestei cure pot fi folosiți sau nu agenții orali, în funcție de răspunsul clinic individual. Pentru persoanele ce folosesc droguri injectabile și care au o relație stabilă cu o instituție de ocrotire a sănătății, infecțiile ușoare pot fi tratate cu medicamente administrate oral, în ambulator; terapia trebuie urmată de vizite frecvente în care se evaluează răspunsul.

Ulcerațiile cutanate indolore sunt frecvente. Aceste leziuni sunt superficiale și indurate și se pot suprainfecta. Etiologia lor este neclară, dar probabil ele sunt rezultatul modificărilor inflamatorii determinate de corpi străini, al necrozei și al infecției ușoare. De obicei, ele răspund la îngrijirea locală a rănii și la tratamentul antibiotic oral sau topic. Ocazional, aceste ulcerații sunt suficient de extinse pentru a necesita grefe cutanate. Când leziunea se vindecă, ea lasă cicatrici depresate și hiperpigmentate.

Fasceita necrozantă și miozita, precum și tromboflebita septică, sunt complicații locale ale folosirii drogurilor injectabile ce amenință viața. Deși rare, ele trebuie luate în considerare totdeauna când apare o infecție a pielii sau a țesuturilor moi la persoanele ce folosesc droguri injectabile. Prezența fasceitei și miozitei este asociată cu durere ascuțită și sensibilitate la locul injectării și cu toxicitate și instabilitate hemodinamică disproporționate față de leziunea locală. Pot fi notate crepitații iar radiografiile țesuturilor moi pot releva gaz în țesuturi. Este necesară explorarea chirurgicală imediată, cu drenaj și debridare extensivă a țesuturilor infectate și neviabile. Aceste infecții au deseori o etiologie polimicrobiană care include *S. aureus*, streptococi aerobi și anaerobi, bacili gram-negativi și alți anaerobi. Terapia antibiotică parenterală îndreptată împotriva microorganismelor gram-pozitive și gram-negative cu acoperirea anaerobilor este esențială. Sunt indicate diferite regimuri – care includ vancomicină sau nafcilină plus metronizadol sau clindamicină plus un aminoglicozid, o cefalosporină de generația a III-a sau o penicilină cu spectru larg.

Tromboflebita septică a venelor extremităților, venelor jugulară sau femurală se prezintă deseori ca embolie pulmonară septică. Se găsește invariabil bacteriemie, iar puroiul poate fi colectat de la locul de injectare, din vasul infectat. Se impune terapia antibiotică parenterală precum și ligatura și excizia venei trombozate infectate (dacă este posibil tehnic). Valoarea heparinei rămâne nedovedită și în general, utilizarea sa nu este recomandată.

Alte complicații mai rare ale folosirii drogurilor injectabile în condiții nesterile includ botulismul, tetanosul, malaria și candidoza diseminată de la nivelul rănii. Primele două au fost raportate sporadic, de obicei la cei care se droghează de mult timp și deseori își administrează injecții subcutanate, în timp ce izbucnirile de malarie au rezultat în urma folosirii în comun a acelor contaminate cu sânge infectat. Botulismul trebuie luat în considerare la pacienții cu paralizii neobișnuite, progresive, de nervi cranieni; trebuie efectuate culturi din răni pentru *Clostridium botulinum*. Tetanosul trebuie suspectat la narcomanii cu convulsii, rigiditate musculară și hiperactivitate vegetativă.

ENDOCARDITA (capitolul 126) Complicațiile potențial letale și necesitatea unei terapii antibiotice intravenoase prelungite, în spital, fac din endocardita bacteriană o boală cu consecințe grave la utilizatorii de droguri injectabile. În diferite studii ale internării consecutive în spital a persoanelor ce foloseau droguri injectabile înainte de epidemia SIDA, endocardita era răspunzătoare de 5-16% din internări și de 2-8% din totalul deceselor.

Microbiologie Microorganismul care determină predominant endocardita la persoanele ce folosesc droguri injectabile este *S. aureus*. În diferite publicații, acest microorganism a fost găsit răspunzător de 60% până la mai mult de 90% din cazuri. În multe zone geografice, o proporție substanțială și în creștere din tulpinile de *S. aureus* izolate sunt rezistente la meticilină. Deși s-a crezut că acest microorganism contamina primar drogurile sau mijloacele de injectare, acum este clar că *S. aureus* este o parte a florei proprii pacientului, purtat în narine, orofaringe și pe piele și introdus ulterior în torentul sanguin prin injecții nesterile.

Endocardita localizată în partea dreaptă este determinată de *S. aureus* în mai mult de 80% din cazuri la utilizatorii de droguri injectabile, în timp ce microorganismele izolate în endocardita valvei aortice sau mitrale sunt similare cu cele găsite la alți pacienți. Streptococii și enterococii, inclusiv streptococii viridans α-hemolitici și *Enterococcus faecalis* sunt pe locul II ca frecvență, dar sunt răspunzători doar de 5-10% din cazurile de endocardită din diferite studii. Ocazional, s-a raportat o incidență geografică și temporală crescută a mai multor microorganisme infectante neobișnuite. Aceste microorganisme includ *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Serratia marcescens*, enterococi și, recent, *S. aureus* meticilino-rezistent. Au fost descrise și cazuri rare de endocardită determinată de subspeciile de *Candida*, *Bacillus*, difteroizi și componenți gram-negativi sau anaerobi mai rar întâlniți ai florei orale. A fost demonstrată și endocardita polimicrobiană determinată de microorganisme atât gram-pozitive cât și gram-negative.

Patogenie și manifestări clinice Durata prelungită și frecvența crescută a injectării drogurilor este asociată cu un risc crescut de endocardită. Localizarea cea mai frecvent implicată este valva tricuspidă, posibil datorită proximității

sale față de locul de injectare. Injectarea de materiale particulate, incluzând talcul sau bumbacul, poate să determine perforarea și întreruperea stratului endotelial neted – modificări care pot facilita atașarea microorganismelor patogene. Endocardita localizată în stânga poate interveni cu sau fără implicarea părții drepte și se dezvoltă de obicei pe o boală valvulară de bază.

Diferitele manifestări clinice caracteristice depind de localizarea valvelor afectate. În endocardita valvei tricuspide, tabloul predominant este unul de boală acută, cu febră înaltă persistentă, implicare pulmonară și absența fenomenelor microvasculare sau a emboliilor sistemice. Aproximativ 50% din pacienți prezintă tuse și durere toracică de tip pleuritic, iar unii au hemoptizii – toate sunt rezultatul multiplilor emboli septici pulmonari și al infarctizărilor. Suflul caracteristic pentru insuficiența tricuspidă poate fi auzit la 50% din pacienți. Acesta este un suflu mezosistolic de înălțime medie, pe marginea stângă a sternului în partea inferioară, care crește în intensitate în inspir. Caracteristic, radiografia toracică arată multiple infiltrate nodulare sau neregulate care evoluează spre cavitare în timpul terapiei și în cele din urmă se rezolvă.

Endocardita care afectează valvele mitrală și aortică are de asemenea un aspect acut, cu febră înaltă, toxicitate, semne și simptome rezultând din embolia sistemică multiplă (inclusiv embolie arterială și infarcte septice ale pielii, ficatului, splinei, rinichilor și sistemului nervos central). Pot să apară encefalopatia toxică, anomalii neurologice de focar (rezultatul anevrismelor micotice sau abceselor cerebrale), precum și meningita bacteriană. Peteșiile și splenomegalia survin la aproximativ 50% din pacienți iar suflurile de insuficiență aortică și mitrală, sunt raportate în aproape toate cazurile.

Diagnostic Diagnosticul de endocardită la persoanele ce folosesc droguri injectabile poate fi problematic chiar în unitățile de urgență unde majoritatea narcomanilor febrili sunt investigați, iar acest diagnostic este deseori suspectat. Endocardita localizată în partea dreaptă poate fi deosebit de dificil de diagnosticat deoarece embolia sistemică și suflul de insuficiență valvulară sunt deseori absente. Diagnosticul se sprijină pe o combinare de date clinice, microbiologice, radiologice și imagistice.

Criteriile clinice folosite includ o bacteriemie continuă ce implică un microorganism capabil să determine endocardită și prezența elementelor pulmonare, sistemice sau cardiace compatibile. Acuratețea diagnostică a evaluării în urgență a narcomanilor febrili în vederea endocarditei este destul de scăzută. Din 87 de persoane febrile ce foloseau droguri injectabile investigate consecutiv într-un studiu, 13% întruneau în final criteriile de definire a cazului pentru endocardită precisă sau probabilă. Numai 4 din 12 utilizatori de droguri injectabile suspecți de endocardită care s-au prezentat la camera de gardă s-au dovedit a avea acest diagnostic, în timp ce 8 din 30 de internați cu alte diagnostice s-au dovedit în final a avea endocardită. Pneumonia bacteriană și bolile minore au fost mai frecvente decât endocardita. Autorii au concluzionat că acuratețea diagnosticului în camera de gardă este insuficientă pentru a putea deosebi endocardita de alte afecțiuni și că persoanele ce folosesc droguri injectabile și vin cu stare febrilă la camera de gardă trebuie internate pentru observație și/sau tratament.

Persoanele ce folosesc droguri injectabile se pot autotrata cu antibiotice orale. Acest comportament, care nu este totdeauna relevat când se face anamneza, poate avea o importanță critică în evaluarea pacientului la care suspectăm endocardita, deoarece hemoculturile pot fi fals negative. Folosirea de antibiotice neprescrise, înainte de internarea în spital, este un factor important predictiv pentru endocardita datorată *S. aureus* rezistent la meticilină în rândul persoanelor ce folosesc droguri injectabile.

Tuturor narcomanilor febrili trebuie să li se efectueze o anamneză atentă, cu accentuare pe frecvența și tipul de drog injectat și pe folosirea de antibiotice. La examenul fizic, atenția trebuie focalizată asupra prezenței embolilor septici la nivelul suprafeței pielii sau mucoaselor și asupra existenței suflurilor de insuficiență valvulară. Radiografia toracică trebuie folosită pentru a detecta embolii septici sau infecțiile focale caracteristice care pot rezulta în urma bacteriemiei. În mod ideal trebuie obținute trei seturi de hemoculturi – spațiate în decurs de câteva ore după cum permit exigențele clinice. Studiile imagistice cardiace sunt accesorii de valoare în stabilirea diagnosticului deși ele nu pot fi folosite uzual la momentul prezentării inițiale și au o sensibilitate și specificitate variabile; rezultatele fals negative sunt frecvente atunci când este implicată inima dreaptă, iar rezultate fals pozitive au fost de asemenea întâlnite. Ecocardiografia poate fi de neprețuit în urmărirea pacienților cu leziuni potențial instabile (de ex., incompetență valvulară sau abces intramiocardic).

Rx TRATAMENT

După obținerea hemoculturilor trebuie instituit un tratament antibiotic empiric dacă boala pacientului este acută, dacă există un grad înalt de suspicionare a endocarditei inimii stângi și/sau dacă pe radiografie se văd emboli pulmonari. Totuși, nu este necesară instituirea terapiei pentru endocardită la toți narcomanii febrili. De fapt, deseori este necesară o rezervă în administrarea antibioticelor și observarea atentă a pacientului până ce rezultatele hemoculturii devin cunoscute. La unii pacienți se va găsi o boală minoră tranzitorie sau o reacție pirogenă sau de hipersensibilitate la drogurile injectate și febra va scădea în 24 h. La alții, va deveni evident un diagnostic alternativ.

Terapia antibiotică empirică adecvată trebuie administrată parenteral și va include totdeauna un agent antistafilococic. În funcție de sensibilitatea locală și de severitatea bolii pacientului, agentul selecționat este de obicei fie un antibiotic β-lactamic cum sunt oxacilina sau nafcilina, fie – dacă suspectăm o infecție cu *S. aureus* rezistent la meticilină – vancomicina. Dacă sensibilitatea locală o justifică, poate fi adecvată acoperirea gram-negativilor prin adăugara unui aminoglicozid. Pentru endocardita cu stafilococi sensibili la meticilină, terapia convențională constă în 4 săptămâni de oxacilină sau nafcilină în doză de 1,5-2 g la fiecare 4 h. În endocardita severă, unii clinicieni adaugă un aminoglicozid, de obicei gentamicină (1,5 mg/kg la fiecare 8 h), în primele 2 săptămâni de tratament; această suplimentare poate avea ca rezultat o rezoluție mai rapidă a bacteriemiei, deși un rezultat îmbunătățit nu a fost depistat niciodată. În cazurile de alergie la penicilină sau de infecție cu *S. aureus* rezistent la meticilină, se administrează vancomicină (1g la fiecare 12 h). Terapia țintită împotriva altor microorganisme trebuie selectată pe baza tipurilor de susceptibilitate antimicrobiană. Tratamentul este administrat, de obicei, timp de 4 săptămâni. S-a raportat tratarea cu succes a endocarditei necomplicate a inimii drepte cu o cură de 2 săptămâni cu antibiotic β-lactamic plus un aminoglicozid. Dată fiind dificultatea obținerii unui acces intravenos sigur, pe termen lung, această cură alternativă se poate dovedi valoroasă în anumite cazuri selecționate. Majoritatea experților susțin terapia parenterală pe durata curei, deși această decizie necesită deseori instalarea unui cateter central.

Prognosticul endocarditei stafilococice a inimii drepte la această populație este excelent, cu decese foarte rare și fără lipsă de răspuns la terapia medicamentoasă. Endocardita determinată de alte microorganisme și implicarea inimii stângi are un prognostic mai sever, cu rată mai mare a complicațiilor și letalității. Rolul chirurgiei rămâne controversat la această populație, precum și la celelalte populații cu endocardită (capitolul 126). Criteriile pentru intervenția

chirurgicală trebuie să fie aceleași ca și pentru celelalte populații: insuficiența cardiacă refractară, abcesul miocardic nedrenat și eșecul tratamentului medical, îndeosebi în endocardita candidozică sau fungică. Abordarea chirurgicală variază în funcție de implicarea valvelor cardiace. Doar excizia valvei pare a fi suficientă pentru endocardita tricuspidiană severă. În endocardita valvelor mitrală și aortică este necesară înlocuirea valvelor care, de obicei, poate fi realizată fără probleme. Preocupările privind reinfectarea ulterioară, în cazul continuării folosirii drogurilor injectabile, a determinat dezbateri aprinse și necesită decizia reunită a personalului medical, chirurgical și a pacientului.

PNEUMONIA (capitolul 255) Pneumonia bacteriană dobândită în comunitate, cel mai adesea cauzată de *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*, a fost descrisă frecvent printre consumatorii de droguri injectabile, în anii '60 și '70. S-a crezut că aceste infecții sunt mai frecvente printre consumatorii de droguri decât în rândul populației generale. Factorii de risc presupuși la consumatorii de droguri includ aspirația pulmonară rezultată din supradozările intermitente, efectele negative ale opioizilor asupra mecanismelor de apărare pulmonară și reflexului de tuse, hipoventilația datorată depresiei respiratorii și fumatul.

Toți acești factori au fost depășiți ca importanță de infecția HIV, care a crescut dramatic riscul de pneumonie bacteriană la consumatorii de droguri injectabile. Începând de la mijlocul anilor '80, date obținute prin supraveghere epidemiologică în New York au arătat o mortalitate în creștere prin pneumonie și alte infecții bacteriene în rândul consumatorilor de droguri injectabile – fenomen care este în legătură cu infecția HIV. În anumite cazuri, consumatorii de droguri infectați HIV au decedat datorită unor infecții cu piogeni bacterieni, chiar înaintea diagnosticătii SIDA. Studii prospective au evidențiat că persoanele consumatoare de droguri, infectate HIV, chiar dacă nu-și injectau drogurile frecvent, aveau un risc de 4-5 ori mai mare pentru pneumonie bacteriană sau stare septică (peste 10 cazuri la 100 persoane pe an) decât cele neinfectate HIV. Din rândul consumatorilor de droguri care s-au prezentat la spital cu stare febrilă, pneumonia a fost principala categorie diagnostică, prezentă în 38% din cazurile de internare.

Redefinirea cazurilor de SIDA din 1993, efectuată de către Centrul de control și prevenire a bolilor, a inclus pneumonia bacteriană recurentă la persoane infectate HIV ca indicator pentru SIDA. Microorganismele implicate în pneumonia asociată HIV apărută în rândul consumatorilor de droguri injectabile sunt predominant cele menționate anterior în literatură privind pneumoniile dobândite în comunitate apărute în cadrul acestor grupuri – *S. pneumoniae* și *H. influenzae*.

Aspectele clinice ale pneumoniei bacteriene și strategia de diagnostic și tratament sunt similare la consumatorii de droguri injectabile și la restul populației, în ciuda unei etalări vaste de posibilități pentru diagnosticul diferențial în primul grup. Prezentarea tipică include febra, tuse productivă, durere toracică de tip pleuritic, modificări de condensare și infiltrate segmentare sau lobare pe radiografia toracică. Diagnosticul etiologic specific necesită culturi din spută și/sau sânge. Pentru pneumonia bacteriană necomplicată, dobândită în comunitate, se recomandă terapia țintită împotriva *S. pneumoniae* și/sau *H. influenzae*, administrată timp de 10-14 zile. Mulți clinicieni încep terapia cu cefuroxim (1,5 g la fiecare 8 h). Modificările terapeutice sunt bazate pe rezultatele colorației Gram, ale culturilor și pe prezentarea și evoluția clinică. Pentru pneumonia pneumococică necomplicată produsă de un microorganism susceptibil penicilina G în doze de 2-3 milioane unități pe zi rămâne medicamentul de elecție.

Din rândul entităților infecțioase ce trebuie luate în considerare în diagnosticul diferențial al infiltratelor pulmonare la această populație de pacienți fac parte embolii pulmonari septici, tuberculoza și pneumonia cu *Pneumocystis carinii*

(la pacienții infectați cu HIV). De asemenea, trebuie luate în considerare complicațiile pulmonare neinfecțioase ale folosirii drogurilor injectabile. Edemul pulmonar indus de heroină, cea mai frecventă dintre aceste complicații, apare cel mai frecvent la începători, dar se poate dezvolta și la narcomanii experimentați expuși la opioizi deosebit de puternici și la persoanele care au reluat injectarea de droguri după o perioadă de abstinență; această complicație are ca rezultat rapid moartea prin asfixie dacă nu este administrat prompt un antagonist al narcoticelor (de ex. naloxona) și suport respirator.

Universalitatea virtuală a fumatului de țigări tari în rândul consumatorilor de droguri injectabile poate nu doar să-i predispună la sechelele obișnuite ale acestui obicei, dar poate de asemenea complica diagnosticul diferențial al simptomelor pulmonare (de ex. tusea, dispneea, producția de spută).

TUBERCULOZA (capitolul 171) Cealaltă infecție pulmonară importantă descrisă la consumatorii de droguri injectabile este tuberculoza. Infecția cu *M. tuberculosis* a fost evidențiată la narcomani înainte de epidemia SIDA, fiind răspunzătoare de mortalitatea și morbiditatea mai mare în această populație decât în populația ce nu consumă droguri. Deși unii autori atribuiau acest impact mai mare sărăciei, condițiilor de locuit improprii și factorilor sociali și demografici asociați atât cu tuberculoza cât și cu consumul de droguri, alți autori au găsit un risc mai mare de tuberculoză în rândul narcomanilor chiar după încercarea de a controla acești factori. Acum SIDA a copleșit toți ceilalți factori potențiali de risc și a avut ca rezultat o nouă renaștere epidemică a tuberculozei în rândul narcomanilor infectați HIV și al contacților lor (capitolele 171 și 308). În rândul persoanelor infectate HIV, tuberculoza a afectat disproporționat pe cele care folosesc droguri injectabile. Această observație poate reflecta nivelurile mai ridicate de infecție latentă cu *M. tuberculosis* în populațiile ce folosesc droguri și în rândul celor ce prezintă factori de mediu asociați. În zonele urbane din nord-estul Statelor Unite, unde 20% din persoanele ce folosesc droguri injectabile au o infecție latentă cu *M. tuberculosis* dovedită și 50% sunt infectate cu HIV, suprapunerea acestor două infecții endemice a avut ca rezultat o creștere fără precedent a incidenței tuberculozei începând din 1985. Atât ratele crescute de reactivare a infecției latente (8 din 100 persoane, pe an), cât și creșterea transmisibilității la persoanele susceptibile din comunitate sau din spital sunt răspunzătoare. Chimioprofilaxia agresivă cu izoniazidă, descoperirea cazurilor de boală activă și terapia sunt, toate, esențiale.

Tuberculoza pulmonară trebuie totdeauna suspicionată și inclusă în diagnosticul diferențial al pneumoniei la persoanele ce folosesc droguri injectabile. În special în rândul celor cu infecție HIV tuberculoza extrapulmonară a crescut mult ca frecvență. Incidența neobișnuit de mare a cazurilor de tuberculoză rezistente la un medicament sau la mai multe, la persoanele care folosesc droguri injectabile, complică mai mult diagnosticul și tratamentul la această populație. Tuberculoza rezistentă la mai multe medicamente trebuie suspectată la persoanele cu un istoric de tratament pentru tuberculoză, spitalizare recentă sau încarcerare sau contact cu un caz cunoscut. Terapia administrată persoanelor ce folosesc droguri injectabile este similară cu cea utilizată pentru restul populației. Pentru tuberculoza nerezistentă, o cură de tratament de 2 luni, cu patru medicamente – izoniazidă (5 mg/kg zilnic; maxim 300 mg/zi), rifampicină (10 mg/kg zilnic; maxim 600 mg/zi), etambutol (5 mg/kg zilnic; maxim 2 g/zi) și pirazinamida (25 mg/kg zilnic; maxim 2 g/zi) este urmată de o cură de 4 luni, doar cu izoniazidă și rifampicină. La pacienții cu infecție HIV durata tratamentului este extinsă de obicei la 9-12 luni. Tratamentul tuberculozei cu rezistență multiplă la tuberculostatice necesită multe medicamente adiționale, incluzând de obicei o chinolonă și etionamida. Trebuie făcute eforturi

speciale pentru a asigura respectarea pe termen lung a regimului terapeutic, incluzând observarea directă a complianței la tratament.

INFECȚIILE SCHELETULUI (capitolul 132) Infecțiile scheletului la persoanele ce folosesc droguri injectabile rezultă atât din diseminarea hematogenă cât și, mai rar, din răspândirea prin contiguitate de la pielea sau țesuturile moi infectate cronic la osul de dedesubt. Într-un studiu, infecțiile scheletului au reprezentat 9% din internările consumatorilor de droguri injectabile într-un mare spital urban. Artrita septică a articulațiilor sinoviale mari poate fi observată în cursul endocarditei stafilococice sau al bacteriemiei provenite de la o altă zonă infectată și poate apărea ca o complicație a bolii gonococice diseminate. Articulațiile cel mai frecvent afectate sunt genunchiul, șoldul, umerii și coatele, dar există o predilecție și pentru afectarea unor articulații neobișnuite – de exemplu coloana vertebrală, simfiza pubiană și articulațiile sternoclaviculară, sternocondrală și sacroiliacă. Aceste infecții sunt de obicei unilaterale și subacute, cu o evoluție indoloră, progresivă, caracterizată prin durere, limitarea mișcărilor și absența febrei. Acest diagnostic poate fi ușor trecut cu vederea. Apar puncte sensibile deasupra articulației afectate. Infecțiile articulațiilor sternului se asociază deseori cu tumefacția țesuturilor moi ale peretelui toracic și cu bacteriemie. Osteomielita vertebrală poate fi asociată cu mase paraspinale de țesuturi moi și (în caz de extindere posterioară) cu formarea de abcese spinale epidurale. Studiile radiologice și imagistice pot sugera diagnosticul prin modificări foarte caracteristice osteomielitei vertebrale, în care spațiul discal este dispărut, eroziunea oaselor învecinate și formarea de os nou sunt evidente, fiind implicate diferite vertebre. Infecția articulațiilor sacroiliace și cea a simfizei pubiene au ca rezultat separarea spațială a articulației și eroziunea suprafețelor articulare.

S. aureus este patogenul cel mai frecvent izolat din zonele de infecție scheletică, dar și microorganismele gram-negative – dintre care notabile sunt *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens* și fungii – au fost bine documentate. *M. tuberculosis* trebuie inclus în diagnosticul diferențial, mai ales în cazurile de osteomielită vertebrală. Datorită agenților etiologici și variației sensibilității lor antimicrobiene, trebuie făcute eforturi pentru a obține diagnosticul specific microbiologic. Acest proces poate implica aspirația sau biopsia închisă sau deschisă în scop diagnostic cu trimiterea materialului sau lichidului pentru colorare și cultivare pentru patogeni bacterieni, micobacterii sau fungi.

Tratamentul constă în combinarea drenajului articulației sinoviale și al colecțiilor țesuturilor moi învecinate cu administrarea prelungită de agenți antimicrobieni adecvați, în doze mari. Pentru *S. aureus*, oxacilina – sau, în caz de intoleranță sau rezistență, vancomicina – sunt administrate timp de 4-6 săptămâni. Infecțiile produse de *Pseudomonas* necesită o cefalosporină activă de generația a treia și un aminoglicozid.

COMPLICAȚIILE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL Sistemul nervos – în special sistemul nervos central – este altă localizare importantă a sechelelor rezultate în urma injectării drogurilor. Persoanele care își injectează droguri au un risc crescut pentru anumite complicații neinfecțioase, incluzând hemoragia intracerebrală și alte sindroame cu deficite neurologice focale subite (în special la cei ce folosesc cocaina și amfetamina), particule de emboli la nivelul creierului și măduvei spinării, vasculită și consecințele traumatismelor craniene. Dintre complicațiile infecțioase, cea mai frecventă este embolizarea sistemică a creierului ca rezultat al endocarditei bacteriene sau bacteriemiei, care implică frecvent emboli septici mici, multipli, atât din vegetațiile valvei aortice cât și mitrale. Pacienții pot prezenta deficite neurologice de focar, convulsii, stare mentală alterată și/sau meningism. *S. aureus* și alte bacterii care determină endocardita la consumatorii de droguri injectabile sunt implicate mai frecvent în aceste manifestări. De asemenea, anevrismele micotice cerebrale și abcesele spinale și epidurale au fost descrise ca fiind complicații ale endocarditei la această populație. Mai rar, narcomanii au fost raportați ca fiind supuși riscului apariției unor abcese cerebrale focale, care nu sunt legate de endocardită și sunt determinate de microorganisme ca *Aspergillus*, *Mucor*, alți fungi și *Nocardia*. Există de asemenea dovezi că meningita tuberculoasă și tuberculoamele focale ale creierului pot fi mai frecvente la narcomani decât la alți pacienți cu tuberculoză, cu sau fără infecție HIV. În final, infecțiile oculare, incluzând episclerita, corioretinita și endoftalmita au fost descrise la persoanele care își injectează droguri și implică microorganisme ca *B. cereus*, *Aspergillus* și *C. albicans*.

HEPATITA (capitolele 295 și 297) Persoanele ce folosesc droguri injectabile sunt cunoscute de mult timp ca având un risc crescut de hepatită, în primul rând prin transmitere parenterală. Contactarea hepatitei B este un eveniment relativ precoce la majoritatea celor ce folosesc droguri injectabile, survenind în decursul primilor câtiva ani de folosire ilicită a drogurilor. Începând din anii '70, studiile serologice pe scară largă, în rândul populațiilor ce folosesc droguri injectabile, au arătat că 75-90% din cei ce folosesc pe termen lung drogurile injectabile prezintă dovezi serologice ale expunerii anterioare la hepatita B. Aproximativ 5-10% din acești indivizi vor rămâne purtători cronici ai antigenului de suprafață al hepatitei B; restul vor dezvolta imunitate la hepatită producând anticorpi împotriva antigenului core al hepatitei B și/sau al antigenului de suprafață.

Alt agent infecțios observat frecvent la cei ce-și injectează droguri este virusul hepatitei D, cunoscut înainte ca *agentul delta*. Acest ARN virus defectiv hepatotrop depinde de infecția coexistentă cu virusul hepatitei B pentru a se exprima și a se replica. Anticorpii împotriva virusului hepatitei D au fost depistați la 10-15% din pacienții care aveau anticorpi împotriva antigenului core sau a antigenului de suprafață al hepatitei B și la 50-70% din purtătorii cronici de antigen de suprafață al hepatitei B. Hepatita B fulminantă poate avea un aspect bifazic caracteristic în cazul infecției concomitente cu hepatita D. De altfel, hepatita D a fost asociată la narcomani cu hepatita cronică activă și cu anomaliile persistente ale funcțiilor hepatice.

Al treilea agent semnificativ transmis prin sânge ce determină hepatita la consumatorii de droguri injectabile este virusul hepatitei C. În studiile de seroprevalență din Statele Unite și Europa, au fost detectați anticorpi împotriva virusului hepatitei C la 70% sau mai mult din consumatorii de droguri injectabile - o rată ce reflectă un nivel de infectare comparabil cu cel pentru hepatita B. Ca și hepatita B, hepatita C pare a fi dobândită relativ curând după începerea injectării de droguri ilicite. Hepatita C a fost asociată cu hepatita cronică activă, anomaliile persistente ale funcțiilor hepatice și ciroza. Interferonul α poate fi benefic la pacienții cu hepatită B progresivă sau cu hepatită C. Tratamentul cu interferon α nu a fost încă administrat pe scară largă narcomanilor, iar durata necesară de terapie este necunoscută.

Deși nu este considerată o infecție transmisă prin sânge, hepatita A a fost asociată cu folosirea drogurilor injectabile. Diferite studii bazate pe urmărirea acestora au indicat faptul că persoanele care folosesc droguri injectabile pot avea un risc de 50 de ori mai mare de a dobândi hepatita A decât cei care nu folosesc droguri injectabile. În plus, izbucnirile recente de hepatită A au fost legate de grupurile de persoane ce folosesc droguri injectabile, atât în Statele Unite, cât și în Europa. Investigarea acestor izbucniri a sugerat că factorii cei mai probabili sunt contaminarea fecal-orală, contactul personal apropiat și igiena deficitară; contaminarea virală a drogurilor sau echipamentului de injectare a fost considerată mai puțin probabilă pentru răspândirea acestei boli.

Aceste observații sugerează că la persoanele ce folosesc un timp îndelungat drogurile injectabile și au antecedente cunoscute de expunere la hepatita B și/sau hepatita C, în diagnosticul diferențial al unui sindrom nou, acut, de hepatită, trebuie luată în considerare în mod obligatoriu hepatita A

(și – pentru purtătorii cronici de hepatită B – hepatita D). Apariția hepatitei transmise prin sânge la puțin timp după începerea injectării drogurilor sugerează importanța dezvoltării strategiilor de sănătate publică pentru a informa adolescenții și tinerii narcomani despre măsurile preventive (cum este vaccinul antihepatitic B) și comportamentul adecvat pentru reducerea riscurilor.

Deoarece majoritatea infecțiilor hepatice la utilizatorii de droguri nu progresează spre forme cronice de hepatită clinic zgomotoasă sau ciroză, cel puțin 40% din majoritatea seriilor de persoane incluse în programe de tratament medicamentos prezintă anomalii ale funcțiilor hepatice. În plus față de cauzele infecțioase, efectele toxice ale corpilor străini utilizați în producerea de droguri ilicite și efectele hepatotoxice ale alcoolului, sunt responsabile, în parte, de aceste anomalii. Ciroza hepatică la narcomani este cel mai frecvent asociată cu abuzul concomitent de alcool.

HTLV-I/II Persoanele care folosesc droguri injectabile au un risc relativ mare nu numai pentru infecția cu HIV dar și pentru cea cu virusul limfotrop al celulelor T umane tip I sau II (capitolul 192). În Statele Unite, folosirea drogurilor injectabile a fost cel mai important factor de comportament asociat cu prezența anticorpilor față de HTLV-I/II la donatorii de sânge investigați pentru infecția cu retrovirusuri. Studiile de seroprevalență din Statele Unite au demonstrat infecția cu HTLV-I/II la mai mult de 10% în anumite populații de narcomani. Infecția cu HTLV a fost deseori asociată cu rasa neagră, vârsta înaintată și antecedente privind injectarea de heroină. Ratele de infecție au arătat largi variații geografice. Mai mult de trei pătrimi din infecțiile cu HTLV la consumatorii de droguri injectabile sunt determinate de HTLV-II; această observație poate fi răspunzătoare de rata relativ scăzută a bolii clinice raportate la zi, la pacienții cu astfel de infecții. Totuși, două studii au sugerat faptul că infecția simultană cu HTLV-I/II și HIV poate fi asociată cu o evoluție mai rapidă a infecției HIV și o mortalitate precoce.

REDUCEREA SUFERINȚEI PENTRU CONSUMATORII DE DROGURI INJECTABILE

Nenumăratele consecințe infecțioase ale folosirii drogurilor injectabile au ridicat problema dezvoltării strategiilor preventive de reducere a suferinței, care se bazează pe principiul că dacă mulți narcomani continuă să-și injecteze droguri, ei trebuie să o facă în așa fel încât să minimalizeze răul pe care și-l fac lor înșiși și altora. Prevenirea complicațiilor infecțioase ale injectării și educația privind tehnicile igienice ale injectării sunt scopurile primare. Legalizarea achiziționării și posedării de ace și seringi și instituționalizarea programelor de schimb a acelor și seringilor sunt cele mai evidente exemple de abordare a reducerii efectelor negative. În plus față de distribuirea sau schimbul echipamentului de injectare, aceste programe de schimb a acelor includ, în mod tipic, educația anti-SIDA, distribuirea de prezervative și înrolarea într-o varietate de servicii medicale și sociale.

Pregătirea serviciilor de îngrijire medicală primară privind problema abuzului de droguri este o cale de a promova măsurile preventive, de a determina scăderea efectelor negative. În aceste instituții, precum și în toate celelalte clinici, persoanele ce folosesc droguri injectabile trebuie investigate de rutină pentru hepatita B, infecția latentă cu *M. tuberculosis* și sifilis sau alte boli cu transmitere sexuală. Trebuie să se efectueze imunizarea împotriva pneumococilor, gripei, tetanosului și hepatitei B și (atunci când este cazul) profilaxie pentru tuberculoză și complicațiile infecției HIV.

În mod clar, scopul fundamental al strategiilor de reducere a suferinței trebuie să fie chiar reducerea și prevenirea consumului ilicit de droguri, cu eliminarea cauzelor sale profunde. O prioritate maximă trebuie atribuită dezvoltării de strategii

care vor minimaliza consecințele medicale serioase ale abuzului de droguri.

BIBLIOGRAFIE

ALCABES P, FRIEDLAND G: Injection drug use and human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 20:1467, 1995

ALLAND D et al: Transmission of tuberculosis in New York City: An analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. N Engl J Med 330:1710, 1994

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Initial therapy for tuberculosis in the era of multi-drug resistance. Morb Mort Week Rep 42(RR-7):1, 1993

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: National action plan to combat multi-drug-resistant tuberculosis; meeting the challenge of multi-drug-resistant tuberculosis; management of persons exposed to multi-drug-resistant tuberculosis. Morb Mort Week Rep 41(RR-11):1, 1992

CHAMBERS HF et al: *Staphylococcus aureus* endocarditis: Clinical manifestations in addicts and non-addicts. Medicine 62:170, 1983

CHAMBERS HF et al: Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users: Two-week combination therapy. Ann Intern Med 109:619, 1988

CHANDRASEKAR PH, NARULA AP: Bone and joint infections in intravenous drug abusers. Rev Infect Dis 8:904, 1986

CHERUBIN CE, SAPIRA JD: The medical complications of drug addiction and the medical assessment of the intravenous drug user: 25 years later. Ann Intern Med 119:1017, 1993

FELTON CP: Pulmonary infections in the addict, in *Medical Aspects of Drug Abuse*, RW Richter (ed). Hagerstown, MD, Harper & Row, 1975

FRIEDEN TR et al: The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. N Engl J Med 328:521, 1993

HAVERKOS HW, LANGE WR: Serious infections other than human immunodeficiency virus among intravenous drug users. J Infect Dis 161:894, 1990

HIRSCHTICH RE et al: Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 333:845, 1995

ISEMAN MD et al: Directly observed treatment of tuberculosis. N Engl J Med 328:576, 1993

KHABBAZ RA et al: Seroprevalence of HTLV-I and HTLV-II among intravenous drug users and persons in clinics for sexually transmitted diseases. N Engl J Med 326:375, 1992

LETTAU LA et al: Outbreak of severe hepatitis due to delta and hepatitis B viruses in parenteral drug abusers and their contacts. N Engl J Med 317:1256, 1987

LEVINE DP, SOBEL JD (eds): *Infections in Intravenous Drug Abusers.* New York, Oxford University Press, 1991

LURIE P et al: *The Public Health Impact of Needle-Exchange Programs in the United States and Abroad.* San Francisco, University of California, 1993

MARANTZ PR et al: Inability to predict diagnosis in febrile intravenous drug abusers. Ann Intern Med 106:823, 1978

SANDE MA et al: Endocarditis in intravenous drug users, in *Infective Endocarditis,* 2d ed, D Kaye (ed). New York, Raven Press, 1992, pp 345-359

SELWYN PA et al: Clinical manifestations and predictors of disease progression in drug users with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 327:1697, 1992

STONEBURNER RL et al: A larger spectrum of severe HIV-1 related disease in intravenous drug users in New York City. Science 242:916, 1988

135

Lawrence C. Madoff

INFECȚII PRODUSE PRIN MUȘCĂTURI, ZGÂRIETURI ȘI ARSURI

Pielea este o componentă esențială a sistemului imun nespecific, protejând gazda de agenții patogeni potențiali din mediul înconjurător. Astfel, breșele în această barieră protectoare reprezintă o formă de compromitere a imunității, care predispune

pacientul la infecții. Mușcăturile și zgârieturile produse de animale și oameni permit inocularea microorganismelor dincolo de bariera protectoare cutanată, în țesuturile mai profunde, susceptibile, ale gazdei. Arsurile termice pot produce distrucția masivă a tegumentului, la fel ca și tulburările imunității umorale și celulare, permițând oportuniștilor din mediu și componenților florei de pe pielea proprie a gazdei să producă infecție.

MUȘCĂTURI ȘI ZGÂRIETURI PRODUSE DE ANIMALE În fiecare an, în Statele Unite, sunt confirmate între 1 și 2 milioane de plăgi produse prin mușcătură de animal; marea majoritate sunt date de câini și pisici de casă, care numără mai mult de 100 milioane. Alte plăgi produse prin mușcături sunt consecința contactelor cu animale din zone sălbatice sau ocupaționale. În timp ce multe dintre aceste plăgi necesită o terapie minimă sau nici o terapie, un număr semnificativ duce la infecții, care pot pune în pericol viața. Microbiologia infecțiilor produse prin mușcătură evidențiază, în general, flora orofaringiană a animalului care a produs mușcătura, deși, pot fi implicate, de asemenea, microorganisme de pe sol, de pe pielea animalului și a victimei și din materiile fecale ale animalului.

Mușcături produse de câine Câinii sunt responsabili pentru aproximativ 80% din rănile produse prin mușcături, din care se estimează că 15-20% se infectează.Majoritatea mușcăturilor de câine sunt provocate și produse de câinele de casă al victimei sau de un câine cunoscut de către victimă. Aceste mușcături se produc frecvent în timpul eforturilor de întrerupere a unei lupte între câini. Victimele tind să fie de gen masculin și mușcăturile afectează cel mai adesea extremitatea inferioară.Tipic, infecția se manifestă la 8-24 ore după mușcătură, ca o durere la locul injuriei, cu celulită, însoțită de o secreție purulentă, uneori urât mirositoare. Se pot dezvolta artrita septică și osteomielita, dacă dintele câinelui penetrează sinoviala sau osul. Manifestările sistemice ca febra, limfadenopatia și limfangita pot, de asemenea, să apară. Microbiologia infecțiilor plăgilor produse prin mușcătură de câine este, de obicei, mixtă și include streptococi alfa-hemolitici, specii de *Staphylococcus, Pasteurella multocida, Eikenella corrodens* și *Capnocytophaga canimorsus* (denumită în trecut DF-2). Multe plăgi includ, de asemenea, bacterii anaerobe, cum sunt speciile de *Actinomyces, Fusobacterium, Prevotella* și *Porphyromonas*.

În timp ce majoritatea infecțiilor produse în urma leziunilor date de mușcături de câine sunt localizate în zona leziunii, multe dintre microorganismele implicate sunt capabile să producă infecție sistemică, incluzând bacteriemia, meningita, abcesul cerebral, endocardita și corioamniotita. Aceste infecții se produc cu precădere la gazdele cu edem sau drenaj limfatic compromis la nivelul extremității implicate (de ex., după mastectomia radicală sau radicală modificată) și la pacienții imunocompromiși ca urmare a unei medicații sau a unei boli (de ex., utilizarea glucocorticoizilor, lupusul eritematos sistemic, leucemia acută sau ciroza hepatică). În plus, mușcăturile și zgârieturile de câine pot produce boli sistemice, cum ar fi rabia (capitolul 199) sau tetanosul (capitolul 146).

Infecția cu *C. canimorsus*, în urma mușcăturii de câine, poate produce septicemie fulminantă, coagulare intravasculară diseminată și insuficiență renală, în mod special la gazdele care au funcția hepatică afectată, care au suferit splenectomie, sau care sunt imunosupresate. Acest microorganism este un bacil gram-negativ subțire, care este dificil de cultivat pe majoritatea mediilor solide, dar crește într-o varietate de medii lichide. Bacteriile sunt observate, ocazional, în interiorul leucocitelor polimorfonucleare, pe frotiurile colorate în tehnica Wright, din sângele periferic al pacienților cu septicemie.

Mușcăturile de pisică Deși sunt mai puțin frecvente decât mușcăturile de câine, mai mult de jumătate dintre toate mușcăturile și zgârieturile de pisică produc infecție. Datorită faptului că incisivii înguști, ascuțiți ai felinelor penetrează adânc în interiorul țesutului, mușcăturile de pisică au o mai mare probabilitate, față de mușcăturile de câine, să producă artrită septică și osteomielită; apariția acestor afecțiuni este probabilă, în mod special, când zonele de străpungere sunt localizate deasupra sau aproape de o articulație, în special la nivelul mâinii. Femeile sunt afectate mai frecvent de mușcături de pisică decât bărbații. Aceste mușcături implică adesea mâinile si brațele. Atât mușcăturile, cât și zgârieturile de pisică sunt predispuse la infecție cu microorganisme din orofaringele pisicii. *P. multocida*, o componentă normală a florei orale feline, este un cocobacil gram-negativ mic, implicat în majoritatea infecțiilor produse de mușcătura de pisică.

Deși asemănătoare cu cea din infecțiile plăgilor produse de mușcătura de câine, totuși, microflora ce determină infecțiile leziunilor produse prin mușcătura de pisică este, în general, mixtă. Alte microorganisme ce cauzează infecția după mușcături de pisică sunt similare cu cele ce cauzează infecții ale plăgilor produse prin mușcătura de câine.

Aceiași factori de risc pentru infecția sistemică, care urmează unei plăgi prin mușcătură de câine, se aplică plăgilor produse de mușcătura de pisică. Infecțiile cu *Pasteurella* tind să progreseze rapid, deseori în câteva ore, producând inflamație severă, însoțită de secreție purulentă; *Pasteurella* se poate răspândi, de asemenea, prin picături de la animale, producând pneumonie sau bacteriemie. La fel ca leziunile date de mușcătura de câine, plăgile produse de mușcătura de pisică pot favoriza transmiterea rabiei sau producerea tetanosului. Infecția cu *Bartonella henselae* produce boala zgârieturii de pisică (capitolul 165) și este o consecință tardivă importantă a mușcăturilor și zgârieturilor de pisică. Tularemia (capitolul 163) a fost, de asemenea, observată ca urmând mușcăturilor de pisică.

Mușcături produse de alte animale Infecțiile au fost atribuite mușcăturilor produse de multe specii de animale, adesea ca o consecință a expunerii ocupaționale (fermieri, muncitori în laboratoare, veterinari) sau a expunerii în timpul unor activități de recreere (vânători, cei care campează în zone sălbatice, proprietarii de animale exotice de casă). În general, microflora din plăgile mușcate reflectă flora orală a animalului care a produs mușcătura. Majoritatea membrilor familiei felinelor, incluzând pisicile sălbatice, găzduiesc *P. multocida*. Plăgile mușcate produse de animale acvatice, cum ar fi aligatorii sau pirania pot conține *Aeromonas hydrophila*. Mușcăturile de șarpe veninos (capitolul 392) produc răspunsuri inflamatorii severe și necroză tisulară, care conferă acestor leziuni susceptibilitatea la infecție. Flora orală a șarpelui include multe specii de aerobi și anaerobi, cum ar fi *Pseudomonas aeruginosa*, specii de *Proteus, Staphylococcus epidermidis, Bacteroides fragilis* și specii de *Clostridium*. Mușcăturile produse de primatele nonumane au o mare susceptibilitate la infecție cu patogeni similari celor izolați din mușcăturile de om (care sunt discutate mai târziu în acest capitol). Mușcăturile produse de maimuțele din Lumea Veche (*Macaca)* pot, de asemenea, să ducă la transmiterea virusului B *(Herpesvirus simiae*, un herpesvirus al cercopitecilor), o cauză de infecție severă a sistemului nervos central al omului. Mușcăturile produse de foci, morse și urși polari pot duce la o infecție cronică supurativă, cunoscută ca „degetul de focă", care este produsă, probabil, de una sau mai multe specii de *Mycoplasma* care colonizează aceste animale.

Febra mușcăturii de șobolan Rozătoarele mici, incluzând șobolanii, șoarecii de casă și șoareci săritori de deșert, ca și animalele care mănâncă rozătoare pot să transmită *Streptobacillus moniliformis* (un bacil gram-negativ pleiomorf, microaerofil) sau *Spirillum minor* (o spirochetă), care produc o afecțiune clinică cunoscută ca „febra mușcăturii de șobolan". Marea majoritate a cazurilor din Statele Unite sunt streptobacilare, în timp ce infecția cu *Spirillum* apare mai ales în Asia.

În Statele Unite, riscul de a fi mușcat de rozătoare afectează în principal lucrătorii din laboratoare sau locuitorii locuințelor

infestate cu șobolani (în special copiii). Febra mușcăturii de șobolan este diferențiată de infecția acută a plăgii mușcate prin manifestarea sa tipică, după ce inițial, plaga s-a vindecat. Boala streptobacilară are o perioadă de incubație de 3-10 zile. Febra, frisoanele, mialgiile, cefaleea și artralgiile migratorii severe sunt urmate, de obicei, de un rash maculopapular, care afectează, în mod caracteristic, palmele și tălpile și poate deveni confluent sau purpuric. Complicațiile includ endocardita, miocardita, meningita, pneumonia si abcesele în multe organe. *Febra Haverhill* este o infecție cu *S. moniliformis*, dobândită prin contaminarea laptelui sau a apei potabile și are manifestări similare. Febra mușcăturii de șobolan de origine streptobacilară era în mod frecvent fatală în era preantibiotică. Diagnosticul diferențial include febra pătată a Munților Stâncoși, boala Lyme, leptospiroza și sifilisul secundar. Diagnosticul se stabilește prin observarea directă a microorganismului cauzator, în țesut sau în sânge, prin cultivarea pe medii îmbogățite sau prin testarea serologică cu aglutinine specifice.

Infecția cu *Spirillum* (raportată în Japonia ca *sodoku*) produce durere și tumefacție purpurică la locul mușcăturii inițiale, cu limfangită și limfadenopatie regională asociate, după o perioadă de incubație de 1-4 săptămâni. Boala sistemică include febră, frisoane și cefalee. Leziunea de origine poate, eventual, să progreseze spre o escară. Infecția este diagnosticată prin vizualizarea directă a spirochetelor în sânge sau țesut, sau prin inocularea pe animal.

Erizipeloidul Această infecție distinctivă a pielii este produsă prin inocularea directă cutanată cu *Erysipelothrix rhusiopathiae.* Deoarece acest microorganism este cel mai adesea asociat cu peștele și porcul domestic, erizipeloidul rezultă cel mai frecvent în urma unei leziuni ocupaționale, legată de pescuit („boala mânuitorului de pește“) sau de munca în abatoare; de asemenea, poate să urmeze contactului cu alte animale sau contactului cu peștele sau carnea din gospodărie. După o perioadă de incubație de câteva zile, apar durerea (deseori severă), edemul și o leziune purpuriu-roșiatică, bine demarcată. Manifestările sistemice sunt neobișnuite, dar, ocazional, au fost raportate bacteriemie și endocardită. Diagnosticul definitiv necesită izolarea bacteriilor din proba de biopsie, din aspiratul tisular sau din sânge.

Infecții produse de mușcătura de om Mușcătura de om poate fi auto-produsă, poate fi dovedită de personalul medical care îngrijește pacientul sau se poate produce în timpul luptelor ori al abuzului domestic sau în timpul activității sexuale. Mușcăturile de om se infectează mai frecvent decât mușcăturile produse de alte animale. Aceste infecții reflectă microflora orală diversă a omului, care include specii multiple de bacterii aerobe și anaerobe. Izolatele aerobe frecvente includ streptococi viridans, *Staphylococcus aureus, E. corrodens* (care este frecventă în mod special în leziunea pumnului strâns; vezi mai jos) și *Haemophilus influenzae.* Speciile anaerobe, incluzând *Fusobacterium nucleatum* și *Prevotella,* speciile de *Porphyromonas, Peptococcus* și *Peptostreptococcus* sunt izolate în 50% din infecțiile plăgilor produse prin mușcătura de om; multe din aceste izolate produc β-lactamază. Flora orală a pacienților spitalizați și debilitați include adesea Enterobacteriaceae, în plus față de microorganismele obișnuite. Atât virusul imunodeficienței umane, cât și virusul hepatitic B au fost raportate ca fiind transmise prin mușcătura de om, dar aceste cazuri par să fie destul de rare.

Mușcăturile de om sunt categorisite ca leziuni *ocluzionale* care sunt date efectiv de mușcătură și leziuni *ale pumnului strâns* care sunt produse atunci când pumnul unui individ lovește dinții altuia, producând dilacerația traumatică a mâinii. Din câteva motive, leziunile pumnului strâns produc, în mod special, infecții severe. Spațiile adânci ale mâinii, incluzând osul, articulația și tendoanele, sunt frecvent inoculate cu microorganisme în cursul unor astfel de leziuni. Poziția strânsă a pumnului în timpul injuriei, urmată de extensia mâinii, pot favoriza mai departe introducerea bacteriilor, pe măsură ce tendoanele contaminate se retractă pe sub suprafața pielii.

Mai mult, îngrijirea medicală este solicitată, adesea, numai după ce infecția francă s-a dezvoltat.

Rx TRATAMENT

Abordarea inițială Trebuie obținută o anamneză atentă, incluzând tipul animalului care a produs mușcătura, tipul atacului (provocat sau neprovocat) și timpul scurs de la realizarea leziunii. Trebuie contactate autoritățile locale și regionale, pentru a determina dacă o anumită specie poate fi rabică și/sau pentru a localiza și observa animalul care a produs mușcătura, atunci când profilaxia rabiei poate fi indicată. Plăgile suspecte produse prin mușcătură de om trebuie să atragă atenția asupra unei atente chestionări, privind abuzul domestic sau asupra copilului. Trebuie obținute detalii asupra alergiilor la antibiotice, asupra imunosupresiei, splenectomiei, bolii de ficat, mastectomiei și istoricului de imunizare. Plaga trebuie inspectată cu atenție, pentru semne de infecție care includ roșeața, exsudatul și mirosul neplăcut. Trebuie apreciate tipul plăgii (punctiformă, dilacerație sau zgârietură), profunzimea penetrației și posibila implicare a articulațiilor, tendoanelor, nervilor și osului. Este adesea util să se includă o diagramă sau o fotografie a leziunii în înregistrarea medicală. În plus, trebuie realizată o examinare fizică generală și trebuie să se realizeze o apreciere a semnelor vitale, ca și o evaluare a semnelor de limfangită, limfadenopatie, leziuni dermatologice și limitări funcționale. Leziunile la nivelul mâinii necesită o consultație chirurgicală a acesteia, pentru evaluarea afectării unui tendon, nerv sau mușchi. Trebuie realizate radiografii atunci când osul ar putea fi penetrat sau când ar putea fi prezent un fragment de dinte. Cultura și colorația Gram din toate rănile infectate sunt esențiale; trebuie realizate culturi pentru anaerobi dacă sunt prezente abcese, țesut devitalizat sau exsudat urât mirositor. Un vârf mic de lamă pentru frotiu poate fi utilizat pentru a realiza culturi din leziunile punctiforme adânci sau din dilacerațiile mici. De asemenea, este o atitudine rezonabilă să se cultive probe din plăgile neinfectate, produse prin mușcături date de animale, altele decât câinii și pisicile, deoarece microorganismele care produc boala sunt mai greu predictibile în aceste cazuri. Trebuie realizată o numărătoare a celulelor albe sanguine și o hemocultură, dacă este suspectată infecția sistemică.

Tratarea plăgii În leziunile produse prin mușcătură închiderea plăgii este controversată. Mulți specialiști preferă să nu realizeze închiderea primară a plăgilor, care pot fi deja infectate sau se pot infecta, preferând să irige din abundență aceste plăgi, să debrideze țesuturile devitalizate, să îndepărteze corpii străini și să apropie marginile plăgii. Poate fi realizată închiderea primară tardivă, după ce a trecut riscul de infecție. Pentru plăgile mici neinfectate este permisă închiderea într-un timp secundar. Plăgile punctiforme date de mușcăturile de pisică trebuie lăsate nesuturate, datorită frecvenței mari cu care acestea se infectează. Plăgile faciale sunt de obicei suturate după o spălare și irigare completă, datorită importanței unui bun rezultat cosmetic în această zonă și datorită factorilor anatomici, cum sunt aportul sanguin excelent și absența edemului secundar, care micșorează riscul de infecție.

Terapia antibiotică Antibioticele trebuie administrate în toate infecțiile produse prin mușcătură demonstrate și trebuie alese în funcție de agenții patogeni potențiali cei mai probabili, așa cum sunt indicați de speciile care au produs mușcătura și de rezultatele colorației Gram și ale culturilor (tabelul 135-1). Pentru mușcăturile de câine și pisică antibioticele trebuie să fie eficiente contra *S. aureus, P. multocida, C. canimorsus,* streptococi și anaerobi orali. Pentru mușcăturile de om trebuie utilizați agenți cu activitate

contra *S. aureus, H. influenzae* și anaerobi orali, β-lactamazo pozitivi. Combinarea unei peniciline cu spectru larg cu un inhibitor de β-lactamază (amoxicilină/acid clavulanic, ticarcilină/acid clavulanic, ampicilină/sulbactam) pare să ofere cea mai de încredere acoperire a acestor patogeni. De asemenea, cefalosporinele de generația a doua (cefuroxim, cefoxitin) oferă o acoperire substanțială. Alegerea antibioticelor la pacienții alergici la penicilină (în mod special la cei la care hipersensibilitatea de tip imediat face riscantă utilizarea cefalosporinelor) este mai dificilă și se bazează, în principal, pe sensibilitatea in vitro, deoarece datele asupra eficacității clinice sunt inadecvate. Combinarea unui antibiotic activ asupra cocilor gram-pozitivi și anaerobilor (cum este clindamicina) cu trimetoprim-sulfametoxazol sau cu o fluorochinolonă, care prezintă activitate contra multor alți patogeni potențiali, ar părea rezonabilă.

Antibioticele sunt administrate, în mod normal, timp de 10-14 zile, dar răspunsul la terapie trebuie să fie monitorizat cu atenție. Eșecul răspunsului trebuie să sugereze luarea în considerare a unor alternative diagnostice și a unei evaluări chirurgicale, pentru un posibil drenaj sau debridare. Complicațiile, cum sunt osteomielita și artrita septică obligă la o durată mai lungă a terapiei.

Tratamentul septicemiei cu *C. canimorsus* necesită o cură de 2 săptămâni de penicilină G administrată intravenos (2 milioane unități intravenos, la fiecare 4 ore) și măsuri suportive. Agenții alternativi pentru tratamentul infecției cu *C. canimorsus* includ cefalosporine sau fluorochinolone. Infecția severă cu *P. multocida* (de ex. pneumonia, septicemia sau meningita) trebuie tratată, de asemenea, cu penicilină G administrată intravenos. Agenții alternativi includ cefalosporinele de a doua și a treia generație sau ciprofloxacina.

Mușcăturile de șerpi veninoși pot să nu necesite tratament antibiotic, dar, deseori, sunt dificil de diferențiat semnele de infecție de țesutul afectat prin inocularea veninului. Astfel, multe autorități continuă să recomande direct tratamentul contra florei orale a șarpelui – de exemplu administrarea de agenți activi cu spectru larg, cum ar fi ceftriaxona (1-2 g intravenos, la fiecare 12-24 ore) sau ampicilină/sulbactam (1.5-3 g intravenos, la fiecare 6 ore).

„Degetul de focă“ pare să răspundă la doxiciclină (100 mg, de două ori pe zi). *E. rhusiopathiae* este sensibil la majoritatea antibioticelor β-lactamice, incluzând penicilina, ca și ciprofloxacina. Rezistența sa la vancomicină, care este neobișnuită printre bacteriile gram-pozitive, are semnificație clinică potențială, deoarece acest agent este utilizat uneori în terapia empirică a infecțiilor pielii.

Tabelul 135-1

Tratamentul infecțiilor plăgilor produse prin mușcătură de animal

Specia mușcătoare	Patogenii izolați frecvent	Antibiotice preferate*	Agenți alternativi pentru pacientul alergic la penicilină	Recomandare de profilaxie la pacienții cu plăgi recente neinfectate	Alte considerații
Câine	*Staphylococcus aureus, Pasteurella multocida,* anaerobi, *Capnocytophaga canimorsus*	Amoxicilină/acid clavulanic (250 mg-500 mg PO de 3 ori pe zi) sau ampicilină/sulbactam (1.5-3 g IV la 6 h)	Clindamicină (150-300 mg PO de 4 ori pe zi), plus fie TMP-SMZ (o tabletă cu putere dublă de 2 ori pe zi) sau ciprofloxacin (500 mg PO de 2 ori pe zi)	Uneori†	Se ia în considerare profilaxia rabiei
Pisică	*P. multocida, S. aureus,* anaerobi	Amoxicilină/acid clavulanic sau ampicilină/ sulbactam, ca pentru mușcătura de câine	Clindamicină plus fie TMP-SNZ sau fluorochinolonă	Obișnuită	Se ia în considerare profilaxia rabiei; evaluare atentă pentru penetrarea articulației osului
Om; mușcătura ocluzională	Streptococi viridans, *S. aureus, Haemophilus influenzae,* anaerobi	Amoxicilină/acid clavulanic sau ampicilină/sulbactam, ca pentru mușcătura de câine	Eritromicină, fluorochinolonă	Întotdeauna	–
Om; leziunea pumnului strâns	Ca la mușcătura ocluzională, plus *Eikenella corrodens*	Ampicilină/sulbactam, ca pentru mușcătura de câine sau imipenem	Cefoxitin‡ (1.5 g IV la 6 h)	Întotdeauna	Examinarea tendonului/nervului/articulației
Maimuță	Ca pentru mușcătura de om	Ca pentru mușcătura de om	Ca pentru mușcătura de om	Întotdeauna	Pentru maimuțele macac se ia în considerare virusul B
Șarpe	*Pseudomonas aeruginosa,* specii de *Proteus, Bacteroides fragilis,* specii de *Clostridium*	Ampicilină/sulbactam, ca pentru mușcătura de câine	Clindamicină plus fie TMP-SMZ, fie fluorochinolonă	Uneori, mai ales pentru mușcătura de șarpe veninos	Se utilizează antivenin pentru mușcătura de șarpe veninos
Rozătoare	*Streptobacillus moniliformis,* specii de *Leptospira, P. multocida*	Penicilină VK (500 mg PO de 2 ori pe zi)	Doxiciclină (100 mg PO pe zi)	Uneori†	–

* Alegerea antibioticelor trebuie să se bazeze pe datele de cultură, atunci când există. Aceste sugestii pentru terapia empirică vor fi modificate în funcție de circumstanțele individuale și de condițiile locale. Regimurile intravenoase trebuie utilizate pentru pacienții spitalizați. Inițial, poate fi administrată o singură doză intravenoasă de antibiotic, urmată de terapie orală. TMP-SMZ, trimetoprim-sulfametoxazol.

† Profilaxia antibiotică este sugerată pentru rănile severe sau extensive, pentru leziunile faciale sau cele prin zdrobire; când pot fi afectate osul sau articulația; când există factori de comorbiditate (vezi textul).

‡ Utilizarea cefoxitinului poate fi riscantă la pacienții cu hipersensibilitate de tip imediat la penicilină.

Utilizarea antibioticelor la pacienții care se prezintă devreme după ce au fost mușcați (în decursul a 8 ore) este controversată. Deși infecția simptomatică nu este încă manifestă într-un număr mare din aceste plăgi, la acest moment, multe leziuni precoce vor prezenta agenți patogeni și multe se vor infecta. Studiile asupra utilizării profilactice a antibioticelor în infecțiile rănilor sunt limitate și adesea au inclus un număr mic de cazuri, în care diferite tipuri de leziuni au fost tratate după variate protocoale. O meta-analiză recentă asupra a opt studii randomizate despre utilizarea profilactică a antibioticelor, la pacienții cu plăgi provocate prin mușcătură de câine, a demonstrat o reducere a ratei de infecție cu aproximativ 50% prin profilaxie. Totuși, în absența unor studii clinice solide, mulți clinicieni își bazează decizia de a trata prezumtiv plăgile mușcate cu antibiotice empirice în funcție de specia animalului care a produs mușcătura, de localizarea, severitatea și extinderea plăgii mușcate și de existența unor afecțiuni comorbide ale gazdei (tabelul 135-1). Toate mușcăturile produse de om sau maimuță trebuie tratate prezumtiv, datorită ratei crescute de infecție. Majoritatea mușcăturilor de pisică, în special cele care implică mâna, trebuie tratate. Alți factori care favorizează tratamentul plăgilor prin mușcare includ leziunea severă cum ar fi în plăgile prin strivire, implicarea potențială a osului sau a articulației, afectarea mâinii sau a regiunii genitale, imunodepresia gazdei incluzând-o pe cea din boala de ficat sau din splenectomie, și mastectomia în antecedente de partea extremității superioare afectate. Când se administrează antibiotice în scop profilactic, aceasta se realizează de obicei timp de 3-5 zile.

Profilaxia rabiei, constând atât din administrarea pasivă de imunoglobuline anti-rabie, cât și imunizarea activă cu vaccin uman diploid, trebuie realizată în consultație cu autoritățile de sănătate publică locale și regionale, pentru multe dintre mușcăturile și zgârieturile produse de animale sălbatice (și pentru unele animale domestice), ca și pentru anumite expuneri, fără mușcătură (capitolul 199). Rabia este endemică la o varietate de animale, incluzând câinii și pisicile, în multe zone ale lumii. Multe autorități locale de sănătate solicită raportarea tuturor mușcăturilor de animale. Trebuie administrată imunizarea de susținere anti-tetanos dacă pacientul a suportat o imunizare primară, dar nu a primit o doză de susținere în ultimii 5 ani. Pacienții care nu au primit anterior imunizare primară trebuie imunizați și, de asemenea, trebuie să primească imunoglobuline anti-tetanos. Creșterea dimensiunilor leziunii reprezintă un important suport pentru terapia antibiotică. De asemenea, este benefică imobilizarea regiunii infectate, în special la nivelul mâinii.

INFECȚII PRODUSE DE *AEROMONAS* ȘI *PLESIOMONAS* Două specii de bacili gram-negativi, membri ai familiei Pseudomonadaceae, sunt întâlnite în apele proaspete și în cele sărate de pe coastă și sunt, ocazional, cauze de îmbolnăviri umane. Speciile de *Aeromonas* pot fi inoculate în interiorul plăgilor expuse la apa sărată sau apa proaspătă sau în interiorul leziunilor produse de pești sau scoici și sunt implicate în infecția pielii sau a țesutului moale. Suferința bacteriemică poate apărea la pacienții imunocompromiși și la cei cu boală hepatobiliară. *Aeromonas* a fost, de asemenea, asociat cu diareea, în special a călătorilor; și *Plesiomonas shigelloides* a fost implicat în diaree, de obicei apărută în asociere cu expunerea la alimente sau apă contaminate. Acest microorganism poate produce bacteriemie și meningită; majoritatea cazurilor afectează pacienții imunocompromiși. Atât *Aromonas* cât și *Plesiomonas* prezintă sensibilități variabile la antibiotice, dar cel mai adesea, sunt susceptibile la cloramfenicol, trimetoprim-sulfametoxazol, chinolone și cefalosporine de generația a treia.

ARSURI **Epidemiologie** Mai mult de 2 milioane de arsuri sunt aduse în atenția medicală în Statele Unite în fiecare an. În timp ce multe din aceste arsuri sunt minore și necesită o mică sau nici o intervenție, aproximativ 70 000 persoane sunt spitalizate pentru aceste injurii și 20 000 din acest număr sunt suficient de sever arse, încât necesită internarea într-o unitate specializată pentru arsuri. Opăririle, arderile structurale și lichidele și gazele inflamabile sunt cauzele majore de arsuri, dar sursele electrice, chimice și cele legate de fumat sunt, de asemenea, importante. Arsurile predispun la infecție, prin alterarea barierei protectoare funcționale reprezentate de piele, facilitând astfel intrarea microorganismelor patogene și prin inducerea unei imunosupresii sistemice. Nu sunt, deci, surprinzătoare complicațiile infecțioase, care reprezintă cauza majoră de morbiditate și mortalitate în leziunile severe date de arsuri și nici faptul că 10 000 pacienți din Statele Unite mor prin infecții legate de arsuri, în fiecare an.

Fiziopatologie Pierderea barierei cutanate facilitează pătrunderea florei proprii a pacientului și a microorganismelor din mediul de spital în interiorul plăgii arse. Leziunea conține adesea țesut devitalizat sau franc necrotic, care se contaminează rapid cu bacterii. Infecția invazivă – localizată și/sau sistemică – apare atunci când bacteriile penetrează țesutul viabil, de obicei dedesubtul escarei. În era preantibiotică streptococii și stafilococii reprezentau cauzele principale de infecție a plăgilor arse. O dată cu apariția agenților antibiotici, *P. aeruginosa* a devenit principala problemă majoră în tratamentul plăgilor produse prin arsuri. Pe măsură ce au devenit disponibile antibioticele mai eficiente contra *Pseudomonas*, infecțiile fungice (în mod special cele produse de *Candida albicans,* specii de *Aspergillus* și agenții mucormicozei) au evidențiat agenți patogeni cu importanță în creștere la pacienții cu arsuri. Infecția cu virusul herpes simplex a fost, de asemenea, întâlnită în plăgile arse, în special la nivelul feței.

Frecvența infecției este proporțională cu extinderea și severitatea leziunii produse prin arsură. Arsurile severe produc alterări atât ale imunității celulare, cât și a celei umorale, acestea având un impact major asupra infecției. De exemplu, în urma arsurilor majore se produc scăderea numărului și a activității celulelor T helper circulante, creșteri ale celulelor T supresoare și diminuarea nivelului imunoglobulinelor. S-a demonstrat, de asemenea, afectarea funcției neutrofilelor, după arsuri. Nivelurile crescute ale multitudinii de citochine detectate la pacienții arși sunt compatibile cu ideea susținută pe scară largă, că răspunsul inflamator devine alterat la acești indivizi. Permeabilitatea crescută a peretelui intestinal pentru bacterii și componenții acestora, cum ar fi endotoxina, contribuie, de asemenea, la dereglarea imună și la sepsis. Astfel, pacientul ars este predispus la infecție cu localizare la distanță (vezi mai jos), ca și la nivelul zonelor lezate prin arsură.

Manifestări clinice Deoarece indicațiile clinice ale infecției arsurilor sunt dificil de interpretat, acestea trebuie să fie monitorizate cu atenție, pentru a evidenția modificări care pot reflecta o infecție. O margine de eritem înconjoară frecvent zonele arse și nu reprezintă de obicei, prin ea însăși, un indicator de infecție. Semnele de infecție includ transformarea unei arsuri parțial îngroșate într-una complet îngroșată, modificările de culoare (de ex., apariția unei colorații maron închise sau negre la nivelul plăgii), un aspect nou de eritem sau edem violaceu în țesutul normal aflat la marginile arsurii, separarea bruscă a escarei de țesutul subcutanat și degenerarea leziunii prin apariția unei noi escare. Aspectul de colorație verde a arsurii sau a grăsimii subcutanate sau dezvoltarea ectimei gangrenoase la distanță de plagă, sugerează diagnosticul de infecție invazivă cu *P. aeruginosa.* Modificări ale temperaturii corpului, hipotensiunea, tahicardia, alterarea stării mentale, neutropenia sau neutrofilia, trombocitopenia și insuficiența renală pot rezulta în urma arsurilor cu evoluție invazivă sau a sepsisului. Totuși, datorită alterărilor profunde ale homeostaziei care apar ca o consecință a arsurilor în sine și datorită faptului

că inflamația fără infecție este o componentă normală a acestor leziuni, abordarea acestor modificări este complicată. Alterările temperaturii corpului, de exemplu, sunt atribuite disfuncției termoreglării; tahicardia și hiperventilația însoțesc modificările metabolice induse de arsurile extensive și nu sunt, în mod necesar, o indicație de septicemie bacteriană.

Datorită dificultății de evaluare a arsurilor numai pe baza observației clinice și a datelor de laborator, sunt necesare biopsii de la nivelul leziunilor, pentru un diagnostic definitiv al infecției. Coordonarea în timp a acestor biopsii se poate face în funcție de modificările clinice, dar, în unele centre, arsurile sunt biopsiate de rutină la intervale de 48 ore. Proba bioptică este examinată pentru a evidenția o dovadă a invaziei bacteriene și se realizează culturi microbiologice cantitative. Prezența a mai mult de 100 000 bacterii viabile pe gram de țesut este înalt sugestivă pentru infecția invazivă și pentru un risc dramatic crescut de sepsis. Dovada histopatologică a invaziei țesutului viabil de către microorganisme este un indicator mai definitoriu pentru infecție. O hemocultură pozitivă pentru același microorganism observat în mari cantități în țesutul biopsiat este un indicator de încredere pentru sepsisul produs în urma arsurii. Culturile de suprafață pot furniza unele indicații asupra microorganismelor prezente în mediul de spital, dar nu sunt edificatoare pentru etiologia infecției.

În plus față de infecția însăși a arsurii, un număr de alte infecții datorate imunosupresiei produse de arsurile extensive și a manipulărilor necesare pentru îngrijirea medicală supun pacienții la risc. Pneumonia, care este în prezent cea mai frecventă complicație infecțioasă printre pacienții spitalizați pentru arsuri, este cel mai adesea dobândită în spital, pe cale respiratorie; pot apărea, de asemenea, emboli pulmonari septici. Tromboflebita supurativă poate complica cateterizarea vasculară, necesară pentru suportul lichidian și nutritiv al arsurilor. Endocardita, infecția tractului urinar, condrita bacteriană (în special la pacienții cu urechi arse) și infecția intraabdominală pot complica, de asemenea, o arsură severă.

TRATAMENT

Scopul ultim al tratamentului arsurilor este închiderea și vindecarea plăgilor. Excizia chirurgicală precoce a țesutului ars cu debridarea extensivă a țesutului necrotic și realizarea de grefe folosind piele sau substituenți de piele scade în mod semnificativ mortalitatea asociată arsurilor severe. În plus, cei trei agenți antibiotici topici utilizați pe scară largă – crema cu sulfadiazină argentică, crema cu mafenid acetat și nitratul de argint – scad în mod dramatic încărcătura bacteriană a arsurilor și reduc incidența infecției acestora; aceste antibiotice se aplică de rutină în arsurile parțial sau complet îngroșate. Toți cei trei agenți sunt foarte activi contra multor bacterii și contra unor fungi și sunt de folos înaintea stabilirii colonizării bacteriene. Sulfadiazina argentică este utilizată adesea în stadii inițiale, dar valoarea sa poate fi limitată de rezistența bacteriană. Mafenidul acetat are un spectru de activitate mai larg; crema penetrează escarele și astfel poate preveni sau trata infecția aflată dedesubtul escarelor. Dezavantajele principale ale acestui agent sunt reprezentate de faptul că inhibă anhidraza carbonică producând acidoză metabolică și că declanșează reacții de hipersensibilitate, până la 7% din pacienți. Acest agent este cel mai des utilizat când bacteriile gram-negative invadează plaga arsă și când tratamentul cu sulfadiazină argentică eșuează.

Când s-a diagnosticat infecția invazivă a plăgii, terapia topică trebuie schimbată cu mafenid acetat. Cliza sub escară (instilarea directă a unui antibiotic, adesea piperacilină, sub escară, în interiorul rănii arse) este un adjuvant util la terapia chirurgicală și antimicrobiană sistemică. Trebuie instituit tratamentul sistemic cu antibiotice active împotriva patogenilor prezenți în plagă. În absența unor date de cultură, trebuie început un tratament cu un antibiotic activ contra patogenilor gram-pozitivi, cum ar fi oxacilina (2 g intravenos, la fiecare 4 ore) și cu antibiotice active contra *P. aeruginosa*, cum ar fi mezlocilina (3 g intravenos, la fiecare 4 ore) și gentamicina (5 mg/kg intravenos, pe zi). La pacienții alergici la penicilină, vancomicina (1 g intravenos, la fiecare 12 ore) poate substitui oxacilina (și este eficace când este prezent *S. aureus* meticilino-rezistent), iar mezlocilina trebuie înlocuită cu ciprofloxacina (400 mg intravenos, la fiecare 12 ore). S-a observat frecvent faptul că pacienții cu plăgi produse prin arsuri au alterări ale metabolismului și ale mecanismelor de clearance renal care obligă la monitorizarea nivelurilor serice ale antibioticelor; nivelurile obținute cu dozele standard sunt, adesea, subterapeutice.

În general, antibioticele administrate sistemic în scop profilactic nu au nici un rol în tratamentul plăgilor arse (cu excepția plăgilor minore la pacienții aflați în ambulator) și de fapt, pot duce la colonizarea cu microorganisme rezistente. O excepție o reprezintă cazurile care necesită manipularea plăgii arse. Deoarece procedurile cum sunt debridarea, excizia sau grefarea duc frecvent la bacteriemie, antibioticele sistemice, profilactice sunt administrate în momentul manipulării leziunii arse; agenții specifici trebuie să fie aleși pe baza datelor obținute prin culturi din leziune sau pe baza datelor legate de flora rezidentă din spital. Toți pacienții arși trebuie să fie susținuți prin imunizare antitetanică, dacă au avut o imunizare primară completă, dar nu au primit o doză de susținere în ultimii 5 ani. Pacienții fără imunizare primară trebuie să primească imunoglobuline anti-tetanos și să li se realizeze imunizarea primară. Măsurile de control al infecției joacă un rol major în prevenirea infectării plăgilor arse și în limitarea răspândirii patogenilor nosocomiali rezistenți la antibiotice.

BIBLIOGRAFIE

CUMMINGS P: Antibiotics to prevent infection in patients with dog bite wounds: A meta-analysis of randomized trials. Ann Emerg Med 23:535, 1994

FALLOUJI MA: Traumatic love bites. Br J Surg 77:100, 1990

GOLDSTEIN EJ: Bite wounds and infection. Clin Infect Dis 14:633, 1992

HOLMES GP et al: Guidelines for the prevention and treatment of B-virus infections in exposed persons. The B Virus Working Group. Clin Infect Dis 20:421, 1995

KULLBERG BJ et al: Purpura fulminans and symmetrical peripheral gangrene caused by *Capnocytophaga canimorsus* (formerly DF-2) septicemia¾a complication of dog bite. Medicine (Baltimore) 70:287, 1991

MCMANUS WF et al: Subeschar antibiotic infusion in the treatment of burn wound infection. J Trauma 20:1021, 1980

PRUITT BJ et al: The changing epidemiology of infection in burn patients. World J Surg 16:57, 1992

WEBER DJ et al: Infections resulting from animal bites. Infect Dis Clin North Am 5:663, 1991

YOUN YK et al: The role of mediators in the response to thermal injury. World J Surg 16:30, 1992

YURT R: Burns, in *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed, G. Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 2761-2765

136 INFECȚII LA PRIMITORII DE TRANSPLANT

Robert Finberg, Joyce Fingeroth

Evaluarea infecțiilor la primitorii de transplant implică luarea în considerare atât a donorului, cât și a primitorului de organ transplantat. Infecțiile care urmează transplantării sunt complicate de utilizarea de medicamente, care sunt necesare pentru a crește probabilitatea supraviețuirii organului transplantat, dar care, de asemenea, produc imunodeprimarea gazdei. Astfel, ceea ce ar fi putut să fie o infecție latentă sau asimptomatică la un donor imunocompetent, devine o problemă care pune în pericol viața primitorului imunocompromis.

O varietate de microorganisme au fost transmise prin transplantul de organ (tabelul 136-1). O îngrijire atentă, legată de sterilitatea mediului de manipulare a organului, combinată cu cultivarea cu meticulozitate, pentru a detecta contaminarea, pot reduce ratele de transmitere a materialului infecțios. De la 2% până la mai mult de 20% dintre rinichii donați se estimează că sunt contaminați cu bacterii – în cele mai multe cazuri, microorganismele care colonizează pielea sau care cresc în mediile de cultură pentru țesut utilizate pentru a scălda rinichiul donat în timpul așteptării pentru realizarea transplantului. Rata raportată de contaminare bacteriană a măduvei osoase transplantate este de 17%, dar cel mai frecvent este în jurul valorii de 1%. Nu este surprinzător faptul că utilizarea coloanelor de îmbogățire și a procedurilor de depleție prin anticorpi monoclonali determină o mai mare incidență a contaminării. Aproximativ 2% din măduva crioprezervată și din celulele stem sanguine transfuzate, ca parte a tratamentului în cancer, sunt contaminate. La unele serii de pacienți care au primit produse contaminate, 14% au prezentat febră sau hemoculturi pozitive, dar nici unul nu a murit. Rezultatele culturilor realizate în momentul crioprezervării și în momentul dezghețării au fost utile în ghidarea terapiei primitorului.

În multe centre pentru transplantul de organ transmiterea bolilor care pot fi latente sau inaparente clinic la donor a dus la dezvoltarea unor protocoale specifice pentru screeningul organelor transplantate. În plus, față de solicitarea unor studii serologice focalizate asupra virusurilor, cum ar fi virusul herpes simplex (VHS), virusul varicelo-zosterian (VVZ), citomegalovirusul (CMV), virusul Epstein-Barr (VEB), virusurile hepatitice B și C și virusul imunodeficienței umane (HIV), precum și asupra paraziților cum ar fi *Toxoplasma gondii*, clinicienii care se îngrijesc de donorii de organe trebuie de asemenea să ia în considerare evaluarea scaunului (pentru paraziți) și testarea pentru tuberculoză. În acest capitol vom lua în considerare aspecte deosebite ale unor variate situații de transplant.

INFECȚII LA PRIMITORII DE TRANSPLANT DE MĂDUVĂ OSOASĂ

Transplantul de măduvă osoasă, fie pentru deficiență imună, fie pentru cancer, duce la o stare tranzitorie de incompetență imună completă. Imediat după realizarea transplantului, atât fagocitele, cât și celulele imune (celulele T și B) sunt absente, iar gazda este extrem de susceptibilă la infecție. Reconstituirea care urmează transplantului a fost asemuită cu maturarea sistemului imun la nou-născuți. Totuși, analogia nu are o valoare predictivă completă pentru infecțiile observate la primitorii de transplant de măduvă osoasă (TMO), deoarece noua măduvă osoasă este de obicei exprimată la o gazdă vârstnică, care are deja câteva infecții latente.

APARIȚIA ÎN TIMP A INFECȚIILOR În prima lună după transplantarea măduvei complicațiile infecțioase sunt similare celor apărute la pacienții cu granulocitopenie, care primesc chimioterapie pentru leucemie acută mielocitară sau leucemie acută limfocitară (capitolul 87 și figura 136-1). Datorită acestei perioade anticipate, cu durată de 2-4 săptămâni, de neutropenie la această populație, multe centre administrează antibiotice pacienților, profilactic, o dată cu inițierea chimioterapiei. Trimetoprim-sulfametoxazolul sau ciprofloxacina administrate profilactic scad incidența bacteriemiei gram-negative la acești pacienți.

În a doua lună după transplantare o îngrijorare majoră (în special la primitori allogenici de TMO) o reprezintă boala cu CMV (capitolul 187), care rareori debutează mai devreme de 14 zile după realizarea transplantului și poate deveni manifestă până la 4 luni de la procedură. În cazurile în care măduva donată prezintă depleție a celulelor T [pentru a preveni boala grefă-contra-gazdă (BGCG) sau pentru a elimina o tumoră cu celule T], boala se poate manifesta mai devreme. Pacienții care sunt tratați cu ganciclovir (fie profilactic, fie datorită unor teste pentru antigen sau culturi pozitive) pot să dezvolte boala chiar mai târziu de 4 luni după transplantare; tratamentul pare să întârzie dezvoltarea răspunsului imun normal la infecția cu CMV. Deși infecția cu acest virus se poate prezenta ca febră izolată sau boală gastrointestinală, cauza morții prin infecția cu CMV în aceste situații este pneumonia.

Diagnosticul pneumoniei la primitorii de TMO pune unele probleme speciale (tabelul 87-5). Deoarece acești pacienți au suportat un tratament cu multipli agenți chimioterapici, precum și iradiere, diagnosticul lor diferențial trebuie să includă pneumonia cu CMV, alveolita hemoragică difuză, pneumonia cu etiologie virală sau fungică și infecția parazitară. Deoarece, în aceste situații, boala fungică și virală sunt cauze de pneumonie, este important să se realizeze un diagnostic specific pentru CMV (vezi mai jos).

Perioada tardivă post-transplant (la 6 luni după reconstituirea măduvei osoase) este marcată de episoade de bacteriemie, datorate microorganismelor încapsulate și reactivării virusului varicelo-zosterian. Datorită riscului crescut pentru pneumonia cu *Pneumocystis carinii* (în special la pacienții care sunt tratați pentru boli maligne hematologice), majoritatea pacienților trebuie menținuți pe doze profilactice de trimetoprim-sulfametoxazol. De asemenea, o astfel de profilaxie poate proteja pacienții seropozitivi contra *T. gondii*, care poate produce pneumonie în primele săptămâni după transplantare, sau, mai târziu, leziuni ale sistemului nervos central (SNC). Avantajele menținerii pacienților pe trimetoprim-sulfametoxazol, administrat zilnic, timp de 1 an, după transplantare, includ protecția contra infecțiilor bacteriene tardive cu pneumococi și *Haemophilus influenzae*, care sunt o consecință a incapacității măduvei osoase imature de a răspunde la antigenele polizaharidice (figura 136-1).

Tabelul 136-1

Microorganisme transmise prin transplantarea de organ

Virusuri	Paraziți
Citomegalovirusul	*Plasmodium falciparum*
Virusul Epstein-Barr	*Toxoplasma gondii*
Virusul herpes simplex	*Strongyloides stercoralis*
Virusurile hepatitice B și C	*Trypanosoma cruzi*
Virusul imunodeficienței umane	
Fungi	
Candida albicans	
Histoplasma capsulatum	
Cryptococcus	

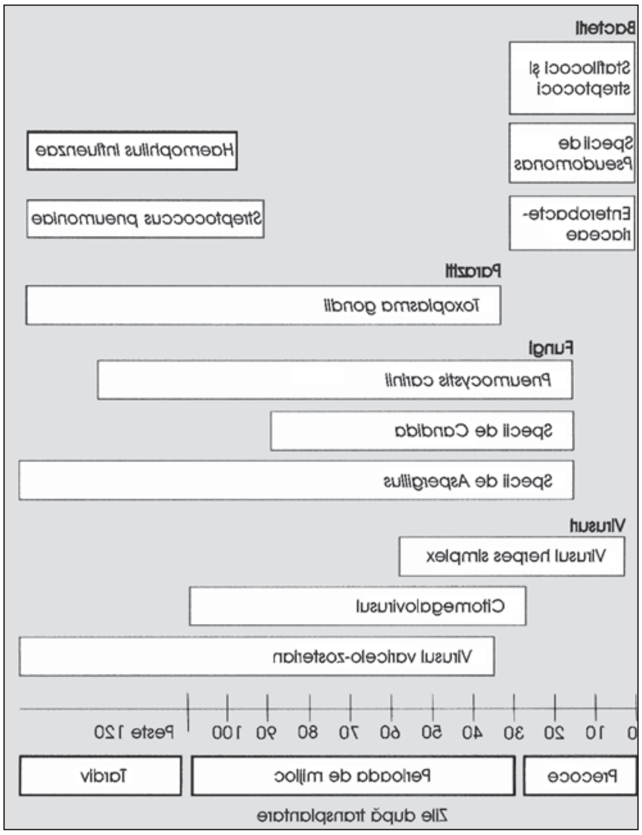


FIGURA 136-1 Infecții ce apar după transplantul de măduvă osoasă

INFECȚIILE VIRALE CARE URMEAZĂ TRANSPLANTULUI DE MĂDUVĂ OSOASĂ

Primitorii de TMO sunt susceptibili la infecție cu o varietate de virusuri, incluzând reactivarea sindroamelor cauzate de majoritatea herpes-virusurilor umane (tabelul 136-2) și infecțiile produse de virusuri care circulă în comunitate.

Virusul herpes simplex În cursul primelor 6 săptămâni după realizarea transplantului, majoritatea pacienților care sunt seropozitivi pentru VHS tip 1 excretă virusul în orofaringe. Posibilitatea de a izola VHS scade în timp. Datorită asocierii între cultivabilitatea virusului și severitatea mucozitei, mulți clinicieni administrează profilactic acyclovir primitorilor de

Tabelul 136-2

Sindroamele date de virusurile din grupul herpes la primitorii de transplant

Virusul	Reactivarea bolii
Virusul hepes simplex tip 1	Leziuni orale, uneori cu extindere (pneumonia descrisă la primitorii de transplant de măduvă osoasă)
Virusul herpes simplex tip 2	Leziuni severe și/sau persistente anogenitale
Virusul varicelo-zosterian	Zona zoster (cu posibilă diseminare)
Citomegalovirusul	Asociat cu rejetul grefei, febră, esofagită, colită, pneumonită, hepatită, neuropatie, glomerulopatie și insuficiența măduvei osoase
Virusul Epstein-Barr	Mononucleoză infecțioasă fugace și boală limfoproliferativă cu celule B
Herpes-virusul uman 6	Febră, rash*, pneumonită, supresia măduvei osoase
Herpes-virusul uman 7	Nedefinită
Sarcomul Kaposi – asociat virusului(herpes-virusului uman 8)	Sarcom Kaposi

* Nu a fost definit bine un rash caracteristic (observat în infecția primară)

TMO care sunt seropozitivi, în scopul de a reduce mucozita și de a preveni pneumonia cu VHS (o afecțiune rară, întâlnită aproape exclusiv la primitorii de TMO). Atât esofagita (de obicei dată de VHS-1), cât și boala anogenitală (indusă de VHS-2) pot fi prevenite prin profilaxia cu acyclovir. → ***Pentru discuții suplimentare, capitolul 184.***

Cytomegalovirusul Debutul infecției cu CMV se produce, de obicei, între 30-90 zile după realizarea transplantului, când numărul granulocitelor este adecvat, dar reconstituirea imunologică nu s-a obținut. Infecția cu CMV poate produce pneumonie interstițială, supresia măduvei osoase sau eșuarea grefării. Prin utilizarea standard a unor produse CMV-negative sau a sângelui filtrat, infecția primară cu CMV poate reprezenta un risc în cazul transplanturilor allogenice numai când donorul este seropozitiv pentru CMV sau când primitorul este seronegativ pentru CMV. Reactivarea bolii sau suprainfecția cu altă tulpină de la donor este, de asemenea, frecventă la primitorii seropozitivi pentru CMV și majoritatea pacienților seropozitivi care au suportat un transplant de măduvă osoasă excretă CMV, cu sau fără semne clinice. Infecția severă cu CMV este mult mai frecventă la primitorii allogenici de TMO și este adesea asociată cu boala grefă-contra-gazdă (BGCG). În plus față de pneumonia și eșecul grefei (sau supresia măduvei), manifestările de boală la primitorii de TMO includ febră, cu sau fără artralgii, mialgii, hepatită și esofagită. Ulcerațiile datorate CMV apar atât în tractul gastrointestinal inferior, cât și în cel superior, și, deseori, este dificil să se facă diferențierea între diareea produsă de BGCG și cea dată de infecția cu CMV. Descoperirea CMV în ficatul pacienților cu BGCG nu înseamnă, în mod necesar, că CMV este responsabil pentru anomaliile enzimelor hepatice.

Datorită ratei crescute a fatalității asociate pneumoniei cu CMV la cei cu transplant de măduvă osoasă și datorită dificultății realizării unui diagnostic precoce al infecției cu CMV, în unele centre se administrează profilactic ganciclovir în timpul perioadei de maximă vulnerabilitate (de la realizarea grefei până în ziua 120 după transplantare). Problema cea mai importantă în timpul administrării acestui medicament este legată de efectele sale adverse, care includ supresia neutrofilelor și a trombocitelor, în funcție de doză. Deoarece frecvența pneumoniei cu CMV este mai mică printre primitorii autologi de TMO (2-7%) decât printre primitorii allogenici de TMO (10-40%), profilaxia în primul grup nu trebuie să devină o regulă, până în momentul în care nu sunt disponibili agenți antivirali mai puțin toxici. O practică curentă în multe centre care tratează pacienții allogenici cu TMO este realizarea de culturi din sânge și urină (și, în unele cazuri, din secrețiile bronșice) și administrarea de ganciclovir, ca profilaxie pentru pneumonia cu CMV, acelor pacienți care au culturi pozitive pentru CMV. Utilizarea testului cu antigene pentru leucocite în boala cu CMV (colorația fluorescentă a leucocitelor pentru antigenele CMV) permite un diagnostic mai precoce, dar conduce la tratarea mai multor pacienți, ceea ce se asociază cu o creștere a frecvenței bolii foarte tardiv (peste 120 zile de la realizarea transplantului). Tratamentul pneumoniei cu CMV la primitorii de TMO necesită atât imunoglobuline administrate intravenos, cât și ganciclovir, deși ganciclovirul singur asigură o profilaxie eficientă. Transfuzia de celule T specifice pentru CMV de la donor scade replicarea virală la o mică parte din pacienți. Acest rezultat sugerează faptul că, în viitor, imunoterapia poate să joace un rol în tratamentul acestei boli. → ***Pentru discuții suplimentare, capitolul 187.***

Virusul varicelo-zosterian Reactivarea herpesului zoster poate apărea devreme, la 1 lună, dar, mai frecvent, se produce la câteva luni după realizarea transplantului (**planșa ID-38**). Ratele de reactivare sunt de aproximativ 40% pentru primitorii allogenici de TMO și de 25% pentru primitorii autologi de TMO. Zona zoster localizată se poate extinde la un pacient imunocompromis. Din fericire, boala diseminată poate fi, de obicei, controlată cu doze mari de acyclovir. Datorită

incidenței crescute a diseminării herpesului zoster la pacienții cu leziuni cutanate, în unele centre acyclovirul este administrat profilactic pentru a preveni boala severă. Doze mici de acyclovir (400 mg oral, de trei ori pe zi) par să fie eficiente în prevenirea reactivării VHZ. Totuși, acyclovirul inhibă și dezvoltarea imunității specifice pentru VHZ. Astfel, administrarea sa timp de numai 6 luni după transplant nu previne apariția zonei zoster, dacă tratamentul este oprit. Unele date sugerează faptul că administrarea de doze mici de acyclovir timp de un an întreg după transplantare este eficientă și poate elimina majoritatea cazurilor de zona-zoster post-transplant. → ***Pentru discuții suplimentare, capitolul 185.***

Virusul Epstein-Barr Infecția primară cu VEB poate fi fatală pentru primitorii de TMO; reactivarea VEB poate produce boala limfoproliferativă cu celule B (sindromul limfoproliferativ dat de VEB), care, de asemenea, poate fi fatal pentru pacienții care primesc medicamente imunosupresoare. Localizarea VEB pe celulele B determină apariția unor fenomene interesante în transplanturile de măduvă. Ablația măduvei, care apare ca parte a procedurii de transplantare a măduvei osoase, poate elimina VEB latent prezent la gazdă. Deci, boala poate fi redobândită după transplantare, atunci când un rezervor susceptibil de celule B este regenerat.

Sindromul limfoproliferativ produs de VEB se poate dezvolta la nivelul celulelor B primitoare (dacă nici una nu a supraviețuit ablației medulare), dar este mai probabil o consecință a reactivării în celulele donatoare. Reactivarea VEB este mai probabilă în timpul imunosupresiei (de ex., este asociată cu BGCG și cu utilizarea de anticorpi anti-celule T). Deși este mai puțin probabilă după transplantarea autologă, reactivarea poate să apară la primitorii de TMO autologi cu depleție a celulelor T (de ex., la pacienții tratați pentru un limfom cu celule T, prin depleție medulară, utilizând anticorpi anti-celule T). Sindromul limfoproliferativ dat de VEB, care, de obicei, devine evident la 1-3 luni după grefare, poate produce febră înaltă și adenopatie cervicală, semănând cu simptomele de mononucleoză infecțioasă, dar mai frecvent asemănându-se cu limfoamele diseminate. Incidența de 0,6% la primitorii allogenici de TMO contrastează cu cifra de aproximativ 5% pentru primitorii de transplant renal și cu cea de până la 20% pentru pacienții cu transplant cardiac. În toate cazurile, sindromul limfoproliferativ datorat VEB este mai probabil să apară în legătură cu imunosupresia continuă (în special cea produsă de utilizarea de anticorpi anti-celule T și de ciclosporină). Celulele T specifice pentru VEB generate de donor au fost utilizate în tratamentul sindromului limfoproliferativ produs de VEB, la primitor. → ***Pentru discuții suplimentare, capitolul 186.***

***Alte virusuri* (non-herpetice)** Atât virusul sincițial respirator (VSR), cât și virusul paragripal tip 3 pot produce pneumonie severă, chiar fatală, la primitorii de TMO. Infecțiile cu oricare dintre acești agenți apar, uneori, ca epidemii nosocomiale dezastruoase. Terapia cu ribavirină a fost raportată ca scăzând severitatea bolii. De asemenea, gripa a fost observată la primitorii de TMO și, în general, reflectă prezența infecției în comunitate. În plus, adenovirusul poate fi izolat la primitorii de TMO în rate variind de la 5 la 18%. Deși au fost raportate cistita hemoragică, pneumonia și infecția diseminată fatală, infecția cu adenovirus, care apare de obicei în prima sau a doua lună după realizarea transplantului (ca și infecția cu CMV), este adesea asimptomatică. Pot să apară infecții cu parvovirusul B19 (care se prezintă ca o anemie) și cu enterovirusuri (uneori fatale); rotavirusurile sunt o cauză frecventă de gastroenterită, iar virusurile BK și JC (poliomavirus hominis 1 și, respectiv 2) sunt uneori întâlnite în urină.

INFECȚII LA PRIMITORII DE TRANSPLANT DE ORGAN PARENCHIMATOS

Morbiditatea și mortalitatea la primitorii de transplant de organ parenchimatos au fost reduse prin utilizarea de antibiotice mai eficiente. Cea mai importantă cauză de deces precoce, la primitorii de transplant de rinichi, de exemplu, era infecția cu microorganisme nesusceptibile la terapia antibiotică convențională. Aceste infecții se dezvoltau la pacienții care primeau cure prelungite de glucocorticoizi și alte medicamente imunosupresoare.

Microorganismele care produc infecții la primitorii de transplant de organ parenchimatos sunt diferite de cele care infectează primitorii de TMO, deoarece primitorii de organ parenchimatos nu trec printr-o perioadă de neutropenie. Pe de altă parte, deoarece pacieții cu transplant de organ sunt imunosupresați pentru perioade mai lungi de timp (de obicei permanent), ei sunt susceptibili la aceleași microorganisme ca și pacienții cu cancer cu afectarea imunității celulelor T (capitolul 87, tabelul 87-1). În plus, deoarece procedura de transplantare implică intervenția chirurgicală, primitorii sunt ținta unor infecții la nivelul leziunii.

În timpul perioadei precoce (la mai puțin de o lună după transplantare), infecțiile sunt în mod obișnuit produse de bacterii extracelulare (stafilococi, streptococi, *Escherichia coli*, alte microorganisme gram-negative), care au originea, frecvent, în plaga chirurgicală sau la locurile de anastomoză. Astfel, aceste infecții sunt determinate, în mare măsură, de tipul transplantului.

În săptămânile următoare, consecințele administrării de agenți care deprimă imunitatea mediată celular și ale dobândirii (de la organul transplantat) sau reactivării paraziților și virusurilor, devin evidente. Infecția cu CMV este adesea o problemă în acest moment și se poate prezenta ca o boală sistemică severă sau ca o infecție a organului transplantat. CMV este asociat nu numai cu imunosupresia generalizată, dar (în unele cazuri) și cu sindroamele legate de rejetul specific de organ: glomerulopatia la primitorii de transplant de rinichi, bronșiolita obliterantă la primitorii de transplant de plămân, ateroscleroza prematură la primitorii de transplant de cord și sindromul de dispariție a ductului biliar la primitorii de transplant de ficat. Nu a fost încă stabilit dacă aceste sindroame sunt de fapt produse de CMV, care în sine este un agresor oportunist, sau sunt doar asociate acestuia. Este clar faptul că prezența infecției și/sau a bolii date de CMV este asociată cu un rezultat nefavorabil, după transplantare. Din acest motiv s-a pus un accent deosebit asupra diagnosticării, tratamentului și profilaxiei infecției cu CMV la primitorii de transplant de organ.

După 6 luni de la realizarea transplantului, infecțiile caracteristice prezente la pacienții cu defecte ale imunității mediate celular – de ex., infecțiile cu *Listeria monocytogenes*, *Nocardia*, diferiți fungi și alți paraziți intracelulari – pot reprezenta o problemă. Eliminarea acestor infecții tardive nu va fi posibilă până nu se va obține o toleranță specifică față de organul transplantat, fără administrarea de medicamente care să ducă la o imunosupresie generalizată. În acest timp, vigilența, profilaxia (când este indicată) și diagnosticarea rapidă și tratamentul infecțiilor pot salva viața primitorilor de transplant de organ parenchimatos, care, spre deosebire de primitorii de TMO, continuă să fie imunosupresați.

Primitorii de transplant de organ parenchimatos sunt susceptibili la boala limfoproliferativă produsă de VEB, începând de la 2 luni până la mai mulți ani după transplantare. Prevalența acestei complicații este crescută după medicamentele imunosupresoare puternice; afecțiunea poate fi vindecată (în unele cazuri) prin scăderea gradului de imunosupresie. Printre primitorii de transplant de organ, cei cu transplanturi de plămân și de cord sunt mai susceptibili să sufere o proliferare a celulelor B indusă de VEB, în special în plămâni. Nu a fost stabilit dacă tendința de producere a limfoproliferării VEB în organele transplantate se leagă de factori locali (de ex., de lipsa accesului celulelor T ale gazdei la nivelul organului transplantat datorită

limfaticelor afectate) sau de diferențele de locusuri majore de histocompatibilitate între celulele T ale gazdei și organ (care pot duce la lipsa migrării sau lipsa eficienței cooperării între celulele T/macrofage).

TRANSPLANTUL DE RINICHI (tabelul 136-3) **Infecțiile precoce** Infecțiile care se dezvoltă curând după transplantul de rinichi sunt adesea cauzate de bacterii asociate cu infecții ale pielii sau ale leziunii chirurgicale. Unele date indică un rol atribuit profilaxiei antibiotice preoperatorii și, în multe centre, se administrează cefalosporine sau o penicilină cu un aminoglicozid pentru a scădea riscul de complicații postoperatorii. Infecțiile tractului urinar care se manifestă imediat după transplantare sunt, de obicei, legate de alterările anatomice care rezultă în urma intervenției chirurgicale. Astfel de infecții precoce pot să necesite tratament prelungit (de ex., 6 săptămâni de administrare a antibioticelor pentru pielonefrită). Infecțiile tractului urinar care apar după mai mult de 6 luni după transplantare par să nu fie asociate cu rata crescută a pielonefritei sau a recăderilor observate pentru infecțiile care apar în primele 3 luni și, deci, pot fi tratate perioade mai scurte de timp.

Profilaxia cu trimetoprim-sulfametoxazol [o tabletă cu putere dublă (160 mg trimetoprim și 800 mg sulfametoxazol) pe zi] pentru primele 4 luni după transplantare scade incidența infecțiilor în perioada precoce și în cea de mijloc (vezi mai jos, tabelul 136-4).

Infecțiile din perioada de mijloc Datorită imunosupresiei neîntrerupte, primitorii de transplant de rinichi sunt predispuși la infecții pulmonare, caracteristice pacienților internați pentru deficiențe ale celulelor T (de ex., infecții cu *Listeria, Mycobacterium, Nocardia*, fungi, virusuri și paraziți). Mortalitatea crescută asociată infecției cu *Legionella pneumophila* (capitolul 153) conduce la închiderea unităților pentru transplant renal în spitalele în care *Legionella* este endemică. 50% dintre toți primitorii de transplant renal care prezintă febră la 1-4 luni după transplantare au semne de boală cu CMV; virusul însuși este răspunzător pentru febra care apare la mai mult de două treimi din cazuri și, astfel, este cel mai important patogen în timpul acestei perioade. Infecția cu CMV (capitolul 187) se poate prezenta, de asemenea, cu artralgii sau mialgii. Această infecție poate produce boala primară (în cazul unui primitor seronegativ care primește un rinichi de la un donor seropozitiv) sau se poate prezenta fie ca reactivare a bolii, fie ca suprainfecție în timpul acestui interval. Pacienții pot să prezinte limfocitoză atipică. Totuși, spre deosebire de pacienții imunocompetenți, aceștia nu prezintă adesea limfadenopatie sau splenomegalie. De aceea, suspiciunea clinică (și confirmarea de laborator) sunt necesare pentru diagnostic. Sindromul clinic poate fi însoțit de supresia măduvei osoase (în special leucopenie). De asemenea, CMV produce glomerulopatie și este asociat cu o incidență crescută a altor infecții oportuniste (de ex., infecții fungice). Datorită frecvenței și severității bolii cu CMV, s-au făcut eforturi considerabile pentru prevenirea și tratarea acesteia la primitorii de transplant renal. Administrarea de preparate cu imunoglobuline îmbogățite cu anticorpi anti-CMV (Ig-CMV) scade incidența în grupurile cu risc foarte mare pentru infecții severe (primitorii seronegativi de rinichi seropozitivi). Ganciclovirul este util pentru tratamentul bolii severe cu CMV.

Infecția cu alte virusuri din grupul herpes poate deveni manifestă în intervalul de 6 luni după transplantare sau mai târziu. Curând după realizarea transplantului, VHS poate produce leziuni fie orale, fie anogenitale, care răspund de obicei la acyclovir. Leziunile mari, ulcerative, în zona anogenitală pot determina disfuncții vezicale sau rectale, ca și predispunerea la infecția bacteriană. VVZ poate produce infecția diseminată, fatală, la primitorii de transplant renal neimunizați, dar la pacienții imunizați reactivarea zonei zoster nu diseminează, de obicei, în afara dermatomului. Astfel, infecția diseminată cu VVZ este o complicație mai puțin îngrijorătoare pentru transplantarea renală decât pentru cea de măduvă osoasă.

Reactivarea bolii cu VEB este mai severă; adesea, se prezintă ca o proliferare policlonală a celulelor B care invadează SNC, nazofaringele, ficatul, intestinul subțire, cordul și rinichiul transplantat. Boala este diagnosticată prin identificarea proliferării celulelor B pozitive pentru VEB. Incidența sindromului este mai crescută la pacienții care au primit doze mari de ciclosporină. Din fericire, când este restabilită imunocompetența, celulele B regresează, de obicei, cu sau fără terapie antivirală (acyclovir). Infecția și reactivarea herpes-virusului uman 6 apar, de asemenea, după transplantul renal.

Papovavirusurile BK (poliomavirusul uman 1) și JC (poliomavirusul uman 2) au fost cultivate din urina primitorilor de transplant renal (ca și din cea a primitorilor de TMO). Excreția virusului BK este asociată cu stricturile uretrale, iar cea a virusului JC cu leucoencefalopatia multifocală progresivă. La acești pacienți adenovirusurile pot persista ca urmare a imunosupresiei continue.

Primitorii de transplant renal sunt,de asemenea, supuși infecțiilor cu alte microorganisme intracelulare. Acești pacienți sunt susceptibili de a avea infecții pulmonare cu *Nocardia, Aspergillus* și *Mucor*, ca și infecții cu alți patogeni, în care axa celule T/macrofage joacă un rol important. La pacienții fără catetere intravenoase, *L. monocytogenes* este cea mai frecventă cauză de bacteriemie, ce apare la o lună sau mai mult după transplantare. Primitorii de transplant renal pot avea bacteriemie cu *Salmonella*, care poate duce la infecții endovasculare și necesită terapie prelungită. Infecțiile pulmonare cu *P. carinii* sunt frecvente, cu excepția cazului în care pacientul este menținut pe profilaxia cu trimetoprim-sulfametoxazol. Adăugarea ciclosporinei la azatioprină și prednison este asociată, probabil, cu un risc crescut pentru pneumonia cu *P. carinii*. Infecția cu *Nocardia* (capitolul 167) se poate manifesta la nivelul pielii, oaselor, plămânilor sau SNC (unde, de obicei, ia forma unui abces unic sau a unor abcese cerebrale multiple). În general, infecția cu *Nocardia* apare la o lună sau mai mult după transplantare și poate urma tratamentului imunosupresiv administrat pentru un

Tabelul 136-3

Infecții după transplantul de rinichi

Locul	Infecții în perioada indicată după transplantare		
	Precoce, <1 lună	**Medie, 1-6 luni**	**Tardivă, > 6 luni**
Tractul urinar	Bacterii (*Escherichia coli, Klebsiella*, Enterobacteriaceae, *Pseudomonas, Enterococcus*) asociate cu bacteriemie sau pielonefrită, *Candida*	CMV (febra singură este frecventă)	Bacterii; ITU tardive, neasociate, de obicei, cu bacteriemie
Plămâni	Bacterii (incluzând *Legionella* în zonele endemice)	Pneumonita interstițială difuză cu CMV, *Pneumocystis carinii, Aspergillus, Legionella*	*Nocardia, Aspergillus, Mucor*
Sistemul nervos central	—	*Listeria monocytogenes*, bacteriemie și meningită, encefalită cu CMV, toxoplasmoză	Retinită cu CMV, meningita listeriană, meningita criptococică, *Aspergillus, Nocardia*

NOTĂ: CMV, citomegalovirus; ITU, infecții ale tractului urinar.

episod de rejecție. Semnele pulmonare sunt nespecifice: boala localizată, cu sau fără cavități, este cea mai frecventă, dar boala poate să disemineze. Diagnosticul este stabilit prin cultivarea microorganismului din spută sau dintr-un ganglion afectat. În prezent, majoritatea acestor infecții sunt vindecate prin terapia prelungită cu sulfonamide. Profilaxia cu trimetoprim-sulfametoxazol pare să fie eficientă, de asemenea, în prevenirea bolii. Apariția infecțiilor date de *Nocardia* după 2 ani de la transplantare sugerează că un regim profilactic pe termen lung este justificat.

Toxoplasmoza se dezvoltă la pacienții seropozitivi, de obicei, în primele câteva luni după transplantul de rinichi. În zonele endemice, histoplasmoza, coccidioidomicoza și blastomicoza pot produce infiltrate pulmonare sau boală diseminată.

Infecțiile tardive Infecțiile tardive (după 6 luni de la transplantare) includ retinita produsă de CMV și o varietate de complicații ale SNC. Pacienții (în special cei al căror grad de imunosupresie a fost crescut) prezintă risc pentru meningita subacută cu *Cryptococcus*. Boala criptococică se poate prezenta într-o manieră insidioasă (uneori ca o infecție cutanată, înaintea apariției unor semne clare ale afectării SNC). Meningita cu *Listeria* poate avea o prezentare acută și necesită o terapie promptă, pentru a evita un final fatal.

Pacienții care continuă să primească glucocorticoizi sunt predispuși la infecție. „Cotul de transplant" este o infecție bacteriană recurentă la nivelul și în jurul cotului, care se presupune că rezultă dintr-o combinație între capacitatea scăzută de extensibilitate a pielii pacienților tratați cu steroizi și miopatia proximală indusă de tratamentul steroidian, care solicită pacienții să se împingă în sus ei înșiși, cu propriile coate, pentru a se ridica de pe scaun. Episoadele de celulită (produse, de obicei, de *Staphylococcus aureus*) se repetă, până în momentul când pacienților li se asigură o protecție a coatelor.

Primitorii de transplant renal sunt susceptibili la alte infecții fungice – cu *Aspergillus* și *Rhizopus* – care se pot prezenta ca leziuni superficiale, înaintea diseminării. Infecția mycobacteriană (în special cea cu *Mycobacterium marinum*) poate fi diagnosticată prin examinarea pielii. Infecția cu *Prototheca wickerhamii* (o algă aclorofilică) a fost diagnosticată prin biopsie cutanată. Verucile produse de papilomavirusurile umane sunt o consecință tardivă a imunosupresiei prelungite; terapia locală este, de obicei, satisfăcătoare.

TRANSPLANTUL DE CORD Infecțiile precoce Mediastinita este o complicație precoce a transplantului de cord. O evoluție nedureroasă este frecventă, cu febră sau cu un număr moderat crescut al leucocitelor sanguine care preced apariția sensibilității locale sau a drenajului. Suspiciunea clinică, bazată pe semnele de instabilitate sternală și pe eșecul vindecării, poate duce la diagnostic. Deși adesea sunt implicați rezidenții obișnuiți de pe piele cum sunt *S. aureus* și *Staphylococcus epidermidis*, mediastinita la acești pacienți poate fi produsă, de asemenea, de *Mycoplasma hominis* (capitolul 180). Deoarece acest microorganism necesită un mediu anaerob pentru creștere și poate fi dificil de observat pe mediile convenționale, laboratorul trebuie alertat asupra faptului că este suspectată infecția cu *M. hominis*. Mediastinita cu *M. hominis* a fost vindecată prin combinarea debridării chirurgicale (uneori necesitând plasarea unei fâșii musculare) plus clindamicină și tetraciclină. Alte microorganisme, incluzând *Pseudomonas aeruginosa* și *Candida*, pot produce mediastinită. Microorganismele pot fi cultivate din lichidul pericardic de însoțire.

Infecțiile din perioada de mijloc *T. gondii* (capitolul 219) poate fi transmisă unui primitor seronegativ de la inima unui donor seropozitiv. Astfel, screeningul serologic pentru infecția cu *T. gondii* este important în lunile care urmează transplantului. Incidența bolii este atât de mare în aceste situații încât unele centre au impus profilaxia cu pirimetamină. De asemenea, CMV și HIV au fost transmise prin transplantul de cord. Infecțiile SNC pot fi produse de *Toxoplasma*, *Nocardia* și *Aspergillus*. Meningita cu *L. monocytogenes* trebuie avută în vedere la primitorii de transplant de cord cu febră și cefalee.

Infecția cu CMV este asociată cu rezultate precare după transplantarea cordului. Virusul este cultivabil, de obicei, la 1-2 luni după realizarea transplantului, produce manifestări la 2-3 luni (de obicei febră și limfocitoză atipică, adesea asociate cu leucopenie și trombocitopenie) și produce boli severe (de ex. pneumonie) la 3-4 luni. Primitorii seropozitivi prezintă virusul cultivabil, mai rapid decât pacienții a căror infecție primară cu CMV este o consecință a transplantării. Între 40-70% dintre pacienți dezvoltă boala cu CMV simptomatică: (1) pneumonia cu CMV, cea mai probabilă formă de boală cu CMV ce poate fi fatală, (2) esofagita și gastrita cu CMV, uneori însoțite de dureri abdominale, cu sau fără ulcerații și sângerări și (3) sindromul CMV, constând în prezența CMV în sânge, febră, leucopenie, trombocitopenie și anomalii enzimatice hepatice. Ganciclovirul este eficient în tratamentul infecției cu CMV; profilaxia cu ganciclovir poate reduce incidența bolii legate de CMV.

Infecțiile tardive Infecția cu VEB se prezintă de obicei ca o proliferare limfom-like a celulelor B, târziu după transplantarea cordului, în special legată de imunosupresia crescută. Un subgrup dintre primitorii de transplant de cord pot să dezvolte precoce (în decursul a 2 luni) boala limfoproliferativă fulminantă cu VEB, adesea în plămânul transplantat. Profilaxia pentru infecția cu *P. carinii* este necesară pentru acești pacienți (vezi mai jos).

TRANSPLANTUL PULMONAR Infecțiile precoce Nu este surprinzător faptul că transplanturile pulmonare sunt predispuse la dezvoltarea pneumoniei. Combinarea ischemiei și a alterării mucoase rezultante, împreună cu denervarea și absența drenajului limfatic asociate contribuie, probabil, la

Tabelul 136-4

Profilaxia infecțiilor la primitorii de transplant

Factorul de risc	Infecția sau microorganismul	Antibiotice profilactice	Examinări
Călătoria sau rezidența în zona cu risc cunoscut pentru infecția fungică	Coccidioidomicoza, histoplasmoza, blastomicoza	Imidazoli sau amfotericina B	Radiografie toracică
Virusuri latente	VHS, VVZ, VEB, CMV	Acyclovir după TMO, pentru VHS și VVZ; ganciclovir în unele situații	Testări serologice pentru VHS, VVZ, CMV, VEB
Fungi/paraziți latenți	*Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*	Trimetoprim-sulfametoxazol, sau dapson plus pirimetamină	Testare serologică pentru *Toxoplasma*
Istoric de expunere la tuberculoză	*Mycobacterium tuberculosis*	Izoniazida, în cazurile de conversie recentă pozitivă pe radiografia toracică și fără nici un tratament anterior	Testare PPD cutanată și radiografie toracică

NOTĂ: VHS, virusul herpes simplex; VVZ, virusul varicelo-zosterian; VEB, virusul Epstein-Barr; CMV, citomegalovirusul; TMO, transplantul de măduvă osoasă; PPD, derivat proteic purificat.

rata crescută a pneumoniei (în unele serii 66%). Utilizarea profilactică a unor doze mari de antibiotice cu spectru larg, în primele 3-4 zile după intervenţia chirurgicală, scade incidenţa pneumoniei. Patogenii gram-negativi (Enterobacteriaceae şi specii de *Pseudomonas*) sunt îngrijorători în primele 2 săptămâni după intervenţie (perioada de maximă vulnerabilitate). De asemenea, pneumonia poate fi produsă de *Candida* (posibil ca rezultat al colonizării plămânului donorului), *Aspergillus* şi *Cryptococcus*.

Mediastinita poate să apară cu o rată chiar mai mare la primitorii de transplant pulmonar, faţă de primitorii de transplant de cord. Cauzele frecvente de mediastinită, care se dezvoltă în decursul a 2 săptămâni de la intervenţia chirurgicală, sunt reprezentate de *Staphylococcus*, *M. hominis* şi *Candida albicans*. Mediastinita dată de CMV (care poate fi transmisă ca o consecinţă a transplantării) apare, de obicei, între 2 săptămâni şi 3 luni după intervenţie, boala primară producându-se mai târziu decât reactivarea bolii. Incidenţa infecţiei cu CMV, fie reactivată, fie primară, este între 75-100% dacă donorul sau primitorul sunt seropozitivi pentru CMV. Boala indusă de CMV pare să fie cea mai severă la primitorii de transplant pulmonar şi la cei cu transplant de cord-plămân. Nu se ştie dacă această severitate se leagă de nepotrivirea între plămânul prezentator de antigene şi celulele imune ale gazdei sau este atribuită altor factori (nonimuni). Mai mult de jumătate dintre primitorii de transplant pulmonar cu boală simptomatică cu CMV au pneumonie, iar dificultatea diferenţierii între imaginea radiologică a infecţiei date de CMV şi rejetul organului complică în plus tratamentul. De asemenea, CMV poate produce bronşiolită obliterantă în transplanturile pulmonare. Dezvoltarea pneumoniei legate de VHS a condus la utilizarea profilactică a acyclovirului. De asemenea, o astfel de profilaxie scade ratele bolii şi izolării CMV. Ganciclovirul este utilizat de rutină în tratamentul bolii cu CMV la primitorii de transplant pulmonar.

Infecţiile tardive Incidenţa infecţiei cu *P. carinii* (care se poate prezenta cu semne sărace) este crescută printre primitorii de transplant pulmonar şi de transplant de cord-plămân. O anumită formă de profilaxie a pneumoniei cu *P. carinii* este indicată în toate situaţiile de transplant de organ (tabelul 136-4). Profilaxia cu trimetoprim-sulfametoxazol timp de 12 luni după transplantare poate fi suficientă pentru prevenirea bolii cu *P. carinii* la pacienţii la care gradul de imunosupresie nu este crescut.

Ca şi la alţi primitori de transplant, infecţia cu VEB poate produce la primitorii de transplant pulmonar fie sindromul mononucleoză-like, fie boala limfoproliferativă. Tendinţa celulelor B blastice de a apărea în plămân pare să fie mai mare după transplantul de plămân decât după transplatul de alte organe. Boala allogrefă poate avea originea la donor. Reducerea dozajului de ciclosporină produce remisiunea în unele cazuri, dar compresiunea ganglionilor limfatici poate fi fatală. Utilizarea profilactică de acyclovir sau ganciclovir poate preveni răspândirea VEB la primitorii neimunizaţi şi poate scădea rata de apariţie a mononucleozei fugace, ca şi a altor manifestări ale bolii limfoproliferative.

TRANSPLANTUL DE FICAT **Infecţii precoce** Ca şi pentru alte tipuri de transplant, infecţiile bacteriene precoce sunt o problemă majoră după realizarea transplantului de ficat. Multe centre administrează antibiotice cu spectru larg pe cale sistemică în timpul primelor 5 zile după intervenţia chirurgicală, chiar în absenţa unei infecţii demonstrate. Totuşi, în ciuda profilaxiei, complicaţiile infecţioase sunt frecvente şi se corelează cu durata procedurii chirurgicale şi cu tipul de drenaj biliar. O intervenţie care durează mai mult de 12 ore este asociată cu o probabilitate crescută de infecţie. Pacienţii care prezintă coledocojejunostomie cu drenaj al ductului biliar într-o ansă jejunală Roux-în-Y au mai multe infecţii fungice decât cei a căror bilă este drenată prin coledococoledocostomie (cu anastomoza ductului biliar principal al donorului cu ductul biliar principal al primitorului).

Peritonita şi abcesele intraabdominale sunt complicaţii frecvente ale transplantului de ficat. Peritonita bacteriană poate rezulta în urma scurgerilor biliare şi a infecţiei primare sau secundare după eliminarea bilei. Peritonita la primitorii de transplant de ficat este adesea polimicrobiană, implicând adesea enterococi, bacterii aerobe gram-negative, stafilococi, anaerobi sau *Candida*. Numai o treime dintre pacienţii cu abcese intraabdominale au bacteriemie. Abcesele în decursul primei luni după intervenţie pot să apară nu numai pe suprafaţa ficatului, dar şi în splină, în aria pericolică şi în pelvis. Tratamentul include administrarea de antibiotice şi, dacă este necesar, drenajul.

Ca şi alţi primitori de transplant, pacienţii cu transplant de ficat au o incidenţă crescută a infecţiilor fungice, iar apariţia acestui tip de infecţie (adesea candidioza) se corelează cu utilizarea preoperatorie a glucocorticoizilor, cu o durată lungă a tratamentului cu agenţi antibacterieni şi cu utilizarea post-transplantare de agenţi imunosupresori.

Infecţiile din perioada de mijloc Dezvoltarea stricturii biliare postchirurgicale predispune pacienţii la colangită. Aceşti pacienţi pot să nu aibă semnele şi simptomele caracteristice colangitei: febră, durere abdominală şi icter. Alternativ, aceste manifestări pot fi prezente, dar pot să sugereze rejetul grefei. Diagnosticul de colangită la primitorii de transplant de ficat necesită, deci, identificarea bacteriemiei sau demonstrarea prezenţei de neutrofile agregate în probele de biopsie a tractului biliar. Din nefericire, studiile invazive ale tractului biliar (fie colangiografia cu tub în T, fie colangiopancreatografia endoscopică retrogradă) pot să ducă la apariţia colangitei. Din acest motiv, mulţi clinicieni recomandă profilaxia cu antibiotice care acoperă microorganismele gram-negative şi anaerobii, atunci când se efectuează aceste proceduri la primitorii de transplant de ficat.

Infecţiile virale Hepatita virală este o complicaţie frecventă a transplantului de ficat (capitolul 295). Ca şi în alte situaţii de transplantare, reactivarea bolii cu virusuri din grupul herpes este frecventă (tabelul 136-2). VHS, herpes-virusul uman 6 şi CMV pot fi transmise de la organul donator. Deşi hepatita cu CMV apare la aproximativ 4% dintre primitorii de transplant de ficat, de obicei ea nu este atât de severă încât să necesite retransplantare. Boala cu CMV se produce la majoritatea primitorilor de organe seronegativi, de la donori seropozitivi pentru CMV, dar ratele de fatalitate sunt mai mici la primitorii de transplant de ficat decât la cei care primesc transplant de plămân sau de cord-plămân. Boala dată de CMV este asociată cu sindromul de dispariţie a ductului biliar după transplantarea ficatului. Pacienţii răspund la tratamentul cu ganciclovir; profilaxia cu Ig-CMV şi acyclovir poate să modifice boala. Boala limfoproliferativă după transplantul de ficat evidenţiază o predispoziţie pentru implicarea ficatului, iar o astfel de boală poate avea originea la donator.

TRANSPLANTUL DE PANCREAS Transplantarea pancreasului este complicată de infecţii abdominale precoce în aproximativ 20% din cazuri. Pentru a preveni contaminarea allogrefei cu bacterii enterice sau ciuperci, unii chirurgi în locul drenării pancreasului prin intestin, drenează secreţiile în tractul urinar sau în vezica urinară. O manşetă a duodenului este adesea utilizată în anastomoza realizată între grefa pancreatică şi vezica urinară. În afara pierderii de bicarbonaţi, această tehnică duce la o rată crescută a infecţiilor tractului urinar (30-40%) care poate fi legată de retenţia duodenului. O metodă alternativă – transplantarea numai de celule insulare – poate elimina problemele ridicate de sepsisul plăgii şi al tractului urinar la primitorii de transplant pancreatic.

Problemele legate de dezvoltarea infecţiei cu CMV, de boala limfoproliferativă produsă de VEB şi de infecţia cu

agenți patogeni oportuniști la pacienții care primesc un pancreas, sunt similare celor discutate la primitorii de alte transplanturi de organe parenchimatoase.

VACCINAREA PRIMITORILOR DE TRANSPLANT

În afara administrării profilaxiei antibiotice, primitorii de transplant trebuie să fie vaccinați împotriva patogenilor probabili (tabelul 136-5). În cazul primitorilor de TMO, răspunsurile optime nu pot fi obținute înainte de reconstituire; în ciuda imunizării anterioare, atât a donorului cât și a acceptorului, primitorii de TMO allogenă trebuie să fie reimunizați pentru a fi protejați contra patogenilor. Situația este complexă în cazul transplantului autolog. Celulele T și B din sângele periferic pot să reconstituie răspunsul, dacă sunt trasferate într-un număr adecvat. Totuși, pacienții cu cancer (în special cei cu boală Hodgkin, la care vaccinarea a fost studiată extensiv) care urmează o chimioterapie nu răspund normal la imunizare, iar titrurile de anticorpi față de agenții infecțioși scad mai rapid decât la indivizii sănătoși. De aceea, chiar pacienții imunosupresați care nu au suportat transplanturi de măduvă pot avea nevoie de vaccinuri injectabile de susținere. Dacă celulele cu memorie sunt în mod specific eliminate, ca parte a procedurii de „curățare" a măduvei, va fi necesară reimunizarea primitorului cu o serie nouă primară. Intervalele optime de realizare a imunizărilor pentru populațiile cu diferite transplanturi sunt în curs de evaluare.

În absența unor date convingătoare asupra intervalelor de timp optime, este rezonabil să se administreze vaccinuri conjugate conținând pneumococul și *H. influenzae*, atât primitorilor de TMO autologe cât și celor cu TMO allogenice, la 12 luni după transplantare și, din nou, 12 luni mai târziu (deoarece răspunsul la doza inițială de vaccin este slab în perioada precoce posttransplantare). Aceste două vaccinuri sunt importante mai ales pentru pacienții care au suportat o splenectomie. În plus, vaccinul polizaharidic anti-*Neisseria meningitidis*, vaccinul anti-difterie, cel anti-tetanos și vaccinul inactivat anti-polio pot fi administrate, toate, la aceleași intervale de timp (la 12 și 24 luni după transplantare). Unele autorități recomandă vaccinul anti-tetanos-difterie și vaccinul inactivat anti-polio în locul unei noi serii primare (vaccinare la 12, 14 și 16 luni după transplantare). Datorită riscului de răspândire, contacții de acasă ai primitorilor de TMO (sau ai pacienților imunosupresați ca urmare a chimioterapiei) trebuie să primească de asemenea vaccinul inactivat anti-polio. Vaccinul cu virusurile vii anti-rujeolă/oreion/ rubeolă (ROR) poate fi administrat primitorilor autologi de TMO, la 24 luni după transplantare și majorității primitorilor allogenici de TMO, în același moment, dacă li s-a administrat terapia continuă cu medicamente imunosupresoare și dacă nu au în evoluție BGCG. Riscul răspândirii de la contacții de acasă este mai scăzut pentru vaccinul ROR decât pentru vaccinul anti-polio. La pacienții care au BGCG activă și/sau primesc doze continue de glucocorticoizi poate fi prudentă evitarea vaccinării cu virusuri vii.

În cazul primitorilor de transplant de organ parenchimatos, administrarea vaccinurilor uzuale și a dozelor indicate de susținere trebuie să fie terminată înaintea imunosupresiei, dacă este posibil, pentru a maximaliza răspunsurile. Pentru pacienții care utilizează agenți imunosupresori, administrarea vaccinului anti-pneumococic trebuie să fie repetată la fiecare 6 ani. Nu există date disponibile pentru vaccinul polizaharidic anti-meningococic, dar probabil este rezonabil să se administreze o dată cu vaccinul anti-pneumococic. Vaccinul conjugat contra *H. influenza* este lipsit de riscuri și ar trebui să fie eficient la această populație; de aceea, administrarea sa este recomandată înaintea transplantării. Doze de susținere cu acest vaccin nu sunt recomandate pentru adulți. Primitorii de transplant de organ parenchimatos care continuă să folosească medicamente imunosupresoare (glucocorticoizi, ciclosporină) nu trebuie să primească vaccinuri cu virusuri vii. Astfel, o persoană din acest grup, expusă la rujeolă, trebuie să primească imunoglobuline. În mod similar, un pacient imunocompromis care este seronegativ pentru varicelă și care vine în contact cu o persoană care are erupția specifică trebuie să primească imunoglobuline contra varicelă-zoster cât mai curând posibil (în mod cert în decursul a 96 ore). Pacienții imunocompromiși care călătoresc beneficiază de unele, dar nu de toate, vaccinurile. În general, ei trebuie să primească orice preparat vaccinal cu microorganism omorât sau inactivat adecvat zonei pe care o vizitează; aceste recomandări includ vaccinurile pentru encefalita japoneză, hepatita A și B, poliomielita, infecția meningococică și febra tifoidă. Vaccinurile anti-tifoidice vii nu sunt recomandate pentru utilizare la majoritatea pacienților imunocompromiși, dar vaccinul anti-tifoidic inactivat sau cu polizaharidul purificat poate fi utilizat. Vaccinul viu contra febrei galbene nu trebuie administrat. Vaccinul inactivat cu fenol, anti-holeră, are probabil o utilizare scăzută în aceste zone. Pe de altă parte, imunizarea cu vaccinul anti-hepatită B cu proteină purificată este acceptabilă, dacă pacienții au probabilitatea de a fi expuși. Vaccinul inactivat anti-hepatită A trebuie să fie utilizat în situații adecvate (capitolul 122). Dacă nu este administrat vaccinul anti-hepatită A, călătorii trebuie să aibă în vedere să primească o protecție pasivă cu imunoglobuline (doza depinzând de durata călătoriei în zona cu risc crescut). Pacienții care vor rămâne pentru mai mult

Tabelul 136-5

Vaccinarea primitorilor de transplant de măduvă osoasă sau de organ parenchimatos

	Utilizarea pentru tipul indicat de transplant	
Utilizarea vaccinării	**Măduvă osoasă**	**Organ parenchimatos**
Infecții cu *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*	Imunizare după transplantare (nu s-au stabilit exact intervalele de timp); preimunizare*	Imunizare înainte de transplantare și la fiecare 6 ani cu Pneumovax (altele nu s-au stabilit)
Gripă sezonieră	Vaccinare în scădere	Vaccinare înaintea transplantării, dacă este posibil
Poliomielită	Administrare de vaccin inactivat	Administrare de vaccin inactivat; vaccinul viu poate fi administrat înaintea imunosupresiei
Rujeolă/oreion/rubeolă	Imunizare la 24 luni după transplantare, dacă nu apare boala gazdă-contra-grefă	Imunizare înaintea transplantării
Tetanos, difterie	Reimunizare după transplantare	Imunizare înaintea transplantării; se administrează doze de susținere după 10 ani sau la nevoie; nu este necesară o nouă serie primară

* Studiile indică faptul că este posibilă „imunizarea grefei" înaintea transplantării.

de 6 luni în zonele unde hepatita B este frecventă (Africa, Asia de Sud-Est, Orientul Mijlociu, Europa de Est, părţi din America de Sud şi din Caraibe) trebuie să primească vaccinul anti-hepatită B.

BIBLIOGRAFIE

Braymann KL: Analysis of infectious complications occurring after solid-organ transplantation. Arch Surg 127:38, 1992

Fox BC et al: A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: Clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. Am J Med 89:255, 1990

Gottesdiener KM: Transplanted infections: Donor-to-host transmission with the allograft. Ann Intern Med 110:1001, 1989

Hoyle C et al: Life-threatening infections occurring more than 3 months after BMT. Bone Marrow Transplant 14:247, 1994

Keating MR et al: Strategies for prevention of infection after cardiac transplantation. May Clin Proc 67:676, 1992

Ljungman P et al: Immunisations after bone marrow transplantation: Results of a European survey and recommendations from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant 15:455, 1995

Martinez-Marcos F et al: Prospective study of renal transplant infections in 50 consecutive patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 13:1023, 1994

Molrine DC et al: Donor immunization with *Haemophilus influenzae* type b (HIB) conjugate vaccine in allogeneic bone marrow transplantation. Blood 87:3012, 1996

Rooney CM et al: Use of gene-modified virus-specific T lymphocytes to control Epstein-Barr virus-related lymphoproliferation. Lancet 345:9, 1995

Webb IJ et al: Sources and sequelae of bacterial contamination of hematopoietic stem cell products: Implications for safety and hematotherapy and graft engineering. Transfusion 36:782, 1996

137

Dori F. Zaleznik

INFECŢIILE NOSOCOMIALE ŞI CELE LEGATE DE DISPOZITIVELE INTRAVASCULARE

Infecţiile nosocomiale sunt definite ca infecţii dobândite în timpul sau ca rezultat al spitalizării. În general, în cazul unui pacient care a fost spitalizat pentru mai puţin de 48 de ore şi dezvoltă o infecţie, se consideră că incubaţia infecţiei a avut loc înainte de spitalizare. Majoritatea infecţiilor apărute după 48 de ore se consideră a fi nosocomiale. Un pacient poate dezvolta o infecţie nosocomială după externarea din spital dacă microorganismul, aparent, a fost dobândit în spital. Infecţia plăgilor chirurgicale dezvoltată în săptămânile de după externarea din spital este un exemplu de astfel infecţii nosocomiale.

INCIDENŢĂ ŞI COSTURI Infecţiile nosocomiale contribuie în mod semnificativ la morbiditate şi chiar la mortalitate, ca şi la creşterea costurilor pentru pacienţii spitalizaţi. Se estimează că 5% din pacienţii internaţi într-un spital din S.U.A. dobândesc o nouă infecţie, ceea ce duce la aproximativ 2 milioane de infecţii nosocomiale pe an şi la o creştere anuală a costurilor cu peste 2 miliarde de dolari. Unele autorităţi estimează că riscul decesului se dublează la pacienţii care dezvoltă o infecţie nosocomială, deşi în mod cert, factori ca boala subiacentă şi severitatea ei joacă de asemenea un rol important.

Deşi gazdele imunodeprimate sunt vulnerabile în mod special la infecţii dobândite în spital, infecţiile nosocomiale apar frecvent chiar şi la gazdele imunocompetente. Registrul Naţional de Supraveghere a Infecţiilor Nosocomiale (The National Nosocomial Infections Surveillance Registry – NNIS) a monitorizat frecvenţa infecţiilor intraspitaliceşti începând din anul 1970. Cele mai noi rapoarte ale acesteia acoperă perioada ianuarie 1993 – aprilie 1995 şi includ atât spitalele universitare cât şi non universitare şi atât spitalele mici cât şi pe cele mari. În timp ce infecţiile nosocomiale cele mai frecvente au rămas aceleaşi, distribuţia frecvenţei lor s-a modificat în ultimii ani. Infecţia tractului urinar a rămas tipul cel mai frecvent, dar acum reprezintă numai 28% din infecţiile dobândite în spital (în contrast cu 40% în trecut). Infecţia plăgilor chirurgicale şi pneumonia – cu 19% respectiv 17% – sunt următoarele infecţii nosocomiale, în ordinea frecvenţei. Frecvenţa infecţiei primitive a sângelui, adesea asociată cu dispozitivele intravasculare, a crescut de la 7 la 16%.

Impactul potenţial al infecţiilor nosocomiale este considerabil dacă este evaluat în termenii incidenţei, morbidităţii, mortalităţii şi a creşterii costurilor. Analiza acestor factori examinează infecţiile nosocomiale ca probleme medicale şi economice. Problema clinică cu care se confruntă medicul este constatarea unei febre nou apărute la un pacient din spital. În evaluarea unui astfel de pacient informaţiile despre cele mai frecvente tipuri de infecţii pot să nu fie suficiente. Clinicianul, pentru a diagnostica o infecţie nosocomială, trebuie să folosească mai degrabă indiciile clinice de la internarea pacientului şi din timpul spitalizării.

Evaluarea unui pacient spitalizat cu o febră nou apărută ar trebui să includă o anamneză atentă. O atenţie deosebită ar trebui acordată simptomelor de cefalee, tuse, durere abdominală, diaree, dureri în flanc, disurie, micţiuni frecvente şi durere la nivelul membrelor inferioare. Alte manifestări legate de spitalizarea pacientului sunt de asemenea importante, cum ar fi prezenţa şi tipul dispozitivelor intravenoase, folosirea curentă sau în antecedente a unui cateter urinar, desfăşurarea unor intervenţii chirurgicale (dacă s-au practicat), noua medicaţie administrată inclusiv cea pentru profilaxie chirurgicală. Examenul fizic trebuie direcţionat către posibilele surse ale infecţiei şi ar trebui acordată o atenţie deosebită tegumentelor (pentru identificarea unui rash sau a leziunilor embolice), plămânilor, abdomenului (în special cadranului drept superior), unghiurilor costo-vertebrale, plăgilor chirurgicale, gambelor şi zonelor uzuale de puncţii intravenoase, actuale sau mai vechi (pentru semne de flebită). Evaluarea de laborator a tuturor pacienţilor spitalizaţi cu febră nou apărută ar trebui să includă o analiză completă şi diferenţiată a sângelui, o radiografie toracică şi culturi din sânge şi urină. Alte teste diagnostice de luat în considerare includ teste funcţionale hepatice, radiografie simplă sau alte metode de studiu a abdomenului, culturi aerobe de rutină din spută, fecale sau alte fluide corporale relevante şi (în cazurile de diaree) testarea scaunului pentru toxina de *Clostridium difficile*.

CATEGORII DE INFECŢII **Pneumonia** Un clinician vizat va chestiona cu certitudine în mod detaliat pacientul şi va face un examen fizic rapid şi complet. O metodă de abordare a dezvoltării febrei la un pacient spitalizat este de a lua în considerare posibilele infecţii ce pot ameninţa viaţa, cum ar fi pneumonia. Pacienţii cu cel mai mare risc de a dezvolta pneumonie nosocomială sunt cei ce se află în unităţi de terapie intensivă (UTI), în special cei care sunt intubaţi; pacienţii cu tulburări de conştienţă, în special cei cu sonde nazogastrice; pacienţii vârstnici; pacienţii cu boli pulmonare cronice; pacienţii în perioada postoperatorie şi oricare din pacienţii de mai sus care iau blocante H_2 sau antiacide. Pneumonia nosocomială, potrivit datelor din Registrul NNIS, este diagnosticată în 4-7 cazuri din 1000 de spitalizări. La pacienţii cu respiraţie asistată frecvenţa pneumoniei este estimată la 15 cazuri per 1000 zile ventilate în unităţile de terapie intensivă (UTI) medicale şi chirurgicale. Cifrele mortalităţii pentru pneumonia nosocomială pot ajunge la 50%.

Colonizarea orofaringiană și gastrică joacă un rol esențial în patogeneza pneumoniei la pacienții spitalizați. În următoarele 48 de ore de la internarea pacientului, orofaringele poate fi colonizat de multe specii de microorganisme gram-negative aerobe; aspirația apare de obicei în timpul somnului și este favorizată de factori ca sonda nazogastrică, conștiența alterată, diminuarea reflexului de deglutiție sau întârzierea golirii stomacului. În privința colonizării gastrice, numărul de bacterii din stomac crește în prezența medicației ce mărește pH-ul gastric cum ar fi blocanții H_2 și antiacidele, ca și în malnutriție, aclorhidrie și la unii pacienți vârstnici. Prevalența pneumoniei la pacienții intubați ce primesc blocante H_2 sau antiacide pentru profilaxia ulcerului de stres, este de 2-3 ori mai mare decât la cei ce primesc sucralfat, o medicație care vindecă ulcerul fără a altera pH-ul gastric. Se presupune că, colonizarea gastrică influențează dezvoltarea pneumoniei prin colonizare retrogradă a orofaringelui. Pacienții ventilați sunt de asemenea supuși riscului de a dezvolta o pneumonie prin expunerea la bacteriile aflate în jurul balonului sondei endotraheale sau la bacteriile din nebulizatoare, condensatele din circuitul ventilatorului sau în umidificatoare.

La pacienții din afara secției de terapie intensivă, pneumonia trebuie suspectată când pacientul dezvoltă o tuse nou apărută, febră, leucocitoză, eliminare de spută și un infiltrat recent pe radiografiile toracice. Diagnosticul poate fi complicat la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă la care concomitent sunt prezente anomalii ale radiografiilor toracice sau la pacienții cu producție cronică de spută. Unele microorganisme, cum ar fi subspeciile de *Legionella*, pot să nu fie asociate cu leucocitoză periferică.

La pacienții din terapie intensivă, în special la cei ce sunt intubați, semnele de pneumonie sunt relativ mai subtile și de aceea diagnosticul este adesea relativ mai complex. În particular, radiografiile toracice sunt dificil de interpretat deoarece supraîncărcarea lichidiană, insuficiența cardiacă congestivă și sindromul de detresă respiratorie a adultului (ARDS) sunt, toate, descoperiri frecvente la pacienții intubați. Pe frotiurile colorate Gram din secrețiile purulente, frecvent recoltate de la acești pacienți, se observă adesea leucocite polimorfonucleare (PMN). Un indiciu important de pneumonie este modificarea cantității sau a caracterului acestor secreții. Dacă volumul sau vâscozitatea lor crește sau culoarea lor se schimbă, ar trebui realizat un frotiu de spută colorat Gram, iar pneumonia ar trebui luată serios în considerare la diagnosticul diferențial. Frotiurile seriate colorate Gram sunt utile, deoarece numărul de PMN poate crește substanțial și tipul (tipurile) de microorganisme se pot schimba odată cu apariția pneumoniei. De exemplu, sputa obișnuită a unui pacient intubat poate conține în jurul a 25 PMN pe câmp de mare putere și microorganisme amestecate gram-pozitive și gram-negative, de diferite morfologii, în cantități moderate. În ziua reapariției febrei, același pacient poate avea cantități mari de spută vâscoasă cu mai multe PMN și o predominanță a bacililor gram-negativi asemănători celor enterici. Chiar fără modificări distincte ale radiografiei toracice, despre acest pacient se va considera că dezvoltă o pneumonie. Alt semn puțin evident de pneumonie la pacienții intubați este necesitatea de a schimba parametrii ventilatorului în absența supraîncărcării lichidiene, a unei alterări mecanice (cum ar fi deplasarea sondei endotraheale) sau a unui pneumotorax.

Cele mai importante microorganisme implicate în pneumonia nosocomială sunt bacteriile aerobe gram-negative. *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* și *Klebsiella pneumoniae* sunt agenți patogeni frecvent întâlniți în pneumonia nosocomială. Deși o supraveghere generală a microorganismelor este utilă, este esențial de știut ce patogeni sunt frecvenți într-o instituție dată, deoarece spitalele și, în special, secțiile de terapie intensivă diferă în ceea ce privește flora rezidentă. În unele instituții, *S. aureus* meticilino-rezistent, *Stenotrophomonas maltophilia* (anterior denumită *Xanthomonas*), subspeciile de *Flavobacterium* și chiar cele de *Legionella* pot prezenta un interes particular. Atât la adulți cât și la copii se acordă o atenție sporită virusurilor de tipul virusului respirator sincițial și adenovirusurilor, ca agenți etiologici ai pneumoniilor nosocomiale. În trecut, în studii statistice, virusurile au fost subestimate ca agenți ai pneumoniilor nosocomiale deoarece diagnosticul infecției virale este mai dificil și multe laboratoare microbiologice nu au capacitatea de a izola virusuri.

Rezistența la antibiotice este o altă problemă importantă care ține de îngrijirea pacientului spitalizat. În plus față de cunoașterea sensibilității florei de spital, trebuie luat în considerare dacă pacientul a primit tratament cu antibiotice continuu sau în mai multe serii. Pentru a reduce posibilitatea alterării sensibilității florei pacientului, tratamentul antibiotic pentru pneumonie ar trebui să fie cât mai scurt posibil, cu acoperire cât mai îngustă posibil, pentru microorganismul(ele) implicat(e).

Bacteriemia O altă infecție nosocomială potențial amenințătoare de viață ce trebuie luată în considerare în evaluarea unui pacient cu febră nou apărută este bacteriemia, care este asociată de obicei cu prezența unui dispozitiv intravascular (capitolul 138). În timp ce multe infecții nosocomiale obișnuite cum ar fi pneumonia sau infecțiile tractului urinar pot fi acompaniate de bacteriemie, bacteriemia primară este definită prin izolarea unei bacterii patogene recunoscute din sânge, fără vreo altă localizare infecțioasă. Un studiu controlat cu grijă a raportat infecții ale torentului sanguin la 2,7% din pacienții internați în secțiile de terapie intensivă chirurgicale, cu o mortalitate de 50% și o prelungire a spitalizării de 24 de zile la supraviețuitori.

O dificultate în evaluarea semnificației bacteriemiei este de a distinge patogenii adevărați de flora tegumentară de contaminare. Această distincție e importantă în special în stabilirea unei infecții pornind de la un cateter intravascular permanent, deoarece microorganismele existente în mod normal pe tegument, cum ar fi stafilococii coagulozo-negativi, determină de asemenea, frecvente infecții. Cea mai frecventă poartă de intrare a infecției asociată dispozitivelor intravasculare este locul de inserție, cu răspândirea infecției inițial de-a lungul suprafeței exterioare a dispozitivului. Alte modalități de intrare pentru microorganismele infectante cuprind introducerea lor via perfuzoare și tuburile contaminate, orificii sau conexiuni neetanșe și însămânțarea hematogenă a unui cateter pe perioada bacteriemiei. În timp ce bacilii aerobi gram-negativi sunt probabil cei mai temuți patogeni sanguini nosocomiali, datele NNIS din perioada 1980-1989 au arătat că frecvența izolării acestor microorganisme nu a crescut de-a lungul deceniului. Frecvența izolării sanguine a crescut cel mai mult pentru stafilococii coagulozo-negativi, urmați de subspeciile de *Candida*. Alte cauze importante ale bacteriemiei legată de dispozitivele intravasculare au fost *S. aureus* și enterococii. Studiile recente au confirmat aceste constatări.

Stabilirea unei infecții determinate de dispozitive intravasculare sau a unei bacteriemii primare ca o cauză a febrei la un pacient spitalizat este un diagnostic de excludere. Dacă un pacient are febră și semne de implicare cutanată (eritem, indurare, sensibilitate sau scurgere purulentă) la locul de inserție a cateterului, ar trebui obținute culturi complete, cateterul ar trebui îndepărtat și trimis pentru culturi cantitative. Studiile au corelat creșterea a 15 sau mai multor colonii din extremitatea unui cateter cu infecția liniei venoase. Mai frecvent, orificiul de inserție nu arată semne de infecție și există o polemică considerabilă privind necesitatea de a îndepărta cateterul în acel moment, la un pacient febril. Dacă nu este evidentă o altă localizare a infecției, se recomandă în general îndepărtarea cateterului când un pacient devine febril. În timp ce tehnica schimbării cateterului cu un fir de ghidaj s-a dovedit a fi

sigură, nu este clar dacă menținerea aceluiași loc de inserție, în cazul unei posibile infecții a cateterului, este prudentă. În general, când un cateter este îndepărtat pentru o posibilă infecție, ar trebui schimbat și locul de inserție. Dacă accesul vascular este dificil și se dorește continuarea terapiei intravenoase, în ciuda infecției dispozitivului intravascular, probabil că nu e necesară schimbarea lui cu ajutorul unui fir de ghidaj. Regula tradițională este că un dispozitiv intravenos infectat ar trebui îndepărtat. În practica curentă, totuși, în special la cateterele intravenoase implantate chirurgical, poate fi luată decizia de a încerca un tratament antibiotic, lăsând cateterul pe loc. Această practică are frecvent succes când microorganismul infectant este un *Stafilococ* coagulazo-negativ, dar mai puțin în cazul altor microorganisme, în special al subspeciilor de *Candida*.

O altă problemă controversată de conduită este dacă să se recolteze sânge pentru cultură pe acea linie venoasă; în timp ce unele studii documentează corelarea culturilor recoltate pe linia de acces vascular cu cele obținute din sângele periferic în 90% din cazuri, există atât culturi fals-pozitive cât și fals-negative ale sângelui obținut prin cateter. Dacă cultura de linie e pozitivă și nu a fost recoltat sânge periferic este imposibil de determinat dacă pacientul are o bacteriemie adevărată sau cultura reflectă doar bacteriile asociate liniei i.v. În schimb, dacă culturi multiple de sânge periferic sunt pozitive, este rezonabil să presupunem că linia este infectată cel puțin secundar. Faptul că bacteriemia este masivă sau redusă, susținută sau tranzitorie, poate influența durata antibioterapiei, iar aceste date nu pot fi determinate prin cultura probelor obținute prin linia i.v.

Infecția plăgii chirurgicale Evaluarea febrei la pacienții în perioada postoperatorie trebuie să includă o evaluare atentă a plăgii chirurgicale. Deși infecțiile plăgii chirurgicale reprezintă în statistici 19% din infecțiile nosocomiale, adevărata incidență a infecțiilor plăgilor chirurgicale este greu de evaluat, în special când pacienții sunt internați pentru perioade relativ scurte. Într-un număr de studii, urmărirea atentă a dezvoltării de infecții ale plăgilor după externare, în special supravegherea plăgilor de către un observator avizat cum ar fi o asistentă, a arătat că frecvența reală a infecțiilor plăgilor în toate specialitățile chirurgicale este mai mare decât cea raportată. Procedurile chirurgicale au fost mult timp clasificate în curate, curate-contaminate, contaminate și murdare-infectate. Un indice de risc mai sofisticat se bazează pe scorul de evaluare preoperatorie al Societății Americane a Anesteziștilor, pe clarificarea chirurgicală (ca fie contaminată fie murdar-infectată) și pe durata intervenției. Cu acest indice, frecvența infecției plăgilor chirurgicale a variat între 1,5 și 13 la suta de operații.

Alți factori de risc pentru apariția infecției plăgii postoperator includ prezența unui dren; durata lungă a etapei preoperatorii a internării, rata dublându-se pentru fiecare săptămână în plus de spitalizare preoperatorie; epilarea preoperatorie a zonei, în special dacă este făcută în avans cu 24 de ore sau mai mult; durata lungă a actului chirurgical; prezența unei infecții netratate la distanță și chirurgul. Într-un număr de studii serioase s-a arătat că profilaxia antibiotică perioperatorie scade rata infecțiilor plăgilor incluzând și pe cele ale intervențiilor chirurgicale curate. Acoperirea antibiotică după ce plaga chirurgicală este închisă nu s-a dovedit a aduce beneficii în plus.

Examenul unei plăgi chirurgicale va cerceta extinderea unui eritem cu mai mult de 2 cm dincolo de marginile plăgii, sensibilitate locală și indurare, fluctuență, drenaj de material purulent și dehiscența suturilor. Factorii mecanici, ca și infecțiile, pot cauza dehiscența plăgii. Plăgile sternale după chirurgia cardiacă au un interes special deoarece consecința infecției poate fi severă. Suprafața plăgii poate să nu prezinte un motiv clar de îngrijorare, dar la unii pacienți o febră trenantă și în special basculara sau instabilitatea sternului pot fi motive suficiente pentru explorarea chirurgicală a plăgii. Mediastinita sau osteomielita sternală este o complicație severă a chirurgiei cardiace. Plăgile asociate cu plasarea de dispozitive protetice cum ar fi articulațiile mecanice au de asemenea un interes deosebit. Infectarea acestor plăgi poate duce la infecția protezelor, care necesită în general îndepărtarea chirurgicală a dispozitivelor pentru a opri infecția.

Infecția tractului urinar Infecția tractului urinar (ITU), cea mai frecventă infecție nosocomială, este în general cea mai ușor de tratat și are cele mai puțin severe sechele. 4 factori de risc principali au fost asociați în mod repetat cu dezvoltarea ITU la pacienții spitalizați: sexul feminin, cateterismul urinar prelungit, absența antibioterapiei sistemice și erori în supravegherea corespunzătoare a cateterului. Administrarea de antibiotice sistemice la pacienții cu cateter urinar menținut 1-5 zile a fost asociată cu scăderea frecvenței bacteriuriei. Pentru pacienții cu cateter pentru 6 și mai multe zile beneficiul nu a mai fost observat.

Patogeneza ITU asociate cateterului pare să difere la bărbați față de femei. La femei, mecanismul tipic implică colonizarea periuretrală cu floră fecală și atragerea microorganismelor ascendent pe cateter spre vezică, asemănător cu patogeneza ITU la femeile nesondate la care bacteriile ascensionează pe uretra scurtă. În contrast, colonizarea periuretrală nu poate fi dovedită la bărbați; majoritatea infecțiilor par să apară prin expansiunea intraluminală a microorganismelor spre vezică. Unele microorganisme ca *Proteus* și specii de *Pseudomonas* par să faciliteze dezvoltarea unui biofilm de-a lungul lumenului cateterului urinar, care formează cruste și obstrucționează curgerea urinei.

Deși ITU este cu siguranță o infecție nosocomială extrem de comună, este important să definim acest tip de infecție cu precizie. În special la evaluarea unui pacient febril spitalizat este esențial să ne gândim atent la toate sursele posibile de infecție și nu să presupunem că ITU este cauza probabilă. La pacienții care au avut un cateter urinar montat pentru un număr de zile, febra, disuria, polakiuria, leucocitoza și în special durerea în flanc sau sensibilitatea în unghiul costo-vertebral sunt foarte sugestive pentru infecție vezicală sau pielonefrită. La pacienții cu febră dar fără alte semne sau simptome legate de tractul urinar, ar trebui căutate semne ajutătoare sugestive pentru implicarea tractului urinar, cum ar fi leucocite fără celule epiteliale în sedimentul urinar sau esteraza leucocitară sau nitrații în sumarul de urină. O urocultură pozitivă pentru un singur microorganism nu ar trebui acceptată ca o probă definitivă a ITU la un pacient asimptomatic. Deși pacientul febril care are o urocultură pozitivă ar putea fi tratat cu antibiotice, este prudent să se repete cultura înainte de instituirea terapiei. Imposibilitatea de a izola vreun microorganism sau același microorganism în culturi repetate, în special dacă pacientul nu răspunde la antibiotice, ar trebui să ridice întrebări despre valabilitatea diagnosticului de ITU. În plus, izolarea a două sau mai multe baterii dintr-o singură probă este cel mai probabil datorată contaminării, doar dacă nu există motive de a suspecta un diverticul vezical sau un abces perinefritic.

Alte surse infecțioase ale febrei Câteva alte tipuri de infecții pot cauza febră la pacienții spitalizați și ar trebui luate în considerare în diagnosticul diferențial al febrei reinstalate sau nou apărute. La pacienții care au primit antibiotice (chiar o singură doză ca profilaxie chirurgicală) poate apărea o diaree asociată cu tratamentul antibiotic. Aceasta este dată de obicei de microorganismul sporulat *C. difficile*, care produce toxine ce determină diareea. Unii pacienți pot avea un aspect toxic cu febră crescută, leucocitoză și diaree profuză. Microorganismul este viguros și dificil de eradicat din mediul spitalicesc. Mâinile personalului din spital au fost implicate ca mod de transmitere a bacteriei, ca și termometrele electronice rectale (în ciuda folosirii de membrane individuale de acoperire pentru

fiecare pacient). Colonul poate fi colonizat cu *C. difficile* în timp ce pacientul se află în spital, dar – în special dacă pacientul este încă sub tratament antibiotic la externare – diareea poate să nu-și facă apariția decât după externare.

Alte infecții de luat în considerare la pacienții spitalizați includ ulcerele de decubit – în special la pacienții din saloane de îngrijire cronică sau imobilizați la pat pentru perioade prelungite – și sinuzita – în special la pacienții intubați.

SURSE FEBRILE NEINFECȚIOASE O evaluare a câtorva cauze neinfecțioase comune de febră la pacienții spitalizați este parte a evaluării amănunțite a unei febre nou apărute. Tratamentul medicamentos este cea mai importantă cauză neinfecțioasă a febrei. Febra medicamentoasă poate apărea cu sau fără un rash de însoțire sau eozinofilie și poate fi cauzată de o nouă medicație sau de o medicație pe care pacientul o primește de mai mult timp. Agenții speciali ce pot fi asociați cu febra medicamentoasă includ fenitoina, blocanții H_2, procainamida și antibioticele, cel mai ades sulfonamide. Chiar febra asociată medicamentelor poate fi destul de mare la unii pacienți și pot trece până la 5 zile pentru dispariția ei după îndepărtarea medicamentului implicat. Alte cauze neinfecțioase ale febrei pot fi flebita, frecvent la locul de inserție mai vechi a unui dispozitiv intravenos, care este urmată uneori de tromboflebită supurativă cu cheaguri, emboli septici și emboli pulmonari, în special la pacienții cu repaus prelungit la pat; heparina profilactică sau cizmele mecanice sunt frecvent folosite pentru a reduce riscul emboliilor pulmonare la acești pacienți.

CONCLUZII Spectrul posibilităților etiologice pentru febra nou apărută la un pacient spitalizat este destul de larg. Atenția la detalii, o anamneză atentă și un examen fizic minuțios, cunoașterea microorganismelor și a infecțiilor cele mai frecvent responsabile pentru probleme nosocomiale conduc de obicei la un diagnostic corect.

BIBLIOGRAFIE

Bronsema DA et al: Secular trends in rates and etiology of nosocomial urinary tract infections at a university hospital. J Urol 150:414, 1993

Craven DE, Steger KA: Epidemiology of nosocomial pneumonia: New perspectives on an old disease. Chest 108:1S, 1995

Culver DH et al: Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. Am J Med 91(S3B):152S, 1991

Fagon J-Y et al: Mortality attributable to nosocomial infections in the ICU. Infect Control Hosp Epidemiol 15:428, 1994

George DL: Nosocomial pneumonia, in *Hospital Epidemiology and Infection Control*, CG Mayhall (ed). Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, p 175

Jarvis WR: Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. Clin Infect Dis 20:1526, 1995

National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) Semiannual Report, May 1995. Am J Infect Control 23:377, 1995

Pittet D et al: Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. JAMA 271:1598, 1994

138 *Robert A. Weinstein*

CONTROLUL INFECȚIILOR ÎN SPITAL

Costurile infecțiilor nosocomiale (infecții spitalicești) sunt mari, indiferent dacă sunt măsurate din punct de vedere financiar sau al parametrilor de morbiditate și mortalitate (capitolul 137). Deși controlul infecțiilor și activitățile epidemiologice din spital au fost subiectul unui număr crescut de studii științifice în ultimii 25 de ani, eforturile pentru a scădea riscul infecțiilor au fost continuu puse în dificultate de numărul în creștere al pacienților imunodeprimați, de bacteriile rezistente la antibiotice, de suprainfecțiile virale sau fungice și de noile proceduri și dispozitive invazive. Trei conferințe internaționale privind controlul infecțiilor, organizate de Centrul de Prevenire și Control al Îmbolnăvirilor din Statele Unite (CDC) la fiecare 10 ani, au documentat clar aceste tendințe formidabile. Capitolul trece în revistă activitățile de bază de supraveghere și prevenire ce s-au dezvoltat pentru a face față acestor probleme și care formează fundamentul pentru programele curente epidemiologice spitalicești.

ORGANIZAREA ȘI RESPONSABILITĂȚILE PROGRAMELOR DE CONTROL AL INFECȚIEI Standardele Comisiei Reunite de Acreditare a Organizațiilor pentru Îngrijirea Sănătății cere tuturor spitalelor să aibă un program activ de supraveghere, prevenire și control al infecțiilor nosocomiale; un comitet multidisciplinar de control al infecțiilor supraveghează de obicei programul. Membrii comitetului sunt președintele, de preferat un specialist în boli infecțioase, și medici specializați în controlul infecțiilor, care sunt pregătiți de obicei în nursing sau tehnologie medicală și în epidemiologie și sănătate publică. Pregătirea medicilor în domeniul controlului infecțiilor și al epidemiologiei spitalicești este oferită de unele programe de burse în boli infecțioase și este disponibilă în cursuri oferite de societăți profesionale, în principal de Societatea Americană pentru Epidemiologia Îngrijirii Medicale.

În anii '70, studiul extensiv asupra eficienței controlului infecțiilor nosocomiale, efectuat de CPC, a arătat că frecvența infecțiilor nosocomiale a scăzut cu 32% în spitalele ce au stabilit programe cu activități organizate de supraveghere și control, având un medic pregătit efectiv pentru controlul infecțiilor (infecționist) și un specialist în controlul infecțiilor (igienist) la 250 de paturi. În contrast, frecvența în spitalele fără programe eficiente a crescut cu 18%. De la acel studiu, totuși, rolurile și responsabilitățile programelor epidemiologice ale spitalului s-au extins în câteva direcții. Plata legată de diagnostic a determinat administratorii spitalelor să pună accent crescut pe conținutul costului și pe documentația despre raportul eficiență-cost al controlului infecțiilor. Tendințele de îmbunătățire a calității și Agenda Comisiei Reunite pentru Schimbare au redirecționat atenția asupra controlului infecției, printre altele, dincolo de simpla consemnare a unor politici și proceduri, pentru a îmbunătăți metodele existente și pentru a optimiza soluțiile. În câteva spitale programele epidemiologice și-au luat chiar responsabilități suplimentare farmaco-epidemiologice și de revizuire a folosirii antibioticelor. În cele din urmă, toate programele trebuie să răspundă acum reglementărilor guvernamentale tot mai stricte privind deșeurile spitalului și la standardele mandatate ale Administrației pentru Securitatea Profesiunilor de Ocrotire a Sănătății (OSHA), privind protejarea sănătății personalului sanitar la care se pune problema expunerii profesionale la patogeni sanguini și tuberculoză.

SUPRAVEGHERE În mod tradițional, specialiștii în controlul infecțiilor supraveghează pacienții internați pentru observarea eventualelor infecții nosocomiale (definite ca infecții ce nu sunt prezente sau în perioadă de incubație în momentul internării). Supravegherea implică revizuirea rezultatelor microbiologice de laborator, epidemiologia „pantofilor de piele" din saloanele de îngrijire, aplicarea definiției standardizate a infecțiilor, dialoguri permanente cu lucrătorii din spital și bunul simț. Unele programe inovatoare de control al infecțiilor au profitat de folosirea în creștere în spital a bazelor de date computerizate de farmacie, microbiologie și altele, pentru a crea activități de supraveghere conduse algoritmic.

Deoarece supravegherea totală a spitalelor lasă puțin timp pentru analiza datelor și educație, acum majoritatea spitalelor orientează supravegherea spre infecțiile ce sunt asociate cu un nivel crescut al morbidității [de exemplu, infecțiile legate de unitățile de terapie intensivă (UTI) și pneumonia noso-

comială], sunt costisitoare (de ex., infecțiile plăgii de chirurgie cardiacă) sau dificil de tratat (de ex., infecțiile cu bacterii rezistente la antibiotice), pun probleme epidemice recurente (de ex., diareea asociată cu *Clostridium difficile*) și sunt potențial evitabile (de ex., infecții legate de abordarea vasculară). Activitățile de asigurare a calității în controlul infecțiilor au condus la creșterea supravegherii complianței personalului cu politețe de asigurare (cum ar fi monitorizarea aderenței reale la măsurile de izolare).

Rezultatele supravegherii sunt exprimate în procente: de exemplu 5-10% din pacienți dezvoltă infecții nosocomiale. Deși aceste statistici generale sunt frecvent cerute spitalelor de către administratori sau supraveghetori, ele au puțină valoare dacă nu sunt clasificate după localizarea infecției, după populația pacienților și după expunerea la factorii de risc. Indicatorii semnificativi privind rata infecțiilor includ numărul pacienților expuși la un factor de risc specific (de ex., rata pneumoniilor la pacienții cu respirație asistată mecanic) și numărul zilelor de intervenție (de ex., rata pneumoniilor per 1000 de zile ale pacientului ventilat mecanic).

Tendințele temporale în procente ar trebui revizuite și, ideal, datele ar trebui comparate cu normele regionale și naționale. Totuși, chiar ratele comparate transmise de Sistemul Național de Supraveghere a Infecțiilor Nosocomiale al CDC din SUA, care colectează date de la mai mult de 200 spitale care utilizează definiții standardizate ale infecțiilor nosocomiale, nu au fost validate în mod independent și reprezintă un eșantion nealeatoriu al spitalelor. Comparațiile între spitale sunt ușor confuze datorită domeniului larg de factori de risc și de severitate al bolii subiacente; dacă ratele nu sunt ajustate pentru acești factori, comparațiile pot fi înșelătoare. Din nefericire, sistemele de realizare a unor astfel de ajustări fie sunt rudimentare, fie nu au fost bine validate.

Analiza continuă a ratei infecțiilor într-un spital anume ajută la determinarea eficacității eforturilor continue de control și a obiectivelor unde trebuie concentrate măsurile de control și de creștere a educației. Cunoașterea ratei infecțiilor este de asemenea folositoare în discuțiile cu administrația spitalului privind ariile spre care ar trebui dirijate resurse suplimentare.

MĂSURI DE PREVENIRE ȘI CONTROL **Baze epidemiologice și măsuri generale** Infecțiile nosocomiale urmează modele epidemiologice de bază ce pot ajuta la direcționarea măsurilor preventive și de control. Patogenii nosocomiali au rezervoare, urmează moduri de transmitere predictibile și necesită gazde susceptibile. Există surse și rezervoare în mediul neînsuflețit (de ex. robinete de apă contaminate cu *Legionella*) și în mediul viu (de ex. personalul sanitar, vizitatorii și pacienții, infectați sau colonizați). Modul de transmitere cel mai frecvent este reprezentat de infecția încrucișată (de ex. răspândirea indirectă a patogenilor de la un pacient la altul prin mâinile inadecvat spălate ale personalului de spital) sau autoinocularea (de ex., aspirația florei orofaringiene în plămân prin sonda endotraheală). Uneori, microorganismele patogene (de ex. streptococii de grup A și multe virusuri respiratorii) sunt răspândite indirect de la persoană la persoană prin picături infecțioase răspândite prin tuse sau strănut. Mult mai rară – dar adesea devastatoare, în termenii riscului epidemic – este răspândirea aerogenă de nuclei picătură (ca în varicela nosocomială) sau răspândirea prin surse comune de materiale contaminate (de ex. iodofori contaminați cu *Pseudomonas*). Factorii ce cresc susceptibilitatea gazdei includ condițiile subiacente (discutate în altă parte a textului) și numeroasele intervenții chirurgicale și proceduri care scurtcircuitează sau compromit mecanismele normale de apărare a gazdei.

Comitetul de control al infecțiilor nosocomiale din spital, prin programul său de supraveghere a infecțiilor, trebuie să determine măsurile generale și specifice utile pentru a controla infecțiile și trebuie să treacă în revistă și să recomande antisepticele și dezinfectantele specifice pentru a fi folosite în spital. Dată fiind predominanța infecțiilor încrucișate, spălatul mâinilor este singurul și cel mai important mijloc preventiv în spitale. Multe studii au examinat activitatea antimicrobiană a unei mari varietăți de agenți de spălare a mâinilor conținând antiseptice. Folosirea unor asemenea agenți este importantă înaintea procedurilor invazive și, posibil, în unitățile de terapie intensivă. Dată fiind complianța generală scăzută față de recomandările de spălare a mâinilor, importanța folosirii oricărui agent de curățare între contactele cu pacienții nu poate fi niciodată supraestimată (tabelul 138-1).

Faptul că 25-50% din infecțiile nosocomiale sunt datorate efectului combinat dintre flora proprie a pacientului și dispozitivele invazive relevă importanța îmbunătățirii utilizării și construcției acestor dispozitive. Programele educaționale intensive pot fi asociate cel puțin cu o reducere temporară a ratei infecțiilor, prin îmbunătățirea asepsiei în mânuirea și îndepărtarea mai devreme a dispozitivelor invazive, dar menținerea unor asemenea deprinderi este adesea dificilă. Este încurajator faptul că studiile epidemiologice au fost folosite din ce în ce mai mult în aprecierea valorii noilor dispozitive și în măsurile de control a localizării specifice (care sunt discutate mai jos) și în demitizarea unor măsuri tradiționale ineficiente și costisitoare, cum ar fi culturile de rutină din mediu și din probe recoltate de la personal pentru „patogeni".

Infecțiile tractului urinar Încercările de prevenire a infecțiilor tractului urinar (ITU) au inclus utilizarea de antimicrobiene topice meatale, dezinfectanți ai pungilor de drenaj, catetere cu înveliș antimicrobian și joncțiuni sigilate cateter/tub de drenaj pentru a elimina eventuale breșe în sistem. Datorită rezultatelor neconcordante ale studiilor, nici una din aceste măsuri nu este considerată de rutină. Antimicrobienele sistemice administrate în alte scopuri scad riscul ITU în primele 4 zile de cateterizare, după care apar bacterii sau fungi patogeni rezistenți. Decontaminarea selectivă a intestinelor este de asemenea asociată cu un risc redus. Totuși, nici una din abordări nu este de rutină. Mai mult, irigarea cateterelor, cu sau fără agenți antimicrobieni, poate crește realmente riscul infecțiilor.

Tabelul 138-1

Exemple de căi prin care medicii pot contribui la eforturile de control a infecțiilor

- Să fie un model pentru restul personalului, prin acordarea unei deosebite atenții recomandărilor privind spălarea mâinilor și măsurilor de protecție în timpul contactului cu pacienții și prin observarea măsurilor de izolare afișate.
- Să atenționeze personalul care nu urmează recomandările de spălare a mâinilor sau precauțiile de izolare.
- Să folosească dispozitivele invazive bazându-se pe necesitățile clinice (nu doar pe conveniențe).
- Să îndepărteze dispozitivele invazive în momentul în care devin inutile din punct de vedere clinic.
- Să limiteze profilaxia antibacteriană chirurgicală la perioada perioperatorie.
- Să selecteze cu grijă antibioticele destinate terapiei inițiale empirice (să evite modul de abordare „în forță").
- Să îngusteze spectrul antibioterapiei odată ce agentul patogen este descoperit.
- Să întrerupă antibioterapia la momentul oportun.
- Să fie familiarizat cu agenții patogeni cu transmitere parenterală existenți în spital și planurile de control a tuberculozei.
- Să ordone prompt măsuri specifice de izolare pentru pacienții infectați.
- În timpul vizitei să atenționeze asistentele în legătură cu greșelile de asepsie (de ex., haine murdare lângă catetere intravasculare) și în situațiile care predispun la infecții (de ex. poziționarea pacienților în decubit dorsal ce predispune la aspirație).
- Să anunțe specialiștilor în controlul infecțiilor problemele potențiale de control al infecțiilor (de ex., infecții ale plăgii chirurgicale care se manifestă după ce pacientul este externat).

Pneumonia Măsurile de control pentru pneumonie sunt destinate îndepărtării factorilor de risc din îngrijirea generală a pacientului (de ex. reducerea decubitusului dorsal care predispune la aspirație și, posibil, evitând alcalinizarea gastrică profilactică datorită riscului crescut de colonizare cu bacili gram-negativi când pH-ul gastric este > 4) și îngrijirilor aseptice meticuloase ale echipamentului respirator (de ex. dezinfectarea sau sterilizarea tuturor componentelor reutilizabile ale liniei, cum ar fi nebulizatoarele, înlocuirea circuitelor tubulare la intervale preferabil mai mari de 48 de ore – dar nu mai frecvent – pentru a scădea numărul discontinuităților în sistem și învățarea tehnicilor aseptice de aspirație). Mai controversat este beneficiul controlului infecțiilor dacă se administrează sucralfat, care asigură profilaxia ulcerului de stres fără a altera pH-ul gastric, și decontaminarea selectivă a orofaringelui și a intestinelor cu antimicrobiene neabsorbabile. Fiecare problemă merită investigații suplimentare.

Infecțiile plăgilor chirurgicale Cele mai importante măsuri de control pentru infecțiile plăgilor chirurgicale includ folosirea profilaxiei antimicrobiene la începutul procedurilor cu risc ridicat, atenția la problemele tehnice chirurgicale și asepsia sălii de operație (de ex. evitarea epilării zonei operatorii până la momentul operației și evitarea drenajelor deschise sau profilactice), precum și terapia preoperatorie a oricărei infecții active. Un raport al rezultatelor supravegherii de către chirurgi a fost asociat cu reducerea ratei infecțiilor. Această constatare, împreună cu raportările din ce în ce mai regulate a frecvenței infecțiilor adresate autorităților administrative și financiare, subliniază importanța stratificării frecvențelor în funcție de factorii de risc ai pacienților și a dezvoltării unor sisteme fiabile de comparație între diferite spitale și importanța supravegherii plăgii după externarea pacientului din spital sau clinică (când mai mult de 50% din infecții devin, pentru prima dată, manifeste).

Infecții asociate căii de acces vascular și monitorizării Măsurile de control pentru infecțiile asociate cu accesul vascular și monitorizarea includ schimbarea locului de inserție a cateterelor arteriale sau periferice într-un loc nou la intervale specifice (de ex. la fiecare 72 de ore pentru catetere intravenoase periferice), care poate fi facilitată prin folosirea unei echipe specializate în abordul venos; utilizarea de transductori de unică folosință și tehnici aseptice pentru accesarea transductorilor sau a altor porți vasculare și îndepărtarea cateterelor inutile. Problemele nerezolvate includ frecvența optimă a rotației localizării cateterelor venoase centrale (schimbarea cateterelor cu fir de ghidaj în aceeași zonă nu scade riscul infecției); utilizarea celui mai eficient antiseptic pentru pregătirea locului și pentru învelirea cateterului; rolul unguentului cu mupirocin, un antibiotic topic cu activitate antistafilococică excelentă, pentru îngrijire locală; gradele relative de risc indicate de cateterele centrale percutane și de noile tipuri – tunelate, total implantate sau cateterele centrale inserate periferic (CCIP) și rolul altor inovații costisitoare în domeniul cateterelor, cum ar fi impregnarea lor cu antimicrobiene sau atașarea de manșete ce conțin argint bactericid. În mai multe studii, folosirea unui înveliș din poliuretan semitransparent a crescut rata infecțiilor, deși aceste învelișuri sunt ușor de îngrijit (ușurează spălarea, inspectarea locului și protejarea lui de secreții).

Tehnici de izolare Regulile scrise pentru izolarea pacienților cu boli infecțioase sunt o componentă standard a programelor de control a infecțiilor. Centrul de Prevenire și Control al Îmbolnăvirilor (CDC) din SUA se află în proces de revizuire a standardelor sale de izolare; sistemul actual recomandă ca spitalele să folosească izolarea, fie pe categorii specifice (bazat pe infecția suspectată), fie pe afecțiuni specifice (bazat pe calea probabilă de transmisie). Sistemul pe categorii specifice include: *izolarea strictă* (de ex. pentru varicelă), *izolarea de contact* (de ex. pentru infecții ale plăgii cu stafilococi), *izolarea respiratorie* (de ex. pentru meningită bacteriană netratată) și *izolarea pentru bacilii acid-alcoolo-rezistenți* (pentru infecția cu *M. tuberculosis* care are necesități de ventilație specifice, descrise mai jos) ca și *precauții digestive* (de ex. pentru diaree bacteriană asociată cu *C. difficile*) și *precauțiile de drenaj/secreție* (de ex. pentru infecții minore ale plăgii). Unele spitale folosesc de asemenea precauții privind sângele și fluidele corporale, deși prevederile universale le-au înlocuit în mare parte. Pentru fiecare din cele 6 categorii specifice este necesară o semnalizare pe ușa de intrare, care să listeze măsurile de protecție necesare (de ex., halat, mănuși și mască pentru izolare strictă). În sistemul pe afecțiuni specifice, îngrijitorul verifică măsurile adecvate pe un semnal generic de izolare, pe baza înțelegerii mecanismului de infecție a pacientului și a modalității(lor) specifice de transmisie. Revizuirea recomandărilor CDC care urmează să apară, va oferi o îndrumare mai bună pentru izolarea pacienților pe baza sindroamelor la momentul internării (înainte de evidențierea agenților infecțioși specifici); va accentua folosirea standardizată, de rutină a precauțiilor de barieră și va simplifica categoriile de izolare.

În cazul izolării substanțelor biologice, sistemele precedente sunt abandonate în favoarea instruirii personalului pentru a purta mănuși când intră în contact cu orice substanță a corpului sau cu membranele mucoase. Alte bariere, cum ar fi halatul, sunt necesare dacă se anticipează murdărirea sau stropirea. Pentru pacienții cu patogeni aerogeni, cum ar fi *M. tuberculosis*, sunt necesare precauții suplimentare de izolare (vezi mai jos).

În plus față de aceste trei sisteme alternative, toate spitalele trebuie, conform recomandărilor OSHA (Occupational Safety and Health Administration) să asigure anual pregătirea personalului și să monitorizeze complianța la precauțiile universale pentru a proteja lucrătorii în domeniul sanitar de patogenii sanguini, inclusiv virusul imunodeficienței umane (HIV) și virusurile hepatitice B și C. În esență, aceste precauții necesită mănuși, halat, mască și/sau protecție oculară variind cu probabilitatea de contact sau împroșcare cu sânge sau *orice* alt fluid corporal potențial contaminat. Unele spitale folosesc protocoale de recomandări suplimentare pentru mamele infectate și nou-născuții lor, precum și precauții privind rezistența la antibiotice pentru pacienții colonizați sau infectați cu tulpini problematice.

PROBLEME EPIDEMICE Izbucnirile epidemice sunt totdeauna știri importante, dar probabil reprezintă mai puțin de 5% din infecțiile nosocomiale. Investigarea și controlul epidemiilor în spital necesită ca personalul de control al infecțiilor să formuleze o definire a cazului, să confirme că epidemia există cu adevărat (deoarece multe epidemii aparente sunt de fapt pseudo-izbucniri datorate supravegherii sau a artefactelor de laborator), să efectueze o revizuire a practicilor de asepsie și a folosirii dezinfectantelor, să evalueze dimensiunile epidemiei, să realizeze o anchetă epidemiologică pentru a determina modurile de transmisie, să lucreze îndeaproape cu microbiologii pentru a realiza culturi din surse comune sau de la personalul purtător, în funcție de tipul agentului izolat și să întărească supravegherea pentru a evalua efectul măsurilor de control. Măsurile de control includ în general întărirea precoce a practicilor aseptice de rutină, căutând în același timp cauzele ce ar fi putut determina epidemia, asigurând o izolare potrivită a cazurilor (și instituind izolarea cohortelor și a asistentelor dacă e cazul), precum și efectuarea de controale ulterioare pe baza descoperirilor din cursul investigațiilor. Urmează exemple ale unor asemenea probleme epidemiologice potențiale.

Varicela Când personalul sanitar este expus la varicelă în comunitate sau prin contactul cu pacienți cu o infecție inițial nerecunoscută sau cei care lucrează în cele 24 de ore înainte de dezvoltarea bolii, specialiștii în controlul infecțiilor instituie o investigație privind expunerea la varicelă și un plan de control. În acest plan sunt obținute numele pacienților

și ale personalului expus; sunt revizuite antecedentele medicale și, dacă e necesar, se recomandă teste serologice pentru imunitate; medicii sunt anunțați asupra pacienților susceptibili expuși; se administrează profilactic imunoglobuline varicelo-zosteriene și/sau se instituie un tratament precoce cu acyclovir (unde e necesar) și se acordă concediu angajaților susceptibili expuși, pe perioada de risc a bolii. Vaccinul antivaricelă recent aprobat, ar trebui să scadă marcat riscul infecției pentru angajații susceptibili.

Tuberculoza Creșterea din nou a tuberculozei pulmonare în SUA, începând din 1987 și o serie de izbucniri nosocomiale a infecției cu tulpini pluri-rezistente la medicamente, în special la pacienții cu SIDA și la personalul medical care-i îngrijește, a dus la reevaluarea controlului tuberculozei. Măsurile importante de control includ recunoașterea promptă, izolarea rapidă și tratarea cazurilor, recunoașterea unor prezentări atipice (de ex. infiltrate ale lobului inferior fără cavitație); folosirea presiunii negative 100% pentru evacuare, camere de izolare individuală cu uși închise și șase reînnoiri ale aerului pe oră, folosirea de măști faciale (aprobate de Institutul Național pentru Securitate Profesională și Sănătate) de către personalul medical ce intră în camerele de izolare; posibila folosire a unităților de filtru HEPA (high-efficiency particulate air – cu eficiență crescută pentru particulele din aer) și/sau lumină ultravioletă pentru dezinfectarea aerului, când alte metode de control nu sunt fezabile sau de încredere și teste intradermice de urmărire a personalului susceptibil care a fost expus la pacienți infecțioși, înainte de izolare.

Streptococii de grup A Potențialul epidemiilor pentru streptococii de grup A ar trebui suspectat când apare chiar un singur caz de infecție nosocomială. Majoritatea epidemiilor implică plăgi chirurgicale și sunt datorate prezenței unui purtător asimptomatic în sala de operație. Investigațiile pot fi derutate de localizări extra-faringiene ale bacteriilor, cum ar fi rectul și vaginul. Personalul sanitar care a fost depistat ca vector al transmiterii nosocomiale a streptococilor de grup A trebuie îndepărtat din proximitatea pacienților și nu i se va permite reluarea lucrului până când starea de purtător nu a fost îndepărtată prin terapie antimicrobiană.

Aspergillus Sporii de *Aspergillus* sunt frecvenți în mediu, în special pe suprafețele cu praf. Când plăcile plafonului spitalului sunt îndepărtate pentru a se ajunge la cablurile electrice sau la canalizare sau când suprafețe cu praf sunt deranjate în timpul renovării spitalului, sporii devin aerogeni. Inhalarea sporilor de către pacienții imunodeprimați (în special de către neutropenici) determină apariția riscului ca pacienții să dezvolte infecții pulmonare și/sau ale sinusurilor paranazale și aspergiloză diseminată. Supravegherea de rutină a pacienților neutropenici pentru infecții cu fungi filamentoși, cum ar fi *Aspergillus* și *Fusarium*, ajută spitalele să determine dacă există o încărcare nejustificat de mare a mediului cu aceste microorganisme. Pentru a scădea riscul, spitalele ar trebui să inspecteze și să decontamineze echipamentul de aerisire după un program de rutină, să revizuiască toate renovările planificate ale spitalului cu participarea specialiștilor în controlul infecțiilor și să construiască consecutiv bariere potrivite, să scoată pacienții imunodeprimați din zonele unde se renovează și să ia în considerare folosirea filtrelor HEPA pentru aprovizionarea cu aer a camerelor pacienților imunodeprimați.

Legionella Cazurile sporadice și epidemice de pneumonie nosocomială cu *Legionella* sunt cel mai frecvent datorate contaminării apei potabile sau a sistemelor de aerisire și afectează în special pacienții imunodeprimați, în particular pe cei ce primesc glucocorticoizi. Riscul variază mult între regiunile geografice și într-o regiune dată, depinzând de extinderea contaminării apei calde a spitalului, de prezența sau absența populațiilor de pacienți cu risc crescut și de practicile specifice ale spitalului (de ex. folosirea nepotrivită a apei nesterile în echipamentul de terapie respiratorie). Ar trebui efectuată supravegherea bazată pe examene de laborator pentru *Legionella* nosocomială, iar diagnosticul ar trebui luat în considerare mai frecvent decât este acum. Dacă sunt detectate cazuri, ar trebui făcute culturi din mediu (de ex. sedimente din rezervoarele de apă caldă, capete de duș, robinete). Dacă pe culturi crește *Legionella* și există o concordanță între cele obținute din mediu și cele din produsele biologice, ar trebui luate măsuri de eradicare (capitolul 153). O abordare alternativă este de a efectua culturi periodice din rezervoarele de apă sau din apa furnizată saloanelor de bolnavi cu risc crescut. Dacă se evidențiază *Legionella*, trebuie făcut un efort concertat de a realiza culturi pentru *Legionella* de la toți pacienții cu pneumonie nosocomială.

Bacterii rezistente la antibiotice Apariția rezistenței la antibiotice începe cu selecția darwiniană a mutațiilor cromozomiale bacteriene, răspândirea rezistenței dobândite mediate plasmidic și/sau prin transpozoni printre speciile bacteriene și/sau (re)internarea pacienților infectați cronic cu bacterii rezistente. După introducerea tulpinilor rezistente, diseminarea se produce prin infecție încrucișată pe mâinile nespălate ale personalului medical sau, ocazional, prin purtători din cadrul personalului și/sau prin contaminarea mediului. Controlul epidemiilor depinde de o supraveghere de laborator atentă pentru a permite depistarea precoce a problemelor, de întărirea metodelor aseptice de rutină (de ex. spălatul mâinilor), de aplicarea metodelor de protecție pentru toți pacienții infectați și/sau colonizați, de folosirea culturilor de supraveghere a pacienților pentru a stabili mai corect extinderea colonizării lor și de investigațiile epidemiologice periodice, când crește rata de infectare. Personalul colonizat care este implicat în transmiterea nosocomială și pacienții care constituie o amenințare pot fi decontaminați; de exemplu colonizarea cu *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină poate fi controlată cu antibiotice orale cum ar fi trimetoprim-sulfametoxazol și rifampicină și cu agenți topici, cum ar fi hexaclorafen sau clorhexidin și mupirocina. În câteva secții de terapie intensivă a fost folosită cu succes decontaminarea selectivă ca o măsură de control de urgență pentru evitarea unor izbucniri ale infecțiilor datorate bacililor gram-negativi.

Cea mai recentă problemă de rezistență bacteriană în spitalele calamitate este apariția enterococilor rezistenți la vancomicină (ERV). Inițial o problemă a secțiilor de terapie intensivă, ERV s-au răspândit acum în secțiile generale în multe spitale. ERV sunt deosebit de dificili din cauza unui substanțial efect „iceberg“ (de ex., faptul că pentru fiecare individ cu infecție clinică, există mulți alți pacienți colonizați), datorită prezenței colonizării atât gastrointestinale cât și cutanate (reflectând contaminarea fecală pe tegumentele pacienților bolnavi spitalizați) și tendinței acestor microorganisme de a contamina mediul pacientului care poate crește riscul infecției încrucișate. Controlul ERV necesită o atenție strictă a personalului la spălarea mâinilor, la folosirea concertată a măsurilor de protecție în cazul pacienților cunoscuți a fi colonizați sau infectați și la igienizarea minuțioasă a camerelor acestor pacienți.

Deoarece la baza multor probleme de rezistență bacteriană stă folosirea excesivă a antibioticelor cu spectru larg, planurile de control ale antibioticelor (tabelul 138-2) trebuie să fie considerate o piatră de temelie a eforturilor de control al rezistenței. Cu toate că eficacitatea măsurilor de control a medicamentelor în reducerea ratei rezistenței la antimicrobiene nu a fost dovedită în studiile prospective controlate, se pare că ar fi profitabilă restrângerea folosirii unor agenți particulari la indicațiile limitate descrise pentru ei sau schimbarea modului de utilizare a claselor de antibiotice pentru a limita presiunea selectivă asupra florei nosocomiale. Exemple oportune includ înlocuirea vancomicinei orale cu metronidazolul pentru tratamentul diareei date de *C. difficile*, eliminarea vancomicinei p.o. din regimurile profilactice administrate pacienților neutro-

Elementele unui program de control al antibioticelor

- Analiza agenților antimicrobieni și selectarea unui formular de bază.
- Stabilirea normelor profilactice, empirice și terapeutice.
- Restrângerea folosirii agenților care au indicații speciale, limitate, determină o toxicitate excesivă sau sunt scumpe.
- Comunicarea agenților limitați pentru folosire în circumstanțe predestinate sau după aprobarea probabilă.
- Garantarea faptului că antibioticele din rețete sunt identice cu cele care au fost folosite de laboratorul de microbiologie pentru testele de sensibilitate.
- Monitorizarea modelelor de sensibilitate la antibiotice și curentelor privind folosirea antibioticelor, furnizând răspunsuri regulate corpului medical.
- Verificarea folosirii antibioticelor specifice.
- Conducerea continuă a programelor educaționale.
- Reglarea eforturilor promoționale ale companiilor farmaceutice în spital.

SURSĂ: După JP Flaherty, RA Weinstein, Infect Control Horp Epidemial 17:236, 1996

penici și eliminarea folosirii empirice a vancomicinei parenterale pentru tratamentul febrei la pacienții neutropenici.

PROBLEME MEDICALE ALE ANGAJAȚILOR Serviciul medical al angajaților (SMA) dintr-o instituție este o componentă esențială a eforturilor sale de control al infecțiilor. Noii angajați ar trebui evaluați în cadrul SMA, unde se poate lua o anamneză despre bolile contagioase; poate fi stabilită prezența imunității la un număr de boli, cum ar fi hepatita B, varicela, rujeola, rubeola; pot fi efectuate imunizările pentru hepatita B, rujeolă și rubeolă în funcție de necesități și poate fi efectuată și imunizarea anuală pentru gripă; se poate face un test de bază IDR la PPD (purified protein derivative of tuberculin – derivat proteic purificat de tubuculină); se poate începe un program de educație despre responsabilitatea personală privind controlul infecțiilor. Evaluarea angajaților ar trebui codificată pentru a se conforma cerințelor agențiilor de acreditare și control; de exemplu CDC recomandă cel puțin un IDR la PPD anual pentru personalul medical susceptibil iar OSHA cere ca angajații care pot fi expuși la sânge sau fluide ce conțin sânge fie să primească vaccinare gratuită pentru hepatita B, fie să semneze un formular specific de refuz.

SMA trebuie să aibă protocoale care să se ocupe de angajații care au fost expuși la boli contagioase. O nouă problemă este consilierea, tratarea și urmărirea personalului după expunere percutană sau mucoasă la sângele pacienților infectați cu HIV sau virusul hepatitei C. Datele disponibile indică faptul că profilaxia cu zidovudină post-expunere HIV este benefică. Sunt necesare de asemenea protocoale pentru relațiile cu personalul medical cu boli infecțioase comune cum ar fi varicela, infecții cu streptococi de grup A, infecții respiratorii și diaree infecțioasă și pentru angajații care au probleme de sănătate mai puțin frecvente dar care sunt foarte vizibile, cum ar fi hepatita cronică B sau C sau infecție HIV, pentru care normele de control ale expunerii au fost date publicate de CDC și de Societatea Americană pentru epidemiologia îngrijirii medicale.

BIBLIOGRAFIE

BENNETT JV, BRACHMAN PS (eds): *Hospital Infections*, 4th ed. Boston, Little, Brown, 1996

CENTERS FOR DISEASE CONTROL: Report of the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System: Nosocomial infection rates for interhospital comparison: Limitations and possible solutions. Infect Control Hosp Epidemiol 12:609, 1991

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Draft guideline for isolation precautions in hospitals. Part I. Evolution of isolation precautions. Part II. Recommendations for isolation precautions in hospitals. Fed Regist 59:55552, 1994

GOLDMANN DA et al: Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals– A challenge to hospital leadership. JAMA 275:234, 1996

MARTONE WJ, GARNER JS (eds): Proceedings of the Third Decennial International Conference on Nosocomial Infections. Am J Med 91(Suppl 3B):1S, 1991

MAYHALL CG (ed): *Hospital Epidemiology and Infection Control*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995

SECȚIUNEA 4

AFECȚIUNI BACTERIENE: CONSIDERAȚII GENERALE

139 MECANISMELE MOLECULARE ALE PATOGENEZEI BACTERIENE

Gerald B. Pier

Ultimul deceniu a cunoscut o explozie a informațiilor despre moleculele bacteriene și ale gazdei care contribuie la procesul infecțios și al bolii. Aceste procese sunt considerate de mulți că se produc în trei stadii: (1) penetrarea bacteriană și colonizarea gazdei; (2) invazia bacteriană și multiplicarea în țesuturile gazdei odată cu elaborarea de substanțe toxice; (3) răspunsul gazdei. Aceste trei stadii reflectă concepțiile cele mai tradiționale ale *infecției* (prezența bacteriei în gazdă) și ale *bolii* (reacția la infecție) – termeni care pot fi frecvent interschimbați. Patogeneza bacteriană este o măsură a capacității microorganismului de a cauza boala și depinde de o mulțime de factori patogenici sau de virulență elaborați de bacterii. Acești factori de virulență pot fi clasificați în două grupe: cei care promovează colonizarea și infecția bacteriană (de obicei molecule de suprafață) și cei care determină boala (frecvent, dar nu exclusiv, toxine secretate sau metaboliți toxici). În plus, răspunsul inflamator al gazdei la infecție poate contribui mult la boala observată și la semnele și simptomele clinice așteptate. Cunoașterea arhitecturii moleculare a suprafeței bacteriene (figura 139-1), interacțiunea acesteia cu gazda și răspunsul gazdei sunt esențiale pentru înțelegerea procesului de bază al infecției și al bolii.

STRUCTURA PERETELUI CELULAR AL BACTERIILOR GRAM-POZITIVE ȘI GRAM-NEGATIVE

BACTERII GRAM-POZITIVE Bacteriile gram-pozitive au o membrană citoplasmatică lipidică bistratificată tipică, înconjurată de un perete celular rigid ce dă bacteriilor forma caracteristică, le diferențiază de celulele eucariote și le permite să supraviețuiască în medii osmotice nefavorabile. Peretele celular este compus în principal din peptidoglicani, un polimer al N-acetilglucozaminei și eterul lactic al acesteia, acidul N-acetilmuramic, cu lanțuri peptidice laterale legate covalent de grupul lactil. Lanțurile peptidice constau din aminoacizi D și L alternanți și sunt, de obicei, legate între ele printr-o punte de pentaglicină ce leagă o D-alanină terminală a unei peptide cu penultima L-lisină a unei peptide din lanțul alăturat.

Au fost descrise şi variaţii ale acestei structuri de bază la unele genuri bacteriene.

În plus, peretele celular al bacteriilor gram-pozitive conţine acizi teichoici, polimeri de ribitol sau glicerol – legaţi prin grupări fosfat – care pot avea compuşi adiţionali legaţi de grupuri laterale disponibile. Aceşti acizi sunt ancoraţi prin lanţuri lipidice de membrana citoplasmatică dând naştere acizilor lipoteicoici. Substituenţii diferiţi ai acizilor teicoici sunt frecvent responsabili de proprietăţile biologice şi imunologice asociate cu boala datorată bacteriilor patogene gram-pozitive.

Majoritatea bacteriilor gram-pozitive patogene au structuri adiţionale extracelulare. Acestea includ polizaharide de suprafaţă (cum ar fi antigenele de grup ale streptococilor), polizaharide capsulare, precum şi proteine de suprafaţă şi capsule polipeptidice, necesare pentru supravieţuirea în mediul sangvin şi utile pentru clasificarea epidemiologică.

BACTERII GRAM-NEGATIVE Pe lângă membrana citoplasmatică şi stratul peptidoglicanic similar, dar mai subţire decât cel a bacteriilor gram-pozitive, bacteriile gram-negative sunt caracterizate printr-o membrană externă care este legată covalent de tetrapeptidele stratului peptidoglicanic prin intermediul unei lipoproteine; această proteină conţine de asemenea, un substituent lipidic special aflat pe cisteina terminală, care fixează ferm lipoproteina de membrana externă. Suprafaţa externă a membranei externe conţine constituentul lipopolizaharidic (LPZ), iar în această membrană sunt fixate proteine speciale care au funcţii importante, incluzând menţinerea integrităţii membranei externe, rolul de barieră selectivă pentru difuzia moleculelor spre celulă, cel de receptori pentru bacteriofagi şi de legare a sideroforelor ce colectează fierul pentru a-l transporta în celula bacteriană.

Lipopolizaharidele LPZ sunt constituite din lipidul A şi o polizaharidă. Lipidul A este constituit din coloane relativ constante (schelet) de di-N-acetilglucozamină legate β1→6 şi are grupuri fosfat pe atomii de carbon 1 redus şi 4' neredus. Grupurile hidroxil şi amino de la diverşi atomi de carbon sunt esterificate cu acizi graşi de lungimi variabile. Lipidul A posedă probabil majoritatea proprietăţilor biologice importante asociate cu LPZ sau endotoxinele. La carbonul 6' este ataşat miezul polizaharidic interior, care în general, dar nu tot timpul, este compus dintr-un di- sau trizaharid al 2-ceto-3-dezoxioctonat (KDO). Substituenţii zaharici adiţionali sunt legaţi de miezul interior, formând miezul complet, care este oarecum acelaşi la patogenii gram-negativi înrudiţi. De miezul complet al LPZ caracteristice coloniilor netede sunt ataşate lanţurile laterale polizaharidice O, care, când sunt prezente, conferă variabilitate serologică diferitelor suşe ale unei specii şi protejează celula de proteinele gazdei, cum ar fi componenţii litici ai complementului. Polizaharidele O pot fi compuse dintr-o varietate de monozaharide, de la pentozele şi hexozele comune la zaharurile mai complexe şi adesea unice. Aceste zaharide pot fi substituite de o varietate de componenţi, cum ar fi catenele laterale formil, acetil şi hidroxi-butiril, aminoacizi sau peptide şi grupuri fosfat. Acest nivel înalt de variabilitate chimică pare a fi cheia patogenezei bacteriene, prin faptul că permite suşelor variate de microorganisme patogene să evite apărarea gazdei.

Pilii Pilii sau fimbriile se extind prin membrana externă în mediul extern. Ei sunt văzuţi la microscopia electronică ca filamente asemănătoare cu firele de păr, care pot fi localizate doar la un capăt al microorganismului (pil polar) sau distribuite în mod egal pe suprafaţă, în număr de până la câteva sute pe

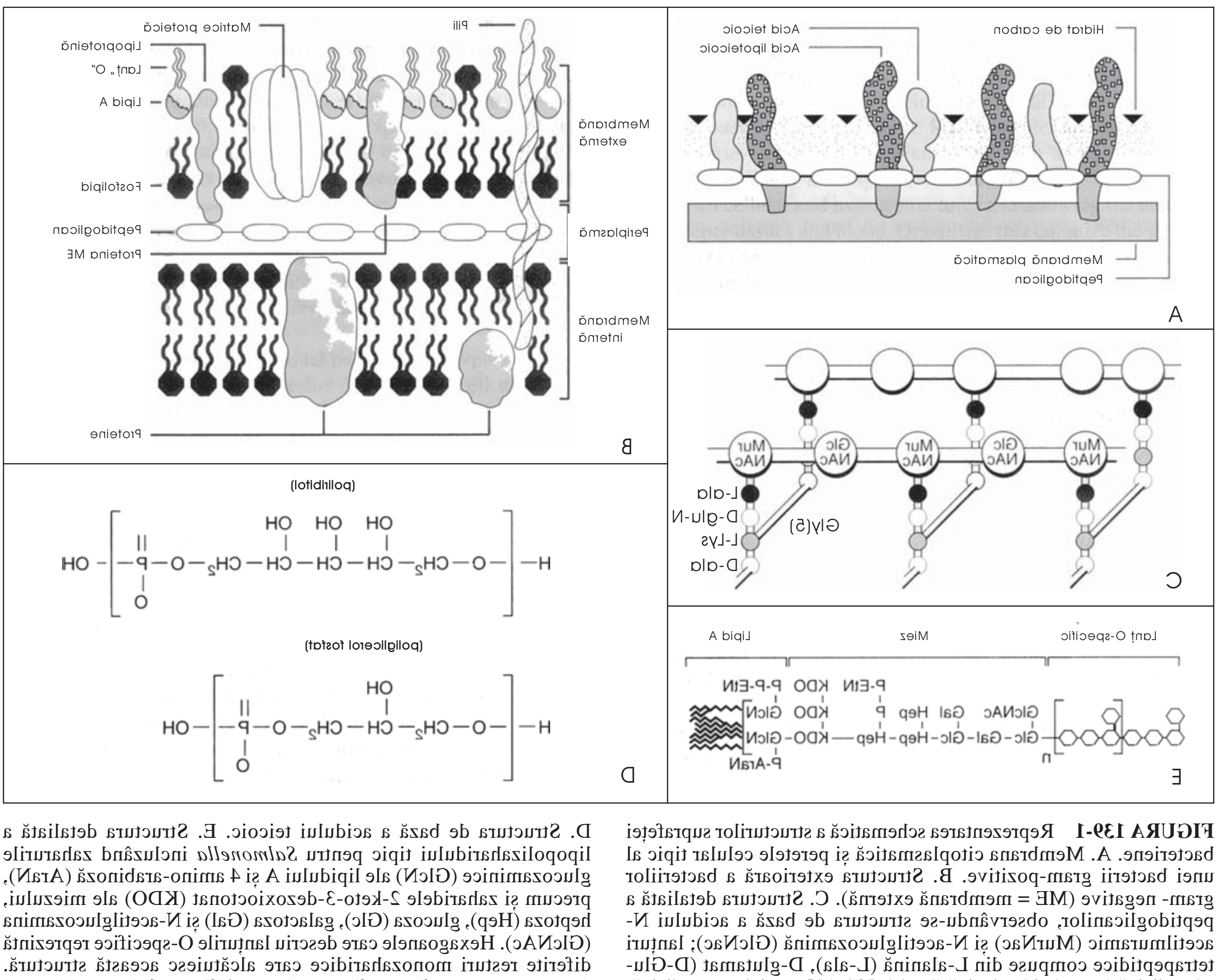


FIGURA 139-1 Reprezentarea schematică a structurilor suprafeţei bacteriene. A. Membrana citoplasmatică şi peretele celular tipic al unei bacterii gram-pozitive. B. Structura exterioară a bacteriilor gram- negative (ME = membrană externă). C. Structura detaliată a peptidoglicanilor, observându-se structura de bază a acidului N-acetilmuramic (MurNac) şi N-acetilglucozamină (GlcNac); lanţuri tetrapeptidice compuse din L-alanină (L-ala), D-glutamat (D-Glu-N), L-lizină (L-Lys) şi D-alanină (D-ala); [Gly(5)] punţi de pentaglicină; D. Structura de bază a acidului teicoic. E. Structura detaliată a lipopolizaharidului tipic pentru *Salmonella* incluzând zaharurile glucozaminice (GlcN) ale lipidului A şi 4 amino-arabinoză (AraN), precum şi zaharidele 2-keto-3-dezoxioctonat (KDO) ale miezului, heptoza (Hep), glucoza (Glc), galactoza (Gal) şi N-acetilglucozamina (GlcNAc). Hexagoanele care descriu lanţurile O-specifice reprezintă diferite resturi monozaharidice care alcătuiesc această structură. (*Reprezentare grafică realizată prin amabilitatea lui T.J. DiCesare*)

o celulă. O celulă individuală poate avea pili diferiţi cu funcţii variate. Majoritatea pililor constau dintr-o proteină majoră pilară cu o greutate moleculară de 17.000-30.000 care polimerizează pentru a forma pilul. Unii pili, cum sunt pilii de fixare ai *Escherichiei coli*, care au la bază structura gal-gal, au proteine adiţionale localizate la extremităţile lor, esenţiale din punct de vedere funcţional. Funcţia majoră atribuită pililor este medierea legării bacteriei de ţesuturile gazdei.

Flagelii Flagelii sunt apendici lungi ataşaţi la unul sau ambele capete ale celulei bacteriene (flageli polari) sau distribuiţi pe toată suprafaţa celulară (flageli peritrichi). Flagelii, ca şi pilii, sunt compuşi dintr-o proteină de bază polimerizată sau agregată. În flageli, subunităţile proteice formează o structură elicoidală strânsă şi prezintă variabilitate serologică la specii diferite. Spirochetele, cum ar fi *Treponema pallidum* şi *Borrelia burgdorferi*, au filamente axiale similare flagelilor ce trec prin axul central celular şi înoată prin rotaţia în jurul acestor filamente. Unele bacterii se pot mişca prin alunecare pe o suprafaţă în absenţa unor structuri mobile evidente.

STADIUL INIŢIAL AL INFECŢIEI BACTERIENE: COLONIZAREA SUPRAFEŢEI GAZDĂ

Majoritatea patogenilor bacterieni pătrund iniţial în gazdă printr-o suprafaţă mucoasă a tractului respirator, ocular, gastrointestinal sau genito-urinar. Tegumentul poate fi un loc important de colonizare bacteriană (în special pentru stafilococi), iar inocularea directă a patogenilor în gazdă este întotdeauna un factor de risc pentru bolile ulterioare. Colonizarea cu succes necesită de obicei aderenţă bacteriană la suprafaţa mucoasei. Capacitatea de aderare este oferită cel mai frecvent de pili, polizaharidele capsulare şi de acizii lipoteicoici de pe suprafaţa celulară, deşi orice structură de suprafaţă este capabilă să medieze aderenţa cu ţesuturile gazdă. Ţintele de la nivelul gazdei implicate în aderenţa bacteriilor sunt fie celulele epiteliale care îmbracă tracturile mucoase, fie chiar pătura mucoasă. În acest din urmă caz, bacteria trebuie să evite abilitatea normală a gazdei de a elimina celulele inclavate în mucus. Acest fenomen se pare că se produce în situaţii ca diskinezia ciliară în tractul respirator sau colonizarea cronică cu *Pseudomonas aeruginosa* a tractului respirator la persoanele cu fibroză chistică.

Se pare acum că o celulă bacteriană individuală poate exprima adezine multiple, frecvent variabile serologic, şi că celula foloseşte adezine diferite în diverse stadii ale colonizării. De exemplu, majoritatea suşelor de *E. coli* exprimă pili de tip 1, a căror fixare de ţesuturile gazdă este inhibată de D-manoză. Aceşti pili se pare că ajută microorganismul să adere de mucus. Suşe de *E. coli* ce cauzează pielonefrită exprimă o adezină diferită, pilul Pap sau P, care mediază legarea de resturile digalactozice ale globozidelor caracteristice grupelor sanguine umane P. Aderenţa este datorată aici componentelor minore ale proteinelor pililor care se găsesc numai în vârf. Într-un studiu recent, o tulpină mutantă de *E. coli*, căreia îi lipseşte proteina din vârful pilului (datorită mutaţiei unei singure perechi de baze din gena papG) care mediază legarea bacteriei la ţesutul renal, nu reuşeşte să determine pielonefrită la maimuţele cynomolgus, dar provoacă infecţii ale vezicii urinare. Tulpinile de *E. coli* ce produc boli diareice, exprimă receptori pentru enterocitele intestinului subţire, împreună cu alţi receptori, denumiţi *factori de colonizare*. Aceşti receptori includ fimbriile S şi G şi o familie de adezine care se leagă de factorul de reglare a complementului numit *factorul de accelerare a descompunerii*, o proteină care exprimă, de asemenea, antigenul uman de grup sanguin Dr.

Un tip comun de pil la speciile de *Neisseria*, *Moraxella*, *V. cholerae* şi *P. aeruginosa*, pare să fie implicat în aderenţa acestor microorganisme la suprafeţele ţintă. Aceşti pili tind să aibă o regiune relativ constantă amino-terminală şi o regiune carboxiterminală mai variabilă. Pentru unele specii ca *Neisseria gonorrhoeae* şi *Neisseria meningitidis*, pilii sunt esenţiali pentru ataşarea de celulele epiteliale mucoase; o lucrare recentă arată că principala subunitate a pilului de *Neisseria* conţine, de asemenea, o componentă minoră – proteina PilC – care este esenţială pentru legarea bacteriei la ţesutul gazdă. Pentru alte specii, ca *P. aeruginosa*, pilii mediază doar aderarea la unele celule epiteliale. Celulele de *V. cholerae* par să folosească două tipuri diferite de pili pentru colonizarea intestinului. Intervenţia în acest stadiu de colonizare pare să fie o strategie antibacteriană eficientă, pe când încercările de a preveni boala umană prin vaccinuri bazate pe pili nu au avut un succes prea mare până acum. Deşi se pretinde că diareea datorată bacteriei *E. coli* la porci, viţei şi miei a fost prevenită prin imunizarea anti-pili, această tentativă nu a fost validată într-un studiu clinic, iar testarea recentă a unui vaccin cu pili gonococici la oameni nu a demonstrat eficienţa acestuia. Variabilitatea serologică a pililor este un obstacol în calea acestei abordări.

Alte structuri bacteriene implicate în aderenţa la ţesuturile gazdă includ proteinele specifice găsite la stafilococii ce se leagă de proteinele umane, cum sunt fibrina, fibronectina, laminina şi colagenul şi au fost numite MSCRAMM (microbian surface components recognizing adhesive matrix molecules – componentele suprafeţei microbiene care recunosc moleculele matricei de adeziune). Aceste structuri bacteriene probabil promovează colonizarea normală a narinelor şi a pielii. Fibronectina pare să fie un receptor frecvent folosit de diferiţi agenţi patogeni; o secvenţă specifică – Arg-Gly-Asp sau RGD – este esenţială pentru fixare. Acizii lipoteicoici de suprafaţă favorizează aderenţa streptococilor de suprafeţele mucoase. Capsulele de exopolizaharide mucoide sau alginat ale *P. aeruginosa* ajută la legarea tulpinilor mucoide de mucinele respiratorii. Stafilococii coagulazo-negativi au apărut ca patogeni importanţi prin abilitatea lor de a coloniza dispozitivele protetice şi cateterele frecvent folosite în îngrijirile medicale; polizaharidele capsulare de suprafaţă ale acestor microorganisme ajută la fixarea de materialele protetice.

INVADAREA ŢESUTURILOR ŞI TROPISMUL TISULAR

INVADAREA ŢESUTURILOR Bacteriile pot invada straturi mai profunde ale ţesuturilor mucoase prin captarea intracelulară de către celulele epiteliale sau prin traversarea joncţiunilor celulelor epiteliale. La suşele virulente de *Shigella* şi *E. coli* invazive, proteinele membranei externe sunt esenţiale pentru invazia celulelor epiteliale şi multiplicarea bacteriană. Stafilococii şi streptococii elaborează o varietate de enzime extracelulare, cum ar fi hialuronidaza, lipaza, nucleaza şi hemolizinele, care sunt probabil importante în penetrarea structurilor celulelor şi a matricei şi permit accesul bacteriilor în ţesuturile profunde şi sânge. Microorganismele ce colonizează tractul gastro-intestinal pot traversa frecvent mucoasa pentru a ajunge în sânge şi, în condiţiile în care apărarea gazdei este inadecvată, pot provoca bacteriemie. *Yersinia enterocolitica* poate invada mucoasa prin activitatea proteinei de invaziune. Unele bacterii (de ex. *Brucella*) pot fi transportate la distanţă faţă de localizarea lor iniţială la nivelul mucoasei de către celulele fagocitare (de ex. leucocitele polimorfonucleare sau PMN) care le captează, dar nu le pot ucide. Cu toate acestea, s-a arătat că însămânţarea celulelor epiteliale viabile cu bacterii legate şi ingerate poate proteja ţesuturi ca cele al vezicii urinare de infecţia bacteriană.

Unii agenţi patogeni importanţi produc boala fără invazia suplimentară a ţesuturilor gazdă; printre aceştia se numără *Bordetella pertussis*, *V. cholerae*, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Mycobacterium*

tuberculosis și *Mycobacterium leprae*. Alți agenți patogeni pot produce atât boală locală (cum ar fi faringita și epiglotita, ulcerații tegumentare sau diaree), cât și boală datorită invaziei tisulare. Unii agenți patogeni necesită o breșă în țesuturile gazdă pentru a produce o infecție mai profundă; un exemplu al acestei situații este peritonita dată de *Bacteroides fragilis* sau de alte microorganisme intestinale după perforarea apendicelui sau după un traumatism intestinal. În asemenea cazuri, factorii bacterieni nu sunt esențiali pentru invazie.

TROPISMUL TISULAR Tendința unor anumite bacterii de a determina boala prin infectarea unor țesuturi specifice a fost cunoscută încă din perioada de început a bacteriologiei, dar baza moleculară a acesteia este mult mai puțin înțeleasă decât tropismul tisular al virusilor. Prin analogie, se poate aștepta ca interacțiunea receptor-ligand să stea la baza tropismului tisular al bacteriilor, iar unele dovezi din studiile infecțiilor gastro-intestinale sprijină această posibilitate. Totuși, nu există nici o explicație unanim acceptată pentru faptul că *N. gonorrhoeae* colonizează și infectează tractul genital uman, în timp ce speciile strâns înrudite de *N. meningitidis* colonizează în special orofaringele uman. *N. gonorrhoeae* poate folosi sialiltransferaza din țesuturile gazdă pentru a adăuga acidul N-acetil neuraminic (acidul sialic) la lanțul lateral O al LPZ, iar această modificare pare să confere microorganismului rezistență la apărarea gazdei. Nu se știe dacă această enzimă este prezentă într-o formă sau cantitate anume în tractul genital uman. Bacteriile cu zaharuri ale acidului sialic în capsula lor, cum ar fi *N. meningitidis*, *E. coli* K1 și streptococii de grup B, au o predilecție pentru a produce meningite, dar această generalizare are multe excepții. De exemplu, toate cele 6 serotipuri recunoscute de streptococi de grup B conțin acid sialic în capsulele lor, dar numai unul din aceste serotipuri (tipul III) este responsabil pentru majoritatea cazurilor de meningită datorate infecțiilor cu acest microorganism. În plus, atât *Haemophilus influenzae*, cât și pneumococii pot produce ușor meningită, iar aceste microorganisme nu au acid sialic în capsulele lor.

COMPONENTELE PROCESULUI PATOLOGIC

Boala este un fenomen complex care rezultă din colonizarea, invazia și elaborarea de toxine de către bacterii și răspunsul gazdei la aceste evenimente. Elaborarea de toxine este unul din cele mai bine caracterizate mecanisme moleculare ale patogenezei bacteriene, în timp ce majoritatea factorilor gazdei, cum ar fi interleukina (IL) 1 și IL-6, factorul α de necroză tumorală (TNFα), chininele, proteinele inflamatorii și produșii activării complementului, precum și mediatorii rezultați din metabolizarea acidului arahidonic (leucotrienele) și degranularea celulară (histaminele) contribuie rapid la severitatea bolii.

TOXINELE Printre primele boli provocate de infecția bacteriană, a căror patogenie a fost înțeleasă, au fost cele datorate microorganismelor ce eliberează toxine. Toxinele difterice, botulinice și tetanice sunt responsabile de boala asociată cu infecții locale datorate respectiv *C. diphtheriae*, *C. botulinum* și *C. tetani*. Enterotoxinele produse de *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Staphilococcus* și *V. cholerae* contribuie la boala diareică cauzată de aceste microorganisme. Stafilococii, streptococii, *P. aeruginosa* și *Bordetella* elaborează o varietate de toxine care produc sau contribuie la boală, incluzând toxina sindromului de șoc toxic 1 (TSST-1), toxina eritrogenă, exotoxina A și toxina pertussis. Un număr de toxine (de ex., toxina holerică, toxina difterică, toxina pertussis, toxina termolabilă a *E. coli* și exotoxina *P. aeruginosa*), au activitate adenozin-difosfat (ADP)-ribozil transferazică, prin care toxinele catalizează enzimatic transferul porțiunii ADP-ribozil a nicotinamid adenin difosfatului către proteinele țintă inactivându-le. Enterotoxinele stafilococice, TSST-1 și exotoxinele piogene streptococice sunt cunoscute ca „superantigene", deoarece stimulează proliferarea anumitor celule T, fără ca celulele prezentatoare de antigen să fi procesat în prealabil toxina proteică. Parte a acestui proces implică stimularea celulelor prezentatoare de antigen să producă IL-1 și TNFα, care au fost implicate în multe din prezentările clinice ale bolilor, cum ar fi sindromul șocului toxic stafilococic, scarlatina și tot mai recunoscutul sindrom de șoc toxic streptococic.

ENDOTOXINELE Porțiunea lipidică A a lipopolizaharidelor bacteriilor gram-negative are activități biologice potente, care se pare că determină multe din manifestările clinice din sepsisul asociat bacteriilor gram-negative. Acestea includ febra, proteoliza musculară, coagularea intravasculară necontrolată și șocul. Acest efect pare să fie mediat de producerea de către celulele mononucleare a IL-1, TNFα și probabil IL-6. Aceste molecule prezintă o activitate hipertermică importantă prin efecte la nivelul hipotalamusului, cresc permeabilitatea vasculară, alterează activitatea celulelor endoteliale și induc în aceste celule o activitate procoagulantă. Din păcate, până acum, cele mai multe strategii care vizau neutralizarea efectelor endotoxinelor – incluzând folosirea anticorpilor anti-lipid A și anti-TNF, precum și administrarea antagonistului receptorului IL-1 care blochează legarea IL-1 de receptorul său celular – nu s-au dovedit a fi clinic utile.

INVAZIA BACTERIANĂ Unele boli sunt probabil determinate de prezența bacteriilor în localizări tisulare care în mod normal sunt sterile. Invadarea sângelui de către bacilii gram-negativi dă naștere la septicemie și bacteriemie fără implicarea evidentă a exotoxinelor, cu toate că endotoxinele sunt foarte importante în această situație. Pneumonia pneumococică este în general atribuită creșterii *Streptococcus pneumoniae* în plămân și răspunsului inflamator al gazdei. Boala ce urmează bacteriemiei și invadarea meningelor de către bacterii ce produc meningite, cum ar fi *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *E. coli* K1 și streptococii de grup B, par să fie datorate exclusiv abilității acestor microorganisme de a intra în țesuturi și a se multiplica. Majoritatea distrucțiilor tisulare rezultă aici din dezvoltarea bacteriană și inflamația țesuturilor gazdei.

Dacă microorganismele invadează efectiv țesuturile gazdă (în special sângele), ele trebuie să evite mecanismele de apărare ale gazdei, prin complement și celule fagocitare. Această evitare se realizează cel mai frecvent prin prezența polizaharidelor pe suprafața celulară – fie polizaharide capsulare, fie lanțuri antigenice laterale O lungi caracteristice LPZ netede ale bacteriilor gram-negative. Aceste polizaharide par să funcționeze prin prevenirea activării și/sau depunerii opsoninelor complementului ori prin limitarea accesului celulelor fagocitare cu receptori pentru opsoninele complementului la aceste molecule, când acestea sunt depozitate pe suprafața bacteriană sub învelișul capsular. Un alt mecanism potențial al virulenței bacteriene este abilitatea unor microorganisme de a prezenta capsula aparent ca pe un self-antigen printr-un mecanism de mimetism molecular. De exemplu, capsula de acid polisialic a *N. meningitidis* de grup B este identică chimic cu un oligozaharid găsit în celulele creierului uman. Proteinele M ale streptococilor de grup A par să ofere rezistență la activitatea fagocitară a sângelui. Unele bacterii, cum ar fi *Brucella*, *Yersinia*, *Listeria*, *Francisella* și *Mycobacterium* rezistă distrucției în interiorul celulelor fagocitare. Chiar în absența unei faze bacteriemice evidente (cum ar fi, de exemplu, cea din shigelloză), producerea de LPZ netede este esențială pentru patogeneza bacteriană și boală.

Studii imunochimice ale polizaharidelor capsulare au condus la evaluarea diversității chimice uriașe ce poate rezulta din legarea câtorva monozaharide. De exemplu, trei hexoze diferite se pot asocia în mai mult de 300 de feluri diferite și potențial distincte, în timp ce trei aminoacizi diferiți au numai șase combinații peptidice posibile. Această diversitate imunochimică

poate fi motivul pentru care multe bacterii patogene folosesc polizaharide capsulare pentru a evita apărarea gazdei. Polizaharidele capsulare au fost folosite ca vaccinuri eficiente împotriva meningitei meningococice, a infecţiilor pneumococice şi a celor cu *H. influenzae*, fiind în studiu şi ca vaccinuri împotriva infecţiilor datorate streptococilor de grup B, *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus* şi *Staphylococcus epidermidis*. De fapt, polizaharidele capsulare pot funcţiona ca vaccin împotriva oricărui microorganism ce prezintă o capsulă polizaharidică netoxică, imunogenă. În plus, majoritatea patogenilor încapsulaţi devin virtual nevirulenţi când se întrerupe producerea capsulei prin manipulare genetică; această observaţie întăreşte importanţa acestei structuri în patogeneza bacteriană. Unele bacterii încapsulate îşi pot modifica exprimarea antigenelor capsulare în timpul patogenezei, producând o capsulă când evită apărarea gazdei (de ex. în timpul diseminării sanguine), dar nu şi când aderă pentru a invada o celulă epitelială în timpul colonizării mucoaselor.

RĂSPUNSUL GAZDEI Răspunsul inflamator al gazdei este esenţial pentru întreruperea şi rezoluţia procesului infecţios, dar este adesea responsabil pentru semnele şi simptomele bolii. Infecţia bacteriană promovează o serie complexă de răspunsuri ale gazdei implicând complementul, chinina şi căile de coagulare. Cel mai probabil, recunoaşterea iniţială a patogenilor străini stimulează activarea complementului, iar generarea de molecule cum ar fi C3a şi C5a iniţiază inflamaţia. În consecinţă, au loc modificări în membrana endotelială; receptorii pentru celulele inflamatorii sunt produşi de partea luminală a vaselor sanguine, determinând aceste celule să adere la endoteliu şi să migreze prin peretele vascular la locul infecţiei. Producţia ulterioară de factori cum ar fi IL-1, IL-6 şi TNF duc la febră, proteoliză musculară şi alte efecte menţionate mai sus. Incapacitatea de a omorî sau de a reţine microbul duce de obicei la accentuarea leziunilor, datorate progresiei inflamaţiei şi infecţiei. De exemplu, în multe infecţii cronice, degranularea celulelor inflamatorii ale gazdei poate duce la eliberarea proteazelor, elastazelor, histaminei şi a altor substanţe toxice ale gazdei care pot degrada ţesuturile gazdă. Inflamaţia cronică a oricărui ţesut va duce în cele din urmă la distrugerea acelui ţesut şi la boala clinică, asociată cu pierderea funcţiei organului, cum ar fi sterilitatea în boala inflamatorie pelvină cauzată de infecţia cronică cu *N. gonorrhoeae*.

Natura răspunsului gazdei este frecvent un factor esenţial în tipul patologiei asociate cu o anumită infecţie. Majoritatea patogenilor bacterieni provoacă fie inflamaţie locală, fie sistemică, fie formarea unui granulom sau abces. Inflamaţia locală, după cum s-a arătat mai sus, produce alterări tisulare locale, în timp ce inflamaţia sistemică, cum ar fi cea din timpul sepsisului, poate duce la semne şi simptome de şoc septic. Acesta din urmă poate apărea în cursul infecţiilor atât gram-pozitive, cât şi gram-negative, iar severitatea sa este asociată cu nivelul producţiei de substanţe efectoare de către gazdă, cum ar fi IL-1 şi TNFα. Boala datorată parazitismului celular provocată de infecţia cu bacterii ce produc tuberculoza, bruceloza sau lepra este datorată formării de granuloame rezultate ca urmare a încercărilor gazdei de a încarcera parazitul în interiorul unei leziuni fibrotice înconjurate de celule epiteliale fuzionate, ce formează aşa-numitele celule gigante multinucleate. Nivelele citokinei IL-1α produsă de macrofage poate afecta marcat soarta microbilor intracelulari. Un număr de agenţi patogeni, în special bacteriile anaerobe, stafilococii şi streptococii, provoacă formarea unui abces. S-a demonstrat că polizaharidele bacteriene care conţin atât sarcini negative cât şi pozitive (de ex., un aminoacid liber şi un grup carboxil liber) pot induce abcedarea după inoculare în peritoneul animalelor de laborator. *B. fragilis*, o cauză frecventă a abceselor peritoneale, produce de fapt două polizaharide de suprafaţă capabile să inducă aceste abcese. IL-8 joacă un rol în recrutarea şi activarea PMN în timpul formării abcesului. Rezultatul unei infecţii bacteriene va depinde de echilibrul dintre un răspuns eficace al gazdei, care elimină un agent patogen şi răspunsul inflamator excesiv care este asociat cu o incapacitate de a elimina un patogen şi cu afectare tisulară consecutivă care duce la boală.

BIBLIOGRAFIE

BITTERSUERMANN D: Influence of bacterial polysialic capsules on host defense: Masquerade and mimicry, in *Polysialic Acid*, J Roth et al (eds). Basel, Birkhauser-Verlag, 1993, p 11

BOSLEGO JW et al: Efficacy trial of a parenteral gonococcal pilus vaccine in men.Vaccine 9:154, 1991

DAVIS BD: Bacterial architecture, in *Microbiology*, 4th ed, BD Davis etal (eds). Philadelphia, Lippincott, 1990, p 21

GLAUSER MP et al: Pathogenesis and potential strategies for prevention and treatment of septic shock: An update. Clin Infect Dis 18(Suppl 2):S205, 1994

MEKALANOS JJ: Environmental signals controlling expression of virulence determinants in bacteria. J Bacteriol 174:1, 1992

MELULENI GJ et al: Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* growing in a biofilm in vitro are killed by opsonic antibodies to the mucoid exopolysaccharide capsule but not by antibodies produced during chronic lung infection in cystic fibrosis patients. J Immunol 155:2029, 1995

PATTI JM et al: MSCRAMM-mediated adherence of microorganisms to host tissues. Annu Rev Microbiol 48:585, 1994

ROBERTS JA et al: The Gal(alpha 1-4)Gal-specific tip adhesin of *Escherichia coli* P-fimbriae is needed for pyelonephritis to occur in the normal urinary tract. Proc Natl Acad Sci USA 91:11889, 1994

RUDEL T et al: Neisseria PilC protein identified as type-4 pilus tip-located adhesin. Nature 373:357, 1995

SCHAFER R et al: Superantigens and their role in infectious disease. Adv Pediatr Infect Dis 10:369, 1995

SCHLIEVERT PM et al: Severe invasive group A streptococcal disease: Clinical description and mechanisms of pathogenesis. J Lab Clin Med 127:13, 1996

SOUTHWICK FS, PURICH DL: Intracellular pathogenesis of listeriosis. N Engl J Med 334:770, 1996

STEVENS DL: Streptococcal toxic-shock syndrome. Emerging Infect Dis 1:69, 1995

TZIANABOS AO et al: Structural features of polysaccharides that induce intraabdominal abscesses. Science 262:416, 1993

140 TRATAMENTUL ŞI PROFILAXIA INFECŢIILOR BACTERIENE

Gordon L. Archer, Ronald E. Polk

Dezvoltarea medicamentelor capabile să prevină şi să vindece infecţiile bacteriene este una din contribuţiile majore ale acestui secol la îmbunătăţirea longevităţii şi calităţii vieţii umane. Agenţii antibacterieni sunt printre medicamentele cel mai frecvent prescrise oriunde în lume. Folosite adecvat, aceste medicamente pot salva viaţa. Totuşi, folosirea lor nediscriminată duce la creşterea costurilor îngrijirilor de sănătate, este urmată de o mulţime de efecte secundare şi interacţiuni medicamentoase şi favorizează apariţia rezistenţei bacteriene, făcând inutile medicamente anterior valoroase. Folosirea raţională a agenţilor antimicrobieni depinde de înţelegerea mecanismului lor de acţiune, a farmacocineticii, toxicităţii şi interacţiunilor lor, a strategiilor bacteriene de rezistenţă şi a sensibilităţii bacteriilor in vitro. În plus, factorii ce ţin de pacient, cum ar fi localizarea infecţiei şi statusul imun şi al activităţii excretorii a gazdei, sunt de importanţă majoră pentru deciziile terapeutice optime.

Acest capitol furnizează date specifice necesare pentru a face o alegere în cunoştinţă de cauză a agentului antibacterian. De-a lungul capitolului, termenul de *agent antibacterian* este folosit cu referire la compuşi naturali, sintetici sau semisintetici ce distrug bacteria sau inhibă creşterea acesteia. Termenul de *antibiotic* este rezervat compuşilor produşi de organisme vii.

MECANISME DE ACȚIUNE

Agenții antibacterieni, ca toate medicamentele antimicrobiene, sunt îndreptați împotriva unor ținte speciale ce nu sunt prezente în celulele mamiferelor. Scopul este de a limita toxicitatea pentru gazdă și de a optimiza activitatea chimioterapeutică ce afectează doar microbii invadatori. Mecanismele de acțiune ale agenților antibacterieni ce vor fi prezentați în acest capitol sunt rezumate în tabelul 140-1.

INHIBAREA SINTEZEI PERETELUI CELULAR O diferență majoră între celulele mamiferelor și cele bacteriene este prezența la bacterii a unui perete rigid exterior membranei celulare. Peretele protejează celula bacteriană de ruptura osmotică care s-ar produce datorită faptului că celula este în mod obișnuit cu mult mai hiperosmolară (până la 20 atm) față de mediul gazdei. Structura ce conferă rigiditate peretelui celular și rezistență față de liza osmotică, atât la bacteriile gram-pozitive cât și la cele gram-negative, este un peptidoglican de mari dimensiuni legat covalent, ce înconjoară bacteria ca un sac. La bacteriile gram-pozitive, peptidoglicanul este singurul strat extern al membranei celulare și este gros (20-80 nm); la bacteriile gram-negative, mai există o membrană externă, în afara stratului – foarte subțire (1 nm) – de peptidoglican.

Agenții chimioterapici, care se adresează oricărui stadiu de sinteză, export, asamblare sau legare încrucișată a peptidoglicanilor, duc la inhibarea creșterii bacteriene și, în majoritatea cazurilor, la moartea celulară. Peptidoglicanul este compus din următoarele structuri: (1) coloană formată din două zaharide alternante, N-acetil-glucozamină și acid N-acetil-muramic; (2) un lanț de patru aminoacizi care se întind în jos față de coloană (peptide stem) și (3) o punte peptidică ce leagă încrucișat lanțurile peptidice. Peptidoglicanul este format prin adăugarea de subunități (un zaharid cu cei cinci aminoacizi ai săi atașați) ce sunt asamblate în citoplasmă și transportate prin membrana citoplasmatică la suprafața celulară. Legarea încrucișată ulterioară este efectuată prin clivarea aminoacidului terminal al peptidelor stem. Agenții antibacterieni inhibă sinteza peretelui celular bacterian în câteva moduri, descrise mai jos.

Bacitracina, un antibiotic peptidic ciclic, inhibă conversia în forma sa activă a transportorului lipidic care transferă

Tabelul 140-1

Mecanismele de acțiune și rezistență pentru principalele clase de agenți antibacterieni

Agenți antibacterieni*	Țintă celulară principală	Mecanism de acțiune	Mecanism principal de rezistență
β-lactami (peniciline și cefalosporine)	Perete celular	Inhibă legarea încrucișată la nivelul peretelui celular	1. Inactivarea medicamentului (β-lactamază) 2. Țintă insensibilă (proteină de legare a penicilinei alterată) 3. Permeabilitate scăzută (pori ai membranei externe gram-negative modificați)
Vancomicina	Perete celular	Interferă cu procesul de adăugare de noi subunități ale peretelui celular (muramil pentapeptide)	Modificarea țintei (substituirea aminoacidului terminal al subunității peptidoglicanului)
Bacitracina	Perete celular	Previne adăugarea de subunități ale peretelui celular prin inhibarea reciclării transportorului membranar lipidic	Nedefinită
Macrolide (eritromicină)	Sinteza proteică	Se leagă de subunitatea ribozomală 50 S	1. Modificarea țintei (metilare ribozomală) 2. Interacțiuni medicamentoase 3. Acumulare intracelulară scăzută a medicamentului (eflux activ)
Lincosamide (clindamicina)	Sinteza proteică	Se leagă de subunitatea ribozomală 50 S	Modificarea țintei (metilare ribozomală)
Cloramfenicol	Sinteza proteică	Se leagă de subunitatea ribozomală 50 S	Inactivarea medicamentului (cloramfenicol acetiltransferază)
Tetracicline	Sinteza proteică	Se leagă de subunitatea ribozomală 30 S	1. Scăderea acumulării intracelulare a medicamentului (eflux activ) 2. Insensibilitatea țintei
Aminoglicozide (gentamicină)	Sinteza proteică	Se leagă de subunitatea ribozomală 30 S	Inactivarea medicamentului (enzima de modificare a aminoglicozidelor)
Mupirocin	Sinteza proteică	Inhibă izoleucin-ARNt-sintetaza	Insensibilitatea țintei (mutații pe gena țintă sau achiziția unor gene pentru enzime noi, insensibile)
Sulfonamide și trimetoprim	Metabolism celular	Inhibă competitiv enzimele implicate în două etape ale biosintezei acidului folic	Producerea de ținte insensibile – acid dihidropteroic (sulfonamide) și acid dihidrofolic (trimetoprim) – ce scurtcircuitează procesul metabolic
Rifampicină	Sinteza ADN	Inhibă ARN-polimeraza ADN-dependentă	Insensibilitatea țintei (mutații ale genei polimerazei)
Metronidazol	Sinteza ADN	Intracelular generează reactivi intermediari cu viață scurtă printr-un sistem de transfer de electroni	Nedefinit
Chinolone (ciprofloxacin)	Sinteza ADN	Inhibă ADN-giraza (subunitatea A)	1. Insensibilitatea țintei (mutație a genelor girazei) 2. Scade acumularea intracelulară a medicamentului (eflux activ)
Novobiocina	Sinteza ADN	Inhibă ADN-giraza (subunitatea B)	Nedefinit
Polimixine (polimixina B)	Membrana celulară	Întrerupe permeabilitatea membranei prin modificarea încărcării	Nedefinit
Gramicidina	Membrana celulară	Formează pori	Nedefinit

* Compușii din paranteză sunt reprezentanții principali ai clasei.

subunitățile hidrosolubile citoplasmatice ale peptidoglicanului prin membrana celulară către exteriorul celulei. Subunitățile peretelui celular se acumulează în citoplasmă și nu pot fi atașate la lanțul pe cale de formare al peptidoglicanului.

Glicopeptidele (vancomicina și teicoplanina) sunt antibiotice cu greutate moleculară mare ce se leagă de componenta terminală D-alanină–D-alanină a peptidului stem când subunitățile se află spre exteriorul membranei celulare, dar sunt încă legate de transportorul lipidic. Această legătură inhibă steric atașarea subunităților de coloana de peptidoglican.

Antibioticele β-lactamice (peniciline, cefalosporine, carbapeneme și monobactami; tabelul 140-2) caracterizate printr-un inel β-lactamic format din patru atomi, împiedică reacția de legare încrucișată numită *transpeptidare*. Energia necesară pentru atașarea punților peptidice încrucișate între peptidul stem al unei subunități de peptidoglican și cel ale altei subunități este provenită din desprinderea unui radical terminal de D-alanină de pe subunitatea peptidică stem. Puntea aminoacidică încrucișată este atașată atunci la penultima D-alanină de către enzimele numite transpeptidaze. Inelul de β-lactam al antibioticului formează o legătură covalentă ireversibilă de tip acil cu enzimele transpeptidazice (probabil datorită similarității spațiale a antibioticului cu ținta D-alanină–D-alanină a enzimei), împiedicând reacția de legare încrucișată. Transpeptidazele și enzimele similare implicate în legarea încrucișată sunt numite proteine de legare ale penicilinei (PBP – penicillin – binding - proteins) deoarece toate au situsuri active ce leagă antibioticele β-lactamice.

Teoretic, toate antibioticele ce inhibă sinteza peretelui celular sunt bactericide. Iată de ce, în cele din urmă ele duc la moartea celulei datorită lizei osmotice. Totuși, o mare parte din pierderea integrității peretelui celular ca urmare a tratamentului cu agenți activi asupra peretelui celular se datorează enzimelor proprii bacteriene cu rol de remodelare a peretelui celular bacterian (autolizine), ce desfac legăturile peptidoglicanului în procesul normal al creșterii celulare. În prezența agenților antibacterieni ce inhibă creșterea peretelui celular, autoliza evoluează fără o reparare normală a peretelui celular; apare deteriorarea sau chiar liza celulară.

INHIBAREA SINTEZEI PROTEICE Majoritatea agenților antibacterieni ce inhibă sinteza proteinelor interacționează cu ribozomii bacterieni. Diferența dintre compoziția ribozomilor bacterieni și cea a mamiferelor conferă acestor compuși selectivitatea caracteristică.

Aminoglicozidele (gentamicina, kanamicina, tobramicina, streptomicina, netilmicina, neomicina și amikacina) sunt un grup de compuși înrudiți structural conținând trei zaharide de tip hexoză legate între ele. Ele exercită un efect bactericid prin legarea ireversibilă de subunitatea 30 S a ribozomilor bacterieni și blocarea inițierii sintezei proteice. Efectul letal al aminoglicozidelor asupra celulei bacteriene – în contrast cu efectul bacteriostatic extins al altor medicamente antibacteriene ce inhibă sinteza proteinelor (macrolide, lincosamide, cloramfenicol și tetracicline) – nu este complet înțeles. Absorbția și penetrarea aminoglicozidelor prin membrana celulară constituie un proces aerob, cu consum energetic. Astfel, activitatea aminoglicozidelor este foarte redusă într-un mediu anaerob. *Spectinomicina*, un antibiotic de tip aminociclitol, acționează de asemenea pe subunitatea ribozomală 30 S, dar are un mecanism de acțiune diferit de aminoglicozide și este mai degrabă bacteriostatic decât bactericid.

Macrolidele (eritromicina, claritromicina și azitromicina) sunt antibiotice formate dintr-un inel mare lactonic la care sunt atașate zaharide. Ele se leagă specific de porțiunea 50 S a ribozomilor bacterieni. După legarea ARNm de locul de inițiere a subunității ribozomale 30 S (proces blocat de aminoglicozide), subunitatea 50 S apare legată de componenta 30 S pentru a forma complexul ribozomal 70 S, după care urmează elongarea lanțului proteic. Legarea macrolidelor la subunitatea ribozomală 50 S inhibă elongarea lanțului proteic.

Lincosamidele (clindamicina și lincomicina), deși nu sunt asemănătoare structural cu macrolidele, se leagă de un locus al ribozomului 50 S aproape identic cu cel de care se leagă macrolidele. Deși mecanismul și locul de legare a macrolidelor și lincosamidelor sunt similare, numărul și tipul bacteriilor asupra cărora sunt active cele două tipuri de antibiotice diferă.

Cloramfenicolul, un antibiotic cu moleculă mică, cu un singur inel aromatic și un lanț lateral scurt, se leagă reversibil de porțiunea 50 S a ribozomului bacterian, de un locus apropiat, dar nu identic cu cel al macrolidelor și lincosamidelor. Legarea de ribozom a cloramfenicolului inhibă formarea legăturilor peptidice.

Tetraciclinele (tetraciclina, doxiciclina și minociclina) sunt formate din patru inele aromatice cu diverse grupuri de substituenți. Ele interacționează reversibil cu subunitatea ribozomală 30 S a bacteriei, blocând

Tabelul 140-2

Clasificarea antibioticelor β-lactamice

Clasa	Mod de administrare	
	Parenteral	**Oral**
Peniciline		
Sensibile la ß-lactamază		
Spectru îngust	Penicilina G	Penicilina V
Cu activitate asupra germenilor enterici	Ampicilină	Amoxicilină, ampicilină
Cu activitate asupra germenilor enterici și antipseudomonică	Carbenicilină, ticarcilină, mezlocilină, azlocilină, piperacilină	Indanil carbenicilină
Rezistente la ß-lactamază		
Antistafilococice	Meticilină, oxacilină, nafcilină	Cloxacilină, dicloxacilină
Combinații cu inhibitori de ß-lactamază	Ticarcilină plus acid clavulanic, ampicilină plus sulbactam, piperacilină plus tazobactam	Amoxicilină plus acid clavulanic
Cefalosporine		
Prima generație	Cefazolin, cefalotin, cefapirin	Cefalexin, cefradin, cefadroxil
A doua generație		
Activi pe *Haemophilus*	Cefamandol, cefuroxim, cefonicid, ceforanid	Cefaclor, cefuroxime axetil, cefixime,* cefprozil, cefpodoxim,* loracarbef
Activi pe *Bacteroides*	Cefoxitin, cefotetan, cefmetazol	Nu există
A treia generație		
Spectru extins	Ceftriaxon, cefotaxim, ceftizoxim	Nu există
Spectru extins și antipseudomonice	Ceftazidim, cefoperazon	Nu există
Carbapeneme	Imipenem-cilastatin	Nu există
Monobactami	Aztreonam	Nu există

* Unii clasifică cefiximul și cefpodoximul ca agenți cu administrare orală de generația a treia datorită unui spectru marginal mai larg.

legarea aminoacil-ARNt de complexul ARNm-ribozom. Acest mecanism este foarte diferit de cel al aminoglicozidelor, care se leagă tot de subunitatea 30 S. Specificitatea tetraciclinelor pentru bacterii depinde atât de selectivitatea lor pentru ribozomii bacteriilor cât și de necesitatea acestora de a fi transportate activ, cu consum de energie în celula bacteriană, prin intermediul unui sistem care nu se găsește în membranele celulelor mamiferelor.

Mupirocina (acid pseudomonic) este produs de bacteria *Pseudomonas fluorescens*. Mecanismul său de acțiune este unic prin aceea că inhibă enzima izoleucin-ARNt sintetaza prin competiția cu izoleucina bacteriană pentru locul de legare de pe enzimă. Inhibarea acestei enzime epuizează depozitele celulare de ARNt încărcat cu izoleucină și de aceea duce la încetarea sintezei proteice. Antibioticul este selectiv pentru bacterii datorită lipsei afinității izoleucin-ARNt-sintetazei mamiferelor pentru acest compus.

INHIBAREA METABOLISMULUI BACTERIAN *Antimetaboliții* sunt toți compuși sintetici ce interferă cu sinteza bacteriană a acidului folic. Produșii căii de sinteză a acidului folic funcționează ca și coenzime pentru reacțiile de transfer ale unei unități carbon, ce este esențială pentru sinteza timidinei, a tuturor purinelor și a unor aminoacizi. Inhibarea sintezei folaților duce la întreruperea creșterii celulare și, în unele cazuri, la moartea celulei bacteriene. Principalii antimetaboliți antibacterieni sunt sulfonamidele (sulfizoxazolul, sulfadiazina și sulfametoxazolul) și trimetoprimul.

Sulfonamidele sunt analogi structurali ai acidului p-aminobenzoic (PABA), una dintre cele trei componente structurale ale acidului folic (celelalte două fiind pteridina și glutamatul). Primul pas în sinteza acidului folic este legarea PABA de pteridină prin sintetaza acidului dihidropteroic. Sulfonamidele intră în competiție cu PABA ca substrat pentru enzimă. Efectul selectiv al sulfonamidelor este datorat faptului că bacteriile sintetizează acid folic, pe când celulele mamiferelor nu pot sintetiza cofactorul și necesită aport exogen. Totuși, activitatea sulfonamidelor poate fi mult redusă în prezența unui exces de PABA sau prin adăugarea exogenă de produși terminali ai reacțiilor de transfer al unei unități carbon (de ex. timidina și purinele). Concentrații mari ale acestor din urmă substanțe pot fi prezente în unele infecții ca rezultat al distrugerii țesuturilor și a celulelor albe, compromițând activitatea sulfonamidelor.

Trimetoprimul este o diamino-pirimidină, un analog structural al miezului pteridinic al acidului folic. Este un inhibitor competitiv al dihidrofolat-reductazei (enzima responsabilă de reducerea acidului dihidrofolic la acid tetrahidrofolic, componentul final esențial în calea de sinteză a acidului folic) necesară pentru toate reacțiile de transfer ale unei unități carbon. Ca și sulfonamidele, trimetoprimul este bactericid în absența timinei, dar este numai bacteriostatic când această pirimidină este prezentă în cantități mari. Activitatea selectivă antibacteriană a trimetoprimului se bazează pe sensibilitatea extremă a dihidrofolat-reductazei bacteriene la inhibarea dată de acest medicament, în comparație cu enzimele mamiferelor. Enzima bacteriană este de aproximativ 50.000 de ori mai sensibilă la o astfel de acțiune inhibitorie.

INHIBAREA SINTEZEI SAU A ACTIVITĂȚII ACIZILOR NUCLEICI Numeroși compuși antibacterieni au efecte diferite asupra acizilor nucleici. *Chinolonele*, incluzând acidul nalidixic și derivații săi fluorinați (norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin și lomefloxacin), sunt componenți sintetici ce inhibă activitatea unei subunități (subunitatea A) a enzimei bacteriene ADN girază. ADN giraza este responsabilă pentru supraspiralarea inversă a ADN-ului, o dispoziție spațială esențială pentru replicarea ADN-ului în celula integră. Inhibarea activității ADN girazei este letală pentru celulele bacteriene. Antibioticul *novobiocină* interferă de asemenea cu activitatea ADN girazei, dar în acest caz la nivelul subunității B.

Rifampicina, folosită inițial ca agent antituberculos, este de asemenea activă pe o varietate de bacterii, altele decât *Mycobacterium tuberculosis*. Rifampicina se leagă strâns de ARN-polimeraza ADN-dependentă bacteriană, inhibând astfel transcrierea ADN în ARN. ARN polimeraza celulelor mamiferelor nu este sensibilă la acest compus.

Nitrofurantoina, un compus sintetic, provoacă defecte în ADN. Nitrofuranii, compuși ce conțin un singur inel cu cinci elemente, sunt reduși de o enzimă bacteriană la intermediari foarte reactivi, cu viață scurtă, care se pare că produc ruperea lanțului de ADN fie direct, fie indirect.

Metronidazolul, un compus sintetic, este un imidazol cu activitate împotriva unei varietăți mari de bacterii anaerobe și protozoare. Această activitate este total dependentă de sistemul microorganismului pentru producția anaerobă de energie. În prezența sistemului anaerob de transport al electronilor, grupul nitro al metronidazolului este redus la o serie de reactivi intermediari, produși pasageri, ce se pare că determină defecte ale ADN. Deși sistemul redox unic al anaerobilor stă la baza activității antibacteriene selective a metronidazolului, acest compus are, de asemenea, un efect mutagen și radiosensibilizant pentru celulele hipoxice ale mamiferelor.

ALTERAREA PERMEABILITĂȚII MEMBRANEI CELULARE *Polimixinele* (polimixina B și colistinul sau polimixina E) sunt polipeptide bazice ciclice. Ele se comportă ca și compuși tensioactivi cationici care alterează atât permeabilitatea membranei externe, cât și a membranei citoplasmatice a bacteriilor gram-negative.

Gramicidinul A este un polipeptid cu 15 aminoacizi ce acționează ca un ionofor, formând pori sau canale în bistratul lipidic.

MECANISME DE REZISTENȚĂ

Unele bacterii sunt rezistente în mod intrinsec față de anumite clase de agenți antibacterieni (de ex., bacteriile strict anaerobe față de aminoglicozide și bacteriile gram-negative față de vancomicină). Este clar că acești agenți nu pot fi folosiți singuri în tratamentul infecțiilor cauzate de bacterii rezistente. În plus, chiar și bacteriile ce sunt în mod normal sensibile la agenții antibacterieni pot dobândi rezistență. *Rezistența dobândită* este una din limitările majore ale chimioterapiei antibacteriene eficiente. Rezistența se poate dezvolta prin mutații ale genelor existente sau prin câștigarea de gene noi. Genele noi care mediază rezistența sunt transmise în general de la o celulă la alta prin elemente genetice mobile cum ar fi plasmidele, transpozonii și bacteriofagii. Populația bacteriană rezistentă se dezvoltă abundent în mediile în care se folosesc mult antimicrobienele, unde, prin selecție naturală, câștigă teren în fața populației sensibile.

Mecanismele majore prin care bacteriile rezistă acțiunii agenților antibacterieni sunt inactivarea compusului, modificarea sau supraproducția țintei antibacteriene, scăderea permeabilității învelișului celular la agent și eliminarea activă a compusului din interiorul celulei. Mecanismele specifice ale rezistenței bacteriene la agenții antibacterieni principali sunt prezentate în continuare și schematizate în tabelul 140-1.

β-LACTAMII Bacteriile dezvoltă rezistență la antibioticele β-lactamice printr-o varietate de mecanisme. Cel mai întâlnit este reprezentat de distrugerea medicamentului de către β-lactamază. Aceste enzime au o afinitate mai mare pentru antibiotic decât antibioticul pentru țintă. Legarea duce la hidroliza inelului β-lactamic. Genele ce codifică β-lactamaza au fost găsite în localizări cromozomiale și extracromozomiale atât la bacterii gram-negative cât și la cele gram-pozitive; aceste gene sunt frecvente pe elementele genetice mobile. O strategie pentru a preveni rezistența mediată de β-lactamază este combinarea β-lactamului susceptibil cu un inhibitor ce se leagă cu aviditate de enzima de inactivare, prevenind atacul acesteia asupra antibioticului. Din nefericire, inhibitorii (de ex. acidul clavulanic

și sulbactamul) nu leagă toate clasele de β-lactamaze și astfel, nu ne putem baza pe efectul lor de prevenire a inactivării antibioticelor β-lactamice de către toate β-lactamazele. Nu s-a produs nici un antibiotic β-lactamic sau inhibitor enzimatic care să poată rezista tuturor β-lactamazelor care au fost identificate.

Un al doilea mecanism al rezistenței bacteriene la antibioticele β-lactamice este modificarea țintelor PBP, astfel încât PBP au o afinitate mult redusă pentru medicament. Această modificare poate apărea prin mutația genelor existente, dar mecanismul achiziționării de noi gene PBP (ca în cazul rezistenței stafilococilor la meticilină) sau de noi secvențe ale genelor PBP (ca în rezistența pneumococilor, gonococilor și meningococilor la penicilină) este mai important.

Ultimul mecanism al rezistenței este reprezentat de modificarea de către bacteriile gram-negative a membranei lor externe, astfel încât aceasta își pierde permeabilitatea față de antibiotic. Mutațiile genelor ce codifică proteinele membranei externe, numite *porine*, mediază această alterare a permeabilității. Rezistența speciilor din familia Enterobacteriaceae la unele cefalosporine și cea a speciilor de *Pseudomonas* la ureidopeniciline sunt cele mai bune exemple ale acestui mecanism. De obicei coexistă două sau mai multe mecanisme de rezistență în aceeași celulă bacteriană.

VANCOMICINA O rezistență importantă din punct de vedere clinic la vancomicină a fost descrisă la enterococi în Franța, în 1988. Enterococii rezistenți la vancomicină s-au răspândit apoi în toată lumea. Genele ce codifică rezistența sunt transportate de plasmide care se pot transfera ele însele de la celulă la celulă. Rezistența este mediată de enzime ce înlocuiesc o moleculă diferită de la aminoacidul terminal al peptidei stem a peptidoglicanului, astfel încât acesta nu mai este o țintă potrivită pentru legarea vancomicinei. Această modificare se pare că nu afectează totuși integritatea peretelui celular. Rezistența dobândită la vancomicină este deocamdată limitată la enterococi. Cei mai importanți stafilococi din punct de vedere clinic (cum sunt *S. aureus* și *S. epidermidis*) rămân sensibili.

AMINOGLICOZIDELE Cel mai frecvent mecanism de rezistență este inactivarea antibioticului. Enzimele ce modifică aminoglicozidul, de obicei codificate în plasmide, transferă radicalii fosfat, adenil sau acetil din moleculele intracelulare la grupările laterale hidroxil sau amino ale antibioticului. Antibioticul modificat este mai puțin activ, datorită transportului dificil prin membrana citoplasmatică și diminuării legării de ținta sa ribozomală. Astfel de enzime, ce pot inactiva orice aminoglicozid disponibil, au fost găsite atât la bacterii gram-pozitive, cât și gram-negative.

Un al doilea mecanism de rezistență, care este rar, dar identificat pe izolate clinice de *Pseudomonas aeruginosa*, este dat de reducerea captării antibioticului, probabil datorită modificării membranei externe.

MACROLIDELE ȘI LINCOSAMIDELE Rezistența bacteriilor gram-pozitive, ținta obișnuită a macrolidelor și lincosamidelor, este datorată producției unei enzime – frecvent codificată în plasmide – ce metilează ARN ribozomal interferând cu legarea antibioticelor de ținta lor. Metilarea mediază rezistența la eritromicină, la macrolidele mai noi și la clindamicină.

CLORAMFENICOLUL Majoritatea bacteriilor rezistente la acest antibiotic produc o enzimă codificată în plasmide, cloramfenicol-acetiltransferaza, ce inactivează produsul prin acetilare.

TETRACICLINELE Cel mai comun mecanism de rezistență a bacteriilor gram-negative este o pompă de eflux activ codificată în plasmide, ce este inserată în membrana citoplasmatică și elimină antibioticul din celulă. Rezistența bacteriilor gram-pozitive este datorată fie efluxului activ, fie modificării ribozomale ce scade legarea antibioticului de țintă. Genele implicate în protecția ribozomală sunt găsite pe elemente genetice mobile.

MUPIROCINA Deși acest compus topic a fost recent introdus în uzul clinic, rezistența a devenit deja răspândită în unele zone. Mecanismele par să constea în mutația izoleucin-ARNt-sintetazei țintă astfel încât aceasta să nu mai fie inhibată de antibiotice și în producerea unei forme de enzimă țintă codificată plasmidic ce leagă slab mupirocina.

TRIMETOPRIMUL ȘI SULFONAMIDELE Mecanismul de rezistență cel mai răspândit, atât la bacteriile gram-pozitive, cât și la cele gram-negative, este achiziționarea de gene codificate plasmidic ce produc o țintă nouă, insensibilă la medicament. Bacteria produce o dihidrofolat-reductază insensibilă la trimetoprim și o dihidropteroat-sintetază modificată pentru sulfonamide.

CHINOLONELE Rezistența la noile fluorochinolone s-a răspândit rapid printre speciile de *Staphylococcus* și *Pseudomonas* după introducerea acestor agenți. Cel mai frecvent mecanism este dezvoltarea uneia sau mai multor mutații în ADN-giraza țintă, astfel încât agentul antibacterian nu mai intervine în activitatea acestei enzime. Unele bacterii gram-negative capătă, de asemenea, mutații în porii membranei lor externe, astfel încât celula nu mai este permeabilă la medicament; unele bacterii gram-pozitive dezvoltă o mutație ce le permite să pompeze activ agenții antibacterieni în afara celulei.

RIFAMPICINA Bacteriile devin rapid rezistente la rifampicină prin dezvoltarea de mutații în ARN-polimerază rezultând o enzimă incapabilă să lege antibioticul. Selecția rapidă a mutanților rezistenți limitează mult utilizarea acestui antibiotic împotriva unor stafilococi altfel sensibili și impune folosirea sa în combinație cu alți agenți stafilococici.

REZISTENȚA MULTIPLĂ LA ANTIBIOTICE Dobândirea rezistenței bacteriene la agenți bacterieni multipli este tot mai răspândită. Cele două mecanisme majore sunt achiziționarea unor gene de rezistență multiplă neînrudite între ele și producerea mai multor mutații la o singură genă sau la un complex genic ce mediază rezistența la o serie de compuși neînrudiți. Dezvoltarea tulpinilor multirezistente prin achiziționare de gene multiple apare prin pași secvențiali de transfer genetic și selecție de mediu, în zone caracterizate prin utilizarea frecventă de antimicrobieni. Dimpotrivă, mutația unei singure gene poate fi realizată într-un singur pas. Printre bacteriile ce devin multirezistente prin achiziția de noi gene se numără bacterii gram-negative asociate mediului spitalicesc, enterococi, stafilococi și tulpini de salmonele, gonococi și pneumococi dobândite în colectivitate. Dintre acestea din urmă bacterii, majoritatea au fost izolate inițial în alte țări, dar au devenit curente și în unele zone ale SUA. Mutațiile ce conferă rezistență la agenți antibacterieni multipli neînrudiți apar la nivelul proteinelor membranei externe (porine) ale bacteriilor gram-negative. Aceste mutații afectează permeabilitatea acestor bacterii la β-lactami, chinolone, tetracicline, cloramfenicol și trimetoprim. Tulpinile bacteriene multirezistente pun probleme din ce în ce mai mari în spitalele din SUA; au fost deja identificate tulpini rezistente la toate chimioterapiile antibacteriene disponibile.

FARMACOCINETICA

Profilul farmacocinetic al unui agent antibacterian se referă la variațiile în timp ale concentrațiilor în ser și țesuturi după administrarea medicamentului și reflectă procesele de absorbție, distribuție, metabolism și excreție. Caracteristicile importante includ concentrațiile serice maxime și medii și parametrii matematici derivați, cum ar fi timpul de înjumătățire, clearance-ul și volumul de distribuție. Informațiile farmacocinetice sunt utile pentru estimarea dozelor antibacteriene eficiente și a frecvenței de administrare, pentru ajustarea dozelor la

pacienţii cu capacitate excretorie alterată şi pentru compararea unui medicament cu altul.

ABSORBŢIA Datele privind absorbţia se pot referi la administrarea orală, intramusculară şi intravenoasă.

Administrarea orală Majoritatea pacienţilor cu infecţii sunt trataţi cu agenţi antibacterieni administraţi pe cale orală în ambulator. Avantajele terapiei pe cale orală faţă de cea parenterală includ costurile mai mici, efectele secundare în general mai puţine (inclusiv complicaţiile referitoare la cateterele intravenoase) şi o acceptare mai bună de către pacienţi. Procentul în care se absoarbe un agent antibacterian administrat oral (biodisponibilitatea agentului) variază de la 10-20% (eritromicină şi penicilină G) la aproape 100% (clindamicină, metronidazol, doxiciclină şi trimetoprim-sulfametoxazol). Aceste diferenţe de biodisponibilitate nu sunt importante clinic atâta timp cât concentraţia la locul infecţiei este suficientă pentru a inhiba sau distruge microorganismele patogene. Totuşi, eficienţa terapeutică poate fi compromisă când absorbţia este redusă ca rezultat al condiţiilor fiziologice sau patologice (cum ar fi prezenţa de alimente în cazul unor medicamente sau şuntarea sângelui din tractul gastro-intestinal la pacienţii cu hipotensiune), interacţiuni medicamentoase (cum ar fi chinolonele cu cationii metalici) sau noncomplianţa. Calea orală este folosită de obicei la pacienţii cu infecţii relativ uşoare, la care absorbţia nu ar trebui să fie compromisă de condiţiile enumerate anterior.

Administrarea intramusculară Deşi calea intramusculară are în general o biodisponibilitate de 100%, ea nu este folosită tot atât de mult în Statele Unite ca şi calea orală şi intravenoasă, parţial datorită durerii frecvent asociate cu injecţia intramusculară şi a accesului intravenos relativ facil la pacienţii spitalizaţi. Injecţia intramusculară poate fi adecvată în cazul unor indicaţii specifice necesitând un efect „imediat" şi sigur (de ex. pentru forme de penicilină cu durată lungă de acţiune incluzând benzatin-peniciline şi procainpeniciline şi pentru doze unice de ceftriaxonă pentru infecţia gonococică necomplicată).

Administrarea intravenoasă Calea intravenoasă este utilă când agenţii antibacterieni orali nu sunt eficienţi împotriva unui patogen anume, când biodisponibilitatea este incertă sau când sunt necesare doze mai mari decât se pot administra pe cale orală. După administrare intravenoasă, biodisponibilitatea este de 100%, iar concentraţia serică maximă apare la sfârşitul injecţiei. Pentru mulţi pacienţi ce necesită terapie pe termen lung, administrarea ambulatorie intravenoasă folosind pompe portabile poate fi convenabilă şi sigură când terapia orală nu este posibilă. Pe de altă parte unele medicamente antibacteriene orale noi sunt suficient de active pe unele microorganisme pentru a putea rivaliza terapia parenterală; folosirea acestora poate permite pacienţilor o înapoiere la domiciliu mai rapidă sau să evite complet spitalizarea.

DISTRIBUŢIA După absorbţie, concentraţia serică a majorităţii agenţilor antibacterieni trebuie să depăşească concentraţia minimă necesară pentru a inhiba dezvoltarea bacteriană (CMI; capitolul 121), pentru a fi eficientă. Deoarece majoritatea infecţiilor sunt extravasculare, un antibiotic trebuie, de asemenea, să difuzeze la locul infecţiei. Concentraţiile celor mai mulţi agenţi antibacterieni în fluidul interstiţial sunt similare cu concentraţiile medicamentului liber în ser. Totuşi, când infecţia este localizată într-o zonă „protejată", unde penetrarea este slabă, cum ar fi lichidul cefalorahidian (LCR), ochiul, prostata sau vegetaţiile cardiace infectate, sunt necesare pentru vindecare doze parenterale mari sau administrare locală timp îndelungat. În plus, chiar dacă un agent antibacterian poate pătrunde până la locul infecţiei, activitatea sa poate fi antagonizată de factori locali cum ar fi pH-ul nefavorabil sau inactivarea prin produşi de degradare celulară. De exemplu, deoarece activitatea aminoglicozidelor este redusă de pH-ul acid, mediul acid din multe ţesuturi infectate poate fi parţial responsabil de eficienţa relativ slabă a monoterapiei aminoglicozidice. În plus, puroiul din abces reduce activitatea multor compuşi antibacterieni, astfel încât pentru vindecare este necesară drenarea chirurgicală.

Majoritatea bacteriilor ce produc infecţii la om sunt localizate extracelular. Agenţii patogeni intracelulari, cum ar fi *Legionella*, *Chlamydia*, *Brucella* şi *Salmonella*, pot persista sau pot determina recăderi dacă agentul antibacterian nu penetrează în mediul intracelular. În general, β-lactamii, vancomicina şi aminoglicozidele penetrează slab celulele, în timp ce macrolidele, tetraciclinele, metronidazolul, cloramfenicolul, rifampicina, trimetoprim-sulfametoxazolul şi chinolonele au o penetrare intracelulară bună.

METABOLIZARE ŞI ELIMINARE Ca şi alte medicamente, agenţii antibacterieni sunt excretaţi din organism prin eliminare hepatică (eliminare metabolică sau biliară), prin excreţie renală – în formă neschimbată sau metabolizată – sau prin combinarea celor două procese. Pentru majoritatea medicamentelor antibacteriene, metabolismul duce la pierderea activităţii in vitro, deşi unii agenţi, cum ar fi cefotaximul, rifampicina şi claritromicina au metaboliţi bioactivi ce pot contribui la eficacitatea lor globală.

Consecinţa cea mai practică a modului de excreţie a unui agent antibacterian este necesitatea de a ajusta posologia când capacitatea de eliminare este afectată. Toxicitatea directă, non-idiosincrazică a medicamentelor antibacteriene rezultă cel mai frecvent din nereducerea corespunzătoare a posologiei la pacienţii cu excreţie afectată. Pentru agenţii ce sunt eliminaţi în principal nemodificaţi prin filtrare glomerulară, clearance-ul medicamentului este corelat liniar cu clearance-ul creatininei. Medicamentele antibacteriene frecvent folosite ce necesită ajustarea posologiei la pacienţii cu afectare renală sunt prezentate în tabelul 140-3. Din nefericire, pentru medicamente a căror eliminare este în principal hepatică, nici un marker simplu (cum ar fi creatinina serică) nu este folositor pentru ajustarea dozelor la pacienţii cu boală hepatică. Chiar la pacienţii cu boli hepatice severe, capacitatea metabolică reziduală este de obicei suficientă pentru evitarea acumulării şi a efectelor toxice. Totuşi, pentru medicamente ce sunt metabolizate hepatic şi au un indice terapeutic restrâns (cum ar fi cloramfenicolul), terapia alternativă poate fi justificată la pacienţii cu boli hepatice, deoarece tehnologia de monitorizare a nivelurilor serice nu este disponibilă pe scară largă.

PRINCIPIILE CHIMIOTERAPIEI ANTIBACTERIENE

Alegerea unui compus antibacterian pentru un anumit pacient şi o infecţie specifică implică mai mult decât simpla cunoaştere a mecanismului de acţiune şi a profilului farmacocinetic ale agentului. Principiile de bază ale chimioterapiei, prezentate mai jos, includ următoarele: în primul rând, ori de câte ori este posibil, ar trebui obţinut material biologic ce conţine microorganismele infectante, astfel încât să poată fi făcută o identificare prezumtivă prin examinare microscopică a eşantioanelor colorate şi în plus microorganismele să poată fi cultivate pentru identificarea definitivă şi testarea sensibilităţii acestora. În al doilea rând, odată ce un microorganism este identificat şi sensibilitatea sa la agenţii antibacterieni este determinată, ar trebui aleasă schema de tratament cu cel mai îngust spectru eficace. În al treilea rând, alegerea agentului antibacterian se ghidează după profilul farmacocineticii şi al reacţiilor adverse ale compuşilor activi, după localizarea infecţiei, după starea imună a gazdei şi după dovedirea eficacităţii prin teste clinice bine realizate. În sfârşit, dacă toţi factorii sunt echivalenţi, ar trebui ales tratamentul antibacterian cel mai puţin costisitor.

SENSIBILITATEA BACTERIILOR LA MEDICAMENTE ANTIBACTERIENE IN VITRO Determinarea sensi-

bilității microorganismului ce infectează pacientul la o serie de agenți antibacterieni adecvați este un prim pas esențial în desemnarea unui regim chimioterapeutic. Detaliile testării sensibilității sunt discutate în capitolul 121. O astfel de testare este menită să estimeze sensibilitatea unei tulpini bacteriene izolate la un medicament antibacterian în condiții standard ce favorizează creșterea rapidă a microorganismelor aerobe sau facultativ aerobe și să evalueze numai bacteriostaza. Testarea specializată este necesară pentru evaluarea activității antimicrobiene bactericide, pentru detectarea rezistenței printre microorganismele dificile cum ar fi cele strict anaerobe, speciile de *Haemophilus* și pneumococi și pentru determinarea fenotipurilor rezistente cu expresie variabilă, cum ar fi rezistența la meticilină sau oxacilină printre stafilococi.

RELAȚIA ÎNTRE FARMACOCINETICĂ ȘI SENSIBILITATEA IN VITRO ȘI RĂSPUNSUL CLINIC Relația între sensibilitatea in vitro și farmacocinetica clinică a agenților antibacterieni ajută la anticiparea răspunsului clinic. Bacteriile sunt considerate de obicei a fi *sensibile* la un medicament dacă vârful concentrației serice ce poate fi atins este mai mare decât CMI de cel puțin patru ori. *Punctul de rupere* (*breakpoint*) reprezintă concentrația de antibiotic ce separă bacteriile sensibile de cele rezistente. Când majoritatea tulpinilor izolate ale unei anumite specii bacteriene sunt inhibate de concentrații sub punctul de rupere, specia se află în spectrul de activitate al medicamentului (vezi în continuare „Alegerea terapiei antibacteriene"). Agenții antibacterieni sunt administrați de obicei la fiecare 3-4 timpi de înjumătățire, deoarece concentrația serică va fi atunci sub punctul de rupere și probabil sub CMI a antibioticului pentru microorganismul respectiv. Relația dintre acești parametri este ilustrată în figura 140-1. *Farmacodinamica* se referă la relația cantitativă dintre concentrația medicamentului în ser și țesuturi, sensibilitatea in vitro și răspunsul microbian la locul infecției. Parametrii farmacodinamici ce par să se coreleze cu reducerea numărului de bacterii la locul infecției includ raportul dintre concentrația de vârf a agentului antibacterian față de CMI (în special pentru aminoglicozide și chinolone), durata de timp în care concentrația depășește CMI (în special pentru β-lactami) și efectul postantibiotic (EPA sau durata de timp în care creșterea bacteriană este inhibată după ce concentrația scade sub CMI). Pentru unele medicamente cu EPA, cum ar fi aminoglicozidele, nu este necesar să se mențină concentrații serice deasupra CMI pe tot intervalul dintre doze. Noile regimuri de administrare, cum ar fi administrarea dozei zilnice de aminoglicozid într-o singură priză, sunt proiectate să profite de această proprietate. Multe laboratoare de microbiologie raportează sensibilitățile cantitative (CMI). Tabelul 140-3 enumeră concentrațiile serice maxime și punctul de rupere pentru unii agenți antibacterieni obișnuiți.

STATUSUL GAZDEI Când se prescrie chimioterapia antibacteriană trebuie luați în considerare diferiți factori ce țin de gazdă. Funcția imună antibacteriană a gazdei este importantă, în special dacă este legată de funcția opsonofagocitară. Deoarece principala structură de apărare a gazdei împotriva invaziei infecțiilor bacteriene acute este leucocitul polimorfonuclear, pacienții cu neutropenie trebuie tratați pentru infecția suspectată agresiv și empiric, cu medicamente bactericide (capitolul 87). De asemenea, pacienții care au imunitate umorală deficitară (de ex. cei cu leucemie limfatică cronică și mielom multiplu) și indivizii cu splenectomie chirurgicală sau funcțională (cum sunt cei cu siclemie) ar trebui tratați în mod empiric pentru infecțiile cu microorganisme încapsulate, în special pneumococi.

Sarcina crește riscul toxicității unor agenți antibacterieni pentru mamă (de ex. toxicitatea hepatică a tetraciclinei), afectează distribuția în organism a medicamentului și farmacocinetica sa și – datorită riscului toxicității fetale – limitează

Tabelul 140-3

Farmacocinetica agenților antibacterieni descriși

Medicament	Doză, cale de administrare	Concentrație maximă în ser, mg/ml	Punct de rupere*, mg/ml	Timp de înjumătățire, h	Adaptarea dozei în afecțiunile renale
Penicilină	2 x 10^6 u, iv	60	0,1†	0,5	Da
Ampicilină	1000 mg, iv	40	8‡	1	Da
Dicloxacilină	500 mg, p.o.	15	2	1	Nu
Nafcilină	1000 mg, iv	40	2	1	Nu
Ticarcilină	3000 mg, iv	160	16‡	1	Da
Cefazolin	1000 mg, iv	188	8	2	Da
Cefaclor	500 mg, p.o.	15	8	1	Da
Cefalexin	500 mg, p.o.	15	8	1	Da
Cefoxitin	1000 mg, iv	110	8	1	Da
Cefuroxim	1000 mg, iv	100	8	1,5	Da
Ceftriaxonă	1000 mg, iv	150	8	8	Redusă
Ceftazidim	2000 mg, iv	170	8	2	Da
Aztreonam	2000 mg, iv	200	8	2	Da
Imipenem	500 mg, iv	43	4	1	Da
Gentamicină	1,5 mg/kg, iv	8	4	2	Da
Amikacină	7,5 mg/kg, iv	35	16	2	Da
Doxiciclină	100 mg, p.o.	2,5	4	18	Da
Tetraciclină	500 mg, p.o.	4	4	8	§
Eritromicină	500 mg, p.o.	1	0,5	0,5-2,0	Nu
Clindamicină	600 mg, iv	10	0,5	2,4	Nu
Metronidazol	500 mg, p.o.	10	NA¶	6	Nu
Vancomicină	1000 mg, iv	30	4	6	Da
Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800 mg, p.o.	2/40	2/38	11/9	Da
Ciprofloxacina	500 mg, p.o.	3	1	4	Da
Ofloxacina	400 mg, p.o.	6	2	6	Da

* Pentru microorganisme total susceptibile.
† Pentru majoritatea microorganismelor gram-pozitive.
‡ Pentru Enterobacteriaceae.
§ Contraindicate în tulburări renale.
¶ NA = neaplicabile.

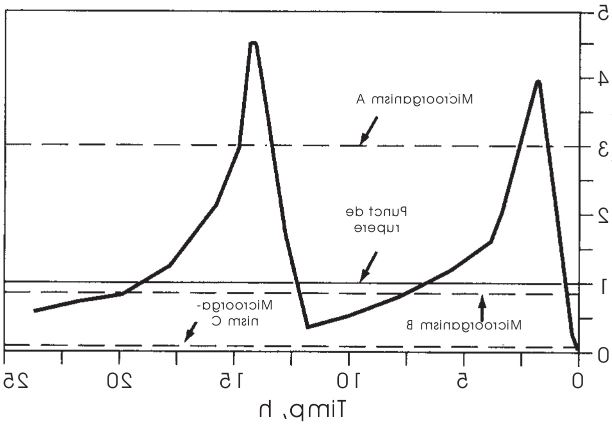


FIGURA 140-1 Relaţia dintre farmacocinetica unui antibiotic şi sensibilitate. Microorganismului A este rezistent, microorganismul B este moderat sensibil, microorganismul C este foarte sensibil.

sever posibilitatea alegerii agenţilor pentru tratarea infecţiilor. Anumite antibacteriene sunt contraindicate în sarcină fie din cauză că securitatea lor în utilizare nu a fost stabilită, fie datorită toxicităţii lor cunoscute. Acestea includ toate fluorochinolonele, claritromicina, eritromicina estolat (dar nu şi eritromicina bază) şi tetraciclinele. Date privind securitatea utilizării multor altor medicamente antibacteriene sunt limitate, dar acestea pot fi utilizate cu precauţie când nu există o alternativă potrivită şi beneficiile scontate întrec riscul. Acestea includ aminoglicozidele, azitromicina, clindamicina, imipenemul, metronidazolul, trimetoprimul şi vancomicina. Următoarele medicamente sunt contraindicate în trimestrul trei de sarcină, dar pot fi folosite cu precauţie în primele două trimestre: cloramfenicolul, nitrofurantoina şi sulfonamidele.

La pacienţii cu *infecţii virale concomitente*, incidenţa reacţiilor adverse la medicamentele antibacteriene poate fi neobişnuit de mare. De exemplu, persoanele cu mononucleoză infecţioasă şi cele infectate cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) pot reacţiona mai frecvent la ampicilină şi respectiv la inhibitorii sintezei acidului folic.

În plus, factori ca vârsta, sexul, ereditatea rasială şi starea funcţiei excretorii a pacientului, determină incidenţa şi tipul de efecte secundare ce pot fi de aşteptat la administrarea anumitor agenţi antibacterieni.

LOCALIZAREA INFECŢIEI Localizarea infecţiei poate juca un rol major în alegerea şi dozarea medicamentului antimicrobian. Pacienţii suspecţi de *meningită* ar trebui să primească medicamente ce pot traversa bariera LCR; în plus, datorită numărului relativ scăzut de fagocite şi opsonine la locul infecţiei, aceşti agenţi trebuie să fie bactericizi. Cloramfenicolul, unul din medicamentele standard utilizate în tratamentul meningitei, este bactericid pentru microorganismele ce dau în mod obişnuit meningita (de ex., meningococii, streptococii şi *Hemophilus influenzae*, dar nu bacilii gram-negativi enterici), este puternic liposolubil şi pătrunde bine în LCR. Totuşi, β-lactamii, piatra de temelie a terapiei pentru cele mai multe din aceste infecţii, nu ating în mod normal niveluri mari în LCR. Eficienţa lor este bazată pe creşterea permeabilităţii barierelor hemato-encefalică şi hemato-LCR pentru moleculele hidrofile în timpul inflamaţiei şi pe sensibilitatea extremă a celor mai multe microorganisme infecţioase chiar la cantităţi mici de β-lactami.

Vegetaţia, care reprezintă localizarea principală a infecţiei în *endocardita bacteriană*, este de asemenea un focar la nivelul căruia mecanismul normal de apărare al gazdei nu poate funcţiona eficient. Terapia antibacteriană trebuie să fie bactericidă, administrată în doze ce produc niveluri serice de cel puţin opt ori mai mari decât concentraţia minimă bactericidă (CMB) pentru microorganismul infectant şi administrată parenteral pentru o perioadă îndelungată. De asemenea, *osteomielita* implică o localizare ce este oarecum rezistentă la distrugerea opsonino-fagocitică a bacteriei infectante; mai mult, osul avascular (sechestrul) reprezintă un corp străin ce contracarează mecanismul normal de apărare al gazdei. *Prostatita cronică* este foarte dificil de vindecat deoarece majoritatea antibioticelor nu penetrează capilarele nefenestrate ce deservesc prostata, în special în absenţa inflamaţiei acute. Medicamentele de tipul trimetoprimului şi fluorochinolonelor, care după penetrarea ţesutului prostatic staţionează acolo datorită unor „capcane ionice", pot fi singurele eficace tocmai datorită acestui mecanism. *Infecţiile intraoculare*, în special endoftalmitele, sunt dificil de tratat datorită faptului că penetrarea medicamentului din sânge în corpul vitros este împiedicată de capilarele retiniene lipsite de fenestraţii. Inflamaţia contribuie puţin la înfrângerea acestei bariere. Astfel, poate fi necesară în multe cazuri injectarea directă în corpul vitros. Pătrunderea antibioticelor în abcese este de obicei slabă. În plus, chiar dacă un antibiotic penetrează în abces, condiţiile locale, cum ar fi pH-ul scăzut sau prezenţa enzimelor ce hidrolizează medicamentul, pot antagoniza activitatea acestuia. Prin contrast, *infecţiile tractului urinar*, când sunt limitate la vezică, sunt relativ uşor de vindecat, în parte datorită concentraţiei mai mari în urină decât în sânge a majorităţii antibioticelor. Deoarece sângele este fluidul de referinţă în definirea sensibilităţii, chiar microorganisme ce sunt găsite „rezistente" la concentraţiile ce pot fi atinse în ser pot fi sensibile la concentraţiile atinse în urină. Pentru medicamentele folosite doar pentru tratamentul infecţiilor tractului urinar, cum ar fi nitrofurantoinul şi săruile de metenamină, pentru determinarea sensibilităţii sunt folosite concentraţiile ce pot fi atinse în urină.

ASOCIAŢII TERAPEUTICE Unul din principiile chimioterapiei antibacteriene spune că, dacă bacteria a fost identificată, ar trebui să fie folosită chimioterapia cea mai specifică posibil. Folosirea unui singur agent cu un spectru îngust de acţiune împotriva patogenilor reduce modificarea florei normale şi astfel limitează creşterea excesivă a microorganismelor nosocomiale rezistente (de ex., *Candida albicans*, enterococi, *Clostridium difficile* sau stafilococi rezistenţi la meticilină), împiedică toxicitatea potenţială a regimurilor cu medicamente multiple şi reduce costurile. Totuşi, anumite circumstanţe cer folosirea a mai mult de un agent antibacterian. Acestea sunt rezumate în continuare.

1. *Prevenirea apariţiei mutanţilor rezistenţi*. Pot apare mutaţii spontane cu o frecvenţă detectabilă la unele gene ce codifică proteinele ţintă ale unor agenţi antibacterieni. Folosirea acestor agenţi poate elimina populaţia sensibilă, selectează mutanţi rezistenţi la locul infecţiei şi duce la eşecul chimioterapiei. Mutanţii rezistenţi sunt de obicei selectaţi când CMI a agentului antibacterian pentru bacteriile infectante este apropiată de niveluri ce pot fi atinse în ser sau ţesuturi şi/sau când localizarea infecţiei limitează accesul sau activitatea agentului. Exemplele cele mai obişnuite sunt rifampicina pentru stafilococi, imipenemul pentru *Pseudomonas* şi ciprofloxacinul pentru stafilococi şi *Pseudomonas*. Mici colonii de tulpini de stafilococi rezistenţi la aminoglicozide apar de asemenea în timpul monoterapiei cu aceste antibiotice. Pentru a preveni apariţia acestor mutanţi este adăugat un al doilea agent antibacterian, cu mecanism de acţiune diferit de primul (de ex. imipenem plus un aminoglicozid pentru infecţiile sistemice cu *Pseudomonas*). În orice caz, deoarece au apărut mutanţi rezistenţi şi după chimioterapia combinată, această abordare nu are însă întotdeauna succes.
2. *Activitate sinergică sau aditivă*. Împotriva unor bacterii, doi agenţi antibacterieni sunt în mod sigur mai activi decât unul singur; aceasta se justifică de obicei pe baza testărilor in vitro. Activitatea sinergică sau aditivă este definită ca scăderea CMI sau CMB pentru fiecare din cele două medica-

mente testate în combinație împotriva unei anumite bacterii. Astfel, fiecare agent este mai activ când este combinat cu un al doilea medicament decât atunci când este folosit singur. Cele mai bune exemple de efecte sinergice sau aditive, confirmate atât in vitro, cât și în studii pe animale, sunt activitățile bactericide crescute ale unor combinații β-lactam-aminoglicozide împotriva enterococilor, streptococilor viridans și P. aeruginosa. Activitatea sinergică sau aditivă a acestor combinații a fost demonstrată de asemenea și pe izolate selecționate de bacterii enterice gram-negative și stafilococi. Combinația trimetoprim cu sulfametoxazol are de asemenea activitate sinergică sau aditivă împotriva multor bacterii enterice gram-negative. Multe alte combinații antibacteriene prezintă activitate indiferentă (combinația *nu este mai eficace* decât cel mai activ dintre cei doi agenți folosit în monoterapie), iar unele combinații (de ex. penicilină plus tetraciclină împotriva pneumococilor) pot fi antagoniste (combinația este *mai slabă* decât oricare din cele două medicamente singure).

3. *Terapia îndreptată împotriva unor potențiali agenți patogeni multipli.* Pentru anumite infecții, fie se dovedește existența unui amestec de agenți patogeni, fie pacientul este în stare critică, având o infecție încă neidentificată. În aceste situații, terapia trebuie îndreptată împotriva celei mai importante bacterii infectante probabile, până devin disponibile rezultatele despre natura agenților și sensibilitatea acestora. Exemple ale primului tip de infecții menționat sunt abcesele intraabdominale sau cerebrale și infecția picioarelor la pacienții diabetici cu boală microvasculară. Din cel de-al doilea tip fac parte febra la pacienții neutropenici, pneumonia acută de aspirație cu floră orală la pacienții spitalizați și șocul septic sau sindromul septic. Totuși, în condițiile în care s-a început tratamentul empiric cu mai mult de un agent, iar infecția se dovedește a fi determinată de o singură bacterie și poate fi tratată eficient cu un singur agent, monoterapia trebuie instituită întotdeauna.

ALEGEREA TERAPIEI ANTIBACTERIENE

Spectrul antibacterian al unor agenți antibacterieni specifici și infecțiile pentru care aceștia reprezintă tratamentul de elecție sunt detaliate mai jos. Nu s-a făcut o încercare de a include toate situațiile potențiale în care agenții antibacterieni pot fi folosiți. O discuție mai detaliată asupra bacteriilor specifice și infecțiilor pe care le pot cauza acestea poate fi găsită în altă parte în acest volum.

β-LACTAMINELE (tabelul 140-2) *Toate penicilinele* (cu excepția agenților antistafilococici semisintetici rezistenți la penicilinază) sunt hidrolizate de β-lactamaze și sunt ineficiente împotriva tulpinilor care produc aceste enzime. Penicilina G are un spectru ce include spirochetele (*Treponema pallidum, Borrelia* și *Leptospira*), streptococii (de grup A și B, viridans și *Streptococcus pneumoniae*), enterococii, majoritatea speciilor de *Neisseria*, câțiva stafilococi, multe bacterii orale dificile – *Bacteroides* (*Porphyromonas* și *Prevotella*), streptococi, *Actinomyces* și *Fusobacterium* – specii de *Clostridium* (în afară de *C. difficile*), *Pasteurella multocida*, *Erysipelothrix rhusiopathiae* și *Streptobacillus moniliformis*. Rezistența este însă mult răspândită printre stafilococi; este în creștere rapidă printre gonococi, enterococi și pneumococi și apare în rândul meningococilor și a anaerobilor orali, cum sunt *Porphyromonas* și *Prevotella*. Penicilina G este medicamentul de elecție pentru sifilis, frambesia tropică, leptospiroză, infecții cu streptococi de grup A și B (în Statele Unite), actinomicoză, infecții orale sau periodontale, meningita meningococică și meningococemia, endocardita cu streptococi viridans, mionecroză clostridiană, tetanos, antrax, febra mușcăturii de șobolan, infecții cu *P. multocida* și erizipeloid (*E. rhusiopathiae*).

Ampicilina extinde spectrul penicilinei G la unii bacili gram-negativi. Este activă pe unele tulpini de *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella* și *H. influenzae* și este unul din medicamentele de elecție pentru microorganismele sensibile ce determină infecții ale tractului urinar, salmoneloză, meningita și epiglotita cu *H. influenzae* și meningită cu *Listeria monocytogenes*. Rata mare a rezistenței a scăzut valoarea sa ca terapie empirică în unele situații. De exemplu, mai mult de 80% din tulpinile de *E. coli* și *P. mirabilis* sunt rezistente în unele spitale, la fel și 10-30% din sușele de *H. influenzae*; mai mult, în unele izbucniri epidemice ale infecțiilor datorate salmonelei, toate tulpinile sunt rezistente la ampicilină.

Penicilinele rezistente la penicilinază sunt folosite numai pentru infecțiile stafilococice și sunt medicamentele de elecție pentru infecțiile stafilococice profunde sau sistemice cauzate de microorganismele susceptibile. Din nefericire, în medie, aproximativ 20% din tulpinile de *S. aureus* și mai mult de 60% din sușele de stafilococi coagulazo-negativi din spitalele americane sunt rezistente la acești agenți (de ex., rezistența la meticilină). Spectrul acestor agenți include de asemenea majoritatea bacteriilor gram-pozitive sensibile la penicilina G.

Spectrul penicilinelor anti-pseudomonas cuprinde bacteriile incluse în spectrul ampicilinei și, în plus, unii bacili enterici gram-negativi diferiți de speciile de Pseudomonas. De exemplu, piperacilina este activă pe multe specii de *Proteus* indol-pozitivi, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Providencia* și *Serratia*. Totuși, sensibilitatea acestor peniciline la β-lactamază limitează puternic utilitatea lor în terapiile empirice când se suspectează infecții cu microorganisme enterice gram-negative. Indicația majoră a acestor compuși o reprezintă tratamentul infecțiilor demonstrate sau suspectate cu *P. aeruginosa* sau *Acinetobacter*, pentru care constituie medicamente de elecție. Activitatea lor anti-pseudomonas poate fi evaluată prin comparație astfel: piperacilina > mezlocilina/ ticarcilina > carbenicilina.

Adăugarea inhibitorilor de β-lactamază (acid clavulanic, sulbactam sau tazobactam) la ampicilină, amoxicilină, ticarcilină sau piperacilină extinde spectrul acestor agenți și asupra multor microorganisme a căror rezistență este dată de producerea de β-lactamază. Printre acestea se numără *E. coli*, *Klebsiella*, toate speciile de *Proteus*, *H. influenzae*, *Moraxella* (fostă *Branhamella*) *catarrhalis*, *Providencia* și *Bacteroides fragilis*. Asemenea combinații sunt active și pe stafilococii ce produc β-lactamaze, dar nu sunt meticilino-rezistenți. Totuși, eficiența acestor combinații în infecțiile stafilococice grave nu a fost dovedită în mod adecvat. Mai mult, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* și diferite sușe de agenți enterici gram-negativi fie produc β-lactamază neinhibată de acești compuși, fie dezvoltă rezistență prin mecanisme ce nu implică β-lactamaze.

Cefalosporinele de primă generație au un spectru ce includ stafilococii penicilinazo-secretori, sensibili la meticilină și streptococii. Aceste medicamente pot fi folosite când sunt suspectate infecții cu bacterii gram-pozitive, dar nu sunt medicamentele de elecție pentru asemenea infecții. Ele sunt foarte eficiente împotriva multor sușe de *E. coli*, *K. pneumoniae* și *P. mirabilis* și sunt printre medicamentele de elecție în terapia prezumptivă a infecțiilor tractului urinar dobândite în afara spitalului. Ele nu sunt active împotriva *B. fragilis*, enterococilor, stafilococilor rezistenți la meticilină, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Proteus* indol-pozitiv și *Serratia*, iar asupra *H. influenzae* exercită o acțiune relativ slabă.

Cefalosporinele de generația a doua, parenterale extind spectrul gram-negativ al compușilor de primă generație. Agenții de generația a doua au activități diferite. Cefuroximul și cefamandolul acționează asupra cocilor gram-pozitivi și, de asemenea, asupra *H. influenzae*, *Neisseria*, asupra unor sușe de *Enterobacter* și *Proteus* indol-pozitiv, dar prezintă o acțiune slabă asupra *B. fragilis*. Cefoxitina și cefotetanul au o activitate

destul de bună asupra *B. fragilis*, dar cefotetanul este mai puţin eficient împotriva altor specii de *Bacteroides* (capitolele 127 şi 169). Totodată, aceşti compuşi au activitate slabă asupra cocilor gram-pozitivi şi asupra *Enterobacter*. Nici o cefalosporină de generaţia a doua nu acţionează asupra *Pseudomonas* sau *Acinetobacter*.

Cefalosporinele de generaţia a doua, orale acţionează eficient asupra cocilor gram-pozitivi şi *H. influenzae* şi sunt larg folosite în terapia ambulatorie pentru otita medie, sinuzită şi infecţiile tractului respirator inferior, deşi sunt preferabili agenţii mai ieftini şi cu eficienţă egală. Cefixima, cefuroxima axetil şi cefpodoxima sunt printre medicamentele de elecţie pentru tratamentul în doză unică a uretritei gonococice.

Cefalosporinele de generaţia a treia au toate un spectru larg de activitate împotriva bacililor enterici gram-negativi şi sunt utile în special pentru tratarea infecţiilor nosocomiale cauzate de microorganisme multirezistente. În plus, ceftazidimul are activitate anti-*pseudomonas* excelentă. Cefoperazona are activitate anti-*pseudomonas* modestă, iar celelalte cefalosporine de generaţia a treia au activitate anti-*pseudomonas* slabă. Deoarece rezistenţa la cefalosporinele de generaţia a treia este în creştere la toţi bacilii nosocomiali gram-negativi, folosirea acestor agenţi ar trebui ghidată prin testarea sensibilităţii. Spectrul gram-pozitiv al cefalosporinelor de generaţia a treia este variabil; acesta descreşte în ordinea: cefotaxima/ceftizoxima/ceftriaxona > cefoperazona > ceftazidima. Datorită spectrului gram-negativ excelent, activităţii sale împotriva *Haemophilus*, *S. pneumoniae* şi *Neisseria* rezistentă la penicilină, timpului de înjumătăţire seric mare şi nivelului ridicat în ser şi LCR, ceftriaxona a devenit unul din medicamentele de elecţie pentru terapia empirică a meningitelor bacteriene (în afară de cele cauzate de *Listeria*), pentru toate infecţiile gonococice, salmoneloze şi febra tifoidă. Este de asemenea, unul din medicamentele de elecţie pentru pneumonia nosocomială ne-pseudomonică. Cefalosporinele de generaţia a treia au o activitate slabă împotriva *B. fragilis* şi nu au activitate pe stafilococii meticilino-rezistenţi, *Enterococcus*, *Acinetobacter* sau *Xanthomonas*.

Singurul *carbapenem* disponibil curent în Statele Unite este imipenemul. Acest medicament este comercializat în combinaţie cu cilastatinul, un inhibitor al dipeptidazei renale, care ajută imipenemul să evite inactivarea renală şi astfel să atingă niveluri urinare foarte mari. Imipenemul are o activitate excelentă in vitro împotriva tuturor agenţilor patogeni potenţiali, cu excepţia *Xanthomonas*, a stafilococilor rezistenţi la meticilină şi a *Enterococcus faecium*. Limitarea folosirii sale este datorată nivelurilor relativ mici atinse în sânge, timpului scurt de înjumătăţire în ser, efectelor secundare la nivelul sistemului nervos central şi costului ridicat. Rezistenţa la imipenem este o problemă doar la suşele nosocomiale de *P. aeruginosa*, din care aproximativ 20% sunt rezistente. Imipenemul *nu* este medicamentul de elecţie pentru nici o infecţie bacteriană, dar, datorită spectrului său larg, poate fi folosit în terapia empirică a infecţiilor nosocomiale serioase, ce pot fi cauzate de specii bacteriene multiple sau de microorganisme multirezistente. Acest antibiotic este ţinut frecvent în rezervă pentru terapia infecţiilor nosocomiale datorate patogenilor gram-negativi rezistenţi la cefalosporinele de generaţia a treia.

Singurul *monobactam* disponibil în mod curent este aztreonamul. Acest antibiotic are un spectru limitat la bacilii gram-negativi facultativ enterici. Nu are activitate împotriva nici unei bacterii gram-pozitive sau anaerobe. Spectrul său gram-negativ este asemănător cu cel al ceftazidimei, cu activitate la fel de bună împotriva speciilor de *Pseudomonas*. Avantajele sale principale sunt abilitatea teoretică de a conserva flora gram-pozitivă şi anaerobă şi lipsa reacţiilor imediate de hipersensibilitate încrucişată la pacienţii cu antecedente de astfel de reacţii la antibiotice β-lactamice.

VANCOMICINA Spectrul vancomicinei este limitat la cocii gram-pozitivi, în special enterococi, streptococi şi stafilococi. Vancomicina este utilă ca terapie de linia a doua pentru majoritatea infecţiilor bacteriene gram-pozitive, dar este medicamentul de elecţie în infecţiile cu stafilococi rezistenţi la meticilină sau cu *Corynebacterium jeikeium* şi în infecţiile grave la pacienţii alergici la penicilină. Administrată oral (o cale prin care nu este absorbită), vancomicina poate fi folosită la tratamentul colitei pseudomembranoase asociată antibioticelor produsă de *C. difficile*, la pacienţii care nu au răspuns la metronidazol – medicamentul de elecţie. Rezistenţa la vancomicină este în creştere rapidă printre suşele de *E. faecium* din marile spitale, în mod special în zonele cu folosire frecventă a acestui antibiotic. Datorită ameninţării crescânde a enterococilor rezistenţi la vancomicină şi potenţialului stafilococilor de a dobândi gene de rezistenţă, un comitet naţional de supraveghere a stabilit norme pentru folosirea corespunzătoare şi limitată a acestui antibiotic.

AMINOGLICOZIDELE Aminoglicozidele sunt rapid bactericide in vitro la concentraţii mici, cu spectru limitat la bacterii facultativ gram-negative şi stafilococi. Nu acţionează asupra bacteriilor anaerobe şi nu sunt eficiente în medii acide sau cu concentraţii scăzute de oxigen. Totuşi, spectrul lor include virtual toate bacteriile gram-negative ce nu sunt strict anaerobe, aminoglicozidele fiind printre medicamentele de elecţie în orice infecţie suspectată a fi produsă de bacterii gram-negative, în special la pacienţii neutropenici. Aminoglicozidele în combinaţie cu o penicilină au efect bactericid sinergic în tratamentul endocarditelor stafilococice, enterococice sau cu streptococi viridans şi sunt combinate de obicei cu un antibiotic β-lactamic pentru tratarea bacteriemiilor gram-negative. Aminoglicozidele sunt de asemenea printre medicamentele de elecţie pentru infecţiile severe ale tractului urinar superior. Limitările majore ale utilizării aminoglicozidelor sunt date de toxicitatea otică şi renală, activitatea diminuată la unele locuri de infecţie (de ex., abcese şi sistem nervos central), rezistenţa bacteriilor ţintă şi nevoia de a monitoriza nivelurile serice. Dintre agenţii disponibili, este preferată de obicei gentamicina datorită costului scăzut, dar tobramicina are activitate ceva mai mare pe *P. aeruginosa*, iar amikacina are activitate pe multe bacterii gram-negative rezistente la gentamicină şi tobramicină, deoarece este inactivată de mai puţine enzime de modificare a aminoglicozidelor. Streptomicina rămâne încă unul din medicamentele de elecţie în terapia iniţială a tularemiei, ciumei, morvei şi brucelozei şi este agent de linia a doua în tratarea tuberculozei.

MACROLIDELE Eritromicina are un spectru larg de acţiune împotriva bacteriilor gram-pozitive, cu activitate suplimentară împotriva speciilor de *Legionella*, *Mycoplasma*, *Campylobacter* şi unele suşe de *Chlamydia*. Este medicamentul de elecţie pentru infecţiile cu *Legionella*, *Campylobacter* şi *Mycoplasma* şi este unul din medicamentele de elecţie pentru pneumonia şi faringita pneumococică şi pentru infecţii ale pielii şi ţesuturilor moi datorate streptococilor de grup A la pacienţii alergici la penicilină. Totuşi, rezistenţa la eritromicină a streptococilor de grup A şi a pneumococilor este în creştere în unele ţări. Eritromicina pare de asemenea să fie un medicament de elecţie în infecţiile apărute la pacienţi imunodeprimaţi determinate de agentul nou descoperit al angiomatozei bacilare (*Bartonella henselae*). Noile macrolide, claritromicina şi azitromicina, au un spectru antibacterian similar cu cel al eritromicinei in vitro. Azitromicina are însă efect mai puternic pe *Chlamidia*. Claritromicina în combinaţie cu un inhibitor al pompei protonice, a fost desemnată ca medicamentul de elecţie pentru tratamentul infecţiilor gastrice cauzate de *Helicobacter pylori* (gastrite, ulcere gastrice şi duodenale). Amândouă sunt active pe micobacterii netuberculoase şi ambele par să aibă efecte secundare gastrointestinale mai reduse decât eritromicina.

LINCOSAMIDELE Singura lincosamidă folosită în Statele Unite este clindamicina. Spectrul său cuprinde cocii gram-pozitivi,

fiind asemănător cu cel al eritromicinei, dar clindamicina este mai activă, în unele cazuri demonstrându-se un efect bactericid împotriva stafilococilor sensibili. Totuși, rezistența printre stafilococi și mulți streptococi, mediată prin aceleași gene responsabile de rezistența la macrolide, limitează utilizarea clindamicinei împotriva cocilor gram-pozitivi. În general, toți cocii gram-pozitivi rezistenți la eritromicină ar trebui considerați rezistenți la clindamicină, fără să ținem cont de rezultatele testării sensibilității in vitro. Clindamicina este unul din medicamentele de elecție pentru infecțiile anerobe, datorită spectrului său larg de activitate pe anaerobii stricți, atât gram-pozitivi, cât și gram-negativi. Asupra bacililor enterici facultativ gram-negativi însă, clindamicina, ca și eritromicina, nu are activitate clinică semnificativă. Folosirea corectă este limitată doar de rezistența germenilor sau de dezvoltarea colitei pseudomembranoase, efectul secundar major al acestui medicament.

CLORAMFENICOLUL Cloramfenicolul are un spectru larg de activitate împotriva bacteriilor gram-pozitive și gram-negative, deși rezistența mediată plasmidic i-a diminuat spectrul efectiv. Acest antibiotic este rar folosit în infecțiile adultului, datorită aplaziei medulare ireversibile – un efect advers idiosincrazic rar, fiind disponibili și alți agenți cu activitate antibacteriană similară. Cloramfenicolul rămâne unul din medicamentele de elecție pentru febra tifoidă și ciumă și este încă util în tratamentul brucelozei și al meningitelor meningococice și pneumococice la pacienții alergici la penicilină.

TETRACICLINELE Tetraciclinele au un spectru larg de activitate bacteriostatică pe bacteriile gram-pozitive și gram-negative și sunt larg folosite într-o varietate de infecții contractate în afara spitalului. Acești agenți se numără printre medicamentele de elecție pentru bronșita cronică, granulomul inghinal, bruceloză (în combinație cu streptomicină), tularemie, morvă, melioidoză, infecții spirochetale date de *Borrelia* (boala Lyme și febra recurentă; doxiciclina), infecții date de *Vibrio vulnificus*, unele infecții cu *Aeromonas*, infecții date de *Xanthomonas* (minociclina), ciumă și erlichioză (doxiciclina). Tetraciclinele sunt folosite de asemenea la pacienții alergici la penicilină pentru tratarea leptospirozei, sifilisului, actinomicozei și infecțiilor pielii și țesuturilor moi date de coci gram-pozitivi. Sunt printre medicamentele de elecție pentru infecțiile date de chlamidii (doxiciclina), rickettsii și ehrlichii, și pentru infecții tegumentare granulomatoase datorate *Mycobacterium marinum* (minociclina).

SULFONAMIDELE ȘI TRIMETOPRIMUL Inhibitorii sintezei acidului folic au un spectru larg bacteriostatic luat ca atare; în combinații, ele pot fi bactericide pentru bacterii facultativ gram-negative și stafilococi. Combinația fixă între sulfametoxazol și trimetoprim, principalii inhibitori ai sintezei de acid folic folosiți în practică pentru infecțiile bacteriene, are doar o activitate modestă împotriva unor streptococi și nici o activitate împotriva anaerobilor stricți. Sulfonamidele sunt rar folosite individual în tratamentul infecțiilor bacteriene, dar sunt printre medicamentele de elecție în tratarea infecțiilor nocardiale, lepră (dapsonă – o sulfonă) și toxoplasmoză (sulfadiazină). Trimetoprim-sulfametoxazolul este medicamentul de elecție în tratamentul infecțiilor tractului urinar necomplicate (în afară de cele date de enterococi) și este mult folosit în tratamentul otitei medii. Poate fi folosit pentru tratamentul infecțiilor tractului respirator superior în care sunt suspectate *H. influenzae* și *M. catarrhalis*, infecții meningococice și gonococice, șancru și infecții care se crede că sunt date de *Aeromonas*, *Xanthomonas*, *Pseudomonas cepacia*, *Acinetobacter* și *Yersinia enterocolitica*. Pentru infecțiile nosocomiale date de *Xanthomonas*, trimetoprim-sulfametoxazolul este medicamentul de elecție.

FLUOROCHINOLONELE Fluorochinolonele au activitate foarte bună împotriva majorității bacililor facultativ gram-negativi, activitate destul de bună împotriva stafilococilor, variabilă sau slabă pentru streptococi și nu acționează asupra organismelor strict anaerobe. Sunt agenții orali cu cea mai mare activitate asupra *P. aeruginosa*; ciprofloxacinul este cel mai activ pentru această specie. Toate chinolonele au o absorbție orală de la bună la excelentă; ciprofloxacinul și ofloxacinul se pot administra și intravenos. Tratamentul cu norfloxacin poate fi folosit pentru infecțiile tractului urinar și a fost recomandat pentru diareea infecțioasă. Totuși, pentru infecțiile sistemice gram-negative ar trebui folosite celelalte chinolone, nu norfoxacinul. Chinolonele sunt printre medicamentele de elecție pentru infecțiile tractului urinar complicate, gastro-enteritele bacteriene și febra enterică și pot fi utile în terapia infecțiilor cronice date de microorganisme gram-negative, cum ar fi osteomielita și otita externă cronică la adulți. Folosirea chinolonelor este limitată de dezvoltarea rezistenței printre stafilococi și *P. aeruginosa* și de interacțiunile cu alte medicamente.

RIFAMPICINA Rifampicina a fost folosită în combinații pentru tratamentul infecțiilor grave cu stafilococi rezistenți la meticilină (de ex. infecțiile de corp străin cu stafilococi coagulazo-negativi). Datorită selecției spontane rapide de mutanți rezistenți la rifampicină, aceasta nu ar trebui folosită niciodată singură în tratarea infecțiilor stafilococice. Rifampicina este folosită de asemenea în chimioprofilaxia adresată persoanelor cu risc de a dezvolta meningită meningococică și în terapia pneumoniei cu *Legionella*.

METRONIDAZOLUL Metronidazolul are un spectru limitat la bacterii anaerobe. Este unul din medicamentele de elecție în tratamentul oricărui abces în care este suspectată implicarea bacteriilor strict anaerobe (de ex., abcese pulmonare, cerebrale sau intraabdominale), datorită spectrului și capacității de a penetra în zona de infecție. Dacă se suspectează și prezența agenților patogeni aerobi și facultativ aerobi ar trebui folosiți alți agenți antibacterieni. Metronidazolul este medicamentul de elecție pentru vaginitele bacteriene și colita pseudomembranoasă asociată terapiei antibiotice.

ANTISEPTICELE TRACTULUI URINAR Antisepticele tractului urinar sunt active doar pe tractul urinar inferior și nu pot fi folosite pentru tratarea infecțiilor tractului urinar superior sau a infecțiilor sistemice. Activitatea lor este limitată la bacterii enterice gram-negative sensibile. Agenții disponibili din această categorie includ nitrofurantoinul și sărurile de metenamină.

AGENȚII ANTIBACTERIENI TOPICI Mupirocina este disponibilă doar ca preparat topic cu utilizare antistafilococică și antistreptococică. Aplicațiile sale majore sunt pentru impetigo și eradicarea stării de purtător de stafilococi. Este medicamentul de elecție pentru eliminarea stării de purtător nazal atât de stafilococi rezistenți la meticilină, cât și pentru cei sensibili. Din nefericire, apariția rezistenței îi limitează utilizarea în unele spitale.

Deși eficiența lor nu a fost niciodată bine documentată, preparatele topice care includ sulfonamidele, polimixina B, neomicina, bacitracina, gramicidina și novobiocina într-o varietate de combinații sunt larg utilizate ca picături de ochi, soluții de irigații și pomade pentru infecții cutanate superficiale.

REACȚII ADVERSE

Reacțiile adverse la medicamente sunt frecvent clasificate în funcție de mecanismul de producere în reacții legate de doze („toxice”) și în reacții imprevizibile. Reacțiile imprevizibile sunt clasificate mai departe în idiosincrazice sau alergice. Reacțiile legate de doză includ nefrotoxicitatea indusă de aminoglicozide, convulsiile induse de penicilină și reacțiile anafilactoide induse de vancomicină. Multe din aceste reacții pot fi evitate prin reducerea dozelor, limitarea duratei terapiei sau reducerea frecvenței sau a ratei de administrare. Reacțiile adverse la agenții antibacterieni constituie frecvente cauze ale morbidității, impunând modificarea terapiei și cheltuieli

suplimentare, iar uneori duc chiar la moarte. Vârstnicii, în special cei cu infecţii mai severe, pot fi în mod deosebit predispuşi la anumite reacţii adverse. Aceste reacţii la agenţii antibacterieni sunt prezentate mai jos.

β-LACTAMICELE Indicele terapeutic pentru antibioticele β-lactamice este mare şi efectele adverse legate de doză sunt rare şi uşor de prevenit. Cea mai mare problemă o constituie reacţiile alergice. Pot apărea toate tipurile, inclusiv anafilaxie (tip 1, reacţii de hipersensibilizare), nefrită şi anemie hemolitică Coombs-pozitivă (tip 2, reacţii citotoxice), febră la medicamente şi boala serului (tip 3, formare de complexe imune), dermatita de contact (tip 4, efecte mediate celular) şi erupţii maculo-papulare (tip 5, reacţii idiopatice). Aproximativ 1-4% din tratamente duc la reacţii alergice şi aproximativ 0,004-0,015% din tratamente duc la anafilaxie. Mai puţin de jumătate din pacienţii ce afirmă că au alergie la penicilină reacţionează la teste cutante cu determinanţi majori sau minori (penicilloil-polilizină şi respectiv produşi de degradare ai benzilpenicilinei); cei cu teste negative au rar reacţii adverse la dozele terapeutice ulterioare. În general, există alternative convenabile la β-lactamice pentru pacienţii cu alergii severe, iar dacă nu există nici o alternativă, poate fi făcută desensibilizarea la penicilină, dar cu mare atenţie. Un număr mic de persoane (sub 2%) alergice la penicilină reacţionează similar şi la cefalosporine; astfel, cefalosporinele sunt contraindicate la pacienţii cu antecedente de reacţie imediată la penicilină, deşi sunt frecvent folosite la pacienţii care au un istoric de reacţie uşoară. Aceleaşi precauţii se aplică şi la imipenem; aztreonamul însă este diferit din punct de vedere antigenic şi poate fi administrat în siguranţă la pacienţii alergici la penicilină.

Alte reacţii ce pot avea la bază fenomene alergice sunt nefrita (asociată cu meticilina), hepatita (legată de oxacilină), leucopenia (după doze mari de β-lactamice administrate timp îndelungat) şi rash-uri tegumentare severe (necroliză epidermică toxică şi sindrom Stevens-Johnson). Aceste reacţii nu sunt mediate de IgE, iar testarea cutanată nu poate anticipa apariţia lor. Din motive neclare, majoritatea pacienţilor cu mononucleoză infecţioasă dezvoltă un rash la administrarea de ampicilină.

Diferitele reacţii la β-lactamice includ efecte secundare gastro-intestinale, cu severitate variabilă de la diaree uşoară (5-10%) la colită pseudomembranoasă (sub 1%). Medicamente excretate în mare măsură biliar, cum ar fi ampicilina, ceftriaxona şi cefoperazona, pot determina diaree. Adăugarea de acid clavulanic la amoxicilină creşte şi mai mult frecvenţa diareei. Ceftriaxona, datorită concentraţiei foarte mari în bilă, poate provoca un efect de „sludge" la nivelul vezicii biliare şi uneori poate da simptome de colecistită acută.

În doze mari – şi mai frecvent la pacienţii cu afectare renală ce primesc doze excesive – penicilinele (în special ticarcilina şi penicilina G) pot determina sângerări prin afectarea agregării plachetare. Sângerarea poate fi asociată ocazional şi cu folosirea cefalosporinelor ce conţin grupul metil-tiotetrazol la poziţia 3' (mai frecvent cefamandol şi cefoperazona); această reacţie poate rezulta din alterarea formării protrombinei. Aceleaşi cefalosporine pot da reacţii de tip disulfiram dacă se ingeră concomitent etanol. Carbenicilina şi ticarcilina sunt săruri disodice şi în doze mari pot da hipopotasemie şi încărcare lichidiană.

Convulsiile sunt observate ocazional la β-lactamice, în special penicilină G şi imipenem. Această reacţie este mai frecventă când sunt administrate doze excesive pentru funcţia renală sau la pacienţii cu crize convulsive în antecedente.

VANCOMICINA Când vancomicina a fost folosită prima oară clinic, în 1956, intoleranţa locală la locul administrării era obişnuită, ca şi reacţiile sistemice, inclusiv ototoxicitatea şi nefrotoxicitatea. Formulele actuale sunt de puritate mai mare şi când sunt urmate indicaţiile de dozaj corespunzătoare, sunt foarte sigure, deşi flebita mai dă încă probleme. Cea mai obişnuită reacţie adversă este numită *sindromul omului roşu* şi este caracterizată prin prurit, *înroşire* şi eritem al capului şi toracelui superior. Această reacţie anafilactoidă apare de obicei după prima doză, este dependentă de doză şi durata perfuziei şi este consecinţa eliberării de histamină indusă de vancomicină. Reacţia este de obicei uşoară la pacienţii adulţi ce primesc 1 g în 60 min. şi scade cu repetarea dozelor. Dacă vancomicina se administrează din greşeală în bolus, poate apărea hipotensiune severă. La pacienţii neobişnuit de sensibili, creşterea timpului de perfuzie sau administrarea de antagonişti ai receptorilor H_1 sunt în general eficiente pentru prevenirea acestei reacţii sau reducerea severităţii ei. Pacienţii cu această reacţie nu trebuie să fie etichetaţi ca alergici la vancomicină, deoarece vancomicina poate fi singurul tratament eficient pentru unele infecţii, cum ar fi cele cu stafilococi rezistenţi la meticilină.

Nefrotoxicitatea vancomicinei este uşoară şi apare la mai puţin de 5% din pacienţi. Deşi unele date sugerează că aminoglicozidele şi vancomicina au nefrotoxicitate sinergică, acest lucru este dificil de dovedit şi folosirea simultană a acestor doi agenţi nu ar trebui evitată dacă este indicată clinic, ca în tratamentul endocarditei enterococice la pacienţii alergici la penicilină.

Ototoxicitatea vancomicinei este rară atâta timp cât dozele sunt reduse corespunzător la pacienţii cu insuficienţă renală. Alte reacţii adverse rare includ leucopenia, rash-ul tegumentar şi alergia adevărată.

AMINOGLICOZIDELE Antibioticele aminoglicozide au un indice terapeutic îngust. Cele mai frecvente reacţii adverse sunt nefro- şi ototoxicitatea. Rar, se observă depresie respiratorie. Nefrotoxicitatea rezultă din acumularea aminoglicozidelor în spaţiul peritubular cu distrugerea tubului proximal şi reducerea corespunzătoare a ratei de filtrare glomerulară. Incidenţa nefrotoxicităţii, definită ca o creştere mai mare de 0,5% peste media creatininei serice, apare la aproximativ 5-10% din pacienţii adulţi ce primesc o cură terapeutică de 10-14 zile. Totuşi, mulţi cofactori influenţează frecvenţa toxicităţii, cum ar fi vârstele extreme (toxicitatea este rară la copii, mai frecventă la vârstnici), medicaţia concomitentă şi starea de hidratare. Nefrotoxicitatea se manifestă clinic prin creşterea gradată a creatininei serice după câteva zile de terapie şi este reversibilă dacă doza este redusă sau întreruptă. Nivelul seric al creatininei ar trebui monitorizat la fiecare 3-5 zile sau mai frecvent, dacă se observă modificări. Nu există o diferenţă importantă de frecvenţă a nefrotoxicităţii la agenţii cei mai utili (gentamicină, tobramicină şi amikacină); streptomicina este o cauză rară de nefrotoxicitate.

Ototoxicitatea prin terapia aminoglicozidică este caracterizată fie prin tulburări auditive fie vestibulare. Deoarece aminoglicozidele pot distruge celulele ciliate din urechea internă, ototoxicitatea poate fi permanentă. Riscul ototoxicităţii creşte cu prelungirea terapiei, concentraţia crescută în ser (în special la pacienţii cu tulburări renale), hipovolemia şi tratamentul concomitent cu alte produse ototoxice, în special acid etacrinic. Ototoxicitatea clinic aparentă, manifestată prin scăderea acuităţii sau dezechilibru vestibular, este rară (probabil apărând la sub 1% din cazuri) când concentraţiile serice sunt monitorizate şi durata terapiei este menţinută la un minimum. Cu o monitorizare mai sensibilă (prin audiograme), pierderea asimptomatică a auzului la tonalităţi înalte este notată mai frecvent. Nu există diferenţe clinice importante între aminoglicozide în ceea ce priveşte frecvenţa totală a ototoxicităţii.

Depresia neuromusculară indusă de aminoglicozide este dată de reducerea activităţii acetilcolinei la nivelul membranelor postsinaptice şi poate determina depresii respiratorii rare, dar severe. Factorii de risc includ hipocalcemia, administrarea peritoneală, folosirea blocanţilor neuromusculari şi depresia respiratorie preexistentă. Această complicaţie poate fi uşor evitată dacă aminoglicozidul este administrat intravenos în 30 min. sau intramuscular; dacă depresia respiratorie se produce, ea poate fi corectată prin administrare de calciu.

Temerile produse de toxicitate ar trebui să nu împiedice folosirea aminoglicozidelor când există o indicație justificată, deoarece toxicitatea este de obicei ușoară și reversibilă. Concentrațiile serice sunt monitorizate pentru a minimaliza riscul de toxicitate și pentru a obține certitudinea că este administrată o cantitate suficientă de medicament pentru a trata infecția țintă.

MACROLIDELE Reacțiile adverse severe la macrolide sunt foarte rare. Efectele gastro-intestinale, cum ar fi arsurile, greața și vărsăturile, sunt cele mai frecvente reacții la macrolide; în funcție de doză, aceste reacții pot apărea la până la 50% din pacienți, necesitând uneori întreruperea precoce a tratamentului. Mecanismul pare a fi legarea eritromicinei de receptorii motilinei, cu creșterea în consecință a motilității gastrice. Efectele secundare gastro-intestinale apar la fel de frecvent pentru toate preparatele orale și se produc, de asemenea, la administrarea intravenoasă. Claritromicina și azitromicina sunt mai bine tolerate decât eritromicina, deși tulburarea gastro-intestinală este încă cel mai obișnuit efect advers al lor.

Reacții mai puțin obișnuite includ hepatotoxicitatea și ototoxicitatea. Hepatotoxicitatea este o complicație rară, nefatală; care este asociată de obicei cu eritromicina estolat și apare ca un icter colestatic alergic. Ototoxicitatea este rară după administrarea orală, dar poate apărea într-un model de dependență doză-efect până la 20% din adulții ce primesc eritromicină iv. (4 g/zi) și cărora li se efectuează audiograme. Ototoxicitatea este de obicei reversibilă și ușoară. Reacțiile alergice cutanate apar în cazuri rare.

LINCOSAMIDELE Cel mai obișnuit efect advers al clindamicinei este tulburarea gastro-intestinală. Diareea a fost raportată la mai bine de 20% din pacienți și colita pseudo-membranoasă la 0,01-10%. Mecanismul colitei pseudo-membranoase constă în producerea unei toxine de către *C. difficile* (capitolul 148). *C. difficile* colonizează tractul gastrointestinal și poate produce o toxină când flora normală este suprimată de clindamicină. Această toxină produce distrugeri mucoase ce duc la crampe, dureri și diaree, care poate fi sanguinolentă. Colita pseudo-membranoasă poate urma atât după administrare orală cât și intravenoasă și poate să nu devină manifestă decât după terminarea terapiei. Metronidazolul administrat oral sau vancomicina sunt eficiente în tratarea pacienților simptomatici cu scaune pozitive pentru toxină, dar unii spori pot supraviețui și recăderea este frecventă. Deși diareea și colita pseudo-membranoasă pot fi cauzate de majoritatea agenților antibacterieni, incidența în funcție de cantitatea folosită pare să fie cea mai mare la clindamicină. Reacții alergice (cum ar fi rash-ul sau febra), hepatotoxicitatea și neutropenia sunt rar observate.

CLORAMFENICOLUL Cloramfenicolul determină două tipuri de supresie a măduvei osoase; o supresie reversibilă legată de doză, a tuturor elementelor, ce apare de obicei în timpul terapiei cu dozele maxime recomandate (4 g/zi la adulți) și o anemie aplastică idiosincrazică ireversibilă, ce apare la aproximativ 1 din 25.000-40.000 de expuneri. Forma ireversibilă a fost raportată ca fiind consecutivă tuturor tipurilor de tratament cu cloramfenicol, inclusiv administrării oculare și se dezvoltă adesea după luni de zile după întreruperea tratamentului.

La nou-născuții prematuri și copiii mici cloramfenicolul poate determina un „sindrom cenușiu" legat de doză, caracterizat prin cianoză, hipotensiune și moarte și care se datorează imposibilității nou-născutului de a metaboliza medicamentul. Aceste toxicități potențial serioase și disponibilitatea unor medicamente noi au redus substanțial indicațiile pentru cloramfenicol.

TETRACICLINELE Efectele gastro-intestinale sunt cele mai frecvente reacții adverse la tetracicline. Aceste probleme pot fi legate de un efect iritant direct, deoarece tetraciclinele pot da și ulcerații esofagiene când se dizolvă înainte de a ajunge în stomac. Ingestia simultană de alimente poate îmbunătăți toleranța, dar absorbția de tetraciclină clorhidrat este deficitară când este asociată cu alimente.

Hepatotoxicitatea a fost raportată după administrarea a mai mult de 2 g de tetraciclină intravenos, iar în timpul sarcinii la doze, mai mici. Nu există indicații curente privind tratamentul intravenos cu tetracicline în sarcină. Toate tetraciclinele pot da reacții cutanate fototoxice; aceste reacții sunt mai frecvente la doxiciclină. Alte reacții cutanate, inclusiv rash-ul, sunt puțin frecvente. Tetraciclinele sunt contraindicate la copiii mai mici de 8 ani deoarece poate da o colorație definitivă a dentiției permanente; doxiciclina dă acest efect secundar mult mai rar. Înrăutățirea funcției renale la pacienții cu disfuncție renală preexistentă a fost raportată la folosirea tetraciclinei, deși anumite creșteri ale azotemiei pot fi datorate catabolismului aminoacizilor. Doxiciclina și probabil minociclina par să nu aibă aceste efecte secundare renale. Pentru pacienții cu disfuncție renală sunt aproape întotdeauna la dispoziție agenți alternativi eficienți. Minociclina poate da vertij la aproape 70% din femeile ce primesc doze terapeutice, reacție care apare și la un procent mai scăzut de bărbați.

SULFONAMIDELE ȘI TRIMETOPRIMUL Sulfonamidele prezintă în general securitate în administrare, dar lista reacțiilor adverse posibile este foarte lungă. Acești compuși produc ocazional un număr de reacții alergice, de la rash-uri tegumentare minore (inclusiv rash-uri maculo-papulare și reacții urticariene ce apar tipic după o săptămână de tratament), până la reacții severe sau chiar amenințătoare de viață cum ar fi eritemul multiform, sindrom Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică. Reacțiile severe de hipersensibilitate au apărut mai frecvent după administrarea sulfonamidelor cu „acțiune lungă", cum ar fi sulfametoxipiridazina, care nu se mai folosește. Fansidarul (pirimetamină plus sulfadoxină), folosit pentru profilaxia malariei, poate da reacții alergice severe, incluzând toxicitate hepatică și hematologică, pe lângă toxicitatea dermatologică. Și reacțiile de fotosensibilizare sunt relativ frecvente la sulfonamide.

Mulți dintre pacienții infectați cu HIV ce primesc trimetoprim-sulfametoxazol au reacții adverse dermatologice. Acestea nu sunt de obicei amenințătoare de viață și par să regreseze în multe cazuri în ciuda continuării terapiei. În doze mari, trimetoprimul interferă cu secreția renală de potasiu. Hiperkaliemia este relativ comună printre pacienții HIV pozitivi și este evidențiată mai frecvent după 7 zile de tratament cu trimetoprim-sulfametoxazol pentru pneumonia dată de *Pneumocystis carinii*.

Sulfonamidele și trimetoprimul pot produce de asemenea complicații hematologice severe, cuprinzând, agranulocitoza, anemia hemolitică și megaloblastică și trombocitopenia. Aceste efecte secundare legate de doză pot fi mai mari la pacienții cu insuficiență renală. Anemia hemolitică este mai frecventă la pacienții cu deficit de glucozo-6 fosfat-dehidrogenază ce iau compuși cu durată lungă de acțiune; trimetoprim-sulfametoxazolul dă rar hemoliză la astfel de subiecți. Granulocitopenia la trimetoprim-sulfametoxazol este frecventă în special la pacienții infectați cu HIV, apărând la 10-50% dintre subiecți.

Insuficiența renală, produsă de cristalele metabolitului acetil, relativ insolubil, este observată în special la sulfonamidele cu durată lungă de acțiune. Au fost raportate numeroase cazuri de cristalurie la pacienții infectați cu HIV ce au luat sulfadiazină pentru toxoplasmoză. Această complicație poate fi prevenită printr-o ingestie crescută de lichide.

Se recomandă ca sulfonamidele să nu fie administrate la nou-născuți, deoarece bilirubina poate fi deplasată de pe situsurile de legare cu proteinele, ducând la apariția icterului nuclear.

În plus față de problemele precedente, sulfonamidele pot da uneori febră medicamentoasă cu boala serului, toxicitate hepatică (inclusiv necroză) și lupus eritematos sistemic.

FLUOROCHINOLONELE Fluorochinolonele sunt relativ sigure în uzul terapeutic; reacțiile adverse necesită rar

întreruperea tratamentului. Reacțiile cele mai comune cuprind tulburări gastrointestinale, cum ar fi greața sau diareea (sub 5%) și efecte la nivelul sistemului nervos central, cuprinzând insomnia și amețeala (sub 5%). Fototoxicitatea poate fi severă, în special în cazul lomefloxacinului. Rar, pot fi observate disfuncția hepatică și renală, reacții alergice și anafilactice. Folosirea acestor medicamente este contraindicată la copiii sub 18 ani datorită lezării cartilajelor din articulațiile aflate în creștere, dovedită la animale. În situații alese cu grijă, la care beneficiile așteptate sunt mai mari decât riscul, cum ar fi la pacienții adolescenți cu fibroză chistică ce prezintă exacerbări pulmonare, fluorochinolonele pot fi folositoare pentru terapia pe termen scurt. Ele sunt contraindicate în sarcină datorită interferențelor posibile în dezvoltarea fătului.

RIFAMPICINA Rifampicina este în general bine tolerată, dar are câteva efecte secundare importante. Unii pacienți au o creștere tranzitorie a transaminazelor hepatice, dar aceste niveluri revin de obicei la normal fără întreruperea medicamentului. Deși hepatita datorată doar rifampicinei se dezvoltă rar, după unii cercetători medicamentul pare să potențeze toxicitatea hepatică a izoniazidei administrate concomitent. Administrarea intermitentă a rifampicinei, de obicei de mai puțin de 3 ori pe săptămână, a fost asociată cu simptome ce par să aibă baze imunologice. Acestea includ simptome asemănătoare gripei și (rar) hemoliză, trombocitopenie, șoc și insuficiență renală. Au fost de asemenea raportate efecte secundare gastro-intestinale minore, rash tegumentar și nefrită interstițială. Pacienții ar trebui avertizați că rifampicina și metaboliții săi pot colora în oranj secrețiile, cum ar fi urina, lacrimile, sudoarea și saliva și că lentilele de contact se pot colora.

METRONIDAZOLUL Reacțiile adverse grave la metronidazol sunt rare. Sunt frecvente efectele secundare gastro-intestinale, cum ar fi greața, care rar necesită întreruperea tratamentului. A fost raportată colita pseudo-membranoasă în asociere cu metronidazolul, dar pare să fie foarte rară. Este relativ frecvent un gust metalic, iar stomatita și glosita au fost uneori raportate. Dacă se ingeră concomitent etanol pot apărea reacții de tip disulfiram. La unii pacienți apare neuropatia periferică, iar după doze mari sau la pacienții cu insuficiență hepatică, au fost raportate crize convulsive și encefalopatie.

Preocuparea privind efectele mutagene și carcinogene ale metronidazolului au dus la recomandarea de a nu fi folosit în sarcină (în special în primul trimestru), atunci când sunt disponibili agenți alternativi. Deși studiile respective nu au găsit asociații între metronidazol și carcinogeneză, administrarea de doze mari pe termen lung ar trebui evitată atunci când sunt disponibile alternative terapeutice.

INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE

În trecut, interacțiunile importante din punct de vedere clinic implicând medicamentele antibacteriene nu au constituit, în general, obiectul unor preocupări serioase, deoarece β-lactamicele erau cele mai des folosite și interacționau rar cu alte medicamente în așa măsură încât să afecteze negativ pacientul. Astăzi, fluorochinolonele, macrolidele și rifampicina sunt folosite tot mai des, iar interacțiunile îngrijorează din ce în ce mai mult. Tabelul 140-4 prezintă cele mai comune și mai bine documentate interacțiuni ale agenților antibacterieni cu alte medicamente și caracterizează relevanța clinică a acestor interacțiuni. Administrarea asociată a medicamentelor cuplate în tabelul 140-4 nu duce în mod necesar la consecințe clinice negative importante. Rezultatul depinde de frecvența administrărilor, doza și durata terapiei, concentrația medie serică a medicamentului non-antibacterian administrat, sensibilitatea pacientului la efectul farmacologic al medicamentului non-antibacterian și alți cofactori mai sumar descriși. Recunoașterea posibilității de interacțiune înainte de administrarea agentului antibacterian este esențială pentru folosirea rațională a acestor medicamente, deoarece consecințele negative pot fi adesea prevenite dacă interacțiunile sunt anticipate. Tabelul 140-4 este menit doar să crească vigilența privind potențialul pentru o interacțiune. Pentru a identifica opțiunile cele mai bune ar trebui consultate surse suplimentare.

MACROLIDELE Eritromicina poate inhiba metabolismul hepatic al multor medicamente administrate în același timp, cum ar fi teofilina, carbamazepina, terfenadina, warfarina și alcaloizii din ergot, un efect ce duce la creșterea concentrațiilor serice și a toxicității. Amplitudinea interacțiunii cu teofilina este foarte variabilă și este proporțională cu doza și durata tratamentului cu eritromicina. În contrast, nivelurile anticipate de ciclosporină cresc când este administrată eritromicina, deoarece eritromicina inhibă enzima specifică responsabilă de metabolismul ciclosporinei. Metabolismul scăzut al terfenadinei și probabil al astemizolului au fost raportate drept o cauză de disfuncție cardiacă severă. Claritromicina pare să fie similară eritromicinei ca potențial inhibitor, deși azitromicina poate avea efect redus asupra metabolismului altor medicamente. La aproximativ 10% din pacienții ce primesc digoxin, concentrațiile cresc când se administrează și eritromicină; mecanismul constă în absorbția crescută a digoxinului datorită distrugerii de către eritromicină a bacteriilor ce metabolizează digoxina.

Tabelul 140-4

Interacțiunile agenților antibacterieni cu alte medicamente

Agent antibacterian (A), Medicament (B)	Efect	Importanța clinică*
Eritromicina		
Teofilină	Crește nivelul lui B	1
Carbamazepină	Crește nivelul lui B	1
Digoxin	Crește nivelul lui B	3
Triazolam	Crește nivelul lui B	2
Ergotamină	Crește nivelul lui B	1
Warfarină	Crește nivelul lui B	2
Ciclosporină	Crește nivelul lui B	1
Terfenadină/astemizol	Crește nivelul lui B	1
Valproat	Crește nivelul lui B	2
Fluorochinolone		
Teofilină	Crește nivelul lui B†	2
Cationi divalenți/trivalenți (Al, Fe, Mg etc.)	Scade nivelul lui A	1
Tetraciclìne		
Cationi divalenți/trivalenți	Scade nivelul lui A	1
Digoxin	Crește nivelul lui B	3
Sulfonamide		
Agenți hipoglicemianți orali	Crește nivelul lui B	2
Fenitoin	Crește nivelul lui B	2
Warfarină	Crește nivelul lui B	2
Metronidazol		
Etanol	Reacție de tip disulfiram	2
Warfarină	Crește nivelul lui B	2
Rifampicină		
Warfarină	Scade nivelul lui B	1
Contraceptive orale	Scade nivelul lui B	1
Ciclosporină	Scade nivelul lui B	1
Agenți hipoglicemianți orali	Scade nivelul lui B	1
Glucocorticoizi	Scade nivelul lui B	1
Metadonă	Scade nivelul lui B	1
Digoxin/digitoxină	Scade nivelul lui B	1
Chinidină	Scade nivelul lui B	1
Agenți antifungici azoli	Scade nivelul lui B	2
Fenitoin	Scade nivelul lui B	2
Zidovudină	Scade nivelul lui B	1
Diltiazem	Scade nivelul lui B	1
Verapamil	Scade nivelul lui B	1

* 1= o interacțiune bine studiată, cu consecințe clinice importante; 2 = o interacțiune cu frecvență incertă, dar cu posibilă importanță clinică; 3 = o interacțiune rară; cu posibilă importanță clinică la unii pacienți

† Enoxacina > ciprofloxacina > norfloxacina/ofloxacina > lomefloxacina

TETRACICLINELE Cea mai importantă interacțiune ce implică tetraciclinele este reducerea absorbției când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu cationii di- sau trivalenți, cum ar fi antiacidele, compușii cu fier sau produsele lactate. O interacțiune similară se observă la chinolone (vezi mai jos). Alimentele au de asemenea efecte negative asupra absorbției majorității tetraciclinelor. Inductorii izoenzimelor hepatice, cum ar fi fenitoina și barbituricele cresc clearance-ul doxiciclinei; deși semnificația clinică a acestui efect este necunoscută, folosirea unui antibiotic alternativ poate fi binevenită.

SULFONAMIDELE Sulfonamidele pot crește efectul hipoprotrombinemic al warfarinei prin inhibarea metabolismului celui mai potent izomer al acestui agent și posibil prin deplasarea lui de pe proteinele de legare. Sulfonamidele pot potența de asemenea efectele agenților hipoglicemianți orali și al fenitoinei prin reducerea metabolismului sau deplasarea de pe proteinele serice.

FLUOROCHINOLONELE Există două interacțiuni medicamentoase importante care implică fluorochinolonele. În primul rând, ca și tetraciclinele, cationii di- și trivalenți chelează toate fluorochinolonele, ceea ce împiedică aproape în totalitate absorbția dozelor. În al doilea rând, anumite fluorochinolone (enoxacina, ciprofloxacina și, mai puțin, norfloxacina și ofloxacina, dar nu lomefloxacina) pot inhiba enzimele hepatice ce metabolizează teofilina, având ca rezultat toxicitatea teofilinei. Același mecanism stă și la baza creșterii concentrației serice a cofeinei, dar semnificația clinică a acestei interacțiuni este necunoscută. Rezultate diverse indică faptul că chinolonele pot de asemenea potența nefrotoxicitatea ciclosporinei, exagerează efectele warfarinei și cresc neurotoxicitatea când sunt administrate împreună cu agenți antiinflamatori nesteroidieni. Totuși, aceste interacțiuni nu au fost confirmate prin studii controlate.

RIFAMPICINA Rifampicina este un excelent inductor al multor enzime ale citocromului P450 și crește clearance-ul hepatic al unor medicamente, printre care (cu indicarea efectelor predictibile): contraceptive orale (sarcină), warfarina (scade timpul de protrombină), ciclosporina și prednisonul (rejet de organ sau exacerbarea unei stări inflamatorii subiacente), verapamilul și diltiazemul (necesitatea creșterii dozajului).

METRONIDAZOLUL Metronidazolul poate determina un sindrom de tip disulfiram când se ingeră alcool; astfel, pacienții care iau metronidazol ar trebui instruiți să evite alcoolul. Inhibarea metabolismului warfarinei prin metronidazol duce la creșterea semnificativă a timpului de protrombină.

PROFILAXIA INFECȚIILOR BACTERIENE

Agenții antibacterieni sunt uneori indicați pentru a fi utilizați la pacienții ce nu au semne de infecție, dar care au fost sau de la care se așteaptă să fie expuși la patogeni bacterieni în circumstanțe ce constituie un risc major de infecție. Principiile de bază ale profilaxiei antimicrobiene sunt următoarele: primul – riscul sau severitatea potențială a infecției ar trebui să fie mai mare decât riscul efectelor secundare ale agenților antibacterieni; al doilea – agenții antibacterieni ar trebui să fie administrați pe cea mai scurtă perioadă necesară pentru a preveni infecția țintă; al treilea – agenții antibacterieni ar trebui administrați înaintea perioadei posibile de risc (de ex. profilaxia chirurgicală) sau cât mai curând posibil după contactul cu un individ infectat (de ex., profilaxia meningitei meningococice).

Tabelul 140-5 prezintă indicațiile majore ale profilaxiei antibacteriene la adulți (folosirea agenților antibacterieni la copii pentru prevenirea reumatismului articular acut și a otitei medii în anumite circumstanțe este de asemenea o practică frecventă). Tabelul include doar acele indicații ce sunt larg acceptate, sprijinite de studii bine puse la punct sau recomandate de comisii de experți. Circumstanțele în care profilaxia este de asemenea folosită dar mai puțin acceptată includ celulita recurentă în legătură cu limfedemul, meningita pneumococică

Tabelul 140-5

Profilaxia infecțiilor bacteriene la adulți

Afecțiuni	Agent antibacterian	Debutul și durata profilaxiei
Nechirurgicale		
Leziuni cardiace susceptibile de endocardită bacteriană	Amoxicilină[a]	Înainte și după intervențiile generatoare de bacteriemie
Infecții recurente cu *S. aureus*	Mupirocină	5 zile (intravenos)
Contact cu pacienții cu meningită meningococică	Rifampicilină Ciprofloxacin sau ofloxacin	2 zile Doză unică
Răni prin mușcătură[b]	Penicilina V sau amoxacilină – acid clavulanic	3-5 zile
Cistită recurentă	Trimetoprim-sulfametoxazol	De 3 ori pe săptămână timp de până la un an, sau după actul sexual
Chirurgicale		
Curate (chirurgie cardiacă, vasculară, neurologică sau ortopedică)	Cefazolină (vancomicină)[c]	Înainte și după
Oculară	Combinații topice și cefazolină subconjunctival	În timpul și după intervenție
Curate-contaminate (chirurgia capului și gâtului, a tractului gastroduodenal sau biliar cu risc crescut; operația cezariană; histerectomia)	Cefazolină (sau clindamicină pentru chirurgia capului și gâtului)	Înainte și în timpul intervenției
Curate-contaminate (chirurgia colorectală, apendicectomia)	Cefoxitină sau cefotetan (se adaugă neomicină oral plus eritromicină pentru cele colorectale)	Înainte și în timpul intervenției
Murdară[b] (viscere rupte)	Cefoxitină sau cefotetan±gentamicină (clindamicină + gentamicină) sau alte regimuri potrivite direcționate pe anaerobi și aerobi gram-negativi	Înainte și în timpul intervenției
Murdară[b] (plagă traumatică)	Cefazolină	Înainte și timp de 3-5 zile după traumatism

[a] Gentamicina ar trebui adăugată amoxicilinei pentru proceduri gastrointestinale sau genitourinare cu risc înalt.
[b] În aceste cazuri, folosirea agenților antibacterieni este de fapt tratamentul infecției și nu profilaxie.
[c] Vancomicina este recomandată doar în acele instituții cu o incidență mare a infecțiilor cu stafilococi rezistenți la meticilină.

recurentă în legătură cu deficiente ale imunităţii umorale sau şunturi LCR, diareea călătorilor, septicemii gram-negative la pacienţii cu neutropenici şi peritonita bacteriană spontană asociată ascitei.

Principala utilizare a profilaxiei antibacteriene în SUA constă în evitarea infecţiilor urmând procedurilor chirurgicale. Agenţii antibacterieni sunt administraţi chiar înainte de intervenţia chirurgicală, iar pentru operaţiile îndelungate şi în timpul intervenţiei chirurgicale, pentru a asigura niveluri mari în ser şi ţesuturi în timpul operaţiei. Obiectivul îl constituie eradicarea bacteriilor din aerul sălii de operaţie, pielea echipei operatorii sau flora proprie a pacientului, ce pot contamina plaga. În toate intervenţiile în afară de cele colo-rectale, profilaxia este direcţionată predominant împotriva stafilococilor. Profilaxia intenţionează să prevină infecţia plăgii sau dispozitivelor implantate, dar nu toate infecţiile ce pot apărea în perioada postoperatorie (de ex. infecţiile tractului urinar sau pneumonia). Profilaxia prelungită alterează doar flora normală şi favorizează infecţiile cu microorganisme rezistente la agenţii antibacterieni folosiţi.

COSTURILE AGENŢILOR ANTIBACTERIENI ŞI UTILIZAREA INADECVATĂ A ACESTORA

Folosirea agenţilor antibacterieni în spitalele din Statele Unite duce la cheltuieli de 20-50% din costurile totale ale medicamentelor şi reprezintă cel mai mare cost destinat unei clase farmacologice. La pacienţii ambulatori, costurile medicamentelor antibacteriene sunt pe al doilea loc după cele ale agenţilor cardiovasculari. O trecere în revistă a reţetelor eliberate de medicii din SUA a găsit că între anii 1980 şi 1992 s-a înregistrat o creştere marcată a utilizării antibioticelor cu spectru larg scumpe. Nu este un fapt neobişnuit ca valoarea unui antibiotic parenteral nou (în dolari 1995) să fie cuprinsă între 1000 şi 2000 $ pentru un tratament de 10-14 zile. Terapia cu un antibiotic oral nou poate costa 50-60 $. Costurile de administrare, monitorizare şi costurile farmaceutice ar trebui şi ele adăugate la aceste calcule. În timp ce unii agenţi antibacterieni noi reprezintă fără îndoială progrese importante în terapie, mulţi alţii nu oferă avantaje faţă de cei vechi, mai ieftini.

Clinicienii sunt derutaţi pe bună dreptate de bogăţia de sortimente a medicamentelor ce pot fi folosite. Numeroase studii au raportat că aproximativ 50% din antibioticele folosite sunt folosite oarecum „inadecvat". În afară de costurile în bani ale antibioticelor nenecesare, mai sunt costurile excesului de morbiditate prin efecte adverse şi interacţiuni medicamentoase şi eventualele costuri pentru tratarea infecţiilor cu microorganisme mai rezistente. Următoarele sugestii intenţionează să ofere o orientare prin labirintul antibioticelor.

În primul rând, dovezi obiective privind meritele medicamentelor noi sunt disponibile în publicaţii ca The Medical Letter, pe lângă noutăţile anuale din Drugs of Choice. În al doilea rând, clinicienii ar trebui să se limiteze la folosirea unui număr restrâns de medicamente recomandate de experţii independenţi şi ar trebui să reziste tentaţiei de a folosi medicamentele noi, dacă acestea nu au merite clare. Un nou agent antibacterian cu „un spectru mai larg şi putere mai mare" sau „un timp de înjumătăţire şi niveluri tisulare mai mari", nu înseamnă în mod necesar eficienţă clinică crescută. În al treilea rând, clinicianul trebuie să fie familiarizat cu profilul local al sensibilităţii bacteriene. Poate să nu fie necesară folosirea unui medicament nou cu „activitate îmbunătăţită împotriva *P. aeruginosa*", dacă acest patogen este rar întâlnit sau dacă este sensibil la vechile medicamente. În sfârşit, cu privire la tratamentul antibiotic la pacienţii internaţi, tratamentul empiric adecvat cu unul sau mai mulţi agenţi cu spectru larg poate fi frecvent simplificat prin folosirea de agenţi cu spectru îngust sau chiar de medicamente orale, odată ce devin disponibile rezultatele culturilor şi testelor de sensibilitate. Deşi există o tentaţie de înţeles de a nu modifica o terapie eficientă, trecerea pe un agent mai specific odată ce starea clinică a pacientului s-a îmbunătăţit nu compromite rezultatul final. Dacă sunt urmărite aceste direcţii, îngrijirea pacienţilor nu va fi compromisă, multe complicaţii inutile şi cheltuielile vor fi evitate, iar viaţa utilă a medicamentelor de valoare va fi prelungită.

BIBLIOGRAFIE

Anne S, Reisman RE: Risk of administering cephalosporin antibiotics to patients with histories of penicillin allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 74:167, 1995
Antimicrobial prophylaxis in surgery. Med Lett Drugs Ther 37:79, 1995
Gillum JG et al: Pharmacokinetic drug interactions with antimicrobial agents. Clin Pharmacokinet 25:450, 1993
Hooper DC, Wolfson JS: Fluoroquinolone antimicrobial agents. N Engl J Med 324:384, 1991
Hospital Infection Control Practices Advisory Committee: Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Infect Control Hosp Epidemiol 16:105, 1995
McCaig LF, Hughes JM: Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. JAMA 273:214, 1995
Neu HC: The crisis in antibiotic resistance. Science 257:1064, 1992
Nicolau DP et al: Antibiotic kinetics and dynamics for the clinician. Med Clin North Am 79:477, 1995
The choice of antibacterial drugs. Med Lett Drugs Ther 38:25, 1996

SECŢIUNEA 5

BOLILE PRODUSE DE BACTERII GRAM-POZITIVE

141 INFECŢIILE PNEUMOCOCICE

Daniel M. Musher

ISTORIC ŞI DEFINIŢIE *Streptococcus pneumoniae* (pneumococul) a fost recunoscut drept cauza majoră a pneumoniei în anii 1880 şi a fost în centrul atenţiei în studii care au condus la înţelegerea modernă a imunităţii umorale. Înainte de începutul secolului XX, imunizarea iepurilor cu pneumococi omorâţi a arătat protecţia ulterioară a acestora faţă de infecţia provocată cu pneumococi vii. Serul de la iepurii imunizaţi sau de la oamenii vindecaţi după pneumonie pneumococică oferă protecţie. La începutul secolului XX s-a dovedit protecţia dată de vaccinul cu pneumococi omorâţi prin studii regionale la minerii din Africa de Sud. Scurt timp după aceea, experimentele au dovedit că substratul rezistenţei la fagocitoză este capsula pneumococului; în anii 1920 au fost descoperiţi anticorpi specifici pentru capsula polizaharidică; anticorpii facilitează ingestia şi omorârea *S. pneumoniae*. În 1936 vaccinul pneumococic obţinut din capsula polizaharidică a fost folosit pentru a opri o epidemie de pneumonie pneumococică. În anii 1940, experimentele privind transformarea capsulei la pneumococi au identificat, pentru prima oară, ADN-ul ca fiind substratul purtător al informaţiei genetice.

Numele *Diplococcus pneumoniae* a fost dat microorganismului în 1925 pe baza aspectului său în spută tratată cu colorant Gram. În 1974 microorganismul a fost din nou numit *Streptococcus pneumoniae* pentru că în mediul de cultură lichid el crește în lanțuri. În jurul anului 1900 au fost identificate serotipurile pneumococice după ce s-a observat că injectarea iepurelui cu microorganisme omorâte a stimulat producția de anticorpi serici aglutinanți care produc creșterea densității capsulare a tulpinii imunizante, la fel ca unii dintre pneumococii izolați. În prezent, se cunoaște existența a 90 de serotipuri, fiecare având o capsulă polizaharidică unică.

MICROBIOLOGIE Pneumococii sunt identificați în laborator ca fiind coci gram-pozitivi, ce cresc în lanțuri și sunt catalazo-negativi. Ei produc α-hemolizina, o toxină ce desface hemoglobina într-un produs de degradare verzui și produce α-hemoliză în agar-sânge. Mai mult de 98% dintre pneumococii identificați sunt sensibili la etilhidrocupreină (optochin) și probabil toate coloniile pneumococice sunt dizolvate de sărurile biliare.

Principalii constituenți ai peretelui celular al pneumococilor sunt peptidoglicanul și acidul teicoic. Integritatea peretelui celular depinde de prezența a numeroase lanțuri peptidice cu activitate încrucișată cu a unor enzime, cum ar fi trans- și carboxipeptidazele. Antibioticele β-lactamice inactivează aceste enzime prin legare covalentă în locusurile active. În mod special la *S. pneumoniae*, și constant prezentă la toate tulpinile, este substanța C, o polizaharidă formată din acid teicoic și un reziduu de fosforil-colină. O proteină cu antigenitate variabilă, PspA, este parțial expusă pe suprafața celulară. Aproape orice *S. pneumoniae* identificat are o capsulă polizaharidică. Există două sisteme pentru numerotarea celor 90 de capsule distincte cunoscute ale *S. pneumoniae*. În sistemul american serotipurile sunt numerotate în ordinea în care au fost identificate. Tulpinile ce produc cel mai frecvent boala la om au fost, în general, identificate devreme și astfel ele au numere mici. În mare măsură acceptat, sistemul danez plasează serotipurile în grupe bazate pe similitudine antigenică; de ex., grupul danez 19 include tipurile 19F, 19A, 19B și 19C care în sistem american sunt tipurile 19, 57, 58 și 59. Serotiparea a avut semnificație clinică în anii 1930, când s-a administrat ca terapie antiser specific de tip și (deși mult mai specifică este tiparea genetică) a devenit din nou importantă pentru studiile epidemiologice de răspândire a rezistenței la antibiotice în diferite comunități și regiuni.

EPIDEMIOLOGIE *S. pneumoniae* colonizează nazofaringele și poate fi izolat la 5-10% din adulții sănătoși și la 20-40% din copiii sănătoși. O dată ce microorganismul a colonizat un adult, el poate persista 2-6 luni. Pneumococii se răspândesc de la un individ la altul ca urmare a contactului direct în medii închise (colectivități); transmiterea poate fi accentuată de ventilația redusă. Centrele de îngrijire zilnică sunt locurile de răspândire a tulpinilor rezistente la penicilină, în special serotipurile 6B, 14, 19F și 23 F. Epidemiile printre adulți sunt asociate cu condiții aglomerate de locuit; de ex. cazarme militare, închisori și adăposturi pentru cei fără locuință. Riscul de pneumonie pneumococică nu este crescut prin contactul din școli sau la locul de muncă (inclusiv spitale).

Incidența bacteriemiei cu pneumococ este relativ crescută printre copiii peste 2 ani și mai mică printre adolescenți și tineri; procentul începe să crească constant în jurul vârstei de 55 ani. Un studiu recent din Carolina de Sud arată că incidența infecției pneumococice printre copii, tineri și adulți peste 70 ani este de 160,5 și 70 cazuri la 100.000 locuitori din grupa de vârstă studiată. Multe din cazurile de infecție pneumococică la adulți au fost datorate pneumoniei și sunt trei-patru cazuri cu pneumonie nonbacteriană pentru unul cu pneumococ. Astfel, s-a apreciat că sunt 20 de cazuri de pneumonie anual la 100.000 tineri și 280 de cazuri anual la 100.000 adulții peste 70 ani. Incidența infecției pneumococice printre adulți apare cu un vârf net în mijlocul iernii și o scădere marcată vara. La copii, incidența otitei medii crește în mijlocul iernii, dar infecția este relativ constantă în tot cursul anului, exceptând o scădere marcată în mijlocul verii.

MECANISME PATOGENICE *S. pneumoniae* se atașează de celulele din nazofaringe printr-o interacțiune specifică a adezinelor suprafeței bacteriene la receptorii celulei epiteliale ce conțin dizaharidele GlcNAcβ1-4Gal. Odată nazofaringele colonizat, poate apare infecția dacă microorganismele ajung în zone anatomice învecinate cum ar fi trompa lui Eustachio sau sinusurile nazale și dacă clearence-ul lor este împiedicat de edemul mucoasei (de ex., edemul poate fi dat de o infecție virală sau de o alergie). Similar, pneumonia apare dacă microorganismele sunt inhalate sau aspirate în bronhiole sau alveole și apoi nu sunt evacuate – în multe cazuri datorită infecțiilor virale sau fumului de țigară sau a altor substanțe toxice care perturbă activitatea ciliară sau alte mecanisme de epurare. A fost sugerat un mecanism prin care pneumococii se pot lega de pneumocite după o infecție virală. Pneumocitele activate de citokine își vor etala receptorii pentru factorul activator al trombocitelor. Acest receptor leagă reziduul fosforil-colină al substanței C pneumococice facilitând aderența pneumococilor, de care depinde invazia. Studiile arată că pneumococii pot invada țesuturile penetrând stratul mucos; semnificația clinică a acestei constatări rămâne să fie determinată.

Odată pneumococi ajunși într-o zonă în care nu se găsesc în mod natural, activează complementul pe cale directă și indirectă și stimulează producerea de citokine, ceea ce duce la atragerea polimorfonuclearelor neutrofile (PMN). Oricum, capsula polizaharidică conferă microorganismelor rezistență la fagocitoză. În absența anticorpilor anticapsulari, macrofagele alveolare au o capacitate limitată de ingestie și ucidere a pneumococilor ; un inocul bacterian mare și/sau compromiterea funcției fagocitare permit inițierea infecției pulmonare. Infecțiile meningelui, a spațiilor articulare, a oaselor și a cavității peritoneale sunt produse de răspândirea pneumococilor prin curentul sanguin, de obicei sediul fiind infecțiile tractului respirator.

Capacitatea de a produce îmbolnăvirea reflectă abilitatea pneumococilor de a scăpa ingestiei și distrugerilor de către mulțimea celulelor fagocitare, pe de o parte, și de a stimula un răspuns inflamator, pe de alta. Unii dintre constituenții pneumococici pot produce afectarea directă a țesuturilor umane. Pneumococii necapsulați sunt ingerați și uciși în număr mic in vivo de sistemul imunologic incompetent al gazdei sau în vitro de celulele fagocitare umane, în absența anticorpilor anticapsulari și a complementului. De fapt, pneumococii neîncapsulați nu produc niciodată boala (deși pot produce conjunctivită) și experiențele pe animale au dovedit că sunt fără virulență crescută datorită lipsei mutațiilor capsulare. Simptomele bolii sunt în mare parte atribuite generării unui răspuns inflamator, ce poate produce durere prin creșterea presiunii (ca în otita medie) sau poate interfera cu funcțiile vitale ale organismului, cum ar fi oxigenarea sângelui (ca în pneumonie) sau a funcției cerebrale (ca în meningite). Constituenții peretelui celular al *S. pneumoniae* activează probabil complementul pe cale indirectă; reacția dintre structurile peretelui celular și anticorpi activează de asemenea complementul, dar pe calea directă. Rezultatul este eliberarea fracției C_{5a} care atrage puternic PMN în țesuturile înconjurătoare. Inflamația este facilitată și de capacitatea peptidoglicanului de a stimula producția de citokine care activează celulele endoteliale să-și expună receptorii pentru selectină și integrină pentru celulele inflamatorii. Inflamația sistemului nervos central (SNC) din meningită este cofactor major al leziunii celulelor nervoase. Pneumolizina, o toxină tiol-activată, exercită o varietate de efecte asupra celulelor ciliate și a PMN și de asemenea, activează calea clasică a complementului prin legarea directă de C1q. Injectarea pneumolizinei în plămânii animalelor de experiență produce pneumonie cu anumite caracteristici histologice; la

şoarece, imunizarea cu această substanţă sau provocarea cu tulpini modificate prin inginerie genetică şi care nu produc pneumolizina, este asociată cu scăderea semnificativă a virulenţei. Autolizina poate contribui la patogenia bolii pneumococice prin lezarea bacteriilor, eliberând astfel constituenţii bacterieni şi exagerând reacţia ţesuturilor umane. Eliberarea amino-acizilor excitatori în ţesutul nervos poate contribui la leziunile produse de meningită.

MECANISMELE DE APĂRARE ALE GAZDEI Mecanismele de apărare ale gazdei pot fi imunologic nespecifice şi specifice. Cele nespecifice includ filtrarea aerului inspirat prin stratul de mucus din căile aeriene, reflexul glotic, orificiul laringian, reflexul de tuse, clearence-ul microorganismelor de către celulele ciliate din căile aeriene mici şi ingestia de către macrofagele pulmonare şi PMN a inocului bacterieni mici ce au ajuns în spaţiile alveolare. Infecţiile respiratorii virale, bolile pulmonare cronice sau insuficienţa cardiacă compromit aceste mecanisme şi predispun la dezvoltarea pneumoniei pneumococice. Anticorpii la PspA şi la alţi constituenţi pneumococici ca pneumolizina pot predomina în populaţie şi pot contribui la imunitatea nespecifică la infecţie.

Anticorpii anticapsulari dau protecţie specifică de serotip împotriva infecţiei pneumococice. Totuşi, foarte mulţi adulţi sănătoşi duc lipsă de anticorpi IgG la foarte multe polizaharide ale capsulei pneumococice. Anticorpii apar după colonizare, infecţie sau vaccinare. În primele săptămâni după colonizare, mecanismele nespecifice protejează probabil gazda împotriva infecţiei. După aceea, se dezvoltă rapid anticorpi anticapsulari ce conferă protecţiei un înalt grad de specificitate. În contrast cu această situaţie normală, adulţii ce prezintă risc de aspiraţie a conţinutului gastric şi/sau care au alterate mecanismele de clearence muco-ciliar din căile aeriene mici prezintă riscul de a dezvolta pneumonie înainte de producerea anticorpilor, iar copiii a căror mucoasă nazală prezintă congestie acută în perioada colonizării au risc crescut de a dezvolta otită medie. Persoanele cu capacitate scăzută de formare a anticorpilor sunt susceptibile atâta timp cât durează colonizarea.

Riscul de infecţie pneumococică severă este foarte mult crescut la persoanele cu afecţiuni care compromit sinteza IgG şi/sau funcţia fagocitară a PMN şi macrofagelor (tabelul 141-1). Sensibilitatea vârstnicilor la pneumonia pneumococică este dată de îmbătrânirea sistemului imun, în special de scăderea producţiei de IgG, dar şi debilitatea, malnutriţia şi bolile asociate contribuie la aceasta. Anterior spitalizării, aceste condiţii predispun la infecţie pneumococică sau servesc drept markeri importanţi ai acesteia. Odată ce a fost iniţiată infecţia pneumococică, absenţa splinei predispune la o evoluţie fulminantă. Ficatul este capabil să îndepărteze din circulaţie pneumococii opsonizaţi (înveliţi de anticorpi); oricum, în absenţa anticorpilor, doar trecerea înceitnită a sângelui prin sinusurile splenice şi prelungirea contactului cu celulele reticuloendoteliale din coloanele Billroth, acordă timpul necesar epurării bacteriene. Pacienţii fără splină pot deceda din cauza pneumoniei pneumococice şi a septicemiei într-un stadiu precoce al bolii în care condensarea pulmonară nu se evidenţiază radiologic, dar mai târziu poate fi descoperită la autopsie.

INFECŢII SPECIFICE PRODUSE DE *S. PNEUMONIAE* *S. Pneumoniae* determină infecţii ale urechii medii, ale sinusurilor, traheei, bronhiilor şi plămânilor (tabelul 141-2) prin propagare directă de la locul colonizării nazofaringiene. Infecţiile SNC, ale valvelor cardiace, oaselor, articulaţiilor şi cavităţii peritoneale sunt de obicei rezultatul diseminării hematogene; în cazuri rare infecţia peritoneală poate apare prin ascensiunea pneumococului prin canalul fallopian. De asemenea, SNC poate fi contaminat prin propagarea bacteriilor în zonele învecinate la pacienţii care prezintă ruptura durei. Bacteriemia primară – de ex., prezenţa de pneumococi în sânge fără o sursă evidentă – apare în general la copii sub 2 ani şi uneori la adulţi; dacă nu se administrează nici un tratament, sursa poate deveni evidentă. Infecţiile pleurale sunt determinate fie prin extensia directă de la un focar pneumonic la pleura viscerală, fie prin diseminare hematogenă de la un focar pulmonar sau extrapulmonar; în unele cazuri calea nu poate fi determinată.

Otita medie şi sinuzita Când lichidul din urechea medie este contaminat în timpul otitei medii acute sau lichidul din sinusurile paranazale este contaminat în timpul sinuzitei acute, *S. pneumoniae* este cel mai frecvent izolat sau doar însoţeşte tulpini netipabile de *Haemophilus influenzae*. La adulţi sau la copii, pneumococii sunt identificaţi în aproximativ 40-50% din cazurile de otită la care s-a izolat agentul etiologic. Infecţia este precedată de o viroză sau alergie respiratorie care contribuie semnificativ la producerea infecţiei pneumococice deoarece produce congestia orificiilor trompei lui Eustachio sau a sinusurilor paranazale. Studii prospective făcute pe copii au

Tabelul 141-1

Afecţiuni generale ce predispun la infecţii pneumococice
Defecte de formare a anticorpilor
Variate hipogamaglobulinemii generale
Defecte selective a subclasei IgG
Mielom multiplu
Leucemie limfatică cronică
Limfoame
Defecte ale funcţiei complementului
Defecte de epurare a pneumococilor*
Asplenie congenitală, hiposplenie
Splenectomie
Siclemie
Afecţiuni multifactoriale
Vârste extreme (copilărie/bătrâneţe)
Boli cronice, spitalizări
Tratamentul cu glucocorticoizi
Malnutriţia
Infecţia cu virusul imunodeficienţei umane
Alcoolism
Ciroza hepatică
Insuficienţa renală
Diabet zaharat
Oboseală, stress şi/sau expunere la frig
Risc crescut de contaminare
Centre de îngrijire zilnică
Tabere de antrenament militar
Închisori
Adăposturi pentru cei fără locuinţă
Infecţii respiratorii, inflamaţii†
Gripa, alte infecţii respiratorii virale
Poluarea atmosferică
Alergii
Fumatul
Bronhopneumopatia cronică obstructivă
Alte cauze de inflamaţii sau obstrucţii pulmonare cronice
Ruptură anatomică de meninge (ruptură durală)‡

* Absenţa splinei predispune la mai multe infecţii fulminante (vezi textul)
† Predispune caracteristic la infecţii ale căilor respiratorii superioare şi inferioare
‡ Predispune caracteristic la meningită bacteriană recurentă

Tabelul 141-2

Cele mai obişnuite infecţii produse de *Streptococcus pneumoniae*	
Sinuzite acute	Osteomielite
Pneumonii	Artrite septice
Traheobronşite purulente acute	Peritonite
Otite medii	Endocardite
Empieme	Pericardite
Meningite	Endometrite
Bacteriemie primară	Celulite
Abcese cerebrale	

NOTĂ: Ordinea enumerării aproximează, în mare, frecvenţa de apariţie a infecţiilor pneumococice la adult, de la cele mai frecvente la cele mai rare.

arătat că, în cele mai multe cazuri colonizarea precede infecția. Din motive neclare, serotipurile 6, 14, 19F și 23F predomină atât la cei colonizați, cât și la copii cu infecție manifestă; de aceea, aceste serotipuri sunt în prezent studiate intensiv pentru a obține vaccinuri ce vor fi administrate la copii.

Meningita Exceptând infecțiile produse de meningococ, *S. pneumoniae* este cel mai frecvent agent etiologic ce produce meningită bacteriană la adult. Datorită succesului remarcabil produs de vaccinul cu *H. influenzae* tip b, *S. pneumoniae* predomină acum printre cazurile de meningită la copii și sugari (dar nu și la nou-născuți). Meningita apare fie prin extindere directă a infecției de la sinusuri sau urechea medie, fie ca rezultat al bacteriemiei cu însămânțarea plexului coroid. În sprijinul primei posibilități este asocierea dintre otita medie acută și meningita precum și rolul bine studiat al *S. pneumoniae* ca fiind cea mai obișnuită cauză de meningită bacteriană recurentă asociată cu traumatismele capului, scurgerea lichidului cerebrospinal (LCR) și/sau ruptura durei. În sprijinul ultimei posibilități este asocierea dintre bacteriemia pneumococică din orice sursă și meningite precum și studii necroptice de os temporal de la copiii care au decedat din cauza meningitei bacteriene, la care nu există dovada existenței unui focar de otită medie. În meninge și în spațiul subarahnoidian, antigenele peretelui celular pneumococic, ca peptidoglicanul, stimulează un răspuns inflamator intens mediat de eliberarea de C_{5a}, factorul de necroză tumorală, interleukine și alte citokine proinflamatorii. Acest răspuns inflamator și efectul local al pneumococilor duc la creșterea presiunii intracraniene, edem cerebral și scad fluxul sanguin ducând la meningism, somnolență sau comă. Semnele neurologice focale sunt rezultatul vasculitei supurative cu tromboză venoasă sau arterială, neuropatiei craniene dată de compresie sau infarctizare, cerebritei locale, hematomului subdural sau herniei cerebrale (capitolul 377).

Nu există o particularitate clinică sau de laborator care să diferențieze meningita dată de *S. pneumoniae* de altele produse de diferite bacterii. Pacienții relatează apariția bruscă a febrei, dureri de cap și rigiditate sau dureri în ceafă. Fără tratament, boala progresează, după 24-48 de ore ducând la confuzie și obnubilare. La examenul fizic, pacientul are starea generală profund alterată și are rigiditatea cefei. În aceste cazuri, puncția lombară nu va fi amânată după efectuarea tomografiei computerizate (TC) craniene, exceptând cazurile cu edem papilar sau semne neurologice focale evidente. Tipic pentru LCR obținut prin puncție este pleiocitoza (500-10000 cel/μl) cu predominanța PMN, un nivel crescut al proteinelor (100-500 mg/dl) și o scădere a glucozei. Dacă nu se administrează antibiotice, poate fi văzut în LCR un mare număr de pneumococi colorați Gram, în aproape toate cazurile. Dacă s-a administrat un antibiotic eficient, numărul bacteriilor poate fi mult scăzut; în acest caz, metodele imunologice de detectare a capsulei pneumococice în LCR pot identifica agentul etiologic în mai mult de 2/3 din cazuri. Oricum, această metodă nu se mai folosește. Culturile pot deveni pozitive în marea majoritate a cazurilor și mulți doctori preferă să continue empiric terapia cu antibiotice cu spectru larg, fără ca agentul etiologic să fie definitiv identificat.

Pneumonia Simptomele și semnele distinctive ale pneumoniei pneumococice sunt: 1) tusea și expectorația care reflectă proliferarea bacteriană și răspunsul inflamator la aceasta în alveole; 2) febră și 3) infiltrat pulmonar radiologic.

Condiții predispozante Pneumonia pneumococică este mult mai des întâlnită la vârstele extreme. În ciuda rolului de necontestat al *S. pneumoniae* ca microorganism patogenic major pentru om, marea majoritate a adulților cu pneumonie pneumococică suferă de afecțiuni ce predispun la infecție. Astfel, recruții militari sănătoși implicați în izbucnirea infecției sunt o excepție de la această regulă; oricum, mulți dintre cei afectați au avut în antecedente boli virale care poate au scăzut rezistența. În plus, cele mai obișnuite asocieri predispozante sunt alcoolismul, malnutriția, bolile pulmonare cronice de orice tip, infecții cu virusul imunodeficienței umane (HIV), diabetul zaharat, ciroza hepatică, insuficiența renală și insuficienta cardiacă congestivă. Infecția cu HIV este un factor predispozant atât de important, încât unele autorități recomandă ca la orice tineri cu pneumonie pneumococică să se facă testarea pentru HIV.

Simptomatologie Adesea pacienții prezintă o deteriorare bruscă a unei afecțiuni respiratorii preexistente. Dacă factorul predispozant este o infecție virală a căilor aeriene superioare, pacientul poate fi indispus câteva zile prezentând coriză sau tuse neproductivă și febră ușoară; în timpul fazei acute a pneumoniei, temperatura urcă la 38,9-39,4°C (102-103°F) și apare expectorația sputei. La pacienții care au bronșită cronică, sputa poate crește în volum, devine galbenă sau verde și mai vâscoasă decât de obicei și se asociază cu febră care crește progresiv în 48-72 de ore. Într-un număr mic de cazuri, debutul este supraacut, pacientul (de obicei un individ tânăr, sănătos) prezintă frison solemn, urmat de febră susținută și tuse productivă cu expectorație ruginie. Acest tablou clinic este din nefericire numit „clasic", un termen vag care este mai bine să fie evitat, pentru că mulți doctori cred că el are semnificația de „obișnuit", ceea ce, evident, nu este cazul. La vârstnici, debutul bolii poate fi adesea insidios și nu sugerează totdeauna pneumonia. Persoanele peste 80 de ani pot avea tuse rară, fără expectorație și chiar fără febră, în schimb devin obosiți sau confuzi sau pur și simplu hipotermici și intră în stare de șoc. Datorită motivelor sus menționate, cea mai rapidă progresie a bolii pneumonice apare la acei pacienți cu antecedente de splenectomie; evoluția bolii la aceștia este de la o stare de sănătate aparentă la moarte în mai puțin de 24 de ore. În pneumonie, durerea pleuritică poate apare prin extensia procesului inflamator la pleura viscerală; persistența acestei dureri, în special după primele două zile de tratament, ridică suspiciunea de empiem (vezi mai departe „complicațiile"). Greața și vărsăturile sau diareea, atât de importante uneori, apar în peste 20% din cazuri. În mod clar, numărul mare de simptome ce apar nu permite individualizarea pneumoniei pneumococice, astfel încât să poată fi diferențiată de alte tipuri de pneumonii bacteriene (și de unele din cele nebacteriene).

Examenul fizic Pacienții cu pneumonie pneumococică prezintă în mod obișnuit stare generală alterată, colorație cenușie a tegumentelor și anxietate, ceea ce-i deosebește de persoanele cu pneumonie virală sau cu mycoplasma. De obicei, temperatura este de 38,9-39,4°C (102-103°F), pulsul 90-110 bătăi/minut și frecvența respiratorie peste 20 respirații/minut. La vârstnici poate apare doar o creștere ușoară a temperaturii sau pot fi afebrili. Lipsa febrei la tineri și la adulții de vârstă mijlocie se asociază cu creșterea mortalității și morbidității; la fel și hipotermia. Într-un număr redus de cazuri poate apare herpes labial. Durerea poate fi cauză de reducerea amplitudinii excursiei diafragmatice în timpul respirației pe partea afectată (junghi toracic). În jumătate din cazuri apare submatitate la percuția toracelui și accentuarea transmiterii vibrațiilor vocale. La ascultația atentă se aud, în mod obișnuit, raluri bronșice sau suflu tubar și raluri crepitante. Matitatea la percuția bazei pulmonare și imposibilitatea de a determina amplitudinea excursiei diafragmatice, sugerează prezența lichidului pleural, care crește riscul de empiem; imposibilitatea de a aprecia transmiterea vibrațiilor vocale, de a diferenția submatitatea de matitate sau de a aprecia excursia diafragmatică, pot lăsa adesea doctorul la cheremul unor interpretări radiologice ambigue. Descoperirea suflurilor cardiace crește riscul endocarditei, o complicație rară dar serioasă. Confuziile pot apare datorită hipoxiei sau răspunsului generalizat al organismului la pneumonie; obnubilarea sau redoarea cefei trebuie luate imediat în considerare ridicând suspiciunea de meningită.

Examenul radiologic În cele mai multe cazuri de pneumonie pneumococică, radiografia toracică evidențiază o zonă de

infiltraţie care afectează o parte dintr-un segment. În timp ce adevărata condensare ce cuprinde şi o cale aeriană bronşică este obişnuită printre adulţii tineri relativ sănătoşi, pneumonia suprapusă unei boli pulmonare cronice severe produce mai ales un aspect radiologic de imagine „mâncată de molii", decât unul omogen. Condensarea segmentară sau lobară este evidentă în mai puţin de jumătate din cazuri, deşi majoritatea pacienţilor cu bacteriemie au o astfel de imagine radiologică. Nu este rară nici afectarea multilobară. În cazuri rare, pneumonia pneumococică conduce la abces pulmonar. Deşi la jumătate din cazuri poate apare o cantitate mică de lichid pleural, mai puţin de 20% din pacienţi au lichid pleural în cantitate mare, care să permită aspiraţia, şi doar la un număr foarte mic dintre aceşti pacienţi este dovedit empiemul.

Examenele uzuale de laborator În sângele periferic numărul leucocitelor (L) este > 12.000/µl la marea majoritate a pacienţilor cu pneumonie pneumococică. Totuşi, la 5-10% dintre persoanele spitalizate pentru pneumonie pneumococică, leucocitele sunt < 6.000/µl. Acest număr scăzut de leucocite este adesea asociat supresiei medulare induse de ingestia de alcool, ceea ce determină creşterea riscului de deces. Nivelul bilirubinei serice poate creşte la 4 mg/dl (68 µmol/l); la aceasta contribuie hipoxia, afecţiunile inflamatorii hepatice şi distrugerea celulelor roşii în plămân. Nivelurile lactatdehidrogenazei pot fi crescute. Pot fi prezente şi alte modificări, reflectând rolul de cofactor al bolii de fond. → ***anomaliile lichidului pleural în empiem sunt tratate în capitolul 255.***

Diagnosticul microbiologic Rolul etiologic al pneumococului în producerea pneumoniei este puternic sugerat de prezenţa în spută a polimorfonuclearelor (PMN) în număr mare şi a unui număr mic de coci gram-pozitivi în perechi sau lanţuri (figura 141-1). Preparatul examinat pe lamelă nu trebuie să conţină celule epiteliale pentru că, în această situaţie, microorganismele găsite pot reprezenta contaminarea cu flora bacteriană orală. Pot fi văzute capsule înconjurând corpurile bacteriene. În această situaţie, diagnosticul poate fi confirmat de identificarea *S. pneumoniae* în culturile din spută. Totuşi, culturile sunt mai puţin sensibile decât coloraţia Gram pentru identificarea pneumococilor. Pentru că mulţi pneumococi nu produc colonii mucoide distincte, identificarea lor în laborator depinde de abilitatea de a selecta colonii pneumococice presumtive pentru studii suplimentare printre streptococii alfa-hemolitici din gură. Pe scurt, diagnosticul de laborator prin culturi de spută depinde de calitatea probei furnizate, atenţia cu care componenta semnificativ purulentă este recoltată pentru cultură şi sârguinţa cu care sunt studiate coloniile alfa-hemolitice. Aceşti factori trebuie luaţi în considerare când culturile din sputa pacienţilor care par să aibă pneumonie pneumococică par să fie cu „floră orală normală" şi când literatura medicală descrie ceea ce pare a fi rezultate sărace ale culturilor din spută. Pentru că un rol important în diagnostic îl are coloraţia Gram, doctorii vor revedea lamelele împreună cu microbiologul. Hemoculturile evidenţiază *S. pneumoniae* în aproximativ 20% din cazurile cu pneumonie pneumococică. Mai nou, sistemele automate obţin adesea hemoculturi pozitive în primele 12 ore după obţinerea probei de sânge.

Complicaţii Cea mai obişnuită complicaţie a pneumoniei este empiemul, care apare în aproximativ 2% din cazuri. Cum s-a discutat mai înainte, lichid pleural în cantitate mică apare într-un procent mare de cazuri de pneumonie pneumococică, dar această pleurezie parapneumonică este de obicei rezultatul unui răspuns inflamator al pleurei la o infecţie ce există în plămân şi este un proces autolimitat. Când bacteriile ocupă spaţiul pleural – ca rezultat al diseminării hematogene sau prin contiguitate, probabil şi prin limfaticele pleurei viscerale – poate apare empiemul. Examenul puroiului, un rezultat pozitiv la coloraţia Gram sau prezenţa unui lichid pleural cu pH≤7,1, indică necesitatea drenajului agresiv şi complet, preferabil prin introducerea promptă a unui tub şi verificarea prin TC a refacerii lichidului pleural. Dacă răspunsul la acest tratament nu este favorabil, se indică toracotomia. Persistenţa febrei (chiar dacă este joasă) şi a leucocitozei după 4-5 zile de tratament antibiotic corespunzător pentru pneumonia pneumococică sugerează empiemul; în aceste împrejurări, diagnosticul este extrem de verosimil dacă radiografia evidenţiază persistenţa lichidului pleural; în această etapă, toracotomia este adesea necesară. Drenajul agresiv reduce probabil morbiditatea şi mortalitatea prin empieme.

Alte sindroame Apariţia infecţiei pneumococice în alte zone ale corpului, de obicei sterile, indică diseminarea hematogenă fie de la un proces franc penumonic, fie – într-un procent mic de cazuri – de la un focar de infecţie inaparent. Câte un caz de endocardită pneumococică apare o dată la câţiva ani în multe spitale de îngrijire terţiară. Pericardita purulentă dată de acest microorganism apare ca o entitate aparte sau împreună cu endocardita, dar foarte rar. Majoritatea cazurilor de peritonită bacteriană spontană la copii şi unele cazuri de la adulţi sunt date de *S. pneumoniae*. Peritonita la femei poate fi legată de utilizarea dispozitivelor contraceptive intrauterine şi infecţiile pneumococice ale organelor genitale feminine continuă să fie studiate. Artrita septică poate apare spontan într-o articulaţie nativă sau protezată sau ca o complicaţie a artritei reumatoide. Osteomielita la adulţi tinde să afecteze coloana vertebrală. Rar sunt descrise abcese epidurale sau cerebrale. Celulita poate apare mult mai frecvent la persoane cu boli ale ţesutului conjunctiv sau la cei infectaţi cu HIV. Apariţia oricăreia dintre aceste infecţii pneumococice la un adult tânăr sugerează necesitatea efectuării testelor pentru infecţia HIV.

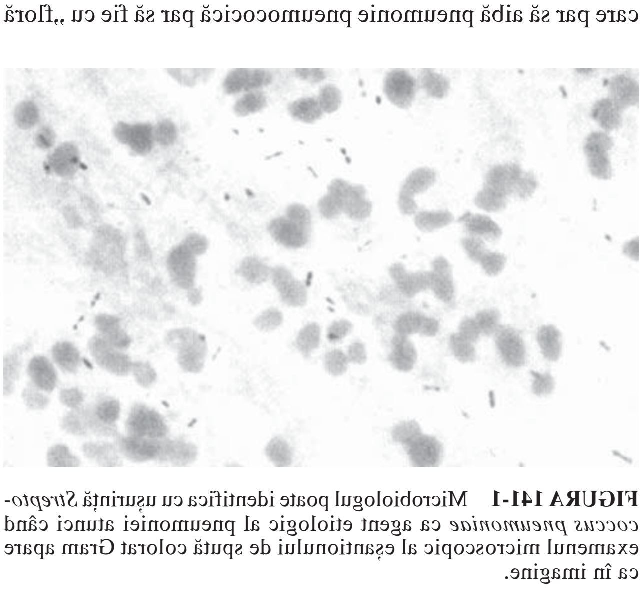


FIGURA 141-1 Microbiologul poate identifica cu uşurinţă *Streptococcus pneumoniae* ca agent etiologic al pneumoniei atunci când examenul microscopic al eşantionului de spută colorat Gram apare ca în imagine.

Rx TRATAMENT

Sensibilitatea la antibiotice Antibioticele β lactamice, piatra de încercare a tratamentului infecţiilor pneumococice severe, acţionează prin legarea covalentă a enzimelor membranei celulare (endo-, trans- şi carboxipeptidaze), blocând astfel acţiunea acestora de sinteză a peretelui celular. Aceste enzime au fost identificate prin reacţia lor cu penicilină radioactivă şi astfel sunt numite proteine ce leagă penicilina. În anii 1960, toate tulpinile izolate de *S. pneumoniae* au fost sensibile la penicilină (adică au fost inhibate in vitro de concentraţii < 0,06 mg/ml). În ultimii 15 ani în Europa şi aproximativ 5 ani în SUA, creşterea constantă a numărului de tulpini izolate a arătat un anumit grad de rezistenţă la penicilină, adesea asociată cu rezistenţa la alte antibiotice (tabelul 141-3). Rezistenţa rezidă din mutaţiile spontane sau din achiziţionarea de material genetic nou, care conduce la modificarea proteinelor ce leagă penicilina, astfel încât

este necesară o concentrație ridicată de penicilină pentru saturarea lor. Informația genetică câștigă de asemenea transmiterea rezistenței la alte antibiotice. Mutațiile și selecția tulpinilor în comunitățile din SUA – în special în locurile cu utilizare crescută a antibioticelor, cum sunt centrele de îngrijire zilnică – și răspândirea tulpinilor identificate spre alte țări, unde antibioticele sunt disponibile fără prescripție medicală, contribuie la răspândirea rezistenței.

În cea mai mare parte a erei antibiotice, sensibilitatea pneumococilor nu a fost studiată in vitro din cauza gradului crescut de sensibilitate la toate antibioticele. Evident, situația s-a schimbat și pare rezonabil să se aștepte rezultatele de rutină pentru sensibilitatea tulpinilor pneumococice, ca și a altor microorganisme, la antibiotice. În 1995, aproximativ 15-20% din tulpinile izolate în SUA dovedeau rezistență intermediară la penicilină [concentrația minimă inhibitorie (CMI)=0,1–1µg/ml] și 2-5% etalau un nivel ridicat de rezistență (CMI≥2µg/ml). Un procent variabil de tulpini cu rezistența intermediară sunt, de asemenea, rezistente la eritromicină și noile macrolide, tetraciclină, trimetoprim-sulfametoxazol și clindamicină (tabelul 141-3); la fel sunt și un procent mare din tulpinile cu rezistență ridicată; anumite tulpini izolate mai târziu sunt rezistente și la cefalosporinele de a doua generație și la unele din a treia generație. Până în prezent, majoritatea tulpinilor și-au păstrat sensibilitatea la cefotaxim, ceftriaxon și imipenem. Activitatea relativ scăzută a ciprafloxacinei împotriva *S. pneumoniae* determină majoritatea experților să nu considere ciprafloxacina sau ofloxacina antibiotice de încredere pentru tratamentul infecției pneumococice. Medicația alternativă îmbunătățită este aproape totdeauna folosită, chiar împotriva tulpinilor rezistente. O parte din noile chinolone sunt mult mai active in vitro împotriva tulpinilor pneumococice rezistente la penicilină. Aproape toți pneumococii rămân sensibili la vancomicină, deși apariția rezistenței la acest antibiotic este anticipată, deoarece a crescut prevalența rezistenței la vancomicină printre enterococi și printre alte bacterii gram-pozitive, care pot eventual să transfere material genetic pneumococilor. Cititorul trebuie să fie atenționat că această situație este valabilă și că modelele de sensibilitate pot schimba mult între și înăuntrul diferitelor specii.

Tratamentul general În ciuda punerii accentului pe tratamentul ambulator în ultimul deceniu, autorul preferă spitalizarea tuturor pacienților cu pneumonie pneumococică, când este realizabil acest deziderat. Pacienții vârstnici, cei splenectomizați, cei aparent bolnavi, cei cu desaturație de oxigen, confuzi sau cei care au o boală pulmonară de fond, insuficiență cardiacă, ciroză sau insuficiență renală vor fi spitalizați obligatoriu. Internarea directă într-o unitate de terapie intensivă va fi luată în considerare pentru toate persoanele care în timpul pneumoniei pneumococice prezintă hipotensiune, desaturație severă de oxigen sau o creștere relativă a P_{CO_2} față de valoarea lor de fond, imagine radiologică de afectare a mai multor lobi sau leucopenie (<6.000/µl), chiar dacă este dificil de dovedit că terapia intensivă îmbunătățește rezultatele.

Tratamentul antibiotic specific PNEUMONIA Pneumonia produsă de tulpinile pneumococice sensibile sau cu rezistență intermediară la penicilină este ușor de tratat cu penicilină. Dozele următoare sunt acceptate pentru tratamentul tulpinilor cu rezistență intermediară și sunt puțin excesive pentru tulpinile sensibile; este o problemă faptul că rezultatele testului sensibilității pneumococice nu sunt accesibile până la 24-72 de ore după ce tratamentul a fost inițiat (vezi mai departe). Mulți pacienți spitalizați pentru pneumonie pneumococică sunt tratați cu medicamente administrate intravenos (i.v.); 1 milion UI penicilină la 4 ore este o doză foarte bună. Cefalosporinele de prima generație administrate i.v. (de ex. 1 g de cefazolin la 8 ore) sau procain-penicilina G administrată intramuscular (i.m.) (2,4 milioane UI doză de atac, urmată de 1,2 milioane UI la 12 ore) vor fi suficiente. Amoxicilina, cu un spectru larg de acțiune, este utilă pentru tratamentul infecției pneumococice. Cu toate acestea, absorbția ei completă și sigură după administrare orală, timpul de înjumătățire lung și acțiunea antibacteriană ce o depășește pe cea a penicilinei, face ca acest medicament să fie o bună alegere pentru tratamentul oral al pneumoniei pneumococice, într-o doză de atac de 500 mg urmată de 250 mg la 8 ore. Clindamicina este, de asemenea, eficientă împotriva tulpinilor sensibile și cu rezistență intermediară. Multe tulpini sunt rezistente la tetraciclină și un număr în continuă creștere sunt rezistente la eritromicină, noile macrolide și trimetoprim-sulfametoxazol; astfel, accentul pe tratamentul „empiric" al pneumoniei poate constitui o problemă. Pentru tulpinile rezistente la penicilină, tratamentul i.v. cu cefotaxim (1 g la 6 ore), ceftriaxon (1 g la 12 ore) sau imipenem (500 mg la 6 ore) poate fi eficient în 90% din cazuri și tratamentul poate fi continuat cu cefpodoxim oral. Vancomicina trebuie administrată când tulpinile sunt rezistente la aceste antibiotice. Noile chinolone, streptogramine, oxazolidinone și tetracicline avansate, sunt în prezent în studiu in vivo, având in vitro activitate împotriva *S. pneumoniae* rezistent la antibiotice.

Deoarece gradul de sensibilitate a tulpinilor pneumococice nu poate fi cunoscut odată ce tratamentul a fost inițiat, pare rezonabil să tratăm un pacient care are unul din markerii caracteristici ce sugerează pneumonia cu o tulpină amenințătoare pentru viață, cu cefotaxim sau ceftriaxon. Dacă rezistența la ceftriaxon devine evidentă, poate fi necesară administrarea vancomicinei. Atâta timp cât pneumonia pneumococică cu bacteriemie este o afecțiune ce amenință viața, această abordare inițială va fi luată în considerare la toți pacienții spitalizați la care se suspectează pneumonie pneumococică. Tratamentul ulterior trebuie să se bazeze pe rezultatele testului de sensibilitate. Pacienții cu reacții alergice la antibioticele β-lactamice vor primi un macrolid recent, clindamicină sau vancomicină până când sosesc rezultatele testelor de sensibilitate. Lipsa răspunsului prompt la tratament va crește probabilitatea rezistenței, chiar dacă laboratorul a raportat sensibilitate și trebuie început tratamentul

Tabelul 141-3

Statusul sensibilității la penicilină a pneumococilor rezistenți la alți agenți antimicrobieni

Tipul tulpinei	Procentul de tulpini rezistente la agentul indicat										
	Amox	Amox/ Clav	Tet	Em	TMP-SMZ	Cfur	Ctax sau Ctri	Cm	Noi Mac	Quin	Imi	Vm
Pen-S	0	0	20	2	10	0	0	0	0	?0	0	0
Pen-I	?	?	40	10	25	0	0	<10	10	?0	0	0
Pen-R	100	100	50	50	50	25	10	50	50	?0	10	0

Abrevieri: Pen-S = sensibilitate la penicilină; Pen-I = rezistență intermediară la penicilină; Pen-R = rezistență la penicilină; Amox = amoxicilină; Clav = clavulanat; Tet = tetraciclină; Em = eritromicină; TMP-SMZ = trimetoprim-sulfametoxazol; Cfur = cefuroxim; Ctax = cefotaxime; Ctri = ceftriaxon; Cm = clindamicină; Mac = macrolide; Quin = chinolone; Imi = imipenem; Vm = vancomicin.

NOTĂ: Aceste procente reflectă datele disponibile în octombrie 1995; rezultatele actuale variază cu timpul și zonele studiate. Semnul de întrebare semnifică faptul că importanța clinică a sensibilității in vitro a generat rezultate incerte, ca acelea discutate în text.

cu vancomicină. În acest cazuri, testele de sensibilitate vor fi repetate şi se va căuta o localizare evidentă a infecţiei (cum ar fi empiemul) şi/sau alte cauze de febră.

Durata optimă a tratamentului pentru pneumonia pneumococică este încă incertă. Pneumococii dispar din spută în câteva ore de la prima doză de penicilină; o singură doză de procain-penicilină care produce un nivel antimicrobian efectiv persistent 24 de ore, se spune că ar avea efect terapeutic în acest caz la adulţii tineri şi sănătoşi. Majoritatea doctorilor mai în vârstă tratează pneumonia pneumococică 5-7 zile. Deşi nu s-au raportat eşecuri ale acestui tratament, medicii tineri par să trateze această afecţiune 10-14 zile. Prelungirea tratamentului este o sabie cu două tăişuri, în special la persoanele debile, pentru că poate creşte riscul complicaţiilor cu fiecare zi de tratament antibiotic, mai ales în spital. 3-5 zile de observaţie atentă cu tratament parenteral şi ultimele câteva zile de tratament oral – în total nedepăşind 5 zile după ce pacientul devine afebril [t<37,2°C (<99°F)] – este metoda cea mai bună.

OTITA MEDIE Tratamentul otitei medii acute poate fi mult mai dificil decât cel al pneumoniei. În absenţa timpanocentezei diagnostice, diagnosticul etiologic este aproape totdeauna mai mult un diagnostic de supoziţie decât de certitudine. Mulţi specialişti continuă să recomande amoxicilină. Oricum, penetrarea în spaţiile închise este necesară pentru eficienţa tratamentului, infecţiile produse de tulpini cu rezistenţă intermediară pot să nu răspundă la penicilină sau amoxicilină şi, în aceste cazuri, sunt preferate cefuroxim sau cefpodoxime. Odată terapia iniţiată, pacientul trebuie atent monitorizat pentru a avea siguranţa că el răspunde la tratament. Deşi ADN-ul pneumococic a fost detectat prin analiza moleculară a lichidului din urechea medie, otita seroasă cronică („urechea cleioasă") nu este, probabil, dată de o infecţie activă şi nu necesită tratament antibiotic.

MENINGITA Meningita este infecţia pneumococică cea mai ameninţătoare pentru viaţa pacientului. Autorul recomandă ca meningita pneumococică să fie tratată de la început cu cefotaxim (2 g la 6 ore) sau ceftriaxon (1 g la 12 ore) plus vancomicină (500 mg la 6 ore sau 1 g la 12 ore), dacă nu au fost raportate cazuri de rezistenţă la cefalosporinele de a treia generaţie în comunitatea respectivă. Se administrează două medicamente deoarece cefalosporinele sunt eficiente împotriva multor tulpini şi au penetranţă rapidă prin bariera hemato-encefalică, pe când vancomicina este la fel de eficientă, dar are capacitate mică de pătrundere în lichidul cefalo-rahidian (LCR). Odată ce tulpina s-a identificat ca fiind sensibilă la penicilină, tratamentul poate fi continuat cu 24 milioane UI/24 ore, administrate continuu sau în doze fracţionate la 4 ore interval. Dacă este o tulpină cu rezistenţă intermediară la penicilină, dar este sensibilă la cefotaxim sau ceftriaxon, administrarea vancomicinei poate fi întreruptă. Rifampicina inhibă activitatea bactericidă a antibioticelor β-lactamice şi nu va fi adăugată în tratament. Durata totală a tratamentului meningitei pneumococice este de 10-14 zile. În ciuda rolului central al inflamaţiei în patogeneza meningitei, folosirea glucocorticoizilor sau a altor agenţi antiinflamatori este controversată, chiar la copiii la care s-au făcut cele mai multe studii. Nu există date bazate pe anumite criterii pentru a lua în considerare tratamentul cu glucocorticoizi sau inhibitori de ciclooxigenază la adulţii cu meningită pneumococică (capitolul 377).

ENDOCARDITA Endocardita pneumococică este asociată cu distrucţia rapidă a aparatului valvular. Vancomicina va fi administrată până la testarea concentraţiilor minime bactericide ale antibioticelor β-lactamice. Nu există o evidenţă clară dacă asocierea altor antibiotice la acest regim este benefică; aminoglicozidele sunt sinergice cu antibioticele β-lactamice şi rifampicina sau chinolonele sunt antagoniste. Endocardita şi meningita vor fi tratate de la început în secţii de terapie intensivă, cu posibilitatea consulturilor interdisciplinare. Pacienţii cu meningită trebuie consultaţi de un neurolog şi de un infecţionist; cei cu endocardită vor fi ţinuţi sub observaţie de către un infecţionist şi un cardiolog, cu posibilitatea de a apela la un chirurg cardiovascular.

Alte modalităţi terapeutice Diferiţi agenţi, cum sunt cei care blochează acţiunea factorului α de necroză tumorală, interleukina 1 sau factorul activator al plachetelor sanguine nu aduc nici un avantaj şi pot avea efecte nedorite pe septicemia pneumococică. Aceleaşi efecte se pot obţine prin administrarea glucocorticoizilor.

PROFILAXIE Vaccinul pneumococic conţine 25 μg de polizaharide capsulare de la 23 dintre cele mai frecvente serotipuri; vaccinarea stimulează producerea de anticorpi pentru multiple serotipuri, la multe gazde. La adulţii sub 55 ani, rata de protecţie este de cel puţin 85%, chiar la 5 ani sau mai mult după vaccinare. Nivelul şi durata protecţiei scade cu înaintarea în vârstă, astfel încât persoanele de 80 ani au 50% protecţie pentru 3 ani şi un procent mult mai mic sau absent după aceea. În subgrupul de populaţie cu risc crescut (de ex. persoane vârstnice, debilitate şi cei cu boli pulmonare cronice severe) nu s-a dovedit cu certitudine eficienţa vaccinării. Majoritatea persoanelor care au nevoie de vaccin datorită imunităţii deficitare, probabil nu răspund la imunizare prin creşterea semnificativă a nivelului de anticorpi. Cu toate acestea, rata medie scăzută a răspunsului nu trebuie să împiedice doctorul să administreze vaccinul la persoanele cu risc crescut de infecţie pneumococică. În lumina acestor date ce dovedesc siguranţa, eficienţa şi costul scăzut al vaccinării şi existenţa pericolului de dezvoltare a unor tulpini cu rezistenţă la antibiotice, eşecul vaccinării persoanelor vârstnice şi a celor ce au o boală pulmonară de fond poate fi privit ca o deficienţă în politica de sănătate publică.

Comitetul Consultativ de Practică a Imunizării din Centrul pentru Controlul şi Profilaxia Bolilor recomandă ca vaccinul pneumococic să fie administrat la adulţii care sunt consideraţi în general imunocompetenţi, dar care sunt pasibili să dezvolte o infecţie pneumococică şi/sau o complicaţie gravă a acesteia; această categorie include (dar nu se limitează la) persoane cu boli pulmonare cronice, boli cardio-vasculare avansate, alcoolism, diabet zaharat, ciroză, insuficienţă renală cronică sau pierderi de LCR, ca şi la persoanele peste 65 ani. O a doua categorie include (dar nu se limitează la) persoane cu imunosupresie asociată cu risc crescut de boli pneumococice sau de complicaţii a acestora, cum sunt cei cu asplenie sau disfuncţie a splinei, mielom multiplu, limfom, boala Hodgkin, infecţie HIV sau transplant de organ.

În prezent, acestea sunt recomandări neoficiale de a lua în considerare revaccinarea. Cu toate acestea, în lumina datelor disponibile despre scăderea nivelurilor de anticorpi, autorul crede că persoanele din cele două categorii susmenţionate, în special cei splenectomizaţi, pot fi revaccinaţi la 5-7 ani.

Odată cu creşterea prevalenţei pneumococilor rezistenţi la penicilină, situaţiile în care se administrează vaccinul pot fi extinse. De exemplu, vaccinul pneumococic poate fi administrat de rutină la membrii unui grup etnic sau rasial care par să aibă o incidenţă crescută a infecţiei pneumococice (de ex. anumite populaţii americane băştinaşe) sau la persoane ce locuiesc în zone aglomerate, cum ar fi taberele militare sau închisorile. Adulţii peste 60 ani pot fi vaccinaţi şi apoi revaccinaţi la 7-10 ani sau (după 75 ani) la 3-5 ani. Dacă prevalenţa pneumococilor rezistenţi la penicilină continuă să crească, imunizarea de rutină a copiilor peste 2 ani trebuie luată în considerare. Vaccinul pneumococic nu este util copiilor sub 2 ani pentru că ei nu au un răspuns imun satisfăcător la antigenele polizaharidice. Vaccinurile cu asocieri proteice, acum în cercetare, pot oferi protecţie sugarilor şi copiilor.

Afessa B et al: Pneumococcal bacteremia in adults: A 14-year experience in an inner-city university hospital. Clin Infect Dis 21:345, 1995

Avery OT et al: Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: Induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III. J Exp Med 79:137, 1944

Boulnois GJ: Pneumococcal proteins and the pathogenesis of disease caused by *Streptococcus pneumoniae*. J Gen Microbiol 138:249, 1992

Breiman RF et al: Pneumococcal bacteremia in Charleston County, South Carolina: A decade later. Arch Intern Med 150:1401, 1990

BREIMAN RF Et Al: Emergence Of Drug-Resistant Pneumococcal Infections In The United States. JAMA 271:1831, 1994

Burman LA et al: Invasive pneumococcal infections: Incidence, predisposing factors, and prognosis. Rev Infect Dis 7:133, 1985

Dinubile MJ et al: Pneumococcal soft-tissue infections: Possible association with connective tissue diseases. J Infect Dis 63:897, 1991

Fedson DS, Musher DM: Pneumococcal vaccine, in *Vaccines*, 2d ed, SA Plotkin, EA Mortimer Jr (eds). Philadelphia, Saunders, 1994, p 517

Franklin C et al: Reduced mortality of pneumococcal bacteremia after early intensive care. J Intensive Care Med 6:302, 1991

Friedland IR, McCracken GH JR: Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med 331:377, 1994

Gray BM, Dillon HC JR: Epidemiological studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: Antibody to types 3, 6, 14, and 23 in the first two years of life. J Infect Dis 158:948, 1988

Hefferon R: Pneumonia: With special reference to pneumococcus lobar pneumonia. A Commonwealth Fund Book, ã 1939. Reprinted by Harvard University Press, Cambridge, MA, 1979

Janoff EN et al: *Streptococcus pneumoniae* colonization, bacteremia, and immune response among persons with human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 167:49, 1993

Kim PE et al: Invasive pneumococcal disease and the association with season, atmospheric temperature and isolation of respiratory viruses. Clin Infect Dis 20:100, 1996

Markiewicz A, Tomasz A: Variation in penicillin-binding protein patterns of penicillin-resistant clinical isolates of pneumococci. J Clin Microbiol 27:405, 1989

Murphy TF, Sethi S: Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 146:1067, 1992

Musher DM: *Streptococcus pneumoniae*, in Mandell, Douglas and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1994, p 1811

Musher DM et al: Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* in adults: Prevalence, persistence, relation to carriage, and resistance to infection. Clin Infect Dis 17:66, 1993

Ort S et al: Pneumococcal pneumonia in hospitalized patients. JAMA 249:214, 1983

Ortqvist A: Prognosis in community-acquired pneumonia requiring treatment in hospital. Importance of predisposing and complicating factors, and of diagnostic procedures. Scand J Infect Dis (Suppl) 65:1, 1990

Powderly WG et al: Pneumococcal endocarditis: Report of a series and review of the literature. Rev Infect Dis 8:786, 1986

Rodriguez MC et al: Unusual manifestations of pneumococcal infection in HIV-infected individuals: The past revisited. Clin Infect Dis 14:192, 1992

Shapiro ED et al: The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. N Engl J Med 325:1453, 1991

Simberkoff MS et al: Efficacy of pneumococcal vaccine in high risk patients: Results of a Veterans Administration cooperative study. N Engl J Med 315:1318, 1986

Spangler SK et al: Activities of RPR 106972 (a new oral streptogramin), cefditoren (a new oral cephalosporin), two new oxazolidinones (U-100592 and U-100766), and other oral and parenteral agents against 203 penicillin-susceptible and -resistant pneumococci. Antimicrob Agents Chemother 40:481, 1996

Tuomanen EI et al: Pathogenesis of pneumococcal infection. N Engl J Med 332:1280, 1995

Versalovic J et al: Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains recovered in Houston: Identification and molecular characterization of multiple clones. J Infect Dis 167:850, 1993

Vioarsson G et al: Opsonization and antibodies to capsular and cell wall polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*. J Infect Dis 170:592, 1994

142 INFECȚIILE STAFILOCOCICE

Robert L. Deresiewicz, Jeffrey Parsonnet

Stafilococii sunt colonizatori viguroși și ubicuitari ai tegumentelor și mucoaselor umane și au fost printre primii agenți patogeni umani identificați. Ei produc o varietate de sindroame incluzând infecțiile purulente superficiale și profunde, intoxicațiile sistemice și infecțiile tractului urinar. Stafilococii sunt în SUA cauza principală de bacteriemie, de infecție a plăgilor chirurgicale și de infecții ale materialelor protetice; în plus, sunt a doua cauză a infecțiilor nosocomiale totale. Aceste bacterii sunt de asemenea o cauză importantă de toxiinfecție alimentară.

Staphylococcus aureus este, pentru om, cel mai important agent patogen al clasei. El rămâne o preocupare majoră pentru serviciul de sănătate publică datorită tenacității sale, potențialului său distructiv și rezistenței crescute la agenți antimicrobieni. Deși puțin virulenți, stafilococii coagulazo-negativi (SCN), în special *Staphylococcus epidermidis*, aderă cu aviditate de materialele protetice și sunt în număr mare în infecțiile nosocomiale, mai ales la gazde compromise. Alte specii de SCN, *Staphylococcus saprophyticus*, este cauza cea mai frecventă a infecțiilor tractului urinar.

TAXONOMIE ȘI MICROBIOLOGIE Membrii genului *Staphylococcus* sunt coci gram-pozitiv, imobili, nesporulați, cu diametrul de 0,5-1,5μm, care apar singuri sau în perechi, în lanțuri scurte și în imagini tridimensionale ca niște ciorchini, de unde derivă și numele lor (în grecește *staphulé* = ca un strugure). Stafilococii pot crește în diferite condiții de mediu, dar cel mai bine cresc la temperaturi de 30-37°C și la un pH neutru. Sunt rezistenți în mediu uscat și la dezinfectanții chimici și pot tolera concentrații de NaCl până la 12%. Cu rare excepții, stafilococii sunt facultativ anaerobi și catalazo-pozitivi. Cei mai virulenți stafilococi pot coagula plasma (coagulazo-pozitivi), pe când cei mai puțin virulenți nu pot (coagulazo-negativi). Din cele cinci specii de stafilococi coagulazo-pozitivi cunoscute, una singură este patogenă pentru om și aceasta este *S. aureus*, a cărui colonii sunt mai mari decât ale *S. epidermidis*, sunt adesea colorate (galben-auriu) și au de obicei activitate β-hemolitică în agar cu sânge de oaie. Se cunosc douăzeci și șapte de specii de SCN. Dintre acestea, *S. epidermidis* este cel mai puțin implicat în infecțiile tractului urinar. Culturile de *S. epidermidis* sunt de obicei albe și nehemolitice și sunt puternic aderente, ca rezultat al producției de adezin-polizaharid. *S. epidermidis* este urmat ca frecvență de *Staphylococcus haemolyticus* și *Staphylococcus warneri*. *S. saprophyticus* este cel mai obișnuit stafilococ izolat din tractul urinar.

STAFILOCOCUL AURIU

EPIDEMIOLOGIE Omul constituie rezervorul major de *S. aureus* din natură, procentul purtătorilor adulți este de 15-40%. Epiteliile mucoasei nasofaringelui anterior sunt locurile principale de pătrundere; alte zone includ axilele, vaginul și perineul și, uneori, tractul gastrointestinal. În SUA, printre femeile post-menarhă, procentul colonizării vaginale cu *S. aureus* este de 5-15%, dar crește la 30% în timpul perioadei menstruale – modificare relevantă pentru patogenia sindromului șocului toxic (SST). Colonizarea cu *S. aureus* poate fi intermitentă sau persistentă și este influențată probabil atât de microb, cât și de factorii ce depind de gazdă și de competiția naturală cu flora nonstafilococică. Starea de purtător este mai obișnuită printre persoanele cu expuneri repetate la stafilococi și la acelea cu afectarea ocazională sau cronică a integrității cutanate. Astfel, cadrele medicale, pacienții dializați, diabeticii, cei

ce folosesc droguri injectabile și persoanele cu afecțiuni dermatologice cronice sunt mai des colonizate. Colonizarea zonelor cutaneomucoase este un important factor de risc pentru infecția stafilococică; de ex., infectarea plăgii după chirurgie cardiotoracică este mai frecventă printre pacienții care au preoperator nasofaringele colonizat cu *S. aureus* decât printre cei necolonizați.

În studiile de laborator sunt disponibile diferite metode pentru a aprecia implicarea unor tulpini într-o posibilă epidemie. Acestea includ tiparea fagilor, determinarea profilului plasmidic sau a tipului de rezistență la antibiotice, tiparea digitală a ADN-ului, tiparea ribozomilor și reacția de polimerizare în lanț – bazate pe analiza polimorfismului genetic. În prezent, nici una din aceste tehnici nu este superioară alteia.

PATOGENEZA ȘI APĂRAREA GAZDEI *S. aureus* produce două tipuri de sindroame: *intoxicații* și *infecții*. Manifestările clinice ale câtorva substanțe secretate de microorganism (toxine) pot fi reproduse prin administrarea de toxine fără microorganisme. Toxina poate fi produsă atât in vivo (ca în SST sau sindromul stafilococic al pielii opărite), cât și într-o serie de vectori cu care, ulterior, ajung la nivelul gazdei (ca în toxiinfecția alimentară – TIA). Infecțiile, pe de altă parte, implică proliferarea bacteriană, invazia sau distrugerea țesuturilor gazdei și – în majoritatea cazurilor – un răspuns local sau general al gazdei la aceste evenimente. Deși capacitatea de infecție a microorganismelor este prezisă de capacitatea de a genera anumiți produși capabili să supraviețuiască și să prospere la nivelul gazdei (*factori de virulență*), nu doar un singur factor este răspunzător pentru toate manifestările infecției. *S. aureus* este o bacterie aparte, bine înarmată și prezintă o armată de factori virulenți prezumtivi.

Etapele patogenezei Patogeneza intoxicațiilor stafilococice este directă și implică patru etape: colonizarea cu o tulpină bacteriană toxogenică, producerea de toxină, absorbția toxinei și intoxicația. Patogeneza infecțiilor stafilococice este mult mai complexă și cu etape mai discrete. Ea include colonizarea, invazia bacteriilor prin bariera epitelială, aderarea de materialul din matricea extracelulară, evitarea sau neutralizarea sistemului de apărare a gazdei și distrucția tisulară. Atât în cazul intoxicațiilor, cât și al infecțiilor, întregul proces este dirijat cu grijă de către bacterie care răspunde la condițiile specifice din mediul ce o înconjoară.

Conservarea fizică a integrității celulare Stafilococii sunt microorganisme robuste și adaptabile ce pot supraviețui în condiții de mediu relativ aspre. Un perete celular rigid dă forma și rezistența microorganismului; componenta majoră a peretelui celular, *peptidoglicanul*, este responsabilă pentru aceste proprietăți fizice. Sinteza peptidoglicanului, care se leagă transversal de antibioticele active pe peretele celular (β-lactamice sau aminoglicozide), face ca stafilococii să devină sensibili la liza mediată de hidrolazele endogene ale peptidoglicanului (*autolizine*). Alte componente importante ale peretelui celular bacterian sunt acidul teicoic și proteina A.

Osmotoleranța etalată de *S. aureus* permite bacteriei să crească fără competiție microbiană în alimentele care nu au fost spălate bine; apare astfel contaminarea alimentelor cu enterotoxinele stafilococice. Dacă se produce ingestia acestor alimente, toxinele ajunse în organismul gazdei pot produce TIA.

Colonizarea Aderența stafilococilor de mucoasa nazală este mediată de acidul teicoic din membrana celulară. Nu se știe dacă acidul teicoic mediază aderența și de alte suprafețe mucoase (de ex., mucoasa vaginală). Colonizarea poate fi urmată de producerea anumitor toxine stafilococice [sindromul șocului toxic cu toxină-1 (SSTT-1), toxine exfoliative, enterotoxine] – dacă sunt prezente semnale corespunzătoare din mediu. Alte circumstanțe (de ex., absorbția toxinelor, o gazdă fără imunitate) pot duce la intoxicație sistemică. Uneori, colonizarea poate persista un timp până la îndepărtarea bacteriilor. Dacă între timp bacteriile înaintează spre țesuturile profunde, procesul infecțios poate începe.

Invazia și aderența de matricea extracelulară În general, stafilococii nu pot să străbată suprafața tegumentară intactă, care reprezintă prima barieră a apărării antistafilococice. Invazia este facilitată de o leziune mecanică a epiteliului sau de orificiul unei glande sau folicul pilos. Odată ce bariera epitelială este depășită, *S. aureus* poate adera la o parte din moleculele prezente fie pe suprafețele celulare, fie la matricea extracelulară. Aceste molecule conțin fibrinogen, fibronectină, laminină, trombospondină, colagen, elastină, vitronectină și scheletul de sialoproteină.

Distrugerea celulelor gazdei și alterarea mediului ei intern Un număr de substanțe produse de *S. aureus* alterează mediul intern al gazdei în beneficiul bacteriei. *Coagulaza* este o enzimă secretată de stafilococ care leagă protrombina și produce astfel conversia fibrinogenului în fibrină; ea ajută la instalarea bacteriei în mediul intern al țesuturilor umane care au protecție imunitară sau antibiotică. *S. aureus* produce un număr de *lipaze* care pot mări supraviețuirea microorganismului în zonele sebacee ale organismului uman. *Hialuronidaza* ce hidrolizează acidul hialuronic, o mucopolizaharidă prezentă în mediul extracelular al gazdei; activitatea sa poate ușura răspândirea bacteriilor în matricea extracelulară. *Enzimele ce modifică acizii grași* inactivează lipidele distruse de stafilococi ce se acumulează în timpul constituirii abcesului și care se crede că sunt componente ale apărării nespecifice antistafilococice a gazdei. *Stafilokinaza*, *termonucleaza* și *proteaza serică* sunt alte substanțe enzimatice extracelulare ce pot avea roluri patogenetice.

De asemenea, *S. aureus* produce un număr de toxine membranar-active ce contribuie la patogeneză, probabil prin afectarea celulelor gazdei. Aceste toxine includ hemolizinele α, β și δ și toxinele sinergohimenotropice (hemolizina γ și leukocidina Panton-Valentine). *Hemolizina α* (toxina α) este prototipul de toxină ce formează pori; pătrunderea sa în membrana celulară creează canale transportatoare de ioni ce distrug integritatea membranei. Toxina injectată subcutanat produce necroza dermului. Ea este responsabilă de etalarea fenotipului β-hemolitic a multor tulpini de *S. aureus* în contact cu eritrocite de oaie. *Hemolizina β* este o sfingomielinază care are activitate hemolitică specifică de specie care depinde de conținutul în sfingomielină al membranelor celulare țintă. Se cunosc puține date despre *hemolizina δ*, deși ea pare a avea efect de spălare a membranelor celulare. *Toxinele sinergohimenotropice* sunt nou descrise în familia toxinelor cu două componente. Numele lor derivă de la faptul că cele două componente ale lor, care sunt secretate separat, au tropism pentru membranele celulare și sunt sinergic active împotriva lor. Ca și toxina α, toxinele sinergohimenotropice sunt formatoare de pori. *Leukocidina Panton-Valentine* este mult mai activă împotriva celulelor polimorfonucleare, monocitelor și macrofagelor. Ea produce necroza dermului la iepure și tulpinile ce o produc sunt asociate în mare măsură cu furunculoza umană. *Hemolizina γ* este activă împotriva eritrocitelor multor mamifere.

Evitarea apărării gazdei Odată ce stafilococii au trecut de barierele mucoase sau tegumentare, răspunsul imun al gazdei este îndreptat spre stăpânirea și eliminarea lor, în principal prin recrutarea și fagocitoza lor de către polimorfonucleare. Bacteria se apără prin etalarea unui înveliș de determinanți antigenici de suprafață, prin interferare cu funcția opsoninelor, prin omorârea directă a fagocitelor și prin dezvoltarea unor strategii de supraviețuire înăuntrul acestora. Abcesul piogen, marca histologică a infecției stafilococice, reprezintă câmpul de bătaie pentru această întâlnire și, în anumite sensuri, beneficiile sunt atât ale microorganismului, cât și ale gazdei – microorganismul prin furnizarea unui mediu în care funcția

leucocitară este alterată şi în care antibioticele au o slabă penetraţie, iar gazda prin limitarea răspândirii bacteriilor.

Anumite componente şi substanţe stafilococice au chemotactism direct pentru leucocitele polimorfonucleare; altele produc eliberarea de citokine chemotactice ce recrutează celulele fagocitare în zona infectată. Secţiunile histologice din leziunile precoce evidenţiază în mod obişnuit o zonă centrală ce conţine microorganismele, înconjurată de o zonă de resturi necrotice, iar la periferie se găseşte o zonă de celule inflamatorii viabile. Acţiunea toxică a leukocidinelor stafilococice poate explica în parte zona de necroză. După câteva zile, fibroblaştii care populează marginea abcesului şi elaborează colagen vor forma o adevărată capsulă în jurul abcesului.

Peptidoglicanul din peretele celular stafilococic activează complementul, o opsonină importantă la persoanele la care lipsesc anticorpii pentru componentele de suprafaţă ale stafilococilor. De asemenea, peptidoglicanul acţionează ca un stimulator general al citokinelor inflamatorii, dar este mult mai slab decât lipopolizaharidele gram-negativilor.

Anticorpii opsonizanţi specifici pentru proteoglican sau capsulă mediază fagocitoza. Există o importantă variabilitate la opsonizare şi dobândirea protecţiei imune la infecţia stafilococică este în general nemanifestă. Cel puţin două substanţe stafilococice moderează opsonizarea. *Capsula polizaharidică* este produsă de aproximativ 80% din tulpinile cunoscute şi se găseşte la exteriorul peretelui celular; ea interacţionează fizic cu complementul în cursul opsonizării. *Proteina A*, un constituent important al suprafeţei celulare, leagă porţiunea Fc a subclaselor IgG 1, 2 şi 4 şi astfel interacţionează cu anticorpii ce mediază opsonizarea. Apare astfel imunitatea dobândită mediată de anticorpi după intoxicaţiile sistemice stafilococice (invers faţă de infecţie).

Microorganismele opsonizate sunt ingerate eficient de leucocitele polimorfonucleare şi macrofage. Multe sunt apoi rapid distruse de reacţiile oxidative din interiorul fagozomului. Catalaza stafilococică converteşte peroxidul de hidrogen în oxigen şi apă, detoxifică radicalii de oxigen şi potenţează supravieţuirea bacteriană intracelulară. Stafilococii sunt captaţi şi de fagocitele atipice, cum sunt cele endoteliale şi osteoblaştii şi pot supravieţui în interiorul acestora. O altă strategie de supravieţuire intracelulară este generarea aşa-numitor variante coloniale mici. Aceste celule cu creştere înceţinită determină modificarea transportului de electroni şi produc în general cantităţi mici de determinanţi virulenţi, cum ar fi toxina-α. Ele au rezistenţă parţială la antibiotice şi sunt capabile să persiste intracelular pentru o lungă perioadă de timp. Existenţa lor poate fi explicată în parte de capacitatea anumitor tulpini de *S. aureus* de a reapare după ani de latenţă (de ex., osteomielita cronică).

Gazdele cu risc particular la infecţia stafilococică sunt reprezentate de acele persoane cu leziuni frecvente sau cronice ale integrităţii tegumentare, cum sunt cei ce folosesc droguri injectabile sau cei cu onicomicoză cronică la mâini şi picioare; cei cu afectarea chemotactismului leucocitar, cum sunt pacienţii cu sindrom Chediak-Higashi sau Wiskott-Aldrich; cei ale căror fagocite au funcţia oxidativă deficitară, ca în boala granulomatoasă cronică şi cei protezaţi la care prezenţa corpurilor străine reprezentate de diferitele proteze constituie o matrice pentru aderarea stafilococilor şi formarea unei pelicule biologice. Pacienţii cu alterări ale imunoglobulinelor sau ale complementului au risc crescut pentru infecţiile cu *S. aureus*, cum sunt pacienţii cu HIV.

Superantigenele Superantigenele sunt celule T mitogene mărginite de V_β; ele se leagă direct şi fără prelucrare primară, la nivelul moleculelor clasei a II-a sistemului major de histocompatibilitate, de suprafaţa celulelor ce prezintă antigenul; aşa stimulează celulele T în succesiunea de baze din zona variabilă a lanţului β a receptorului celulei T; mai exact, în bazele epitopului specific al acestui receptor. În consecinţă, un superantigen poate fi capabil să stimuleze peste 10% din celulele T ale unui individ – procent mult mai mare decât cel de aproximativ 1 din 10^6 celule stimulate de antigenele convenţionale. Această stimulare masivă a celulelor T produce un răspuns imun exuberant şi nereglat, caracterizat prin eliberare de citokine, interleukine 1 şi 2, factorului necrozei tumorale şi interferonului γ. *S. aureus* produce un număr de superantigene ce includ enterotoxinele stafilococice (ES), SSTT-1 şi probabil toxine exfoliative (TE). Se cunosc în prezent 8ES (enterotoxinele A, B, C_{1-3}, D, E şi H) care sunt agenţii etiologici ai TIA stafilococice. Mecanismul prin care ES produc vomă este necunoscut, dar poate fi implicată stimularea directă a sistemului nervos vegetativ, mai sigur decât efectele locale pe mucoasa gastrointestinală. Proprietăţile superantigenice ale SSTT-1 explică totuşi abilitatea stafilococilor de a produce TIA, deşi mecanismul exact prin care sunt produse diferitele manifestări clinice ale bolii nu se cunoaşte. Există dovezi contradictorii în ceea ce priveşte activitatea de superantigene pentru ET, toxine ce produc sindromul pielii opărite; date despre structura acestora sugerează că ele pot fi înrudite cu proteazele serice.

Reglarea genetică a virulenţei Producţia bacteriană a factorilor virulenţi este reglată strâns şi concordant de către aparatele genetice, care simt şi răspund la schimbările de mediu. Astfel reglarea coordonată permite unei bacterii să sintetizeze cu rapiditate proteinele potrivite, pe care le poate schimba în funcţie de necesităţi, fie că ea trece prin micromediu, fie că mediul se dezvoltă în jurul ei. Multe din exoproteinele stafilococice sunt factori virulenţi tipici. De exemplu, hemolizinele α, β şi δ, SSTT-1, enterotoxina stafilococică B, proteazele serice şi termonucleazele sunt toate produse în timpul fazei tardive de creştere în mediul de cultură, perioadă în care hrana este greu de procurat şi în care densitatea celulară atinge saturaţia. Producţia lor este reglată coordonat şi apar în acelaşi timp cu proteinele stafilococice asociate peretelui celular, proteina A şi coagulaza. Câteva dintre locusurile reglării genetice modulează aceste evenimente, la fel ca şi condiţiile specifice de mediu care operează probabil direct pe aceste locusuri genetice. Protezele de diferite tipuri, care cresc riscul SST şi starea alimentelor, ce predispune la TIA, modifică mediul intern al gazdei şi determină stimularea producţiei crescute de toxine. Manifestări similare apar în mediul intern al gazdei, modificat în timpul infecţiei chiar în absenţa protezelor.

Cel puţin trei locusuri genetice separate reglează producţia de exoproteine a *S. aureus*: *agr* (gena reglatoare accesorie), *xpr* (reglatorul proteinelor extracelulare) şi *sar* (reglatorul stafilococic accesor). Toate cele trei locusuri influenţează exprimarea genetică primară la nivelul transcripţiei şi toate trei activează exprimarea proteinelor secretate şi scad exprimarea proteinelor asociate peretelui celular în timpul fazei tardive de creştere a bacteriilor. Date recente sugerează că *agr* acţionează în primul rând ca un „senzor al necesarului de membri" ce informează bacteria despre densitatea stafilococilor în mediu. Reglarea exoproteinelor *S. aureus* rezultă din interacţiunea complexă a factorilor de mediu cu produşii bacterieni.

INTOXICAŢIILE STAFILOCOCICE

Sindromul şocului toxic SST este o intoxicaţie acută ameninţătoare pentru viaţa gazdei, caracterizată prin febră, erupţie, disfuncţii pluriorganice şi descuamare tegumentară în timpul perioadei precoce de convalescenţă (figura 142-1). Această afecţiune a fost descrisă pentru prima dată în 1978, dar a câştigat notorietate în 1980, după o mare epidemie la femeile la menstruaţie. Este o boală relativ rară, cu o incidenţă (printre femeile fertile) de 1 la 100.000; există posibilitatea să nu fie raportate toate cazurile de boală. Aproximativ jumătate din totalul cazurilor apar în alte momente, nelegate de perioada menstruală şi se distribuie printre indivizii ambelor sexe şi la toate vârstele. Nu se poate face o diferenţiere clinică între cazurile ce apar în timpul şi cele ce apar în afara perioadei menstruale. Printre cazurile

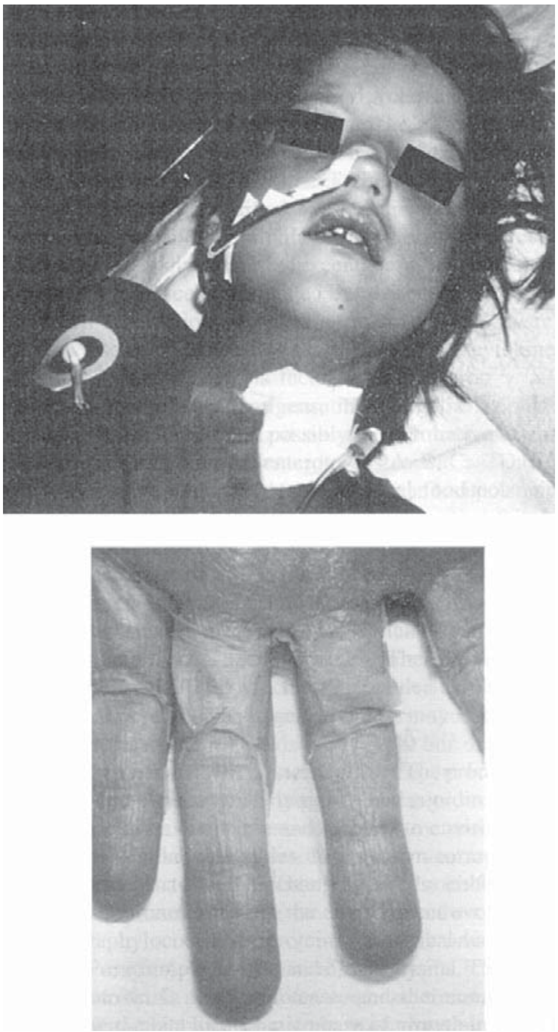


FIGURA 142-1 Manifestările cutanate ale sindromului șocului toxic. Pacientul era un copil de 7 ani cu osteomielită și SST nemenstrual. *Sus:* Eritrodermie difuză. Eritemul a fost intens pe peretele toracic al acestui pacient și este exact reprezentat în această fotografie alb-negru. Paloarea periorală este evidentă. *Jos:* Descuamarea degetelor în timpul convalescenței. (*De la Deresiewicz, cu permisiunea sa*).

raportate la Centrul de Prevenție și Control al Bolilor între anii 1985-1994, procentul minim al cazurilor fatale a fost de 2,5% pentru cazurile ce au apărut în perioada menstruală și 6,4% pentru cazurile apărute în afara menstruației.

SST este determinat pe de o parte de exoproteinele toxice produse de *S. aureus* despre care s-a vorbit. SSTT-1 este toxina cea mai frecvent implicată, iar enterotoxina stafilococică este a doua ca frecvență. Pentru ca să apară boala, un individ trebuie să fie colonizat sau infectat cu o tulpină toxică de *S. aureus* și trebuie să nu aibă un nivel protector de anticorpi. Astfel, SST este în primul rând o boală a tinerilor, prin faptul că mai mult de 90% din indivizi au anticorpi la toxinele SST la vârsta adultă.

Perioada menstruală rămâne cauza cea mai comună pentru SST, dar boala poate fi o complicație a folosirii metodelor contraceptive locale, a lăuziei, a avortului septic și a chirurgiei ginecologice neobstetricale. În plus, SST din afara perioadelor menstruale poate complica leziuni tegumentare de diferite etiologii incluzând arsurile chimice sau termice, înțepăturile insectelor, leziuni date de varicelă sau plăgile chirurgicale. Postoperator, boala poate apare la ore sau săptămâni după intervenția chirurgicală. Infecția manifestă cu *S. aureus* nu este necesară pentru dezvoltarea SST; poate fi suficientă doar colonizarea cu tulpini toxice. Deci, primul loc în care se produce toxină în SST poate fi aparent în totalitate benign. SST poate fi asociat cu infecții musculo-scheletale și infecții respiratorii cu *S. aureus* și uneori cu bacteriemie stafilococică.

SST rămâne un sindrom definit clinic (tabelul 142-1); pacienții întâlniți în definiția cazului sunt grav bolnavi. Boala începe brusc cu febră mare și un complex de simptome ce pot include greață, vărsături, dureri abdominale, diaree, dureri musculare, dureri în gât și dureri de cap. Amețelile apar obișnuit în ortostatism sau în caz de hipotensiune francă. Erupția maculară caracteristică apare după primele două zile de boală. Frecvent este generalizată, dar uneori poate fi localizată; poate fi trecătoare sau persistentă. Starea psihică a pacienților este cel mai ades afectată într-un grad ce nu este proporțional cu gradul hipotensiunii. Subfuziunile conjunctivale, hiperemia faringiană și edemul periferic sunt evidente în multe cazuri; așa-zisa limbă zmeurie apare la aproape jumătate dintre pacienți. În timpul perioadei menstruale, mucoasa vaginală poate fi eritematoasă și pot fi prezente scurgeri vaginale purulente, dar aceste constatări nu sunt generale. Analizele uzuale de laborator includ azotemie, hipoalbuminemie, hipocalcemie, hipofosfatemie, valori crescute ale creatinfosfokinazei, leucocitoză sau leucopenie cu deviere la stânga a formulei leucocitare, trombocitopenie și piurie.

Primele semne și simptome ale SST sunt clare în primele zile de boală, după care complicațiile date de hipoperfuzia unor organe, cum sunt disfuncția renală sau miocardică, edemul masiv și sindromul detresei respiratorii a adultului, pot domina tabloul clinic. După aproximativ o săptămână de boală, începe descuamarea furfuracee a straturilor superficiale ale pielii de pe torace, față și extremități, urmată ulterior de descuamarea grosolană, în lambouri, a palmelor, plantelor și degetelor. Mai târziu, apare în mod obișnuit gangrena periferică, căderea reversibilă a părului și unghiilor, slăbiciune musculară și disfuncție neuro-psihică.

Diagnosticul diferențial al SST se face cu diferite exanteme febrile însoțite de hipotensiune. Cazurile ce apar în perioada menstruației, însoțite de scurgeri vaginale purulente sunt ușor de diagnosticat. Dificultatea constă în recunoașterea cazurilor mai puțin evidente, în care exantemul poate fi trecător, disfunc-

Tabelul 142-1

Sindromul șocului toxic stafilococic: Definiția cazului

1. Febră: temperatură ≥ 38,9°C (102°F)
2. Erupție: eritrodermie maculară difuză („arsură solară")
3. Hipotensiune: tensiunea arterială sistolică ≤ 90 mm Hg (adulți) sau < a 5-a percentilă pentru vârstă (copii sub 16 ani); sau hipotensiune ortostatică (scădere ortostatică a tensiunii arteriale diastolice cu ≥ 15 mm Hg, amețeli sau sincope în ortostatism)
4. Afectarea a cel puțin trei organe din următoarele:
   a. Gastrointestinal: vărsături sau diaree la debutul bolii.
   b. Muscular: mialgii severe sau niveluri serice de creatinfosfokinază de cel puțin două ori mai mari decât valorile normale maxime.
   c. Mucoase: hiperemie vaginală, orofaringiană sau conjunctivală.
   d. Renal: nivelurile serice de uree sau creatinină de cel puțin două ori mai mari decât limita superioară a normalului sau piurie (≥ 5 leucocite/câmp) în absența infecției tractului urinar.
   e. Hepatic: bilirubina totală sau transaminazele (alanin sau aspartat) la niveluri de cel puțin două ori mai mari decât limita superioară a normalului.
   f. Hematologic: trombocitopenie (trombocite ≤ 100.000/ml).
   g. SNC: dezorientare sau alterarea stării de conștiență, dar fără semne neurologice de focar atâta timp cât febra și hipotensiunea lipsesc.
5. Descuamația: 1-2 săptămâni după debutul bolii (tipic pe palme și plante)
6. Dovezi împotriva unui diagnostic alternativ: rezultate negative din hemoculturi, culturi din exudatul faringian sau LCR (dacă se face)*; nu există creșteri ale titrului de anticorpi la germenii ce produc febra pătată a Munților Stâncoși; leptospiroza și rubeola (dacă se obțin)

* Hemoculturile pot fi pozitive pentru *S. aureus*

SURSA: AL Reingald et al, Ann Intern Med 96 (part 2):875, 1982.

țiile pluriorganice pot fi subtile sau (în cazurile din afara perioadei menstruale) localizarea primară a infecției poate fi inaparentă. Alte diagnostice diferențiale ce trebuie luate în considerare sunt SST streptococic (sindrom asemănător șocului toxic), sindromul stafilococic al pielii opărite, sindromul Kawasaki, febra pătată a Munților Stâncoși, leptospiroza, meningococcemia, septicemia cu gram-negativi, sindroamele virale cu exantem și reacțiile medicamentoase severe. SST stafilococic și streptococic (capitolul 143) nu pot fi diferențiate clinic.

Tratamentul SST implică decontaminarea focarului care produce toxine, substituție lichidiană promptă și administrarea medicației antistafilococice. Plăgile chirurgicale recente vor fi controlate și spălate, chiar dacă lipsesc semnele de inflamație. Medicația vasopresoare va fi folosită pentru tratamentul hipotensiunii persistente care nu răspunde la substituția lichidiană. Dezechilibrele electrolitice trebuie corectate, în special hipocalcemia. Penicilinele semisintetice (nafcilina, oxacilina) au o largă utilizare în SST; oricum, studiile clinice și cele de laborator pe culturi bacteriene au constatat că un inhibitor al sintezei proteinelor bacteriene, cum este clindamicina, este mult superior. Autorii recomandă tratamentul cu clindamicină (900 mg i.v. la 8 ore) fie singură, fie în asociere cu alte antibiotice, β-lactamice sau vancomicină. Pentru cazurile severe la care diagnosticul este incert, sunt indicate antibioticele cu spectru larg până la confirmarea diagnosticului. Pentru tratamentul antibiotic sunt suficiente 14 zile, cu administrarea orală a medicației în ultimele zile. Pacienții a căror boală este destul de gravă pentru a necesita vasopresoare sau ventilație mecanică, care au funcția renală afectată sau care au un focar de infecție ce nu poate fi drenat, vor fi tratați cu imunoglobuline i.v., care conțin niveluri crescute de anticorpi neutralizanți ai toxinelor SST. O singură doză de 400 mg/kg generează un nivel protector de anticorpi la SSTT-1 care persistă câteva săptămâni. Nu se vor administra de rutină steroizi.

Pentru că starea de purtător vaginal al stafilococilor poate fi continuă sau intermitentă și pentru că în mai mult de jumătate din toate cazurile SST nu conferă imunitate, SST recurent ce apare în perioada menstruală constituie un motiv de îngrijorare; au fost raportate și cazuri de SST recurent nonmenstrual. Riscul bolii recurente poate fi apreciat prin teste pentru seroconversia SSTT-1. Femeile care nu au seroconversie după boala acută (sau care nu au fost testate pentru anticorpi) vor fi reținute un timp nedeterminat de la folosirea tampoanelor sau a dispozitivelor contraceptive.

Sindromul stafilococic al pielii opărite Acest sindrom cuprinde o categorie de boli cutanate de severitate variabilă provocate de tipurile de *S. aureus* ce produc TE. Cea mai severă formă de sindrom stafilococic al pielii opărite este denumit la nou-născuți *boala Ritter*, iar la persoanele mai vârstnice *necroliza epidermică toxică* (NET). O formă mai ușoară și mai des întâlnită este *pemfigusul neonatal* și (la copii și adulți) *impetigo bulos* (vezi „Infecțiile pielii și ale țesuturilor moi", mai jos). O parte din cazurile de așa-numita *febră stacojie stafilococică* sunt de asemenea produse de intoxicația cu TE, deși altele sunt probabil cazuri ușoare de SST.

Persoanele peste 5 ani fac rar NET; cei care fac NET au aproape întotdeauna o boală de fond (insuficiență renală, imunosupresie sistemică). Raritatea sindromului la adulți a fost atribuită imunității dobândite la aceste toxine, creșterii clearence-ului renal al toxinelor și probabil scăderii sensibilității la acțiunea toxinelor. Mulți adulți au anticorpi la TE din timpul îmbolnăvirii cu alte exotoxine stafilococice. Sindromul complică infecțiile cu localizări variate, cea mai frecventă fiind rinita purulentă. Bacteriemia stafilococică este descoperită la doar 3% din copiii cu acest sindrom, dar la mai mult de jumătate din adulți.

NET stafilococic sau boala Ritter debutează adesea cu un prodrom nespecific. Faza acută începe cu debutul unei erupții eritematoase. Eritemul apare inițial în zonele periorbitale și periorale și se extinde spre trunchi și centrifug spre membre. Se pot evidenția și liniile Pastia. Pielea are aspect de șmirghel și este deseori sensibilă la atingere. Edemul periorbital este frecvent. La sugari și copii febra și iritabilitatea sau letargia sunt manifestări obișnuite, dar nu și toxicitatea sistemică. În câteva ore sau zile începe zbârcirea și descuamarea tegumentului; descuamarea poate fi provocată de mângâierea ușoară a pielii (semnul Nikolsky) chiar în zonele aparent neafectate. Zonele denudate sunt roșii și strălucitoare, dar nu sunt purulente, iar stafilococii lipsesc. Exfolierea poate continua în lambouri mari sau sub formă de fragmente zdrențuite de țesut. Pot apare bule mari, flaste. Ca și în arsurile termice, în această etapă pot fi pierdute cantități semnificative de apă și electroliți și pot apare infecții secundare. În aproximativ 48 de ore, zonele exfoliate se usucă și începe descuamarea secundară. Întreaga afecțiune durează aproximativ 10 zile. Mortalitatea (prin hipovolemie sau infecții) este de aproximativ 3% printre copii, dar se apropie de 50% printre adulți. Tratamentul include administrarea de agenți antistafilococici, lichide și electroliți și tratamentul local al zonelor denudate.

Toxiinfecția alimentară stafilococică TIA debutează brusc, la 2-6 ore după ingestia alimentelor contaminate, cu grețuri, vărsături, dureri abdominale colicative și diaree. Diareea este de obicei neinflamatorie și în cantitate mai mică decât cea din holeră sau infecțiile cu *Escherichia coli*. Febra și erupția lipsesc și pacienții sunt normali din punct de vedere neurologic. Majoritatea cazurilor sunt autolimitate și se rezolvă în 8-24 de ore după debut. În cazurile severe pot apare hipovolemie și hipotensiune. Deși multe cazuri probabil nu sunt supuse atenției medicale sau nu sunt diagnosticate, intoxicația stafilococică este a doua sau a treia cauză principală de TIA în SUA.

TIA este produsă de ingestia câtorva ES produse de *S. aureus* în alimentele contaminate înainte ca ele să fie consumate. Prezența ES în alimente, înainte de consumarea lor, justifică perioada scurtă de incubație a acestei boli. ES sunt stabile termic, tolerând condițiile de preparare a alimentelor ce omoară microorganismul ce le-a produs. Boala are un procent ridicat de agresivitate cu frecvență maximă în perioada de vară. Preparatele de carne și prăjiturile cu cremă sunt principalii vectori alimentari, probabil pentru că stafilococii pot tolera medii bogate în proteine, sare sau zahăr, în care ei cresc fără competiția altor bacterii. Cel mai important factor de risc epidemiologic în debutul acestei boli este ingestia alimentelor lăsate la temperatura camerei o perioadă îndelungată, situație ce permite stafilococilor să elibereze toxine înainte de consumarea alimentelor. Contaminarea echipamentului ce servește la prepararea hranei și igiena personală defectuoasă în mânuirea alimentelor sunt la fel de frecvent implicate.

Când se suspectează o sursă alimentară comună de debut a TIA, trebuie anunțate prompt autoritățile sanitare astfel încât să poată fi determinată etiologia TIA, să fie izolată sursa și să fie corectate condițiile care au dus la izbucnirea bolii. Sunt disponibile o varietate de metode pentru detectarea ES în produsele alimentare.

INFECȚIILE STAFILOCOCICE *S. aureus* produce boli invazive prin trecerea barierelor de apărare ale gazdei, adesea după distrugerea sau disfuncția acestora. Cele mai obișnuite porți de intrare care duc la invazia stafilococică sunt pielea și structurile asociate. Un focar pentru colonizarea stafilococilor și invazia următoare este dată de afecțiunile cronice ale pielii (cum sunt eczema și psoriazisul), plăgile acute ale pielii (cum sunt înțepăturile, escoriațiile, abraziunile) și anomaliile anexelor pielii (cum sunt foliculii piloși și unghiile). Colonizarea nazofaringelui predispune la infecții ale tractului respirator după aspirație, obstrucție (de ex. obstrucția bronhiei prin carcinom sau a orificiilor sinusale prin traumatism, edem

sau polipi) sau afectarea funcției muco-ciliare (de ex. în bronșita cronică sau infecția virală acută). Intubația traheală constituie calea prin care flora din căile aeriene superioare, inclusiv patogenii cum este *S. aureus*, pot ajunge în tractul respirator inferior. Porți de intrare mai puțin obișnuite pentru *S. aureus* sunt tracturile urinar și gastrointestinal.

Infecțiile pielii și ale țesuturilor moi *S. aureus* este cel mai obișnuit agent al infecțiilor pielii și țesuturilor moi. Infecțiile sunt produse de obicei de flora endogenă – adică, tulpini de *S. aureus* adăpostite în nări sau alte locuri de colonizare. Infecția poate reprezenta procesul patogenic primar, cu invazia directă a pielii și țesuturilor adiacente sau un proces secundar ce complică leziuni preexistente.

Infecțiile stafilococice cu origine în foliculii piloși variază ca severitate de la infecții banale la cele ce amenință viața. *Foliculita* este infecția orificiului folicular; apare ca o pustulă galbenă, rotunjită, înconjurată de o zonă îngustă, roșie. Infecția este adesea autolimitată, deși vindecarea poate fi mai rapidă dacă se administrează antiseptice locale sau sistemice. *Furunculul* (adesea numit *buboi*) este o infecție necrotică a zonelor profunde a unui folicul pilos, cel mai adesea localizat pe fese, față sau gât. Furunculii sunt foarte dureroși și sensibili și apariția lor este adesea însoțită de febră și simptome generale. Drenajul chirurgical și tratamentul antibiotic sistemic sunt adesea necesare pentru a grăbi vindecarea și a limita formarea cicatricei. Furunculoza se poate repeta dacă există o colonizare continuă cu tulpini patogenice de *S. aureus*. Infecția profundă a unui grup de foliculi piloși se numește *carbuncul*. Acest tip de leziune necrotică foarte dureroasă, adesea însoțită de febră înaltă și stare de rău, apare mai adesea pe ceafă, umeri, șolduri și coapse, mai ales la bărbații de vârstă medie sau vârstnici. Există o inflamație intensă înconjurătoare și a țesutului conjunctiv bazal și boala se poate complica cu bacteriemie. Drenajul chirurgical și administrarea sistemică de antibiotice sunt recomandate. *S. aureus* este, de asemenea, cea mai obișnuită cauză de *panarițiu* acut, infecția pliurilor laterale ale unghiilor.

S. aureus produce *impetigo bulos*, o afecțiune cutanată superficială ce apare predominant la copii. O fisură epidermică produsă de TE are ca rezultat apariția unei bule de 1-2 cm ce conține neutrofile și bacterii. *Impetigo nonbulos* este cel mai adesea produs de streptococii β-hemolitici, dar *S. aureus* poate infecta secundar aceste leziuni de impetigo. Tratarea impetigo-ului cu antibiotice locale, cum este mupirocin, poate fi suficientă pentru infecțiile ușoare și localizate, pe când tratamentul sistemic este indicat pentru boala severă sau generalizată sau pentru infecțiile însoțite de limfadenopatie.

Celulita, o infecție întinsă a țesutului subcutanat, este rareori produsă de *S. aureus*, streptococii β-hemolitici fiind agenții cei mai frecvenți ai acestei boli (capitolul 143). Infectarea secundară a plăgilor chirurgicale sau traumatice este mai probabil să fie de etiologie stafilococică, decât celulita apărută după leziuni mici și inaparente ale pielii; tratamentul empiric dirijat împotriva celor doi agenți *S. aureus* și streptococ pare rezonabil în această situație. *Erizipelul*, caracterizat printr-o erupție cu margine ridicată și bine delimitată, este o infecție superficială a dermului și țesutului subcutanat; este de obicei produsă de streptococi grup A și doar rar de *S. aureus*.

Infecțiile tractului respirator *S. aureus* poate dobândi accesul în parenchimul pulmonar pe două căi: aspirația florei din căile aeriene superioare și diseminare hematogenă. Pneumonia stafilococică este relativ neobișnuită, dar produce o infecție severă caracterizată clinic prin dureri toracice, toxicitate sistemică și dispnee și histologic prin infiltrație neutrofilică intensă, necroză și formare de abcese. Doar foarte rar, *S. aureus* determină pneumonie fără existența unor factori epidemiologici predispozanți sau fără factori ce țin de gazdă, care să favorizeze colonizarea tractului respirator și/sau care să afecteze mecanismele de apărare ale gazdei. Instituționalizarea în unitățile de îngrijire a bolilor cronice, antibioterapia recent folosită și spitalizarea favorizează colonizarea cu *S. aureus* – și astfel, infecția tractului respirator. Pneumonia stafilococică apare frecvent după intubația traheală la pacienții spitalizați sau după infecții virale ale tractului respirator. Virusul gripei este cunoscut a avea două acțiuni: de creștere a colonizării respiratorii cu *S. aureus* și de afectare a funcției muco-ciliare (și astfel a clearence-ului stafilococic). Într-un scenariu clasic, un pacient (adesea vârstnic și/sau instituționalizat), dezvoltă o boală respiratorie asemănătoare gripei, cu febră mare, dispnee, tuse productivă și obnubilare. Diagnosticul este rapid stabilit cu ajutorul frotiurilor din sputa expectorată colorată cu colorație Gram, care evidențiază grupuri multiple de coci gram-pozitivi.

Însămânțările hematogene cu *S. aureus* ale plămânilor sunt urmarea embolilor ce pleacă dintr-un focar intravascular de infecție. Focarele obișnuite pentru emboli pulmonari sunt endocardita cordului drept (obișnuită în special printre utilizatorii de droguri injectabile) și tromboflebita septică, cea mai frecventă complicație a cateterelor venoase permanente. Pneumonia este anunțată de durere toracică acută de tip pleuritic și dispnee; deși diagnosticul sputei poate lipsi, o radiografie toracică evidențiază o imagine caracteristică cu infiltrații nodulare multiple și astfel oferă date importante despre ambele afectări (pulmonare și pleurale) și despre patogeneza bolii. Empiemul este o complicație obișnuită a penumoniei stafilococice și crește morbiditatea deja considerabilă a acestei infecții.

Deși nu se ia în considerație în mod obișnuit diagnosticul diferențial al durerilor de gât, *S. aureus* este uneori izolat ca microorganism dominant la pacienții cu *faringită* exudativă (în special copii). Boala poate fi acompaniată de erupție scarlatiniformă și poate avea ca rezultat toxicitate severă (ca cea din SST). *Traheita* stafilococică poate fi diagnosticată la pacienții care au toxicitate sistemică și culturi pozitive din tractul respirator, dar la care lipsește infiltrația pulmonară. *S. aureus* este cauza principală de *sinuzită cronică* care apare în mod obișnuit după selectarea unor tulpini rezistente după un tratament antimicrobian ce nu a avut efect împotriva microorganismelor. În sfârșit, *S. aureus* este agentul etiologic major al *sinuzitei sfenoidale*.

Infecțiile sistemului nervos central (SNC) *S. aureus* câștigă accesul în structurile SNC prin diseminare hematogenă sau prin extindere directă, prin contiguitate, de la o infecție a structurilor din jur. El este cauza principală a *abceselor cerebrale*, în special cu emboli de la o endocardită mitrală sau aortică. Aceste abcese sunt adesea multiple, mici și răspândite difuz în tot țesutul cerebral. Abcesul cerebral poate apare prin extindere directă de la sinusurile frontoetmoidale sau sfenoide sau de la o infecție a țesutului moale, după un traumatism penetrant sau chirurgical. Pacienții cu abces cerebral stafilococic prezintă adesea febră, meningism și alte semne de infecție, față de cei cu abcese cerebrale cu bacterii anaerobe sau cu etiologie mixtă. Meningita purulentă poate însoți abcesul cerebral stafilococic sau poate apare în timpul bacteriemiei, în absența unui abces evident.

S. aureus este microorganismul cu cea mai mare capacitate de a produce o varietate de alte infecții intracraniene supurative, înlocuitoare de spațiu. *Empiemul subdural* apare obișnuit prin extindere directă de la o osteomielită a craniului, după intervenții chirurgicale sau traumatisme sau de la o localizare sinusală. Aceste situații pot fi însoțite de meningită, abces epidural sau flebită intracraniană. Simptomele cardinale ale empiemului subdural sunt febra, durerile de cap, vărsăturile și semnele de iritație meningeală. După progresia infecției poate urma edemul cerebral, adesea cu infarct, și poate fi însoțit de alterarea stării psihice, convulsii și semne neurologice de focar care uneori evoluează rapid. Diagnosticul va fi suspectat la orice pacient cu semne meningeale și semne neurologice de focar. Rezonanța magnetică nucleară (RMN) este tehnica diagnostică de elecție; puncția lombară este contraindicată

din cauza pericolului de herniere cerebrală. Drenajul chirurgical precoce și tratamentul cu un antibiotic care penetrează în SNC pot asigura vindecarea, deși sechelele neurologice nu sunt neobișnuite.

S. aureus este cauza cea mai obișnuită a *abcesului epidural spinal*, care apare mai ales în asociație cu osteomielita sau discita vertebrală. Diagnosticul este sugerat de febră, dureri de spate, dureri radiculare, slăbiciune în membrele inferioare, disfuncții intestinale și ale vezicii urinare și leucocitoză, dar aceste manifestări sunt deseori discutabile. Pacienții se plâng doar de dificultăți la mers sau de slăbiciune și examenul obiectiv inițial poate fi sărac. Pericolul principal este posibilitatea de necroză a măduvei spinării dată de compresie și/sau afectare venoasă. Recunoașterea precoce a acestei posibilități este importantă pentru evitarea sechelelor, cum este paraplegia. Examenul RMN al măduvei spinării stabilește dacă există sau nu o colecție epidurală; dacă există, puncția aspirativă sau drenajul deschis pot confirma etiologia infecției. Decompresia chirurgicală promptă prin laminectomie este necesară deseori pentru păstrarea funcției neurologice, deși un tratament de probă cu un singur antibiotic poate fi luat în considerare dacă nu s-a identificat un deficit neurologic focal. Patogeneza *abcesului epidural cerebral* este similară cu cea a empiemului subdural, cu apariția infecției stafilococice obișnuit după o sinuzită, craniotomie sau traumatisme. Manifestările clinice reflectă localizarea anatomică a osteomielitei, plus efectul de masă dat de abces, edemul cerebral și (adesea) afectarea secundară a spațiului subdural. Drenajul chirurgical de urgență este adesea necesar pentru vindecare.

În sfârșit, *S. aureus* este cauza cea mai frecventă de *tromboflebită intracraniană septică* ce urmează obișnuit după o sinuzită, mastoidită sau după o infecție a țesuturilor moi ale feței. Manifestările clinice reflectă condițiile de fond și structurile anatomice aflate în contact cu vena sau sinusul infectat. Deficitul neurologic focal, în particular disfuncții ale nervilor cranieni, este caracteristic trombozei sinusului cavernos. Tromboza sinusului sagital se poate manifesta prin slăbiciune în membrele superioare și inferioare și prin alterarea stării psihice; infecțiile sinusului lateral și pietros produc sindroame clinice caracteristice. Flebita intracraniană poate însoți abcesul epidural, empiemul subdural și meningita și uneori nu poate fi deosebită clinic de alte tipuri de infecție intracraniană. RMN este metoda diagnostică de elecție.

Infecțiile tractului urinar *S. aureus* este o cauză neobișnuită pentru infecțiile tractului urinar. Infecțiile ascendente urmează aproape totdeauna intervențiile pe vezica urinară (de ex., cistoscopia sau sondajul vezical permanent). În alte circumstanțe, prezența *S. aureus* în urină, chiar în cantitate mică, sugerează bacteriemia stafilococică și sediul renal al diseminării hematologene, cu sau fără existența abcesului renal; în aceste condiții se va lua în considerare eventuala endocardită stafilococică.

Infecțiile endovasculare *S. aureus* este cauza cea mai frecventă a *endocarditei* bacteriene acute, atât pe valve native cât și pe valve protetice. Endocardita stafilococică se prezintă ca o boală acută febrilă, uneori cu o durată mai mare de câteva săptămâni; complicații cum sunt meningita, abcesul cerebral sau visceral, emboliile vasculare periferice, insuficiențele valvulare cu insuficiență cardiacă, abcesul miocardic și pericardita purulentă pot apare adesea înainte ca pacientul să se prezinte la medic. Valvele cel mai frecvent afectate sunt cele mitrale și/sau aortice, exceptând consumatorii de droguri injectabile, la care apare mai frecvent afectarea valvei tricuspide. Diagnosticul este sugerat de prezența suflurilor cardiace și de prezența hemoragiilor conjunctivale, a peteșiilor subunghiale sau a leziunilor purpurice la nivelul extremităților, distal; el este confirmat rapid de multiple hemoculturi pozitive și de echocardiografia care vizualizează vegetațiile valvulare. De asemenea, echocardiografia ajută la identificarea valvelor afectate, gradul disfuncției sau distrucției valvulare, aprecierea funcției ventriculului stâng și prezența sau absența abcesului miocardic sau de inel valvular.

Endocardita stafilococică are o rată crescută de mortalitate (de ordinul 40-60%) și obligă la inițierea promptă a tratamentului antimicrobian. Ca metode de diagnostic, în afara hemoculturilor și echocardiografiei, se poate apela la tomografia computerizată (TC) cerebrală și la puncția lombară (dacă se suspectează abcesul cerebral sau meningita), studii cu substanțe radioactive (dacă se suspectează osteomielita) și TC abdominală (dacă se suspectează abcesul visceral, ce poate fi sugerat de febră și dureri abdominale sau bacteriemie). Indicațiile de înlocuire valvulară sunt identice cu cele din endocardita produsă de alte microorganisme: bacteriemie persistentă (după 5-7 zile de tratament), disfuncție valvulară cu insuficiență cardiacă, abces miocardic sau perivalvular sau embolii recurente. Se recomandă consultarea precoce a unui chirurg cardiovascular pentru că la un număr mare din pacienții cu endocardită cu *S. aureus* (aproximativ jumătate) care dezvoltă una din aceste complicații este necesară înlocuirea valvulară de urgență. Odată indicată înlocuirea valvei afectate, nu se poate pierde timp prețios.

Endocardita cordului drept, care apare frecvent la consumatorii de droguri injectabile sau la cei cu catetere venoase, este complicată frecvent de embolia septică pulmonară, dar în rest păstrează o rată scăzută de complicații grave față de endocardita cordului stâng. Tratamentul chirurgical este rareori solicitat pentru afectarea cordului drept. Un tratament parenteral, cu durata relativ scurtă (2 săptămâni), poate asigura vindecarea și prognosticul este relativ bun. În contrast, infecția cu *S. aureus* a valvelor protetice (ca în complicațiile postoperatorii precoce sau tardive de înlocuire valvulară) necesită aproape totdeauna intervenție chirurgicală pentru una din complicațiile mai sus amintite.

Tendința *S. aureus* de a adera și infecta țesuturi lezate îl face să fie cauza principală a infecțiilor endovasculare, altele decât endocardita. Infecțiile vasculare pot fi consecința diseminării hematogene în vasele lezate, în special arterele mari cu plăci de aterom, și pot duce la formarea de anevrisme micotice. Ele pot apare și prin diseminare directă de la un focar de infecție din vecinătate (de ex., după chirurgia vasculară), adesea rezultând un pseudoanevrism infectat sau prin contaminarea unor dispozitive intravenoase, rezultând flebita septică. Infecția stafilococică a unei artere aterosclerotice (mai frecvent aorta abdominală sau arterele iliace) care se poate dilata anevrismal este un eveniment catastrofal. Aceste infecții sunt asociate cu un nivel crescut de bacteriemie, pot produce rupturi și hemoragii masive și nu pot fi niciodată tratabile fără rezecție chirurgicală și by-pass-ul vasului interesat. Flebita septică se asociază și ea cu bacteriemie masivă și toxicitate sistemică, dar are probabilitate mai mică decât arterita de a produce ruptura vasului. Bacteriemia persistentă sugerează necesitatea îndepărtării chirurgicale a trombusului septic sau a venei infectate, dar dificultatea tehnică a acestei intervenții poate autoriza o încercare de vindecare cu antibiotice și anticoagulante.

Tabloul clinic clasic este cel în care un pacient prezintă bacteriemie cu *S. aureus*, dar fără a fi identificată o localizare primară a infecției. Chiar în absența suflurilor modificate, leziunilor date de embolia periferică sau a unui diagnostic echocardiografic, posibilitatea endocarditei în această situație trebuie luată atent în considerare. Cel mai adesea este greu să facem diferența între endocardită și bacteriemia dată de alte localizări ale infecției; în plus *S. aureus* poate avea localizare secundară endocardică, cum este cea pe valvele cardiace sau plăcile de aterom. Câteva criterii care cresc probabilitatea de endocardită și o diferențiază de o simplă bacteriemie sunt: infecțiile la cei instituționalizați (nosocomiale), lipsa focarului primar de infecție și evidența infecțiilor metastatice. Evaluarea

pacienţilor cu bacteriemie va trebui adaptată individual, dar poate include (în plus la o echocardiogramă) o TC abdominală şi o radiografie osoasă simplă sau cu galiu pentru a detecta un abces visceral ocult sau osteomielita. Bacteriemia persistentă asociată cu rezultate negative ale acestor investigaţii poate impune echocardiografia transesofagiană, care este mult mai sensibilă decât echocardiografia transtoracică pentru descoperirea vegetaţiilor valvulare.

Complicaţiile bacteriemiei cu *S. aureus* includ abcesele viscerelor abdominale, abcesele cerebrale, meningita, artrita septică, osteomielita, endocardita (dacă nu este deja prezentă) şi anevrismul micotic. Bacteriemia masivă sau persistentă obligă la evaluarea completă a pacientului pentru descoperirea acestor complicaţii, chiar dacă a fost identificat un focar primar de infecţie.

Infecţiile musculo-scheletale *S. aureus* este cea mai frecventă cauză de *osteomielită acută* la adulţi şi una din principalele cauze la copii. Osteomielita acută apare ca rezultat atât al diseminării hematogene localizată în os (în special os patologic), cât şi al extinderii directe prin contiguitate de la un focar de infecţie. Localizările cele mai frecvente ale osteomielitei produsă prin diseminare hematogenă la adulţi sunt corpurile vertebrale; la copii, cel mai des sunt afectate metafizele oaselor lungi, datorită bunei vascularizaţii de la acest nivel. Osteomielita acută la adulţi se prezintă în general cu simptome generale şi durere în zona afectată, ce apar ades după câteva săptămâni sau luni; diagnosticul este dificil în absenţa simptomelor locale. Datele de laborator care susţin diagnosticul sunt leucocitoza şi VSH crescut. Bacteriemia poate sau nu să fie dovedită. Vindecarea este în general asigurată prin tratament antibiotic parenteral cu durata de 4-6 săptămâni.

S. aureus este de asemenea prima cauză de *osteomielită cronică* ce apare în zonele supuse anterior unei intervenţii chirurgicale, unui traumatism sau devascularizate. În lumina unui calm relativ a multor infecţii cu *S. aureus*, osteomielita cronică stafilococică poate avea o latenţă imprevizibilă; infecţia poate fi asimptomatică pentru câţiva ani sau chiar decade, după care apare o redeşteptare spontană ce se manifestă prin durere, apariţia unei formaţiuni sinusale şi a unei scurgeri purulente. Radiografia simplă a zonei afectate evidenţiază în general distrucţia osoasă. Etiologia stafilococică a infecţiei este cel mai bine dovedită de biopsie şi culturi osoase, în comparaţie cu culturile din scurgerile superficiale sau sinusale, care pot da rezultate eronate. Tratamentul necesită îndepărtarea chirurgicală a osului necrozat, urmată de tratament antibiotic de lungă durată.

O formă specială de osteomielită este cea asociată cu protezele articulare sau cu dispozitivele de fixare interne sau externe. Durerea, febra, inflamaţia şi scăderea gradului de mobilitate sunt semnele cardinale de infecţie a protezei. Radiografia simplă poate evidenţia desprinderea protezei, care apare ca o imagine radiologică strălucitoare la joncţiunea dintre os şi ciment. Osteomielita cu *S. aureus* asociată protezelor articulare poate fi rareori tratabilă doar cu antibiotice. Manifestări clinice de septicemie, bacteriemia persistentă sau dovezile clinice sau radiologice de desprindere a protezei, sunt indicaţii absolute pentru îndepărtarea protezei. Infecţia cu *S. aureus* a dispozitivelor de fixare necesită îndepărtarea lor, deşi această metodă este frecvent întârziată destul de mult pentru a permite vindecarea fracturii de fond. Recidiva tardivă după tratament medical nu este neobişnuită. O strategie de suprimare a infecţiei, cu antibiotice orale, după o perioadă prealabilă de tratament parenteral cu doze mari este uneori utilă, când îndepărtarea materialului protetic este considerată ca fiind o metodă prea agresivă pentru un anumit pacient.

S. aureus este cauza majoră de artrită septică la adulţi. Factorii predispozanţi includ utilizarea drogurilor injectabile, artrita reumatoidă, utilizarea sistemică sau intraarticulară a steroizilor, traumatisme penetrante şi afecţiuni articulare anterioare produse de traumatisme sau boli. Cele mai frecvente articulaţii interesante sunt genunchii, şoldurile şi articulaţiile sacroiliace. Pe lângă antibiotice parenterale, tratamentul necesită atât aspirare repetată a articulaţiei – scopul final fiind sterilizarea spaţiului articular, scăderea numărului de leucocite în aspiratul articular şi oprirea reacumulării de lichid – cât şi debridarea prin drenaj deschis sau prin artroscopie. Eşecul drenajului adecvat al articulaţiei infectate cu *S. aureus* constituie un risc de pierdere permanentă a funcţiei articulare. *S. aureus* este cea mai obişnuită cauză de *bursită septică*.

Infecţia muşchilor cu *S. aureus* (*piomiozita*) este neobişnuită în zona temperată. *Abcesul psoasului* este principala excepţie. Muşchiul psoas este afectat atât pe cale hematogenă, cât şi prin extindere directă de la zonele de osteomielită vertebrală; simptomele sunt reprezentate de febră şi dureri la extensia şoldului. Deşi altădată o cauză rară de febră de origine necunoscută, abcesul psoasului este astăzi relativ uşor de diagnosticat prin TC abdominal sau RMN. Abcesele psoasului sunt uneori uşor de drenat printr-un cateter percutan, dacă nu este indicat drenajul chirurgical. Din motive prea puţin cunoscute, multe cazuri de piomiozită stafilococică apar la tropice (piomiozita tropicală); în SUA, piomiozita este întâlnită mult mai des la pacienţi ce au boli de fond cum ar fi diabetul zaharat, alcoolismul, terapie imunosupresoare sau hematopatii maligne.

DIAGNOSTIC Diagnosticul infecţiilor cu *S. aureus* este în general simplu şi se bazează pe izolarea microorganismului fie din materialele purulente, fie dintr-unul din fluidele organismului uman care este steril în mod normal. Foarte rar, dacă *S. aureus* va creşte doar într-o singură hemocultură, va fi considerat ca factor contaminant. Probele clinice nu necesită medii speciale de transport pentru a conserva viabilitatea microorganismelor. Coloraţia Gram a materialului purulent dintr-un abces stafilococic evidenţiază invariabil neutrofile abundente şi coci intra- şi extracelulari singuri, în perechi, lanţuri scurte, tetrade sau ciorchini. *S. aureus* creşte rapid în medii standard, cum sunt agar-sânge şi agar-ciocolată. Coloniile catalazo-pozitive şi coagulazo- sau termonucleazo-pozitive pot fi identificate prezumptiv ca fiind *S. aureus*. Multe kit-uri sunt acum disponibile pentru identificarea cocilor gram-pozitivi şi sunt în general sigure pentru identificarea *S. aureus*.

Diagnosticul intoxicaţiilor stafilococice poate fi foarte dificil şi se poate bizui în totalitate pe informaţiile clinice (de ex. diagnosticul SST). Datele de laborator pot confirma diagnosticul – de ex. demonstrarea seroconversiei la SSTT-1 urmând o boală compatibilă, demonstrarea producerii de toxine in vitro la o tulpină izolată de la un pacient sau detecţia de ES în probele alimentare.

Rx TRATAMENT

Elementele terapeutice esenţiale pentru infecţia stafilococică sunt drenajul colecţiilor purulente, îndepărtarea ţesutului necrotic şi a corpurilor străine şi administrarea agenţilor antimicrobieni. Trebuie subliniată importanţa unui drenaj adecvat; toate abcesele, cu excepţia celor mai mici, necesită drenaj terapeutic. În infecţiile pielii şi ale ţesuturilor moi, drenajul chirurgical este uneori singurul tratament necesar. Este aproape imposibil de eradicat infecţia cu *S. aureus* în prezenţa corpilor străini, cum sunt dispozitivele ortopedice, cateterele venoase, un pacemaker sau alte dispozitive. Doar în circumstanţe extraordinare se va face o încercare de tratament a infecţiilor fără îndepărtarea sau detaşarea materialului străin.

Rezistenţa antimicrobiană Răspândirea exuberantă a rezistenţei la antibiotice printre tulpinile de *S. aureus* este una din marile provocări pe care le au în faţă clinicienii de azi. În primii patru ani de la introducerea penicilinei G în practica clinică în 1941, a fost raportată rezistenţa la penicilină,

mediată de β-lactamază. La fel, antibioticele suplimentare (cloramfenicol, tetracicline, macrolide, aminoglicozide) au devenit disponibile în anii 1950, rezistenţa la acestea apărând la fel de rapid. Rezistenţa la penicilină a *S. aureus* este dată de producerea de β-lactamază, un peptid seric ce degradează enzimatic inelul β-lactamic al penicilinei, inactivând astfel medicamentul. β-lactamaza este înrudită cu proteina ce leagă penicilina (PBP), un grup de transpeptidaze care catalizează etapa finală a sintezei de peptidoglican. *S. aureus* meticilin sensibili (SAMS) produc patru PBS, toate fiind inhibate de antibioticele β-lactamice şi trei dintre ele sunt esenţiale pentru multiplicarea bacteriană. Spre deosebire de β-lactamazele bacteriilor gram-negative, dintre care unele sunt mult mai active împotriva cefalosporinelor decât a penicilinei, β-lactamazele stafilococice sunt în primul rând penicilinaze. Transcripţia lor este indusă de prezenţa în mediu a moleculelor de β-lactam. Astăzi, cu excepţia unui procent foarte mic, toate tulpinile de *S. aureus* produc β-lactamază.

Meticilina, prima penicilină semisintetică stabilă la β-lactamază, a fost introdusă în 1960; chiar în anul următor a fost izolată o tulpină de *S. aureus* rezistentă la meticilină (SARM). În ultimii ani, procentul streptococilor izolaţi în spitalele din SUA care au rezistenţă la meticilină a crescut substanţial, tendinţă provocată de folosirea nediscriminatorie a antibioticelor. În unele instituţii de îngrijire a sănătăţii, mai mult de 40% din tulpinile izolate de *S. aureus* sunt în prezent rezistente la meticilină, deşi procentul de 5-10% este mai caracteristic. SARM câştigat în comunitate rămâne foarte rar, exceptând grupurile cu risc crescut, cum sunt consumatorii de droguri injectabile.

Rezistenţa la meticilină este exact determinată de culturile SARM în agar standard. Rezistenţa clasică la meticilină este codificată de determinantul rezistenţei la meticilină (*mec*), un segment de 30-50 kb al ADN-ului ce acţionează ca transpozom, prezent la tulpinile SARM şi absent la tulpinile SAMS. Gena *mecA* care rezultă din *mec*, codifică o variantă PBP numită PBP2' sau PBP2*a*. PBP2' are afinitate scăzută pentru antibioticele β-lactamice şi este capabilă să înlocuiască PBP esenţiale, dacă ele au fost inactivate de β-lactamază. Tulpinile SARM sunt rezistente la acţiunea tuturor antibioticelor β-lactamice cum sunt penicilina, cefalosporinele şi carbapenemele. Aceste tulpini tind să fie rezistente la multe alte antibiotice, mai ales pentru că ele transportă multe plasmide legate, având multiplii determinanţi de rezistenţă. Ele rămân sensibile constant la vancomicină, deşi zilele rezistenţei la glicopeptide se apropie; transferul unei astfel de rezistenţe de la *Enterococcus faecalis* la *S. aureus* a fost demonstrat în laborator.

Un mecanism suplimentar este responsabil pentru un fenotip de graniţă cu rezistenţă la meticilină (aşa-zisa rezistenţă de graniţă sau fenotipul BORSA): hiperproducţie de β-lactamază. Aceste tulpini sunt lipsite de gena *mecA* şi sunt omorâte de oxacilină la dozele folosite pentru culturile pe agar standard pentru rezistenţa la meticilină. Infecţiile BORSA pot fi tratate cu succes cu doze mari de peniciline semisintetice.

Selecţia antibioticelor Deşi cele mai multe tulpini patologice de *S. aureus* sunt rezistente la penicilină, apariţia penicilinelor şi a cefalosporinelor rezistente la β-lactamază permite acestor clase de medicamente să rămână utile pentru tratamentul infecţiilor cu *S. aureus*. Nafcilina şi oxacilina sunt peniciline rezistente la β-lactamază, considerate medicamente de elecţie pentru tratamentul parenteral al infecţiilor stafilococice severe. Penicilina rămâne medicamentul de elecţie pentru infecţiile produse de tulpini sensibile. Asocierea de medicamente constând dintr-o penicilină şi un inhibitor de β-lactamază, deşi eficientă, este rezervat pentru tratamentul infecţiilor mixte. Pacienţii alergici la penicilină pot folosi cefalosporine, dar cu prudenţă dacă reacţia adversă la penicilină a fost şocul anafilactic. Dintre cefalosporine, agenţii de prima generaţie (de ex. cefazolin) sunt preferaţi pentru motive legate de cost, potenţă şi lungimea spectrului antimicrobian.

Cea mai bună alternativă pentru administrarea parenterală este vancomicina. Dicloxacilina şi cefalexina sunt recomandate pentru tratamentul oral al infecţiilor minore sau pentru continuarea terapiei. Alte medicamente pot fi utile dacă sunt folosite împotriva unor tulpini sensibile.

În multe cazuri clinice, nu se obţin beneficii în plus prin tratarea infecţiilor cu *S. aureus* cu mai mult de un medicament la care tulpinile sunt cunoscute ca fiind sensibile. Sinergismul a fost demonstrat în vitro de combinaţia aminoglicozid/β-lactam, care grăbeşte sterilizarea sângelui în endocardită. Deci, tratamentul bacteriemiei cu *S. aureus* este adesea început cu o astfel de combinaţie pentru o perioadă scurtă (de ex. 5-7 zile) – o strategie pe care autorii o recomandă. Dar toxicitatea aminoglicozidelor nu poate fi justificată pe baza datelor disponibile. Folosirea rifampicinei în asociaţie cu antibioticele β-lactamice (sau vancomicina) produce uneori sterilizarea focarelor refractare la alte antibiotice, în particular cele în care sunt implicate corpuri străine sau ţesut vascular; rezultatele pot fi dramatice. Cu toate acestea, folosirea de rutină a rifampicinei pentru infecţiile grave cu *S. aureus* nu este recomandată din cauza potenţialului său ridicat de toxicitate şi a antagonismului antimicrobian teoretic. Rifampicina va fi rezervată infecţiilor refractare, de obicei inoperabile, şi nu va fi niciodată administrată ca monoterapie pentru că duce rapid la apariţia rezistenţei.

Calea şi durata tratamentului Datorită biodisponibilităţii scăzute a multor medicamente antistafilococice orale, calea parenterală va fi folosită pentru infecţiile ce necesită concentraţii mari de antibiotice, cum sunt infecţiile endovasculare, cele ale ţesuturilor slab vascularizate şi infecţiile SNC. Datorită înclinaţiei *S. aureus* de a adera la ţesuturile endovasculare şi devitalizate sau lezate, pentru infecţiile cu bacteriemie vor fi folosite doar doze mari de antibiotice (de ex. 12 g nafcilină/zi). Când sunt necesare niveluri serice ridicate de antibiotic pentru a se obţine niveluri tisulare adecvate (de ex. în endocardită sau osteomielită) se va folosi calea parenterală pe toată durata tratamentului. Medicamentele de uz oral pot fi suficiente pentru tratamentul infecţiilor fără bacteriemie, în care nu sunt necesare niveluri serice mari de antibiotice (de ex. infecţiile pielii, ţesuturilor moi şi cele ale căilor respiratorii superioare).

Cu notarea excepţiilor reprezentate de bacteriemie şi osteomielită, durata tratamentului pentru infecţiile cu *S. aureus* poate fi ajustată în funcţie de severitatea bolii, statutul imunologic al gazdei şi răspunsul la tratament. Deoarece antibioticele penetrează puţin în oase, tratamentul osteomielitei acute la adulţi necesită 4-6 săptămâni de tratament parenteral, durata reală depinzând de circulaţia vasculară ce deserveşte zona de infecţie şi de răspunsul la tratament. Osteomielita cronică este tratată de obicei 6-8 săptămâni cu antibiotice administrate parenteral, urmând apoi câteva luni de tratament oral.

Endocardita acută şi alte infecţii endovasculare produse de *S. aureus* vor fi tratate cu antibiotice parenterale pentru 4 săptămâni (6 săptămâni în caz de proteze valvulare). Bacteriemia simplă, ce poate apare în timpul îndepărtării şi drenării focarelor de infecţie, necesită o durată scurtă de tratament, dar 2 săptămâni de tratament *parenteral* se recomandă *pentru toţi pacienţii* cu bacteriemie la *S. aureus*, chiar în aceste circumstanţe. Costul şi eforturile implicate în aceste recomandări sunt evidente, dar o durată scurtă de tratament este asociată cu un procent de neacceptat al complicaţiilor secundare. Una dintre multiplele probleme ale tratamentului bacteriemiei stafilococice este rezolvată dacă se administrează tratament antibiotic parenteral pentru 2-4 săptămâni. O abordare conservatoare (care este susţinut de studii numeroase) dictează ca 4 *săptămâni* de tratament vor fi standard, dacă nu se întâlnesc criterii specifice (tabelul 142-2).

Tabelul 142-2

Criterii de selecţie pentru tratamentul antibiotic parenteral de scurtă durată (2 săptămâni) a pacienţilor cu bacteriemie cu *S. aureus*

Subiecţii cu bacteriemie cu *S. aureus* care reunesc toate criteriile pot fi trataţi cu antibiotice parenteral mai curând 2 săptămâni, decât 4 săptămâni.

1. Fără boli de fond serioase, cum sunt hemopatiile maligne, diabet puţin controlat, ciroză, malnutriţie severă, artrită reumatoidă sau SIDA.
2. Fără disfuncţii valvulare semnificative hemodinamic.
3. Fără condiţii ce favorizează „însămânţarea", cum sunt protezele valvulare, anevrismele aortice, osul patologic, pacemakerul sau protezele articulare.
4. Un focar primar de infecţie care este evident şi uşor de îndepărtat (de ex. cateter intravenos) sau drenat chirurgical.
5. Un interval scurt între presupusul atac de bacteriemie şi începutul tratamentului (de ex. îndepărtarea cateterului şi începerea antibioterapiei).
6. O tulpină stafilococică ce se dovedeşte a fi sensibilă la antibioticele de primă alegere.
7. Un răspuns prompt la îndepărtarea cateterului şi iniţierea tratamentului antibiotic: scăderea febrei în primele 72 de ore, negativarea hemoculturilor după îndepărtarea cateterului.
8. Fără flebită supurativă la locul de intrare al cateterului.
9. Fără dovezi de focare metastatice ale infecţiei în timpul primelor 2 săptămâni de tratament.

PROFILAXIE ŞI CONTROL Epidemiile stafilococice nosocomiale şi răspândirea tulpinilor rezistente de *S. aureus* sunt probleme serioase, globale. Într-o instituţie, cel mai important vector de transmitere a *S. aureus* este reprezentat de mâinile personalului de îngrijire. Pacienţii cu plăgi deschise sau cu colonizare nazală sunt rezervorul principal de microorganisme. Transmiterea *S. aureus* – şi astfel incidenţa infecţiei stafilococice într-o instituţie – poate fi redusă cel mai eficient prin spălarea meticuloasă a mâinilor înainte şi după contactul cu pacienţii.

Cele mai severe măsuri de control ale infecţiei trebuie luate pentru a preveni răspândirea nosocomială a SARM. Aceste măsuri includ desemnarea pacienţilor colonizaţi sau infectaţi cu SARM în camere separate, purtarea mănuşilor la contactul cu plăgi şi mucoase contaminate şi a unui halat dacă există probabilitatea contaminării hainelor şi spălarea mâinilor cu un antiseptic după contactul cu pacienţii. Pacienţii care sunt colonizaţi, dar nu au făcut infecţia cu SARM nu vor fi trataţi cu vancomicină numai de dragul de a elimina această bacterie. *S. aureus* este cauza cea mai frecventă de infectare postoperatorie a plăgilor. Incidenţa infecţiei stafilococice în aceste cazuri poate fi redusă prin administrarea perioperatorie a unor antibiotice cu proprietăţi farmacocinetice favorabile, cum sunt cefazolin, cefuroxim şi vancomicină.

Infecţiile stafilococice ale pielii şi ţesuturilor moi se pot repeta, o dată ce o persoană a fost colonizată cu o tulpină virulentă. În acest context, tratamentul dirijat până la eliminarea colonizării stafilococilor poate fi încercat în special la pacienţii cu risc particular pentru complicaţiile infecţiei. Folosirea unui antibiotic β-lactamic oral ca monoterapie nu este eficientă, dar terapia combinată pentru 10 zile, cu dicloxacilin sau cefalexin (500 mg de 4 ori pe zi) plus rifampicină (300 mg de 2 ori pe zi) plus mupirocin (2% alifie aplicată local în ambele nări) este de obicei eficientă pentru sterilizarea purtătorilor.

STAFILOCOCII COAGULAZO-NEGATIVI

SCN sunt cauza majoră de infecţie nosocomială şi sunt microorganismele cel mai frecvent izolate din sângele pacienţilor spitalizaţi. Frecvenţa cu care ei produc infecţii oportuniste la gazdele imunocompromise dovedeşte mai mult vulnerabilitatea crescută a acestor gazde decât virulenţa bacteriei. În ciuda slabei patogenităţi a acestor bacterii, impactul global al infecţiilor cu SCN este considerabil, incluzând creşterea duratei şi a costurilor spitalizării, folosirea crescută a antibioticelor în general şi utilizarea crescută a vancomicinei în particular, ceea ce contribuie la creşterea pericolului de apariţie a enterococului cu rezistenţă la vancomicină.

Deşi varietatea sindroamelor clinice produse de SCN este impresionantă, câteva caracterizează majoritatea acestor infecţii (cu unele excepţii). În primul rând ei tind să fie *latenţi*. Au adesea o lungă perioadă de latenţă între momentul contaminării (de ex. o procedură medicală) şi debutul bolii clinice; bacteriemia la pacienţii cu neutropenie poate fi o excepţie de la această regulă. În al doilea rând, majoritatea infecţiilor cu SCN au origine nosocomială; excepţii importante sunt endocardita pe valve native şi infecţiile tractului urinar cu *S. saprophyticus*. În al treilea rând, majoritatea infecţiilor clinic semnificative sunt date de tulpini de SCN care sunt rezistente la multiple antibiotice, inclusiv la peniciline şi cefalosporine. În sfârşit, majoritatea infecţiilor cu SCN sunt asociate cu diferite tipuri de proteze a căror îndepărtare este, în general, necesară pentru vindecare.

EPIDEMIOLOGIE ŞI PATOGENEZĂ SCN, în particular *S. epidermidis*, sunt constituenţi constanţi şi importanţi ai florei normale tegumentare. Infecţiile apar cel mai ades prin inocularea directă în timpul montării unui dispozitiv medical, deşi pot apare şi prin diseminare hematogenă. Pacienţii şi personalul medical sunt rezervorul principal pentru răspândirea în mediul înconjurător.

SCN sunt patogenii esenţiali ai dispozitivelor medicale. Mulţimea factorilor virulenţi produşi de SCN este mai mică în comparaţie cu cea a factorilor virulenţi produşi de *S. aureus*, dar, dintre aceştia, câţiva factori sunt substanţe care favorizează aderenţa bacteriană de – şi persistenţa în – materialele străine. O varietate de antigene de suprafaţă ce promovează colonizarea dispozitivelor medicale cu SCN (în particular *S. epidermidis*) a fost identificată; dintre acestea, cea mai studiată este polizaharid-adezina care promovează interacţiunea iniţială dintre bacterii şi materialul străin. *S. epidermidis* produce şi o exopolizaharidă cunoscută ca *noroi*, care este importantă în persistenţa infecţiei; ea împiedică apărarea gazdei prin acoperirea materialelor străine şi slăbirea funcţiei fagocitare. SCN nu par să producă exoproteine sau toxine importante; mai curând ei determină boala prin persistenţa tenace în materialele străine, producând un răspuns inflamator local şi, uneori, sistemic.

Cel mai important factor de risc pentru infecţia cu SCN este prezenţa materialelor străine, în special a unui cateter permanent. Probabilitatea de infecţie legată de cateter depinde de experienţa şi îndemânarea persoanei care introduce cateterul, durata de menţinere a lui, starea imunitară a gazdei (în special numărul granulocitelor şi funcţia lor) şi de calitatea îngrijirilor medicale ale orificiului de cateterizare. Un al doilea factor de risc major pentru infecţie este deficitul funcţiei fagocitare – în special neutropenia, care este frecvent o complicaţie iatrogenă a chimioterapiei pentru cancer, dar poate reflecta şi o boală de fond (cum este leucemia) în desfăşurare. SCN este rar o cauză de infecţie la gazdele imuno-competente, dar apare frecvent la cele care au boli epuizante – de ex., endocardita subacută apărută pe o valvă nativă anormală sau osteomielita sternală ce apare după chirurgia cardiacă.

SINDROAME CLINICE Pentru că SCN pot adera la o varietate de materiale, toate *corpurile străine* sunt susceptibile de colonizare cu aceste tulpini. SCN sunt cei mai obişnuiţi agenţi patogeni care complică folosirea cateterelor venoase, şunturile şi grefele de hemodializă, şunturile LCR, cateterele de dializă peritoneală, sârmele şi electrozii pacemakerilor, protezele articulare şi valvulare şi grefele vasculare. Infecţia cu SCN dată de un cateter venos se poate însoţi sau nu de semne de inflamaţie la locul cateterizării şi toxicitate sistemică (incluzând febra) în grade ce variază de la minimă la considerabilă. Diagnosticul poate fi stabilit prin realizarea de hemoculturi multiple cu sânge

recoltat pe cateter și prin puncție venoasă. Infecția șuntului LCR este evidentă în primele câteva săptămâni de la implantare. Semnele de meningită sunt uneori evidente și prompte, dar adesea ele sunt discrete sau lipsesc. Disfuncția șuntului poate fi singura manifestare a infecției lui. Infecțiile cu SCN ale protezelor articulare nu devin evidente mult timp după implantarea protezei, deși contaminarea apare frecvent la implantare. Infecția grefelor vasculare poate avea rezultat dezvoltarea unui anevrism sau pseudoanevrism, cu consecințe catastrofale.

SCN este principala cauză de *bacteriemie* la pacienții imunocompromiși. Deși aceste infecții la gazdele imunocompetente sunt relativ benigne, pacienții cu neutropenie pot avea bacteriemie masivă, ce are ca rezultat toxicitate sistemică importantă și chiar moarte. O consecință serioasă a bacteriemiei este însămânțarea secundară a unui corp străin, cum este o proteză valvulară sau articulară sau un pacemaker.

SCN sunt microorganismele cel mai adesea responsabile de *endocardita valvelor protetice*, producând majoritatea infecțiilor care se dezvoltă în câteva luni de la implant, precum și un procent ridicat de infecție tardivă. SCN este cauză rară, dar importantă de *endocardită pe valve native*, descrisă la mai puțin de 5% din pacienții cu astfel de infecții și afectând de obicei valvele lezate anterior. Sindromul constă din endocardită subacută (deși contrastează cu sindromul produs de *S. aureus*), boală ce este de nediferențiat clinic de cele produse de streptococul viridans. Infecția valvelor protetice este deseori complicată cu disfuncții valvulare secundare fie prin dehiscența inelului suturat, fie prin obstrucția orificiului valvular de vegetații mari.

S. saprophyticus este prima cauză a infecțiilor tractului urinar, în special printre femeile tinere active sexual, la care este al doilea agent, ca frecvență, după *E. coli*. *S. saprophyticus* produce un sindrom care nu poate fi diferențiat de cele produse de alți agenți etiologici, constând în piurie și disurie, polakiurie și dureri abdominale. Infecțiile cu *S. saprophyticus* răspund prompt la tratamentul cu majoritatea medicamentelor folosite uzual pentru tratarea infecțiilor tractului urinar. SCN pot produce și infecții ale tractului urinar la pacienții spitalizați care au fost supuși procedurilor invazive; aceste infecții sunt de obicei asimptomatice și pot fi dificil de tratat din cauza rezistenței antimicrobiene.

DIAGNOSTIC Deși SCN sunt cele mai obișnuite cauze de bacteriemie nosocomială, sunt și factorii contaminanți cei mai frecvenți ai hemoculturilor; diferențierea între infecție și contaminare este adesea o provocare cu implicații terapeutice majore. Hemoculturile pozitive pot fi deseori „adevărat pozitive" când există o boală clinică sugestivă de infecție, un cateter permanent sau alți factori de risc pentru infecția cu SCN și când hemoculturile din multiple zone de recoltare sunt pozitive pentru microorganisme asemănătoare fenotipic, cu același model de sensibilitate antimicrobiană. Cu excepția cazurilor de neutropenie, medicul își poate permite să aștepte rezultatele hemoculturilor multiple când semnificația coloniilor de SCN din culturi este îndoielnică.

Rx TRATAMENT

Îndepărtarea corpurilor străine (în special când există un cateter intravenos) constituie cel mai adesea tratamentul suficient pentru infecțiile cu SCN legate de aceste dispozitive. Majoritatea infecțiilor ce implică corpuri străine necesită îndepărtarea acestuia – fie o proteză valvulară, proteză articulară, șunt LCR, grefă vasculară, pacemaker și articole asociate sau șunt de hemodializă. S-a raportat vindecarea tuturor acestor infecții cu monoterapie antibiotică, deși uneori o stare generală alterată sau riscuri chirurgicale autorizează o încercare de tratament medical fără îndepărtarea dispozitivelor (vezi mai departe). Infecția cateterelor de dializă peritoneală poate fi tratată cu monoterapie antibiotică, adesea suficientă, așa încât se poate face o încercare a acestui tratament. Infecția cu SCN a cateterelor venoase centrale este ușor de tratat medical, deși recidiva este frecventă.

Persistența bacteriemiei în timpul tratamentului este o indicație absolută pentru îndepărtarea cateterului, iar bacteriemia după îndepărtarea cateterului sugerează o localizare secundară a infecției.

Este dificil de a generaliza durata optimă de tratament pentru infecții cu SCN. În general, durata terapiei este asemănătoare celei pentru sindroamele infecțioase produse de alte bacterii. De exemplu, endocardita pe valve native va fi tratată 4 săptămâni; cea pe proteze valvulare, 6 săptămâni. Bateriemia tranzitorie la o gazdă imunocompetentă poate să nu necesite tratament antimicrobian după îndepărtarea cateterului implicat. Eficacitatea tratamentului poate fi crescută uneori de administrarea antibioticelor direct în focarul de infecție – de exemplu, prin administrarea intraventriculară a vancomicinei și gentamicinei pentru infecțiile SNC sau prin administrare intraperitoneală a acestora pentru infecțiile cateterelor de dializă peritoneală.

În ciuda gradului scăzut de patogenitate a SCN, tratamentul infecțiilor serioase produse de aceste tulpini este de obicei problematic, datorită procentului ridicat de tulpini rezistente la antibioticele folosite în mod curent, incluzând majoritatea agenților orali. Majoritatea tulpinilor de SCN izolate de la pacienții din spitalele din SUA, sunt rezistenți nu doar la penicilină, ci și la penicilina rezistentă la penicilinază și la cefalosporine. Tulpinile nosocomiale sunt la fel de rezistente și la alte clase de antibiotice. Vancomicina, la care SCN rămân uniform sensibile, este medicația necesară pentru tratamentul empiric al infecțiilor severe cu SCN. Tulpinile dovedite a fi sensibile la nafcilin (oxacilin) sau penicilină vor fi tratate cu unul din aceste medicamente sau cu cefalosporine de prima generație.

Combinațiile antibiotice sinergice sunt deseori folositoare în tratamentul infecțiilor cu SCN. Rifampicina are un singur rol în acest caz, eficacitatea sa fiind dată de potența sa împotriva majorității stafilococilor, bunei penetrante în țesuturi (inclusiv în cele slab vascularizate) și de niveluri crescute în celulele umane. Din păcate, rifampicina trebuie să fie folosită în combinație cu alte antibiotice, pentru că determină frecvent și rapid rezistență microbiană, fiind periculoasă dacă este folosită singură. Dacă trebuie eradicată infecția unui dispozitiv medical fără îndepărtarea lui, folosirea concomitentă de antibiotice β-lactamice la care tulpina este sensibilă plus rifampicină (300 mg de 2 ori/zi, pentru o lună) plus un aminoglicozid (de obicei gentamicină), oferă cea mai bună șansă de succes. Vancomicina poate fi înlocuită de alte antibiotice β-lactamice, dacă așa dictează modelul de sensibilitate al bacteriei sau alergia la antibiotice a pacientului.

BIBLIOGRAFIE

BAILEY CJ et al: The epidermolytic (exfoliative) toxins of *Staphylococcus aureus*. Med Microbiol Immunol 184:53, 1995

DERESIEWICZ RL: Staphylococcal toxic shock syndrome, in *Superantigens: Molecular Biology, Immunology, and Relevance to Human Disease*, DYM Leung et al (eds). New York, Marcel Dekker, 1997, pp 435-479

GUANGYONG J et al: Cell density control of staphylococcal virulence mediated by an octapeptide pheromone. Proc Natl Acad Sci USA 92:12055, 1995

JERNIGAN JA, FARR BM: Short-course therapy of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: A meta-analysis. Ann Intern Med 119:304, 1993

MARRACK P, KAPPLER J: The staphylococcal enterotoxins and their relatives. Science 248:705, 1990

MULLIGAN ME et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. Am J Med 94:313, 1993

MUSHER DM et al: The current spectrum of *Staphylococcus aureus* infection in a tertiary care hospital. Medicine 73:186, 1994

NEU HC: The crisis of antibiotic resistance. Science 257:1064, 1992

PRASAD GS et al: Structure of toxic shock syndrome toxin 1. Biochemistry 32:13761, 1993
RUPP ME, ARCHER GL: Coagulase-negative staphylococci: Pathogens associated with medical progress. Clin Infect Dis 19:231, 1994
SHEAGREN JN: *Staphylococcus aureus*: The persistent pathogen. N Engl J Med 310:1368, 1437, 1984

143

Michael R. Wessels

INFECȚIILE STREPTOCOCICE ȘI ENTEROCOCICE

O mare varietate de streptococi aparțin florei umane normale care colonizează tracturile respirator, gastrointestinal și genitourinar. O serie de specii sunt importante în etiologia afecțiunilor umane. Streptococul de grup A, sau *Streptococcus pyogenes*, este microorganismul răspunzător pentru faringita streptococică, una din cele mai frecvente infecții bacteriene la copiii de vârstă școlară și pentru sindroamele postinfecțioase reprezentate de reumatismul articular acut și glomerulonefrita poststreptococică. Streptococul de grup B, sau S. *agalactiae*, este cauza principală a sepsisului baterian și a meningitei la nou-născuți și o cauză majoră a endometritei și febrei la femeile parturiente. Enterococii sunt cauze importante de infecții de tract urinar, infecții intraabdominale și endocardită. Streptococii viridans sunt cea mai frecventă cauză de endocardită bacteriană.

Streptococii sunt bacterii gram-pozitive cu formă sferică sau ovoidă care în mod caracteristic formează lanțuri atunci când cresc pe medii lichide. Majoritatea streptococilor care determină infecții la om sunt facultativ anaerobi, deși câțiva sunt strict anaerobi. Streptococii sunt microorganisme relativ pretențioase, necesitând medii îmbogățite pentru a crește în laborator. Pentru clasificarea streptococilor nu există o schemă care să fie în întregime satisfăcătoare. În consecință, clinicienii și microbiologii identifică uzual streptococii după unul din sistemele de clasificare, incluzând aspectul hemolitic, grupul Lancefield, numele speciei sau o denumire comună ori populară. Mulți dintre streptococii asociați cu infecția umană produc o zonă de hemoliză completă în jurul coloniei bacteriene atunci când sunt cultivați pe medii de sânge cu agar-agar, aspect cunoscut ca beta-hemoliză. Streptococii beta-hemolitici pot fi clasificați după sistemul Lancefield, o clasificare serologică bazată pe reacția antiserurilor specifice cu antigenele hidrocarbonate, componente ale peretelui celular bacterian. Cu rare excepții, microorganismele aparținând grupurilor Lancefield A, B, C și G sunt în totalitate streptococi beta-hemolitici și fiecare din ei este asociat cu aspecte caracteristice ale infecțiilor umane. Alți streptococi produc o zonă de hemoliză parțială, sau alfa-hemoliză, imprimând frecvent o tentă verzuie pe mediile cu agar. Acești streptococi alfa-hemolitici sunt identificați în continuare prin teste biochimice și includ *S. pneumoniae*, o cauză importantă de pneumonie, meningită sau ale infecții (prezentate în capitolul 141) și o serie de streptococi denumiți în ansamblu streptococi viridans, care aparțin florei orale normale și sunt agenți importanți ai endocarditei bacteriene subacute. În fine, o serie de streptococi sunt nehemolitici, aspect denumit uneori gama-hemoliză. Clasificarea principalelor grupe de streptococi responsabili pentru patologia infecțioasă este prezentată în tabelul 143-1. Dintre microorganismele clasificate serologic ca grupul D de streptococi, pe baza studiilor de omologie ADN (enterococii) sunt considerați a constitui un gen oarecum separat. Astfel, speciile cunoscute anterior ca *S. faecalis* și *S. faecium* sunt acum numite *Enterococcus faecalis* și respectiv *Enterococcus faecium*.

STREPTOCOCII DE GRUP A

Grupul Lancefield A constă dintr-o singură specie, *S. pyogenes*. Așa cum sugerează numele speciei, acest microorganism este asociat cu o serie de infecții supurative. În plus, streptococii de grup A sunt unici în rândul agenților patogeni bacterieni prin capacitatea lor de a declanșa sindroame post infecțioase de tipul reumatismului articular acut și glomerulonefritei poststreptococice → ***Reumatismul articular acut și glomerulonefrita acută sunt discutate în capitolul 236 și respectiv capitolul 274.***

PATOGENEZA Streptococii de grup A elaborează o serie de componente celulare de suprafață și produși extracelulari care au importanță atât în patogeneza infecției, cât și în răspunsul imun al gazdei umane. Peretele celular conține un antigen hidrocarbonat care poate fi eliberat din celula bacteriană în contact cu o substanță acidă. Reacția dintre astfel de extracte acide și antiserul specific pentru grupul A reprezintă baza identificării definitive a tulpinilor streptococice ca fiind *S. pyogenes*. Proteina majoră de suprafață a streptococilor de grup A este proteina M, care apare în mai mult de 80 de tipuri distincte antigenic și reprezintă baza serotipării tulpinilor cu antiseruri specifice. Moleculele proteinei M sunt structuri fibrilare ancorate în peretele celular al microorganismului, care se extind de la suprafața celulei sub formă de prelungiri filiforme. Secvența de aminoacizi a porțiunii amino-terminale sau distale a moleculei proteinei M este variabilă, explicând variația antigenică a diferitelor tipuri M, în timp ce regiunile mai proximale ale proteinei sunt în general conservate. Prezența proteinei M se corelează cu capacitatea unei tulpini de a rezista distrugerii fagocitare în sângele uman proaspăt, un fenomen care aparent se datorează cel puțin în parte legării fibrinogenului plasmatic de moleculele proteinei M pe suprafața streptococică, interferând astfel cu activarea complementului și depunerea fragmentelor opsonice de complement pe celula bacteriană.

Tabelul 143-1

Clasificarea streptococilor responsabili de infecțiile umane

Grup Lancefield	Specii reprezentative	Tipul hemolizei	Infecții tipice
A	*S. pyogenes*	Beta	Faringită, impetigo, celulită, scarlatină
B	*S. agalactiae*	Beta	Sepsis neonatal și meningită, infecții puerperale, infecții de tract urinar, infecția ulcerului diabetic, endocardită
C	*S. equi*	Beta	Celulită, bacteriemie, endocardită
D	Enterococi: *E. faecalis*, *E. faecium*	De obicei nehemolitici	Infecții de tract urinar, infectarea plăgilor, endocardită
	Non-enterococi *S. bovis*	De obicei nehemolitici	Bacteriemie, endocardită
G	*S. canis*	Beta	Celulită, bacteriemie, endocardită
Variabili sau neclasificabili	Streptococi viridans: *S. mutans* și *S. sanguis*	Alfa	Endocardită, abces dentar, abces cerebral
	Grupul intermediar sau milleri *S. intermedius*	Variabilă	Abces cerebral, abces visceral
	Streptococi anaerobi *Peptostreptococcus magnus*	De obicei nehemolitici	Sinuzită, pneumonie, empiem, abces cerebral, abces hepatic

Această rezistență la fagocitoză este învinsă de anticorpii specifici față de proteina M, explicând observația că persoanele cu anticorpi față de un anumit tip M dobândiți în urma unei infecții sunt protejate împotriva infecției următoare cu microorganisme de același tip M, dar nu și cu tipuri M diferite. Streptococii de grup A elaborează, de asemenea, în proporții variabile, o capsulă polizaharidică compusă din acid hialuronic. Anumite tulpini produc cantități mari de acid hialuronic capsular, ducând la aspectul caracteristic, mucoid, al coloniilor. Polizaharidul capsular joacă de asemenea un rol important în protecția microorganismului împotriva ingestiei și distrugerii de către fagocite. Spre deosebire de proteina M, capsula din acid hialuronic este slabă imunologic, iar anticorpii antihialuronat nu s-au dovedit a avea un rol important în imunitatea protectoare, probabil datorită aparentei identități structurale dintre acidul hialuronic al streptococului și acidul hialuronic din țesutul conjunctiv al mamiferelor.

Streptococii de grup A produc un număr mare de componente extracelulare, care pot avea un rol important în toxicitatea locală și sistemică și în facilitarea răspândirii infecției în țesuturi. Printre acestea se numără streptolizinele S și O – toxine care afectează membranele celulare și sunt răspunzătoare pentru hemoliza produsă de aceste microorganisme – streptokinaze, ADN-aze, protează și exotoxinele pirogene A, B și C. Exotoxinele pirogene, cunoscute anterior ca *toxine eritrogene*, produc rash-ul din scarlatină. Mai recent, tulpinile producătoare de exotoxină A din grupul A de streptococi au fost asociate cu infecții invazive deosebit de severe, incluzând fasciita necrozantă și un sindrom sistemic denumit *sindromul streptococic asemănător șocului toxic*. Anumiți produși extracelulari stimulează producerea de anticorpi specifici, utili în serodiagnosticul infecției streptococice recente. Aceste testări ale streptococilor sunt utilizate în primul rând ca dovezi ale infecției streptococice precedente în cazurile în care se suspectează reumatismul articular acut sau glomerulonefrita poststreptococică.

FARINGITA Faringita cu streptococi de grup A este una din cele mai frecvente infecții bacteriene în copilărie, reprezentând 20-40% din cazurile de faringită exsudativă, deși se întâlnește la toate grupele de vârstă. Este rară la copiii sub vârsta de 3 ani la care se manifesta sub forma unui sindrom cu febră, indispoziție și limfadenopatie, fără faringită exsudativă. Infecția este dobândită prin contactul cu o persoană purtătoare a microorganismului. Mecanismul de răspândire este de obicei prin picături respiratorii, deși sunt bine descrise și alte căi, inclusiv prin alimente.

Perioada de incubație a faringitei streptococice este de 1-4 zile. Simptomele includ durere în gât, febră și frisoane, indispoziție și uneori simptome abdominale și vărsături, în special la copii. Semnele și simptomele sunt variabile, de la disconfort faringian ușor, cu elemente minime la examenul fizic, până la febră ridicată și durere severă în gât, asociată cu o mucoasă faringiană intens hiperemică și edemațiată și prezența exsudatului purulent la nivelul peretelui exterior al faringelui și pilierilor amigdalieni. Frecvent se constată ganglionii limfatici cervicali anteriori măriți de volum și dureroși însoțind faringita exsudativă.

Diagnosticul diferențial al faringitei streptococice are în vedere multe alte cauze virale sau bacteriene de faringită. Alte infecții care produc de obicei faringita exsudativă includ mononucleoza infecțioasă și infecția cu adenovirusuri. În prezent rare în Statele Unite, pseudomembranele din difterie pot avea de asemenea un aspect similar. *Corynebacterium* (*Arcanobacterium*) *hemolyticum* poate determina faringită, frecvent în asociere cu un rash scarlatiniform. Alte cauze de faringită, de obicei fără exsudat purulent, includ virusurile coxsackie, gripal, *Mycoplasma*, *Neisseria gonorrhoeae* și infecția acută cu HIV. Datorită variației prezentărilor clinice ale faringitei streptococice și numărului mare de alți agenți care pot produce un tablou clinic asemănător, diagnosticul de faringită streptococică doar pe date clinice nu este cert.

Cultura din exsudatul faringian rămâne metoda standard pentru diagnosticul de faringită streptococică. Atunci când este corect recoltată (cu un tampon steril cu care se șterg viguros ambii pilieri amigdalieni) și pregătită, cultura faringiană este metoda cea mai sensibilă și mai specifică disponibilă pentru stabilirea unui diagnostic definitiv. Kiturile de diagnostic rapid, utilizând latex-aglutinarea sau teste imunologice enzimatice din specimenele tamponului faringian, sunt acum larg disponibile și pot fi folosite ca metode auxiliare culturii faringiene. În timp ce aspectele specifice ale sensibilității și specificității variază în diferite studii, în general kiturile de diagnostic rapid au o specificitate mai înaltă (peste 95%), astfel încât un rezultat pozitiv poate sta la baza stabilirii diagnosticului definitiv, excluzând necesitatea efectuării unei culturi faringiene. Totuși, testele de diagnostic rapid sunt mai puțin sensibile decât cultura faringiană (cu o sensibilitate relativă cuprinsă între 55-90% în studii comparate), astfel încât un test de diagnostic rapid negativ trebuie confirmat cu o cultură faringiană.

Evoluția obișnuită a faringitei streptococice necomplicate este reprezentată de rezoluția simptomelor după 3-5 zile. Evoluția este puțin scurtată de tratament, care se administrează în primul rând pentru a preveni complicațiile supurative și reumatismul articular acut. Prevenirea reumatismului articular acut depinde de eradicarea microorganismului din faringe și nu doar de dispariția simptomelor și necesită 10 zile de tratament cu penicilină, fie sub forma unei singure doze intramusculare de benzatin-penicilină G, fie prin tratament oral cu penicilină timp de 10 zile (tabelul 143-2). Pentru pacienții sensibili la penicilină se poate folosi eritromicina. Culturile de control după tratament nu mai sunt în general recomandate deși sunt justificate în unele cazuri, cum ar fi la pacienți sau familii cu infecții streptococice frecvente sau situații în care se apreciază că riscul pentru reumatism articular acut este crescut, de exemplu când au apărut recent cazuri în colectivitate.

Complicațiile supurative ale faringitei streptococice au devenit neobișnuite datorită utilizării largi a antibioticelor în majoritatea cazurilor de infecție streptococică simptomatică. Aceste complicații sunt rezultatul diseminării infecției de la nivelul mucoasei faringiene în țesuturile mai profunde, fie prin extindere directă, fie pe cale limfatică sau hematogenă și pot include limfadenita cervicală, abcesul peritonsilar sau retrofaringian, sinuzita, otita medie, meningita, bacteriemia, endocardita și pneumonia. La pacienții cu simptome neobișnuit

Tabelul 143-2

Tratamentul infecțiilor cu streptococi de grup A

Infecție	Tratament*
Faringită	Benzatin-penicilină G, 1,2 milioane unități i.m. sau penicilină V, 250 mg p.o. x 4/zi timp de 10 zile (copii sub 27 kg: benzatin-penicilină G, 600.000 unități i.m. sau penicilină V, 125 mg p.o. x 4/zi timp de 10 zile)
Impetigo	Același ca la faringită
Erizipel, celulită	Sever: penicilină G, 1-2 milioane unități i.v. la 4 ore Ușor spre moderat: procain-penicilină 1,2 milioane unități i.m. x 2/zi
Fasciită necrozantă, miozită	Debridare chirurgicală plus penicilină G, 2-4 milioane unități i.v. la 4 ore
Pneumonie/ empiem	Penicilină G, 2-4 milioane unități i.v. la 4 ore plus drenajul empiemului

* Alergie la penicilină: eritromicina (10 mg/kg p.o. x 4/zi, până la maximum 250 mg pe doză) poate înlocui penicilina orală. Agenții alternativi pentru tratamentul parenteral includ cefalosporinele din prima generație – dacă natura alergiei la penicilină nu este de tipul reacției de hipersensibilitate imediată (anafilaxie sau urticarie) sau alte manifestări potențial amenințătoare de viață (de ex. rash-ul sever sau febra) – sau vancomicina.

de severe sau prelungite ori durere localizată asociată cu febră crescută și aspect toxic, trebuie luate în considerare complicațiile locale, cum ar fi formarea abceselor în spațiul parafaringian sau peritonsilar.

STAREA DE PURTĂTOR ASIMPTOMATIC Culturile de control au arătat că în anumite populații peste 20% din indivizi pot prezenta colonizare faringiană asimptomatică cu streptococi de grup A. Nu există un ghid de tratament definitiv pentru acești purtători asimptomatici sau pentru indivizii asimptomatici care prezintă o cultură faringiană pozitivă după un tratament complet pentru faringită simptomatică. O atitudine rezonabilă este de a administra penicilină într-un singur ciclu de 10 zile pentru faringita simptomatică, fără a repeta tratamentul dacă persistă culturile pozitive, decât dacă reapar simptomele. Studii asupra istoricului natural al stării de purtător streptococic și asupra infecției au arătat că atât riscul de a dezvolta reumatism articular acut, cât și cel de a transmite infecția la alte persoane este substanțial mai mic la purtătorii asimptomatici decât la persoanele cu faringită simptomatică, astfel încât încercările exagerat de agresive de a eradica starea de purtător sunt probabil nejustificate în majoritatea cazurilor. O excepție față de această specificație generală este situația în care un purtător asimptomatic este sursă de infecție pentru alții. Au fost detectate izbucniri ale infecției transmise prin alimente și infecții puerperale nosocomiale declanșate de purtători asimptomatici care pot găzdui microorganismul în faringe, pe piele, în vagin sau anus. În cazul în care purtătorul transmite infecția altor persoane, încercările de a eradica starea de purtător sunt justificate, deși datele pentru cel mai bun regim de eradicare a microorganismului după eșecul tratamentului doar cu penicilină sunt limitate. Pentru eliminarea stării de purtător faringian se utilizează combinația penicilină și rifampicină, iar adăugarea vancomicinei orale s-a dovedit benefică în eradicarea colonizării rectale, deși nu există o experiență vastă cu nici una dintre aceste scheme.

SCARLATINA Scarlatina reprezintă infecția streptococică, în special faringiană, însoțită de un rash caracteristic. Rash-ul apare ca urmare a efectelor uneia din cele trei toxine, actual denumite exotoxine pirogene streptococice A, B și C, cunoscute anterior ca toxine eritrogene sau ale scarlatinei. S-a considerat că scarlatina reflectă infecția cu o tulpină streptococică de grup A producătoare de toxină a unei persoane lipsite de imunitate specifică față de acea toxină. Susceptibilitatea la scarlatină a fost corelată cu rezultatele testului Dick: o cantitate mică de toxină eritrogenă injectată subcutanat produce eritem local la persoanele susceptibile, însă nu produce nici o reacție la persoanele cu imunitate specifică. Studiile ulterioare au sugerat că apariția scarlatinei ar reflecta o reacție de hipersensibilitate necesitând o expunere anterioară la toxină. Din motive neclare, în ultimii ani scarlatina a devenit mai puțin frecventă, deși tulpinile de streptococi de grup A care produc exotoxinele continuă să fie prevalente în populație.

Simptomele din scarlatină sunt aceleași cu cele din faringită. Rash-ul apare în mod tipic în prima sau a doua zi de boală în partea superioară a trunchiului, apoi cuprinde extremitățile, dar menajează palmele și plantele. Rash-ul constă din papule mici care dau pielii aspectul caracteristic la pipăit, de „șmirgel". Semnele asociate includ paloarea periorală, limba „zmeurie" (papile mărite pe o limbă încărcată, care ulterior devine denudată) și accentuarea rash-ului la nivelul plicilor (liniile lui Pastia). Rash-ul diminuă după 6-9 zile și este urmat după câteva zile de descuamarea palmelor și plantelor. Diagnosticul diferențial al scarlatinei are în vedere alte cauze de febră și rash generalizat, cum ar fi pojarul și alte exanteme virale, boala Kawasaki, sindromul de șoc toxic și reacțiile alergice sistemice, cum sunt erupțiile medicamentoase.

INFECȚIILE PIELII ȘI ALE ȚESUTURILOR MOI Streptococii de grup A și uneori și alte specii de streptococi produc o serie de infecții care afectează pielea, țesutul subcutanat, mușchii și fasciile. În timp ce unele sindroame clinice, recunoscute în funcție de țesutul afectat, reprezintă metode utile de clasificare a infecțiilor ca producându-se la nivelul pielii sau al țesuturilor moi, nu toate cazurile aparțin unei singure categorii. Sindroamele clasice trebuie considerate ca un ghid general în anticiparea nivelului de afectare tisulară la un anumit pacient, a evoluției clinice posibile și a necesității intervenției chirurgicale sau a tratamentului suportiv intens.

Impetigo (piodermita) Impetigo este o infecție superficială a pielii cauzată în primul rând de streptococi de grup A și uneori de alți streptococi sau de *Staphylococcus aureus*. Impetigo se întâlnește mai frecvent la copiii mici, are tendința să apară în timpul lunilor mai călduroase și este mai frecvent în regiunile cu climat tropical sau subtropical decât în cele reci. Infecția apare mai frecvent la copiii care trăiesc în condiții igienice precare. Studiile prospective au arătat că apariția infecției clinice este precedată de colonizarea tegumentelor integre cu streptococi de grup A. Traumatisme minore, cum ar fi zgârieturi sau înțepături de insecte, ajută apoi la inocularea microorganismului în piele. De aceea, impetigo este cel mai bine prevenit printr-o igienă adecvată. Locurile afectate sunt de obicei fața, în special în jurul nasului și gurii, și picioarele, dar leziunile pot avea și alte localizări. Leziunile încep sub forma unor papule roșii care se transformă rapid în vezicule și apoi în pustule ce se sparg și devin coalescente, cu aspect caracteristic de cruste în fagure de miere. În general, leziunile nu sunt dureroase și pacientul nu pare bolnav. Febra nu reprezintă o trăsătură caracteristică pentru impetigo și, dacă apare, sugerează o infecție extinsă în țesuturile mai profunde sau alt diagnostic.

De obicei, aspectul clasic al impetigo-ului nu este dificil de diagnosticat. Culturile din leziunile de impetigo arată frecvent prezența *S. aureus* ca și a streptococilor de grup A, dar studiile longitudinale au arătat că, în majoritatea cazurilor, inițial se izolează streptococii, stafilococii apărând mai târziu, probabil ca floră de colonizare secundară. În aceste infecții, penicilina este aproape întotdeauna eficientă, deși majoritatea tulpinilor stafilococice sunt rezistente, susținând o dată în plus rolul pe care îl au streptococii în această infecție. Oricum, majoritatea studiilor recente, raportează eșecuri la tratamentul cu penicilină și sugerează că *S. aureus* a devenit o cauză importantă de impetigo. O excepție de la această regulă este *impetigo bulos*, produs de *S. aureus*, care se deosebește de infecția streptococică prin prezența unor leziuni buloase mai extinse, ce se sparg și lasă cruste subțiri asemănătoare hârtiei, spre deosebire de crustele groase, galbene, din impetigo streptococic. Alte leziuni cutanate care pot fi confundate cu impetigo sunt leziunile herpetice din herpesul simplex orolabial, varicelă sau zoster. În general, leziunile herpetice pot fi dovedite prin aspectul lor mai discret, sub formă de vezicule grupate și printr-un test Tzanck pozitiv (vezi capitolul 184). În cazurile dificile, culturile din lichidul veziculelor trebuie să evidențieze streptococii de grup A în caz de impetigo și virusul responsabil în cazul infecțiilor cu herpes virus.

Medicamentele active împotriva *S. aureus* și a streptococilor (cum sunt dicloxacilina, cefalexina și unguentul local cu mupirocin) oferă un tratament sigur în majoritatea cazurilor, deși penicilina și eritromicina sunt mai ieftine și la fel de active pe streptococii de grup A. Spre deosebire de faringită, reumatismul articular acut nu este o sechelă a infecțiilor cutanate, dar glomerulonefrita poststreptococică poate apărea atât după infecții cutanate, cât și după cele faringiene. Motivul acestei comportări diferite este necunoscut. O ipoteză este că răspunsul imun necesar dezvoltării reumatismului articular apare doar în urma infecției mucoasei faringiene. În plus, tulpinile de streptococi de grup A care determină faringita au în general tipuri de proteină M diferite de cele asociate cu infecțiile cutanate, sugerând că, spre deosebire de tulpinile cutanate, tulpinile care cauzează faringita pot avea potențial reumatogen.

Celulita Inocularea microorganismului în tegument poate fi urmată de infecție care afectează pielea și țesutul subcutanat, sau celulita. Poarta de intrare poate fi o plagă traumatică sau chirurgicală, o înțepătură de insecte sau orice întrerupere a continuității pielii. Frecvent, poarta de intrare nu este evidentă.

O formă particulară de celulită streptococică este cunoscută sub denumirea de erizipel și se caracterizează prin leziuni cutanate de un roșu aprins, sub formă de platou, bine delimitate de pielea normală înconjurătoare. La palpare, leziunea este caldă, poate fi sensibilă și are un aspect lucios și reliefat. Pielea are frecvent aspectul de „coajă de portocală“, care se presupune că reflectă implicarea vaselor limfatice superficiale; se pot forma bule sau pustule superficiale, de obicei la 2 sau 3 zile de la debut. Leziunea se dezvoltă în mod tipic în câteva ore și este însoțită de febră și frison. Erizipelul are tendința de a apărea în zone caracteristice; localizările uzuale sunt regiunea malară a feței (frecvent cu extindere peste șaua nasului, spre regiunea malară contralaterală) și membrele inferioare. Recurența în același loc este întâlnită adesea, uneori apărând la câțiva ani distanță de episodul anterior.

Cazurile clasice de erizipel, cu aspectele tipice descrise mai sus, sunt produse aproape întotdeauna de streptococi de grup A. Frecvent însă, aspectul celulitei streptococice nu este suficient de distinctiv pentru a permite un diagnostic specific pe baze clinice; aria afectată poate fi alta decât localizările tipice pentru erizipel, leziunea poate să fie mai puțin roșie și marginile să nu fie bine delimitate față de pielea înconjurătoare, și/sau pacientul poate părea doar ușor bolnav. În aceste cazuri, este prudent să se lărgească spectrul tratamentului antimicrobian empiric, astfel încât să includă și alți patogeni potențiali, în special *S. aureus*, care produce o celulită cu aspect asemănător.

Celulita streptococică are tendința de a apărea în zone anatomice în care drenajul limfatic normal a fost întrerupt, cum ar fi localizările unor episoade anterioare de celulită, brațul ipsilateral al unei mastectomii cu disecție de ganglioni limfatici axilari, o extremitate inferioară afectată anterior de tromboză venoasă acută sau limfedem cronic sau membrul inferior de la care s-a recoltat o venă safenă pentru realizarea unui bypass coronarian. Microorganismul poate pătrunde printr-o breșă în bariera dermică, situată la o anumită distanță față de localizarea finală a celulitei clinice. De exemplu, unii pacienți cu episoade recurente de celulită la nivelul membrului inferior în urma extirpării venei safene au încetat să mai prezinte episoade recurente doar după tratarea unor leziuni de tinea pedis la nivelul piciorului sau extremității afectate sau rezolvarea fisurilor la nivelul pielii care probabil serviseră ca poartă de intrare pentru streptococi, care apoi au produs infecție mai proximal de zona afectării anterioare. Altă situație în care poate apărea celulita streptococică este reprezentată de plăgile chirurgicale recente. Streptococii din grupul A fac parte dintre puținele bacterii care în mod tipic produc semne de infecție a pielii și celulită înconjurătoare în primele 24 de ore după intervenția chirurgicală. Aceste infecții ale plăgilor se asociază de obicei cu exsudat subțire și pot disemina rapid, fie ca celulită la nivelul tegumentului sau țesutului subcutanat, fie ca infecție tisulară mai profundă (vezi mai jos). Infecția streptococică a plăgilor sau celulita localizată se pot asocia de asemenea cu limfangită, manifestată prin traiecte roșii care se extind proximal de la locul infecției, de-a lungul vaselor limfatice superficiale.

Infecțiile țesuturilor moi profunde *Fasciita necrozantă*, cunoscută și sub numele de *gangrenă streptococică hemolitică*, este o infecție care afectează fasciile superficiale și/sau profunde ale mușchilor unei extremități sau ai trunchiului. Sursa de infecție este reprezentată fie de un microorganism de pe tegumente, introdus în țesut în urma unui traumatism (care poate fi minor), fie de flora intestinală eliberată în timpul unei intervenții chirurgicale abdominale sau dintr-o sursă enterică ocultă, cum ar fi un abces diverticular sau apendicular. În ambele forme de fasciită necrozantă, locul de inoculare poate fi inaparent și frecvent aflat la o anumită distanță de locul afectat clinic; de exemplu, un traumatism minor al mâinii poate fi asociat cu infecția clinică a țesuturilor umărului sau toracelui. În cazul în care fasciita necrozantă este asociată cu flora intestinală, infecția este de obicei polimicrobiană, cuprinzând o asociere de bacterii anaerobe (cum ar fi *Bacteroides fragilis* sau streptococi anaerobi) și microorganisme facultative (de obicei bacili gram-negativi). Cazurile care nu sunt asociate cu contaminare cu germeni intestinali sunt cel mai frecvent produse de streptococi de grup A, singuri sau în asociere cu alte microorganisme (cel mai frecvent *S. aureus*). În total, streptococii de grup A sunt implicați în peste 60% din cazurile de fasciită necrozantă.

Debutul simptomelor este de obicei acut și este marcat de durere severă la locul infecției, indispoziție, febră, frison și aspect toxic. Semnele fizice, în special la începutul bolii, pot să nu fie evidente, doar cu un eritem minim al tegumentelor supraiacente. Durerea și sensibilitatea sunt de obicei severe, spre deosebire de celulita superficială în care pielea are un aspect mai afectat, iar durerea și sensibilitatea sunt doar ușoare sau moderate. Pe măsură ce infecția progresează, de obicei în câteva ore, severitatea și amploarea simptomelor se agravează, iar modificările cutanate devin mai evidente, cu aspect de eritem marmorat sau cu nuanță închisă și edem. Sensibilitatea marcată a zonei afectate poate evolua spre anestezie, pe măsură ce procesul inflamator diseminat produce infarctizarea nervilor cutanați. De îndată ce diagnosticul este suspectat, este indicată explorarea chirurgicală precoce, atât pentru confirmarea diagnosticului, cât și pentru tratament. La intervenția chirurgicală, semnele constau în necroză și lichid inflamator urmând planurile fasciale deasupra și printre grupele musculare, fără afectarea propriu-zisă a mușchilor. Procesul depășește de obicei zona afectată clinic și necesită debridări largi. În tratamentul fasciitei necrozante, drenajul și debridarea ocupă un loc central; tratamentul antibiotic este util ca terapie adjuvantă (tabelul 143-2), dar manevra chirurgicală este vitală.

Streptococii de grup A pot produce abcese în mușchii scheletici (*miozita streptococică*) cu afectare minimă sau fără afectarea fasciilor înconjurătoare sau a tegumentelor supraiacente. Acest sindrom este mai frecvent urmarea unei infecții cu *S. aureus*, dar ocazional poate fi cauzat de streptococi de grup A. Aspectul este de obicei subacut, dar a fost descrisă și o formă fulminantă de miozită streptococică, asociată cu toxicitate sistemică severă, bacteriemie și mortalitate crescută. Forma fulminantă poate reflecta același proces patologic primar observat în fasciita necrozantă, dar cu extinderea procesului inflamator necrozant la nivelul mușchilor, mai degrabă decât limitarea la planurile fasciale. Tratamentul miozitei streptococice constă în drenaj chirurgical, de obicei printr-o procedură deschisă, pentru evaluarea întinderii infecției și asigurarea unei debridări adecvate a țesuturilor afectate, și penicilină în doze mari (tabelul 143-2).

PNEUMONIA ȘI EMPIEMUL Uneori, streptococii de grup A produc pneumonie, în general la persoane anterior sănătoase. Debutul simptomelor poate fi brusc sau gradat. Simptomele uzuale sunt durerea toracică pleuritică, febră, frison și dispnee. Tusea este prezentă de obicei, însă este posibil să nu fie pronunțată. Aproximativ jumătate din pacienții cu pneumonie cu streptococ din grupul A prezintă asociat efuziune pleurală. Spre deosebire de efuziunile parapneumonice sterile observate tipic în pneumonia pneumococică, cele care complică pneumonia streptococică sunt aproape întotdeauna infectate. Lichidul de empiem este de obicei vizibil la radiografia toracică la prima examinare și poate crește rapid. Aceste colecții pleurale trebuie drenate precoce, deoarece au tendința de a se închista rapid, ducând la o reacție fibroasă cronică ce poate necesita toracotomie pentru eliminare.

BACTERIEMIA, SEPSISUL PUERPERAL ȘI SINDROMUL STREPTOCOCIC ASEMĂNĂTOR ȘOCULUI TOXIC Bacteriemia cu streptococi de grup A este de obicei asociată cu o infecție locală detectabilă. Bacteriemia apare rar în faringitele altfel necomplicate, mai frecvent în celulită și pneumonie și relativ frecvent la pacienții cu fasciită necrozantă. Bacteriemia fără sursă identificabilă trebuie să ridice suspiciunea de endocardită, abces ocult sau osteomielită. În urma bacteriemiei streptococice pot apărea o varietate de infecții focale, incluzând endocardita, meningita, artrita septică, osteomielita, peritonita și abcesul visceral.

Ocazional, streptococii de grup A sunt implicați în complicațiile infecțioase ale nașterii, de obicei în endometrită și bacteriemia asociată. În epoca preantibiotică, sepsisul puerperal era frecvent determinat de streptococii de grup A, însă în prezent este mai frecvent determinat de streptococii de grup B. O serie de epidemii nosocomiale de infecții puerperale cu streptococi grup A au fost detectate ca fiind produse de un purtător asimptomatic, de obicei o persoană prezentă în timpul delivrenței copilului. Locul de portaj poate fi pielea, faringele, anusul sau vaginul.

Începând cu sfârșitul anilor 1980, câteva rapoarte au descris pacienți cu infecții streptococice de grup A asociate cu șoc și boală multisistemică. Acest sindrom care a fost denumit *sindromul streptococic asemănător șocului toxic (streptococcal toxic shock-like syndrome)* deoarece prezintă o serie de trăsături comune cu sindromul șocului toxic stafilococic. În 1993, o definiție de caz pentru sindromul streptococic asemănător șocului toxic a fost formulată de un grup de clinicieni, microbiologi și epidemiologic, în colaborare cu Centrul de Control și Prevenire a Bolilor (tabelul 143-3). Trăsăturile generale ale bolii includ febră, hipotensiune, afectare renală și sindrom de detresă respiratorie. Au fost descrise variate tipuri de rash, dar de obicei rash-ul este absent. Datele de laborator modificate indică în formula leucocitară o deviație la stânga marcată, cu numeroase granulocite imature, hipocalcemie, hipoalbuminemie și trombocitopenie care de obicei devine mai pronunțată în a doua sau a treia zi de boală. Spre deosebire de pacienții cu șoc toxic stafilococic, majoritatea pacienților cu sindrom streptococic prezintă bacteriemie. Cea mai frecventă infecție asociată este infecția țesuturilor moi – fasciita necrozantă, miozita sau celulita – deși au fost descrise o varietate de infecții locale care se asociază cu acest sindrom, incluzând pneumonia, peritonita, osteomielita și miometrita. Sindromul streptococic asemănător șocului toxic este asociat cu o mortalitate de 30%, majoritatea deceselor fiind secundare șocului și insuficienței respiratorii. Datorită progresiei rapide și evoluției letale a bolii, recunoașterea din timp a sindromului este esențială. Pacienții trebuie să primească tratament suportiv intensiv sub formă de resuscitare lichidiană, agenți presori și ventilație mecanică, în plus față de tratamentul antimicrobian și, în cazurile asociate cu fasciită necrozantă, debridare chirurgicală. Nu se cunoaște cu exactitate de ce unii pacienți dezvoltă acest sindrom fulminant; totuși, studiile efectuate pe tulpinile de streptococi izolate de la pacienții cu sindrom streptococic asemănător șocului toxic au arătat o asociere puternică cu producția de exotoxină pirogenă A.

Ca urmare a rolului posibil al acestei toxine sau al alteia în sindromul streptococic de tip șoc toxic, anumiți autori au sugerat tratamentul cu clindamicină, argumentând că, prin acțiunea directă asupra sintezei proteinelor, clindamicina este mai eficientă în stoparea rapidă a producției de toxină decât penicilina, care este un agent al peretelui celular. Acest punct de vedere este susținut de studii pe un model experimental de miozită streptococică, în care șoarecii tratați cu clindamicină au avut o supraviețuire mai bună decât cei care au primit penicilină. Nu sunt diponibile date comparabile pentru tratamentul infecției la om.

S-a sugerat ca tratament adjuvant al sindromului streptococic de tip șoc toxic administrarea i.v. de imunoglobuline; preparatele de imunoglobuline conțin probabil anticorpi capabili să neutralizeze efectele toxinelor streptococice. Rezultate izolate sugerează răspunsul clinic favorabil la administrarea i.v. a imunoglobulinelor, dar deocamdată nu s-au primit rezultatele unor studii controlate.

STREPTOCOCII DE GRUP C ȘI G

Streptococii din grupurile C și G sunt streptococi beta-hemolitici care ocazional determină la om infecții similare celor produse de streptococii de grup A incluzând faringită, celulită, pneumonie și infecții ale țesuturilor moi, bacteriemie, artrită septică și endocardită. Bacteriemia cu streptococi de grup C sau G apare cel mai frecvent la pacienții cu vârstă mai înaintată sau la bolnavii cronici și, în absența unei infecții locale evidente, este posibil să reflecte o endocardită. Artrita septică dată de aceste microorganisme, uneori cu afectarea mai multor articulații, poate complica endocardita sau poate apărea în absența endocarditei. Răspunsul la tratament este lent, iar pentru vindecare pacienții cu infecții articulare necesită de obicei aspirații repetate sau drenaj deschis și debridare. Medicamentul de elecție pentru tratamentul infecțiilor cu streptococi de grup C sau G este penicilina; datorită răspunsului clinic slab observat la unii pacienți tratați doar cu penicilină, în tratamentul endocarditei sau artritei septice se recomandă și adăugarea gentamicinei (1 mg/kg la 8 ore pentru pacienții cu funcție renală normală).

Tabelul 143-3

Definiție de caz propusă pentru sindromul streptococic asemănător șocului toxic*

I. Izolarea streptococilor grup A (*S. pyogens*)
- A. Din zone normal sterile (de ex. LCR, lichid pleural sau peritoneal, sânge, țesuturi biopsiate, plăgi chirurgicale)
- B. Din zone nesterile (de ex. faringe, spută, vagin, leziuni tegumentare superficiale)

II. Semne clinice de severitate
- A. Hipotensiune: tensiunea arterială sistolică ≤ 90 mm Hg la adulți sau ≤ a 5-a percentilă pentru vârstă, la copii

și

- B. Două sau mai multe din semnele următoare:
  1. Insuficiență renală: nivelul creatininei serice ≥ 177 mmol/l (≥ 2 mg%) pentru adulți sau cel puțin de două ori mai mare decât limita maximă normală vârstei; la cei cu boli renale preexistente, o creștere de 2 ori mai mare decât nivelul de bază.
  2. Coagulopatia: numărul trombocitelor ≤ $100x10^9$/l (100.000/ml) sau coagulare intravasculară diseminată (CID) definită prin alungirea timpului de coagulare, nivel scăzut de fibrinogen și prezența produșilor de degradare a fibrinei.
  3. Afectare hepatică: nivelurile GOT, GPT sau ale bilirubinei totale de cel puțin două ori mai mari decât valorile maxime normale pentru vârsta respectivă; la pacienții cu boli preexistente hepatice, o creștere de 2 ori mai mare decât nivelul de bază.
  4. Sindromul detresei respiratorii a adultului, definit prin apariția acută de infiltrate pulmonare difuze și hipoemie în absența insuficienței cardiace sau evidențierea de infiltrate capilare difuze, manifestate prin atac acut de edem generalizat sau efuziuni pleurale sau peritoneale cu hipoalbuminemie.
  5. Erupție vasculară eritematoasă generalizată, ce se poate descuama.
  6. Necroza țesuturilor moi, inclusiv fasciita necrozantă, miozita sau gangrena

* Îndeplinirea criteriilor de boală IA , IIA și IIB denumește cazul *sigur*. Îndeplinirea criteriilor de boală IB, IIA și IIB denumește cazul *probabil* dacă nu s-a identificat o altă etiologie.

SURSA: Grupul de Lucru al Infecțiilor Streptococice severe, 1993

STREPTOCOCII DE GRUP B

Identificați inițial drept cauză a mastitei vacilor, streptococii aparținând grupului Lancefield B sunt de atunci recunoscuți ca o cauză majoră a sepsisului și meningitei la nou-născuți. Streptococii de grup B sunt de asemenea o cauză frecventă a febrei perinatale la femei și o cauză ocazională de infecții severe la persoanele adulte negravide. Grupul Lancefield B constă dintr-o singură specie, *S. agalactiae*. Identificarea certă a microorganismului se face serologic, utilizând antiser specific pentru antigenele hidrocarbonate asociate peretelui celular al grupului B. Identificarea prezumptivă a unui izolat streptococic ca aparținând grupului B poate fi făcută pe baza testărilor biochimice, incluzând hidroliza hipuratului de sodiu (99% sunt pozitivi), hidroliza bilă esculin agar (99-100% sunt negativi), sensibilitatea la bacitracină (92% sunt rezistenți) și producția așa-numitului factor CAMP (98-100% sunt pozitivi). Factorul CAMP este o fosfolipază produsă de streptococii de grup B care duce la hemoliză sinergică cu β-lizina produsă de anumite tulpini de S. aureus. Prezența sa poate fi demonstrată prin intersectarea tulpinii test cu tulpina stafilococică pe un platou sânge-agar. Majoritatea streptococilor de grup B care determină infecții la om sunt încapsulați de unul din cele șase polizaharide distincte din punct de vedere antigenic. Experimental, s-a arătat că polizaharidul capsular are un rol important în virulența microorganismului. Anticorpii împotriva polizaharidului capsular asigură protecție împotriva streptococilor de grup B din același tip capsular, dar nu și din tipuri diferite.

INFECȚIA LA NOU-NĂSCUȚI La sugari, în funcție de vârsta pacientului la debut, există două tipuri generale de infecții. Infecțiile cu debut precoce apar în prima săptămână de viață, cu vârstă medie la debut de 20 de ore. Aproximativ jumătate din acești copii au la naștere semne de infecție cu streptococ de grup B. Infecția este dobândită în timpul sau puțin înainte de naștere, de la microorganismele care colonizează tractul genital matern. Studiile de supraveghere au arătat că 5-40% din femei sunt purtătoare de streptococi de grup B la nivel vaginal sau rectal. Aproximativ 50% din copiii născuți pe cale vaginală de mame purtătoare devin colonizați, deși numai 1-2% din cei colonizați dezvoltă infecție evidentă clinic. Se întâlnesc frecvent prematuritatea și factorii de risc matern (travaliu prelungit, complicații obstetricale și febra maternă). Aspectul infecției cu debut precoce este același cu cel al altor forme de sepsis neonatal. Semnele tipice includ detresă respiratorie, letargie și hipotensiune. În esență, toți nou-născuții cu boala cu debut precoce au bacteriemie, o treime până la jumătate au pneumonie și/sau sindrom de detresă respiratorie și o treime au meningită.

Infecțiile cu debut tardiv apar la sugari cu vârsta cuprinsă între o săptămână și trei luni, cu vârsta medie de 3-4 săptămâni. Microorganismul poate fi dobândit în timpul nașterii – ca în cazurile cu debut precoce – sau mai târziu, prin contactul cu mama colonizată, personalul medical contaminat sau alte surse. Cea mai frecventă manifestare în infecțiile cu debut tardiv este meningita, care în multe cazuri se asociază cu infecții cu tulpini capsulate de tip III. Sugarii prezintă febră, letargie sau iritabilitate, refuzul alimentației și convulsii. Semnele de prognostic rezervat includ prezentarea cu hipotensiune, comă, status epilepticus și prezența neutropeniei. Peste 50% din supraviețuitori prezintă un anumit grad de afectare neurologică pe termen lung, variind de la o ușoară întârziere a apariției limbajului sau pierderea auzului, la retard mental profund, pierderea vederii și convulsii care nu pot fi controlate. Pot apărea o varietate de tipuri de infecții cu debut tardiv incluzând bacteriemia fără sursă identificată, osteomielita, artrita septică și celulita facială asociată cu adenita preauriculară sau submandibulară.

Tratamentul de elecție pentru toate infecțiile cu streptococi de grup B este penicilina. La nou-născuții la care se suspectează sepsis bacterian, se începe în general tratamentul empiric cu spectru larg cu ampicilină și gentamicină până ce sunt cunoscute rezultatele culturilor. În cazul în care culturile redevin pozitive pentru streptococi de grup B, mulți pediatri continuă gentamicina asociată cu ampicilină sau penicilină pentru câteva zile, până când ameliorarea clinică este evidentă. La baza acestei practici stau studiile in vitro care arată o acțiune distructivă sinergică a celor doi agenți asupra streptococului de grup B. Pentru sugarii cu meningită cu streptococ de grup B, se recomandă tratamentul combinat în primele câteva zile, deși nu există date clinice riguroase care să susțină această atitudine. Tratamentul doar cu penicilină trebuie continuat timp de 10 zile pentru bacteriemie și infecții locale și cel puțin 14 zile pentru meningită, datorită riscului de recădere la pacienții tratați prin cure mai scurte.

Deoarece sursa obișnuită de bacterii pentru nou-născuții infectați este reprezentată de canalul de naștere matern, se fac eforturi pentru prevenirea infecțiilor cu streptococ de grup B prin identificarea și tratarea cu diferite tipuri de antibiotice și imunoprofilaxie a mamelor purtătoare cu risc crescut. Această atitudine este îngreunată de dificultățile de identificare înainte de naștere a femeilor colonizate, în timp ce culturile vaginale efectuate la începutul sarcinii anticipează în mică măsură statutul de purtător în momentul nașterii. Incidența infecțiilor cu streptococi de grup B este crescută la sugarii femeilor cu factori de risc: naștere prematură, ruptură precoce de membrane (cu peste 24 ore înainte de naștere), travaliu prelungit, febră sau corioamniotita. S-a dovedit că la acest grup de paciente administrarea profilactică a ampicilinei sau penicilinei în timpul nașterii previne infecția la nou-născut. Centrele de Control și Prevenire a Bolilor sugerează următoarea abordare pentru prevenirea infecțiilor neonatale cu streptococ grup B: femeile vor fi urmărite prin efectuarea culturilor din secrețiile vaginului inferior și regiunea anal-rectală, pentru a se descoperi persoanele colonizate între săptămânile 35-37 de sarcină și se va propune chemoprofilaxia intrapartum la toate femeile purtătoare, dar va fi *recomandată* la cele ce au unul din factorii de risc sus-menționați, la cele cu nașteri multiple și la cele care au născut un copil cu infecție streptococică de grup B. Regimul recomandat este de 5 milioane UI de penicilină G, urmat de 2,5 milioane la 4 ore, până la naștere. Clindamicina sau eritromicina se administrează la femeile alergice la penicilină.

Există contradicții în ceea ce privește recomandarea tratamentului antibiotic la purtătoarele fără factori de risc. Deși 25% din infecțiile neonatale apar la copii născuți de femei fără factori de risc, riscul de infecție la acești copii este mult mai mic decât la copii născuți de femei cu factori de risc. Tratamentul tuturor purtătoarelor va avea ca rezultat expunerea a 15-25% din femeile gravide și nou-născuți la antibiotice, având risc de reacții alergice la acestia și de selecție a unor microorganisme cu rezistență la antibiotice. Vaccinul streptococic grup B – care este încă în cercetare – poate oferi, în cele din urmă, cea mai bună metodă de profilaxie. Pentru că pasajul transplacentar al anticorpilor materni produși asigură niveluri protectoare la nou-născuți, se depun eforturi pentru obținerea unui vaccin împotriva streptococilor grup B, care să poată fi administrat femeilor înainte sau în timpul sarcinii.

INFECȚIA LA ADULȚI Majoritatea infecțiilor cu streptococi grup B la adulți sunt legate de sarcină și de naștere. Cea mai frecventă manifestare este febra perinatală, uneori însoțită de semne și simptome de endometrită sau corioamniotită (distensie abdominală și sensibilitate uterină sau anexială). Hemoculturile și culturile din tampoanele vaginale sunt frecvent pozitive. Bacteriemia este de obicei tranzitorie, dar ocazional poate duce la meningită sau endocardită. Infecțiile la persoanele adulte, neasociate cu perioada peripartum apar în general la indivizii cu vârstă mai înaintată sau cu o boală cronică de fond, în special diabet zaharat sau o malignitate. Infecțiile

care apar cu o anumită frecvență includ celulita sau infecțiile de țesuturi moi (incluzând ulcerele cutanate infectate la persoanele diabetice), infecții de tract urinar, pneumonie, endocardită și artrită septică. Alte infecții, mai rare, includ meningita, osteomielita și abcesele intraabdominale sau pelvine.

Streptococii de grup B sunt mai puțin sensibili la penicilină decât cei de grup A, necesitând concentrații de 10 până la 100 de ori mai mari pentru inhibiția creșterii in vitro. De aceea, pentru tratamentul infecțiilor cu streptococ de grup B sunt necesare doze mai mari de penicilină. Adulții cu infecții severe localizate (pneumonie, pielonefrită, abces) trebuie să primească doze de aproximativ 12 milioane de unități de penicilină G pe zi, iar pacienții cu endocardită și meningită trebuie să primească 18 până la 24 milioane de unități pe zi, în doze divizate. Pentru pacienții cu alergie la penicilină, vancomicina este o alternativă acceptabilă.

ENTEROCOCII ȘI STREPTOCOCII DE GRUP D

Grupul D include enterococii, microorganisme care în prezent sunt clasificate într-un gen separat de alți streptococi, și streptococi de grup D nonenterococici. Enterococii se deosebesc de streptococii de grup D nonenterococici prin capacitatea lor de creștere în prezența clorurii de sodiu 6,5% și prin alte teste biochimice. Speciile enterococice care sunt semnificativ patogene pentru om sunt *E. faecalis* și *E. faecium*. Aceștia au tendința de a produce infecții la persoanele debilitate sau cu vârstă înaintată și la cei care prezintă discontinuități ale barierelor mucoase sau epiteliale și alterări în echilibrul florei normale ca urmare a tratamentului antibiotic. Sunt frecvente infecțiile de tract urinar, în special la persoanele care au urmat tratament antibiotic sau au fost supuse intervențiilor instrumentare pe tractul urinar. Aceste microorganisme sunt răspunzătoare pentru 10 până la 20% din cazurile de endocardită bacteriană atât pe valvele native, cât și pe cele protezate. Aspectul endocarditei enterococice este de obicei subacut, dar poate fi acut, cu distrucție valvulară rapid progresivă. Enterococii sunt cultivați frecvent din lichidul biliar și sunt deseori implicați în complicațiile infecțioase ale chirurgiei pe tractul biliar sau ale abceselor hepatice. Enterococii sunt frecvent izolați din infecțiile mixte ce pornesc din flora intestinală (cum ar fi abcesele intraabdominale), plăgile chirurgicale abdominale și în ulcerul de picior la persoanele diabetice. Aceste infecții mixte sunt frecvent vindecate cu antibiotice care nu sunt active pe enterococi, dar, în condițiile în care aceste specii sunt predominante sau sunt izolate din hemoculturi, este indicată terapia specifică împotriva enterococilor.

Spre deosebire de streptococi, enterococii nu sunt în mod cert distruși de penicilină sau ampicilină în monoterapie la concentrațiile de antibiotic obținute clinic în sânge sau țesuturi. Deoarece studiile in vitro au arătat că prin utilizarea combinației penicilină sau ampicilină cu un aminoglicozid se obține o distrugere sinergică pentru majoritatea tulpinilor de enterococi, terapia combinată este recomandată pentru infecțiile enterococice severe. Ampicilina atinge concentrații urinare suficient de mari pentru a fi adecvată ca monoterapie în infecțiile necomplicate de tract urinar. Totuși, pentru alte tipuri de infecții enterococice, se recomandă adăugarea gentamicinei în doze moderate (de ex. 1 mg/kg la 8 ore pentru pacienții cu funcție renală normală). La pacienții alergici, penicilina poate fi înlocuită de vancomicină. Enterococii sunt rezistenți la toate cefalosporinele, de aceea această clasă de antibiotice nu trebuie utilizată pentru tratamentul infecțiilor enterococice.

La pacienții cu infecții severe sensibilitatea enterococilor izolați trebuie testată de rutină și terapia ajustată conform rezultatelor (tabelul 143-4). Majoritatea enterococilor sunt rezistenți la streptomicină și acest medicament nu trebuie utilizat dacă testele in vitro nu indică sensibilitatea tulpinilor. Deși mai puțin răspândită decât rezistența la streptomicină, a devenit comună rezistența de nivel înalt la gentamicină (concentrație minimă inhibitorie mai mare de 2000 μg/ml). Enterococii rezistenți la gentamicină trebuie testați pentru sensibilitate la celelalte aminoglicozide; uneori enterococii rezistenți la gentamicină sunt sensibili la streptomicină. Dacă tulpinile izolate sunt rezistente la toate aminoglicozidele, tratamentul cu penicilină sau ampicilină în monoterapie poate avea succes. Pentru endocarditele determinate de acești enterococi cu rezistență crescută, se recomandă tratamentul prelungit (cel puțin 6 săptămâni) cu doze crescute (de ex. 12 g/zi de ampicilină).

Enterococii pot fi rezistenți la penicilină prin două mecanisme diferite. Primul este producerea de β-lactamaze (mediază rezistența la penicilină și ampicilină), ce a fost raportată pentru *E. faecalis* izolat în câteva zone din SUA, precum și în alte țări. Deoarece cantitatea de β-lactamază produsă de enterococi poate fi insuficientă pentru detectarea de rutină a sensibilității antibiotice, tulpinile izolate din infecții severe vor fi testate specific pentru β-lactamază, folosind cefalosporine cromogenice sau alte metode. Pentru tratarea infecțiilor date de tulpinile producătoare de β-lactamază pot fi utilizate vancomicina, ampicilina/sulbactam, amoxicilina/clavulanat sau imipenem, împreună cu gentamicină.

Al doilea mecanism de rezistență la penicilină nu este mediat de β-lactamaze și poate fi dat de modificările proteinelor ce leagă penicilina. Această rezistență intrinsecă la penicilină este obișnuită printre tulpinile de *E. faecium* care sunt în mod frecvent mai rezistente la antibioticele β-lactamice decât tulpinile de *E. faecalis*. Enterococii cu rezistență moderată (CMI de penicilină și ampicilină = 16-64 μg/ml) pot fi sensibil la doze mari de penicilină sau ampicilină în asociație cu gentamicină, dar tulpinile cu CMI ≥ 200 μg/ml trebuie considerate rezistente la nivelurile clinice realizate de antibiotice β-lactamice, inclusiv imipenem. Regimul terapeutic vancomicină plus gentamicină se recomandă pentru infecțiile date de enterococii cu rezistența intrinsecă mare la antibioticele β-lactamice.

Enterococii rezistenți la vancomicină (pentru prima dată s-a raportat această rezistență, din surse clinice, la sfârșitul anilor 1980) au devenit relativ frecvenți în multe spitale. S-au descris trei fenotipuri cu rezistență majoră la vancomicină: Van A, Van B și Van C. Fenotipul Van A este asociat cu rezistență mare la vancomicină și teicoplanin, un antibiotic înrudit cu antibioticele aminoglicozidice, dar care nu este folosit în mod curent în SUA. Fenotipurile Van B și Van C sunt rezistente la vancomicină, dar sensibili la teicoplanin,

Tabelul 143-4

Opțiuni de tratament pentru infecțiile cu enterococi rezistenți la antibiotice

Tipul rezistenței	Tratamentul recomandat
Producere de β-lactamază	Gentamicină plus ampicilină/sulbactam, amoxicilină/clavulanat, imipenem sau vancomicină
Rezistență la β-lactam, dar fără producere de β-lactamază	Gentamicină plus vancomicină
Rezistență mare la gentamicină	Tulpini sensibile la streptomicină: Streptomicină plus ampicilină sau vancomicină Tulpini rezistente la streptomicină: Nici o terapie dovedită (ampicilină în perfuzie continuă de lungă durată)
Rezistență la vancomicină	Ampicilină plus gentamicină
Rezistență la vancomicină și β-lactam	Necunoscut; teicoplanin activ împotriva tulpinilor cu rezistență mică la vancomicină (fenotipurile Van B sau Van C, dar nu Van A

deși rezistența la teicoplanin se poate dezvolta în timpul tratamentului tulpinilor Van B. Pentru tulpinile de enterococi rezistente atât la vancomicină, cât și la antibioticele β-lactamice nu există o terapie stabilită. Regimurile medicale ce au fost încercate cu oarecare succes în cazuri individuale sau experimental, includ ciprofloxacină plus rifampicină plus gentamicină sau ampicilină plus vancomicină (în particular, dacă testările in vitro arată activitate bacteriostatică sinergică) și cloramfenicol sau tetraciclină (dacă tulpina este sensibilă in vitro).

Specia principală de streptococi de grup D nonenterococici care determină infecție la om este *Streptococcus bovis*. Endocardita cu *S. bovis* este asociată adesea cu neoplasmul de tract gastrointestinal, cel mai frecvent un carcinom de colon sau polip. Când leziunile gastrointestinale sunt investigate cu atenție, se observă anomalii la 60% sau mai mult din pacienții cu endocardită cu *S. bovis*. Spre deosebire de enterococi, streptococii de grup D noneneterococici pot fi distruși cu siguranță de penicilină ca unic agent, penicilina fiind tratamentul de elecție în infecțiile cu *S. bovis*.

STREPTOCOCII VIRIDANS ȘI ALTE SPECII DE STREPTOCOCI

Streptococii viridans cuprind un număr mare de specii alfa-hemolitice și reprezintă un grup heterogen de microorganisme, importante ca agenți ai endocarditei bacteriene. O serie de specii de streptococi viridans, incluzând *Streptococcus salivarius*, *S. mutans*, *S. sanguis* și *S. mitis*, aparțin florei orale normale, care populează dinții și gingiile. Unii dintre aceștia participă la formarea cariilor dentare. Se crede că bacteriemia tranzitorie indusă de masticație, periajul dinților și alte traumatisme minore, alături de capacitatea acestor microorganisme de a adera la suprafețele biologice sunt răspunzătoare pentru predilecția lor de a determina endocardita. Streptococii viridans sunt de asemenea izolați, uneori făcând parte dintr-o infecție mixtă, în sinuzită, abces cerebral și abces hepatic.

Un grup de microorganisme denumite grupul *Streptococcus intermedius* sau *S. milleri* (*S. intermedius, S. anginosus și S. constellatus*) sunt deseori considerați ca streptococi viridans, deși într-un anumit fel diferă de alți streptococi viridans atât prin tipul de hemoliză, (de obicei beta-hemoliză) cât și prin sindroamele clinice. Aceste microorganisme determină frecvent infecții supurative, de obicei abcese cerebrale și ale viscerelor abdominale.

Bacteriemia cu streptococi viridans apare relativ frecvent la pacienții neutropenici, în particular după transplant de măduvă sau chemoterapie în doze mari pentru cancer. O parte din acești pacienți dezvoltă un sindrom septic cu febră mare și șoc. Factorii de risc pentru bacteriemia cu streptococi viridans includ profilaxia antibiotică cu trimetoprim-sulfametoxazol sau fluorochinolone, mucolitice, tratamentul cu antiacide sau antagoniști ai histaminei și neutropenia marcată. Pentru că mulți streptococi viridans izolați din sângele celor cu neutropenie sunt rezistenți la penicilină, pacienții neutropenici cu bacteriemie vor fi tratați cu vancomicină până când sunt disponibile rezultatele testelor de sensibilitate.

După cum s-a notat mai sus, tulpinile izolate la pacienții neutropenici cu bacteriemie sunt frecvent rezistenți la penicilină; streptococii viridans izolați în alte situații clinice sunt de obicei sensibili la penicilină. Ocazional, structurile izolate din hemoculturile pacienților cu endocardită nu sunt capabile să crescă atunci când sunt subcultivate pe medii solide. Acești *streptococi cu caracter nutrițional diferit* necesită compuși tiolici suplimentari sau forme active de vitamina B_6 (piridoxal sau piridoxamină) pentru a crește în laborator. Deoarece se pare că eșecul tratamentului și recăderile apar mai frecvent în cazurile de endocardită determinate de streptococii cu caracter nutrițional diferit decât în cazurile cu streptococi viridans obișnuiți, se recomandă pentru tratamentul endocarditelor determinate de aceste microorganisme asocierea gentamicinei (1 mg/kg la 8 ore pentru pacienții cu funcție renală normală) cu penicilină.

Streptococcus suis este un agent patogen important la porci, dar s-au raportat și cazuri de meningită la om produsă de acest microorganism, de obicei la crescătorii de porci. Tulpinile de *S. suis* asociate cu infecțiile umane reacționează în general cu serul care tipizează grupul Lancefield R și uneori și cu grupul D. Tulpinile pot fi alfa- sau beta-hemolitice și sunt sensibile la penicilină.

Streptococii anaerobi sau peptostreptococii, aparțin florei normale a cavității bucale, intestinului și vaginului. Ei sunt implicați de obicei în infecții mixte, în abcese cerebrale, sinuzită, abcese dentare și alte infecții odontogenice (angina Ludwig, abcese ale spațiilor retrofaringian și faringian bilateral), în pneumonia de aspirație, abces pulmonar și empiem și în abcese intraabdominale și pelvine. Streptococii anaerobi și microaerofili, alături de bacteriile facultative, pot avea de asemenea un rol în infecțiile invazive de țesuturi moi, legate în general de traumatisme sau plăgi chirurgicale. Tratamentul acestor infecții implică debridarea țesutului infectat și administrarea penicilinei în doze mari (12 până la 18 milioane pe zi pentru infecțiile severe).

BIBLIOGRAFIE

BASILIERE JL et al: Streptococcal pneumonia. Am J Med 44:580, 1968

BISNO AL: Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. N Engl J Med 325:783, 1991

BISNO AL, STEVENS DL: Streptococcal infections of skin and soft tissues. N Engl J Med 334:240, 1996

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Prevention of perinatal group B streptococcal disease: A public health perspective. Morb Mort Week Rep 45(RR-7):1, 1996

EDWARDS MS, BAKER CJ: *Streptococcus agalactiae* (group B *Streptococcus*), in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1995, p 1835

ELIOPOULOS GM: Increasing problems in the therapy of enterococcal infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 12:409, 1993

ELTING LS et al: Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: A case-control study of predisposing factors. Clin Infect Dis 14:1201, 1992

KLEIN RS et al: Association of *Streptococcus bovis* with carcinoma of the colon. N Engl J Med 297:800, 1977

LANCEFIELD RC: A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. J Exp Med 57:571, 1933

MOELLERING RC JR: Emergence of *Enterococcus* as a significant pathogen. Clin Infect Dis 14:1173, 1992

STEVENS DL et al: Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. N Engl J Med 321:1, 1989

VARTIAN C et al: Infections due to Lancefield group G streptococci. Medicine 6:75, 1985

VIGLIONESE A et al: Recurrent group A streptococcal carriage in a health care worker associated with widely separated nosocomial outbreaks. Am J Med 91(Suppl 3B):329S, 1991

WANNAMAKER LW: Differences between streptococcal infections of the throat and of the skin. N Engl J Med 282:23, 78, 1970

WELLS VD et al: Infections due to beta-lactamase-producing, high-level gentamicin-resistant *Enterococcus faecalis*. Ann Intern Med 116:285, 1992

WORKING GROUP ON SEVERE STREPTOCOCCAL INFECTIONS: Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. JAMA 269:390, 1993

YODER EL et al: Spontaneous gangrenous myositis induced by *Streptococcus pyogenes*: Case report and review of the literature. Rev Infect Dis 9:382, 1987

144 DIFTERIA, ALTE INFECȚII CU SPECII DE *CORYNEBACTERIUM* ȘI ANTRAXUL

Randall K. Holmes

DIFTERIA

DEFINIȚIE Difteria este o infecție localizată a membranelor mucoase sau tegumentelor produsă de *Corynebacterium diphtheriae*. La locul infecției poate apărea o pseudomembrană caracteristică. Unele tulpini de *C. diphtheriae* produc toxina difterică, o proteină care poate cauza miocardită, polinevrită și alte efecte toxice sistemice. Difteria respiratorie este determinată frecvent de tulpini toxinogene (tox$^+$) de *C. diphtheriae*, dar difteria cutanată este frecvent cauzată de tulpini nontoxinogene (tox$^-$).

ETIOLOGIE *C. diphtheriae* este un bacil gram-pozitiv, aerob, imobil, nesporulat, care se colorează neomogen. Bacteriile măsoară 2 până la 6 mm în lungime, 0,5 până la 1 mm în lățime, au aspect de măciucă, sunt frecvent dispuse în mănunchiuri (*litere chinezești*) sau în linii paralele *(palisade)*. Pe medii selective conținând telurit de potasiu, *C. diphtheriae* formeză colonii de culoare gri spre negru. Pe baza morfologiei coloniilor și a altor teste biochimice, se diferențiază trei biotipuri desemnate *gravis*, *mitis* și *intermedius*. Atât tulpinile tox$^+$ cât și cele tox$^-$ determină infecții, iar tulpinile tox$^+$ din toate cele trei biotipuri pot produce boli severe.

Gena pentru toxina difterică se găsește în corinefagi specifici. *C. diphtheriae* netoxigen dobândește capacitatea de a produce toxină difterică prin infecția cu fagi tox$^+$, un proces numit *conversie fagică*. *C. diphtheriae* în medii cu conținut redus de fier, care mimează mediul din țesutul gazdei, induce sinteza toxinei difterice și expresia unui sistem de mare afinitate, siderofor-dependent, de preluare a fierului.

IMUNOLOGIE Prin tratarea toxinei difterice cu formaldehidă se obține conversia acesteia la un produs nontoxic, denumit anatoxină difterică. Imunizarea cu anatoxină determină formarea de anticorpi *(antitoxină)* care neutralizează toxina și previn difteria. Nu există o cantitate specifică de antitoxină care să asigure o protecție absolută, însă rata de atac și rata de mortalitate sunt mult mai mici la persoanele care prezintă peste 0,01 unități de antitoxină pe mililitru. De aceea, acest nivel de antitoxină este frecvent folosit pentru studiile epidemiologice ca un indicator al imunității. Antitoxina nu previne colonizarea cu *C. diphtheriae* și nu duce la eradicarea stării de purtător. Dacă majoritatea indivizilor dintr-o populație au imunitate antitoxinică, nivelul purtătorilor de tulpini de *C. diphtheriae* tox$^+$ scade. Astfel, imunitatea de grup reduce riscul ca persoanele neimunizate din populație să fie expuse la *C. diphtheriae* tox$^+$. Persoanele neimunizate pot contracta difteria în cazul în care călătoresc în regiuni în care boala este prezentă sau dacă în comunitatea lor sunt introduse tulpini de *C. diphtheriae* tox$^+$.

EPIDEMIOLOGIE ȘI IMUNITATE Rezervorul pentru *C. diphtheriae* este reprezentat de oameni. Microorganismul se transmite în primul rând prin contactul apropiat al indivizilor susceptibili cu bolnavi sau cu purtători de bacil difteric, dar riscul de transmitere de la bolnavi este mai mare decât de la purtătorii asimptomatici. Transmiterea prin obiecte contaminate și prin căi indirecte este mai rară, deși *C. diphtheriae* poate supraviețui săptămâni sau luni în mediul înconjurător. Perioada de incubație pentru difteria respiratorie este frecvent de 2-3 zile și mai rar până la 8 zile. Difteria cutanată este de obicei o infecție secundară ale cărei semne apar în aproximativ 7 zile (variind între 1 și mai mult de 21 de zile) după apariția leziunilor cutanate primare.

În populațiile care locuiesc în zone cu climat temperat, difteria afectează în primul rând tractul respirator, apare pe toată perioada anului, cu un vârf de incidență în lunile reci și este de obicei produsă de *C. diphtheriae* tox$^+$. Înainte de introducerea imunizării active, difteria era de obicei o boală a copiilor, afectând peste 10% din acest grup și uneori apărând în epidemii devastatoare. Majoritatea sugarilor erau imuni datorită transferului transplacentar de antitoxină maternă IgG, însă deveneau susceptibili la vârsta de 6-12 luni. Aproximativ 75% din indivizi deveneau imuni în jurul vârstei de 10 ani, ca urmare a infecției clinice sau subclinice cu *C. diphtheriae*. În lipsa tratamentului, rata de mortalitate era frecvent de 30-40% iar uneori depășea 50% în epidemii. Tratamentul cu antitoxină a redus rata de mortalitate la 5-10%.

În Statele Unite, imunizarea de rutină a copiilor a dus la scăderea progresivă a incidenței difteriei (de la mai mult de 206.000 cazuri în 1921 la câteva sau nici unul pe an în prezent) și o deviație a cazurilor către grupele de vârstă mai înaintată, dar rata mortalității a rămas de 5-10%. Ratele de imunizare la admiterea în școală sunt crescute (96%), dar la copiii mici ratele sunt substanțial mai scăzute. Printre adulții peste 20 de ani, 20-60% sunt susceptibili la difterie. Epidemii locale mari de difterie au apărut în San Antonio, Texas (1969-1970, 201 cazuri) și Seattle, Washington (1972-1982, 1100 cazuri). Alcoolismul, statutul socioeconomic precar, condițiile de locuit aglomerate și etnia de origine nativ-americană au reprezentat factorii de risc semnificativi în aceste epidemii precum și în altele mai recente. Un raport din 1992 din Anglia afirmă că infecțiile faringiene cu *C. diphtheriae* tox$^-$ apar predominant la bărbații homosexuali, determinând frecvent faringita simptomatică și uneori producând exsudat amigdalian.

O epidemie de difterie masivă și extinsă a avut loc în 1990 în 14 din cele 15 noi state independente ce formau Uniunea Sovietică, cu 47.802 cazuri și 1.746 morți raportate în 1994. Aproximativ 70% din cazuri au apărut la persoane peste 15 ani. Rata mortalității a variat de la 2,8% în Federația Rusă la 23% în Lituania și Turkmenistan. Douăzeci de cazuri importante, legate de această epidemie, au fost raportate în țările europene și două cazuri au fost printre cetățenii americani din Rusia și Ucraina.

La tropice, difteria cutanată este mai frecventă decât difteria respiratorie, apare pe tot parcursul anului și frecvent se dezvoltă ca o infecție secundară, complicând alte dermatoze. Tulpinile de *C. diphtheriae* izolate de pe piele sunt mai frecvent tox$^-$ decât tox$^+$. Un studiu efectuat în Rangoon, Burma, a demonstrat existența *C. diphtheriae* (18,5% tulpini tox$^+$) în peste 60% din leziunile cutanate infectate la pacienții sub vârsta de 12 ani. Optzeci la sută din tulpinile izolate proveneau din leziuni de scabie, iar restul din eczeme sau impetigo. În ultimele două decenii difteria cutanată a fost întâlnită, de asemenea, în zone cu climat temperat și a reprezentat 86% din 1100 de cazurile din Seattle între 1972 și 1982.

PATOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ *C. diphtheriae* infectează membranele mucoase, cel mai frecvent la nivelul tractului respirator, și leziunile cutanate rezultate în urma înțepăturilor de insecte sau traumatismelor. În infecțiile cauzate de *C. diphtheriae* tox$^+$, edemul inițial și hiperemia sunt frecvent urmate de necroză epitelială și inflamație acută. Coagularea exsudatului dens fibrinopurulent produce o pseudomembrană, iar reacția inflamatorie însoțită de congestie vasculară se extinde la țesuturile subiacente. Pseudomembrana conține un număr mare de bacili difterici, însă bacteriile sunt rareori izolate din sânge sau din organele interne.

Toxina difterică acționează atât local, cât și sistemic. În cantități foarte mici, toxina produce dermonecroză și contribuie probabil la formarea de pseudomembrane. La persoanele neimunizate și la animalele foarte susceptibile, doza letală de toxină difterică este de aproximativ 0,1 μg/kg corp. Toxina absorbită poate produce miocardită, nevrită și necroză focală în diferite organe, incluzând rinichii, ficatul și glandele

suprarenale. Modificările precoce în miocardita difterică includ tumefiere cu aspect difuz al fibrelor musculare și edem interstițial. Aceste modificări sunt urmate în câteva săptămâni de degenerarea hialină și granulară a fibrelor musculare (uneori cu degenerarea grasă a miocardului), progresând către mioliză și, în final, înlocuirea fibrelor musculare distruse cu țesut de fibroză. Astfel, difteria poate produce afectare cardiacă ireversibilă. În polinevrita difterică, modificările patologice includ pierderi zonale ale tecilor de mielină ale nervilor periferici și vegetativi, însă dacă pacientul supraviețuiește, de obicei se produce refacerea nervilor afectați.

Toxina difterică este produsă de *C. diphtheriae* sub forma unui polipeptid extracelular. Acesta este divizat de proteaze pentru a forma două componente: fragmentul A și fragmentul B. Fragmentul B se leagă de un receptor al membranelor plasmatice (un precursor al factorului de creștere legat de heparină, asemănător factorului de creștere epidermal) al celulelor umane sau ale animalelor susceptibile, iar toxina legată pătrunde în interiorul celulei prin endocitoză mediată de receptori. Fragmentul A este dislocat deasupra membranei endozomale și eliberat în citoplasmă, unde catalizează transferul unității riboz-adenozin-difosfat din nicotinamid adenin dinucleotid (NAD) la un rest modificat de histamină (diftamidă) de la factorul de elongare 2 (EF-2), inactivând astfel acest factor și inhibând sinteza proteinelor. O moleculă din fragmentul A în citoplasmă poate ucide celula. Alte alterări metabolice în celulele intoxicate sunt secundare inhibiției sintezei proteice.

C. diphtheriae este ocazional cauza infecțiilor invazive ce includ endocardita și artrita septică. Factorii de risc pentru astfel de infecții includ anomaliile cardiace preexistente, abuzul de droguri intravenoase și ciroza alcoolică.

MANIFESTĂRI CLINICE Pacienții depistați cu bacil difteric la nivelul tractului respirator sunt clasificați în cazuri de difterie, dacă prezintă simptome de infecție locală, și purtători de bacil difteric, dacă sunt asimptomatici. Semnele și simptomele variază în funcție de localizarea și severitatea infecției locale, vârsta pacientului și prezența sau absența unei boli nazofaringiene preexistente sau a unei boli sistemice concomitente. Debutul este de obicei gradat, dar majoritatea pacienților solicită îngrijire medicală în câteva zile de la debutul bolii. Simptomul cel mai frecvent este durerea în gât, însă copiii acuză dureri în gât mai rar decât adulții, prezentând mai frecvent greață și vărsături. La aproximativ jumătate din pacienți există febră de 37,8°C până la 38,9°C și disfagie, iar tusea, răgușeala, frisonul și rinoreea sunt mai rar întâlnite. Manifestările sistemice se datorează în primul rând toxinei difterice. Pacienții fără toxemie prezintă stare de disconfort și indispoziție asociată infecției locale, pe când cei cu toxicitate severă prezintă apatie, paloare și tahicardie, care pot progresa rapid către colaps vascular.

Infecția primară a tractului respirator este reprezentată cel mai frecvent de infecția tonsilofaringiană (jumătate până la două treimi din cazuri) însă poate fi și (în ordine descrescătoare a frecvenței) laringiană, nazală și traheobronșică. Frecvent sunt implicate mai multe zone, iar răspândirea secundară a infecției faringiene superior către mucoasa nazală sau inferior către laringe și arborele traheobronșic este mult mai frecventă decât infecția primară cu aceste localizări. Toxicitatea sistemică este de obicei mai puțin severă în difteria nazală decât în difteria tonsilofaringiană și este cea mai severă atunci când pseudomembranele se extind de la nivelul amigdalelor și faringelui în regiunile învecinate. Un procent mic de pacienți se prezintă cu difterie malignă sau difterie cu „gât de taur“, cu debut acut, formare extensivă de pseudomembrane, respirație fetidă, tumefiere masivă a amigdalelor și luetei, voce groasă, limfadenopatie cervicală, tumefiere edematoasă importantă a regiunii submandibulare și a regiunii cervicale anterioare și cu toxicitate severă.

În difteria tonsilofaringiană, inițial se poate constata doar eritem, însă frecvent se formează puncte izolate de exsudat gri sau alb. Aceste puncte se extind frecvent, devenind coalescente în decurs de o zi, pentru a forma o pseudomembrană bine delimitată, care progresiv devine mai groasă, mai aderentă la țesuturile subiacente, căpătând o culoare gri închis. Spre deosebire de exsudatul din faringita streptococică, pseudomembranele difterice se extind peste marginea amigdalelor, cuprinzând pilierii amigdalieni, palatul sau lueta. Detașarea membranei este posibil să producă sângerare. Estimările asupra proporției de pacienți cu difterie faringiană care formează membranele tipice variază mult, de la o treime până la aproape toți. Pacienții cu difterie nazală se prezintă frecvent cu rinoree serosanguinolentă, care poate fi unilaterală sau bilaterală și care poate determina iritația nărilor și buzelor. Difteria laringiană se prezintă frecvent cu răgușeală și tuse. Evidențierea pseudomembranelor laringiene prin laringoscopie este utilă pentru diferențierea difteriei de alte forme infecțioase de laringită. Infecția difterică primară sau secundară afectează ocazional alte membrane mucoase, incluzând conjunctivitele și membranele tractului genitourinar și gastrointestinal.

Difteria cutanată apare de obicei ca o infecție cu *C. diphtheriae* a unor dermatoze preexistente afectând (în ordine descrescătoare a frecvenței) membrele inferioare, membrele superioare, capul sau trunchiul. Aspectele clinice sunt similare cu cele ale unei infecții bacteriene cutanate secundare. În regiunile tropicale, modalitatea de prezentare a difteriei cutanate include ocazional aspectul morfologic distinct de ulcere „perforate“, acoperite de cruste sau membrane necrotice, prezentând margini bine delimitate.

COMPLICAȚII Obstrucția tractului respirator, manifestată prin tahipnee, dispnee, stridor, cianoză și utilizarea mușchilor respiratori accesori, poate fi determinată de formarea extensivă de pseudomembrane și de edem pe parcursul primelor zile de boală sau de pseudomembranele desprinse care devin fixate în căile respiratorii, într-un stadiu mai tardiv. Riscul obstrucției respiratorii este mai mare când infecția afectează laringele sau arborele traheobronșic și este mai crescut la copii, datorită dimensiunilor reduse ale căilor respiratorii.

Manifestările toxice cele mai proeminente în difterie sunt miocardita și polinevrita. Riscul apariției acestor manifestări este proporțional cu severitatea bolii locale, ambele putând apărea la același pacient. Miocardita poate apărea în timpul fazei acute de boală, se poate dezvolta pe măsură ce boala se vindecă sau poate debuta insidios după câteva săptămâni. O jumătate până la două treimi din pacienții cu difterie tipică prezintă semne subtile de disfuncție cardiacă, incluzând anomalii electrocardiografice, însă miocardita manifestată clinic apare la 10-25% din pacienți și este de obicei mai severă când debutul este mai precoce. Anomaliile electrocardiografice includ modificări de ST și undă T, grade variabile de bloc și aritmii, incluzând fibrilația atrială, extrasistole ventriculare, tahicardie ventriculară sau fibrilație ventriculară. Semnele clinice includ asurzirea zgomotelor cardiace, ritm de galop, sufluri sistolice și (mai rar) insuficiență cardiacă congestivă cu progresie acută sau insidioasă. Nivelurile serice ale aspartat-aminotransferazei reflectă intensitatea lezării cardiace și pot fi utilizate pentru monitorizarea evoluției acesteia.

Polinevrita în difteria ușoară este rară, dar apare în aproximativ 10% din cazurile cu severitate medie și în peste 75% din cazurile severe. Disfuncția bulbară apare tipic în timpul primelor două săptămâni. De obicei, prima dată apare paralizia palatului și a faringelui. Deglutiția devine dificilă, vocea sună nazonat și lichidele ingerate pot fi regurgitate pe nas. În infecțiile faringiene unilaterale, paralizia ipsilaterală a palatului este mai frecventă decât paralizia contralaterală sau bilaterală. După câteva săptămâni pot apărea semne bulbare adiționale, paralizia mușchilor oculomotori și ciliari apărând mai frecvent decât paralizia facială sau laringiană. Polinevrita periferică

apare în mod tipic la 1-3 luni după debutul difteriei, cu slăbiciunea porţiunilor proximale ale extremităţilor, care se propagă distal. Severitatea bolii variază de la slăbiciune uşoară a musculaturii pelvine cu mers nesigur la paralizie totală, incluzând insuficienţă respiratorie. Pot apărea parestezii, cel mai frecvent cu distribuţie în „mănuşă şi şosetă". Aproximativ jumătate din pacienţii cu neuropatie difterică prezintă semne de denervare vagală cardiacă şi o proporţie mai mică din acest grup prezintă anomalii ale funcţionării baroreceptorilor. De obicei, polinevrita se vindecă în totalitate, timpul necesar ameliorării fiind aproximativ egal cu cel cuprins între expunere şi apariţia simptomelor. Slăbiciunea musculară severă poate apărea cu 1-2 săptămâni înainte de evidenţierea anomaliilor maxime în viteza de conducere a nervului periferic, rezultatul fiind o disociere importantă între semnele clinice şi electrofiziologice. Lichidul cefalorahidian (LCR) conţine frecvent niveluri de albumină moderat crescute, ocazional cu pleocitoză, dar anomaliile din LCR nu influenţează prognosticul.

Pneumonia apare în peste jumătate din cazurile mortale de difterie. Complicaţiile mai puţin frecvente includ insuficienţa renală, encefalita, infarctul cerebral, embolia pulmonară şi bacteriemia sau endocardita produse prin infecţia invazivă cu *C. diphtheriae*. În urma terapiei cu antitoxină poate apărea boala serului.

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC Majoritatea cazurilor de difterie apar la persoanele neimunizate. Rata de atac, severitatea bolii şi riscurile complicaţiilor sunt mult mai mici la persoanele imunizate. Pseudomembranele pot continua să crească în dimensiuni pe parcursul primei zile după administrarea antitoxinei. În următoarele câteva zile până la o săptămână, devin mai moi, mai puţin aderente şi neconfluente şi în final dispar. În perioada preantibiotică, *C. diphtheriae* persista în gât aproximativ două săptămâni la jumătate din pacienţi şi timp de o lună sau mai mult la o cincime. Mortalitatea creşte cu severitatea bolii locale, extinderea formării de pseudomembrane şi creşterea intervalului de timp între debutul bolii şi administrarea antitoxinei. Rata de mortalitate cea mai mare este în prima săptămână de boală; în rândul pacienţilor cu difterie cu „gât de taur"; în rândul pacienţilor cu miocardită care dezvoltă tahicardie ventriculară, fibrilaţie atrială sau bloc complet; în rândul pacienţilor cu afectare laringiană sau traheobronşică; în rândul sugarilor şi a pacienţilor peste 60 de ani; în rândul alcoolicilor. În difteria cutanată, atât mortalitatea, cât şi riscul apariţiei miocarditei sau neuropatiei periferice sunt semnificativ mai scăzute decât în difteria respiratorie.

DIAGNOSTIC Aspectul caracteristic cu pseudomembrane la nivelul mucoasei orofaringelui, palatului, nazofaringelui, nasului sau laringelui sugerează difteria, însă acest aspect nu este prezent uniform. Pseudomembranele difterice trebuie deosebite de alte exsudate faringiene, incluzând cele din infecţia cu streptococi beta-hemolitici de grup A, mononucleoză infecţioasă, faringite virale, infecţii cu fuzospirili şi candidoză. Difteria trebuie luată în considerare la pacienţi cu dureri în gât, adenopatie cervicală sau tumefiere şi febră moderată, în special când aceste manifestări sunt însoţite de toxicitate sistemică, răguşeală, stridor, paralizie de palat şi/sau rinoree serosanguinolentă, cu sau fără pseudomembrane demonstrabile. Tratamentul cu antitoxină difterică trebuie făcut de îndată ce se pune diagnosticul clinic de difterie.

Diagnosticul definitiv de difterie depinde de izolarea *C. diphtheriae* din leziunile locale. Atunci când se suspectează difteria trebuie specificat la laborator, astfel încât să se asigure folosirea unui mediu selectiv cu telurit, adecvat izolării bacilului difteric. Trebuie testată toxicitatea tuturor tulpinilor de *C. diphtheriae* izolate. Tulpinile principale pot fi rapid monitorizate pentru toxinogenitate prin reacţia de polimerizare în lanţ, deşi tulpinile ocazionale de *C. diphtheriae* care poartă o genă pentru toxina inactivă pot da rezultate fals pozitive. Testele biochimice necesare diferenţierii *C. diphtheriae* de alte corynebacterii ale florei normale (difteroizi) necesită câteva zile. Streptococii β-hemolitici de grup A şi *Staphylococcus aureus* sunt, de asemenea, izolaţi frecvent la pacienţii cu difterie.

Deşi, aşa cum s-a menţionat, difteria cutanată poate avea aspectul caracteristic de ulcer „perforat" cu o membrană, de multe ori nu poate fi deosebit de alte dermatoze inflamatorii. Diagnosticul depinde în mare măsură de suspiciunea şi efectuarea culturilor din leziunile cutanate pe medii de laborator adecvate pentru izolarea bacilului difteric. La pacienţii cu difterie cutanată se efectuează culturi pentru izolarea bacilului difteric din probele faringiene ale pacienţilor.

Rx TRATAMENT

Decizia de a administra antitoxina difterică trebuie să se bazeze pe diagnosticul clinic de difterie, fără a aştepta confirmarea definitivă a laboratorului, fiecare zi de întârziere fiind asociată cu creşterea mortalităţii. Deoarece antitoxina difterică se obţine din ser de cal, este necesară anamneza cu privire la o posibilă alergie la serul de cal şi efectuarea unui test conjunctival sau intradermic cu antitoxină pentru hipersensibilitatea imediată. Epinefrina trebuie să fie disponibilă pentru administrarea imediată la pacienţii cu reacţii alergice severe. Pacienţii cu hipersensibilitate imediată trebuie să fie desensibilizaţi înainte de administrarea tratamentului cu antitoxină. Doza de antitoxină difterică recomandată în prezent de Comitetul pentru Boli Infecţioase al Academiei Americane de Pediatrie se bazează pe localizarea infecţiei primare şi pe durata şi severitatea bolii: între 20.000 şi 40.000 de unităţi pentru boala apărută de 48 ore sau mai puţin şi afectând faringele sau laringele, între 40.000 şi 60.000 de unităţi pentru infecţiile nazofaringiene şi între 80.000 şi 100.000 de unităţi pentru boala care este extinsă, prezentă de trei sau mai multe zile sau care este acompaniată de edem cervical. Antitoxina se administrează intravenos în soluţie salină în 60 de minute pentru a neutraliza rapid toxina nelegată. Riscul de aproximativ 10% pentru boala serului este acceptabil datorită valorii terapeutice stabilite a antitoxinei în scăderea mortalităţii prin difterie respiratorie. În primele faze ale epidemiei din Seattle, toţi pacienţii cu difterie cutanată au primit 20.000 de unităţi de antitoxină. Ulterior, când s-a constatat că majoritatea tulpinilor erau tox$^-$, s-a oprit iniţial administrarea antitoxinei şi s-a administrat doar pacienţilor de la care au fost izolate tulpini de *C. diphtheriae* tox$^+$. Complicaţiile sistemice potenţiale ale difteriei cutanate trebuie cântărite în raport cu efectele adverse potenţiale ale tratamentului cu antitoxină; nu există o părere unanimă în recomandarea terapiei cu antitoxină difterică pentru difteria cutanată.

Antibioticele au un efect puţin demonstrat în vindecarea infecţiilor locale la pacienţii trataţi cu antitoxină. De aceea, scopul principal al antibioterapiei pentru pacienţi sau pentru purtători este de a eradica bacilul difteric şi de a preveni transmiterea de la pacienţi la contacţii susceptibili. Cei mai mulţi specialişti recomandă utilizarea eritromicinei, penicilinei G, rifampicinei sau clindamicinei. Pentru adulţi, regimurile uzuale recomandate pentru difteria respiratorie sunt eritromicina (500 mg de patru ori pe zi, oral sau parenteral) sau procain penicilina G intramuscular (600.000 unităţi la 12 ore), timp de 14 zile. Pacienţii cu difterie cutanată şi purtătorii pot primi tratament oral cu eritromicină (500 mg de patru ori pe zi) sau rifampicină (600 mg o dată pe zi), timp de 7 zile. În cazurile în care se pune problema complianţei pacientului, se poate administra o singură doză de benzatin penicilină G (1,2 până la 2,4 milioane unităţi intramuscular). Distrugerea bacilului difteric trebuie dovedită prin culturi negative din probe luate în două sau trei zile succesive,

începând cel puțin după 24 de ore de la terminarea tratamentului antibiotic. Unele autorități recomandă repetarea culturii faringiene după două săptămâni. Procentul mic de pacienți care continuă să fie infectați cu *C. diphtheriae* după tratament trebuie să primească în plus timp de 10 zile eritromicină sau rifampicină oral. În timpul epidemiei din Seattle a apărut tranzitor rezistența bacilului difteric la eritromicină mediată plasmidic de tipul MLS, dar frecvența sa a scăzut brusc după ce s-a întrerupt utilizarea largă a eritromicinei.

Pacienții cu difterie respiratorie sau cutanată produsă de bacili difterici tox$^+$ sau cu toxigenitate necunoscută trebuie spitalizați, ținuți inițial la pat, îngrijiți cu modalități de izolare adecvate localizării infecției și, la nevoie, să primească tratament suportiv. Trebuie monitorizate atent funcția respiratorie și cardiacă. Atunci când este implicat laringele sau când există semne amenințătoare de obstrucție a căilor respiratorii, se recomandă intubarea precoce sau traheostomia. Membranele traheobronșice pot fi uneori îndepărtate mecanic prin sondă endotraheală sau traheostomie. Pneumonia primară sau secundară trebuie diagnosticată și tratată prompt. Sunt contraindicate drogurile sedative sau hipnotice care pot masca simptomele respiratorii. Sunt esențiale monitorizarea electrocardiografică, tratamentul aritmiilor și pacing-ul electric în caz de bloc cardiac. Insuficiența cardiacă congestivă trebuie tratată cum este prezentat în capitolul 233. Glucocorticoizii nu reduc riscul de miocardită difterică sau de polinevrită. Tratamentul oral cu DL-carnitină (100 mg/kg pe zi, administrată în două doze zilnice timp de 4 zile) poate aduce beneficii în miocardita difterică, însă acest tratament trebuie considerat experimental până ce sunt disponibile date suplimentare. Leziunile cutanate ulceroase sau ectimatoase trebuie tratate cu soluție Burow aplicată în comprese ude, după debridarea zonelor necrotice și trebuie instituit tratamentul afecțiunilor asociate cum ar fi pediculoza, scabia sau dermatozele.

PROFILAXIE Vaccinurile disponibile în Statele Unite pentru imunizarea împotriva difteriei includ anatoxină difterică și tetanică și vaccinul pertussis adsorbit (DTP), anatoxină difterică și tetanică și vaccinul pertussis acelular adsorbit (DTaP), anatoxină difterică și tetanică pe adsorbant (DT) (pentru uz pediatric) și anatoxină tetanică și difterică pe adsorbant (Td) (pentru adulți). Adsorbantul este alaunul care funcționează ca un adjuvant și crește imunogenitatea vaccinurilor. Vaccinul Td conține mai puțină anatoxină difterică decât DTP, DTaP sau DT și produce la adulți mai puține reacții adverse.

Programul de imunizare primară recomandat împotriva difteriei pentru copii mai mari de două luni până la vârste de 7 ani constă în cinci doze de vaccin administrat intramuscular, astfel: trei doze de DTP la intervale de două luni începând de la vârsta de 2 luni, a patra doză după 6-12 luni de la cea de a treia și cea de a cincea doză la vârsta de 4-6 ani – înainte de înscrierea la grădiniță sau școala elementară. DTaP poate înlocui DTP pentru dozele patru și cinci la copii peste 15 luni. Unele vaccinuri conjugate preparate din DTP și *Haemophilus influenzae* tip b sunt aprobate pentru a fi administrate într-o singură injecție la copii programați să primească ambele vaccinuri separat. Dacă vaccinul pertussis este contraindicat, DTP poate fi înlocuit cu DT. A cincea doză (înainte de școală) de DTP, DTaP sau DT poate fi omisă dacă cea de a patra doză s-a administrat după vârsta de 4 ani.

Dacă imunizarea este întârziată până după 7 ani, seria primară recomandată constă în două doze de Td administrate la intervale de 1-2 luni și urmate de a treia doză la 6-12 luni după a doua doză. Dacă imunizarea primară este întreruptă, seria trebuie doar completată; nu este necesară începerea unei serii noi. Adulții cu istoric incert de imunizare împotriva difteriei vor primi seria primară.

Dozele periodice de susținere cu anatoxină difterică sunt necesare pentru menținerea imunizării. Grupul Operativ de Imunizare a Adulților susține două regimuri: fie dozele de Td vor fi date la 10 ani interval după completarea imunizării primare, toată viața adultului, fie o singură doză de Td se va administra la vârsta de 50 ani la cei care au seria primară completă și au primit doza de susținere în adolescență sau în tinerețe. La pacienții ce necesită anatoxină tetanică pentru tratamentul plăgilor, se folosesc DTP, DTaP, DT sau Td, în funcție de vârsta pacientului și de contraindicațiile specifice, aceste vaccinuri fiind recomandate pentru menținerea imunității la tetanos, la fel de bine ca și la difterie. Toți pacienții vor urma tratament de imunizare activă după tratarea difteriei pentru că infecția nu conferă neapărat imunitate.

Contacții apropiați ai pacienților cu difterie trebuie investigați prin efectuarea de culturi pentru *C. diphtheriae*, supravegheați timp de o săptămână și tratați cu antibioticele corespunzătoare dacă s-au obținut culturi pozitive. Contacții apropiați imunizați anterior trebuie să primească o doză adecvată de anatoxină difterică dacă ultima doză au primit-o cu peste cinci ani în urmă. Dacă starea de imunizare este neclară, contacții apropiați trebuie să primească un regim antibiotic adecvat pentru purtători și o serie de imunizare primară adecvată vârstei.

ALTE INFECȚII CU SPECII DE *CORYNEBACTERIUM*

DEFINIȚIE *Bacteriile corineforme* cu importanță medicală (anterior denumite *difteroizi*) includ membri ai florei normale care produc infecții oportuniste, patogeni umani cu virulență relativ scăzută și patogeni animali care ocazional determină infecții zoonotice. Numărul de infecții produse de bacteriile corineforme a crescut substanțial în ultimele două decade. Tulpinile de *C. jeikeium* și bacteriile corineforme de grup D-2 sunt frecvent rezistente la multiple antibiotice.

ETIOLOGIE ȘI CARACTERISTICI DE LABORATOR Deoarece bacteriile corineforme sunt potențial patogene, este important să nu fie subapreciate ca fiind constituenți ai florei normale sau contaminanți atunci când sunt găsite în specimenele clinice. Diferențierea bacteriilor corineforme este importantă când sunt izolate în mod repetat, când sunt obținute în cultură pură sau în număr mare ori când formează colonii pigmentate sau hemolitice.

Bacteriile corineforme sunt un grup de bacili sau cocobacili gram-pozitivi, mari, heterogeni din punct de vedere taxonomic, clasificați deficitar, pleomorfi, care se colorează neregulat și care superficial se aseamănă cu *C. diphtheriae*. Schema de clasificare pentru bacteriile corineforme recomandată de Centrele pentru Controlul și Profilaxia Bolilor (CDC) le distribuie în câteva genuri, incluzând *Actinomyces*, *Arcanobacterium*, *Corynebacterium*, *Oerskovia* și *Rhodococcus*, precum și în câteva grupuri care nu au fost încă stabilite la nivel de gen și de specie.

ECOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE Oamenii reprezintă habitatul natural probabil pentru *C. xerosis*, *C. pseudodiphtheriticum* (anterior *C. hofmanii*), *C. striatum*, *C. minutissimum*, *C. jeikeium* (anterior CDC grup JK), *Arcanobacterium haemolyticum* (anterior *C. haemolyticum*) și membrii ai grupurilor corineforme CDC A-4, D-2, G, I, 1 și 2. Animalele sunt habitatul natural probabil pentru *Actinomices pyogenes* (anterior *C. pyogenes*; vite, oi, porci), *C. ulcerans* (vite, cai) și *C. pseudotuberculosis* (oi, capre, cai). Habitatul natural pentru *Rhodococcus equi* (anterior *C. equi*) este solul. Breșele ecologice pentru restul bacteriilor corineforme cu importanță medicală nu sunt bine definite.

Bacteriile corineforme întâlnite cel mai des ca membri ai florei normale includ *C. pseudodiphtheriticum* (faringe, piele), *C. xerosis* (sacul conjunctival, nazofaringe, piele) și *C. striatum* (narinele anterioare, piele). Cele care colonizează tegumentele pacienților spitalizați includ *C. jeikeium* (axilă, regiune inghinală,

perineu) și grupurile CDC D-2. *C. jeikeium* colonizează cel mai des pacienții cu malignități sau cu imunodeficiență severă; bacteria poate fi, de asemenea, izolată din mediul spitalicesc (suprafețe, aer) și de pe suprafața mâinilor personalului îngrijitor. Infecțiile cu *Corynebacterium ulcerans* sunt dobândite prin consumarea de lapte nefiert. Infecțiile cu *Corynebacterium pseudotuberculosis* sunt dobândite prin contactul cu animale sau produse animale sau prin consumul de lapte nefiert.

PATOGENEZĂ ȘI MANIFESTĂRI CLINICE În 1976, *C. jeikeium* a fost recunoscut drept cauză de infecții la persoane imunocompromise. Acest microorganism produce infecții și la persoanele imunocompetente, dar infecțiile severe continuă să fie mai frecvente în rândul pacienților cu malignități hematologice și neutropenie. Colonizarea pielii precede infecția clinică. Factori adiționali de risc pentru sepsisul nosocomial cu *C. jeikeium* includ spitalizarea prelungită, întreruperi ale continuității tegumentelor, cateterizare intravasculară cronică și tratament anterior cu antibiotice cu spectru larg. Alte manifestări ale infecției cu *C. jeikeium* includ endocardita, infecții legate de instrumente, infiltrate pulmonare, emboli cutanați septici, infecții de țesuturi moi și rash cutanat. Endocardita cu *C. jeikeium* apare în primul rând la pacienții cu proteze valvulare cardiace. *C. jeikeium* este o cauză rară a infecțiilor sistemului nervos central la pacienții cu șunturi ventriculare.

În anul 1985, bacteriile corineforme de grup D-2 au fost identificate ca fiind o cauză semnificativă pentru infecțiile nosocomiale de tract urinar, incluzând pielonefrite și cistite acute și cronice. Aceste microorganisme sunt mult asemănătoare cu *C. jeikeium*, dar diferă prin producerea de urează și prin incapacitatea de a converti glucoza la metaboliți acizi. Hidrolizarea ureei de către urează determină alcalinizarea urinei și formarea calculilor de fosfat amoniacal de magneziu (struvit). Grupul D-2 de bacterii corineforme determină cistite pe fond alcalin la pacienții cu leziuni vezicale preexistente, care servesc drept focare pentru precipitarea cristalelor de struvit. Factorii de risc asociați infecțiilor simptomatice de tract urinar includ imunosupresia preexistentă, procedurile urologice recente (inclusiv transplant renal), boli de fond ale tractului genitourinar și infecții recente de tract urinar în antecedente.

A. haemolyticum determină faringită, 90% din cazuri apărând la pacienți cu vârsta cuprinsă între 10 și 30 de ani. La acest grup de vârstă, faringitele cu *A. haemolyticum* sunt cu 5% până la 13% mai frecvente decât faringitele cu *Streptococcus pyogenes*. În 30% până la 67% din cazuri există un rash eritematos. Rash-ul este de obicei scarlatiniform și este mai pronunțat la extremități, dar uneori se aseamănă cu urticaria sau eritemul multiform. Deoarece rash-ul este mai frecvent în infecțiile cu *A. haemolyticum* decât în infecțiile cu *S. pyogenes*, copiii mai mari și adulții care prezintă un sindrom tip scarlatină pot prezenta în egală măsură infecție cu *A. haemolyticum* sau *S. pyogenes*. Infecția cu *A. haemolyticum* se poate manifesta și sub formă de exsudat faringian extins și poate mima difteria. *A. haemolyticum* determină ocazional abces peritonsilar, sepsis, endocardită sau meningită.

C. minutissimum este frecvent izolat din leziunile de eritrasmă, o infecție cutanată superficială frecventă, caracterizată prin prezența în ariile intertriginoase a unor zone maculare, pruriginoase, cu cruste roșii-maronii care prezintă luminiscență roșu-portocalie la lumina Wood. Etiologia eritrasmei nu a fost stabilită definitiv; s-a dovedit că infecția pielii cu *Corynebacterium minutissimum* se produce după apariția macerației și formării de cruste. Infecțiile profunde determinate de *C. minutissimum* sunt rare și includ abcesele, bacteriemia și endocardita.

Printre bacteriile corineforme care determină boala la animale și ocazional la oameni, *R. equi* se remarcă a fi un patogen oportunist intracelular potențial important la pacienții imunocompromiși. Majoritatea cazurilor raportate sunt infecții asemănătoare tuberculozei la pacienți cu deficiență severă a imunității mediate celular. Recent au fost descrise o serie de infecții cu *R. equi* la pacienții cu SIDA. *A. pyogenes* produce mastita bovină, o boală transmisă de muște. În Thailanda, între anii 1979 și 1984 a apărut în rândul copiilor și școlarilor o serie de epidemii anuale de ulcere la nivelul membrelor inferioare, infectate cu *A. pyogenes*, care s-a constatat că sunt rezultatul pătrunderii microorganismului în leziunile cutanate traumatice prin intermediul muștelor. În Danemarca, infecțiile cu *A. pyogenes* raportate în rândul adulților au inclus abcesele, cistitele, infecțiile intraabdominale și mastoidita cu bacteriemie. Infecțiile umane cu *C. ulcerans* se manifestă de obicei sub formă de faringită și pot mima difteria respiratorie, iar infecțiile produse de *C. pseudotuberculosis* se prezintă în mod tipic sub formă de limfadenită granulomatoasă supurativă. *C. ulcerans* și *C. pseudotuberculosis* pot produce toxină difterică. Au fost raportate infecții umane cu tulpini de *C. ulcerans* tox$^+$ dar nu și cu tulpini tox$^+$ de *C. pseudotuberculosis*.

C. pseudodiphtheriticum, un germen comensual cu virulență scăzută, este o cauză rară de pneumonie la persoanele cu SIDA și de endocardită, traheită necrotizantă, traheobronșită și infecție de tract urinar la pacienții fără deficiențe imune cunoscute. Asemănător, *C. xerosis și C. striatum* produc ocazional infecții la oameni.

DIAGNOSTIC Aspectele clinice ale infecției cu *C. jeikeium* nu sunt patognomonice. Astfel, diagnosticul de infecție cu *C. jeikeium* se bazează pe un indice de suspiciune crescut, identificarea microorganismului pe culturi din specimene clinice adecvate și excluderea altor cauze posibile de infecție.

Frecvent, bacteriile corineforme de grup D-2 nu pot fi evidențiate prin uroculturile de rutină; de aceea, este necesară incubarea culturilor timp de 24-48 de ore pe medii speciale sau cu sânge-agar. În anumite cazuri, perioada de cultivare trebuie prelungită – de ex. la pacienții (în special bărbați vârstnici, cu anomalii genitourinare preexistente) cu urina alcalină, calculi de fosfat amoniacal de magneziu, bacili gram-pozitivi în urină sau uroculturi standard negative în ciuda bacteriemiei evidente clinic. Alți microbi care pot produce infecții de tract urinar cu urini alcaline includ *Proteus*, *Ureaplasma* și unii stafilococi și streptococi. Cistita pe fond alcalin este un diagnostic anatomic stabilit prin cistoscopie.

Diagnosticul diferențial al faringitei cu *A. haemolyticum* însoțită de rash include scarlatina, rubeola, sindromul șocului toxic streptococic sau stafilococic, infecțiile cauzate de virusul Epstein-Barr, citomegalovirusul și enterovirusurile (în special virusuri coxsackie), infecția gonococică diseminată, sifilisul secundar și alergia la medicamente. Metodele diagnostice de rutină prin culturi faringiene nu sunt ideale pentru detectarea *A. haemolyticum*; de asemenea, acest microorganism nu poate fi identificat prin testele rapide pentru *S. pyogenes* care înlocuiesc uneori culturile faringiene. Este posibil ca faringita produsă de *A. haemolyticum* la adolescenți și la adulți să fie subdiagnosticată până la obținerea unor teste de laborator îmbunătățite pentru identificarea acestui microorganism.

Diagnosticul de eritrasmă se stabilește clinic. Datorită incertitudinii rolului etiologic al *C. minutissimum*, culturile din leziunile de eritrasmă nu sunt recomandate curent. Este posibil ca faringitele produse de tulpinile tox$^+$ ale *C. ulcerans* să fie foarte greu de deosebit clinic de difterie. Manifestările clinice ale infecțiilor cauzate de alte bacterii corineforme nu sunt de obicei caracteristice; pentru identificarea microorganismului cauzal sunt necesare culturi.

TRATAMENT

Tulpinile de *C. jeikeium* sunt în mod tipic rezistente la toate antibioticele, cu excepția vancomicinei, care reprezintă drogul de elecție pentru tratamentul infecțiilor produse de aceste

microorganisme. Unele tulpini de *Corynebacterium jeikeium* izolate recent sunt sensibile sau doar moderat rezistente la antibiotice β-lactamice. Infecțiile produse de tulpini în totalitate sensibile pot fi tratate doar cu antibiotice β-lactamice în monoterapie, iar cele cu tulpini moderat rezistente pot fi tratate cu antibiotice β-lactamice plus aminoglicozide. Chinolonele, în special ciprofloxacina, prezintă in vitro o activitate excelentă împotriva *C. jeikeium*. Pentru infecțiile asociate cu utilizarea instrumentelor este de obicei necesară înlocuirea dispozitivului infectat în asociere cu tratament antibiotic adecvat.

Grupul D-2 al bacteriilor corineforme sunt frecvent rezistente la antibioticele comune utilizate în tratamentul infecțiilor de tract urinar. Primele tulpini erau aproape uniform sensibile la vancomicină și chinolone, dar tulpinile izolate recent prezintă o rezistență crescândă la norfloxacină și ciprofloxacină. Tulpinile izolate sunt frecvent sensibile la eritromicină, rifampicină, novobiocină și tetracicline. Frecvent, tratamentul infecțiilor de tract urinar cu tulpinile de grup D-2 este dificil; pentru vindecarea bacteriologică pot fi necesare câteva cure de antibiotice. Pacienții cu cistită pe fond alcalin necesită în adiție la tratamentul antibiotic și rezecția leziunilor de fond.

Nu au fost stabilite protocoale de tratament verificate pentru infecțiile produse de *A. haemolyticum*. Testele in vitro au arătat sensibilitate la eritromicină, dar toleranță sau rezistență relativă la penicilină. Informații limitate sugerează că evoluția clinică a faringitei cu *A. haemolyticum* poate fi scurtată prin tratamentul cu eritromicină.

Infecțiile produse de *C. ulcerans* ce se manifestă ca difteria sau care sunt cunoscute ca fiind produse de tulpini tox^+ trebuie tratate ca difteria. În tratamentul eritrasmei este de obicei eficientă eritromicina administrată oral. Tratamentul inițial al infecțiilor produse de alte bacterii corineforme trebuie să se bazeze pe identitatea microorganismului și pe datele publicate asupra sensibilității la antibiotice. Atunci când este necesar, tratamentul trebuie modificat în funcție de rezultatele testelor de sensibilitate la antibiotice. Toate tulpinile de *Corynebacterium* și de bacterii corineforme raportate până în prezent sunt sensibile la vancomicină.

ANTRAXUL

DEFINIȚIE Antraxul este o infecție bacteriană acută cauzată de *Bacillus anthracis* care apare mai frecvent la animalele ierbivore. La oameni infecția se produce în momentul în care sunt introduși în organism spori de *B. anthracis* prin contactul cu animalele infectate sau produse animale contaminate, prin înțepături de insecte, prin inhalație sau ingestie. La oameni, forma cea mai comună este antraxul cutanat, care este caracterizat printr-o leziune cutanată localizată, cu o escară centrală înconjurată de un edem marcat ce nu lasă godeu. Antraxul produs prin inhalare (boala lânarilor) se manifestă în mod tipic prin mediastinită hemoragică, infecție sistemică rapid progresivă și mortalitate foarte crescută. Antraxul gastrointestinal este rar și asociat cu o mortalitate ridicată.

ETIOLOGIE *Bacillus anthracis* este un bacil mare (1-1,5 μm pe 4-10 μm), imobil, încapsulat, aerob, gram-pozitiv, dispus în lanțuri care dezvoltă spori ovali situați central. Pentru sporulare este nevoie de oxigen, însă acesta nu este necesar pentru germinarea sporilor; sporularea nu apare la animalele vii. Forma rectangulară a bacteriei individuale conferă lanțurilor de *Bacillus anthracis* un aspect asemănător vagoanelor de tren. Pe medii sânge-agar, *B. anthracis* formează colonii, de obicei nehemolitice sau slab hemolitice, de culoare alb-gri, rugoase; totuși, dacă mediul conține bicarbonat și incubarea are loc în prezența CO_2 în exces, coloniile sunt netede și mucoide. Tulpinile virulente de *B. anthracis* sunt patogene pentru animale, incluzând șoarecii și cobaii. Factorii de virulență cunoscuți includ trei proteine colectiv denumite *toxina antraxului* (vezi mai jos) și un polipeptid capsular antifagocitar compus din resturi de acid D-glutamic unite prin legături peptidice implicând grupul gamma-carboxil. Genele care determină producerea acestei toxine și a polipeptidului capsular se află pe plasmide separate ale *B. anthracis*. Pentru identificarea în laborator a *B. anthracis* sunt utile determinarea sensibilității la fagul bacilar gamma și demonstrarea antigenelor cu specificitate de specie. Sporii de *B. anthracis* pot supraviețui câțiva ani în pământul uscat, dar sunt distruși prin fierbere timp de aproximativ 10 minute, prin tratare cu agenți oxidanți – cum ar fi permanganatul de potasiu și peroxidul de hidrogen – sau cu formaldehidă diluată. Majoritatea tulpinilor de *B. anthracis* sunt sensibile la penicilină.

EPIDEMIOLOGIE Antraxul este distribuit pe tot cuprinsul lumii. Toate animalele sunt susceptibile în grade variate, însă boala are prevalența cea mai mare în rândul ierbivorelor domestice (incluzând vite, oi, cai și capre) și al ierbivorelor sălbatice.

Animalele ierbivore se contaminează atunci când pasc în zone contaminate cu spori de *B. anthracis* și în condiții climaterice adecvate. La ierbivore antraxul este sever, cu mortalitate crescută. Animalele cu boală terminală prezintă bacteriemie intensă și prezintă frecvent sângerări la nivelul nasului, gurii sau intestinului, contaminând astfel solul sau locurile de adăpat cu forme vegetative de *B. anthracis*, care ulterior sporulează și persistă în mediu. Carcasele animalelor infectate constituie un potențial focar suplimentar de contaminare. Epidemiile în rândul animalelor se pot răspândi de la un focar inițial în ariile geografice învecinate după un model care se suprapune cu deplasarea animalelor. Muștele sunt, de asemenea, implicate ca vectori în trasmiterea antraxului prin înțepături, iar vulturii care se hrănesc cu carcasele infectate se presupune că sunt implicați în răspândirea antraxului din zonele contaminate în zonele necontaminate, probabil prin contaminarea surselor de apă de suprafață.

Rezistența naturală a oamenilor la antrax este mai mare decât cea a animalelor ierbivore. Este greu de stabilit incidența anuală a antraxului uman pe tot cuprinsul lumii, pentru că multe cazuri nu primesc îngrijire medicală și nu sunt raportate; s-au estimat aproximativ 20.000 până la 100.000 de cazuri anual. Cazurile umane sunt clasificate în cazuri din industrie și cazuri din agricultură, pe baza cadrului epidemiologic în care apar. Cazurile din agricultură apar cel mai frecvent ca urmare a contactului cu animalele bolnave de antrax (în timpul jupuirii, tăierii, disecării), a înțepăturii muștelor infectate sau contaminate și, în cazuri rare, a consumului de carne contaminată. Cazurile din industrie sunt asociate cu expunerea la pielea tăbăcită, părul de capră, lână sau oase, toate contaminate. Antraxul la animale este de multă vreme o problemă în Iran, Turcia, Pakistan și Sudan, iar probabilitatea este mare ca produsele animale (în special blana de capră) provenite din aceste zone să fie contaminate cu spori de antrax.

În Statele Unite au fost raportate doar trei cazuri de antrax uman între anii 1984 și 1988, iar antraxul gastrointestinal nu a fost niciodată raportat în această țară. Epidemii mari de antrax au apărut în fosta Uniune Sovietică la Sverdlovsk în 1979 și în Zimbabwe între anii 1978 și începutul lui 1980. Inițial, cazurile din Sverdlovsk au fost raportate ca fiind antrax cutanat și gastrointestinal și au fost atribuite contactului cu carnea provenind de la animalele infectate. Un intens interes internațional a fost stimulat de suspiciunea că *B. anthracis* care a produs epidemia a fost eliberat de la o bază militară din apropiere. O analiză recentă a 42 necropsii din epidemia de la Sverdlovsk, incluzând majoritatea cazurilor fatale, descrie elementele patologice și dovedește că boala a fost de fapt antrax prin inhalare. Epidemia din Zimbabwe a implicat peste 9700 de cazuri de antrax la lucrătorii din agricultură. Această izbucnire masivă a apărut în timpul războiului și a fost asociată

cu distrugerea infrastructurii medicale și veterinare și încetarea programului de vaccinare veterinară împotriva antraxului (vezi mai jos).

PATOGENEZĂ *Bacillus anthracis* este un patogen extracelular care poate evita fagocitoza, pătrunde în circulație, se multiplică rapid ajungând la o populație cu densitate crescută in vivo și ucide ușor. Polipeptidul capsular și toxina antraxului sunt recunoscuți ca principalii factori de virulență ai B. anthracis. Capsula bacilului este constituită din acid poli-D-glutamic și conferă rezistență la fagocitoză. Toxina antraxului constă din trei proteine denumite *antigen protector* (AP), *factor edemațiant* (FE) și *factor letal* (FL). Toxina a fost descoperită prin constatarea că transferul de sânge steril de la cobaii care mureau de antrax la cobaii neinfectați ducea la moartea acestora din urmă.

AP se leagă de membranele plasmatice ale celulelor țintă și este scindată de o protează celulară în două fragmente. Fragmentul mai mare rămâne la suprafața celulei și reprezintă un situs de legare pentru o secvență care există atât la FE, cât și la FL și are rol de receptor specific ce mediază intrarea FE și FL în celula țintă prin endocitoză. FE este o adenil-ciclază calmodulin-dependentă, activitatea sa desfășurându-se în celulele umane sau animale, care asigură atât activatorul de calmodulină, cât și substratul ATP pentru FE. Efectele biologice ale FE, care includ formarea edemului în leziunile din antrax și inhibarea funcțiilor leucocitelor polimorfonucleare, sunt mediate de AMP ciclic care se formează intracelular prin acțiunea enzimatică a FE. Pătrunderea FL mediată de AP în celulele susceptibile duce la moartea celulei, dar mecanismul de acțiune nu este cunoscut.

Antraxul cutanat este declanșat de introducerea sporilor de *B. anthracis* în piele prin tăieturi, abraziuni sau înțepături de insecte. Sporii germinează în câteva ore, iar celulele vegetative se multiplică și produc toxina antraxului. Din punct de vedere histologic, leziunile din antraxul cutanat se caracterizează prin necroză, congestie vasculară, hemoragie și edem gelatinos. Numărul de leucocite este disproporționat de mic în comparație cu amploarea afectării tisulare. Descrierea clinică a leziunii ca „pustulă malignă" nu este în concordanță cu constatările patologice.

În antraxul produs prin inhalație, sporii de *B. anthracis* purtați în aer sub formă de particule cu diametrul sub 5 μm sunt depozitați direct în alveole sau în ductele alveolare. Sporii sunt fagocitați de macrofagele alveolare, iar unii sunt transportați și germinează în ganglionii mediastinali. Necroza hemoragică a ganglionilor, în asociere cu mediastinita hemoragică și bacteriemia (importantă) cu *B. anthracis*, se poate dezvolta rapid. Uneori poate apărea pneumonia secundară.

Antraxul gastrointestinal apare de obicei în urma ingestiei de carne insuficient preparată provenind de la animale cu antrax. Infecția primară poate fi inițiată în intestin de microorganismele care supraviețuiesc pasajului prin stomac, însă a fost descrisă și o formă de boală orofaringiană. Leziunile din faringe și intestin sunt însoțite de obicei de limfadenita hemoragică.

Bacteriemia cu *B. anthracis* poate apărea în toate formele de antrax și este documentată în aproape toate cazurile fatale. Autopsiile relevă un număr mare de bacterii în vasele sanguine, ganglioni limfatici și în multe organe.

MANIFESTĂRI CLINICE Aproximativ 95% din cazurile de antrax apărute la om sunt forme cutanate și aproximativ 5% sunt forme produse prin inhalare. Antraxul gastrointestinal este rar. Meningita din antrax apare într-un procent mic din cazuri și este frecvent complicația bacteriemiei fulminante cu *B. anthracis*.

Antraxul cutanat Leziunile cutanate din antrax apar cel mai frecvent în zonele expuse ale pielii. În epidemia din Zimbabwe, spre deosebire de adulți, leziunile la copiii sub vârsta de 5 ani erau semnificativ mai frecvente la nivelul capului, gâtului și feței și mai rare la nivelul membrelor superioare. Această distribuție se corelează cu faptul că, spre deosebire de adulți, copiii au intrat mai puțin în contact cu carcasele de animale infectate și este mai posibil să fi dobândit infecția prin înțepături de insecte.

La câteva zile de la inocularea sporilor de *B. anthracis* în piele apare o maculă mică, roșie. În săptămâna următoare, leziunea progresează tipic trecând prin stadiile papular, vezicular sau pustular până la formarea unei ulcerații cu escară necrotică de culoare neagră, înconjurată de o zonă foarte caracteristică de edem aspru, extensiv. Leziunea inițială poate fi pruriginoasă, iar leziunea complet dezvoltată este nedureroasă. Leziunea originară poate fi înconjurată de vezicule mici satelite și se întâlnește frecvent limfadenită regională dureroasă nespecifică. Majoritatea pacienților sunt afebrili, fără simptome constituționale sau cu simptome ușoare; totuși, în cazurile severe, edemul poate fi important și asociat cu șoc. Vindecarea spontană apare la 80-90% din cazurile netratate, dar edemul poate persista câteva săptămâni. La 10 până la 20% din pacienții netratați care prezintă infecție progresivă se dezvoltă bacteriemie ce se asociază frecvent cu febră mare și moarte rapidă. Diagnosticul diferențial include infecțiile stafilococice ale pielii, tularemia și ciuma. Antraxul cutanat trebuie avut în vedere când pacienții prezintă ulcerație nedureroasă asociată cu vezicule și edem și au avut contact cu animale sau produse animale.

Antraxul prin inhalație Datorită similitudinii existente frecvent între simptomele antraxului dobândit prin inhalație (boala lânarilor) cu cele ale unor boli virale severe, diagnosticul precoce este greu de stabilit. După 1-3 zile survine o fază acută, cu amplificarea febrei, dispnee, stridor, hipoxie și hipotensiune ducând de obicei la exitus în 24 de ore. Ocazional, pacienții se prezintă cu boală fulminantă. Un aspect radiologic caracteristic asociat cu mediastinita hemoragică este lărgirea mediastinală simetrică.

Antraxul gastrointestinal Simptomele de antrax gastrointestinal sunt variabile și includ febră, greață și vărsături, dureri abdominale, diaree cu sânge și, uneori, ascită cu dezvoltare rapidă. Diareea este adesea masivă, ducând la hemoconcentrație și contracție severă a volumului intravascular. Aspectele majore ale antraxului orofaringian sunt febra, durerea în gât, disfagie, limfadenopatie regională dureroasă și toxemie; detresa respiratorie poate fi evidentă. Leziunile primare sunt localizate cel mai frecvent la nivelul amigdalelor.

DIAGNOSTIC DE LABORATOR *Bacillus anthracis* este prezent în număr mare în leziunile cutanate de antrax și poate fi pus în evidență prin colorație Gram, colorație cu anticorpi fluorescenți direct sau prin cultură, în cazul în care pacientul nu a fost tratat cu antibiotice. O mică proporție de pacienți prezintă bacteriemie, dar boala poate progresa spre exitus înainte ca hemoculturile să devină pozitive. Pacienții cu meningită cu *B. anthracis* au lichidul cefalorahidian hemoragic, conținând un număr mare de bacili, care pot fi evidențiați prin colorație sau cultură. Virulența culturilor suspecte de a fi cu *B. anthracis* poate fi demonstrată prin inocularea la cobai; moartea survine în 24 de ore, culturile din sângele cardiac fiind pozitive. Pacienții cu boală ușoară au număr normal de leucocite, însă pacienții cu boală diseminată prezintă în mod tipic leucocitoză cu polimorfonucleare. Pentru confirmarea diagnosticului de antrax, sunt utile testele pentru anticorpi față de *B. anthracis*. Pentru detectarea rapidă a animalelor și produselor agricole potențial contaminate se poate utiliza o metodă sensibilă și specifică prin reacția de polimerizare în lanț, destinată detectării sporilor de *B. anthracis*.

Rx TRATAMENT

Bacilii viabili dispar din leziunile de antrax cutanat în 5 ore de la inițierea tratamentului parenteral cu penicilină G. Doza recomandată la adulți este de 2 milioane unități

penicilină G la intervale de 6 ore până ce edemul dispare, ulterior continuând cu penicilină orală pentru a completa o cură de 7-10 zile. Pentru adulții cu sensibilitate la penicilină, se poate utiliza ciprofloxacin, cloramfenicol, eritromicină sau tetraciclină. Antibioticele scad edemul local și toxicitatea sistemică la pacienții cu antrax cutanat, dar nu previn formarea escarelor. Leziunile cutanate trebuie curățate și acoperite, iar bandajele trebuie decontaminate. Pentru antraxul dobândit inhalator se recomandă tratament cu doze mari de penicilină (2 milioane unități la interval de două ore); pentru antraxul gastrointestinal și pentru meningita cu *B. anthracis* se recomandă un regim similar. La pacienții cu antrax sever poate fi justificată imunizarea pasivă cu antitoxina antrax în plus față de antibioterapie, însă nu este încă disponibilă comercial o antitoxină adecvată.

PROFILAXIE Antraxul prin inhalație a fost practic eliminat în Anglia înainte de 1940 prin dezvoltarea metodelor de decontaminare a lânii și a părului de capră și îmbunătățirea condițiilor de muncă pentru cei care lucrează cu produse animale.

În Marea Britanie și Statele Unite, pentru muncitorii care lucrează în agricultură, personalul veterinar și persoanele cu risc crescut de expunere la antrax, se utilizează vaccinuri neviabile constând din componente extracelulare de *B. anthracis* neîncapsulat, precipitate pe alaun sau adsorbite pe hidroxid de aluminiu. Componenta majoră a acestor vaccinuri este AP. Vaccinurile cu *B. anthracis* viu atenuat conțin spori, sunt utilizate pentru imunizarea ierbivorelor domestice atât în țările dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare; aceste preparate sunt utilizate și pentru imunizarea oamenilor în Rusia, însă nu și în Statele Unite. Baza probabilă pentru atenuarea vaccinului original Pasteur obținut din spori constă în pierderea parțială a plasmidei care codifică tulpina antraxului în timpul incubației prelungite a culturilor de *B. anthracis* la 42°C. Baza pentru atenuarea actualului vaccin Sterne obținut din spori constă în pierderea plasmidei care codifică polipeptidul capsular.

Este necesară obținerea pentru oameni a unor vaccinuri îmbunătățite, deoarece vaccinurile actuale sunt impure și complexe chimic, determină doar o imunitate pasivă cu debut lent, asigură o protecție incompletă și determină reacții adverse semnificative. În afara cazurilor de antrax din agricultură sau industrie, posibilitatea utilizării *B. anthracis* ca agent pentru arme bacteriologice reprezintă un stimul pentru dezvoltarea unui vaccin îmbunătățit. Strategiile actuale pentru obținerea vaccinului includ purificarea antigenelor protectoare candidate, prelucrarea antigenelor protective în vaccinuri microbiene recombinate și dezvoltarea unor tulpini vii atenuate îmbunătățite de *B. anthracis*.

Carcasele animalelor care mor de antrax trebuie arse intacte în crematorii. Trebuie evitată necropsia sau tăierea animalelor infectate, deoarece sporularea *B. anthracis* apare numai în prezența oxigenului.

PROGNOSTIC Rata de mortalitate este de 10-20% pentru antraxul cutanat netratat, însă este foarte mică în cazul unui tratament cu antibiotice adecvat. În schimb, în antraxul dobândit inhalator rata de mortalitate se apropie de 100%, iar tratamentul de obicei nu are succes. Rata de mortalitate pentru antraxul gastrointestinal se apropie de 50%. Meningita, ca o complicație a antraxului, este de obicei fatală.

BIBLIOGRAFIE

ACP Task Force On Adult Immunization And Infectious Diseases Society Of America: *Guide for Adult Immunization*, 3d ed. Philadelphia, American College of Physicians, 1994, p 19

Aksaray N et al: Cutaneous anthrax. Trop Geogr Med 42:168, 1990

Centers For Disease Control And Prevention: Diphtheria epidemic¾new independent states of the former Soviet Union, 1990-1994. Morb Mort Week Rep 44(10):177, 1995

Centers For Disease Control And Prevention: Diphtheria acquired by U.S. citizens in the Russian Federation and Ukraine¾1994. Morb Mort Week Rep 44(12):237, 1995

Cohen Y et al: *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* pulmonary infection in AIDS patients. Lancet 340:114, 1992

Committee On Infectious Diseases: Diphtheria, in *Report of the Committee on Infectious Diseases*, 23d ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 1994, p 177

Coyle MB, Lipsky BA: Coryneform bacteria in infectious diseases: Clinical and laboratory aspects. Clin Microbiol Rev 3:227, 1990

Creange A et al: Diphtheritic neuropathy. Muscle Nerve 18:1460, 1995

Damade R et al: Septic arthritis due to *Corynebacterium diphtheriae*. Clin Infect Dis 16:446, 1993

Farizo KM et al: Fatal respiratory disease due to *Corynebacterium diphtheriae*: Case report and review of guidelines for management, investigation, and control. Clin Infect Dis 16:59, 1993

George S et al: An outbreak of anthrax meningoencephalitis. Trans R Soc Trop Med Hyg 88:206, 1994

Hardy IRB et al: Current situation and control strategies for resurgence of diphtheria in newly independent states of the former Soviet Union. Lancet 347:1739, 1996

Hedlund KW: Anthrax toxin: History and recent advances and perspectives. J Toxicol Toxin Rev 11:41, 1992

Hofler W: Cutaneous diphtheria. Int J Dermatol 30:845, 1991

Kain KC et al: *Arcanobacterium haemolyticum* infection: Confused with scarlet fever and diphtheria. J Emerg Med 9:33, 1991

Laforce FM: Anthrax. Clin Infect Dis 19:1009, 1994

Meselson M et al: The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. Science 266:1202, 1994

Popovic T et al: Molecular epidemiology of diphtheria in Russia, 1985-1994. J Infect Dis 174:1064, 1996

Rakhmanova AG et al: Diphtheria outbreak in St. Petersburg: Clinical characteristics of 1,860 adult patients. Scand J Infect Dis 28:37, 1996

Rozdzinski E et al: *Corynebacterium jeikeium* bacteremia at a tertiary care center. Infection 19:201, 1991

Soriano F et al: Urinary tract infection caused by *Corynebacterium* group D2: Report of 82 cases and review. Rev Infect Dis 12:1019, 1990

Tiley SM et al: Infective endocarditis due to nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae*: Report of seven cases and review. Clin Infect Dis 16:271, 1993

Turnbull PCB: Anthrax vaccines: Past, present and future. Vaccine 9:533, 1991

Wilson APR et al: Unusual non-toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* in homosexual men. Lancet 339:998, 1992

145

Anne Shuchat, Claire V. Broome

INFECȚII DETERMINATE DE *LISTERIA MONOCYTOGENES*

Listeria monocytogenes este un bacil gram-pozitiv care poate fi izolat din sol, vegetație și din multe rezervoare animale. La om, infecția cu *L. monocytogenes* apare de obicei în timpul sarcinii sau imunosupresiei datorate unor boli sau medicației. Un număr important de listerioze umane apar ca urmare a transmiterii *L. monocytogenes* prin alimente. Spre deosebire de majoritatea patogenilor transmiși prin alimente, care determină în primul rând boli gastrointestinale, *L. monocytogenes* produce sindroame invazive, cum ar fi meningita, septicemia, corioamniotita și naștere de feți morți.

ETIOLOGIE Listeria este un bacil aerob sau facultativ anaerob nesporulat, care crește bine la temperaturi cuprinse între 1°C și 45°C și prezintă mobilitate de deplasare caracteristică atunci când este cultivat la 20°C până la 25°C. Caracteristicile care ajută la deosebirea *L. monocytogenes* de alte *Listerii* includ formarea unei zone înguste de β-hemoliză pe medii cu sânge de oaie cu agar și producerea de acid din glucoză, maltoză, L-ramnoză și 2-metil-D-monoxid, dar nu și din D-xiloză. Determinarea serotipurilor de *L. monocytogenes* se bazează pe antigenul somatic (O) și antigenul flagelar (H). Majoritatea cazurilor de îmbolnăviri la om sunt produse de serotipurile

1/2a, 1/2b și 4b. Tehnicile de subtipare moleculară, incluzând electroforeza enzimatică multiloculară, tiparea fagică și analiza ADN-ului ribozomal au îmbunătățit posibilitatea diferențierii tulpinilor de *Listeria*, alăturându-se astfel eforturilor de a stabili o corelație între tulpinile izolate din mediu sau din alimente și infecțiile clinice.

PATOGENEZĂ *Listeria monocytogenes* este un patogen intracelular care, în mod caracteristic, determină boala cu predilecție la persoanele cu deficit al imunității celulare. Microorganismul este prezent în flora gastrointestinală normală a indivizilor sănătoși. Absența acidității gastrice și funcția gastrointestinală anormală pot crește riscul de apariție a bolii invazive în urma expunerii la microorganismul din tractul gastrointestinal. Invazia, multiplicarea intracelulară și diseminarea de la celulă la celulă a microorganismului par să fie mediate de proteine cum ar fi internalina, hemolizin-listeriolizina O și fosfolipaza C. Creșterea riscului de infecție cu *L. monocytogenes* la femeile gravide poate fi dată de modificările imunologice generale și locale asociate gravidității. Imunosupresia locală la nivelul interfeței materno-fetale a placentei poate facilita infecția intrauterină în urma bacteriemiei materne tranzitorii.

EPIDEMIOLOGIE Recunoscută de multă vreme ca un patogen veterinar, *L. monocytogenes* determină meningita bacilară („boala ciclică“) și naștere de pui morți la oi și la vite. Apariția listeriozei la oameni a dobândit o atenție deosebită ca urmare a cunoașterii rolului alimentelor contaminate în patogeneza listeriozei epidemice și creșterea numărului raportat de îmbolnăviri, care se asociază cu creșterea numărului de persoane imunosupresate.

Listerioza invazivă confirmată prin hemocultură sau prin cultură din lichidul cefalorahidian apare la aproximativ 4,4 indivizi dintr-un milion de persoane anual în Statele Unite sau în 1092 de cazuri estimate anual. Listerioza perinatală complică 9 din 100.000 de nașteri. O scădere a incidenței bolii de 40% în perioada 1986-1990 poate fi atribuită eforturilor energice de igienizare și reglementare din industria alimentară. Studiile din mai multe state, destinate cazurilor sporadice de listerioză sugerează că 23% din infecții sunt fatale sau duc la naștere de feți morți, deși în timpul epidemiilor de listerioză sau în primele serii descrise s-a observat o rată mai mare a fatalității. Majoritatea îmbolnăvirilor cu *L. monocytogenes* apar sporadic; oricum investigarea mai multor epidemii de listerioză din perioada anilor ’80-’90 a demonstrat că îmbolnăvirile la oameni s-au produs prin alimente contaminate provenind dintr-o sursă comună și că perioada de incubație pentru boala apărută în urma consumului de alimente contaminate poate fi de 2 până la 6 săptămâni. Cea mai mare epidemie din America de Nord, apărută în Los Angeles în 1985, a cuprins mai mult de 100 de cazuri și a dus la 48 de decese sau nașteri de feți morți. O epidemie ce a cuprins toată Franța în 1992 a implicat 279 de cazuri și a produs 63 de decese. Alimentele implicate în epidemii includ varza, laptele pasteurizat, brânzeturile, pateul și preparatele de porc, în timp ce studiile epidemiologice au inclus între factorii de risc pentru listerioza sporadică și consumul de carne de pui insuficient gătită, cârnați cruzi, brânzeturi moi și preparate culinare din magazinele alimentare. Contaminarea alimentelor cu *Listeria* este relativ frecventă. Dintre alimentele contaminate, cele care transmit cel mai posibil boala sunt cele gata preparate, contaminate cu serotipul 4b și cele cu un nivel relativ crescut de contaminare. Perioada lungă de incubație asociată cu listerioza contribuie la dificultatea de a implica anumite alimente drept cauză a epidemiilor provenind dintr-o sursă comună sau cazuri sporadice.

Deși transmiterea pe cale alimentară pare să fie cauza majoră a formelor epidemice sau sporadice de boală, o serie de cazuri de infecții neonatale cu debut tardiv sugerează că este posibilă și transmiterea nosocomială a *L. monocytogenes*. În unele cazuri de infecții nosocomiale au fost incriminate materialele și echipamentele refolosibile. Listerioza a fost raportată la veterinari și la alte persoane care vin în contact strâns cu animalele infectate.

ASPECTE CLINICE *Listerioza asociată sarcinii* poate apărea în orice trimestru, deși majoritatea infecțiilor sunt detectate în trimestrul al treilea, posibil datorită eșecului în obținerea culturilor bacteriene în cazul avorturilor și nașterii de feți morți apărute într-o perioadă de gestație mai precoce. O jumătate până la două treimi din femeile gravide cu listerioză perinatală prezintă o formă ușoară de boală caracterizată prin febră, mialgii, indispoziție și dureri de spate, uneori însoțite de diaree, durere abdominală, greață și/sau vărsături în timpul fazei de bacteriemie a bolii. Pentru diagnostic trebuie utilizate hemoculturile, deoarece izolarea organismului din culturile vaginale sau rectale nu pune diagnosticul. Transmiterea transplacentară a microorganismului este urmată de infecția intrauterină, care poate duce la corioamniotită, travaliu prematur, moartea intrauterină a fătului sau infecție cu debut precoce la nou născut. Femeile diagnosticate cu listerioză în timpul sarcinii au o evoluție clinică favorabilă în urma tratamentului antibiotic sau a nașterii. Deși este frecvent inclusă în diagnosticul diferențial al avortului recurent, infecția cu *L. monocytogenes* determină sub 2% din nașterile de feți morți.

Listerioza neonatală poate fi clasificată în aceleași categorii utilizate pentru infecțiile cu streptococi de grup B, în infecții cu debut precoce evidente din prima săptămână de viața și infecții cu debut tardiv, care apar ulterior. Sugarii pot fi simptomatici de la naștere; majoritatea sugarilor cu infecții cu debut precoce sunt simptomatici în a doua zi de la naștere. La patogeneză contribuie aspirarea lichidului amniotic infectat. Boala cu debut precoce poate include septicemie, detresă respiratorie, leziuni cutanate și sindromul de *granulomatoză septică* a sugarului, sindrom caracterizat prin abcese diseminate afectând ficatul, splina, glandele suprarenale, plămânul și alte organe. Sugarii cu infecție neonatală cu debut tardiv sunt mai susceptibili de a face meningită decât cei cu boala cu debut precoce. În timp ce boala cu debut precoce apare adesea în asociație cu complicații obstetricale, cum ar fi naștere prematură și corioamniotită, boala cu debut tardiv afectează tipic copiii născuți la termen, fără complicații la naștere. Nou-născuții pot dobândi microorganismul în timpul pasajului prin canalul de naștere; cu excepția câtorva cazuri de infecție neonatală cu debut tardiv legate de transmiterea nosocomială, patogeneza bolii cu debut tardiv nu este bine înțeleasă.

Listerioza în alt context decât sarcina apare de obicei la persoane cu condiții imunosupresive, deși boala invazivă poate apărea și la adulții imunocompetenți, în special la vârstnici. Cele mai frecvente condiții de fond, în afara sarcinii, la persoanele adulte cu listerioză sunt tratamentul cronic cu glucocorticoizi, prezența unor malignități solide sau hematologice, a diabetului zaharat, a bolilor hepatice și renale și SIDA. Deși la pacienții cu SIDA incidența listeriozei este mult mai mare decât în populația generală, listerioza este o infecție oportunistă relativ rară în boala SIDA.

Sepsisul Studii clinice recente au arătat că cea mai frecventă manifestare clinică a listeriozei printre pacienții imunocompromiși este bacteriemia fără un focar evident, în timp ce infecția SNC este a doua ca frecvență. Sepsisul listerian nu poate fi deosebit clinic de bacteriemia produsă de alte microorganisme. Pacienții sunt de obicei febrili, adesea cu un aspect deosebit de suferind și pot avea simptome prodromale incluzând mialgii, greață, vărsături și diaree. Pacienții imunocompromiși cu listerioză au posibilitatea mai mică decât alți adulți de a prezenta infecții ale SNC. Pacienții imunocompromiși au mai frecvent hemoculturi pozitive în timpul episoadelor febrile, pe când la ceilalți adulți bacteriemia tranzitorie cu *Listeria monocytogenes* poate să rămână neevidențiată.

Infecția sistemului nervos central Cea mai obișnuită prezentare a infecțiilor SNC cu *L. monocytogenes* este meningita. Meningita cu *L. monocytogenes* nu se distinge clinic de alte tipuri de meningită bacteriană, iar simptomele includ febra, cefaleea și alterarea stării de conștiență. Tipic, examinarea lichidului cefalorahidian (LCR) relevă pleocitoză, concentrații crescute de proteine și niveluri normale de glucoză, deși pot apărea și alte aspecte. Ca și în cazul altor forme de meningită bacteriană, colorația Gram poate să nu fie relevantă. Diagnosticul este stabilit atunci când *L. monocytogenes* se identifică în cultură. În ciuda numelui, infecția cu *L. monocytogenes* se asociază rareori cu monocitoză fie în LCR fie în sânge. Alte sindroame care apar în infecția SNC includ meningoencefalita, cerebrita și abcese la nivelul trunchiului cerebral și al măduvei spinării sau intracraniene. Sindromul neobișnuit al rombencefalitei include paralizii asimetrice ale nervilor cranieni, alterarea stării de conștiență, semne cerebelare și pierderea sensibilității sau motricității. Simptomele altor infecții ale SNC în afara meningitei pot include febră, ataxie, convulsii, modificări de personalitate și comă. Rigiditatea nucală se întâlnește rar în alte infecții ale SNC în afară de meningită. Culturile LCR pot fi sterile, iar hemoculturile pun de obicei diagnosticul.

Endocardita Ca majoritatea formelor de endocardită bacteriană, endocardita cu *L. monocytogenes* apare tipic la pacienții cu valve protezate sau anterior lezate. Microorganismul are predilecție pentru partea stângă a inimii. Endocardita cu *L. monocytogenes* se asociază frecvent cu embolizare sistemică.

Infecțiile focale Alte infecții focale care pot apărea în urma unei bacteriemii neidentificate includ endoftalmita, peritonita, osteomielita, abcesul visceral, infecția pleuropulmonară și colecistita. Leziunile cutanate pot apărea fără afectare sistemică și au fost raportate la veterinari și la avicultori.

Recurențele Infecția recurentă cu *L. monocytogenes* a fost raportată, dar este rară. Multe recurențe sunt datorate aceluiași subtip care a produs infecția primară, sugerând că recurențele apar fie ca urmare a unui tratament insuficient al focarului infecției primare, fie prin expunerea repetată la o sursă contaminată continuu.

Boala gastrointestinală Investigațiile recente ale gastroenteritelor din epidemiile apărute dintr-o sursă comună sugerează că *L. monocytogenes* poate determina un sindrom diareic acut la persoanele la care nu există condiții de compromitere a imunității. Importanța *L. monocytogenes* în boala diareică sporadică este neclară. Deși microorganismul nu este identificat în culturile de rutină din specimenele de scaun, studiile ce folosesc medii îmbogățite selectiv pentru evaluarea specimenelor consecutive de la pacienții spitalizați cu diaree acută, sugerează că *L. monocytogenes* nu este o cauză majoră de diaree sporadică.

DIAGNOSTIC Diagnosticul de listerioză se stabilește prin cultivarea microorganismul din medii de obicei sterile, cum ar fi sângele, LCR sau lichidul amniotic. Microorganismul crește rapid în mai puțin de 36 de ore pe medii de cultură obișnuite, însă există asemănări morfologice între *Listeria*, difteroizi și streptococi, astfel încât pentru identificarea speciei sunt necesare teste biochimice. Testele serologice cu antigene celulare totale nu sunt utile în diagnosticul listeriozei, deoarece expunerea la acest microorganism (și astfel prezența anticorpilor) poate fi frecventă și deoarece persoanele infectate pot să nu producă anticorpi în urma infecției. Tehnicile pentru detectarea anticorpilor antilisteriolizină O au fost aplicate în investigațiile epidermiologice și, retrospectiv, în diagnosticul infecțiilor SNC cu culturi negative. Culturile din regiunile nesterile, cum ar fi probele vaginale sau rectale, nu sunt utile pentru diagnostic deoarece aproximativ 5% din persoanele sănătoase pot fi purtătoare ale acestui microorganism în aceste zone.

Diagnosticul diferențial în cazul prematurității, avortului spontan, nașterii de feți morți include bolile infecțioase, cum ar fi infecția cu streptococ de grup B, sifilisul congenital și toxoplasmoza; agenții patogeni de tipul streptococilor grup B și *Escherichia coli* sunt cauze mai frecvente de meningită și sepsis în perioada neonatală decât *L. monocytogenes*. Deoarece *L. monocytogenes* nu este sensibilă la cefalosporine, acești agenți nu trebuie utilizați ca medicament unic în tratamentul empiric al sepsisului neonatal și meningitei. Infecția listeriană trebuie luată în considerare întotdeauna în diagnosticul diferențial al meningitei la persoanele imunocompromise, în special la persoanele cu transplant și la cei care au primit tratament cu glucocorticoizi, precum și la pacienții cu malignități hematologice sau infecție cu HIV. La persoanele sănătoase, meningita este mult mai frecvent produsă de *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, sau patogeni virali, alții decât de *L. monocytogenes*.

Rx TRATAMENT

Tratamentul de elecție în listerioză este penicilina sau ampicilina în administrare intravenoasă, frecvent în combinație cu aminoglicozide, pentru acțiunea lor sinergică. La pacienții cu alergie la penicilină s-a utilizat cu succes trimetoprim-sulfametoxazol, care are acțiune bactericidă față de *L. monocytogenes*. *L. monocytogenes* este sensibilă in vitro la penicilina G, ampicilină, eritromicină, trimetoprim-sulfametoxazol, cloramfenicol, rifampicină, tetracicline, aminoglicozide și imipenem. Totuși, cloramfenicolul și rifampicina pot antagoniza efectul bactericid al penicilinei. Cefalosporinele nu sunt recomandate.

Nu au fost făcute studii controlate asupra dozelor și duratei. Pentru adulții cu listerioză (în afara gravidelor) tratamentul de elecție este fie ampicilina (12 g intravenos, zilnic, în șase prize), fie penicilina G (15-20 milioane unități intravenos, zilnic, în șase prize); pentru pacienții imunosupresați cu meningită, unii experți asociază gentamicina (1,3 mg/kg intravenos la 8 ore), pentru acțiunea ei sinergică. Pacienții cu alergie la penicilină pot fi tratați cu trimetoprim-sulfametoxazol, (15/75 mg/kg pe zi intravenos, în trei doze egale la 8 ore). Pentru tratamentul meningitei la un pacient imunocompetent pot fi necesare după defervescență 2-3 săptămâni de antibioterapie. Meningita, bacteriemia, endocardita și listerioza nonmeningitică la pacienții imunocompromiși vor fi tratate o perioadă mai lungă, probabil între 4 și 6 săptămâni. Listerioza neonatală poate fi tratată pe o durată de 2 săptămâni cu ampicilină. Sugarii cu greutate < 2.000 g vor primi 100 mg/kg, zilnic, în două prize egale, în cursul primei săptămâni de viață și 150 mg/kg, zilnic, în cursul celei de a doua săptămâni. Sugarii cu greutate ≥ 2.000 g, vor primi 150 mg/kg, zilnic, în trei prize egale în cursul primei săptămâni de viață și 200 mg/kg, zilnic, în cursul celei de a doua săptămâni. Adăugarea unui antibiotic aminoglicozidic trebuie luată în considerare în infecția neonatală (gentamicină, 5 mg/kg, zilnic, în două prize în cursul primei săptămâni de viață și 7,5 mg/kg, zilnic, în trei prize în cursul celei de a doua săptămâni). Pentru listerioza gravidelor se recomandă 2 săptămâni de tratament cu ampicilină (4-6 g zilnic, în patru prize). În cursul ultimei luni de sarcină, femeile bolnave care au alergie severă la penicilină, pot fi tratate cu eritromicină.

PROGNOSTIC Tratamentul bacteriemiei materne în timpul sarcinii poate preveni infecția neonatală. Tratamentul antibiotic al nou-născutului poate limita sechelele, deși boala larg diseminată, caracteristică pentru granulomatoza septică a sugarului este deseori fatală, indiferent de tratament. Rata de mortalitate este mai mare în cazul bolii cu debut precoce decât în boala cu debut tardiv, iar persoanele imunocompromise au un prognostic mai grav decât persoanele fără alte boli în afara listeriozei.

PROFILAXIE *L. monocytogenes* este izolată frecvent din alimente. Administrația Medicamentelor și Alimentelor din Statele Unite, Departamentul Agriculturii din SUA și

Tabelul 145-1

Recomandări dietetice pentru prevenirea listeriozei transmise prin alimente
Recomandări pentru toate persoanele 1. Pregătirea corespunzătoare a cărnii din surse animale, cum ar fi vită, porc sau pui. 2. Spălarea temeinică a vegetalelor crude înainte de consumare. 3. Păstrarea cărnii nepreparate separat de vegetale sau de alimente preparate. 4. Evitarea consumării laptelui crud (nepasteurizat) sau a alimentelor produse din lapte crud. 5. Spălarea mâinilor, a cuțitelor și a fundurilor de lemn după manipularea alimentelor nepreparate.
Recomandări adiționale pentru persoanele cu risc crescut * • Evitarea brânzeturilor moi, cum ar fi Mexican-style, feta, Brie, Camembert și brânzeturile blue-veined. Nu este necesară evitarea brânzeturilor tari, a brânzei topite, a brânzei de țară sau a iaurtului. • Alimentele rămase și alimentele gata preparate, cum ar fi „hot dogs", trebuie reîncălzite până la fierbere înainte de a fi consumate. • Deși riscul listeriozei asociat cu consumul alimentelor din raioanele de preparate culinare este relativ mic, femeile gravide și persoanele imunosupresate pot alege între evitarea acestor alimente sau reîncălzirea temeinică înainte de consum.

* Persoane imunocompromise datorită unei boli sau medicamentelor și femei gravide.

producătorii urmăresc activ metodele de reducere a contaminării cu *L. monocytogenes* a alimentelor ce au fost supuse procesării listericide. Profilaxia listeriozei necesită sfătuirea persoanelor cu risc crescut de boală în legătură cu dieta (tabelul 145-1). Nu este necesară profilaxia contacților cu bolnavii de listerioză. Clinicienii sunt încurajați să raporteze cazurile de listerioză către departamentele locale sau de stat pentru facilitarea recunoașterii precoce a epidemiilor de listerioză și prevenirea cazurilor următoare.

BIBLIOGRAFIE

Berche P et al: Detection of anti-listeriolysin O for serodiagnosis of human listeriosis. Lancet 335:624, 1990

Cherubin CE et al: Epidemiologic spectrum and current treatment of listeriosis. Rev Infect Dis 13:1108, 1991

Nieman RE, Lorber B: Listeriosis in adults: A changing pattern. Report of eight cases and review of the literature, 1968-1978. Rev Infect Dis 2:207, 1980

Pinner RW et al: Role of foods in sporadic listeriosis: II. Microbiologic and epidemiologic investigation. JAMA 267:2046, 1992

Portnoy DA et al: Molecular determinants of *Listeria monocytogenes* pathogenesis. Infect Immun 60:1263, 1992

Riedo FX et al: A point-source foodborne listeriosis outbreak: Documented incubation period and possible mild illness. J Infect Dis 170:693, 1994

Schlech WF et al: Epidemic listeriosis–evidence for transmission by food. N Engl J Med 308:203, 1983

Schuchat A et al: Role of foods in sporadic listeriosis: I. Case-control study of dietary risk factors. JAMA 267:2041, 1992

Schuchat A et al: Epidemiology of human listeriosis. Clin Microbiol Rev 4:169, 1991

Seeliger HPR: *Listeriosis*. Basel, Karger, 1961

Skogberg K et al: Clinical presentation and outcome of listeriosis in patients with and without immunosuppressive therapy. Clin Infect Dis 14:815, 1992

Southwick FS, Purich DL: Intracellular pathogenesis of listeriosis. N Engl J Med 334:770, 1996

Swaminathan B et al: *Listeria*, in *Manual of Clinical Microbiology*, PR Murray et al (eds). Washington, DC, ASM Press, 1995, p 341

Tappero JW et al: Reduction in the incidence of human listeriosis in the United States ¾effectiveness of prevention efforts? JAMA 273:1118, 1995

146 TETANOSUL

Elias Abrutyn

DEFINIȚIE Tetanosul este o boală neurologică ce se caracterizează prin tonus muscular crescut și spasme cauzate de tetanospasmină, o proteină toxică puternică elaborată de *Clostridium tetani*. Tetanosul apare în câteva forme clinice incluzând boala generalizată, neonatală și localizată.

AGENTUL PATOGEN *C. tetani* este un bacil anaerob gram pozitiv, mobil, având la capăt un spor oval, incolor, care îi conferă un aspect de rachetă de tenis sau băț de tobă. Este distribuit ubicuitar în sol, în mediul înconjurător, în fecalele animale și, ocazional, în fecalele umane. În anumite condiții de mediu, sporii pot supraviețui câțiva ani și sunt rezistenți la diferiți dezinfectanți și la fierbere timp de 20 minute. Formele vegetative sunt însă ușor inactivate și sunt sensibile la diferite antibiotice (metronidazol, penicilină și altele).

Tetanospasmina se formează în celulele vegetative sub control plasmidic. Este alcătuită dintr-un singur lanț polipeptidic. Prin autoliză, toxina cu lanț unic este eliberată și scindată pentru a forma un heterodimer constând dintr-un lanț greu (100 kDa), care mediază legarea de receptorii celulei nervoase și pătrunderea microorganismului în aceste celule, și un lanț ușor (50 kDa), care acționează prin blocarea eliberării de neurotransmițători. Structurile aminoacizilor celor mai puternice 2 toxine cunoscute, toxina botulinică și toxina tetanică, sunt parțial omoloage.

EPIDEMIOLOGIE Tetanosul apare sporadic și afectează aproape întotdeauna persoane neimunizate ori parțial imunizate sau persoane cu imunizare completă la care nu s-a menținut o imunizare adecvată prin doze de vaccin. Deși este o boală care poate fi prevenită în totalitate prin imunizare, numărul de cazuri în lume este mare. Boala este frecventă în zonele în care se cultivă solul, în regiunile rurale, în condiții de climat cald, în timpul lunilor de vară și apare mai frecvent la bărbați. În țările fără un program general de imunizare, predomină tetanosul neonatal și tetanosul la tineri; s-a estimat că, în întreaga lume, 515.000 de nou născuți au decedat din cauza tetanosului în 1993. În Statele Unite și în alte țări cu programe de imunizare ce s-au dovedit eficiente, tetanosul neonatal apare rar și boala afectează alte grupe de vârstă și grupuri de persoane inadecvat imunizate, cum ar fi persoanele de culoare. Sunt afectate în mod special persoanele vârstnice. Doar 27% din persoanele ≥ 70 ani au un nivel protector de anticorpi față de *C. tetani*, în timp ce 88% din copii între 6-11 ani sunt protejați. În total, mai puțin de 60% din cazurile de tetanos au fost raportate anual între 1991-1994 la Centrul de Control și Profilaxie al Bolilor; 95% din cazuri au implicat persoane ≤ 20 ani și 53% persoane ≥ 70 ani. Numărul îmbolnăvirilor este totuși mai mare, deoarece raportarea este incompletă.

În Statele Unite, majoritatea cazurilor de tetanos apar după o leziune acută, cum ar fi plagă înțepată, dilacerare sau abraziune. Tetanosul este adesea dobândit în timpul activităților de interior, alteori în timpul cultivării pământului sau a grădinăritului sau în alte activități din spații deschise. Leziunea poate fi majoră, dar de cele mai multe ori este banală, astfel încât nu se solicită ajutor medical; în câteva situații nu poate fi identificată nici o leziune. Boala poate complica afecțiunile cronice cum ar fi ulcerele cutanate, abcesele și gangrena. Tetanosul este de asemenea asociat cu arsuri, degerături, infecții otice, intervenții chirurgicale, avort, naștere și abuzul de droguri, având aspectul de „piele de culoarea macului". La unii pacienți poarta de intrare nu poate fi identificată.

PATOGENEZĂ Contaminarea rănilor cu spori de *C. tetani* este probabil frecventă. Totuși, germinarea și toxinogeneza apar numai în rănile cu potențial oxido-reducător scăzut, cum ar fi cele cu țesut devitalizat, cu corpi străini sau infecție

acută. *Clostridium tetani* nu produce singur inflamație, iar poarta de intrare are un aspect benign dacă nu se suprapune o infecție cu alte microorganisme.

Toxina eliberată la nivelul plăgii se leagă de terminațiile neuronului motor periferic, pătrunde în axon și este transportată către corpul celulei nervoase în trunchiul cerebral și măduva spinării prin transport intraneuronal retrograd. Toxina străbate apoi sinapsa ajungând la terminațiile presinaptice, unde blochează eliberarea neurotransmițătorilor inhibitori de glicină și a acidului gama-aminobutiric (GABA). Blocarea eliberării de neurotransmițători de către tetanospasmină, o metalprotează cu zinc, presupune clivajul unei (unor) proteine critice pentru funcția adecvată a aparatului vezicular sinaptic ce eliberează neurotransmițătorii. Prin scăderea inhibiției, rata de descărcare a neuronului motor alfa crește, producând rigiditate. Datorită diminuării reflexelor, care limitează transmiterea polisinaptică a impulsurilor (o activitate glicinergică), agoniștii și antagoniștii sunt mai degrabă reînnoiți decât inhibați, astfel producându-se spasme. Pierderea inhibiției poate afecta de asemenea neuronii simpatici preganglionari din coarnele laterale ale măduvei spinării, determinând hiperactivitate simpatică și niveluri crescute de catecolamine circulante. Tetanospasmina, ca și toxina botulinică, poate bloca de asemenea eliberarea de neurotransmițători la joncțiunea neuromusculară, producând slăbiciune musculară sau paralizie; pentru recuperare este necesară apariția altor terminații nervoase.

În tetanosul localizat sunt implicați numai nervii care deservesc mușchii afectați. Tetanosul generalizat apare atunci când toxina eliberată la nivelul plăgii pătrunde în circulația sanguină și limfatică și este diseminată la alte terminații nervoase; bariera hematoencefalică blochează pătrunderea directă în sistemul nervos central. Presupunând că timpul de transport intraneuronal este egal pentru toți nervii, nervii scurți sunt afectați înaintea celor lungi; acest lucru explică afectarea succesivă a nervilor capului, trunchiului și extremităților în tetanosul generalizat.

MANIFESTĂRI CLINICE Tetanosul generalizat, forma cea mai obișnuită de boală, este caracterizat prin tonus muscular crescut și spasme generalizate. Timpul mediu de apariție a simptomelor este de 7 zile de la accident; 15% din cazuri apar după 3 zile, iar 10% după 14 zile.

În mod caracteristic, pacientul observă inițial creșterea tonusului mușchilor maseteri (trismus sau imposibilitatea de a deschide gura). Concomitent sau curând după aceea apar disfagia ori contractura sau durerea la nivelul musculaturii gâtului, umerilor, spatelui. Apoi sunt implicați și ceilalți mușchi, producând abdomen rigid și contractura musculaturii proximale a membrelor; mâinile și picioarele sunt relativ cruțate. Contractura susținută a mușchilor faciali produce o grimasă sau un aspect de râs silit (risus sardonicus), iar contractura musculaturii spatelui produce arcuirea acestuia (opistotonus). Unii pacienți dezvoltă spasme musculare paroxistice, violente, dureroase, generalizate, care pot produce cianoză și pot afecta ventilația. Aceste crize se repetă și pot fi spontane sau provocate de o stimulare minimă. În timpul spasmelor generalizate, un pericol permanent este reducerea ventilației, apneea sau laringospasmul. Evoluția bolii poate fi ușoară (rigiditate musculară și spasme puține sau fără spasme), moderată (trismus, disfagie, rigiditate și spasme) sau severă (paroxisme frecvente, explozive). Pacientul poate fi febril sau afebril; conștiența rămâne păstrată. Reflexele tendinoase profunde pot fi crescute. Disfagia sau ileusul pot împiedica alimentația orală.

Disfuncția sistemului autonom complică de obicei cazurile severe și se caracterizează prin hipertensiune labilă sau susținută, tahicardie, aritmii, hiperpirexie, transpirații profuze, vasoconstricție periferică și creșterea nivelurilor catecolaminelor plasmatice sau urinare. Pot apărea, de asemenea, perioade de bradicardie și hipotensiune. Poate apărea stop cardiac subit, însă baza producerii acestuia este necunoscută.

Alte complicații includ pneumonia, fracturile, rupturile musculare, tromboflebite venoase profunde, embolia pulmonară, ulcerul de decubit și rabdomioliza.

Tetanosul neonatal este de obicei generalizat, iar în cazurile netratate este frecvent fatal. Apare la copiii născuți din mame cu o imunizare inadecvată, de obicei după manevrarea nesterilă a plăgii ombilicale. În general, debutul apare în primele două săptămâni de viață. Dificultatea în alimentare, rigiditatea și spasmele sunt manifestări obișnuite ale tetanosului neonatal.

Tetanosul localizat este o formă neobișnuită în care manifestările sunt restrânse la mușchii aflați în apropierea plăgii. Prognosticul este excelent.

Tetanosul cefalic este o formă rară de tetanos localizat, care apare după plăgi în regiunea cefalică sau infecții otice. E însoțit de trismus și disfuncția unuia sau mai multor nervi cranieni, de obicei a nervului facial. Perioada de incubație este de câteva zile, iar mortalitatea este crescută.

DIAGNOSTIC Diagnosticul de tetanos se stabilește în totalitate pe baza datelor clinice. În cazul în care o anamneză sigură indică completarea seriei primare de vaccinare și efectuarea revaccinărilor adecvate, diagnosticul de tetanos este puțin probabil. Trebuie efectuate culturi din plăgi în cazurile în care se suspectează boala. Totuși, *C. tetani* poate fi izolat din rănile unor pacienți fără tetanos și deseori microorganismul nu poate fi izolat din rănile celor cu tetanos. Numărul de leucocite poate fi crescut. LCR la examinare este normal. Electromiograma poate arăta descărcări continue ale unității motorii și scurtarea sau absența unui interval de repaus care se observă normal după un potențial de acțiune. Pe electrocardiogramă se pot observa și modificări nespecifice. Nivelurile enzimelor musculare pot fi crescute. Nivelurile serice de antitoxină de 0,01 unități/ml sau mai mari sunt considerate protectoare, iar apariția tetanosului în aceste condiții este puțin probabilă, deși au fost raportate cazuri în care boala a evoluat în ciuda existenței unor niveluri protectoare de antitoxină.

Diagnosticul diferențial are în vedere condițiile locale care pot produce trismus, cum ar fi abcesul alveolar, intoxicația cu stricnină, tetania hipocalcemică și reacții medicamentoase distonice (de ex. la fenotiazine și metoclopramid). Alte stări care pot fi uneori confundate cu tetanosul includ meningita/encefalita, rabia și un proces intraabdominal acut (datorită contracturii abdominale). Tonusul mult crescut la nivelul musculaturii centrale (față, gât, torace, spate și abdomen) și crizele supraadăugate de spasm generalizat cu cruțarea relativă a mâinilor și picioarelor sunt sugestive pentru tetanos.

Rx TRATAMENT

Măsuri generale Scopurile tratamentului sunt eliminarea sursei de toxină, neutralizarea toxinei nelegate, prevenirea spasmelor musculare și susținerea în special respiratorie, până la vindecare. Pacienții vor fi internați în saloane liniștite din unitățile de terapie intensivă, unde se poate menține continuu observarea și monitorizarea cardiorespiratorie, dar în care stimularea este diminuată. Protecția căilor respiratorii este vitală. Rănile vor fi explorate, curățate cu atenție și atent debridate.

Tratament antibiotic Deși cu valoare nedovedită, tratamentul antibiotic se administrează pentru eradicarea celulelor vegetative, care sunt sursa de toxină. Se recomandă administrarea de penicilină (10 până la 12 milioane unități intravenos, zilnic, timp de 10 zile), dar metronidazolul (500 mg la 6 ore sau 1 g la 12 ore) este preferat de unii specialiști datorită unei foarte bune activități antimicrobiene, a unei rate de supraviețuire mai mari după metronidazol decât după penicilină (conform unui studiu nerandomizat) și datorită absenței activității anti GABA, observată la penicilină. La pacienții

cu alergie la penicilină se pot administra, de asemenea, clindamicină și eritromicină. Pentru infecțiile active produse de alte microorganisme trebuie administrat tratament specific.

Antitoxina Administrată pentru a neutraliza toxina circulantă și toxina nelegată din plagă, antitoxina este eficientă în scăderea mortalității; toxina care este deja legată în țesutul neural nu este influențată. Preparatul de elecție este globulina imună tetanică (umană) (GIT) și trebuie administrat prompt. Doza este de 3000 până la 6000 unități, intramuscular, de obicei în doze divizate, deoarece volumul este mare. Doza optimă nu este însă cunoscută, iar rezultatele dintr-un studiu au indicat că dozele de 500 unități au aceeași eficiență ca dozele mai mari. Introducerea intravenoasă de imunoglobulină poate constitui o alternativă la administrarea GIT. Administrarea antitoxinei înainte de explorarea plăgii ar putea fi mai indicată; valoarea injectării unei doze proximal de plagă sau a infiltrării plăgii este neclară. Nu sunt necesare doze adiționale deoarece timpul de înjumătățire al antitoxinei este lung. Anticorpii nu străbat bariera hematoencefalică. Administrarea intratecală trebuie considerată experimentală. Este de asemenea disponibilă antitoxina tetanică ecvină (TAT). Este mai ieftină decât antitoxina umană, dar timpul de înjumătățire este mai scurt, iar hipersensibilitatea și boala serului sunt complicații frecvente. Se administrează doze de peste 100.000 unități, o parte intramuscular și o parte intravenos, însă pot fi suficiente doze de 10.000 unități.

Controlul spasmelor musculare Pentru tratamentul spasmelor musculare, care sunt dureroase și pot pune în pericol ventilația prin producerea laringospasmului sau prin contracția susținută a musculaturii ventilatorii, s-au utilizat mai mulți agenți, singuri sau în combinație. Tratamentul ideal constă în abolirea activității spasmodice fără a cauza sedare excesivă și hipoventilație. Diazepamul, o benzodiazepină și un agonist GABA, este larg utilizat. Doza se titrează și pot fi necesare doze mari (250 mg/zi sau mai mult). Alte opțiuni sunt lorazepamul, cu durată de acțiune mai mare și midazolamul care, datorită timpului de înjumătățire scurt, necesită administrarea în perfuzie intravenoasă continuă. Se utilizează de asemenea barbituricele și clorpromazina, considerate ca agenți de linia a doua. Pentru tratamentul spasmelor severe, care nu răspund la medicație sau al spasmelor care amenință ventilația poate fi necesară folosirea paraliziei terapeutice cu blocanți neuromusculari ce nu produc depolarizare și cu ventilație mecanică. Oricum, a fost descrisă paralizia prelungită după întreruperea tratamentului cu acești agenți și trebuie făcută o apreciere zilnică între beneficiul administrării acestor medicamente în tratamentul paraliziei prelungite și posibilitatea de apariție a complicațiilor. Dantrolenul și baclofenul sunt investigați ca tratament de reducere a perioadei de paralizie terapeutică.

Asistarea respiratorie În hipoventilația produsă prin sedarea excesivă sau prin laringospasm sau pentru prevenirea aspirației la pacienții cu trismus, incoordonarea deglutiției sau disfagie, poate fi necesară intubația sau traheostomia, cu sau fără ventilație mecanică. Cazurile care necesită această îngrijire trebuie anticipate, iar procedurile se vor face precoce și electiv.

Disfuncția sistemului vegetativ Nu s-a stabilit un tratament optim pentru supraactivitatea simpaticului. Au fost luați în considerare agenți ca labetalolul (agent blocat alfa- și beta-adrenergic care este recomandat de unii experți, însă au fost raportate cazuri de moarte subită), esmololul în perfuzie continuă (un beta-blocant al cărui timp de înjumătățire scurt poate fi avantajos în cazul apariției hipertensiunii severe, din cauză că nu are activitate blocantă alfa-adrenergică), clonidina (un agent antiadrenergic cu acțiune centrală) și sulfatul de morfină. Se mai utilizează sulfatul de magneziu parenteral și anestezia spinală continuă și anestezia epidurală, însă sunt mai dificil de administrat și monitorizat. Eficacitatea relativă a acestor modalități urmează să fie determinată. Hipotensiunea și bradicardia pot necesita expansiune volumică, folosirea medicamentelor vasoconstrictoare sau antiaritmice, sau montare de peacemaker.

Vaccinarea Pacienții ce s-au refăcut după tetanos vor fi imunizați activ (vezi mai departe), deoarece imunitatea nu este indusă de dozele mici de toxină producătoare de boală.

Măsuri adiționale Aceste măsuri includ hidratarea, pentru a controla pierderile insensibile sau alte pierderi de lichide care pot fi mari; asigurarea unui aport nutrițional crescut, care poate fi administrat enteral sau parenteral; fizioterapie pentru prevenirea contracturilor și administrarea de heparină sau alte anticoagulante pentru prevenirea emboliilor pulmonare. Trebuie monitorizate intestinul, vezica urinară și funcția renală. Trebuie prevenite sângerările gastrointestinale și ulcerele de decubit, iar infecțiile intercurente trebuie tratate.

PROFILAXIE **Imunizarea activă** Trebuie vaccinați toți adulții neimunizați sau parțial imunizați, precum și cei convalescenți după tetanos. Pentru adulți, seria primară constă în trei doze: prima și a doua doză se administrează la 4 până la 8 săptămâni distanță, iar a treia doză se administrează la 6 până la 12 luni după a doua doză. Revaccinările sunt necesare la fiecare 10 ani și pot fi administrate la vârstele din mijlocul decadei, 35, 45 ș.a.m.d. Pentru persoanele cu vârstă peste 7 ani se preferă administrarea combinată a anatoxinei tetanică cu cea difterică adsorbite (pentru uzul adulților) (Td), decât anatoxină tetanică cu un singur antigen.

Îngrijirea plăgii Îngrijirea adecvată a plăgii impune luarea în considerare a necesității de (1) imunizare pasivă cu GIT și (2) imunizare activă prin vaccinare, preferabil cu Td după vârsta de 7 ani. Pentru rănile mici, curate, Td se administrează la persoanele care au (1) istoric necunoscut de imunizare tetanică, (2) au primit mai puțin de trei doze de anatoxină tetanică adsorbită, (3) au primit trei sau mai multe doze de vaccin adsorbit, însă au trecut peste 10 ani de la ultima doză și (4) au primit trei doze de vaccin fluid (neadsorbit). Pentru plăgile contaminate sau severe recomandările sunt identice, cu excepția faptului că vaccinul trebuie administrat celor care au primit trei sau mai multe doze de anatoxină tetanică adsorbită, dacă au trecut mai mult de 5 ani de la ultima doză. Imunizarea pasivă cu GIT nu este recomandată pentru rănile mici, curate, însă se administrează pentru toate tipurile de răni dacă istoricul vaccinărilor pacientului indică imunizare incertă sau parțială. Doza de GIT pentru imunizarea pasivă în cazul rănilor de severitate medie este de 250 unități intramuscular, care produce un nivel seric protector de anticorpi pentru cel puțin 4 până al 6 săptămâni; doza de antitoxină ecvină (TAT) este de 3000 până la 6000 unități. Vaccinul și antitoxina tetanică trebuie administrate în locuri separate, folosind seringi separate.

Tetanosul neonatal Eforturile de profilaxie includ vaccinarea mamei chiar în timpul sarcinii, măsuri pentru creșterea numărului de nașteri în spital și instruirea personalului nonmedical care asistă la naștere.

PROGNOSTIC Aplicarea metodelor de susținere respiratorie a îmbunătățit simțitor prognosticul în tetanos; în unitățile cu experiență în abordarea acestor cazuri, ratele de mortalitate raportate sunt sub 10%. În Statele Unite, s-au raportat 11 decese prin tetanos în 1990, 11 în 1991 și 9 în 1992. Prognosticul este nefavorabil în tetanosul neonatal și la vârstnici, precum și la cei cu perioadă scurtă de incubație, un interval scurt de la debutul simptomelor până la internare sau o perioadă scurtă de la debutul simptomelor până la apariția primului spasm (perioada de debut).

Evoluția tetanosului se extinde peste 4 până la 6 săptămâni, iar pacienții pot necesita în această perioadă asistare ventilatorie timp de 3 săptămâni. Tonusul crescut și spasme minore pot persista câteva luni, însă de obicei recuperarea este completă.

BIBLIOGRAFIE

ABRUTYN E, BERLIN JA: Intrathecal therapy of tetanus: A meta-analysis. JAMA 266:2262, 1991

AHMADSYAH I, SALIM A: Treatment of tetanus: An open study to compare the efficacy of procaine penicillin and metronidazole. BMJ 291:648, 1985

BAGETTA G, NISTICO B: Tetanus toxin as a neurobiological tool to study mechanisms of neuronal cell death in the mammalian brain. Pharmacol Ther 62:29, 1994

BLECK TP: *Clostridium tetani*, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, vol 2, 4th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1995

CENTERS FOR DISEASE CONTROL: Diphtheria, tetanus, and pertussis: Recommendations for vaccine use and other preventive measures. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee. Morb Mort Week Rep 40(RR-10):1, 1991

CRONE NE, REDER AT: Severe tetanus in immunized patients with high anti-tetanus titers. Neurology 42:761, 1992

GERGEN PJ et al: A population-based serologic survey of immunity to tetanus in the United States. N Engl J Med 332:761, 1995

LEE DC, LEDERMAN HM: Anti-tetanus toxoid antibodies in intravenous gamma globulin: An alternative to tetanus immune globulin. J Infect Dis 166:642, 1992

SANFORD JP: Tetanus ¾forgotten but not gone. N Engl J Med 332:812, 1995

SCHIAVO G et al: Intracellular targets and metalloprotease activity of tetanus and botulinum neurotoxins. Curr Top Microbiol Immunol 195:257, 1995

WASSILAK SGF et al: Tetanus toxoid, in *Vaccines*, 2d ed, SA Plotkin and EA Mortimer Jr (eds). Philadelphia, Saunders, 1994

WESLEY AG, PATHER M: Tetanus in children: An 11-year review. Ann Trop Paediatr 7:32, 1987

YEN JM et al: Role of quinine in the high mortality of intramuscular injection tetanus. Lancet 344:786, 1994

147 BOTULISMUL

Elias Abrutyn

DEFINIȚIE Botulismul este o boală paralitică ce debutează prin afectarea nervilor cranieni și progresează caudal cuprinzând membrele. Boala se datorează unor neurotoxine proteice puternice elaborate de *Clostridium botulinum*. Cazurile se pot clasifica în (1) *botulism alimentar*, prin ingestia toxinei preformate în alimentele contaminate cu *C. botulinum*, (2) *botulismul rănilor*, prin toxina produsă în rănile contaminate cu *C. botulinum*, (3) *botulismul sugarilor*, prin ingestia de spori și producția toxinei în intestinul sugarului sau (4) *tipul nedeterminat* la copiii mai mari și la adulți, cu mecanism de producere a bolii asemănător celui din botulismul sugarilor.

AGENTUL ETIOLOGIC *C. botulinum*, un grup heterogen de microorganisme gram-pozitive anaerobe care formează spori subterminali, se întâlnește în sol și în mediul marin pe tot globul și elaborează cea mai puternică toxină bacteriană cunoscută. Pe baza specificității antigenelor toxinelor elaborate, se disting mai multe tipuri, denumite de la A până la G; a fost descris un sistem de clasificare bazat pe caracteristicile fiziologice. Și tulpini rare din alte specii clostridiene – *C. butyricum* și *C. baratii* – s-a observat că produc toxină. Tulpinile de *C. botulinum* care posedă activitate proteolitică pot digera alimentele dându-le un aspect alterat, dar tipurile nonproteolitice nu modifică aspectul alimentelor.

Au fost descrise opt tipuri distincte de toxine (A, B, C_1, C_2, D, E, F și G). Toate sunt neurotoxine, cu excepția tipului C_2, care este o citotoxină cu semnificație clinică necunoscută. Neurotoxina botulinică, ingerată sau produsă în intestin ori în plagă, pătrunde în circulație și este transportată către terminațiile nervoase colinergice periferice, incluzând joncțiunea neuromusculară, terminațiile nervoase parasimpatice postganglionare și ganglionii periferici. Sistemul nervos central nu este afectat. Neurotoxina activă (150 kDa) este compusă dintr-un lanț ușor (50 kDa) și un lanț greu (100 kDa). Etapele implicate în activitatea neurotoxinei includ (1) legarea specifică de celulele nervoase presinaptice la joncțiunea neuromotorie, (2) internalizarea toxinei în interiorul celulei nervoase, în vezicule a căror natură nu se cunoaște, (3) translocarea toxinei în citosol și (4) proteoliza componentelor aparatului de neuroexocitoză de către toxină (o endopeptidază ce conține zinc), astfel încât se scurtează timpul de eliberare a neurotransmițătorului acetilcolină. Vindecarea apare după apariția unor terminații nervoase noi.

Toxina poate fi inactivată de expunerea la temperatura de 100°C timp de 10 minute, ca în procedeele casnice obișnuite de preparare a alimentelor. În tractul gastrointestinal, toxina formează cu proteinele ce nu au acțiune toxică, un complex rezistent la degradare. Sporii, în schimb, sunt foarte rezistenți la căldură, necesitând pentru inactivare expunere la 120°C, ca în sterilizarea cu aburi sau în oalele cu presiune.

Toxinele de tip A, B, E și – rar – F produc boala la om; tipul G (numit acum *C. argentinense*) a fost asociat cu moartea subită, dar fără boală neuroparalitică, la câțiva pacienți din Elveția, iar tipurile C și D produc boala la animale.

EPIDEMIOLOGIE Botulismul uman apare pe tot globul. În Statele Unite, distribuția geografică a cazurilor după tipul de toxină se suprapune peste distribuția tipurilor de microorganisme găsite în mediu. Tipul A predomină în vestul regiunii Rocky Mountains; tipul B este general distribuit, dar este mai frecvent în est; tipul E este găsit în nord-vestul Pacificului, Alaska și regiunea Marilor Lacuri. În Statele Unite, botulismul alimentar se asociază în primul rând cu conservele preparate în casă, în special din legume, fructe și condimente, și mai rar cu carnea sau cu peștele. Epidemiile cu tipul E se asociază frecvent cu produse din pește. Produsele din comerț produc ocazional epidemii, însă unele din acestea se datorează manevrării neadecvate după cumpărare. Unele epidemii din restaurante, școli și locuințe private s-au dovedit a fi produse de surse neobișnuite (plăcinte gata preparate, carne de vită fiartă, carne de curcan, sote de ceapă, cartofi copți și mujdei de usturoi). Botulismul alimentar poate apărea când (1) un aliment ce urmează a fi conservat este contaminat cu spori, (2) conservarea nu inactivează sporii, dar distruge alte bacterii de putrefacție care ar putea inhiba creșterea *C. botulinum* și, de asemenea, asigură condiții de anaerobioză la un pH și o temperatură care permit germinarea și producerea de toxină și (3) alimentele nu sunt încălzite înainte de a fi consumate la o temperatură care să distrugă toxina.

MANIFESTĂRI CLINICE **Botulismul alimentar** Dobândită în urma ingestiei alimentelor care conțin toxină botulinică, boala variază de la forma ușoară, pentru care nu este solicitată asistență medicală, la forma foarte gravă, care poate duce la deces în 24 ore. Perioada de incubație este cuprinsă de obicei între 18 și 36 ore, dar, în funcție de doza de toxină, poate varia de la câteva ore până la câteva zile. Este caracteristică o paralizie simetrică, descendentă, care poate duce la insuficiență respiratorie și la moarte. Afectarea nervilor cranieni marchează aproape întotdeauna debutul simptomelor și produce de obicei diplopie, disartrie și/sau disfagie; debilitatea progresează, deseori rapid, de la nivelul capului, cuprinzând gâtul, brațele, toracele și membrele inferioare. Greața, vărsăturile și durerile abdominale pot apărea înainte sau după debutul paraliziei. Sunt frecvente simptome ca amețeala, vederea încețoșată, gura uscată și, ocazional, durerea și uscăciunea în gât. Pacienții sunt în general alerți și orientați, însă pot fi și somnolenți, agitați și anxioși. Tipic, febra este absentă. Ptoza este frecventă; reflexele pupilare pot fi diminuate și la jumătate din pacienți se observă pupile dilatate sau fixe. Reflexul de deglutiție poate fi suprimat, iar reflexele tendinoase profunde pot fi normale sau scăzute.

Ileusul paralitic, constipația severă și retenția de urină sunt frecvente.

Botulismul plăgilor Atunci când rănile sunt contaminate cu spori de *C. botulinum*, sporii pot germina la forme vegetative, care produc toxină. Acest tip de boală, rar întâlnit, seamănă cu forma alimentară, cu excepția perioadei de incubație care este mai mare, în jurul a 10 zile, și a simptomelor gastro-intestinale, care sunt absente. Botulismul plăgilor s-a observat după plăgi traumatice contaminate cu pământ, la consumatorii cronici de droguri și după naștere prin operație cezariană. Boala a apărut și atunci când s-au administrat antibiotice pentru prevenirea infectării plăgii. Atunci când apare febra, aceasta se datorează probabil infecțiilor concomitente cu alte bacterii. Aspectul plăgii poate fi benign.

Botulismul sugarilor În botulismul sugarilor, cea mai frecventă formă de boală, toxina este produsă și absorbită din intestin în urma germinării sporilor ingerați. Severitatea variază de la forma ușoară de boală cu eșecul creșterii până la paralizii severe fulminante cu detresă respiratorie, putând fi o cauză de moarte subită a sugarului. Ingestia de miere contaminată a fost identificată ca sursă de spori, ducând la recomandarea de a nu hrăni cu miere copiii sub vârsta de 12 luni. Majoritatea cazurilor nu pot fi atribuite unei anumite surse alimentare. Factorii care permit colonizarea intestinală cu *C. botulinum* nu sunt cunoscuți în întregime, însă cazurile apar de obicei la sugari sub vârsta de 6 luni; susceptibilitatea poate scădea pe măsură ce se dezvoltă flora intestinală normală.

TIPUL NEDETERMINAT Acest grup de cazuri le include pe cele în care alimentele specifice pentru infecție nu au fost implicate. În unele cazuri, această afecțiune seamănă cu botulismul sugarului, în care toxina este produsă în intestinul persoanelor colonizate cu acest microorganism. Toxina și microorganismele pot fi prezente în materiile fecale o perioadă îndelungată de timp, iar sporii, dar nu și toxina, pot fi găsiți în alimentele suspecte. Bolile gastrointestinale sau intervențiile chirurgicale pot predispune la această boală. Numele descriptiv al acestei boli include *botulismul infecțios enteric al adultului*, *botulismul infecțios al adultului din sursă necunoscută* și *botulismul infantil al adultului*.

DIAGNOSTIC Botulismul trebuie avut în vedere la persoane afebrile, cu psihic intact, care prezintă paralizie descendentă simetrică, fără afectare senzorială. Diagnosticul trebuie suspectat pe baza datelor clinice în contextul unui istoric adecvat. Bolile care se confundă frecvent cu botulismul includ miastenia gravis, care poate fi exclusă prin electromiografie și studii adecvate de anticorpi, și sindromul Guillain-Barré, care se caracterizează prin paralizie ascendentă, anomalii senzoriale și nivel crescut de proteine în lichidul cefalorahidian. Varianta Fisher de sindrom Guillain-Barré – o paralizie descendentă – poate fi dificil de diferențiat de botulism. Alte afecțiuni care pot mima botulismul includ sindromul Lambert-Eaton, poliomielita, paralizii produse prin mușcătura de căpușă, difteria și intoxicațiile cu ciuperci, medicamente, sau substanțe chimice. Trebuie luată în considerare și hipermagnezemia.

Identificarea toxinei în ser prin bioteste la șoareci este hotărâtoare pentru diagnostic, dar testul poate fi negativ, în special în botulismul plăgilor și al sugarilor. Se efectuează doar de laboratoare specifice, care pot fi contactate prin intermediul autorităților de sănătate publică regionale. Identificarea toxinei sau a microorganismului în lichidul de vărsătură, lichidul gastric sau materiile fecale este foarte sugestivă pentru diagnosticul de botulism, deoarece starea de purtător intestinal este rară. Izolarea microorganismului din alimente în absența toxinei este insuficientă pentru diagnostic. Culturile din plăgi din care se izolează microorganismul sunt sugestive pentru diagnosticul botulismului. Testul cu clorură de edrofoniu (Tensilon) pentru miastenia gravis poate fi fals pozitiv în botulism, dar de obicei este mai puțin evident. Viteza de conducere nervoasă este normală, dar la electromiografia de rutină potențialele de acțiune sunt scăzute după un stimul supramaximal, iar după stimulare repetitivă la frecvențe înalte apare facilitarea. Electromiografia unei singure fibre poate fi utilă. Numărul de leucocite și viteza de sedimentare sunt normale.

Rx TRATAMENT

Pacienții trebuie spitalizați și monitorizați cu atenție atât clinic, cât și prin spirometrie, puls-oximetrie și prin determinarea gazelor din sângele arterial pentru depistarea insuficienței respiratorii incipiente. Intubația și ventilația mecanică trebuie avute în vedere atunci când capacitatea vitală este sub 30% din cea prevăzută, în special când paralizia progresează rapid și apare hipoxemia cu hipercapnie relativă sau absolută (capitolul 266). Determinările seriate ale presiunii inspiratorii statice maxime pot fi utile în anticiparea apariției insuficienței respiratorii.

În botulismul alimentar, antitoxina ecvină trivalentă (tipurile A, B și E) trebuie administrată cât mai curând posibil după obținerea probelor pentru analizele de laborator. Confirmarea de laborator, care poate dura câteva zile, nu este necesară pentru a iniția tratamentul. După testarea hipersensibilității la serul de cal, se administrează două fiole de antitoxină, una intravenos și una intramuscular; repetarea dozelor probabil nu este necesară, dar se poate face peste 2-4 ore. Anafilaxia și boala serului sunt riscuri inerente utilizării produsului ecvin, iar la pacienții alergici este necesară efectuarea desensibilizării. Dacă nu există ileus, se pot administra purgative și clisme pentru a goli intestinul de toxină; dacă timpul de la ingestie este scurt (de ex. câteva ore), se pot folosi emetice și spălături gastrice. Nu a fost dovedit rolul antibioticelor în eliminarea sursei intestinale, care continuă probabil să producă toxina, sau al clorhidratului de guanidină și al altor droguri pentru suprimarea paraliziei. În Statele Unite, antitoxina și asistența clinică, precum și confirmarea de laborator sunt disponibile în permanență prin apelarea departamentului de sănătate regional sau a Centrului pentru Controlul și Profilaxia Bolilor.

Tratamentul botulismului infantil necesită măsuri de susținere. Nu s-au dovedit a fi benefice nici antitoxina ecvină, nici antibioticele, iar valoarea imunoglobulinei botulinice umane, un preparat experimental, urmează să fie evaluată. În botulismul plăgilor se administrează antitoxină ecvină. Rana trebuie explorată și debridată cu grijă și se administrează un antibiotic cum ar fi penicilina pentru eradicarea *C. botulinum* din plagă, deși beneficiul acestui tratament nu este dovedit. Rezultatele culturilor din plagă trebuie să orienteze utilizarea altor antibiotice.

PROGNOSTIC Tipul A de boală este în general mai sever decât tipul B, iar peste vârsta de 60 ani mortalitatea este mai mare decât la tineri. O dată cu îmbunătățirea metodelor de asistare respiratorie și de terapie intensivă, rata de fatalitate în boala alimentară a scăzut la aproximativ 7,5% și este, de asemenea, scăzută în botulismul infantil. Cazurile severe pot necesita suport respirator artificial timp de câteva luni. Unii pacienți rămân cu o slăbiciune reziduală și cu disfuncții ale sistemului autonom timp de aproximativ un an de la debutul bolii.

TERAPIA CU TOXINĂ BOTULINICĂ Toxina botulinică este utilizată în tratamentul strabismului, al blefarospasmului și al altor distonii și pare să fie inofensivă și eficientă.

BIBLIOGRAFIE

CARDOSO F, JANKOVIC J: Clinical use of botulinum neurotoxins. Curr Top Microbiol Immunol 195:123, 1995
DAVIS LE: Botulinum toxin: From poison to medicine. West J Med 158:25, 1993
FERRARI ND III, WEISSE ME: Botulism. Adv Pediatr Infect Dis 10:81, 1995

Hatheway CL: Botulism: The present status of disease. Curr Top Microbiol Immunol 195:55, 1995
Jahn R, Niemann H: Molecular mechanisms of clostridial neurotoxins. Ann NY Acad Sci 733:245, 1994
Mccroskey LM, Hatheway CL: The large intestine as the site of *Clostridium botulinum* colonization in human infant botulism. J Clin Microbiol 26:1052, 1988
Mechem CC, Waltzer FG: Wound botulism. Vet Hum Toxicol 36:233, 1994
Oguma K et al: Structure and function of *Clostridium botulinum* toxins. Microbiol Immunol 39:161, 1995
Roblot P et al: Retrospective study of 108 cases of botulism in Poitiers, France. J Med Microbiol 40:379, 1994
Schiavo G et al: Intracellular targets and metalloprotease activity of tetanus and botulism neurotoxins. Curr Top Microbiol Immunol 195:257, 1995
Schwarz PJ, Arnon SS: Botulism immune globulin for infant botulism arrives–one year and a Gulf War later. West J Med 156:197, 1991
Smith LDS, Sugiyama H: *Botulism: The Organism, Its Toxins, the Disease*, 2d ed. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1988
Weber JT et al: Wound botulism in a patient with a tooth abscess: Case report and review. Clin Infect Dis 16:635, 1993
Wound botulism–California , 1995. Morb Mortal Wkly Rep 44:889, 1995

148

Dennis L. Kasper, Dori F. Zaleznik

GANGRENA GAZOASĂ, COLITELE ASOCIATE ADMINISTRĂRII DE ANTIBIOTICE ȘI ALTE INFECȚII CLOSTRIDIENE

DEFINIȚIE Bacteriile aparținând genului *Clostridium* sunt gram-pozitive, obligatoriu anaerobe, formează spori și sunt ubicuitare în natură. Există mai mult de 60 de specii recunoscute de clostridii, din care multe sunt considerate saprofite. Unele dintre specii sunt patogene pentru oameni și animale, în special în condițiile de scădere a potențialului oxido-reducător. Infecțiile produse de aceste microorganisme variază de la contaminarea locală a unei plăgi până la boală sistemică severă. Cele patru categorii mari de boli determinate de clostridii includ afecțiunile intestinale, infecțiile supurative ale țesuturilor profunde, infecțiile pielii și țesuturilor moi și bacteriemia (tabelul 148-1). În unele dintre aceste sindroame toxinele joacă un rol important.

ETIOLOGIE La om, în mod normal, clostridiile se găsesc în tractul gastrointestinal și în tractul genital feminin, deși uneori pot fi izolate de pe piele și din cavitatea bucală. Similar altor bacterii patogene anaerobe, clostridiile tolerează aerul, dar nu cresc pe medii artificiale în prezența oxigenului. Dintre speciile cunoscute aparținând genului *Clostridium*, cel puțin 30 au fost izolate din infecții, la oameni. În mod caracteristic, clostridiile produc gaz abundent în medii artificiale și formează endospori subterminali. *C. perfringens*, una din cele mai importante specii, este încapsulată, lipsită de motilitate și rareori sporulează în medii artificiale; de obicei, sporii pot fi distruși prin fierbere. *C. tetani* și *C. botulinum* au fost discutate în capitolele 146 și 147.

Clostridiile sunt prezente în mod normal în flora colonului, în concentrații de 10^9-10^{10} pe gram. Din cele peste 30 de specii care colonizează organismul uman, *C. ramosum* este cea mai frecventă, urmată de *C. perfringens*. Aceste organisme sunt prezente pretutindeni în sol, în concentrații de peste 10^4 pe gram. Clostridiile sunt organisme gram-pozitive, dar în probe clinice și în culturi în faza staționară multe specii pot apărea gram-negative. Din acest motiv, culturile sau materialele biologice colorate Gram trebuie interpretate cu multe precauțiuni.

C. perfringens este specia de clostridii cel mai frecvent izolată din țesuturile infectate și bacteriemii, urmată în ordine de *C. novyi* și *C. septicum*. Din categoria infecțiilor enterice, *C. difficile* este o cauză importantă a colitei asociate antibioticelor, iar *C. perfringens* produce toxiinfecție alimentară și enterită necrozantă.

PATOGENIE Deși au fost izolate specii de clostridii din multe plăgi traumatice grave, incidența infecțiilor severe produse de acest microorganism este redusă. Pentru dezvoltarea unei boli severe este esențială prezența a doi factori: necroza tisulară și un potențial oxido-reducător scăzut. *C. perfringens* are nevoie pentru dezvoltarea optimă de circa 14 aminoacizi și de cel puțin 6 factori de creștere adiționali. Aceste substanțe nutritive nu sunt întâlnite în concentrații corespunzătoare în fluidele corporale normale, dar ele există în țesuturile necrotice. Când *C. perfringens* se dezvoltă în țesutul necrotic, o zonă de țesut lezată de toxinele elaborate de microorganism permite creșterea progresivă a acestuia. În contrast, când un număr mic de bacterii pătrund în torentul sanguin printr-o breșă apărută în intestin, microorganismele nu au posibilitatea de a se multiplica rapid deoarece sângele, ca mediu de dezvoltare, este relativ sărac în aminoacizii și factorii de creștere necesari. De aceea, la un pacient care nu prezintă necroze tisulare, bacteriemia este de obicei benignă.

C. perfringens posedă cel puțin 17 factori posibili de virulență, incluzând 12 toxine tisulare active și enterotoxine. *C. perfringens* a fost împărțită în cinci tipuri (de la A până la E) pe baza a patru toxine majore: alfa, beta, epsilon și iota. Toxina alfa este o fosfolipază C (lecitinază) care descompune lecitina în fosforilcolină și digliceride. Această alfa toxină a fost asociată cu gangrena gazoasă și s-a demonstrat că este hemolitică, distruge trombocitele și leucocitele polimorfonucleare și produce leziuni capilare diseminate. Dacă este injectată intravenos, produce hemoliză intravasculară masivă și distruge mitocondriile hepatice. Alfa toxina este probabil importantă în inițierea infecțiilor musculare ce pot evolua către gangrenă gazoasă. Experimental, cu cât concentrația alfa toxinei este mai mare în fluidul de cultură, cu atât mai mică este doza infectantă de *C. perfringens* ce poate produce infecția. Efectul protector al antiserului este direct proporțional cu concentrația sa în alfa toxină. Beta, epsilon și iota toxinele sunt cunoscute a crește permeabilitatea capilară.

C. difficile produce două toxine majore, denumite A și B. În modelele experimentale de inflamație intestinală, toxina A mediază modificări în secreția lichidului intestinal, crește inflamația și induce extravazarea de albumină prin venulele postcapilare. Toxina B pare mult mai activă decât toxina A în afectarea și exfolierea celulelor epiteliale superficiale. Toxina B inhibă ribosilarea ADP din proteinele Rho. Ambele toxine determină ruperea și condensarea actinei F ce apare în modifi-

Tabelul 148-1

Clasificarea bolilor determinate de diverse clostridii

1. Sindroame intestinale
   a. Toxiinfecție alimentară
   b. Enterită necrozantă
   c. Colită asociată antibioticelor
2. Infecții supurative ale țesuturilor profunde
   a. Infecții bacteriene mixte
   b. Un singur microorganism izolat
3. Infecții ale pielii și țesuturilor moi
   a. Contaminare simplă
   b. Infecție localizată fără semne sistemice
   c. Celulită diseminată și fasciită
   d. Mionecroză (gangrenă gazoasă)
4. Bacteriemie
   a. Bacteriemie tranzitorie
   b. Septicemie

cările electrofiziologice din țesutul colonic. Boala diareică produsă de *C. difficile* este mediată de toxine. Studiile recente privind patogeneza acestei boli s-au centrat pe creșterea intensă a *C. difficile* atunci când antibioticele suprimă flora normală intestinală. Mecanismul este probabil mult mai complex, deoarece multe din antibioticele ce produc boala sunt active împotriva *C. difficile* precum și împotriva florei intestinale, și mulți pacienți ce sunt colonizați cu *C. difficile* nu dezvoltă diaree. Trăsături critice în patogeneza acestei boli includ mecanismele de producere a toxinei și interacțiunea *C. difficile* cu restul florei intestinale. Unele antibiotice pot declanșa producerea toxinei de către microorganism. În schimb, flora intestinală poate supresa sau inhiba producerea toxinei. *C. sordellii*, de ex. neutralizează citotoxina B in vitro. În plus, când antibioticele îndepărtează flora intestinală sensibilă, microorganismele mai rezistente pot să producă enzime, cum ar fi β-lactamaze, care pot inactiva antibioticele, facilitând astfel creșterea *C. difficile*.

MANIFESTĂRI CLINICE **Dereglări intestinale** *Toxiinfecția alimentară C. perfringens* este a doua sau a treia cauză de toxiinfecție alimentară în Statele Unite (capitolul 128). Episoadele de toxiinfecție alimentară se datorează refrigerării insuficiente și depozitării inadecvate a unor mari cantități de alimente preparate. Sursele alimentare implicate în primul rând sunt carnea, produsele de carne și carnea de pasăre. În general, carnea contaminată a fost în prealabil gătită, lăsată să se răcească, iar apoi din nou gătită, în ziua următoare, frecvent tocată sau fiartă. Tulpinile de *C. perfringens* ce contaminează carnea supraviețuiesc preparării termice inițiale. Prin reîncălzire, organismele sporulează și germinează. Boala este asociată cu o rată de îmbolnăvire de 70%, în mod frecvent. Simptomele de toxiinfecție alimentară produse de tulpinile de tip A apar la 8-24 h după ingestia de alimente contaminate masiv cu microorganisme. Primele simptome includ durerea epigastrică, greața și diareea apoasă ce durează 12-24 h. Febra și vărsăturile nu sunt frecvente. Diareea pare să fie produsă de enterotoxina proteică termolabilă. Enterotoxina inhibă transportul glucozei, alterează epiteliul intestinal și determină pierderea de proteine prin lumenul intestinal.

C. perfringens a fost de asemenea implicat în mai multe forme severe de diaree decât în toxiinfecțiile alimentare clasice. Această boală mult mai severă tinde să apară la vârstnici și a fost asociată cu utilizarea antibioticelor la persoanele spitalizate. În această formă de boală, diareea este în general mult mai profuză, de lungă durată și se însoțește de dureri abdominale. La pacienții afectați au fost detectate sânge și mucus în materiile fecale. Într-un studiu având la bază un grup de cazuri spitalizate s-a dovedit că, contaminarea cu spori de *C. perfringens* este larg răspândită în mediu.

Enterita necrozantă Enterita necrozantă (enterita necrotică sau *pigbel*) este dată de beta toxina produsă de tulpinile de tip C ale *C. perfringens*, după ingestia unei mese bogate în proteine, în asociație cu inhibitori ai tripsinei (de ex. cartofi dulci) la gazde susceptibile ce au activitatea proteolitică intestinală limitată. Boala a fost raportată la copii și adulți, în Noua Guinee. O boală similară, *darmbrand*, a fost epidemică în Germania după al doilea război mondial. Caracteristicile clinice au inclus dureri abdominale acute, diaree cu scaune sanghinolente, vărsături, șoc și peritonită; decesul a survenit la 40% din pacienți. Morfopatologic, se observă un proces ulcerativ acut la nivelul intestinului subțire. Mucoasa este decolată de pe submucoasă formându-se largi zone denudate. Sunt frecvent întâlnite pseudomembrane formate din epiteliul decolat, iar gazele pătrund în submucoasă. Sursa de infectare ar putea fi chiar flora intestinală a bolnavului, deoarece culturile efectuate din carnea de porc ingerată nu au evidențiat microorganismul. Antitoxina împotriva toxinei beta a *C. perfringens* s-a considerat a fi eficientă în modificarea evoluției bolii, iar într-un proces urmărit pe scară largă, copiii imunizați cu anatoxina beta a *C. perfringens* au fost protejați.

Colita asociată antibioticelor Tulpinile de *C. difficile* care produc toxine detectabile în scaun au fost identificate ca fiind cauza unică de colită la pacienți cu diaree asociată consumului de antibiotice. Pentru a diagnostica acest tip de colită ar trebui să nu existe alte cauze identificabile ale diareei, iar apariția simptomelor trebuie să fie în timpul administrării antibioticelor sau într-o perioadă de maximum 4 săptămâni după ce medicamentul implicat a fost îndepărtat. De fapt, orice antibiotic poate produce sindromul; chiar metronidazolul și vancomicina, care se utilizează în tratamentul bolii, au fost implicați ca factori etiologici în câteva cazuri. Clindamicina, care a fost primul antibiotic descoperit a declanșa sindromul, este cel mai frecvent implicată în apariția lui. Deoarece în Statele Unite se prescriu în mod frecvent alte antibiotice decât clindamicina, s-a observat că cefalosporinele reprezintă cea mai obișnuită cauză de enterocolită cu *C. difficile*, urmată de peniciline.

Diareea asociată antibioticelor se poate împărți în patru categorii, pe baza aspectului colonului: (1) mucoasă colonică normală, (2) eritem ușor și zone edemațiate, (3) mucoasă granulară, friabilă sau hemoragică și (4) formarea de pseudomembrane. Majoritatea pacienților cu diaree asociată antibioticelor au o mucoasă colonică normală sau cu zone minime eritematoase și edem moderat. Ocazional, colita este mult mai severă și se caracterizează printr-o mucoasă colonică granulară, friabilă sau hemoragică. Examenul scaunului acestor pacienți poate evidenția un număr mare de eritrocite și câteva leucocite. Biopsia arată edemul subepitelial cu infiltrat celular în lamina propria și extravazări focale de eritrocite. Citotoxina B a *C. difficile* a fost descoperită în 15-75% din examinările scaunului pacienților în primele trei categorii, ceea ce sugerează că alți factori sunt implicați în patogeneza diareei induse de antibiotice.

Forma cea mai caracteristică a colitei asociate cu antibiotice produse de *C. difficile* este colita pseudomembranoasă (CPM). Peste 95% din pacienții cu CPM dovedită au testul la toxină pozitiv în scaun. Examinarea atentă a pseudomembranelor evidențiază placarde reliefate, punctate, cu exsudat alternând cu zone normale sau mucoasă edemațiată, hiperemică. Aceste placarde se pot mări în dimensiuni și fuzionează pe mari porțiuni ale intestinului în stadiile avansate de boală. Aspectul clinic al CMP asociate antibioticelor este variat. Diareea este trăsătura comună și este de obicei apoasă, voluminoasă, fără cantități mari de sânge sau mucus. Mulți pacienți prezintă crampe abdominale și sensibilitate, febră și leucocitoză. Totuși, simptomele pot fi variabile. Pe de o parte există pacienți cu diaree supărătoare, dar fără semne sau simptome generale, iar pe de altă parte, pot exista pacienți cu toxicitate sistemică severă, febră (40-40,6°C), iar leucocitele pot depăși 50.000 pe mm^3 cu deviere marcată spre stânga a formulei leucocitare. Examinarea fecalelor evidențiază prezența leucocitelor. Fără o terapie specifică, evoluția este foarte variabilă. Unii pacienți, în particular cei cu boală ușoară, pot avea o rezoluție promptă a simptomelor prin întreruperea administrării medicamentului, în timp ce alții au diaree timp îndelungat, cu scaune de volum mare, ce poate dura peste 8 săptămâni, cu perturbarea echilibrului hidroelectrolitic și hipoalbuminemie. Au fost raportate cazuri severe, cu megacolon toxic și perforație colonică, în rândul cărora rata mortalității a ajuns la 30%, în timp ce majoritatea celor ce prezintă simptome minime de boală se pot vindeca prin întreruperea tratamentului antibiotic. La majoritatea pacienților, simptomele încep după 4-10 zile de la inițierea terapiei antibiotice. Totuși, circa 25% din pacienți nu prezintă simptome până la întreruperea terapiei antimicrobiene, în unele cazuri ele putând apărea chiar după 4 săptămâni. S-au raportat cazuri de colită asociată antibioticelor declanșate la câteva ore după instituirea terapiei sau chiar după o singură doză administrată pentru profilaxie chirurgicală.

Infecții supurative ale țesuturilor profunde Clostridiile au fost observate frecvent în diferite procese supurative împreună cu alte bacterii aerobe sau anaerobe, dar pot fi unicul microorganism izolat. Aceste condiții supurative, care coexistă cu o inflamație locală severă, dar de obicei fără semne sistemice caracteristice produse de toxinele clostridiene, includ sepsisul intraabdominal, empiemul, abcesul pelvic, abcesul subcutanat, degerăturile asociate cu gangrena gazoasă, bontul infectat, abcesul cerebral, abcesul prostatic, abcesul perianal, conjunctivita, infecția unui carcinom renal și infectarea unei grefe aortice.

Clostridiile sunt izolate la aproximativ două treimi din pacienții cu infecții intraabdominale apărute ca rezultat al unei perforații intestinale. Speciile cel mai frecvent izolate sunt *C. ramosum*, *C. perfringens* și *C. bifermentans*. Prezența clostridiilor nu afectează manifestările clinice sau evoluția acestor infecții (capitolul 169).

S-a stabilit o legătură între malignitate și izolarea *C. septicum* în absența rănilor profunde, masiv contaminate. Localizarea frecventă a acestor malignități o constituie tractul gastrointestinal și în special colonul. S-a observat o asociere cu leucemia sau diverse tumori solide. O parte din pacienți au avut bacteriemie cu *C. septicum*, cu o evoluție clinică fulminantă (discutată în continuare). Alții au dezvoltat infecții supurative în abdomen sau în peretele abdominal, fără bacteriemie. Există posibilitatea ca infecția să se dezvolte de la o perforație silențioasă, punctul de plecare al abcesului intraabdominal.

Clostridiile au fost izolate din infecțiile supurative ale tractului genital feminin, în mod special din abcese tuboovariene și pelviene. Principala specie implicată a fost *C. perfringens*. Majoritatea acestora produc infecții supurative ușoare, fără dovezi de gangrenă uterină. Prezența *C. perfringens* s-a raportat în circa 20% din intervențiile chirurgicale asupra veziculei biliare. Colecistita emfizematoasă este determinată de specii clostridiene în cel puțin 50% din cazuri. În acest sindrom se formează gaz în canalele biliare și în pereții veziculei biliare. Se observă mai frecvent la pacienții diabetici. Deși rata mortalității în această entitate este mai mare decât în formele obișnuite de colecistită, nu există dovezi de mionecroză.

Clostridiile fac parte din microorganismele depistate în fluidele de empiem sau izolate prin aspirație transtraheală la pacienții cu abcese pulmonare. Nu există nici o dovadă clinică a prezenței clostridiilor (în contrast cu alte microorganisme) în aceste infecții. *C. perfringens* a fost raportat ca fiind cauza empiemului apărut ca urmare a unei pneumonii de aspirație, embolii pulmonare și infarctizări. Totuși, majoritatea cazurilor de empiem clostridian sunt secundare unor traumatisme.

Infecții ale pielii și țesuturilor moi Au fost descrise diferite categorii de infecții ale rănilor post-traumatice datorate clostridiilor: contaminare simplă, celulită anaerobă, fasciită cu sau fără manifestări sistemice și mionecroză anaerobă.

Contaminarea simplă Clostridiile sunt cultivate foarte frecvent din plăgi, în absența semnelor clinice de septicemie. Aproximativ 30% din plăgile de război pot fi contaminate de clostridii, fără semne de supurație și 16% din plăgile abdominale penetrante prezintă clostridii în cultură, în ciuda tratamentului cu cefalotin și kanamicină. În caz de traumatisme, clostridiile sun izolate cu aceeași frecvență din plăgi supurative și plăgi cu evoluție favorabilă. Pe baza acestor observații, diagnosticul de infecție clostridiană trebuie pus mai degrabă pe criterii clinice, decât bacteriologice.

Infecțiile localizate ale pielii și țesuturilor moi, fără semne sistemice Această condiție se referă inițial la celulita anaerobă, care este o infecție localizată ce implică pielea și țesuturile moi și este dată de clostridii, singure sau asociate altor bacterii. Nu există semne de toxicitate sistemică, deși infecția poate invada local, producând necroză. Aceste infecții au o evoluție relativ lentă, răspândindu-se încet în zonele învecinate. Infecțiile localizate nu sunt în general însoțite de durere și edem. Probabil datorită lipsei edemului, gazul care se limitează la regiunea plăgii și a țesuturilor învecinate poate fi mai evident decât în gangrena gazoasă. În aceste infecții localizate, gazul nu este niciodată descoperit în interiorul mușchilor. Celulita, abcesele perirectale și ulcerațiile piciorului la diabetici sunt infecții tipice din care pot fi izolate speciile clostridiene. Dacă sunt tratate inadecvat, aceste infecții localizate au tendința să se extindă prin țesutul celular subcutanat și planuriile fasciilor către mușchi, putând produce boli sistemice severe, cu semne de toxemie.

O formă localizată de miozită supurativă a fost descrisă la persoanele dependente de heroină. Acești pacienți dezvoltă durere locală și sensibilitate în zone diferite (în special la coapsă și antebraț) cu apariția ulterioară a fluctuenței și crepitațiilor ce necesită drenaj chirurgical. Un aspect neobișnuit al acestor infecții este faptul că ele rămân localizate, fără semne de toxicitate sistemică. Mai mult, aceste regiuni nu au fost neapărat supuse unor traumatisme sau injectării de heroină. Morfopatologic, există abcese subcutanate, miozită purulentă și fasciită din care se obțin clostridii în culturi pure; uneori există infecții mixte, cu aerobi și anaerobi.

Celulita și fasciita diseminată cu toxicitate sistemică Aceasta reprezintă diseminarea difuză a unei celulite și fasciite, dar mionecroza este absentă și în mușchi este prezentă doar o ușoară inflamație. Acești pacienți prezintă un debut acut al sindromului, cu progresia rapidă, în câteva ore, prin planurile fasciilor. Când în țesuturile moi există supurație și gaz, iar toxemia sistemică este prezentă, infecția este rapid letală. La examenul fizic se evidențiază crepitații subcutanate, durerea fiind redusă în intensitate și localizată. Intervenția chirurgicală nu este o măsură foarte eficientă pentru că țesuturile implicate nu se pretează unei rezecții, cum s-ar întâmpla într-o mionecroză. Totuși, ar trebui efectuată incizia zonei afectate deoarece este baza terapiei într-o fasciită care progresează rapid. Leziunea inițială localizată poate fi inofensivă, datorându-și existența unei tumori sau altor infecții în vecinătate, nu neapărat unui traumatism. Efectele sistemice toxice includ hemoliza și lezarea membranei capilarelor. De obicei, infecția este letală în 48 h, în ciuda unui tratament intensiv cu antitoxină și exsanguinotransfuzii. Sindromul este observat cel mai frecvent la pacienți cu carcinom, în special de cec și sigmoid. Probabil tumora invadează fascia, iar conținutul colonului pătrunde în peretele abdominal. Acești pacienți prezintă semne de toxicitate sistemică deosebită, iar uneori există crepitații în întregul organism. Sindromul diferă de fasciita necrozantă produsă de alte microorganisme prin trei aspecte: (1) deces rapid, (2) invazie tisulară rapidă și (3) efecte sistemice ale toxinei, care determină hemoliză masivă.

Mionecroza clostridiană (gangrena gazoasă) Mionecroza clostridiană apare când bacteriile invadează țesutul muscular sănătos dintr-o regiune musculară adiacentă traumatizată sau din țesuturile moi. Infecția își are originea într-o plagă contaminată cu clostridii. În ciuda faptului că mai mult de 30% din plăgile profunde sunt infectate cu clostridii, incidența mionecrozei clostridiene este relativ redusă. Aceste infecții se produc atât în rândul militarilor, cât și al civililor. Un factor esențial în geneza gangrenei gazoase pare să fie traumatismul, în special când există dilacerări musculare profunde. Mionecroza clostridiană este relativ rară în rănile simple, produse de gloanțe, fără zdrobiri ale oaselor, și relativ frecventă în rănile produse de șrapnele, în special când sunt afectați mușchii localizați în profunzime. La persoanele civile, gangrena gazoasă poate surveni după traumatisme, intervenții chirurgicale sau injecții intramusculare. Nu este neapărat necesar un traumatism sever; totuși, plaga trebuie să fie adâncă, să existe țesut necrotic și să fie lipsită de comunicație cu exteriorul.

Perioada de incubație a gangrenei gazoase este de obicei scurtă: mai puțin de 3 zile și cel mai adesea sub 24 h. 80% din cazuri sunt produse de *C. perfringens*, în timp ce *C. novyi*, *C. septicum* și *C. histolyticum* sunt responsabile pentru restul de cazuri. Caracteristic, gangrena gazoasă începe cu o durere

apărută brusc în regiunea plăgii care facilitează diagnosticul diferențial cu celulita diseminată. O dată apărută, durerea crește progresiv în intensitate, dar rămâne localizată la regiunea infectată și se extinde în paralel cu extinderea infecției. Curând după apariția durerii, apar tumefierea și edemul, însoțite de un exsudat redus, frecvent hemoragic. Deseori, acești pacienți dezvoltă tahicardie importantă, dar creșterea temperaturii poate să fie minimă. Gazul nu este remarcat în stadiul precoce și ar putea chiar să fie complet absent. Se poate observa un exsudat spumos al plăgii. Pielea este tensionată, frecvent marmorată, alb-albăstruie și mai rece decât restul tegumentului. Simptomele progresează rapid; tumefierea, edemul și toxemia se intensifică și apare o secreție seroasă abundentă ce poate avea un miros dulceag. Frotiul colorat Gram efectuat din exsudatul plăgii evidențiază un număr mare de bacili gram-pozitivi și un număr relativ redus de celule inflamatorii.

După incizia chirurgicală, mușchiul este palid datorită edemului masiv dar nu se contractă când este atins cu bisturiul. La disecție, mușchiul este roșu închis cu țesut neviabil și poate progresa spre gangrenă, devenind negru și friabil. Este foarte importantă stabilirea unui diagnostic precoce, de preferat prin secționarea biopsică refrigerată a mușchiului.

În ciuda hipotensiunii, insuficienței renale și frecvent a prezenței crepitațiilor în întregul organism, pacienții cu mionecroză sunt de cele mai multe ori conștienți de ceea ce se întâmplă în jur până aproape de deces, când intră în delir toxic și comă. La cazurile netratate, pe măsură ce plaga locală progresează, tegumentul capătă un aspect bronzat; apar bule care se umplu cu un lichid roșu închis, însoțite de pete întunecate de gangrenă cutanată. Gazul apare în faza tardivă, dar e posibil să nu fie atât de evident ca în celulita anaerobă. Icterul este rar în gangrena gazoasă posttraumatică (în contrast cu infecțiile uterine) și, când apare, este aproape invariabil însoțit de hemoglobinurie, hemoglobinemie și septicemie. S-au raportat cazuri de mionecroză clostridiană fără traumatism în antecedente. Acești pacienți prezintă leziuni buloase și crepitații cutanate; evoluția este rapid nefavorabilă, incluzând mionecroza, în special la nivelul extremităților.

Bacteriemia și septicemia clostridiană Relativ frecventă, bacteriemia tranzitorie produsă de clostridii poate apărea la orice pacient spitalizat, dar este mult mai frecventă în cazul existenței uneor focare predispozante în tractul gastrointestinal, tractul biliar sau uter. Frecvent, unele se rezolvă în 24-48 h fără terapie. În ciuda depistării bacteriemiei clostridiene consecutive unui avort septic și frecventelor izolări de clostridii din lohii, multe dintre aceste paciente nu prezintă dovezi de septicemie. Într-o serie de 60 de pacienți cu bacteriemie clostridiană, la jumătate din cazuri s-a putut efectua o asociere cu o zonă infectată, în timp ce restul aveau afecțiuni nesemnificative pentru o astfel de asociere, cum ar fi tuberculoză pulmonară, meningită sau gastroenterită benignă. Frecvent, în momentul în care este disponibil rezultatul hemoculturilor pacienții sunt total restabiliți și uneori chiar externați. Din acest motiv, când o hemocultură este pozitivă pentru clostridii, pacientul trebuie mai degrabă apreciat din punct de vedere clinic, decât supus tratamentului pe baza rezultatelor hemoculturii.

Septicemia clostridiană este rară dar de cele mai multe ori cu evoluție letală, apărând după o infecție primară a uterului, colonului sau tractului biliar. Trebuie făcută distincția dintre septicemie și bacteriemia clostridiană tranzitorie, care este mult mai frecventă. *C. perfringens* produce majoritatea cazurilor de septicemie, ca și majoritatea bacteriemiilor tranzitorii. *C. septicum*, *C. sordelii* și *C. novyi* sunt responsabile pentru restul cazurilor. Clostridiile sunt răspunzătoare pentru 1-2,5% din toate hemoculturile pozitive în majoritatea spitalelor mari.

Majoritatea cazurilor de septicemie clostridiană au originea în tractul genital feminin și sunt urmarea unui avort septic. Introducerea de corpi străini este o altă cauză frecventă. În uter ar putea exista țesuturi necrotice reziduale ale placentei și fătului, iar traumatizarea endometrului permite dezvoltarea clostridiilor. Doar un mic procent din cazurile de avort septic (1%) sunt urmate de septicemie severă. La aceste paciente, starea septică, febra și frisoanele încep între 1-3 zile de la manevra abortivă. Semnele inițiale sunt o stare de rău, cefalee, mialgii severe, dureri abdominale, grețuri, vărsături și uneori diaree. Frecvent apare o secreție vaginală sanghinolentă sau de culoare maro. Pacientele pot să dezvolte rapid oligurie, hipotensiune, icter și hemoglobinurie. Hemoliza, secundară alfa toxinei produse de *C. perfringens,* determină aspectul bronzat al tegumentului. La fel ca în mionecroză, statusul mental al pacientelor cu boală severă este caracterizat prin creșterea vigilenței și anxietății. Examenul local al pelvisului evidențiază secreția cervicală abundentă, uneori cu gaz. Frecvent, există semne de dilacerare tisulară în zona cervixului și perforația segmentului cervical. Dacă infecția implică miometrul sau s-a extins la anexe, există o sensibilitate extremă, apărare musculară și se poate palpa o masă anexială.

Examenele de laborator la pacienții septicemici evidențiază un număr crescut de leucocite și plasma poate avea un aspect roz datorat hemoglobinei. Anemia este proporțională cu gradul de hemoliză, iar hematocritul poate fi foarte scăzut. Trombocitele pot fi scăzute iar adeseori există dovezi de coagulare intravasculară diseminată. Pot să apară oligurie sau anurie, hipotensiune refractară severă, hemoragii sau contuzii.

Clostridiile pot pătrunde în torentul sanguin din tractul gastrointestinal sau biliar. Acest episod se asociază cu leziunile ulcerative sau obstrucțiile intestinului subțire sau colonului, tumori necrotice sau infiltrative, chirurgie intestinală sau diferite alte probleme abdominale. Pacientul poate avea o boală acută febrilă, cu frisoane și febră, dar fără alte semne de infecție localizată. Hemoliza intravasculară se produce în peste jumătate din cazuri. Simptomele biliare sau gastrointestinale, dacă există, pot fi singurele indicii pentru stabilirea etiologiei. Hemoculturile pozitive furnizează orientarea definitivă a diagnosticului.

Pacienții cu afecțiuni maligne pot să dezvolte rapid septicemii clostridiene fatale, în special dintr-un focar gastrointestinal. Cea mai frecventă specie implicată este *C. septicum.* Semnele și simptomele caracteristice includ febra, tahicardia, hipotensiunea, durerile sau sensibilitatea abdominală, greața, vărsăturile și, în stadiul preterminal, coma. Tahicardia poate fi disproporționată față de febră. Doar 20-30% din pacienți dezvoltă hemoliză. O caracteristică impresionantă a acestui sindrom este evoluția rapidă către deces, care apare frecvent în mai puțin de 12 h.

DIAGNOSTIC Diagnosticul bolii clostridiene, în asociație cu pozitivarea culturilor, trebuie să se bazeze în primul rând pe examenul clinic. Datorită prezenței clostridiilor în multe răni, izolarea lor frecventă din diverse locuri, inclusiv din sânge, nu indică o boală severă. Frotiurile din exsudatul plăgii, din fragmentele eliminate din uter sau din secrețiile cervicale pot evidenția bacili mari gram-pozitivi, precum și alte microorganisme. Culturile trebuie plasate pe medii selective și incubate în anaerobioză pentru identificarea clostridiilor. Diagnosticul mionecrozei clostridiene poate fi stabilit prin biopsie musculară dintr-o secțiune refrigerată.

Urina pacienților cu septicemie clostridiană severă poate conține proteine și cilindri, iar unii pacienți pot dezvolta uremie severă. Alterările profunde ale eritrocitelor circulante se observă la pacienții cu toxemie severă. Poate exista anemie hemolitică, ce se dezvoltă extrem de rapid, în concordanță cu hemoglobinemia, hemoglobinuria și nivelurile crescute de bilirubină serică. Sferocitoza, creșterea fragilității osmotice și mecanice a eritrocitelor, eritrofagocitoza și methemoglobinemia au fost descrise în diferite cazuri. Coagularea intravasculară diseminată poate exista la pacienții cu infecție severă. La pacienții cu septicemie severă, frotiurile de sânge periferic colorate Wright sau Gram pot demonstra prezența clostridiilor.

Radiografiile sunt uneori utile în stabilirea diagnosticului prin vizualizarea gazului din mușchi, din țesutul celular subcutanat sau din uter. Totuși, aceste imagini nu sunt patognomonice pentru infecția clostridiană. Alte bacterii, în special anaerobe amestecate cu aerobe, pot produce gaz.

Diagnosticul colitei produse de *C. difficile* se face prin identificarea toxinei *C. difficile* în scaun. Evaluarea diagnostică a pacienților cu CPM trebuie să includă examinarea materiilor fecale pentru citotoxinele *C. difficile*. Deși sunt disponibile mai multe metode, cea care folosește culturi de țesuturi este cea mai practică și mai sensibilă. Tehnica constă în incubarea filtratului din materiile fecale pe medii de cultură cu țesuturi și urmărirea efectului citopatic care poate fi neutralizat de antitoxina fie a *C. sordeli* (ce reacționează încrucișat cu *C. difficile,* dar nu produce CPM), fie a *C. difficile*. Modificări identice, citopatice și actinomorfice ale fibroblaștilor, pot fi produse de toxinele A și B; oricum metoda standard este de aproximativ 1000 de ori mai sensibilă pentru toxina B. Majoritatea tulpinilor produc ambele toxine când cresc în condiții similare. Endoscopia, deși utilă în stabilirea existenței CPM, nu poate stabili etiologia și trebuie rezervată cazurilor cu manifestări severe multiple ale bolii, când poate fi folosită pentru excluderea altor diagnostice. Izolarea *C. difficile* din materiile fecale și cultivarea lui este dificilă. În plus, *C. difficile* poate face parte din flora „normală“ a pacienților asimptomatici, în special a sugarilor.

Rx TRATAMENT

Tratamentul de elecție tradițional în infecția clostridiană este penicilina G (20 milioane unități pe zi, la adult). Recent, tratamentul cu penicilină G a gangrenei gazoase a devenit mult mai controversat din cauza rezistenței crescute la acest antibiotic și a rezultatelor obținute în urma testării pe animale. La șoarecii cu gangrenă gazoasă, Stevens și colaboratorii au demonstrat că antibioticele ce inhibă sinteza proteică sunt de preferat celor ce acționează asupra peretelui celular. Tratamentul cu clindamicină prelungește supraviețuirea mai mult decât tratamentul cu penicilină. Asocierea de clindamicină cu penicilină este superioară administrării doar a penicilinei. Pentru septicemiile clostridiene severe, clindamicina se poate administra în doză de 600 mg la 6 ore asociind doze mari de penicilină. Deși nici un studiu clinic nu a argumentat această alegere, ea este acceptată în tratarea infecțiilor din comunitate.

Dacă există sensibilitate sau alergie la penicilină se pot utiliza alte antibiotice dar trebuie testată în prealabil, in vitro, eficacitatea lor, deoarece pot exista tulpini rezistente. Frecvent, dar nu universal, clostridiile sunt sensibile in vitro la cefoxitin, carbenicilină, cloramfenicol, clindamicină, metronidazol, doxiciclină, imipenem, aminociclină, tetracicline, cefalosporine de generația a treia și vancomicină. Pentru infecțiile clostridiene severe, trebuie efectuate teste de sensibilitate înainte de utilizarea unui agent antimicrobian cu spectru de activitate imprevizibil. Simpla contaminare a unei plăgi cu clostridii nu trebuie tratată cu antibiotice. Infecția localizată la piele și țesuturile moi se poate trata mai degrabă prin debridare, decât prin antibioterapie sistemică. Tratamentul medicamentos este necesar când procesul se extinde la țesuturile adiacente sau dacă sunt prezente febra și semnele sistemice de sepsis. Chirurgia este un proces terapeutic important în mionecroza clostridiană sau în gangrena gazoasă. În situația în care infecția diseminează rapid într-un membru, poate fi necesară amputația. În mionecroza uterină este necesară histerectomia. Debridarea chirurgicală repetată a tuturor mușchilor implicați este necesară în mionecroza peretelui abdominal, unde procesul evoluează de obicei în ciuda tratamentului chirurgical energic și al antibioticelor.

Infecțiile supurative trebuie tratate cu antibiotice.Trebuie utilizate în mod frecvent antibiotice cu spectru larg datorită florei mixte implicate în aceste infecții. În infecțiile mixte, se pot utiliza aminoglicozide active pe bacteriile aerobe gram-negative.

Utilizarea antitoxinei polivalente a gangrenei gazoase este încă recomandată de unele autorități. În prezent, antitoxina nu se produce în Statele Unite și în multe centre există discontinuități în utilizarea și urmărirea pacienților suspectați de gangrenă gazoasă sau septicemie clostridiană postabortum datorită eficenței îndoielnice și riscului crescut de hipersensibilizare la serul de cal din care derivă antitoxina.

Utilizarea oxigenului hiperbar în tratamentul gangrenei gazoase este, de asemenea, controversată. Studiile efectuate la oameni nu au fost edificatoare în demonstrarea eficienței, dar s-au raportat cazuri în care terapia cu oxigen hiperbar a contribuit la îmbunătățirea impresionantă a stării clinice. Ar fi posibil ca aceste rezultate să fie datorate toxicității oxigenului și presiunii atmosferice ridicate. În anumite centre care nu au fost dotate cu camere hiperbare s-a constatat că reducerea ratei mortalității poate fi atribuită unei supravegheri medicale și chirurgicale atente și controlului complicațiilor apărute, acestea fiind probabil cei mai importanți factori în tratamentul gangrenei gazoase.

Tratamentul colitei asociate cu *C. difficile* necesită oprirea agentului antimicrobian implicat în declanșarea bolii. La unii pacienți simptomele se remit într-o perioadă de circa 2 săptămâni, dacă infecția nu este tratată specific. Totuși, terapia specifică scurtează durata simptomelor.

Cel mai utilizat agent în tratamentul diareei asociate antibioticelor, atribuită *C. difficile*, este vancomicina. Majoritatea tulpinilor *C. difficile* sunt sensibile la concentrațiile atinse de vancomicina administrată oral. Acest antibiotic este puțin absorbit după administrarea orală și niveluri crescute se ating în scaun. Dozarea trebuie începută cu 125 mg oral, de patru ori pe zi, 7-10 zile, dar doza poate fi crescută până la 500 mg oral, de patru ori pe zi, în cazurile foarte severe. Un studiu comparativ randomizat al vancomicinei cu metronidazolul a demonstrat că ambele regimuri de terapie au eficiență similară și ratele de recădere au fost de 8-9% pentru ambele regimuri. Doza de metronidazol utilizată a fost 250 mg de patru ori pe zi, deși 500 mg de trei ori pe zi a fost la fel de eficientă. Deoarece metronidazolul este considerabil mai ieftin decât vancomicina și deoarece vancomicina per os prezintă pericolul de apariție a enterococilor cu rezistență la vancomicină, tratamentul inițial trebuie început cu metronidazol. Dacă diareea persistă, trebuie utilizată vancomicina. La pacienții cu simptome refractare și febră care nu se remite sub nici unul din aceste două regimuri, adăugarea rimfapicinei la vancomicină a fost utilă în câteva cazuri. Deoarece se poate dezvolta rezistență la rifampicină, aceasta nu trebuie folosită singură.

Un număr de pacienți care au răspuns inițial la terapie pot să prezinte recăderi, cu reapariția simptomelor și rezultat pozitiv la repetarea testului toxinei. Recăderile după tratament sunt mult mai frecvente decât răspunsul insuficient la tratamentul inițial. Majoritatea recăderilor apar la 3-10 zile după oprirea tratamentului. Majoritatea pacienților cu recădere răspund la o a doua cură de antibiotice, dar o parte pot prezenta în continuare multiple recăderi. Există mai multe alternative în această situație. La unii pacienți s-a observat apariția unei tulpini diferite de *C. difficile*, în ciuda aparenței de recădere a bolii. Acești pacienți răspund la a doua încercare de utilizare a agentului antimicrobian utilizat la episodul precedent. În schimb, pacienții care primesc vancomicină și prezintă recădere pot fi tratați cu metronidazol și invers. Unii autori au raportat evoluții favorabile la pacienții care au primit regimuri cu doze reduse progresiv de vancomicină, administrată zilnic sau la două zile, timp de 1-2 luni, pentru

a evita recăderile. Rezin-colestiramina leagă citotoxina *C. difficile* și a fost utilizată cu rezultate favorabile în tratarea unor cazuri severe. Deoarece colestiramina leagă și vancomicina, cele două substanțe nu trebuie utilizate în combinație. A fost, de asemenea, încercată în cazurile de recădere și repopularea colonului cu floră normală. Ingestia capsulelor de drojdie *Saccharomyces boulardii* a avut rezultate promițătoare. Se pare că toate aceste regimuri terapeutice au efect în unele cazuri, dar că nici un regim nu este universal eficace în tratamentul recăderilor.

BIBLIOGRAFIE

BARTLETT JG: *Clostridium difficile:* History of its role as an enteric pathogen and the current state of knowledge about the organism. Clin Infect Dis 18:S265, 1994
BARTLETT JG: Antibiotic-associated diarrhea. Clin Infect Dis 15:573, 1992
BARTLETT JG: Gas gangrene (other clostridium-associated diseases), in *Principles and Practice of Infectious Diseases,* 3d ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1990
BARTLETT JG et al: Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. N Engl J Med 298:531, 1978
BORRIELLO SP: Clostridial disease of the gut. Clin Infect Dis 20:S242, 1995
FINEGOLD SM: *Anaerobic Bacteria in Human Disease.* New York, Academic, 1977
FINEGOLD SM: Anaerobic infections and *Clostridium difficile* colitis emerging during antibacterial therapy. Scand J Infect Dis (Suppl) 49:160, 1986
GORBACH SL, THADEPALLI H: Isolation of *Clostridium* in human infections: Evaluation of 114 cases. J Infect Dis 131:S81, 1975
JENDRZEJEWSKI JW et al: Nontraumatic clostridial myonecrosis. Am J Med 65:542, 1978
JOHNSON S et al: Enteritis necroticans among Khmer children at an evacuation site in Thailand. Lancet 2:496, 1987
JUST I et al: Glucosylation of Rho proteins by *Clostridium difficile* toxin B. Nature 375:500, 1995
KORANSKY JR et al: *Clostridium septicum* bacteremia. Am J Med 66:63, 1979
KUROSE I et al: *Clostridium difficile* toxin A-induced microvascular dysfunction: Role of histamine. J Clin Invest 94:1919, 1994
PRITCHARD JA, WHALLEY PJ: Abortion complicated by *Clostridium perfringens* infection. Am J Gynecol 111:484, 1971
RIEGLER M et al: *Clostridium difficile* toxin B is more potent than toxin A in damaging human colonic epithelium in vitro. J Clin Invest 95:2004, 1995
SMITH LDS: Virulence factors of *Clostridium perfringens.* Rev Infect Dis 1:254, 1979
STEVENS DL et al: Comparison of clindamycin, rifampin, tetracycline, metronidazole, and penicillin for efficacy in prevention of experimental gas gangrene due to *Clostridium perfringens.* J Infect Dis 155:220, 1987
STEVENS DL: Effect of antibiotics on toxin production and viability of *Clostridium perfringens.* Antimicrob Agents Chemother 31:213, 1987
STEVENS DL: Comparison of single and combination antimicrobial agents for prevention of experimental gas gangrene caused by *Clostridium perfringens.* Antimicrob Agents Chemother 31:312, 1987
TEASLEY DG et al: Prospective, randomized trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. Lancet 2:1043, 1983
TIBBLES PM, EDELSBERG JS: Medical progress: Hyperbaric-oxygen therapy. N Engl J Med 334:1642, 1996

SECȚIUNEA 6

BOLI PRODUSE DE BACTERII GRAM-NEGATIVE

149 INFECȚII MENINGOCOCICE

Claus O. Solberg

DEFINIȚIE *Neisseria meningitidis* poate produce o varietate de infecții; bacteriemia și meningita sunt de departe cele mai frecvente. Boala meningococică rămâne o problemă larg răspândită pe plan mondial și apare sporadic, în cazuri izolate sau în epidemii cu mare răspândire. Manifestările clinice variază de la bacteriemie tranzitorie la forma fulminantă de boală ce culminează cu moartea în mai puțin de câteva ore de la apariția simptomelor. Puține boli infecțioase, dacă există, rivalizează cu meningococemia severă în ceea ce privește forma fulminantă.

AGENTUL ETIOLOGIC *N. meningitidis* este un diplococ Gram-negativ ale cărui margini adiacente sunt aplatizate pentru a da naștere formei caracteristice de biscuit. Microorganismul crește cel mai bine în medii îmbogățite, cum sunt Mueller-Hinton sau agar-ciocolata și la temperatura de 37^0C, în atmosferă de 5–10% CO_2. Deoarece meningococii au sensibilitate crescută la uscăciune sau îngheț, culturile vor fi prompt inoculate și incubate. Speciile de *Neisseria* se deosebesc prin abilitatea de a folosi zaharurile ca sursă de energie. În mod obișnuit, meningococii folosesc glucoza și maltoza, dar nu sucroza sau lactoza.

În contrast cu alte neiserii, meningococii sunt înconjurați de o capsulă polizaharidică. Pe baza diferențelor antigenice ale capsulelelor polizaharidice, microorganismele se împart în cel puțin 13 serogrupuri. Deși meningococii încapsulați din toate serogrupurile colonizează frecvent nasofaringele și au posibilitatea de a produce boală sistemică, mai mult de 99% din infecțiile meningococice sunt produse de tulpini din serogrupurile A, B, C, 29E, W-135 și Y. Serogrupurile sunt împărțite mai departe în serotipuri, subtipuri și imunotipuri, conform cu deosebirile între proteinele și lipopolizaharidele (LPZ) de la exteriorul membranei. În afară de această clasificare serologică, meningococii sunt împărțiți în tipuri clonale bazate pe caracteristicile genomului bacterial. Aceste sisteme de clasificare au o mare valoare pentru supravegherea epidemiologică.

EPIDEMIOLOGIE Meningococii se întâlnesc doar la specia umană; habitatul uman al acestor bacterii este nasofaringele. Microorganismele sunt probabil transmise de la individ la individ prin inhalarea picăturilor infectate de secreții nasofaringiene și prin contact oral direct sau indirect. În perioada fără epidemii, procentul total a purtătorilor nasofaringieni este de aproximativ 100%, dar se poate apropia de 60–80% în colectivități ca taberele militare sau școli. Procentul purtătorilor este, de asemenea, crescut printre membrii unei familii și contacții apropiați pacienților cu boală meningococică. Starea de purtător persistă de obicei câteva luni; starea de purtător cronic nu este rară. Colonizarea nasofaringelui este urmată de o creștere a titrului de anticorpi serici specifici tulpinii colonizatoare și colonizarea este urmată de boală doar rareori. Observațiile din timpul epidemiilor sugerează că boala meningococică invazivă are cea mai mare probabilitate de apariție în primele zile de la colonizarea cu o nouă tulpină, de ex. înainte de apariția anticorpilor serici specifici.

În zonele temperate, incidența anuală a infecțiilor meningococice este în general de 1-2 cazuri la 100 000 locuitori; procentul îmbolnăvirilor este mai mare în primul trimestru al anului. Cele mai multe infecții apar printre copiii de la 6 luni la 3 ani. Procentul îmbolnăvirilor anuale în acest grup este de obicei de 10–15 cazuri la 100 000 locuitori, cu un vârf al incidenței la vârsta de 6–12 luni. Un al doilea grup de risc este reprezentat de adolescenții între 14–20 ani. Ca și mononucleoza infecțioasă, fetele din această grupă de risc ce dezvoltă infecția meningococică sunt, în medie, cu doi

ani mai mici decât băieții. În epidemii, distribuția bolii în funcție de vârsta pacienților este deplasată spre vârste mai mari și, în majoritatea cazurilor, boala apare printre indivizii cu vârste cuprinse între 3 și 20 ani. Când apar cazuri sporadice într-o familie, procentul îmbolnăvirilor printre contacții familiei poate crește dramatic la 1 la mie.

Cele mai multe epidemii ale bolii meningococice sunt raportate regulat din Africa, China și America de Sud. Aceste epidemii pot implica mii de indivizi și produc multe decese. Meningococii din serogrupul A sunt cauza principală a epidemiilor. În „centura meningitei" din Africa subsahariană, incidența bolii meningococice crește brusc către sfârșitul sezonului uscat și prăfos și scade cu debutul ploilor. A fost postulat că prezența prafului interferează cu secreția locală de IgA la nivelul nasofaringelui, scăzând apărarea gazdei împotriva meningococilor.

Tulpinile din serogrupul A au produs majoritatea epidemiilor de boală meningococică în Europa și SUA în prima jumătate a secolului douăzeci. După cel de al II-lea Război Mondial, meningococii din grupurile B și C au devenit predominanți. În prezent, tulpinile din grupul B justifică 50% din cazurile sporadice. Tulpinile din serogrupul C produc majoritatea infecțiilor la grupurile de persoane vârstnice și tulpinile din serogrupul B sunt întâlnite la copiii foarte mici. Epidemiile apar mult mai frecvent în rândurile populației sărace, unde supraaglomerația și igiena defectuoasă sunt frecvente.

PATOGENEZA Infecția meningococică începe în nasofaringe. La scurt timp după aderența de mucoasa nasofaringiană, meningococii încapsulați sunt transportați prin celulele epiteliale neciliate sub formă de vacuole fagocitice mari limitate de membrane. La mai puțin de 24 de ore, microorganismele sunt observate în submucoasă și imediata vecinătate a celulelor imunologice locale și a vaselor de sânge. În majoritatea cazurilor, această infecție nasofaringiană este subclinică, dar uneori determină simptome ușoare. După penetrarea prin mucoasă și, probabil după o fază de adaptare, bacteria poate pătrunde în circulație. În compartimentul vascular, meningococii invadatori fie pot fi uciși sub acțiunea combinată a anticorpilor serici cu acțiune bactericidă, a complementului și a celulelor fagocitare, fie se pot înmulți inițiind stadiul bacteriemic. Semnele și simptomele bolii sistemice apar în același timp cu meningococemia și preced de obicei simptomele meningitei cu 24-48 ore. Meningococii sunt capabili de replicare cu o viteză surprinzătoare; în câteva ore, un pacient poate ajunge de la o stare de sănătate satisfăcătoare la șoc ireversibil, diateză hemoragică importantă și moarte.

Rolul LPZ Endotoxina (LPZ) aflată în partea externă a membranei meningococice pare a juca rolul principal în producerea formelor severe de boală. LPZ este eliberată în circulație în timpul multiplicării și autolizei meningococilor și se poate stabili o corelație directă între nivelurile de LPZ din plasmă și severitatea bolii: pacienții cu simptome minore au niveluri mici sau nedetectabile de LPZ, în timp ce pacienții cu meningococemie fulminantă au niveluri de LPZ dintre cele mai mari detectabile în plasma umană. În formele fulminante, sistemele majore de multiplicare în cascadă în asociere cu inflamația (incluzând sistemele coagulării, complementului, fibrinolizei și kinină-kalicreină), la fel ca și producerea de citokine [factorul α de necroză a tumorilor (TNFα), interleukina (IL)1, IL-6, IL-8 și IL-10] și oxid nitric sunt toate simultan declanșate și reglate de LPZ native. Acest răspuns inflamator dependent de doză are ca rezultat vasodilatația importantă, scăderea performanței cardiace, agregarea plachetară, coagularea intravasculară diseminată (CID) și extravazări capilare. Rezultatele finale ale acestui proces complex sunt șocul septic, sindromul detresei respiratorii a adultului și insuficiență pluriorganică (capitolul 124).

Deși infecția meningococică este în primul rând o boală ce produce bacteriemie, *Neisseria meningitidis* dă dovadă de un tropism important pentru meninge și piele și, într-un grad mai mic, pentru sinovială, suprafețe seroase și glandele suprarenale. Cea mai obișnuită prezentare clinică este dată de asocierea bacteriemiei cu meningită. Infecția sistemului nervos central poate începe în apropierea ependimului ce unește ventriculi cerebrali și se răspândește apoi la spațiul subarahnoidian. Meningococii par să adere rapid la endoteliul cerebrovascular și să penetreze pereții vasculari (până în prezent mecanismele nu sunt bine cunoscute). Ulterior, permeabilitatea barierei hemato-encefalice poate fi crescută suplimentar de producerea locală de mediatori ai inflamației cum sunt TNFα, IL-1 și IL-6, datorită nivelurilor crescute de LPZ din lichidul cefalorahidian (LCR). La pacienții cu meningită meningococică nivelurile de LPZ în LCR sunt de 100-1 000 de ori mai mari decât în plasma recoltată simultan. Această creștere bacteriană diferențiată este reflectată, de asemenea, de niveluri ridicate de TNFα, IL-1, IL-6 și IL-10 în LCR la pacienții cu meningită față de pacienții cu șoc septic sau bacteriemie moderată.

Imunitatea gazdei Apariția bolii depinde în special de factori ce țin de gazdă. Boala meningococică invazivă se găsește aproape exclusiv la indivizii la care lipsesc anticorpii protectori cu acțiune bactericidă pentru tulpina ce produce infecția. Sugarii, în primele luni de viață, sunt protejați față de boala meningococică prin transferul pasiv de anticorpi materni și printr-un procent foarte scăzut de cazuri ce vin în contact cu meningococii. Când anticorpii materni se pierd, sensibilitatea la meningococi crește, având valoare maximă la 6–12 luni; apoi scad progresiv, pe măsură ce anticorpii se formează în timpul colonizării cu bacterii înrudite cu meningococul, dar nepatogenice, cum sunt *N. lactamica*, *N. meningitidis* nevirulent sau alte bacterii ce exprimă la suprafață antigene comune cu cele ale tulpinilor virulente de meningococi. *N. lactamica* colonizează nasofaringele mai devreme în cursul vieții individului decât *N. meningitidis* și sugarii colonizați dezvoltă anticorpi, astfel încât are loc prompt liza mediată de complement și fagocitoza opsonică cu spectru larg a meningococilor cu potențial patogen.

Pe măsură ce copiii cresc, colonizarea cu *N. meningitidis* ia treptat locul celei cu *N. lactamica*, astfel încât aceasta se întâlnește foarte rar printre adolescenți. Colonizarea cu *N. meningitidis* induce apariția anticorpilor față de tulpina infectantă și față de alte tulpini; astfel, imunitatea dobândită natural este puternică și completă. Multe enterobacterii au capsule sau alți antigeni ce sunt asemănători din punct de vedere chimic cu cei ai meningococilor. Colonizarea cu aceste bacterii neînrudite, dar cu similitudini imunologice, poate fi importantă pentru dezvoltarea unei imunități naturale față de meningococi.

Deficiențe imunologice Sistemul complementului joacă un rol critic în mecanismele de apărare ale gazdei împotriva bolii meningococice invazive, iar activarea complementului produce moartea celulei bacteriene prin liză directă sau fagocitoză opsonică. Unii indivizi ce au avut atacuri recurente de boală meningococică au o prevalență familială crescută de deficit al componentelor finale ale sistemului complement. Acest deficit are ca rezultat incapacitatea de asamblare a complexului de atac al membranei (de la C_5 la C_9). Prevalența în populație a deficitului de componente finale ale sistemului complement este foarte scăzută (aproximativ 0,03%), dar aproximativ 50% dintre indivizii afectați au avut cândva un atac de boală meningococică. La acești indivizi, infecția este de obicei ușoară și mortalitatea scăzută. Această îmbolnăvire ușoară poate fi datorată mecanismelor intacte de fagocitoză opsonică ce nu au nevoie de cascada finală și eliberărilor scăzute de LPZ de către bacteriile invadatoare ca o consecință a incapacității gazdei de a leza direct bacteriile din ser. Pacienții cu deficit de complement au tendința de a fi infectați cu tulpini din serogrupurile mai puțin obișnuite: W-135, X, Y, Z și 29E. Câteva boli sistemice (de ex. lupusul eritematos sistemic

și glomerulonefrita membrano-proliferativă) pot determina deficite secundare în sistemul complementului și boală meningococică sporadică.

Indivizii cu deficit de properdină, o tulburare cu transmitere sex-linkată, au avut intactă calea directă de activare a complementului, dar calea indirectă de activare afectată. Mai mult de jumătate din bărbații din acest grup dezvoltă boală meningococică în cursul căreia sunt frecvente formele fulminante, cu o rată a mortalității de aproximativ 75%. Vaccinarea indivizilor cu deficit de properdină este posibil să reducă riscul de boală meningococică prin generarea de anticorpi ce fixează complementul, ceea ce duce la activarea complementului pe cale directă și, în consecință, la liza și fagocitoza bacteriilor. Indivizii cu hipogamaglobulinemie, în primul rând deficitul izolat de IgM, și asplenia funcțională au, de asemenea, risc crescut pentru boala meningococică sporadică, deși infecția pneumococică este cea mai obișnuită complicație la acești pacienți.

Alți factori de risc A fost postulată o asociere între infecțiile virale respiratorii și infecția meningococică. În timp ce infecția cu virusul gripal A pare să predispună la boală meningococică, această asociere pare mult mai puțin probabilă pentru alte infecții virale.

Cauzele epidemiilor meningococice sunt puțin înțelese. Supraglomerarea este în mod clar un factor de risc important. În plus, s-a sugerat că tulpinile meningococice ce produc epidemii sunt clonale și că structurile de suprafață importante variază în mod ciclic, determinând o nouă suprafață bacteriană, ceea ce permite evitarea sistemelor de apărare ale gazdei.

MANIFESTĂRI CLINICE *N. meningitidis* produce în mod obișnuit o boală infecțioasă acută, iar mai mult de 90% dintre pacienții ce se îmbolnăvesc prezintă meningococemie și/sau meningită. Se poate deosebi o dezvoltare secvențială a manifestărilor clinice, în mod obișnuit succesiunea constând într-o infecție inițială a tractului respirator superior, urmată de meningococemie, meningită și mult mai rar de infecții localizate.

Infecția tractului respirator superior Poarta de intrare a meningococilor este reprezentată de nasofaringe. Majoritatea pacienților sunt asimptomatici sau pot prezenta doar febră înainte de apariția manifestărilor generale. Unii pacienți cu boală meningococică invazivă descriu simptome prodromale ușoare, cum sunt dureri în gât, rinoree, tuse, dureri de cap și conjuctivită cu câteva săptămâni înainte de spitalizare. Nu se cunoaște dacă aceste manifestări clinice sunt determinate de infecția meningococică sau de alte micororganisme ce pot facilita invazia meningococică.

Meningococemia Între 30-40% din pacienții cu boală meningococică prezintă meningococemie fără semne clinice de meningită. Manifestările clinice variază de la simptome minore de bacteriemie tranzitorie la boală fulminantă, în câteva ore. Debutul este de obicei brusc, cu febră, frisoane, greață, vărsături, erupții cutanate, mialgii și artralgii. Febra, de obicei între 39-41°C, este un simptom aproape general, deși uneori pacienții cu boală fulminantă pot fi afebrili sau chiar hipotermici. Majoritatea pacienților prezintă grețuri și vărsături și sunt suferinzi. Unul din trei pacienți prezintă mialgii și/sau artralgii. Cel mai izbitor simptom este erupția cutanată ce apare la trei din patru pacienți și poate avea aspect maculo-papular, peteșial sau de echimoză. Erupția cutanată maculo-papuloasă apare precoce după debutul bolii; leziunile sunt roz, cu diametrul de 2-10 mm și răspândite pe trunchi și extremități. Erupția poate progresa în câteva ore și devine hemoragică în timp ce starea generală a pacientului se deteriorează. Leziunile peteșiale au diametrul de 1-2 mm și sunt răspândite în principal pe trunchi și extremitățile inferioare, dar apar pe față, palat și conjunctive. În cazurile relativ severe, peteșiile pot conflua și pot apare bule hemoragice cu ulcerații extinse. Erupția peteșială generalizată, hipotensiunea, reducerea circulației periferice și absența semnelor meningeale sunt indicatori pentru un prognostic grav. Erupțiile cutanate echimotice și cele purpurice fulminante sunt obișnuite printre pacienții cu meningococemie fulminantă.

Meningococemia fulminantă, numită anterior sindrom Waterhouse-Friderichsen, se deosebește de formele ușoare prin progresia ei rapidă și evoluție nefavorabilă. Ea apare la 10-20% din pacienții cu boală meningococică și se caracterizează prin apariția șocului infecțios, coagularii intravasculare diseminate (CID) și a multiplelor insuficiențe de organe. Debutul este brusc; leziunile purpurice, hipotensiunea și vasoconstricția periferică cu extremități cianotice, reci, se dezvoltă cel mai adesea în câteva ore. Starea de conștiență este schimbătoare, dar mulți pacienți rămân agitați în ciuda hipotensiunii. Leziunile purpurice se extind rapid și afectează pielea, mucoasele și organele interne precum mușchii scheletici, glandele suprarenale, uneori și glanda pituitară. Insuficiența miocardică ce contribuie la apariția șocului este evidențiată de contractilitatea miocardică insuficientă, indexul cardiac mult scăzut, creșterea marcată a presiunii și niveluri serice crescute ale creatinfosfochinazei (CPK). În mod obișnuit apar acidoza metabolică, dezechilibre serice ale electroliților, oligurie, leucopenie și niveluri scăzute ale factorilor de coagulare. În ciuda progresului metodelor de terapie intensivă, 50-60% din pacienți decedează în mod obișnuit prin insuficiență cardiacă și/sau respiratorie. Pacienții restabiliți pot avea leziuni tegumentare severe ce necesită chirurgie plastică sau își pot pierde părți din membre datorită gangrenei.

Meningococemia cronică determină doar 1-2% din toate cazurile de boală meningococică. Acest sindrom cu febră recurentă, erupție cutanată maculo-papulară și artralgii poate dura săptămâni sau luni. Erupția cutanată poate fi și peteșială. În timpul perioadelor afebrile, pacienții se simt bine. Lipsa diagnosticului și tratamentul insuficient al meningococemiei cronice poate avea ca rezultat dezvoltarea unei boli generale.

Meningita Meningita este frecvent asociată cu meningococemia; la pacienții cu boală sistemică, debutul meningitei poate fi inaparent. Oricum, majoritatea pacienților cu meningită prezintă precoce simptomele inflamației meningeale care includ dureri de cap severe, confuzie, letargie și vărsături. Semnele de iritație meningeală sunt prezente în majoritatea cazurilor, dar nu în toate. Simptomele și semnele asociate meningitei meningococice nu pot fi diferențiate de cele asociate cu meningita dată de alte microorganisme (capitolul 377). În particular, sugarii prezintă adesea simptome nespecifice fără semne de localizare, deși ei pot avea o fontanelă bombată și tensionată. Meningita poate să apară, de asemenea, fără semne specifice la pacienții în vârstă sau la cei cu meningococemie fulminantă. Pe măsură ce infecția avansează, letargia poate progresa spre comă și pot apărea atacuri de apoplexie, paralizii de nervi cranieni și hemipareze sau alte semne neurologice focale.

Manifestări mai puțin obișnuite S-au raportat unele manifestări mai puțin obișnuite ale infecțiilor meningococice. Acestea includ artrita, pneumonia, sinuzita, otita medie, conjunctivita, endoftalmita, endocardita, pericardita, uretrita și endometrita. Artrita apare la 5-10% din pacienți și poate complica orice stadiu al bolii acute. Articulațiile mari sunt afectate cel mai frecvent, în particular genunchii. Meningococii nu sunt izolați în mod frecvent din lichidul sinovial și majoritatea cazurilor, în special când artrita apare după inițierea terapiei, sunt mediate imunologic. Sechelele sunt rare. Pneumonia meningococică primară este bine recunoscută, în special când se asociază cu tulpinile serogrupului Y. Sindromul clinic este similar cu cel dat de alte pneumonii bacteriene. De la intrarea în era antibiotică, endocardita și pericardita au devenit manifestări neobișnuite ale bolii meningococice acute.

Complicații Complicațiile infecțiilor meningococice includ infecțiile intercurente și afecțiunile sistemului nervos central. Majoritatea complicațiilor piogenice nu mai sunt frecvente.

Oricum, poate apare suprainfecția tractului respirator cu alte microorganisme decât meningococii, în special în timpul ventilației asistate la pacienții ce prezintă forma severă de boală. Complicațiile neurologice pot apare prin infectarea directă a parenchiului cerebral (cerebrite sau abcese cerebrale), prin afectarea nervilor cranieni la trecerea lor prin meningele inflamat, prin infecții venoase sau arteriale (atacuri cerebrale, deficite focale), prin edem cerebral (prin creșterea presiunii intracraniene), prin întreruperea căilor de scurgere a LCR (hidrocefalice) sau prin ocuparea spațiului subdural de diferite tumori ce ar determina efecte de masă. Cu toate acestea, nu sunt frecvente sechelele neurologice permanente, ele apar la mai puțin de 5% din supraviețuitorii după meningită meningococică acută. Ca și în alte infecții severe, herpesul labial apare în stadiile acute ale bolii meningococice.

DATE DE LABORATOR De obicei, meningococii pot fi izolați din sânge și LCR la pacienții cu boală meningococică și uneori se găsesc în aspiratul peteșial sau sinovial, lichidul pleural sau pericardic. Creșterea meningococilor în culturile de sânge poate fi inhibată de polioetansulfonatul de sodiu, un aditiv al mediului de cultură frecvent folosit. Diplococii gram-negativi pot fi găsiți în LCR, în peteșii sau în stratul exfoliat al veziculelor la cel puțin jumătate din pacienți. Polizaharidele capsulare specifice de grup pot fi detectate în LCR, lichidul sinovial sau urină prin imunoelectroforeză inversată sau prin testele de aglutinare cu latex. Oricum, aceste teste dau rezultate fals negative în 50% din cazurile dovedite prin culturi. Combinația dată de culturi, frotiul colorat Gram și metodele imunologice va furniza diagnosticul în mai mult de 95% din cazuri. Metodele imunologice pot fi utilizate în special în situațiile în care culturile au valoare limitată datorită administrării de antibiotice anterior recoltării. Reacția de polimerizare în lanț (PCR) poate fi de asemenea o metodă valoroasă în aceste situații. Examinările LCR arată că specificitatea și senzitivitatea PCR pentru diagnosticul meningitei meningococice este de cel puțin 90%. În timpul convalescenței, poate fi diagnosticat de asemenea un răspuns specific de anticorpi.

Alte date de laborator oferă un ajutor limitat în diagnosticul bolii meningococice. Numărul crescut al leucocitelor polinucleare și o deviere la stânga a formulei leucocitare apar în mod obișnuit, dar un număr normal nu este o raritate. Pacienții cu meningococemie fulminantă au de obicei neutropenie și un număr mult scăzut al trombocitelor; timpii de protrombină și de tromboplastină parțial activată sunt prelungiți, nivelurile fibrinogenului plasmatic sunt scăzute și titrurile produșilor de degradare ai fibrinei sunt crescute ca rezultat al CID (capitolul 124). Scăderea PCO_2 și acidoza metabolică secundară hipoperfuziei tisulare sunt frecvente. Modificările LCR în meningită includ creșterea presiunii LCR, creșterea conținutului proteic, concentrații scăzute ale glucozei și (în majoritatea cazurilor) 100 – 20 000 leucocite polimorfonucleare /μl (capitolul 377).

DIAGNOSTIC Infecțiile meningococice în stadiile lor precoce pot semăna cu orice infecție sistemică acută, inclusiv gripă sau alte infecții virale obișnuite; diferențierea acestor infecții de meningococemia precoce poate fi foarte dificilă. În contrast cu prevalența simptomelor neurologice în meningita meningococică, lipsa acestor simptome în meningococemie poate împiedica recunoașterea precoce a acestei forme severe de boală meningococică. Oricum, precoce în boala meningococică există adesea un eritem generalizat, cu aspect marmorat, sau o erupție cutanată maculo-papulară de culoare roz deschis, asemănătoare cu petele roz din febra tifoidă. Prin examinarea atentă a pacientului, doctorul poate descoperi aceste leziuni și poate stabili diagnosticul prezumptiv. Pe măsură ce boala progresează, apare de obicei erupția cutanată peteșială sau purpurică și diagnosticul devine mult mai evident.

Erupția cutanată întâlnită în unele exanteme virale obișnuite, infecții cu *Mycoplasma*, febra pătată a Munților Stâncoși, tifosul endemic și purpura vasculară poate fi confundată cu cea din meningococemie. În absența erupției cutanate sau a altor manifestări ale bacteriemiei, meningita meningococică nu poate fi diferențiată de meningita dată de alți patogeni (capitolul 377). Diagnosticul final al bolii meningococice depinde de descoperirea *N. meningitidis* sau de detectarea antigenelor sale în diferite fluide ale organismului sau în aspirate din peteșii. Izolarea meningococilor din nasofaringe confirmă doar statutul de purtător și nu poate fi folosită singură, pentru stabilirea diagnosticului de infecție sistemică.

Rx TRATAMENT

În ciuda accesului la antibiotice puternice și progreselor în managementul terapiei intensive, mortalitatea totală în boala meningococică este de aproximativ 10%, crescând la maximum de 50–60% printre pacienții cu meningococemie și șoc. Pentru îmbunătățirea prognosticului, diagnosticul și tratamentul precoce sunt de maximă importanță, în special la pacienții cu meningococemie. Orice pacient febril cu o erupție cutanată peteșială va fi considerat ca având infecție meningococică. Se va recolta imediat sânge pentru culturi și tratamentul va fi început fără a aștepta confirmarea. Dacă pacientul nu este examinat inițial la spital, se va administra penicilină G intravenos (60 000–100 000 u.i./kg) și pacientul va fi trimis imediat pentru internare. La pacientul din ambulator la care accesul intravascular este dificil, antibioticele se pot administra intramuscular (în câteva locuri de injectare, pentru a ușura administrarea unui volum mare de antibiotice). Dacă pacientul este examinat la spital, accesul venos va fi stabilit imediat, sângele va fi recoltat pentru culturi și antibioticele se vor administra cât mai rapid posibil. Începerea tratamentului la pacienții cu semne de insuficiență circulatorie sau deteriorare rapidă a funcțiilor cerebrale nu va aștepta puncția lombară.

Antibioticele Penicilina G rămâne medicamentul de elecție pentru boala meningococică. Înainte de identificarea agentului etiologic, alegerea antibioticelor depinde de vârsta pacientului, statusul de bază al sistemului de apărare al pacientului și de prevalența rezistenței antimicrobiene în comunitate. *Streptococcus pneumoniae* la fel ca *Haemophilus influenzae* și alte bacterii gram-negative pot produce un tablou clinic asemănător cu cel dat de infecția meningococică. Cefalosporinele de a treia generație, cefotaxime și ceftriaxone, sunt recomandate ca tratament empiric. Deși mortalitatea și morbiditatea pe termen lung printre pacienții ce au primit cefalosporine pentru tratamentul bolii meningococice sunt similare celor printre pacienții tratați cu penicilină, cefalosporinele sunt preferate din cauza nivelurilor ridicate de activitate împotriva altor patogeni obișnuiți ce afectează meningele, inclusiv majoritatea pneumococilor rezistenți la penicilină, penetrației lor foarte bune în LCR, lipsei toxicității și comodității de utilizare a unui singur medicament ce poate fi administrat de trei ori pe zi (cefotaxime) sau o dată sau de două ori pe zi (ceftriaxone).

Ca parte a tratamentului empiric, pacienții ce urmează un tratament imunosupresiv, nou-născuții și bătrânii vor primi doze crescute de penicilină pentru a-i acoperi și față de *Listeria monocytogenes*. Cefalosporinele au de asemenea activitate crescută împotriva tulpinilor de *N. meningitidis* cu sensibilitate scăzută la penicilină. Aceste tulpini au fost raportate în câteva țări și au fost descrise adesea în rapoartele din Africa de Sud și Spania. Doza zilnică uzuală de cefotaxime este de 150–200 mg/kg i.v., până la doza maximă zilnică de 12 g; cea de ceftriaxone este de 75–100 mg/kg i.v. până la doza maximă zilnică de 5 g. Odată ce meningococii au fost izolați și li s-a stabilit sensibilitatea la penicilina G, regimul terapeutic poate fi schimbat cu penicilina G. Cloramfenicolul este la fel de eficient ca penicilina G pentru tratamentul

bolii meningococice şi poate fi folosit la pacienţii cu alergie la penicilină sau la cefalosporine. Doza zilnică uzuală de penicilină G este de 200.000-300.000 u.i./kg i.v., în doze divizate la 6 ore, până la o doză maximă zilnică de 24 milioane u.i.; cea de cloramfenicol este de 75-100 mg/kg i.v., în doze divizate la 6 ore, până la doza maximă zilnică de 4 g. Atât pentru meningita meningococică, cât şi pentru meningococemie sunt suficiente 7 zile de tratament parenteral cu doze mari. Dozele nu vor fi scăzute în cursul tratamentului.

Tratamentul de susţinere Evoluţia bolii meningococice este foarte imprevizibilă. Toţi pacienţii cu infecţie meningococică invazivă, indiferent de starea clinică la spitalizare, vor fi consideraţi a avea o potenţială infecţie ameninţătoare pentru viaţă şi vor fi urmăriţi cu atenţie în primele 48 de ore de spitalizare, monitorizându-se presiunea sanguină, pulsul, ritmul perfuziei, diureza şi temperatura periferică şi centrală. Mulţi pacienţi la care nu apare boala acută la internarea în spital pot prezenta deteriorarea rapidă a stării generale în următoarele ore, cu apariţia şocului grav şi CID sever. La pacienţii cu erupţie cutanată purpurică rapid progresivă, un număr scăzut de celule albe în periferie şi fără evidenţierea implicării meningelui este posibilă deteriorarea rapidă a stării generale la scurt timp după internare.

Cea mai importantă formă de boală ce are nevoie de intervenţie de urgenţă este meningococemia severă cu şoc. Pacienţii cu această formă de boală meningococică au un sindrom sever cu hiperpermeabilitate capilară şi disfuncţie miocardică severă. Strategiile de tratament pentru revenirea din insuficienţa circulatorie includ optimizarea presarcinii, scăderea postsarcinii şi îmbunătăţirea contractilităţii miocardice. Administrarea i.v. de lichide împreună cu medicaţie inotropă de tipul dobutaminei (1-10 μg/kg/min) sau dopaminei (2-10 μg/kg/min) va fi iniţiată imediat şi ajustată pe baza aprecierilor clinice şi a monitorizării presiunii arteriale sistemice şi a presiunii venoase centrale sau a presiunii capilare pulmonare (capitolul 38). Vasodilatatoarele vor fi administrate cu multă precauţie la pacienţii cu şoc sever. În edemul interstiţial important, administrarea de 8–10 litri de lichide i.v. la adulţi poate fi necesară în primele 24 de ore. Deoarece riscul de edem pulmonar este considerabil, pacienţii în şoc sever vor fi ventilaţi selectiv, chiar dacă ei ventilează corespunzător. Câteva studii de control la pacienţii cu şoc septic au demonstrat că nu există un efect benefic al dozelor ridicate de glucocorticoizi. Deşi aceste studii au inclus doar un număr mic de pacienţi cu meningococemie, un efect benefic al glucocorticoizilor în meningococemia fulminantă nu pare a fi probabil.

Unii pacienţi prezintă insuficienţă respiratorie severă, chiar dacă ei nu au primit lichide i.v. Aceşti pacienţi vor fi ventilaţi imediat pentru a preveni colapsul respirator acut. Sindromul detresei respiratorii a adultului este anunţat de o creştere a necesarului de oxigen şi o reducere a complianţei pulmonare şi tinde să urmeze resuscitarea iniţială şi corectarea hipovolemiei. Managementul în aceste situaţii depinde de măsurile de îmbunătăţire a funcţiei miocardice, ventilaţie asistată şi îndepărtarea lichidului extravascular (dacă este necesar prin dializă).

Pacienţii cu meningococemie severă prezintă de obicei o modificare importantă a electroliţilor sanguini, a echilibrului acido-bazic şi a metabolismului. Acidoza metabolică este rezultatul unei perfuzii tisulare scăzute în şoc. Electroliţii serici şi echilibrul acido-bazic se vor monitoriza frecvent şi anomaliile lor vor fi imediat corectate. Corectarea modificărilor anormale este adesea împiedicată de oligurie sau anurie şi dializa este adesea necesară. Deoarece dializa este o măsură foarte eficientă de reducere a acumulărilor de lichid extravascular, ea va fi aplicată precoce la pacienţii cu meningococemie severă. Filtrarea plasmatică continuă sau dializa poate fi necesară de asemenea în necroza tubulară proximală dată de boala meningococică.

Teoretic, toţi pacienţii cu meningococemie severă au CID important. Heparinizarea de rutină a pacienţilor cu CID nu îmbunătăţeşte prognosticul şi nu este recomandată. Oricum, la pacienţii cu gangrenă periferică iminentă şi coagulopatie severă, administrarea de heparină cu greutate moleculară mică (10 μ/kg/oră) împreună cu plasmă proaspătă congelată poate fi încercată. Administrarea unor mari cantităţi de plasmă proaspătă congelată poate restabili, de asemenea, nivelurile scăzute de antitrombină III, proteină C şi proteină S.

Afectarea cerebrală şi meningita bacteriană pot fi parţial urmarea citokinelor produse în cadrul răspunsului inflamator la produşii bacterieni şi s-a demonstrat la animale scăderea injuriei cerebrale de către agenţii antiinflamatori. În studiile copiilor cu meningită cu *H. influenzae*, dexametazona reduce semnificativ severitatea sechelelor neurologice, mai ales surditatea. Concluzii ferme privind eficacitatea dexametazonei în reducerea sechelelor neurologice în meningita meningococică nu pot rezulta din aceste studii, iar folosirea acestui medicament în meningita meningococică rămâne controversată (capitolul 377).

Tratamentul simptomatic al hipertensiunii intracraniene se administrează cel mai bine în serviciul de terapie intensivă. Pot fi utile ridicarea capului la 30^0, hiperventilaţia moderată şi restricţia de lichide. Perfuzia cu manitol (0,25-1g/kg) are ca rezultat un schimb rapid de lichide dinspre spaţiul extravascular spre cel intravascular şi se poate însoţi de o scădere promptă a presiunii intracraniene. La pacienţii cu stare generală instabilă, monitorizarea presiunii intracraniene poate fi de ajutor în conducerea terapiei pentru această complicaţie a meningitei. Obstrucţia căilor aeriene, insuficienţa cardiacă şi convulsiile pot conduce la hipoxie, insuficienţă de perfuzie cerebrală şi creşterea edemului cerebral. Măsurile de optimizare a respiraţiei şi debitului cardiac şi cele care controlează convulsiile sunt de asemenea importante în scăderea presiunii intracraniene.

Un număr de metode experimentale de tratament ce includ folosirea anticorpilor monoclonali faţă de endotoxine, TNFα, IL-1 şi moleculele de adeziune la leucocite şi-au arătat eficacitatea în experimentele pe animale cu meningită sau şoc septic. Rezultatele unor studii clinice au fost mai puţin promiţătoare, dar unele dintre aceste studii se află încă în desfăşurare.

PROGNOSTIC Boala meningococică era considerată fatală înainte de era antibiotică. După introducerea antibioticelor, mortalitatea totală a scăzut la 10-15% şi a rămas de aproximativ la 10%, în ciuda chimioterapiei precoce corespunzătoare şi a progreselor managementului terapiei intensive. Rata mortalităţii este sub 5% printre pacienţii cu meningită meningococică, dar poate creşte peste 50-60% printre pacienţii cu meningococemie fulminantă, în primul rând pentru că aceşti pacienţi sunt adesea în şoc sever la internarea în spital. Majoritatea deceselor prin meningococemie fulminantă apar în mai puţin de 24-48 ore de la internare. Sunt neobişnuite sechelele permanente după meningita meningococică cum ar fi surditatea, paraliziile de nervi cranieni, deficienţele mentale.

PROFILAXIE Procentul îmbolnăvirilor este mai mare de aproximativ 100 de ori printre contacţii din familia pacienţilor cu boală meningococică faţă de populaţia generală. Riscul de îmbolnăvire este mai mare în prima săptămână după contactul cu pacientul ce prezintă boala. Chimioprofilaxia este de ajutor pentru evitarea cazurilor secundare de infecţie şi va fi administrată contacţilor din familie ce au venit în legătură cu persoana infectată, celor din centrele de îngrijire şi din creşe şi, de asemenea, celor ce au avut contact oral cu persoana bolnavă (sărut, resuscitare gură la gură). Regimul terapeutic recomandat pentru profilaxie constă din rifampicină în doza de 10 mg/kg

(până la 600 mg) la 12 ore, timp de 2 zile pentru adulți și copii peste 1 an și 5 mg/kg la 12 ore, timp de 2 zile pentru copiii sub 1 an. Ciprofloxacina sau ofloxacina (o singură doză orală de 500 mg, respectiv 400 mg) este o alternativă potrivită pentru adulți; nu se recomandă copiilor sau femeilor gravide. O singură doză i.m. de 250 mg ceftriaxonă se recomandă pentru gravidele ce au venit în contact cu un pacient bolnav; pentru copiii sub 12 ani se poate administra 125 mg ceftriaxonă.

Vaccinurile sunt disponibile împotriva a patru serogrupuri meningococice: A, C, W-135 și Y. Nu este disponibil în prezent nici un vaccin eficient împotriva serogrupului B. Procentul de eficiență a unei singure doze de vaccin pentru serogrupul A sau C este de cel puțin 90% la adulți și copii peste 2 ani, iar imunizarea de rutină a recruților a eliminat aproape toate îmbolnăvirile printre personalul militar. Pentru prevenirea cazurilor de îmbolnăvire secundară tardivă, contacții apropiați ai pacientului cu boală sporadică produsă de tulpinile din serogrupul A sau C vor primi o singură doză de vaccin polizaharidic. Turiștilor spre zonele în care boala este epidemică și indivizilor cu disfuncții ale splinei sau defecte ale sistemului complement sau properdină li se va face imunizarea. Vaccinurile conjugate împotriva serogrupurilor A și C sunt în curs de cercetare și sunt experimentate în prezent în studii clinice. Dacă aceste vaccinuri furnizează copiilor protecție de lungă durată, ele pot fi folosite în tratamentul epidemiilor la fel de bine ca și în programele de imunizare ale copiilor. Vaccinurile pentru serogrupul B sunt de asemenea în curs de cercetare.

BIBLIOGRAFIE

Brandtzaeg P: Pathogenesis of meningococcal infections, in *Meningococcal Disease*, K Cartwright (ed). Chichester, John Wiley, 1995, pp 71-114

Cartwright K: Meningococcal carriage and disease, in *Meningococcal Disease*, K Cartwright (ed). Chichester, John Wiley, 1995, pp 115-146

Densen P et al: Familial properdin deficiency and fatal meningococcemia: Correction of the bactericidal defect by vaccination. N Engl J Med 316:922, 1987

Frasch CE: Meningococcal vaccines: Past, present and future, in *Meningococcal Disease*, K Cartwright (ed). Chichester, John Wiley, 1995, pp 245-283

Griffiss JM: Mechanisms of host immunity, in *Meningococcal Disease*, K Cartwright (ed). Chichester, John Wiley, 1995, pp 35-70

Guttormsen H-K et al: Cross-reacting serum opsonins in patients with meningococcal disease. Infect Immun 60:2777, 1992

Halstensen A et al: Case fatality of meningococcal disease in western Norway. Scand J Infect Dis 19:35, 1987

Lynn WA, Cohen J: Adjunctive therapy of septic shock: A review of experimental approaches. Clin Infect Dis 20:143, 1995

Naess A et al: Sequelae one year after meningococcal disease. Acta Neurol Scand 89:139, 1994

Parillo JE: Pathogenetic mechanisms of septic shock. N Engl J Med 328:1471, 1993

Ross SC et al: Killing of *Neisseria meningitidis* by human neutrophils: Implications for normal and complement-deficient individuals. J Infect Dis 155:1266, 1987

Schildkamp RL et al: Clinical manifestations and course of meningococcal disease in 562 patients. Scand J Infect Dis 28:47, 1996

150

King K. Holmes, Stephen A. Morse

INFECȚII GONOCOCICE

DEFINIȚIE Gonoreea, o infecție a epiteliului columnar și de tranziție, cauzată de *Neisseria gonorrhoeae*, este boala transmisibilă cel mai frecvent raportată în Statele Unite. Zonele anatomice care pot fi infectate direct de gonococ includ uretra, rectul, conjunctivele, faringele și endocervixul. Complicațiile locale includ endometrita, salpingita, peritonita, perihepatita și bartolinita la femei și abcesul periuretral și epididimita la bărbați. Manifestările sistemice ale gonococemiei includ artrita, dermatita, endocardita și meningita, precum și miopericardita și hepatita.

AGENT ETIOLOGIC *N. gonorrhoeae* este un coc gram negativ dispus de obicei în perechi, având părțile adiacente plate. Formează colonii oxidazo-pozitive și se diferențiază de celelalte specii de *Neisseria* prin capacitatea sa de a utiliza glucoza (dar nu și maltoza, sucroza sau lactoza), prin secvențe ale acidului nucleic și prin reacții imunologice specifice.

Microorganismele care formează coloniile, examinate la 20 ore de la inocularea din eșantioanele clinice, sunt acoperite de fimbrii (*pili*). Pilii facilitează atașarea la diferite celule epiteliale și interferează cu fagocitoza neutrofilelor. Fiecare pil este compus din unități peptidice repetitive (*piline*) care au o greutate moleculară de aproximativ 20.000. Subunitățile pilinei constau din regiuni conservate și regiuni variabile. Pilii induc atât antigenicitate, cât și variații de fază. Rearanjarea cromozomială urmată de expresia oricăreia dintr-un număr mare de gene pilinice incomplete (mute) duce la *variația antigenică* a pililor. Dacă rearanjarea implică o genă pilinică incompletă, gonococii prevăzuți cu pili (pil$^+$) produc variante fără pili (pil$^-$), proces cunoscut sub denumirea de *variație de fază*. Microorganismele prevăzute cu pili produc infecție și uretrită după inocularea în uretră la bărbați voluntari, pe când microorganismele fără pili nu produc infecția. Fixarea de celulele epiteliale necesită prezența altor proteine cu fază variabilă, Pil C, care sunt localizate la vârful pililor. Variația antigenică a pilinei poate permite gonococilor să se atașeze la diferite tipuri de suprafețe epiteliale și să evite acțiunea anticorpilor produși de gazdă ca răspuns la pilină. Variația de fază de la pil$^+$ la pil$^-$ poate permite detașarea și facilitează diseminarea. Sinteza pilinei este esențială pentru transformarea competentă a *N. gonorrhoeae*. Se presupune că transformarea genetică este responsabilă de recombinările între genele cromozomilor diferitelor linii gonococice.

Membrana externă trilaminată a gonococului conține o serie de proteine, din care fac parte proteinele I, II și III, un lipopolizaharid (LPZ) (figura 150-1). Asemănător pililor, proteina II (proteinele de acest tip sunt în prezent denumite *proteine membranare externe asociate cu opacifierea sau PAO*) se consideră că are și rol de ligand, mediind atașarea gonococilor la diferitele tipuri de celule umane. Un singur gonococ poate avea aproximativ douăsprezece gene PAO și poate exprima de la zero până la trei sau mai multe PAO o dată. Gonococii care posedă anumite PAO aderă și sunt fagocitați de neutrofilele umane în absența serului. Anumite PAO pot fi răspunzătoare de agregarea gonococilor care este evidentă pe frotiurile colorate Gram din exsudatul uretral.

Coloniile opace conțin microorganisme care conțin PAO și predomină în probele obținute din uretra masculină și secreția cervicală a femeilor, prelevată la mijlocul ciclului menstrual. Frecvent, coloniile transparente sunt lipsite de PAO, ele predominând în cazul probelor obținute de la femei în timpul menstruației și în probele din sânge, lichid sinovial sau trompe uterine.

Cantitativ, proteina I este proteina membranară externă majoritară; există diferențe de masă moleculară în cadrul unei tulpini, care pot fi cuprinse între 34,6 și 37,7 K Da. Moleculele proteinei I se asociază în structură trimerică, formând canale transmembranare anion-selective (pori) care permit schimbul moleculelor hidrofile prin membrana externă. Proteina I interacționează de asemenea cu alte proteine membranare externe, cum ar fi proteina III și lipopolizaharidul (LPZ), pentru a forma structuri membranare externe complexe. S-a dovedit că moleculele proteinei I se deplasează rapid de la membranele externe gonococice la membranele citoplasmatice mai fluide ale celulelor umane, unde formează pori. Acest

proces poate iniția endocitoza gonococilor, primul pas în invadarea gonococică a epiteliului.

LPZ gonococic conține lipidul A și un oligozaharid. Trăsăturile care disting LPZ gonococic de LPZ enteric sunt structurile oligozaharidice ramificate abundent și absența subunităților antigenice O repetitive. Din aceste motive, LPZ gonococic este frecvent denumit *lipooligozaharid* (LOZ). LOZ gonococic etalează variații antigenice ce pot constitui un mecanism pentru ocolirea mecanismelor de apărare ale gazdei. Tipul de LOZ produs poate fi schimbat printr-un mecanim care nu este bine înțeles, dar are totuși de a face cu reglarea transcripției de glicozil-transferaze implicate în biosinteza LOZ. Acidul citidin-monofosfat N-acetilneuraminic al celulelor gazdei poate fi utilizat de gonococi pentru sializarea componentelor oligozaharidice ale unui LOZ. Această sializare duce la conversia unui microorganism sensibil la ser într-unul cu rezistență la ser și scade considerabil interacțiunile neopsonice între gonococii care prezintă PAO și neutrofilele umane. Gonococii observați în exsudatul uretral sunt sializați, acest aspect indicând că sializarea apare in vivo. Analize recente imuno-chimice și structurale asupra LOZ gonococic au arătat că antigenicitatea și imunogenitatea LOZ este complexă, în parte datorită similitudinii structurale a oligozaharidului cu glicosfingolipidele gazdei. Nu a fost izolat nici un polizaharid capsular, dar s-a demonstrat că polifosfații de suprafață cu greutate mare pot avea funcții similare cu cele ale polizaharidelor capsulare ale altor microorganisme.

În ultima decadă, pentru studii epidemiologice, tulpinile gonococice au fost tipate pe baza nevoilor nutriționale (*auxotiparea*) sau a diferențelor antigenice ale proteinei I (*serotiparea*). Spre deosebire de pili și proteina II, proteina I prezentă la toate tulpinile de gonococi este stabilă antigenic, deși există o considerabilă heterogenitate antigenică între tulpini. Există două forme de proteină I înrudite structural, denumite IA și IB, fiecare tulpină conținând una dintre acestea, însă niciodată pe ambele. Genele pentru proteina IA, respectiv IB, sunt alelele ale aceleiași gene. Anticorpii monoclonali împotriva diferiților epitopi ai proteinelor IA și IB pot fi utilizați pentru clasificarea gonococilor într-un număr mare de serovariante (cunoscute ca serovariante IA1 până la IA24 și IB1 până la IB32). În majoritatea populațiilor, doar un număr limitat de clase auxotip/serovariabile au fost descrise pentru majoritatea tulpinilor izolate. Noile tehnici bazate pe polimorfismul ADN-ului [de ex. polimorfismul dat de restricția lungimii fragmentului (PRLF)] sau tiparea PAO permit creșterea diferențierilor.

EPIDEMIOLOGIE Omul este singura gazdă naturală pentru *N. gonorrhoeae*. În Statele Unite, ratele de incidență anuală pe grupe de vârstă s-au triplat din 1963 până în 1975, când au fost raportate peste un milion de cazuri și probabil că un număr egal de cazuri nu au fost raportate. În această perioadă de gonoree epidemică, incidența a crescut cel mai rapid în rândul femeilor tinere de culoare albă. După cum se vede în figura 150-2, incidența gonoreei a scăzut de la vârful de 473 cazuri din 100.000 în 1975, la 150 cazuri din 100.000 în 1995 – aproximativ aceeași incidență ca acum 30 de ani când au început epidemiile. Cu toate acestea, incidența este mai mare decât cea din alte țări industrializate. De exemplu, este de 50 de ori mai mare decât incidența de 3 cazuri la 100000 de locuitori din Suedia în 1995, țară care a eliminat în general tipul de transmitere endemică a gonoreei.

Ratele de incidență și prevalență ale gonoreei sunt legate de vârstă, sex, opțiune sexuală, rasă, statut socioeconomic, stare civilă, rezidență (urbană, suburbană și rurală) și nivel educațional – factori de risc care influențează comportamentul sexual, îngrijirea bolii și accesibilitatea la asistența medicală. La persoanele active sexual, ratele cele mai crescute apar în rândul adolescenților, la cei de alte culori decât cea albă, la persoanele sărace și cu nivel educațional scăzut, în orașele mari și la persoanele necăsătorite – în special la aceia care trăiesc singuri. Acești indivizi reprezintă „grupul central“ de „transmițători eficienți“ care joacă un rol major în transmiterea gonoreei. Din 1985, incidența gonoreei a continuat să scadă în rândul persoanelor hispanice și a albilor și este în declin din 1990 în rândul bărbaților și femeilor de culoare. Începând de la jumătatea anilor ’80 până la jumătatea anilor ‘90 gonoreea, asemănător sifilisului și șancrului, este asociată cu consumul de cocaină „*crack*“ și cu practicarea prostituției în schimbul drogurilor interzise cum este cocaina. Incidența gonoreei este mai crescută la bărbați, pe când prevalența este mai mare la femei. Rata de prevalență rămâne atât de mare în rândul femeilor din Statele Unite, încât au fost recomandate culturile endocervicale de rutină pentru detectarea cazurilor asimptomatice de gonoree din rândul femeilor tinere care sunt considerate cu risc crescut datorită comportamentului sexual și factorilor demografici prezentați mai sus. Aceste metode se extind și la femeile aflate în anumite circumstanțe cum ar fi clinicile pentru adolescenți, centrele de detenție juvenilă, închisori și centrele de tratament pentru toxicomani, care dau cele mai multe cazuri și necesită adesea teste combinate pentru infecția gonococică și chlamidiană. Cu toate că incidența și prevalența gonoreei continuă să scadă, o importanță mai mare ar trebui acordată declarării partenerului (detectarea contactului), care este de departe o metodă mai eficientă pentru controlul gonoreei

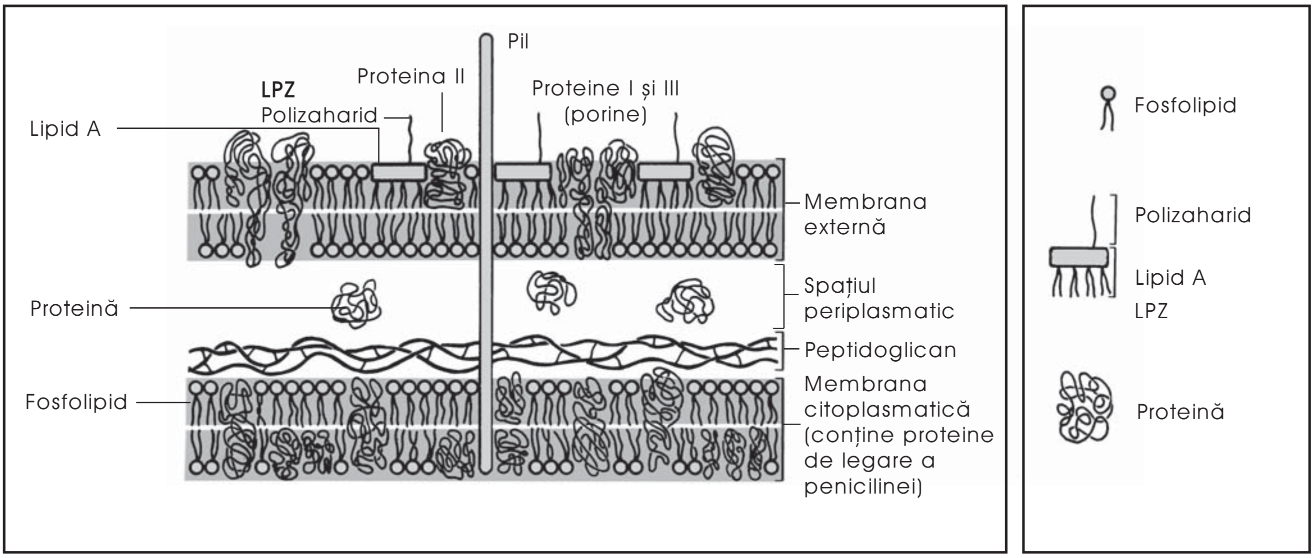


FIGURA 150-1 Reprezentare grafică a anvelopei *N. gonorrhoeae*, descriind structurile despre care se crede că influențează patogeneza, sensibilitatea la antibiotice și antigenicitatea.

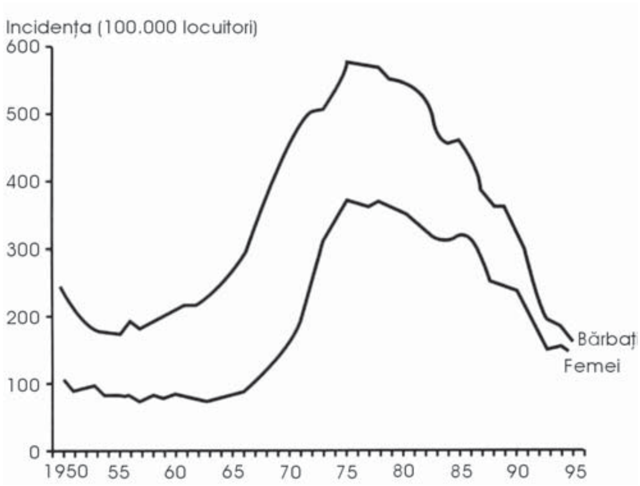


FIGURA 150-2 Numărul de cazuri de gonoree pe sexe: Statele Unite 1950-1995. Graficul pentru perioada 1950-1955 are la bază raportările pe an fiscal, iar pentru perioada 1956-1995 raportările pe an calendaristic. (*Date nepublicate obținute prin amabilitatea lui Russell Roegner, Centrele pentru Controlul și Profilaxia Bolilor, Atlanta*.)

decât efectuarea de rutină a culturilor endocervicale, procedeu costisitor și care nu se focalizează asupra celor care transmit cel mai probabil infecția. Axioma cea mai importantă în epidemiologia acestei boli spune că *gonoreea este de obicei transmisă de purtători asimptomatici sau care au ignorat simptomele*. Pacienții simptomatici, bărbați sau femei, sunt de obicei infectați recent de astfel de purtători, care trebuie detectați și tratați pentru prevenirea reinfecției. *Bărbații și femeile cu gonoree simptomatică trebuie întotdeauna intervievați pentru identificarea contacților sexuali recenți, care ar trebui examinați și tratați dacă sunt infectați*.

Există diferențe regionale interesante în privința rezistenței la antibiotice. În anul 1976, tulpinile de *N. gonorrhoeae* producătoare de penicilinază (NGPP) complet rezistente la penicilină și ampicilină, au apărut aproximativ concomitent în două zone ale lumii: în Africa de Vest și Asia. NGPP a apărut pentru prima dată și ulterior s-a răspândit în regiuni ale lumii în care prostituția este foarte frecvent practicată și în care accesul la terapia antimicrobiană în doze sub cele necesare vindecării este fără restricții. NGPP reprezintă în prezent 50% sau mai mult din tulpinile de gonococi din mai multe zone ale Africii, Asiei și Americii Latine și s-au stabilit în prezent în multe zone din Anglia și Statele Unite. Rezistența la penicilină transmisă plasmidic se datorează prezenței unei gene pentru β-lactamază tip TEM-1 la unul din cei cinci mici factori R care alcătuiesc o familie de plasmide foarte strâns înrudite. Rezistența la tetraciclină transmisă plasmidic s-a produs ca urmare a introducerii factorului determinant de rezistență streptococic *tetM* la *N. gonorrhoeae*, care constă dintr-o plasmidă derivată în parte din plasmida de conjugare gonococică. Această nouă plasmidă se transmite individual și își menține capacitatea de a mobiliza unele din plasmidele β-lactamazice. Tulpinile de *N. gonorrhoeae* cu rezistență la tetraciclină (NGRT) sunt din punct de vedere clinic rezistente la tetraciclină, minociclină și doxiciclină. Tulpinile care posedă plasmide de rezistență atât la tetraciclină, cât și la penicilină sunt larg răspândite în prezent; unul sau ambele tipuri de plasmide sunt prezente în aproximativ 14% din tulpinile gonococice izolate în Statele Unite în 1994 (figura 150-3). De egală importanță este răspândirea gonococilor cu rezistență la penicilină și tetraciclină mediate cromozomial. Aceste tulpini sunt denumite *N. gonorrhoeae* cu rezistență mediată cromozomial (NGRMC). În total, o treime din tulpinile gonococice din S.U.A. sunt rezistente la penicilină și/sau tetraciclină. Recent, tulpini cu rezistență crescută la fluorochinolone s-au raportat din Australia, Hong Kong, Filipine, Anglia și Statele Unite. Rezistența la fluorochinolonă nu este încă larg răspândită în Statele Unite. Prin auxotiparea, serotiparea cu anticorpi monoclonali și analiza RFLP, s-a demonstrat că într-un oraș de dimensiuni medii circulă cel puțin 60-100 tulpini gonococice diferite și sunt introduse continuu tulpini noi. În ciuda acestui fapt, au fost identificate epidemii locale cu NGPP, NGRT, NGRMC , sau tulpini cu rezistența crescută la fluorochinolonă aparținând unei singure clase auxotip-serovar, iar eforturile serviciilor de sănătate publică au fost focalizate cu succes în controlul acestor tulpini.

Studii epidemiologice recente au demonstrat existența unor relații interesante între gonoree și infecția cu HIV. La prostituate, gonoreea se asociază cu susceptibilitatea crescută de a dobândi infecție HIV; uretrita gonococică se asociază cu creșterea eliminatorilor de celule fără HIV în plasma seminală și de celule cu HIV în exsudatul uretral al bărbaților seropozitivi pentru HIV; în ambele situații, scurgerile scad cantitativ sau se opresc prin tratamentul și vindecarea uretritei. Infecția HIV la prostituate este asociată cu risc crescut de reinfecție și risc crescut de salpingită manifestă clinic atunci când se produce o infecție gonococică.

IMUNOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ Datele epidemiologice sugerează că numai o treime din bărbați se infectează după o singură expunere la *N. gonorrhoeae*; în condiții experimentale pare a fi necesar un inocul de 10^3 microorganisme pentru apariția unei infecții uretrale la 50% din voluntarii de sex masculin. Diferiți factori de virulență gonococică influențează dimensiunile inoculului necesar pentru a produce boala. Factorii care pot conferi rezistență la infecție sunt neclari. Totuși, componente ale florei uretrale și vaginale, cum sunt *Candida albicans*, *Staphylococcus epidermidis* și anumite tipuri de lactobacili, pot inhiba *N. gonorrhoeae* in vitro și ar putea asigura o rezistență naturală in vivo.

La oameni, cea mai mare parte a fierului extracelular este legată de transferină și lactoferină, proteine majore de fixare a fierului. Concentrația de fier liber care rămâne (10^{-18} *M*) este mult prea mică pentru a susține creșterea gonococilor. În aceste

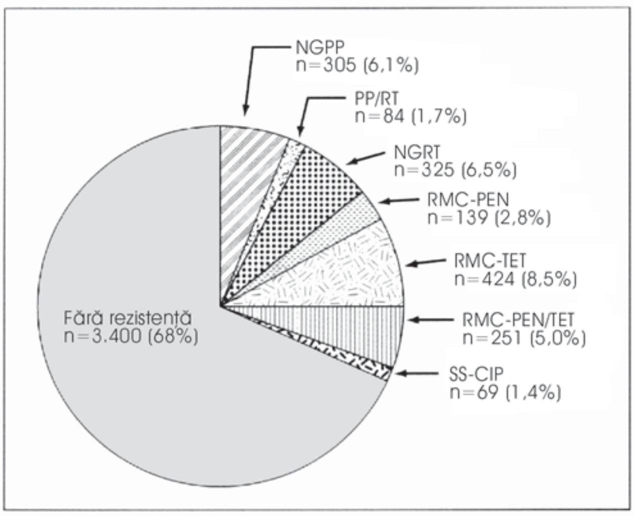


FIGURA 150-3 Rezistența antimicrobiană a *N. gonorrhoeae*. NGPP = *N. gonorrhoeae* producători de penicilinază (mediată plasmidic); NGRT = *N. gonorrhoeae* rezistenți la tetraciclină [concentrația minimă inhibitorie (CMI ≥16 mg/ml); probabil mediată plasmidic]; PP/RT = raportul între *N. gonorrhoeae* producători de penicilinază și cei rezistenți la tetraciclină; RMC-PEN = rezistență mediată cromozomial la penicilină (CMI ≥2 mg/ml); RMC-TET = rezistență mediată cromozomial la tetraciclină (CMI ≥2-8 mg/ml); RMC-PEN/TET = rezistență mediată cromozomial la penicilină și tetraciclină; SS-CIP = sensibilitate scăzută la ciprofloxacină (CMI ≥0,125-0,5 mg/ml; două tulpini izolate cu 4, respectiv 8 mg/ml) [*Proiectul de supraveghere a tulpinilor izolate de gonococi al CDC, S.U.A. în 1994* (*5000 de tulpini izolate*). Prin amabilitatea d-lor Kimberly Fox și W.L. Whittington]

condiții de concentrație scăzută a fierului, gonococii produc o proteină care reprimă legarea fierului la nivelul transferinei și lactoferinei. Gonococii se leagă doar de transferina și lactoferina umană. Această proprietate poate explica de ce gonococii infectează în natură numai specia umană. Gonococii intră probabil în competiție pentru fier cu lactoferina prezentă la nivelul suprafețelor mucoase, fierul fiindu-le necesar pentru creștere. Tulpinile de gonococi care necesită pentru creștere arginină, hipoxantină și uracil (auxotipul AHU) sunt în general incapabile de a extrage fierul din lactoferină, ceea ce explică tendința acestor tulpini de a cauza infecții asimptomatice ale mucoasei.

Gonococii infectează suprafețele epiteliale secretoare de mucus, mucusul putând fi o barieră fizică sau un inhibitor competitiv. Atașarea gonococilor la celulele mucoasei este mediată în parte de pili și de proteina II. Anticorpii locali față de pili sau proteina II pot bloca parțial procesul de atașare. De asemenea, pilii împiedică fagocitarea gonococilor de către neutrofile, iar anticorpii față de pili (precum și anticorpii față de proteina II) sunt opsonizanți. O enzimă produsă de tulpinile patogene de *Neisseria*, IgA1 proteaza care inactivează IgA1s, poate interfera cu activitatea antiaderentă mediată de IgA, ducând la creșterea atașării.

După atașarea la epiteliul columnar sau de tranziție, gonococii penetrează celulele sau trec printre acestea pentru a ajunge la nivelul țesutului conjunctiv subepitelial. Transferul proteinei I gonococice la nivelul celulei gazdă poate iniția procesul de endocitoză în celula epitelială. LOZ gonococic produce alterări ale mucoasei în culturile organice din trompa uterină. Dovezi recente sugerează că LOZ gonococic stimulează producerea factorului de necroză tumorală (TNF) în culturile organice din trompa uterină; inhibarea TNF cu antiser specific previne lezarea tisulară. Fragmentele de peptidoglicani sunt de asemenea toxice pentru mucoasa trompei uterine și pot contribui la reacția inflamatorie intensă caracteristică bolii gonococice. Gonococii produc și o serie de proteaze, peptidaze și fosfolipaze, care pot avea un rol în patogeneza bolii. În țesutul subepitelial, ca și în sânge, gonococii interacționează probabil cu anticorpii serici, incluzând anticorpi IgM naturali față de antigenele LOZ. Aceste complexe imune activează complementul cu generarea factorului chemotactic C5a și formarea complexului de atac bactericid C5b-C9. Inserția complexului de atac la nivelul membranei externe a gonococilor sensibili la ser duce la liza gonococilor,conferind proprietăți bactericide anticorpilor față de LOZ (precum și față de proteina I). Unii gonococi ce tind să se însoțească de bacteriemie gonococică sunt rezistenți la distrugerea de către serul uman normal. În plus, se pare că serul uman conține anticorpi IgG fixatori de complement, direcționați împotriva epitopilor proteinei III, care blochează anticorpii bactericizi direcționați împotriva altor antigene gonococice. Proteina III este în mare parte omoloagă cu proteina Omp A a enterobacteriilor și cu proteina meningococică clasa 4. Cum enterobacteriile și *Neisseria meningitidis* sunt deopotrivă microorganisme comensuale obișnuite, este posibil ca anticorpii blocanți ai proteinei III să rezulte dintr-o expunere anterioară la proteine cu reacție încrucișată aparținând altei specii microbiene.

Mecanismele antimicrobiene independente de oxigen contribuie semnificativ la distrugerea intraleucocitară a gonococilor în urma fagocitării lor de către neutrofile. În ciuda distrugerii intraleucocitare eficiente a gonococilor in vitro, există un număr mic de gonococi care supraviețuiesc și care sunt capabili de reproducere. Supraviețuirea in vivo a gonococilor în neutrofile rămâne un subiect controversat.

Răspândirea gonococilor de la nivelul cervixului la salpinge și endometru poate fi favorizată de utilizarea dispozitivelor intrauterine. Fluxul menstrual crește riscul ascensiunii intraluminale de la nivelul cervixului și predispune la bacteriemie gonococică.

MANIFESTĂRI CLINICE Spectrul clinic al infecției gonococice depinde de sediul inoculării, durata infecției, virulența tulpinii infectante și de prezența sau absența diseminării locale sau sistemice a microorganismelor. Nu este bine definită influența mărimii inoculului, variațiilor în susceptibilitatea gazdei și coinfecția cu *Chlamydia trachomatis* sau alți patogeni genitali asupra manifestărilor clinice.

Gonoreea la bărbați Perioada de incubație în uretrita gonococică este cuprinsă de obicei între 2 și 15 zile de la expunere, deși uneori acest interval poate fi mai mare, iar unii bărbați rămân asimptomatici. Într-un studiu, s-a observat că un auxotip (auxotipul AHU) a fost asociat cu 96% infecții asimptomatice și doar 40% infecții simptomatice. Simptomele de uretrită includ o secreție uretrală purulentă, de obicei asociată cu disurie și eritem al meatului. Aproximativ 90-95% din bărbații cu infecție uretrală gonococică vor prezenta secreție uretrală. Marea majoritate a bărbaților simptomatici se adresează medicului pentru tratament, fiind astfel excluși din focarul infecțios. Ceilalți bărbați, care sunt asimptomatici sau care ignoră simptomele și a căror număr crește cu timpul, reprezintă două treimi din bărbații infectați. Împreună cu cei care sunt de curând infectați și la care a început eliminarea de gonococi fără a avea încă simptome, ei servesc ca sursă de răspândire a infecției la femei. Înainte de introducerea tratamentului antibiotic, simptomele de uretrită persistau pe o perioadă de aproximativ 8 săptămâni, iar epididimita unilaterală apărea la 5-10% din bărbații netratați. În prezent, epididimita este o complicație rară (vezi în continuare), iar prostatita gonococică apare rar sau nu apare deloc. Alte complicații locale ale uretritei gonococice, care acum sunt rare, sunt reprezentate de limfadenita inghinală, edemul penisului datorită limfangitei dorsale sau tromboflebitei, infiltrație inflamatorie submucoasă „moale" a peretelui uretral, abces periuretral sau fistulă, inflamație unilaterală sau abces al glandei lui Cowper (care se simte între police și index când indexul este introdus în anus iar policele este poziționat anterior pe perineu) și rareori inflamația veziculelor seminale. Posibilele stricturi uretrale sunt rezultatul tratamentului insuficient al uretritei dată de gonococi, clamidii sau de cauze mai puțin obișnuite.

La homosexuali, frecvența infecției gonococice era de 90% sau mai mare în Statele Unite în anii '80 la începutul perioadei SIDA, însă la începutul anilor '90 s-a observat în câteva orașe o revenire alarmantă a gonoreei la homosexualii tineri. Tulpinile gonococice izolate de la bărbații homosexuali au tendința de a fi mult mai rezistente la antibiotice decât cele izolate de la heterosexuali. Aceasta se poate datora faptului că anumite tulpini cu sensibilitate crescută la antibiotice sunt distruse rapid de sărurile biliare și acizii grași din fecale și apar rar la homosexuali, pe când gonococii care au o genă pentru rezistență multiplă la droguri (*mtr*), sunt mult mai rezistenți la sărurile biliare și la acizii grași și apar cu frecvență mai crescută la bărbații homosexuali. Mutația *mtr* implică proteina ce leagă ADN-ul și are ca rezultat scăderea codificării genetice a mecanismelor ce se opun rezistenței. Infecția rectală poate fi asimptomatică de la debut sau poate produce durere anorectală, prurit, tenesme și scurgeri sanguinolente și mucopurulente. Pentru a exclude alte afecțiuni care produc simptome similare este necesară efectuarea rectoscopiei și a studiilor adecvate de laborator (capitolul 129). Aceste simptome pot dispărea fără tratament lăsând o stare de purtător cronic asimptomatic. Infecția faringiană gonococică există la aproximativ 20% din bărbații homosexuali sau femeile heterosexuale care practică sex oral cu bărbați având infecție uretrală și într-o proporție mai mică la bărbații heterosexuali care practică cunilingus. Infecția faringiană poate produce amigdalită exsudativă, dar frecvent este asimptomatică; infecția faringiană gonococică asimptomatică dispare de obicei spontan în câteva săptămâni, chiar fără tratament.

Gonoreea la femei Infecția gonococică la femeie afectează, în ordinea descrescătoare a frecvenței, endocervixul, uretra,

rectul și faringele. Inflamația endocervicală determină o scurgere endocervicală mucopurulentă (galbenă), ce are ca rezultat o scurgere vaginală galbenă și producerea cu ușurință a sângerărilor cervicale. Extinderea infecției de la endocervix la trompele uterine apare la aproximativ 15% din femeile cu gonoree. Această extindere apare de obicei curând după dobândirea infecției sau în timpul menstruației și duce la apariția *endometritei acute* (cu sângerare menstruală anormală, sensibilitate și durere abdominală joasă, pe linia mediană și dispareunie), urmată de *salpingită acută*, complicația majoră a gonoreei. Salpingita poate fi subclinică, dar în mod obișnuit produce simptome bilaterale, cu durere și sensibilitate în abdomenul inferior și semne de deplasare cervicală și masă anexială anormală. Endometrita și salpingita pot produce febră, leucocitoză și anomalii ale reactanților de fază acută (de ex. creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor sau a nivelurilor proteinei C – reactive). Coexistența infecției cu *C. trachomatis* poate crește rata apariției bolii inflamatorii pelvine (BIP). Extinderea infecției la nivelul pelvisului poate produce semne de peritonită pelvină însoțită de senzația de greață și vărsături și poate duce la formarea unui abces pelvic. Tratamentul antibiotic instituit precoce, înaintea dezvoltării maselor anexiale, restabilește funcția normală a trompelor și fertilitatea în aproape toate cazurile de salpingită gonococică. Totuși, dacă tumefierea anexială proeminentă a apărut înaintea începerii tratamentului, în 15-25% din cazuri se produc leziuni tubare bilaterale.

Diseminarea gonococilor sau chlamidiilor în regiunile abdominale superioare poate cauza *perihepatită* (sindromul Fritz-Hugh-Curtis), manifestată prin durere și sensibilitate în cadranul superior drept sau în abdomenul superior bilateral și ocazional prin frecătură hepatică.

Gonoreea acută la femei produce adesea disurie dată de uretrită, precum și disconfort anorectal dat de proctită; scurgerea cervicală mucopurulentă dată de endocervicită poate fi cauza scurgerii vaginale galbene vizibile. În timp ce la bărbații tineri disuria ridică suspiciunea de uretrită gonococică, același simptom apărut la femeile tinere este automat catalogat direct „cistită". În prezent, o parte din persoanele fără bacteriurie au infecție uretrală gonococică sau clamidială. Femeile tinere cu disurie ar trebuie supuse unei examinări pelvine amănunțite. Compresia uretrei prin peretele vaginal anterior spre simfiza pubiană poate exprima un exudat uretral care poate fi examinat pe frotiu colorat Gram sau în culturi. Femeile tinere simptomatice cu „piurie sterilă" (adică peste 10 neutrofile la 100 câmpuri microscopice din sedimentul centrifugat, recoltarea urinei făcându-se din mijlocul jetului sau testul esterazei leucocitare urinare pozitiv, fără uropatogeni izolați din urină) trebuie evaluate pentru infecție gonococică sau chlamidială. Simptomele acute ale uretritei gonococice la femei pot să apară spontan sau după tratament insuficient cu sulfonamide sau antiseptice urinare. Proporția femeilor cu gonoree care nu dezvoltă niciodată simptome este nedefinită, dar poate fi $\geq 1/2$ din femei.

Inflamația acută a glandei lui Bartholin este de obicei unilaterală și se datorează frecvent infecției gonococice. Ductul infectat acut este înconjurat de un halou roșu și elimină puroi în treimea posterioară a labiei mari. Ocluzia ductului duce la formarea abcesului Bartholin. Chisturile cronice bartholiniene sunt cauzate rar de infecția gonococică activă.

Există dovezi că infecția gonococică endocervicală peri-partum se asociază cu ruptura prematură de membrane, nașterea înainte de termen și endometrita post-partum. Într-un studiu recent, randomizat, ce a comparat administrarea unei singure doze de ceftriaxonă cu administrarea unei singure doze de placebo în săptămânile 28-34 de sarcină la femeile din Nairobi, a arătat că administrarea ceftriaxonei a determinat creșterea semnificativă a greutății copilului la naștere și o scădere semnificativă a procentului de cazuri de endometrită sau gonoree post-partum.

Gonoreea la copii În timpul delivrenței, gonococul poate infecta conjunctiva, faringele, tractul respirator sau canalul anal al nou-născutului. Riscul infecției crește cu ruptura precoce a membranelor. Prevenirea oftalmiei gonococice prin administrarea profilactică a picăturilor oculare de nitrat de argint 1% sau a preparatelor oftalmice conținând eritromicină sau tetraciclină este o măsură eficace din punctul de vedere al costului în multe zone ale lumii, inclusiv în Statele Unite. Totuși, o dată cu apariția NGRT, nu este cert că profilaxia oftalmică cu tetraciclină este eficientă în prevenirea conjunctivitei neonatale cauzate de aceste tulpini de *N. gonorrhoeae*. Deoarece nou-născuții și sugarii mici nu posedă anticorpi IgM împotriva *N. gonorrhoeae*, ei prezintă un risc crescut de bacteriemie gonococică. Pe parcursul primului an de viață, infecția sugarului se datorează infectării accidentale a ochiului sau vaginului de către un adult cu condiții precare de igienă. Între vârsta de 1 an și pubertate, multe cazuri de gonoree în S.U.A. constau în vulvo-vaginite la fetițele care au fost molestate, iar considerațiile medico-legale necesită un diagnostic bacteriologic complet și consultul stării de sănătate a copilului. Auxotiparea și serotiparea tulpinilor izolate de la victima agresată sexual și de la cel acuzat a fi comis agresiunea sunt utilizate ca probe în instanță.

Infecția gonococică diseminată Incidența infecției gonococice diseminate (IGD) variază în funcție de timp și loc în relație cu incidența locală a infecției cu tulpini de gonococi care au capacitatea de a produce bacteriemie și de a determina câteva simptome și semne de inflamație localizate la zona mucoasă infectată. Aproximativ două treimi din pacienții cu IGD sunt femei, iar simptomele de bacteriemie apar frecvent în timpul menstrelor.

În mod tipic, pacienții prezintă fie semne și simptome de gonococemie, fie artrită purulentă la una sau două articulații. Debutul gonococemiei este caracterizat prin febră, poliartralgii și leziuni cutanate papuloase, peteșiale, pustuloase, hemoragice sau necrotice. Aproximativ 3 până la 20 astfel de leziuni apar la nivelul distal al extremităților. Afectarea articulară inițială este în mod caracteristic limitată la tenosinovită, implicând asimetric câteva articulații. Cel mai frecvent afectate sunt articulațiile mâinii, degetelor, genunchilor și gleznelor. S-a demonstrat existența complexelor imune circulante în acest stadiu al bolii, dar nivelurile complementului seric sunt normale (cu excepția celor care au deficit de complement), rolul complexelor imune, în cazul în care există, fiind neclar. Fără tratament, durata gonococemiei este variabilă; manifestările sistemice ale bacteriemiei pot dispărea spontan într-o săptămână. Alteori, poate urma artrita septică, frecvent fără existența anterioară a febrei, poliartralgiilor sau leziunilor cutanate. Cu timpul, durerea și inflamația se accentuează la una sau frecvent la mai multe articulații, cu acumularea lichidului sinovial purulent care duce la distrugerea progresivă a articulației dacă se întârzie tratamentul.

Titrul anticorpilor IgM față de LOZ gonococic, prezenți în serul uman normal, este bactericid pentru cele mai multe tulpini de gonococi, în prezența complementului. Gonococii izolați de la pacienții cu IGD manifestă o rezistență durabilă la serul uman normal. Tulpinile izolate de la pacienții cu tenosinovită și leziuni cutanate sunt mai rezistente la ser față de cele izolate de la pacienții cu artrită purulentă, sugerând că cele două sindroame diferite de IGD pot fi determinate de caracteristici ale agentului cauzal. Aceste tulpini conțin de obicei proteina membranară externă IA și au sensibilitate crescută la penicilină dacă nu produc β-lactamază. Ele aparțin frecvent auxotipului AHU. Scăderea incidenței acestor tulpini în Statele Unite în ultimele două decenii a fost asociată cu scăderea importantă a incidenței IGD. Pacienții cu deficit al componentelor C5, C6, C7 și C8 ale complementului sunt în mod particular susceptibili la gonococemie și meningococemie, deoarece nu pot produce un răspuns seric bactericid față de gonococi sau meningococi. Deși probabil că numai

5% din pacienţii cu un prim episod de gonococemie sau meningococemie prezintă un deficit al complementului, proporţia este mai crescută la cei cu gonococemii sau meningococemii recurente. Este posibil ca tulpinile izolate de la pacienţii cu deficit de complement să nu fie rezistente la serul uman normal.

Probabilitatea obţinerii hemoculturilor pozitive scade după 48 ore de boală, iar probabilitatea de a detecta gonococi în lichidul sinovial creşte o dată cu creşterea duratei bolii. Gonococii sunt izolaţi rar din exudatele recente conţinând mai puţin de 20.000 leucocite/µL, dar sunt izolaţi frecvent din exudatele conţinând peste 80.000 leucocite/µL. La acelaşi pacient, gonococii sunt rareori izolaţi simultan din sânge şi din lichidul articular.

Alte manifestări obişnuite ale infecţiei gonococice diseminate includ miopericardita uşoară şi hepatita „toxică". Endocardita şi meningita sunt complicaţii rare, dar severe. Endocardita este sugerată de sufluri cardiace patologice sau modificate, fenomene embolice majore, miocardită severă, deteriorarea funcţiei renale sau un număr neobişnuit de mare de leziuni cutanate.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL Infecţia gonococică produce o serie de sindroame clinice obişnuite care au etiologii multiple sau care pot mima alte afecţiuni. În particular, epidemiologia şi manifestările clinice ale infecţiei cu *Chlamydia trachomatis* sunt foarte asemănătoare infecţiei gonococice. Diagnosticul diferenţial al uretritei, epididimitei şi rectitei la bărbaţi, a vaginitei la fetele pubere, a cervicitei la femei şi a artritei acute la adulţii tineri este prezentat în capitolul 129. Diagnosticul diferenţial al BIP este discutat în capitolul 130.

DIAGNOSTIC DE LABORATOR Diagnosticul prezumtiv de gonoree poate fi pus dacă pe frotiul colorat Gram din exsudatul uretral sau endocervical se observă în leucocite diplococi gram-negativi intracelulari. Diagnosticul este echivoc dacă sunt observaţi numai diplococi gram-negativi extracelulari sau atipici şi este negativ dacă nu se observă diplococi gram-negativi. Când aceste criterii sunt evaluate de un microbiolog cu experienţă, specificitatea şi sensibilitatea coloraţiei Gram din exsudatul uretral este de aproape 100%. Specificitatea coloraţiei Gram din exudatul cervical purulent este înaltă, dar sensibilitatea este de numai 50%. Diagnosticul prezumptiv de gonoree nu poate fi pus pe baza existenţei diplococilor gram-negativi pe frotiurile din exsudatul faringian, unde alte specii *Neisseria* sunt componente ale florei normale a acestei regiuni.

„Standardul de aur" pentru diagnosticul gonoreei constă în izolarea gonococului în culturi, ceea ce permite testarea tulpinilor izolate pentru determinarea rezistenţei antimicrobiene. Mediile selective (cum ar fi mediul Thayer-Martin obişnuit sau modificat), care conţin antibiotice ce inhibă selectiv aproape toate celelalte microorganisme, sunt cele mai utile pentru detectarea gonococilor din uretră, endocervix, faringe şi rect. După inoculare, mediul trebuie plasat într-o cameră cu umiditate 70% şi o atmosferă de CO_2 de 3-10% pentru a permite creşterea gonococilor. Mediul inoculat trebuie incubat la 35-37°C pe o perioadă de 24-48 h, iar presupusele colonii ale gonococilor trebuie confirmate prin reacţia oxidazei, coloraţie Gram, teste de utilizare a carbohidraţilor, teste enzimatice rapide, sondări ale acidului nucleic sau reacţia de aglutinare utilizând anticorpi specifici faţă de *Neisseria gonorrhoeae*. Ultimele patru teste sunt deosebit de importante pentru tulpinile izolate din faringe şi rect, pentru culturile obţinute de la populaţii cu prevalenţă scăzută a gonoreei cum ar fi pacienţii în perioada prenatală, şi pentru tulpinile izolate de la victime ale violului sau de la copiii abuzaţi sexual.

Pentru diagnosticul bărbaţilor cu infecţie uretrală cronică asimptomatică sau cu infecţie uretrală în perioada de incubaţie fără exudat, precum şi pentru a testa obţinerea vindecării în urma tratamentului, pentru recoltarea probelor se utilizează un tampon foarte subţire care trebuie introdus 2 cm în uretra anterioară şi apoi inoculat pe mediu Thayer-Martin sau alt mediu selectiv. La bărbaţii homosexuali suspecţi de gonoree trebuie să se obţină culturi din faringe sau rect.

Cel mai eficent test pentru gonoree la femei este cultura endocervicală, care este pozitivă la o singură determinare în 80-90% din cazuri. Valoarea diagnostică poate fi crescută prin efectuarea unei a doua culturi endocervicale şi prin efectuarea culturilor din rect, uretră sau faringe.

O altă metodă de diagnostic este detectarea antigenelor gonococice în secreţia uretrală sau cervicală prin metoda ELISA. La bărbaţii cu uretrită, coloraţia Gram este la fel de exactă, rapidă şi ieftină. La femei, valoarea predictivă pozitivă a testelor de detectare a antigenelor necesită un studiu atent, mai ales la populaţiile cu prevalenţă scăzută a gonoreei. Testul de cercetare a acidului nucleic pare să fie sensibil şi specific pentru detectarea infecţiilor uretrale şi endocervicale în populaţiile cu prevalenţă relativ ridicată pentru gonoree. Experienţele cu probe faringiene sau rectale sugerează că testul de cercetare a acidului nucleic este mai puţin sensibil decât culturile. Rezultatele testului trebuie considerate prezumptive, în special în populaţiile cu prevalenţă scăzută. Testele de amplificare ADN care pot folosi tehnologia reacţiei lanţului de polimerază sau ligază, au valoare pentru diagnosticul infecţiilor gonococice şi clamidiene. Eventuala utilitate a acestor teste poate fi mai mare pentru diagnosticul infecţiilor chlamidiene decât pentru diagnosticul gonoreei, dar posibilitatea existenţei unei singure metode care să poată fi folosită pentru diagnosticarea ambelor infecţii este de mare interes.

Mediile de cultură standard cu bulion sunt necesare pentru hemocultură şi sunt recomandate de asemenea pentru culturile din lichidul sinovial. Mediul trebuie ventilat şi incubat sub presiune crescută de CO_2. Lichidul sinovial poate fi însămânţat şi pe mediu ciocolată-agar în locul unui mediu selectiv, deoarece este puţin probabil să fie contaminat cu bacterii comensuale. În puroiul din leziunile cutanate, *N. gonorrhoeae* poate fi evidenţiată prin imunofluorescenţă, însă acest test este rar utilizat.

Tehnicile destinate detectării infecţiei gonococice prin testarea unei singure probe de ser pentru anticorpi faţă de *N. gonorrhoeae* au o valoare limitată, datorită incapacităţii de a diferenţia anticorpii dintr-o infecţie gonococică veche de cei dintr-o infecţie curentă şi datorită reacţiilor fals pozitive care apar ca urmare a reacţiilor încrucişate cu anticorpi faţă de *N. meningitidis*. Din aceste motive, testele serologice pentru gonoree au o valoare predictivă foarte scăzută şi nu sunt utilizate în clinică.

Implicaţiile medico-legale şi psihologice ale unui diagnostic fals pozitiv pot pune probleme atât medicului, cât şi pacientului.

Rx TRATAMENT

Deşi formele de penicilină retard (cum ar fi benzatin-penicilina G) sunt eficiente în terapia sifilisului, ele *nu sunt indicate* în tratamentul gonoreei. Penicilina V şi izoxazolin-penicilinele nu sunt recomandate în tratamentul infecţiei gonococice. De asemenea, cefalosporinele de generaţia întâi nu sunt utilizate în tratamentul gonoreei. În 1993, Centrele pentru Controlul şi Profilaxia Bolilor (CDC) au publicat noi protocoale pentru tratamentul gonoreei. Aceste protocoale din 1993 se bazează pe o serie de observaţii: importanţa eficienţei dozei unice, o proporţie substanţială (peste 30% în Statele Unite şi >50% în multe ţări dezvoltate) de infecţii cu tulpini de *N. gonorrhoeae* rezistente la peniciline (inclusiv ampicilină şi amoxicilină) şi/sau la tetraciclină, frecvenţa crescută a coinfecţiei cu *Chlamydia* la persoanele cu gonoree, severitatea complicaţiilor infecţiilor gonococice şi chlamidiene. Ghidurile nu reprezintă o listă exhaustivă a tuturor schemelor de tratament posibile.

Aşa cum se arată în tabelul 150-1, pentru tratamentul infecţiei gonococice necomplicate de la nivel uretral, endocer-

vical, rectal sau faringian la adulți, protocoalele CDC din 1993 recomandă o schemă care combină o singură doză dintr-unul din cele patru medicamente cu eficiență crescută în gonoree (ceftriaxonă, cefixina, ciprofloxacin sau ofloxacin) cu doxiciclină (pentru o potențială coinfecție cu chlamidia) pentru o perioadă de 7 zile. O singură doză orală de 1 g de azitromicină este o alternativă foarte eficientă și convenabilă (dar mai costisitoare) la doxiciclină, pentru infecțiile chlamidiene; posibilitatea de apariție a interacțiunilor medicamentoase și a reacțiilor adverse la utilizarea azitromicinei, în asociere cu medicația pentru gonoree, nu este încă bine studiată. Aceste regimuri combinate se presupune că vor deveni eficiente în tratarea gonoreei cu orice localizare și vor elimina infecțiile coexistente date de *C. trachomatis*. Deși gonococii cu rezistența crescută la fluorochinolone nu sunt încă frecvenți în Statele Unite în 1997, o creștere a incidenței infecțiilor cu aceste tulpini în viitor poate limita utilizarea de ciprofloxacină, care nu mai poate fi considerată mult timp un tratament sigur pentru gonoree în zonele din Asia de Sud-Est (de ex. Filipine, Malaezia, Hong Kong și Cambogia). O doză de 2 g de azitromicină pare să fie eficientă până acum pentru tratamentul gonoreei, dar produce efecte secundare gastrointestinale inacceptabile.

Femeile gravide care nu tolerează cefalosporinele pot primi o singură doză de spectinomicin (2 g intramuscular) pentru tratamentul gonoreei. Femeile gravide nu trebuie să primească doxiciclină pentru protecție împotriva infecției cu chlamidia, dar pot primi în locul acesteia eritromicină bază sau stearat (500 mg per os de patru ori pe zi, pentru 7 zile) sau doze echivalente de eritromicină etilsuccinat. Dacă aceste doze de eritromicină nu sunt bine tolerate, se pot da 250 mg de patru ori pe zi pentru 14 zile. Amoxicilina (500 mg per os de trei ori pe zi, 7-10 zile) poate fi de asemenea folosită când coexistă infecție chlamidiană la femeile gravide.

Toți pacienții cu gonoree trebuie testați serologic pentru sifilis; de asemenea, trebuie să li se asigure teste confidențiale pentru HIV. Este posibil ca pacienții cu sifilis seronegativi aflați în perioada de incubație, fără semne clinice de sifilis, să fie vindecați prin regimul ceftriaxon-doxiciclină recomandat. Chinolonele nu sunt eficiente pentru tratamentul sifilisului și eficacitatea cefiximului în perioada de incubație a sifilisului nu este bine stabilită, dar administrarea doxiciclinei timp de o săptămână poate vindeca infecția chlamidiană coexistentă și de asemenea poate vindeca fără dubiu multe cazuri de sifilis în perioada de incubație. Totuși, pacienții cu gonoree care au și sifilis sau care au un contact cu cineva cu sifilis ar trebui să primească tratament adițional, adecvat stadiului sifilisului (capitolul 174).

Supraveghere și eșec terapeutic Eșecul terapeutic după tratamentul combinat ceftriaxon sau cefixime și doxiciclină este extrem de rar. În Statele Unite eșecul terapeutic apare extrem de rar și după regimul ciprofloxacin sau ofloxacin plus doxiciclină. Deci, în prezent, urmărirea prin culturi nu este esențială după tratamentul infecțiilor gonococite necomplicate cu oricare din aceste două regimuri. Pacienții trebuie sfătuiți să se prezinte pentru reexaminare dacă vreun simptom persistă sau a reapărut după terminarea tratamentului. Persistența sau reapariția semnelor și simptomelor după tratamentul gonoreei trebuie evaluate prin culturi pentru *N. gonorrhoeae* și teste specifice pentru infecția chlamydiene. Orice gonococ izolat după tratament trebuie testat pentru sensibilitatea la antibiotice. Infecția gonococică recurentă după tratamentul cu schema recomandată se datorează aproape întotdeauna reinfecției și necesită investigarea mai atentă a partenerului și educarea corespunzătoare a pacientului.

Uretrita postgonococică (UPG) devine evidentă de obicei la 2-3 săptămâni de la tratamentul gonoreei cu penicilină sau cu o cefalosporină. UPG este frecvent cauzată de *C. trachomatis* care poate fi dobândită simultan cu gonoreea, dar devine evidentă clinic mai târziu, datorită unei perioade de incubație mai lungi a infecției cu *Chlamydia*. Atunci când apare, UPG poate fi tratată ca orice uretrită nongonococică, folosind doxiciclina (100 mg oral de 2 ori pe zi) sau tetraciclină (0,5 g de 4 ori pe zi) timp de 7 zile. În mod similar, la femei, cervicita mucopurulentă, care de obicei persistă sau apare după tratamentul gonoreei cu cefalosporine, fluorochinolone sau spectinomicină, este frecvent cauzată de *C. trachomatis* și poate fi tratată asemănător UPG. Bărbații și femeile expuse la infecția gonococică trebuie examinați, testați prin culturi și tratați după una din schemele de tratament.

Artrita gonococică poate fi tratată satisfăcător cu o serie de regimuri terapeutice. Gonococii izolați de la pacienții cu artrită gonococică au o rezistență semnificativ mai mică la penicilină sau tetraciclină decât cei izolați de la pacienții cu gonoree necomplicată. Totuși, au fost raportate câteva cazuri de IGD produse de NGPP. Datorită pericolului endocarditei, meningitei și infecției articulare, toți pacienții cu infecție diseminată trebuie spitalizați și tratați cu ceftriaxon intravenos, 1 g/zi sau cu alternativele prevăzute în tabelul 150-1. Pacienții cooperanți fără endocardită sau meningită pot fi externați la 24-48 de ore după dispariția simptomelor, urmând să completeze un total de 7-10 zile de tratament cu un regim oral cu cefixim (400 mg de două ori pe zi) sau ciprofloxacin (500 mg de două ori pe zi). Absența obținerii ameliorării cu regimuri antimicrobiene adecvate recomandate în tabel,

Tabelul 150-1

Tratamentul recomandat pentru infecția gonococică: Protocolul din 1993 al CDC

Diagnostic	Tratament de elecție
Infecție uretrală, endocervicală, rectală sau faringiană necomplicată	Ceftriaxon, 125 mg i.m. doză unică *sau* Cefixim, 400 mg oral doză unică *sau* Ciprofloxacin, 500 mg oral doză unică *sau* Ofloxacin, 400 mg oral doză unică *plus* Un regim eficient împotriva coinfecției posibile cu chlamidia cum ar fi: Doxiciclină, 100 mg oral, de două ori pe zi, 7 zile *sau* Azitromicină, 1 g oral doză unică
Eșec terapeutic	Până în prezent eșecul terapeutic real la ceftriaxon sau cefixim este rar. Se face evaluare pentru reinfecție sau diagnostic alternativ. În caz de eșec terapeutic la ciprofloxacină sau ofloxacină se evaluează de asemenea și rezistența gonococilor la chinolone.
Regimuri alternative	Spectinomicin, 2 g i.m. doză unică Ceftizoxim, 500 mg i.m. doză unică Cefotaxim, 500 mg i.m. doză unică
Infecția gonococică diseminată, tratament inițial*	Ceftriaxon, 1 g i.v. sau i.m. doză unică *sau* Cefotaxim sau Ceftizoxim, 1 g i.v. la 8 ore *sau*† Spectinomicin, 2 g i.m. la 12 ore
Boala inflamatorie pelvină	Vezi capitolul 130
Epididimita	Vezi capitolul 129
Infecția gonococică pediatrică	Vezi textul

* Se recomandă spitalizarea pentru a exclude endocardita, meningita și alte diagnostice. Vezi textul pentru informații în legătură cu durata tratamentului intraspitalicesc și după externare.

† Spectinomicina se administrează dacă pacientul este alergic la medicamentele β-lactamice.

sugerează clar alt diagnostic decât infecția gonococică diseminată. La pacienții cu număr crescut de leucocite în lichidul sinovial poate fi necesară aspirarea repetată a lichidului articular sau irigarea închisă a articulației cu lichid salin, pentru a reduce inflamația. Drenajul deschis este rareori necesar pentru artrita gonococică, excepție făcând copiii cu infecție la nivelul șoldului. Disconfortul poate fi redus prin imobilizarea temporară a articulației și poate ușura mersul la persoanele cu efuziuni persistente ale gleznei sau genunchiului. Antibioticele nu trebuie injectate direct în articulație. O dată stabilit diagnosticul de artrită gonococică, la unii pacienți se pot obține beneficii terapeutice în urma utilizării agenților antiinflamatori alături de tratamentul antimicrobian. Totuși, dacă diagnosticul este doar suspectat și nu confirmat, utilizarea precoce a drogurilor antiinflamatorii va împiedica monitorizarea răspunsului la antibiotice, care de obicei este rapid și deseori are importanță diagnostică în artrita gonococică.

Meningita și endocardita cauzate de gonococ necesită tratament intravenos în doze mari cu un agent eficient împotriva tulpinii care a cauzat boala. Se administrează ceftriaxon (1-2 g, intravenos la 12 ore) timp de 10-14 zile pentru meningită și timp de minimum o lună pentru endocardită. Pacienții cu meningită și endocardită gonococică – și probabil toți pacienții cu IGD – trebuie evaluați pentru deficit de complement.

Conjunctivita gonococică la adult și la copilul peste 20 kg trebuie tratată ca o urgență medicală, prin irigarea conjunctivei cu soluție salină împreună cu ceftriaxon 1 g intramuscular într-o singură doză, care s-a dovedit eficientă la toți cei 12 adulți cu conjunctivită gonococică, după cum reiese dintr-un studiu recent în America de Nord. Toți pacienții trebuie supuși unui examen oftalmologic amănunțit, incluzând examenul la lampa cu fantă.

Tratamentul infecției gonococice la copil Copilul născut de o mamă cu gonoree prezintă un risc crescut de infecție și necesită tratament profilactic cu ceftriaxon (25-50 mg/kg – o singură doză administrată intravenos sau intramuscular, nu mai mult de 125 mg). Ceftriaxona trebuie administrată cu precauție la copiii cu hiperbilirubinemie, mai ales la prematuri. Profilaxia locală a oftalmiei neonatale nu reprezintă un tratament adecvat pentru infecțiile cu alte localizări. Copiii cu infecție gonococică, indiferent de localizare (de ex. la nivelul ochiului) trebuie spitalizați și evaluați pentru IGD (de ex. sepsis, artrită, meningită). Cei cu IGD trebuie tratați cu ceftriaxon (25-50 mg/kg intramuscular sau intravenos o dată pe zi) timp de 7 zile; un tratament cu durata de 10-14 zile se recomandă când meningita este cert documentată. Ca alternativă se poate utiliza cefotaxim în doză de 25 mg/kg de două ori pe zi intravenos sau intramuscular. Informații limitate sugerează că oftalmia gonococică necomplicată la copilul mic poate fi vindecată cu o singură administrare de ceftriaxon (25-50 mg/kg – până la o doză de 125 mg). Spălarea ochiului cu soluție oftalmică salină sau tamponată trebuie efectuată imediat și apoi repetată de câte ori este nevoie pentru a îndepărta secrețiile. Preparatele antibiotice topice singure nu sunt suficiente sau necesare atunci când se administrează tratament sistemic adecvat. Ambii părinți ai copilului cu oftalmie gonococică trebuie tratați pentru gonoree. Părinții copilului trebuie de asemenea testați pentru infecția chlamidiană.

Copiii care cântăresc 45 kg sau mai mult trebuie tratați după schemele de la adulți. Copiii care cântăresc sub 45 kg vor fi tratați după cum urmează: pentru vulvo-vaginite, cervicite, uretrite, rectite și faringite necomplicate, tratamentul recomandat este ceftriaxon, o singură doză de 125 mg intramuscular. Regimul de alternativă este spectinomicina (40 mg/kg intramuscular cu o doză maximă de 2 g). Copiii cu vârsta de 8 ani sau mai mult pot primi în plus doxiciclină 100 mg de două ori pe zi, 7 zile. Copiii suspectați de gonoree trebuie evaluați și prin culturi standard pentru izolarea și identificarea tulpinilor de *N. gonorrhoeae* și trebuie testați pentru infecții coexistente, sifilitice sau chlamidiene. Abuzul sexual este cea mai frecventă cauză de infecție gonococică la copii în perioada prepubertară, după vârsta de 1 an; cele mai ades infectate zone sunt cea anorectală și faringiană și sunt ades asimptomatice.

Terapia topică sau sistemică cu estrogeni nu aduce beneficii în vulvo-vaginita gonococică. La toți copiii trebuie efectuate culturi de urmărire, iar sursa de infecție trebuie identificată, examinată și tratată.

Posibilitatea abuzului sexual trebuie considerată și evaluată cu atenție. Pentru tratamentul bolii complicate, pot fi folosite schemele alternative pentru adulți în doze adecvate pentru copii.

Tratamentul gonoreei în țările în curs de dezvoltare Proporția infecției gonococice produse de NGPP, NGRT, NGRMC sau tulpinile cu rezistență la ciprofloxacin este mai mare în țările în curs de dezvoltare, care își pot permite mai puțin utilizarea unor agenți precum ceftriaxon, spectinomicină, sau alți agenți antimicrobieni noi, care sunt eficienți împotriva acestor tulpini și unde noile cefalosporine nu sunt disponibile în toate cazurile. Alternativele puțin costisitoare la penicilina G și tetraciclină, care reprezintă suportul tradițional în tratamentul gonoreei, au decepționat. De exemplu, eficacitatea combinației trimetoprim-sulfametoxazol, care inițial a vindecat peste 95% din cazurile de gonoree în țările africane, a scăzut sub 75% după 2 ani de utilizare în Kenia. Norfloxacina, ciprofloxacina și ofloxacina sunt deseori prescrise sau disponibile fără rețetă pentru tratamentul uretritei sau a altor boli în țările în curs de dezvoltare. Ciprofloxacina a figurat pe listele de medicamente esențiale ale UNICEF și este larg disponibilă. Oricum, nici unul din aceste medicamente nu este eficient în doză unică pentru tratamentul uretritei chlamidiene. În plus, pericolul rezistenței crescute la fluorochinolone în Asia determină ca unul din medicamentele antimicrobiene relativ ieftine, cu disponibilitate mare și administrare orală, să nu mai fie mult timp un medicament sigur pentru tratamentul gonoreei în Asia. O alternativă este reprezentată de utilizarea a 4,8 milioane unități de procain-penicilină G intramuscular, alături de 1 g de probenecid oral, împreună cu 125 mg acid clavulanic sub forma unei capsule de amoxiciclină-clavulanat pentru a inhiba β-lactamaza gonococică. În studii limitate efectuate în Kenya, acest regim puțin costisitor s-a dovedit eficient chiar împotriva infecțiilor NGPP, dar nu și a celor date de NGRMC. În acest cadru, gentamicina, într-o singură doză intramusculară de 280 mg, de asemenea s-a dovedit eficientă. Trebuie descurajată utilizarea cefalosporinelor mai noi în doze mai mici decât cele recomandate, pentru reducerea costului. Sunt necesare studii clinice cu regimurile mai puțin costisitoare și acțiuni de supraveghere a sensibilității in vitro a *N. gonorrhoeae*.

PROFILAXIE ȘI CONTROL Nu există probabil o ilustrare mai convingătoare a eșecului unui tratament specific în eradicarea unei boli declarabile decât în cazul gonoreei. Vaccinarea nu este disponibilă. Un studiu efectuat prin utilizarea unui vaccin obținut din pili gonococici purificați, administrat la soldații americani din Coreea a arătat că acest vaccin nu este eficient. Utilizarea prezervativelor poate preveni transmiterea, iar utilizarea largă a prezervativelor ca metodă de contracepție poate fi răspunzătoare pentru ratele scăzute ale gonoreei în unele țări (de ex. Japonia). Preparatele spermicide utilizate cu diafragme sau bureți cervicali impregnați cu nonoxinol-9 oferă probabil o anumită protecție împotriva gonoreei sau infecției cu *Chlamydia*. Antibioticele profilactice (de ex. 200 mg minociclină sau doxiciclină luate imediat

după expunerea sexuală) reduc riscul infecției, însă nu sunt recomandate pentru folosirea generală sau pentru persoanele cu expunere cunoscută la gonoree, care trebuie să primească unul din regimurile recomandate pentru gonoreea diagnosticată.

Pentru a limita diseminarea în creștere a gonococilor rezistenți la agenții antimicrobieni sunt importante câteva măsuri: (1) utilizarea de rutină a antibioticelor cu eficiență crescută, cum este ceftriaxona, pentru prevenirea eșecului terapeutic, (2) identificarea rapidă și tratamentul partenerilor sexuali ai pacienților cu gonoree, în special partenerii celor cu infecții recurente și ai celor cunoscuți a fi infectați cu gonococi rezistenți, (3) diagnosticul de rutină prin culturi și testarea tulpinilor pentru rezistența antimicrobiană sau producerea de β-lactamaze, la pacienții la care apare eșecul tratamentului și (4) una din cele mai eficiente măsuri de sănătate publică disponibile în prezent pentru controlul gonoreei este tratamentul partenerilor sexuali ai pacienților infectați. În plus, educația publică și consultațiile individuale sunt esențiale pentru a promova opțiunea pentru mai puțini parteneri sexuali și utilizarea prezervativelor în timpul contactelor sexuale nesigure.

BIBLIOGRAFIE

BRITIGAN BE, SPARLING PF: Gonococcal infection: A model of molecular pathogenesis. N Engl J Med 312:1683, 1985

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: 1993 Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Morb Mort Week Rep 42(RR-14):1, 1993

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Fluoroquinolone resistance in *Neisseria gonorrhoeae* ¾Colorado and Washington, 1995. Morb Mort Week Rep 44:761, 1995

COHEN MS, SPARLING PF: Mucosal infection with *Neisseria gonorrhoeae.* Bacterial adaptation and mucosal defenses. J Clin Invest 89:1699, 1992

COHEN MS, SPARLING PF et al: Human experimentation with *Neisseria gonorrhoeae:* Rationale, methods, and implications for the biology of infection and vaccine development. J Infect Dis 169:532, 1994

HANDSFIELD HH et al: A comparison of single-dose cefixime with ceftriaxone as treatment for uncomplicated gonorrhea. N Engl J Med 325:1337, 1991

HANDSFIELD HH et al: Multicenter trial of single-dose azithromycin vs. ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhea. Sex Transm Dis 21:107, 1994

HOLMES KK et al: Impact of a gonorrhea control program, including selective mass treatment, in female sex workers. J Infect Dis 174(Suppl 2):S230, 1996

KNAPP JS et al: Serologic classification of *Neisseria gonorrhoeae* using monoclonal antibodies directed against outer membrane protein I. J Infect Dis 150:44, 1985

MANALASTOS R et al: Fluoroquinolone resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the Republic of the Philippines. Antimicrob Agents Chemother 1997, in press

MORAN JS, LEVINE WC: Drugs of choice for the treatment of uncomplicated gonococcal infection. Clin Infect Dis 20(Suppl 1):S47, 1995

MORSE SA et al: High-level tetracycline resistance in *Neisseria gonorrhoeae* is result of acquisition of streptococcal *tet*M determinant. Antimicrob Agents Chemother 30:664, 1986

MORSE SA et al (eds): Perspectives on pathogenic *Neisseria* spp. Clin Microbiol Rev 2(Suppl 1S), 1989

MOSS G et al: Human immunodeficiency virus DNA in urethral secretions in men: Association with gonococcal urethritis and CD4 cell depletion. J Infect Dis 172:1469, 1995

O'ROURKE M et al: Opa-typing: A high-resolution tool for studying the epidemiology of gonorrhea. Mol Microbiol 17:865, 1995

PETERSEN BH et al: *Neisseria meningitidis* and *Neisseria gonorrhoeae* bacteremia associated with C6, C7, or C8 deficiency. Ann Intern Med 90:917, 1979

RICE PA et al: Immunoglobulin G antibodies directed against protein III block killing of serum-resistant *Neisseria gonorrhoeae* by immune serum. J Exp Med 164:1735, 1986

RICE PA et al: Sociodemographic distribution of gonorrhea incidence: Implications for prevention and behavioral research. Am J Public Health 81:1252, 1991

SMITH KR et al: Evaluation of ligase chain reaction for use with urine for identification of *Neisseria gonorrhoeae* in females attending a sexually transmitted disease clinic. J Clin Microbiol 33:455, 1995

TEMMERMAN M et al: Mass antimicrobial treatment in pregnancy. A randomized placebo-controlled trial in a population with high rates of sexually transmitted diseases. J Reprod Med 40:176, 1995

VAN PUTTEN JPM: Iron acquisition and the pathogenesis of meningococcal and gonococcal disease. Med Microbiol Immunol 179:289, 1990

YORKE JA et al: Dynamics and control of the transmission of gonorrhea. Sex Transm Dis 5:51, 1978

151

Daniel M. Musher

MORAXELLA (BRANHAMELLA) CATARRHALIS, ALTE SPECII DE *MORAXELLA* ȘI *KINGELLA*

MORAXELLA (BRANHAMELLA) CATARRHALIS

În ultimele trei decenii, denumirea acestui coc gram-negativ s-a schimbat de trei ori. Inițial denumit *Micrococcus catarrhalis*, a fost redenumit *Neisseria catarrhalis* în anii '60 datorită asemănării morfologice cu speciile *Neisseria*, iar ulterior, în 1970, a primit statut de gen distinct, *Branhamella*, pe baza omologiei ADN-ului. În anul 1979 acest microorganism a fost plasat în genul *Moraxella*, din care *Branhamella* poate fi un subgen, deși mulți specialiști continuă să îl numească *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. Component al florei bacteriene normale din căile aeriene superioare, *M. catarrhalis* este recunoscut din ce în ce mai frecvent drept cauză de otită medie, sinuzită și infecție bronhopulmonară.

BACTERIOLOGIE ȘI IMUNOLOGIE La colorația Gram, *M. catarrhalis* se prezintă sub formă de coci gram negativi, ce apar adesea în perechi, păstrând configurația în boabă de fasole sau rinichi a grupului *Neisseria*. Acești coci în faza de decolorare tind să rețină cristalele de culoare violet, fiind uneori confundați cu *Staphylococcus aureus*. Coloniile cresc bine pe mediile agar cu sânge sau ciocolată și sunt ușor de deosebit de alte specii *Neisseria* prin teste biochimice.

M. catarrhalis prezintă un grad de omogenitate surprinzător la nivelul proteinelor membranare externe. În general, în serul copiilor în vârstă de peste 4 ani sunt prezenți anticorpi față de unele dintre aceste proteine; totuși, bacteriile care determină boala sunt în general rezistente la ser, adică supraviețuiesc în ser în ciuda prezenței naturale a acestor anticorpi și a complementului. Anticorpii bactericizi apar după o infecție naturală și pot fi direcționați împotriva uneia sau mai multor proteine membranare externe conservate, o proprietate cu valoare potențială în producerea unui vaccin. O proteină a membranei externe de 81kDa se asociază cu virulența la șoareci; anticorpii față de această proteină au activitate protectoare.

EPIDEMIOLOGIE Utilizând medii selective, *M. catarrhalis* poate fi izolat din tractul respirator sau saliva a 50% din copiii școlari sănătoși și a peste 7% din adulții sănătoși. Rata colonizării nazofaringiene este mai mare la copiii care au otită medie. Atât cercetătorii din emisfera nordică, cât și cei din emisfera sudică au arătat o variație sezonieră izbitoare în izolarea microorganismului din eșantioane clinice, cu un vârf la sfârșitul iernii/începutul primăverii și o scădere la sfârșitul verii/începutul toamnei. Contactul direct pare că nu contribuie la infecția dobândită în comunitate și rareori s-a semnalat răspândirea nosocomială a infecției.

OTITA MEDIE, SINUZITA În repetate rânduri, *M. catarrhalis* s-a dovedit a fi al treilea germen – ca frecvență – izolat din lichidul de la nivelul urechii medii, după *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* netipabil. Studii recente

au arătat de asemenea că acest microorganism este izolat frecvent din cavitățile sinusale în sinuzita acută sau cronică.

TRAHEOBRONȘITA PURULENTĂ, PNEUMONIA *M. catarrhalis* produce exacerbări acute ale bronșitei cronice (creșterea și/sau purulenței sputei), ale traheobronșitei purulente (ca mai sus, plus febră și leucocitoză) și ale pneumoniei. Marea majoritate a persoanelor infectate sunt în vârstă de peste 50 ani și au un istoric îndelungat de fumători și de boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) preexistentă; cancerul pulmonar este de asemenea frecvent. Într-un studiu recent, 76% din persoanele afectate aveau BPOC (frecvent severă), iar o treime din cazurile de BPOC asociau și cancer pulmonar; majoritatea pacienților aveau semne clinice de malnutriție. Într-un studiu realizat pe un număr mare de cazuri, pneumonia cu *Branhamella* nu a fost descoperită la persoane altfel sănătoase.

Simptomele pacienților cu pneumonie cu *M. catarrhalis* sunt de severitate medie, mai probabil datorită unui răspuns febril diminuat (ca urmare a vârstei înaintate și a bolilor de fond avute de individul afectat), decât datorită absenței capacității patogenice al acestui microorganism. Tusea este frecventă, cu producerea unei cantități crescute de spută purulentă. O pătrime din pacienți prezintă frison, durerea pleurală apare la o treime, iar starea de indispoziție la 40%. Majoritatea pacienților prezintă creșteri ale temperaturii până la 38,3°C, iar numărul de leucocite în circulația periferică este sub 10.000/mm^3 în aproape o pătrime din cazuri. Examinarea microscopică a unei probe de spută după colorația Gram evidențiază de obicei un număr foarte mare de microorganisme (aproximativ $2x10^8$ unități formatoare de colonii pe milimetru). Aspectul radiologic este variabil; 43% din subiecții unui studiu prezentau infiltrate lobare sau segmentare, restul prezentând un aspect mixt de afectare subsegmentară, segmentară, interstițială și difuză. Aceste date clinice, de laborator și radiologice nu diferă de cele din pneumonia pneumococică la persoanele în vârstă. Totuși, în comparație cu infecția pneumococică, gradul invaziei sanguine este mult mai mic; într-un studiu, nici unul din cei 25 de pacienți cu pneumonie cu *M. catarrhalis* nu aveau bacteriemie. Cu toate acestea, pneumonia cu *Branhamella* este marker pentru severitatea bolii de bază în sensul că jumătate din pacienți mor în trei luni de la debut.

ALTE SINDROAME Empiemul cauzat de extinderea locală este foarte rar și, așa cum se poate deduce din rata scăzută, și bacteriemia, iar complicațiile metastatice ale pneumoniei cu *Branhamella*, cum ar fi artrita septică, sunt extrem de rare. În anul 1990 au fost raportate 27 de cazuri de bacteriemie cauzată de *M. catarrhalis*, în special la copii sub vârsta de 10 ani și la adulți peste vârsta de 60 ani; cele mai multe cazuri au apărut la persoane imunocompromise. Sindroamele au inclus bacteriemia fără un focar evident, endocardită și meningită. Un rash peteșial sau purpuric, asemănător celui observat în sepsisul meningococic și asociat cu coagularea intravasculară diseminată, a fost descris în câteva cazuri, în special la copii.

Rx TRATAMENT

Tratamentul infecției prezumtive cu *M. catarrhalis* cu o combinație penicilină-acid clavulanic pare a fi adecvat (eficient). Rezistența la penicilină a apărut pentru prima dată la *Branhamella* izolată la mijlocul anilor ’70, iar în prezent există la 85% din tulpinile izolate clinic. Rezistența este mediată de două β-lactamaze strâns înrudite, BRO-1 și BRO-2 (acronime derivate de la *Branhamella* și *Moraxella*), care există la 90% și respectiv 10% din tulpinile rezistente. Aceste enzime sunt active împotriva penicilinei, ampicilinei și amoxicilinei, dar mai puțin active împotriva cefalosporinelor, în special a celor din generația a III-a și se leagă avid de acidul clavulanic și sulbactam.

Cefalosporinele, în special cele din generația a II-a și a III-a, sunt alternative eficiente. S-a demonstrat că un tratament cu durata de 5 zile vindecă o infecție respiratorie, deși pentru sinuzită este necesară o perioadă de tratament mai îndelungată. Tulpinile izolate din Statele Unite sunt aproape toate sensibile la tetraciclină, eritromicină, trimetoprim-sulfametoxazol, chinolone și cloramfenicol, deși rezistența la tetraciclină, mediată probabil de determinanții T și B, este în creștere în Europa și Asia și este documentată la două tulpini din Statele Unite.

După identificarea cocilor gram-negativi în frotiuri colorate Gram și identificarea finală prin culturi, alegerea antibioticului trebuie dictată de severitatea condiției și prezența potențială a infecției cu alte microorganisme. De exemplu, exacerbarea unei bronșite cauzate de *Branhamella* poate fi tratată cu tetraciclină sau trimetoprim-sulfametoxazol, dar la un pacient cu pneumonie, posibilitatea coexistenței unei infecții cu pneumococi rezistenți la aceste droguri dictează alegerea combinației ampicilină-sulbactam sau cefalosporine de generația a III-a, cel puțin până sunt disponibile rezultatele culturilor.

ALTE SPECII DE *MORAXELLA* ȘI *KINGELLA KINGAE*

Alte specii de *Moraxella* produc un spectru larg de infecții, incluzând bronșita, pneumonia, empiemul, endocardita, meningita, conjunctivita, infecții urinare, artrită septică și infecția plăgilor. Într-un raport asupra tulpinilor de *Moraxella* din perioada 1953-1980 coordonat de Centrele de Control și Profilaxie al Bolilor (CDC), s-au evidențiat o serie de asocieri clinice (tabelul 151-1). *M. osloensis* și *M. nonliquefaciens* au fost speciile cele mai frecvent izolate dintr-un număr mare de localizări, incluzând sângele, lichidul cefalorahidian și articulații. *M. osloensis* a fost specia de *Moraxella* cel mai frecvent izolată din sânge. *M. nonliquefaciens* s-a izolat mai frecvent din ureche, nas, faringe (47%) sau spută (8%). *Moraxella M-5 (M. canis)* s-a asociat în mare parte cu rănile infectate provenind de la mușcăturile de câine (72% din toate tulpinile), în vreme ce *M. lacunata* s-a asociat cu conjunctivita și keratita

Tabelul 151-1

Speciile de *Moraxella* și *Kingella*

Specie	Număr de tulpini izolate	Localizări frecvente/ Asocieri clinice	Numărul (procentul) fiecărei localizări
*M. osloensis**	199	Sânge	44 (22)
		LCR	18 (9)
		Urină	17 (9)
		Tract respirator	24 (12)
M. nonliquefaciens	356	Sânge	27 (8)
		LCR	6 (2)
		Tract respirator	196 (55)
M. canis	74	Mușcături de câine	53 (72)
M-6	47	Sânge, os	15 (32)
M. lacunata	33	Conjunctivită, keratită	23 (70)
M. urethralis	28	Urină	16 (57)
		Tract genital	3 (11)
M. phenylpyruvica	73	Sânge	19 (26)
		LCR	8 (11)
		Urină	12 (16)
M. atlantae	44	Sânge	20 (45)
		LCR	5 (11)
Kingella kingae	79	Sânge	38 (48)
		Articulație	10 (13)
		Os	11 (14)

* Unele din aceste tulpini formează o nouă specie distinctă, *M. lincolnii*
SURSA: Extras din sumarul experienței CDC (Graham et al, Rev Infect DIS 12:423, 1990)

(70% din tulpini). *M. urethralis* s-a izolat cel mai frecvent din urină sau tractul genital și reprezintă probabil speciile de *Moraxella* care au fost anterior implicate în producerea uretritei. Peste o jumătate din tulpinile izolate de *M. phenylpyruvica* și *M. atlantae* au fost obținute din localizări în mod normal sterile. Aspectele clinice ale acestor infecții date de alte specii de *Moraxella* și particularitățile gazdei la care ele apar nu sunt pe deplin definite.

Kingella kingae a fost inițial considerată o nouă specie de *Moraxella* 1(M-1) fiind ulterior denumită în onoarea Dr. Elisabeth King de la CDC, care a descris prima dată acest germen. *Kingella kingae* este un microorganism pretențios, care poate cauza endocardită, artrită sau osteomielită (tabelul 151-1). Izolat au fost descrise și infecții cu alte localizări. Majoritatea infecțiilor osoase și articulare apar la copiii mici. O jumătate din toate cazurile de artrită septică sunt date de *K. Kingae*, după cum s-a raportat recent într-un studiu pe copii mai mici de 24 luni. Raritatea cu care acest microorganism este implicat în producerea pneumoniei poate indica tropismul deosebit pe care îl are acest germen pentru valvele cardiace, oase și articulații sau poate reflecta dificultatea de a separa/izola *Kingella* de flora respiratorie normală în culturile din spută.

Majoritatea tulpinilor de *Moraxella* și *Kingella* rămân sensibile la peniciline, cefalosporine, tetracicline și cloramfenicol, dar unele tulpini de *Moraxella* produc β-lactamaza BRO, iar probele clinice trebuie testate pentru producerea de lactamază și sensibilitatea la antibiotice. Până la testarea sensibilității, se poate efectua tratament inițial cu penicilină sau cefalosporină.

BIBLIOGRAFIE

CATLIN BW: *Branhamella catarrhalis:* An organism gaining respect as a pathogen. Clin Microbiol Rev 3:293, 1990

DEGROOT R et al: Bone and joint infections caused by *Kingella kingae:* Six cases and review of the literature. Rev Infect Dis 10:998, 1988

GRAHAM D et al: Infections caused by *Moraxella*, *Moraxella urethralis*, *Moraxella*-like groups M-5 and M-6, and *Kingella kingae* in the United States, 1953-1980. Rev Infect Dis 12:423, 1990

HAGER H et al: *Branhamella catarrhalis* respiratory infections. Rev Infect Dis 9:1140, 1987

HELMINEN ME et al: A large, antigenically conserved protein on the surface of *Moraxella catarrhalis* is a target for protective antibodies. J Infect Dis 170:867, 1994

IOANNIDIS JPA et al: Spectrum and significance of bacteremia due to *Moraxella catarrhalis*. Clin Infect Dis 21:390, 1995

KIBSEY PC et al: Disk diffusion versus broth microdilution susceptibility testing of *Haemophilus* species and *Moraxella catarrhalis* using seven oral antimicrobial agents: Application of updated susceptibility guidelines of the National Committee for Clinical Laboratory Standards. J Clin Microbiol 32:2786, 1994

MORRISON VA, WAGNER KF: Clinical manifestations of *Kingella kingae* infections: Case report and review. Rev Infect Dis 11:776, 1989

VERGHESE A, BERK SL: *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. Infect Dis Clin North Am 5:523, 1991

WALLACE RJ JR et al: Antibiotic susceptibilities and drug resistance in *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. Am J Med 88(Suppl 5A):46S, 1990

WRIGHT PW et al: A descriptive study of 42 cases of *Branhamella catarrhalis* pneumonia. Am J Med 88(Suppl 5A):2S, 1990

YAGUPSKY P et al: Epidemiology, etiology, and clinical features of septic arthritis in patients younger than 24 months. Arch Pediatr Adolesc Med 149:537, 1994

152

Timothy F. Murphy, Dennis L. Kasper

INFECȚII PROVOCATE DE *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*, ALTE SPECII DE *HAEMOPHILUS*, GRUPUL HACEK ȘI ALȚI BACILI GRAM-NEGATIVI

HAEMOPHILUS INFLUENZAE

MICROBIOLOGIE *Haemophilus influenzae* a fost descoperit prima dată în 1892 de către Pfeiffer, care a crezut, în mod eronat, că bacteria era cauza gripei. Bacteria este un bacil gram-negativ de dimensiuni mici (0,3-1 μm) și de formă variabilă; astfel, este descris ca un cocobacil pleomorf. În probele patologice, precum lichidul cefalorahidian (LCR) și sputa, el se colorează slab cu fenosafranină și astfel poate fi ușor trecut cu vederea.

H. influenzae crește atât pe medii aerobe, cât și anaerobe. În mediu aerob, creșterea sa necesită doi factori: hemin (factorul X) și nicotinamid adenin dinucleotid (factorul V). Acești factori sunt folosiți în laborator pentru identificarea bacteriei. Au fost identificate șase serotipuri majore (desemnate cu litere de la *a* până la *f*) de *H. influenzae*; ele sunt bazate pe diferențele antigenice ale capsulei polizaharidice. În plus, unele tulpini nu au capsulă polizaharidică și sunt denumite tulpini *netipabile*. Tipul b și tulpinile netipabile sunt cele mai relevante tulpini din punct de vedere clinic, deși și tulpinile încapsulate, altele decât tipul b, pot produce boală. *H. influenzae* este primul microorganism viu al cărui întreg genom a fost identificat.

Antigenul polizaharidic al capsulei de tip b este un polimer liniar compus din ribozil-ribitol fosfat. Tulpinile de *H. influenzae* de tip b (Hib) determină boală în special la sugari și la copiii sub 6 ani. Tulpinile netipabile sunt în principal patogenice pentru mucoasa epitelială, deși în prezent ele dau, cu incidență în creștere, boli cu invazie dincolo de mucoasă.

EPIDEMIOLOGIE ȘI MOD DE TRANSMITERE *H. influenzae* este un germene patogen exclusivi pentru om. Tulpinile netipabile colonizează căile respiratorii superioare la circa 75% din adulții sănătoși. Colonizarea cu tulpinile netipabile de *H. influenzae* este un proces dinamic; mereu se descoperă noi tulpini, iar tulpinile vechi sunt înlocuite în mod periodic.

Tulpinile Hib colonizează nazofaringele copiilor cu o frecvență de 3-5%; înaintea introducerii vaccinului cu tipul b, în creșele de copii se observau incidențe mai mari. Frecvența colonizării nazofaringiene cu tulpini Hib a scăzut prin folosirea tot mai largă a vaccinurilor conjugate, folosite pentru a preveni infecțiile invazive cauzate de Hib. Microorganismul se răspândește prin picături Pflügge sau prin contact direct cu secreții sau obiecte contaminate.

Anumite grupuri populaționale au o incidență mai mare a bolii invazive cu Hib decât cea întâlnită în populația generală. Incidența meningitei cu Hib a fost de trei-patru ori mai mare la copiii negri decât la cei albi în câteva studii. La studii efectuate pe indienii americani, incidența infecției cu tulpini invazive de Hib este de 10 ori mai mare decât în populația generală. Deși această incidență crescută nu a fost încă explicată, pot fi incriminați mai mulți factori, printre care vârsta la data primei expuneri, condițiile socioeconomice și diferențele genetice care se referă la capacitatea de răspuns imun.

PATOGENEZĂ Tulpinile Hib determină o boală sistemică prin invazie și diseminare hematogenă în organele periferice, precum meninge, oase și articulații. Capsula serotipului b e

un factor de virulență legat de capacitatea bacteriei de a evita opsonizarea și de a provoca o infecție sistemică.

Tulpinile netipabile determină boală prin invazia locală a suprafețelor mucoase. Când bacteriile ajung la nivelul urechii medii prin intermediul trompei lui Eustachio, produc otită medie. La adulții cu bronșită cronică apar infecții de tract respirator inferior când tulpinile netipabile colonizează tractul respirator inferior. Incidența bolii invazive produsă de tulpinile netipabile este mică, dar în creștere.

RĂSPUNSUL IMUN Anticorpii anticapsulari sunt importanți în prevenirea infecției cu tulpini Hib. Nivelul de anticorpi serici (care la naștere sunt de producție maternă) împotriva capsulei, care este un polimer de poliribitol riboz-fosfat și din această cauză denumit PRP, descrește în primele 6 luni de viață și, în absența vaccinării, rămâne scăzut până în jurul vârstei de 2 sau 3 ani. La vârsta la care nivelul de anticorpi atinge minimul, incidența bolii cu tipul b este maximă. Anticorpii anti-PRP apar cu înaintarea în vârstă ca rezultat al expunerii fie la Hib, fie la antigene încrucișate cu acesta. Boala sistemică cu Hib este neobișnuită după vârsta de 6 ani datorită prezenței anticorpilor protectori. Au apărut vaccinuri în care PRP este conjugată cu molecule de transport ale diverselor proteine, care actualmente sunt larg folosite. Aceste vaccinuri generează un răspuns cu producere de anticorpi la PRP la sugari și sunt eficiente în prevenirea infecției invazive la sugari și copii.

Deoarece tulpinile netipabile nu au capsulă, în aceste infecții răspunsul imun este îndreptat împotriva antigenelor necapsulare. Aceste antigene necapsulare ale *H. influenzae*, putând genera un răspuns imun, au fost considerate drept potențiale componente ale unor vaccinuri viitoare.

MANIFESTĂRI CLINICE ***H. influenzae* tipul b** Cea mai gravă manifestare a infecției cu Hib este meningita. Vârsta la care aceasta apare cu o incidență maximă variază în diferitele populații, în funcție de folosirea vaccinului, dar de obicei această infecție afectează copiii până în 2 ani. Manifestările clinice ale meningitei produse de Hib sunt similare altor meningite bacteriene. Cele mai comune trăsături la debut sunt febra și alterarea funcției sistemului nervos central. Rigiditatea cefei nu este un semn obligatoriu. Cea mai frecventă complicație este colecția subdurală; aceasta se suspectează când, după 2-3 zile de terapie antibiotică corectă, copilul continuă să aibă convulsii, hemipareză sau senzoriu afectat. Rata globală a mortalității prin meningita cauzată de Hib este aproape 5%, iar rata morbidității este mare. 6% din supraviețuitori rămân cu pierderea permanentă a auzului și aproape un sfert rămân cu un handicap cert. De fapt, dacă se caută modificări fine la examenul neurologic, aproape jumătate din supraviețuitori rămân cu sechele neurologice, precum pierderea parțială a auzului și întârziere în dezvoltarea limbajului.

Epiglotita este o infecție amenințătoare de viață ce implică celulita epiglotei și a ariilor supraglotice. Ea se poate complica cu obstrucție acută de căi aeriene superioare. Caracterele epidemiologice care o disting de alte infecții Hib sunt apariția la o grupă de vârstă mai mare (2-7 ani) și absența bolii la indienii Navajo și eschimoșii din Alaska. Faringita și febra progresează rapid cu apariția disfagiei, sialoreei și a obstrucției aeriene.

Celulita datorată Hib apare la copiii mici. Cea mai frecventă localizare este la nivelul capului și gâtului, ariile implicate luând uneori o culoare caracteristică, roșie-vineție. Majoritatea pacienților au bacteriemie, iar 10% au un focar suplimentar de infecție.

Hib poate determina pneumonie la sugari. Aceasta nu se poate distinge clinic de alte tipuri de pneumonie bacteriană (de ex., pneumonia pneumococică), cu excepția faptului că dă pleurezii mai frecvente.

La copii, infecția se poate produce în unele locuri mai neobișnuite, apărând osteomielita, artrita septică, pericardita, celulita orbitală, endoftalmita, infecțiile tractului urinar, abcese și bacteremii cu focar neidentificat. Așa cum s-a menționat deja, infecțiile datorate Hib sunt neobișnuite la pacienții peste 6 ani.

Tulpinile de *H. influenzae* netipabile sunt a doua cauză (după *Streptococcus pneumoniae)* a pneumoniilor dobândite în colectivitate, apărute la adulți. Pneumonia cu *H. influenzae* netipabil este obișnuită mai ales printre pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC) sau SIDA. Caracteristicile clinice ale pneumoniei cu *H. influenzae* sunt similare altor pneumonii bacteriene (inclusiv pneumonia pneumococică). Pacienții prezintă febră, tuse, spută purulentă, de obicei cu durată de câțiva ani. Radiografia toracică descoperă infiltrate alveolare distribuite lobar sau nodular-diseminate. Sputa colorată Gram conține predominant bacterii gram-negative mici, pleomorfice (cocobacili).

Acutizările BPOC determinate de *H. influenzae* netipabile sunt caracterizate prin accentuarea tusei și a producției de spută și prin dispnee. Febra e de grad scăzut, iar radiografia nu descoperă infiltrate pulmonare.

H. influenzae netipabil este a treia cauză de otită medie la copil (celelalte două fiind *S. pneumoniae* și *Moraxella catarrhalis*). La sugari se manifestă prin febră și iritabilitate, în timp ce copiii mai mari se plâng de durere în ureche. Simptomele sunt adesea precedate de o infecție virală a căilor respiratorii. Diagnosticul se face prin otoscopie pneumatică. Diagnosticul etiologic, deși nu se face de rutină, poate fi stabilit prin timpanocenteză și cultura lichidului din urechea medie. *H. influenzae* netipabil determină, de asemenea, sepsis puerperal și constituie o cauză importantă de bacteremie neonatală. Tulpinile netipabile sunt, de obicei, de biotipul IV și determină boală invazivă după ce colonizează tractul genital feminin.

H. influenzae netipabil determină, de asemenea, sinuzită la adulți și copii. În plus, s-au mai descris diverse infecții invazive, printre care empiem, epiglotită la adult, pericardită, celulită, artrită septică, osteomielită, endocardită, colecistită, infecții intraabdominale, infecții de tract urinar, mastoidită, infecții ale protezelor biologice (aortică) și bacteriemie fără un focar detectabil. Înaintea anilor '80, tulpinile netipabile erau frecvent catalogate ca Hib, datorită autoaglutinării lor în reacțiile de determinare a serotipului.

DIAGNOSTIC Metoda cea mai sigură pentru stabilirea diagnosticului infecției cu Hib este izolarea microorganismului în cultură. LCR recoltat de la pacientul suspectat de meningită trebuie să fie colorat Gram și apoi însămânțat pe mediile de cultură. Prezența cocobacililor gram-negativi într-o probă de LCR sugerează foarte puternic meningita cu Hib. Culturile obținute din alte fluide sterile, precum sânge, lichid articular, lichid pleural, lichid pericardic sau colecție subdurală confirmă, de la caz la caz, celelalte infecții.

Detectarea PRP este un factor adjuvant la culturi, în diagnosticul rapid. Există mai multe metode fezabile, printre care imunelectroforeza, aglutinarea cu latex, co-aglutinarea și testul ELISA. Aceste teste sunt în mod particular de folos atunci când pacienții au primit anterior terapie antimicrobiană și astfel sunt predispuși să aibă culturi negative.

Deoarece *H. influenzae* netipabil este în primul rând un patogen de mucoasă, el este recoltat împreună cu alți germeni de mucoasă; această situație îngreunează diagnosticul. Totuși, diagnosticul este sugerat de predominanța cocobacililor gram-negativi printre leucocite polimorfonucleare într-o mostră de spută colorată Gram, provenită de la un pacient suspectat a avea pneumonie sau traheobronșită. O cultură de spută este de ajutor când se interpretează în contextul rezultatelor colorației Gram. Deși bacteremia este detectabilă într-o mică proporție la pacienții cu pneumonie cu *H. influenzae* netipabil, majoritatea acestor pacienți au hemoculturi negative.

Diagnosticul de otită medie se bazează pe detectarea – prin otoscopie pneumatică – a lichidului în urechea medie. Diagnosticul etiologic necesită efectuarea timpanocentezei,

dar aceasta nu se execută de rutină. Diagnosticul etiologic al sinuzitei se pune, de asemenea, cu manevre invazive; astfel, tratamentul este adesea empiric, odată ce diagnosticul este suspectat pe baza datelor clinice și a radiografiei de sinusuri.

TRATAMENT

Terapia inițială a meningitei cu Hib trebuie să se facă cu o cefalosporină, precum ceftriaxonă sau cefotaxim. În fazele inițiale se face un tratament alternativ, cu ampicilină și cloramfenicol. Durata tratamentului se situează între 1 și 2 săptămâni.

Administrarea glucocorticoizilor la pacienții cu infecție datorată *H. influenzae* scade incidența sechelelor neurologice printr-un mecanism de reducere a inflamației indusă de componentele peretelui bacterian atunci când bacteriile sunt distruse de agenți antimicrobieni. La copiii de peste 2 luni care au meningită cu Hib se folosește dexametazona (0,6 mg/kg pe zi, intravenos, în 4 prize, timp de 4 zile).

Infecțiile invazive, altele decât meningita, se tratează cu aceiași agenți antimicrobieni. Epiglotita constituie o urgență medicală, iar menținerea permeabilității căilor aeriene este critică. Durata terapiei e determinată de răspunsul clinic; de obicei, tratamentul durează 1-2 săptămâni.

Multe din infecțiile cauzate de tulpinile netipabile de *H. influenzae*, cum ar fi otita medie, sinuzita și acutizările BPOC pot fi tratate cu agenți antimicrobieni. Circa 25% din tulpinile netipabile produc β-lactamază și sunt rezistente la ampicilină. Infecțiile cauzate de tulpini rezistente la ampicilină pot fi tratate cu o mulțime de alți agenți, precum trimetoprim/sulfametoxazol, eritromicină/sulfizoxazol, amoxicilină/acid clavulanic, diverse cefalosporine cu spectru larg, fluorochinolone și claritromicină.

PROFILAXIE Vaccinarea Apariția vaccinurilor conjugate care împiedică infecțiile invazive cu Hib la sugari și copii a reprezentat un imens succes. Patru asemenea vaccinuri au licență de producție în SUA. Pe lângă faptul că induc un răspuns imun umoral protector, aceste vaccinuri previn boala prin reducerea colonizării faringiene cu Hib.

Toți copiii ar trebui imunizați cu un vaccin conjugat cu Hib; prima doză se administrează la vârsta de 2 luni, restul dozelor seriei primare realizându-se între 2-6 luni, iar rapelul se face la vârsta de 12-15 luni. Recomandările specifice variază cu tipul de vaccin conjugat. Cititorii care doresc mai multe informații sunt rugați să consulte recomandările Academiei Americane de Pediatrie.

Deocamdată nu există vaccinuri disponibile pentru prevenirea bolii determinate de *H. influenzae* netipabile.

Chimioprofilaxia Riscul bolii secundare este mai mare decât normalul la membrii familiei bolnavului cu boală produsă de Hib. Frecvența îmbolnăvirilor este de 4% printre sugarii susceptibili. De aceea, toți membrii familiei (fie copii, fie adulți) în care există contacți mai mici de 4 ani trebuie să primească profilactic rifampicină pe cale orală. (Această regulă nu este valabilă când toți contacții familiei în vârstă de sub 4 ani au fost imunizați complet cu vaccinul conjugat). Doza de rifampicină pentru copiii sub 12 ani este de 20 mg/kg o dată pe zi, timp de 4 zile, iar pentru adulți 600 mg/zi, timp de 4 zile. Pacienții internați în spital pentru boală cu Hib trebuie să primească rifampicină înainte sau măcar la momentul externării din spital, pentru că agenții antimicrobieni folosiți pentru tratamentul meningitei nu elimină întotdeauna Hib din nazofaringe.

La ora actuală, datele privitoare la contacții extrafamiliali (de ex., în creșe) sunt contradictorii. Administrarea rifampicinei trebuie avută în vedere în scop profilactic la contacții din creșe, dar fiecare decizie trebuie să fie individualizată și în parte bazată pe istoricul imunizărilor contactului respectiv, pe mărimea creșei, gradul de contact și pe felul expunerii (la un singur caz sau la mai multe cazuri).

H. INFLUENZAE BIOGRUPUL AEGYPTIUS

H. influenzae, biogrupul aegyptius a fost inițial denumit *Haemophilus aegyptius* datorită caracteristicilor fenotipice distincte de cele ale *H. influenzae*. Însă, studii recente (cu hibridizări ADN și transformări ADN) au demonstrat că *H. aegyptius* și *H. influenzae* sunt membrii ai aceleiași specii.

H. influenzae biogrupul aegyptius a fost asociat mult timp cu conjunctivita. Astăzi se cunoaște că această tulpină este cauza purpurei febrile braziliene (PFB), descoperită prima oară în micul orășel brazilian Promissao. Caracteristicile comune fenotipice și genotipice ale variatelor tulpini de *H. influenzae* biogrupul aegyptius ce produce PFB indică faptul că aceste tulpini reprezintă o clonă de *H. influenzae*. Vârsta la care PFB apare cu o incidență maximă este între 1 și 4 ani, cu limite cuprinse între 3 luni și 8 ani. Boala poate să apară sporadic sau în epidemii. Tipic, după un episod de conjunctivită purulentă, apare febră mare, asociată cu vomă și durere abdominală. În 12-48 de ore după debut apar peteșii, purpură, necroză periferică și colaps vascular. Tabloul biologic caracteristic include trombocitopenie, prelungirea timpului de protrombină, constant fără evidențierea unor modificări la nivelul LCR și hemoculturi pozitive pentru *H. influenzae* biogrupul aegyptius. Mortalitatea citată inițial a fost foarte mare (aproximativ 70%), dar studiile ulterioare au arătat că există și forme ușoare de boală. La cei mai mulți pacienți conjunctivita purulentă se vindecă; culturile din conjunctivă sunt pozitive în aproximativ o treime din cazuri. PFB a fost descrisă în câteva orașe din Brazilia și, în două ocazii, și în Australia.

HAEMOPHILUS DUCREYI

Haemophilus ducreyi este agentul etiologic al șancrului moale, o boală cu transmitere sexuală, caracterizată prin ulcerație genitală și adenopatie inghinală. *H. ducreyi* este o problemă semnificativă de sănătate în țările în curs de dezvoltare. Deși aceasta infecție e mai puțin frecventă în Statele Unite, incidența sa a crescut dramatic în ultimii ani. Pe lângă faptul că reprezintă o cauză de morbiditate în sine, șancrul moale se asociază cu infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV), datorită rolului pe care ulcerația genitală îl are în transmiterea HIV.

MICROBIOLOGIE *H. ducreyi* este un cocobacil gram-negativ foarte pretențios, a cărui creștere necesită factorul X (hemin). Deși, pe baza acestei proprietăți, bacteria a fost clasificată în genul *Haemophilus,* studiile de omologie ADN și de chemotaxonomie au stabilit că există diferențe mari între *H. ducreyi* și alte specii de *Haemophilus*. Probabil că în viitor se va ajunge la o reclasificare taxonomică, dar se așteaptă studii suplimentare.

EPIDEMIOLOGIE ȘI PREVALENȚĂ Șancrul moale este o cauză frecventă a ulcerelor genitale în țările în curs de dezvoltare. După 1981, în SUA au izbucnit câteva epidemii de șancru moale caracterizate prin (1) transmitere predominant heterosexuală, (2) raportul bărbați/femei a variat între 3:1 și 25:1 și (3) prostituatele au avut o contribuție importantă în transmiterea infecției. Incidența șancrului moale în SUA va crește indubitabil în viitorii ani, iar ulcerele genitale asociate cu această infecție vor continua să joace un rol important de transmitere a HIV.

MANIFESTĂRI CLINICE Infecția este transmisă de omul bolnav în timpul actului sexual, prin intermediul unei soluții de continuitate epitelială. După o incubație de 4-7 zile, apare leziunea inițială – o papulă cu edem periferic. În 2-3 zile papula se transformă în pustulă care se rupe spontan generând un ulcer cu margini nete care în general nu este indurat. Ulcerele sunt dureroase și sângerează cu ușurință; la nivelul pielii înconjurătoare inflamația este mică sau lipsește.

Circa jumătate din pacienţi au adenopatie inghinală dureroasă, care frecvent devine fluctuentă şi supurează spontan.

Tabloul clinic al şancrului moale nu implică neapărat toate caracteristicile descrise, fiind uneori atipic. Mai multe ulcere pot conflua pentru a forma ulcere gigante. Ulcerele pot apare şi dispare, adenopatia inghinală şi supuraţia ganglionilor putând să succeadă cu 1-3 săptămâni dispariţia acestora; tabloul clinic poate fi confundat cu cel al limfogranulomatozei veneriene. Ulcerele multiple de dimensiuni mici pot semăna cu foliculita. Alte probleme de diagnostic diferenţial le pot pune diferitele infecţii ce determină ulceraţie genitală, cum ar fi sifilisul primar, condiloma latum din sifilisului secundar, herpesul genital şi donovanoza. În cazuri rare, leziunile de şancru moale se suprainfectează secundar bacterian; rezultatul este o inflamaţie extensivă.

DIAGNOSTIC Diagnosticul clinic de şancru moale este adesea imprecis, cazurile suspecte necesitând confirmarea laboratorului. Coloraţia Gram efectuată pe o probă patologică poate evidenţia prezenţa cocobacililor gram-negativi caracteristici, dar prezenţa şi a altor bacterii face adesea rezultatul dificil de interpretat. Un diagnostic precis de şancru moale se pune pe cultivarea *H. ducreyi* din leziune. Sunt necesare mediile selective şi îmbogăţite, deoarece microorganismul este dificil de cultivat.

℞ TRATAMENT

Tulpinile izolate de *H. ducreyi* au adesea rezistenţă (mediată plasmidic) la ampicilină, cloramfenicol, tetracicline şi sulfonamide. Cu toate acestea, şancrul moale poate fi tratat eficient cu câteva regimuri terapeutice incluzând (1) ceftriaxonă, 250 mg, i.m., în doză unică, (2) eritromicină, 500 mg, oral, de 4 ori pe zi, timp de 7 zile, (3) trimetoprim/sulfametoxazol, 2 tablete de 2 ori pe zi, timp de 7 zile (în regiunile unde tulpinile rezistente nu sunt prevalente) şi (4) ciprofloxacină, 500 mg, oral, de 2 ori pe zi timp, de 3 zile. La pacienţii care nu răspund prompt la tratament se recomandă testarea sensibilităţii la antibiotice a germenilor.

ALTE SPECII DE *HAEMOPHILUS*

Speciile de *Haemophilus* se cultivă adesea din tractul respirator superior al oamenilor normali. Oricum, datorită potenţialului lor patogenic mic, aceste bacterii sunt rareori cauze de infecţie. Speciile de *Haemophilus* necesită, de obicei medii îmbunătăţite şi în general cresc încet. Speciile implicate în infecţii umane includ *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus* şi *Haemophilus paraphrophilus* (vezi grupul HACEK, mai jos), *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus haemolyticus* şi *Haemophilus segnis*. Speciile de *Haemophilus* se diferenţiază unele de altele prin câteva caracteristici, în principal necesarul de factori V şi X. Speciile desemnate cu termenul *para* necesită pentru creştere factorul V, dar nu şi factorul X, în timp ce celelalte necesită fie ambii factori, fie doar factorul X.

Speciile de *Haemophilus* pot determina o varietate de infecţii care pot implica aproape toate organele; cea mai mare parte a acestor manifestări neobişnuite a fost întâlnită la cazuri izolate sau pe grupe mici de bolnavi.

Susceptibilitatea la antibiotice a celorlalte specii de *Haemophilus* este asemănătoare cu cea a lui *Haemophilus influenzae*. Unele tulpini produc β-lactamază şi de aceea sunt rezistente la ampicilină. Alte tulpini sunt sensibile la ampicilină, aceasta fiind folosită cu succes în multe cazuri. Antibioticele de rezervă, cu activitate bună împotriva majorităţii speciilor de *Haemophilus,* sunt reprezentate de trimetoprim/sulfametoxazol, cefalosporinele de generaţia a treia, tetraciclină, cloramfenicol şi aminoglicozide. Endocardita cauzată de tulpini sensibile la ampicilină trebuie să fie tratată cu ampicilină şi un aminoglicozid.

MICROORGANISMELE DIN GRUPUL HACEK

Grupul HACEK conţine mai multe microorganisme gram-negative cu creştere lentă şi dificilă, care necesită o atmosferă cu dioxid de carbon. Acestui grup aparţin câteva specii de ***H**aemophilus* (cele mai importante fiind *H. aphrophilus, H. parainfluenzae şi H. paraphrophilus*), ***A**ctinobacillus actinomycetemcomitans*, ***C**ardiobacterium hominis*, ***E**ikenella corrodens* şi ***K**ingella kingae.* Aceste microorganisme necesită adesea, în vederea izolării din hemoculturi, o incubaţie prelungită (cel puţin 7 zile). Uneori trebuie să treacă 30 de zile pentru ca hemoculturile pacienţilor cu endocardită cauzată de membrii grupului HACEK să devină pozitive. Aceste microorganisme se decelează mai rar decât *Haemophilus influenzae* în probele patologice, probabil din cauza virulenţei lor reduse. Membrii grupului HACEK sunt în condiţii normale rezidenţi ai cavităţii orale şi au fost asociaţi cu infecţii locale la nivelul cavităţii bucale. Se ştie, de asemenea, că pot determina infecţii sistemice severe – cel mai adesea endocardită bacteriană.

Dintre membrii grupului, cu endocardita se asociază cel mai frecvent speciile de *Haemophilus*, *A. actinomycetemcomitans* şi *C. hominis*; endocardita se poate dezvolta atât pe valvele native, cât şi pe cele protezate. Aproximativ 1% din cazurile de endocardită infecţioasă sunt atribuite grupului HACEK, dintre acestea, speciile de *Haemophilus* fiind cele mai frecvente. Evoluţia clinică a endocarditei cu HACEK e de obicei subacută; oricum, manifestările embolice sunt frecvente. Prevalenţa globală a fenomenelor embolice majore asociate cu endocardita HACEK este de 28%, unele studii găsind cifre de până la 60%.

O treime din pacienţii cu endocardită HACEK pe valvă nativă (agentul implicat fiind *Haemophilus*) au un istoric de valvulopatie, 60% au avut o evoluţie mai scurtă de 2 luni până în momentul prezentării la medic, iar jumătate sunt anemici în acest moment. 90% dintre pacienţi dezvoltă insuficienţă cardiacă congestivă. Au fost raportate rate ale mortalităţii de până la 30% (majoritatea morţilor survenind în contextul embolismului cerebral). Cu toate acestea, în ciuda acestor statistici severe pentru endocardita pe valve native, rata de vindecare a endocarditei HACEK pe proteză valvulară este mare. În peste 80% din cazuri vindecarea se obţine doar cu tratamentul antibiotic, fără a fi necesară intervenţia chirurgicală. Succesul mai mare la endocardita ce survine pe proteze valvulare pare a se datora detecţiei precoce a infecţiei.

Tratamentul endocarditei HACEK cauzată de speciile de *Haemophilus* se bazează pe testarea sensibilităţii la antibiotice. Combinaţia empirică dintre ampicilină şi gentamicină, sinergică împotriva unor tulpini, este o opţiune corectă pentru început. Ceftriaxona (2 g/zi) a fost folosită cu succes.

A. actinomycetemcomitans, alt microorganism al cavităţii orale cu creştere lentă, poate fi izolat din infecţiile de ţesuturi moi în asociere cu *Actinomyces israelii*. Pe de altă parte, circa 30% dintre leziunile actinomicotice au indicat în cultură *A. actinomycetemcomitans.* Acesta din urmă este asociat cu boală periodontală severă caracterizată prin pierderea osului alveolar al molarilor şi incisivilor, atât la copii, cât şi la adulţi. Germenele este, de asemenea, asociat cu endocardită, în special la pacienţi cu boală periodontală severă şi valvulopatie; endocardita se asociază cu o incidenţă mare a fenomenelor embolice. *A. actinomycetemcomitans* a fost izolat de la pacienţii cu abces cerebral, meningită, parotidită, osteomielită, infecţii de tract urinar, pneumonie şi empiem, printre altele. Cele mai multe tulpini sunt sensibile la cefalosporine de generaţia a treia, peniciline semisintetice de tipul mezlocilinei, trimetoprim/sulfametoxazol, chinolone şi azitromicină. Oricum, din

cauza variabilității tulpinilor, trebuie testată și sensibilitatea la antibiotice. Tratamentul endocarditei durează 4 săptămâni, în timp ce infecțiile pe proteză valvulară și infecțiile complicate cu embolism se tratează pe perioade de 6 săptămâni.

C. hominis determină în principal endocardită la pacienți cu valvulopatie preexistentă sau cu proteză valvulară. Majoritatea pacienților au semne și simptome vechi de infecție înaintea punerii diagnosticului. La fel ca și în celelalte endocardite datorate grupului HACEK, apar frecvent fenomenele embolice, formarea de anevrisme micotice și insuficiența cardiacă congestivă. Testarea sensibilității la antibiotice a *C. hominis* este dificilă. Majoritatea cazurilor de infecție cu *C. hominis* se tratează cu penicilină, singură sau în combinație cu un aminoglicozid, deși valoarea aminoglicozidului în această asociere nu a fost încă stabilită.

E. corrodens, un microorganism gram-negativ ce necesită facultativ medii speciale, aparține florei endogene a cavității bucale și nazofaringelui. Cel mai frecvent se prelevează din focare de infecție, în asociere cu alte specii bacteriene. *E. corrodens* este întâlnită la nivelul plăgilor produse de om (mușcături, lovituri cu pumnul), în endocardite, în infecțiile de țesut moale ale capului și gâtului, în infecțiile țesuturilor moi care survin la drogați, în osteomielite, în infecțiile respiratorii, în corioamniotite, în infecțiile ginecologice asociate cu dispozitive intrauterine, în meningite și în abcesele cerebrale și viscerale. Infecțiile asociate cu *E. corrodens* se pot trata cu ampicilină sau cu cefalosporine de generația a doua sau a treia. Microorganismul este sensibil la fluorochinolone în vitro, dar este rezistent la metronidazol și clindamicină. → ***Kingella kingae este discutată în capitolul 151.***

ALȚI BACILI GRAM NEGATIVI

ALCALIGENES XYLOSOXIDANS Acest bacil gram-negativ este probabil un constituent al florei intestinale endogene și a fost izolat din sursele de apă. Pacienții imunocompromiși par să prezinte un risc crescut de infecție cu acest microorganism. Epidemii de infecție cu *A. xylosoxidans* au fost asociate cu surse nosocomiale precum fluide intravenoase contaminate, traductoare de presiune și dezinfectante. La pacienții cu boală clinică microorganismul a fost izolat din mai multe locuri, inclusiv din sânge, urină, secreții respiratorii, lichide peritoneale și pleurale și proteze valvulare. Testarea in vitro a sensibilității oricărui produs patologic este esențială alegerii unui antibiotic eficace.

AGROBACTERIUM TUMEFACIENS Acest microorganism a fost întâlnit în infecțiile de cateter la pacienții imunocompromiși, mai ales la bolnavi infectați cu HIV. Localizările importante ale infecțiilor asociate cu *A. tumefaciens* includ infecțiile protezelor articulare și valvulare, bacteriemia, peritonita și infecțiile de tract urinar. Testarea sensibilității la antibiotice este esențială pentru alegerea tratamentului.

SPECIILE *CAPNOCYTOPHAGA* Acest bacil gram-negativ lung, fuziform este facultativ anaerob și o creștere optimă necesită o atmosferă îmbogățită în dioxid de carbon. *Capnocytophaga ochracea, Capnocytophaga gingivalis* și *Capnocytophaga sputigena* sunt membri ai florei normale ai cavității orale a omului și au fost izolați și din tractul genital feminin. De asemenea, s-au raportat izolări ale microorganismului din sânge, LCR și lichide respiratorii (inclusiv colecții pleurale). Aceste microorganisme au fost asociate cu sepsis la pacienții imunocompromiși; în mod particular, sunt expuși riscului de sepsis pacienții cu leucemie acută (mieloidă sau limfoidă). La pacienții imunocompetenți, aceste trei specii probabil că au un rol în etiologia periodontitei juvenile localizate; oricum, ele au fost izolate și din alte locuri, în contextul unei infecții plurimicrobiene. Testarea in vitro a sensibilității acestor microorganisme este dificilă deoarece ele cresc greu și necesită suplimente speciale. Deși penicilina este considerată antibioticul de primă linie, un număr tot mai mare de tulpini izolate produc β-lactamază. Clindamicina sau combinațiile dintre un derivat de penicilină și un inhibitor de β-lactamază -precum ampicilină/sulbactam sau amoxicilină/clavulanat-se recomandă ca terapie empirică.

Capnocytophaga canimorsus și *Capnocytophaga cynodegmi* fac parte din flora existentă în cavitatea orală a câinilor. Pacienții infectați cu acești germeni au un istoric de mușcătură de câini sau doar de expunere la câini, fără mușcături sau zgârieturi. Asplenia, terapia cu glucocorticoizi și abuzul de alcool sunt condiții predispozante asociate cu infecții relativ fulminante. Intervalul scurs între mușcătura câinelui și prezentarea la medic este în medie de 5 zile, dar poate varia între o zi și o lună. *C. canimorsus* determină un spectru larg de infecții, inclusiv sepsis sever cu șoc și coagulare intravasculară diseminată, meningită, endocardită, celulită și artrită septică. La individul asplenic care a fost mușcat recent de câine trebuie avută în vedere de la început infecția cu acest germene pentru că are un potențial rapid de progresie spre moarte. Penicilina este antibioticul de elecție pentru infecțiile cu *C. canimorsus*, putându-se da și profilactic la pacienții asplenici care au fost mușcați de câine. Pacienții suspectați a avea infecție cu *C. canimorsus* trebuie tratați empiric, deoarece identificarea acestui organism și determinarea sensibilității sale la antibiotice poate dura mai multe zile. Alte antibiotice la care *C. canimorsus* este sensibil sunt clindamicina, imipenem, chinolonele și cefalosporinele de generația a treia.

CHROMOBACTERIUM VIOLACEUM Acest microorganism este rareori patogen pentru om, dar s-au raportat cazuri amenințătoare de viață, cu sepsis sever și abcese metastatice. *C. violaceum* este un bacil gram negativ subțire, ușor curb, care este facultativ anaerob; el trăiește în apa și solul de la tropice și produce infecție după contaminarea leziunilor de continuitate ale pielii. În special pacienții cu funcție deficitară a neutrofilelor (de ex. cei cu boală granulomatoasă cronică) sunt infectați cu acest microorganism cu o frecvență neobișnuită. Rata mortalității în SUA de pe urma infecției cu *C. violaceum* a fost raportată ca fiind peste 60%. Microorganismul este în general sensibil la ciprofloxacină, trimetoprim/sulfametoxazol, gentamicină și cloramfenicol.

FLAVOBACTERIUM MENINGOSEPTICUM Cea mai importantă dintre speciile de *Flavobacterium* izolate la om, *F. meningosepticum* este asociat cu infecții nosocomiale transmise prin fluide, precum dezinfectantele și soluțiile de administrare pe cateter intraarterial. Acest microorganism a fost de asemenea asociat cu sepsis neonatal și meningită. Adulții dezvoltă uneori infecție după ce primesc antibiotice în aerosoli sau dacă sunt imunocompromiși. *F. meningosepticum* a fost raportat a produce meningită, endocardită, bacteriemie și infecții respiratorii. Tratamentul cu antibiotice trebuie să se bazeze pe decelarea sensibilității, datorită marii probabilități ca germenele să producă β-lactamază.

PLESIOMONAS SHIGELLOIDES Acest microorganism, care este decelat în apa proaspătă, reprezintă o cauză de diaree acută (capitolul 128) și, ocazional, de boală extraintestinală. *P. shigelloides* se transmite la oameni pe calea apei sau prin mâncare contaminată. Acest bacil gram-negativ mobil, facultativ anaerob, produce cel mai adesea diaree ușoară cu scaune mucoide, sanguinolente, conținând leucocite. Au fost descrise câteva infecții extraintestinale (precum bacteriemia, celulită, sepsis neonatal și meningită, artrită septică), cel mai adesea la pacienți imunocompromiși. Există o mare variabilitate între tulpini în ceea ce privește sensibilitatea la antibiotice, astfel încât produsele patologice trebuie să fie testate înaintea alegerii antibioticului.

DIVERSE MICROORGANISME Mulți alți bacili gram-negativi au fost descriși a determina infecții ocazionale la pacienți nepregătiți din punct de vedere imunologic să facă

față unor microorganisme relativ puțin virulente sau în condițiile unui inocul masiv. Aceste microorganisme includ specii de *Weeksella,* grupe diferite clasificate de CDC, precum EF-4, VE-2 (specii de *Flavimonas)*, IVc-2, NO-1, WO-1 și Grupul Gilardi WO-1; specii de *Sphingobacterium*, specii de *Protomonas, Ochrobactrum anthropi, Oligella urethralis* și specii de *Achromobacter.* Cititorul este sfătuit să consulte teste de specialitate și manuale de referință pentru informații despre aceste microorganisme.

BIBLIOGRAFIE

BARBOUR ML et al: The impact of conjugate vaccine on carriage of *Haemophilus influenzae* type b. J Infect Dis 171:93, 1995
BILGRAMI S et al: *Capnocytophaga* bacteremia in a patient with Hodgkin's disease following bone marrow transplantation: Case report and review. Clin Infect Dis 14:1045, 1992
BRUCKNER DA, COLONNA P: Nomenclature for aerobic and facultative bacteria. Clin Infect Dis 16:598, 1993
CAMPBELL JR, EDWARDS MS: *Capnocytophaga* species infections in children. Pediatr Infect Dis J 10:944, 1991
CIESLAK TJ, RASZKA WV: Catheter-associated sepsis due to *Alcaligenes xylosoxidans* in a child with AIDS. Clin Infect Dis 16:592, 1993
CLARK RB et al: Fatal *Plesiomonas shigelloides* septicaemia in a splenectomized patient. J Infect 23:89, 1991
COLDING H et al: Ribotyping for differentiating *Flavobacterium meningosepticum* isolates from clinical and environmental sources. J Clin Microbiol 32:501, 1994
COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES: *Haemophilus influenzae* infections, in *1994 Red Book, Report of the Committee on Infectious Diseases,* G Peter et al (eds). Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 1994
DECRE D et al: A beta-lactamase-overproducing strain of *Alcaligenes denitrificans* subsp. *xylosoxidans* isolated from a case of meningitis. J Antimicrob Chemother 30:769, 1992
FARLEY MM et al: Invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults. Ann Intern Med 116:806, 1992
FLEISCHMANN RD et al: Whole-genome random sequencing and assembly of *Haemophilus influenzae* Rd. Science 269:496, 1995
FLOOD JM et al: Multistrain outbreak of chancroid in San Francisco, 1989-91. J Infect Dis 167:1106, 1993
FUJII T et al: Purification and properties of inducible penicillin beta-lactamase isolated from *Alcaligenes faecalis.* Antimicrob Agents Chemother 27:608, 1985
HARABUCHI Y et al: Nasopharyngeal colonization with nontypeable *Haemophilus influenzae* and recurrent otitis media. J Infect Dis 170:862, 1994
HOLMBERG SD et al: *Plesiomonas* enteric infections in the United States. Ann Intern Med 105:690, 1986
HULSE M et al: *Agrobacterium* infection in humans: Experience at one hospital and review. Clin Infect Dis 16:112, 1993
JANDA JM, ABBOTT SL: Expression of hemolytic activity by *Plesiomonas shigelloides.* J Clin Microbiol 31:1206, 1993
KULLBERG JB et al: Purpura fulminans and symmetrical peripheral gangrene caused by *Capnocytophaga canimorsus* (formerly DF-2) septicemia–a complication of dog bite. Medicine 70:287, 1991
KURIKKA S et al: Comparison of five different vaccination schedules with *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugated vaccine. J Pediatr 128:524, 1996
MURPHY TF, SETHI S: Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 146:1067, 1992
MURPHY TF, SETHI S et al: Declining incidence of *Haemophilus influenzae* type b disease since introduction of vaccination. JAMA 269:246, 1993
PATRICK WD et al: Infective endocarditis due to *Eikenella corrodens:* Case report and review of the literature. Can J Infect Dis 1:139, 1990
PICKETT MJ et al: Miscellaneous gram-negative bacteria, in *Manual of Clinical Microbiology,* 5th ed, A Balows et al (eds). Washington, DC, American Society for Microbiology, 1991, pp 410-428
POKRYUKA M et al: A *Flavobacterium meningosepticum* outbreak among intensive care patients. Am J Infect Control 21:139, 1993
POLLNER JH et al: Severe soft-tissue infection caused by *Eikenella corrodens.* Clin Infect Dis 15:740, 1992
RAMIREZ FC et al: *Agrobacterium tumefaciens* peritonitis mimicking tuberculosis. Clin Infect Dis 15:938, 1992
ROBISON WJ, VITELLI AS: Infectious endocarditis caused by *Cardiobacterium hominis.* South Med J 78:1020, 1985
ROSCOE DL et al: Antimicrobial susceptibilities and β-lactamase characterization of *Capnocytophaga* species. Antimicrob Agents Chemother 36:2197, 1992
SCHEIFELE DW: Recent trends in pediatric *Haemophilus influenzae* type b infections in Canada. Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT) of the Canadian Paediatric Society and the Laboratory Centre for Disease Control. Can Med Assoc J 154:1041, 1996
SORENSON RU et al: *Chromobacterium violaceum* adenitis acquired in the northern United States as a complication of chronic granulomatous disease. Pediatr Infect Dis 4:701, 1985
STEINHART R et al: Invasive *Haemophilus influenzae* infections in men with HIV infection. JAMA 268:3350, 1992
TAVERAS JM III et al: Apparent culture-negative endocarditis of the prosthetic valve caused by *Cardiobacterium hominis.* South Med J 86:1439, 1993
TI T-Y et al: Nonfatal and fatal infections caused by *Chromobacterium violaceum.* Clin Infect Dis 17:505, 1993
VADHEIM CM et al: Eradication of *Haemophilus influenzae* type b disease in southern California. Arch Pediatr Adolesc Med 148:51, 1994
WALSH RD et al: *Achromobacter xylosoxidans* osteomyelitis. Clin Infect Dis 16:176, 1993
WILSON ME: Prosthetic valve endocarditis and paravalvular abscess caused by *Actinobacillus actinomycetemcomitans.* Rev Infect Dis 11:665, 1989

153

Lutfiye Mulazimoglu, Victor L. Yu

INFECȚII CU *LEGIONELLA*

DEFINIȚIE *Legioneloza* se referă la două sindroame clinice cauzate de bacterii ale genului *Legionella. Febra Pontiac* este o boală acută, febrilă, autolimitată, care a fost legată serologic de specii de *Legionella*, în timp ce *boala legionarilor* este denumirea pneumoniei cauzate de aceste specii.

ISTORIC Boala legionarilor a fost descrisă pentru prima oară în 1976, când s-au produs mai multe cazuri de pneumonie la un hotel din Philadelphia, în timpul Convenției Legiunii Americane. Investigațiile conduse de Centrul de Control și Prevenție a Bolilor (CDC) au identificat agentul patogen (o bacterie aerobă gram-negativă) în fragmentele de plămâni recoltate în timpul autopsiei victimelor și au denumit acest microorganism *Legionella pneumophila.* Studii retrospective pe probe de sânge conservat au demonstrat că o epidemie de pneumonie cu *Legionella* a apărut în 1957 în Austin, Minnesota. În această epidemie (care constituie cel mai precoce document existent) au fost spitalizate 78 de persoane pentru infecție respiratorie acută. Determinările serologice au arătat seroconversie pentru *L. pneumophila* în majoritatea cazurilor.

MICROBIOLOGIE În prezent, familia Legionellaceae cuprinde 41 de specii, cu 63 serogrupuri. Speciile de *L. pneumophila* determină 80-90% din infecțiile umane ale grupului și includ cel puțin 14 serogrupuri; serogrupurile 1, 4 și 6 sunt cel mai adesea implicate în infecțiile umane. Până în prezent, alte 17 specii de *Legionella* au fost implicate în infecții la om, dintre acestea cele mai frecvente sunt: *L. micdadei* (agentul pneumoniei Pittsburgh), *L. bozemanii, L. dumoffii,* și *L. longbeachae*.

Membrii familiei Legionellaceae sunt bacili gram-negativi aerobi, subțiri, care nu cresc pe mediile microbiologice de rutină. Mediul folosit pentru a crește *Legionella* este agarul îmbogățit cu extract de drojdie și cărbune tamponat (BCYE). Acest mediu îmbogățit conține L-cisteină, care este un nutrient esențial pentru creșterea oricărui membru al genului. Apariția culturilor pe mediul BCYE, expuse la 35-37^{o}C devine vizibilă în 3-5 zile. *L. micdadei* și *L. maceachernii* produc colonii albastre pe mediile BCYE ce conțin coloranți pe bază de purpură de bromcresol și albastru de bromtimol, în timp ce alte specii produc colonii verzi.

Mediile selective pentru *Legionella* includ agenți antimicrobieni, printre care polimixină B, cefamandol și vancomicină, pentru a suprima creșterea componentelor competitive ale

microflorei. Deși *L. pneumophila* este relativ tolerantă la aceste antibiotice, alte legionele pot fi inhibate; de exemplu, creșterea *L. micdadei* este suprimată de mediile conținând cefamandol.

Testele tradiționale biochimice nu sunt de ajutor în distingerea unei specii de *Legionella* de cealaltă. Identificarea la nivel de gen se poate face prin determinarea profilului lipidic prin cromatografie gaz-lichid și prin analiza ubichinonei. Testul de imunofluorescență directă (DFA) poate identifica cu certitudine un număr de specii individuale. În cazul *L. pneumophila*, lipopolizaharidele constituie un component important al membranei externe, iar anticorpii detectați la imunofluorescență sunt îndreptați în principal împotriva lipopolizaharidului. Din punct de vedere comercial, sunt disponibili atât reactivi DFA mono-, cât și policlonali. Reactivul monoclonal (Genetic Systems, Seattle, WA) dă mai puține reacții încrucișate și este mai specific pentru *L. pneumophila*. Analizele genetice sunt considerate arbitrul ultim în identificarea speciilor individuale, cel mai comun criteriu folosit fiind gradul de omologie al secvenței ADN. O probă de acid nucleic hibridizat, reactivă la ARN-ul ribozomal al *Legionella,* se poate folosi cu un singur reactiv pentru a identifica în câteva ore un membru al genului.

ECOLOGIE ȘI MOD DE TRANSMITERE Habitatul natural al *L. pneumophila* este reprezentat de suprafețele acvatice, incluzând lacurile și pârâurile; *L. longbeachae* a fost izolat de la nivelul solului. Legionelele pot supraviețui într-o mare varietate de condiții ambientale; de exemplu, microorganismele pot trăi timp de câțiva ani în probe de apă înghețată. Suprafețele naturale de apă conțin un număr mic de legionele. Oricum, odată ce microorganismele intră în interiorul unui rezervor de apă artificial (precum turnurile de răcire sau sistemele de distribuție a apei), ele pot crește și prolifera. Factorii care cresc colonizarea cu legionele și creșterea ulterioară sunt temperaturile medii (25-42°C), stagnarea și sedimentarea. De asemenea, creșterea *L. pneumophila* este întreținută de microorganisme simbiotice precum alge, amibe, protozoare ciliate și alte bacterii rezidente la nivelul apei.

Rezervoarele de apă caldă sunt în mod semnificativ mai probabil să fie colonizate cu *L. pneumophila* dacă sunt mai reci (< 60 °C), au o configurație verticală, sunt mai vechi și au o concentrație mai mare de calciu și magneziu. Rezervoarele verticale, în special cele care sunt încălzite electric și nu prin intermediul aburilor, au o stratificare termică pronunțată și o acumulare a sedimentului la bază. Studiile au arătat că frecvența sau intensitatea colonizării cu *Legionella* nu scade nici dacă se recurge la măsuri speciale de curățenie, nici dacă măsurile de întreținere se aplică de rutină. Astfel, directivele inginerești și normele de construcție a clădirilor, deși adesea recomandate ca măsuri preventive, au un impact mic asupra colonizării cu *Legionella.*

Sursa de *Legionella* este apa, dar modul de transmitere din mediul înconjurător la pacient este controversat. Investigațiile inițiale care implicau turnurile de răcire au precedat descoperirea că microorganismul poate să existe și în sistemele de distribuție a apei potabile. Actualmente se știe că în multe comunități, cazuri de pneumonie cu *Legionella* continuă să apară în ciuda dezinfectării turnurilor de răcire, iar dispozitivele de apă de băut reprezintă, de fapt, sursa. În studii epidemiologice bazate pe metoda amprentării moleculare, realizate în scopul de a verifica legătura dintre sursele de apă potabilă (și nu turnurile de răcire) și infecțiile cu *Legionella* la om, postulatele lui Koch au fost îndeplinite. Pneumonia cu *Legionella* dobândită în cadrul comunității a fost legată de colonizarea rezervelor de apă rezidențiale sau industriale.

Modalitățile de transmitere a infecției cu *Legionella* la om sunt probabil multiple: există dovezi privind transmisia prin aerosoli, aspirație și instilare directă în plămâni în timpul manevrelor intervenționiste pe tractul respirator. Aspirația pare să fie modalitatea predominantă de transmitere, dar este neclar dacă *Legionella* ajunge în plămân după colonizarea orofaringelui sau direct, prin consumul apei contaminate. Folosirea tuburilor nazogastrice a fost corelată cu apariția nosocomială a bolii; mecanismul ipotetic al transmiterii a fost aspirarea unor cantități mici din apa contaminată. Intervențiile chirurgicale care se execută sub anestezie generală sunt un factor de risc cunoscut pentru aspirație. Un studiu a descris o incidență postoperatorie de 30% a pneumoniilor cu *Legionella* la pacienții care au fost supuși unei intervenții chirurgicale în zona capului sau a gâtului (aspirația fiind o sechelă cunoscută în asemenea cazuri) într-un spital la care dispozitivele de apă erau contaminate. Studii efectuate pe pacienți cu pneumonie cu *Legionella* dobândită în spital au arătat că acești pacienți au fost intubați semnificativ mai des și pe o perioadă de timp semnificativ mai mare decât pacienții cu pneumonie nosocomială de altă etiologie.

Aerosolizarea legionelelor prin dispozitive umplute cu apă de robinet, inclusiv nebulizatoarele și umidificatoarele, a determinat câteva cazuri de pneumonie cu *Legionella*. O mașină ultrasonică de ceață în secția de producție a unei băcănii a fost implicată într-o epidemie comunitară. Febra Pontiac a fost pusă în legătură cu aerosolii conținând *Legionella* provenind de la dispozitivele ce foloseau apa, un turn de răcire, aparatele de aer condiționat și sistemele jacuzzi.

EPIDEMIOLOGIE Incidența pneumoniei cu *Legionella* depinde de gradul de contaminare a rezervorului acvatic, de susceptibilitatea și statusul imun al persoanelor expuse apei din acel rezervor, de intensitatea expunerii și de disponibilitatea testelor de laborator specializate pe baza cărora să se poată pune un diagnostic corect.

Numeroase studii prospective au găsit că *Legionella* se clasifică între primii trei microbi care determină pneumonie dobândită comunitar (*Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus inflenzae* fiind situați, de obicei, pe locurile 1 și 2), fiind responsabil pentru 3-15% din cazuri. Pe baza unui studiu în Ohio, ce a cuprins mai multe spitale, CDC a estimat că doar 3% din cazurile sporadice de pneumonie cu *Legionella* sunt corect diagnosticate. Legionelele sunt responsabile de 10-50% din pneumoniile nosocomiale, atunci când dispozitivele de apă ale spitalului sunt colonizate cu acest microorganism. Diagnosticul trebuie avut în vedere mai ales dacă pacientul a fost spitalizat mai puțin de 10 zile de la debutul simptomelor. Într-un studiu, mai mulți pacienți au fost externați din spital și reinternați pentru pneumonie cu *Legionella*; amprentarea moleculară a arătat similitudinea tulpinilor izolate de la pacienți cu cele din spital.

Cei mai întâlniți factori de risc pentru pneumonia cu *Legionella* sunt fumatul, boala pulmonară cronică, vârsta înaintată și imunosupresia. Boala apare cel mai frecvent la bărbații vârstnici, această predilecție are probabil legătură cu consumul de țigarete. Intervențiile chirurgicale sunt un factor predispozant pentru infecția nozocomială, purtătorii de transplant fiind supuși riscului maxim. Cazurile nosocomiale sunt recunoscute actualmente printre copiii nou născuți și printre copiii cu imunosupresie sau boală pulmonară de fond.

Febra Pontiac apare în epidemii, viteza de răspândire mare (90%) reflectând transmiterea aeropurtată.

PATOGENEZĂ Legionelele intră în plămâni via aspirație sau inhalare directă. Microorganismele au pili care mediază aderența la celulele epiteliale ale tractului respirator. Astfel, condițiile ce afectează clearance-ul mucociliar, precum fumatul, boala pulmonară sau consumul de alcool, predispun la pneumonia cu *Legionella.*

Imunitatea mediată celular este mecanismul primar al apărării gazdei în infecția cu *Legionella*, analog celui împotriva altor patogeni intracelulari, precum *Mycobacterium tuberculosis, Listeria* și *Toxoplasma.* Macrofagele alveolare fagocitează legionelele, dar microorganismele nu sunt omorâte, ci proliferează intracelular până la producerea citolizei; bacteriile sunt

apoi refagocitate de alte celule recrutante, astfel încât ciclul o ia de la început. Pneumonia cu *Legionella* este mai frecventă și manifestările bolii sunt mai severe la pacienții cu alterarea imunității celulare, precum purtătorii de transplant, pacienții infectați cu HIV, pacienții ce primesc glucocorticoizi. Boala apare, de asemenea, cu o frecvență mai mare printre pacienții cu leucemie cu celule păroase (care se caracterizează prin deficit și disfuncție a monocitelor), dar nu printre pacienții cu alte tipuri de leucemie.

Rolul neutrofilelor în imunitate pare să fie minim: pacienții cu neutropenie nu sunt predispuși să facă pneumonie cu *Legionella*. Deși, in vitro, *L. pneumophila* este sensibilă la sistemele microbiologice oxigeno-dependente, ea nu este omorâtă de neutrofile.

Sistemul imun umoral este activ împotriva legionelelor. În câteva săptămâni de la infecție, anticorpii specifici IgM și IgG devin măsurabili. In vitro, anticorpii promovează omorârea legionelelor prin fagocitoza acestora (de către neutrofile, monocite și macrofage alveolare). Oricum, anticorpii nu cresc liza mediată de complement și nici nu inhibă multiplicarea intrafagocitară. Animalele imunizate dezvoltă un răspuns în anticorpi specifici, cu rezistență ulterioară la acțiunea legionelelor.

Unele tulpini de *L. pneumophila* sunt în mod evident mai virulente decât celelalte, deși factorii preciși prin care este mediată această virulență rămân necunoscuți. De exemplu, deși mai multe tulpini pot coloniza sistemele de distribuție a apei, doar câteva vor determina boala la pacienții expuși. Cel puțin un epitop de suprafață al serogrupului 1 al *L. pneumophila* este asociat cu virulența. De obicei, serogrupul 6 al *L. pneumophila* este implicat în boala nosocomială și este asociat cu un prognostic mai defavorabil.

MORFOPATOLOGIE Trăsăturile caracteristice ale pneumoniei cu *Legionella* sunt limitate la plămâni. Semnele găsite în fragmentele de țesut variază de la pneumonie multifocală cu inflamație lobulară circumscrisă, până la consolidare multilobară extensivă. Într-un studiu, au fost găsite abcese cu necroză centrală la 20 % din cazurile autopsiate. La examenul histologic, apar evidente manifestările de pneumonie fibrinopurulentă cu alveolită intensivă și bronșiolită. Leziunile care au o durată mai lungă pot avea un aspect nodular, cu o arie centrală de necroză înconjurată de macrofage și alte celule. Alveolele sunt umplute cu fibrină, neutrofile și macrofage alveolare.

Coloranții tisulari obișnuiți, precum Gram, hematoxilină-eozină, Brown-Brenn și metenamină-argint nu decelează microorganismul. Colorația Giminez poate fi folosită pentru amprente de țesut proaspăt sau fixat. Colorația argentică Dieterle sau colorația modificată Giminez, deși nespecifice și relativ puțin sensibile, pot fi folosite pentru mostrele fixate cu parafină. Colorația DFA nu este numai specifică, dar este totodată și cea mai sensibilă metodă de vizualizare intratisulară a microorganismului. Pentru fragmentele formalinizate se poate folosi colorația DFA polivalentă și nu cea monoclonală. Deoarece colorațiile DFA au specificitate de specie și de serogrup, pot fi obținute rezultate fals negative dacă se folosește reactivul incorect. Astfel, cea mai bună metodă de diagnostic în cazurile clinice rămâne cultura.

TRĂSĂTURI CLINICE ȘI DE LABORATOR Febra Pontiac Febra Pontiac este o boală acută, autolimitantă, asemănătoare cu gripa, cu o perioadă de incubație de 24-48 de ore. În febra Pontiac nu apare pneumonie. Cele mai frecvente simptome (apărând în până 97% din cazuri) sunt mialgiile, oboseala și starea de rău general. În 80-90% din cazuri apare febra (care este însoțită de obicei de frisoane), iar cefaleea este prezentă în 80% din cazuri. Alte simptome (care apar în mai puțin de jumătate din cazuri) sunt reprezentate de artralgii, greață, tuse, durere abdominală și diaree. Probele biologice detectează uneori leucocitoză modestă cu predominanța neutrofilelor. Convalescența durează de obicei câteva zile, fără tratament antibiotic; puțini pacienți pot rămâne cu o stare de oboseală care se poate întinde pe mai multe săptămâni. Diagnosticul se pune pe apariția seroconversiei.

Tabelul 153-1

Semne clinice sugestive de pneumonie cu *Legionella*

Diaree
Febră mare (>40°C)
Evidențierea a numeroase neutrofile, dar nu și a microorganismelor, în secrețiile respiratorii colorate cu Gram
Hiponatremie (nivelul sodiului seric sub 131 mEq/l)
Lipsa de răspuns la β-lactamice (peniciline sau cefalosporine) și aminoglicozide
Apariția bolii într-un mediu în care se știe că dispozitivele de distribuție a apei potabile sunt contaminate cu *Legionella*
Apariția simptomelor în mai puțin de 10 zile de la externare

Boala legionarilor (pneumonia) Semnele clinice care ridică suspiciunea pneumoniei cu *Legionella* sunt prezentate în tabelul 153-1. Deși aceste manifestări pot furniza indicii diagnostice, studii comparative prospective au arătat că ele sunt în general nespecifice și nu pot servi la diferențierea pneumoniei cu *Legionella* de pneumoniile de alte etiologii. Pneumonia cu *Legionella* este adesea inclusă în diagnosticul diferențial al „pneumoniilor atipice“, împreună cu infecții datorate tulpinilor de *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetii* și unor virusuri. Similitudinile clinice între aceste tipuri de pneumonie includ tusea relativ puțin productivă și o incidență mică a sputei franc purulente. Oricum, manifestările clinice ale pneumoniei cu *Legionella* sunt de obicei mai severe decât ale majorității pneumoniilor „atipice“, iar evoluția și prognosticul pneumoniei cu *Legionella* seamănă mai mult cu faza bacteriemică a pneumoniei pneumococice decât pneumoniile datorate altor agenți patogeni „atipici“. Pacienții cu pneumonie cu *Legionella* dobândită în colectivități sunt în mod semnificativ mai predispuși decât pacienții cu pneumonie de alte etiologii a fi internați într-o unitate de terapie intensivă la prezentare.

Perioada de incubare a pneumoniei cu *Legionella* este 2-10 zile. Simptomele și semnele pot varia de la tuse ușoară și o mică ascensiune termică, până la stupor, cu infiltrate pulmonare diseminate și insuficiența mai multor organe și sisteme. Precoce în evoluția bolii, apar simptome nespecifice: stare de rău general, oboseală, anorexie și cefalee. Mialgiile și artralgiile sun neobișnuite, dar atunci când apar (în puține cazuri) sunt deosebit de marcate. Simptomele de boală respiratorie superioară (inclusiv coriza) sunt rare.

Tusea ușoară care apare în pneumonia cu *Legionella* este puțin productivă. Uneori, sputa este amestecată cu firișoare de sânge. Durerea toracică, fie de tip pleuritic, fie nu, poate fi o trăsătură importantă și, când se asociază cu hemoptizie, poate duce la un diagnostic incorect de embolism pulmonar. Dispneea este întâlnită la circa o treime (până la o jumătate) din pacienți.

Simptomele gastrointestinale sunt adesea marcate: durerea abdominală, greața și vărsăturile afectează 10-20% din pacienți. Diareea (mai degrabă apoasă, decât sanguinolentă) este întâlnită în 25-50% din cazuri. Cele mai freccvente acuze neurologice sunt confuzia sau modificările statusului mental; oricum, simptomele neurologice pot varia de la durere de cap și letargie, până la encefalopatie.

Pacienții cu pneumonie cu *Legionella* au febră practic întotdeauna. În 20% din cazuri au fost înregistrate temperaturi de peste 40,5°C. Bradicardia relativă a fost supraestimată ca semn de diagnostic, dar ea apare infrecvent, afectând pacienții vârstnici cu pneumonie severă. Examenul aparatului respirator decelează raluri devreme în evoluția bolii și semne de consolidare pe măsură ce boala progresează. Examenul abdomenului poate decela sensibilitate generalizată sau locală.

Diareea și hiponatremia apar semnificativ mai des în pneumonia cu *Legionella* decât în alte forme de pneumonie. Hiponatremia apare de obicei în cazurile severe. Mecanismul prin care ia naștere nu pare să fie legat de secreția inadecvată de hormon antidiuretic, ci de pierderile de sare și apă. Pe lângă hiponatremie, tabloul biologic include alterarea testelor de funcție hepatică, hipofosfatemie, hematurie, anomalii hematologice și trombocitopenie; deși comune, aceste modificări nu se găsesc semnificativ mai frecvent în pneumonia cu *Legionella* decât în pneumoniile de alte etiologii.

Legioneloza extrapulmonară Deoarece poarta de intrare a legionelelor este plămânul, practic în toate cazurile, manifestările extrapulmonare apar de obicei datorită diseminării hematogene având plămânul ca punct de plecare. Într-un studiu prospectiv pe pacienții cu pneumonie cu *Legionella* diagnosticată prin izolarea microorganismului din spută, legionelele au fost izolate din sânge printr-o metodă specială în 38% din cazuri.

Legionella a fost identificată în splină, ficat sau rinichi în 50% din cazurile autopsiate care au prezentat boala. Microorganismul a fost de asemenea izolat din ganglionii limfatici intratoracici și inghinali – un semn ce sugerează diseminarea pe cale limfatică. Afectarea extrapulmonară de tipul sinuzitei, peritonitei, pielonefritei, celulitei și pancreatitei a fost întâlnită predominant la pacienții imunodeprimați.

Cel mai comun sediu extrapulmonar al legionelozei este inima; numeroase observații au descris miocardită, pericardită, sindrom postcardiotomie și endocardită pe proteză valvulară. Majoritatea cazurilor au fost dobândite în mediul intraspitalicesc și, deoarece cei mai mulți dintre pacienții implicați nu avuseseră anterior pneumonie, este posibil ca nu plămânul să fi fost poarta de intrare. Mai degrabă, în aceste infecții cardiace, microorganismele ar fi putut intra în organism pe calea unei plăgi sternale postoperatorii expusă la apă de robinet contaminată sau pe calea unui dispozitiv inserat în mediastin.

Au fost postulate diferite alte surse de legionele sau de factori ce ar promova infecția extrapulmonară cu *Legionella*, incluzând aici prezența corpilor străini precum suturile și tuburile de dren (infecția plăgilor după chirurgia cardiotoracică), imersia într-un dispozitiv Hubbard (suprainfectarea unei plăgi de șold), diseminarea hematogenă de la o infecție pulmonară (abces perirectal) și ingestia de apă contaminată (peritonită).

Modificări radiologice toracice Practic toți pacienții cu pneumonie cu *Legionella* au radiografii toracice anormale, infiltratele pulmonare fiind prezente în momentul prezentării la medic. În câteva cazuri de boală nosocomială, febra și simptomele din partea tractului respirator preced apariția infiltratelor radiologice. Semnele radiologice sunt nespecifice și nu pot ajuta la distingerea pneumoniei cu *Legionella* de pneumoniile de alte etiologii. Într-o treime din cazuri apare revărsat lichidian pleural, iar diagnosticul se bazează adesea pe cultură și testare antigenică (prin metoda folosită pentru urină) a lichidului pleural obținut la toracenteză.

Tabelul 153-2

Utilitatea testelor speciale de laborator în diagnosticul pneumoniei cu *Legionella*

Testul	Sensibilitatea, %	Specificitatea, %
Cultura		
Spută*	80	90
Aspirat trans-traheal	90	100
Colorația DFA a sputei	50-70	96-99
Testarea antigenului urinar †	70	100
Serologie (anticorpi)‡	40-60	96-99

* Folosirea mediilor selective cu coloranți
† Doar serogrupul 1
‡ Testări cu IgG și IgM ale serurilor din fazele acute sau de convalescență. Un singur titru ≥ 1:128 este considerat prezumptiv pentru boală, în timp ce un singur titru ≥ 1:256 sau creșterea titrului de 4 ori este considerat ca semn sigur de boală

La pacienții imunodeprimați, în special cei care primesc glucocorticoizi, se pot remarca mai multe opacități nodulare rotunde; aceste leziuni se pot extinde și pot cavita (figura 153-1). De asemenea, la pacienții imunodeprimați pot apărea abcese pulmonare. Progresia infiltratelor radiologice, în ciuda terapiei antibiotice corecte, este frecventă, iar îmbunătățirea aspectului radiologic succede cu câteva zile ameliorarea clinică. Rezoluția radiologică completă necesită 1-4 luni.

DIAGNOSTIC Diagnosticul pneumoniei cu *Legionella* necesită teste microbiologice speciale (tabelul 153-2). Sensibilitatea pentru probele recoltate prin bronhoscopie este similară cu cea în care se folosesc mostre de spută; dacă nu se poate obține spută, bronhoscopia poate furniza microorganismul. Lavajul alveolar furnizează o încărcătură microbiană mai mare decât periajul bronșic. Dacă se găsește lichid pleural, trebuie făcută toracenteză, iar lichidul obținut trebuie evaluat prin metoda colorării cu DFA, cultură și testare antigenică, asemănătoare celei pentru urină.

Colorarea Colorația Gram a materialelor obținute din locuri sterile în condiții normale, precum lichidul pleural sau parenchimul pulmonar, sugerează uneori diagnosticul; dar, de obicei, eforturile de a decela legionelele în spută prin colorație Gram descoperă în mod obișnuit leucocite numeroase, dar nu microorganisme. Când acestea sunt vizualizate, apar ca bacili gram-negativi mici, pleomorfi, slab colorați. Microorganismele *L. micdadei* pot fi detectate ca bacili slab sau parțial acid-alcool rezistenți. Colorația acid-alcool modificată înlocuiește acidul clorhidric 3% cu acidul sulfuric 1%; colorantul mai puțin agresiv obținut astfel crește posibilitatea vizualizării *L. micdadei*. Pacienții infectați cu *Legionella* au fost adesea tratați în mod empiric cu antituberculoase, din cauza frotiurilor fals pozitive pentru bacili acid-alcool rezistenți.



Figura 153-1 Semne radiologice la un bărbat de 52 de ani care s-a prezentat cu pneumonie, ulterior diagnosticată ca fiind pneumonie cu *Legionella*. Pacientul era fumător, avea BPOC și cardiomiopatie alcoolică; primise anterior glucocorticoizi. S-a identificat *L. pneumophila* prin colorația DFA și prin cultura sputei. *Stânga*: Radiografie toracică de referință care arată cardiomegalia preexistentă. *Centru*: Radiografia de la internare, arătând opacități noi, cu contur rotund. *Dreapta*: Radiografia toracică 3 zile mai târziu, în timpul tratamentului cu eritromicină. (*Prin amabilitatea Dr. Feng-Yee Chang.*)

Cultura Metoda definitivă pentru diagnosticul infecțiilor cu *Legionella* este izolarea microorganismului din secrețiile respiratorii sau alte probe patologice. După cum a fost menționat înainte, agarul BCYE suplimentat cu antibiotice și coloranți este cel mai sensibil mediu de cultură, iar coloniile cresc încet, necesitând 3-5 zile pentru a deveni vizibile macroscopic. Când pe mediul de cultură cresc și alte microorganisme, pretratamentul fragmentului patologic cu acid sau cu căldură poate îmbunătăți semnificativ rezultatul. *L. pneumophila* este adesea izolată din sputa care nu are caractere macro- sau microscopice de purulență; sputa conținând mai mult de 25 de celule epiteliale pe câmp vizualizat cu obiectiv mare (un semn clasic de contaminare) poate evidenția totuși *L. pneumophila*.

DFA Testul DFA este rapid și are o specificitate mare, dar este mai puțin sensibil decât cultura, deoarece, pentru a fi vizualizate la microscop, trebuie să fie prezente un număr mare de microorganisme. Testul este pozitiv mai degrabă în fazele avansate ale bolii, decât la debut.

Decelarea anticorpilor Testarea anticorpilor în serul pacienților cu boală acută și convalescenți poate fi uneori necesară. O creștere de 4 ori a titrului este diagnostică; uneori pot trece 4-12 săptămâni pentru detectarea răspunsului de anticorpi, iar la unii pacienți nu se decelează niciodată seroconversia. Un singur titru de 1:128 la un pacient cu pneumonie constituie o dovadă prezumptivă (dar nu certă) pentru pneumonia cu *Legionella*. Analizele serologice sunt folosite în special în studiile epidemiologice. Specificitatea analizelor serologice pentru speciile non-*L. pneumophila* nu se cunoaște încă; există o reactivitate încrucișată între *L. pneumophila* și unii bacili gram-negativi.

Antigenul urinar Metoda pentru decelarea în urină a antigenului solubil al *Legionella* (Binax, South Portland, ME) este rapidă, relativ ieftină, ușor de realizat, înalt specifică și a doua ca sensibilitate după cultură (tabelul 153-2). Se recomandă folosirea sa în fiecare laborator clinic. Testul este fezabil doar pentru serogrupul 1 de *L. pneumophila* care, așa cum s-a menționat anterior, determină aproape 80 % din infecțiile cu *Legionella*. Antigenul din urină este detectabil la 3 zile după debutul bolii clinice, chiar dacă s-a început terapia cu antibiotice; în plus, antigenul urinar persistă mai multe săptămâni.

Metode moleculare Reacția de polimerizare în lanț (PCR) cu probe de ADN se poate dovedi mai sensibilă și mai specifică decât celelalte metode. PCR s-a dovedit utilă în identificarea legionelelor în probe de apă din mediul înconjurător. În prezent se evaluează sensibilitatea acestei tehnici în testarea produselor patologice.

℞ TRATAMENT

Regimurile terapeutice valabile pentru infecțiile cu *Legionella* sunt prezentate în tabelul 153-3. Până în prezent, nu s-au făcut evaluări prospective ale terapiei pentru pneumonia cu *Legionella*. În epidemia din 1976, cazurile tratate cu eritromicină și tetraciclină au părut să aibă un prognostic mai bun decât cele tratate cu alte antibiotice. Aceste două antibiotice au o acțiune anti-*Legionella* inclusiv intracelulară și, spre deosebire de alte medicamente antimicrobiene, sunt eficiente și pe modelele animale.

Preferința pentru eritromicină în tratamentul infecțiilor cu *Legionella* a evoluat în timp, deși folosirea dozelor intravenoase recomandate în mod specific pentru pneumonia cu *Legionella* (4 g/zi) a determinat efectele adverse care au dus ulterior la probleme terapeutice. Aceste probleme includ necesitatea folosirii unor cantități mari de lichide, ceea ce poate pune probleme, deoarece mulți pacienți au o boală cardiacă și prelungirea intervalului QT. La 21% din pacienții care au primit doza de 4 g ca tratament al pneumoniei dobândite intracomunitar, a fost confirmată prin audiografie ototoxicitatea simptomatică; ototoxicitatea a fost reversibilă odată cu sistarea administrării antibioticului. Efectele adverse gastrointestinale sunt supărătoare, date fiind simptomele gastrointestinale deja existente, în unele cazuri, în tabloul clinic al bolii.

Comparabil cu eritromicina, noile macrolide (azitromicina, claritromicina, roxitromicina și josamicina) arată o activitate anti-*Legionella* superioară și o penetrare mai mare intracelulară și în parenchimul pulmonar. Cea mai întinsă experiență clinică o are azitromicina, dar probabil că toate macrolidele sunt eficiente în tratamentul pneumoniei cu *Legionella*. Pentru că efectele adverse sunt mai mici cu noile macrolide decât cu eritromicina și deoarece farmacocinetica acestor noi agenți permite administrarea de numai două ori pe zi sau chiar în doză unică, se anticipează că, odată ce formele intravenoase devin comercializabile, aceste medicamente vor suplini eritromicina ca antibiotice de elecție în boala legionarilor.

În plus, noile macrolide (și în special azitromicina) par să fie preferate pentru tratamentul pacienților imunocompetenți cu pneumonie comunitară, la care colorația Gram a sputei arată multe neutrofile, dar un număr mic de microorganisme sau chiar lipsa acestora. Un astfel de aspect este compatibil nu numai cu infecțiile cauzate de *Legionella*, dar și de cele cu *M. pneumoniae* sau *C. Pneumoniae* care pot fi tratate, de asemenea, cu macrolidele de generație nouă. În sfârșit, acestea sunt active împotriva *S. pneumoniae, H. influenzae, Moraxella catarrhalis* și *Staphylococcus aureus*, care sunt implicați în mod obișnuit în pneumoniile comunitare. (Dintre acestea, claritromicina este cea mai puțin activă pe *H. influenzae*).

Chinolonele (ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina) sunt foarte active pe *Legionella* in vitro, în testele diluționale de sensibilitate, în modelele intracelulare și în experimentele pe animale. În plus, în unele studii deschise necomparative de pneumonie, numeroase cazuri de pneumonie cu *Legionella* au fost vindecate folosind chinolonele. Ciprofloxacina este antibioticul de preferat pentru purtătorii de transplant infectați cu *Legionella* deoarece atât macrolidele, cât și rifampicina interacționează farmacologic cu medicația imunosupresivă de transplant, inclusiv cu ciclosporina și tacrolimus.

La pacienții grav atinși de pneumonia cu *Legionella*, combinația dintre rifampicină și un macrolid sau o chinolonă este recomandată ca tratament inițial. Agenții alternativi includ tetraciclina și analogii acesteia (doxiciclina, minociclina) și trimetoprim-sulfametoxazolul. În câteva cazuri s-au descris succese terapeutice prin folosirea imipenemului și a clindamicinei, dar acești agenți ar trebui să nu fie folosiți în tratamentul uman, până nu se acumulează o experiență mai mare.

Tabelul 153-3

Terapia antibiotică pentru infecțiile cu *Legionella*

Agentul antimicrobian	Doza, mg*	Calea de administrare	Rata
Azitromicină	500†	PO, IV ‡	la fiecare 24 ore
Claritromicină	500	PO, IV ‡	12 h
Roxitromicina	300 ‡	PO	12 h
Eritromicina	1000 (1 g)	IV	6 h
	500	PO	6 h
Ciprofloxacină	400	IV	8 h
	750	PO	12 h
Ofloxacină	400	PO, IV	12 h
Doxiciclină	100†	PO, IV	12 h
Minociclină	100†	PO, IV	12 h
Tetraciclină	500	PO, IV	6 h
Trimetoprim/sulfa-	160/800	IV	8 h
metoxazol	160/800	PO	12 h
Rifampicină	600	PO, IV	12 h

* cu excepția indicațiilor
† trebuie avută în vedere dublarea dozei inițiale
‡ sub investigație în SUA

Răspunsul clinic la terapia intravenoasă apare de obicei în 3-5 zile, după care se poate trece pe terapie orală. Durata totală recomandată a terapiei este 10-14 zile; o durată mai lungă (trei săptămâni) pare a fi potrivită pentru pacienții imunodeprimați, cu boală avansată. Dacă antibioticul se instituie prompt, mortalitatea în rândul pacienților imunocompetenți este mică (deși, în infecțiile nosocomiale, rata mortalității poate atinge 40-50%).

Febra Pontiac necesită doar terapie simptomatică, nu antibiotică.

PROFILAXIE Dezinfectarea surselor de apă este măsura preventivă fundamentală. Deși multe modalități de dezinfecție au fost încercate, doar două metode s-au dovedit eficiente și ieftine. Metoda supraîncălzirii urmată de spălarea sub șuvoi necesită încălzirea apei în așa fel încât temperatura dispozitivului distal să fie 70-80°C, iar spălarea dispozitivului distal de distribuție să se facă cu apă fierbinte pentru cel puțin 30 de minute. Această metodă este ideală pentru situațiile de urgență. O metodă ce folosește cupru comercial și ionizări cu argint s-a dovedit eficientă în numeroase spitale. Hiperclorinarea nu mai este recomandată din cauza costului mare, riscului de carcinogeneză, efectului de coroziune și eficacității discutabile.

BIBLIOGRAFIE

BARBAREE JM et al: *Legionella: Current status and emerging perspectives*. Washington, DC, American Society for Microbiology, 1993

CARRATALA J et al: Risk factors for nosocomial *Legionella pneumophila* pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 149:625, 1994

EDELSTEIN PH: Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires' disease: A review. Clin Infect Dis 21:5265, 1995

FALCO V et al: *L. pneumophila*–a cause of severe community acquired pneumonias. Chest 100:1007, 1991

FANG GD: Disease due to *Legionella* (other than *Legionella pneumophila*): Historical, microbiological, clinical and epidemiologic review. Medicine 68:116, 1989

FANG GD et al: New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy: A prospective multicenter study of 359 cases. Medicine 69:37, 1990

HEATH CH et al: Delay in appropriate therapy of *Legionella* pneumonia associated with increasing mortality. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 15:286, 1996

LOWRY PW, TOMPKINS LS: Nosocomial legionellosis: A review of pulmonary and extrapulmonary syndromes. Am J Infect Control 21:21, 1993

ROIG J et al: Legionnaires' disease. Chest 105:1827, 1994

STRAUSS WL et al: Risk factors for domestic acquisition of Legionnaires' disease. Arch Intern Med 156:1685, 1996

YU VL: Could aspiration be the major mode of transmission for *Legionella*? Am J Med 95:13, 1993

154 TUSEA CONVULSIVĂ

George R. Siber, Matthew H. Samore

DEFINIȚIE Pertussis, sau tusea convulsivă, este o infecție acută a tractului respirator cauzată de *Bordetella pertussis*. Denumirea *pertussis*, dată de Sydenham în 1679, înseamnă „tuse violentă" și descrie aspectul cel mai caracteristic al acestei boli. Chinezii numesc această boală „tusea de 100 de zile" datorită naturii sale cronice. Un zgomot inspirator sonor dramatic după o tuse paroxistică este marca unui pertussis sever la copil, dar acest aspect este deseori absent, în special la adulți și la sugari. Astfel, termenul de *tuse convulsivă* poate induce în eroare clinicianul prin faptul că această denumire ar reflecta doar o trăsătură esențială a acestei boli și nu ansamblul ei.

Aspectele clinice sugestive pentru pertussis sunt tusea cronică cu durată de două săptămâni sau mai mult și reprizele de

tuse, care în mod tipic au debut brusc și sunt de natură paroxistică. În cazurile severe, episoadele pot fi urmate de convulsii sau vărsături. Febra este de obicei absentă sau mică, dacă nu apare suprainfecția. Limfocitoza absolută poate fi un indiciu diagnostic adițional, în special la copiii neimunizați.

MICROBIOLOGIE Agentul etiologic al tusei convulsive, *B. pertussis*, a fost pentru prima dată izolat în 1900 de Bordet și Gengou, care au folosit un mediu ce le poartă numele. Omul este singura gazdă cunoscută pentru *B. pertussis*. Alte specii ale genului *Bordetella* includ *B. parapertussis*, care la om este asociată cu o formă de boală respiratorie mai ușoară, și *B. bronchiseptica*, un patogen animal care în rare ocazii poate determina infecții respiratorii sau oportuniste la oameni.

B. pertussis este un cocobacil gram-negativ mic, imobil, care crește încet și este pretențios în privința condițiilor de creștere. Coloniile apar după 3-16 zile de creștere la 36°C pe mediu special, cum ar fi Bordet-Gengou-agar, și au un aspect reliefat strălucitor cu zone de hemoliză în jurul lor. Identificarea preliminară se obține cu anticorpi fluorescenți direcți sau prin aglutinare cu antiser pentru *B. pertussis*. *B. pertussis* se distinge de *B. bronchiseptica* și *B. parapertussis* prin teste ulterioare, cum ar fi motilitatea și reducerea nitraților. *B. pertussis, B. parapertussis* și *B. bronchiseptica* prezintă o mare omologie a ADN-ului și au în comun multe enzime care nu sunt legate de virulență, precum și o serie de factori de virulență. Totuși, numai *B. pertussis* produce toxina pertussis.

Asemănător multor patogeni bacterieni, *B. pertussis* posedă un mecanism precis de reglare coordonată a factorilor de virulență. Modulația antigenică implică inhibarea reversibilă a unor factori de virulență (cum ar fi toxina pertussis, hemaglutinina filamentoasă, pertactina, fimbriile, adenil-ciclaza, toxina dermonecrotică) și stimularea altor proteine ca răspuns la variați stimuli din mediu. Variația de fază, care abolește exprimarea factorilor de virulență, implică mutația unor locusuri reglatoare la o frecvență de 10^{-3}-10^{-6} microorganisme. Modulația antigenică, precum și variația de fază apar in vivo și in vitro, dar rolul lor în ecologia microorganismului este necunoscut. S-a sugerat că variația de fază sau modulația antigenică pot facilita expulzia microorganismului din tractul respirator prin scăderea aderenței, asigură supraviețuirea acestuia în condiții ostile de mediu în timpul transmisiei sau îi asigură supraviețuirea intracelulară într-o stare latentă, protejată de mecanismele imune îndreptate împotriva factorilor de virulență.

PATOGENEZĂ *B. pertussis* inițiază colonizarea tractului respirator prin aderarea la celulele epiteliale ciliate, se multiplică în număr mare producând leziuni mucoase locale și induce tuse paroxistică favorizând astfel expulzia și transmiterea la contacți. Au fost descriși un număr de factori de virulență care favorizează producerea acestui ciclu. Fimbriile, prelungiri filiforme de pe suprafața microorganismului, pot avea un rol în stadiile inițiale de aderare la celulele ciliate. Fimbriile induc anticorpi aglutinanți cu specificitate de serotip (aglutinine) și de aceea sunt denumiți *aglutinogene*. Hemaglutinina filamentoasă (o proteină de suprafață cu aspect de baston și cu masă moleculară mare de 220 kDa) și pertactina (o proteină de 69 kDa localizată la nivelul membranei externe) facilitează aderarea strânsă a microorganismului la celulele ciliate sau la alte celule ale mamiferelor. Ambii factori de aderență descriși conțin secvențe repetitive de arginină - glicină - acid aspartic (RGD) tipice pentru adezinele eucariotelor, care fac parte din grupul integrinelor, proteine de suprafață ale celulelor de mamifere.

O serie de toxine alterează apărarea locală (citotoxina traheală prin inducerea ciliostazei și adenil-ciclaza prin inhibarea fagocitozei) și produc leziuni tisulare locale (citotoxina traheală și toxina dermonecrotică), favorizând astfel aportul de substanțe nutritive și probabil facilitând absorbția sistemică a toxinei

pertussis. Toxina pertussis se conformează modelului general A/B al exotoxinelor bacteriene enzimatice. Conține o jumătate enzimatică, subunitatea A, constând dintr-un singur peptid (S1), și o jumătate de legătură, oligomerul B, constând din patru peptide (S2, S3, S4 și S5) în raport molar de 1:1: 2:1. Oligomerul B aderă la celulele mamiferelor și eliberează subunitatea A către țintă. Oligomerul B exercită direct o serie de funcții biologice (de exemplu mitogeneza celulelor T) și poate contribui la aderența microorganismului la celulele mamiferelor. Subunitatea A transferă ADP-riboza din NAD la anumiți membri ai unei familii de proteine membranare reglatoare care leagă nucleotidul guanină (proteine G) în celulele țintă. Prin acest mecanism, toxina pertussis produce o serie de efecte biologice, incluzând limfocitoză (factorul promotor al limfocitozei), creșterea secreției de insulină ca răspuns la semnalele reglatoare, cum ar fi stimularea β-adrenergică (proteina activatoare insulară), sensibilizarea șoarecilor la histamină și serotonină (factorul de sensibilizare la histamină) și intensificarea anumitor funcții imune, cum ar fi producerea de anticorpi din clasele IgG și IgE.

Mecanismul prin care *B. pertussis* produce tusea paroxistică tipică pentru pertussis nu a fost elucidat. Cea mai bună dovadă a faptului că toxina pertussis joacă un rol major în producerea sindromului pertussis este furnizată de studii care au arătat că, dintre copiii imunizați doar cu toxoidul pertussis, mai puțin de 80-90% față de cei din lotul de control au contractat un pertussis sever.

EPIDEMIOLOGIE Pertussis este o boală foarte contagioasă, ratele de atac fiind cuprinse între 90-100% la contacții neimunizați dintr-o familie. Transmiterea microorganismului este mediată prin expunerea la picăturile respiratorii expulzate în număr mare de indivizii simptomatici.

Înainte de introducerea vaccinului pertussis la sfârșitul anilor 1940, în Statele Unite erau raportate anual între 115.000-270.000 cazuri (incidența medie 150 de cazuri/100.000 persoane pe an). Epidemiile de pertussis apăreau la 3-4 ani, fără caracteristici sezoniere semnificative. În perioada 1940-1948, pertussis a determinat mai multe decese la copii decât difteria, poliomielita, rujeola, meningita și scarlatina la un loc.

Incidența tusei convulsive a scăzut de 100-150 de ori după introducerea vaccinului universal celular integral, iar ratele de mortalitate scad chiar mai mult, în primul rând ca rezultat al îmbunătățirii supravegherii medicale. Întreruperea sau restrângerea utilizării vaccinării pertussis s-a asociat cu reapariția rapidă a tusei convulsive în Marea Britanie, Suedia și Japonia. În Statele Unite, incidența tusei convulsive a avut un minim la mijlocul anilor '70, cu 1010 cazuri raportate în 1976, și a crescut ulterior, prezentând vârfuri în 1983, 1986, 1990 și 1993. În perioada 1992-1994, au fost raportate Centrelor de Control și Profilaxie a Bolilor (CDC) un total de 15286 de cazuri de tuse convulsivă. Din aceste cazuri raportate, 41% au fost la sugari (copii < 1 an), iar 78% din decesele prin tuse convulsivă s-au înregistrat tot la sugari. Rata totală a fatalității a fost de 0,2%, dar la sugarii < 6 luni ea a ajuns la 0,6%. Dintre copiii între 7 luni – 4 ani care s-au îmbolnăvit de tuse convulsivă, aproximativ jumătate nu au primit numărul corespunzător de doze de vaccin pentru grupa lor de vârstă.

Persoanele peste 20 de ani au reprezentat 11% din cazurile de tuse convulsivă raportate între 1992-1994. Totuși, studiile epidemiologice sugerează că incidența actuală a tusei convulsive la aceste persoane este mult mai mare decât valoarea estimată pe baza cazurilor raportate pasiv la CDC. Studiile serologice arată că 12-30% de episoade de tuse paroxistică persistentă (de ex., episoade cu durată mai mare de 2 săptămâni) la adulți sănătoși, sunt date de pertusis. Într-un studiu recent de seroprevalență, incidența tusei convulsive printre adulții din S.U.A. a fost estimată a fi de 176 cazuri/100.000 persoane pe an – de 500-1000 de ori mai mare decât în studiile care se bazau pe cazurile raportate.

Epidemiile mari de pertussis care apar în școli, creșe, spitale, instituții indică transmisibilitatea crescută a acestui microorganism la adolescenții susceptibili și la populația adultă. Mai mult, studii amănunțite asupra contacților din familie au arătat că, în timp ce 40-80% din membrii familiei prezintă dovezi serologice de infecție, doar o treime până la jumătate din aceste infecții au fost simptomatice clinic. Tusea convulsivă simptomatică nediagnosticată la adulți este recunoscută acum a fi o importantă sursă de transmitere la sugari și la copii, și un mecanism de perpetuare a bolii în rândul populației.

Studiile din timpul epidemiilor de tuse convulsivă sugerează că protecția imunologică indusă de vaccinul celular total scade rapid. Contacții copiilor infectați par să reziste la colonizarea tranzitorie și la seroconversie timp de 2 ani de la ultima lor vaccinare, dezvoltă tranzitor o colonizare asimptomatică sau cu simptome minime și seroconversie la 3-5 ani, și prezintă tuse prelungită după 6-12 ani (frecvent însoțită de alte simptome de tuse convulsivă). Vaccinul celular total nu oferă protecție peste 12 ani de la imunizare. Deși s-a crezut odată că tusea convulsivă oferă protecție pe toată durata vieții, studii recente arată că adulții care au avut tuse convulsivă înainte redevin susceptibili pentru boală după 20 de ani. Într-adevăr, procentul de adulți cu tuse convulsivă în Germania, unde majoritatea adulților sunt imuni ca rezultat al infecției naturale, este asemănător cu cel din Statele Unite (133 cazuri/100.000 locuitori pe an).

MANIFESTĂRI CLINICE Tusea convulsivă este de obicei o boală prelungită, cu o durată medie de 6-8 săptămâni. Perioada de incubație variază între 5 și 14 zile, dar de obicei este de 7-10 zile. În general, simptomatologia evoluează în trei stadii: stadiul cataral, paroxistic și de convalescență. *Stadiul cataral* durează 1-2 săptămâni și este caracterizat printr-o simptomatologie nespecifică, cu rinoree, tuse ușoară, lăcrimare, stare de indispoziție și febră moderată. *Stadiul paroxistic*, care de obicei durează 2-4 săptămâni, se caracterizează prin tuse paroxistică, definită ca tuse bruscă, puternică, repetitivă. Numărul sacadelor de tuse dintr-un spasm este variabil, fiind cuprins între 10 și 30; în mod caracteristic, paroxismele de tuse în pertussis apar în timpul unei singure expirații, un aspect util pentru deosebirea de alte tipuri de tuse repetitivă cauzate de alți patogeni, în care apar inspirații între sacade. În cazuri severe, efortul fizic asociat cu fiecare spasm poate fi extrem și poate apărea distensia venelor gâtului, protruzia globilor oculari și cianoză. Zgomotul inspirator caracteristic este auzit la 50% din cazurile pediatrice și se datorează inspirului brusc cu glota închisă la sfârșitul unui atac paroxistic. Accesul de tuse, care frecvent este urmat de expectorarea unor secreții vâscoase din tractul respirator, poate fi declanșat de stimuli externi, cum ar fi zgomotele puternice și contactul fizic. Frecvența tipică a acceselor de tuse este de 10-25 în 24 ore, cu întreruperea somnului nocturn. Vărsăturile în urma efortului de tuse sunt frecvente și trebuie considerate sugestive pentru pertussis. Febra este de obicei absentă în timpul stadiului paroxistic, dacă nu apare suprainfecția bacteriană. Cele mai multe complicații ale tusei convulsive apar în timpul stadiului paroxistic. *Stadiul de convalescență* este definit prin scăderea gradată a intensității tusei. Rezoluția completă a tusei poate necesita câteva luni. Suprainfecțiile respiratorii virale sau bacteriene pot duce la exacerbări clinice severe, cu reapariția tusei paroxistice.

Limfocitoza absolută este o probă de laborator caracteristică, dar nu universală la copiii cu pertussis. Tipic, numărul total de leucocite variază între 10.000 și 30.000 celule/mm^3, cu 50-75% limfocite. Limfocitoza este mult mai puțin obișnuită la adolescenți și adulți, probabil datorită imunității antitoxice.

Cea mai comună formă de prezentare a tusei convulsive la adulți și adolescenți este tusea, cu sau fără accese paroxistice, persistând 2 săptămâni sau mai mult (tabelul 154-1). Zgomotul

Tabelul 154-1

Simptomele clinice ale tusei convulsive la adolescenți și adulți

Simptom	Procent de pacienți
Tuse	100
Prelungită (>14-21 zile)	60-90
Paroxistică	60-90
Agravată noaptea	50-80
Zgomot inspirator	5-20
Vărsături după accesul de tuse	15-60
Simptome de răceală	60-75
Limfocitoză	<5
Probe de laborator pentru *B. pertussis*	
Culturi	50-80 precoce; <5 tardiv
Reacția de polimerizare în lanț	50-80 precoce; <5 tardiv
Serologie	20-50 precoce; 50-80 tardiv

inspirator este mai puțin obișnuit la adulți față de copii și limfocitoza este rară. Alte indicii diagnostice utile sunt scurtarea respirației în timpul acceselor de tuse, tusea nocturnă, senzație de furnicătură în gât, vărsături după accesul de tuse și un istoric de contact cu alți pacienți cu boli manifestate prin tuse prelungită.

B. pertussis a fost izolat de la pacienții infectați cu virusul imunodeficienței umane prezentând simptome respiratorii cronice și poate persista la acești pacienți mai multe luni. Nu se cunoaște dacă incidența tusei convulsive la acești pacienți este crescută.

COMPLICAȚII Complicațiile minore ale tusei convulsive, secundare presiunii intratoracice crescute, includ hemoragii subconjunctivale și peteșii în partea superioară a trunchiului. Episoadele de apnee și cianoză sunt frecvente la sugari și copiii mici (prevalență de 20-50%). Malnutriția și scăderea ponderală pot apărea datorită unui aport caloric inadecvat. Complicația respiratorie majoră a tusei convulsive este pneumonia, de obicei secundară infecției cu un patogen bacterian încapsulat, cum ar fi *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*. Pneumonia este mult mai frecventă la sugari (incidență de 21%) decât la copiii între 1 și 2 ani (12%) sau la adulți (3%). Sugarii neimunizați pot dezvolta o pneumonie primară severă cu *B. pertussis*. Complicațiile neurologice sunt mai puțin frecvente și includ encefalopatia (0,7%) și convulsiile (2%). Mecanismul potențial de apariție a encefalopatiei asociată cu pertussis este necunoscut, dar s-a postulat că include hipoxia și/sau hipoglicemia datorată toxinei pertussis, hemoragiile secundare presiunii venoase crescute, efectele neurotoxice directe și coinfecția cu virusuri neurotoxice.

DIAGNOSTIC În toate cazurile în care se suspectează pertussis trebuie încercată confirmarea de laborator. Testul standard de diagnostic constă în izolarea *B. pertussis* din culturile efectuate prin tamponament nazofaringian. Tamponul din alginat de calciu se inseră în fiecare narină și se menține în contact cu nazofaringele timp de 10 secunde, pentru a permite umezirea. Tamponul trebuie plasat imediat într-un mediu de transport (cum ar fi mediul cu cărbune Regan-Lowe) sau însămânțat direct într-un mediu proaspăt cu agar Bordet-Gengou sau alt agar adecvat. O alternativă de recoltare a probelor constă în utilizarea unei seringi atașate la un cateter fin din plastic cu ajutorul căreia se aspiră secreție nazofaringiană. Creșterea necesită în mod tipic incubare la 36°C timp de 3-5 zile. Coloniile suspecte pot fi identificate prezumtiv prin imunofluorescență directă sau prin aglutinare. Culturile din secreția nazofaringiană sunt pozitive în 70-80% din cazuri la copii și în 30-60% din cazuri la adulți, atunci când sunt obținute în 2 săptămâni de la debutul simptomelor (în timpul stadiului cataral și debutul stadiului paroxistic). Valoarea diagnostică scade rapid după aceste stadii. După 4 săptămâni, culturile sunt rar pozitive. Detectarea ADN-ului specific pentru *B. pertussis* din specimenul nazofaringian, prin reacția de polimerizare în lanț (PCR), poate să crească posibilitatea detectării microorganismului în comparație cu datele obținute prin culturi, în particular când pacientul a primit antibiotice. Din nou, totuși, procentul rezultatelor pozitive la reacția de polimerizare în lanț scade rapid cu creșterea duratei simptomelor.

Astfel, metodele serologice sunt singurele metode disponibile curent pentru diagnosticul de tuse convulsivă la pacienții cu tuse persistentă de mai mult de 2-3 săptămâni. Cel mai frecvent se utilizează testele imunoenzimatice (ELISA) pentru detectarea anticorpilor IgG și IgA față de hemaglutinina filamentoasă și toxina pertussis în serul bolnavului acut și convalescent. Seroconversia (un titru de 2-4 ori mai mare) este utilă la indivizii neimunizați anterior, dar indivizii anterior imunizați au deja un titru anamnestic crescut până la luarea în considerare a diagnosticului. Astfel, un singur titru crescut (≥ 2 deviații standard peste media de control) este cel mai util test diagnostic la acești pacienți și are o sensibilitate de 50-80%. Din păcate, în multe zone din Statele Unite nu sunt disponibile încă teste serologice standardizate adecvate pentru tusea convulsivă.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Aspectul prelungit (peste 2 săptămâni) al tusei paroxistice, care este acompaniată de reprize și de limfocitoză, este foarte specific pentru *B. pertussis*. *B. parapertussis* determină în mod tipic o boală respiratorie mai ușoară și nu asociază limfocitoză. Deși sunt specii distincte, B. pertussis și B. parapertussis sunt ocazional asociate epidemiologic. Au fost izolate de la aceiași pacienți succesiv sau simultan. Deși unele virusuri, cum ar fi virusul sincițial respirator și adenovirusuri, au fost izolate de la pacienți cu tuse convulsivă clinică (cu sau fără izolarea *B. pertussis*), totuși nu există dovezi clare că aceste virusuri determină singure sindromul pertussis complet, cu reprize de tuse și limfocitoză.

Diagnosticul diferențial, infecțios și neinfecțios, al tusei prelungite, neînsoțită de zgomot inspirator și de limfocitoză (formă caracteristică a tusei convulsive la adolescenți și adulți), este foarte larg. Infecții respiratorii acute pot produce și virusul gripal, adenovirusurile, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* și bacterii piogene cum ar fi *S. pneumoniae*. În general, diagnosticul de tuse convulsivă trebuie luat în considerare când un individ prezintă tuse inexplicabilă durând de mai mult de 2 săptămâni, prezintă paroxisme severe de tuse indiferent de durata lor, sau a avut tuse sau alte simptome respiratorii superioare, indiferent de durata lor, după contactul cu un pacient cu tuse convulsivă.

Rx TRATAMENT

Antibiotice Scopul major al tratamentului antibiotic este de a eradica *B. pertussis* din tractul respirator. Eritromicina (preferabil forma estolat), în doză de 50 mg/kg pe zi (maxim 2 g/zi) divizată în două sau patru prize, elimină de obicei microorganismul din nazofaringe în 5 zile. Pentru prevenirea recăderii bacteriologice, tratamentul trebuie continuat până la împlinirea a 14 zile. Atunci când este administrată în faza catarală, eritromicina ameliorează simptomatologia clinică și, de asemenea, poate reduce severitatea bolii când se administrează în primele 2 săptămâni de la debutul tusei paroxistice.

Alte antibiotice macrolide, cum este azitromicina și claritromicina, etalează in vitro o bună activitate împotriva *B. pertussis*, dar datele clinice despre eficiența lor încă lipsesc. Altă alternativă cu eficiență nedovedită la pacienții ce nu tolerează eritromicina, este trimetoprim-sulfametoxazolul (8/40 mg/kg/zi în două prize). Rezistența la eritromicină a fost descrisă doar într-un singur caz, în care tulpina de *B. pertussis* a provenit de la un sugar cu stare clinică agravată în timpul tratamentului cu eritromicină și la care s-a dovedit rezistența totală la antibiotic.

Tratamentul de susținere Sugarii prezintă rata cea mai crescută de complicații și deces prin tuse convulsivă. De

aceea, cei mai mulți sugari și persoanele în vârstă cu pertussis sever trebuie spitalizați. Tratamentul de susținere include monitorizarea apneei și cianozei, aspirare nazotraheală blândă, oxigen, hidratare și aport nutritiv. Glucocorticoizii și stimulante beta-adrenergice tip albuterol (salbutamol) au fost folosiți, dar nu și-au dovedit eficacitatea. Supresoarele tusei sunt ineficiente.

Izolarea pacienților spitalizați Persoanele ce îngrijesc pacienții spitalizați cu tuse convulsivă trebuie să folosească precauțiile corespunzătoare împotriva agentului infecțios existent în picăturile din tractul respirator expulzate prin tuse. Purtarea unei măști de tip chirurgical când persoana se apropie de pacientul considerat infectat la o distanță de aproximativ sub 1 m este considerată o protecție adecvată. Pacienții ar trebui izolați timp de 5 zile de la începerea tratamentului cu eritromicină sau 3 săptămâni dacă nu tolerează tratamentul adecvat antimicrobian.

PROFILAXIE **Profilaxia contacților** Toți contacții dintr-un cămin (familie) și alți contacți apropiați, adulți sau copii, indiferent de imunizare, trebuie să primească chimioprofilaxie cu eritromicină (de preferat estolat) 40 sau 50 mg/kg/zi divizat în 4 doze (maxim 2 g/zi) timp de 14 zile. Utilizarea promptă a eritromicinei este eficientă în limitarea transmiterii secundare dacă este administrată în primele 2 săptămâni de la debutul simptomelor pentru cazul considerat. La copiii sub vârsta de 7 ani trebuie inițiată sau continuată imunizarea în funcție de programul recomandat.

Vaccinări Vaccinul utilizat curent pentru imunizarea primară a copiilor conține microorganism *B. pertussis* celular integral omorât, asociat cu anatoxina tetanică și anatoxina difterică (DTP), adsorbite pe un suport mineral din aluminiu fosfat. Schema standard constă în 3 doze primare administrate la interval de două luni începând cu vârsta de 6-8 săptămâni, urmate de doze suplimentare la vârstele de 15-18 luni și 4-6 ani. Vaccinul nu este recomandabil persoanelor peste vârsta de 6 ani, dar a fost utilizat în circumstanțe speciale pentru controlul epidemiilor nosocomiale.

Eficacitatea vaccinului integral celular în prevenirea pertussis-ului timp de 2-3 ani după imunizare este apreciată a fi de 80 până la 95%. După aceea imunitatea protectoare scade, ratele de transmitere atingând 90% la contacții dintr-o familie expuși după mai mult de 12 ani de la imunizare. Unele vaccinuri celulare totale sunt mai puțin eficiente, probabil din cauza conținutului lor scăzut în antigene protectoare. Larga administrare a vaccinurilor celulare totale la copii scade incidența de tuse convulsivă clinic manifestă în proporție cu > 90%.

Injectarea DTP conținând componenta pertussis sub forma celulară integrală se asociază cu frecvență crescută a reacțiilor locale și febră (30-50%). Reacții mai severe, ca febră de 40,5°C sau mai mare, plâns persistent, plâns strident, neobișnuit, convulsii, episoade hipotonice hiporesponsive și anafilaxie apar rar. Apariția unor reacții adverse severe constituie contraindicații suplimentare de administrare a vaccinului DTP. Medicul trebuie să apeleze la indicațiile din cutia cu vaccin pentru detalii.

Se pare că există o incidență crescută a encefalopatiei acute în primele 7 zile după administrarea DTP (1 la 140.000 doze; risc în plus, 0-10,5 la 1 milion de doze). Copiii cu encefalopatie acută legată de DTP au un risc suplimentar de boală neurologică cronică secundară și de deces; riscul este similar cu cel al copiilor cu encefalopatie acută fără legătură cu DTP. Nu se știe dacă DTP produce encefalopatie sau declanșează boala la copii cu anomalii cerebrale sau metabolice de fond.

În studii recent definitivate, numeroase vaccinuri acelulare împotriva tusei convulsive și-au etalat o eficacitate similară cu a vaccinului total la sugari, dar cu efecte secundare semnificativ mai mici. Vaccinul pertussis ce conține doar anatoxina pertussis pare să fie la fel de eficient ca și vaccinurile ce conțin multiple componente în prevenirea formelor severe de tuse convulsivă (de ex., >3 săptămâni de tuse paroxistică). Oricum, introducerea în vaccinuri a factorilor de aderență – a pertactinei fimbriilor și a hemaglutininei filamentoase – par să aibă un rol de protecție adițional împotriva bolilor ușoare, în particular în expunerile din mediile familiale sau în boala epidemică.

În Statele Unite au fost autorizate două vaccinuri pertussis acelulare (aP), asociate cu anatoxina difterică și anatoxina tetanică (DTaP), ca doze auxiliare la vârstele de 15-18 luni și 4-6 ani pentru copiii imunizați anterior cu cele 3 doze primare cu DTP conținând componenta celulară integrală pertussis. Un număr de vaccinuri DTaP așteaptă să fie autorizate pentru imunizarea primară a sugarilor.

Nici vaccinul DTaP, dar nici vaccinul DTP integral celular nu sunt aprobate în prezent pentru utilizarea la adulți. Vaccinul DTP integral celular a fost utilizat rar, pentru controlul epidemiilor de pertussis în spitale, dar a fost asociat cu un risc crescut de reacții adverse la adulți. Ambele vaccinuri, DTaP și aP, se asociază cu un procent mult mai scăzut al reacțiilor adverse și induc un răspuns puternic de anticorpi la adulți.

Viitorul imunoprofilaxiei Răspunsurile cheie pe care trebuie să le evaluăm includ: (1) dacă numeroasele vaccinuri acelulare diferă prin durata la care apar reacțiile adverse severe; (2) dacă aceste vaccinuri diferă ca eficacitate și utilitate în Statele Unite, unde tusea convulsivă este mai mult endemică decât epidemică; (3) dacă vaccinul aP, probabil în combinație cu dozele pentru adulți de anatoxină tetanică și difterică (TDaP), trebuie să fie introdus în schemele de imunizare de rutină a adolescenților și adulților, pentru a scădea procentul ridicat de boală la aceste grupuri de vârstă și pentru a reduce numărul de infecții transmise la sugarii mici; și (4) dacă imunizarea mamelor scade frecvența sau severitatea cazurilor de tuse convulsivă la sugarii mici.

B. pertussis este cunoscut a fi patogen doar pentru om și se crede că este răspândit în primul rând de către indivizii simptomatici. Astfel imunizarea de rutină a întregii populații cu vaccinul aP poate să ducă la eradicarea acestui agent patogen.

BIBLIOGRAFIE

Aoyama T et al: Pertussis in adults. Am J Dis Child 146:163, 1992

Cattaneo LA et al: The seroepidemiology of *Bordetella pertussis* infections: A study of persons ages 1-65 years. J Infect Dis 173:1256, 1996

Centers For Disease Control And Prevention: Pertussis–United States, January 1992-1995. Morb Mort Week Rep 44:28, 1995

Deen JL et al: Household contact study of *Bordetella pertussis* infections. Clin Infect Dis 21:1211, 1995

Deville JG et al: Frequency of unrecognized *Bordetella pertussis* infections in adults. Clin Infect Dis 21:639, 1995

Greco D et al: A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. N Engl J Med 334:341, 1996

Gustafsson L et al: A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. N Engl J Med 334:349, 1996

He Q et al: Outcomes of *Bordetella pertussis* infection in different age groups of an immunized population. J Infect Dis 170:873, 1994

Marchant CD et al: Pertussis in Massachusetts, 1981-1991: Incidence, serologic diagnosis, and vaccine effectiveness. J Infect Dis 169:1297, 1994

Mink CAM et al: A search for *Bordetella pertussis* infection in university students. Clin Infect Dis 14:464, 1992

Nennig ME et al: Prevalence and incidence of adult pertussis in an urban population. JAMA 275:1672, 1996

Olson LC: Pertussis. Medicine 54:427, 1975

Pittman M: The concept of pertussis as a toxin-mediated disease. Pediatr Infect Dis J 3:467, 1984

Schmitt-Grohe S et al: Pertussis in German adults. Clin Infect Dis 21:860, 1995

Shefer A et al: Use and safety of acellular pertussis vaccine among adult hospital staff during an outbreak of pertussis. J Infect Dis 171:1053, 1995

Trollfors B et al: A placebo-controlled trial of a pertussis-toxoid vaccine. N Engl J Med 333:1045, 1995
Weber DJ, Rutala WA: Management of healthcare workers exposed to pertussis. Top Occup Med 15:411, 1994
Wirsing Von König CH et al: Pertussis in adults: Frequency of transmission after household exposure. Lancet 346:1326, 1995
Wright SW et al: Pertussis infection in adults with persistent cough. JAMA 273:1044, 1995

155 BOLI PRODUSE DE BACILI ENTERICI GRAM-NEGATIVI

Barry I. Eisenstein, Vish Watkins

Bacilii enterici gram-negativi sunt un grup de bacterii diverse localizate frecvent în colonul uman. Ei pot, de asemenea, să colonizeze în mod normal obiectele din mediul înconjurător cu care vin în contact pacienții spitalizați. Datorită prezenței lor ubicuitare, ei pot cauza frecvent la pacienții debilitați infecții oportuniste, ca pneumonia. Ca grup, bacteriile enterice sunt identificate la aproximativ o treime din cazurile de septicemie, două treimi din cazurile de gastroenterită bacteriană și trei pătrimi din cazurile de infecție de tract urinar. Unul dintre aceste microorganisme, *Escherichia coli*, este și cea mai frecventă cauză de infecție de tract urinar și una din cele mai importante cauze de diaree bacteriană.

CARACTERISTICI GENERALE

CLASIFICARE ȘI FIZIOLOGIE Din punct de vedere genetic, aceste microorganisme aparțin familiei Enterobacteriaceae, care include și alți patogeni *(Shigella, Edwardsiella, Salmonella, Citrobacter, Yersinia),* prezentați în alte capitole. Unele caracteristici ale membrilor acestei familii constau în absența abilității de a forma spori, capacitatea de a crește atât în condiții de aerobioză cât și de anaerobioză (adică sunt facultativ anaerobi), capacitatea de a fermenta glucoza la acid, absența producerii de oxidază și mobilitatea variabilă (în funcție de prezența sau absența flagelului).

STRUCTURĂ Enterobacteriile prezintă, la fel ca toate bacteriile, un perete celular conținând peptidoglicani, un singur cromozom circular alcătuit din ADN dublu catenar localizat în citoplasmă și ribozomi de tip procariot. Ceea ce deosebește bacteriile gram-negative de alte bacterii este faptul că învelișul celular extern pluristratificat este unic și formează membrana externă a bacteriei împreună cu membrana internă (citoplasmatică) și peptidoglicanul polimeric ce o înconjoară. Elementele cu importanță medicală ale membranei externe includ lipopolizaharide (LPZ sau endotoxina), care sunt toxice pentru om, și porine (proteine multimerice care formează canale importante pentru pasajul agenților antimicrobieni și pentru substanțe nutritive). La toate bacteriile gram-negative LPZ conțin o parte centrală, care include o componentă toxică, lipidul A, responsabilă pentru șocul endotoxinic (vezi capitolul 124). Cele mai multe tulpini patogenice (cel puțin la *E. coli)* conțin și antigene O, care sunt lanțuri laterale polizaharidice repetitive, atașate miezului de LPZ (vezi capitolul 139).

Trei clase de antigene de suprafață au fost folosite în testele serologice pentru identificarea clonală a tulpinilor de *E. coli* și *Salmonella:* (1) antigenul O (somatic) al LPZ; (2) antigenul H (flagelar) și (3) antigenul K (capsular). Identificarea clonală are importanță taxonomică și epidemiologică. O parte din serogrupurile O, H și K ale *E. coli* se comportă ca markeri pentru tulpini capabile să producă un anumit tip de boală infecțioasă; aceste tulpini posedă de asemenea factori de virulență adiționali responsabili de patogeneza acestei boli. Serogrupurile O pot fi markeri pentru o agregare specifică de proprietăți virulente. Astfel, anumite serogrupuri O posedă factori de adeziune și toxine necesari pentru producerea infecțiilor de tract urinar, alte serogrupuri O au adezine și toxine care produc gastroenterite. Subgrupul O157:H7 se asociază cu colită hemoragică și cu sindromul hemolitic-uremic. Antigenul capsular sau K de tip K_1 este un marker epidemiologic (și un factor de virulență) pentru meningita neonatală, bacteriemie și infecții ale tractului urinar. În prezent, teste genetice înlocuiesc analizele antigenelor de suprafață și sunt preferate ca metode de diferențiere a clonelor bacteriene.

INTERACȚIUNEA GAZDĂ-PARAZIT Multe bacterii enterice colonizează tractul gastrointestinal fără a produce simptome. Apariția unei boli semnificative implică existența unui microorganism extrem de virulent, a unei gazde debilitate (sau cu o imunitate precară) sau o combinație a acestor două aspecte. O bacterie deosebit de patogenă, așa cum este *Shigella dysenteriae*, poate produce dizenterie chiar la o gazdă sănătoasă. Tulpinile comensuale de *E. coli* pot produce peritonită la persoane sănătoase datorită perforării apendicelui (defect al barierelor anatomice), sau bacteriemie la persoane cu granulocitopenie post chimioterapie pentru cancer (un defect al imunității gazdei).

Indiferent de starea inițială a sistemului de apărare al gazdei, boala cauzată de bacteriile enterice constă dintr-o serie de stadii secvențiale, începând cu pătrunderea și colonizarea tractului gastrointestinal, nazofaringelui, orofaringelui sau tractului urinar. Aceste bacterii care colonizează tractul gastrointestinal, indiferent că sunt patogene sau comensuale, trebuie să supraviețuiască mediului acid din stomac, mediului alcalin și concentrațiilor crescute de detergenți (săruri biliare) și enzime digestive din intestinul subțire și sistemului imun (IgA, celule fagocitare și limfocitare). Peretele celular compact al bacteriilor gram-negative este bine adaptat pentru a rezista acestor agresiuni. Pentru a evita deplasarea odată cu conținutul intestinal, aceste bacterii se atașează de receptorii specifici ai celulelor epiteliale sau de filamentele de mucus ale celulelor, prin filamente proteice cunoscute sub numele de fimbrii sau pili, care acoperă întreaga suprafață a fiecărei bacterii. Fimbriile tulpinilor de *E. coli* care produc gastroenterită prezintă specificitate de legare la receptori din tractul gastrointestinal, iar tulpinile de *E. coli* asociate cu infecția tractului urinar conțin fimbrii P (denumite astfel datorită afinității pentru antigenul de grup sanguin P care există în celulele uroepiteliale), denumiți și *p*ili *a*sociați *p*ielonefritei (PAP), care se leagă specific de receptorii din tractul urinar.

Apărarea normală a gazdei limitează majoritatea interacțiunilor bacteriene la un comensualism benign. De aceea, pentru a produce îmbolnăviri la persoane sănătoase, aceste microorganisme trebuie să posede calități adiționale, cunoscute sub denumirea de factori de virulență. Pentru boli localizate (de ex., diaree, dizenterie), bacteria utilizează toxine secretorii și citologice, iar ocazional, și factori celulari invazivi. Pentru supraviețuirea în torentul sanguin, microorganismele posedă capsule (de ex., K_1) care le conferă rezistență la opsonizare. În plus, lanțurile de antigene O ale polizaharidelor, împreună cu proteinele proprii membranei externe, determină rezistența bacteriilor la activitatea bactericidă a serului, împiedicând complexul de atac membranar cilindric al componenților finali ai sistemului complement să se insere eficient la nivelul membranei bacteriene și astfel să producă liza bacteriei.

La gazde debilitate, infecțiile pot fi produse adesea de microorganisme relativ avirulente, în contrast cu infecțiile la persoane sănătoase. Aceste microorganisme sunt suficient de robuste pentru a rezista în mediul spitalicesc (de exemplu în rezervoarele de apă, pe mâinile îngrijitorilor) și au o rezistență la antibiotice suficientă pentru a face parte din flora unei gazde tratate cu antibiotice. O gazdă debilitată, în convalescență după o intervenție chirurgicală sau traumatism, se poate

îmbolnăvi numai datorită populării cu o tulpină comensuală a unei zone în mod normal sterile sau necolonizate de bacterii enterice. Exemplele includ colonizarea căilor aeriene superioare, care prin aspiraţie poate duce la pneumonie cu germeni gram-negativi, şi contaminarea plăgilor chirurgicale sau a cateterelor intravasculare sau urinare anterior sterile, ce poate produce infecţia plăgilor, bacteriemie şi infecţii ale tractului urinar. Infecţia „oportunistă" produsă poate fi deosebit de severă dacă gazda e incapabilă de a reacţiona printr-un răspuns imun normal. În plus, deoarece aceste afecţiuni sunt cel mai frecvent determinate de germeni din mediul spitalicesc cu rezistenţă preselectată la antibiotice, ele sunt deosebit de dificil de tratat.

Indiferent dacă germenul patogen este virulent sau este comensual oportunist, răspunsul gazdei şi tratamentul antibiotic adecvat reprezintă determinantele majore ale vindecării. Paradoxal, răspunsul imun normal al gazdei poate agrava boala prin producerea unui răspuns inflamator care depăşeşte necesarul pentru distrugerea bacteriilor. Activarea complementului, eliberarea de citokine (de exemplu, factorul de necroză tumorală, numeroase interleukine), mobilizarea şi degranularea leucocitelor şi activarea plachetelor şi a căilor coagulării pot media apariţia manifestărilor letale de endotoxemie, inclusiv extravazarea excesivă de lichide şi colaps circulator, necroză tubulară renală, sindromul de detresă respiratorie al adultului şi (când microorganismul a pătruns în lichidul cefalorahidian) meningită. Terapia actuală a infecţiilor severe cu germeni gram-negativi este direcţionată nu numai spre eliminarea microbilor invadanţi, ci şi spre atenuarea răspunsului imun.

REZISTENŢA LA MEDICAMENTE ŞI FACTORII DE VIRULENŢĂ Succesul tratamentului infecţiilor bacteriene depinde de utilizarea unor agenţi antimicrobieni faţă de care microbul infectant este sensibil. Din păcate, bacteriile posedă o abilitate uimitoare de a se sustrage efectelor acestor medicamente (vezi capitolul 140), prin mecanisme ce includ modificări ale locusurilor ţintă de acţiune a medicamentelor antibacteriene, prin scăderea permeabilităţii pentru influxul medicamentului, prin transportul activ al medicamentului în exteriorul microorganismului şi prin degradarea enzimatică a medicamentului. Mutaţii ale ADN-ului preexistent pot determina rezistenţa la medicament, în special prin modificarea locusurilor ţintă, dar şi prin modificarea cantităţii şi afinităţii enzimelor ce degradează medicamentul. Cel mai frecvent, rezistenţa la droguri apare prin achiziţionarea de noi gene, de obicei sub forma transpozonilor. Transpozonii sunt mai frecvent întâlniţi la plasmidele R, care sunt unităţi de ADN noncromozomial ce se autoreplică, capabile de a fi transferate prin conjugare de la o celulă bacteriană la alta (chiar între specii diferite).

Organizarea genetică a acestor gene promovează răspândirea lor în rândul enterobacteriilor. Deoarece plasmidele R se deplasează uşor între populaţiile bacteriene, prezenţa în mediu a mai multor agenţi antimicrobieni selectează acele bacterii care conţin elemente ale rezistenţei multiple la droguri. Cu timpul, datorită utilizării continue a medicamentelor în spitale şi în agricultură, plasmidele R au devenit mai mari; fiecare conţine acum mai mulţi transpozoni diferiţi, uniţi ca mărgelele într-un şirag. Genele care codifică mulţi factori de virulenţă, inclusiv factorii de colonizare, enterotoxinele şi hemolizinele, se găsesc în plasmide (ocazional în plasmidele R), care promovează răspândirea lor.

INFECŢII CU *ESCHERICHIA COLI*

ETIOLOGIE, EPIDEMIOLOGIE ŞI MANIFESTĂRI

Infecţii enterice *E. coli* este cauza majoră a gastroenteritelor bacteriene la cei ce locuiesc în S.U.A. şi călătoresc peste graniţă. Aceste microorganisme produc îmbolnăviri prin diferite mecanisme. Cele mai importante sunt *E. coli* enterotoxigen (ECET), o cauză importantă a diareei turiştilor; *E. coli* enteropatogen sau enteroaderent (ECEP), o cauză a diareei copilului; *E. coli* enteroinvaziv (ECEI), care produce o boală asemănătoare dizenteriei; şi *E. coli* enterohemoragic (ECEH), care produce colită hemoragică şi a fost asociat cu sindromul hemolitic uremic (SHU) la copil.

Diareea turiştilor apare la persoanele ce provin din ţările industrializate, care vizitează regiuni tropicale sau subtropicale cu condiţii igienice precare. Microorganismul (de obicei ECET) se transmite pe cale fecal-orală, de obicei prin consumarea apei neîmbuteliate sau a legumelor crude. Inoculul trebuie să fie suficient de mare pentru a rezista barierelor defensive normale ale pH-ului acid al stomacului (indivizii cu aclorhidrie sunt cei mai susceptibili). Manifestările majore sunt consecinţa producerii unei cantităţi mari de lichid în tractul gastrointestinal datorită acţiunii uneia din cele două tipuri de enterotoxină asupra mucoasei intestinale. Toxina termolabilă activează adenilat ciclaza intracelulară, cu creşterea ulterioară a nivelurilor intracelulare de adenozin monofosfat ciclic. Toxina termostabilă activează guanilat ciclaza, cu creşterea ulterioară a nivelurilor intracelulare de guanozin monofosfat ciclic. Nivelurile crescute ale monofosfatului ciclic stimulează secreţia de acid clorhidric şi inhibă absorbţia clorurii de sodiu – efecte ce au ca rezultat creşterea secreţiei intestinale. În multe cazuri, în primele 1-2 zile de la expunere, pacientul prezintă crampe abdominale şi frecvent, peristaltism intestinal accelerat; aceste simptome durează 3-4 zile. Diareea turiştilor se tratează prin administrarea orală de trimetoprim-sulfametoxazol sau de fluorochinolone. Din motive medicale sau pentru comoditate (de ex., la diabetici, la care deshidratarea poate avea consecinţe serioase, sau la persoane cu boli intestinale inflamatorii cronice subiacente) pare rezonabilă chimioprofilaxia cu subsalicilat de bismut, trimetoprim-sulfametoxazol sau fluorochinolone.

Tulpinile ECEP produc diareea copilului, în special în ţările subdezvoltate şi în epidemiile din creşe. Aceste bacterii se leagă de celulele membranoase ale plăcilor Peyer şi modifică stratul de gel mucos al celulelor gazdă. Spre deosebire de ECET şi ECEP, tulpinile de ECEI (rare în Statele Unite) invadează celula gazdă şi provoacă un răspuns inflamator semnificativ. Manifestările sunt cele de dizenterie bacilară, cu febră şi scaune diareice cu sânge conţinând leucocite polimorfonucleare. Tratamentul constă în administrarea de lichide. Deoarece aceste microorganisme sunt adesea rezistente la antibiotice, rolul tratamentului specific este limitat. De obicei nu este necesară administrarea antibioticelor. În cazurile severe pot fi indicate trimetoprim-sulfametoxazol, fluorochinolone şi uneori cefalosporine de generaţia a treia, intravenos.

Anual, tulpinile de ECEH, mai ales serotipul O157:H7, produc aproximativ 20.000 de cazuri de colită (adesea hemoragică) în Statele Unite. Copiii mici şi persoanele vârstnice pot dezvolta SHU, caracterizat prin anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie şi insuficienţă renală acută; pot să apară manifestări ale sistemului nervos central, incluzând convulsii, hemipareză şi comă. La nivelul colonului poate apare hemoragie sau edem în lamina propria, însoţită de necroză focală, hemoragie şi inflamaţie la nivelul mucoasei superficiale. Afectarea celulelor endoteliale ale capilarului glomerular şi angiopatia microvasculară cu alte sedii, dar localizată în special la nivelul sistemului nervos central, sunt caracteristicile anatomopatologice predominante ale SHU. Citotoxinele produse de aceste microorganisme sunt asemănătoare celor produse de shigele şi participă la patogeneza acestei boli prin acţiunea lor letală asupra celulelor colonice umane şi prin capacitatea lor de a afecta celulele endoteliale. Diagnosticul este confirmat prin cultivarea tulpinilor de *E. Coli* din scaun, care, spre deosebire de majoritatea tulpinilor comensuale, nu fermentează sorbitolul. De asemenea, aceste tulpini aglutinează antiserul de tip O157. Tratamentul constă în măsuri de susţinere. Pacienţilor li se monitorizează semnele de SHU timp de

1 săptămână de la debutul diareei. La copiii mici și la persoanele vârstnice se urmărește hemoleucograma, frotiul de sânge periferic, nivelurile creatininei serice și sedimentul urinar. Medicamentele cu acțiune antiperistaltică trebuie evitate, deoarece pot exacerba boala și pot favoriza apariția SHU. Pacienții cu insuficiență renală pot avea nevoie de dializă.

Infecțiile tractului urinar (vezi capitolul 131) Spre deosebire de tractul gastrointestinal, tractul urinar este în mod normal steril. Cele mai multe infecții de tract urinar necomplicate sunt produse de *E. coli*. Infecția acută tipică apare la femeia activă sexual, ca urmare a colonizării bacteriene a regiunii periuretrale și ascensiunii germenilor pe calea uretrei. Boala se poate manifesta sub formă de bacteriurie asimptomatică, uretrită, cistită, pielită și pielonefrită. Complicațiile, incluzând obstrucții ale tractului urinar, existența corpilor străini sau a defectelor anatomice, operațiile chirurgicale anterioare, sarcina sau litiaza, cresc șansele pacientului de infectare cu alte Enterobacteriacee și tulpini de *Pseudomonas*, de cronicizare și recidivare a infecției, de pierdere de țesut renal și de bacteriemie.

Infecțiile intraabdominale (vezi capitolul 127) *E. coli* reprezintă o mică parte din flora intestinală normală – peste 99% din bacterii fiind specii strict anaerobe – dar este un patogen important în infecțiile rezultate în urma revărsării conținutului intestinal normal într-un mediu anterior steril. Studii ale infecțiilor experimentale pe animale indică faptul că flora intestinală aerobă (incluzând *E. coli)* este responsabilă pentru septicemia precoce adesea letală asociată cu revărsarea conținutului intestinal, pe când în formarea abceselor cu debut tardiv sunt implicate speciile anaerobe (iar bacteriile aerobe au rol de potențatori). Astfel, *E. coli* se cultivă de obicei din peritonitele rezultate în urma perforării unor viscere și este găsit în circulație la pacienții cu forme severe de boală. Poate fi de asemenea asociat cu abcesele intraabdominale, indiferent de localizare, și cu colecistitele și colangitele ascendente. Infecții intraabdominale foarte severe pot apărea ca urmare a ischemiei intestinului sau altor organe, așa cum se întâmplă frecvent la pacienții cu diabet zaharat sau boală vasculară aterosclerotică. Aceste persoane prezintă un risc deosebit de a dezvolta colecistită acută emfizematoasă, caracterizată prin gangrenă și perforație și tromboflebită septică a venei porte (pileflebită), ducând la formarea abceselor hepatice. În toate aceste procese *E. coli* este un patogen major.

Bacteriemia Din cauza asocierii cu șocul septic (capitolul 124), pătrunderea *E. Coli* în circulația sanguină este cel mai grav eveniment asociat prezenței acestui patogen și una din cele mai probabile cauze de insuficiență pluriorganică și deces. În aceste cazuri, succesiunea răspunsurilor biologice ale gazdei la microorganismul invadant sau la constituenții săi din circulație (de ex., LPZ) determină evoluția clinică a bolii de la un sindrom de răspuns inflamator sistemic (SRIS), trecând prin sindroame de sepsis și sepsis sever, până la șoc septic. *SRIS* se definește ca o combinație a două din următoarele simptome: febră sau hipotermie, tahicardie (>90 bătăi/minut), tahipnee (>20 respirații/minut) și leucocitoză, leucopenie sau >10% leucocite tinere în formula leucocitară. *Șocul septic* este o hipotensiune indusă de sepsis, care persistă în ciuda administrării de lichide și determină anomalii de hipoperfuzie, incluzând acidoza lactică, oliguria și o modificare acută a statusului mental, însoțite de disfuncție de organ. Într-un procent mare de cazuri pot apare combinații între uremie, insuficiență hepatică, insuficiență respiratorie (sindromul de detresă respiratorie a adultului) și stupor sau comă. Antecedentele patologice ale pacienților includ infecții ale tractului urinar, sepsis biliar sau intraperitoneal și infecții nosocomiale, cum sunt pneumonia și infecțiile cateterelor intravasculare. Pacienții la care bacteriemia persistă în ciuda tratamentului adecvat prezintă frecvent abcese nedrenate, cel mai des localizate intraabdominal. Unii pacienți, în special cei cu capacitate de filtrare a ficatului redusă (de ex., cei cu ciroză sau șunturi portosistemice), funcție reticuloendotelială diminuată sau cu număr scăzut de celule fagocitare circulante, nu prezintă o poartă de intrare evidentă. În cele mai multe dintre aceste cazuri, sursa este reprezentată de tractul gastrointestinal.

Alte manifestări *E. coli* poate produce abcese în oricare parte a corpului, ca o consecință a bacteriemiei sau a răspândirii prin contiguitate. Persoanele cu boli vasculare (situație frecventă în special în asociere cu diabetul zaharat) sunt predispuse la infecția extremităților distale și a plăgilor chirurgicale, pe când persoanele cu număr scăzut de fagocite circulante sunt predispuse la abces perianal. Multe din aceste infecții subcutanate sunt polimicrobiene, cu germeni aerobi și anaerobi. *E. coli* poate produce artrită septică, abces perinefretic, endoftalmită, tiroidită supurativă, abces cerebral, endocardită, osteomielită, sinuzită, pneumonie și alte infecții. Nou-născuții, cu precădere prematurii, sunt deosebit de susceptibili la bacteriemia și meningita cu *E. coli* K1 încapsulat.

DIAGNOSTIC Diagnosticul de infecție cu *E. coli* se stabilește pe baza asocierii dintre elementele clinice sugestive (de ex., semne și simptome de infecție a tractului urinar) și izolarea *E. coli* în laboratorul de microbiologie clinică. În general, infecțiile cu *E. coli* sunt datorate acțiunii unui singur microorganism, cu localizare într-un sediu anterior steril (de ex., infecție de tract urinar, meningită) sau nesteril (de ex., gastroenterită) sau fac parte dintr-un proces polimicrobian (de ex., apendice perforat, picior infectat la o persoană diabetică). Aceste distincții sunt importante în interpretarea rezultatelor de laborator. Datorită prezenței normale a *E. coli* în materiile fecale, diagnosticul de gastroenterită cu *E. coli* este problematic, dar poate fi realizat cu tehnici de evidențiere a unor proprietăți distinctive ale tulpinilor specifice de *E. coli* ce cauzează aceste infecții (de ex., negativitatea la sorbitol în cazul ECEH). Izolarea *E. coli* din aspiratul traheal la pacienții intubați trebuie analizată în contextul stării clinice a pacientului, pentru a face distincția între colonizare și infecție (de ex., traheită de la inflamația locală indusă de sonda endotraheală sau pneumonie bacteriană). În contrast, orice creștere a *E. coli* din fluidele în mod normal sterile (sânge, lichid cefalorahidian, tract biliar, lichid pleural sau peritoneal) trebuie diagnosticată ca infecție cu *E. coli* a regiunii de unde s-a izolat organismul.

Identificarea rapidă a microorganismelor gram-negative la locul infecției este posibilă cu colorația Gram, dar din păcate această tehnică nu poate face distincția clară de alte bacterii gram-negative, care frecvent determină boli infecțioase similare. Tehnicile noi, în special cele care implică amplificarea acidului nucleic, se arată promițătoare în identificarea genelor de virulență și a genelor pentru rezistența la medicamente asociate cu anumite bacterii. Un mare avantaj al culturii, deși necesită timp, este oportunitatea testării sensibilității antimicrobiene, care este deosebit de importantă datorită apariției patogenilor cu rezistență la medicamente.

Rx TRATAMENT

Asemănător oricărui proces infecțios, fundamentul tratamentului în infecția cu *E. coli* este dublu: terapia antimicrobiană și eliminarea puroiului, țesutului necrotic și corpilor străini. Vor fi discutate principiile generale de tratament. Pentru tratamentul infecțiilor specifice și pentru informații despre antibioticele specifice, cititorul este trimis la capitolele ce tratează sindroamele infecțioase particulare și la capitolul despre chimioterapia antimicrobiană (capitolul 140).

Câteva clase de antibiotice și diferite antibiotice din aceste clase au devenit recent disponibile pentru tratamentul infecțiilor produse de membrii clasei enterobacteriaceelor, inclusiv *E. Coli* (tabel 155-1). Alegerea antibioticului, a dozelor și a duratei de tratament depinde de: (1) locul infecției, (2)

prezența sau absența afecțiunilor ce pot favoriza complicațiile, (3) sensibilitatea sau rezistența tulpinilor izolate, (4) severitatea bolii, (5) un istoric – sau lipsa acestuia – de alergie la un antibiotic posibil util, (6) costul regimului de tratament, (7) alți factori (dacă pacienta este sau nu gravidă sau vârsta pacientului). Infecțiile tractului urinar servesc drept exemplu pentru a arăta cum influențează acești factori tratamentul. Cistita necomplicată la femei sănătoase se tratează 3 zile cu trimetoprim-sulfametoxazol oral. Un pacient alergic la sulfonamide poate fi tratat cu fluorochinolone 3 zile. Un pacient diabetic sau o gravidă ce are o astfel de infecție are nevoie de 7 zile de tratament. Pentru gravide, alegerea antibioticului este limitată la amoxicilină, nitrofurantoin macrocristalin sau cefpodoxim proxetil. Pacienții cu pielonefrită ușoară, necomplicată, pot fi tratați cu trimetoprim-sulfametoxazol sau fluorochinolone oral timp de 10-14 zile. Gravidele cu pielonefrită și orice pacient cu pielonefrită severă trebuie să primească antibiotice intravenos în spital; se alege între ceftriaxon, ciprofloxacin, gentamicină cu sau fără ampicilină, aztreonam, imipenem/cilastatin, sau o penicilină cu spectru larg. După rezolvarea simptomelor acute, un antibiotic oral va înlocui antibioticul intravenos pentru o durată totală a tratamentului de 14-21 zile. Din nou, alegerea este dictată de factorii menționați mai sus – de ex. evitarea aminoglicozidelor la diabetici, evitarea imipenemului dacă pacientul are insuficiență renală și, la gravide, evitarea fluorochinolonelor și precauție pentru gentamicină (ce poate produce la făt afectarea toxică a celui de al optulea nerv cranian).

INFECȚII CU *KLEBSIELLA*, *ENTEROBACTER* ȘI *SERRATIA*

Genurile *Klebsiella*, *Enterobacter* și *Serratia* aparțin familiei Klebsielleae și sunt în mod tipic diferențiate doar prin anumite teste de decarboxilare a aminoacizilor și prin faptul că tulpinile de *Klebsiella* sunt de obicei imobile și formează pe medii solide colonii mucoide largi. Asemănător cu *E. coli*, toate colonizează tractul gastrointestinal uman, dar produc rar îmbolnăviri la o gazdă normală; totuși, ele reprezintă o cauză majoră a infecțiilor oportuniste și nosocomiale. În multe spitale, tulpinile de *Klebsiella* se află între microbii izolați cei mai rezistenți la tratamentul antimicrobian, care au dobândit plasmide R purtând enzimele de inactivare a aminoglicozidelor, o gamă largă de β-lactamaze și alte gene pentru rezistența la medicamente.

Klebsiella pneumoniae (bacilul Friedlander) este o cauză binecunoscută de pneumonie lobară dobândită în colectivitate, observată în mod tipic la bărbatul alcoolic în vârstă de peste 40 de ani, cu diabet zaharat și boală pulmonară cronică obstructivă. Boala nu poate fi deosebită clinic de pneumonia pneumococică decât prin faptul că în boala produsă de *K. pneumoniae* există o tendință mai mare de evoluție spre abces pulmonar și empiem. Ocazional, acest proces necrotic determină un aspect radiologic cu bombarea fisurilor și pierdere de volum pulmonar, aspecte ce pot fi observate în pneumonia bacteriană severă, indiferent de etiologie. Prin colorația Gram a sputei, care poate ușura diagnosticul, se poate observa predominanța bacililor gram-negativi scurți, groși, frecvent înconjurați de capsulă ce apare ca un spațiu clar.

În spital, *K. pneumoniae* și speciile înrudite din aceeași familie sunt o cauză majoră a infecțiilor de tract urinar, de tract respirator inferior, tract biliar și a plăgilor chirurgicale. Multe dintre aceste infecții se asociază cu bacteriemie și șoc septic cu risc letal. Infecțiile cu *K. pneumoniae* se tratează de obicei cu cefalosporină. În infecțiile severe, unii specialiști asociază un aminoglicozid pentru sinergism, de obicei pentru o durată scurtă (de ex., 3-4 zile). Alegerea antibioticului, a dozelor și a duratei de tratament depinde de factorii discutați mai sus la secțiunea despre tratamentul infecțiilor cu *E. coli*. Tratamentul infecțiilor produse de microorganisme rezistente depinde de rezultatele testelor de sensibilitate. Afecțiuni mai rare determinate de tulpini strâns înrudite cu *K. pneumoniae* includ rinoscleromul, o boală granulomatoasă cronică ce afectează mucoasa tractului respirator superior ducând ocazional la invazie osoasă și obstrucția căilor respiratorii, asociată cu *K. rhinoscleromatis* și ozena, o rinită cronică severă însoțită de atrofie osoasă și anosmie progresivă, asociată cu *K. ozenae*. Studiile asupra ADN-urilor înrudite au arătat că aceste tulpini,

Tabelul 155-1

Antibiotice folosite în tratamentul infecțiilor cu enterobacterii

Clasa antibioticului	Antibiotice reprezentative	Proprietăți de luat în considerare
Peniciline clasice	Ampicilina (parenteral) amoxicilina (oral)	Rezistență (30%) printre bacteriile ce produc infecții urinare în S.U.A.; ieftine; acțiune bactericidă
Peniciline cu spectru larg	Ticarcilina, piperacilina	Utile în unele infecții cu *Enterobacter* rezistente când se asociază cu un aminoglicozid; utile în unele infecții polimicrobiene (de ex., infecții ale piciorului diabetic), când se asociază cu inhibitor de β-lactamază
Cefalosporine de prima generație	Cefalotin, cefazolin	Ieftine; acțiune bactericidă; utile în multe infecții ce *Escherichia coli* și în unele infecții cu *Klebsiella* și *Proteus mirabilis*.
Cefalosporine de a treia generație	Ceftriaxon, cefotaxim, ceftizoxim, cefpodoxim (oral)	Spectru larg; acțiune bactericidă; formele intravenoase sunt excelente pentru tratamentul meningitei; rezistența multor tulpini de *Enterobacter* spp.; agenții orali sunt utili în infecțiile minore necomplicate produse de bacterii sensibile (majoritatea *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*)
Carbacefeme	Loracarbef (oral)	Similar cu cefalosporinele de generația a treia, cu acțiune împotriva patogenilor obișnuiți ai tractului urinar, dar nu și împotriva *Enterobacter*
Carbapeneme	Imipenem/cilastatin	Spectru larg; poate produce convulsii la pacienții cu insuficiență renală sau cu leziuni ale sistemului nervos central; utile în infecții cu *Enterobacter* rezistent
Sulfonamide	Trimetoprim-sulfametoxazol	Ieftine; utile în infecții urinare; formele intravenoase utile în infecții severe (meningite) produse de *Enterobacter*
Monobactami	Aztreonam	Utile la pacienții alergici la penicilină; pot fi folosite la gravide
Chinolone	Ciprofloxacin, ofloxacin, norfloxacin, lomefloxacin, enoxacin	Utile în diareea turiștilor, infecții urinare, osteomielită și pentru infecții cu *Enterobacter* rezistenți; nu trebuie folosite la gravide
Aminoglicozide	Gentamicină, tobramicină, amikacină	O singură doză pe zi poate reduce toxicitatea lor; nu trebuie folosite la pacienți cu disfuncții renale și diabet decât dacă este absolut necesar; trebuie evitată administrarea prelungită; utile în infecții cu *Enterobacter* rezistent

care sunt indol-negative, aparțin de fapt speciei *K. pneumoniae*, iar tulpinile indol-pozitive de *K. pneumoniae* au fost desemnate ca o nouă specie, *K. oxytoca*.

Genul *Enterobacter* constă din *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter agglomerans* (anterior denumit *Erwinia*) și o serie de alte specii. *E. cloacae* determină majoritatea infecțiilor cu acest gen dobândite în spital. Ca și genul *Enterobacter*, *Serratia* este un germen oportunist recunoscut ca patogen uman încă din anii '60. *Serratia marcescens* și *Serratia liquefaciens* au fost predominant asociate cu îmbolnăviri la om. Epidemiologia *S. marcescens* este oarecum diferită de a altor enterobacterii prin faptul că pare puțin probabil ca *S. marcescens* să colonizeze tractul gastrointestinal, părând mai degrabă să colonizeze tractul respirator și urinar, la adultul spitalizat.

Numeroase tulpini de *Enterobacter*, *Serratia* și *Klebsiella* au devenit rezistente la multe din antibioticele β-lactamice prin trei mecanisme diferite. Folosirea noilor cefalosporine a condus la creșterea numărului de tulpini de *Enterobacter* cu rezistență la antibioticele β-lactamice, la creșterea numărului de infecții produse de aceste tulpini și la creșterea ratei de mortalitate prin infecții produse de tulpinile rezistente, în comparație cu tulpinile sensibile. La baza acestei rezistențe stă o enzimă care inactivează toate cefalosporinele disponibile. Dacă nu există o expunere anterioară la cefalosporine, zona care codifică aceste cefalosporinaze rămâne deocamdată în cromozomul bacterian; faptul că această enzimă nu este exprimată dă impresia eronată la testele de sensibilitate că microorganismul este sensibil la noile cefalosporine. Această genă *inductibilă* este prezentă și la *Citrobacter freundii*, *Serratia* spp. și *Proteus* indol-pozitiv. Mutațiile în aceste gene fac capabile multe tulpini de *Enterobacter* să producă mari cantități de cefalosporinaze în mod nativ (continuu, fără a avea nevoie de inducție). A doua formă de rezistență este producția de enzime codificate de plasmide, de gen β-lactamaze cu spectru larg, ce produc rezistență la toate antibioticele β-lactamice disponibile, cu excepția carbapenemelor. A treia formă de rezistență a fost recent descoperită la unele tulpini care, după expunere la carbapeneme, dobândesc porine mutante ce nu mai permit intrarea acestor antibiotice în celula bacteriană. Astfel, carbapenemele nu mai pot atinge locusurile țintă normale și nu pot să omoare bacteria. Tabelul 155-1 dă sugestii pentru tratamentul infecțiilor cu *Enterobacter*.

INFECȚII CU *PROTEUS, MORGANELLA* ȘI *PROVIDENCIA*

Bacteriile din familia Proteeae au motilitate activă și nu fermentează lactoza. Studiile ADN arată că această familie constă din cel puțin trei genuri, *Proteus*, *Morganella* și *Providencia*, și șapte specii: *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Proteus myxofaciens*, *Morganella morganii* (denumită anterior *Proteus morganii*), *Providencia alcalifaciens*, *Providencia stuartii* și *Providencia rettgeri* (denumită anterior *Proteus rettgeri*). În principiu, toate tulpinile de *P. mirabilis*, care determină majoritatea infecțiilor cu *Proteus*, sunt indol-negative, pe când cele mai multe tulpini din familie sunt indol-pozitive. Tulpinile de *Proteus* sunt unice prin abilitatea lor de cățărare pe mediu agar umed, abilitate dată de prezența a sute de flageli la suprafața celulei. Aceste microorganisme există de obicei în sol, apă și sistemul de canalizare și fac parte din flora fecală normală. Cu excepția infecțiilor de tract urinar, Proteus determină rar boala primară la indivizi anterior sănătoși, dar este un germen invadant oportunist comun la persoanele debilitate supuse unui tratament antibiotic cu spectru larg. Proteus reprezintă o cauză importantă a infecțiilor cronice de tract urinar, în parte datorită faptului că posedă urează, care produce hidroxid de amoniu prin scindarea ureei și creșterea pH-ului urinar la niveluri care inițiază formarea calculilor de struvit. Acești calculi se comportă ca și corpi străini care obstruează fluxul urinar, servesc ca loc de ancorare a infecției persistente și exacerbează distrugerea parenchimului renal normal. Ca și alte bacterii gram-negative, *Proteus* poate contamina arsurile, ulcerele de decubit și plăgile chirurgicale și este asociat cu infecțiile cronice distructive ale urechii medii și mastoidei, care ocazional duc la surditate sau se extind în sistemul nervos central producând tromboza sinusului lateral, meningită, abces cerebral și moarte. Aceste microorganisme pot determina ulcere corneene, ducând la panoftalmie, în urma unui traumatism al ochiului. Asemănător altor bacterii gram-negative, *Proteus* poate produce bacteriemie și șoc septic. În majoritatea cazurilor, tractul urinar servește ca poartă de intrare, urmat de tractul biliar, tractul gastrointestinal și alte focare. Invazia în torentul circulator este precedată de obicei de o intervenție chirurgicală. Asemănător infecțiilor cu *Proteus*, cele determinate de *P. rettgeri* și *P. stuartii* pot cauza infecții nosocomiale de tract urinar și sunt frecvent rezistente la multiple antibiotice.

Tratamentul acestor infecții este similar celui pentru bacteriile gram-negative, cu două diferențe. Majoritatea tulpinilor de *P. mirabilis* sunt sensibile la majoritatea antibioticelor β-lactamice și aminoglicozidice și sunt mai puțin dificil de tratat. Cu toate acestea, asocierea litiazei cu struvit cu infecțiile tractului urinar produse de aceste microorganisme ce pot scinda ureea constituie o problemă în plus. Din cauza contaminării calculilor, care constituie un focar de persistență bacteriană, intervenția chirurgicală este adesea necesară pentru eradicarea infecției. Obstrucția netratată conduce rapid la distrucție renală și sepsis.

INFECȚII CU *ACINETOBACTER*

Microorganismele *Acinetobacter* sunt saprofiți ubicuitari în apă și sol, care, împreună cu genurile *Moraxella*, *Neisseria* și *Kingella*, aparțin familiei Neisseriaceae. Cei doi patogeni bine definiți sunt *Acinetobacter calcoaceticus var. lwoffii*, denumit anterior *Mima polymorpha* și *Acinetobacter calcoaceticus var. anitratus*, denumit anterior *Herellea vaginicola*. Asemănător altor membri ai familiei, aceștia au aparența unor diplococi gram-negativi când cresc pe agar, dar diferă de aceștia prin reacțiile tipice oxidazo-negative, prin necesitățile simple pentru creștere și aspectul bacilar când cresc în mediu cu bulion. Spre deosebire de alte Enterobacteriaceae, dau reacție nitrat negativă.

Infecțiile cauzate de *Acinetobacter* sunt similare sub multe aspecte cu cele determinate de Enterobacteriaceae, în special infecțiile nosocomiale și cele dobândite în colectivitate ale tractului urinar, meningelui, tractului respirator inferior și bacteriemia. Tulpinile de *Acinetobacter* pot determina endocardită acută și subacută. Având o virulență înnăscută mică, dar o prevalență crescută la nivelul pielii indivizilor sănătoși, aceste bacterii sunt oportuniste și demonstrează o predilecție pentru invazia în torentul circulator la persoanele cu catetere intravenoase, plăgi chirurgicale sau arsuri. Ocazional, un episod de bacteriemie poate fi fulminant și sugestiv pentru meningococemie, cu febră crescută, șoc și peteșii. Multe bacteriemii sunt polimicrobiene.

Ca urmare a prezenței ubicuitare a acestor microorganisme, boala cauzată de *Acinetobacter* trebuie deosebită de simpla colonizare. Infecțiile adevărate pot fi greu de tratat, deoarece apar frecvent la pacienți debilitați și pentru că aceste bacterii sunt deseori rezistente la antibioticele standard. Până la obținerea rezultatelor testelor de sensibilitate, infecția trebuie tratată cu o combinație între un agent β-lactamic cu spectru larg și un aminoglicozid, orice corp străin trebuie îndepărtat, iar țesutul necrotic, dacă este prezent, trebuie debridat.

BIBLIOGRAFIE

ENTEROBACTERIACEAE: GENERALITĂȚI

Bone RC: The pathogenesis of sepsis. Ann Intern Med 115:457, 1991
Murray BE: New aspects of antimicrobial resistance and the resulting therapeutic dilemmas. J Infect Dis 163:1184, 1991
Nicolle LE et al: Infections and antibiotic resistance in nursing homes. Clin Microbiol Rev 9:1, 1996
Rangel-Frausto MS et al: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). JAMA 273:117, 1995
Sanders CS, Sanders WE: Resistance in gram-negative bacteria: Global trends and clinical impact. Clin Infect Dis 15:824, 1992
Schaberg DR et al: Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. Am J Med 91(Suppl 3B):72S, 1991

INFECȚII CU *ESCHERICHIA COLI*

Gransden WR et al: Bacteremia due to *Escherichia coli:* A study of 861 episodes. Rev Infect Dis 12:1008, 1990
Rubinoff MJ, Field M: Infectious diarrhea. Annu Rev Med 42:403, 1991

INFECȚII CU *KLEBSIELLA, ENTEROBACTER, SERRATIA*

Bodey GP et al: Bacteremia caused by *Enterobacter*: 15 years of experience in a cancer hospital. Rev Infect Dis 13:550, 1991
Carpenter JL: *Klebsiella* pulmonary infections: Occurrence at one medical center and review. Rev Infect Dis 12:672, 1990
Chow JW et al: *Enterobacter* bacteremia: Clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. Ann Intern Med 115:585, 1991
Johnson MP, Ramphal R: β-Lactam-resistant *Enterobacter* bacteremia in febrile neutropenic patients receiving monotherapy. J Infect Dis 162:981, 1990
Schwimmbeck PL, Oldstone MB: Molecular mimicry between human leukocyte antigen B27 and *Klebsiella.* Consequences for spondyloarthropathies. Am J Med 85:51, 1988
Wolff MA et al: Antibiotic therapy for enterobacter meningitis: A retrospective review of 13 episodes and review of the literature. Clin Infect Dis 16:772, 1993

INFECȚII CU *PROTEUS*

Raimondi A et al: Imipenem- and meropenem-resistant mutants of *Enterobacter cloacae* and *Proteus rettgeri* lack porins. Antimicrob Agents Chemother 35:1174, 1991

INFECȚII CU *ACINETOBACTER*

Bergogne-Berezin E, Towner KJ: *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Microbiological, clinical, and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 9:148, 1996

156

John C. Atherton, Martin J. Blaser

INFECȚIILE CU *HELICOBACTER*

DEFINIȚIE Majoritatea infecțiilor umane cu *Helicobacter* sunt cauzate de *Helicobacter pylori,* iar câteva de *Helicobacter heilmanii* (anterior denumit *Gastrospirillum hominis)* și alte specii de *Helicobacter* (spre exemplu, *Gastrospirillum suis*). Nivelul actual de interes în ceea ce privește infecția cu *H. pylori* este crescut datorită implicării sale în etiologia bolii ulceroase și a neoplaziilor gastrice.

AGENȚI ETIOLOGICI Helicobacter este un bacil gram-negativ, spiralat, flagelat. Există mai multe specii, majoritatea lor colonizând gazde animale specifice. *H. pylory* infectează natural oamenii și maimuțele și a fost recent descris la pisicile domestice. El este noninvaziv, trăind în stratul de mucus ce acoperă mucoasa de tip gastric; o mică parte a bacteriilor sunt aderente la mucoasa gastrică. Forma sa spiralată și flagelii conferă *H. pylori* mobilitate în mediul mucos, iar ureaza sa activă îl protejează contra mediului acid, catalizând hidroliza ureei pentru producerea de amoniac. Ureaza participă la colonizarea mucoasei gastrice și poate fi importantă în menținerea infecției, deși stratul profund al mucusului gastric este mult mai puțin acid decât lumenul gastric. In vitro, *H. pylori* este microaerofil și necesită medii complexe pentru creștere; căile sale metabolice majore sunt încă puțin înțelese. Crește lent, iar culturile vechi conțin forme cocoidale cu metabolism lent, care pot fi sau nu importante în evoluția naturală a infecției. *H. heilmanii* este mai lung, cu spirale mult mai strânse și, de asemenea, produce ureează. El nu poate fi cultivat in vitro prin tehnicile curente. Spre deosebire de *H. pylori și* majoritatea celorlalte specii de helicobacter, *H. heilmanii* colonizează un număr mai mare de specii animale.

EPIDEMIOLOGIE Prevalența infecției cu *H. pylori* este în jur de 30 de procente în Statele Unite și alte țări dezvoltate, spre deosebire de 80 de procente în majoritatea țărilor în curs de dezvoltare. În Statele Unite prevalența variază în funcție de vârstă: media este de aproximativ 50 de procente printre persoanele în vârstă de 60 de ani, și de aproximativ 25 de procente printre cei de 30 de ani. Majoritatea studiilor arată că achiziția sau sterilizarea spontană a infecției la adult este rară; de aceea, se consideră că majoritatea infecțiilor sunt dobândite în copilărie. Asocierea cu vârsta este dată, în mare măsură (dar nu exclusiv), de un efect de cohortă. Cu alte cuvinte, persoanele care acum au 60 de ani, au dobândit mai frecvent infecția în copilărie, comparativ cu cei care acum au 30 de ani. În afara vârstei, un alt factor de risc major pentru infecție este venitul redus. Omul este principalul (dacă nu singurul) rezervor de *H. pylori,* dar sursa și calea exactă de infectare sunt necunoscute. Faptul că membrii unei familii au de obicei aceeași tulpină de *H. pylori,* implică faptul că ei dobândesc infecția unul de la celălalt, sau dintr-o sursă comună; copii pot fi sursa uzuală de infecție. Deoarece bacteriile pot fi cultivate din scaun, transmiterea fecal-orală pare cea mai probabilă, dar transmiterea oral-orală este, de asemenea, posibilă și contribuția relativă a fiecărei căi de transmitere la transmiterea globală nu este cunoscută. ADN-ul *H. pylori* a fost identificat în sursele de apă iar pisicile pot fi purtătoare ale infecției; cu toate acestea, nu se cunoaște dacă sursele de apă sau pisicile sunt rezervoarele importante de infecție.

Prevalența infecției cu *H. heilmanii* este de sub 1 procent. Această specie de *Helicobacter* colonizează un număr de animale, incluzând animale domestice și de casă, iar infecția la om se consideră a fi o zoonoză. A fost descrisă infecția simultană a aceleiași gazde umane cu *H. pylori și H. heilmanii.*

MANIFESTĂRI CLINICE Deși infecția cu *H. pylori* este de obicei asimptomatică, practic toate persoanele infectate

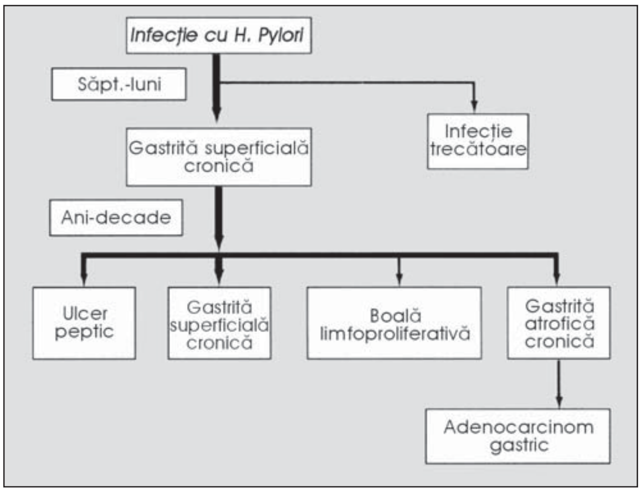


FIGURA 156-1 Evoluția naturală a infecției cu *Helicobacter pylori.* Unele persoane infectate dezvoltă o infecție tranzitorie după expunerea la *H. pylori,* în timp ce altele dezvoltă gastrită superficială cronică după câteva luni de la dobândirea microorganismului. În absența tratamentului antibacterian, acest proces persistă la majoritatea gazdelor întreaga viață. Un număr redus de gazde vor dezvolta o afecțiune clinică semnificativă precum ulcer peptic, boală limfoproliferativă sau gastrită cronică atrofică severă, care poate conduce la apariția adenocarcinomului porțiunii distale a stomacului.(*După Blaser and Parsonnet, cu permisiunea autorilor.*)

cu *H. pylori* au inflamație gastrică (figura 156-1). Infecția cu *H. pylori* este principala cauză a bolii ulceroase, care apare la un anumit moment din viață la 15 procente din persoanele infectate (în țările dezvoltate). Principalele elemente care evidențiază rolul cauzal al *H. pylori* sunt (1) faptul că prezența infecției este un factor de risc pentru dezvoltarea ulcerelor, (2) că ulcerele nu apar în absența infecției (cu excepția cazurilor în care există alți factori etiologici, cum este tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene), (3) că vindecarea infecției conduce la o scădere importantă a ratei de recurență a ulcerului (de la 80 de procente la 15 procente în primul an și chiar mai puțin ulterior) și (4) că infecția experimentală a șoarecilor produce leziuni gastro-duodenale.

Studii prospective caz-control au arătat că *H. pylori* este de asemenea un factor de risc pentru adenocarcinoamele gastrice, cu excepția celor care apar la nivelul cardiei. Riscul relativ de apariție a acestor adenocarcinoame asociate cu infecția cu *H. pylori* este crescut de 9 ori la vârstnici (după ajustarea efectuată pentru imprecizia testelor serologice). Riscul atribuibil *H. pylori* în ceea ce privește apariția adenocarcinomului gastric non-cardial a fost estimat la 75 de procente în Statele Unite și la 85 de procente în unele țări în curs de dezvoltare. Infecția cu *H. pylori* apare ca un factor de risc major pentru limfomul gastric primar non-Hodgkin. El este asociat limfomului cu grad scăzut cu celule B al țesutului limfoid asociat mucoasei (mucosa-associated lymphoid tissue MALT) care expune un antigen și care regresează în aproape jumătate din cazurile în care infecția cu *H. pylori* este eradicată prin tratament antimicrobian. De asemenea, infecția cu *H. pylori* crește riscul de apariție a limfomului difuz agresiv cu celule mari al stomacului; pacienții cu această tumoră au un risc de a fi infectați de 7,4 ori mai mare decât subiecții de control.

Nu se cunoaște dacă infecția cu *H. pylori* produce simptome în absența ulcerului sau a neoplaziei. Prevalența *H. pylori* este cu aproximativ 20 de procente mai mare la pacienții cu așa numita dispepsie non-ulceroasă, comparativ cu lotul de control; unele (dar nu toate) studii de eradicare a *H. pylori* la pacienții cu dispepsie non-ulceroasă au arătat o diminuare a simptomelor la o parte dintre pacienți. De aceea, unii pacienți cu dispepsie non-ulceroasa pot beneficia de tratamentul anti-*H. pylori,* dar în acest moment nu există nici o metodă prospectivă de identificare a acestui grup de pacienți. Ulcerul peptic și dispepsia non-ulceroasă au fost descrise în asociere cu infecția cu *H. heilmanii,* dar nu este clar dacă această asociere este cauzală.

PATOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ Infecția cu *H. pylori* produce gastrită cronică superficială, care implică infiltrarea mucoasei cu mononucleare și polimorfonucleare, precum și leziuni ale celulelor epiteliale. (Termenul de *gastrită* trebuie utilizat specific pentru a descrie modificările histologice; el a fost utilizat și pentru a descrie aspectul endoscopic și chiar simptome, nici unul dintre acestea nefiind corelate cu modificările microscopice sau cu infecția cu *H. pylori*). Răspunsul imun la infecția cu *H. pylori* include atât producerea de anticorpi (local și sistemic), cât și un răspuns mediat celular, dar acestea sunt ineficiente în eradicarea infecției. *H. pylori* și inflamația asociată sunt cel mai evidente la nivelul stomacului, dar sunt găsite oriunde există zone de metaplazie gastrică și heterotopie (de ex., în bulbul duodenal). În Statele Unite, cel mai comun tip de inflamație gastrică este cel predominant antral, acesta fiind asociat de obicei cu ulcerații duodenale. În țările în curs de dezvoltare, forma predominantă este pangastrita care, din punct de vedere epidemiologic, se corelează cu ulcerul gastric și cu neoplasmul gastric. Analiza longitudinală a unor specimene de biopsie gastrică recoltate de la același pacient, cu diferite ocazii, la distanță de mai mulți ani, arată că inflamația poate progresa către atrofie, metaplazie intestinală și displazie și, de aici, către carcinom. Pacienții cu gastrită atrofică au un risc crescut de a dezvolta deficit de vitamina B_{12}, cu sechelele hematologice și neurologice corespunzătoare. Vârsta individului la momentul achiziției infecției poate influența tipul de evoluție a infecției la nivelul stomacului și tipul leziunilor care apar. Infecția dobândită precoce în copilărie poate conduce la ulcer gastric și carcinom gastric, în timp ce infecția produsă mai târziu în copilărie poate conduce la apariția gastritei cu localizare predominant antrală și la ulcer duodenal.

Ca și *H. pylori, H. heilmanii* se asociază cu gastrită cronică. Cu toate acestea, infecția dată de *H. heilmanii* este parcelară și se poate vindeca spontan.

Majoritatea persoanelor infectate cu *H. pylori* nu dezvoltă sechele clinice. Faptul că unele persoane dezvoltă boală manifestă clinic, în timp ce altele nu, depinde de factori bacterieni, factori ce țin de gazdă (inclusiv vârsta în momentul infecției) și factori de mediu. Factorii bacterieni par să fie cei mai importanți. Cercetările s-au focalizat pe doi dintre acești factori: o citotoxină, VacA, și o proteină cu masă moleculară mare, cu funcție necunoscută, CagA. Citotoxina produce vacuolizarea în culturi de celule epiteliale și leziuni gastrice la șoarece. Doar 50 de procente dintre tulpinile de *H. pylori* au o activitate a citotoxinei care poate fi decelată in vitro, deși toate tulpinile de *H. pylori* posedă gena (*vacA*) care codifică toxina. Această genă are câteva variante alelice, fiecare din acestea fiind asociată cu un anumit nivel de activitate al citotoxinei. Pacienții cu ulcer au o mare probabilitate de a fi infectați cu tulpini având un nivel decelabil al activității citotoxinei, iar alela sla a genei *vacA* este chiar un marker mai bun al bolii ulceroase. Gena care codifică proteina CagA, *cagA*, este una dintr-un grup de aproximativ 20 de gene care formează insula de virulență *cag*, găsită la aproximativ 60 de procente din tulpinile izolate în Statele Unite. O altă genă din acest grup, *picB* (al cărei nume reflectă funcția sa: ea *p*ermite inducerea de *c*itokine), pare importantă în inducerea inflamației. Pacienții infectați, cu ulcer gastric sau adenocarcinom gastric, au o probabilitate crescută de a avea tulpini CagA-pozitive, comparativ cu persoanele fără aceste leziuni.

O întrebare dificilă legată de *H. pylori* ar fi cum este posibil ca o infecție gastrică să poată produce ulcerații duodenale. Colonizarea zonelor de heterotopie gastrică sau de metaplazie din duoden este importantă, la fel și creșterea secreției acide gastrice induse de *H. pylori*. Ultimul fenomen este dat atât de hipergastrinemie, cât și de creșterea responsivității celulelor parietale la gastrină. Numărul celulelor antrale G (care produc gastrină) este nemodificat, dar numărul celulelor D (care produc somatostatină) este scăzut. Somatostatina are efect de feed-back negativ asupra eliberării gastrinei și asupra secreției acide stimulate, iar această reducere a feed-back-ului negativ poate fi responsabilă de modificările observate. Dacă hiperaciditatea rezultată produce ulcer duodenal per se sau induce metaplazie gastrică în duoden- care ulterior se infectează, inflamează și apoi ulcerează- este încă neclar. După eradicarea infecției cu *H. pylori* la pacienții cu ulcer duodenal, nivelul secreției acide se reduce.

DIAGNOSTIC Testele pentru decelarea infecției cu *H. pylori* pot fi împărțite în două grupe: teste invazive, care necesită endoscopie gastrointestinală superioară și care se bazează pe analiza fragmentelor de biopsie gastrică, și teste non-invazive (tabelul 156-1). În prezent, testele invazive sunt preferate în investigarea inițială a pacienților cu dispepsie, deoarece decizia de tratament al infecției depinde de statusul ulcerului. Cel mai convenabil test bazat pe endoscopie este testul la urează. În acest test, două fragmente de biopsie din zona antrală sunt puse într-un gel care conține uree și un indicator. Prezența ureazei conținute de *H. pylori* produce o modificare de culoare a mediului, care de obicei se produce în aproximativ câteva minute, dar care în unele cazuri poate necesita până la 24 de ore; o problemă ce complică diagnosticul

Tabelul 156-1

Teste folosite curent în diagnosticul infecției cu *Helicobacter pylori*

Testul	Avantaje	Dezavantaje
INVAZIVE (ENDOSCOPIE ȘI TESTE BAZATE PE BIOPSIE)		
Testul ureazei, aplicat fragmentelor bioptice	Rapid, simplu	Testul rapid nu este îndeajuns de sensibil, testul la 24 de ore nu este îndeajuns de specific
Aspectul histologic	Universal răspândit; poate furniza informații histologice suplimentare	Sensibilitatea depinde de experiența examinatorului
Cultura	Permite determinarea sensibilității la antibiotice	Sensibilitatea depinde de experiența examinatorului
NEINVAZIVE		
Serologie	Ieftin și convenabil	Nu poate fi folosit în supravegherea precoce a evoluției bolii
Testul respirator cu uree	Mai ieftin și mai sigur decât endoscopia	Iradiere cu doză mică necesară testului cu ^{14}C

este faptul că rezultatul citit la 24 de ore poate fi uneori fals pozitiv. Examenul histologic al specimenului biopsiat este o metodă cu o acuratețe crescută. Colorații speciale (de ex., colorațiile Giemsa sau argentică modificată) permit vizualizarea optimă a *H. pylori.* Studiile histologice oferă, de asemenea, informații suplimentare, incluzând gradul și tipul inflamației, atrofiei, metaplaziei și displaziei. Deseori, aceste detalii nu au utilitate în clinică. Culturile microbiologice sunt cele mai specifice, deși eșecul acestei tehnici este frecvent, cu excepția persoanelor familiarizate cu această tehnică. Identitatea *H. pylori* este confirmată de aspectul său tipic la colorația Gram și de reacția sa pozitivă în testul la urează, catalază și oxidază. Odată ce bacteria a fost cultivată, se poate determina sensibilitatea la antibiotice, dar această informație nu este utilizată în prezent ca un test de rutină în stabilirea regimului terapeutic. Fragmentele bioptice care conțin *H. heilmanii* sunt slab pozitive la testul la urează. Diagnosticul infecției cu *H. heilmanii* se bazează pe aspectul histologic al microorganismului, deoarece el nu poate fi cultivat in vitro.

Cel mai simplu test de decelare a infecției cu *H. pylori* este cel serologic, care implică determinarea nivelului IgG specifice în ser. Există atât teste standard, cât și teste rapide, pentru ambulator. Atunci când aceste teste sunt bine efectuate, eficacitatea lor este similară cu cea a testelor invazive, deși nu toate testele au aceeași acuratețe. O scădere rapidă a titrului de anticorpi, observată între probele recoltate înainte și la 6 luni după tratament (nu mai rapid, datorită unei latențe în scăderea titrului de anticorpi), arată cu acuratețe că infecția cu *H. pylori* a fost eradicată. Celelalte teste majore neinvazive sunt testul respirator la uree cu ^{13}C și ^{14}C. În aceste teste simple, pacientul bea o soluție de uree marcată și apoi suflă într-un tub. Ureea este marcată fie cu izotopul neradioactiv ^{13}C, fie cu o cantitate infimă din izotopul radioactiv ^{14}C (care îl expune pe pacient la o doză de radiații mai mică decât o radiografie toracică standard). Dacă ureaza din *H. pylori* este prezentă, ureea este hidrolizată și dioxidul de carbon marcat este detectat în aerul expirat. Atât testul respirator al ureei, cât și testele serologice pot avea o acuratețe mai mare decât testele bazate pe biopsie, deoarece ele nu sunt supuse erorilor ce pot apare în colectarea fragmentelor bioptice. Spre deosebire de testele serologice, testul respirator la uree poate fi utilizat în evaluarea eficienței tratamentului la o lună după terminarea sa și poate înlocui examenul endoscopic de control. Nici testul respirator la uree și nici testele bazate pe endoscopie nu pot fi utilizate pentru a determina eficiența tratamentului mai repede de o lună, chiar dacă tratamentul a eșuat, deoarece încărcătura bacteriană poate fi prea mică pentru ca testul să se pozitiveze.

Rx TRATAMENT

În prezent, singurele indicații clare de tratament sunt ulcerul gastric și duodenal și limfomul MALT cu celule B cu malignitate redusă, legate de prezența *H. pylori*. Infecția cu *H. pylori* trebuie tratată la toți pacienții cu boală ulceroasă, indiferent dacă ulcerul este sau nu activ, pentru a reduce incidența recurențelor. În viitor, indicațiile de tratament vor fi mai numeroase, dar, în prezent, tratamentul nu este recomandat pentru dispepsia neulceroasă. Nu este recomandată nici profilaxia de rutină a ulcerului gastric sau a adenocarcinomului gastric, deși pare justificată tratarea infecției la persoane cu un istoric familial de cancer gastric încărcat. Motivele pentru evitarea tratamentului în cazurile necomplicate sunt costurile, inducerea morbidității la persoane altfel sănătoase și riscul de creștere a rezistenței la antibiotice.

Tratamentul infecției cu *H. pylori* a devenit cu timpul tot mai simplu și mai eficient, deși sunt necesare tratamente ce includ mai multe medicamente. In vitro, *H. pylori* este sensibil la multe medicamente, dar acestea eșuează frecvent în tratamentul in vivo, probabil pentru că nu ajung la locul infecției într-o formă complet activă sau la concentrații suficiente. Eșecul inițial al monoterapiei a condus la utilizarea regimurilor plurimedicamentoase (încă neaprobate de Administrația pentru Alimente și Medicamente – FDA), dintre care cel mai des utilizat este „terapia triplă standard“ cu subsalicilat de bismut, tetraciclină și metronidazol, care se administrează pentru două săptămâni și care realizează eradicarea infecției în aproximativ 90% din cazuri (tabelul 156-2). Totuși, o bună complianță din partea pacientului este esențială pentru succesul acestui regim complex, dar ea este dificil de obținut. De aceea, sunt studiate regimurile de triplă terapie cu durata de o săptămână și care conțin agenți care inhibă secreția gastrică acidă (tabelul 156-2). Aceste regimuri oferă deocamdată rezultate promițătoare, iar recent aprobata combinație ranitidină - citrat de bismut poate fi un substituent rezonabil pentru

Tabelul 156-2

Regimuri recomandate pentru eradicarea infecției cu *H. pylori*

Medicament 1	Medicament 2	Medicament 3	Durata tratamentului
REGIMUL DE TRIPLĂ TERAPIE STANDARD			
Subsalicilat de bismut, 2 tablete, de 4 ori pe zi	Tetraciclina HCl (500 mg, de patru ori pe zi)*	Metronidazol (250 mg, de trei ori pe zi)	2 săptămâni
REGIMUL DE TRIPLĂ TERAPIE CU SCĂDEREA SECREȚIEI ACIDE			
Omeprazol (20 mg, de două ori pe zi)	Claritromicina (250 mg, de două ori pe zi)	Metronidazol (500 mg, de două ori pe zi)	1 săptămână
Omeprazol (20 mg, de două ori pe zi)	Claritromicina (500 mg, de două ori pe zi)	Amoxicilina (1 g, de două ori pe zi)	1 săptămână

* Amoxicilina (500 mg, de patru ori pe zi) poate substitui tetraciclina, deși meta-analizele sugerează că această substituție conduce la o ușoară reducere a eficacității

NOTĂ: Aceste regimuri încă nu au fost aprobate pentru aceste indicații de către FDA.

inhibitorii de pompă protonică. Problemele persistă în regimurile care conțin metronidazol sau claritromicină: deseori, apare rezistență la acești agenți după eșecurile terapiei pentru *H. pylori*, iar utilizarea anterioară a metronidazolului pentru tratamentul unei infecții intercurente, chiar cu mulți ani înainte, conduce, de obicei, la rezistență la metronidazol. Paradoxal, regimurile care conțin metronidazol sunt încă eficiente împotriva a aproximativ 60 % din infecțiile rezistente. Rezistența la amoxicilină, tetraciclină, derivați de bismut și inhibitori de pompă protonică încă nu a fost descrisă la *H. pylori*.

A fost raportat tratamentul cu succes al infecției cu *H. heilmanii* cu derivați de bismut în monoterapie. Cu toate acestea, nu este clar dacă acest tratament a fost cu adevărat eficient sau dacă evoluția favorabilă a reflectat evoluția naturală a infecției.

Datorită incertitudinilor cu privire la eficiența regimurilor de eradicare a infecției cu *H. pylori,* este justificat ca după tratament să retestăm pacientul; în acest scop, este bine ca atât testul respirator la uree, cât și testele bazate pe endoscopie să nu fie făcute mai devreme de o lună după tratament. Informațiile obținute elucidează prognosticul și ușurează tratamentul. Odată ce este disponibil un tratament cu eficiență demonstrată, o asemenea abordare nu mai este necesară, cu excepția cazurilor în care există motive întemeiate de a suspiciona că tratamentul a eșuat. Determinările serologice înainte și după tratament sunt, în aceste cazuri, abordarea standard.

PROFILAXIE Infecția cu *H. pylori* este o problemă majoră de sănătate publică în țările în curs de dezvoltare, iar adenocarcinomul gastric este a doua cauză de deces prin cancer la nivel mondial. Cea mai rapidă soluție pare să fie vaccinarea, iar imunizarea experimentală efectuată pe animale a oferit rezultate promițătoare. În Statele Unite și alte țări dezvoltate, incidența infecției cu *H. pylori* și a sechelelor acesteia au scăzut, probabil prin ameliorarea standardelor de viață. De aceea, prevenirea infecției în aceste țări poate fi necesară pentru populația cu un risc crescut de a dezvolta cancer gastric. În Statele Unite, acest grup populațional include africani, asiatici, hispanici și băștinașii americani.

BIBLIOGRAFIE

ATHERTON JC, SPILLER RC: The urea breath test for *Helicobacter pylori*. Gut 35:723, 1994

BLASER MJ, PARSONNET J: Parasitism by the "slow" bacterium *Helicobacter pylori* leads to altered gastric homeostasis and neoplasia. J Clin Invest 94:4, 1994

BLASER MJ, PARSONNET J: The bacteria behind ulcers. Sci Am 274:104, 1996

DOOLEY CP et al: Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. N Engl J Med 321:1562, 1989

HANSSON L-E et al: The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. N Engl J Med 335:242, 1996

KUIPERS E et al: Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N Engl J Med 334:1018, 1996

MARSHALL BJ, WARREN JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1:1311, 1984

NIH CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL: *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. JAMA 272:65, 1994

NOMURA A et al: *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma in a population of Japanese-Americans in Hawaii. N Engl J Med 325:1132, 1991

PARSONNET J et al: *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 330:1267, 1994

PARSONNET J et al: Modelling cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer: A mandate for clinical trials. Lancet 348:150, 1996

WOTHERSPOON AC et al: *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B cell gastric lymphoma. Lancet 338:1175, 1991

157 *Matthew Pollack*

INFECȚII CU *PSEUDOMONAS* ȘI MICROORGANISME ÎNRUDITE

Speciile *Pseudomonas* și alte bacterii înrudite filogenetic sunt patogeni gram-negativi oportuniști, liberi, ubicuitari. *Pseudomonas aeruginosa*, cel mai frecvent patogen uman din acest grup, este subiectul principal al acestui capitol. Sunt descriși de asemenea *Burkholderia cepacia* (anterior denumit *Pseudomonas cepacia*), care este în primul rând un patogen oportunist; *Stenotrophomonas maltophilia* (anterior denumit *Xanthomonas maltophilia*), care infectează în primul rând persoanele spitalizate; *Burkholderia pseudomallei* (anterior denumit *Pseudomonas pseudomallei*), un microorganism care trăiește în sol și în apă (în primul rând la tropice) și care determină melioidoză – o boală sistemică cu manifestări acute sau cronice – la persoane imunocompetente; și *Burkholderia mallei* (anterior denumit *Pseudomonas mallei*), un patogen al animalelor care ocazional produce la om morva.

INFECȚII DATE DE *P. AERUGINOSA*

P. aeruginosa este un bacil mic gram-negativ, aerob, aparținând familiei Pseudomonadaceae. Posedă un flagel polar unic care îi conferă mobilitate. Peste jumătate din tulpinile izolate din probele clinice produc piocianină – un pigment albastru-verzui; acest pigment este util pentru identificarea microorganismului și este răspunzător pentru numele *aeruginosa* al speciei, care se referă la culoarea distinctivă a oxidului de cupru. *P. aeruginosa* se identifică ușor în laboratoarele clinice. Este un bacil gram-negativ mobil, nesporulat, drept sau ușor încurbat, care crește în condiții de aerobioză pe majoritatea mediilor obișnuite.

EPIDEMIOLOGIE *P. aeruginosa* este larg răspândit în natură, populând solul, apa, plantele și animalele (inclusiv oamenii). Are o predilecție pentru mediile umede. Acest microorganism colonizează ocazional pielea, urechea externă, tractul respirator superior sau intestinul gros la persoane sănătoase. Totuși, ratele de purtător sunt relativ mici, cu excepția pacienților cu o boală de fond severă ale căror mecanisme de apărare sunt natural sau iatrogen compromise, care au primit anterior antibioterapie și/sau care au fost expuși mediului de spital. În aceste circumstanțe, colonizarea cu *P. aeruginosa* precedă frecvent infecția, iar factorii care predispun la colonizare cresc posibilitatea apariției infecției.

Majoritatea infecțiilor cu *P. aeruginosa* sunt dobândite în spital. Au fost identificate multe rezervoare potențiale incluzând echipamente respiratorii, soluții de curățat, dezinfectanți, chiuvete, legume, flori, endoscoape și bazine de fizioterapie. Majoritatea rezervoarelor se asociază cu mediul umed. Se presupune că microorganismul este transmis prin intermediul mâinilor personalului din spital sau prin obiecte.

În timp ce unele tulpini de *P. aeruginosa* par să fie endemice în mediul spitalicesc, altele sunt legate de o sursă comună asociată cu o izbucnire specifică sau o epidemie. Investigarea epidemiologică este facilitată de serotiparea (imunotiparea) tulpinilor pe baza diferențelor în structura lipopolizaharidului și prin utilizarea sondelor ADN sau ARN.

PATOGENEZĂ Patogeneza infecției cu *P. aeruginosa* este complexă, așa cum se evidențiază prin diversitatea clinică a bolilor legate de acest microorganism și prin multitudinea factorilor de virulență pe care acesta îi produce. *P. aeruginosa* determină rar boala la o gazdă sănătoasă. Totuși, poate suferi o transformare „malignă“ atunci când barierele mucoase sau cutanate normale sunt lezate sau ocolite (de exemplu arsuri, traumatism penetrant, intervenție chirurgicală, intubație endotra-

heală, cateterizarea vezicii urinare sau abuzul de medicamente intravenoase); când mecanismele imunologice de apărare sunt compromise (de ex., neutropenia indusă de chimioterapie, hipogamaglobulinemia, vârstele extreme, diabet zaharat, fibroză chistică, SIDA sau cancer); când funcţia protectoare a florei bacteriene normale este afectată de tratamentul cu antibiotice cu spectru larg şi/sau când pacientul a fost expus la rezervoare existente în mediul de spital. Răspândirea generală a microorganismului, necesităţile sale metabolice şi nutriţionale flexibile, rezistenţa sa în mediu şi rezistenţa relativă la antibiotice sunt factorii răspunzători de frecvenţa şi succesul cu care se comportă ca un patogen oportunist.

Infecţiile produse de *P. aeruginosa* încep de obicei prin ataşarea bacteriilor şi colonizarea superficială a suprafeţelor cutanate sau mucoase şi progresează producând invazie bacteriană localizată şi afectarea ţesuturilor subiacente. Acest proces poate continua cu invazia în circulaţie, diseminare, sindrom de răspuns inflamator sistemic (SRIS), disfuncţii pluriorganice şi, în final, exitus. Există posibilitatea ca infecţia să rămână localizată anatomic sau să disemineze prin extinderea directă la structurile de contiguitate. Microorganismul şi produsele sale pot determina leziuni tisulare la nivelul localizărilor primare şi secundare ale infecţiei, iar eliberarea toxinelor cu acţiune sistemică sau a mediatorilor de inflamaţie de la gazda infectată pot contribui direct sau indirect la apariţia sindromului septic.

Ataşarea iniţială a *P. aeruginosa* la epiteliul respirator şi la alte suprafeţe epiteliale pare să fie mediată de organitele bacteriene denumite *pili* sau *fimbrii* şi de exopolizaharidul mucoid denumit *alginat*, care este produs de tulpinile mucoide. Receptorii pentru aceste adezine există, de exemplu, la nivelul celulelor epiteliului traheal şi al mucinei traheobronşice şi sunt alcătuiţi, cel puţin în parte, din acid *N*-acetilneuraminic (acid sialic) şi respectiv *N*-acetilglucozamină.

Componentele de suprafaţă ale *P. aeruginosa*, incluzând exopolizaharidul şi lipopolizaharidul, pot asigura protecţia bacteriei împotriva anticorpilor direcţi şi a mecanismelor bactericide mediate de complement şi împotriva opsonofagocitozei. În acelaşi timp, microorganismul produce o serie de enzime extracelulare, incluzând proteaza alcalină, elastaza, fosfolipaza, citotoxina şi exoenzime (sau exotoxine) A şi S. Distrugerea ţesuturilor gazdei prin aceşti produşi bacterieni extracelulari creează condiţii favorabile proliferării bacteriene, invaziei şi lezării tisulare.

Este foarte posibil ca procesul precedent să culmineze prin invazia în circulaţia sanguină şi diseminare în prezenţa unei imunităţi compromise, cum este cea produsă de neutropenia severă. SRIS sau sindromul septic produs de *P. aeruginosa* prezintă multe aspecte comune sepsisului cu gram-negativi produs de alte bacterii, iar componenta lipopolizaharidică sau endotoxina produsă de acest microorganism, asemănătoare celei produse de alte specii bacteriene, se crede că deţine un rol central în patogeneza acestui sindrom.

În afară de lipopolizaharid, care este un component structural al membranei externe a bacteriei, majoritatea tulpinilor clinice de *P. aeruginosa* produc exotoxina enzimatică extracelulară A, o toxină asemănătoare toxinei difterice. Exotoxina A inhibă sinteza proteică în celulele mamiferelor prin transferul unităţii de riboză-adenozin-difosfat (ADP) din nicotinamid-adenin-dinucleotid într-o legătură covalentă cu factor de elongaţie 2, o enzimă care catalizează etapa de elongare în asamblarea polipeptidelor, dar care este inactivată de ribozilarea ADP mediată de exotoxină. Se pare că exotoxina A produce atât boală locală, cât şi sistemică. Este citotoxică in vitro şi necrozantă in vivo şi produce şoc fatal la animalele de experienţă, inclusiv la alte primate decât omul. Tulpinile clinice toxigene sunt mai virulente decât tulpinile netoxigene. În plus, rata de supravieţuire este mai mare în rândul pacienţilor cu bacteriemie cu *P. aeruginosa* în prezenţa unor niveluri preexistente de anticorpi serici specifici faţă de exotoxina A decât în lipsa acestora.

MANIFESTĂRI CLINICE ŞI DIAGNOSTIC Infecţii de tract respirator Infecţiile de tract respirator inferior produse de *P. aeruginosa* apar în special la persoanele imunodeprimate. Pneumonia *primară* sau *nonbacteriemică,* rezultată în urma aspiraţiei secreţiilor din tractul respirator superior, apare frecvent la pacienţi cu boală pulmonară cronică, cu insuficienţă cardiacă congestivă sau SIDA şi este mai frecventă în unităţile de terapie intensivă în legătură cu ventilaţia mecanică. Spre deosebire de aceasta, *pneumonia bacteriemică* complică malignităţile hematopoietice, în special după chimioterapie, care induce o neutropenie severă. Infecţiile cronice cu *P. aeruginosa* ale tractului respirator inferior sunt prevalente la pacienţii cu fibroză chistică. Acestea apar în mod tipic la copiii mai mari şi sau adulţii tineri şi sunt cauzate aproape exclusiv de tulpini mucoide.

Pneumonia primară sau nonbacteriemică produsă de *P. aeruginosa* se poate prezenta ca o infecţie acută, ameninţătoare de viaţă, caracterizată prin febră, frison, dispnee severă, cianoză, tuse productivă, anxietate, confuzie şi alte semne de toxicitate sistemică severă. Radiografia de torace arată în mod tipic bronhopneumonie bilaterală, cu infiltrate nodulare şi mici zone de radiotransparenţă; revărsatele pleurale sunt frecvente; empiemul este rar; ocazional se observă condensare lobară. Leziunile patologice includ necroză alveolară, hemoragii focale şi microabcese. Leziunile cavitare apar în special la pacienţii cu SIDA care fac pneumonie cu *P. aeruginosa*.

Pneumonia bacteriemică produsă de *P. aeruginosa*, însoţită în mod tipic de neutropenie, debutează ca o infecţie respiratorie, însă invazia ulterioară în circulaţia sanguină şi diseminările metastatice rezultate produc leziuni caracteristice în plămâni şi în alte viscere. Hemoragia alveolară şi necroza sunt frecvent întâlnite. Semnele şi simptomele acestei boli fulminante le includ pe cele prezentate în pneumonia nonbacteriemică produsă de acest microorganism, precum şi pe cele asociate cu sepsisul produs de germeni gram-negativi. Radiografia toracică evidenţiază în mod caracteristic o progresie rapidă de la congestie vasculară pulmonară la edem interstiţial, apoi edem pulmonar până la bronhopneumonie necrozantă difuză, cu formare de cavităţi. Pacientul moare de obicei în 3-4 zile de la primele semne.

Tulpinile mucoide de *P. aeruginosa* infectează tractul respirator inferior al pacienţilor cu fibroză chistică, contribuind astfel la exacerbări acute şi progresie cronică, aspecte care caracterizează boala pulmonară a acestor indivizi. Colonizarea cu *P. aeruginosa* se corelează cu afectarea căilor respiratorii bronşice la pacienţii cu fibroză chistică. Nu este clar dacă formarea dopurilor de mucus precedă infecţia sau invers. Totuşi, se pare că obstrucţia căilor respiratorii începe cu bronşiolită, care cauzează formarea dopurilor de mucus şi predispune la infecţia cu *P. aeruginosa*. Aceasta intensifică formarea dopurilor de mucus, produce supuraţie cronică, bronşiectazie, atelectazie şi, în final, fibroză. Acest proces evoluează spre insuficienţă pulmonară, hipoxemie şi alterări ale dinamicii cardiopulmonare, ducând la hipertensiune pulmonară şi cord pulmonar.

Manifestările clinice ale infecţiei de tract respirator inferior produse de *P. aeruginosa* în fibroza chistică variază în funcţie de severitatea şi durata bolii pulmonare de fond, precum şi de intensitatea şi frecvenţa episoadelor acute. La începutul bolii, pacienţii pot prezenta simptome recurente respiratorii superioare urmate de o tuse trenantă. Episoadele de pneumonie apar mai târziu, tusea persistând între episoadele acute. Eventual, pacienţii prezintă tuse productivă cronică, diminuarea apetitului, scădere în greutate, retard al creşterii şi reducerea activităţii. Alte simptome pot include wheezing, tahipnee şi iritabilitate. Exacerbările acute sunt acompaniate tipic de subfebrilităţi şi simptomatologie respiratorie zgomotoasă. La examenul fizic se observă semne de malnutriţie, creşterea diametrului

toracic anteroposterior, retracții intercostale, cianoză, wheezing inspirator și expirator, ronchusuri, raluri umede, distensie abdominală și degete hipocratice. Anomaliile de laborator includ leucocitoză cu deviație la stânga și hipoxemie cu sau fără hipercapnie. Testele funcționale pulmonare demonstrează modificări de tip obstructiv și restrictiv. Radiografia toracică evidențiază hiperinflație, atelectazii, fibroză peribronșică și regiuni infiltrate asociate cu pneumonie. În formele mai avansate de boală pot exista semne de hiperinflație severă, coborârea diafragmului, creșterea diametrului anteroposterior, infiltrație peribronșică extensivă, bronșiectazii generalizate și formarea de chisturi.

Bacteriemia *P. aeruginosa* determină una din cele mai frecvente și potențial letale forme de bacteriemie cu gram-negativi la pacienții imunodeprimați. Bacteriemia cu *P. aeruginosa* se asociază de obicei cu infecții nosocomiale și este frecvent iatrogenă. Este fie primară (fără o sursă identificabilă), fie secundară unui focar extravascular discret. Bacteriemia cu *P. aeruginosa* se asociază cu anomalii preexistente, cum ar fi malignitățile hematologice, neutropenia, deficitele de imunoglobuline, arsurile severe, dermatita, diabetul zaharat, SIDA și prematuritatea. Factorii predispozanți iatrogeni includ chimioterapia anticanceroasă care duce la neutropenie și ulcerarea mucoaselor, manevrele instrumentale sau cateterizarea tractului genitourinar, plasarea dispozitivelor intravasculare, intervenții chirurgicale recente, tratament cu steroizi și administrarea de antibiotice.

Aspectele clinice ale bacteriemiei cu *P. aeruginosa* sunt similare cu cele ale altor tipuri de bacteriemie. Localizările primare obișnuite ale infecției includ tractul urinar, tractul gastrointestinal, plămânii, focare intravasculare, tegumente și țesuturi moi. Febra, tahipneea, tahicardia și starea de prostrație se întâlnesc frecvent. De asemenea, pot fi evidente și dezorientarea, confuzia și obnubilarea. Hipotensiunea poate progresa către șoc refractar. Pot apărea complicații, precum insuficiența renală, sindromul de detresă respiratorie a adultului sau coagulare intravasculară diseminată. Icterul se întâlnește cu o frecvență mai mare în bacteriemia cu *P. aeruginosa* decât în alte forme de sepsis cu germeni gram-negativi.

Leziunile cutanate patognomonice, denumite *ectima gangrenosum*, apar la un număr relativ mic de pacienți cu bacteriemie cu *P. aeruginosa*. La început leziunile constau din vezicule hemoragice mici, înconjurate de un halou eritematos, care în evoluție prezintă necroză centrală și apoi se ulcerează. Apar sub formă de leziuni unice sau în număr mic la nivelul perineului, feselor și extremităților, la nivelul axilelor sau în alte părți. Ocazional, se observă leziuni de tip ectima la nivelul membranelor mucoase ale cavității bucale sau gingiei. Studiile histologice au arătat că aceste leziuni conțin numeroase bacterii care invadează vasele sanguine, însă puține celule inflamatorii. Bacteriile sunt vizibile ușor la colorația Gram și pot fi cultivate din materialul aspirat.

Endocardita *P. aeruginosa* infectează valvele cardiace native la consumatorii de droguri intravenoase, precum și valvele protezate. Sursa tulpinilor de *P. aeruginosa* care determină infecție la consumatorii de droguri poate să fie mediul apos cu care se diluează drogul injectabil. În plus, substanțele străine care sunt amestecate cu heroina pot produce lezarea foițelor valvulare sau a endocardului mural, ducând la fibroză. Acești factori, alături de afinitatea aparent mare a microorganismului pentru endocardul uman, pot explica asocierea dintre endocardita cu *P. aeruginosa* și consumul intravenos de droguri. Expunerea deosebit de frecventă a valvei tricuspide atât la traumatisme, cât și la bacterii, este aparent răspunzătoare pentru incidența mare a afectării tricuspidei asociată consumului intravenos de droguri.

Valvele pulmonare, mitrale sau aortice sau endocardul mural pot fi de asemenea afectate în endocardita cu *P. aeruginosa*. Sunt frecvent întâlnite infecții care cuprind mai multe valve. Afectarea tricuspidiană sau a părții drepte a cordului se asociază frecvent cu emboli pulmonari septici. Endocardita cu *P. aeruginosa* a cordului drept îmbracă frecvent forma subacută, pe când afectarea cordului stâng este mai frecvent acută, uneori cu aspect fulminant. Febra este prezentă aproape invariabil, iar suflurile sunt de obicei decelabile la debut sau imediat după aceea. Embolii pulmonari septici asociați cu afectarea cordului drept se manifestă prin tuse, durere toracică pleurală, producere de spută, infiltrate pulmonare (cu sau fără formare de abcese) și revărsat pleural. Infecțiile cordului stâng se pot prezenta ca insuficiență cardiacă refractară sau emboli sistemici mari. Pot apărea anevrisme micotice, cerebrită sau abcese cerebrale, infarcte septice în splină, însă manifestările cutanate și la nivelul țesuturilor moi, incluzând leziunile Janeway, nodulii Osler și ectima gangrenosum, sunt relativ rare.

Diagnosticul de endocardită cu *P. aeruginosa* se bazează pe: hemocultura pozitivă în absența unei surse extracardiace; semne de disfuncție valvulară sau existența de vegetații la ecocardiogramă; evidențierea leziunilor pulmonare septice la radiografia toracică (în cazul afectării părții drepte a cordului); demonstrarea existenței infecției valvelor cardiace în momentul intervenției chirurgicale.

Infecții ale sistemului nervos central Infecțiile sistemului nervos central produse de *P. aeruginosa* includ meningita și abcesul cerebral. Aceste infecții sunt produse prin: extinderea prin contiguitate de la o structură parameningeală, cum ar fi urechea, mastoida, sau sinusul paranazal; inocularea directă în spațiul subarahnoidian sau în creier prin traumatism cerebral, intervenție chirurgicală sau procedură diagnostică; sau diseminarea bacteriemică de la o localizare la distanță cum ar fi tractul urinar, plămânul sau valvele cardiace. Asemănător infecțiilor cu *P. aeruginosa* cu alte localizări anatomice, infecțiile sistemului nervos central sunt documentate aproape exclusiv la pacienții cu mecanisme de apărare imună locale sau sistemice compromise. Factorii predispozanți includ proceduri neurochirurgicale recente, traumatism cranian penetrant, puncție lombară sau rahianestezie, cancer la nivelul capului sau gâtului, infecție parameningeală și infecții cu *P. aeruginosa* cu localizare la distanță, care sunt asociate cu invazia în circulația sanguină.

Semnele clinice de meningită cu *P. aeruginosa*, asemănător altor forme de meningită bacteriană acută, includ febră, cefalee, redoarea cefei, confuzie și obnubilare. Debutul bolii poate fi acut sau chiar fulminant, în special la pacienții cu bacteriemie, cu o evoluție brusc nefavorabilă, șoc, comă și deces precoce. La pacienții fără bacteriemie, meningita sau abcesul cerebral cu *P. aeruginosa* poate avea un aspect mai insidios, cu puține simptome sistemice. Acest aspect este frecvent în special la infecțiile rezultate în urma unei intervenții neurochirurgicale recente, în cancerul regiunii capului și gâtului sau prin extinderea directă de la un focar parameningeal de infecție cronică. Ocazional, meningita cu *P. aeruginosa* îmbracă un aspect subacut sau recurent, care se crede că se datorează eliberării intermitente a bacteriilor de la nivelul infecțiilor localizate. Meningita cronică sau recurentă se poate datora unui defect anatomic al craniului asociat cu tumori ale sistemului nervos central, leziuni traumatice, proceduri neurochirurgicale, dispozitive interne sau pierderi de lichid cefalorahidian.

Infecții otice *P. aeruginosa* este întâlnit frecvent în conductul auditiv extern, în mod particular în condiții de umezeală și în prezența inflamației sau macerației (ca în „urechea înotătorilor“). Mai mult, acest organism este patogenul predominant asociat cu otita externă, un proces inflamator benign, care afectează în mod obișnuit conductul auditiv extern. Aceste condiții locale autolimitate asigură un mediu bun pentru creșterea *P. aeruginosa*, care, în schimb, pare să contribuie la procesele inflamatorii. Urechea este dureroasă, sau poate prezenta numai mâncărime, există o scurgere purulentă, iar durerea este accentuată prin tragerea pavilionului urechii. Conductul extern

apare edemațiat și este plin cu detritusuri care împiedică frecvent vizualizarea membranei timpanice.

Ocazional, *P. aeruginosa* penetrează epiteliul care tapetează planșeul conductului auditiv extern la joncțiunea dintre oase și cartilaje și invadează țesuturile moi subiacente. Procesul invaziv consecutiv, care implică țesuturile moi, cartilajul și osul cortical este în mod tipic lent, dar distructiv. Denumită *otită malignă externă*, această afecțiune apare predominant la bolnavii vârstnici cu diabet zaharat, dar ocazional a fost întâlnită și la sugari cu alte boli asociate și, rar, la pacienți vârstnici nediabetici. În mod teoretic, toate cazurile de otită malignă externă sunt cauzate de *P. aeruginosa*. De la urechea externă, infecția avansează în regiunea retromandibulară sau spațiul parotidian și intră în celulele mastoidei și osul temporal. Progresia osteomielitei la baza craniului duce frecvent și la implicarea nervilor cranieni VII, IX, X și XI. De asemenea, pot fi implicați și sinusul cavernos și vârful pietros contralateral. Urechea mijlocie rămâne în mod normal neafectată, iar meningita și abcesul cerebral sunt complicații relativ rare.

Simptomele obișnuite ale otitei maligne externe sunt otoreea și otalgia. Paralizia nervului facial tinde să apară rapid, pe când afectarea altor nervi cranieni apare mai târziu. Poate să existe o pierdere a auzului, pavilionul urechii este în mod tipic sensibil, iar trismusul indică implicarea temporomandibulară. Simptomele generale, cum ar fi febra și scăderea în greutate, sunt relativ neobișnuite. Examinarea fizică evidențiază aproape întotdeauna modificări ale conductului auditiv extern, incluzând edem, eritem, secreție purulentă, debridări și țesut de granulație în pereții canalului. Membrana timpanică deseori nu se poate vizualiza, iar uneori este perforată. Inflamația poate să implice pavilionul, precum și regiunea periauriculară, retromandibulară și mastoidiană. Afecțiunea bilaterală este rară, dar poate să apară.

În otita externă malignă, leucocitoza periferică este relativ rară, în timp ce viteza de sedimentare a hematiilor este de obicei mult crescută. În lichidul cefalorahidian se evidențiază uneori pleiocitoză și un nivel de proteine crescut. Tomografia computerizată (TC) sau tomografiile de mastoidă și os temporal evidențiază în mod tipic eroziuni osoase și formarea de os nou, în timp ce baza craniului prezintă densitate scăzută a țesutului, asociat cu arii de celulită. Rezonanța magnetică nucleară (RMN) poate să delimiteze implicarea țesutului moale cu o mai mare sensibilitate și acuratețe decât TC. În plus, scintigrafiile osoase cu tehnețiu 99m și galiu 67 sunt de asemenea frecvent pozitive. Culturile probelor din conductul auditiv extern și a celor chirurgicale sunt aproape întotdeauna pozitive pentru *P. aeruginosa*.

La copii și adulți *P. aeruginosa* este frecvent implicat în otitele medii cronice supurative. În majoritatea cazurilor este fie singura bacterie izolată, fie se află printre microorganismele izolate din urechea externă sau mijlocie, și se consideră că joacă un rol patogenic central.

Infecțiile oculare (vezi și capitolul 28) La om, *P. aeruginosa* produce keratită bacteriană sau ulcer cornean și endoftalmită. Keratita cu *P. aeruginosa* poate apărea chiar și în prezența unei leziuni minime a corneei, care întrerupe integritatea epiteliului superficial și permite accesul bacteriilor la stroma subiacentă. Ulcerul cornean poate complica utilizarea lentilelor de contact, în special a celor moi, cu utilizare îndelungată. Soluțiile lentilelor de contact sau chiar lentilele pot fi sursa de contaminare, microorganismul fiind probabil inoculat la nivelul unor leziuni corneene minime produse de lentile. Pacienții care au suferit arsuri severe, au fost supuși iradierii oculare sau traheostomiei, care au fost expuși mediului din unitățile de terapie intensivă și/sau care sunt în comă, sunt de asemenea susceptibili de a face ulcere corneene asociate infecției cu *P. aeruginosa*. Keratita produsă de *P. aeruginosa* debutează de obicei ca o ulcerație centrală mică, se extinde concentric cuprinzând porțiuni mari ale corneei, sclerei și stromei subiacente, și, în unele cazuri, progresează spre o perforație corneană posterioară.

Manifestările clinice ale keratitei cu *P. aeruginosa* includ un infiltrat stromal necrotic la locul leziunii epiteliale, care se extinde rapid; edem epitelial înconjurător; o reacție la nivelul camerei anterioare; și secreție mucopurulentă aderentă la suprafața ulcerului. Ulcerul cornean datorat infecției cu *P. aeruginosa* poate avansa rapid și cuprinde întreaga cornee în 2 zile sau mai puțin, sau poate evolua subacut în câteva zile. Simptomele sistemice se întâlnesc rar. Complicațiile includ perforație corneană, afectarea camerei anterioare și endoftalmită.

Endoftalmita cu *P. aeruginosa* poate complica leziunile penetrante ale ochiului, intervențiile chirurgicale intraoculare, diseminările hematogene din alte localizări ale infecției cu *P. aeruginosa,* sau perforația posterioară a ulcerelor corneene. Este în mod tipic o afecțiune rapid progresivă, care pune în pericol vederea și necesită intervenție terapeutică imediată. Manifestările clinice includ durere oculară, hiperemie conjunctivală, chemosis, edemul pleoapei, scăderea acuității vizuale, hipopion, uveită anterioară severă și semne de posibilă afectare vitroasă. În urma acestei infecții intraoculare poate apărea panoftalmia.

Infecții osoase și articulare Osteomielita vertebrală dată de *P. aeruginosa* este asociată cu infecții complicate ale tractului urinar, instrumentare sau intervenție chirurgicală pe tractul genito-urinar și abuz intravenos de droguri. Infecțiile vertebrale asociate cu o sursă din tractul urinar apar cel mai frecvent la bătrâni și de obicei afectează coloana vertebrală lombosacrată. Infecțiile asociate cu consumul de droguri apar în mod tipic la pacienții mai tineri și pot afecta coloana vertebrală cervicală sau lombosacrată. Osteomielita vertebrală cu *P. aeruginosa* este de obicei o boală indoloră. În consecință, durata simptomatologiei până la stabilirea diagnosticului poate fi de săptămâni sau chiar luni. În general, simptomele constau în dureri de spate și cervicale, în timp ce febra și simptomele sistemice sunt rare. Sunt tipice sensibilitatea locală și limitarea mișcării la nivelul segmentului afectat al coloanei vertebrale. Deficitele neurologice se întâlnesc la un număr mic de pacienți. Se poate observa leucocitoză, iar viteza de sedimentare a hematiilor este aproape întotdeauna marcat crescută, iar hemoculturile sunt uneori pozitive. Radiografiile arată scăderea densității osoase, îngustarea spațiilor intervertebrale, distrugerea platourilor vertebrale și ale vertebrelor, leziuni litice ale corpurilor vertebrale, scleroză și posibil formare de osteofite. Cele mai sensibile metode de evidențiere a leziunilor sunt TC și RMN. Scanările osoase cu tehnețiu și cu galiu oferă de obicei rezultate pozitive, iar mielogramele sunt relevante numai dacă țesutul de granulație proemină în spațiul epidural. Pentru stabilirea diagnosticului etiologic sunt necesare culturi din materialul obținut prin aspirație cu ac sau biopsie din segmentul afectat al coloanei vertebrale sub ghidare fluoroscopică, uneori fiind necesară biopsia deschisă.

Pioartroza sternoclaviculară produsă de *P. aeruginosa* este o altă complicație a consumului intravenos de droguri; în unele cazuri se asociază cu endocardita cu *P. aeruginosa*, însă de cele mai multe ori acestea nu coexistă. Afectarea este de obicei monoarticulară, articulația sternoclaviculară fiind mai frecvent implicată decât articulațiile sternocondrale. Simptomatologia acuzată de obicei este durerea localizată la nivelul peretelui toracic anterior; mișcarea umărului homolateral poate fi limitată datorită durerii, frecvent se asociază febră, iar simptomele durează în mod tipic câteva luni (deși unele cazuri prezintă o evoluție mai acută). Examenul fizic evidențiază sensibilitate locală, eritem și tumefiere a articulației afectate. Leucocitoza este frecvent întâlnită, iar viteza de sedimentare a hematiilor este aproape invariabil crescută. Pe radiografii se observă edem al țesuturilor moi, demineralizare osoasă, leziuni litice și reliefare periostală la nivelul capului

clavicular, al coastei sau sternului. Culturile efectuate din materialul obținut prin artrocenteză sau biopsie sinovială evidențiază *P. aeruginosa*.

Infecțiile cu *P. aeruginosa* ale simfizei pubiene se asociază cu intervențiile chirurgicale la nivelul pelvisului și cu consumul intravenos de droguri. Simfiza pubiană, asemănător altor articulații fibrocartilaginoase, prezintă o susceptibilitate deosebită față de infecțiile hematogene cu *P. aeruginosa*. Pacienții afectați acuză dureri la nivel inghinal, la nivelul șoldului, coapsei și/sau abdomenului inferior, care se accentuează la mers. Febra este variabilă, iar durata simptomatologiei până la stabilirea diagnosticului variază de la zile la luni. Ca și în alte infecții osoase sau articulare produse de *P. aeruginosa*, leucocitoza este variabilă, iar viteza de sedimentare a hematiilor este marcat crescută. Radiografiile arată neregularități ale conturului pubian, separarea simfizei pubiene și anomalii de tip osteomielitic la nivelul ramurilor pubiene, care pot fi extinse. Scanările osoase sunt de obicei pozitive. Pentru obținerea materialului de cultură este necesară biopsia sau aspirația cu ac. Obținerea unei culturi pozitive este deosebit de importantă pentru diferențierea infecțiilor cu *P. aeruginosa* și altor infecții piogene de osteită pubiană, care se crede că este o afecțiune neinfecțioasă ce complică intervențiile chirurgicale pelvice, nașterea sau traumatismele.

Osteocondrita piciorului produsă de *P. aeruginosa* apare în urma plăgilor punctiforme ale piciorului, în special la copii. Microorganismul infectează oasele și articulațiile mici ale piciorului, incluzând falangele proximale, metatarsienele, articulațiile metatarsofalangiene, oasele tarsului și calcaneul. *P. aeruginosa* manifestă predilecție pentru cartilaje. De obicei nu există simptomatologie sistemică. Simptomele durează în medie câteva săptămâni. Poate să existe celulită plantară la nivelul ariei afectate și durere la palparea profundă. Radiografiile și scanările osoase sunt în general pozitive. Prin aspirația de la nivelul articulației afectate se obține de obicei un material purulent, din care *P. aeruginosa* poate fi evidențiat prin colorație Gram și prin cultură.

P. aeruginosa este unul din cei mai frecvenți agenți cauzali într-o varietate de alte sindroame, mai puțin specifice, cuprinzând infecții nehematogene ale oaselor și articulațiilor, denumite generic *osteomielită cronică prin contiguitate*. Aceste infecții pot rezulta, de exemplu, în urma unor fracturi complexe, prin contaminarea asociată cu reducerea și fixarea deschisă a fracturilor închise, prin sternotomia efectuată în operațiile pe cord, în urma diseminării prin contiguitate de la ulcerații ischemice infectate datorate unor boli vasculare periferice sau diabetului zaharat și ca urmare a celulitei în general. Evoluția cronică, indolentă, și heterogenitatea acestor infecții explică manifestările clinice variate ale acestora și necesitatea asigurării unei îngrijiri complexe de lungă durată.

Infecțiile gastrointestinale S-a dovedit că infecțiile cu *P. aeruginosa* pot afecta orice porțiune a tractului gastrointestinal – de la orofaringe la rect. Bolile gastrointestinale produse de *P. aeruginosa* sunt mai frecvente la sugari și la adulții cu malignități hematologice și neutropenie. În plus, colonizarea asimptomatică a intestinului gros ca urmare a expunerii prelungite la mediul de spital și la acțiunea selectivă a antibioticelor poate reprezenta o sursă tăcută de germeni, care ulterior pătrund în circulația sanguină în timpul neutropeniei severe induse de chimioterapie sau de alte forme de imunosupresie.

La sugari și la pacienții neutropenici cu cancer, *P. aeruginosa* determină enterocolită necrozantă. Zonele cel mai frecvent afectate sunt ileonul distal, cecul și colonul. Leziunile patologice constau în ulcere necrotice și hemoragice care pornesc de la nivelul mucoasei intestinale și se extind la submucoasă. Poate fi evidențiată invazia vasculară a bacteriilor în submucoasă, în asociere cu bacteriemia, cu răspândirea locală la nivelul muscularei și seroasei și cu perforație ulterioară ducând la peritonită. Ocazional sunt semnalate ulcere necrotice la nivelul orofaringelui, esofagului, stomacului sau intestinului subțire proximal. Tiflita, o boală care apare cel mai frecvent la pacienții cu leucemie, presupune leziuni localizate ale cecului asociate cu necroză și gangrenă care uneori pot duce la perforație, peritonită bacteriană și moarte precoce; *P. aeruginosa* este agentul cel mai frecvent identificat în aceste afecțiuni. Acest microorganism se află, de asemenea, în rândul patogenilor cel mai frecvent izolați din abcesele rectale ale pacienților neutropenici cu cancer. Aceste leziuni, care se asociază cu puține semne și simptome, trebuie căutate cu atenție la pacienții susceptibili, deoarece pot da naștere unui sepsis cu risc letal dacă nu sunt drenate chirurgical.

P. aeruginosa a fost implicat în epidemii de diaree moderată până la severă la copii, într-o formă de febră enterică denumită uneori *febra Shanghai* și într-o boală asemănătoare holerei atribuită presupusei dar încă neidentificatei enterotoxine *Pseudomonas*.

Infecții ale tractului urinar *P. aeruginosa* este una din cele mai frecvente cauze ale infecțiilor de tract urinar complicate și nosocomiale. Aceste infecții pot apărea ca urmare a cateterizării, folosirii instrumentelor, intervenției chirurgicale sau obstrucției la nivelul tractului urinar; pot apărea ca urmare a unor focare persistente (de ex., prostată sau calculi) și pot fi cronice sau recurente. Tractul urinar poate fi o țintă pentru infecțiile hematogene la pacienții prezentând bacteriemie cu P. aeruginosa, însă cel mai frecvent reprezintă sursa de bacteriemie. Infecțiile cronice de tract urinar cu *P. aeruginosa* sunt relativ frecvente la pacienții cu catetere Foley à demeure, cu modificarea anatomiei tractului urinar secundară procedurilor de derivație și la cei cu paraplegie.

Aspectele clinice ale infecțiilor de tract urinar produse de *P. aeruginosa* nu diferă de obicei de cele ale altor infecții bacteriene. Totuși, infecțiile cu *P. aeruginosa* prezintă tendința la persistență, cronicizare, rezistență la tratamentul antibiotic și recurență. Formele mai neobișnuite de afectări ale tractului urinar specifice *P. aeruginosa* includ leziunile ulcerative ale bazinetului renal, ureterelor și vezicii, care determină detașarea membranei vezicale în urină și invazia bacteriană a vaselor sanguine renale, care este urmată de leziuni tip ectima în asociere cu sepsisul produs de *Pseudomonas*.

Infecții ale pielii și ale țesuturilor moi Așa cum s-a menționat anterior, bacteriemia cu *P. aeruginosa* poate fi asociată cu ectima gangrenosum. Aceste leziuni cutanate diseminate, care frecvent încep sub formă de mici vezicule, sunt caracterizate prin hemoragie, necroză, eritem înconjurător și semne histologice ale invaziei bacteriilor în vasele sanguine. *P. aeruginosa* poate fi cultivată aproape întotdeauna din aceste leziuni. Alte manifestări cutanate mai puțin frecvente ale sepsisului cu *P. aeruginosa* includ leziuni veziculare sau pustuloase, bule, noduli subcutanați, abcese profunde și celulită. Leziunile metastatice ale pielii sau membranelor mucoase complică sepsisul cu *Pseudomonas* și ocazional produc necroză masivă sau gangrenă la nivelul extremităților, perineului, feței sau orofaringelui.

Piodermita primară cu *P. aeruginosa* apare când se produc leziuni cutanate prin traumatisme, arsuri, dermatită sau ulcere asociate cu o boală vasculară periferică sau cu leziuni de decubit. La dezvoltarea piodermitei cu *P. aeruginosa* contribuie umezeala, așa cum există în regiunea perineală sau în zonele acoperite de scutec la sugari. Neutropenia este, de asemenea, un factor predispozant pentru această afecțiune. Aspectul clinic al piodermitei primare cu *P. aeruginosa*, care include frecvent hemoragie și necroză, este asemănător cu cel al leziunilor cutanate metastatice cu *P. aeruginosa*. Studiile histologice dovedesc invazia vasculară a bacteriilor în ambele afecțiuni. O trăsătură specifică rară a piodermitei cu *P. aeruginosa* este asocierea cu un exsudat albastru-verzui și un miros caracteristic de fructe.

Sepsisul cu *P. aeruginosa,* care complică arsurile întinse de gradul III, apare în urma colonizării zonei de arsură sau escară, invaziei germenilor în țesuturile situate sub escară și în dermul subiacent, invaziei vasculare și diseminării sistemice. Apariția și evoluția sepsisului în urma arsurilor contaminate cu *P. aeruginosa* sunt facilitate de leziunile asociate care întrerup continuitatea normală a pielii, de selecția antibioticelor și de defectele imunității asociate arsurii. Manifestările locale includ aspectul negru, maro închis sau violaceu al escarei, degenerarea țesutului de granulație subiacent, hemoragie și separarea prematură a escarei; edem, hemoragie și necroză la nivelul tegumentelor adiacente zonei de arsură; leziuni nodulare eritematoase la nivelul tegumentelor care nu au fost arse; formarea de neoescare negre sau maro. Manifestările sistemice includ febră sau hipotermie, confuzie sau obnubilare, oligurie, hipotensiune, ileus și uneori insuficiență respiratorie sau pneumonie. Diagnosticul de sepsis produs prin contaminarea arsurilor cu *P. aeruginosa* se bazează pe aceste manifestări clinice locale și sistemice, pe biopsia din zona de arsură care arată peste 10^5 unități formatoare de colonii de *P. aeruginosa* pe gram de țesut și pe semne histologice de invazie bacteriană în țesuturile care nu au fost arse, vasculită sau inflamație intensă la marginea arsurii.

P. aeruginosa determină un rash pruriginos difuz, maculopapular sau veziculo-pustular, în urma expunerii la germeni în bazine cu apă caldă contaminată, izvoare de apă minerală și piscine contaminate. Majoritatea cazurilor de dermatită cu *P. aeruginosa* apar în cadrul unei epidemii declanșate de o sursă comună. Au fost raportate cel puțin două epidemii nosocomiale cu sursă comună – una dintre ele având ca punct de plecare bazinul de fizioterapie. Rash-ul cutanat poate fi limitat la nivelul zonelor acoperite de costumul de baie sau poate fi mai difuz, menajând doar zona capului și gâtului. Simptomatologia asociată poate include amețeală, cefalee, durere otică, sensibilitate oculară, durere nazală, durere în gât, tumefierea sânilor sau crampe abdominale. Febra scăzută este neobișnuită. Boala este de obicei autolimitată și rash-ul dispare fără tratament specific, după încetarea expunerii. Totuși, una din epidemiile nosocomiale, afectând pacienții imunocompromiși, a dus la apariția foliculitei cu *P. aeruginosa*, care a evoluat spre o ectima gangrenosum completă.

Rx TRATAMENT

Majoritatea bolilor produse de *P. aeruginosa* sunt tratate cu unul sau mai multe antibiotice la care microorganismul infectant este sensibil. Fac excepție otita externă (nonmalignă) și dermatita asociată cu expunerea la apă contaminată. Aceste două tipuri de infecție sunt autolimitate și de obicei nu necesită tratament antimicrobian specific.

În general, alegerea antibioticelor cu activitate antipseudomonazică include aminoglicozidele (de ex., gentamicina, tobramicina, netilmicina, amikacina), anumite cefalosporine de generația a treia (de ex., ceftazidim, cefoperazona), anumite peniciline cu spectrul larg (de ex., ticarcilina, ticarcilină/clavulanat, piperacilina, piperacilină/tazobactam, mezlocilina, azlocilina), carbapeneme (de ex., imipenem, meropenem), monobactami (de ex., aztreonam) și fluorochinolone (de ex., ciprofloxacin, ofloxacin, enoxacin, lomefloxacin, norfloxacin). (Pentru informații de dozare și scheme terapeutice vezi capitolul 140.) Toți acești agenți, cu excepția enoxacinei, lomefloxacinei și norfloxacinei, sunt disponibili în forme pentru uz parenteral; ciprofloxacina și ofloxacina sunt disponibile atât în formă orală, cât și intravenoasă. Acest lucru trebuie reținut, deoarece diferite antibiotice aparținând anumitor clase au activitate antimicrobiană diferită împotriva *P. aeruginosa* sau au proprietăți farmacocinetice distincte, și astfel nu pot totdeauna să fie înlocuite între ele în tratamentul infecțiilor cu *P. aeruginosa*. De exemplu, ciprofloxacina demonstrează in vitro o activitate puțin mai mare împotriva multor tulpini de *P. aeruginosa* izolate clinic decât alte fluorochinolone. Invers, unele tulpini de *P. aeruginosa* cu plurirezistență la antibiotice dau dovadă de o rezistență încrucișată la antibioticele ce aparțin unor clase diferite. Alegerea inițială a agenților antimicrobieni trebuie făcută pe baza aspectelor locale ale sensibilității antimicrobiene, însă tratamentul antibiotic definitiv trebuie dictat de profilul sensibilității tulpinii izolate în cazul respectiv.

În infecțiile mai severe sau potențial letale produse de *P. aeruginosa* trebuie administrate simultan două antibiotice față de care tulpina infectantă este (sau este posibil să fie) sensibilă. Combinația unui aminoglicozid cu un antibiotic β-lactamic este de obicei oportună. Scopurile terapiei combinate sunt reprezentate de obținerea unui efect bactericid aditiv sau sinergic, exploatarea potențării farmacologice, compensarea limitelor farmacologice ale fiecărui agent și prevenirea apariției rezistenței la antibiotice. Antibioticele trebuie administrate în dozele maxime, în limita siguranței, în special în infecțiile acute sau fulminante. De asemenea, atunci când localizările infecției sunt relativ inaccesibile (de ex., sistemul nervos central sau inima), sunt necesare doze maxime sau chiar supramaximale de antibiotice pentru obținerea concentrațiilor terapeutice în țesuturile infectate. În infecțiile cu *P. aeruginosa* relativ indolente, autolimitante și adesea cronice (de ex., unele cazuri de osteomielită cronică de vecinătate sau de otită malignă externă) poate fi folosit un singur antibiotic; o fluorochinolonă orală, cum ar fi ciprofloxacin sau ofloxacin, poate fi adecvată acestor situații, deși un asemenea tratament oral trebuie să fie prelungit dacă se intenționează eradicarea infecției. În plus, unele infecții ale tractului urinar produse de *P. aeruginosa*, ce se limitează la tractul urinar inferior, pot fi tratate scurt timp cu un singur antibiotic activ împotriva *P. aeruginosa*.

Durata adecvată a tratamentului antibiotic pentru boala produsă de *P. aeruginosa* depinde de tipul, localizarea și severitatea infecției. Mai precis, schemele de tratament definite prospectiv sunt uneori problematice; poate fi mai potrivit să se adapteze durata tratamentului la circumstanțele specifice cazului, inclusiv răspunsul inițial la tratament. În general, infecțiile cronice asociate cu leziuni tisulare extinse, lezarea anatomiei normale, material străin sau protetic, sau accesibilitatea suboptimală a antibioticelor necesită un tratament care poate dura săptămâni sau chiar luni. Multe infecții acute pot fi tratate agresiv, însă pe o perioadă mai scurtă de timp.

O problemă deosebită o ridică infecțiile de tract respirator inferior la pacienții cu fibroză chistică, deoarece reprezintă afecțiuni cronice cu durată îndelungată, complicate de exacerbări acute și au o evoluție nefavorabilă. Tratamentul antibiotic pentru exacerbările acute duce la o ameliorare clinică evidentă. Administrarea periodică a unui tratament antimicrobian mai agresiv poate limita progresiunea bolii. În tratamentul acestei boli este importantă efectuarea frecventă a toaletei pulmonare, iar lavajul bronșic periodic s-a dovedit a avea un efect bun în diminuarea simptomelor asociate formării dopurilor de mucus. În unele cazuri s-au obținut rezultate bune prin administrarea antibioticelor prin aerosoli. În sfârșit, transplantul de plămân poate fi efectuat cu bune rezultate la pacienți cu fibroză chistică selecționați, cu infecții severe progresive ale tractului respirator inferior produse de *P. aeruginosa*.

Abordarea optimă a infecțiilor cu *P. aeruginosa* necesită frecvent tratament chirurgical alături de terapia antimicrobiană. Prezența țesutului necrotic sau a materialului străin sau protetic necesită debridare chirurgicală (de ex., în otita externă malignă și în unele cazuri de osteomielită cronică sau osteocondrită); puroiul localizat necesită drenaj (de ex., în pioartroza sternoclaviculară, abces cerebral și endoftalmită); endocardita

cordului stâng este o indicație pentru înlocuirea timpurie a valvei; perforarea intestinului necesită laparatomie și rezecție intestinală (de ex., în enterocolita necrozantă); iar obstrucția de tract urinar poate necesita intervenție chirurgicală adecvată.

PROGNOSTIC Toate infecțiile cauzate de *P. aeruginosa* sunt tratabile și – cu excepția posibilă a infecțiilor pulmonare la pacienții cu fibroză chistică – potențial curabile. Totuși, heterogenitatea acestor infecții este răspunzătoare pentru diferențele majore existente în ceea ce privește prognosticul pe termen scurt și pe termen lung. De o parte a spectrului sunt situate infecțiile acute fulminante, cum ar fi pneumonia bacteriemică, septicemia, sepsisul asociat arsurilor și meningita, care sunt asociate cu o mortalitate extrem de mare, în ciuda tratamentului adecvat. De cealaltă parte a spectrului sunt situate infecțiile cronice, cu evoluție puțin zgomotoasă, incluzând anumite cazuri de osteomielită cronică prin contiguitate, otită externă malignă și infecții de tract respirator inferior la pacienții cu fibroză chistică. Deși acestea din urmă nu au risc letal iminent, sunt adesea greu de eradicat și (așa cum este cazul bolii pulmonare din fibroza chistică) pot avea un sfârșit fatal într-o perioadă mai îndelungată.

INFECȚII PRODUSE DE ALTE SPECII DE *PSEUDOMONAS* SAU DE BACTERII ÎNRUDITE

Burkholderia cepacia (anterior denumită *P. cepacia*), asemănător *P. aeruginosa*, este în primul rând un patogen oportunist implicat în infecții endemice și ocazional în izbucniri nosocomiale. Epidemiile din spital sunt cel mai frecvent asociate cu rezervoarele de lichide sau suprafețele umede din mediu. În aceste circumstanțe, microorganismul poate coloniza diferite părți ale corpului, cu dezvoltarea ulterioară a bolii invazive. Deseori este dificil de făcut distincția între colonizare și infecția adevărată, pentru aceasta fiind necesare prezența semnelor clinice de infecție, precum și a culturilor pozitive. *B. cepacia* poate produce pneumonie, infecții de tract urinar, meningită, peritonită, infectarea plăgilor chirurgicale și a arsurilor, bacteriemie și endocardita legată de consumul intravenos de droguri. În plus, *B. cepacia* a fost implicat, singur sau în asociere cu *P. aeruginosa*, în infecțiile cronice de tract respirator inferior la pacienții cu fibroză chistică. La unii din acești pacienți, apariția *B. cepacia* a fost asociată cu pneumonie fulminantă necrozantă, bacteriemie și evoluție rapid nefavorabilă.

Tratamentul infecțiilor cu *B. cepacia* este dificil, deoarece microorganismul este rezistent la aminoglicozide și la mulți agenți β-lactamici. Deși trimetoprim-sulfametoxazolul și cloramfenicolul au fost utilizate cu succes în tratamentul infecțiilor cu *B. cepacia*, a fost raportată rezistența față de acești doi agenți antimicrobieni. Cefalosporinele de generația a treia și fluorochinolonele au o activitate variabilă asupra *B. cepacia*. Totuși, ciprofloxacina și ampicilina-sulbactam pot fi considerați agenți de alternativă în tratamentul infecțiilor cu tulpini sensibile. Deși s-a demonstrat sinergia anumitor combinații de antibiotice in vitro, cum ar fi ciprofloxacin, imipenem și rifampicina, eficacitatea clinică a acestor combinații nu este încă documentată pe deplin.

Stenotrophomonas maltophilia (denumită anterior *X. maltophilia)* este un patogen oportunist, liber, ubicuitar, care colonizează și ocazional infectează pacienții spitalizați, în special în unitățile de terapie intensivă. Acest microorganism a fost asociat cu pneumonie, infecții de tract urinar, infectarea rănilor, peritonită, colangită, meningită, bacteriemie și endocardită. *S. maltophilia*, ca și alte specii de *Pseudomonas*, a fost implicat în pseudoinfecții, în special pseudobacteriemia asociată cu contaminarea flacoanelor de sânge. Este de aceea esențial să se evalueze semnele și simptomele clinice pentru deosebirea contaminării exogene sau a simplei colonizări de infecția adevărată. Infecția de tract urinar este de obicei asociată cu utilizarea cronică a cateterelor urinare sau cu manevre instrumentale pe tractul urinar; sepsisul legat de linia venoasă complică tratamentul intravenos; peritonita apare la pacienții cu dializă peritoneală cronică ambulatorie; endocardita pe valve native a fost descrisă la consumatorii de droguri intravenoase; a fost descrisă de asemenea endocardita pe valve protezate. Pneumonia acută cu *S. maltophilia* este semnalată din ce în ce mai frecvent la pacienții debilitați din unitățile de terapie intensivă; este o boală potențial severă și se asociază frecvent cu bacteriemie.

Rezistența la antibiotice a *S. maltophilia*, bazată atât pe permeabilitatea scăzută a membranei externe cât și pe producerea de β-lactamaze, este răspunzătoare cel puțin în parte pentru apariția acestui microorganism ca un patogen nosocomial sub presiunea selectivă a tratamentului antibiotic. În tratamentul infecțiilor cu tulpini rezistente la droguri, trimetoprim-sulfametoxazolul este adesea util. Agenții de alternativă includ ticarcilin-clavulanat, ciprofloxacin și minociclina sau doxiciclina. În anumite cazuri, cefalosporinele de generația a treia, cefoperazona și ceftazidimul pot fi active împotriva *S. maltophilia*, însă trebuie testată sensibilitatea in vitro pentru fiecare caz. Aminoglicozidele și imipenemul sunt de obicei inactive.

Pseudomonas fluorescens produce ocazional îmbolnăviri la om; este implicat în mod special în infecțiile legate de administrarea produselor de sânge contaminate (conservate) și în alte pseudoinfecții. Alte specii de *Pseudomonas,* care sunt asociate doar rareori cu infecțiile umane includ *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas stutzeri*, *Pseudomonas pseudoalcaligenes*, și (toate speciile denumite anterior *Pseudomonas*) *Burkholderia pickettii*, *Comamonas acidovorans*, *Comamonas testosteroni*, *Brevundimonas diminuta* și *Brevundimonas vesicularis*.

MELIOIDOZA Infecțiile cauzate de *B. pseudomallei* constituie un spectru larg de procese patologice acute și cronice, locale și sistemice, clinice și subclinice, colectiv denumite *melioidoză*. *B. pseudomallei* și infecțiile pe care le determină se întâlnesc în special la tropice și sunt endemice în sud-estul Asiei și în zonele înconjurătoare. *B. pseudomallei* este un bacil gram-negativ, aerob, mobil, mic, independent, care aparține grupului II omolog ARNr din specia *Pseudomonas* și din speciile înrudite. Microorganismul este un saprofit care în mod normal populează solul, bălțile, culturile de orez și produsele provenite din zonele endemice. Ocazional este patogen pentru animale. Oamenii contractează boala prin contaminarea cu sol a leziunilor tegumentare, prin ingestie, instilare nazală sau inhalarea microorganismului. Transmiterea de la persoană la persoană este aparent rară.

Infecțiile acute afectează cel mai frecvent plămânii, deși uneori leziunile apar în alte organe. Leziunile pulmonare au tendința de a fi mult mai extinse iar diseminarea la alte organe tinde să fie mult mai răspândită în melioidoza subacută. Abcesele acute prezintă necroză, infiltrat cu leucocite polimorfonucleare și hemoragie adiacentă; în ariile de necroză se observă histiocite multinucleate. Spre deosebire de acestea, leziunile subacute sunt caracterizate prin necroză de cazeificare, cu infiltrat monocitar și plasmocitar.

Melioidoza se prezintă în forme diferite. Ratele mari de seropozitivitate din zonele endemice, cum ar fi Vietnam, Tailanda și Malaezia, sugerează că multe infecții sunt clinic inaparente. Infecția pulmonară asimptomatică poate fi diagnosticată ocazional doar printr-o radiografie toracică de rutină. Infecțiile cutanate acute, localizate, supurative, asociate cu limfangită nodulară și limfadenită regională, rezultă prin inoculare directă la nivelul unor leziuni cutanate minore. Infecțiile pulmonare acute pot avea originea la nivelul tractului respirator sau pot rezulta prin diseminare hematogenă, severitatea lor variind de la bronșită ușoară până la pneumonie necrozantă extensivă. Debutul poate fi brusc sau gradat. Febra, tusea productivă și tahipneea marcată

se întâlnesc frecvent. Radiografia toracică arată în mod tipic condensare în lobul superior sau cavități cu pereții subțiri. Afectarea progresivă a lobului superior mimează tuberculoza.

Infecțiile supurative acute sau boala pulmonară pot da naștere diseminării hematogene și formei septicemice acute de melioidoză. Această progresie este mai probabilă la pacienții debilitați cronic, cum sunt cei cu diabet zaharat sau alcoolici. Îndeosebi pacienții cu infecții pulmonare pot prezenta tahipnee severă, confuzie, cefalee, faringită, diaree și leziuni pustuloase la nivelul capului, trunchiului și extremităților. Tegumentele pot fi roșii sau cianotice; pot fi prezente semne de meningită sau de artrită; ficatul și splina pot fi mărite; iar durerea musculară poate fi pronunțată. Radiografiile toracice arată opacități nodulare difuze, care se pot extinde și pot conflua, iar în final pot forma cavități. Forma septicemică acută de melioidoză are de obicei o evoluție rapid nefavorabilă, ducând la moarte prematură în cazul în care nu se intervine cu tratament precoce și agresiv.

Melioidoza supurativă cronică este caracterizată prin abcese acute sau cronice la nivel cutanat sau în diferite organe. Boala recidivantă, luând naștere din locuri inactive ale infecției și probabil declanșată de boli intercurente sau alte condiții, poate apărea în orice formă, acută sau cronică.

Diagnosticul de melioidoză trebuie avut în vedere când un pacient febril, care vine dintr-o zonă endemică, se prezintă cu o boală acută a tractului respirator inferior asociată cu tahipnee, prezintă leziuni subcutanate sau cutanate neobișnuite sau are o radiografie toracică sugerând tuberculoza în absența bacililor tuberculoși din spută. Diagnosticul etiologic poate fi pus prin demonstrarea microscopică a existenței bacililor gram-negativi, mici, colorați neregulat în exsudat; prin colorația bipolară caracteristică („ac de siguranță“) a microorganismului, cu albastru de metilen; și prin o cultură pozitivă pentru *B. pseudomallei* și/sau o creștere de patru ori sau mai mult în titrul anticorpilor serici.

℞ TRATAMENT

Tratamentul melioidozei constă în administrarea de antibiotice, în asociere cu drenajul chirurgical adecvat al abceselor și tratamentul suportiv susținut pentru pacienții cu forme septicemice de boală. Recomandările pentru tratamentul antibiotic sunt oarecum imprecise. Infecțiile subclinice sau doar seropozitivitatea nu necesită de obicei tratament specific. Pentru boala clinică, agentul de elecție poate fi ceftazidimul, iar alternativele posibile sunt trimetoprim-sulfametoxazol, cefotaxim, imipenem și amoxicilină/clavulanat. În formele severe de melioidoză se indică o combinație de tipul ceftazidim plus trimetoprim-sulfametoxazol. Totuși, existența multor tulpini de *B. pseudomallei* cu rezistență la trimetoprim-sulfametoxazol, în special în sud-estul Asiei, face necesară alegerea altor antibiotice. Infecțiile septicemice acute trebuie probabil tratate cu combinații de mai mulți agenți cu administrare parenterală. Pacienții cu infecții pulmonare acute trebuie să primească antibiotice timp de 60 până la 150 zile, în timp ce pentru boala cronică asociată cu culturi din spută persistent pozitive este necesar un tratament mai îndelungat. Boala supurativă extrapulmonară este tratată în mod adecvat timp de 6 luni până la 1 an. Când terapia inițială pentru o infecție acută se face cu o cefalosporină de generația a treia cum este ceftazidimul, după 30 de zile se poate face adesea trecerea la un antimicrobian oral, cum ar fi trimetoprim-sulfametoxazol sau amoxicilină-clavulanat.

Majoritatea cazurilor de melioidoză se vindecă dacă sunt tratate corespunzător. Totuși, infecțiile septicemice sunt încă asociate cu o mortalitate crescută în ciuda tratamentului optim, și toate formele de melioidoză pot prezenta recurențe precoce sau foarte târziu.

MORVA Morva este în primul rând o boală sistemică a cabalinelor produsă de *B. mallei*, care se asociază cu afectare pulmonară, leziuni ulcerative subcutanate și limfangită. Larg răspândită în trecut, morva încă apare în Africa, Asia și America de Sud, însă nu mai apare în Statele Unite și în vestul Europei. Infecția poate fi transmisă la om în urma contactului strâns cu cai, catâri sau măgari, probabil prin inoculare cutanată sau expunere nazală la secrețiile contaminate. La oameni, morva prezintă următoarele forme: infecție supurativă localizată acută, infecție pulmonară acută, infecție septicemică acută și infecție supurativă cronică. Inocularea *B. mallei* la nivel cutanat produce de obicei un nodul cu o zonă de limfangită. Febra, starea de indispoziție și prostrația sunt frecvent întâlnite. Infecția membranelor mucoase este urmată de producerea unor secreții mucopurulente la nivelul ochilor, nasului sau buzelor, cu dezvoltarea ulterioară a ulcerelor granulomatoase. Infecția pulmonară, secundară inhalării microorganismului, este însoțită de semne locale și sistemice tipice și simptome de pneumonie. Pot apărea limfadenopatie și splenomegalie. Radiografia toracică arată opacități circumscrise, sugerând formarea precoce a abceselor; de asemenea, pot fi evidente aspecte de bronhopneumonie sau de condensare lobară. Infecția supurativă cronică se prezintă sub formă de abcese subcutanate și intramusculare multiple, afectând în special extremitățile; la unii pacienți se pot evidenția leziuni viscerale. Forma septicemică acută de morvă se poate asocia cu erupție papuloasă sau pustuloasă difuză, simptome sistemice severe și moarte precoce.

Diagnosticul de morvă poate fi sugerat de contextul clinic (inclusiv un istoric de contact strâns cu cabaline) și confirmat prin cultura agentului cauzal din materialul clinic și prin demonstrarea seroconversiei specifice pentru *B. mallei*.

℞ TRATAMENT

Nu a fost stabilit încă un tratament antibiotic optim pentru morvă. Sulfadiazinele s-au dovedit eficiente atât la animale cât și la oameni. Totuși, s-a sugerat că tratamentul rațional constă în aceleași antibiotice recomandate în tratamentul melioidozei, cu agentul specific ales pe baza testelor de sensibilitate in vitro. Antibioticele se administrează timp de cel puțin 30 de zile pentru infecțiile necomplicate, și pe o perioadă mai mare în cazurile complicate. Abcesele pot necesita drenaj chirurgical, iar în formele septicemice acute de boală sunt necesare măsuri suportive adecvate.

BIBLIOGRAFIE

INFECȚII CU *P. AERUGINOSA*

Baltch AL, Smith RP (eds): *Pseudomonas aeruginosa Infections and Treatment*. New York, Marcel Dekker, 1994

Barker LF: The clinical symptoms, bacteriologic findings and postmortem appearances in cases of infection of human beings with the *Bacillus pyocyaneus*. JAMA 29:213, 1897

Bodey GP et al: *Pseudomonas* bacteremia: Retrospective analysis of 410 episodes. Arch Intern Med 145:1621, 1985

Fick RB (ed): *Pseudomonas aeruginosa: The Opportunist, Pathogenesis and Disease*. Boca Raton, CRC, 1992

Korvick JA, Yu VL: Antimicrobial agent therapy for *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 35:2167, 1991

Morrison AF, Wenzel RP: Epidemiology of infections due to *Pseudomonas aeruginosa*. Rev Infect Dis 6(Suppl):S267, 1984

Pollack M: The virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. Rev Infect Dis 6(Suppl):S617, 1984

Pollack M: *Pseudomonas aeruginosa*, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 1980-2003

INFECȚII DATORATE ORGANISMELOR ÎNRUDITE

Elting LS, Bodey GP: Septicemia due to *Xanthomonas* species and non-*aeruginosa Pseudomonas*species: Increasing incidence of catheter-related infections. Medicine 69:296, 1990

Goldmann DA, Klinger JD: *Pseudomonas cepacia:* Biology, mechanisms of virulence, epidemiology. J Pediatr 108:806, 1986

Murray AR et al: Blood transfusion-associated *Pseudomonas fluorescens* septicemia: Is this an increasing problem? J Hosp Infect 9:243, 1987

POLLACK M: *Pseudomonas,* in *Infectious Diseases,* SL Gorbach et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1992, pp 1502-1513

TOMASHEFSKI JF et al: *Pseudomonas cepacia*-associated pneumonia in cystic fibrosis. Arch Pathol Lab Med 112:166, 1988

MELIOIDOZA

LEELARASAMEE A, BOVORNKITTI S: Melioidosis: Review and update. Rev Infect Dis 11:413, 1989

SANFORD JP: *Pseudomonas* species (including melioidosis and glanders), in *Principles and Practice of Infectious Diseases,* 4th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 2003-2009

158 *Gerald T. Keusch*

SALMONELOZE

Reprezentantul principal al genului *Salmonella*, *S. choleraesuis*, greșit descris de Theobold Smith în 1894 drept cauză de boală virală ce produce holera la porcine, a fost denumit astfel în onoarea dr. Daniel Salmon, superiorul lui Smith. Genul este vast și divers. Există mai mult de 2300 microorganisme distincte, unele putând produce infecții la om, incluzând febra tifoidă (cunoscută și sub numele de febră enterică), infecții sistemice focale, septicemie și (foarte frecvent) diaree, ce variază de la forme acute de diaree apoasă la diaree cu sânge sau dizenterie. Salmonelele sunt antreprenori ecologici și se găsesc într-o multitudine de habitaturi; această adaptabilitate caracteristică este legată de plasticitatea lor genetică, care explică ubicuitatea microorganismelor în natură și multiplele căi prin care pot ajunge la noi gazde umane potențiale.

ETIOLOGIE Salmonelele sunt bacili gram-negativi din familia Enterobacteriaceelor, care sunt aproape totdeauna mobili, datorită unor multipli flageli peritrichii, și neîncapsulați, cu două excepții (*S. typhi* și *S. paratyphi,* care exprimă polizaharidele capsulare Vi). Salmonelele sunt facultativ anaerobe și în mod obișnuit nu fermentează lactoza; aceste proprietăți stau la baza identificării lor în laboratorul microbiologic prin screening inițial. Taxonomia, de obicei un domeniu stabil și fix mai puțin cunoscut, a fost în ultimii ani într-o continuă schimbare pentru *Salmonella* în ceea ce privește clasificarea speciilor cunoscute în cadrul genului, care s-a extins de la o singură entitate la câteva mii de microorganisme. Clasificarea actuală, bazată pe înrudirea ADN-urilor, recunoaște doar două specii, *S. enterica* și *S. bongori*, ultimul nefiind patogen pentru om (tabelul 158-1). S-a ales denumirea de *S. enterica* din dorința de a evita confuzia cu prototipul de microorganism descris de Smith ca *S. choleraesuis* și datorită faptului că nici un organism descoperit anterior nu a fost denumit *enterica*. *S. enterica* cuprinde șase subspecii, fiecare din ele incluzând mai mulți membri (serotipuri). Majoritatea salmonelelor patogene pentru om aparțin subspeciei *enterica*.

Numărul imens de salmonele diferențiate prin metode serologice reflectă abilitatea microorganismelor de a crea gene flagelare mozaicate, prin posibilități multiple de recombinare și transfer pe orizontală, mutații punctiforme și duplicare și modificare a lungimii genei, care împreună reprezintă un răspuns adaptativ față de sistemul imun de apărare al gazdei. De când membrii subspeciilor sunt diferențiați prin markeri serologici [antigene somatice O (polizaharidice) și antigene flagelare H (proteine)], salmonelele individuale sunt considerate propriu-zis *serovariante* (serotipuri). Astfel, *S. typhi* trebuie numită *S. enterica* subspecia *enterica*, serovarianta typhi, în timp ce *S. typhimurium* va fi numită *S. enterica* subspecia *enterica* serovarianta typhimurium. Deoarece majoritatea serovariantelor au fost denumite după locul în care au fost descoperite (de ex., Heidelberg sau Newport), denumirile grupului *Salmonella* par mai mult geografice decât microbiologice. Cu toate acestea, clinicienii continuă să folosescă denumiri prescurtate convenabile, cum ar fi *S. heidelberg* sau *S. newport,* când fac referiri la aceste microorganisme. De aceea, în acest capitol se va folosi sistemul prescurtat.

Un alt sistem de clasificare istoric, folosit în mod curent pentru grupul salmonelelor se bazează pe reprezentanții majori ai antigenelor somatice de fază 1 (aproximativ 60) exprimate de către microorganisme. Aceste *serogrupuri* sunt notate cu litere (A, B, C etc.). Majoritatea salmonelelor patogene pentru om aparțin grupurilor de la A la D (tabel 158-1); într-adevăr, denumirea serogrupului este în mod obișnuit prima piesă a informației specifice despre un microorganism dată de laboratorul de microbiologie clinică. Deoarece doar puține serovariante sunt resposabile pentru majoritatea cazurilor de boală la om (vezi mai jos), serogruparea oferă un indiciu inițial util pentru identificarea exactă a microorganismului implicat și, de asemenea, furnizează diagnosticul de utilitate clinică, prognosticul și informații despre tratament.

Unele salmonele au un grad mare de adaptare la gazdele umane sau alte animale. Tulpinile adaptate la animale în general nu produc boală la om, în timp ce tulpinile adaptate la oameni produc adesea febra tifoidă. Restul salmonelelor nu sunt microorganisme cu adaptare față de o gazdă, astfel încât pot afecta atât oamenii cât și animalele. Aceste microorganisme determină cel mai frecvent diareea cu *Salmonella*.

Tabelul 158-1

Taxonomia genului *Salmonella*, cu serogrupurile și serovariantele reprezentative

Specia	Subspecia	Serogrupul	Serovariante obișnuite
S. enterica	(I) *enterica*	A	paratyphi A
		B	typhimurium, agona, derby, heidelberg, paratyphi B
		C	choleraesuis, infantis, virchow
		D	dublin, enteritidis, typhi
		E	anatum
	(II) *salamae*		
	(IIIa) *arizonae*		
	(III b) *diarizonae*		
	(IV) *houtenae*		
	(VI) *indica*		
*S. bongori**	–		

* Pe vremuri subspecia V a *S. enterica*.

FEBRA TIFOIDĂ

Febra tifoidă este o infecție sistemică acută febrilă distinctă a fagocitelor mononucleare și necesită o prezentare separată. Deoarece poate fi produsă de mai multe *specii* (*S. typhi*, *S. paratyphi A* și *S. paratyphi B* și ocazional *S. typhimurium*), mulți clinicieni preferă termenul de *febră enterică*. Totuși, deoarece la bază nu este o boală enterică, termenul este inadecvat. Denumirea de *febră tifoidă* este în continuare cel mai bun termen, deoarece este înțeles de aproape toți clinicienii ca desemnând un sindrom particular, care este de fapt produs în primul rând de *S. typhi*.

EPIDEMIOLOGIE Deoarece febra tifoidă clinică se datorează aproape întotdeauna unei *Salmonelle* adaptate la gazda umană, majoritatea cazurilor pot fi legate de un purtător uman. Cea mai obișnuită sursă poate fi apa, dar și alimentele contaminate de un purtător uman. Purtătorii cronici sunt în general peste vârsta de 50 ani, mai frecvent femei și de multe ori au calculi biliari. *S. typhi* se localizează în lichidul biliar, uneori chiar în interiorul calculilor, și ajunge intermitent în

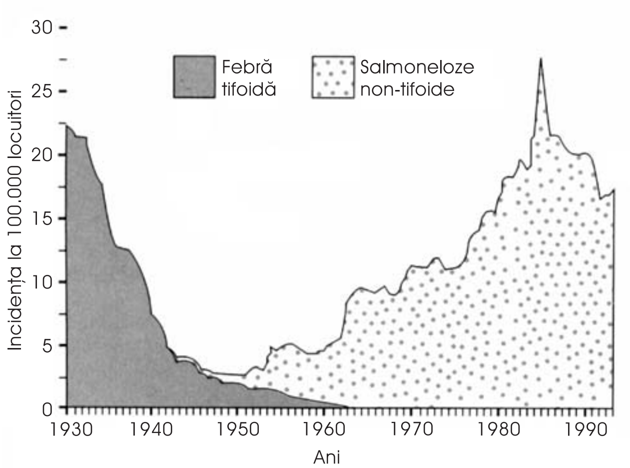


FIGURA 158-1 Incidența febrei tifoide și a salmonelozelor netifoide în Statele Unite în 1930-1994. (*Prin amabilitatea lui Robert V. Tauxe, M.D., Centrele de Profilaxie și Control ale Bolilor, Atlanta*)

lumenul intestinal, fiind apoi excretat prin materiile fecale, contaminând astfel apa sau alimentele.

În Statele Unite, o dată cu îmbunătățirea igienei mediului, incidența febrei tifoide a scăzut gradat. Între anii 1930-1950, incidența febrei tifoide – inițial în jur de 22 cazuri la 100 000 locuitori – a scăzut cu 90% (figura 158-1). Între 1985-1994, în Statele Unite au fost identificate în medie doar 508 cazuri pe an, determinate de mai puțin de 1% din toate salmonelele cunoscute. În Statele Unite, din acest număr mic de cazuri cele mai multe sunt date de *S. paratyphi*, din care două treimi de *S. paratyphi B*. Majoritatea infecțiilor cu *S. typhi* sunt fie boli active, fie purtători convalescenți, mai degrabă decât purtători cronici asimptomatici. În Statele Unite acest model este concordant cu scăderea infecțiilor dobândite în țară. Majoritatea cazurilor active sunt în prezent dobândite în timpul călătoriilor peste graniță și implică copii, adolescenți și adulți tineri, în timp ce starea de purtător cronic se întâlnește adesea în decada a șaptea de viață. În New-York, proporția cazurilor de febră tifoidă la cei care au călătorit peste graniță a crescut de la două treimi la patru cincimi în perioada 1980-1990, și majoritatea acestor cazuri au apărut după călătorii în Asia de Sud și Sud-Est. Mexicul rămâne sursa principală de febră tifoidă pentru locuitorii Statelor Unite, în special pentru cei care locuiesc în statele americane de la granița cu Mexicul și pentru studenții ce călătoresc în Mexic; deoarece numărul celor care vizitează Mexicul este foarte mare, această problemă apare frecvent, chiar dacă rata îmbolnăvirilor de febră tifoidă este relativ mică în Mexic. Pe plan mondial se cunosc câteva zone fierbinți pentru febra tifoidă, care includ Peru, Alexandria (Egipt), Jakarta (Indonezia), India, Pakistan și Nepal. În Santiago (Chile), rata endemică a febrei tifoide, anterior crescută, a scăzut drastic în prezent prin îmbunătățirea calității vieții și a infrastructurilor sanitare.

În Statele Unite transmiterea febrei tifoide se face de obicei fie prin contact cu purtătorii, fie dintr-o sursă alimentară comună ce poate produce epidemii mari (în populație) sau mici (familiale) și care sunt adesea asociate cu emigranți din țările endemice care sunt angajați în industria alimentară sau ca servitori. De asemenea, un risc continuu pentru febra tifoidă îl are personalul din laboratoarele de bacteriologie. Numărul de pacienți din Statele Unite este cert subestimat, un număr mare de pacienți nefiind detectați, deoarece nu s-au efectuat culturi adecvate sau pacienții au luat deja antibiotice înainte de obținerea probelor pentru culturi.

În regiunile endemice pentru *S. typhi*, rata cazurilor de febră tifoidă clinică este de aproximativ 25 de ori mai mare

Tabelul 158-2

Răspunsul voluntarilor la infecția experimentală cu *S. typhi*

Inocul	Rata de atac	Perioada medie de incubație (zile)
10^3	0/13 (0)	–
10^5	77/200 (38,5)	9,3
10^7	13/27 (48,1)	7,4
10^8-10^9	24/25 (96,0)	4,7

la pacienții pozitivi pentru virusul imunodeficienței umane (HIV) decât la cei HIV negativi în grupul de vârstă cuprins între 15 și 35 ani, și de peste 60 ori mai mare decât în populația generală. Pacienții HIV pozitivi asimptomatici au o prezentare clinică tipică și răspund la tratament; pacienții cu SIDA se pot prezenta cu diaree fulminantă și/sau colită, iar recăderile sunt mult mai des întâlnite. Această sensibilitate crescută, care are semnificație practică mică pentru pacienții cu SIDA în țările în care febra tifoidă este rară, poate deveni o problemă pentru cei care călătoresc în țările cu endemie crescută.

PATOGENEZĂ Infecția este inițiată de ingestia orală a microorganismului, care trebuie să depășească bariera gastrică acidă pentru a provoca boala. În timp ce experiențele pe voluntari au sugerat că sunt necesare 10^5 microorganisme pentru a iniția infecția, tamponarea sucului gastric cu alimente scade necesarul inoculului într-o expunere naturală, și doza infectantă actuală este probabil mult mai mică de 10^5 microorganisme. Analiza studiilor multiple ale infecției experimentale cu *S. typhi* la adulți tineri, sănătoși, la care în general s-a folosit o singură tulpină de laborator (Quailes) pentru a provoca boala, a sugerat că nu există o legătură semnificativă între doză și severitatea bolii, deși există o relație direct proporțională între doză și rata de atac, și o relație invers proporțională între doză și durata de incubație (tabel 158-2). Severitatea este determinată atât de proprietățile gazdei, cât și de cele ale microorganismului (cum se discută mai jos).

Salmonella manifestă un răspuns genetic adaptativ de toleranță la acid: expunerea la acid duce la sinteza a cel puțin 40 de proteine, din care unele pot avea rol în patogeneză. Bacteriile ocolesc cu succes „moartea acidă“ de la nivelul stomacului și trec spre ileonul terminal și colon, unde penetrează bariera mucoasă. Majoritatea informațiilor recente despre patogeneza salmonelelor provin din studii combinate de culturi celulare și infecții experimentale cu *S. typhimurium* la șoareci (la care apare o boală asemănătoare cu febra tifoidă). Este curios că infecția cu *S. typhi* la șoarece nu determină boală manifestată clinic. Mecanismul prin care *S. typhi* pătrunde în celulele mamiferelor pare a fi similar cu cel al salmonelelor netifoide și va fi discutat în continuare în legătură cu salmonelele netifoide.

Invazia inițială bacteriană produce bacteriemie tranzitorie asimptomatică, deoarece microorganismele sunt rapid ingerate de fagocitele mononucleare, în care bacteriile supraviețuiesc și se înmulțesc. Acest proces este favorizat de lipsa anticorpilor bactericizi la gazdele sensibile; din contră, salmonelele opsonizate sunt preluate de neutrofile și omorâte. Opsono-fagocitoza este limitată de polizaharidul capsular Vi al *S. typhi* (exprimat și de *S. paratyphi* C și *Citrobacter freundii*), care mărește rezistența la activarea complementului pe calea indirectă și la liza bacteriană, la fel ca și rezistența la uciderea mediată de peroxid. Alt determinant microbian aparent al interacțiunii gazdă-agent patogen este tipul flagelar. Bacteriile cu tipul flagelar H1-j, care este asociat cu infecțiile doar în Indonezia, afectează persoanele vârstnice și produc îmbolnăviri mai ușoare decât bacteriile cu tipul flagelar H1-d. Soarta microorganismelor în macrofage depinde atât de factori microbieni care promovează rezistența la distrugere, cât și de activarea specifică a limfocitelor T ale gazdei, mecanism imun mediat celular, care este sub control genetic (exercitat la șoareci de locusurile *ity*). Aceste locusuri, care au fost identificate în studii pe șoareci cu rezistență înnăscută la infecții cu *S. typhimurium*, par a avea o semnificație

mai mare și sunt identice cu locusurile *lsh* și *bcg* care mediază rezistența față de alți patogeni intracelulari, cum ar fi speciile *Leishmania* și *Mycobacterium bovis,* tulpină a BCG. Varianta umană a locusului *ity/lsh/bcg*, *Nramp* (proteina macrofagelor asociată rezistenței naturale), este prezentă pe cromozomul 2q35. *Nramp*, care este în prezent o familie de cel puțin trei gene legată de genele pentru receptorul interleukinei 1 (IL-1) și 8 (IL-8), codifică o proteină de transport membranar specifică macrofagelor, necesară pentru distrugerea precoce a patogenilor intracelulari printr-un mecanism incert încă, dar diferit de cel al macrofagelor activate.

Când numărul bacteriilor intracelulare depășește un prag critic, apare bacteriemia secundară ducând la instalarea fazei clinice a febrei tifoide, care începe cu invadarea veziculei biliare și a plăcilor Peyer intestinale. Bacteriemia susținută este responsabilă pentru febra persistentă din boala clinică, în timp ce răspunsul inflamator la invazia tisulară determină tipul de expresie clinică (colecistită, hemoragie intestinală sau perforație). Odată cu invazia colecistului și a plăcilor Peyer, bacteriile reintră în lumenul intestinal și pot fi izolate prin coproculturi începând din a 2-a săptămână de boală clinică. Însămânțarea rinichilor duce la obținerea uroculturilor pozitive, însă la un procent mult mai mic de pacienți, comparativ cu cei cu hemoculturi pozitive. Endotoxina lipopolizaharidică a *S. typhi* poate contribui la producerea febrei, leucopeniei și altor simptome sistemice, însă apariția acestor simptome la persoane care au toleranță la endotoxină susține rolul pe care îl pot avea alți factori, cum ar fi citokinele eliberate din fagocitele mononucleare infectate, care pot media inflamația (vezi capitolul 17).

MANIFESTĂRI CLINICE Perioada de incubație este variabilă și depinde atât de cantitatea de inocul, cât și de starea sistemului de apărare al gazdei. S-a descris un interval cuprins între 3 și 60 zile. Boala se prezintă clinic cu creșterea zilnică treptată a temperaturii până la 40-41°C, asociată cu cefalee, indispoziție și frisoane. Semnul distinctiv al febrei tifoide este febra prelungită, persistentă (între 4 și 8 săptămâni la pacienții netratați). Boala poate fi ușoară și scurtă, însă la unii pacienți poate apărea o infecție severă, acută, cu fenomene de coagulare intravasculară diseminată și implicarea sistemului nervos central, cu exitus rapid. La alți pacienți pot apărea colecistită necrozantă sau sângerări intestinale și perforație în a treia sau a patra săptămână de boală, când de obicei starea pacientului se ameliorează. În majoritatea cazurilor, debutul acestor complicații este dramatic și evident clinic. Perforația intestinală pare să fie mai puțin obișnuită la copiii sub vârsta de 5 ani.

Manifestările intestinale precoce includ constipația, în special la adulți, sau diareea ușoară la copii, asociată cu dureri abdominale. În majoritatea cazurilor se poate detecta o hepatosplenomegalie ușoară. Un semn clinic care poate indica febra tifoidă este bradicardia în raport cu valoarea crescută a febrei, însă acest semn este prezent la un număr mic de pacienți. În stadiile de debut ale bolii poate apărea epistaxis. Ocazional, în prima săptămână de boală, la nivelul toracelui și abdomenului pot fi observate „pete trandafirii" sub formă de macule mici, ușor reliefate, de culoare roșu-pal, care se decolorează. Aceste leziuni pot evolua și sub formă de mici hemoragii, greu de detectat la pacienții cu pielea pigmentată. Caracteristicile majore ale pacienților cu febră tifoidă netratată sunt febra crescută, anorexia severă, pierderea în greutate, modificări senzoriale, însă pot apărea o varietate de alte complicații, incluzând hepatita, meningita, nefrita, miocardita, bronșita, pneumonia, artrita, osteomielita, parotidita și orhita. Cu excepția recăderilor, frecvența acestor complicații, incluzând hemoragia și perforația, este redusă prompt prin utilizarea antibioticelor adecvate. Febra tifoidă, mult timp considerată a fi neobișnuită și de obicei ușoară la copiii mici, poate fi în realitate frecventă și severă la acest grup de vârstă. Febra tifoidă neonatală poate fi transmisă de la mama infectată (transmitere verticală) sau apare din surse exogene și este adesea severă, amenințătoare pentru viață, fiind o boală septicemică cu o rată de fatalitate mult crescută.

S. typhi cu rezistență multiplă la antibiotice devine predominantă în multe țări endemice. Pacienții infectați cu tulpini rezistente se prezintă cu o formă mai severă de boală, au un aspect „toxic" și au o incidență mai crescută de coagulare intravasculară diseminată și hepatosplenomegalie și o rată a mortalității de trei ori mai mare, care se crede că se datorează duratei mai mari a bolii și unui tratament antibiotic oral ineficient anterior.

În lipsa tratamentului, aproximativ 3% până la 5% din pacienți devin purtători asimptomatici pe termen lung, unii pentru toată viața. Mulți purtători nu prezintă istoric de febră tifoidă și au avut probabil o infecție ușoară, nediagnosticată.

EXAMENE DE LABORATOR ȘI DIAGNOSTIC Aproximativ 25% din pacienți prezintă leucopenie și neutropenie evidente. La majoritatea pacienților, numărul de leucocite este normal, deși scăzut în relație cu nivelul febrei, ceea ce poate fi un indiciu pentru diagnostic. Rareori poate apărea leucopenie severă (sub 2000 celule/mm^3). În cazul perforațiilor intestinale sau al complicațiilor piogene poate apărea leucocitoză secundară. Peste anemia datorată infecției cronice se poate suprapune anemie datorată pierderilor de sânge.

Diagnosticul definitiv depinde de izolarea microorganismului, rezultatele totale ale culturilor fiind dezamăgitor de mici. Rezultatul este influențat de câteva variabile: când se fac culturile, ce se cultivă și dacă pacientului i s-au administrat antibiotice. Obținerea microorganismului din sânge se poate realiza cu probabilitatea cea mai mare pe parcursul primei săptămâni de boală, când se apropie de 90%. În săptămâna a treia de boală, bacteriemia este detectabilă la 50% din pacienți. Rezultatele se pot apropia de 100% când se fac culturi din sânge și măduva osoasă; culturile din măduva osoasă sunt frecvent pozitive chiar atunci când pacientul a luat antibiotice. Culturile din leziunile tegumentare pot scurta timpul necesar pozitivării rezultatului, dar această tehnică este rar folosită. Coproculturile sunt frecvent negative în prima săptămână, când diagnosticul este foarte necesar; apoi devin pozitive la 75% din pacienți în timpul celei de-a treia săptămâni de boală, când microorganismul invadează din nou bila și plăcile Peyer. Rata de vindecare scade cu 10% la 8 săptămâni, și o treime până la jumătate din pacienții ce au culturi din scaun pozitive până în acest moment vor continua să aibă culturi pozitive cel puțin un an. Probele obținute din secrețiile intestinului subțire superior recoltate prin sondare cresc numărul rezultatelor pozitive în comparație cu cel obținut prin culturile din scaun în acest stadiu de boală.

Și alte teste diagnostice sunt disponibile. Cel mai simplu este măsurarea anticorpilor aglutinanți ai antigenelor O sau H (testul Widal). În absența imunizării recente, un titru crescut al anticorpilor la antigenul O (>1:160) sugerează febra tifoidă acută, iar un titru mai mare (>1:640) este chiar mai sugestiv pentru boală. Oricum, unele salmonele din serogrupul D, împreună cu unele microorganisme din grupurile A și B, posedă antigenul utilizat în testul Widal, care astfel devine nespecific. Anticorpii față de antigenele H pot fi găsiți adesea în titruri mari dar, datorită unei reactivități încrucișate largi, sunt dificil de interpretat. O creștere de patru ori a titrului de anticorpi între probele pereche de ser sunt o dovadă puternică pentru infecție; totuși, această creștere este de mic ajutor în managementul pacientului cu boală acută și răspunsul de anticorpi poate fi micșorat de un tratament antibiotic eficace instituit precoce. S-au dezvoltatat recent testele de coaglutinare și aglutinare cu latex pentru anticorpii la antigenul Vi, care par să fie mult mai specifice și mai sensibile decât testul Widal clasic. Sensibilitatea este de 95% sau mai mare, cu

un procent foarte mic de rezultate fals negative; totuși, aceste teste noi fie nu sunt disponibile în comerț, fie nu sunt folosite în mod obișnuit. În unele studii din țările în curs de dezvoltare, unde incidența febrei tifoide este mare, coaglutinarea este mult mai sigură decât culturile, deoarece mulți pacienți au început tratamentul antibiotic înainte de a se prezenta la medic. Sunt în curs de evaluare noi metode imunologice bazate pe teste enzimatice, care permit detectarea proteinelor membranei externe ale *S. typhi*. Reacția de polimerizare multiplă în lanț pentru antigenul Vi pare să aibă o sensibilitate și o specificitate mult mai mari, dar valoarea ei nu a fost dovedită nici în studii clinice, și nici nu este încă disponibilă.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Diagnosticul de febră tifoidă este clar sugerat atunci când sunt prezente toate manifestările clinice clasice, incluzând petele trandafirii, febra prelungită, bradicardia relativă și leucopenia. Totuși, majoritatea cazurilor nu urmează acest profil „tipic". Diagnosticul diferențial include infecții asociate cu febră prelungită, cum ar fi rickettsioze, bruceloza, tularemia, leptospiroza, tuberculoza miliară, hepatita virală, mononucleoza infecțioasă, infecțiile cu citomegalovirus și malaria, precum și cazurile neinfecțioase febrile, cum sunt limfoamele (vezi capitolul 17). În Statele Unite, febra tifoidă trebuie avută în vedere la orice pacient cu febră neexplicată, prelungită, în special după o călătorie recentă în zonele cu febră tifoidă endemică.

Rx TRATAMENT

De la introducerea sa, cloramfenicolul este medicamentul antimicrobian de bază pentru tratament („standardul de aur"). Nici un alt medicament nu a fost la fel de eficient în obținerea unui răspuns clinic favorabil, care de obicei devine aparent în 24 până la 48 de ore de la debutul tratamentului în doze adecvate (3 până la 4 g/zi la adulți sau 50 până la 75 mg/kg corp pe zi la copiii mici). Medicamentul se administrează oral timp de 2 săptămâni, doza putând fi redusă la 2 g/zi sau 30 mg/kg pe zi când pacientul devine afebril, fapt care nu se întâmplă de obicei înainte de 5 zile de tratament. Totuși, datorită riscului de anemie aplastică asociat cu cloramfenicolul, acest medicament este puțin utilizat în Statele Unite. Alte regimuri orale eficiente includ amoxicilina (4 până la 6 g/zi în patru doze divizate la adult sau 100 mg/kg pe zi la copil), trimetoprim-sulfametoxazol (640 mg și respectiv 3200 mg zilnic, divizat în două doze la adult, sau 185 mg/m^2 de suprafață corporală pe zi din componentul trimetoprim pentru copii) sau, la cei peste vârsta de 17 ani, o 4-fluorochinolonă, cum ar fi ciprofloxacina sau ofloxacina.

Sunt de asemenea eficiente o varietate de medicamente intravenoase. Atât cloramfenicolul, cât și trimetoprim-sulfametoxazolul pot fi administrate intravenos la cei care nu pot primi medicamentele per os. Alte antimicrobiene parenterale eficiente includ doze mari de ampicilină, cefotaxim, cefoperazonă și 4-fluorochinolone. Totuși, nici unul dintre aceste droguri nu acționează la fel de rapid și de eficient ca ceftriaxona, care rivalizează sau depășește cloramfenicolul în privința rapidității defervescenței. Recomandările inițiale pentru cure de 7 zile de ceftriaxon au fost scăzute la 3 zile, cu 2-4 g administrate o dată pe zi la adulți sau 50-80 mg/kg o dată pe zi timp de 5 zile la copii, aparent fără pierderea eficacității. În plus, comparativ cu alte droguri, rata recăderilor este mai mică la ceftriaxon.

Prevalența tulpinilor de *S. typhi* cu rezistență multiplă la medicamentele orale din prima linie a crescut în țările în curs de dezvoltare, în special în subcontinentul indian și Asia de sud-est, prin achiziția plasmidelor care codifică β-lactamaza inactivatoare și enzima acetil-transferază pentru cloramfenicol. În regiunile în care această rezistență multiplă la droguri reprezintă o problemă trebuie utilizat inițial ceftriaxonul sau o 4-fluorochinolonă pentru adulții peste vârsta de 17 ani și ceftriaxonul ca cea mai bună alegere pentru copii, deoarece există riscul ca chinolonele să producă osteopatii și distrugeri ale cartilajelor la acest grup de vârstă. Studii recente de securitate folosesc rezonanța magnetică nucleară (RMN) în evaluarea copiilor între 8 luni și 13 ani ce au primit ciprofloxacin în doză zilnică de 15-25 mg/kg pe o perioadă de 9-16 zile; aceste studii nu au obiectivat afectarea oaselor sau cartilajelor și au fost continuate la 2 ani după terminarea tratamentului, fără să descopere anomalii de creștere în înălțime. Durata scurtă (3 zile) a tratamentului cu chinolone s-a dovedit eficientă împotriva febrei tifoide cu rezistență multiplă la antibiotice la copii, și folosirea în continuare scade probabil toxicitatea medicamentului. Dintre medicamentele orale de alternativă care sunt eficiente în aceste cazuri de rezistență multiplă la antibiotice se folosesc furazolidonul (7,5 mg/kg/zi) și cefiximul (5 mg/kg la 12 ore). Costul crescut al ceftriaxonului este oarecum compensat de eficacitatea unui tratament de scurtă durată și de economia unei singure administrări pe zi.

Studiile efectuate în Indonezia la pacienții cu febră tifoidă severă care s-au prezentat cu manifestări ale sistemului nervos central și/sau fenomene de coagulare intravasculară diseminată sugerează că administrarea intravenoasă de dexametazonă (3 mg/kg ca doză de încărcare timp de 30 minute, urmată de 1 mg/kg la fiecare 6 ore timp de 24 până la 48 ore), în plus față de tratamentul antimicrobian, reduce mortalitatea. Trebuie evitați salicilații pentru diminuarea pericolului de hemoragie intestinală. Controlul chirurgical prompt al sângerării și perforației intestinale reduce mortalitatea, care este asociată în primul rând cu peritonita. Perforațiile intestinale se închid în două straturi pentru obținerea celor mai bune rezultate. Antibioticele trebuie alese astfel încât să elimine nu numai *S. typhi*, ci și flora intestinală facultativă și anaerobă. Angiografia selectivă, metodele radioizotopice și uneori endoscopia (vezi capitolul 282) pentru localizarea sângerării pot facilita corecția chirurgicală. Totuși, în țările în curs de dezvoltare, de multe ori pacienții se prezintă târziu după apariția perforației, pot fi sever malnutriți și cu risc chirurgical mare, și uneori nu li se poate acorda decât o îngrijire chirurgicală și postoperatorie limitată. În aceste condiții se recomandă tratament medical suportiv și antibiotice, deși o importanță crescândă se acordă unei intervenții chirurgicale limitate prin care se face închiderea perforației, fără rezecția intestinului. Prin utilizarea unei închideri în dublu strat a leziunii, perfuzie de lichide și un regim antibiotic cu spectru larg, incluzând cloramfenicolul, gentamicina și metronidazolul, ratele de mortalitate s-au redus de la 25-30% până la sub 10%.

Utilizarea precoce a agenților antimicrobieni eficienți se asociază cu o rată relativ mare de recăderi; sunt de așteptat rate de recăderi la 20% din pacienți, comparativ cu 5% până la 10% la pacienții netratați. Acest aspect se datorează probabil faptului că tratamentul prompt inhibă dezvoltarea unui răspuns imun adecvat. Recăderile sunt de obicei mai ușoare decât atacul inițial și vor răspunde la aceleași medicamente antimicrobiene utilizate inițial.

Eradicarea stării de purtător cronic, în special în prezența calculilor biliari, este deosebit de dificilă. Regimurile tradiționale utilizează 100 mg/kg pe zi de ampicilină sau amoxicilină plus probenecid (30 mg/kg pe zi) sau trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg de două ori pe zi), plus rifampicină (600 mg o dată pe zi), cel puțin 6 săptămâni. Studii recente sugerează că o cură de 4 săptămâni cu o 4-fluorochinolonă este cel puțin la fel de bună, și probabil mult mai eficientă, deoarece microorganismul este deosebit de sensibil la acest medicament in vitro, iar medicamentele ajung în lumenul intestinal, ficat, vezica biliară și bilă în formă activă. Noile chinolone oferă cea mai bună șansă de eradicare a *S. typhi* în prezența calculilor biliari; datorită simplității și siguranței,

trebuie să fie medicamente de primă alegere și la pacienții fără calculi biliari. Doza și durata optimă de tratament nu au fost încă fixate. Aceste medicamente ar putea reprezenta de asemenea cea mai bună alegere pentru supresia cronică a recăderilor de febră tifoidă la pacienții cu SIDA.

PROFILAXIE ȘI CONTROL Experiența globală arată că ameliorarea igienei mediului, inclusiv a apelor de canalizare și a rezervoarelor de apă, reduce mult incidența febrei tifoide. Acolo unde acest lucru nu este încă posibil și, de asemenea, pentru turiști se utilizează imunizarea. Eficacitatea și durata protecției cu doze de vaccin tifoidic integral tradițional, omorât prin căldură și extras cu fenol, este limitată, producând durere locală importantă și febră. O opțiune pentru copii peste 6 ani și pentru adulți constă în trei doze din prima generație a vaccinului oral viu (Ty21a), care este o tulpină invazivă dar defectivă metabolic și moare repede după câteva cicluri de replicare. Acest vaccin este sigur, asigură o protecție egală cu cea conferită de vaccinul cu germen mort și durează cel puțin câțiva ani. O doză de vaccin polizaharidic Vi purificat s-a dovedit la fel de eficientă și durează la fel de mult ca dozele multiple de Ty21a, putând fi folosit la copii peste 2 ani și la pacienții infectați cu HIV. Cu ajutorul metodelor de inginerie genetică sunt în curs de obținere noi vaccinuri tifoidice cu germeni vii, nu numai pentru imunizarea împotriva febrei tifoide, ci și pentru obținerea unor vectori vii la nivelul cărora pot fi clonate gene străine, pentru administrarea orală a antigenelor protectoare de la specii neînrudite. În plus, s-au obținut și evaluat conjugate de proteină Vi ca imunogene adecvate administrării la sugari, în special în regiunile endemice, unde febra tifoidă infantilă este prevalentă și rămâne o boală periculoasă.

În Statele Unite, febra tifoidă este o boală care trebuie declarată. Pacienții trebuie monitorizați pentru starea de purtător pe termen lung și tratați pentru acest aspect dacă este necesar. Sunt importante și evidente precauțiile în ceea ce privește manevrarea alimentelor de către purtători, precum și îndepărtarea materiilor fecale ale purtătorilor (vezi capitolul 138).

PROGNOSTIC Tratamentul corespunzător al febrei tifoide, în special dacă pacientul solicită îngrijire medicală în stadiile de debut ale bolii, este încununat de succes. Rata de mortalitate ar trebui să fie sub 1% și ar trebui să apară puține complicații în afara recăderilor.

SALMONELOZE NETIFOIDE

Infecțiile produse de alte specii de *Salmonella* decât *S. typhi* sunt denumite *salmoneloze netifoide*. Aceste infecții se pot prezenta sub formă de diaree acută, sindrom septicemic, abcese focale, meningită, osteomielită, endocardită ori anevrism micotic, sau pot fi asimptomatice.

EPIDEMIOLOGIE Speciile *S. enterica* cuprind un grup divers de microorganisme, care includ atât serotipuri adaptate, cât și neadaptate la gazdă. Două serotipuri adaptate la gazda umană, *S. paratyphi A* și *S. schottmuelleri* (mai frecvent denumită *S. paratyphi B*) mimează *S. typhi* și produc o formă mai ușoară de febră tifoidă. Din cele peste 2300 serotipuri de cunoscute, numai 10 sunt responsabile pentru 2/3 din bolile produse la om în Statele Unite, iar 4 serotipuri (*S. typhimurium*, *enteritidis*, *heidelberg* și *newport*) produc aproximativ 3/5 din toate îmbolnăvirile (tabelul 158-3). Creșteri periodice în izolarea anumitor serotipuri reprezintă fie introducerea unei noi surse de transmitere, fie apariția unei epidemii mari. De exemplu, între anii 1976 și 1986, creșterea de cinci ori a izolatelor din tulpini de *S. enteritidis* s-a datorat ingestiei ouălor contaminate, în primul rând în nord-estul Statelor Unite. Infecțiile pornind de la această sursă au continuat să crească și, din 1992, *S. enteritidis* a depășit *S. typhimurium* și este cel mai frecvent serotip de *Salmonella* izolat în Statele Unite și în țările din Europa, sugerând o nouă pandemie globală legată în primul rând de praful de ouă infectat.

Analiza atentă a datelor studiilor de supraveghere din Statele Unite a arătat că a crescut nu numai numărul tulpinilor de salmonele netifoide izolate ci și incidența lor (figura 158-1). Incidența bolii este de cinci ori mai mare la copiii mici decât la subiecții cu vârstă mai înaintată și crește din nou la adulții peste vârsta de 70 ani. Între anii 1970 și 1986, vârsta medie a persoanelor infectate a crescut de la 6 ani la 20 ani și de atunci a rămas la acest nivel. Cea mai mare creștere s-a înregistrat la populația cu vârsta cuprinsă între 20 și 39 ani, sugerând faptul că alimentele consumate de adulții tineri sunt vehicule importante sau că aceștia călătoresc mai mult în zonele endemice. De exemplu, apariția unor infecții sistemice severe în sudul Californiei produsă de *S. dublin,* purtând o plasmidă de virulență mare, a fost asociată cu ingestia unor produse lactate nepasteurizate sau cu metode netradiționale de preparare a alimentelor, utilizând extracte de ficat crud de vițel contaminat cu acest serotip. Incidența totală a infecțiilor simptomatice cu *Salmonella* netifoidă estimată în Statele Unite este în jur de 2 milioane de cazuri pe an. Acest grad de morbiditate implică un impact economic semnificativ, prin pierderea productivității și costul medical și, prin extensie, o cauză serioasă și subestimată de mortalitate.

Deoarece frecvent salmonelele netifoide nu sunt adaptate unei gazde, multe tipuri de animale domestice pot adăposti microorganismul, servind ca sursă de infecție pentru oameni. În Canada, între 50% și 75% din puii și găinile de ouă și carene din ferme sunt infectați cu o mare varietate de serotipuri de *Salmonella*, dintre care multe sunt virulente pentru oameni. Ouăle intacte infectate natural de la găină pot fi pozitive pentru un număr mic de microorganisme aparținând serotipurilor virulente pentru om, numărul microorganismelor pe ou crescând rapid dacă ouăle nu sunt păstrate la 4°C. La acest nivel de contaminare, microorganismele viabile vor supraviețui oricărei metode de preparare. Sursa de *Salmonella* poate fi suprafața cojii, dacă oul rămâne o perioadă mică de timp în contact cu fecalele găinii, sau chiar în cuibarul unei găini infectate, deoarece bacteria poate penetra oul intact prin porii microscopici prezenți în mod normal în coaja oului. Deoarece epidemia cu *S. enteritidis* este atât de răspândită și este puțin probabil să se datoreze asocierii dintre salmoneloză și ouăle sparte și deoarece sunt implicate atât ouăle păsărilor sălbatice cât și ale celor domestice, este mai posibil să existe o rută transovariană, acest aspect reprezentând o problemă majoră pentru controlul infecției. Condițiile de creștere, transport, sacrificare și comercializare contribuie

Tabelul 158-3

Zece din cele mai frecvente tulpini de *S. enterica* izolate în Statele Unite în 1994

Rangul	Serotipul	Serogrupul	Nr. de bacterii izolate	Procentajul cumulativ din toate salmonelele izolate
1	enteritidis	D	10.009	26,1 (26,1)
2	typhimurium	B	8479	22,1 (48,2)
3	heidelberg	B	1855	4,8 (53,0)
4	newport	C_2	1698	4,4 (57,4)
5	hadar	C_2	1033	2,7 (60,1)
6	agona	B	766	2,0 (62,1)
7	montevideo	C_1	639	1,7 (63,8)
8	oranienburg	C_1	616	1,6 (65,4)
9	muenchen	C_2	562	1,5 (66,9)
10	thompson	C_1	560	1,5 (68,4)

SURSA: Centrele pentru Profilaxia și Controlul Bolilor, Raportul anual de supraveghere, 1994.

la răspândirea salmonelelor prin intermediul alimentelor. Introducerea microorganismului în alimentele preparate, inclusiv în produsele de lapte-ciocolată comercializate, poate duce la o diseminare largă, iar contaminarea unor alimente uzuale cum sunt ouăle sau laptele duce la epidemii extinse, incluzând epidemii nosocomiale. Alimentele uscate sau congelate păstrează salmonelele viabile. Din aceste motive, salmoneloza este mai mult o boală a ţărilor industrializate decât a celor în curs de dezvoltare. Surse adiţionale pentru infecţia umană sunt animalele de casă, cum ar fi puii de găină sau bobocii de raţă şi broaştele ţestoase, şi produsele medicale de origine animală, cum ar fi pigmentul carmin (de la insecte), pancreatina, sărurile biliare sau extractele tisulare din tiroidă, suprarenale, stomac sau şarpe cu clopoţei.

O problemă potenţial serioasă este selecţia tulpinilor de salmonele rezistente la antibiotice, datorită utilizării nesistematizate în medicina veterinară. Salmonelozele persistente şi severe sunt de asemenea recunoscute ca fiind o problemă în rândul pacienţilor cu SIDA (vezi capitolul 308).

PATOGENEZĂ Aşa cum se întâmplă şi în cazul *S. typhi*, manifestările care apar după ingestia microorganismului depind de factori de mediu (doza), de factori microbieni (abilitatea de a invada celulele epiteliale, de a se multiplica în interiorul fagocitelor mononucleare şi de a rezista apărării antibiotice peptidice intestinale) şi de factori de rezistenţă ai gazdei (aciditatea gastrică, abilitatea de a mobiliza rapid celulele fagocitare şi de a activa şi creşte numărul clonelor celulelor T cu rol protector, cum ar fi celulele T gama-delta purtătoare de gama 9 V). Boala poate fi produsă de un număr de 10^3 microorganisme virulente, în special la pacienţii cu aclorhidrie sau care au urmat un tratament antibiotic recent. Invadarea sistemică este mai probabilă la pacienţii cu „blocaj reticulo-endotelial" datorat hemolizei (de ex., malaria, bartoneloza, leptospiroza, siclemia) sau infecţiilor intracelulare (de ex., histoplasmoza) şi poate fi facilitată de exprimarea receptorilor bacterieni de plasminogen, conversia plasminogenului legat în plasmină enzimatic activă şi degradarea ulterioară a matricei extracelulare. Incidenţa bacteriemiei documentate variază între 5% şi 45%, însă se presupune că apare precoce în evoluţia multor şi, posibil, tuturor infecţiilor cu *Salmonella*. Bacteriemia dispare rapid la pacienţii infectaţi cu majoritatea serotipurilor de *S. enteritidis*. Anumite serotipuri, cum ar fi *S. dublin*, *S. infantis*, *S. virchow*, *S. panama* şi *S. newport*, pot deveni mult mai invazive; această proprietate este asociată cu existenţa unei plasmide de virulenţă de 80-kb la tulpinile de *S. dublin*. Tulpinile de *S. typhimurium* izolate din circulaţia sanguină au o proprietate semnificativ mai mare (76%) de a hibridiza cu o sondă din fragmentul bine conservat *Eco*RI aparţinând plasmidei *S. dublin,* comparativ cu tulpinile izolate din materiile fecale (42%). Bacteriemia poate duce la infecţii localizate în diferite ţesuturi. *S. choleraesuis* este un serotip extrem de invaziv care de obicei produce sindrom septic şi este frecvent izolat din sânge, însă nu din materiile fecale. Factorii microbieni care determină invazivitatea salmonelelor includ mobilitatea şi prezenţa genelor plasmidice şi cromozomiale necesare pentru a invada şi a se replica în interiorul fagocitelor mononucleare. Multe din aceste gene sunt activate de contactul microorganismului cu celulele gazdei şi sunt reglate de un sistem senzor/semnalizator cu două componente, *PhoP*/*PhoQ*.

Invazia se produce la nivelul mucoasei intestinului subţire. În infecţiile cu *Shigella*, microorganismul se multiplică în interiorul celulelor epiteliale; în contrast, în infecţiile cu *Salmonella*, celulele epiteliale reprezintă o barieră ce trebuie trecută de microorganism, nu o nişă ecologică pentru supravieţuirea lui. Invazia salmonelelor produce o încreţire importantă a membranei plasmatice a celulelor, care la mamifere este reglată de gena *PhoP*/*PhoQ* şi reflectă rearanjările citoscheletului celular, ce duce la captarea microorganismului în vezicule asemănătoare fagozomilor, tranzitarea celulelor de către microorganism şi eliberarea lui în lamina proprie. Un locus cromozomial multigenic, *inv*, codifică fenotipul invaziv şi prezintă omologie cu genele altor bacterii invazive. *PhoP*/*PhoQ* reglează de asemenea rezistenţa salmonelelor la mecanismele gazdei de apărare intestinală antibacteriană. Invazia activează căile celulare de semnalizare, inclusiv protein kinaza activată de mitogeni, fosfolipaza A_2, eliberarea de acid arahidonic, producerea de prostaglandine şi leucotriene (în special leucotriene D_4), şi creşterea marcată a nivelului de calciu intracelular. Multe din aceste schimbări se ştie că altereazǎ transportul electroliţilor şi pot produce diaree. Invazia şi inflamaţia sunt necesare dar nu suficiente pentru a produce diareea cu *Salmonella* în experimente pe modele animale, fiind de asemenea implicate semnale transepiteliale de recrutare a neutrofilelor prin inducerea producerii locale de chemokine (IL-8). Unele salmonele par să producă o moleculă similară cu toxina holerică, care creşte secreţia de lichid şi electroliţi. Oricum, importanţa acestei molecule în producerea diareei rămâne incertă.

MANIFESTĂRI CLINICE **Gastroenterita** Perioada de incubaţie a gastroenteritei cu *Salmonella* este în general scurtă (24 până la 48 ore). Boala sporadică trece probabil nediagnosticată deoarece nu se recoltează probe pentru culturi. Epidemiile mari, frecvent considerate „toxiinfecţii alimentare", caracterizate prin febră şi diaree autolimitate, sunt mai bine investigate şi diagnosticate. Diareea poate fi asociată cu greaţă, vărsături şi crampe abdominale şi ocazional poate deveni sanguinolentă sau chiar dizenterică atunci când este invadat colonul. Examinarea microscopică directă a materiilor fecale arată multe leucocite, care indică natura invazivă a infecţiei. Boala este în general uşoară şi se vindecă fără tratament specific, dar poate cauza deshidratare severă sau poate disemina şi duce la deces la pacienţii vârstnici debilitaţi şi la nou-născuţi. Hemoculturile obţinute iniţial devin frecvent pozitive pe măsură ce starea pacientului se ameliorează. Tratamentul poate fi întrerupt după identificarea microorganismului, mai puţin în cazul pacienţilor cu o boală imunosupresivă de fond (de ex., siclemie, SIDA, malignităţi cum sunt limfoamele) sau în cazul pacienţilor care primesc tratament cu glucocorticoizi sau cu droguri imunosupresive. În aceste condiţii, trebuie administrat un antibiotic adecvat timp de 7 până la 10 zile. Starea de purtător de salmonele în materiile fecale durează câteva săptămâni după boala simptomatică însă rar depăşeşte 2 luni.

Localizarea infecţiilor sistemice Salmonelele purtate de torentul circulator pot invada orice organ sau ţesut. Tulpinile cel mai frecvent izolate sunt *S. typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. virchow*, *S. dublin* şi *S. choleraesuis*. Infecţiile localizate apar de obicei după infecţii intestinale, deşi poate să nu existe un istoric de diaree. Endocardita este rară, însă atunci când apare, se poate asocia cu leziuni cardiace distructive, incluzând perforaţie valvulară sau abcese septale sau ale inelului valvular. Pentru tratament pot fi necesare atât antimicrobiene adecvate, cât şi intervenţie chirurgicală (vezi capitolul 126).

Infecţiile arteriale apar în general în anevrisme aortice infrarenale arteriosclerotice preexistente, în special la bărbaţi peste vârsta de 50 ani. *S. choleraesuis*, care determină aproximativ 20% din aceste infecţii, este izolată la mai puţin de 1% din pacienţii cu diaree cu *Salmonella*, reflectând astfel capacitatea ei de a produce boala invazivă sistemică. *S. typhimurium* reprezintă aproximativ 25% din tulpinile izolate în infecţiile arteriale, în concordanţă cu prevalenţa ei crescută în salmoneloza gastrointestinală. În plus faţă de tratamentul antimicrobian, eradicarea necesită de obicei excizia promptă şi drenaj cu derivaţie prin ţesuturile neafectate. Boala trebuie suspectată la bătrâni cu febră prelungită în urma unei gastroenterite, acompaniată de dureri de spate, abdominale sau toracice, când bacteriemia este prezentă sau recurentă după tratamentul

bolii inițiale, sau când bacteriemia apare la pacienți cu osteomielită vertebrală sau la cei cu proteze valvulare.

Cele mai frecvente infecții intraabdominale localizate produse de *Salmonella* sunt *colecistita*, alte *infecții hepatobiliare* și *abcesul splenic*. În afară de *S. typhimurium* și *S. enteritidis*, o cauză importantă este *S. typhi*.

Infecțiile de tract urinar cu *Salmonella* apar uneori, în special la pacienții cu urolitiază, anomalii structurale sau în boli sau tratamente imunosupresive și pot coexista cu tuberculoza renală sau cu infecții cu *Schistosoma haematobium*.

Pneumonia sau *empiemul* produse de *Salmonella* sunt rare și de obicei se observă la pacienții cu anomalii preexistente ale plămânilor sau pleurei, sau cu boli care predispun la infecție, inclusiv malignitate, diabet, tratament cu glucocorticoizi, siclemie sau abuz de alcool.

Meningita produsă de *Salmonella* este de asemenea rară și are prevalența cea mai mare în rândul sugarilor și copiilor mici. Colorațiile Gram din lichidul cefalorahidian sunt de obicei pozitive. Ratele de mortalitate raportate la copii și la adulți sunt de 40% și respectiv 60%. La supraviețuitori rămân sechele care includ convulsii, hidrocefalie, empiem subdural și handicapuri permanente cum sunt retardarea, parezele, atetoza și tulburări de vedere.

Artrita septică produsă de *Salmonella* se asociază cu obținerea de culturi pozitive din lichidul articulației și nu trebuie confundată cu artrita reactivă (o boală articulară inflamatorie, în care culturile sunt negative, ce apare după diarei invazive, mai ales la pacienții cu HLA B27 pozitiv). Condițiile preexistente care sunt întâlnite frecvent includ tratamentul cu glucocorticoizi sau droguri imunosupresoare, siclemia, protezele articulare sau necroza aseptică. Drenajul poate fi necesar, în plus față de tratamentul antibiotic adecvat.

Osteomielita produsă de *Salmonella* se asociază previzibil cu siclemia. În general afectează oasele lungi și apare în special la pacienții tineri; hemoculturile sunt frecvent pozitive (*S. typhimurium* este tulpina izolată cel mai frecvent).

Bacteriemia Sepsisul cu febră prelungită și hemoculturi pozitive, dar în general fără existența anterioară a diareei, apare mai frecvent în infecțiile produse de *S. choleraesuis* sau *S. dublin*. Deși această prezentare este de tip „tifoid“, manifestările tipice de febră tifoidă (pete trandafirii, bradicardia relativă, leucopenia) sunt absente și boala este mult mai acută la debut. Sepsisul cu *S. choleraesuis* și *S. dublin* este o boală severă, asociată cu mortalitate crescută.

Bacteriemia intermitentă simptomatică produsă de *Salmonella* se observă la pacienții cu schistosomiază urinară sau hepatosplenică. La pacienții cu SIDA apare de asemenea un sepsis cu *Salmonella* clinic sever, produs de *S. typhimurium* (vezi capitolul 308), care este frecvent recurent și constituie o manifestare definitorie a diagnosticului de SIDA. Infecția poate să fie refractară la tratament, sau pot să apară recurențe în ciuda terapiei. Incidența salmonelozei la pacienții cu SIDA în Statele Unite este estimată în prezent ca fiind cuprinsă între 46 și 384 la 100.000, care este de 100 până la 1000 de ori mai mare decât incidența în populația generală (0,3 la 100.000).

DIAGNOSTIC Diagnosticul specific depinde de izolarea microorganismului din materiile fecale, sânge sau lichide tisulare. Toate laboratoarele clinice trebuie să aibă posibilitatea de a face izolarea inițială și de a identifica serotipurile comune. Serotipurile rare trebuie trimise pentru identificare unor laboratoare specializate.

Rx TRATAMENT

Alegerea antibioticului este complicată de prevalența crescută a rezistenței la antibiotice (inclusiv multipla rezistență la medicamente) printre salmonelele netifoide, ca și la *S. typhi*. Utilizarea antibioticelor în crescătorii de animale destinate comerțului, prevalența salmonelelor pe plan mondial în industria alimentară și creșterea comerțului internațional cu carne, pui și produse semipreparate, toate contribuie la răspândirea largă a clonelor rezistente.

În fața acestor complicații, tratamentul pentru infecțiile sistemice focale necesită selecționarea unui antibiotic adecvat și, uneori, drenajul sau rezecția țesutului infectat. Se optează de obicei pentru antibiotice bactericide, cu administrare parenterală, care pot include ampicilina (6-12 g/zi la adulți și 100 mg/kg la copiii mici, în doze divizate), sau cefalosporine de generația a treia, cum ar fi ceftriaxonul, în doze adecvate. Este de asemenea eficient cloramfenicolul (2-4 g/zi la adulți și 50 mg/kg la copii în doze divizate), dacă nu predomină rezistența la acest antibiotic, iar în țările în curs de dezvoltare rămâne o bună alegere pentru că poate fi administrat oral și este ieftin. Noile chinolone sunt foarte eficiente, și datorită faptului că acționează la nivel intracelular și astfel influențează bacteria în interiorul celulelor gazdei; deși există îngrijorări în ceea ce privește siguranța lor de administrare la sugari și copii, un număr tot mai mare de dovezi sugerează că riscul de afectare a cartilajelor este mic.

Tratamentul adecvat al gastroenteritei cu *Salmonella* nu este clarificat; dogma tradițională spune că antibioticele nu scurtează durata bolii, însă cresc perioada de purtător convalescent. Din acest motiv în general se recomandă să nu se folosească medicamente antimicrobiene în această formă de boală. Rezultatele inițiale favorabile la tratamentul cu noile chinolone sunt în prezent contrabalansate de rezultatele contradictorii ale unor studii recente. Cea mai bună recomandare în prezent este aceea ca tratamentul antimicrobian să fie rezervat pacienților cu boală severă și pacienților cu risc crescut de boală invazivă.

Hemoculturile pozitive în cadrul unei gastroenterite altfel necomplicate nu necesită tratament antibiotic. Sugarii sub vârsta de 3 luni cu diaree și semne de invazie sistemică trebuie investigați pentru localizarea procesului septic, și trebuie început un tratament prezumtiv cu cefalosporine de generația a treia până la obținerea rezultatelor culturilor. Febra este frecvent absentă la sugarii foarte mici și nu este un indicator cert pentru infecție sistemică. Pacienții asimptomatici cu salmonele de alt tip decât *S. typhi* în materiile fecale nu trebuie să primească tratament antimicrobian, deoarece astfel poate fi declanșată boala activă și prelungită starea de purtător. O chinolonă va fi o bună alegere pentru tratamentul stării de purtător cronic.

PROFILAXIE ȘI CONTROL Deoarece salmonelele sunt larg răspândite în natură, nu este posibilă eradicarea salmonelozei netifoide. Pentru limitarea bolii ar fi folositoare scăderea utilizării în alimentația animalelor a substanțelor antimicrobiene folosite pentru infecțiile umane și îmbunătățirea condițiilor de creștere și comercializare a animalelor. Precauții în prepararea alimentelor și în testarea calității alimentelor cunoscute și frecvent contaminate este de asemenea de ajutor. Se recomandă ca ouăle să nu fie consumate crude sau parțial pregătite, în special de către persoane cu risc înalt pentru infecție; totuși, și ouăle gătite complet pot adăposti salmonele viabile. Deși nu se utilizează metode universale de protecție, personalul din spital care îngrijește pacienții cu salmoneloză trebuie să-și asigure „precauții enterice“, purtând halat și mănuși atunci când manevrează materiile fecale și urina și prin igiena riguroasă a mâinilor după contactul cu bolnavul (vezi capitolul 138).

În timpul epidemiilor, cei care manevrează alimentele pot fi responsabili pentru transmiterea bolii. O mare importanță este acordată identificării prin coprocultură a persoanelor asimptomatice care manevrează alimentele și sunt purtători în timpul epidemiilor cu transmitere pe cale alimentară, aceștia fiind de obicei retrași din serviciu până când culturile lor se

negativează. (Valoarea predictivă a trei culturi consecutive negative pentru *Salmonella*, în probe din scaun, este de 95%). Pentru prevenirea apariției infecției este mult mai importantă menținerea standardelor de asigurare a igienei mediului și a igienei personale a celor care manevrează alimente, deoarece starea de purtător poate fi intermitentă și adeseori nu este uniform distribuită într-o singură probă de materii fecale, iar contaminarea alimentelor cu aceste bacterii presupune și o manevrare inadecvată pentru a permite creșterea unui inocul suficient să producă boala. Este pe deplin justificată retragerea purtătorilor de la locul de muncă pe durata unei epidemii din spital, sau atunci când există lucrători care refuză să-și îmbunătățească igiena personală.

Obținerea unor vaccinuri eficiente împotriva salmonelozelor netifoide poate fi dificilă, datorită numărului mare de serotipuri implicate în producerea infecției. Unele progrese au fost făcute cu mutanți ai vaccinului aroA și galactozo-epimeraza de *S. typhimurium* pentru utilizarea la animale, iar acestea ar putea fi în cele din urmă testate la oameni. Dintre toate salmonelele netifoide, cele mai utile ar fi vaccinurile pentru *S. choleraesuis*, *S. typhimurium* și *S. enteritidis*. Deși sunt foarte virulente, tulpinile de *S. dublin* și *S. virchow* sunt încă o cauză rară de boală la om.

BIBLIOGRAFIE

ACHARYA G et al: Treatment of typhoid fever: Randomized trial of a three-day course of ceftriaxone versus a fourteen-day course of chloramphenicol. Am J Trop Med Hyg 52:162, 1995

CELLIER M et al: Human natural resistance-associated macrophage protein: cDNA cloning, chromosomal mapping, genomic organization, and tissue-specific expression. J Exp Med 180:1741, 1994

DUPONT HL: Quinolones in *Salmonella typhi* infection. Drugs 45(Suppl 3):119, 1993

GLYNN JR et al: Infecting dose and severity of typhoid: Analysis of volunteer data and examination of the influence of the definition of illness used. Epidemiol Infect 115:23, 1995

GRUNEWALD R et al: Relationship between human immunodeficiency virus infection and salmonellosis in 20- to 59-year-old residents of New York City. Clin Infect Dis 18:358, 1994

GUINEY DG et al: Plasmid-mediated virulence genes in non-typhoid *Salmonella* serovars. FEMS Microbiol Lett 124:1, 1994

HENNESSY TW et al: A national outbreak of *Salmonella enteritidis* infections from ice cream. N Engl J Med 334:1281, 1996

IVANOFF B et al: Vaccination against typhoid fever: Present status. Bull World Health Organ 72:957, 1994

LAHTEENMAKI K et al: Bacterial plasminogen receptors: In vitro evidence for a role in degradation of the mammalian extracellular matrix. Infect Immun 63:3659, 1995

LEE LA et al: Increase in antimicrobial-resistant *Salmonella* infections in the United States, 1989-1990. J Infect Dis 170:128, 1994

MCCORMICK BA et al: Transepithelial signaling to neutrophils by salmonellae: A novel virulence mechanism for gastroenteritis. Infect Immun 63:2302, 1995

MILLS SD, FINLAY BB: Comparison of *Salmonella typhi* and *Salmonella typhimurium* invasion, intracellular growth and localization in cultured human epithelial cells. Microb Pathog 17:409, 1994

PAVIA AT et al: Epidemiologic evidence that prior antimicrobial exposure decreases resistance to infection by antimicrobial-sensitive *Salmonella*. J Infect Dis 161:255, 1990

PRADHAN KM et al: Safety of ciprofloxacin therapy in children: Magnetic resonance images, body fluid levels of fluoride and linear growth. Acta Paediatr 84:555, 1995

RIESENBERG-WILMES MR et al: Role of the acid tolerance response in virulence of *Salmonella typhimurium*. Infect Immun 64:1085, 1996

SCHAAD UB: Use of the quinolones in paediatrics. Drugs 45(Suppl 3):37, 1993

TRAN TH et al: Short-course ofloxacin for treatment of multidrug-resistant typhoid. Clin Infect Dis 20:917, 1995

TUMBARELLO M et al: The impact of bacteraemia on HIV infection. Nine years experience in a large Italian university hospital. J Infect 31:123, 1996

WILCOX MH, SPENCER RC: Quinolones and *Salmonella* gastroenteritis. J Antimicrob Chemother 30:221, 1992

WORKMAN MR et al: *Salmonella* bacteraemia in sickle cell disease at King's College Hospital: 1976-1991. J Hosp Infect 27:195, 1994

159

Gerald T. Keusch

SHIGELOZA

DEFINIȚIE *Shigeloza* este o colită inflamatorie infecțioasă acută, produsă de unul din membrii genului *Shigella*. Deși boala este frecvent denumită „dizenterie bacilară“, mulți pacienți prezintă doar diaree apoasă ușoară și nu dezvoltă niciodată simptome dizenterice. În țările industrializate, cum sunt Statele Unite, predomină formele de boală mai puțin severe, pe când în țările în curs de dezvoltare apar cazuri severe de dizenterie, frecvent fatale.

ETIOLOGIE Germenii *Shigella* sunt bacili gram-negativi, imobili, subțiri, care fac parte din familia Enterobacteriaceae, genul Escherichae. Sunt atât de apropiat înrudiți cu *Escherichia coli*, încât cele două genuri nu pot fi deosebite prin metode de hibridizare a ADN-ului. De fapt, *Shigella* poate fi considerată ca o *E. coli* diferită din punct de vedere patogenic. Există patru specii de *Shigella (S. dysenteriae, S. flexneri, S. boydii* și *S. sonnei)*, definite pe baza antigenelor somatice de suprafață O și a aspectelor de fermentare a carbohidraților. Majoritatea nu fermentează lactoza (*S. sonnei* fermentează tardiv lactoza) și produc acid, dar nu produc gaz din fermentarea glucozei, ducând la un aspect tipic acid sau fals alcalin pe mediu triplu zahăr-fier-agar (TSI), fără producere de H_2S. Genul se caracterizează prin abilitatea de a invada celulele epiteliului intestinal și de a produce infecții și îmbolnăviri la oameni, chiar atunci când inoculul este mic (câteva sute – câteva mii de microorganisme).

EPIDEMIOLOGIE Se estimează că anual apar cel puțin 140 milioane cazuri și aproximativ 600.000 decese prin shigeloză la copii sub vârsta de 5 ani, în primul rând în țările în curs de dezvoltare. Microorganismul este răspândit pe tot globul, însă este mai frecvent în zonele în care igiena precară a mediului și aglomerația facilitează transmiterea de la persoană la persoană. O epidemie majoră a avut loc în taberele refugiaților din Ruanda în timpul războiului civil din 1994, a produs mii de cazuri de boală și o mortalitate ridicată.

Datele culese de Centrele de Profilaxie și Control ale Bolilor din Statele Unite în perioada 1967-1988 sugerează o incidență medie anuală de 6 infecții cu Shigella la 100.000 locuitori, cu creșteri periodice a endemiei (în primul rând produse de epidemii mari cu *S. sonnei*), care cresc incidența la 9-10 cazuri la 100.000 locuitori. Pe baza acestor rezultate, numărul anual al cazurilor de shigeloză în Statele Unite este estimat la 25.000-30.000 de cazuri. Rata de incidență este de aproximativ 27 de cazuri la 100.000 printre copiii cu vârste între 1 și 4 ani, și numai de 2,6 la 100.000 la persoane peste 20 ani. Cazurile au fost descoperite cel mai frecvent în statele cu un procent ridicat de rezidenți minoritari cu venituri mici, incluzând afro-americani, hispanici și indieni americani; indicatorii sunt mult mai mari în comunitățile urbane sărace, în centrele de îngrijire zilnică și printre copii retardați din casele de copii.

O comparație cu indicatorii obținuți în Guatemala, la copii indieni din mediul rural în aceeași perioadă, face ca această boală să fie considerată o problemă în viitor. Un studiu de supraveghere prospectiv a relevat la 321 dintre acești copii o incidență anuală de aproape 10.000 cazuri de boală la 100.000 copii.

De la descrierea genului *Shigella*, s-au observat modificări globale în prevalența celor patru specii. Înainte de primul război mondial, tulpina izolată predominant era *S. dysenteriae* tip 1, care apărea frecvent sub formă de epidemii devastatoare cu mortalitate crescută până când a fost înlocuită de *S. flexneri*. Începând de la al doilea război mondial, în țările industrializate *S. flexneri* a fost în mare măsură înlocuită de *S. sonnei*. Motivele acestor schimbări nu sunt clare. *S. boydii*, cea de-a patra specie, a rămas în mare măsură limitată la subcontinentul indian.

Genul este în mare măsură adaptat gazdei și este un patogen natural numai pentru oameni și câteva primate. Transmiterea

este fecal-orală de la persoană la persoană și se face în general prin contact direct, deși pot servi ca vectori obiectele, muștele, apa și alimentele contaminate. Contactul direct este eficient, câteva sute de microorganisme fiind suficiente pentru transmiterea bolii, astfel încât sporturile acvatice recreative în bazine sau lacuri contaminate fecal sunt suficiente pentru transmiterea infecției. Tot din acest motiv poate apărea diseminarea rapidă în rândul populațiilor închise, ținute în contact apropiat, de exemplu în centrele de îngrijire cu program zilnic, în instituțiile pentru retardați mentali, pe nave sau în rândul personalului militar. *Shigella* este, de asemenea, unul din germenii patogeni asociați cu *sindromul intestinal al homosexualilor*. Aceste cazuri sunt produse aproape întotdeauna de *S. flexneri* și boala se transmite frecvent prin practici sexuale anal-orale, iar tinerii homosexuali pot fi un rezervor major pentru aceste organisme, în Statele Unite (vezi capitolul 308).

Shigeloza se asociază cu o rată crescută de transmitere secundară casnică. Aproximativ 40% din copiii și 20% din adulții care vin în contact cu un caz în cadrul unei familii (în general un copil preșcolar) vor dezvolta infecție cu *Shigella*, frecvent simptomatică la copii, însă asimptomatică la adulți, care se pare că au dobândit imunitate. Boala epidemică afectează însă toate vârstele, cu o concentrare a cazurilor severe și fatale la copiii foarte mici sau la persoanele foarte vârstnice. Începând din anul 1969, epidemiile *S. dysenteriae* tip 1 au reapărut în America Latină, în subcontinentul indian și în alte regiuni din Asia și în centrul și sudul Africii, fiind acompaniate de rate de mortalitate relativ mari, determinate de rezistența la medicația antimicrobiană și de un diagnostic și tratament inadecvat. Starea prelungită de purtător asimptomatic este neobișnuită și, dacă nu există o stare de malnutriție de fond, microorganismele sunt eliminate în câteva săptămâni.

PATOGENEZĂ ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ Bacilii *Shigella* sunt ingerați și, deoarece supraviețuiesc la pH scăzut mai bine decât orice alt patogen enteric (o proprietate reglată genetic), nu prezintă mari dificultăți în străbaterea barierei gastrice acide. Un pas esențial în patogeneză este invazia celulelor epiteliului colonic și diseminarea infecției de la celulă la celulă. Acest pas implică atașarea inițială a microorganismelor la celulele colonice, pătrunderea prin endocitoză – mecanism prin care microorganismele sunt inițial înglobate și apoi eliberate din veziculele delimitate de membrana plasmatică, fiind împinse printr-o mișcare de propulsie către suprafața celulei epiteliale, a cărei energie este furnizată de polimerizarea actinei indusă de bacterii la capătul terminal al bacteriei. Aceste aspecte îi asigură microorganismului posibilitatea de a se sustrage mecanismelor de apărare ale gazdei, dar și posibilitatea de a disemina local eficient. Deși invazia este inițial inofensivă, odată cu multiplicarea intracelulară apare lezarea celulei și moartea acesteia, ducând la apariția ulcerațiilor mucoase caracteristice.

Aceste procese sunt extrem de complicate și necesită funcționarea mai multor gene și elemente reglatoare, codificate atât de cromozomi cât și de o plasmidă mare (120-140 MDa), prezentă în toate shigelele virulente, la fel ca și în *E. coli* enteroinvazive (ECEI), care produc o boală asemănătoare celei produse de *Shigella*. Numărul genelor structurale și reglatoare cunoscute a fi implicate în patogeneză este într-o continuă creștere, pe măsură ce patogeneza bolii este mai bine cunoscută. Unele din produsele acestor gene induc captarea microorganismului asemănătoare fagocitozei, prin rearanjarea citoscheletului celulei gazdă. Odată ce un singur microorganism de *Shigella* a invadat o singură celulă gazdă, întregul proces de evitare a veziculelor fagocitare din citoplasma celulei gazdă, multiplicarea și răspândirea infecției de la celulă la celulă pot avea loc fără expunerea bacteriei la mediul extracelular și la mecanismele de apărare ale gazdei.

S-a crezut inițial că shigelele invadează gazda trecând prin celulele epiteliale intestinale; totuși, studii recente ce au folosit culturi celulare sau un model in vivo de intestin de iepure sugerează că invazia inițială poate apare pe calea celulei M transformată antigenic, ceea ce are ca rezultat limitarea penetrării microorganismului, inițierea unui răspuns inflamator și alterarea integrității funcționale a joncțiunilor strânse dintre celulele epiteliale. Aceste modificări permit multor microorganisme să străbată bariera mucoasă la nivelul joncțiunilor intracelulare. Infiltrarea ulterioară cu neutrofile a laminei propria pare să fie esențială în apariția bolii și se însoțește de o creștere importantă a invaziei de microorganisme. Dacă migrarea neutrofilelor este inhibată direct prin tratarea animalului de laborator cu anticorpi față de CD18, creșterea invaziei de microorganisme nu mai are loc.

Evitarea veziculelor fagocitare este necesară pentru virulența shigelelor și le permite multiplicarea în citoplasma celulei gazdă. Microorganismele multiplicate se răspândesc în citoplasmă până la membrana plasmatică a celulei gazdă, și apoi din celulă în celulă. Această răspândire este realizată prin polimerizarea actinei la partea terminală a bacteriei divizate (determinată în raport cu direcția consecutivă de mișcare). Legarea directă și încrucișată de proteinele plastice ale gazdei are ca rezultat o contracție asemănătoare unui sfincter, ce determină o forță propulsivă de înaintare. Această așa-zisă actină motorie primește energie de la ATP-ul generat de o ATP-ază microbiană codificată numită *ICSA* care este, în același timp, fosforilată și reglată de protein kinazele dependente de nucleotidele ciclice ale gazdei. Fosforilarea poate servi drept mecanism molecular de apărare a gazdei pentru a modula virulența microorganismului, limitând răspândirea acestuia.

Altă proteină importantă a gazdei implicată în patogeneza shigelozei este caderina L-CAM, care este esențială în răspândirea infecției de la celulă la celulă. În această proteină L-CAM apar mutații care modifică prelungirile digitiforme lungi induse de shigele când ele vin în contact cu membrana plasmatică a celulei gazdă și le împiedică fuziunea ulterioară cu membrana plasmatică a celulelor învecinate, astfel inhibând transferul de bacterii de la o celulă la alta. În sfârșit, celulele gazdei invadate de microorganism mor, posibil ca rezultat al apoptozei indusă în timpul procesului de invazie microbiană.

A doua proprietate cu aparentă importanță în virulență, cel puțin pentru *S. dysenteriae* tip 1, este abilitatea de a produce toxina Shiga, codificată de o genă cromozomială reglată de fier - *stx*, și care este compusă din două subunități peptidice distincte, fiecare dintre ele având regiuni active înalt conservate. Prima, localizată pe subunitatea mai mare A, este o *N*-glicozidază care hidrolizează adenina din locurile specifice de la nivelul ARN-ului ribozomal al subunității ribozomale 60S de la mamifere, ducând la o inhibiție ireversibilă a sintezei proteinelor. A doua regiune obișnuită este locul de legare pe subunitatea B, care recunoaște glicolipidele de la nivelul membranelor celulei țintă care se termină cu dizaharidul galactoză $\alpha 1 \rightarrow 4$-galactoză. Glicolipidul Gb3, conținând un trizaharid gal-gal-glu, este un receptor specific prezent la iepurii sensibili la toxină în celulele vililor intestinali, dar nu și în celulele din cripte, iar acțiunea toxinei este specifică pentru celulele vililor intestinali. *S. dysenteriae* toxigen de tip sălbatic produce la primate o boală mai severă decât un mutant izogenic toxin-negativ. Toxina acestui microorganism, prototipul unei familii de toxine proteice înrudite produse de *E. coli* enterohemoragic (ECEH), pare să joace un rol în patogeneza complicațiilor microangiopatice, sindromul hemolitico-uremic (SHU) și purpura trombotică trombocitopenică: numai shigelele producătoare de toxină și *E. coli* sunt asociate cu aceste boli. Au fost descrise două noi enterotoxine *Shigella*, ShET-1 și 2; prima este regăsită aproape exclusiv la *S. flexneri* 2a, în timp ce ultima are distribuție mai largă (de ex., la ECEI similară fiziologic). Cele două enterotoxine sunt codificate de gene cromozomiale și, respectiv, plasmidice. Ambele toxine alterează

in vitro transportul electroliților în segmentele intestinale și produce o netă secreție lichidiană în ansele ileale ligaturate la iepure, in vivo. Mai mult, ambele toxine induc anticorpi la persoanele infectate. Totuși, rolul lor (dacă acesta există) în patogeneza diareei apoase din shigeloză rămâne incert.

În shigeloză suprafața epiteliului colonului uman prezintă ulcerații extinse, cu un exsudat constând din celule colonice descuamate, leucocite polimorfonucleare și eritrocite; în zonele sever atacate ulcerațiile pot semăna cu pseudomembranele. În regiunile criptelor se observă o pierdere marcată de mucus și activitate mitotică crescută, probabil ca răspuns la pierderea celulelor colonice de suprafață. Lamina propria este edemațiată și hemoragică, infiltrată cu neutrofile și plasmocite. Se observă de asemenea edemul celulelor endoteliale din capilare și venule, cu marginarea neutrofilelor. La nivel ultrastructural, bacteriile pot fi observate în interiorul veziculelor, precum și libere în citoplasmă. Examinările histologice ale colonului la pacienții cu dizenterie evidențiază o alterare a celulelor endoteliale ale mucoasei similară cu cea indusă de endotoxină (lipopolizaharide – LPZ). Toxina Shiga (proteină) are ca țintă și celulele endoteliale, în special când exprimarea receptorilor față de toxină este stimulată de expunerea la LPZ sau citokine proinflamatorii. Nivelurile LPZ circulante sunt mari în infecția cu *S. dysenteriae* tip 1 și puțin mai mici în infecția cu *S. flexneri*, chiar în lipsa bacteriemiei. Frecvența endotoxemiei în shigeloză sugerează rolul important al LPZ în patogeneza bolii. Un mecanism posibil este legat de capacitatea LPZ de a induce transcripția genetică a citokinelor și cu asocierea strânsă între secreția de citokine și inflamație. Totuși, invazia bacteriană a mucoasei activează ea însăși transcripția factorului NF-kappa B, care este implicat în reglarea sintezei de citokine. Celulele ce produc citokine sunt prezente în mucoasa pacienților infectați cu *S. dysenteriae* sau *S. flexneri* și, de asemenea, în scaunul lor. De fapt, numărul celulelor ce produc interleukină 1, interleukina 6, interferon α și factorul tumoral de creștere-β este direct proporțional cu severitatea inflamației. Modificările inflamatorii în infecția cu *Shigella* par să fie atât elemente de patogeneză a dizenteriei, cât și consecința procesului bacterian invaziv.

Dovezile epidemiologice arată că se dezvoltă imunitate și că aceasta este specifică de serotip. Totuși, natura exactă a acestei imunități nu este cunoscută. Proteinele comune de suprafață ale membranei externe, cu rol în invazie, induc anticorpi serici; totuși, aceștia prezintă reacții încrucișate în rândul speciilor și serotipurilor de *Shigella* și nu par să fie protectori. Este posibil ca antigenele somatice să fie determinanți specifici de serotip, deoarece anticorpii serici față de LPZ induc rezistență la infecție și există dovada unui răspuns anti-LPZ mediat de IgA la nivelul mucoasei în timpul convalescenței după shigeloză.

MANIFESTĂRI CLINICE Spectrul shigelozei clinice a fost observat într-un studiu în care voluntari umani au ingerat 10.000 de bacili *S. flexneri* tip 2a. În timp ce aproximativ un sfert din voluntari nu s-au îmbolnăvit niciodată, după primele 24 până la 48 ore, aproximativ 25% din pacienți au prezentat febră tranzitorie, alți 25% au avut febră și diaree apoasă autolimitată, iar restul de 25% au avut febră și diaree apoasă care a progresat la diaree cu sânge și dizenterie. La copiii mici, în mod particular, temperatura poate crește rapid la 40-41°C, ducând uneori la apariția convulsiilor generalizate. Rareori acestea pot reapărea sau pot fi urmate de sechele serioase. Dizenteria se caracterizează prin scaune frecvente (între 10 și 30 pe zi) și reduse ca volum, conținând sânge, mucus și puroi; diareea se poate asocia cu crampe abdominale și tenesme – senzația dureroasă la defecație care poate duce la prolaps rectal, în special la copiii mici. Posibilitatea de apariție a dizenteriei severe este cea mai mare în infecțiile cu *S. dysenteriae* tip 1 și cu *S. flexneri*, și este cea mai mică în infecțiile cu *S. sonnei*. În formele ușoare de boală, pacienții se vindecă în general fără tratament specific, după câteva zile până la o săptămână. Shigeloza severă poate progresa la dilatație toxică și perforație colonică, care poate fi fatală.

Endoscopia evidențiază mucoasa hemoragică cu secreție de mucus și ulcerații focale, uneori acoperite de exsudat. Majoritatea leziunilor se întâlnesc la nivelul colonului distal, și diminuează progresiv către segmentul proximal al colonului. La pacienții cu diaree apoasă se întâlnește frecvent deshidratare ușoară; deshidratarea severă este foarte rară. Prin afectarea extensivă a colonului, apare enteropatie cu pierdere de proteine care poate avea consecințe nutriționale foarte importante pentru un copil cu o stare de nutriție deja precară.

Au fost descrise o varietate de *complicații extraintestinale* ale shigelozei. Majoritatea acestora apar la pacienții din țările în curs de dezvoltare și sunt legate atât de prevalența infecțiilor cu *S. dysenteriae* tip 1 și *S. flexneri*, cât și de starea precară de nutriție a pacienților. De exemplu, bacteriemia, considerată a fi rară în Statele Unite, apare la peste 8% din pacienții spitalizați pentru shigeloză în Dacca – Bangladesh. Specia cauzală de *Shigella* este izolată la jumătate din pacienți; la restul pacienților se găsesc alte specii de Enterobacteriaceae. Bacteriemia se asociază cu o mortalitate mai mare decât de obicei și este mai frecventă la copiii sub vârsta de 1 an și la cei cu malnutriție protein-calorică. În Statele Unite, o bacteriemie persistentă și severă cu *Shigella* se întâlnește la pacienții cu SIDA (vezi capitolul 308).

Sindromul hemolitic-uremic (SHU) poate apărea în infecțiile cu *S. dysenteriae* tip 1. În Statele Unite, cauza cea mai probabilă a SHU este o tulpină de *E. coli* care determină colită hemoragică și care produce cantități mari de toxine din familia Shiga, cum este *E. coli* O157:H7. SHU apare de obicei la sfârșitul primei săptămâni de shigeloză, când dizenteria este în curs de vindecare. Primele semne sunt oliguria și o scădere marcată a hematocritului (o scădere de 10% în 24 ore) și pot progresa spre anurie și insuficiență renală, respectiv spre anemie severă și insuficiență cardiacă congestivă. Cu tot progresul metodelor terapeutice, 5-10% din pacienții cu SHU mor din cauza bolii acute. În plus, afectarea renală progresează încet în câteva decade, la cei care supraviețuiesc, 50% evoluând spre insuficiență renală importantă din care mulți au nevoie de dializă pe termen lung sau de transplant renal. În SHU pot apărea reacții leucemoide cu numărul de leucocite peste 50.000/mm^3; trombocitopenia (30.000 până la 100.000 plachete/mm^3) este obișnuită. Pot apărea hiponatremie marcată și hipoglicemie severă. Afectarea sistemului nervos central include simptome de encefalopatie, convulsii, alterarea stării de conștiență și posturi bizare.

Alte manifestări extradigestive mai puțin obișnuite includ convulsiile la unii pacienți și artrita reactivă la alții, ambele datorându-se de obicei infecției cu tulpini de *S. flexneri*. La pacienții cu antigen de histocompatibilitate HLA-B27, se dezvoltă uneori triada completă din sindromul Reiter (vezi capitolul 317). Pneumonia, meningita, vaginita la fetițe prepuberale, keratoconjunctivita și rash-ul sub formă de „pete trandafirii“ sunt manifestări rar întâlnite.

DIAGNOSTIC ȘI EXAMENE DE LABORATOR Shigeloza este principala cauză bacteriană de dizenterie și trebuie avută în vedere la toți pacienții care prezintă diaree cu sânge. În Statele Unite însă, deoarece *S. sonnei* este cea mai frecventă specie, majoritatea pacienților se prezintă cu febră și diaree apoasă nesanguinolentă, care nu poate fi deosebită de alte cauze virale sau bacteriene ce determină o diaree ușoară spre moderată, în timp ce la mulți pacienți cu diaree sanguinolentă cauza este reprezentată de *E. coli* enterohemoragic. Diagnosticul specific se bazează pe culturi pozitive de *Shigella* din materiile fecale; este posibil și diagnosticul prin reacția de polimerizare în lanț, iar un test imunologic enzimatic comercial care descoperă toxinele familiei Shiga în scaun poate identifica majoritatea pacienților infectați cu *S. dysenteriae* tip 1 sau ECEH în mai

puțin de 3 ore. Obținerea shigelelor este mai frecventă prin cultivarea materiilor fecale ale pacienților care prezintă leucocite în fecale sau diaree cu sânge. Microorganismul este foarte sensibil și trebuie repede transferat pe plăci sau medii specifice (cum este mediul salin glicerol tamponat), altfel nu va supraviețui. Probele din materiile fecale sunt de preferat celor obținute prin tampoane; atunci când se utilizează acestea din urmă, trebuie obținută o probă rectală. Pentru cultură, trebuie utilizat mai mult de un singur mediu selectiv, incluzând mediul MacConkey și un altul, cum ar fi Hektoen enteric sau xiloză-lizină-dezoxicolat.

Deoarece anticorpii față de antigenele somatice apar timpuriu în faza acută a bolii, se pot efectua teste serologice; totuși, aceste teste nu sunt în general disponibile și de obicei sunt utilizate numai pentru studii epidemiologice.

Diagnosticul diferențial include alte cauze microbiene de colită inflamatorie: *E. coli* enterohemoragic și enteroinvaziv, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enteritidis*, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile* și protozoarul *Entamoeba histolytica*. Între cauzele „neinfecțioase“ se află colita ulcerativă și boala Crohn (vezi capitolul 286). Cu excepția *E. histolytica*, toate se asociază cu prezența unui număr mare de leucocite în fecale. Amoebiaza poate fi diagnosticată prin evidențierea trofozoiților eritrofagocitari în materiile fecale (vezi capitolul 215).

Restul datelor de laborator sunt nespecifice și pot evidenția leucocitoză cu neutrofilie, anemie datorită pierderilor de sânge prin diaree hemoragică, azotemie prerenală sau acidoză hipercloremică (dacă diareea apoasă a fost pronunțată). Datele de laborator din shigeloza complicată cu SHU sunt discutate mai sus.

Rx TRATAMENT

Deshidratarea ușoară spre moderată din shigeloză se corectează ușor cu soluție de rehidratare orală (vezi capitolul 161). Rolul tratamentului antibiotic este variabil și depinde de tipul bacteriei și de severitatea bolii. Deoarece infecțiile cu S. sonnei sunt de obicei autolimitate, în general rezultatele culturilor sunt disponibile după ce starea pacientului se ameliorează și este puțin necesară clinic continuarea tratamentului. Utilizarea antibioticelor în cazurile mai severe cu diaree sanguinolentă sau dizenterie va reduce durata bolii și poate scurta perioada stării de purtător. Rezistența la sulfonamide, streptomicină, cloramfenicol și tetracicline este aproape universală, iar multe shigele sunt acum rezistente și la ampicilină și trimetoprim-sulfametoxazol. Sunt utile cunoștințele despre aspectul rezistenței într-o populație dată, care se poate schimba cu timpul. În Statele Unite, majoritatea tulpinilor cu rezistență multiplă la droguri sunt dobândite în timpul călătoriilor în străinătate și se recomandă în general fie ampicilină (50-100 mg/kg pe zi la copii sau 2 g/zi la adulți, în doze divizate), fie trimetoprim-sulfametoxazol (8/40 mg/kg pe zi la copii sau două tablete obișnuite de două ori pe zi la adulți, pe o perioadă de 5 zile). Un tratament de scurtă durată (1-3 zile), sau doar o singură doză dintr-un medicament cum ar fi tetraciclina și ciprofloxacina a fost experimentat de curând cu succes și poate deveni curând metoda standard. Amoxicilina *nu* trebuie administrată în locul ampicilinei deoarece nu este eficientă în tratamentul shigelozei. În țările în curs de dezvoltare, în care rezistența la ambele droguri este obișnuită, medicamentul de elecție pentru tratamentul infecțiilor cu *S. dysenteriae* tip 1 multirezistent este acidul nalidixic (55 mg/kg pe zi timp de 5 zile); totuși, prevalența rezistenței este în creștere. 4-Fluorochinolonele (de ex., ciprofloxacina) sunt foarte eficiente pentru toate tulpinile (vezi capitolul 140), însă în prezent sunt prea costisitoare pentru lumea a treia, iar în Statele Unite nu este aprobată încă utilizarea la copiii sub 17 ani; aceste medicamente au produs leziuni la nivelul cartilajelor în cursul testelor de toxicitate efectuate pe rozătoare, dar nu există dovezi pentru un efect similar la doze terapeutice la oameni. Medicamentele de alternativă care s-au dovedit a fi eficiente includ pivamdinocilina orală (amdinocilina, pivoxil, pivmecilinam însă nu sunt încă disponibile în Statele Unite) și ceftriaxon intravenos (50 mg/kg pe zi timp de 5 zile). În studii clinice limitate, cefalexinul nu a avut efect în limitarea simptomelor; o singură doză de ceftriaxon poate fi eficientă, însă sunt necesare mai multe informații. Nu se recomandă tratament antibiotic pentru starea de purtător convalescent, care este de obicei limitată la câteva săptămâni. Pacienții cu SIDA pot deveni purtători cronici de *Shigella* și pot prezenta infecții recurente cu bacteriemie (vezi capitolul 308). Acest ciclu poate fi întrerupt de tratamentul prelungit (câteva săptămâni) cu o chinolonă.

Rolul agenților antiperistaltici cum sunt sulfatul de atropină, difenoxilatul (Lomotil) și loperamidul (Imodium) în fazele precoce ale shigelozei rămâne neclar. Loperamidul, în particular, poate reduce diareea și într-un studiu a avut eficiență foarte mare în asociere cu medicația antimicrobiană. Totuși, aceste medicamente antiperistaltice sunt bănuite de creșterea severității bolii, prin întârzierea excreției microorganismelor și facilitarea în continuare a invaziei mucoasei. Astfel, ele sunt contraindicate pentru tratamentul sugarilor și a copiilor mici. La adulți, aceste medicamente sunt contraindicate în faza dizenterică a bolii.

Tratamentul complicațiilor shigelozei diferă frecvent în țările dezvoltate față de cele în curs de dezvoltare. De exemplu, în Statele Unite, un megacolon toxic care nu răspunde la antibiotice, cu sau fără perforație, este frecvent tratat prin colectomie. În țările în curs de dezvoltare, tratamentul chirurgical este mai rar utilizat, datorită insuficientei disponibilități sau dificultăților în îngrijirea ileostomei. Sindromul hemolitic-uremic necesită frecvent dializă. În țările în curs de dezvoltare, dializa poate fi necesară mai rar, deoarece azotemia se dezvoltă încet, iar riscul unei hiperkalemii semnificative este frecvent scăzut, datorită deficienței preexistente în cantitatea totală de potasiu din corp prin malnutriție și pierderea masei corporale. Tratamentul hiponatremiei, produsă de obicei de secreția inadecvată a hormonului antidiuretic (vasopresina), este guvernat de severitatea sa și de starea simptomatică a pacientului, așa cum este subliniat în capitolul 49. Aportul de glucoză în perfuzie poate ameliora manifestările clinice produse de hipoglicemie, iar răspunsurile pot fi monitorizate prin teste cu stick-uri pentru determinarea glucozei sanguine, dacă laboratorul biochimic nu este disponibil. Este necesar un aport nutrițional adecvat pentru a corecta deficiențele datorate malnutriției preexistente, stresului catabolic suprapus și enteropatiei cu pierdere de proteine din shigeloză. Această îngrijire trebuie începută în timpul perioadei acute de boală, uneori fiind necesare câteva luni de suport nutrițional (vezi capitolul 78).

PROFILAXIE Transmiterea prin contact direct a shigelozei poate fi evitată prin igiena mediului și igiena personală adecvată. Spălarea mâinilor cu săpun și apă, decontaminarea rezervelor de apă, utilizarea latrinelor sau toaletelor sanitare și protecția preparării și depozitării alimentelor sunt măsuri care pot reduce transmiterea primară și secundară a infecției cu *Shigella*. În țările în curs de dezvoltare cu endemie înaltă, sugarii sunt protejați în perioada în care sunt alimentați exclusiv la sân, iar acest tip de alimentație trebuie încurajat. Orice măsură prin care se evită apariția malnutriției are un efect favorabil asupra populației. Pacienții spitalizați trebuie îngrijiți cu precauție, pentru a asigura îndepărtarea în siguranță a excrețiilor și lenjeriei infectate, iar personalul medical trebuie să își asigure igiena mâinilor și a instrumentelor medicale,

cum sunt stetoscoapele, după fiecare contact cu o persoană infectată. Epidemiile din spitale pot fi de obicei controlate cu succes prin identificarea copiilor infectaţi dar asimptomatici, tratamentul antibiotic pentru reducerea infectivităţii şi o atenţie deosebită acordată igienei. Copiii din creşe trebuie ţinuţi acasă pe perioada în care sunt clinic bolnavi şi ideal ar trebui să aibă coproculturile negative înainte de reîntoarcerea la grup. Cei care manevrează alimentele şi au shigeloză trebuie de asemenea să aibă culturi negative pentru a li se permite reîntoarcerea la lucru. Tratamentul antibiotic pentru starea de purtător asimptomatic nu este indicat. Nu este disponibil un vaccin eficient.

BIBLIOGRAFIE

ACHESON DWK et al: The family of Shiga and Shiga-like toxins, in *Sourcebook of Bacterial Protein Toxins*, JE Alouf, JH Freer (eds). London, Academic Press, 1991, pp 415-433
BENNISH ML, SALAM MA: Rethinking options for the treatment of shigellosis. J Antimicrob Chemother 30:243, 1992
BRIAN MJ et al: Evaluation of the molecular epidemiology of an outbreak of multiply resistant *Shigella sonnei* in a day-care center by using pulsed-field gel electrophoresis and plasmid DNA analysis. J Clin Microbiol 31:2152, 1993
COLES FB et al: Shigellosis outbreaks at summer camps for the mentally retarded in New York State. Am J Epidemiol 130:966, 1989
CRUZ JR et al: Infection, diarrhea and dysentery caused by *Shigella* species and *Campylobacter jejuni* among Guatemalan rural children. Pediatr Infect Dis J 13:216, 1994
FASANO A et al: Shigella enterotoxin 1: An enterotoxin of *Shigella flexneri* 2a active in rabbit small intestine in vivo and in vitro. J Clin Invest 95:2853, 1995
GOLDBERG MB, SANSONETTI PJ: *Shigella* subversion of the cellular cytoskeleton: A strategy for epithelial colonization. Infect Immun 61:4941, 1993
GOMA EPIDEMIOLOGY GROUP: Public health impact of Rwandan refugee crisis: What happened in Goma, Zaire, in July 1994? Lancet 345:339, 1995
HOFFMAN RE, SHILLAM PJ: The use of hygiene, cohorting, and antimicrobial therapy to control an outbreak of shigellosis. Am J Dis Child 144:219, 1990
KRISTJANSSON M et al: Polymicrobial and recurrent bacteremia with *Shigella* in a patient with AIDS. Scand J Infect Dis 26:411, 1994
LEE LA et al: Hyperendemic shigellosis in the United States: A review of surveillance data for 1967-1988. J Infect Dis 164:894, 1991
LEVINE OS, LEVINE MM: Houseflies (*Musca domestica*) as mechanical vectors of shigellosis. Rev Infect Dis 13:688, 1991
LINDBERG AA, PAL T: Strategies for development of potential candidate *Shigella* vaccines. Vaccine 11:168, 1993
MATHAN MM, MATHAN VI: Morphology of rectal mucosa of patients with shigellosis. Rev Infect Dis 13(Suppl 4):S314, 1991
PERDOMO OJ et al: Acute inflammation causes epithelial invasion and mucosal destruction in experimental shigellosis. J Exp Med 180:1307, 1994
RAQUIB R et al: Persistence of local cytokine production in shigellosis in acute and convalescent stages. Infect Immun 63:289, 1995
SANSONETTI PJ et al: Role of interleukin-1 in the pathogenesis of experimental shigellosis. J Clin Invest 96:884, 1995
SCHAAD UB et al: Use of fluoroquinolones in pediatrics: Consensus report of an International Society of Chemotherapy commission. Pediatr Infect Dis J 14:1, 1995
TAUXE RV et al: The persistence of *Shigella flexneri* in the United States: The increased role of the adult male. Am J Public Health 78:1432, 1988
ZYCHLINSKY A et al: Molecular and cellular mechanisms of tissue invasion by *Shigella flexneri*. Ann NY Acad Sci 730:197, 1994

160

Martin J. Blaser

INFECŢII CU *CAMPYLOBACTER* ŞI SPECII ÎNRUDITE

DEFINIŢIE Bacteriile genului *Campylobacter* şi ale genurilor înrudite *Arcobacter* şi *Helicobacter* produc o varietate de infecţii piogene. Deşi cele mai frecvente sunt bolile diareice acute, în esenţă aceste microorganisme pot produce infecţii cu orice localizare, în special la gazdele compromise, şi pot determina sechele nesupurative. Termenul *Campylobacter* provine de la denumirea grecească pentru „bacil încurbat“ şi se referă la forma microorganismului, asemănătoare vibrionului.

ETIOLOGIE Campylobacterii sunt bacili gram-negativi încurbaţi, mobili, nesporulaţi. Iniţial cunoscuţi ca *Vibrio fetus*, aceşti bacili au fost reclasificaţi într-un gen nou în 1973, după ce s-a dovedit că sunt diferiţi de alţi vibrioni. De atunci au fost identificate peste 15 specii diferite de *Campylobacter*. Această specie este subîmpărţită în trei genuri: *Campylobacter*, *Arcobacter* şi *Helicobacter*. Dar nu toate aceste specii sunt patogene pentru om. Patogenii umani pot fi divizaţi în două grupe majore: cei care determină în primul rând boala diareică şi cei care produc infecţii extraintestinale. Principalul patogen care determină diaree este *Campylobacter jejuni*, răspunzător pentru 80% până la 90% din toate bolile recunoscute ca fiind produse de campylobacterii. Alte microorganisme care produc boală diareică includ *Campylobacter coli*, *Campylobacter upsaliensis*, *Campylobacter lari* şi *Campylobacter fetus*. Specia principală care produce boală extraintestinală este *C. fetus*; totuşi, oricare din agenţii care produc diaree pot determina şi infecţie localizată sau sistemică. Nefiind nici aerobe, nici strict anaerobe, aceste microorganisme microaerofile sunt adaptate pentru supravieţuirea în stratul mucos gastrointestinal. Acest capitol va prezenta în special *C. jejuni* şi *C. fetus*, ca patogeni principali şi prototipuri pentru grupurile lor; caracteristicile de bază ale infecţiei sunt enumerate în funcţie de specie (cu excepţia *C. jejuni*, descris în detaliu în textul ce urmează) în tabelul 160-1.

EPIDEMIOLOGIE Campylobacterii există în tractul gastrointestinal al multor animale folosite în industria alimentară (incluzând păsările, vitele, oile şi porcii), precum şi al animalelor de casă (incluzând păsări, câini şi pisici). Totuşi, aceste microorganisme nu determină boala la gazda animală. În majoritate cazurilor, campylobacteriile se transmit la oameni prin produse alimentare crude sau nepreparate, sau prin contact direct cu animalele infectate. În Statele Unite şi alte ţări dezvoltate, cea mai frecventă cale de dobândire a infecţiei (50% până la 70% din cazuri) este ingestia de carne de pui contaminată, care nu a fost suficient preparată termic. Alte modalităţi de transmitere includ ingestia de lapte crud (nepasteurizat) sau de apă netratată, contactul cu animalele de casă contaminate, călătorii în ţările în curs de dezvoltare (campylobacterii aflându-se în rândul cauzelor de diaree a turiştilor) şi (ocazional) contactul cu un caz index, care prezintă incontinenţă pentru materii fecale.

Infecţiile cu *Campylobacter* nu sunt rare. O serie de studii indică faptul că în Statele Unite, boala diareică produsă de campylobacteri este mai frecventă decât cea produsă de *Salmonella* şi *Shigella* împreună. Infecţiile apar pe toată durata anului, însă există un vârf de incidenţă în timpul verii şi la începutul toamnei. Sunt afectate persoane de toate vârstele; totuşi, ratele de atac pentru *C. jejuni* sunt cele mai ridicate în rândul copiilor mici şi al adulţilor tineri, iar cele pentru *C. fetus* sunt mai ridicate pentru vârstele extreme. Infecţiile sistemice cu *C. fetus* (şi alte tulpini de *Campylobacter* şi specii înrudite) sunt cel mai frecvent întâlnite la gazdele tarate. Persoanele cu risc crescut sunt cele cu SIDA, hipogamaglobulinemie, neoplazii, boli hepatice, diabet zaharat, ateroscleroză generalizată şi femeile gravide. Totuşi, femeile aparent sănătoase,

în absența sarcinii, pot dezvolta ocazional bacteriemie tranzitorie cu *Campylobacter*.

În țările în curs de dezvoltare, infecțiile cu *C. jejuni* sunt hiperendemice, cu ratele cele mai mari la copiii foarte mici (sub 2 ani). Rata infecțiilor scade cu vârsta, la fel și raportul îmbolnăvire-infecție; aceste observații sugerează că expunerea frecventă la *C. jejuni* duce la dobândirea imunității.

PATOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ Multe infecții cu *C. jejuni* sunt subclinice, în special la gazdele parțial imune. Majoritatea îmbolnăvirilor apar în 2 până la 4 zile (variind între 1 și 7 zile) de la expunerea la apă sau alimentele contaminate cu acest microorganism. Leziunile tisulare sunt localizate la nivelul jejunului, ileonului și colonului. Biopsiile arată o reacție inflamatorie acută nespecifică, cu neutrofile, monocite și eozinofile în lamina propria, precum și leziuni ale epiteliului, incluzând pierderea de mucus, degenerare glandulară și abcese la nivelul criptelor. Aspectele observate la biopsie pot sugera boala Crohn sau colita ulcerativă, însă diagnosticul în aceste boli inflamatorii cronice „idiopatice“ nu trebuie stabilit până când nu sunt excluse colitele infecțioase, *în special* cele produse de *Campylobacter*.

Frecvența crescută a infecțiilor cu *C. jejuni*, precum și severitatea și recurența lor în rândul pacienților cu hipogamaglobulinemie, sugerează că anticorpii sunt importanți în asigurarea unei imunități protectoare. Patogeneza acestor infecții este neclară. Atât mobilitatea cât și aderența bacteriilor la țesuturile gazdei par să favorizeze producerea bolii, dar citokinele și enterotoxinele clasice (deși descrise) par a nu avea un rol substanțial în lezarea tisulară sau producerea bolii. Din contră, microorganismele au fost vizualizate în epiteliu, deși într-un număr mic. Existența dovezilor unui răspuns tisular semnificativ și bacteriemia ocazională cu *C. jejuni* sugerează că invazia tisulară este clinic semnificativă.

Patogeneza infecției cu *C. fetus* este mai bine definită. În esență, toate tulpinile clinice de *C. fetus* posedă o structură proteică asemănătoare unei capsule (stratul S), care conferă microorganismului rezistență la distrugerea mediată de complement și la opsonizare. Drept urmare, *C. fetus* poate produce bacteriemie și poate determina însămânțări sistemice. Abilitatea microorganismului de a comuta proteinele din stratul S, fenomen care induce variabilitatea antigenică, poate contribui la cronicizare și la rata crescută de recurență a acestor infecții la gazde tarate.

MANIFESTĂRI CLINICE ALE INFECȚIILOR CU *C. JEJUNI* ȘI *C. FETUS* Aspectele clinice ale infecțiilor datorate tuturor tulpinilor de *Campylobacter* și speciilor înrudite care determină boala enterică sunt foarte asemănătoare. Frecvent, există un prodrom cu febră, cefalee, mialgii și/sau indispoziție cu 12 până la 24 ore înainte de debutul simptomelor de diaree. Cele mai comune simptome ale fazei intestinale sunt diareea, durerea abdominală și febra. Gradul diareei variază de la câteva scaune moi la scaune cu sânge macroscopic; majoritatea pacienților care solicită îngrijire medicală au 10 sau mai multe emisii de scaun în ziua cea mai grea de boală. Durerile abdominale sunt de obicei sub formă de crampe și pot fi simptomul cel mai proeminent. Durerea este de obicei generalizată, dar poate deveni localizată; infecția cu *C. jejuni* poate cauza pseudoapendicită. Febra poate fi singura manifestare inițială a infecției cu *C. jejuni*, o situație care mimează stadiile timpurii ale febrei tifoide. Copiii mici febrili pot prezenta convulsii. Enterita cu *Campylobacter* este în general autolimitată; totuși simptomele persistă peste o săptămână la 10% până la 20% din pacienții care solicită ajutor medical, iar recăderile apar la 5% până la 10% din pacienții netratați.

C. fetus poate produce o boală diareică similară celei produse de *C. jejuni*, mai ales la gazdele normale, sau poate produce fie diaree intermitentă, fie durere abdominală nespecifică, fără semne de localizare. Sechelele sunt rare, iar evoluția este benignă. *C. fetus* poate produce de asemenea o boală sistemică prelungită cu recăderi (cu febră, frison și mialgii) în care nu există o sursă primară evidentă; această manifestare este obișnuită în special la gazdele tarate. Însămânțarea secundară a unui organ (incluzând meningele, creierul, oasele, tractul

Tabelul 160-1

Aspecte clinice asociate cu infecția dată de specii „atipice“ de *Campylobacter* și de specii înrudite implicate în producerea bolii la om

Specia	Aspecte clinice obișnuite	Aspecte clinice mai puțin obișnuite	Informații adiționale
Campylobacter coli	Febră, diaree, durere abdominală	Bacteriemie	Nu poate fi deosebită clinic de *C. jejuni*
Campylobacter fetus	Bacteriemie, meningită, sepsis, infecție vasculară	Diaree, febră recidivantă	Nu se izolează de obicei din medii ce conțin cefalotin
Campylobacter upsaliensis	Diaree apoasă, febră joasă, dureri abdominale	Bacteriemie, abcese	Dificil de izolat din cauza sensibilității la cefalotin
Campylobacter lari	Dureri abdominale, diaree	Colită, apendicită	Frecvent colonizați sunt pescărușii, microorganismul este adesea transmis la om prin apa contaminată
Campylobacter hyointestinalis	Diaree apoasă sau cu sânge, vărsături, dureri abdominale	Bacteriemie	Produce enterită proliferativă la porcine
Helicobacter fennelliae	Diaree cronică ușoară, crampe abdominale, proctită	Bacteriemie*	Cel mai bun tratament sunt fluorochinolonele
Helicobacter cinaedi	Diaree cronică ușoară, crampe abdominale, proctită	Bacteriemie*	Cel mai bun tratament sunt fluorochinolonele; este identificat la hamsteri sănătoși
Campylobacter jejuni subspecia *doylei*	Diaree	Gastrită cronică, bacteriemie†	Rol incert ca patogen uman
Arcobacter cryaerophila	Diaree	Bacteriemie	Cultivat în condiții de aerobioză
Arcobacter butzleri	Febră, diaree, greață, dureri abdominale	Bacteriemie, apendicită	Cultivat în condiții de aerobioză; enzootic la primate nonumane
Campylobacter sputorum	Abcese pulmonare, perianale, axilare și inghinale	Nu se descriu	Există trei biovariante clinic semnificative: *C. sputorum* subspecia *sputorum C. sputorum* subspecia *bubulus* și *Campylobacter mucosalis*

* La copii și la persoanele infectate cu HIV
† La copii
SURSA: Allos și Blaser.

urinar şi ţesuturile moi) complică evoluţia, care poate fi fulminantă. Infecţiile cu *C. fetus* au un tropism pentru localizările vasculare; pot apărea endocardită, anevrisme micotice şi tromboflebită septică. Infecţiile în cursul sarcinii duc frecvent la moartea fătului. *Helicobacter cinaedi* determină celulita recurentă, cu febră şi bacteriemie, la gazdele imunodeprimate.

COMPLICAŢII Bacteriemia este rară şi apare cel mai frecvent la gazdele imunodeprimate şi la vârstele extreme, cu excepţia infecţiilor produse de *C. fetus* şi *H. cinaedi*. Au fost observate trei aspecte ale infecţiei extraintestinale: (1) bacteriemie tranzitorie la o gazdă normală cu enterită (evoluţia este benignă şi nu necesită tratament specific); (2) bacteriemie susţinută sau infecţie focală la o gazdă normală (bacteriemia are ca punct de plecare enterita şi răspunde bine la tratamentul antimicrobian); (3) bacteriemie susţinută sau infecţie focală la o gazdă tarată. Enterita nu poate fi demonstrată. Tratamentul antimicrobian, posibil prelungit, este necesar pentru suprimarea sau vindecarea infecţiei.

Infecţiile cu *Campylobacter* la pacienţii cu SIDA sau hipogamaglobulinemie pot fi severe, persistente şi extraintestinale; recăderea după întreruperea tratamentului este obişnuită. Pacienţii cu hipogamaglobulinemie pot dezvolta osteomielită şi un rash asemănător erizipelului.

Complicaţiile supurative locale ale infecţiei includ colecistita, pancreatita şi cistita, iar complicaţiile la distanţă includ meningita, endocardita, artrita, peritonita, celulita sau avortul septic; toate aceste complicaţii sunt rare. Ocazional, infecţiile acute se pot complica prin hepatită, nefrită intestinală şi sindrom hemolitic-uremic. Artrita reactivă şi alte acuze reumatologice pot apărea la câteva săptămâni după infecţie, în special la persoanele cu fenotipul HLA-B27. Sindromul Guillain-Barré apare rar după infecţia cu *Campylobacter* (adică într-un caz din 1000 sau 2000). Totuşi, datorită incidenţei lor crescute, în prezent se estimează că infecţiile cu *Campylobacter* pot declanşa 10% până la 40% din toate cazurile de sindrom Guillain-Barré.

EXAMENE DE LABORATOR La pacienţii cu enterită cu *Campylobacter*, numărul leucocitelor periferice reflectă severitatea procesului inflamator. Totuşi, materiile fecale conţin leucocite sau eritrocite la aproape toţi pacienţii care solicită asistenţă medicală în Statele Unite. Frotiurile din materiile fecale trebuie colorate cu coloraţia Gram sau Wright şi examinate în toate cazurile suspecte. Când diagnosticul de enterită cu *Campylobacter* este suspectat pe baza simptomelor de diaree inflamatorie (febră, leucocite în fecale), medicul poate ruga laboratorul să încerce vizualizarea microorganismelor cu morfologie caracteristică asemănătoare vibrionului prin microscopie directă a frotiului din materiile fecale colorat Gram, sau prin utilizarea microscopiei cu contrast de fază sau cu câmp întunecat pentru identificarea motilităţii „rapide" caracteristice. Confirmarea diagnosticului de infecţie cu *Campylobacter* se bazează pe identificarea unei tulpini din coprocultură, hemocultură sau alte culturi. Trebuie folosite medii specifice pentru *Campylobacter* la cultivarea eşantioanelor obţinute din scaun pentru toţi pacienţii cu diaree inflamatorie sau cu sânge. Deoarece speciile *Campylobacter* sunt dificile, nu vor fi izolate decât dacă se folosesc medii selective sau tehnici selective. Nu toate mediile sunt la fel de utile pentru izolarea variatelor specii de campylobacterii; de aceea lipsa izolării microorganismelor din materiile fecale nu exclude în totalitate prezenţa lor. Prezenţa microorganismului implică aproape întotdeauna infecţia; există o perioadă scurtă de purtător fecal postconvalescent şi nu există comensualism. Însă *C. sputorum* şi microorganismele înrudite, prezente în cavitatea bucală, sunt comensuali fără semnificaţie patogenică cunoscută.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL Simptomele de enterită cu *Campylobacter* nu sunt suficient de rare pentru a distinge această boală de cea produsă de *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, sau alţi patogeni. Combinaţia febră şi leucocite sau eritrocite în fecale indică diaree inflamatorie, iar diagnosticul definitiv se bazează pe cultură. În mod similar, diagnosticul de boală extraintestinală produsă de *Campylobacter* se stabileşte prin cultură. Infecţiile cu *Campylobacter* trebuie suspectate în cazul avortului septic, iar cele produse de *C. fetus*, în special în cadrul tromboflebitei septice. Este important de reamintit că aspectul enteritei cu *Campylobacter* poate mima colita ulcerativă sau boala Crohn, că enterita cu *Campylobacter* este mult mai frecventă decât ambele boli (în special la adulţii tineri) şi că prin biopsie nu se poate face distincţia între aceste entităţi. Astfel, diagnosticul de boală intestinală inflamatorie nu trebuie pus până când nu se exclude infecţia cu *Campylobacter*, în special la persoane care au călătorit în străinătate, care au contact semnificativ cu animalele, la persoane cu imunodeficienţă sau cu practici care implică un risc crescut de transmitere.

Rx TRATAMENT

În tratamentul bolii diareice, un rol central îl deţine reechilibrarea hidro-electrolitică (vezi capitolul 128). Chiar şi din rândul pacienţilor cu enterită cu *Campylobacter* care solicită îngrijire medicală, mai puţin de jumătate vor avea un beneficiu cert în urma tratamentului antimicrobian. Indicaţiile pentru un astfel de tratament includ febra crescută, diareea cu sânge, diareea severă, persistenţa manifestărilor timp de peste o săptămână şi agravarea simptomelor. Regimul de elecţie constă într-o cură de 5 până la 7 zile de eritromicină (250 mg p.o. de patru ori pe zi sau 30 până la 50 mg/kg/zi în doze divizate pentru copii). Deşi nu a fost studiată în experienţe clinice, sensibilitatea in vitro a speciei *Campylobacter* la macrolide, cum sunt claritromicina şi azitromicina, sugerează că şi aceşti agenţi pot fi folosiţi în tratament. O schemă alternativă pentru adulţi este ciprofloxacina (500 mg p.o. de două ori pe zi) timp de 5 până la 7 zile, dar rezistenţa faţă de acest antibiotic este în creştere. Alte alternative includ tetraciclina, norfloxacină şi furazolidon. Utilizarea medicamentelor împotriva motilităţii intestinale, care pot prelungi durata simptomelor şi care au fost asociate cu decese, nu este recomandată.

Pentru infecţiile sistemice, tratamentul trebuie început empiric cu gentamicină, imipenem sau cloramfenicol, însă ulterior trebuie efectuate teste de sensibilitate. Ciprofloxacina şi amoxicilina/clavulanat sunt agenţi alternativi. Pentru pacienţii imunodeprimaţi cu infecţii sistemice produse de *C. fetus*, este de obicei necesar un tratament prelungit.

PROGNOSTIC Aproape toţi pacienţii cu enterită produsă de *Campylobacter* se vindecă complet, fie spontan, fie după tratament antimicrobian. La cele câteva cazuri de deces raportate a contribuit probabil depleţia de volum. Aşa cum s-a afirmat mai sus, ocazional pacienţii pot dezvolta artrită reactivă sau sindrom Guillain-Barré. Infecţiile sistemice cu *C. fetus* sunt mult mai frecvent fatale decât cele date de speciile înrudite; această mortalitate mai mare se datorează în parte caracteristicilor grupurilor de populaţie afectate. Prognosticul depinde de rapiditatea cu care este început tratamentul adecvat. Gazdele normale supravieţuiesc de obicei infecţiilor cu *C. fetus* fără sechele. Gazdele tarate fac adesea infecţii recurente.

BIBLIOGRAFIE

Allos BM, Blaser MJ: *Campylobacter jejuni* and the expanding spectrum of related infections. Clin Infect Dis 20:1092, 1995

Blaser MJ et al: *Campylobacter* enteritis in the United States: A multicenter study. Ann Intern Med 98:360, 1983

Nachamkin I et al (eds): *Campylobacter jejuni: Current Strategy and Future Trends*. Washington, American Society for Microbiology, 1992, pp 1-300

161

Gerald T. Keusch, Robert L. Deresiewicz

HOLERA ȘI ALTE INFECȚII PRODUSE DE GENUL *VIBRIO*

Membrii genului *Vibrio* produc un număr de sindroame infecțioase importante. În rândul acestora, este clasic cel produs de *V. cholerae* grup O1, și anume holera, o boală diareică devastatoare care a produs șapte pandemii mondiale și multă suferință în ultimele două secole. Holera epidemică rămâne o problemă de sănătate publică majoră și este dezbătută pe larg în acest capitol. Recent, au fost descrise și alte infecții produse de specii din genul *Vibrio*, incluzând sindroame diareice, infecții de țesuturi moi sau sepsis primar. Și aceste aspecte vor fi prezentate în continuare.

Toți membrii acestui gen sunt bacili gram-negativi încurbați, facultativ anaerobi, cu motilitate activă, având unul sau mai mulți flageli polari. Cu excepția *V. cholerae* și *V. mimicus*, toți vibrionii necesită pentru creștere mediu salin („vibrioni halofili“). În natură, se întâlnesc cel mai frecvent în râurile și golfurile în care pătrunde fluxul, asigurând condiții de salinitate moderată. Proliferează în lunile de vară, când temperatura apei depășește 20°C. Așa cum este de așteptat, frecvența îmbolnăvirilor produse de aceste microorganisme crește în timpul lunilor calde.

HOLERA

DEFINIȚIE Holera este o boală diareică acută care, în decurs de câteva ore, poate duce la deshidratare marcată, rapid progresivă, și exitus. Holera gravis (forma severă a holerei) este o boală mult mai de temut, în special în forma epidemică. Din fericire, reechilibrarea hidrică promptă, agresivă, și tratamentul suportiv pot preveni mortalitatea crescută care s-a înregistrat în trecut. Deși termenul de *holeră* este atribuit ocazional oricărei boli diareice secretorii producând deshidratare severă, de etiologie infecțioasă sau neinfecțioasă, el se referă în general la boala produsă de *V. cholerae* serogrup O_1. Holera epidemică și endemică cu serogrupul O_1 a cuprins Africa la începutul anilor 1970 și apare în America Latină pentru prima dată în acest secol în 1991. În 1992, un nou serotip epidemic apare în subcontinentul indian și a produs mii de decese.

ETIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE Specia *V. cholerae* include o serie de microorganisme clasificate pe baza determinanților de natură glucidică ai antigenului lor somatic O. Aproximativ 140 de serogrupuri au fost identificate. Ele se împart în cele ce aglutinează antiserul față de antigenul de grup O_1 (*V. cholerae* O_1) și cele care nu aglutinează (*V. cholerae* non-O_1). Deși unele tulpini de *V. cholerae* non-O_1 ocazional determină izbucniri sporadice de diaree, serogrupul O_1 a fost (până recent) cauza exclusivă de holeră epidemică. Acest model s-a schimbat la sfârșitul anului 1992, odată cu identificarea serogrupului Bengal O139 drept cauza unei mari epidemii de holeră în sudul Indiei și Bangladesh de-a lungul Golfului Bengal. Despre *V. cholerae* Bengal O139 se discută pe larg în cele ce urmează.

V. cholerae O1 cuprinde două biotipuri, clasic și *El Tor*, care se deosebesc pe baza unor caracteristici ce includ sensibilitatea fagică și producerea de hemolizină. Fiecare biotip este la rândul său împărțit în două serotipuri, denumite *Inaba* și *Ogawa*. Serotiparea este un instrument util în domeniul studiilor epidemiologice. Noile tehnici epidemiologice moleculare, cum sunt ribotiparea și alte metode genetice, fac posibilă acum schițarea surselor și originilor tulpinilor de holeră de pe tot globul.

Habitatul natural al *V. cholerae* este reprezentat de zonele de coastă cu apă sărată și de estuare, unde microorganismul trăiește în strânsă legătură cu planctonul și unde poate supraviețui într-o formă viabilă dar necultivabilă. Oamenii se pot infecta accidental dar, odată infectați, joacă rol de vehicul pentru răspândirea infecției. Ingestia apei contaminate cu fecale umane este cea mai obișnuită cale de infestare cu *V. cholerae*. Consumarea alimentelor contaminate, în casă, în restaurante sau de la vânzătorii stradali, poate de asemenea să contribuie la răspândirea infecției. Nu se cunoaște vreun rezervor animal. Deși doza necesară pentru a produce infecția este relativ mare, ea poate fi mult mai mică la persoanele cu hipoclorhidrie gastrică, la cei ce folosesc antiacide și când aciditatea gastrică este tamponată după masă. Holera este predominant o boală pediatrică în zonele endemice, dar afectează în egală măsură adulții și copiii când ea apare într-o populație nouă. În zonele endemice, boala este foarte frecventă vara și în lunile de toamnă. Deși acest caracter sezonier nu este complet explicat, el poate fi determinat de condițiile de mediu care afectează multiplicarea vibrionilor, sau de modificările sezoniere în comportamentul uman, ce implică contactul cu apa de mare. Infecțiile asimptomatice sunt frecvente și mult mai obișnuite cu biotipul El Tor decât cu cel clasic. În zonele endemice este mai mică probabilitatea ca la copiii sub 2 ani să apară o formă severă de boală comparativ cu copiii mai mari, probabil din cauza imunității pasive dobândite prin alimentația la sân. Din motive inexplicabile, sensibilitatea pentru holeră este influențată semnificativ de statusul grupului sanguin ABO; cei cu grupa O au un risc crescut, în timp ce aceia cu grup AB au riscul cel mai mic.

Originea holerei este în delta Gangelui din subcontinentul indian. Din anul 1817 au existat 7 pandemii mondiale. A șaptea pandemie (din prezent), prima determinată de biotipul El Tor, a debutat în Indonezia în 1961 și s-a răspândit în toată Asia, cu înlocuirea tulpinii clasice endemice din multe zone cu *V. cholerae* El Tor. A afectat puțin Europa, pentru că impactul a fost limitat de acțiunea combinată a măsurilor eficiente de sănătate publică și de nivelul crescut de salubrizare. La începutul anilor 1970, holera El Tor a lovit Africa, producând epidemii majore înainte să devină o problemă endemică persistentă. Istoria ei recentă în Africa a fost punctată de izbucniri severe ale bolii, adesea alimentate de haosul războaielor și de genociduri. Acesta a fost cazul refugiaților din Ruanda, stabiliți în tabere în zona Goma, Zair, în 1994. Au fost zeci de mii de cazuri și mortalitatea a fost foarte mare. În 1995, apariția a sute de cazuri în România și țările fostei Uniuni Sovietice învecinate cu Marea Neagră a demonstrat potențialul epidemic al acestui microorganism ori de câte ori măsurile de sănătate publică sunt abandonate.

Din 1973, infecții endemice sporadice produse de vibrioni înrudiți cu tulpinile care au determinat cea de a șaptea pandemie au fost recunoscute în S.U.A. în statele Louisiana și Texas de-a lungul coastei Golfului Mexic. Aceste infecții sunt tipic legate de consumul moluștelor contaminate ce se recoltează din zonele respective. Uneori, în S.U.A. apar cazuri la distanță de Golful Mexic, legate de consumul alimentelor marine ce provin din aceste zone.

În 1991, așa cum s-a prevăzut, pandemia actuală de holeră a ajuns în America Latină. Declanșată în ianuarie 1991 pe coasta peruviană, boala a fost purtată de pescari în Ecuador și Columbia și apoi s-a răspândit într-o epidemie explozivă în toată America Centrală și de Sud și în Mexic (figura 161-1). În primul an al epidemiei au fost raportate peste 400.000 cazuri și mai mult de 1 milion au fost raportate la sfârșitul anului 1994. În timp ce mortalitatea generală este de aproximativ sub 1%, aceasta s-a apropiat de 30% în primele comunități afectate, unde absența familiarizării cu boala a dus la stabilirea unor măsuri terapeutice total ineficiente. Educația intensivă a personalului medical și a comunității a dus la creșterea cunoștințelor despre boală și tratamentul său adecvat și la scăderea considerabilă a mortalității. Așa cum s-a întâmplat

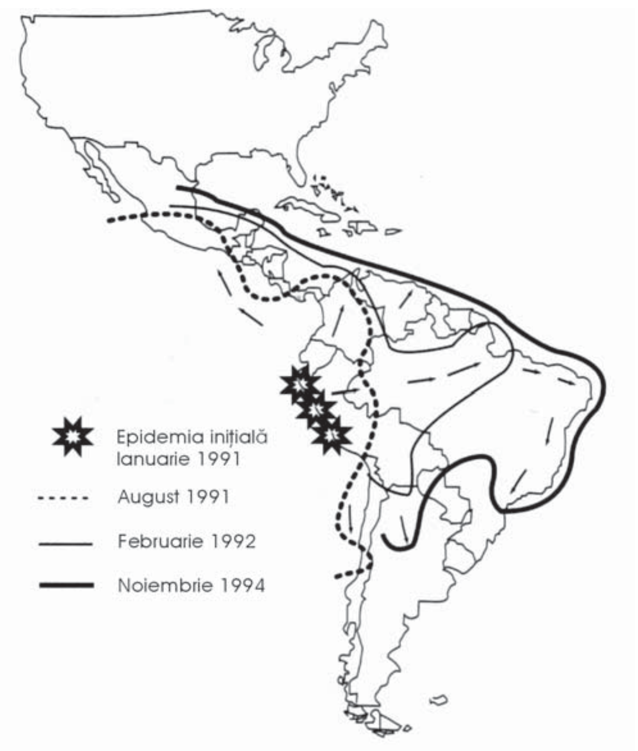


FIGURA 161-1 Răspândirea *V. cholerae* O_1 în cele două Americi, 1991-1994. (Prin amabilitatea Dr. Robert V. Tauxe, Centrele de Profilaxie și Control ale Bolilor, Atlanta.)

în Africa cu două decenii înainte, tulpinile El Tor epidemice se dovedesc capabile de a se stabili în apele din interiorul continentului mai curând decât în nișele clasice ale coastelor cu apă sărată; microorganismul a devenit deja endemic în multe din țările Americii Latine în care a fost de curând introdus.

Cazuri legate de epidemia din America Latină au apărut și în Statele Unite. De exemplu, 11 persoane din New York și New Jersey au fost infectate în două izbucniri separate în 1991, după consumul de carne de crab fiartă, transportată ilegal de turiști din Ecuador. Deși o răspândire secundară a acestei tulpini nu s-a mai produs în Statele Unite, aceste evenimente subestimează nevoia de vigilență din partea personalului medical, chiar în zonele îndepărtate de zona epidemică.

În octombrie 1992, o epidemie de holeră clinică de mari proporții a apărut în portul-oraș Madras și a cuprins orașele din sudul Indiei. Agentul etiologic pare să fie o nouă tulpină de *V. cholerae* ce nu provine nici de la subgrupul O_1 care produce tipic epidemii de holeră, nici de la vreunul din celelalte 137 de serotipuri cunoscute în prezent. Această tulpină s-a răspândit cu rapiditate de-a lungul coastei Golfului Bengal, atingând Bangladesh-ul în decembrie 1992. Doar aici a produs peste 100.000 de cazuri de holeră în primele 3 luni ale anului 1993. S-a răspândit ulterior și în subcontinentul indian și apoi în țările vecine, afectând Pakistanul, Nepalul, vestul Chinei, Thailanda și Malayesia până la sfârșitul anului 1994 (figura 161-2). Microorganismul a fost numit de atunci *V. cholerae* O139 Bengal, pentru a-i recunoaște noul antigen somatic O și originea geografică.

Manifestările clinice și aspectele epidemiologice de boală date de tulpina O139 Bengal nu se deosebesc de cele date de tulpina O_1. Imunitatea dobândită față de ultima nu asigură protecție față de prima tulpină. Astfel, deși holera O139 Bengal a fost limitată exclusiv la zonele endemice pentru tulpina O_1, ea a afectat pacienți de orice vârstă, dar majoritatea cazurilor au fost la adulți. În plus, populațiile în care a fost introdusă tulpina O139 Bengal au răspuns ca populații virgine, ținând seama de holera severă, letală produsă. Deoarece imunitatea dobândită natural față de *V. cholerae* O_1 nu determină protecție încrucișată împotriva tulpinii O139 Bengal, vaccinurile ce acționează împotriva primei forme de holeră nu pot fi eficiente împotriva celei din urmă.

Ca și epidemiile O_1 în zone anterior fără holeră, epidemiile O139 sunt inițial devastatoare. Unele autorități cred că există pericolul ca *V. cholerae* O139 să fie semnalul de debut a celei de a opta pandemii mondiale de holeră. Într-adevăr, așa cum El Tor O_1 a înlocuit biotipul clasic ce l-a precedat, Bengal O139 în 1993 a înlocuit cu rapiditate biotipul El Tor O_1, fiind cea mai frecvent izolată tulpină din mediul înconjurător și cauza principală de holeră clinică în zonele în care a apărut deja (figura 161-3). Oricum, surprinzător și inexplicabil este faptul că începând din 1994, holera El Tor O_1 și-a reluat dominația în Bangladesh retrogradând holera Bengal O139 la statutul de infecție endemică de fond. Această tendință a continuat și în 1995. Cu toate acestea, potențialul de răspândire mondială a tulpinii O139 Bengal a fost subevaluat la o epidemie intercontinentală cu sursă de plecare alimentară, ce a apărut la începutul anului 1994 printre pasagerii unui vas de croazieră din Asia de sud-est. Șase din cei 630 de turiști (cinci din Statele Unite și unul din Marea Britanie) s-au îmbolnăvit, simptomele lor debutând doar după ce s-au întors acasă. Probabil că au achiziționat microorganismul în timpul unei escale în Thailanda. Un fel de mâncare tradițională pe bază de orez servit într-un restaurant cu specific local a fost probabil sursa de infecție.

PATOGENEZĂ Într-o ultimă analiză, holera este o boală mediată de toxine. Diareea apoasă caracteristică este dată

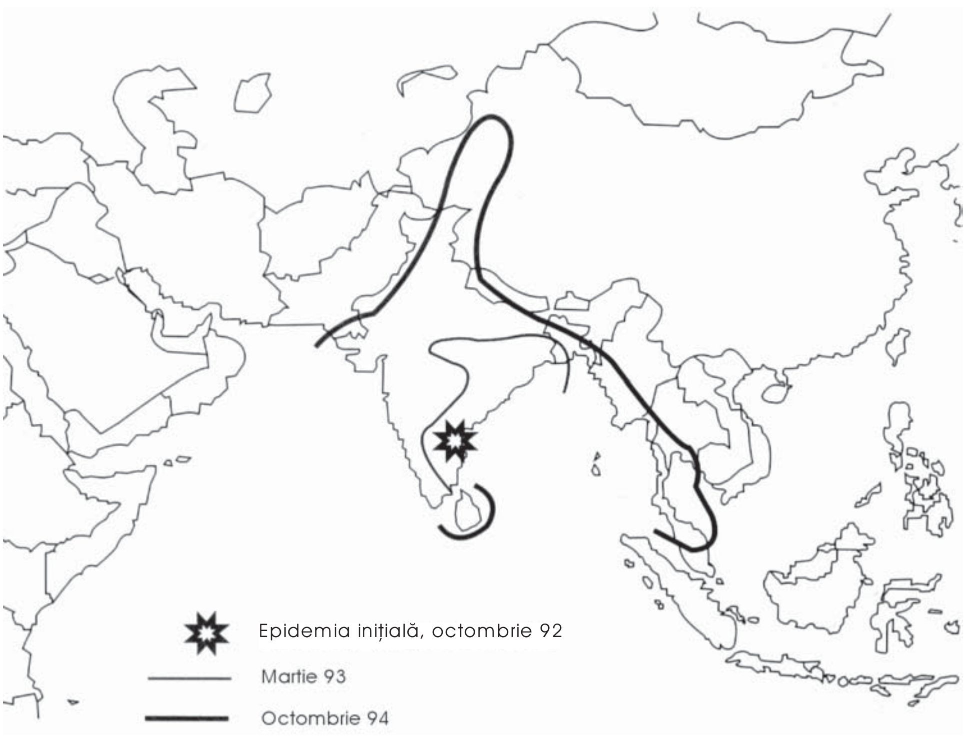


FIGURA 161-2 Răspândirea *V. cholerae* O139 în subcontinentul indian și în alte zone din Asia, 1992-1994. (Prin amabilitatea Dr. Robert V. Tauxe, Centrele de Profilaxie și Control ale bolilor, Atlanta.)

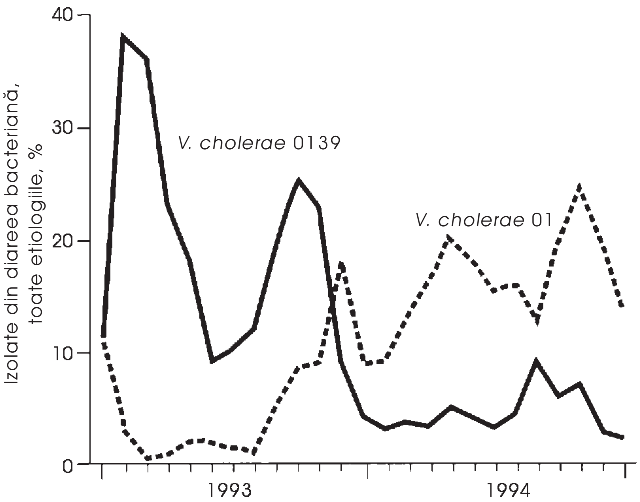


FIGURA 161-3 Tulpinile izolate de *V. cholerae* O_1 și *V. cholerae* O139 în Bangladesh între 1993-1994 (pe lună). (Prin amabilitatea Dr. John Debest și Dr. ASG Faruque, Centrul Internațional de Cercetare a Bolilor Diareice, Bangladesh.)

de acțiunea toxinei holerice (TH), o enterotoxină proteică puternică eliberată de microorganism în intestinul subțire. Oricum, pentru ca *V. cholerae* să colonizeze intestinul subțire și să producă TH, el trebuie mai întâi să recunoască, să se lupte cu și să traverseze câteva medii ostile. Primul dintre acestea este mediul acid din stomac. La *V. cholerae* lipsesc mecanismele genetice de control a rezistenței la acid (cum sunt cele ce există la *Shigella*). Mai curând, un inocul de mari dimensiuni permite unor microorganisme să evite efectele bactericide ale acidității gastrice.

Dacă are succes, trebuie apoi să traverseze stratul mucos al intestinului subțire proximal. Câteva proprietăți ale microorganismului îi măresc abilitatea de a realiza acest lucru; aceste proprietăți sunt motilitatea, chemotaxisul și producerea de hemaglutinin/proteaze. Această ultimă substanță, având inițial numele de lectină holerică, este strâns înrudită cu elastaza produsă de *Pseudomonas aeruginosa* și este atât o aglutinină, cât și o protează dependentă de zinc. Ea este capabilă să scindeze mucina și fibronectina la fel de bine ca și subunitatea A a TH. Hemaglutinin/proteaza poate servi la detașarea vibrionilor legate de suprafața intestinului subțire, astfel facilitând răspândirea lor în întregul intestin și excreția prin scaun.

Învingând cu succes barierele reprezentate de aciditatea gastrică și mucusul intestinului subțire, vibrionii pot în sfârșit să adere la peretele intestinal. Aderarea lor este mediată de pilii de reglare concordantă (coreglare) cu toxina (PCT), numit așa deoarece sinteza sa este reglată în paralel cu cea a TH.

TH, PCT și o serie de alți factori de virulență, incluzând un factor accesor de colonizare și diferite hemaglutinine, sunt reglați coordonat de produsul genei *toxR*. Proteina toxR este „comutatorul principal“ care modulează expresia genelor de virulență ca răspuns la semnalele primite din mediu, dintre care cele mai importante, cel puțin in vitro, sunt modificările de osmolaritate, pH și prezența anumitor aminoacizi liberi. Prezumtiv, reglarea coordonată abilitează microorganismul să își producă gama de proteine adecvate necesităților lui, atunci când trece de la un microclimat la altul. Reglarea de tipul *toxR* a devenit o paradigmă pentru sistemele similare, care au fost descoperite la un spectru larg de bacterii patogene.

Odată fixată, bacteria produce TH, care posedă o unitate enzimatică monomerică (subunitatea A) și o unitate de legătură pentamerică (subunitatea B). Pentamerul B se leagă de gangliozidul G_{M1}, un receptor glicolipidic de pe suprafața celulelor epiteliului jejunal, permițând subunității A să acționeze asupra țintei sale citosolice. Subunitatea A activată (A_1) transferă ireversibil ADP-riboza de pe nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD) către proteina țintă specifică, componentul reglator care leagă GTP al adenilat ciclazei în celulele epiteliului intestinal. Când ADP este ribozilat, această proteină G stimulează subunitatea catalitică a ciclazei, care duce la acumularea intracelulară a unor niveluri ridicate de AMP ciclic (AMPc). La rândul său, AMPc inhibă sistemul de transport pentru absorbția sodiului în celulele viloase și activează sistemul de transport excretor al clorului în celulele criptelor, ducând la acumularea clorurii de sodiu în lumenul intestinal. Deoarece apa se mișcă pasiv pentru menținerea osmolarității, în lumen se acumulează lichid izoton. Atunci când volumul acestui lichid depășește capacitatea intestinului de a-l absorbi apare diareea apoasă. În cazul în care lichidul și electroliții pierduți nu sunt adecvat înlocuiți, urmează șocul (datorită deshidratării profunde) și acidoza (datorită pierderii de bicarbonat).

Deși perturbarea căii adenilat ciclazei este mecanismul principal prin care TH determină secreție lichidiană în exces, el nu este singurul. Dovezile, în continuă creștere, demonstrează că TH mărește secreția intestinală prin receptorii pentru prostaglandine și/sau histamină. Este posibil ca mecanismele secretorii activate de TH să justifice diareea marcată și deshidratarea caracteristice holerei severe.

Genele ce codifică TH *(ctx AB)* se găsesc în așa-numitul *element genetic* TH, un segment de 7-9,7kb al ADN-ului, ocupând o poziție particulară în cromozomul tulpinilor toxigene și fiind absent în tulpinile netoxigene. Elementul poartă cel puțin patru fragmente de citire deschise în plus față de *ctx AB: cep* (codifică miezul ce codifică pilina), *orfU* (codifică un produs pentru care nu s-a stabilit încă nici o funcție), *ace* (codifică enterotoxine holerice accesorii) și zot (codifică toxina pentru zona ocludens). Pe baza organizării structurale a elementului genetic și pe faptul că-i lipsește capacitatea de autotransmitere in vitro, s-a crezut că este vorba despre un transpozon. Studiile recente au concluzionat că elementul genetic nu este transpozon, ci un bacteriofag filamentos lisogenic (THϕ). Cep, produsul genei *orfU*, Ace și Zot, despre care s-a crezut inițial că sunt factori accesori de virulență, pot deține de fapt diferite funcții în morfogeneza fagilor.

Receptorul de suprafață pentru THϕ a *V. cholerae* este (PCT). Deci, fagul este transferat mai departe mult mai eficient în condițiile în care exprimarea PCT la suprafață este mare, decât în condițiile în care exprimarea este mică. În plus, creșterea transmisiei de THϕ a fost descoperită in vivo la murine pe un model de colonizare intestinală. Acest aspect este o dovadă genetică puternică pentru exprimarea PCT in vivo și demonstrează rolul critic al semnalelor din mediu pentru modelarea conduitei acestui microorganism. Descoperirea THϕ stabilește că transferul orizontal al genelor de virulență are loc în *V. cholerae* și poate fi un mecanism prin care iau naștere noi serogrupuri virulente. Dacă transferul poate să apară și la tulpinile de *V. cholerae* atenuat din vaccin, rămâne de văzut. Tulpina atenuată folosită în prezent, despre care se va discuta în detaliu mai departe, a fost studiată cu atenție în experiențe regionale și par a avea un profil sigur.

Analiza moleculară a *V. cholerae* O139 Bengal a determinat originea lui și proprietatea ce-l face capabil să producă holeră în epidemii explozive. Atât fenotipic cât și genotipic, tulpina O139 Bengal este strâns înrudită cu tulpinile O_1 El Tor a celei de a șaptea pandemii, și pare a proveni din acestea prin transfer genetic pe orizontală. El are aceleași calități virulente și mecanisme patogenice generale ca și tulpina O_1, inclusiv posedă același element genetic TH, același PCT și același reglator *tox R*. Teoretic, tulpina O139 Bengal este identică cu tulpina O_1 El Tor ce a produs a șaptea pandemie de holeră, cu două excepții. Acestea sunt: producerea de lipopolizaharide (LPZ) noi O139, și producerea unei capsule polizaharidice imunologic înrudite cu antigenul O. Amândouă sunt probabil factori de virulență, ce cresc independent colonizarea într-un model de infecție la murine. Abilitatea de a produce LPZ-O139

este dată de o înlocuire la nivelul ADN-ului în regiunea centrală a complexului de biosinteză a antigenului O_1 cu un segment de 11-kb ce conține genele ce codifică LPZ-O139. Cel puțin una din aceste gene este implicată în sinteza atât a LPZ-O139, cât și a capsulei. Încapsularea nu este caracteristică tulpinii O_1 și explică astfel rezistența tulpinilor O139 la serul uman, in vitro, precum și bacteriemia ocazională ce poate să apară.

MANIFESTĂRI CLINICE După o perioadă de incubație cuprinsă între 24 și 48 ore, holera debutează brusc cu scaune diareice apoase, eliminate fără colici, care în curând pot deveni voluminoase și sunt frecvent și rapid urmate de vărsături. În cazurile severe, volumul scaunului poate depăși 250 ml/kg în primele 24 ore. Dacă lichidele și electroliții nu sunt înlocuiți, apare șocul hipovolemic și decesul. Febra este de obicei absentă. Crampele musculare, datorate tulburărilor electrolitice, sunt obișnuite. Scaunul are aspect caracteristic: un lichid tulbure cu flocoane de mucus, nebilios, gri, fără sânge și cu un miros ușor dulceag, inofensiv. A fost denumit scaun în „apă de orez" deoarece seamănă cu apa în care a fost fiert orezul. Simptomele clinice corespund contracției de volum: la pierderi între 3% și 5% din greutatea corporală normală apare setea; între 5% și 8%, hipotensiunea posturală, slăbiciunea, tahicardia și scăderea turgorului cutanat; la peste 10% apare oliguria, puls slab sau absent, ochi înfundați (și la sugari fontanele deprimate), piele zbârcită („de spălătoreasă"), somnolență și comă. Complicațiile derivă exclusiv din efectul depleției de volum și de electroliți și include, de exemplu, insuficiență renală prin necroză tubulară acută. Astfel, dacă pacientul este tratat adecvat cu lichide și săruri, complicațiile sunt evitate iar procesul devine autolimitat, rezolvându-se în câteva zile.

Datele de laborator relevă de obicei un hematocrit crescut la pacienții care nu au anemie (datorită hemoconcentrației); o ușoară leucocitoză cu neutrofilie creșterea ureei și creatininei serice concordantă cu azotemia prerenală; niveluri normale de sodiu, potasiu și clor; un nivel de bicarbonat marcat redus (sub 15mmol/l) și un hiat anionic crescut (datorită creșterii coexistente a fosfatului, proteinelor și lactatului în ser); pH-ul arterial este de obicei scăzut (în jur de 7,2).

DIAGNOSTIC Suspiciunea clinică de holeră poate fi confirmată prin identificarea microorganismului în scaun; oricum, microorganismul trebuie căutat. O persoană experimentată poate detecta microorganismul direct prin microscopie cu câmp întunecat pe un preparat umed din scaun proaspăt, iar serotipul poate fi identificat prin imobilizarea cu antiser specific Inaba sau Ogawa. Izolarea de laborator necesită cultivarea pe medii selective. Cel mai bun mediu selectiv este tiosulfat-citrat-bilă-sucroză (TCBS) agar, pe care microorganismul crește sub formă de colonii galbene plate. Dacă se anticipează o întârziere în procesarea probei, se folosește mediul de transport Carey-Blair și/sau mediu îmbogățit cu apă peptonată alcalină. În zonele endemice, caracterizarea biochimică este puțin necesară, aceasta fiind utilă în zonele în care *V. cholerae* este rar izolat. Testele biochimice microbiologice standard pentru Enterobacteriaceae sunt suficiente pentru identificarea *V. cholerae*. Toți vibrionii sunt oxidazo-pozitivi. *V. cholerae* poate fi deosebit de similarul *V. mimicus* prin capacitatea sa de a fermenta sucroza.

Numărul culturilor pozitive din scaun pentru diagnosticul de infecție cu *V. cholerae* se rărește în faza tardivă a bolii sau când este început tratamentul antimicrobian. Deși nu este accesibil pentru toate laboratoarele, titrul anticorpilor vibriocizi din ser poate fi folosit pentru confirmarea diagnosticului și în regiunile lumii unde nu există endemii de holeră. Kituri diagnostice pentru anticorpii monoclonali și metode bazate pe reacția de polimerizare în lanț și pe cercetarea ADN-ului au fost dezvoltate pentru *V. cholerae* O_1 și O139, dar este puțin probabil să fie disponibile în laboratoarele clinice din S.U.A.

Rx TRATAMENT

Holera este ușor de tratat, necesitând doar înlocuirea adecvată și rapidă a fluidelor, electroliților și bazelor. Rata de mortalitate pentru boala corespunzător tratată este de obicei sub 1%. Oricum, analiza unei epidemii mari de holeră printre turiștii unei linii aeriene ce au venit în Statele Unite dintr-o țară endemică descoperă cazuri frecvent nediagnosticate de către medicii din S.U.A. și o slabă familiarizare cu tratamentul acestor forme. Acestor probleme li s-a adăugat lipsa generală a disponibilității unor fluide orale adecvate. Chiar administrarea intravenoasă de lichide nu a fost optimă.

S-a dovedit că fluidul poate fi administrat oral, obținându-se astfel avantajul mecanismului de cotransport Na^+-hexoză care deplasează Na^+ prin mucoasa intestinală împreună cu o moleculă transportată activ, cum este glucoza. Deoarece pierderile de Na^+ prin scaun sunt mari, OMS recomandă administrarea unui fluid conținând 90 mmoli/l Na^+ (tabelul 161-1). Cantitatea de sodiu este mai mare decât cea necesară în tratamentul diareei produse de majoritatea celorlalte cauze. Soluția poate fi administrată în siguranță, chiar și la sugari, dacă este alternată cu administrarea lichidelor fără sodiu, cum este laptele matern sau apa. Pentru simplificare, OMS recomandă mai curând utilizarea de rutină pentru boala diareică doar a acestei soluții decât să se aleagă una din diversele formule de rehidratare în funcție de etiologie.

Formulele bazate pe cereale dobândesc o atenție crescută ca soluții alternative de rehidratare orală. Datorită osmolarității lor joase, ele pot reduce eliminarea de scaun. Un amestec ce conține puțin zahăr și sare a fost de asemenea administrat pacienților cu holeră, și a avut rezultate favorabile. Oricum, preocupările vizavi de siguranța de folosire a acestor soluții orale au crescut – în particular, dacă pot produce hiponatremie semnificativă la pacienții cu diaree severă sau moderată. Pentru că soluțiile de rehidratare orală din comerț conțin de asemenea concentrații mici de glucoză și sare în comparație cu formulele folosite de OMS, nu vor fi folosite încă în tratamentul de rutină al holerei.

Pentru pacienții cu deshidratare severă este de preferat ca inițial rehidratarea să se facă pe cale intravenoasă, dacă aceasta este accesibilă. Datorită acidozei profunde (pH < 7,2) frecvent întâlnite la acest grup, cea mai bună alegere dintre produsele comerciale este soluția Ringer lactat (tabelul 161-2). Este necesară suplimentarea cantității de potasiu, preferabil pe cale orală. Deficitul total de lichide (de obicei estimat ca 10% sau mai mult din greutatea corporală la pacienții cu deshidratare severă) poate fi înlocuit în siguranță în primele 4 ore de tratament, dintre care jumătate în prima oră. După aceea, poate fi inițiată terapia pe cale orală, cu scopul menținerii unui aport egal cu eliminarea. Totuși, pacienții care continuă să aibă diaree de volum mare pot necesita tratament intravenos prelungit pentru a compensa pierderile gastrointestinale de

Tabelul 161-1

Compoziția soluției de rehidratare orală recomandată de Organizația Mondială a Sănătății (SRO)*,†

Constituent	Concentrație, mmol/l
Na^+	90
K^+	20
Cl^-	80
Citrat‡	10
Glucoză	110

* Conține NaCl 3,5 g, $Na_3C_6H_5O_7$ x $2H_2O$ 2,9 g, KCl 1,5 g și glucoză 20 g pe pachet, care trebuie adăugat la 1 l de apă de băut.

† Dacă SRO gata preparată nu este disponibilă, o alternativă simplă care poate fi preparată acasă constă din combinarea a 5 g NaCl (aproximativ o linguriță rasă) și 50 g făină de orez fiartă în prealabil sau 40 g sucroză într-un litru de apă de băut. În acest caz, potasiul trebuie suplimentat separat (de ex. în suc de portocale sau zeamă de nucă de cocos)

‡ 10 mmoli de citrat pe litru, care asigură 30 mmoli de HCO_3 pe litru.

Tabelul 161-2

Compoziția electrolitică a scaunului din holeră și a soluției pentru rehidratare intravenoasă

Substanță	Concentrație, mmoli/l			
	Na^+	K^+	Cl^-	Bază
Scaun				
Adult	135	15	90	30
Copil	100	25	90	30
Soluție Ringer lactat	130	4*	109	28

* Suplimentele de potasiu, preferabil administrate per os, sunt necesare pentru înlocuirea pierderilor uzuale de potasiu prin scaun.

lichide. Poate apărea hipokalemie severă, însă aceasta răspunde la potasiu administrat fie oral, fie intravenos. În absența aparaturii necesare pentru monitorizarea evoluției pacientului, calea orală de rehidratare și administrare a potasiului este mai sigură decât cea venoasă și este reglată fiziologic prin sete și prin eliminarea de urină.

Deși nu este neapărat necesară pentru obținerea vindecării, utilizarea unui antibiotic la care microorganismul este sensibil va diminua durata și volumul pierderilor de lichide și va grăbi eliminarea microorganismului prin materiile fecale. La adulți este eficientă o singură doză de tetraciclină (2 g) sau doxiciclină (300 mg), însă acest tratament nu este recomandat la copiii sub vârsta de 8 ani, datorită posibilei depuneri la nivelul oaselor și dinților în dezvoltare. O problemă totdeauna prezentă este apariția rezistenței la medicamente. Pentru adulții cu holeră din zonele în care există rezistență la tetraciclină, se pot administra cu o bună eficiență ciprofloxacin – fie într-o singură doză (30 mg/kg, fără a depăși doza totală de 1 g), fie pentru o durată scurtă de tratament (15 mg/kg de două ori pe zi, timp de 3 zile, fără a depăși doza totală zilnică de 1 g) – sau eritromicină (o doză de 40 mg/kg/zi în trei prize, timp de 3 zile). Ambele medicamente sunt foarte eficiente în scăderea emisiilor de scaun, și fiecare în parte este semnificativ mai bun decât trimetoprim-sulfametoxazolul. Din cauza costului ridicat al chinolonelor, OMS recomandă eritromicina ca primă alternativă la cei cu tulpini rezistente la tetraciclină. Pentru copii, furazolidonul este medicamentul recomandat și trimetoprim-sulfametoxazolul, ca medicament de alternativă. Este de remarcat că *V. cholerae* O139 este rezistent la ambele medicamente dar este sensibil la chinolone, eritromicină, tetraciclină și ampicilină (printre altele). Din cauza costului și/sau toxicității discutate în legătură cu alte medicamente, eritromicina este o bună alegere pentru holera pediatrică, în special acolo unde este prezentă tulpina O139 Bengal. Eficacitatea unei singure doze de eritromicină în holeră nu a fost demonstrată.

CONTROL În timpul epidemiilor, trebuie depuse eforturi în primul rând pentru identificarea contacților și tratamentul purtătorilor aflați în perioada de incubație a bolii. Apoi, trebuie efectuate studii epidemiologice pentru identificarea modalităților de transmitere și pentru a stabili cea mai bună strategie de întrerupere a acestora. Trebuie înființate centre de rehidratare și trebuie învățate tehnicile de rehidratare, ambele măsuri fiind esențiale pentru reducerea mortalității.

PROFILAXIE Proviziile de apă necontaminată, facilități pentru îndepărtarea materiilor fecale, îmbunătățirea stării de nutriție și atenția în prepararea și depozitarea alimentelor în gospodării sunt măsuri care ar putea reduce semnificativ incidența holerei. În ultimele două decenii s-au depus eforturi importante pentru obținerea unui vaccin holeric, atenția fiind concentrată în special în utilizarea vaccinurilor orale cu tulpini vii. Vaccinul holeric tradițional cu germeni morți administrat intramuscular asigură o protecție redusă persoanelor neimunizate și poate fi urmat de efecte adverse, incluzând durere la locul injecției, indispoziție, febră. Eficacitatea limitată a vaccinului este cel puțin în parte dată de incapacitatea lui de a produce un răspuns imun local la nivelul mucoasei intestinale.

Se cercetează în prezent două tipuri de vaccinuri holerice orale. Primul este un vaccin constând din celula bacteriană integrală omorâtă, preparată cu sau fără subunitatea netoxică B a toxinei holerice (vaccin VI-SB sau vaccin VI). Al doilea este un vaccin cu germeni vii atenuați. Într-un experiment efectuat în Bangladesh, ambele vaccinuri omorâte au conferit o protecție de 50% comparativ cu doza placebo, pe o perioadă de evaluare de 3 ani. Eficacitatea protecției VI-SB a fost superioară celei a vaccinului VI în timpul primelor 8 luni ale supravegherii (69% față de 41%), însă apoi a devenit echivalentă sau inferioară. Imunitatea a fost relativ susținută la persoanele vaccinate peste vârsta de 5 ani, însă a fost redusă la cei cu vârstă mai mică.

Vaccinul cu tulpini vii atenuate este în curs de fabricare în câteva laboratoare, folosind tulpini inițiale variate și metode de atenuare diferite. O tulpină poate fi atenuată prin izolarea sau crearea de mutații cărora le lipsesc anumiți factori de virulență. Vaccinul cu germeni vii trebuie să respecte trei criterii: tulpina din vaccin trebuie să inducă imunitate, trebuie să fie sigură, nepericuloasă pentru administrare și trebuie să aibă reactivitate minimă. *Siguranța* se referă la potențialul tulpinii din vaccin de a-și recăpăta virulența, fie spontan, fie prin transfer genetic orizontal de la tulpini din mediu. *Reactivitatea* se referă la potențialul tulpinii din vaccin de a produce simptome (cum sunt febra sau diareea) la persoanele vaccinate.

Tulpina CVD 103-HgR, un vaccin holeric viu administrat oral autorizat în Europa, a fost obținut dintr-o tulpină clasică de *V. cholerae* prin deleția genei subunității A a TH și inserția în gena hemolizinei a unui marker rezistent la mercur. Deși puțin eliminat în scaunul persoanelor vaccinate, CVD 103HgR determină o creștere semnificativă a titrului anticorpilor vibriocizi la aproximativ 75% din purtători, inclusiv copii între 2-4 ani, atunci când se administrează într-o singură doză. Acest vaccin este mult mai eficace împotriva holerei clasice decât a celei El Tor. Este comercializat în Europa de către Institutul Elvețian de Seruri și Vaccinuri, dar nu este disponibil în Statele Unite. El a avut o siguranță acceptabilă. Cu toate acestea, descoperirea recentă a THϕ și a capacității sale de transfer pe orizontală in vivo obligă la reconsiderarea vaccinului ce folosea tulpini vii atenuate doar prin deleția genelor de toxină. Aceste tulpini sunt, probabil, încă apte de infecția cu tipul sălbatic THϕ și deci au, cel puțin teoretic, potențial pentru revenirea virulenței.

Alte tulpini folosite pentru vaccin sunt preparate din vibrionii El Tor și O139. Ele au fost atenuate prin îndepărtarea completă a elementului genetic al TH și inserția pe flancurile lui a unor secvențe specifice RS1 și attRS1, ținta cromozomială pentru inserția operonului TH. Gena *recA*, ce mediază recombinarea omoloagă, este de asemenea îndepărtată. Aceste modificări fac imposibilă refacerea virulenței microorganismului. Pentru a crește răspunsul imun protector declanșat de aceste tulpini, gena ce codifică subunitatea B a TH este restituită cromozomilor acestora sub controlul unui promotor puternic. În unele formule, tulpini cu defect de motilitate apărut spontan sunt folosite pentru a reduce și mai mult potențialul de reactivitate. Toate aceste vaccinuri nu sunt încă autorizate. În prezent, din cauza eficienței mici a vaccinurilor parenterale existente, imunizarea față de holeră este recomandată turiștilor din S.U.A. doar când călătoresc spre țări unde vaccinarea este obligatorie.

ALTE SPECII DE *VIBRIO*

În ultimii ani, aspectele taxonomice, epidemiologice, fiziopatologice și clinice ale vibrionilor non-O1 au fost înțelese din ce în ce mai bine. În genul *Vibrio* sunt în prezent recunoscuți zece patogeni umani. Sunt incluse specii asociate în primul

rând cu bolile gastrointestinale (*V. parahaemolyticus, V. cholerae* non-O1, *V. mimicus, V. fluvialis, V. hollisae* și *V. furnissii)* și specii asociate în primul rând cu infecții de țesuturi moi *(V. vulnificus, V. alginolyticus* și *V. damsela). V. vulnificus* s-a dovedit a fi și o cauză de sepsis primar la anumite gazde tarate. Vibrionii sunt abundenți în apele de coastă din toată lumea și au tendința de a se concentra în țesuturile moluștelor care se alimentează prin filtrare. În condiții optime se pot dubla ca număr în 9 minute. În consecință, apa de mare sau crustaceele crude sau nefierte reprezintă surse importante pentru infectarea omului (tabelul 161-3). Vibrionii cresc cel mai bine la temperaturi cuprinse între 28°C și 44°C, însă nu cresc sub 4°C sau peste 60°C. Majoritatea pot fi cultivați pe medii agar sânge sau MacConkey, fiecare conținând suficientă sare pentru a susține creșterea microorganismelor halofile (peste 0,5%). Ca și în cazul *V. cholerae*, cel mai bun mediu selectiv este TCBS. Speciile pot fi diferențiate în laborator prin teste biochimice standard. Cei mai importanți membri ai grupului sunt *V. parahaemolyticus*, o cauză majoră de gastroenterită în Orientul Îndepărtat și *V. vulnificus*, o cauză notabilă de sepsis la anumiți pacienți imunosupresați din Statele Unite. Acestea și alte specii selectate sunt prezentate mai detaliat în continuare.

SPECII ASOCIATE ÎN PRINCIPAL CU BOLI GASTROINTESTINALE ***V. parahaemolyticus*** Implicat pentru prima dată ca o cauză de enterită la muncitorii japonezi, în anul 1953, *V. parahaemolyticus* este în prezent recunoscut ca un important patogen intestinal în multe părți ale lumii. Într-un studiu din Japonia, 24% din cazurile raportate de toxiinfecții alimentare au fost atribuite acestui microorganism, datorându-se probabil consumului de pește crud, larg răspândit în această regiune. În Statele Unite este responsabil pentru câteva epidemii de diaree bine documentate legate de o sursă comună, în mod tipic asociate cu ingestia de pește crud ori manipulat impropriu, sau de alte alimente care au fost contaminate de apa de mare. Majoritatea cazurilor raportate vin de pe Coasta Atlanticului, Golful Mexic sau Hawaii. Microorganismul este ubicuitar în mediul marin și este capabil să crească în concentrații saline de aproximativ 8% până la 10%. Abilitatea sa de a produce hemoliză pe mediul agar Wagatsuma (așa-numitul fenomen Kanagawa) este strâns legată de enteropatogenicitate. Într-un studiu, 96,5% din tulpinile izolate de la pacienții cu diaree erau hemolitice, spre deosebire de 1% din tulpinile izolate din apa de mare. Hemoliza este atribuită unei proteine termostabile de 42 kDa, al cărei rol fiziopatologic exact este neclar, după cum este neclar și mecanismul prin care *V. parahaemolyticus* produce diareea.

V. parahaemolyticus se asociază cu două tipuri de manifestări gastrointestinale. Cel mai comun este un sindrom cu diaree apoasă, însoțit de obicei de crampe abdominale, greață și vărsături, iar la aproximativ un sfert din pacienți, de febră și frison. Perioada de incubație variază între 4 ore și 4 zile, iar perioada simptomatică persistă în medie 3 zile. Marea majoritate a cazurilor din America de Nord au fost de acest tip. Un sindrom mai puțin obișnuit este cel de dizenterie descris în India și Bangladesh, caracterizat prin crampe abdominale severe, greață, vărsături și scaune cu sânge sau cu mucus. Majoritatea cazurilor din ambele tipuri sunt autolimitate și nu necesită nici tratament antimicrobian, nici spitalizare. Cazurile severe ocazionale trebuie tratate cu repleție de lichide și antibiotice, așa cum a fost descris la holeră. Mortalitatea este foarte rară. Nu există aspecte deosebite pentru diagnosticul diferențial. *V. parahaemolyticus* trebuie avut în vedere în toate cazurile de diaree care pot fi asociate epidemiologic cu consumul de pește marin sau cu marea.

În afară de afecțiunea gastrointestinală, *V. parahaemolyticus* este o cauză rară de infecții extraintestinale, incluzând infectarea plăgilor, otită și, foarte rar, sepsis.

***V. cholerae* non-O1** *V. cholerae* non-O1 reprezintă un grup eterogen de microorganisme care la o testare de rutină nu pot fi deosebite din punct de vedere biochimic de *V. cholerae* O1, însă care nu aglutinează în antiserul O1. Deși tehnic este un vibrion non-O_1, *V. cholerae* O139 Bengal nu face parte din grupul acestora din cauza potențialului său epidemic, așa cum s-a explicat mai sus. Tulpinile *V. cholerae* non O_1, sunt responsabile pentru o serie de epidemii de gastroenterită transmisă prin alimente, precum și pentru cazuri sporadice de otită medie, infectare a plăgilor și bacteriemie. Aproximativ jumătate din tulpinile izolate în Statele Unite sunt obținute din probe de scaun. Asemănător celorlalți vibrioni, *V. cholerae* non-O_1 sunt larg răspândiți în mediul marin, dar spre deosebire de majoritatea, necesită numai urme fine de NaCl pentru a supraviețui (deci sunt nonhalofile). Cazurile recunoscute în Statele Unite se asociază aproape inevitabil cu consumul de stridii crude sau, tipic, cu o călătorie recentă în Mexic. Spectrul clinic al bolii diareice determinate de aceste microorganisme este vast și reflectă caracteristicile eterogene de virulență din rândul membrilor acestui grup. Ocazional, unele tulpini produc o enterotoxină proteică foarte asemănătoare toxinei holerice. Altele produc citotoxine, hemolizine sau invazine.

Gastroenterita produsă de *V. cholerae* non-O1 are în mod tipic o perioadă de incubație mai mică de 2 zile. Scaunele pot fi voluminoase și apoase și pot lăsa pacientul sever deshidratat, așa cum se întâmplă în holeră, sau pot fi parțial formate, cu volum mai mic și sanguinolente sau mucoase. Crampele abdominale, greața, vărsăturile și febra sunt frecvent întâlnite. Într-o serie, 11% din pacienți au fost spitalizați, iar în alta, 50%. Durata bolii variază între 2 și 7 zile. Ca și în cazul holerei, pacienții cu deshidratare semnificativă trebuie tratați cu lichide pe cale orală sau intravenoasă. Rolul antibioticelor este incert.

Plăgile infectate și otita medie au fost determinate fiecare de aproximativ 10% din tulpinile izolate de *V. cholerae* non-O1, iar bacteriemiile de alte 20%. Pacienții cu infecție extraintestinală au fiecare un istoric de expunere ocupațională sau recreativă la apa de mare. Bacteriemia este posibilă la cei cu boli hepatice. Infecțiile extraintestinale trebuie tratate cu antibiotice. Există puține date cu ajutorul cărora să se poată alege un agent și a unei scheme specifice de tratament. Majoritatea tulpinilor sunt sensibile in vitro la tetraciclină, cloramfenicol și alți agenți.

SPECII ASOCIATE ÎN PRINCIPAL CU INFECȚII ALE ȚESUTURILOR MOI SAU BACTERIEMIE ***V. vulnificus*** Deși reprezintă doar o minoritate în rândul speciilor *Vibrio* existente în natură (4% din tulpinile izolate într-un

Tabelul 161-3

Aspecte ale anumitor vibrioze neholerice

Microorganism	Vehicul sau activitate	Gazda cu risc	Sindrom
V. parahaemolyticus	Crustaceu, apa de mare	Normal	Gastroenterită
	Apa de mare	Normal	Infectarea plăgilor
V. cholerae non-O1	Crustaceu, călătorie	Normal	Gastroenterită
	Apa de mare	Normal	Infectarea plăgilor, otită medie
V. vulnificus	Crustaceu	Imunosupresați*	Sepsis, celulită secundară
	Apa de mare	Normal	Infecția plăgilor, celulită
V. alginolyticus	Apa de mare	Normal	Infectarea plăgilor, celulită, otită
	Apa de mare	Arși, alți imunosupresați	Sepsis

* În special boli hepatice sau hemocromatoză.

studiu pe coasta Atlanticului), *V. vulnificus* este probabil cea mai importantă cauză a infecțiilor severe datorate vibrionilor în Statele Unite (0,8 cazuri la 100.000 persoane într-un studiu din Louisiana). Anterior clasificat în specia *V. parahaemolyticus*, *V. vulnificus* a fost diferențiat în anii 1970 prin capacitatea sa de a fermenta lactoza și prin recunoașterea sindroamelor clinice distincte pe care le produce. Asemănător majorității vibrionilor, proliferează în lunile calde de vară. Necesită mediu salin pentru creștere, însă preferă concentrații mai mici (până la aproximativ 8%, optim aproximativ 1%) decât cele preferate de *V. parahaemolyticus* și *V. alginolyticus*. Infecțiile umane apar în mod tipic în statele de pe coastă, între lunile mai și octombrie, cel mai frecvent la bărbații peste vârsta de 40 ani. *V. vulnificus* este corelat cert cu două sindroame distincte: sepsisul primar, în mod tipic la pacienți cu boli hepatice preexistente, și infecția primară a plăgilor, de obicei la persoane fără o boală de fond. Unii cercetători au sugerat că produce gastroenterită, însă există puține dovezi pentru acest aspect.

Pe modele animale, microorganismul este deosebit de invaziv. Posedă o serie de factori de virulență, incluzând o capsulă antifagocitară, rezistența la ser, o citotoxină/hemolizină (este Kanagawa pozitiv), o colagenază, o protează elastolitică, o fosfolipază și siderofori. Virulența sa, măsurată în raport cu 50% din doza letală (DL_{50}) la șoareci, este marcat crescută în condiții de supraîncărcare cu fier, un aspect aflat în concordanță cu predispoziția de a infecta pacienții cu hemocromatoză.

Sepsisul primar apare de obicei la pacienți cu ciroză sau hemocromatoză, dar a fost observat și la pacienți cu boli hematopoietice sau insuficiență renală cronică, la cei care utilizează medicamente imunosupresive sau alcool și, rar, la cei fără o boală preexistentă aparentă. Majoritatea au ingerat stridii crude cu 2 zile înainte de debut (perioada medie de incubație este de 16 ore). Procesul debutează brutal cu indispoziție, frison, febră (în medie 39,8°C) și prostrație. La o treime din cazuri apare hipotensiune, frecvent la internare. Manifestările cutanate, care apar la trei sferturi din pacienți de obicei la 36 ore de la debut, sunt localizate în mod tipic la nivelul extremităților, cele inferioare fiind mai afectate decât cele superioare. O secvență obișnuită este evoluția de la pete eritematoase la echimoze, vezicule și apoi bule. (Într-adevăr, prezența sepsisului și a leziunilor cutanate buloase într-un cadru adecvat trebuie să sugereze diagnosticul.) Poate apărea necroză și exfoliere. Datele de laborator arată leucopenie mai frecvent decât leucocitoză, trombocitopenie și, ocazional, creșterea nivelului produșilor de degradare ai fibrinei. *V. vulnificus* poate fi cultivat din sânge sau din leziunile cutanate.

Mortalitatea se apropie de 50%, de obicei datorită sepsisului necontrolat. De aceea, tratamentul prompt este extrem de important și trebuie să includă antibiotice alese empiric, debridare largă și tratament suportiv general. Microorganismul este sensibil in vitro la un număr de agenți antimicrobieni incluzând tetraciclina, gentamicina și cefalosporinele de generația a treia. La oameni nu există date clinice convingătoare pentru a susține utilizarea în mod special a unuia din acești agenți. Pe un model murin, tetraciclina s-a dovedit a fi superioară și este considerată drogul de elecție (0,5 până la 1 g i.v., la 12 ore), singură sau în combinație cu gentamicina. Durata tratamentului este ghidată de răspunsul clinic.

Infecțiile cu *V. vulnificus* ale plăgilor apar la pacienții cu sau fără boală preexistentă și urmează aproape invariabil contactului cu apa de mare a unei răni noi sau deja existente. Perioada de incubație este scurtă (4 ore până la 4 zile, în medie 12 ore). Boala debutează cu tumefiere, eritem și frecvent durere intensă în jurul rănii. Apare o celulită care se întinde rapid, în unele cazuri apărând leziuni veziculoase, buloase sau necrotice. De obicei nu apar manifestări metastatice. Febra (medie 38,9°C) și leucocitoza se întâlnesc la majoritatea pacienților. Microorganismul poate fi cultivat din leziunile cutanate și ocazional din sânge. Tratamentul antibiotic prompt și debridarea sunt de obicei curative.

V. alginolyticus Această specie a fost prima dată recunoscută ca patogen uman în 1973 și în prezent este cunoscută ca determinând infecții ocazionale ale plăgilor, otice și oculare. Dintre toți vibrionii, este cel cu toleranța cea mai crescută la mediu salin, fiind capabil să crească la concentrații care depășesc 10%. Majoritatea tulpinilor clinice izolate provin din răni suprainfectate, probabil contaminate la plajă. Gravitatea infecțiilor este variabilă, însă în general infecțiile nu sunt severe și răspund bine la antibiotice și drenaj. Au fost descrise puține cazuri de otită externă, otită medie sau conjunctivită. Tratamentul cu tetraciclină este de obicei curativ. Microorganismul este o cauză rară de bacteriemie la persoane imunodeprimate.

BIBLIOGRAFIE

ALI A et al: *Vibrio vulnificus* sepsis in solid organ transplantation: A medical nemesis. J Heart Lung Transplant 14:598, 1995

BEGUE RE et al: Community-based assessment of safety and immunogenicity of the whole cell plus recombinant B subunit (WC/rBS) oral cholera vaccine in Peru. Vaccine 13:691, 1995

BESSER RE et al: Diagnosis and treatment of cholera in the United States. Are we prepared? JAMA 272:1203, 1994

BHAN MK et al: Clinical trials of improved oral rehydration salt formulations: A review. Bull WHO 72:945, 1994

COLWELL RR, HUQ A: Environmental reservoir of *Vibrio cholerae*, the causative agent of cholera. Ann NY Acad Sci 740:44, 1994

COSTER TS et al: Safety immunogenicity, and efficacy of live attenuated *Vibrio cholerae* O139 vaccine prototype. Lancet 345:949, 1995

HOGE CW et al: Epidemiological study of *Vibrio cholerae* O1 and O139 in Thailand: At the advancing edge of the eighth pandemic. Am J Epidemiol 143:263, 1996

KAPER JB et al: Cholera. Clin Microbiol Rev 8:48, 1995

KHAN WA et al: Comparative trial of five antimicrobial compounds in the treatment of cholera in adults. Trans R Soc Trop Med Hyg 89:103, 1995

LACEY SW: Cholera: Calamitous past, ominous future. Clin Infect Dis 20:1409, 1995

LEVINE WC, GRIFFIN PM: Vibrio infections on the Gulf Coast: Result of first year of regional surveillance. J Infect Dis 167:479, 1993

MEKALANOS JJ, SADOFF JC: Cholera vaccines: Fighting an ancient scourge. Science 265:1387, 1994

MORRIS JG JR: Non-O1 *V. cholerae*: A look at the epidemiology of an occasional pathogen. Epidemiol Rev 12:179, 1990

TAYLOR DN et al: Cholera among Americans living in Peru. Clin Infect Dis 22:1108, 1996

WALDOR MK et al: Emergence of a new cholera pandemic: Molecular analysis of virulence determinants in *Vibrio cholerae* O139 and development of a live vaccine prototype. J Infect Dis 170:278, 1994

WALDOR MK et al: The *Vibrio cholerae* O139 serogroup antigen includes an O-antigen capsule and lipopolysaccharide virulence determinants. Proc Natl Acad Sci USA 91:11388, 1994

WALDOR MK, MEKALANOS JJ: Lysogenic conversion by a filamentous phage encoding cholera toxin. Science 272:1910, 1996

WEBER JT et al: Cholera in the United States, 1965-1991. Risks at home and abroad. Arch Intern Med 154:551, 1994

162

M. Monir Madkour

BRUCELOZA

DEFINIȚIE Bruceloza este o zoonoză transmisă la om de la animalele infectate. Aspectele ei clinice nu sunt specifice bolii. Bruceloza și agenții ei etiologici sunt denumiți după David Bruce, un medic scoțian care a descoperit agenții etiologici ai bolii în 1887, în timp ce se afla în Malta. Bruceloza are mai multe denumiri sinonime, după regiunile geografice în care apare boala (de ex., febra mediteraneană, febra de Malta, febra de Gibraltar, febra de Cipru); după caracterul remitent al febrei (de ex., febra ondulantă) sau după asemănarea ei cu malaria și tifosul (de ex., febra tifomalarică, tifos intermitent).

AGENȚII ETIOLOGICI Bruceloza umană poate fi produsă de oricare din cele 4 specii: *Brucella melitensis* (cea mai frecventă cauză în lume) este dobândită în principal de la capre, oi și cămile; *Brucella abortus* de la bovine; *Brucella suis* de la porcine și *Brucella canis* de la câine. Acești bacili gram-negativi aerobi, mici, sunt neîncapsulați, imobili, nu formează spori și sunt paraziți facultativ intracelulari. Brucelele sunt distruse prin fierberea sau pasteurizarea laptelui și a produselor lactate. Ele supraviețuiesc până la 8 săptămâni în brânza dulce, albă, nepasteurizată, din laptele de capră și nu sunt distruse prin congelare. Microorganismele rămân viabile până la 40 zile în solul uscat, contaminat cu urina, materiile fecale, secrețiile vaginale și produșii de concepție ai animalelor infectate și pentru perioade mai lungi de timp în solul umed.

EPIDEMIOLOGIE Incidența globală a brucelozei umane nu se cunoaște datorită calității variabile a raportării bolii și a sistemelor de înregistrare din mai multe țări. Pe glob, se consideră că singurele țări în care nu există bruceloză sunt: Norvegia, Suedia, Finlanda, Danemarca, Islanda, Elveția, Republicile Cehă și Slovacă, România, Marea Britanie (inclusiv Insulele Canalului Mânecii), Olanda, Japonia, Luxemburg, Cipru și Bulgaria; de asemenea, boala nu s-a semnalat în Insulele Virgine din Statele Unite. Rapoartele indică că, inclusiv în țările dezvoltate, incidența reală a brucelozei poate fi de până la 26 de ori mai mare decât o sugerează oficialitățile. În Statele Unite, sunt raportate în fiecare an aproximativ 200 de cazuri noi; totuși, se estimează că numai 4-10% din cazuri sunt recunoscute și raportate. Cele mai frecvent identificate surse de infecție sunt consumul de brânză de import, călătoriile în străinătate și expunerile profesionale. În comunitățile în care bruceloza apare la copii, boala poate fi endemică, iar membrii familiilor persoanelor infectate sunt expuși riscului. Chiar și în țările în care bruceloza animală este controlată, boala se dezvoltă ocazional printre fermieri, muncitorii care prelucrează carnea, veterinari și laboranți.

Brucella este transmisă cel mai frecvent prin ingestia de lapte sau produse lactate netratate, carne crudă sau măduvă osoasă. Totuși, microorganismul poate fi contractat prin inhalare în timpul contactului cu animalele, în special de către copii, muncitorii care lucrează în abatoare, ferme și laboratoare. Pentru lucrătorii expuși riscului, alte căi de infecție includ: escoriațiile tegumentare, autoinocularea și stropirea accidentală a conjunctivei. Microorganismul poate fi transmis de la o persoană la alta prin placentă, în timpul alăptării și (în rare cazuri) în timpul activității sexuale.

IMUNITATE ȘI PATOGENIE Imunitatea față de *Brucella* este determinată prin fagocitoza mediată de anticorpii specifici și prin mecanisme mediate celular. Brucelele sunt fagocitate de leucocitele polimorfonucleare și de macrofagele activate. Antigenele brucelei sunt capabile să inducă producerea de anticorpi specifici. Anticorpii serici IgM apar precoce după infecție și sunt urmați mai târziu de IgG și IgA. Se pot dezvolta răspunsuri inflamatorii sau granuloame și au fost descrise cazeificarea, necroza și formarea de abcese. Interleukina (IL)-12 endogenă are un efect inductor puternic asupra celulelor T producătoare de interferon γ (vezi capitolul 305), care au și ele un rol cheie în mecanismele de apărare împotriva infecției cu *Brucella*; dimpotrivă, IL-10 are efecte deprimante asupra imunității protectoare față de *Brucella*. Multiplicarea intracelulară a microorganismului are loc în nodulii limfatici și în țesuturile reticuloendoteliale. Alte organe pot fi, și ele, afectate pe cale hematogenă.

TABLOUL CLINIC Manifestările diverse ale brucelozei pot mima aspectele altor boli febrile. Perioada de incubație durează aproximativ 1-3 săptămâni, dar poate ajunge la câteva luni. Debutul simptomelor poate fi fie brutal (în 1-2 zile), fie progresiv (într-o săptămână sau mai mult). Cele mai obișnuite simptome sunt reprezentate de febră, frisoane, diaforeză, cefalee, mialgii, astenie, anorexie, artralgii și dureri lombare, scădere în greutate, constipație, dureri în gât și tuse iritativă. Adesea, examenul fizic nu evidențiază anomalii, iar starea generală a pacientului poate fi neașteptat de bună. Dimpotrivă, unii pacienți prezintă o suferință acută, cu paloare, limfadenopatie, hepatosplenomegalie, artrite, dureri ale coloanei vertebrale, epididimoorhită, erupție cutanată, meningită, sufluri cardiace sau pneumonie. Febra din bruceloză nu are un caracter distinctiv, dar poate prezenta variații diurne, cu temperaturi matinale normale și febră mare după-amiaza și seara. Tabelul 162-1 prezintă incidența aspectelor anamnestice cheie, simptomelor și semnelor la 500 de pacienți cu bruceloză determinată de *B. melitensis*.

Oase și articulații Deși apare artrită septică monoarticulară, 30-40% dintre pacienți prezintă poliartrită asimetrică reactivă implicând genunchii, șoldurile, umerii și articulațiile sacroiliacă și sternoclaviculară. Numărul total de leucocite din lichidul sinovial variază între 4000 și 40 000 /μL, 60% fiind leucocite polimorfonucleare. În lichidul sinovial concentrația glucozei poate fi scăzută, iar cea a proteinelor crescută; culturile din lichidul sinovial sunt pozitive în aproximativ 50% din cazuri.

Osteomielita cu *Brucella* afectează de obicei vertebrele lombare, începând de la platoul superior al corpului vertebral (o arie bogat vascularizată) și evoluând uneori către afectarea întregii vertebre, discului intervertebral și vertebrelor adiacente. Osteomielita extravertebrală cu *Brucella* este rară. În artrita septică și osteomielita cu *Brucella,* numărul de leucocite din periferie este normal, iar viteza de sedimentare a hematiilor poate fi normală sau crescută.

Cordul Complicațiile cardiovasculare ale brucelozei includ endocardita, miocardita, pericardita, abcese ale rădăcinii aortei, anevrisme micotice, tromboflebită cu anevrism pulmonar și

Tabelul 162-1

Aspectele anamnestice relevante, simptomele și semnele apărute la 500 de pacienți cu bruceloză determinată de *Brucella melitensis*

Elementul urmărit	Nr. (%) de pacienți
ISTORIC	
Contact cu animale	368 (74)
Ingestia de lapte/brânză crude	350 (70)
Ingestia de ficat crud	147 (29)
Istoric familial de bruceloză	188 (38)
SIMPTOM/SEMN	
Febră	464 (93)
Frisoane	410 (82)
Transpirații	437 (87)
Dureri	457 (91)
Astenie	473 (95)
Durere articulară și de spate	431 (86)
Artrite	202 (40)
Sensibilitate a coloanei vertebrale	241 (48)
Cefalee	403 (81)
Pierderea apetitului	388 (78)
Scăderea în greutate	326 (65)
Constipație	234 (47)
Durere abdominală	225 (45)
Diaree	34 (7)
Tuse	122 (24)
Durere testiculară/epididimoorhită	62 (21*)
Rash	72 (14)
Tulburări ale somnului	185 (37)
Aspect suferind	127 (25)
Paloare	110 (22)
Limfadenopatie	160 (32)
Splenomegalie	125 (25)
Hepatomegalie	97 (19)
Icter	6 (1)
Anomalii ale sistemului nervos central	20 (4)
Sufluri cardiace	17 (3)
Pneumonie	7 (1)

* din 290 de bărbați

embolia pulmonară. Endocardita cu *Brucella* se poate dezvolta pe valve afectate anterior de reumatismul articular acut sau de malformații congenitale, dar poate apare și pe valve anterior normale. Aspectele clinice nu se deosebesc de cele ale endocarditelor produse de alte microorganisme (vezi capitolul 126). În trecut, endocardita era principala cauză de deces în bruceloză. În ultimii ani, prognosticul endocarditei cu *Brucella* a fost mai favorabil datorită progreselor obținute în diagnosticul precoce, tratamentul antibiotic și chirurgia cardiacă. În cazul pacienților cu endocardită cu culturi negative, care datorită expunerii ambientale pot prezenta risc de infecție cu *Brucella*, medicii trebuie să atenționeze laboratorul de microbiologie care efectuează hemoculturile, astfel încât să poată fi utilizate incubația prelungită, medii de cultură specifice și precauții speciale, legate de riscul biologic de infectare al personalului de laborator.

Tractul respirator *Brucella* poate determina simptome respiratorii. O stare gripală cu dureri în gât, amigdalită și tuse uscată, este obișnuită și, de obicei, ușoară. Au fost descrise limfadenopatie hilară și paratraheală, pneumonie, noduli pulmonari solitari sau multipli, abcese pulmonare și empieme.

Tractul gastrointestinal Manifestările gastrointestinale ale infecției cu *Brucella* sunt în general ușoare și pot include: greață, vomă, constipație, durere abdominală acută și/sau diaree. Examenul histopatologic al ficatului poate evidenția oricare din următoarele modificări: granuloame necazeificante, abcese supurative sau infiltrare cu celule mononucleate. Hepato- și splenomegalia pot fi descrise în 15-20% din cazuri; în ficat și splină se pot dezvolta abcese. Poate exista icter ușor, cu niveluri crescute ale bilirubinei și enzimelor hepatice.

Tractul genitourinar Diverse infecții genitourinare au fost atribuite *Brucellei*, inclusiv orhiepididimita unilaterală sau bilaterală, care este o manifestare autolimitată. De asemenea, au fost descrise prostatită, veziculită seminală, dismenoree, abcese tubo-ovariene, salpingită, cervicită și pielonefrită acută. *Brucella* a fost cultivată din urină în până la 50% din cazurile de infecție a tractului genitourinar.

Sistemul nervos central Neurobruceloza este rară, dar severă și include: meningoencefalită, abcese multiple cerebrale sau cerebeloase, anevrisme micotice rupte, mielită, sindrom Guillan-Barré, leziuni ale nervilor cranieni, hemiplegie, sciatică, miozită și rabdomioliză. În meningoencefalita cu *Brucella* pot apare: papilită, edem papilar, nevrită retrobulbară, atrofie optică și oftalmoplegie, datorate leziunilor nervilor cranieni III, IV și VI. Presiunea lichidului cefalorahidian (LCR) este de obicei crescută; lichidul poate să apară clar, tulbure sau hemoragic; concentrația proteinelor și celularitatea (predominant limfocite) sunt crescute; concentrația glucozei poate fi scăzută sau normală. În meningita cu *Brucella,* microorganismul poate fi cultivat din LCR.

Alte manifestări Stropirea în ochi cu brucele virulente sau cu microorganisme din vaccinurile veterinare poate determina keratită, ulcer cornean, uveită, dezlipire de retină și endoftalmită.

Manifestările cutanate ale brucelozei sunt rare. Ele includ: erupții maculopapulare, purpură și peteșii, ulcerații cronice, abcese multiple cutanate și subcutanate, traiecte fistuloase, tromboflebite superficiale, eritem nodos și pemfigus.

Bruceloza în timpul gravidității poate determina deces fetal. *Brucella* a fost izolată din placenta și fetușii umani.

Manifestările endocrine ale brucelozei includ tiroidita, insuficiența suprarenală și sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic.

DIAGNOSTIC Combinația de expunere posibilă, aspecte clinice compatibil cu boala și niveluri crescute de aglutinină anti-*Brucella* (cu sau fără culturi pozitive din sânge sau țesuturi) confirmă diagnosticul de bruceloză. Anticorpii serici antibruceloși pot fi detectați prin câteva metode, incluzând testul de aglutinare standard în tuburi (STA), testul de aglutinare cu 2-mercaptoetanol, testul Coombs și testul imunoenzimatic. Antigenele *B. abortus,* care sunt frecvent utilizate pentru testele serologice, reacționează încrucișat cu *B. melitensis* și *B. suis,* dar nu și cu *B. canis*. Pentru diagnosticul infecției cu *B. canis* este necesar antigenul specific; deși materialele necesare pentru testare nu sunt disponibile în comerț, titrul anticorpilor anti-*B. canis* poate fi determinat în Statele Unite în Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor din Atlanta. La testul de aglutinare standard se poate obține un rezultat fals-negativ, datorită prezenței anticorpilor blocanți IgA și IgG. Acest fenomen, așa-numit de prozonă, poate fi evitat prin testarea serului atât la diluții mici, cât și la diluții mari. În ariile endemice, un titru al anticorpilor anti-*Brucella* de 1:320 sau 1:640 este semnificativ, în timp ce în ariile nonendemice un titru al anticorpilor de 1:160 este considerat semnificativ. În ariile endemice, în timpul screening-ului posibililor donatori de sânge se depistează frecvent niveluri crescute de anticorpi anti-*Brucella* în absența simptomelor. În aceste regiuni, pentru a stabili un diagnostic, evaluarea clinică și serologică trebuie repetată după 2-4 săptămâni și va fi luată în considerare o creștere ulterioară a titrului. Un titru mare de IgM specific sugerează expunere recentă, în timp ce un titru mare de IgG specific sugerează boală activă. Titruri mai mici de IgG pot indica expunere în trecut sau infecție tratată. Câteva studii au demonstrat că reacția de polimerizare în lanț este specifică și foarte sensibilă pentru detectarea *Brucellei.*

Atunci când este suspectată bruceloza, cooperarea și consultarea cu un microbiolog sunt importante. Poate fi necesară păstrarea flacoanelor de culturi o perioadă de până la 6 săptămâni. Se vor prepara subculturi pe medii speciale și pe plăcuțe duplicate agar-sânge (cu sau fără o atmosferă de 10% CO_2). Culturile din sânge sau măduva osoasă sunt pozitive în 50-70% din cazuri. Numărul de leucocite din periferie este de obicei normal, dar poate fi și scăzut, cu limfocitoză relativă. Se pot constata trombocitopenie și coagulare intravasculară diseminată. Nivelurile enzimelor hepatice și bilirubinei serice pot fi crescute.

Investigațiile radiologice care ajută la detectarea afectării osoase includ: radiografia simplă, scintigrafia osoasă, tomografia computerizată (TC) și rezonanța magnetică nucleară (RMN). Scintigrafia osoasă este mai sensibilă decât radiografia convențională pentru depistarea ariilor de afectare vertebrală și extravertebrală, în special în stadiul precoce al infecției. TC este utilă pentru evaluarea suplimentară a leziunilor vertebrale și a extensiei infecției în canalul vertebral. RMN este modalitatea de elecție pentru evaluarea spondilitei bruceloase, și este mai sensibilă decât scintigrafia sau TC pentru demonstrarea extensiei bolii.

Radiografia simplă în incidență laterală a coloanei vertebrale poate evidenția scleroza osoasă, cu distrugerea și erodarea porțiunii anterioare a platoului vertebral superior. Pe măsură ce boala evoluează, se poate produce vindecarea, cu formarea de osteofite și reducerea spațiului intervertebral. În monoartrita septică cu *Brucella* radiografia simplă poate evidenția revărsat articular și tumefierea țesutului moale, fără distrucție osoasă sau articulară. Scintigrafia poate indica o preluare crescută a trasorului în articulațiile sacroiliace sau în vertebrele lombare, chiar și atunci când radiografia simplă este normală. RMN indică un semnal difuz, de intensitate mare, la nivelul vertebrelor afectate și poate evidenția îngustarea canalului medular, precum și pierderea conturului posterior al vertebrei.

Rx TRATAMENT

În prezent, datorită incidenței mari a eșecurilor și recăderilor și posibilei dezvoltări a rezistenței, terapia monomedicamentoasă a brucelozei a fost abandonată. De asemenea, tratamentele cu durată relativ scurtă (mai puțin de 8 săptămâni,) cu combinații de antibiotice, au fost asociate cu rate mari ale recăderilor. Schema terapeutică cea mai eficientă este

asocierea doxiciclină/aminoglicozid (streptomicină, gentamicină sau netilmicină) timp de 4 săptămâni, urmată de asocierea doxiciclină/rifampicină timp de alte 4-8 săptămâni. Doxiciclina (preferată faţă de tetraciclină) este administrată oral, în doză de 100 mg, de 2 ori pe zi. Netilmicina (preferată faţă de streptomicină) este administrată (intramuscular la pacienţii ambulatori, intravenos la pacienţii internaţi) în doză de 2 mg/kg, la 12 h; nivelurile plasmatice vor fi monitorizate regulat şi menţinute la ≤ 2 μg/mL. Streptomicina este administrată intramuscular, în doză de 1g, o dată pe zi la pacienţii sub 45 ani şi în doză de 0,5-0,75 g/zi la pacienţii mai vârstnici. Gentamicina este administrată intramuscular sau ca infuzie intravenoasă lentă (3-5 mg/kg/zi, divizată în prize la 8h). Tetraciclina este administrată oral, în doză de 250 mg, la 6h, iar rifampicina sub forma unei doze zilnice unice de 600-900 mg. O schemă terapeutică alternativă constă în asocierea doxiciclină/netilmicină administrată timp de 8-12 săptămâni. Asocierea doxiciclină/netilmicină (sau doxiciclină/streptomicină) este mai eficientă decât asocierea doxiciclină/rifampicină, deoarece rifampicina reduce nivelurile plasmatice ale doxiciclinei.

Atunci când sunt utilizate singure, fluorochinolonele, antibiotice cu bună penetrare intracelulară şi eficacitate împotriva *Brucellei* in vitro, au fost asociate cu dezvoltarea rezistenţei la chinolone şi cu rate mari ale eşecurilor şi recăderilor. Datele clinice existente în prezent nu permit formularea de recomandări în ceea ce priveşte asocierea fluorochinolonelor cu doxiciclina, rifampicina sau streptomicina.

Cefalosporinele de generaţia a-III-a (de ex., ceftriaxona), deşi când sunt utilizate singure sunt active in vitro împotriva *Brucellei*, au fost şi ele asociate cu o incidenţă crescută a eşecurilor şi recăderilor clinice. Aceşti agenţi pot fi utili în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul meningitei bruceloase.

În timpul gravidităţii, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ) poate fi administrat în asociere cu rifampicina, timp de 8-12 săptămâni. De asemenea, copiii sub vârsta de 7 ani pot fi trataţi cu rifampicină şi TMP-SMZ timp de 8-12 săptămâni, în timp ce copiii mai mari vor primi aceleaşi antibiotice ca şi adulţii în următoarele doze: doxiciclină, 100 mg/zi oral; un aminoglicozid şi rifampicină, 15mg/kg/zi oral sau prin infuzie intravenoasă lentă. TMP-SMZ este administrat oral, la 12 h, într-o doză care depinde de vârsta pacientului (0-6 luni, 120mg; 6 luni-6 ani, 240mg).

În cazurile de neurobruceloză, abcese ale rădăcinii aortei şi endocardită, la asocierea doxiciclină/aminoglicozid se va adăuga rifampicina. În stadiul acut, alături de terapia antibiotică poate fi necesară chirurgia cardiacă, în special în cazurile de endocardită şi abcese ale rădăcinii aortei cu *Brucella*. Doxiciclina poate fi utilizată fără precauţii în prezenţa insuficienţei renale. Dimpotrivă, utilizarea aminoglicozidelor necesită facilităţi pentru monitorizarea nivelurilor plasmatice; dacă asemenea facilităţi nu sunt disponibile, asocierea doxiciclină/rifampicină va fi administrată timp de 8-12 săptămâni

În 4-14 zile de la iniţierea terapiei, pacienţii devin afebrili şi simptomele constituţionale dispar. Ficatul şi splina mărite revin la dimensiunile lor normale în 2-4 săptămâni. După începerea tratamentului, în special al celui cu tetracicline, poate apare o recrudescenţă intensă, acută a simptomelor. Această reacţie este tranzitorie şi nu necesită întreruperea tratamentului. În ariile endemice, coexistenţa brucelozei cu spondilita tuberculoasă poate determina lipsa de răspuns la tratamentul adecvat. Pacienţii ale căror infecţii sunt aparent vindecate după tratament vor fi urmăriţi clinic şi serologic prin hemoculturi repetate la fiecare 3-6 luni, timp de 2 ani.

PROFILAXIE Eforturile de prevenire vor fi orientate către sursa de infecţie. Imunizarea animalelor şi fierberea sau pasteurizarea laptelui şi produselor lactate sunt importante. Lucrătorii din industria cărnii şi a laptelui din fosta Uniune Sovietică, din China şi Franţa au fost vaccinaţi; vaccinarea (2 injecţii administrate la interval de 2 săptămâni, fiecare conţinând 1mg dintr-o fracţie insolubilă a bacteriei, extrasă cu fenol) a scăzut mult rata infecţiei. Totuşi, imunitatea este de scurtă durată şi vaccinarea trebuie repetată la fiecare 2 ani. Acest vaccin nu este utilizat în Statele Unite.

PROGNOSTIC Trebuie evitate decesele ce pot fi atribuite brucelozei. Chiar şi înainte de descoperirea antibioticelor, mortalitatea a fost sub 2%, iar endocardita a fost cea mai frecventă cauză de deces. Morbiditatea datorată brucelozei rămâne semnificativă; severitatea ei depinde de specia infectantă de *Brucella* şi este cea mai mare pentru *B. melitensis.* Pot apare leziuni spinale, paraplegie şi alte deficite neurologice. A fost descrisă surditate neurologică datorată meningitei sau secundară tratamentului cu streptomicină.

BIBLIOGRAFIE

Al-Kasab S et al: Management of *Brucella* endocarditis with aortic root abscess. Chest 98:1532, 1990

Al Majed SA et al: Use of antibiotics in the treatment of human brucellosis. Curr Ther Res Clin Exp 57:175, 1996

Ariza J et al: Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycycline plus streptomycin: A randomized double-blind study. Ann Intern Med 117:25, 1992

Centers For Disease Control And Prevention: Brucellosis outbreak at a pork processing plant–North Carolina, 1992. JAMA 271:1734, 1994

Chevalier P et al: Fatal *Brucella* pancarditis. Presse Med 25:628, 1996

Chomel BB et al: Changing trends in the epidemiology of human brucellosis in California from 1973 to 1992: A shift toward foodborne transmission. J Infect Dis 170:1216, 1994

Comenero JD et al: Possible implications of doxycycline-rifampin interaction for treatment of brucellosis. Antimicrob Agents Chemother 38:2798, 1994

Garcia-Rodriguez JA et al: Susceptibilities of *Brucella melitensis* to clinafloxacin and four other new fluoroquinolones. Antimicrob Agents Chemother 39:1194, 1995

Hadjichristodovlov C et al: Tolerance of the human brucellosis vaccine and the intradermal reaction test for brucellosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 13:129, 1994

Madkour MM: *Brucellosis.* London, Butterworths, 1989

Madkour MM et al: Osteoarticular brucellosis; results of bone scintigraphy in 140 patients. Am J Roentgenol 150:1101, 1988

Madkour MM et al: Occupational related infectious arthritis, in *Baillier's Clinical Rheumatology: Occupational Rheumatic Diseases*, GP Balint (ed). London, Saunders, 1989, pp 157-192

Romero C et al: Specific detection of *Brucella* DNA by PCR. J Clin Microbiol 33:615, 1995

Zhan Y, Cheers C: Endogenous interleukin-12 is involved in resistance to *Brucella abortus* infection. Infect Immun 63:1387, 1995

163

Richard F. Jacobs

TULAREMIA

DEFINIŢIE Tularemia este o zoonoză determinată de *Francisella tularensis,* denumită astfel în 1974 ca o recunoaştere a contribuţiilor lui Edward Francis. Omul, indiferent de vârstă, sex sau rasă este susceptibil la această infecţie sistemică. Tularemia este în principal o boală a animalelor sălbatice şi persistă în mediile contaminate, la ectoparaziţi şi vectorii animali. Infecţia umană este incidentală şi de obicei e determinată de contactul cu insecte care înţeapă sau sunt hematofage, animale sălbatice sau domestice, sau cu mediul contaminat. Tularemia este obişnuită în Arkansas, Oklahoma şi Missouri, unde apar mai mult de 50% din cazurile din Statele Unite.

Un număr tot mai mare de cazuri de tularemie a fost raportat în țările scandinave, Europa de Est și Siberia. Boala este caracterizată prin variate sindroame clinice, cel mai obișnuit dintre ele constând într-o leziune ulcerativă la nivelul locului de inoculare, cu limfadenopatie și limfadenită regionale. Manifestările sistemice (incluzând pneumonia, tularemia tifoidică și febra), fără semne focale, pun probleme mari de diagnostic.

ETIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE *F. tularensis* este agentul etiologic al tularemiei, care, cu rare excepții, este singura boală produsă de acest gen de germeni. Microorganismul este un bacil mic, gram-negativ, pleomorf, imobil, nesporulat, cu dimensiuni de 0,2 x 0,2-0,7 μm. Colorația bipolară evidențiază un aspect cocoidal. Microorganismul este un bacil strict aerob, fără pili și foarte puțin încapsulat, care invadează celulele gazdă.

În natură, *F. tularensis* este un microorganism rezistent, care persistă timp de săptămâni-luni în solul umed, apă și cadavrele animale în descompunere. O mulțime de insecte care înțeapă și sunt hematofage, în special căpușele și muștele din familia Tabanidae, servesc ca vectori. Căpușele și iepurii sălbatici reprezintă sursa pentru cele mai multe cazuri umane din ariile endemice din sud-estul Statelor Unite și statele Munților Stâncoși. În Utah, Nevada și California muștele din familia Tabanidae sunt cei mai obișnuiți vectori. Rezervorul animal include: iepurii sălbatici, veverițele, păsările, oile, castorii, șobolanii și câinii și pisicile domestice.

În Statele Unite sunt răspândite două variante principale de *F. tularensis -tularensis* (tipul A) și *palearctica* (tipul B). Tipul A produce la om o boală mai severă; fără tratament, rata de fatalitate asociată este de aproximativ 5%. Tipul B produce o infecție mai ușoară, adesea subclinică, care este de obicei contractată de la mamiferele marine sau de apă dulce.

Căpușele transmit microorganismul descendenților lor pe cale transovariană. Microorganismul este descoperit în excrementele căpușelor și, în cantități mai mici, în glandele lor salivare. În Statele Unite boala poate fi transmisă de *Dermacentor andersoni* (căpușa de pădure din Munții Stâncoși), *Dermacentor variabilis* (căpușa americană a câinilor), *Dermacentor occidentalis* (căpușa câinilor de pe coasta Pacificului) și *Amblyomma americanum* (căpușa Lone Star). *F. tularensis* este transmisă frecvent în timpul prânzurilor sanguine luate de căpușele încastrate sub piele în următoarele ore după atașare. Căpușa aspiră prânzul sangvin prin intermediul unui câmp contaminat cu fecale, transmițând astfel microorganismul. Tularemia este mai frecventă la bărbați. Transmisia de la persoană la persoană este rară sau inexistentă. Transmisia microorganismului de către căpușe și muștele din familia Tabanidae are loc în principal primăvara și vara. Totuși, a fost descrisă și transmisia continuă în timpul lunilor de iarnă prin animalele capturate sau vânate. Microorganismul este extrem de infecțios. În laboratoarele clinice, pentru manipularea materialului suspectat a fi contaminat se recomandă nivelul 2 de bioprotecție, iar pentru cultura microorganismului în cantități mari este necesar nivelul 3 de bioprotecție.

PATOGENIE ȘI PATOLOGIE Pentru infecțiile umane, cea mai obișnuită poartă de intrare este prin tegumente sau mucoase, fie direct -prin înțepătura unei căpușe, altor artropode sau a altor animale-, fie prin escoriații inaparente. De asemenea, inhalarea sau ingestia de *F. tularensis* poate determina infecția. Deși, pentru a produce infecția pe cale orală (tularemia orofaringiană sau gastrointestinală) sunt necesare, de obicei, mai mult de 10^8 microorganisme, atunci când sunt injectate în piele (tularemia ulceroglandulară/glandulară) sau sunt inhalate (pneumonia), mai puțin de 50 de microorganisme vor determina infecție . După inocularea în tegumente, microorganismul se multiplică local; în 2-5 zile (variabil, 1-10 zile), el produce o papulă eritematoasă, sensibilă sau pruriginoasă. Papula se mărește rapid și formează o ulcerație cu bază necrotică (leziune șancriformă). Bacteria diseminează către ganglionii limfatici regionali, producând limfadenopatie (buboane), și prin bacteriemie poate disemina către organe aflate la distanță.

Tularemia este caracterizată prin infiltrare celulară mononucleară, cu patologie piogranulomatoasă. Aspectele histopatologice pot fi destul de similare cu cele din tuberculoză, deși tularemia se dezvoltă mai rapid. Fiind o bacterie facultativ intracelulară, *F. tularensis* este capabilă să parazitеze celulele gazdă fagocitare și nonfagocitare și să supraviețuiască intracelular timp îndelungat. În faza acută a infecției, principalele organe afectate (tegumentul, ganglionii limfatici, ficatul și splina) prezintă arii de necroză focală, inițial înconjurate de leucocite polimorfonucleare. Ulterior, se formează granuloame cu arii de necroză care înconjoară celule epiteloide, limfocite și celule gigante multinucleate. Aceste arii se pot asemăna cu necroza de cazeificare, dar aceasta din urmă, prin confluență, formează abcese.

Inocularea conjunctivală poate determina infecție oculară, cu mărirea de volum a ganglionilor limfatici regionali (limfadenopatie preauriculară, complex Parinaud). Aerosolizarea și inhalarea sau diseminarea hematogenă a microorganismelor pot determina pneumonie. La nivel pulmonar se dezvoltă o reacție inflamatorie -cu focare de necroză alveolară și infiltrare celulară (inițial polimorfonucleare și ulterior mononucleare)- cu granuloame. De obicei, radiografiile toracice evidențiază mai curând infiltrate nesistematizate bilaterale, decât arii largi de consolidare. Revărsatele pleurale sunt obișnuite și pot fi hemoragice. Limfadenopatia se dezvoltă în regiunile care drenează limfa organelor infectate. De aceea, în infecția pulmonară poate fi evidentă adenopatia mediastinală, în timp ce pacienții cu tularemie orofaringiană dezvoltă limfadenopatie cervicală. În tularemia gastrointestinală sau tifoidică, limfadenopatia mezenterică poate urma ingestiei unui număr mare de microorganisme. Termenul de *tularemie tifoidică* poate fi utilizat pentru a descrie boala bacteriemică severă, indiferent de modul de transmisie sau de poarta de intrare. Meningita a fost raportată ca o manifestare primară sau secundară a bacteriemiei. De asemenea, pacienții se pot prezenta cu febră și nici un semn de localizare.

IMUNOLOGIE Infecția cu *F. tularensis* stimulează gazda să producă anticorpi. Totuși, acest răspuns umoral are probabil numai un rol minor în limitarea infecției. Dimpotrivă, imunitatea mediată celular, care se dezvoltă în 2-4 săptămâni, joacă un rol major în limitarea și eradicarea infecției. Macrofagele, odată activate, sunt capabile să distrugă *F. tularensis*.

Protecția imunospecifică împotriva tularemiei poate fi dobândită fie prin infecția naturală, fie prin vaccinarea cu tulpini vii, atenuate de *F. tularensis*. Pe de altă parte, vaccinurile cu germeni morți nu induc nici o protecție împotriva *F. tularensis* virulentă. După infecția naturală sau vaccinare, predomină anticorpii serici față de antigenele glucidice de suprafață, în timp ce determinanții celulelor T sunt localizați pe proteinele membranare subiacente capsulei bacteriene. Se consideră că răspunsurile celulelor T sunt datorate sensibilizării organismului de către *F. tularensis*. Răspunsul anamnestic al celulelor T la *F. tularensis* pare să implice o multitudine de proteine microbiene, fiecare cu un set distinct de determinanți ai celulelor T. Un rol predominant al celulelor T CD4+ este susținut de rezultatele experimentelor pe șoareci, care au indicat că rezistența la infecție a fost limitată la nivelul determinanților clasei II CMH. Persoanele expuse prima oară la *F. tularensis* (ca și cele expuse prima oară la *Mycobacterium tuberculosis*) prezintă un răspuns similar T_H1. Proliferarea celulelor T este asociată cu producerea de interleukină (IL) 2 și interferon γ, dar cu producție redusă sau absentă de IL-4.

Cercetări recente ale neutrofilelor din cazurile de tularemie au sugerat că neutrofilele polimorfonucleare (PMN) sunt

necesare pentru apărarea împotriva infecției primare. PMN pot limita creșterea *F. tularensis* înainte ca microorganismul să pătrundă intracelular.

MANIFESTĂRI CLINICE Adesea, tularemia are un debut brusc cu febră, frisoane, cefalee, mialgii și artralgii generalizate (tabelul 163-1). Debutul bolii se produce când microorganismul penetrează tegumentul, este ingerat sau inhalat. O perioadă de incubație de 2-10 zile este urmată de formarea unei ulcerații la nivelul situsului de penetrare, cu inflamație locală. Ulcerația poate persista câteva luni, cât timp microorganismele sunt transportate prin limfatice către ganglionii limfatici regionali. Acești ganglioni își măresc volumul, supurează și pot deveni necrotici. Dacă microorganismul pătrunde în curentul sangvin, pot apare diseminare la distanță și semne și simptome de endotoxemie.

În Statele Unite, cei mai mulți pacienți cu tularemie (75-85%) dobândesc infecția prin inoculare cutanată. La adulți, cea mai frecventă formă localizată este limfadenopatia inghinală/femurală, iar la copii, limfadenopatia cervicală. Aproximativ 20% dintre pacienți dezvoltă un rash maculopapular generalizat, care uneori devine pustulos. Eritemul nodos apare rareori. Manifestările clinice ale tularemiei au fost împărțite în sindroame variate, care sunt enumerate în tabelul 163-2.

Tularemia ulceroglandulară/glandulară Aceste două forme de tularemie reprezintă aproximativ 75-85% din cazuri. La copii, forma predominantă implică limfadenopatia cervicală sau auriculară posterioară, și este de obicei legată de înțepătura unei căpușe în regiunea capului și gâtului. La adulți, forma cea mai obișnuită este limfadenopatia inghinală/femurală, determinată de expunerea membrelor inferioare la insecte și căpușe. În cazurile legate de animalele sălbatice, poarta obișnuită de intrare pentru *F. tularensis* este fie o leziune produsă în timpul jupuirii sau curățării cadavrelor animale, fie o înțepătură (de obicei, la nivelul mâinii). Limfadenopatia/limfadenita epitrohleară este obișnuită la pacienții cu leziuni asociate înțepăturilor.

În tularemia ulceroglandulară, ulcerația este eritematoasă, indurată și necicatrizantă, cu aspect reliefat, care se menține 1-3 săptămâni. Papula poate apare ca o leziune eritematoasă, sensibilă sau pruriginoasă; ea evoluează în câteva zile către o ulcerație cu margini bine delimitate și exsudat citrin. Ulcerul dezvoltă progresiv o bază necrotică și, simultan, ganglionii limfatici regionali devin dureroși și mult măriți de volum. Nodulii limfatici afectați pot deveni fluctuenți și abcedează spontan, dar de obicei cedează la un tratament eficient. Supurația tardivă a ganglionilor limfatici a fost descrisă la mai puțin de 25% dintre pacienții cu tularemie ulceroglandulară/glandulară. Examinarea materialului recoltat din acești ganglioni cu fluctuență tardivă, după tratamentul antimicrobian eficient, a evidențiat țesut necrotic steril. La 5-10% dintre pacienți, leziunea cutanată poate să nu fie evidentă, limfadenopatia, semnele și simptomele sistemice fiind singurele aspecte clinice. Acest sindrom clinic este denumit *tularemie glandulară*. Dimpotrivă, o înțepătură de căpușă sau de musculiță a animalelor sălbatice la nivelul trunchiului poate determina o ulcerație fără limfadenopatie evidentă.

Tabelul 163-1

Prezentarea clinică a tularemiei

	Rata de apariție, %	
Semn sau simptom	**Copii**	**Adulți**
Limfadenopatie	96	65
Febră (≥38,3°C)	87	21
Ulcer/escară/papulă	45	51
Mialgii/artralgii	39	2
Cefalee	9	5
Tuse	9	5
Faringită	43	–
Diaree	43	–

SURSA: adaptat după Jacobs și colab.

Tabelul 163-2

Sindroamele clinice ale tularemiei

	Rata de apariție, %	
Sindrom	**Copii**	**Adulți**
Ulceroglandular	45	51
Glandular	25	12
Pulmonar (pneumonie)	14	18
Orofaringian	4	–
Oculoglandular	2	–
Tifoidic	2	12
Neclasificat	6	11

SURSA: adaptat după Jacobs și colab.

Tularemia oculoglandulară La aproximativ 1% dintre pacienți, poarta de intrare pentru *F. tularensis* este conjunctiva. De obicei, microorganismul ajunge la conjunctivă prin contactul cu degetele contaminate. Conjunctiva inflamată este dureroasă, cu numeroși noduli gălbui și ulcerații punctiforme. Se evidențiază conjunctivită purulentă cu limfadenopatie regională (preauriculară, submandibulară sau cervicală). Datorită durerii extreme, pacientul solicită asistență medicală înainte să se dezvolte limfadenopatia regională. Limfadenopatia preauriculară dureroasă este specifică tularemiei, deosebind-o de boala zgârieturii de pisică, tuberculoză, sporotricoză și sifilis. Se poate produce perforație corneană.

Tularemia orofaringiană și gastrointestinală Rareori, tularemia urmează ingestiei de carne contaminată, nepreparată, transmisiei orale prin intermediul mâinilor a *F. tularensis* asociată cu jupuirea și curățarea cadavrelor animale, sau consumului de apă sau alimente contaminate. Inocularea orală poate determina faringită acută, exsudativă sau membranoasă, asociată cu limfadenopatie cervicală; leziuni intestinale ulcerative, asociate cu limfadenopatie mezenterică, diaree, durere abdominală, greață, vomă și hemoragie gastrointestinală. Amigdalele infectate se măresc de volum și dezvoltă o pseudomembrană alb-gălbuie, care poate fi confundată cu cea din difterie. Severitatea clinică a tularemiei gastrointestinale variază de la o diaree ușoară, neexplicată, persistentă, fără nici un alt simptom, până la o boală fatală, cu evoluție fulminantă. În cazurile fatale, ulcerația intestinală extinsă, descoperită la autopsie, sugerează un inocul enorm.

Tularemia pulmonară Pneumonia tularemică se prezintă sub formă de infiltrate parenchimatoase variabile, care nu răspund la tratamentul cu antibiotice β-lactamice. Tularemia trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial al pneumoniei atipice la orice pacient care a călătorit într-o arie endemică. Boala poate fi produsă fie prin inhalarea de aerosoli infectați, fie prin diseminare pe cale hematogenă către plămâni și pleură. Pneumonia produsă pe cale inhalatorie a fost descrisă la lucrătorii din laboratoare, după expunerea la materiale contaminate și este asociată cu o rată relativ mare a mortalității. Expunerea la aerosoli contaminați cu *F. tularensis* proveniți de la animale domestice vii sau animale sălbatice moarte (inclusiv păsări) a fost descrisă ca determinând pneumonie. Diseminarea hematogenă către plămâni se produce în 10-15% din cazurile de tularemie ulceroglandulară și în aproximativ jumătate din cazurile de tularemie tifoidică. În trecut, pneumonia tularemică era considerată o boală a pacienților vârstnici, dar 10-15% dintre copiii cu manifestări clinice de tularemie prezintă infiltrate parenchimatoase depistate pe radiografia toracică. Pacienții cu pneumonie au, de obicei, o tuse neproductivă și pot prezenta dispnee sau durere toracică de tip pleural. De obicei, radiografiile toracice evidențiază infiltrate nesistematizate, bilaterale (descrise ca opacități ovoidale sau lobare), infiltrate parenchimatoase lobare și leziuni cavitare. Revărsatele pleurale pot prezenta o predominanță a leucocitelor mononucleare sau a PMN și, uneori, eritrocite. Se poate dezvolta

empiem. Pacienții cu pneumonie tularemică pot avea hemoculturi pozitive pentru *F. tularensis*.

Tularemia tifoidică Deși în trecut se aprecia că ea reprezintă până la 10% din totalul cazurilor de tularemie, în prezent forma tifoidică este considerată a fi rară în Statele Unite. În această formă, febra se dezvoltă fără leziuni cutanate evidente sau limfadenopatie. În absența unui istoric de posibil contact cu un vector, diagnosticul poate fi extrem de dificil. În această formă acută, sistemică de infecție, hemoculturile pot fi pozitive, iar pacienții se pot prezenta cu sepsis clasic sau șoc septic. De obicei, tularemia tifoidică este asociată cu un inocul imens sau cu o boală preexistentă imunodeprimantă. Febra mare, continuă, semnele de endotoxemie și cefaleea severă sunt aspectele obișnuite. Pacientul poate delira și poate dezvolta o stare de prostrație și șoc. În cazurile cu culturi negative, dacă tratamentul antibiotic prezumtiv nu include un aminoglicozid, rata de mortalitate poate atinge 30%.

Alte manifestări Infecția cu *F. tularensis* a fost asociată cu meningită, pericardită, hepatită, peritonită, endocardită, osteomielită și sepsis și șoc septic cu rabdomioliză și insuficiență renală acută. În cazurile rare de meningită tularemică, în lichidul cefalorahidian se poate demonstra un răspuns predominant limfocitar.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL În cazul pacienților din ariile endemice care se prezintă cu febră, leziuni cutanate ulcerative cronice și ganglioni limfatici tumefiați, dureroși se va pune un diagnostic prezumtiv de tularemie și se vor practica teste diagnostice de confirmare și un tratament adecvat. În cazul pacienților cu același tablou clinic, dar proveniți dintr-o zonă nonendemică, dacă se suspectează tularemia, se va încerca stabilirea existenței unui posibil contact între individ și un posibil vector animal. Tularemia va fi suspicionată mai ales la vânători, braconieri, pădurari, veterinari, laboranți și persoane cu un istoric de expunere la insecte sau alți vectori animali. Totuși, până la 40% dintre pacienții cu tularemie nu prezintă un istoric cunoscut de contact epidemiologic cu un artropod sau alt vector animal.

Aspectul caracteristic al tularemiei ulceroglandulare nu pune probleme de diagnostic, dar o evoluție mai puțin clasică a limfadenopatiei regionale sau tularemia glandulară trebuie diferențiate de alte boli. Leziunea cutanată poate să semene cu cele observate în sporotricoză; infecția cutanată cu *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes* sau *Mycobacterium marinum*; sifilis; antrax; febra mușcăturii de șobolan (determinată de *Spirillum minus*) sau rickettsioze (tifos pitic). În cazul acestor ultime infecții, limfadenopatia regională nu este de obicei la fel de impresionantă ca în tularemie. Limfadenopatia din tularemie (în special tularemia glandulară) trebuie diferențiată de cea din pestă, limfogranulomul veneric și boala zgârieturii de pisică. La copii, diferențierea de boala zgârieturii de pisică este mai dificilă, datorită leziunii papuloveziculare cronice asociate infecției cu *Bartonella henselae* (vezi capitolul 165).

Tularemia orofaringiană se poate asemăna cu și trebuie diferențiată de faringita determinată de streptococii betahemolitici de grup A, *Arcanobacterium haemolyticum* sau *Corynebacterium diphtheriae*, precum și de mononucleoza infecțioasă. Pneumonia tularemică se poate asemăna cu oricare din pneumoniile atipice, inclusiv cele determinate de diferiți viruși, *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Legionella pneumophila, Coxiella burnetti* și (ocazional) *Histoplasma capsulatum*. Tularemia tifoidică se poate asemăna cu febra tifoidă, alte bacteriemii cu *Salmonella*, infecții rickettsiene (febra pătată din Munții Stâncoși, ehrlichioza), bruceloza, mononucleoza infecțioasă, toxoplasmoza dobândită, tuberculoza miliară, sarcoidoza și bolile maligne hematologice sau reticuloendoteliale.

DIAGNOSTIC DE LABORATOR Examenul microscopic direct al frotiurilor de țesut, colorate policromatic sau al probelor clinice recoltate evidențiază microorganismul *F. tularensis,* singur sau în grupuri, intra- și extracelular. Colorația Gram a probei clinice sau biopsice este de mică valoare, deoarece microorganismul mic, slab colorat, nu poate fi ușor diferențiat de fundal. Un test indirect cu anticorpi fluorescenți cu antiseruri disponibile în comerț poate fi util, deși au fost descrise rezultate fals pozitive datorate speciilor de *Legionella*.

Diagnosticul de tularemie este cel mai frecvent confirmat prin teste serologice. La testul de aglutinare standard în tuburi, un singur titru ≥1:160 este interpretat ca un prezumtiv rezultat pozitiv. O creștere de 4 ori a titrului într-o a-2-a probă serică, recoltată la interval de 2-3 săptămâni față de prima, are valoare diagnostică. Răspunsurile serologice fals-negative sunt obținute precoce în cursul infecției; până la 30% dintre pacienții cu infecție veche de 3 săptămâni prezintă seruri cu teste negative. Tardiv în cursul infecției, titruri de 1 la câteva mii sunt obișnuite și titruri de 1:20 la 1:80 pot persista ani de zile. A fost descris un test de microaglutinare, care poate fi de 100 de ori mai sensibil decât testul de aglutinare standard în tuburi; el este utilizat în mod curent în multe laboratoare clinice de microbiologie. Testul imunoenzimatic ELISA s-a dovedit util atât pentru detectarea anticorpilor, cât și a antigenelor. Analiza antigenului *F. tularensis* în urină a condus la rezultate promițătoare în studiile clinice, dar facilitățile necesare acestui tip de analiză nu sunt disponibile pe scară largă. Testul cutanat pentru hipersensibilitatea întârziată la *F. tularensis* devine pozitiv în timpul primei săptămâni de boală și rămâne pozitiv ani de zile. Antigenul pentru testarea cutanată, care nu este disponibil în comerț, poate mări titrurile de anticorpi aglutinanți.

Cultura și izolarea *F. tularensis* sunt dificile. Într-un studiu, microorganismul a fost izolat în numai 10% din peste 1000 de cazuri la om, confirmarea serologică fiind obținută în 84% din cazuri. Mediul de elecție este agar cisteină-glucoză-sânge. *F. tularensis* poate fi izolată direct din materialul obținut prin periajul ulcerului infectat și cel recoltat prin biopsie din ganglionii limfatici, din spălătura gastrică, spută și culturi sangvine. Coloniile sunt rotunde, gri-bleu, netede și ușor mucoide. De obicei, pe mediile care conțin sânge, o mică zonă de alfa hemoliză înconjură coloniile. Pentru identificarea *F. tularensis,* testele de aglutinare pe lamă sau testele directe cu anticorpi fluorescenți cu antiseruri disponibile în comerț pot fi aplicate direct suspensiilor din culturi.

Reacția de polimerizare în lanț a fost utilizată pentru a detecta ADN-ul *F. tularensis*, în principal în sânge. Totuși, acest test nu s-a dovedit a fi mai sensibil decât cultura directă și în prezent rămâne o metodă de cercetare.

Rx TRATAMENT

Pentru *F. tularensis* nu se poate aplica testarea standard a sensibilității la agenții antimicrobieni, deoarece microorganismul nu va crește pe mediile utilizate. Multe antibiotice, incluzând toate antibioticele β-lactamice și cefalosporinele mai noi, sunt ineficiente în tratamentul acestei infecții. Studii recente au arătat că, in vitro, cefalosporinele de generația a-III-a sunt active împotriva *F. tularensis*, dar cazurile clinice raportate au indicat eșecuri terapeutice în aproape toate cazurile de tularemie la copiii tratați cu ceftriaxonă. Deși datele obținute in vitro indică că imipenemul poate fi activ, tratamentul cu imipenem, sulfanilamide și macrolide nu este recomandat în prezent, datorită lipsei de date clinice. Fluorochinolonele par a fi o terapie promițătoare, datorită toxicității lor relativ mici și posibilității de administrare orală. Cloramfenicolul și tetraciclina au fost utilizate cu succes pentru tratamentul stadiilor acute ale tularemiei, dar au fost asociate cu rate mai mari ale recăderilor (până la 20%) decât agenții utilizați convențional.

Streptomicina, administrată intramuscular, în doză de 7,5-10 mg/kg la fiecare 12 h, este considerată medicamentul de

elecție pentru adulți. În cazurile severe se pot utiliza 15 mg/kg, la 12 h, pentru primele 48-72 h. De asemenea, streptomicina este considerată medicamentul de elecție pentru copii; doza adecvată este de 30-40 mg/kg/zi, în 2 prize administrate intramuscular. La copii, dacă după 3-5 zile apare un răspuns clinic, doza poate fi redusă la 10-15 mg/kg/zi în 2 prize. Tipic, tratamentul este continuat timp de 7-10 zile; totuși, în cazurile ușoare sau moderate de tularemie, în care pacientul devine afebril în primele 48-72 h de tratament cu streptomicină, o schemă de 5-7 zile este eficientă.

Gentamicina în doză de 1,7 mg/kg, administrată intravenos sau intramuscular la 8 h, este, de asemenea, eficientă. La adulți, experiența publicată constă în 2 rapoarte, care descriu 9 și respectiv 8 pacienți care au fost tratați eficient cu gentamicină. Cei 8 pacienți urmăriți într-un raport au prezentat toți febră înainte de tratament și toți 8 au devenit afebrili în 24-72 h. Într-un studiu recent efectuat la copii, alte simptome, cum ar fi limfadenita dureroasă și faringita, au răspuns, de asemenea, în 24-72 h de la începerea tratamentului cu gentamicină.

De fapt, toate tulpinile de *F. tularensis* sunt sensibile la streptomicină și gentamicină. La pacienții tratați cu succes, febra dispare de obicei în 2 zile, dar vindecarea leziunilor cutanate și a ganglionilor limfatici poate dura 1-2 săptămâni. Atunci când tratamentul nu este inițiat în primele câteva zile de boală, dispariția febrei poate fi întârziată. Recăderile sunt rare în cazul tratamentului cu streptomicină sau gentamicină. Totuși, supurația tardivă a ganglionilor limfatici se produce la aproximativ 40% dintre copii, indiferent de tratamentul primit. Tipic, s-a constatat că acești ganglioni conțin țesut necrotic steril, fără dovezi de infecție activă. Pacienții cu ganglioni fluctuenți vor primi câteva zile tratament antibiotic înainte de drenaj, pentru a diminua riscul personalului medical. Spre deosebire de streptomicină și gentamicină, tobramicina este ineficientă în tratamentul tularemiei și nu trebuie utilizată.

PROGNOSTIC Dacă tularemia rămâne netratată, de obicei simptomele durează 1-4 săptămâni, dar pot continua luni de zile. Rata mortalității prin infecții severe, netratate (inclusiv toate cazurile netratate de pneumonie tularemică și tularemie tifoidică) poate fi de 30%. Totuși, rata globală a mortalității pentru tularemia netratată este sub 8%. Cu tratament adecvat rata mortalității este mai mică de 1%. Rezultatele slabe sunt adesea asociate cu lungi întârzieri în punerea diagnosticului și inițierea tratamentului. De obicei, după tularemie se obține imunitate pe viață.

PROFILAXIE Prevenirea tularemiei se bazează pe evitarea expunerii la insecte care înțeapă și sunt hematofage, în special căpușe și musculițele animalelor sălbatice. La Centrele de Control și Prevenire ale Bolilor este disponibil un vaccin intradermic realizat din *F. tularensis* vii, atenuate. Acest vaccin este eficient în reducerea frecvenței și severității infecției. Se recomandă vaccinarea indivizilor cu risc crescut, care lucrează cu culturi bogate în microorganisme. Vaccinarea va fi luată în considerare și pentru alți indivizi care vin în contact cu microorganismele, cum ar fi veterinari, vânători, pădurari, în special dacă ei locuiesc în arii endemice. Evitarea jupuirii vânatului, în special a iepurilor, și purtarea de mănuși în timpul manipulării cadavrelor animale scad riscul transmisiei. Utilizarea materialelor impermeabile pentru insecte și măsurile care previn atașarea căpușelor, precum și îndepărtarea promptă a căpușelor, pot fi utile. Profilaxia tularemiei nu s-a dovedit a fi eficientă la pacienții cu căpușe încastrate sau înțepați de insecte. Totuși, la pacienții care au fost expuși la cantități mari de microorganisme (de ex., în laborator) și la cei care se află în perioada de incubație a infecției cu *F. tularensis*, tratamentul precoce poate preveni dezvoltarea bolii clinic semnificative.

BIBLIOGRAFIE

Baker CN et al: Antimicrobial susceptibility testing of *Francisella tularensis* with a modified Mueller-Hinton broth. J Clin Microbiol 22:212, 1985

Bernard K et al: Early recognition of atypical *Francisella tularensis* strains lacking a cysteine requirement. J Clin Microbiol 32:551, 1994

Cross JT, Jacobs RF: Tularemia: Treatment failures with outpatient use of ceftriaxone. Clin Infect Dis 17:976, 1993

Enderlin G et al: Streptomycin and alternative agents for the treatment of tularemia: Review of the literature. Clin Infect Dis 19:42, 1994

Jacobs RF, Narain JP: Tularemia in children. Pediatr Infect Dis J 2:487, 1983

Jacobs RF, Narain JP et al: Tularemia in adults and children: A changing presentation. Pediatrics 76:818, 1985

Long GW et al: Detection of *Francisella tularensis* in blood by polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 31:152, 1993

Mason WL et al: Treatment of tularemia, including pulmonary tularemia, with gentamicin. Am Rev Respir Dis 121:39, 1980

Penn RL, Kinasewitz GT: Factors associated with a poor outcome in tularemia. Arch Intern Med 147:265, 1987

Rubin SA: Radiographic spectrum of pleuropulmonary tularemia. Am J Roentgenol 131:277, 1978

Schmid GP et al: Granulomatous pleuritis caused by *Francisella tularensis:* Possible confusion with tuberculous pleuritis. Am Rev Respir Dis 128:314, 1983

Sjostedt A et al: Neutrophils are critical for host defense against primary infection with the facultative intracellular bacterium *Francisella tularensis* in mice and participate in defense against reinfection. Infect Immun 62:2779, 1994

Tarnvik A: Nature of protective immunity to *Francisella tularensis.* Rev Infect Dis 11:440, 1989

Tarnvik A et al: *Francisella tularensis*–a model for studies of the immune response to intracellular bacteria in man. Immunology 76:349, 1992

Taylor JP et al: Epidemiologic characteristics of human tularemia in the southwest-central states, 1981-1987. Am J Epidemiol 133:1032, 1991

164

Grant L. Campbell, David T. Dennis

PESTA ȘI ALTE INFECȚII CU *YERSINIA*

PESTA

DEFINIȚIE Pesta (ciuma) este o boală zoonotică, acută, febrilă, determinată de infecția cu *Yersinia pestis.* Deși cazurile umane sunt rare și vindecabile cu antibiotice, pesta este una din cele mai virulente și posibil letale boli infecțioase cunoscute. Bacteria pestei apare în focare foarte dispersate din Asia, Africa și America de Sud și de Nord, unde gazdele ei obișnuite sunt rozătoarele sălbatice și rozătoarele peridomestice. În mod tipic, ea este transmisă la om prin înțepătura puricilor și mai rar prin contact direct cu țesuturile animale infectate sau pe cale aeriană, prin picături. Principalele forme clinice de pestă sunt: bubonică, septicemică și pulmonară. Cele mai multe cazuri sunt sporadice, apărând singure sau în grupuri mici, deși în unele țări există încă potențial de răspândire epidemică.

AGENTUL ETIOLOGIC *Y. pestis* este un cocobacil gram-negativ din familia Enterobacteriaceae. El este microaerofil, imobil, nesporulat, oxidazo- și ureazo-negativ și areactiv biochimic. Microorganismul este nepretențios și infecțios pentru cobai. El crește bine, dar lent pe mediile microbiologice utilizate în mod curent (de ex., agar-sânge de oaie, bulion îmbogățit cu extracte de creier și cord, și agar MacConkey). *Y. pestis* se poate multiplica într-un interval larg de temperaturi (-2°C la 45°C) și valori ale pH-ului (5,0-9,6), dar creșterea optimă se produce la 28°C și la un pH de 7,4. Atunci când sunt incubate pe medii de agar, coloniile sunt punctiforme ca

dimensiune la 24 h și au un diametru de 1-2 mm la 48 h. Coloniile apar de culoare alb-gri, cu suprafețe neregulate, iar la microscopie sunt adesea descrise ca având un aspect metalic mat. În mediul cu bulion, *Y. pestis* crește fără turbiditate, în grămezi care aderă de marginile eprubetelor. În colorațiile policromatice (de ex., Wayson sau Giemsa), *Y. pestis* izolată din probele clinice prezintă un aspect bipolar caracteristic, semănând cu un ac de siguranță închis. Bacteria este neîncapsulată, dar, când crește la ≥ 30°C, produce o anvelopă celulară ce conține o glicoproteină imunogenă, fracția 1 (F1).

ISTORIC Potențialul extrem de epidemic al pestei este notoriu și bine documentat. În timpul pandemiei iustiniene (542-767, e.n.), pesta s-a răspândit din Africa către litoralul Mediteranei și, de aici, către Asia Mică, determinând aproximativ 40 milioane de decese. A doua pandemie a început în Asia Centrală; în 1347 boala a fost adusă prin intermediul corăbiilor din Constantinopole către Sicilia și s-a răspândit în toată Europa și Insulele Britanice, în valuri succesive pe parcursul următoarelor 4 secole. În perioada ei de vârf, pesta a ucis aproape o pătrime din populația afectată și a devenit cunoscută ca „moartea neagră". În a-3-a pandemie (modernă), pesta a apărut în Yunnan, China, în a doua jumătate a secolului XIX, s-a localizat în Hong Kong în 1894 și a fost adusă cu corăbiile în Bombay în 1896 și, ulterior, către principalele porturi din lume, inclusiv San Francisco și alte câteva porturi de pe Coasta de Vest și de pe Coasta Golfului din Statele Unite. Bacilul pestei a fost prima oară cultivat de Alexandre Yersin, în Hong Kong, în 1894. În 1898, Paul-Louis Simond, un cercetător francez trimis să investigheze pesta bubonică epidemică din Bombay, a identificat bacilul în țesuturile șobolanilor morți și a propus transmisia prin puricii șobolanului. Waldemar Haffkine, aflat și el în Bombay în acel timp, a realizat un vaccin rudimentar.

Până în 1910, pesta a făcut înconjurul globului și s-a localizat la populațiile de rozătoare de pe toate continentele locuite, cu excepția Australiei. Totuși, după 1920 răspândirea pestei a fost mult limitată de către reglementările internaționale care introduc obligativitatea controlului șobolanilor în porturi și inspecția și eradicarea șobolanilor de pe nave. Înainte de declinul celei de a-3-a pandemii, s-a estimat un număr de 26 de milioane de cazuri de pestă și peste 12 milioane de decese, marea majoritate în India. Din 1950, focarele de pestă de pe glob au devenit izolate, sporadice și posibil de stăpânit cu ajutorul tehnicilor moderne de supraveghere, control al puricilor și șobolanilor și prin tratament antimicrobian al pacienților. În perioada 1969-1993, Organizației Mondiale a Sănătății i-a fost raportată o cifră medie anuală de 1356 de cazuri de pestă umană, aproximativ 10-15 țări raportând anual cazuri de pestă. Pesta a dispărut practic din orașe și în prezent apare mai ales în mediul rural și semirural, unde ea este întreținută de rozătoarele sălbatice. În Statele Unite, ultimul focar de pestă urbană a apărut în Los Angeles în 1924 și 1925 și, de atunci, cazurile umane au fost determinate de expunerea zoonotică în ariile rurale ale statelor vestice.

Având în vedere pandemiile trecute, pesta rămâne una din cele 3 boli pentru care regulamentele internaționale ale sănătății impun carantina (celelalte două fiind holera și febra galbenă). Alerta pe care pesta este încă capabilă să o evoce a fost evidențiată de panica publică generală și răspunsul internațional exagerat determinate de izbucnirea pestei bubonice și pulmonare în India în 1994.

EPIDEMIOLOGIE *Y. pestis* este întreținută prin cicluri enzootice care implică rozătoarele sălbatice relativ rezistente și puricii lor din ariile cele mai îndepărtate, puțin populate din Asia, Africa și America de Nord și de Sud și din focare rurale limitate din sud-estul extrem al Europei, în apropierea Mării Caspice. Oamenii și alte mamifere nerozătoare sunt gazde ocazionale. Transmisia enzootică induce un risc mic pentru om, iar cazurile sunt în mod tipic rare și sporadice. Transmisia epizootică, care implică rozătoarele susceptibile și purici vectori eficienți (ambii sunt gazde în care microorganismul se multiplică) determină o depopulare locală sau chiar mai largă a rozătoarelor susceptibile și impune asupra oamenilor o amenințare mai serioasă decât transmisia enzootică. În Statele Unite, principalele gazde epizootice sunt diferite specii de veverițe (*Tamias striatus*), câinii de preerie și veverițele nord-americane; în alte părți ale lumii, mai multe rozătoare de vizuină acționează ca gazde epizootice în regiunile rurale. Ocazional, *Y. pestis* se răspândește de la rozătoarele sălbatice la speciile comensuale de șobolani, care populează câmpurile cultivate și casele, satele și orașele învecinate. Apoi, microorganismul poate fi transportat de la orașe în metropole de către acești șobolani relativ cosmopolitani și puricii lor. Pesta urbană este raportată în câteva țări din sudul Asiei, cum ar fi Vietnam și Myanmar, și apare numai sporadic în alte părți.

În ariile populate, mai probabil, pesta se dezvoltă atunci când igiena este deficitară și șobolanii sunt numeroși – în special șobolanul obișnuit negru sau șobolanul de acoperiș (*Rattus rattus*) și șobolanul mare, brun, de canal sau șobolanul norvegian (*R. norvegicus*). O rată mare a mortalității prin pestă la aceste populații susceptibile de șobolani îi forțează pe puricii lor să caute gazde alternative, inclusiv oameni. Puricele șobolanului oriental ubicuitar *Xenopsylla cheopis* și, (în sudul Africii și Brazilia), speciile înrudite *X. brasiliensis* sunt vectori eficienți ai bacilului pestei printre șobolani și, de asemenea, sunt vectori eficienți la om. *Y. pestis* se poate multiplica într-un număr enorm în preintestinul (proventriculus) acestor purici, formând un bolus de microorganisme și sânge coagulat, care blochează pasajul prânzului sanguin ulterior. Dacă un astfel de purice „blocat" regurgitează în timpul prânzului, aceasta facilitează transmisia bacilului pestei către o nouă gazdă.

Exceptând marile focare de pestă pulmonară din Manciuria din prima parte a secolului XX, transmisia pe cale aeriană de la persoană la persoană a pestei în timpul și după cea de-a treia pandemie încoace a apărut numai sporadic și a fost limitată la grupurile cu contacte strânse cu pacienții cu pestă pulmonară, cum ar fi membrii familiei și cei ce îngrijesc bolnavii. Epidemia de pestă pulmonară din 1994 din orașul Surat, India, deși raportată ca fiind extinsă, probabil a implicat mai puțin de 100 de cazuri și 50 de decese.

Regulamentele internaționale ale sănătății impun declararea imediată a cazurilor de pestă. În perioada 1979-1993, 16 312 cazuri de pestă umană și 1668 decese (mortalitate 10%) au fost raportate Organizației Mondiale a Sănătății de către 20 de țări. În aceiași perioadă de 15 ani, Statele Unite au declarat 227 de cazuri de pestă (în medie, 15 cazuri pe an) și 32 de decese (mortalitate, 14%). Cazurile raportate de Statele Unite au fost confirmate de către laboratoarele specializate în pestă de la Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Pesta enzootică și epizootică apare în 17 state vestice învecinate, extinzându-se de la statele Marilor Câmpii și estul Texasului către Coasta Pacificului; în această regiune aproximativ 80% din cazurile umane apar în New Mexico, Arizona și Colorado, și aproximativ 10% în California. Deși în Statele Unite pesta este o boală rurală, mai mult de 50% din cazuri sunt considerate a fi determinate de expunerile peridomestice, în special în statele sud-vestice, unde locuințele sunt adesea situate într-un mediu natural, ceea ce înlesnește un habitat favorabil pentru animalele susceptibile față de pestă (cum ar fi veverițele de munte și șobolanii de pădure) și puricii lor. În Sierra Nevada din California și Nevada, pesta epizootică la veverițele nord-americane și veverițele din speciile Tamias impune un risc vizitatorilor parcurilor publice. Cei care călătoresc, locuiesc temporar sau vânează în parcurile naturale de pe cuprinsul statelor vestice prezintă un risc mic, dar măsurabil, de expunere la pestă, în special în lunile de vară.

Pesta poate fi transmisă în timpul jupuirii și manipulării cadavrelor animalelor sălbatice, cum ar fi iepurii de vizuină și iepurii de câmp, câinii de preerie, pisicile sălbatice și coioții. Această inoculare directă a microorganismelor adaptate la mamifere este asociată cu septicemie primară și mortalitate mare. Pesta orofaringiană poate fi determinată de ingestia cărnii contaminate, incomplet pregătite și, probabil, prin transferul mâini-gură al lichidelor infectate, în timpul manipulării țesuturilor animale infectate.

Carnivorele, inclusiv câinii și pisicile, se pot infecta cu *Y. pestis* prin consumarea rozătoarelor infectate și, probabil, prin înțepăturile puricilor rozătoarelor infectate. Deși pesta clinică se dezvoltă obișnuit la pisicile infectate, ea apare rareori la câinii infectați, ceea ce nu expune direct omul la infecție. Totuși, atât câinii, cât și pisicile pot transporta puricii infectați din ariile infestate de rozătoare în mediul casnic.

În perioada 1950-1994, în Statele Unite au fost declarate 373 de cazuri de pestă. Din 364 de cazuri ce au putut fi evaluate, 313 cazuri (86%) au fost cu pestă limfadenitică primară (bubonică), aproape toate fiind asociate cu înțepăturile puricilor; 44 cazuri (12%) au fost cu pestă septicemică primară, multe dintre ele după expunere animală directă și 7 cazuri (2%) au fost cu pestă pulmonară primară, 6 fiind determinate de inhalarea picăturilor de secreții respiratorii eliminate de pisicile infectate. În Statele Unite, ultimul caz de transmisie de la om la om a pestei a apărut în epidemia din Los Angeles în 1924/1925.

PATOGENIE ȘI PATOLOGIE *Y. pestis* este una din cele mai invazive bacterii cunoscute. Mecanismele prin care microorganismul produce boala sunt incomplet înțelese, dar probabil sunt implicați produși codificați atât de genele cromozomiale, cât și de genele plasmidelor. Trei plasmide codifică o multitudine de factori cunoscuți sau presupuși a fi virulenți: antigenul F1 al anvelopei, care conferă in vitro rezistență bacteriană față de fagocitoza leucocitelor polimorfonucleare (PMN); o exotoxină murinică; antigenul V, care este esențial pentru virulență, poate compromite imun gazda prin supresia sintezei de interferon γ și a factorului de necroză tumorală α și stimulează imunitatea protectoare la animalele de laborator; pesticina, o proteină bactericidă cu funcție și importanță necunoscute; o protează care poate activa plasminogenul și poate degrada complementul seric, jucând un rol în diseminarea *Y. pestis* dinspre situsurile periferice de infecție; o coagulază și o fibrinolizină. O endotoxină lipopolizaharidică, considerată a fi codificată cromozomial, este probabil implicată în patogeneza pestei septicemice și a coagulării intravasculare diseminate (CID).

Y. pestis inoculată prin tegumente sau mucoase invadează, de obicei, vasele limfatice cutanate și ajunge la nivelul ganglionilor limfatici regionali, deși poate avea loc și inocularea directă în curentul sanguin. Fagocitele mononucleare, care pot fagocita microorganismele *Y. pestis* fără să le distrugă, pot juca un rol în diseminarea la distanță a infecției. Pesta poate afecta aproape orice organ și, în general, pesta netratată determină distrucție tisulară masivă și extinsă. În stadiile inițiale, ganglionii limfatici infectați (buboane, figura 164-1) sunt caracterizați prin edem și congestie, fără infiltrate inflamatorii sau leziuni vasculare evidente. Buboanele complet dezvoltate conțin un număr imens de bacili pestoși infectanți și prezintă o arhitectură distorsionată a nodulului limfatic, cu obliterări, distrucție vasculară și hemoragie, exsudat serosanghinolent, necroză și un infiltrat neutrofilic moderat. În acest stadiu, procesul exsudativ implică adesea și țesuturile periganglionare. Dacă sunt implicați câțiva ganglioni limfatici învecinați, poate rezulta o masă edematoasă cu aspect noroios.

Pesta septicemică primară este determinată de inocularea directă a lichidelor sau țesuturilor infectate, sau de înțepătura unui purice infectat în absența aparentă a unui bubon; pesta septicemică secundară apare atunci când mecanismele de apărare limfatice și alte mecanisme imune sunt depășite și bacilii pestei se multiplică în curentul sanguin. În pesta septicemică primară și secundară, glomerulii renali conțin adesea trombi de fibrină. Se poate dezvolta miocardita interstițială difuză, cu dilatație cardiacă. Necroza hepatică multifocală este obișnuită, ca și necroza splenică hemoragică difuză. Dacă se dezvoltă CID, necroza vasculară poate determina echimoze și peteșii difuze cutanate, mucoase și seroase.



FIGURA 164-1 Buboane femurale și inghinale stângi, cu edem de vecinătate și descuamare supraiacentă.

Pesta pulmonară este determinată de expunerea primară la picături de secreții respiratorii infectante eliberate de o persoană sau o pisică cu pestă respiratorie, sau apare secundar diseminării hematogene la un pacient cu pestă bubonică sau septicemică. De asemenea, pesta pulmonară poate fi determinată de inhalarea accidentală a *Y. pestis* în laborator. În general, pneumonia pestoasă primară debutează ca un proces lobular și apoi se extinde prin confluență, devenind lobar și apoi multilobar (figura 164-2). În mod caracteristic, cel mare număr de bacili pestoși se află în alveole. Pneumonia pestoasă secundară începe ca un proces mai difuz, numărul cel mai mare de microorganisme fiind de obicei în interstițiu. În cazurile netratate de pneumonie pestoasă, atât primară, cât și secundară, se dezvoltă hemoragii difuze, necroze și infiltrare neutrofilică limitată.

MANIFESTĂRI Pesta este caracterizată prin debutul rapid al febrei și al altor manifestări sistemice de infecție cu bacili gram-negativi. Dacă nu este rapid și corect tratată, pesta poate urma o evoluție toxică, determinând șoc, insuficiență multiplă de organe și deces. La om, cele 3 forme principale de pestă sunt: bubonică, septicemică și pulmonară. Pesta bubonică, cea mai obișnuită formă, este aproape întotdeauna produsă de înțepătura unui purice infectat, dar uneori este determinată de inocularea directă a țesuturilor sau lichidelor infectate. Pesta septicemică și cea pulmonară pot fi primare sau secundare diseminării metastatice. Formele secundare neobișnuite includ: meningita pestoasă, endoftalmita și limfadenita cu localizări multiple. Faringita pestoasă primară a fost evidențiată prin culturi ale microorganismelor din exsudatul faringian, dar aspectele ei clinice și epidemiologice nu au fost complet descrise.

De obicei, pesta bubonică are o perioadă de incubație de 2-6 zile, uneori mai lungă. Tipic, pacientul prezintă frisoane; febră, cu temperaturi care cresc în câteva ore la 38°C sau mai mult; mialgii; artralgii; cefalee și astenie. În scurt timp – de obicei în 24 h – pacientul remarcă sensibilitate și durere la nivelul unuia sau mai multor ganglioni limfatici situați

proximal de locul de inoculare al bacilului pestos (figura 164-1). Deoarece înțepăturile puricilor se produc adesea la nivelul picioarelor, ganglionii cei mai frecvent afectați sunt cei femurali și inghinali, apoi cei axilari și cei cervicali. Bubonul se mărește ca volum, devine progresiv dureros și sensibil, uneori într-un grad extrem. De obicei, pacientul se ferește de palpare și își limitează mișcarea, presiunea și întinderea la nivelul bubonului. Adesea, țesutul din jur devine edematos, uneori foarte marcat, iar tegumentul supraiacent poate fi eritematos, cald și în tensiune. Inspecția tegumentului din jurul sau distal de bubon evidențiază uneori locul înțepăturii puricelui, marcat printr-o mică papulă, pustulă, crustă sau ulcerație. Rareori se dezvoltă escare mari (figura 164-3). O listă a limfadenitelor care ar putea fi confundate cu un bubon pestos trebuie să includă: infecțiile cu *Staphylococcus aureus* și streptococii beta-hemolitici de grup A, boala zgârieturii de pisică și tularemia. Totuși, bubonul pestos se diferențiază de limfadenitele de alte cauze prin debutul lui rapid, sensibilitatea lui extremă, semnele de toxemie însoțitoare și absența celulitei sau limfangitei ascendente evidente.

Tratată într-un stadiu necomplicat cu un antibiotic adecvat, pesta bubonică răspunde de obicei rapid, cu dispariția febrei și diminuarea manifestărilor sistemice în 2-5 zile. Adesea, buboanele rămân voluminoase și sensibile o săptămână sau mai mult după inițierea tratamentului și pot deveni fluctuente. Fără tratament antimicrobian eficient, pacienții cu pestă bubonică tipică manifestă un status toxic accentuat cu febră, tahicardie, letargie evoluând spre prostrație, agitație și confuzie și (uneori) convulsii și delir. Sepsisul pestos secundar poate determina o reacție alarmantă în cascadă, rapidă și refractară a CID, cu sângerare, șoc și insuficiență de organe. Formele ușoare de pestă bubonică, denumite *pestis minor*, au fost descrise în America de Sud și în alte zone; în aceste cazuri, pacienții sunt ambulatori, au numai febră mică și prezintă buboane subacute.

Pesta septicemică este o infecție bacteriană progresivă, gravă. Septicemia primară se dezvoltă în absența limfadenitei regionale evidente și, adesea, diagnosticul de pestă nu este suspectat decât după ce laboratorul anunță rezultatele pozitive ale hemoculturilor preliminare. Totuși, *Y. pestis* poate fi cultivată și din sângele celor mai mulți pacienți cu pestă bubonică, iar bacteriemia ar trebui diferențiată de septicemie, în care pacientul este extrem de suferind și necesită terapie agresivă. Adesea, pacienții cu pestă septicemică se prezintă cu simptome gastrointestinale de greață, vomă, diaree și durere abdominală, care pot duce la confuzii diagnostice. Dacă nu este tratată precoce cu antibiotice adecvate, pesta septicemică poate fi fulminantă și fatală. În Statele Unite, în perioada 1950-1994, au fost declarate 64 de cazuri de pestă septicemică și 18 decese, cu o rată caz-fatalitate de 28%. Peteșiile, echimozele, hemoragiile din plăgi punctiforme și orificii și gangrena extremităților sunt manifestări ale CID; hipotensiunea refractară, anuria,

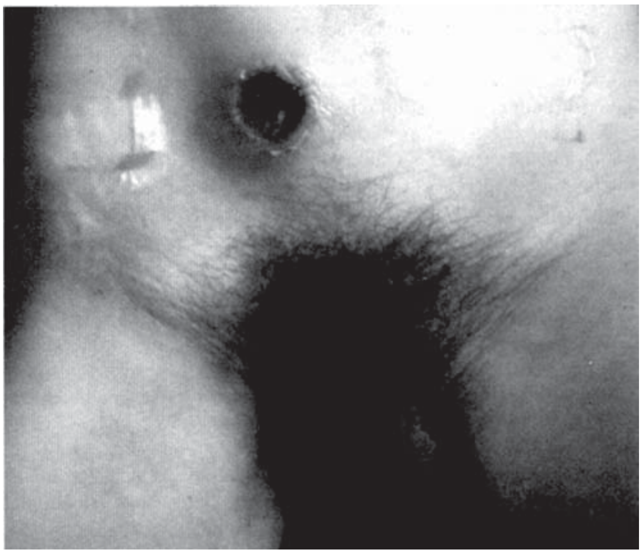


FIGURA 164-3 Ulcerație abdominală mare, cu escară la nivelul presupusului situs de inoculare al *Y. pestis* prin înțepătura puricelui, însoțită de bubon inghinal drept și eritem al tegumentului supraiacent.

obnubilarea și alte semne de șoc sunt evenimente preterminale. Sindromul de detresă respiratorie al adultului (ARDS), care poate apare în orice stadiu al pestei septicemice, este confundat uneori cu alte afecțiuni, cum ar fi sindromul pulmonar Hantavirus.

Dintre toate formele de boală, pesta pulmonară se dezvoltă cel mai rapid și este cel mai frecvent fatală. Perioada de incubație a pestei pulmonare primare este rareori mai lungă de 1-4 zile. Debutul este cel mai adesea brutal, cu frisoane, febră, cefalee, mialgii, astenie și amețeală. Semnele pulmonare, care includ tuse cu expectorație productivă, durere toracică, tahipnee și dispnee, apar caracteristic în a doua zi de boală și pot fi însoțite de hemoptizie, depresie respiratorie progresivă, insuficiență cardiopulmonară și colaps circulator. În pneumonia pestoasă primară, sputa este cel mai adesea apoasă sau mucoasă, spumoasă și cu aspect sanghinolent, dar ea poate deveni franc hemoragică. În pesta pulmonară primară, semnele pulmonare pot indica în stadiul precoce afectarea unui singur lob, cu dezvoltarea rapidă a consolidării segmentare înainte de diseminarea bronhopulmonară către alți lobi ai plămânului homo- și contralateral. În ariile de consolidare pot apare precoce necroza de lichefiere și formarea de caverne, care pot sau nu să lase cicatrici reziduale semnificative.

Pneumonia pestoasă secundară se manifestă inițial ca o pneumonită interstițială difuză, în care producția de spută este limitată; deoarece, probabil, sputa este mai vâscoasă și mai aderentă decât cea din pneumonia primară, ea poate fi

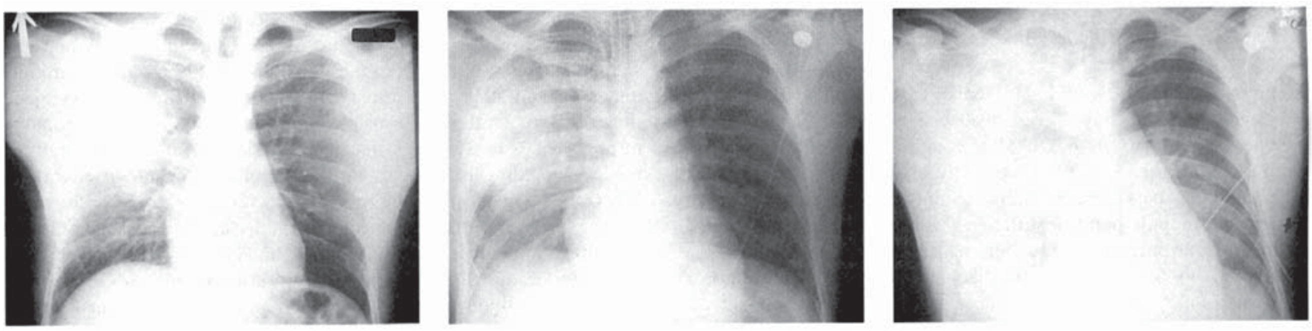


FIGURA 164-2 Radiografii toracice seriate ale unui pacient cu pneumonie pestoasă primară fatală. *Stânga*: radiografie posteroanterioară în poziție verticală, făcută la internarea în secția de urgență a spitalului, în a-3-a zi de boală; se observă consolidare segmentară a lobului superior drept. *Centru*: radiografie posteroanterioară făcută cu aparat portabil, la 8h după internare; se observă extensia pneumoniei către lobul mediu drept și lobul inferior drept. *Dreapta*: radiografie posteroanterioară făcută cu aparat portabil, la 13h după internare (când, clinic, pacientul prezintă sindrom de detresă respiratorie a adultului, ARDS); se observă infiltrarea difuză a plămânului drept și infiltrare nesistematizată a lobului inferior stâng. Ulterior, se dezvoltă o cavitate la nivelul consolidării inițiale din lobul superior drept.

mai puțin infectantă. În Statele Unite, în perioada 1950-1994, au fost declarate 39 de cazuri de pestă pulmonară secundară și 7 cazuri de pestă pulmonară primară, fără vreun caz cunoscut de transmisie prin contact direct și cu o rată globală caz-fatalitate de 41%. Cercetătorii de la începutul secolului XX au remarcat absența relativă a semnelor auscultatorii, prezența obișnuită a toxemiei și frecvența mai mare a morții subite la pacienții cu pestă pulmonară, comparativ cu pacienții cu alte pneumonii bacteriene.

Meningita este o manifestare neobișnuită a pestei. În Statele Unite, în perioada 1950-1994, din 373 de cazuri de pestă declarate, au fost 12 cazuri de meningită. Toate cazurile de meningită au fost complicații ale pestei bubonice și toți pacienții au supraviețuit. Deși meningita poate fi o parte din tabloul inițial al pestei, debutul ei este adesea tardiv și ea este o manifestare a tratamentului insuficient. Cazurile recente din Statele Unite au apărut în timpul primelor 1-2 săptămâni de tratament antibiotic al pestei bubonice. Pesta meningitică cronică, recurentă pe perioade de săptămâni sau chiar luni, a fost descrisă în era preantibiotică. Tipic, pacienții afectați se prezintau cu febră, cefalee, meningism și pleocitoză.

Faringita pestoasă se prezintă cu febră, dureri în gât, limfadenită cervicală și cefalee și, adesea, nu poate fi diferențiată clinic de faringitele de alte etiologii infecțioase. Personalul sanitar din ariile endemice pentru pestă trebuie să fie alertat în ceea ce privește posibilitatea pestei, pentru a evita erorile de diagnostic care duc la tratament tardiv și/sau inadecvat.

EXAMENE DE LABORATOR ȘI DIAGNOSTIC Deoarece pesta este o boală rară în Statele Unite, pentru diagnosticarea la timp și instituirea promptă a tratamentului specific sunt necesare un indice mare de suspiciune clinică, obținerea unui istoric clinic și epidemiologic detaliat și un examen fizic atent. Atunci când diagnosticul de pestă este întârziat sau complet eronat, rezultă o rată mare caz-fatalitate; călătorii infectați care solicită asistență medicală după ce au părăsit zonele endemice (cazurile ambulante de pestă) prezintă, în mod special, un risc mare. În sud-vestul Statelor Unite pesta va fi întotdeauna suspicionată atunci când o persoană anterior sănătoasă se prezintă cu șoc septic. Când diagnosticul de pestă este luat în considerare, este esențială colaborarea strânsă între clinicieni și laboratorul diagnostic, precum și între laboratorul diagnostic și un laborator de referință, calificat. Testele pentru pestă sunt foarte precise atunci când sunt conduse de către un personal de laborator cu experiență în privința *Y. pestis,* dar efectuarea unor asemenea expertize este de obicei limitată la laboratoare de referință, selectate, care includ laboratoarele departamentului de stat al sănătății din unele state endemice pentru pestă și laboratoarele CDC pentru pestă.

Atunci când se suspectează pesta, se vor colecta prompt probe pentru studiile de laborator, se vor obține radiografii toracice, iar tratamentul antimicrobian specific va fi inițiat înainte de obținerea confirmării. Probele diagnostice adecvate pentru frotiuri și culturi includ: sânge integral recoltat pe citrat sau heparinizat de la toți pacienții cu suspiciune de pestă, aspirat din bubon la cei cu buboane suspecte, probe de spută sau aspirat traheal la cei cu suspiciune de pestă pulmonară și lichid cefalorahidian (LCR) la cei cu suspiciune de meningită pestoasă. Deoarece, în fazele inițiale, buboanele sunt adesea extrem de sensibile și rareori sunt fluctuente sau necrotice, aceste leziuni necesită de obicei aspirația sub anestezie locală și după decontaminarea suprafeței, cu injectarea a 1-2 ml de ser fiziologic (steril, dar nonbacteriostatic) printr-un ac de 20-22. Diferite medii de cultură adecvate (inclusiv bulion îmbogățit cu extracte de creier și cord, agar-sânge de oaie și agar MacConkey) vor fi inoculate cu o porțiune din fiecare probă. În plus, pentru fiecare probă, cel puțin un frotiu va fi examinat imediat în colorație Wayson sau Giemsa și cel puțin unul în colorație Gram; de asemenea, un frotiu va fi folosit pentru testarea directă a anticorpilor fluorescenți. O probă de ser, recoltată în faza acută a bolii va fi testată pentru depistarea anticorpilor față de *Y. pestis*; oricând este posibil, va fi testată și a-2-a probă de ser, recoltată 3-4 săptămâni mai târziu, în faza de convalescență a bolii. Când un pacient decedează și se suspectează pesta, țesuturile care trebuiesc recoltate la autopsie pentru culturi și teste de imunofluorescență includ: buboanele, toate organele solide (în special ficat, splină și plămân) și măduva osoasă. Dacă se intenționează obținerea de culturi din aceste probe, ele vor fi trimise la laborator fie proaspete, fie congelate pe gheață simplă, fără conservanți sau fixatori. Dacă este necesar, pentru transportul țesuturilor infectate cu *Y. pestis* se pot folosi mediul Cary-Blair sau medii similare.

Confirmarea de laborator a pestei depinde de izolarea *Y. pestis* din culturile obținute din lichidele sau țesuturile organismului. Culturile obținute din 3 probe de sânge recoltate pe o perioadă de 45 minute înainte de începerea tratamentului vor duce, de obicei, la izolarea bacteriei. Tulpinile de *Y. pestis* sunt ușor de diferențiat de cele ale speciilor strâns înrudite *Yersinia pseudotuberculosis,* prin diferențele de profil biochimic, motilitate și față de susceptibilitatea la liza produsă de un bacteriofag specific *Y. pestis,* susceptibilitate dependentă de temperatură. Sistemele automate de testare bacteriologică pot fi utilizate pentru a asista identificarea bacteriilor izolate ca fiind *Y. pestis*, dar aceste tulpini pot fi identificate greșit (de ex., ca *Y. pseudotuberculosis*) sau supraestimate, dacă sistemele automate sunt programate incorect.

În absența izolării *Y. pestis*, cazurile de pestă pot fi confirmate prin demonstrarea seroconversiei (o creștere de 4 ori și mai mult a titrului) pentru antigenul F1 al *Y. pestis* prin testul de hemaglutinare pasivă al probelor de ser din faza acută și din faza de convalescență, sau prin detectarea unui titru de anticorpi >128 într-o singură probă de ser de la un pacient cu o boală compatibilă cu pesta, care nu a primit vaccin pestos. Specificitatea unui test de hemaglutinare pasivă pozitiv necesită confirmarea cu un test de hemaglutino-inhibare cu antigen F1. Puțini pacienți, cu pestă prezintă seroconversia anticorpilor față de antigenul F1 la 5 zile după debutul bolii. La cei mai mulți pacienți seroconversia se produce între 1 și 2 săptămâni după debut; puține seroconversii apar la 3 săptămâni sau mai mult după debut, iar la câțiva pacienți (mai puțin de 5%) seroconversia nu se produce deloc. Tratamentul antibiotic specific, aplicat precoce, poate întârzia cu câteva săptămâni seroconversia. După seroconversie, titrurile serologice pozitive diminuă progresiv în luni-ani. Recent, a fost dezvoltat testul imunoenzimatic (ELISA) pentru anticorpii IgM și IgG față de *Y. pestis*.

Detectarea antigenului F1 în țesuturi sau lichide prin testul de imunofluorescență directă este o dovadă prezumptivă de pestă, la fel cum este și un titru al anticorpilor F1>10 într-o singură probă de ser recoltat de la un pacient cu o boală compatibilă cu pesta, care nu a primit vaccin pestos. Vizualizarea bacililor caracteristici bipolari pe un frotiu colorat Giemsa sau Wayson constituie o dovadă ce susține diagnosticul de pestă. Tularemia, în special formele glandulară, tifoidică și pulmonară, poate fi confundată uneori clinic și epidemiologic cu pesta, dar rezultatele testelor microbiologice și serologice vor diferenția ușor aceste două boli.

Tipic, pacienții cu pestă prezintă leucocitoză între 15 000-25 000/μL, cu o predominanță a PMN și deplasarea spre stânga a formulei leucocitare. Pot apare reacții leucemoide, cu leucocitoză de 100 000/μL. De obicei, este descrisă trombocitopenie moderată, iar produșii de degradare ai fibrinogenului și fibrinei sunt adesea depistați, chiar la pacienți fără CID franc. Nivelurile serice de aminotransferaze și bilirubină pot fi crescute. Radiografiile toracice ale pacienților cu pestă pulmonară evidențiază, de obicei, infiltrate nesistematizate bronhopulmonare și consolidare lobară sau segmentară, cu sau fără confluență (figura 164-2); ocazional se evidențiază

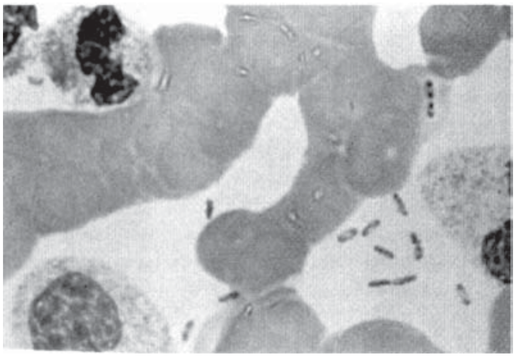


FIGURA 164-4 Frotiu de sânge periferic de la un pacient cu septicemie pestoasă fatală și șoc, care evidențiază bacili caracteristici, colorați bipolar, de *Y. pestis* (colorație Wright, imersie ulei).

formarea de cavități. De obicei, frotiurile colorate din spută conțin PMN și bacili caracteristici, colorați bipolar. În septicemia cu *Y. pestis*, vizualizarea bacililor caracteristici pe un frotiu obișnuit de sânge sau pe un frotiu din cruste cutanate este un semn neobișnuit, dar cu prognostic grav (figura 164-4). La pacienții cu meningită pestoasă, pleocitoza cu predominanța PMN este regula și bacilii caracteristici sunt, de obicei, vizibili pe frotiurile colorate din LCR.

Rx TRATAMENT

Lăsată netratată, pesta este fatală în peste 50% din cazurile de boală bubonică și în aproape toate cazurile de boală septicemică, pulmonară și meningiană. În Statele Unite, în ultimii 25 de ani, rata globală a mortalității pentru cazurile de pestă a fost de aproximativ 15%; decesele sunt aproape întotdeauna datorate întârzierilor în alegerea celui mai bun tratament, erorilor de diagnostic, instituirii tardive a tratamentului sau tratamentului incorect. Diagnosticul rapid și terapia antimicrobiană adecvate sunt esențiale.

Schemele de tratament ale pestei sunt prezentate în tabelul 164-1. Streptomicina este medicamentul de elecție. Antibioticele alternative includ tetraciclinele și cloramfenicolul; acești agenți sunt administrați, de obicei, oral cu doze inițiale de încărcare, dar pot fi administrați intravenos pacienților în stare critică și pacienților incapabili să tolereze medicația orală. În Statele unite, gentamicina este din ce în ce mai mult utilizată în tratamentul pestei, deoarece este ușor disponibilă; ea este, probabil, la fel de eficientă ca streptomicina, deși rezultatele studiilor controlate nu au fost încă publicate. Penicilinele, cefalosporinele și macrolidele sunt suboptime și nu ar trebui utilizate. Doxiciclina poate fi la fel de eficientă ca și alte tetracicline sau chiar mai eficientă, dar nu au fost realizate evaluări comparative. Trimetoprim-sulfametoxazolul a fost utilizat cu succes pentru a trata pesta bubonică, dar nu este considerat un medicament de primă alegere. Cloramfenicolul este indicat pentru tratamentul meningitei, pleuritei, endoftalmitei și miocarditei pestoase, datorită penetrabilității lui tisulare superioare; el este utilizat singur sau în asociere cu streptomicina. În general, tratamentul antimicrobian va fi continuat timp de 10 zile sau cel puțin 3 zile după ce pacientul a devenit afebril și s-a recuperat clinic. Pacienții cărora li se administrau inițial antibiotice intravenos pot fi trecuți pe tratament oral, după ameliorarea clinică. De obicei, această ameliorare este evidentă la 2-3 zile după începerea tratamentului, chiar dacă febra poate continua câteva zile; așa cum s-a menționat anterior, buboanele pot persista zile sau chiar săptămâni.

Consecințele tratamentului tardiv al pestei includ CID, ARDS și alte complicații ale sepsisului cu gram-negativi. Pacienții cu aceste tulburări necesită monitorizare intensivă și suport fiziologic susținut, descris în altă parte (vezi capitolele 118 și 265). Buboanele pot necesita drenaj chirurgical. Ganglionii abcedați pot determina febră recurentă la pacienții aparent recuperați; această relație poate fi ocultă, dacă sunt afectați ganglionii intratoracici sau intraabdominali. Din ganglionii afectați au fost izolate microorganisme viabile de *Y. pestis* la 1-2 săptămâni după recuperarea clinică a bolii acute. Rareori au fost identificate tulpini de *Y. pestis* rezistente la antibiotice și bacilul pestos este considerat genetic stabil.

Tabelul 164-1

Schemele de tratament a pestei

Medicamentul	Doza zilnică	Intervalul, h	Calea (căile) de administrare
Streptomicina			
Adulți	2 g	12	i.m.
Copii peste 9 ani	30 mg/kg	12	i.m.
Gentamicina			
Adulți	4,5 mg/kg	8	i.m. sau i.v.
Copii peste 9 ani	6,0-7,5 mg/kg	8	i.m. sau i.v.
Sugari/nou-născuți	7,5 mg/kg	8	i.m. sau i.v.
Tetraciclina			
Adulți	2 g	6	p.o. sau i.v.
Copii peste 9 ani	25-50 mg/kg	6	p.o. sau i.v.
Doxiciclina			
Adulți	200 mg	12 sau 24	p.o. sau i.v.
Copii peste 9 ani	4 mg/kg	12 sau 24	p.o. sau i.v.
Oxitetraciclina			
Adulți	250-300 mg	8,12 sau 24	p.o. sau i.m.
Copii peste 9 ani	15-25 mg/kg	8,12 sau 24	p.o. sau i.m.
Cloramfenicol			
Adulți	75-100 mg/kg	6	p.o. sau i.v.
Copii peste 1 an	75-100 mg/kg	6	p.o. sau i.v.

* maximum, 250 mg/zi
SURSA: Adaptat cu permisiunea autorilor după DT Dennis, *din Conn's Current Therapy, 1996*, RE Rakel (ed). Philadelphia, Saunders, 1996.

PREVENIRE ȘI CONTROL În Statele Unite, persoanele cu cel mai mare risc pentru pestă sunt cele care locuiesc, lucrează și participă la activități de recreere în aer liber în zonele statelor vestice, în care pesta este enzootică. Educația populației, supravegherea și îngrijirea mediului sunt punctele cheie de prevenire și control. O rețea de biologi și specialiști în sănătate publică coordonează aceste activități prin intermediul departamentelor locale și de stat ale sănătății și prin CDC. Măsurile personale de protecție includ evitarea zonelor cu pestă epizootică cunoscută (care pot fi anunțate) și a animalelor bolnave sau decedate; utilizarea materialelor dezinfectante, a insecticidelor și a hainelor de protecție atunci când există risc de expunere la puricii rozătoarelor și purtarea de mănuși atunci când se manipulează cadavrele animale. Profilaxia antibiotică pe termen scurt (tabelul 164-2) este recomandată persoanelor despre care se știe că au avut un contact față în

Tabel 164-2

Schemele pentru profilaxia pestei

Medicamentul	Doza zilnică	Intervalul, h	Calea de administrare
Tetraciclina			
Adulți	1-2 g	6 sau 12	p.o.
Copii peste 9 ani	25-50 mg/kg	6 sau 12	p.o.
Doxiclina			
Adulți	100-200 mg	12 sau 24	p.o.
Copii peste 9 ani	2-4 mg/kg	12 sau 24	p.o.
Trimetoprim-sulfametoxazol			
Adulți	1,6-3,2 g*	12	p.o.
Copii peste 2 luni	40 mg/kg*	12	p.o.

* component sulfametoxazol
SURSA: adaptat cu permisiune după DT Dennis, în *Conn's Current Therapy 1996*, RE Rakel (ed). Philadelphia, Saunders, 1996.

față sau un alt contact direct cu un pacient cu pestă pulmonară suspectată sau confirmată; ocazional, ea poate fi recomandată și persoanelor care nu pot evita zonele în care un focar de pestă este în evoluție sau care îngrijesc pacienții cu pestă. Pentru a diminua riscul de transmisie pe cale respiratorie, toți pacienții cu suspiciune de pestă trebuie izolați (pentru a preveni răspândirea picăturilor de secreții respiratorii) până când diagnosticul de pneumonie este exclus, sau până când au fost administrate 48 h de tratament antimicrobian specific, după care, în general, sunt necesare numai precauțiile standard.

Hrana rozătoarelor (gunoi, hrană animală) și habitatul lor (tufării, grămezi de gunoaie, stive de lemne) vor fi eliminate din mediile domestic, peridomestic și de lucru; vor fi eradicate rozătoarele din clădiri și depozitele de alimente. Controlul cu insecticide al puricilor este o măsură cheie de sănătate publică în situațiile în care existența pestei epizootice impune un risc uman mare; acest efort include împrăștierea de prafuri și spray-uri insecticide în vizuinele și pe traseele obișnuite ale rozătoarelor și în alte locuri unde se găsesc rozătoare și puricii lor. În zonele endemice din vestul Statelor Unite se va practica eradicarea puricilor câinilor și pisicilor domestice. Decizia de control a pestei prin distrugerea rozătoarelor va rămâne la latitudinea autorităților care se ocupă de sănătatea publică și un asemenea program va fi aplicat numai în asociere cu un control eficient al puricilor. Eradicarea rozătoarelor nu este benefică dacă nu este însoțită de o igienă a mediului.

În Statele Unite este disponibil un vaccin pestos cu bacili întregi, morți. Eficacitatea acestui vaccin la om nu a fost evaluată pe studii controlate, deși datele privind utilizarea vaccinului în timpul Războiului din Vietnam au furnizat dovezi indirecte că el este cel puțin parțial eficient împotriva pestei transmise de purici. Vaccinul nu pare să ofere protecție împotriva pestei pulmonare primare. Potrivit recomandărilor producătorului, imunizarea primară constă într-o serie de 3 injecții, urmate de reinjectări la nevoie (la interval de 6 luni sau mai mult). Intensitatea și durata răspunsului imun variază și, pentru persoanele supuse unui risc continuu, poate fi necesară monitorizarea nivelelor de anticorpi. Reacțiile adverse sunt de obicei ușoare după injectarea primei doze, dar pot crește cu repetarea dozelor. Se recomandă vaccinarea personalului de laborator care lucrează în mod curent cu *Y. pestis* și a persoanelor care, prin profesia lor, vin în contact regulat cu rozătoarele sălbatice și puricii lor din zonele în care există pestă enzootică și epizootică. În unele situații, personalul militar este vaccinat, dar vaccinarea nu este indicată de rutină pentru civilii care locuiesc în zonele cu pestă enzootică (cum ar fi vestul Statelor Unite), personalul sanitar, cei care călătoresc în țări care au declarat cazuri de pestă sau pentru controlul epidemiilor de pestă.

ALTE INFECȚII CU *YERSINIA*

DEFINIȚIE Yersinioza este o zoonoză bacteriană neobișnuită, determinată de oricare din cele 2 specii enteropatogene de Yersinia: *Yersinia enterocolitica* sau *Yersinia pseudotuberculosis*. Gazdele rezervor ale acestor bacterii includ porcinele și alte animale sălbatice și domestice. Aceste yersinii sunt transmise la om predominant pe cale orală. Apar atât cazuri sporadice, cât și epidemii cu sursă comună. Cele mai frecvente manifestări clinice acute sunt: (1) enterita sau enterocolita cu diaree autolimitată (în special cu *Y. enterocolitica*) și (2) adenita mezenterică și ileita terminală (în special cu *Y. pseudotuberculosis*), care pot fi dificil de diferențiat de apendicita acută. Septicemia și infecțiile focale metastatice sunt mai rare. Unele cazuri de yersinioză sunt complicate de sechele inflamatorii, extraintestinale, nonsupurative (de ex., artrită reactivă și eritem nodos).

AGENȚII ETIOLOGICI *Y. enterocolitica* și *Y. pseudotuberculosis* sunt bacili gram-negativi pleomorfi din familia Enterobacteriaceae. Ele sunt aerobe sau facultativ anaerobe, mobile la 25°C, imobile la 37°C, oxidazo-negative, ureazo-pozitive, fermentează glucoza, nu fermentează lactoza și, de obicei, reduc nitrații. Cresc bine, dar lent, pe medii neselective (de ex., agar-sânge) și pe cele mai multe medii uzuale utilizate pentru a selecta bacteriile enterice (de ex., agar MacConkey). Se pot multiplica într-un interval larg de temperatură (-1°C, până la 45°C). Metodele cele mai utile clinic și epidemiologic pentru identificarea *Y. enterocolitica* patogenă sunt biotiparea, bazată pe profilele biochimice și serotiparea, în funcție de antigenele somatice H și O. Sunt recunoscute 6 biotipuri și peste 60 de serotipuri de *Y. enterocolitica*. Un sistem separat de serotipare pentru *Y. pseudotuberculosis* (bazat, de asemenea, pe antigenele somatice) a diferențiat 6 serotipuri majore (de la I la VI) și subtipurile lor.

EPIDEMIOLOGIE *Y. enterocolitica* este răspândită pe întregul glob și a fost izolată din sol, apă proaspătă, alimente contaminate (de ex., din carne, lapte și legume) și de la numeroase animale sălbatice și domestice, inclusiv mamifere, păsări, amfibii, pești și moluște. Totuși, multe serotipuri izolate de la sursele din mediu, în mod evident, nu sunt patogene pentru om. Cele mai multe infecții umane au fost determinate de: *Y. enterocolitica* serotipurile O:3, O:5, O:8 și O:9, care sunt asociate în principal cu mamiferele sălbatice și domestice. Incidența acestor infecții și a complicațiilor lor este cea mai mare în Scandinavia și în alte țări din nordul Europei, dar această constatare poate fi parțial datorată unei subestimări a bolii în alte țări. Deoarece mulți indivizi cu infecție enterică cu *Y. enterocolitica* sunt asimptomatici sau cu simptome minime și nu solicită asistență medicală, nu sunt disponibile estimări corecte, populaționale, ale incidenței. Totuși, în ultimele decenii, în multe laboratoare clinice de microbiologie, *Y. enterocolitica* a fost a patra dintre cele mai frecvente bacterii patogene izolate din coproculturile umane după *Salmonella* (cel mai frecvent izolată), *Campylobacter* și speciile de *Shigella*. În Statele Unite, într-un studiu pediatric multistatal, tulpinile de *Y. enterocolitica* au fost izolate din 1% din coproculturile analizate și reprezintă 16% din totalul tulpinilor bacteriene patogene izolate din coproculturi. Procente comparabile au fost constatate pentru *Shigella* și *Campylobacter* și rezultatele pozitive ating aproximativ 40% din numărul celor obținute pentru *Salmonella*.

Toate grupele de vârstă sunt susceptibile la infecțiile cu *Y. enterocolitica*, dar majoritatea cazurilor de enterocolită apar la copiii între 1 și 4 ani. În plus, aceste infecții prezintă o predilecție modestă pentru sexul masculin. Adenita mezenterică și ileita terminală apar cel mai frecvent la copiii mai mari și la adulții tineri. Factorii de risc pentru septicemia și infecțiile focale metastatice cu *Y. enterocolitica* includ: hepatopatiile cronice, bolile maligne, diabetul zaharat, terapia imunosupresivă, etilismul, malnutriția, vârsta înaintată, excesul de fier (vezi mai jos) și anemiile hemolitice (inclusiv talasemiile). Sechelele nesupurative ale yersiniozei sunt cele mai frecvente la adulți. HLA-B27 este exprimat la 70-80% dintre pacienții care dezvoltă artrită reactivă asociată cu yersinioză. HLA-B27 nu este un factor de risc pentru eritemul nodos indus de *Yersinia*; această afecțiune este de 2 ori mai frecventă la femei decât la bărbați. În Europa, infecțiile cu *Y. enterocolitica* sunt mai frecvente în lunile reci decât în perioada caldă. În America de Nord nu s-a descris un model sezonier consecvent.

Timp de câteva decenii, serotipurile O:3 și O:9 au predominat printre tulpinile de *Y. enterocolitica* izolate de la pacienții din Europa. De asemenea, serotipul O:3 a predominat în Canada și Japonia. În Statele Unite, serotipul O:3 apărut în anii 1980 a depășit serotipul O:8 ca frecvență în tulpinile izolate de la pacienți. Incidența declarată a complicațiilor nesupurative induse de *Yersinia* este de 10-30% în Scandinavia și mult mai mică în multe alte țări, inclusiv Statele Unite. Nu s-a confirmat nici o explicație convingătoare pentru această

observație, dar posibile răspunsuri rezonabile includ factorii genetici populaționali și variația geografică a tulpinilor.

Epidemiile cu sursă comună de enterită cu *Y. enterocolitica* au fost atribuite unor vehicule ca laptele crud, laptele pasteurizat contaminat și alimentele preparate cu apă proaspătă contaminată. În Belgia, ingestia de carne de porc crudă (un obicei regional) este un factor de risc semnificativ pentru infecția sporadică cu *Y. enterocolitica,* serotipurile O:3 și O:9. Aceste serotipuri colonizează obișnuit cavitatea orală și intestinele porcului european și, în Europa, infecția cu *Y. enterocolitica* este un risc profesional pentru lucrătorii din abatoare și măcelării. În Statele Unite, cazurile sporadice și o epidemie de infecție cu *Y. enterocolitica* O:3 au fost asociate cu prepararea sau ingestia de intestine crude de porc (măruntaie). În unele cazuri de yersinioză, aspectele circumstanțiale sugerează transmisia prin contact cu câini și pisici sau excrementele lor. Au fost descrise câteva epidemii nosocomiale de infecție cu *Y. enterocolitica*; a fost suspectată transmisia fecal-orală, de la persoană la persoană. De asemenea, transmisia fecal-orală între membrii familiei poate explica cazurile secundare ocazionale din mediul familial. Într-un studiu prospectiv pe 50 de copii cu enterită cu *Y. enterocolitica*, excreția microorganismelor în fecale a persistat, în medie, timp de 27 zile (variabilitate de 4-79 zile) după dispariția simptomelor. Totuși, un status de purtător cronic nu a fost demonstrat. *Y. enterocolitica* este o cauză rară, dar adesea letală de septicemie asociată transfuziilor. Explicația este aceea că donatorii de sânge pot prezenta ocazional bacteriemie tranzitorie, ocultă, cu *Y. enterocolitica,* iar acest microorganism se poate multiplica lent până la concentrații mari în sângele congelat timp de cel puțin 10-20 zile.

Se pare că există un paralelism strâns între ecologia *Y. pseudotuberculosis* și cea a *Y. enterocolitica*. *Y. pseudotuberculosis* este și ea larg răspândită la animalele sălbatice și domestice și este izolată din multe surse ambientale. Totuși, infecțiile umane cu *Y. pseudotuberculosis* sunt rare. În America de Nord și Europa, cele mai multe din aceste infecții au fost cu serotipul I, dar epidemii implicând alte serotipuri au apărut în Japonia și Scandinavia. Porcinele par să fie un rezervor important pentru tulpinile patogene de *Y. pseudotuberculosis*.

PATOGENEZĂ ȘI PATOLOGIE Cu excepția cazurilor rare de transmisie prin produse sanguine contaminate sau prin inoculare cutanată directă, yersiniile patogene se transmit pe cale orală. La om, doza care determină infecția în 50% din cazuri nu este exact cunoscută, dar poate fi $\geq 10^9$. Perioada de incubație este, în medie, de 5 zile (variabil, 1-11 zile). Studiile pe animale au arătat că microorganismele invadează inițial epiteliul ileal, apoi sunt translocate prin celule M în lamina propria și, în final, pătrund în plexurile Peyer, unde se pot multiplica. Ulterior, ele migrează în ganglionii limfatici mezenterici, care devin hiperplazici și de unde bacteriile pot disemina sistemic. Ganglionii limfatici mezenterici pot deveni intens tumefiați și supurați, și uneori sunt descoperiți la examenul fizic ca o masă sensibilă în cadranul abdominal inferior drept. Se produce inflamația intestinului (cel mai frecvent a ileonului distal, și mai rar a colonului ascendent), care poate fi însoțită de ulcerații mucoase și de pasajul PMN și al eritrocitelor în lumenul intestinal. În cazurile relativ severe, pot apare tromboza vaselor mezenterice, hemoragia intestinală și necroza. La pacienții cu infecții yersinice enteropatogene, care sunt supuși laparatomiei exploratorii, de obicei apendicele este histologic normal, sau prezintă numai hiperplazie limfoidă, dar uneori este evidentă supurația francă.

Pentru virulența yersiniilor enteropatogene este esențial un plasmid de aproximativ 70 kb, deoarece el codifică cel puțin 6 proteine extramembranare, dintre care unele conferă tulpinilor bacteriene proprietăți precum citotoxicitate, rezistență la fagocitoza de către PMN și capacitatea de a supresa exprimarea factorului de necroză tumorală α al gazdei, de a interfera cu agregarea plachetară și activarea complementului și de a defosforila proteinele gazdei. O genă cromozomială (*inv*) codifică invazina, o proteină de suprafață, care este necesară pentru invazia yersiniilor în celulele gazdă nonfagocitare (de ex., celulele epiteliale) in vitro și care facilitează translocarea bacteriilor prin epiteliul intestinal. Atât *Y. enterocolitica,* cât și *Y. pseudotuberculosis* pot exprima cel puțin un superantigen proteic, care stimulează selectiv proliferarea celulelor T. Multe tulpini de *Y. enterocolitica* produc o enterotoxină stabilă la căldură, care este similară cu enterotoxina *Escherichiei coli*. Pereții celulari ai *Y. enterocolitica* și *Y. pseudotuberculosis* conțin un lipopolizaharid (endotoxină). Rolurile superantigenelor, enterotoxinei și endotoxinei în patogenia yersiniozei nu sunt clare. Unele tulpini de *Yersinia* nu sunt capabile să sintetizeze chelatori bacterieni ai fierului, denumiți *siderofori*. Totuși, ele se pot folosi de rezervele de fier chelat ale gazdei și cele induse de medicamentul deferoxamină (un siderofor produs de *Streptomyces pilosus*). De aceea, excesul de fier (de ex., produs de hemodializă sau transfuzii multiple) și tratamentul cu deferoxamină sunt factori de risc independenți pentru bacteriemia cu *Y. enterocolitica* (în special cea care implică serotipurile O:3 și O:9) și, într-un grad mai mic, pentru bacteriemia cu *Y. pseudotuberculosis*.

Factorii imunogenetici sunt clar implicați în patogenia artritei reactive care urmează infecției cu yersinii enteropatogene. Așa cum s-a menționat anterior, majoritatea pacienților cu artrită reactivă indusă de *Yersinia* exprimă HLA-B27. În plus, *Y. pseudotuberculosis* prezintă cel puțin un epitop care reacționează încrucișat cu HLA-B27. La pacienții cu artrită reactivă apărută după o infecție cu *Y. enterocolitica*, antigenele yersinice sunt frecvent detectate în celulele lichidului sinovial; microorganismele întregi nu se evidențiază în lichidul sinovial. Astfel, nu se știe dacă artrita este determinată de persistența ocultă a bacteriilor prin autotoleranță a HLA-B27, cu o insuficiență a răspunsurilor imune încrucișate la yersinii, de un răspuns imun la determinanții antigenici comuni bacteriei și gazdei HLA-B27 (adică mimetism molecular), sau de alte mecanisme. Răspunsurile imune locale ale celulelor T sunt în mod particular importante în patogenia artritei reactive. Patogenia eritemului nodos indus de *Yersinia* nu se cunoaște.

În unele analize, pacienții cu boală Graves prezintă o prevalență crescută a anticorpilor serici anti-*Y. enterocolitica*, iar imunoglobulinele pacienților aflați în convalescență după infecții cu *Y. enterocolitica* reacționează la om cu receptorul hormonului tiroido-stimulant. Totuși, nu a fost demonstrată în mod convingător o legătură între infecția cu *Y. enterocolitica* și dezvoltarea ulterioară a tiroiditei autoimune.

MANIFESTĂRI Principalele manifestări clinice ale infecției cu *Y. enterocolitica* sunt enterita, enterocolita, adenita mezenterică și ileita terminală. Manifestările mai puțin obișnuite includ faringita exudativă, septicemia, infecțiile focale metastatice, poliartrita reactivă și eritemul nodos. Când grupele de vârstă sunt combinate, cel mai obișnuit tablou al infecției cu *Y. enterocolitica* este diareea acută prin enterită sau enterocolită. Febra mică și crampele intestinale dureroase apar în majoritatea cazurilor, greața și voma în 15-40%, hematochezia în < 30% și un rash cutanat maculopapular generalizat în câteva cazuri. Diareea persistă în medie 2 săptămâni (variabilitate de 1 zi până la mai multe luni), timp în care diminuă frecvența mișcărilor peristaltice intestinale. Rareori, enterita sau enterocolita pot fi complicate de dureri abdominale severe și febră mare. Complicațiile rare (și uneori fatale) includ inflamația difuză, ulcerația, hemoragia și necroza intestinului subțire și colonului; perforația intestinală; peritonita; colangita ascendentă; tromboza venelor mezenterice; diverticulita; megacolonul toxic și invaginația ileocecală.

Sindromul de adenită mezenterică și ileită terminală fără diaree este ușor confundat cu apendicita. Febra mică și durerea, sensibilitatea la presiune, apărarea și contractura în cadranul

abdominal inferior drept sunt obişnuite. În Statele Unite, în cursul a 6 epidemii declarate cu sursă comună, 10% din 444 de pacienţi cu infecţii cu *Y. enterocolitica* simptomatice, dar nediagnosticate, au fost supuşi laparatomiei pentru suspiciunea de apendicită; în câteva din aceste cazuri, incizia chirurgicală s-a infectat cu *Y. enterocolitica*.

Faringita şi faringoamigdalita acută, cu sau fără adenită cervicală sau boală intestinală, sunt manifestări mai rare, dar posibil letale ale infecţiei cu *Y. enterocolitica*, în special la adulţi. În general, septicemia cu *Y. enterocolitica* se prezintă ca o boală severă cu febră şi leucocitoză, adesea cu durere abdominală şi icter, fără semne de infecţie localizată. Infecţiile focale metastatice cu *Y. enterocolitica* pot apare cu sau fără bacteriemie evidentă clinic şi pot afecta aproape orice organ. Exemplele includ: formarea de abcese (de ex., în ficat, splină, rinichi, plămân, muşchi scheletici, ganglioni limfatici sau ţesut cutanat), osteomielita, meningita, peritonita, infecţia tractului urinar, pneumonia, empiemul, endocardita, pericardita, anevrisme micotice, artrita septică, conjunctivita supurativă, panoftalmita, sindromul oculoglandular Parinaud şi pustule sau bule cutanate.

În Scandinavia, la adulţi, incidenţa artritei reactive postinfecţie cu *Y. enterocolitica* este estimată la cel puţin 10%. La aproximativ 80% dintre aceşti pacienţi, artrita a fost precedată de febră, diaree sau durere abdominală. Tipic, aceste simptome preced artrita cu 1 săptămână şi sunt de scurtă durată. Articulaţiile cele mai frecvent afectate sunt genunchii şi coatele, dar şi alte articulaţii pot fi implicate. Tipic, mai multe articulaţii (două până la opt) sunt afectate secvenţial şi asimetric pe o perioadă de câteva zile-2 săptămâni, după care nu mai sunt prinse şi alte articulaţii. Artrita monoarticulară apare mai rar. În două treimi din cazuri, artrita acută se remite spontan în 1-3 luni. Boala articulară cronică este descrisă într-un număr mic de cazuri. Câţiva pacienţi HLA-B27 pozitivi, cu artrită indusă de *Y. enterocolitica* prezintă ulterior spondilită anchilozantă, dar cea mai bună explicaţie a acestui fapt este aceea că HLA-B27 este un factor major de risc pentru ambele boli. Miocardita uşoară, autolimitată însoţeşte aproximativ 10% din cazurile de artrită indusă de *Yersinia* şi poate apare independent. Manifestările tipice includ sufluri cardiace şi anomalii electrocardiografice tranzitorii, incluzând prelungirea intervalului PR şi modificări nespecifice ale segmentului ST şi undei T. Sindromul artrită şi cardită induse de *Yersinia* poate fi confundat cu reumatismul articular acut. În Scandinavia, eritemul nodos apare la 15-20% din pacienţii cu yersinioză, de obicei în câteva zile până la 3 săptămâni după debutul bolii intestinale. Caracteristic, leziunile sunt localizate pe membrele inferioare şi se rezolvă în 1 lună. Complicaţiile nesupurative mai rare ale infecţiilor cu *Y. enterocolitica* includ: uveita reactivă, irita, conjunctivita, uretrita şi glomerulonefrita. Triada completă a sindromului Reiter (artrită, conjunctivită şi uretrită) este observată la 5-10% din pacienţii cu artrită indusă de *Yersinia*.

Cea mai obişnuită prezentare clinică a infecţiei cu *Y. pseudotuberculosis* este cu febră şi durere abdominală determinate de adenita mezenterică; boala diareică este mai rară decât în infecţia cu *Y. enterocolitica*. Manifestările sistemice, incluzând septicemia, infecţiile focale, artrita reactivă şi eritemul nodos, sunt în general similare cu cele asociate infecţiei cu *Y. enterocolitica*. În plus, *Y. pseudotuberculosis* a fost asociată cu un sindrom asemănător cu scarlatina, nefrita interstiţială acută şi sindromul hemolitico-uremic.

DATE ŞI DIAGNOSTIC DE LABORATOR La cei mai mulţi pacienţi cu yersinioză, rezultatele testelor obişnuite de laborator sunt nespecifice. Numărul de leucocite este de obicei normal sau puţin crescut, adesea cu o uşoară deplasare la stânga. Metodele microbiologice standard sunt suficiente pentru a izola *Y. enterocolitica* şi *Y. pseudotuberculosis* din situsuri altminteri sterile, cum ar fi sânge, LCR, ţesut ganglionar limfatic şi lichid peritoneal, dar şi din abcese. Izolarea acestor microorganisme din materiile fecale este îngreunată de creşterea lor lentă şi de creşterea exagerată a florei fecale normale pe mediile de cultură folosite în mod curent pentru a selecta bacteriile enterice. Atunci când sunt utilizate medii enterice obişnuite, cantitatea de yersinii izolate din materiile fecale este crescută prin incubaţie la 22-25°C, timp de 48 h. Numărul de yersinii izolate din materiile fecale şi din alte probe abundent contaminate poate fi şi mai mult crescut prin utilizarea unui mediu selectiv pentru *Yersinia*, cefsulodin-Irgasan-novobiocin (CIN) agar şi prin îmbogăţirea la rece (adică inocularea materiilor fecale într-o soluţie salină tamponată şi incubarea la 4°C timp de 2-4 săptămâni, cu treceri periodice pe medii enterice). Deoarece procedeele bacteriologice destinate izolării yersiniilor din materiile fecale sunt costisitoare, multe laboratoare le realizează numai în urma unei solicitări speciale.

Rezultatele testelor serologice pot fi utilizate pentru a susţine un diagnostic de yersinioză. Cel mai frecvent sunt folosite testele de aglutinare sau testul ELISA. Existenţa mai multor serotipuri face ca testele serologice obişnuite să fie laborioase: de aceea, aceste teste sunt în general realizate numai în laboratoare de cercetare sau în laboratoare comerciale mari. Deoarece aceste teste sunt experimentale şi nu sunt nici standardizate şi nici bine validate şi, deoarece unele tulpini de *Yersinia* reacţionează încrucişat cu alte bacterii (de ex., *Brucella, Salmonella* şi *Vibrio*) şi cu serul recoltat de la unii pacienţi cu tiroidită, rezultatele vor trebui interpretate cu precauţie. În cazurile tipice, necomplicate, de yersinioză, titrul aglutininelor începe să crească în prima săptămână de boală, atinge un maxim în a doua săptămână şi apoi diminuă progresiv şi revine la normal în 3-6 luni, deşi, în unele cazuri, anticorpii aglutinanţi pot fi detectaţi câţiva ani de zile. Deoarece, deseori, o primă probă de ser este recoltată la o săptămână sau mai mult după debutul bolii, când titrul aglutininelor este deja crescut, este de obicei imposibil să documentăm o creştere de 4 ori sau mai mult a titrului între probele pereche (deşi poate fi descoperită o scădere de 4 ori sau mai mult a titrului).

La pacienţii cu artrită reactivă indusă de *Yersinia*, lichidul sinovial este steril şi numărul de leucocite variază de la câteva sute la 60 000/μL, cu o predominanţă a PMN. Deseori viteza de sedimentare a hematiilor este > 100 mm/h. Factorul reumatoid şi anticorpii antinucleari sunt de obicei absenţi. Diagnosticul artritei reactive indusă de *Yersinia* sau al altor sechele inflamatorii nesupurative poate fi dificil, în special atunci când infecţiile declanşatoare sunt asimptomatice sau clinic uşoare, sau apar cu câteva săptămâni înainte de tentativa de diagnostic. În aceste cazuri, izolarea unei tulpini patogene de *Yersinia* din materiile fecale este testul diagnostic cel mai specific şi va fi practicat. Deoarece, în această formă clinică, izolarea germenului din culturi are o sensibilitate limitată, pentru diagnostic sunt necesare de obicei un indice mare de suspiciune şi rezultate pozitive ale testelor serologice pentru *Y. enterocolitica* şi *Y. pseudotuberculosis*.

Rx TRATAMENT

Nu a fost stabilită eficacitatea agenţilor antimicrobieni în tratamentul enteritei, enterocolitei, adenitei mezenterice sau ileitei terminale yersinice. Aceste forme sunt de obicei autolimitate şi tratamentul lor este simptomatic şi suportiv. În cazurile necomplicate, diareea va fi tratată prin repleţie lichidiană şi electrolitică, calea de administrare depinzând de severitatea clinică. Sunt recomandate precauţii enterice pentru pacienţii spitalizaţi cu diaree yersinică. În general, tratamentul antimicrobian va fi rezervat pacienţilor cu septicemie, infecţii focale metastatice sau cu imunodepresie şi enterocolită. În tratamentul cazurilor severe de yersinioză nu au fost încă realizate comparaţii clinice controlate între

agenții antimicrobieni. În aceste cazuri, alegerea medicamentelor va fi în final ghidată de răspunsul clinic și spectrul bacterian de sensibilitate. Tulpinile clinice de *Y. enterocolitica* și *Y. pseudotuberculosis* sunt de obicei susceptibile in vitro la aminoglicozide, cefalosporine de generația a-3-a, cloramfenicol, chinolone, tetracicline și trimetoprim-sulfametoxazol. Deși la animalele de laborator infectate cu yersinii enteropatogene fluorochinolonele au exercitat cel mai puternic efect bactericid in vivo, la om experiența clinică cu aceste medicamente este promițătoare, dar limitată. Deoarece produc β-lactamaze, yersiniile sunt în mod caracteristic rezistente la penicilină, ampicilină, carbenicilină și cefalosporine de generația întâi și majoritatea celor de generația a doua. Dozele optime și durata tratamentului nu au fost stabilite. Mortalitatea prin septicemie cu *Y. enterocolitica* a fost estimată la 25-50%, în pofida tratamentului. Totuși, într-un studiu populațional francez recent, retrospectiv, cu 53 cazuri, mortalitatea a fost 7,5%. Infecțiile focale extraintestinale pot necesita cel puțin 3 săptămâni de tratament. Nu a fost stabilit vreun rol al agenților antimicrobieni în tratamentul manifestărilor inflamatorii nesupurative ale yersiniozei. Pacienții cu artrită reactivă pot beneficia de tratament cu antiinflamatoare nesteroidiene, infiltrații intraarticulare cu steroizi și terapie fizică.

PROFILAXIE ȘI CONTROL Pentru prevenirea yersiniozei, importanța manipulării și preparării în condiții igienice a alimentelor nu poate fi ignorată. Sunt necesare precauții în special în cazul cărnii de porc și a altor produse animale. Va fi evitat consumul de carne crudă sau incomplet pregătită, în special carnea de porc. Amplificarea eforturilor de prevenire a răspândirii patogenilor enterici în mediul domestic, spitale veterinare, centre de îngrijire de zi, spitale și în industria alimentară va diminua incidența yersiniozei. Reglementările curente ale Comisiilor de administrare a alimentelor și medicamentelor (FDA) impun inspecția vizuală a unităților de masă eritrocitară înainte de transfuzie și aruncarea unităților în care contaminarea bacteriană este suspectată pe baza culorii închise (care reflectă saturația scăzută în oxigen și hemoliza). Deoarece riscul este minim, alte măsuri specifice care să reducă și mai mult probabilitatea transfuzării produșilor de sânge contaminați cu *Y. enterocolitica* (de ex., limitarea perioadei de stocare a masei eritrocitare înainte de transfuzie) nu sunt considerate eficiente din punct de vedere al costului.

În majoritatea jurisdicțiilor, yersinioza nu se declară obligatoriu autorităților din domeniul sănătății publice. Totuși, medicii care suspectează o epidemie cu sursă comună (de ex., deoarece au descoperit un grup de cazuri familiale sau au diagnosticat boala într-un interval scurt de timp la câțiva pacienți neînrudiți între ei) sau o altă formă de amenințare a sănătății publice (de ex., deoarece au descoperit bacteriemie ocultă cu *Y. enterocolitica* la o persoană care a donat recent sânge) se vor consulta prompt cu oficialii locali din domeniul sănătății publice.

BIBLIOGRAFIE

PESTA

Barnes AM: Surveillance and control of bubonic plague in the United States, in *Animal Disease in Relation to Animal Conservation*, MA Edwards, U McDonnell (eds). New York, Academic Press, 1982, p 237

Brubaker RR: Factors promoting acute and chronic diseases caused by yersiniae. Clin Microbiol Rev 4:309, 1991

Butler T: *Yersinia* infections: Centennial of the discovery of the plague bacillus. Clin Infect Dis 19:655, 1994

Campbell GL, Hughes JM: Plague in India: A new warning from an old nemesis; editorial. Ann Intern Med 122:151, 1995

Centers For Disease Control And Prevention: Prevention of plague: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morb Mort Week Rep 45(RR-14):1, 1996

Craven RB et al: Reported cases of human plague infections in the United States, 1970-1991. J Med Entomol 30:758, 1993

Leary SE et al: Active immunization with recombinant V antigen from *Yersinia pestis* protects mice against plague. Infect Immun 63:2854, 1995

Nakajima R et al: Suppression of cytokines in mice by protein A-V antigen fusion peptide and restoration of synthesis by active immunization. Infect Immun 63:3021, 1995

Politzer R: *Plague*. WHO monograph series 22:1. Geneva, World Health Organization, 1954

Russell P et al: Doxycycline or ciprofloxacin prophylaxis and therapy against experimental *Yersinia pestis* infection in mice. J Antimicrob Chemother 37:769, 1996

ALTE INFECȚII CU YERSINIA

Beuscher HU et al: Bacterial evasion of host immune defense: *Yersinia enterocolitica* encodes a suppressor for tumor necrosis factor alpha expression. Infect Immun 63:1270, 1995

Bottone EJ: *Yersinia enterocolitica*. A panoramic view of a charismatic microorganism. CRC Crit Rev Microbiol 5:211, 1977

Bottone EJ (ed): *Yersinia enterocolitica*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1981

Brubaker RR: Factors promoting acute and chronic diseases caused by yersiniae. Clin Microbiol Rev 4:309, 1991

Cover TL, Aber RC: *Yersinia enterocolitica*. N Engl J Med 321:16, 1989

Gayraud M et al: Antibiotic treatment of *Yersinia enterocolitica* septicemia: A retrospective review of 43 cases. Clin Infect Dis 17:405, 1993

Hermann E et al: HLA-B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. Lancet 342:646, 1993

Kihlstrom E et al: Intestinal symptoms and serological response in patients with complicated and uncomplicated *Yersinia enterocolitica* infections. Scand J Infect Dis 24:57, 1992

Lee LA et al: *Yersinia enterocolitica* O:3: An emerging cause of pediatric gastroenteritis in the United States. J Infect Dis 163:660, 1991

Leino R et al: Yersiniosis as a gastrointestinal disease. Scand J Infect Dis 19:63, 1987

Ostroff SM et al: Clinical features of sporadic *Yersinia enterocolitica* infections in Norway. J Infect Dis 166:812, 1992

Pepe JC, Miller VL: *Yersinia enterocolitica* invasin: A primary role in the initiation of infection. Proc Natl Acad Sci USA 90:6473, 1993

Preston MA et al: Antimicrobial susceptibility of pathogenic *Yersinia enterocolitica* isolated in Canada from 1972 to 1990. Antimicrob Agents Chemother 38:2121, 1994

Resetkova E et al: Seroreactivity to bacterial antigens is not a unique phenomenon in patients with autoimmune thyroid diseases in Canada. Thyroid 4:269, 1994

Tauxe RV et al: *Yersinia enterocolitica* infections and pork: The missing link. Lancet 1:1129, 1987

Zhang Y et al: Antibiotic prophylaxis and treatment of reactive arthritis. Lessons from an animal model. Arthritis Rheum 39:1238, 1996

165

Lucy Stuart Tompkins

INFECȚII CU *BARTONELLA*, INCLUSIV BOALA ZGÂRIETURII DE PISICĂ

Speciile de *Bartonella*, incluzând *B. bacilliformis*, *B. henselae* și *B. quintana*, sunt bacili gram-negativi mici, care pot invada celulele mamiferelor, inclusiv celulele endoteliale și eritrocitele. Clasificate anterior ca specii *Rochalimaea* din grupul rickettsia, speciile *Bartonella* au fost scoase în prezent din ordinul rickettsia deoarece nu sunt paraziți intracelulari obligatorii. Acești agenți produc un spectru larg de boli clinice, incluzând febra de tranșee, boala zgârieturii de pisică (BZP), angiomatoza bacilară, endocardita, febra Oroya și veruca peruană. Manifestările clinice ale infecțiilor cu *Bartonella* variază în funcție de statusul imunitar al gazdei.

FEBRA OROYA ȘI VERUCA PERUANĂ

DEFINIȚIE Febra Oroya și veruca peruană sunt determinate de *B. bacilliformis*. Febra Oroya este caracterizată prin febră, anemie severă și – dacă nu se administrează tratament antibiotic – mortalitate crescută.Leziunile, denumite veruci peruane, se pot dezvolta în timpul perioadei de convalescență a febrei Oroya sau în timpul infecției cronice cu *B. bacilliformis*. În 1885 Daniel Carrion, un student peruvian la medicină, și-a inoculat sânge de la un pacient cu veruci peruane și ulterior a murit de febră Oroya, demonstrând astfel că ambele boli sunt produse de același agent.

EPIDEMIOLOGIE Infecția cu *B. bacilliformis* apare în urma înțepăturii unui vector, *Phlebotomus*, musca de nisip, o insectă descoperită pe văile râurilor din Munții Anzi la altitudini cuprinse între 600 și 2500 m. Febra Oroya se dezvoltă la indivizii neimunizați, care nu locuiesc în regiunile endemice, în timp ce veruca peruană apare la persoane care au fost în mod evident expuse în trecut, inclusiv cele care au avut recent febră Oroya. Boala a fost rareori descrisă în Statele Unite.

PATOLOGIE În timpul infecției inițiale la o gazdă neimunizată, *B. bacilliformis* aderă la suprafața eritrocitelor și produce indentații în membrana celulară; ulterior bacteria pătrunde în eritrocite și produce deformarea persistentă a citoscheletului. În final, eritrocitele parazitate sunt fagocitate și distruse. Deși timpul de viață al eritrocitelor infectate este marcat scăzut, această modificare nu poate fi atribuită în totalitate fragilității mecanice induse de internalizarea bacteriei. Eritropoieza scăzută din măduva osoasă contribuie de asemenea la producerea anemiei.

MANIFESTĂRI CLINICE În febra Oroya debutul simptomelor poate să fie insidios sau acut, după o perioadă de incubație de aproximativ 3 săptămâni. Forma subacută poate include febră mică, indispoziție, cefalee, anorexie. Forma de boală cu debut brusc începe cu febră mare, frisoane, diaforeză, cefalee și modificări ale statusului mental. Aceste manifestări sunt urmate de dezvoltarea bruscă a anemiei profunde, care se datorează unei scăderi marcate a numărului de eritrocite și este asociată cu modificări macrocitare, corpi Howell-Jolly, eritrocite nucleate și celule mieloide imature. În formula leucocitară se observă de obicei o deviere la stânga, deși numărul total de leucocite poate fi normal. Numărul de eritrocite poate scădea până la nivele extrem de joase. La colorația eozină/tiazină a frotiurilor de sânge periferic pot fi observate numeroase microorganisme care aderă de suprafața majorității eritrocitelor.

În timpul fazei acute, durerile musculare și articulare și cefaleea pot fi severe; modificările la nivelul sistemului nervos central includ insomnie, delir și scăderea nivelului stării de conștiență. Poate apărea purpură trombocitopenică. Dacă pacientul supraviețuiește, urmează o fază de convalescență, caracterizată prin dispariția bruscă a bacteriilor din frotiurile de sânge, scăderea febrei și creșterea numărului de eritrocite. Deși mortalitatea asociată febrei Oroya se datorează în mare parte anemiei profunde și toxicității, frecvent o contribuție substanțială o au infecțiile bacteriene secundare (incluzând salmoneloze și alte infecții enterice, malaria și tuberculoza).

După convalescența din febra Oroya, pot apărea verucile. Aceste leziuni cutanate, roșii sau purpurice, pot fi mici și sesile sau mari, pediculate și nodulare. Ele prezintă o asemănare marcată cu leziunile din angiomatoza bacilară și sarcomul Kaposi.

DIAGNOSTIC În timpul infecției acute bacteriile pot fi cultivate din sânge pe agar ce conține sânge de iepure, cu incubație la 28°C. Aspectul caracteristic al verucilor peruane este formarea de vase sanguine noi (angiogeneză) în zonele în care are loc replicarea bacteriană.

Rx TRATAMENT

Febra Oroya răspunde la o varietate de agenți antimicrobieni, incluzând cloramfenicolul, tetraciclinele, penicilina și streptomicina. Cel mai frecvent se utilizează cloramfenicolul, datorită eficienței lui împotriva majorității infecțiilor cu *Salmonella* (deoarece salmonelozele se pot dezvolta intercurent). Verucile peruane răspund la aceiași agenți; totuși, lipsa de răspuns la tratament și recăderile sunt frecvente și necesită reinstituirea terapiei prelungite.

ANGIOMATOZA BACILARĂ

DEFINIȚIE ȘI ETIOLOGIE Angiomatoza bacilară a fost descrisă inițial ca o afecțiune care apare în principal la pacienții cu SIDA și este caracterizată prin leziuni cutanate vasculare asemănătoare sarcomului Kaposi. Boala poate disemina implicând teoretic orice organ. Persoanele imunodeprimate, în special cele infectate cu virusul imunodeficienței umane (HIV), prezintă în mod particular un risc crescut de angiomatoză bacilară deși, rareori, pacienții nu sunt în mod evident imunodeprimați. Atât *B. henselae* cât și *B. quintana* (agentul infecțios asociat inițial cu febra de tranșee) produc angiomatoză bacilară la persoanele cu imunodeficiențe.

EPIDEMIOLOGIE Infectarea cu *B. henselae* a fost în mare parte asociată cu expunerea la pisici tinere infestate cu purici (*Ctenocephalides felis*). Deoarece un procent mare dintre pisici sunt seropozitive, s-a sugerat că pacienții cu infecție HIV trebuie să evite expunerea la aceste animale. Constatarea recentă, potrivit căreia o mare parte dintre pisicile infestate cu purici prezintă bacteriemie asimptomatică, persistentă cu *B. henselae*, sugerează faptul că pisica domestică este rezervorul animal al acestui microorganism. Puricele poate servi ca un vector trasmițător al infecțiilor încrucișate ale pisicilor, dar rolul lui în infecțiile umane nu este clar. Cazuri de bacteriemie cu *B. henselae* asociate căpușelor au fost descrise la indivizi sănătoși, imunocompetenți.

Transmisia de la persoană la persoană a *B. quintana* prin păduchele de corp al omului *(Pediculus humanis corporis)* a fost descrisă în timpul Primului Război Mondial în condițiile unei igiene personale și colective deficitare. Cazurile recente de infecție au implicat cel mai adesea persoane fără locuință; implicația este aceea că ectoparaziții, incluzând căpușele și păduchele, pot transmite infecția de la persoană la persoană. Totuși, acest punct nu a fost demonstrat, iar rezervorul de *B. quintana* nu a fost identificat.

MICROBIOLOGIE *B. henselae* poate fi evidențiat în țesuturi prin colorația Warthin-Starry. În țesutul colorat cu hematoxilină-eozină se observă depozite purpurii de bacili pleiomorfi mici, dispuși în grămezi sau ciorchini. Deși bacteriile pot fi dificil de cultivat în laborator, ele pot fi eventual izolate din culturile din sânge și materialele recoltate din alte zone. Coloniile se dezvoltă după o perioadă de incubație lungă (1-4 săptămâni) pe medii ce conțin sânge; celulele bacteriene sunt gram-negative.

Clasificarea lui *B. henselae* a fost realizată pentru prima dată atunci când au fost utilizate tehnici moleculare pentru a analiza genele bacteriene ribozomale extrase din probele tisulare. Identificarea definitivă a speciilor de *Bartonella* se bazează pe analiza secvenței de ADN ribozomal 16S.

PATOGENEZĂ ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ Angiomatoza bacilară se caracterizează printr-o proliferare lobulară a vaselor sanguine noi (angiogeneză) și un răspuns inflamator neutrofilic la numeroșii bacili localizați în nodulii microscopic și macroscopic bogați în colagen. Celulele endoteliale care tapetează spațiile vasculare au un aspect epiteloid tipic, iar din punct de vedere histopatologic leziunile se pot asemăna cu sarcomul Kaposi, deși celulele fusiforme caracteristice sarcomului Kaposi sunt de obicei absente. Nu se cunosc factorii bacterieni și eucarioți ai gazdei care determină răspunsul patologic.

MANIFESTĂRI CLINICE Leziunile cutanate de angiomatoză bacilară (denumite și *angiomatoză epiteloidă*) constau din noduli vasculari, papule sau tumori de dimensiuni variabile, de la leziuni mici, asemănătoare unor angioame vișinii sau granuloame piogene, la mase pediculate mari, exofitice (figura 165-1). În mod caracteristic, leziunile sunt roșii sau purpurii, semănând cu sarcomul Kaposi; ele pot fi înconjurate de o margine epitelială, pot fi localizate oriunde la nivelul tegumentelor și pot afecta membranele mucoase. Pielea supraiacentă poate prezenta ulcerații focale, iar osul subiacent poate fi invadat și distrus.

Diseminarea infecției cu *B. henselae* apare în primul rând la pacienții cu deficit al imunității celulare. Frecvent, manifestările clinice care însoțesc diseminarea sunt nespecifice și includ febră persistentă, durere abdominală, scădere în greutate și indispoziție. Deși sunt afectate în primul rând ficatul, splina, măduva osoasă și ganglionii limfatici, pacienții infectați HIV pot dezvolta și anomalii ale SNC (incluzând tulburări psihice și leziuni cerebrale), care răspund la tratament antibiotic. Leziunile cutanate nu sunt evidente de obicei în infecția diseminată. Afectarea ficatului sau splinei poate produce pelioză hepatică bacilară. Pacienții cu această afecțiune pot prezenta durere localizată la palparea abdomenului. La TC sau RMN cu sau fără substanță de contrast, se pot observa leziuni nodulare de dimensiuni variabile.

DIAGNOSTIC Diagnosticul de angiomatoză bacilară se bazează în principal pe aspectele histopatologice tipice ale angioamelor în asociere cu evidențierea la colorația argentică Warthin-Starry a grămezilor de bacili mici. Infecția datorată lui *B. henselae* poate fi stabilită și prin culturi sau prin identificarea secvențelor specifice de ADN. *B. henselae* este cel mai ușor izolat din sânge printr-un sistem de liză-centrifugare. Coloniile pot fi depistate pe agar-sânge (este preferat sângele de iepure), incubat cu 5-10% CO_2 la 37°C timp de 2-4 săptămâni. *B. quintana* poate fi izolată cu ajutorul flacoanelor aerobe BACTEC (Becton Dickinson, Sparks, MD), ce conțin rezină. Izolarea din leziunile cutanate și alte țesuturi este mai dificilă, dar va fi încercată atunci când este posibil. Rapoartele inițiale au sugerat că a fost necesară cocultivarea cu monostraturi de celule endoteliale; totuși, s-a reușit și izolarea prin trecerea directă pe plăcuțe ce conțin medii agar proaspăt preparate. Bacilii preluați din coloniile noi, dar care nu au fost cultivați din nou pot să nu se coloreze, nici chiar cu acridin oranj; ei se colorează slab cu safranină. Identificarea *B. henselae* și *B. quintana* se bazează în principal pe analiza acizilor grași celulari și pe analiza bazată pe reacția PCR a lungimii și polimorfismului fragmentului de restricție. Identificarea definitivă a speciilor de *Bartonella* depinde de analiza secvenței ADN a genelor ARN ribozomal 16S. Diagnosticul de BZD (vezi secțiunea următoare) poate fi realizat prin teste serologice specifice, care depistează anticorpii specifici anti-*B. henselae*, dar nu a fost determinată sensibilitatea și specificitatea acestei metode la pacienții cu angiomatoză bacilară cutanată și diseminată.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Diagnosticul diferențial al angiomatozei bacilare cutanate include sarcomul Kaposi, angioame și granuloame piogene. Aceste afecțiuni pot fi deosebite prin examinarea histopatologică a materialului biopsiat.

Angiomatoza bacilară cutanată determinată de *B. henselae* sau de *B. quintana* se aseamănă cu verucile peruane, care nu sunt întâlnite în afara Americii de Sud. La pacienții cu SIDA, leziunile sarcomului Kaposi și angiomatoza bacilară pot coexista.

Rx TRATAMENT

Leziunile cutanate au fost tratate cu o mare varietate de agenți antimicrobieni, incluzând macrolide, tetracicline și agenți antituberculoși; *B. henselae* este susceptibil in vitro la majoritatea antibioticelor. Eritromicina (2g/zi) administrată oral timp de trei săptămâni este de obicei eficientă; totuși, recăderile pot necesita tratament prelungit cu antibiotice care penetrează compartimentul intracelular, cum ar fi eritromicină (2g/zi), ciprofloxacin (1-1,5g/zi) și doxiciclină (200mg/zi). Pacienții cu pelioză hepatică trebuie tratați cu antibiotice intravenoase, iar cei cu boală diseminată sau bacteriemie trebuie să primească o cură prelungită (3 săptămâni-2luni) de antibiotice sistemice, ca de exemplu macrolide (eritromicină, 2g/zi) sau chinolone (ciprofloxacin, 800mg/zi). Leziunile cutanate pot sau nu regresa spontan, probabil în funcție de statusul imunitar al gazdei. Nu a fost stabilită siguranța administrării ciprofloxacinei la femeile gravide sau care alăptează. În plus, nici un antimicrobian nu a fost studiat prospectiv, iar informațiile privind eficacitatea provin numai de la câteva cazuri declarate.

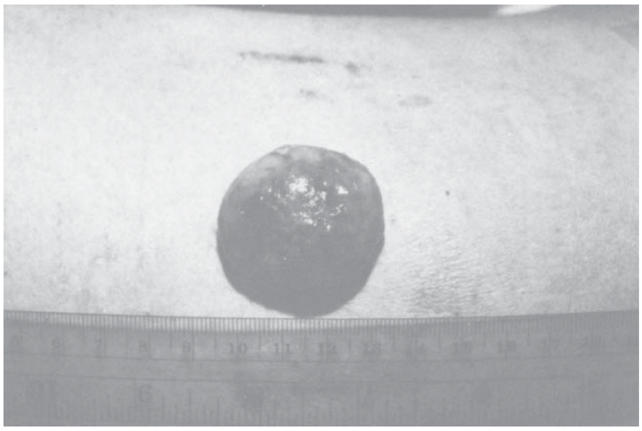


FIGURA 165-1 Leziune cutanată caracteristică de angiomatoză bacilară la o femeie tânără HIV-pozitivă. Această tumoră voluminoasă, pedunculată, prezintă aspectul angiomatos tipic. Pacienta a fost tratată cu eritromicină oral, care a dus la rezoluția aproape completă a leziunii; totuși, la întreruperea tratamentului antibiotic, care a durat 4 săptămâni, leziunea a reapărut.

BOALA ZGÂRIETURII DE PISICĂ

DEFINIȚIE ȘI ETIOLOGIE BZD tipică se manifestă prin limfadenopatie regională dureroasă, care persistă câteva săptămâni-luni după o zgârietură de pisică. Ocazional, infecția poate disemina producând limfadenopatie mai generalizată și manifestări sistemice, care pot fi confundate cu manifestările limfoamelor. *B. henselae* este agentul cauzal al BZP. Nu există dovezi că *B. quintana* sau *Afipia felis* (inițial propus ca agent al BZP) pot produce această boală, pisicile nefiind purtătoare a nici una din aceste două specii.

EPIDEMIOLOGIE În Statele Unite aproximativ 60% din cazurile de BZP apar la copii. Expunerea la pisici tinere cu bacteriemie, care sunt fie infestate cu purici, fie au venit în contact cu alte pisici purtătoare de purici, impune un risc semnificativ de infecție. Majoritatea infecțiilor sunt produse printr-o zgârietură și numai rare cazuri prin intermediul mușcăturilor sau salivei pisicilor. Cele mai multe cazuri apar în lunile calde, când puricii sunt activi. Regiunile din Statele Unite în care puricii sunt endemici prezintă rate mai mari de infecție. Puricele poate transmite infecția printre pisici; nu se știe dacă omul poate fi infectat prin înțepătura unui purice infectat.

MANIFESTĂRI CLINICE La 3-5 zile după o zgârietură de pisică se dezvoltă o papulă localizată, care se transformă într-o pustulă adesea acoperită de cruste. Limfadenopatia regională sensibilă la palpare apare în 1-2 săptămâni după inoculare; în acest timp, papula se poate vindeca spontan. Cel mai frecvent zgârieturile se produc pe mâini sau față, determinând implicarea ganglionilor limfatici epitrohleari,

axilari, pectorali și cervicali. Ocazional ganglionii afectați supurează; se poate dezvolta suprainfecție bacteriană cu stafilococi sau alți patogeni cutanați. Deși majoritatea pacienților nu prezintă febră, simptomele sistemice sunt frecvente și includ indispoziție, anorexie și scădere în greutate. Fără tratament, limfadenopatia persistă săptămâni sau chiar luni și poate fi confundată cu bolile limfatice maligne. La pacienții aparent imunocompetenți alte manifestări includ encefalita, convulsiile și coma (în special la copii), meningita, mielita transversă, hepatita și splenita granulomatoasă, osteomielita și infecția diseminată. Inocularea conjunctivală poate determina sindromul oculoglandular Parinaud, cu conjunctivită și limfadenopatie preauriculară.

ANATOMIE PATOLOGICĂ Aspectul histopatologic caracteristic al BZP este inflamația granulomatoasă cu necroză stelată, dar fără dovezi de angiogeneză. Astfel, infecția cu *B. henselae* poate produce două reacții patologice complet diferite, în funcție de statusul imun al gazdei: BZP sau angiomatoza bacilară.

DIAGNOSTIC BZP va fi suspectată dacă pacientul prezintă un istoric de expunere la pisici și dezvoltă limfadenopatie și leziune cutanată. Diagnosticul poate fi confirmat prin examenul histopatologic al ganglionilor afectați. Grupuri de bacili mici pot fi uneori observate la colorația argentică Warthin-Starry a probelor biopsiate. Testul cutanat la BZP, în care materialul obținut din ganglionii limfatici ai pacienților cu BZP servește ca antigen, nu se mai utilizează pentru diagnostic, datorită posibilității transmisiei agenților virali. Recent a fost dezvoltat un test serologic specific, care poate produce un rezultat pozitiv la 70-90% dintre pacienții cu imunitate intactă. Identificarea genelor ARN-ului ribozomal 16S al *B. henselae* în materialul biopsiat prin amplificare PCR cu primeri oligonucleotidici specifici poate fi de asemenea util în diagnostic; totuși, aceste metode nu sunt încă disponibile în comerț. Culturile din ganglionii limfatici, lichidul cefalorahidian sau alte țesuturi sunt rareori pozitive.

℞ TRATAMENT

Deși BZP este în general autolimitată, limfadenopatia regională sensibilă și simptomele sistemice pot fi debilitante. Pacienții cu encefalită sau alte manifestări severe trebuie tratați cu antibiotice, chiar dacă eficacitatea acestei terapii este neclară. Nu au fost realizate studii comparative între tratamentele antibiotice, și nu au apărut rapoarte anecdotice ale eșecurilor terapeutice. Câteva rapoarte sugerează că tratamentul cu aminoglicozide (de ex., gentamicină intravenos la dozele standard calculate pentru a determina nivele terapeutice) este eficient la pacienții cu encefalită și alte infecții sistemice. Agenții orali care sunt cei mai eficienți pentru tratamentul angiomatozei bacilare par a fi utili și în BZP; ei includ ciprofloxacina, doxiciclina și posibil eritromicina (la dozele recomandate pentru angiomatoza bacilară). Mulți pacienți cu BZP stabilită nu prezintă un răspuns evident la antibiotice; durata necesară a tratamentului este variabilă.

FEBRA DE TRANȘEE

Febra de transee a fost prima oară descrisă ca o boală febrilă debilitantă asociată cu bacteriemia prelungită cu *B. quintana* la soldații care au luptat în Europa în timpul Primului Război Mondial. Deși de obicei nu este fatală, boala prezintă o morbiditate substanțială. În ultimii ani, febra de transee a reapărut în Statele Unite și a fost determinată fie de *B. henselae* – agentul BZP și angiomatozei bacilare – fie de *B. quintana*.

EPIDEMIOLOGIE Deși se consideră că febra de transee a dispărut din Statele Unite, cazuri recente au fost diagnosticate la persoane fără locuință (*B. quintana*) și la persoane înțepate de căpușe (*B. henselae*). În timpul Primului Război Mondial febra de transee a fost transmisă de la persoană la persoană prin păduchele de corp al omului. Transmisia prin ectoparaziți este suspectată în cazurile recente de infecție cu *B. quintana*, dar nu a fost ferm documentată. Pacienții cu febră de transee prezintă mecanisme imune aparent normale.

MANIFESTĂRI CLINICE Febra de transee este caracterizată prin debutul brusc al cefaleei, meningitei aseptice, febrei persistente (care poate fi mare și este frecvent paroxistică), indispoziției, scăderii în greutate și altor simptome nespecifice. Durerea musculoscheletică severă este mai obișnuită la pacienții imunocompetenți decât la cei imunodeprimați. Bacteriemia poate persista zile sau săptămâni și recăderile au urmat tratamentului antibiotic de scurtă durată. Semnele localizate sunt rare.

DIAGNOSTIC Febra de transee este diagnosticată prin descoperirea bacteriemiei persistente. *B. henselae* și *B. quintana* cresc lent. Coloniile se dezvoltă pe agar-sânge de iepure după 1-4 săptămâni de incubație într-un mediu îmbogățit cu CO_2. Pentru această boală nu au fost încă standardizate teste serologice.

℞ TRATAMENT

Poate fi necesară o durată prelungită (4 săptămâni) a tratamentului antimicrobian. Agenții care pot traversa membrana celulelor de mamifere sunt cei mai eficienți, incluzând eritromicina (2 g/zi) sau azitromicina (500 mg/zi). Datele privind eficacitatea acestor agenți provin de la un număr limitat de cazuri raportate.

ALTE INFECȚII CU *BARTONELLA*

Aplicarea metodelor moleculare de detectare a microorganismelor care sunt dificil de cultivat în laborator au evidențiat noi specii de *Bartonella* și au stabilit că speciile de *Bartonella* sunt cauza cazurilor de endocardită clasificate anterior ca fiind de etiologie necunoscută. Una din speciile noi, *Bartonella elizabethae*, a fost identificată ca un agent al endocarditei, și au fost recent raportate cazuri de endocardită asociate cu *B. quintana* și *B. henselae*. De aceea, în cazurile de endocardită sau bacteriemie cu culturi negative va fi avută în vedere posibilitatea infecției cu *Bartonella* și vor fi aplicate metode de laborator adecvate în scopul de a izola și identifica speciile de *Bartonella*.

BIBLIOGRAFIE

Arias-Stella J et al: Histology, immunohistochemistry, and ultrastructure of the verruga in Carrion's disease. Am J Surg Pathol 10:595, 1986

Bogue CW et al: Antibiotic therapy for cat-scratch disease? JAMA 262:813, 1989

Carithers HA: Cat scratch disease: An overview based on a study of 1,200 patients. Am J Dis Child 139:1124, 1985

Cockerell DJ, LeBoit PE: Bacillary angiomatosis: A newly characterized, pseudoneoplastic, infectious, cutaneous vascular disorder. J Am Acad Dermatol 22:501, 1990

Dolan MJ et al: Syndrome of *Rochalimaea henselae* adenitis suggesting cat scratch disease. Ann Intern Med 118:331, 1993

Holley HP Jr: Successful treatment of cat-scratch disease with ciprofloxacin. JAMA 265:1563, 1991

Koehler JE et al: Isolation of *Rochalimaea* species from cutaneous and osseous lesions of bacillary angiomatosis. N Engl J Med 23:1625, 1992

Koehler JE, Tappero JW: AIDS commentary: Bacillary angiomatosis and bacillary peliosis in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 17:612, 1993

Koehler JE et al: *Rochalimaea henselae* infection: A new zoonosis with the domestic cat as reservoir. JAMA 271:531, 1994

Lucey D et al: Relapsing illness due to *Rochalimaea henselae* in immunocompetent hosts: Implication for therapy and new epidemiological associations. Clin Infect Dis 14:683, 1992

Perkocha LA et al: Clinical and pathological features of bacillary peliosis hepatis in association with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 323:148, 1990

REGNERY RL et al: Characterization of a novel *Rochalimaea* species, *R. henselae*, sp.nov., isolated from blood of a febrile, human immunodeficiency virus-positive patient. J Clin Microbiol 30:265, 1992

RELMAN DA et al: The agent of bacillary angiomatosis: An approach to the identification of uncultured pathogens. N Engl J Med 323:1573, 1990

RICKETTS WE: Clinical manifestations of Carrion's disease. Arch Intern Med 84:751, 1949

SHINALL EA: Cat-scratch disease: A review of the literature. Pediatr Dermatol 7:11, 1990

SLATER LN et al: A newly recognized fastidious gram-negative pathogen as a cause of fever and bacteremia. N Engl J Med 323:1587, 1990

SPACH DH et al: *Bartonella (Rochalimaea) quintana* bacteremia in inner-city patients with chronic alcoholism. N Engl J Med 332:425, 1995

STRONG RO (ed): *Trench Fever: Report of Commission, Medical Research Committee, American Red Cross*. Oxford, Oxford University Press, 1918, p 40

TAPPERO JW et al: The epidemiology of bacillary angiomatosis and bacillary peliosis. JAMA 269:770, 1993

ZANGWILL KM et al: Cat scratch disease in Connecticut: Epidemiology, risk factors, and evaluation of a new diagnostic test. N Engl J Med 329:8, 1993

166 DONOVANOZA (GRANULOMUL INGHINAL)

King K. Holmes

DEFINIŢIE Donovanoza (granulomul inghinal) este o boală uşoară, contagioasă, cronică, indolentă, progresivă, autoinoculabilă, ulcerativă, care afectează tegumentele şi limfaticele regiunii genitale sau perianale. Boala pare să fie transmisă sexual şi se asociază cu prezenţa în ţesuturile afectate a unui microorganism intracelular identificat morfologic ca fiind corp Donovan.

ETIOLOGIE Donovanoza a fost descrisă de McLeod în India în 1882. În 1905 Donovan a descris corpii intracelulari despre care se crede că produc boala. În perioada anilor 1940 au fost evidenţiate bacterii încapsulate asemănătoare corpilor Donovan în pseudobuboanele granulomului inghinal prin inoculare în sacul gălbenuşului embrionului de găină sau pe mediu gălbenuş-agar. Aceste bacterii, cunoscute sub denumirea de *Calymmatobacterium granulomatis,* măsoară 1,5 mm pe 0,7 μm. Deoarece, aceste tulpini nu mai sunt disponibile şi *C. granulomatis* nu a putut fi cultivat într-o manieră reproductibilă, microorganismul nu a fost descris. Totuşi, cercetători din Africa de Sud au raportat recent cultivarea şi propagarea unui microorganism asemănător cu *C. granulomatis* în celulele mononucleare, iar alţi cercetători au utilizat amplificarea prin reacţia de polimerizare în lanţ a genelor ribozomale sau *phoE* din materialul obţinut direct din ulceraţiile donovanozei, în încercarea de a identifica microorganismul cauzal. Caracterizarea definitivă a *C. granulomatis* necesită cercetări suplimentare. Studiile corpilor Donovan la microscopul electronic au arătat asemănarea lor morfologică cu bacteriile gram-negative.

EPIDEMIOLOGIE Donovanoza este endemică la tropice, în special în Papua – Noua Guinee, sudul Indiei, sudul Africii şi părţi din Australia, Brazilia şi Caraibe. În Statele Unite boala este rară. În cazurile raportate, raportul afectării bărbaţi-femei este aproape 10:1. Boala este rară la caucazieni. Frecvenţa donovanozei la partenerii sexuali ai persoanelor infectate cronic este extrem de variabilă, de la 1% pînă peste 50%. Dovezile privind transmiterea sexuală includ incidenţa specifică vârstei, care corespunde cu cea a altor boli transmise sexual, frecvent prezenţa concomitentă a sifilisului, predilecţia pentru afectarea genitală la heterosexuali şi pentru infecţia anorectală la bărbaţii homosexuali activi şi faptul că au fost depistate focare de donovanoză care s-au datorat expunerii sexuale la o singură sursă. O asociere semnificativă a infecţiei HIV (virusul imunodeficienţei umane) cu donovanoza a fost observată în rândul bărbaţilor din Durban – Africa de Sud.

MANIFESTĂRI CLINICE Perioada de incubaţie a donovanozei variază între 8 zile şi 12 săptămâni, însă majoritatea leziunilor apar în 30 zile de la expunerea sexuală. Boala debutează sub forma unei papule care ulcerează şi se transformă într-o zonă reliefată, nedureroasă, de ţesut de granulaţie friabil, curat, de culoare roşie. Marginile sunt neregulate şi se extind prin contiguitate sau autoinoculare la nivelul suprafeţelor cutanate apropiate. Infecţiile secundare anaerobe pot produce durere şi un exsudat urât mirositor. Complicaţiile mai puţin obişnuite ale bolii includ ulceraţii profunde, leziuni cicatriceale cronice, fimoză, limfedem şi proliferare epitelială exuberantă care se aseamănă macroscopic cu carcinomul. La bărbaţi, leziunile sunt localizate de obicei la nivelul glandului, prepuţului, în axul penisului sau în regiunea perianală, iar la femei infecţia se localizează cel mai frecvent la nivelul labiilor. La femei, leziunile apar frecvent în regiunea frâului labiilor şi progresează anterior sub formă de V de-a lungul vulvei. Pot apare şi leziuni extragenitale, implicând faţa, gâtul, gura şi/sau alte localizări. Aspectul cronic al bolii are importanţă diagnostică, de multe ori pacientul solicitând tratament după o evoluţie de câteva luni a bolii. Extinderea către regiunea inghinală prin autoinoculare, prin contiguitate sau pe calea limfaticelor duce la apariţia unor tumefieri sau supuraţii subcutanate şi intradermice difuze, denumite *pseudobuboane,* deoarece afectarea ganglionilor limfatici subiacenţi este minimă. Leziunile locale distructive şi infecţiile secundare pot determina morbiditate severă sau deces. Au fost raportate cazuri fatale de boală diseminată, afectând oasele, articulaţiile sau ficatul. Se pare că infecţia diseminată apare mai frecvent la femeile gravide. Relaţia dintre donovanoză şi apariţia ulterioară a unui carcinom la nivelul organelor genitale este incertă.

DIAGNOSTIC La debut, donovanoza poate fi confundată cu şancrul primar sau condiloamele late din sifilis. La o persoană tânără proliferarea epitelială asemănătoare unui carcinom în regiunea genitală sau perianală trebuie întotdeauna să ridice suspiciunea de donovanoză, pentru a evita o chirurgie distructivă inutilă. Leziunile cicatriceale sau ulcerative cronice pot semăna cu cele din limfogranulomatoza veneriană.

Amoebiaza poate produce leziuni peniene asemănătoare donovanozei. În Statele Unite, *Haemophilus ducreyi* a fost frecvent izolat din leziuni asemănătoare donovanozei; aceste leziuni asociate cu *H. ducreyi* au fost denumite *pseudogranulom inghinal şancroid.* Studii histologice ale donovanozei au evidenţiat acantoză marcată şi hiperplazie pseudoepiteliomatoasă. Dermul conţine un infiltrat inflamator constând în primul rând din plasmocite şi histiocite. Deoarece corpii Donovan sunt rareori detectabili în secţiunile colorate cu hematoxilină şi eozină, aceste modificări pot duce la un diagnostic eronat de carcinom şi la o intervenţie chirurgicală distructivă inutilă. Deşi tehnicile de impregnare argentică sunt utile pentru demonstrarea corpilor Donovan în secţiuni, diagnosticul se pune cel mai bine prin examinarea frotiurilor pe amprente preparate din probe obţinute prin puncţie biopsică a ţesutului de granulaţie de la periferia unei leziuni; porţiunea profundă a eşantionului este detaşată, comprimată între două lame care sunt uscate la aer, fixată în metanol şi colorată cu coloraţie Wright-Giemsa. Pe aceste frotiuri colorate corpii Donovan apar sub formă de cocobacili rotunzi, de 1 μm pe 2 μm, dispuşi în spaţii chistice la nivelul citoplasmei celulelor mononucleare mari. Capsula se colorează sub forma unei zone acidofile dense în jurul bacteriei, care se aseamănă cu un ac de siguranţă închis, datorită condensării bipolare a cromatinei. Celula mononucleară patognomonică are un diametru de 25-90 μm şi prezintă

numeroase zone chistice ce conțin corpi Donovan. Corpii Donovan au fost identificați și în histiocitele din frotiurile cervicale Papanicolau.

Donovanoza perianală se poate asemăna cu condiloame late din sifilisul secundar. Alte boli venerice, în special sifilisul, coexistă frecvent cu donovanoza. Obținerea unor rezultate repetat negative la examinările în câmp întunecat și la testele serologice vor exclude sifilisul, însă nu sunt strict necesare atâta timp cât tratamentul nu se aplică pacienților potențial necomplianți. În țările în care donovanoza este endemică, persistența leziunilor suspectate a fi condiloame late după tratamentul adecvat cu penicilină al sifilisului sugerează cu tărie donovanoza.

Rx TRATAMENT

Agenții antimicrobieni care sunt eficienți în prezent în tratamentul donovanozei în diferite părți ale lumii includ trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclină, eritromicină, noile chinolone, gentamicină și cloramfenicol sau medicamentul înrudit, triamfenicol (nedisponibil în Statele Unite). Studii recente au descoperit că azitromicina sau ceftriaxona sunt eficiente. Streptomicina, în trecut utilizată în mod obișnuit pentru această afecțiune, are în prezent o utilizare mai restrânsă. Ampicilina nu este recomandată pentru tratamentul donovanozei. Din păcate, nu există studii comparative asupra eficienței diferitelor antimicrobiene utilizate curent, iar testarea sensibilității in vitro nu este posibilă. Durata minimă de tratament nu este bine stabilită; se obișnuiește, deși probabil nu este esențial, continuarea tratamentului până la vindecarea completă a leziunilor. Astfel, tratamentul pentru leziunile mari este în general mai prelungit decât cel pentru leziunile mici, a căror vindecare este de obicei evidentă în 3 săptămâni. Pe măsură ce leziunile se vindecă, ele devin pale și aplatizate și reepitelizarea începe din periferie. Absența răspunsului clinic obiectiv în 7 zile trebuie să ducă la reconsiderarea diagnosticului și tratamentului. Corpii Donovan dispar din leziuni în câteva zile de la inițierea tratamentului. Dozajul tipic al medicamentelor utilizate uzual include: tetraciclină sau eritromicină, 500 mg de patru ori pe zi și trimetoprim-sulfametoxazol 160/800 mg de două ori pe zi.

BIBLIOGRAFIE

Bassa AG et al: Granuloma inguinale (donovanosis) in women. An analysis of 61 cases from Durban, South Africa. Sex Transm Dis 20:164, 1993

Bowden FJ et al: Pilot study of azithromycin in the treatment of genital donovanosis. Genitourin Med 72:17, 1996

Kuberski T: Granuloma inguinale (donovanosis). Sex Transm Dis 7:29, 1980

Mein J et al: Donovanosis: Sequelae of severe disease and successful azithromycin treatment. Int J STD AIDS 7:448, 1996

Merianos A et al: Ceftriaxone in the treatment of chronic donovanosis in central Australia. Genitourin Med 70:84, 1994

O'Farrell N: Clinico-epidemiological study of donovanosis in Durban, South Africa. Genitourin Med 69:108, 1993

O'Farrell N et al: A rapid stain for the diagnosis of granuloma inguinale. Genitourin Med 66:200, 1990

O'Farrell N et al: HIV-1 infection among heterosexual attendees of a sexually transmitted disease clinic in Durban. S Afr Med J 80:17, 1991

Ramanan C et al: Treatment of donovanosis with norfloxacin. Int J Dermatol 29:298, 1990

Richens J: The diagnosis and treatment of donovanosis (granuloma inguinale). Genitourin Med 67:441, 1991

Rosen T et al: Granuloma inguinale. J Am Acad Dermatol 11:433, 1984

SECȚIUNEA 7

INFECȚII BACTERIENE DIVERSE

167

Gregory A. Filice

NOCARDIOZA

DEFINIȚIE Termenul de *nocardioză* se referă la boala invazivă asociată cu speciile *Nocardia*, actinomicete aerobe care determină câteva sindroame caracteristice. Pneumonia și infecția diseminată, ambele considerate ca apărând în urma inhalării de micelii bacteriene fragmentate, sunt cele mai frecvente. În urma inoculării transcutanate apar trei sindroame: celulita, un sindrom limfocutanat și actinomicetomul. Keratita apare după inocularea la nivelul ochiului, în momentul unui traumatism cornean.

AGENȚII ETIOLOGICI *Nocardiile* sunt bacterii care populează în mod normal solul, unde contribuie la descompunerea materiei organice. Șapte specii de *Nocardia* au fost asociate cu infecția umană: *N. asteroides, N. brasiliensis, N. otitidiscaviarum* (înainte, *N. caviae*), *N. farcinica, N. nova, N. transvalensis* și *N. pseudobrasiliensis*.

EPIDEMIOLOGIE Nocardioza apare pe tot cuprinsul lumii. În Statele Unite sunt diagnosticate anual aproximativ 1000 cazuri, 85% fiind forme pulmonare și/sau sistemice de boală. Infecția este mai frecventă la adulți și la bărbați. Epidemiile sunt rare și nu a fost bine documentată transmiterea de la persoană la persoană.

Riscul de boală pulmonară sau diseminată este mai mare la persoanele cu deficit al imunității mediate celular, în special deficiențe asociate cu limfoame, transplante sau SIDA. Nocardioza a fost asociată de asemenea cu proteinoza alveolară pulmonară, tuberculoza și boala granulomatoasă cronică.

Nocardia este una din cele câteva actinomicete asociate cu actinomicetomul, care apare în primul rând în regiunile tropicale și subtropicale, în special în Mexic, America Centrală și de Sud, Africa și India. Cel mai important factor de risc pentru actinomicetom este contactul frecvent cu solul sau materia vegetală.

PATOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ Aspectul histologic caracteristic al infecției sistemice sau pulmonare cu *Nocardia* este un abces infiltrat extensiv cu neutrofile. Leziunile sunt de obicei înconjurate de țesut de granulație, însă rareori apare fibroză excesivă sau încapsulare. Actinomicetomul este caracterizat prin inflamație supurativă cu formare de traiecte de fistulizare. Leziunile actinomicetomului și conținutul care drenează conțin granule compuse din mase dense de filamente bacteriene.

Nocardiile și-au dezvoltat un număr de proprietăți care le fac capabile să supraviețuiască în fagocite, incluzând neutralizarea oxidanților, împiedicarea fuziunii fagozom-lizozom și prevenirea acidifierii fagozomului. Neutrofilele fagocitează microorganismele și limitează creșterea lor, dar nu le distrug în mod eficient. Imunitatea mediată celular este importantă pentru controlul și eliminarea definitivă a microorganismelor.

MANIFESTĂRI CLINICE **Boala pulmonară** Pneumonia cu *Nocardia* este în mod tipic subacută; în general, persoanele solicită asistență medicală la câteva zile sau săptămâni

după dezvoltarea simptomelor. La pacienții imunodeprimați debutul poate fi mai acut. Tusea este pronunțată și produce cantități mici de spută groasă, purulentă, fără miros urât. Febra, anorexia, pierderea în greutate și starea de indispoziție sunt frecvente; dispneea, durerea pleuretică și hemoptizia sunt mai puțin obișnuite. Traheita și bronșita sunt rare. Remisiunile și exacerbările pe parcursul câtorva săptămâni sunt frecvente.

Aspectul radiografic este variabil. Infiltratele variază ca dimensiune și sunt de obicei de densitate moderată sau mai mare. Nodulii și formarea de cavități sunt obișnuite. Empiemul este evident la o treime din cazuri.

Nocardioza pulmonară poate disemina direct de la nivelul plămânilor către țesuturile înconjurătoare. S-au semnalat cazuri de pericardită, mediastinită și sindrom de venă cavă superioară. Diseminarea la peretele toracic este rară.

Uneori, speciile de *Nocardia* sunt izolate din secrețiile respiratorii ale pacienților fără nocardioză evidentă. Majoritatea acestor pacienți au o boală pulmonară cronică cu aspect anormal al căilor aeriene sau al parenchimului.

Diseminarea extrapulmonară În jumătate din cazurile de nocardioză pulmonară, boala apare în afara plămânilor. O cincime din pacienții cu boală diseminată se prezintă doar cu boală extrapulmonară, care se presupune că a diseminat hematogen de la un focar pulmonar inaparent sau vindecat. Cele mai frecvente localizări sunt creierul, tegumentele și structurile de susținere, rinichii, oasele și mușchii, dar a fost raportată diseminarea în aproape toate organele. Au fost descrise cazuri de endocardită și peritonită. Manifestarea tipică a diseminării extrapulmonare este abcesul cronic sau subacut. O mică parte din abcesele din afara plămânilor sau sistemului nervos central (SNC) formează fistule și elimină cantități mici de puroi. Toate speciile de *Nocardia* sunt asociate cu boala diseminată, dar cele mai invazive tulpini, clasificate anterior ca *N. brasiliensis*, au fost grupate într-o specie nouă – *N. pseudobrasiliensis*.

Localizarea cea mai frecventă pentru boala diseminată este SNC. De obicei apar unul sau mai multe abcese cerebrale supratentoriale, frecvent multiloculate. Abcesele cerebrale au tendința de a drena în ventriculi sau în afară, în spațiul subarahnoidian. Semnele și simptomele sunt întrucâtva mai puțin zgomotoase decât cele din cazul abceselor cerebrale datorate altor bacterii. Meningita fără abcese cerebrale evidente este rară. Microorganismul se izolează greu din lichidul cefalorahidian.

Boala care urmează inoculării transcutanate Așa cum s-a menționat deja, infecția produsă în urma inoculării transcutanate îmbracă de obicei, la pacienții cu sistem imun intact, una din cele trei forme: celulită, sindrom limfocutanat sau actinomicetom. În general, celulita debutează la 1-3 săptămâni de la o leziune cunoscută, cu întreruperea continuității tegumentelor. Adesea rana a fost contaminată cu pământ. În câteva zile sau săptămâni apare o celulită subacută cu durere, tumefiere, eritem și căldură locală. Leziunile sunt de obicei ferme și nefluctuente. În evoluție, procesul poate afecta mușchii, tendoanele, oasele și articulațiile subiacente. Diseminarea este rară. *N. asteroides* este obișnuită în zonele cu climat mai rece, în timp ce *N. brasiliensis* predomină în cele cu climat mai cald.

În sindromul limfocutanat, la locul de inoculare există o leziune piodermală tipică, cu ulcerație centrală și drenaj purulent sau de culoarea mierii. De-a lungul limfaticelor care drenează leziunea primară apar adesea noduli subcutanați. Forma limfangitică se aseamănă bine cu sporotricoza limfocutanată (vezi capitolul 210). Majoritatea cazurilor de sindrom limfocutanat sunt asociate cu *N. brasiliensis*.

Actinomicetomul apare de obicei sub forma unei tumefieri nodulare, uneori în asociere cu un traumatism local. În mod tipic, leziunile se dezvoltă la nivelul mâinilor sau picioarelor, însă pot afecta și regiunea cervicală posterioară, regiunea superioară a spatelui, capul și alte localizări. În final, nodulul se sparge și apare o fistulă, care este în curând însoțită de altele. Fistulele au tendința să apară și să dispară, cele noi formându-se pe măsură ce cele vechi dispar. Conținutul drenat este seros sau purulent, dar poate fi și sanguinolent; conține frecvent granule albe cu dimensiuni între 0,1-2 mm alcătuite din mase de micelii. Leziunile diseminează lent de-a lungul planurilor fasciale și cuprind zonele adiacente din tegument, țesut celular subcutanat și os. Într-o perioadă de luni-ani pot apare deformări extensive ale zonei afectate. Leziunile care afectează țesuturile moi sunt puțin dureroase, în timp ce cele care afectează oasele și articulațiile sunt mai dureroase. Simptomele sistemice sunt absente sau minime. Infecția diseminează rareori de la nivelul actinomicetomului, iar leziunile de la nivelul mâinilor și picioarelor determină de obicei doar disfuncție locală. Leziunile care afectează capul, gâtul și trunchiul pot invada local, afectând organele profunde și ducând la infirmități severe sau exitus.

Keratita Speciile *Nocardia* (cel mai frecvent *N. asteroides*) sunt cauze rare de keratită subacută. Infecția apare de obicei în urma unui traumatism ocular. A fost descrisă infecția nocardială a glandelor lacrimale. Afectarea structurilor oculare profunde este de obicei o manifestare în cadrul bolii diseminate.

DIAGNOSTIC Primul pas în diagnosticul nocardiozei constă în examinarea sputei sau puroiului pentru decelarea filamentelor gram-pozitive, ramificate, încovoiate, dispuse în șiraguri, cu dimensiuni de 1 μm grosime și 50 μm lungime. Majoritatea nocardiilor sunt acid-alcoolo-rezistente pe frotiurile directe, dacă pentru decolorare se utilizează un acid slab (de ex., în metodele Kinyoun modificat, Ziehl-Neelsen sau Fite-Faraco). Microorganismele se colorează frecvent cu colorațiile argentice. Nocardiile cresc relativ încet; până la apariția coloniilor pot fi necesare două săptămâni, fiind posibil ca aspectele lor caracteristice să nu se dezvolte mai devreme de 4 săptămâni. Creșterea lor este atât de diferită de cea a patogenilor obișnuiți, încât laboratorul trebuie întotdeauna anunțat când se suspectează o infecție cu *Nocardia*, astfel încât posibilitatea de a izola microorganismul să fie maximă. În cazuri dificile pot fi utilizate medii cu parafină, deoarece nocardiile sunt printre puținele microorganisme aerobe care pot utiliza parafina ca sursă de carbon.

Frotiurile sunt adesea negative. În aceste cazuri sunt necesare metode de diagnostic invazive. Aspirația transtraheală trebuie evitată, deoarece duce frecvent la celulita nocardială în țesuturile din jurul locului de puncție.

Coloniile de *Nocardia* obținute din spută pot reprezenta colonizare și nu boală. Constatările care fac mai probabil diagnosticul de boală sunt detectarea nocardiilor pe frotiurile colorate Gram și izolarea microorganismelor din culturi multiple. O cultură pozitivă obținută din sputa unui pacient imunodeprimat reflectă de obicei boala.

La pacienții cu pneumonie nocardială, pentru a evalua posibilitatea diseminării trebuie obținut un istoric atent și trebuie realizat un examen fizic complet. Semnele și simptomele sugestive trebuie urmărite prin teste diagnostice ulterioare. Dacă există semne și simptome sugestive de afectare cerebrală, trebuie făcută tomografie computerizată sau rezonanță magnetică nucleară, cu sau fără substanță de contrast, a regiunii capului.

Flacoanele de cultură bifazice incubate anaerob până la 30 zile evidențiază frecvent nocardiile, însă hemoculturile de rutină sunt de obicei negative. În cazul în care există indicații clinice, probele de LCR sau urină trebuie concentrate și apoi cultivate. În cazul actinomicetoamelor, trebuie depuse eforturi pentru a identifica granulele în lichidul drenat. Particulele suspecte trebuie spălate cu soluție salină, examinate microscopic și cultivate.

Au fost studiate o serie de teste de diagnostic prezumtiv, inclusiv teste pentru anticorpi și metaboliți ai nocardiilor în ser sau LCR. În prezent, nici unul din aceste teste nu este disponibil pentru utilizarea clinică.

℞ TRATAMENT

Medicamentele de elecție pentru nocardioză sunt sulfonamidele. Inițial, trebuie utilizate 6-8 g/zi de sulfadiazină sau sulfisoxazol, în 4 prize. După ce boala este sub control, pot fi folosite 4 g/zi, pentru a completa schema tratamentului. (Pentru durata tratamentului, vezi mai jos). În cazurile dificile, trebuie măsurat nivelul seric al sulfonamidelor, iar dozele trebuie ajustate astfel încât să se mențină niveluri serice între 100 și 150 μg/ml. Combinația trimetoprim-sulfametoxazol este echivalentă sau posibil puțin mai eficientă, dar impune un risc de toxicitate hematologică ceva mai mare. Inițial, 10-20 mg trimetoprim /kg și 50-100 mg sulfametoxazol/kg trebuie administrate zilnic, divizat în două doze. Ulterior, doza zilnică poate fi scăzută la 5 mg trimetoprim și 25 mg sulfametoxazol/kg. Sulfonamidele administrate pentru profilaxia altor boli infecțioase par să reducă riscul de nocardioză.

Testarea sensibilității la agenți antimicrobieni nu a fost dezvoltată până la un nivel care să îi asigure o relevanță clinică, iar alegerea inițială a agentului antimicrobian trebuie făcută pe baza experienței clinice publicate. Totuși, tulpinile izolate trebuie trimise unui laborator de referință pentru identificarea definitivă și testarea sensibilității cu metode dezvoltate special pentru *Nocardia*. Rezultatele pot ajuta la ghidarea terapiei, dacă alegerea inițială nu a fost eficientă sau dacă se dezvoltă toxicitate. În general, nocardiile sunt sensibile la sulfonamide, minociclină, amikacină, cefotaxim, ceftizoxim, ceftriaxon și imipenem și sunt rezistente la ampicilină și eritromicină. Tulpinile de *N. farcinica* diferă prin aceea că majoritatea sunt rezistente la cefalosporine și o cincime sunt rezistente la imipenem. Tulpinile de *N. pseudobrasiliensis* prezintă adesea rezistență la minociclină sau amoxicilină/acid clavulanic și sunt sensibile la ciprofloxacină sau claritromicină.

Minociclina este cel mai bun medicament de alternativă cu administrare orală, util împotriva tuturor speciilor, și trebuie administrat în doze de 100-200 mg de două ori pe zi. Alte tetracicline sunt de obicei ineficiente. Infecțiile determinate de *N. nova* pot fi tratate cu eritromicină (500-750 mg de 4 ori pe zi) și/sau ampicilină (1 g de 4 ori pe zi), dar alte specii de *Nocardia* sunt de obicei rezistente la ambele medicamente. Se poate utiliza amoxicilină combinată cu clavulanatul (500 și respectiv, 125 mg, administrate de 3 ori pe zi), cu excepția *N. nova*, la care clavulanatul induce producția de β-lactamază. Ofloxacina (400 mg de 2 ori pe zi) și claritromicina (500 mg de 2 ori pe zi) au fost fiecare folosite cu succes în câteva cazuri.

Amikacina, medicamentul cel mai adecvat pentru utilizarea parenterală, este administrată în doze de 5-7,5 mg/kg la 12 ore. Nivelurile serice trebuie monitorizate dacă tratamentul este prelungit, funcția renală este diminuată sau pacientul este vârstnic. Noile antibiotice β-lactamice, incluzând cefotaximul, ceftizoximul, ceftriaxona și imipenemul sunt de obicei eficiente împotriva nocardiilor, exceptând *N. farcinica*.

Terapia imunosupresivă trebuie continuată, dacă este necesară, pentru tratamentul unei boli preexistente sau pentru prevenirea rejecției unui organ transplantat. În multe cazuri, pentru tratamentul nocardiozei s-au utilizat două sau mai multe antibiotice, frecvent în combinații care includeau o sulfonamidă sau minociclină. Nu se cunoaște dacă tratamentul cu doi sau mai mulți agenți antimicrobieni este mai bun decât cel cu un singur agent, totuși, tratamentul cu mai mulți agenți crește riscul de toxicitate.

Abcesul cerebral trebuie aspirat, drenat sau excizat dacă diagnosticul nu este clar, dacă abcesul este mare și accesibil sau dacă el nu răspunde la chimioterapie. Abcesele mici și cele cu localizare critică sau inaccesibilă trebuie tratate medical. În cazurile tratate medical, ameliorarea clinică trebuie să fie perceptibilă în 1-2 săptămâni. Adesea rezoluția anatomică se produce după ameliorarea clinică și trebuie monitorizată prin teste imagistice repetate.

Terapia antimicrobiană este de obicei suficientă pentru actinomicetomul nocardial. În cazurile de boală profundă sau extinsă, vindecarea poate fi facilitată de drenajul și excizia țesuturilor intens afectate, însă oricând este posibil trebuie conservată structura și funcția.

Deoarece infecțiile nocardiale au tendința la recădere, ele necesită tratament antimicrobian prelungit. Nocardioza este deosebit de tenace și are tendința la recădere la pacienții cu boală granulomatoasă cronică. Când pacientul este imunocompetent, tratamentul nocardiozei pulmonare sau sistemice exceptând SNC trebuie continuat timp de 6-12 luni. În mod curent, tratamentul nocardiozei SNC trebuie continuat timp de 1 an. Dacă toate localizările aparente ale bolii SNC au fost excizate, durata tratamentului poate fi redusă la 6 luni. La pacienții imunosupresați, tratamentul nocardiozei pulmonare sau sistemice trebuie continuat 1 an. La unii pacienți cu SIDA a fost necesară continuarea tratamentului timp nedefinit. Dacă boala este deosebit de extinsă sau dacă răspunsul la tratament este lent, tratamentul va fi prelungit dincolo de aceste recomandări.

Pacienții cu celulită sau cu sindrom limfocutanat trebuie tratați 2 luni, dacă infecția este limitată la țesuturile moi, și 4 luni dacă este afectat osul. În cazurile deosebit de extinse sau la persoane imunosupresate, tratamentul trebuie să fie mai îndelungat. Tratamentul actinomicetomului trebuie continuat timp de 6-12 luni după vindecarea clinică. Keratita trebuie tratată cu sulfonamide orale și topice până când infecția pare vindecată și apoi doar cu sulfonamide orale încă 2-4 luni.

PROGNOSTIC Mortalitatea în cazul nocardiozei pulmonare sau diseminate în afara SNC este sub 5%. În boala SNC riscul de deces este mai mare. Pacienții trebuie atent supravegheați timp de cel puțin 6 luni de la sfârșitul tratamentului. Toți copiii cu nocardioză fără o cauză cunoscută de imunosupresie trebuie investigați pentru determinarea eficacității sistemului fagocitar respirator.

BIBLIOGRAFIE

Arduino RC et al: Nocardiosis in renal transplant recipients undergoing immunosuppression with cyclosporine. Clin Infect Dis 16:505, 1993

Berkey P, Bodey GP: Nocardial infection in patients with neoplastic disease. Rev Infect Dis 11:407, 1989

Filice GA, Simpson GS: Management of *Nocardia* infections, in *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*, JS Remington, MN Swartz (eds). New York, McGraw-Hill, 1984, vol 5, pp 49-64

King CT et al: Recurrent nocardiosis in a renal transplant recipient. South Med J 86:225, 1993

Leblang SD et al: CNS *Nocardia* in AIDS patients: CT and MRI with pathologic correlation. J Comput Assist Tomogr 19:15, 1995

McNeil MM et al: Infections due to *Nocardia transvalensis*: Clinical spectrum and antimicrobial therapy. Clin Infect Dis 15:453, 1992

Palmer DL et al: Diagnostic and therapeutic considerations in *Nocardia asteroides* infection. Medicine 53:391, 1974

Peterson EA et al: Minocycline treatment of pulmonary nocardiosis. JAMA 250:930, 1983

Ruimy R et al: *Nocardia pseudobrasiliensis* sp. nov., a new species of *Nocardia* which groups bacterial strains previously identified as *Nocardia brasiliensis* and associated with invasive diseases. Int J Syst Bacteriol 46:259, 1996

Satterwhite TK, Wallace RJ Jr: Primary cutaneous nocardiosis. JAMA 242:333, 1979

Tight RR, Bartlett MS: Actinomycetoma in the United States. Rev Infect Dis 3:1139, 1981

Uttamchandani RB et al: Nocardiosis in 30 patients with advanced human immunodeficiency virus infection: Clinical features and outcome. Clin Infect Dis 18:348, 1994

Wallace RJ Jr et al: Antimicrobial susceptibility patterns of *Nocardia asteroides*. Antimicrob Agents Chemother 32:1776, 1988
Wallace RJ Jr et al: Cefotaxime-resistant *Nocardia asteroides* strains are isolates of the controversial species *Nocardia farcinica*. J Clin Microbiol 28:2726, 1990
Wallace RJ Jr et al: Clinical and laboratory features of *Nocardia nova*. J Clin Microbiol 29:2407, 1991
Wallace RJ Jr et al: New *Nocardia* taxon among isolates of *Nocardia brasiliensis* associated with invasive disease. J Clin Microbiol 33:1528, 1995

168 ACTINOMICOZA

Thomas A. Russo

Actinomicoza este o infecție bacteriană indolentă, lent evolutivă, determinată de o varietate de bacili gram-pozitivi, nesporulați, anaerobi sau microaerofili, dintre care multe aparțin genului *Actinomyces*. Actinomicoza era obișnuită în era preantibiotică, dar este mai rară în prezent, aceeași evoluție în timp având-o și recunoașterea bolii. Aspectele clinice ale acestei boli (care poate afecta aproape fiecare organ și poate avea orice localizare) sunt numeroase, dar cele mai caracteristice sunt formarea de „granule de sulf" și depășirea barierelor normale dintre planurile tisulare, pe măsură ce infecția diseminează și creează fistule. Actinomicoza a fost denumită „boala cu cel mai frecvent diagnostic incorect" și s-a spus că „nici o altă boală nu este atât de des omisă de medicii experimentați". Pentru a urgenta diagnosticul și tratamentul ei și pentru a reduce la minim morbiditatea și mortalitatea inutile, raportate mult prea des, este necesară cunoașterea spectrului complet al bolii.

AGENȚII ETIOLOGICI Cel mai frecvent, actinomicoza este determinată de *Actinomyces israelii. Actinomyces naeslundii, Actinomyces odontolyticus, Actinomyces viscosus, Actinomyces meyeri, Actinomyces gerencseriae* și *Propionibacterium propionicum* (fosta *Arachnia propionica*) sunt cauze stabilite, dar mai rare de boală. Majoritatea, dacă nu toate, infecțiile actinomicotice sunt polimicrobiene. *Actinobacillus actinomycetemcomitans, Eikenella corrodens,* Enterobacteriaceele și speciile de *Fusobacterium, Bacteroides, Capnocytophaga, Staphylococcus* și *Streptococcus* sunt izolate frecvent împreună cu actinomicetele, în variate combinații, în funcție de localizarea infecției. Contribuția acestor alte specii la patogeneza actinomicozei este incertă.

EPIDEMIOLOGIE Agenții actinomicozei sunt membri ai florei orale normale și sunt adesea cultivați din bronhii, tractul gastrointestinal și tractul genital feminin. Infecția se produce oricând în cursul vieții, cu o incidență maximă pentru vârsta de mijloc. Bărbații prezintă o incidență de 3 ori mai mare a infecției, posibil datorită igienei dentare deficitare și/sau traumatismelor mai frecvente. Factorii care contribuie, probabil, la scăderea incidenței actinomicozei după intrarea în era antibioticelor includ igiena dentară mai bună și inițierea tratamentului antimicrobian mai precoce, înainte de dezvoltarea completă a bolii. Indivizii care nu au acces la asistență medicală pot prezenta un risc mai mare.

PATOGENEZĂ ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ Un pas vital în dezvoltarea actinomicozei este distrugerea barierei mucoase, ceea ce permite invazia germenilor dincolo de habitatul lor endogen din cavitatea bucală, tractul gastrointestinal inferior și tractul genitourinar feminin. Pot rezulta infecție locală, extensie ulterioară și (în rare cazuri) diseminare hematogenă la distanță. Inflamația acută inițială este urmată de o fază caracteristică, cronică, indolentă. De obicei, leziunile apar ca indurații unice sau multiple. Centrul leziunilor poate deveni fluctuent, cu granule de sulf și neutrofile ce conțin puroi. In vivo, granulele reprezintă conglomerate ferme de microorganisme și, de fapt, au valoare diagnostică pentru actinomicoză (figura 168-1). Pereții fibroși ai masei lezionare sunt tipic descriși ca lemnoși și, în absența supurației, sunt confundați uneori cu neoplasmul. După ce s-a localizat, actinomicoza diseminează prin contiguitate într-un mod lent, progresiv. Planurile tisulare sunt ignorate; cu timpul, se vor forma traiecte sinuoase, care se pot închide și redeschide spontan și care se extind spre tegumente, organele adiacente sau oase.

Asocierea actinomicozei pelvine cu utilizarea unui dispozitiv contraceptiv intrauterin (DIU) sugerează că acest corp străin contribuie la patogeneză. În plus, un număr tot mai mare de rapoarte au descris o asociere între actinomicoză și infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV). Infecțiile mucoase ulcerative (produse, de exemplu, de virusul herpes simplex sau de citomegalovirus) și anomaliile mecanismelor imune pot facilita dezvoltarea actinomicozei la indivizii imunodeprimați.

MANIFESTĂRI CLINICE **Boala oro-cervicofacială** Actinomicoza apare cel mai frecvent la nivel oral, cervical sau facial, prezentându-se de obicei ca o tumefiere a țesutului moale, un abces sau o masă lezională, adesea confundată cu un neoplasm. În general, este afectat unghiul mandibulei, dar un diagnostic de actinomicoză va fi luat în considerare în cazul oricărei mase lezionale sau infecții recurente de la nivelul capului și gâtului. De asemenea, se pot dezvolta otita, sinuzita și canaliculita. Durerea, febra și leucocitoza sunt raportate în mod variabil. O posibilă complicație o reprezintă extensia prin contiguitate către craniu, măduva cervicală sau torace.

Boala toracică De obicei, actinomicoza toracică urmează unei evoluții indolente, progresive, cu afectarea parenchimului pulmonar și/sau spațiului pleural. Durerea toracică, febra și scăderea în greutate sunt frecvente. Tusea, atunci când este prezentă, este variabil productivă. Aspectul radiografic uzual este fie de masă lezională, fie de pneumonită. Se poate dezvolta boala cavitară sau adenopatia hilară. Peste 50% din cazuri prezintă îngroșare pleurală, pleurezie sau empiem. Rareori, apar noduli pulmonari sau leziuni endobronșice. Leziunile

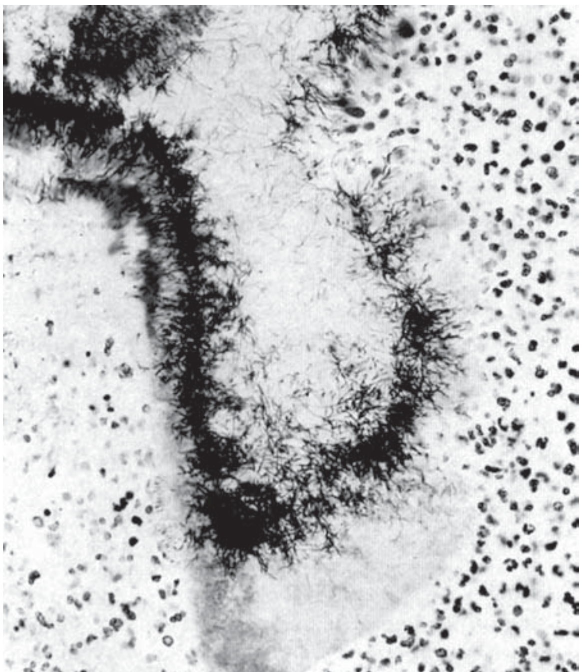


FIGURA 168-1 Granule de sulf actinomicotice, înconjurate de celule inflamatorii. Filamentele ramificate delicate ale *Actinomyces* sunt înconjurate de un înveliș eozinofilic proteinos al granulei (fenomen Slendore-Hoeppli).

pulmonare sugestive pentru actinomicoză pot traversa scizurile sau pleura; pot afecta mediastinul, oasele adiacente sau peretele toracic, sau pot fi asociate unui traiect fistulos. În absenţa acestor aspecte, actinomicoza toracică poate fi confundată, de obicei, cu un neoplasm sau cu pneumonita de cauze mai frecvente (vezi capitolul 255).

Infecţia mediastinală este rară, de obicei apare prin extensie toracică şi, rareori, este determinată de perforarea esofagului, de un traumatism sau o infecţie abdominală ori a regiunii cap-gât. Structurile din mediastin şi cordul pot fi implicate în variate combinaţii; în consecinţă, sunt posibile diverse tablouri clinice. A fost descrisă boala izolată la nivelul sânului.

Boala abdominală Actinomicoza abdominală pune mari probleme diagnostice. De obicei, trec luni sau ani de la evenimentul declanşator (de ex., apendicită, diverticulită, ulcer peptic, chirurgie intestinală sau perforare prin corp străin) până la recunoaşterea clinică a bolii. Datorită fluxului de lichid peritoneal şi/sau extensiei directe a bolii primare, de fapt pot fi afectate orice organ, regiune sau spaţiu abdominal. De obicei, boala se prezintă ca un abces sau o masă lezională care este adesea fixată la ţesutul subiacent şi confundată cu o tumoră. Pe tomografia computerizată se poate observa boala infiltrativă, cu accentuarea neregulată a contrastului. Se pot dezvolta traiecte fistuloase către peretele abdominal sau regiunea perianală. Boala recurentă sau o plagă ori fistulă care nu se vindecă (în absenţa bolii intestinale inflamatorii) sugerează actinomicoza.

Infecţia hepatică se prezintă de obicei sub formă de abcese unice sau multiple sau mase lezionale. Boala izolată se dezvoltă, probabil, prin diseminare hematogenă de la nivelul focarelor criptice. Tehnicile imagistice şi percutane disponibile în prezent au dus la îmbunătăţirea diagnosticului şi tratamentului.

Pot fi infectate toate nivelurile tractului urogenital. De obicei, boala renală se prezintă sub formă de pielonefrită şi/sau abcese renale şi perinefritice. Afectarea vezicii urinare, de obicei prin extensia bolii pelvine, poate determina obstrucţie ureterală sau fistulizare în intestin, uter sau la nivel tegumentar.

Boala pelvină În cadrul actinomicozei, afectarea pelvisului se produce cel mai frecvent în asociere cu un DIU. Deşi riscul încă nu a fost cuantificat, el pare a fi mic. Boala se dezvoltă rareori, cu excepţia cazurilor în care DIU a fost lăsat pe loc timp de cel puţin 2 ani, dar ea poate apare la luni de zile după îndepărtarea dispozitivului. Simptomele sunt în mod tipic indolente, cu febră, scădere în greutate, durere abdominală şi, cel mai frecvent, hemoragii sau secreţii vaginale anormale. Stadiul cel mai precoce al bolii, deseori endometrită, evoluează de obicei către un bloc pelvin limitat sau abces tubo-ovarian. Din păcate, deoarece diagnosticul este deseori întârziat, până în momentul recunoaşterii bolii se poate dezvolta un aspect de „pelvis îngheţat", care mimează malignitatea sau endometrioza.

Corelaţia dintre boala asociată cu DIU şi izolarea microorganismelor asemănătoare cu *Actinomyces* (MAA) din culturile obţinute din probele cervicale sau endometriale de screening, sau detectarea MAA prin imunofluorescenţă rămâne o problemă încă nerezolvată. Până când vor fi disponibile mai multe date cantitative, depistarea MAA sau a microorganismelor imunofluorescent-pozitive, împreună cu prezenţa unor simptome neexplicabile, impune îndepărtarea DIU şi iniţierea unui tratament empiric cu durată de 14 zile pentru o posibilă actinomicoză pelvină în fază incipientă. Dacă aceste microorganisme sunt detectate în absenţa simptomelor, este necesară educarea pacientei şi supravegherea ei îndeaproape, dar îndepărtarea DIU nu este necesară.

Boala sistemului nervos central Actinomicoza sistemului nervos central este rară. Cel mai frecvent întâlnite sunt abcesele cerebrale unice sau multiple; de obicei, ele apar pe tomografia computerizată ca o leziune cu creştere inelară, cu un perete gros, ce poate fi neregulat sau nodular.

Infecţia musculoscheletică Infecţia actinomicotică osoasă se datorează, de obicei, infecţiei ţesutului moale adiacent, dar poate fi asociată şi cu traumatismul (de ex., fractura mandibulară) sau diseminarea hematogenă. Datorită evoluţiei lente a bolii, se observă concomitent osteogeneză şi osteoliză. Infecţia unui membru este rară şi de obicei este rezultatul unui traumatism. Tegumentul, ţesutul subcutanat, muşchiul şi osul (cu periostită sau osteomielită acută ori cronică) sunt afectate izolat sau în variate combinaţii.

Boala diseminată Diseminarea hematogenă a bolii, indiferent de nivelul de plecare, determină rareori afectare multiorganică. Plămânii şi ficatul sunt cel mai frecvent afectaţi, aspectul fiind de noduli multipli care mimează boala malignă diseminată. Tabloul clinic poate fi surprinzător de indolent, lipsit de durere, dată fiind extensia bolii.

DIAGNOSTIC Granulele de sulf din actinomicoză constau din microorganisme agregate; de obicei sunt galbene; pot fi ovale, rotunde sau în formă de U şi, dacă sunt căutate, pot fi identificate macroscopic şi/sau microscopic în secreţiile drenate prin traiectele fistuloase sau în alte materiale purulente. Detectarea lor face posibil diagnosticul de actinomicoză. Botriomicoza, micetomul şi granulele radiale pseudoactinomicotice trebuie excluse. Izolarea unui agent al actinomicozei din granule sau dintr-un focar steril confirmă diagnosticul. Identificarea microbiologică este posibilă numai într-o mică parte din cazuri, adesea fiind împiedicată de tratamentul antimicrobian anterior. De aceea, pentru un randament optim, este obligatorie evitarea administrării chiar şi a unei singure doze de antibiotic. Laboratorul de microbiologie va fi alertat, astfel încât culturile să fie prelucrate adecvat. Izolarea primară necesită de obicei 5-7 zile, dar poate dura şi 2-4 săptămâni. Testele de imunofluorescenţă pentru *A. israelii*, *A. naeslundii* şi *P. propionicum* (disponibile la Centrele pentru Prevenirea şi Controlul Bolilor din Atlanta) au devenit o metodă alternativă utilă de diagnostic. Deoarece aceste microorganisme sunt componente ale florei normale orale şi a tractului genital, identificarea lor în spută, spălătură bronşică şi secreţii cervicovaginale în absenţa granulelor de sulf are o semnificaţie mică. *Actinomyces* pot fi detectate în urină prin intermediul culturilor şi coloraţiilor adecvate.

Rx TRATAMENT

Actinomicoza trebuie tratată cu doze mari de agenţi antimicrobieni, timp mai îndelungat. Deşi tratamentul trebuie individualizat, administrarea intravenoasă a 18-24 milioane de unităţi de penicilină timp de 2-6 săptămâni, este o schemă rezonabilă pentru infecţiile severe. Boala mai puţin extinsă, în special cea care afectează regiunea oro-cervicofacială, poate necesita un tratament mai puţin intens. Dacă tratamentul este extins dincolo de punctul de rezoluţie al bolii cunoscute, riscul de recădere, unul din aspectele clinice caracteristice ale acestei infecţii, va fi redus la minim. Pentru tratamentul pacienţilor alergici la penicilină, tetraciclina a fost cel mai mult utilizată; eritromicina, minociclina şi clindamicina sunt alte alternative convenabile. În funcţie de natura alergiei la penicilină şi de gradul infecţiei, cefalosporinele de generaţia întâi pot fi o opţiune. Dintre agenţii antimicrobieni mai noi, imipenemul şi ceftrixona au fost descrise ca eficiente în rapoarte anecdotice. Metronidazolul şi aminoglicozidele nu prezintă o eficacitate certă. Deşi rolul microbilor „de companie" în actinomicoză este neclar, multe dintre aceste tulpini sunt patogene prin ele însele; de aceea, o schemă terapeutică iniţială care să acopere aceste microorganisme este justificată.

Tratamentul combinat medico-chirurgical este încă recomandat de unele autorităţi. Deoarece terapia antimicrobiană singură poate vindeca forma extinsă de boală, nu este clar cât de des este de fapt necesară intervenţia chirurgicală. În

plus, drenajul percutan a devenit o opțiune suplimentară. Dacă starea pacientului este stabilă și răspunsul la tratament poate fi monitorizat, pare justificată încercarea de a vindeca infecția doar cu tratament medicamentos. Totuși, atunci când pacientul este în stare critică sau boala este documentată într-o localizare critică (de ex., sistemul nervos central), pare prudentă o abordare combinată.

BIBLIOGRAFIE

BENNHOFF D: Actinomycosis: Diagnostic and therapeutic considerations and a review of 32 cases. Laryngoscope 94:1198, 1984

CINTRON JR et al: Abdominal actinomycosis. Dis Colon Rectum 39:105, 1996

FIORINO AS: Intrauterine contraceptive device-associated actinomycotic abscess and *Actinomyces* detection on cervical smear. Obstet Gynecol 87:142, 1996

GOODMAN HM, CENTENO BA: Case records of the Massachusetts General Hospital, Case 10-1992. N Engl J Med 326:692, 1992

RUSSO TA: Actinomycosis, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1995, p 2280

169

Dennis L. Kasper

INFECȚII CU MICROORGANISME ANAEROBE MIXTE

DEFINIȚII Bacteriile anaerobe sunt microorganisme care necesită pentru creștere presiune scăzută de oxigen, fiind incapabile să crească pe medii solide cu 10% CO_2 în aer. Bacteriile *microaerofile* pot crește în aer cu 10% CO_2 sau în condiții de aerobioză sau anaerobioză; totuși, aceste microorganisme cresc mai bine în prezența unei mici cantități de oxigen atmosferic. Bacteriile *facultative* pot crește în prezența sau absența aerului. Acest capitol descrie infecțiile cauzate de bacteriile anaerobe nesporulate. În general, bacteriile anaerobe asociate cu infecția umană sunt relativ aerotolerante. Bacteriile pot supraviețui o perioadă de 72 ore în prezența oxigenului, deși în general nu se multiplică în acest mediu. Un număr mult mai mic de bacterii anaerobe patogene, care aparțin de asemenea florei normale, mor după un contact scurt cu oxigenul, chiar la concentrații mici ale acestuia.

Bacteriile anaerobe nesporulate sunt componente ale florei normale de la nivelul suprafețelor mucoase ale oamenilor și animalelor. Rezervoarele majore ale acestor bacterii sunt cavitatea bucală, tractul gastrointestinal, tegumentele și tractul genital feminin. Anaerobii reprezintă microorganismele comensuale predominante ale florei orale, concentrația lor variind între 10^9/ml în salivă și 10^{12}/ml în leziunile gingivale. În cavitatea orală concentrația relativă a bacteriilor anaerobe față de cele aerobe variază de la 1:1 la suprafața dintelui până la 1000:1 în fisurile gingivale. Bacteriile anaerobe nu se găsesc în număr apreciabil în intestinul normal până la nivelul ileonului distal. În colon, proporția anaerobilor, și de asemenea numărul total al bacteriilor, crește semnificativ. De exemplu, în colon sunt 10^{11}-10^{12} microorganisme pe gram de fecale, cu un raport al anaerobilor față de aerobi de aproximativ 1000:1. În tractul genital feminin există aproximativ 10^9 microorganisme pe mililitru de secreții, cu un raport al anaerobilor față de aerobi de aproximativ 10:1.

Au fost identificate sute de specii de bacterii anaerobe care aparțin florei umane normale. Identificarea a peste 500 de specii diferite de anaerobi în probele de materii fecale reflectă diversitatea florei anaerobe. În ciuda spectrului complex de bacterii care aparțin florei normale, infecțiile umane sunt produse de obicei de un număr relativ mic de specii.

Infecțiile cu anaerobi apar în momentul în care se produce întreruperea relației armonioase între gazdă și bacterie. Orice

parte a corpului este susceptibilă la infecția cu aceste microorganisme indigene atunci când barierele mucoase sau tegumentele sunt compromise de o intervenție chirurgicală, traumatism, tumoră sau ischemie ori necroză, care reduc potențialele redox tisulare locale. Deoarece zonele care sunt colonizate cu anaerobi conțin multe specii de bacterii, întreruperea barierelor anatomice permite penetrarea acestora de către multe microorganisme, ducând la apariția infecțiilor mixte ce implică mai multe specii de anaerobi, combinate cu microorganisme facultative sau microaerofile. Aceste infecții mixte apar la nivelul capului și gâtului (sinuzita cronică, otita medie cronică, angina Ludwig și abcesele parodontale). Infecțiile anaerobe cele mai frecvente ale sistemului nervos central sunt abcesele cerebrale și empiemul subdural. Anaerobii sunt responsabili pentru bolile pleuropulmonare de tipul pneumoniei de aspirație, pneumoniei necrozante, abceselor pulmonare și empiemului. Anaerobii joacă un rol important în diferite infecții intraabdominale, cum sunt peritonita și abcesele hepatice (vezi capitolul 127). Aceste bacterii sunt izolate frecvent în infecțiile tractului genital feminin cum sunt salpingita, peritonita pelviană, abcesul tuboovarian, abcesele vulvovaginale, avorturile septice și endometritele (vezi capitolele 129 și 130). Bacteriile anaerobe produc de asemenea infecții ale pielii, țesuturilor moi și oaselor, precum și bacteriemie.

ETIOLOGIE Cei mai importanți coci gram-pozitivi anaerobi care produc boala sunt speciile *Peptostreptococcus*. Cele mai importante specii implicate în producerea infecțiilor sunt *P. magnus*, *P. asaccharolyticus*, *P. anaerobius* și *P. prevotti*. Clostridiile sunt bacili gram-pozitivi izolați din abcese, plăgi, infecții abdominale și bacteriemii; sunt prezentate în capitolul 148. Principalii bacili gram-negativi anaerobi sunt „familia“ *Bacteroides*, care include grupul *Bacteroides fragilis*, fusobacterii, *Prevotella* și *Porphyromonas*.

Grupul *B. fragilis* conține patogenii anaerobi cel mai frecvent izolați din infecțiile clinice. Membrii acestui grup aparțin florei intestinale normale. Grupul conține o serie de specii distincte, incluzând *B. fragillis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. distasonis*, *B. vulgatus*, *B. uniformis* și *B. ovatus*. Din acest grup, *B. fragilis* este cel mai important izolat clinic. Totuși, frecvența cu care este izolat *B. fragilis* în flora fecală normală este mică în comparație cu alte specii *Bacteroides*.

Un al doilea grup major de microorganisme similare fenotipic aparține florei indigene orale. Acestea sunt în primul rând bacterii producătoare de pigment, clasificate anterior în speciile *Bacteroides melaninogenicus*, cunoscute în prezent ca *Prevotella melaninogenica*. Terminologia acestui grup s-a modificat astfel încât sunt recunoscute o serie de specii distincte, incluzând *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas asaccharolytica* și *P. melaninogenica*. Speciile de *Porphyromonas* ce conțin pigment azaharolitic sunt o cauză rară de infecții sistemice la om.

În infecțiile tractului genital feminin, tulpinile izolate cel mai frecvent sunt *Prevotella bivia* și *Prevotella disiens*, deși *B. fragilis* nu este rar. Fusobacteriile sunt de asemenea izolate din infecțiile clinice, incluzând pneumonia necrozantă și abcesele.

Infecțiile datorate bacteriilor anaerobe sunt de cele mai multe ori infecții mixte, cu mai multe specii de microorganisme. Infecțiile pot fi produse de una sau mai multe specii de anaerobi sau o combinație de microorganisme anaerobe și bacterii aerobe care acționează sinergic.

Abordarea pacientului

În abordarea pacientului cu o prezumtivă infecție produsă de bacterii anaerobe trebuie avute în vedere o serie de aspecte. (1) Majoritatea acestor germeni sunt comensuali inofensivi și foarte puțini produc îmbolnăviri. (2) Pentru ca aceste microorganisme să determine infecția, trebuie să depășească barierele

mucoase normale. (3) Sunt necesare condiții care să favorizeze propagarea acestor infecții, în special un potențial de oxido-reducere scăzut. Aceste condiții includ zone apărute în urma unui traumatism, zone de distrugere tisulară, aport vascular compromis sau complicații ale unor infecții preexistente care produc necroză. (4) Există o gamă complexă de microorganisme infectante. De exemplu, dintr-un focar supurativ pot fi izolate 12 specii diferite de microorganisme. (5) Microorganismele anaerobe tind să se localizeze în cavitățile abceselor sau în țesuturile necrotice. Detectarea la un pacient a unui abces de la nivelul căruia microorganismele nu cresc pe medii obișnuite reprezintă un indiciu că abcesul este posibil să conțină bacterii anaerobe. Frecvent, la colorația Gram, frotiurile din acest „puroi steril" abundă în bacterii. Natura urât mirositoare a puroiului sugerează o infecție cu anaerobi. Deși o serie de microorganisme facultative, cum este *Staphylococcus aureus*, sunt capabile de asemenea să producă abcese, abcesele la nivelul organelor sau țesuturilor mai profunde trebuie să sugereze o infecție cu anaerobi. (6) Tratamentul nu trebuie îndreptat împotriva tuturor germenilor de la locul infecției. Totuși, o serie de specii necesită un tratament specific. Cel mai bun exemplu al acestui fapt este necesitatea tratamentului pentru grupul *B. fragilis*. Multe din aceste infecții sinergice pot fi vindecate cu antibiotice direcționate împotriva unora, dar nu a tuturor microorganismelor. Tratamentul antibiotic, combinat cu debridarea și drenajul, întrerupe relația de interdependență între bacterii, iar speciile care sunt rezistente la antibiotice nu supraviețuiesc fără microorganismele coinfectante. (7) Manifestările de coagulare intravasculară diseminată sunt neobișnuite la pacienții cu infecție cu anaerobi.

EPIDEMIOLOGIE Datorită dificultăților în obținerea culturilor adecvate, contaminării culturilor cu bacterii aerobe sau floră normală și absenței unor tehnici de cultură sigure și ușor de realizat, nu sunt disponibile date despre incidența și prevalența infecțiilor cu anaerobi. Totuși, aceste infecții se întâlnesc frecvent în spitale cu servicii de chirurgie, traumatologie, obstetrică și ginecologie. În unele centre, bacteriile anaerobe, în special *B. fragilis*, determină aproximativ 8-10% din hemoculturile pozitive.

PATOGENEZĂ Infecțiile cu bacterii anaerobe apar de obicei când o barieră anatomică este întreruptă și flora locală pătrunde într-o zonă anterior sterilă. Bacteriile care se izolează din zona infectată au supraviețuit modificărilor potențialului de oxido-reducere și sistemului de apărare al gazdei. Datorită necesităților de creștere specifice microorganismelor anaerobe și prezenței lor sub formă de comensuali ai suprafețelor mucoase, trebuie create condiții pentru ca aceste microorganisme să străbată barierele mucoase și să pătrundă într-un țesut cu un potențial oxido-reducător scăzut. De aceea, ischemia tisulară, traumatismul, intervenția chirurgicală, un viscer perforat, șocul și aspirația asigură medii care favorizează proliferarea anaerobilor. O serie de anaerobi foarte pretențioși nu posedă enzima superoxid-dismutază (SOD), care la alte microorganisme reduce radicalii toxici de superoxid, diminuând astfel efectele potențial letale ale superoxidului. În cazul unui viscer perforat, în cavitatea peritoneală sunt eliberate sute de specii de bacterii anaerobe, însă multe dintre aceste microorganisme sunt incapabile să supraviețuiască, deoarece țesuturile bine vascularizate asigură un aport adecvat de oxigen. Pătrunderea microorganismelor în mediu duce la selectarea microorganismelor aerotolerante.

În producerea infecției este importantă abilitatea microorganismului de a adera la țesuturile gazdei. O serie de specii orale aderă la epiteliul lezat al cavității bucale. *P. melaninogenica* se atașează de fapt la alte microorganisme. *P. gingivalis* se izolează frecvent în boala parodontală. Aceste microorganisme s-au dovedit a avea fimbrii care le facilitează atașarea. Unele tulpini neîncapsulate de *Bacteroides* par să posede pili, care ar putea fi răspunzători de abilitatea lor de a adera.

Factorul de virulență cel mai bine studiat al bacteriilor anaerobe nesporulate este capsula polizaharidică a microorganismului *B. fragilis*. Aceste polizaharide posedă proprietăți biologice distincte, cum ar fi capacitatea de a promova formarea de abcese (datorită încărcăturii de zaharuri) în cadrul unui sepsis intraabdominal experimental la rozătoare. Inducția abceselor este un fenomen dependent de celula T. Imunizarea cu antigene capsulare conferă protecție împotriva formării de abcese după infectarea cu *B. fragilis* sau cu alte microorganisme intestinale capabile să inducă formarea de abcese. Această protecție este mediată de un circuit al celulelor T, care blochează răspunsul tisular de formare a abceselor. Deși unii clinicieni privesc formarea de abcese ca un răspuns protector al gazdei în încercarea de a localiza și delimita bacteriile infectante, la pacienții cu sepsis formarea abceselor este urmată frecvent de apariția unei boli severe și cronice care necesită drenaj chirurgical, în combinație cu tratament antimicrobian extensiv.

Bacteriile anaerobe produc un număr de exoenzime care sunt capabile să le sporească virulența. Aceste enzime includ o heparinază produsă de *B. fragilis,* care poate contribui la coagularea intravasculară și poate duce la creșterea dozelor de heparină necesare la pacienții aflați în tratament cu heparină. Colagenaza, produsă de *B. gingivalis*, poate facilita distrugerea tisulară. A fost descrisă alterarea citoscheletului secretor al celulelor epiteliale intestinale de către o enterotoxină a *B. fragilis*. Atât *B. fragilis* cât și *P. melaninogenica* posedă lipopolizaharide (endotoxine) lipsite de potența biologică specifică endotoxinelor asociate bacteriilor gram-negative aerobe. Lipsa de activitate biologică a endotoxinei poate explica raritatea coagulării intravasculare diseminate și purpurei în bacteriemia cu *Bacteroides* comparativ cu bacteriemia cu bacili gram-negativi aerobi și facultativi anaerobi.

MANIFESTĂRI CLINICE **Infecții anaerobe ale cavității bucale, capului și gâtului** (vezi capitolul 30) Infecțiile cavității bucale pot fi împărțite în infecții cu punct de plecare reprezentat de placa dentară supragingivală sau subgingivală. Formarea plăcii supragingivale începe prin aderarea bacteriilor gram-pozitive la suprafața dintelui. Această formă de placă este influențată de componente ale salivei și dietei, de igiena orală și de factori locali ai gazdei. Odată stabilită placa, dobândirea bacteriilor patogene, precum și creșterea cantității de tartru sunt responsabile pentru dezvoltarea în cele din urmă a gingivitei. Modificările bacteriologice precoce la nivelul plăcii supragingivale inițiază un răspuns inflamator al gingiei, incluzând edem, tumefiere și creșterea fluidului gingival, și sunt responsabile de apariția cariilor și infecțiilor endodontice (ale pulpei). De asemenea, aceste modificări contribuie la alterări patogene ulterioare la nivelul plăcii subgingivale, care apare ca urmare a igienei precare sau inadecvate.

Placa subgingivală se asociază cu boala parodontală și cu infecția diseminată cu punct de plecare cavitatea bucală. Bacteriile care colonizează zona subgingivală sunt în primul rând anaerobe. Cei mai importanți sunt bacilii anaerobi gram-negativi pigmentați în negru, în principal *P. gingivalis* și *P. melaninogenica*. Frecvent, infecțiile cu această localizare sunt mixte și implică atât bacterii anaerobe, cât și aerobe. După stabilirea infecției locale la nivelul canalelor radiculare sau spațiului parodontal, infecția se poate extinde la nivelul mandibulei, producând osteomielită, la nivelul sinusurilor maxilare, sau în țesuturile locale din spațiile submandibular sau submentonier, în funcție de dinții care sunt afectați. Periodontita poate duce de asemenea la diseminarea infecției, care poate implica oasele sau țesuturile moi adiacente.

Gingivita Gingivita poate deveni o infecție necrozantă (gura scobită, stomatita Vincent). Debutul bolii este de obicei brusc și se asociază cu gingii dureroase, sângerânde, respirație fetidă și gust neplăcut. Mucoasa gingivală, în special papilele

interdentare, devine ulcerată și poate fi acoperită de un exsudat de culoare gri care poate fi detașat prin presiune ușoară. Acești pacienți pot dezvolta o boală sistemică, cu febră, limfadenopatie cervicală și leucocitoză. Ocazional, gingivita ulcerativă se poate extinde la nivelul mucoasei bucale, dinților și mandibulei sau maxilarului, producând distrucția largă a oaselor și țesuturilor moi. Această infecție este denumită *mucozita ulcerativă necrozantă acută* (șancru bucal, noma). Are loc distrugerea rapidă a țesuturilor, producându-se căderea dinților și desprinderea unor zone osoase mari și chiar a întregului maxilar. Deși leziunile nu sunt dureroase, se însoțesc frecvent de un miros fetid puternic. Leziunile gangrenoase se vindecă în cele din urmă, lăsând defecte desfigurante importante. Această infecție se întâlnește mai frecvent după o boală debilitantă sau la copiii cu malnutriție severă. Este cunoscută ca o complicație a leucemiei sau apărând la persoane cu deficit genetic de catalază.

Infecțiile necrozante acute ale faringelui Aceste infecții apar de obicei în asociere cu gingivita ulcerativă. Simptomele includ durere în gât foarte intensă, respirație fetidă și gust neplăcut, însoțite de febră și senzație de asfixie. Examinarea faringelui evidențiază pilierii tonsilari tumefiați, roșii, ulcerați și acoperiți de o membrană cenușie care se detașează ușor. Limfadenopatia și leucocitoza sunt frecvent întâlnite. Boala poate dura câteva zile sau poate persista mai multe săptămâni dacă nu este tratată. La început leziunile sunt unilaterale, însă se pot extinde de partea cealaltă a faringelui sau la nivelul laringelui. Aspirarea materialului infectat poate duce la formarea abceselor pulmonare. Infecția țesuturilor moi din regiunea oro-facială poate avea sau nu origine odontogenică. *Angina Ludwig*, o infecție parodontală care pornește de obicei de la al treilea molar, poate produce celulită submandibulară manifestată prin tumefiere locală marcată a țesuturilor, însoțită de durere, trismus și proiecția superioară și posterioară a limbii. Apare tumefierea submandibulară a gâtului, care poate împiedica deglutiția și produce obstrucție respiratorie. În unele cazuri, traheotomia poate salva viața.

Infecțiile fasciale Aceste infecții apar ca urmare a diseminării microorganismelor de la nivelul căilor respiratorii superioare către spațiile potențiale formate de planurile fasciale ale capului și gâtului. Infecția spațiului perimandibular implică cel mai frecvent spațiile submandibular, peritonsilar și parafaringian. Abcesele peritonsilare apar în asociere cu faringita. Infecțiile dentare complicate diseminează la nivelul spațiilor submandibulare și bucale. Ambele porți de intrare pot determina infecții ale spațiului parafaringian. Deși există puține rapoarte bine documentate asupra microbiologiei acestor sindroame, în multe cazuri au fost implicați anaerobi din flora orală. Infecțiile cu *S. aureus* sau *Streptococcus pyogenes* pot avea ca punct de plecare furuncule sau leziuni de impetigo, pe când anaerobii sunt asociați cu infecții care au ca punct de plecare membranele mucoase sau manevre dentare, ori apar spontan.

Sinuzita și otita Este posibil ca rolul bacteriilor anaerobe în producerea sinuzitei acute să fie subestimat datorită colectării inadecvate a probelor. În sinuzitele cronice, bacteriile anaerobe au fost găsite în 52% din probele recoltate în timpul frontoedmoidotomiei externe sau antrotomiei radicale. Bacteriile anaerobe sunt implicate mult mai frecvent în otita medie supurativă cronică decât în otita medie acută. La peste 50% din pacienți s-a descoperit că exsudatul otic purulent care drenează cronic conține anaerobi, mai ales specii *Bacteroides*. Spre deosebire de alte infecții ale capului și gâtului, *B. fragilis* a fost izolat de la peste 28% din pacienții cu otită medie cronică.

Complicațiile infecțiilor cu anaerobi ale capului și gâtului Extinderea prin contiguitate a acestor infecții în sens cranial poate duce la apariția osteomielitei craniului sau mandibulei sau la infecții intracraniene, cum sunt abcesele cerebrale și empiemul subdural. Diseminarea caudală poate produce mediastinită sau infecții pleuropulmonare. Infecțiile cu anaerobi ale capului și gâtului pot duce și la apariția complicațiilor hematogene. Bacteriemia, care ocazional este polimicrobiană, poate duce la endocardită sau infecții la distață. Atunci când în urma diseminării infecției se produce tromboflebită supurativă a venei jugulare interne, se poate dezvolta un sindrom distructiv cu febră prelungită, bacteriemie, emboli septici la nivel pulmonar și cerebral și multiple focare metastatice de infecție supurativă. Acest sindrom a fost descris în cadrul septicemiei cu fusobacterii în urma faringitei exsudative, însă este rar în prezent, ca urmare a descoperirii agenților antimicrobieni.

Infecțiile sistemului nervos central Abcesele cerebrale sunt asociate frecvent cu bacterii anaerobe (vezi capitolul 377). Dacă se folosesc tehnici bacteriologice optime, în 85% din abcesele cerebrale se evidențiază bacterii anaerobe. Bacteriile anaerobe cel mai frecvent întâlnite în aceste infecții sunt coci anaerobi gram-pozitivi, urmate ca frecvență de fusobacterii și speciile *Bacteroides*. Frecvent, în abcesele cerebrale sunt implicați streptococi microaerofili sau facultativ anaerobi și coliformi, în infecții cu floră mixtă.

Infecțiile pleuropulmonare Infecțiile pleuropulmonare cu anaerobi rezultă din aspirarea conținutului orofaringian, proces asociat frecvent cu starea de conștiență alterată sau absența reflexului de deglutiție. Există patru sindroame clinice asociate cu infecția pleuropulmonară cu anaerobi produsă prin aspirație: pneumonie de aspirație simplă, pneumonie necrozantă, abces pulmonar și empiem.

Pneumonita de aspirație Pneumonita de aspirație trebuie deosebită de alte două tipuri de pneumonite de aspirație, care nu sunt bacteriene. Unul din aceste sindroame de aspirație rezultă prin aspirarea materialelor solide, de obicei alimente. Aspectul tipic este de obstrucție a căilor aeriene majore, cu atelectazie consecutivă și un răspuns inflamator moderat nespecific. Terapia constă în îndepărtarea corpului străin.

Al doilea sindrom de aspirație este mai ușor de confundat cu aspirația bacteriană. Este vorba despre sindromul Mendelson, care apare ca urmare a regurgitării conținutului gastric și aspirării materialului chimic, de obicei suc gastric. Extrem de rapid apare inflamație pulmonară incluzând distrugerea epiteliului alveolar, cu transsudarea lichidului în spațiu alveolar. Tipic, acest sindrom se dezvoltă în câteva ore, deseori în urma anesteziei, când reflexul de deglutiție este deprimat. Pacientul devine tahipneic, hipoxic și febril. Numărul de leucocite crește, iar radiografia toracică poate evolua rapid de la un aspect normal la opacifiere bilaterală totală în decurs de 8-24 ore. Apare producție minimă de spută. Semnele și simptomele pulmonare pot dispărea rapid în urma tratamentului simptomatic sau pot duce la insuficiență respiratorie, cu apariția ulterioară a suprainfecției bacteriene după câteva zile. Tratamentul antibiotic nu este indicat dacă nu survine suprainfecția bacteriană. Semnele infecției bacteriene includ sputa, febră persistentă, leucocitoză și semne clinice de sepsis.

Spre deosebire de aceste sindroame, pneumonia bacteriană de aspirație se dezvoltă mai încet. Se observă la pacienții spitalizați care au reflex de deglutiție deprimat, deglutiție defectuoasă sau au sonde traheale sau nazogastrice, la pacieții vârstnici sau la cei cu alterarea tranzitorie a stării de conștiență în urma convulsiilor, accidentelor cerebrovasculare sau consumului excesiv de alcool. În mod tipic, pacienții care sunt internați cu acest sindrom prezintă de câteva zile o simptomatologie cu febră moderată, indispoziție și producție de spută. De obicei istoricul relevă o predispoziție pentru aspirație, cum ar fi abuzul de alcool sau rezidența într-un azil. În mod caracteristic sputa nu este urât mirositoare decât după câteva săptămâni. La colorația Gram se observă floră bacteriană mixtă, cu multe leucocite polimorfonucleare; culturi sigure pot fi obținute doar dacă se evită contaminarea cu flora orală normală, de exemplu prin aspirare transtraheală. În general,

această procedură nu este indicată în evaluarea acestor pacienți. Cele mai frecvent întâlnite microorganisme anaerobe în aceste infecții sunt speciile pigmentate sau nepigmentate de *Prevotella*, *Fusobacterium nucleatum*, speciile de *Peptostreptococcus* și speciile de *Bacteroides*. Radiografia toracică arată consolidare în segmentele pulmonare dependente. Acestea sunt segmentele bazale ale lobilor inferiori, dacă pacientul a aspirat când se află în ortostatism sau șezând, sau segmentul posterior al lobului superior (de obicei de partea dreaptă) sau segmentul superior al lobului inferior dacă aspirarea a apărut în decubit dorsal. Microorganismele izolate reflectă flora faringiană; cel mai frecvent sunt izolați *P. melaninogenica*, speciile *Fusobacterium* și coci anaerobi. Dacă sindromul de aspirație a survenit la un pacient spitalizat, infecția poate fi mixtă, asociind bacili enterici gram-negativi.

Pneumonita necrozantă Aceasta este o formă de pneumonită cu anaerobi, caracterizată prin numeroase abcese mici care diseminează și afectează mai multe segmente pulmonare. Procesul poate fi indolent sau fulminant. Acest sindrom este mai rar decât pneumonia de aspirație sau abcesul pulmonar și include aspecte ale ambelor tipuri de infecție.

Abcesele pulmonare anaerobe Acestea apar în urma unor infecții pulmonare anaerobe subacute. Acest sindrom clinic implică de obicei un istoric de simptome constituționale incluzând indispoziție, scădere ponderală, febră, frisoane și spută cu miros fetid, care poate apărea după câteva săptămâni (vezi capitolul 255). Pacienții care dezvoltă abcese pulmonare prezintă în mod caracteristic infecții dentare și periodontită, însă s-au descris abcese pulmonare și la pacienți edentați. Cavitățile abcesului pot fi unice sau multiple și în general apar în segmentele pulmonare dependente. Abcesele pulmonare anaerobe trebuie deosebite de tuberculoză, neoplazie sau alte cauze de abces pulmonar. Microorganismele predominante sunt anaerobii orali, deși *B. fragilis* este izolat în peste 10% din cazuri. *S. aureus* poate fi întâlnit și el.

Mulți ani, penicilina a fost considerată tratamentul de bază pentru abcesele pulmonare. Studiile clinice recente au arătat că tratamentul cu clindamicină este urmat de o evoluție clinică mai bună decât în cazul utilizării penicilinei, probabil datorită spectrului mai mare de activitate al clindamicinei împotriva anaerobilor orali. Combinația penicilină și metronidazol sau alte combinații de antibiotice care să trateze atât aerobii cât și anaerobii sunt probabil la fel de eficiente ca și clindamicina. Bronhoscopia este indicată doar pentru a exclude obstrucția căilor respiratorii, însă trebuie amânată până când agenții antimicrobieni încep să își facă efectul, evitându-se astfel diseminarea infecției. Bronhoscopia nu este utilă în facilitarea drenajului. Datorită riscului deversării conținutului abcesului în plămân, tratamentul chirurgical nu este aproape niciodată indicat.

Empiemul Empiemul este o manifestare a infecției pulmonare anaerobe cu evoluție îndelungată. Prezentarea clinică se aseamănă cu alte infecții pulmonare, incluzând prezența sputei cu miros fetid. Pacienții pot acuza durere toracică pleuretică și sensibilitate marcată a peretelui toracic.

Empiemul poate fi mascat de pneumonita supraadăugată și trebuie avut în vedere în special în cazul persistenței febrei la pacientul care primește tratament antibiotic. Examinarea clinică amănunțită și utilizarea ecografiei pentru a localiza un empiem loculat reprezintă metode importante de diagnostic. Prezența exsudatului cu miros fetid obținut prin toracenteză este tipică. Culturile din lichidul pleural infectat dau o medie de 3,5 anaerobi și 0,6 specii facultative sau aerobe. Drenajul este necesar. Defervescența, o revenire la starea de bine și rezoluția procesului pot necesita câteva luni.

Extinderea infecției de la un focar subdiafragmatic poate duce, de asemenea, la apariția unui empiem anaerob. Embolii pulmonari septici pot avea ca punct de plecare infecții intraabdominale sau ale tractului genital feminin și pot produce pneumonie anaerobă.

Infecții intraabdominale (vezi capitolul 127) *B. fragilis* enterotoxigenic se asociază cu diareea apoasă la un număr mic de copii mici și adulți. Într-un studiu de control la copii cu boală diareică nediagnosticată, *B. fragilis* enterotoxigenic a fost izolat de la 20% din copiii cu diaree, dar la mai puțin de 5% din copiii de control. Rolul acestei enterotoxine și rolul *B. fragilis* enterotoxigenic în boala diareică rămâne neclar.

Infecții pelvine Vaginul unei femei sănătoase este unul din rezervoarele majore de bacterii aerobe și anaerobe. În flora normală a tractului genital feminin, anaerobii depășesc aerobii ca număr, raportul fiind aproximativ 10:1, și includ coci gram-pozitivi anaerobi și specii de *Bacteroides*. Anaerobii sunt izolați la majoritatea pacientelor cu infecții ale tractului genital, când infecțiile nu sunt cauzate de patogeni transmiși sexual. Cei mai importanți patogeni anaerobi sunt *B. fragilis*, *P. bivia*, *P. disiens*, *P. melaninogenica*, specii clostridiene și coci anaerobi. Anaerobii se întâlnesc frecvent în abcesul tuboovarian, avortul septic, abcesul pelvian, endometrită și plăgile postoperatorii infectate, în special în urma histerectomiei. Deși frecvent aceste infecții sunt mixte, implicând atât anaerobi cât și coliformi, infecțiile anaerobe pure fără coliformi și alte specii bacteriene facultative apar mai frecvent în infecțiile pelviene decât în infecțiile intraabdominale, și se caracterizează prin scurgere de puroi cu miros fetid sau sânge din uter, sensibilitate pelviană locală sau uterină generalizată și febră continuă însoțită de frisoane. Tromboflebita supurativă a vaselor pelviene poate complica infecțiile și poate duce la episoade repetate de embolii pulmonare septice. Se presupune că bacteriile anaerobe au contribuția lor în etiologia vaginozei bacteriene. Acest sindrom este caracterizat de o scurgere urât mirositoare și o creștere a numărului de bacterii din vagin, inclusiv *Gardnerella vaginalis*, speciile *Prevotella*, speciile *Mobiluncus*, peptostreptococi și micoplasme genitale. Se crede că bacteriile anaerobe joacă un rol în etiologia bolii inflamatorii pelviene (vezi capitolul 130) și unele cercetări au demonstrat legătura dintre vaginoza bacteriană și apariția bolii inflamatorii pelviene.

Infecțiile pielii și țesuturilor moi Lezarea tegumentelor, osului sau țesuturilor moi prin traumatism, ischemie sau intervenție chirurgicală creează un mediu favorabil infecțiilor cu anaerobi. Aceste infecții apar mai frecvent în zone predispuse contaminării cu fecale sau secreții de la nivelul căilor respiratorii superioare. Exemplele includ plăgile asociate unei intervenții chirurgicale intestinale, ulcerului de decubit și mușcăturilor umane. Bacteriile anaerobe pot fi izolate în cazurile de celulită crepitantă, celulită sinergică sau gangrenă și fasciită necrozantă. Aceste microorganisme au fost izolate din abcese cutanate, abcese rectale și infecții ale glandelor sudoripare axilare (hidrosadenită supurativă). Anaerobii sunt izolați frecvent din ulcerele piciorului la pacienții diabetici.

Aceste infecții ale țesuturilor moi sau ale pielii sunt de obicei polimicrobiene. Pot fi izolate în medie 4,8 specii bacteriene cu un raport aproximativ anaerobi/aerobi de 3:2. Microorganismele cel mai frecvent izolate includ speciile *Bacteroides*, streptococi anaerobi, enterococi, specii clostridiene și specii de *Proteus*. Prezența anaerobilor în aceste tipuri de infecții se asociază frecvent cu febră, leziuni cu miros fetid sau un ulcer vizibil al piciorului.

Gangrena bacteriană anaerobă *sinergică* (a lui Meleney) este o leziune extrem de dureroasă, roșie și reliefată, urmată de indurație. Zona centrală de necroză este înconjurată de eritem. Pe măsură ce necroza și eritemul se extind, în centrul leziunii originale se formează un ulcer granular care se poate vindeca. Simptomele sunt limitate la durere. Febra nu este specifică. Aceste infecții implică de obicei o combinație de coci anaerobi și *S. aureus*; localizarea obișnuită a infecției este o plagă chirurgicală abdominală sau zona înconjurătoare a unui ulcer al extremităților. Tratamentul include îndepărtarea chirurgicală a țesutului necrotic și terapia antimicrobiană.

Fasciita necrozantă Aceasta reprezintă o boală distructivă a fasciei cu diseminare rapidă, atribuită de obicei streptococilor de grup A, însă poate fi cauzată și de bacterii anaerobe incluzând speciile *Peptostreptococcus* și *Bacteroides*. Similar, mionecroza poate fi asociată cu infecții anaerobe mixte. Gangrena Fournier este o celulită anaerobă implicând scrotul, perineul și peretele abdominal anterior, în care microorganismele anaerobe mixte diseminează de-a lungul planurilor fasciale profunde, cauzând pierderi tegumentare extensive.

Infecții osoase și articulare Deși pe plan mondial *actinomicoza* (vezi capitolul 168) este răspunzătoare pentru majoritatea infecțiilor osoase anaerobe, pot fi izolate și alte microorganisme, incluzând coci anaerobi sau microaerofili, speciile *Bacteroides*, *Fusobacterium* și *Clostridium*. Aceste infecții apar frecvent în apropierea unor infecții ale țesuturilor moi. Însămânțarea hematogenă a osului este rară. *Bacteroides* orali se întâlnesc în infecțiile maxilarului sau mandibulei, în timp ce speciile *Clostridium* au fost descrise ca patogeni anaerobi în cazurile de osteomielită a oaselor lungi, în urma unei fracturi sau unui traumatism. Fusobacteriile au fost izolate în cultură pură din cazurile de osteomielită adiacentă sinusurilor perinazale. Cocii anaerobi și microaerofili au fost descriși ca patogeni semnificativi în infecțiile craniului sau mastoidei.

În cazul artritelor septice anaerobe, germenii cel mai frecvent izolați aparțin speciei *Fusobacterium*. Majoritatea acestor pacienți prezintă infecții peritonsilare necontrolate, evoluând spre tromboflebita venoasă cervicală septică și ducând la diseminarea hematogenă, care prezintă o predilecție pentru articulații. Tratamentul antibiotic al abcesului peritonsilar a scăzut prevalența diseminărilor articulare; astfel, după introducerea antibioticelor, izolarea speciilor *Fusobacterium* de la nivelul articulațiilor este mai puțin obișnuită. Spre deosebire de osteomielita anaerobă, majoritatea cazurilor de pioartrită determinată de anaerobi nu sunt polimicrobiene și pot fi dobândite hematogen. Anaerobii sunt patogeni importanți în infecțiile care afectează articulațiile protezate; în aceste infecții microorganismele cauzale (cum sunt cocii anaerobi gram-pozitivi și *Propionibacterium acnes)* aparțin florei cutanate normale.

La pacienții cu osteomielită (vezi capitolul 132), cea mai sigură sursă pentru cultură este biopsia osoasă obținută astfel încât să nu conțină țesut cutanat sau subcutanat normal neinfectat. Dacă din biopsia osoasă se izolează floră mixtă, tratamentul trebuie să vizeze toate tulpinile izolate. Atunci când un anaerob este recunoscut ca fiind patogenul major sau singurul patogen izolat de la nivelul unei articulații, durata tratamentului trebuie să fie similară cu cea pentru artritele cauzate de bacterii aerobe. Tratamentul include îngrijirea afecțiunilor preexistente, terapie antimicrobiană adecvată, imobilizarea temporară a articulației, drenajul percutan al colecțiilor și, de obicei, îndepărtarea protezelor infectate sau a dispozitivelor de fixare internă. Drenajul și debridarea chirurgicală, cum este sechestrectomia, sunt esențiale pentru îndepărtarea țesutului necrotic care ar întreține infecțiile anaerobe.

Bacteriemia Bacteriemia tranzitorie este un fenomen întâlnit adesea la persoane sănătoase atunci când sunt lezate barierele anatomice mucoase (de ex., extracții dentare sau decorticare dentară). Aceste episoade bacteriemice, care se datorează frecvent anaerobilor, nu au consecințe patologice. Totuși, atunci când se utilizează tehnici de cultură adecvate, în hemoculturile pacienților clinic bolnavi se găsesc bacterii anaerobe. *B. fragilis* este cel mai frecvent anaerob izolat. În ultimii ani, rata izolării bacteriilor anaerobe din hemoculturi a scăzut. Studiile din perioada anilor 1970 și începutul anilor 1980 raportau că în 10-15% din hemoculturile pozitive creșteau anaerobi. Studii similare mai recente au evidențiat rate mai mici. Cauza acestei modificări nu este definită, însă se poate datora profilaxiei antibiotice înaintea chirurgiei intestinale, recunoașterii precoce a infecțiilor localizate și utilizării empirice a antibioticelor cu spectru larg pentru infecții presupuse.

Poarta de intrare în circulație poate fi dedusă frecvent odată cu afecțiunea preexistentă care probabil a favorizat diseminarea în torentul circulator, prin identificarea microorganismului și înțelegerea locului său normal de existență. De exemplu, bacteriemia anaerobă mixtă incluzând *B. fragilis* implică de obicei o patologie a colonului cu întreruperea continuității mucoasei produsă de neoplazie, diverticulită sau altă leziune inflamatorie. Manifestările inițiale sunt determinate de poarta de intrare și reflectă condițiile locale. Când apare invazia în torentul circulator, pacienții se pot simți extrem de rău, cu spasticitate și febră hectică ajungând până la 40,6°C (105°F). Tabloul clinic poate fi similar cu cel observat în sepsisul cu bacili gram-negativi aerobi. Deși au fost descrise și alte complicații ale bacteriemiei anaerobe, cum sunt tromboflebita septică și șocul septic, incidența acestor complicații în asociere cu bacteriemia anaerobă este mică. Bacteriemia anaerobă este potențial fatală și necesită un diagnostic rapid și tratament adecvat. Mortalitatea pare să crească o dată cu vârsta pacientului (raportată a fi de peste 66% la pacienții peste vârsta de 60 ani) în cazul infecțiilor sanguine polimicrobiene și cu imposibilitatea îndepărtării pe cale chirurgicală a focarului de infecție.

Endocardita (vezi capitolul 126) Endocardita cu anaerobi este rară. Totuși, streptococii anaerobi, care de multe ori sunt clasați incorect, sunt răspunzători pentru această boală mai frecvent decât se apreciază. Anaerobii gram-negativi sunt cauze neobișnuite de endocardită.

DIAGNOSTIC Datorită timpului necesar și dificultăților implicate în izolarea bacteriilor anaerobe, diagnosticul acestor infecții trebuie stabilit frecvent pe date prezumtive. Anumite situații clinice, cum sunt cele care implică existența unui țesut necrotic, avascular, cu potențial de oxido-reducere scăzut, favorizează diagnosticul de infecție cu anaerobi. Anaerobii trebuie considerați agenți etiologici potențiali atunci când infecțiile apar în vecinătatea unor suprafețe mucoase care în mod normal adăpostesc floră anaerobă, cum sunt tractul gastrointestinal, tractul genital feminin sau orofaringele. Mirosul fetid este prezent adesea, deoarece anaerobii produc anumiți acizi organici pe măsură ce proliferează în țesutul necrotic. Deși prezența acestor mirosuri este aproape patognomonică pentru infecția cu anaerobi, absența acestora nu exclude microorganismele anaerobe ca agenți etiologici potențiali. Deoarece anaerobii coexistă frecvent cu alte bacterii în infecțiile mixte sau sinergice, exsudatul colorat Gram relevă adesea numeroși coci și bacili pleiomorfi, aspect sugestiv pentru anaerobi. Uneori aceste microorganisme prezintă caractere morfologice specifice speciei.

Prezența gazului în țesuturi este foarte sugestivă – însă nu diagnostică – pentru anaerobi. Dacă în culturile efectuate din zone evident infectate nu crește nimic sau cresc doar streptococi ori o singură specie de aerobi, cum este *Escherichia coli*, iar colorația Gram relevă floră mixtă, înseamnă că microorganismele anaerobe nu au crescut datorită tehnicilor inadecvate de transport și/sau de cultură. Lipsa de răspuns la tratamentul cu antibiotice care nu sunt active pe anaerobi, de exemplu aminoglicozidele și, în unele circumstanțe, penicilina, cefalosporinele sau tetraciclinele, sugerează posibilitatea unei infecții cu anaerobi.

Pentru a diagnostica infecția cu anaerobi există trei pași esențiali: (1) recoltarea corespunzătoare a probelor, (2) transportul rapid al probelor către laboratorul de microbiologie, preferabil într-un mediu de transport anaerob, și (3) manevrarea corespunzătoare a probelor de către personalul de laborator. Recoltarea probelor se face prin alegerea atentă a zonei infectate și evitarea contaminării cu flora normală. O probă posibil contaminată cu floră normală nu este adecvată procesării în laboratorul de microbiologie. Exemple de probe inadecvate pentru cultura anaerobilor includ: (1) sputa recoltată prin

expectorație sau aspirat nazo-traheal, (2) probe obținute prin bronhoscopie, (3) recoltare directă prin canalul vaginal, (4) recoltarea de probe din urina eliminată micțional și (5) fecale. Probele care pot fi cultivate pentru anaerobi includ sângele, lichidul pleural, aspirat transtraheal, puroiul obținut prin aspirare directă din cavitatea unui abces, lichidul obținut prin culdocenteză, urina recoltată prin puncție vezicală suprapubiană, lichidul cefalorahidian și probe de puncție pulmonară.

Deoarece și o expunere de scurtă durată la oxigen ar putea distruge unele microorganisme anaerobe, ducând la imposibilitatea izolării lor în laborator, aerul trebuie evacuat din seringa folosită pentru aspirarea abcesului, iar acul trebuie astupat cu un dop steril de cauciuc. Acele contaminate trebuie manevrate cu precauție corespunzătoare. Probele pot fi injectate în containere de transport conținând un mediu redus, sau aduse imediat la laborator în seringi, pentru a fi cultivate direct pe medii anaerobe. În general, nu trebuie să se utilizeze tampoane. În cazul folosirii unui tampon, acesta trebuie plasat într-un mediu de transport semisolid redus înainte de a fi dus la laborator. Întârzierea pe parcursul transportului poate duce la imposibilitatea izolării anaerobilor, datorită expunerii la oxigen sau creșterii exagerate a microorganismelor facultativ anaerobe, care pot elimina sau camufla anaerobii prezenți. Toate probele clinice din infecțiile anaerobe suspectate trebuie colorate Gram și examinate pentru decelarea microorganismelor cu morfologie caracteristică. Nu de puține ori organismele sunt observate la colorație Gram, însă nu sunt izolate în culturi. Dacă materialele purulente se dovedesc a fi sterile sau microorganismele sunt observate la colorația Gram, însă nu cresc în culturi, trebuie să se ridice suspiciunea unei infecții cu anaerobi.

Rx TRATAMENT

Reușita tratamentului infecțiilor anaerobe presupune o combinație între antibioticele adecvate, rezecție chirurgicală, debridarea țesuturilor devitalizate și drenaj. Perforațiile trebuie închise prompt, spațiile închise drenate, compresia tisulară eliminată și instituit aportul necesar de sânge. Drenajul cavității abceselor trebuie făcut de îndată ce apar fluctuența sau semne de localizare. În timp ce în trecut pentru efectuarea unui drenaj era necesară intervenția chirurgicală, în prezent, cu ajutorul TC, RMN și ecografiei, diagnosticienii radiologi sunt capabili să efectueze drenajul percutan al abceselor cu anumite localizări.

Pacienții cu infecții datorate bacteriilor anaerobe necesită tratament antibiotic adecvat. Testarea sensibilității la antibiotice a bacteriilor anaerobe este dificilă și controversată. Datorită ratei lente de creștere a multor anaerobi, absenței unei metodologii standardizate, a unor standarde clinice de rezistență și rezultatelor în general bune obținute cu tratamentul empiric, testele de sensibilitate sunt recomandate doar pentru studierea aspectelor rezistenței în centre regionale sau spitale locale, pentru verificarea eficacității unor medicamente noi și pentru tratarea unor pacienți selectați. Alegerea tratamentului antibiotic inițial trebuie să se bazeze pe cunoașterea patogenilor posibili prezenți într-un cadru clinic specific, în combinație cu datele obținute prin examinarea frotiurilor colorate Gram, care ar trebuie să sugereze posibilitatea existenței anumitor specii de microorganisme. Deoarece multe infecții anaerobe au tendința de a fi mixte – cu coliformi și alte microorganisme facultativ anaerobe – se recomandă în general utilizarea unor medicamente active atât pe componentele aerobe, cât și pe cele anaerobe. Dacă se suspectează prezența anaerobilor, alegerea antibioticelor empirice este aproape întotdeauna ușor de făcut, deoarece aspectele sensibilității la antibiotice sunt de obicei predictibile (vezi capitolul 140 și tabelul 169-1).

Tabelul 169-1

Tratamentul antimicrobian pentru infecții ce implică cel mai frecvent întâlniți bacili anaerobi gram-negativi

Grupul 1 (rezistență sub 1%)	Grupul 2 (rezistență sub 15%)	Grupul 3 (rezistență variabilă)	Grupul 4 (rezistenți)
Metronidazol*	Clindamicină	Penicilină	Aminoglicozide
Ampicilină-sulbactam	Cefoxitin	Cefalosporine	Chinolone
Ticarcilină-acid clavulanic	Doze mari de peniciline antipseudomonas	Tetracicline	Monobactami
Piperacilină/Tazobactam		Vancomicină	
Imipenem		Eritromicină	
Meropenem			
Cloramfenicol†			

* De obicei este necesar să fie administrat în combinație pentru acoperirea bacteriilor aerobe. Pentru infecțiile cu punct de plecare subdiafragmatic, acoperirea pentru aerobi gram-negativi este esențială. Pentru infecțiile pornite de la o sursă orală, se adaugă acoperire pentru aerobi gram-pozitivi. De asemenea, metronidazolul nu este activ pe *Actinomyces* sau *Propionibacterium* și nu este sigur pentru peptostreptococi.

† Cloramfenicolul probabil nu este la fel de eficient ca alte antibiotice din grupul 1 în tratamentul infecțiilor cu anaerobi.

Bacilii anaerobi gram-negativi care sunt frecvent rezistenți la penicilină sunt enumerați în tabelul 169-2. Microorganismele aparținând grupului *B. fragilis* sunt toate rezistente la penicilină. Această rezistență semnificativă clinic obligă ca infecțiile cu punct de plecare subdiafragmatic să fie tratate cu terapie specifică împotriva *B. fragilis* (vezi tabelul 169-1). Recent, au fost descrise tulpini producătoare de β-lactamaze, care sunt izolate de obicei din infecțiile cu punct de plecare deasupra diafragmului. 50% până la 60% din tulpinile izolate clinic aparținând speciilor non-*B. fragilis* de *Bacteroides*, *Prevotella* și *Porphyromonas* și speciilor *Fusobacterium* au fost raportate ca producând β-lactamază. Implicațiile clinice ale acestei rezistențe nu au fost elucidate complet. Totuși, în tratamentul abceselor pulmonare clindamicina pare să fie superioară penicilinei. Deși majoritatea infecțiilor anaerobe orale și pneumonia cu anaerobi încă răspund la tratamentul cu penicilină, unele infecții produse de microorganisme orale nu răspund la tratamentul cu penicilină și în aceste cazuri se recomandă utilizarea unui agent care este eficient împotriva anaerobilor rezistenți la penicilină (vezi tabelul 169-1). Infecțiile amenințătoare pentru viață ce implică floara anaerobă orală, cum sunt infecțiile spațiilor de la nivelul capului și gâtului, trebuie tratate empiric ca și cum ar fi produse de anaerobi rezistenți la penicilină. Infecțiile mai puțin grave ce implică microflora orală pot fi tratate doar cu penicilină; metronidazolul poate fi adăugat (sau clindamicina poate fi înlocuită) dacă pacientul

Tabelul 169-2

Frecvența rezistenței la penicilină printre cei mai frecvent întâlniți bacili gram-negativi

Microorganism	Frecvența rezistenței la penicilină*
Bacteroides fragilis	Mare
Bacteroides thetaiotaomicron	Mare
Bacteroides ovatus	Mare
Bacteroides distasonis	Mare
Bacteroides vulgatus	Mare
Bacteroides gracilis	Mare
Bilophila wadsworthia	Mare
Fusobacterium nucleatum	Mică
Fusobacterium necrophorum	Mică
Fusobacterium mortiferum	Mică
Fusobacterium varium	Mică
Prevotella (specii)	Moderată
Porphyromonas (specii)	Mică

* Mare: >90% din tulpini; moderată: 5-90% din tulpini; mică: <5% din tulpini.

răspunde prea puțin la tratament. Dacă metronidazolul este folosit în tratamentul infecțiilor mixte, aerobe și anaerobe, este obligatorie asocierea unui alt antibiotic adecvat pentru aerobi. Metronidazolul este ineficient împotriva bacteriilor aerobe și speciilor *Actinomyces* și *Propionibacterium*. Sensibilitatea peptostreptococilor la metronidazol este impredictibilă. Tratamentul sepsisului intraabdominal trebuie să includă medicamente eficiente împotriva florei intestinale aerobe (vezi capitolul 127). Combinațiile de antibiotice utilizate în tratamentul infecțiilor mixte având ca punct de plecare cavitatea bucală trebuie să includă antibiotice active împotriva florei aerobe orale.

Infecțiile cu punct de plecare colonic este posibil să conțină *B. fragilis*. La pacienții cu infecție documentată cu *B. fragilis* tratați cu penicilină sau cefalosporine din prima generație s-au notat multe eșecuri terapeutice. În sepsisul intraabdominal, utilizarea antibioticelor active împotriva anaerobilor a redus impresionant incidența infecțiilor postoperatorii și a complicațiilor infecțioase severe. Numărul agenților antimicrobieni activi împotriva *B. fragilis* a crescut și în prezent există o serie de alternative utile (vezi tabelul 169-1). În general, la pacienții cu infecții cu *B. fragilis* tratați cu terapie antimicrobiană adecvată și drenaj se pot obține rate de vindecare de peste 80%

Recomandările antibioticelor pentru tratamentul infecțiilor cu anaerobi se bazează de obicei pe aspectele de rezistență cunoscute ale anumitor specii și pe posibilitatea de a întâlni o anumită specie în cadrul clinic considerat. Antibioticele active împotriva grupului *B. fragilis*, a speciilor non-*B. fragilis* din *Bacteroides*, *Prevotella* și *Porphyromonas* rezistente la penicilină și a speciilor *Fusobacterium* pot fi grupate în patru categorii, pe baza activității previzibile împotriva anaerobilor (vezi tabelul 169-1).

Rezistența *B. fragilis* la metronidazol este rară. Acest medicament bine tolerat realizează niveluri serice semnificative și poate fi găsit în niveluri crescute în cavitățile abceselor. Metronidazolul trebuie considerat medicamentul de primă linie în tratamentul infecțiilor cu *B. fragilis*. Dacă un pacient nu răspunde la unul din grupurile 1 sau 2 de medicamente (tabelul 169-1), trebuie luată în considerare terapia alternativă și determinarea aspectelor de rezistență în rândul tulpinilor izolate din grupul *B. fragilis*. Deși nu s-a raportat rezistența in vitro la cloramfenicol, este posibil ca acest medicament să nu fie la fel de eficient ca alte droguri din grupul 1. Din rândul medicamentelor mai noi, ampicilina-sulbactam, ticarcilina-acid clavulanic, piperacilin/tazobactam, meropenemul și imipenemul s-au dovedit a fi eficiente în tratamentul infecțiilor cu *B. fragilis*. Ciprofloxacina și alte chinolone disponibile în mod obișnuit nu trebuie folosite ca antibiotice de prima linie împotriva *B. fragilis*. Penicilina rămâne medicamentul de elecție pentru peptostreptococi.

În situații clinice, regimurile specifice se adaptează în funcție de punctul de plecare al infecției. În tratamentul sepsisului intraabdominal, pentru acoperirea unui spectru larg, trebuie inclus un medicament din grupul 1 (vezi capitolul 127). Dacă se suspectează o infecție cu bacterii gram-pozitive, trebuie adăugată o penicilină adecvată. Cloramfenicolul poate fi utilizat cu succes la pacienții cu infecții anaerobe ale sistemului nervos central în doze de 30-60 mg/kg/zi, în funcție de severitatea bolii. Penicilina G și metronidazolul pot străbate de asemenea bariera hematoencefalică și sunt bactericizi pentru majoritate microorganismelor anaerobe (vezi capitolul 377).

Aproape toate medicamentele menționate au efecte adverse toxice. Acestea sunt descrise în detaliu în capitolul 140.

Infecțiile cu anaerobi care nu răspund la tratament sau care prezintă recăderi trebuie reevaluate. Trebuie luate în considerare, pe lângă chimioterapie, și drenajul sau debridarea chirurgicală. Trebuie excluse suprainfecțiile cu bacterii rezistente gram-negative facultativ anaerobe sau aerobe. Trebuie evaluată de asemenea rezistența la medicamente; microorganismul trebuie evidențiat prin culturi repetate.

Alte măsuri suportive în tratamentul infecțiilor cu anaerobi includ o atenție deosebită acordată echilibrului hidroelectrolitic, deoarece formarea edemului local extensiv poate duce la hipoalbuminemie; suport hemodinamic pentru șocul septic; imobilizarea extremităților infectate; menținerea unei nutriții adecvate în timpul infecțiilor cronice prin hiperalimentare parenterală; calmarea durerii; și tratament anticoagulant cu heparină pentru tromboflebită. Unii experți recomandă tratamentul cu oxigen hiperbar, însă valoarea acestui tratament nu a fost dovedită.

BIBLIOGRAFIE

APPELBAUM PC et al: β-Lactamase production and susceptibilities to amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, ticarcillin, ticarcillin-clavulanate, cefoxitin, imipenem, and metronidazole of 320 non-*Bacteroides fragilis Bacteroides* isolates and 129 fusobacteria from 28 U.S. centers. Antimicrob Agents Chemother 34:1546, 1990

BARTLETT JG: Infections caused by anaerobic bacteria, in *Infectious Diseases*, SL Gorbach et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1992

BARTLETT JG, FINEGOLD SM: Anaerobic infections of the lung and pleural space. Am Rev Respir Dis 110:56, 1974

CRABB JH et al: T-cell regulation of *Bacteroides fragilis*-induced intraabdominal abscesses. Rev Infect Dis 12:S178, 1990

DORSHER CW et al: Anaerobic bacteremia: Decreasing rate over a 15-year period. Rev Infect Dis 13:633, 1991

FINEGOLD SM: Anaerobic bacteria: General concepts, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1995

FINEGOLD SM: Overview of clinically important anaerobes. Clin Infect Dis 20:S205, 1995

FINEGOLD SM, GEORGE WL: *Anaerobic Infections in Humans*. San Diego, Academic, 1989

GIBBS RS: Microbiology of the female genital tract. Am J Obstet Gynecol 156:491, 1987

HORN J et al: Role of anaerobic bacteria in perimandibular space infections. Ann Otol Rhinol Laryngol (Suppl) 154:34, 1991

LEVIN S, GOODMAN LJ: Selected overview of nongynecologic surgical intraabdominal infections: Prophylaxis and therapy. Am J Med 79:146, 1985

MATHISEN GE et al: Brain abscess and cerebritis. Rev Infect Dis 6:S101, 1984

NAKATA MN, LEWIS RP: Anaerobic bacteria in bone and joint infections. Rev Infect Dis 6:S165, 1984

NEWMAN MG: Anaerobic oral and dental infections. Rev Infect Dis 6:S107, 1984

NICHOLS RL: Surgical infections: Prevention and treatment¾1965 to 1995. Am J Surg 172:68, 1996

ONDERDONK AB et al: Animal model system for studying virulence of and host response to *Bacteroides fragilis*. Rev Infect Dis 12:S169, 1990

PANTOSTI A et al: Immunochemical characterization of two surface polysaccharides of *Bacteroides fragilis*. Infect Immun 59(5):1690, 1991

SEARS CL et al: Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*. Clin Infect Dis 20:S142, 1995

SUMMANEN PH et al: *Bilophila wadsworthia* isolates from clinical specimens. Clin Infect Dis 20:S210, 1995

SWEET RL: Role of bacterial vaginosis in pelvic inflammatory disease. Clin Infect Dis 20:S271, 1995

THORNSBERRY C: Antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria: Review and update on the role of the National Committee for Clinical Laboratory Standards. Rev Infect Dis 12:S218, 1990

TZIANABOS AO et al: Structural features of polysaccharides that induce intra-abdominal abscesses. Science 262:416, 1993

ZALEZNIK DF: Role of bacterial virulence factors in pathogenesis of anaerobic infections, in *Anaerobic Infections in Humans*, S Finegold (ed). Orlando, Academic, 1989

AFECȚIUNI DETERMINATE DE MICOBACTERII

170

Paul W. Wright, Richard J. Wallace, Jr.

AGENȚI ANTIMICOBACTERIENI

Ca urmare a apariției SIDA, a creșterii numărului de cazuri de tuberculoză – atât forme sensibile la droguri, cât și forme cu rezistență multiplă – și a numărului mare de antibiotice noi cu potențial antimicobacterian, medicul este intens solicitat să asigure un tratament optim pentru afecțiunile produse de micobacterii. Acest capitol trece în revistă agenții terapeutici utilizați pentru tratamentul tuberculozei, leprei (boala lui Hansen) și bolilor produse de micobacteriile netuberculoase patogene, incluzând *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI), *Mycobacterium kansasii*, micobacteriile cu creștere rapidă și *Mycobacterium marinum*.

Utilizarea agenților antimicobacterieni la pacienții cu afectare hepatică sau renală și la femeile gravide este rezumată în tabelul 170-1. Efectele agenților antimicobacterieni majori asupra nivelurilor, activității și toxicității altor medicamente de uz curent sunt rezumate în tabelul 170-2.

TUBERCULOZA

Medicamentele utilizate în tratamentul tuberculozei au fost clasificate în agenți de prima linie și de a doua linie. Agenții antituberculoși *esențiali din prima linie* sunt cei mai eficienți și sunt o componentă esențială a fiecărui regim terapeutic cu durată scurtă. Cele două medicamente din această categorie sunt izoniazida și rifampicina. Agenții *de asociere din prima linie* fie pot scurta durata chimioterapiei (de ex., pirazinamida), fie sunt foarte eficiente, cu toxicitate ocazională (etambutolul și streptomicina). Medicamentele antituberculoase din *linia a doua* sunt mult mai puțin eficiente clinic decât agenții din prima linie și au o incidență mult mai mare a reacțiilor adverse severe. Aceste medicamente sunt utilizate rar, și atunci numai de persoane cu experiență în utilizarea lor. Din acest grup fac parte acidul para-aminosalicilic (PAS), etionamida, cicloserina, kanamicina, amikacina, capreomicina, viomicina și tiacetazona. Medicamentele antituberculoase *mai noi*, care nu au fost încă încadrate în categoriile de mai sus, includ rifabutinul și chinolonele, în special ciprofloxacina, ofloxacina și sparfloxacina.

MEDICAMENTELE ANTITUBERCULOASE ESENȚIALE DIN PRIMA LINIE **Izoniazida** Probabil cel mai bun medicament antituberculos disponibil în prezent, izoniazida trebuie inclusă în toate regimurile de tratament antituberculos, cu excepția cazului în care microorganismul este rezistent. Este un medicament puțin costisitor, ușor de sintetizat și disponibil în toată lumea, foarte selectiv pentru micobacterii și bine tolerat, doar 5% din pacienți prezentând reacții adverse.

Mecanism de acțiune Izoniazida este hidrazida acidului izonicotinic, o moleculă mică, hidrosolubilă, care pătrunde ușor în celulă. Mecanismul de acțiune constă în inhibarea sintezei acidului micolic de la nivelul peretelui celular pe căi metabolice oxigen-dependente, cum ar fi reacția catalază-peroxidază. Izoniazida are acțiune bacteriostatică asupra bacililor dormanți și bactericidă asupra microorganismelor cu multiplicare rapidă, atât la nivel intracelular cât și extracelular. Concentrațiile minime inhibitorii (CMI) pentru tulpinile sălbatice (netratate) de *M. tuberculosis* sunt situate sub 0,1 μg/ml, în timp ce CMI pentru *M. kansasii* variază de obicei între 0,5-2 μg/ml. CMI ale acestui medicament pentru alte micobacterii sunt mult mai mari.

Farmacologie Atât preparatele de izoniazidă orale cât și cele intramusculare se absorb rapid. O doză orală de 300 mg produce în general niveluri serice maxime cuprinse între 3 și 5 μg/ml. Izoniazida difuzează bine în tot corpul și realizează concentrații terapeutice în ser, lichidul cefalorahidian (LCR) și țesuturile infectate, inclusiv în granuloamele cazeificate. Izoniazida este metabolizată în ficat prin acetilare și hidroliză, metaboliții fiind eliminați prin urină. Viteza de acetilare este determinată genetic. Pentru tratamentul tuberculozei, doza uzuală zilnică este de 5 mg/kg pentru adulți și 10-20 mg/kg pentru copii, doza maximă zilnică fiind de 300 mg pentru ambele grupuri. În tratamentul intermitent (de obicei supravegheat direct) se utilizează o doză maximă de 900 mg de două sau trei ori pe săptămână. Chiar și în cazurile cu insuficiență renală moderată sau severă, rareori este necesară scăderea dozei pentru adulți sub 200 mg/zi.

Efecte adverse (tabelul 170-3) Cele mai importante două efecte adverse ale tratamentului cu izoniazidă sunt hepatotoxicitatea și neuropatia periferică. Restul efectelor adverse sunt fie rare, fie puțin semnificative și includ erupții cutanate (2%), febră (1,2%), anemie, acnee, simptome de tip artritic, un sindrom pseudolupic, atrofie optică, convulsii și simptome psihiatrice. Hepatita asociată cu izoniazida este idiosincrazică, iar incidența ei crește cu vârsta. Apare la 0,3% din pacienții tratați, în vârstă de sub 35 ani, la 1,2% din cei sub vârsta de 49 ani, și la 2,3% din cei peste vârsta de 50 ani. Un risc crescut de hepatită asociată cu izoniazida se corelează cu consumul zilnic de alcool, administrarea concomitentă de rifampicină și acetilarea lentă a izoniazidei. Mortalitatea prin hepatită indusă de izoniazidă a fost raportată a fi între 6% și 12%, însă riscul real este în mod cert mai mic, deoarece aceste rate s-au înregistrat la pacienții cu risc crescut care au continuat să ia medicamentul, în ciuda

Tabelul 170-1

Utilizarea agenților antimicobacterieni la pacienți cu afectare renală sau hepatică și la femei gravide

		Utilizare în situațiile indicate		
	Afectare	Afectare renală: clearance-ul creatininei		
Medicamente	hepatică severă	> 30 ml/min	≤ 30 ml/min	Sarcină*
Azitromicină	Fără modificări	Fără modificări	? Scăderea dozei	Fără risc dovedit (B)
Claritromicină	Fără modificări	Fără modificări	Scăderea dozei	Riscul nu poate fi exclus (C)
Etambutol	Fără modificări	Fără modificări	Scăderea dozei	Riscul nu poate fi exclus (? C)
Izoniazidă	Se evită utilizarea sau se scade doza	Fără modificări	Scăderea dozei	Riscul nu poate fi exclus (? C)
Pirazinamidă	Se evită utilizarea sau se scade doza	Fără modificări	Scăderea dozei †	Riscul nu poate fi exclus (C)
Rifabutin	Fără modificări	Fără modificări	Fără modificări	Fără risc dovedit (B)
Rifampicină	Se evită utilizarea sau se scade doza	Fără modificări	Fără modificări	Riscul nu poate fi exclus (C)
Streptomicină	Fără modificări	Scăderea dozei	Scăderea dozei și frecvenței prizelor	Risc dovedit cu certitudine (D)

* Pe baza categoriilor A-D, X privind sarcina, stabilite de către Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA)

† Atitudine prudentă, dar nu absolut necesară.

simptomelor progresive de hepatită și în absența monitorizării nivelurilor enzimelor hepatice. În prezent, la pacienții cu risc crescut enzimele hepatice sunt monitorizate de rutină, iar administrarea medicamentului este întreruptă la debutul hepatitei. American Thoracic Society recomandă să fie determinate concentrațiile serice ale aspartat- sau alanin-aminotransferazelor (AST sau ALT) înainte de inițierea terapiei, la pacienții în vârstă de peste 35 de ani ce primesc izoniazidă în scop profilactic, cu determinări lunare ulterioare. Beneficiul unei astfel de monitorizări de rutină rămâne, totuși, controversat. În orice caz, determinarea nivelurilor de ALT sau AST este desigur obligatorie ori de câte ori pacientul observă debutul unor simptome sugestive de hepatită asociată cu izoniazida (de ex., febră, anorexie, greață, vărsături și/sau un sindrom pseudogripal ce include febră și mialgii), cu întreruperea imediată a administrării drogului până la stabilirea relației de cauzalitate între tratament și simptomatologie. De asemenea, American Thoracic Society mai recomandă, chiar în absența acestor simptome, ca întreruperea izoniazidei să fie luată serios în considerare ori de câte ori la un pacient cu risc crescut se constată creșteri ale AST sau ALT peste 150-200 UI (de trei până la cinci ori limita superioară a normalului). Când au fost utilizate aceste recomandări, decesul prin hepatită asociată cu izoniazida a apărut cu o rată de numai 14 la 100.000 persoane tratate. 12% din pacienții care au o funcție hepatică inițial normală și primesc izoniazidă pot prezenta creșteri tranzitorii ale AST. Se impune întreruperea administrării drogului dacă persistă nivelul crescut de AST, dacă nivelul AST crește mai mult de cinci ori față de valoarea normală sau dacă apar simptome de hepatită. Unele studii recente au demonstrat că mulți pacienți cu intoleranță la izoniazidă pot fi desensibilizați.

Nevrita periferică asociată cu izoniazida apare la o rată dependentă de doză de 2 până la 20% și se corelează probabil cu interferarea metabolismului piridoxinei. Această rată poate fi scăzută la 0,2%, prin administrarea profilactică de piridoxină (vitamina B_6) în doză de 10 mg până la 50 mg pe zi.

Rezistența Mutanții de *M. tuberculosis* rezistenți la izoniazidă apar spontan cu o rată de 1 la 10^5-10^6 microorganisme. Sediile moleculare ale rezistenței la izoniazidă au fost recent detaliate. Aproape toate tulpinile izoniazid-rezistente prezintă modificări ale aminoacizilor localizate la nivelul genei catalazo-peroxidazei (*katG*) sau a unui locus de două gene cunoscut ca *inhA*. Mutațiile cu sens greșit sau deleția *katG* sunt de asemenea asociate cu o activitate scăzută a catalazei și peroxidazei. La pacienți anterior netratați, nativi din Statele Unite, rezistența primară la izoniazidă apare cu o rată de 7%, dar procentajul este mult mai mare la multe populații imigrante.

Rifampicina Rifampicina, un derivat semisintetic de *Streptomyces mediterranei*, este al doilea agent antituberculos major, cu eficacitate împotriva *M. tuberculosis* comparabilă cu cea a izoniazidei. Este de asemenea activă și împotriva unui spectru larg de alte microorganisme, incluzând unele bacterii gram-pozitive și gram-negative, specii de *Legionella*, *M. kansasii*, *M. marinum* și unele tulpini de MAI.

Farmacologie Rifampicina este un antibiotic macrolid complex, liposolubil, care se absoarbe ușor atât oral, cât și intravenos. După o doză orală standard de 600 mg se ating niveluri serice de 10-20 µg/ml. Rifampicina difuzează bine în majoritatea țesuturilor organismului, inclusiv în meningele inflamat. Determină colorarea lichidelor corpului (urină, salivă, spută, lacrimi) în roșu-oranj, reprezentând astfel o metodă simplă și ieftină de verificare a complianței pacientului la tratament. Rifampicina este excretată în primul rând prin bilă și circuitul enterohepatic, iar 30-40% dintr-o doză este excretată prin rinichi. Se administrează fie de două ori pe săptămână, fie zilnic în doză de 600 mg/zi la adulți (10 mg/kg) și 10-20 mg/kg la copii.

Mecanism de acțiune Rifampicina are acțiune bactericidă, atât intracelular cât și extracelular. Inhibă sinteza ARN bacterian prin legarea specifică și inhibarea

Tabelul 170-2

Efectul agenților antimicobacterieni majori asupra nivelurilor / activității / toxicității altor medicamente de uz curent

Rifampicina	Izoniazida	Claritromicina	Rifabutinul*	Agenți cu interacțiuni medicamentoase absente/minime
Analgezice (↓)	Alcool (↑ riscul de hepatită)	Astemizol	(↓ pentru aceleași medicamente ca și în cazul rifampicinei, dar în mai mică măsură)	Amikacină
Anticonvulsivante (↓)	Carbamazepină (↑)	Carbamazepină (↑)		Azitromicină
Barbiturice (↓)	Difenilhidantoină (↑)	Digoxin (↑)		Capreomicină
β blocante (↓)	Enfluran (↑ riscul de insuficiență renală)	Rifabutin (↑)		Etambutol
Cloramfenicol (↓)	Warfarină (↑)	Ritonavir (↑)		Streptomicină
Claritromicină (↓)		Terfenadină (↑)		Pirazinamidă
Clofibrat (↓)		Zidovudină (↑)		
Ciclosporină (↓)				
Dapsonă (↓)				
Diazepam (↓)				
Digoxin (↓)				
Disopiramidă (↓)				
Glucocorticoizi (↓)				
Halotan (↓)				
Indinavir (↓)				
Ketoconazol (↓)				
Mexiletin (↓)				
Anestezice (↓)				
Contraceptive orale (↓)				
Hipoglicemiante orale (↓)				
Probenecid (↓)				
Progestagene (↓)				
Chinidină (↓)				
Ritonavir (↓)				
Saquinavir (↓)				
Teofilină (↓)				
Verapamil (↓)				
Warfarină (↓)				
Zidovudină (↓)				

* Rifabutinul este un inductor al sistemului citocromului P450, dar în mai mică măsură față de rimfapicină. Toate medicamentele al căror timp de înjumătățire este scăzut prin inducția de către rifampicină a enzimelor microzomale hepatice pot suferi același efect atunci când sunt administrate simultan cu rifabutinul; totuși, acest aspect nu a fost încă studiat.

ARN-polimerazei ADN-dependente. Tulpinile sensibile de *M. tuberculosis*, precum și cele de *M. kansasii* și *M. marinum* sunt inhibate de concentrații mai mici sau egale cu 1 μg/ml.

Efecte adverse (tabelul 170-3) Rifampicina este în general bine tolerată; cel mai frecvent efect advers sunt tulburările gastrointestinale. Pacienții cu boli hepatice cronice, în special alcoolicii și vârstnicii, par să aibă un risc crescut pentru reacția adversă cea mai gravă: hepatita. Administrarea concomitentă a rifampicinei crește riscul de hepatită asociată cu izoniazida. Alte efecte adverse ale rifampicinei includ rash (0,8%), anemie hemolitică (sub 1%), trombocitopenie și imunosupresie, de importanță clinică necunoscută. Rifampicina este un inductor puternic al enzimelor microzomale hepatice și de aceea scade timpul de înjumătățire al unui număr de medicamente, incluzând digoxinul, warfarina, prednisonul, ciclosporina, metadona, contraceptivele orale, claritromicina, zidovudina și chinidina (tabelul 170-2).

Rezistența Rezistența la rifampicină apare probabil ca urmare a unor mutații punctiforme spontane care afectează gena subunității β a ARN polimerazei (*rpoB*). Studii recente au arătat că 96% dintre tulpinile rezistente la rifampicină prezintă o mutație cu sens greșit la nivelul 91-bp al regiunii centrale a genei. Tulpinile de *Mycobacterium leprae* rezistente la rifampicină prezintă mutații similare, ce alterează un singur reziduu de serină (Ser-425) în aceeași regiune centrală a genei *rpoB*.

Rifabutinul Rifabutinul, un derivat semisintetic spiropiperidilic al rifampicinei, are multe caracteristici comune cu rifampicina, incluzând activitatea împotriva *M. tuberculosis*. Rifabutinul este activ împotriva unor tulpini de *M. tuberculosis* rezistente la rifampicină și este mai activ decât rifampicina împotriva MAI și a altor bacterii netuberculoase. Până acum, utilitatea cea mai mare a rifabutinului a fost în profilaxia infecției diseminate cu MAI și în tratamentul tuberculozei chimiorezistente. Deoarece pare a avea o activitate antituberculoasă, in vitro și la animale, mai mare decât rifampicina, sunt în evaluare avantajele sale posibile față de rifampicină. În cadrul unui studiu multinațional în care s-au administrat fie rifampicină (600 mg/zi), fie rifabutin (150 mg/zi) în combinație cu izoniazidă, plus două luni de administrare de pirazinamidă și etambutol, rifampicina și rifabutinul au fost la fel de eficiente și la fel de bine tolerate în tratamentul tuberculozei nou diagnosticate. Rifabutinul poate fi de preferat rifampicinei în tratamentul indivizilor pozitivi pentru virusul imunodeficienței umane (HIV), care se mai află în tratament și cu un inhibitor de protează.

Farmacologie Farmacologia rifabutinului este aproape complet diferită de cea a rifampicinei. Rifabutinul este absorbit rapid după administrarea unei singure doze orale de 300 mg și atinge concentrații serice maxime (0,35 μg/ml) în 2-4 ore. Acest medicament lipofil are cea mai bună distribuție în țesuturi: concentrațiile tisulare sunt de 5 până la 10 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice. La pacienții infectați cu HIV și care au meningită, concentrațiile în LCR sunt de 30-70% din concentrația plasmatică. Eliminarea lentă a medicamentului prin metabolizare hepatică și excreție renală determină un timp seric mediu de înjumătățire de 45 de ore, care este cu mult mai lung decât timpul de înjumătățire a rifampicinei (de 3-5 de ore). Claritromicina (dar nu și azitromicina) și fluconazolul par a bloca metabolizarea hepatică a rifabutinului, cu o creștere consecutivă a concentrației serice. Atunci când rifabutinul este administrat oral, odată cu alimentele, viteza sa de absorbție este încetinită, dar gradul de absorbție este nemodificat. Ajustarea dozelor nu este de obicei necesară la vârstnici și la pacienții cu o alterare a funcțiilor hepatice sau renale.

Mecanism de acțiune La *Escherichia coli* și *Bacillus subtilis*, rifabutinul inhibă ARN polimeraza ADN-dependentă în același mod ca rifampicina. Modul său de acțiune împotriva micobacteriilor se crede că este același.

Efecte adverse Majoritatea efectelor adverse ale rifabutinului sunt dependente de doză și apar mai frecvent la pacienții ce primesc doze mai mari de 300 mg/zi. Întreruperea tratamentului datorită reacțiilor adverse este raportată la 16 % dintre pacienții ce primesc rifabutin, spre deosebire de cei

Tabelul 170-3

Monitorizarea efectelor adverse ale medicamentelor antituberculoase obișnuite

Medicament	Efect advers	Atitudine
Izoniazidă	Hepatită	Monitorizarea AST/limitarea consumului de alcool/monitorizarea simptomelor de hepatită/educarea pacientului/întreruperea administrării medicamentului la primele simptome de hepatită (greață, vărsături, anorexie, sindrom pseudogripal)
	Nevrită periferică	Administrare vitamina B_6
	Nevrită optică	Administrare vitamina B_6
	Convulsii	Administrare vitamina B_6
Rifampicină	Rash	Supravegherea pacientului
	Disfuncție hepatică	Monitorizarea AST/limitarea consumului de alcool/monitorizarea simptomelor de hepatită
	Sindrom pseudogripal	Se administrează de cel puțin două ori pe săptămână/se limitează doza la 10mg/kg (adulți)
	Urini colorate în roșu-oranj	Liniștirea pacientului
	Interacțiuni medicamentoase	Se are în vedere monitorizarea nivelurilor medicamentelor, când este posibil, în special pentru contraceptive, anticoagulante, și digoxin/se evită asocierea cu inhibitori de protează
Pirazinamidă	Hepatită	Monitorizarea AST/limitarea dozei la 15-30 mg/kg/zi
	Hiperuricemie	Monitorizarea nivelului acidului uric numai în cazurile de gută sau insuficiență renală
Etambutol	Nevrită optică	Se utilizează doze mai mici (15 mg/kg pe zi) când este posibil / monitorizarea lunară a acuității vizuale (harta vizuală) și a vederii cromatice roșu-verde (Ishihara Color Book) lunar și la apariția oricărei acuze vizuale / informarea pacientului / oprirea administrării medicamentului la prima modificare a vederii.
Streptomicină, amikacină, capreomicină	Ototoxicitate, nefrotoxicitate	Limitarea dozelor și duratei tratamentului în limita posibilului / evitarea administrării zilnice a tratamentului la pacienți în vârstă de peste 50 ani / monitorizarea nivelurilor ureei sanguine și creatininei serice, eventual audiometrie înainte și la nevoie, în timpul tratamentului / chestionarea regulată a pacienților pentru tinitus, amețeli, greață, vertij și scăderea auzului / măsurarea nivelurilor serice ale medicamentului, dacă este posibil / informarea pacientului / oprirea administrării medicamentului la prima apariție a efectelor adverse

* NOTĂ: AST, aspartat-aminotransferaza.

ce primesc placebo, la care proporția este de 8 %. Cele mai frecvente simptome sunt cele gastrointestinale; alte reacții includ erupții cutanate, febra, cefaleea, astenia, dureri toracice, mialgii și insomnia. Ca și în cazul pacienților ce iau rifampicină, majoritatea pacienților ce iau rifabutin prezintă o colorație (orange până la cafeniu) a urinii și a altor lichide corporale. Reacțiile adverse mai puțin frecvente includ un sindrom pseudogripal, hepatita, diareea asociată cu *Clostridium difficile* și colorarea tegumentelor. După administrarea unei doze de 450 sau 600 mg de rifabutin în asociere cu claritromicină, s-a raportat apariția uveitei anterioare la până la 40% dintre pacienți; s-au mai raportat hiperpigmentarea tegumentelor și un sindrom polimialgii / artralgii, ambele fiind reversibile la întreruperea tratamentului. Modificările testelor de laborator includ neutropenia, leucopenia, trombocitopenia și creșterea nivelului enzimelor hepatice.

Rifabutinul induce enzimele hepatice ce conțin citocromul P450, dar în mult mai mică măsură față de rifampicină. Medicamentele al căror metabolism este intensificat de către rifabutin sunt reprezentate de către anticoagulante, chinidină, anticoncepționale orale, sulfonilureice, analgezice, dapsonă, narcotice, glucocorticoizi, claritromicină, zidovudină și glicozizi tonicardiaci.

Rezistență Rezistența la rifabutin are loc prin același mecanism ca cea la rifampicină – adică prin mutații punctiforme spontane ce implică gena *rpoB*. Totuși, dintre cele 14 alele mutante ale genei *rpoB* ce conferă rezistență la rifampicină, doar nouă determină rezistență de grad înalt la rifabutin, pe când restul de cinci produc doar mici modificări ale CMI pentru rifabutin (toate rămân la ≤ 0,5 μg/ml). CMI pentru rifabutin în cazul tulpinilor sensibile de *M. tuberculosis* este scăzut (< 0,06 μg/ml), iar medicamentul este considerat activ din punct de vedere clinic împotriva tulpinilor parțial rezistente, ce sunt inhibate de concentrații plasmatice mai mici de 0,5 μg/ml. Astfel, rifabutinul inhibă aproximativ un sfert dintre tulpinile de *M. tuberculosis* rezistente la rifampicină.

MEDICAMENTELE DE ASOCIERE DIN PRIMA LINIE **Pirazinamida** Derivat al acidului nicotinic, pirazinamida este un medicament bactericid important, utilizat în chimioterapia de scurtă durată a tuberculozei.

Farmacologie Pirazinamida se absoarbe bine după administrarea orală, atingând o concentrație plasmatică de 45 μg/ml în 2 ore și se distribuie excelent în tot corpul. Este hidrolizată la nivel hepatic în mai mulți metaboliți, dintre care acidul pirazinoic este considerat forma activă a medicamentului. Acidul pirazinoic este hidroxilat apoi la acid 5-hidroxipirazinoic, care este excretat prin filtrare glomerulară renală.

Mecanism de acțiune Pirazinamida este similară izoniazidei în privința spectrului restrâns de activitate antibacteriană, îndreptată în esență numai împotriva *M. tuberculosis*. La concentrații plasmatice de 12,5 μg/ml, medicamentul este bactericid împotriva germenilor cu metabolism lent aflați în mediul acid al fagocitelor sau în granuloamele cazeoase (deoarece este activ numai la un pH sub 6,0). Mecanismul de acțiune al pirazinamidei și mecanismul de rezistență la pirazinamidă sunt necunoscute.

Efecte adverse (tabelul 170-3) În trecut, o complicație majoră a terapiei cu pirazinamidă era hepatotoxicitatea ca urmare a dozelor mari utilizate. Totuși, la dozele recomandate în prezent, de 15-30 mg/kg cu un maxim de 2 g/zi (pot fi administrate într-o priză unică zilnică), frecvența hepatotoxicității nu este mai crescută decât cea observată prin utilizarea concomitentă a izoniazidei și rifampicinei. Hiperuricemia este un efect advers obișnuit al tratamentului cu pirazinamidă, care este probabil redus de tratamentul concomitent cu rifampicină. Guta manifestă clinic apare rar la pacienții care primesc pirazinamidă. Poliartralgiile nu sunt rar întâlnite, dar nu se datorează hiperuricemiei.

Etambutolul Derivat de etilendiamină, etambutolul este un compus hidrosolubil, activ numai pe micobacterii. Speciile

sensibile includ *M. tuberculosis*, *M. marinum*, *M. kansasii* și MAI. Dintre drogurile din prima linie, este cel mai puțin activ pe *M. tuberculosis*. Cel mai frecvent se utilizează în combinație cu rifampicina în tratamentul tuberculozei la pacienții care nu tolerează izoniazida, sau la care se suspectează sau se știe că sunt infectați cu microorganisme rezistente la izoniazidă.

Mecanism de acțiune Etambutolul este bacteriostatic asupra micobacteriilor cu creștere rapidă. Mecanismele de acțiune și rezistență ale etambutolului nu sunt elucidate.

Farmacologie După administrarea orală, drogul este absorbit din tractul gastrointestinal în proporție de 75-80% și produce niveluri serice maxime de 2-4 μg/ml la 2-4 ore de la administrarea unei doze de 15 mg/kg. Are o distribuție adecvată în tot corpul, cu excepția LCR unde realizează doar niveluri scăzute. Totuși, etambutolul poate atinge concentrații în LCR de până la 50% din concentrațiile plasmatice maxime, atunci când este administrat în doză de 25 mg/kg la un pacient cu meningele inflamat. Se excretă aproape în totalitate prin rinichi în 24 ore de la ingestie, atât ca atare cât și sub formă de metaboliți. La adult, doza uzuală de etambutol este de 25 mg/kg (poate fi administrată în priză unică zilnică) în regimurile de tratament inițiale în primele 2 luni, cu o reducere ulterioară la 15 mg/kg. În cazurile în care este necesară reînceperea tratamentului, va fi administrată o doză mai mare pe toată durata tratamentului. Pentru terapia intermitentă, doza este de 50 mg/kg de două ori pe săptămână sau de 30 mg/kg de trei ori pe săptămână. Aceste doze trebuie scăzute la pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei sub 25 ml/min), pentru a preveni acumularea drogului și toxicitatea.

Efecte adverse (tabelul 170-3) Etambutolul este în general bine tolerat, nevrita optică retrobulbară fiind cel mai important efect advers. Nevrita axială sau centrală, singura formă de nevrită optică raportată la pacienții care primesc doze zilnice mai mici de 30 mg/kg, afectează fasciculul de fibre papilomacular și este urmată de reducerea acuității vizuale, scotoame centrale și pierderea abilității de a distinge culoarea verde. Simptomele de toxicitate oculară apar în mod tipic la câteva luni de la începerea tratamentului, însă au fost descrise și forme de nevrită optică având debut rapid. Riscul de apariție a nevritei optice depinde de doza și durata tratamentului și apare la 5% din pacienții care primesc 25 mg/kg, dar la mai puțin de 1% din pacienții care primesc o doză de 15 mg/kg. Trebuie testate lunar (și ori de câte ori apare o modificare vizuală subiectivă) acuitatea vizuală și deosebirea culorilor roșu-verde. Nevrita optică însoțită de pierderea vederii este de obicei reversibilă, însă recuperarea poate dura peste 6 luni.

Alte efecte adverse la etambutol sunt rare. Hiperuricemia apare, însă de obicei este asimptomatică. Medicamentul nu se recomandă copiilor mici, la care complicațiile vizuale sunt dificil de monitorizat.

Streptomicina Streptomicina este un aminoglicozid care a fost izolat din specia *Streptomyces griseus*. Este disponibilă doar pentru administrare intramusculară și intravenoasă. În Statele Unite este medicamentul de asociere din prima linie cel mai puțin folosit datorită toxicității sale, dificultății în obținerea concentrațiilor adecvate în LCR și dezavantajului administrării parenterale. Cu toate acestea, în țările în curs de dezvoltare este utilizată frecvent, datorită costului său redus. Streptomicina este activă pe tulpinile netratate de *M. tuberculosis*, *M. kansasii* și *M. marinum* și pe unele tulpini de MAI, la niveluri serice ușor de obținut.

Farmacologie Medicamentul atinge nivelul seric maxim de 25-40 μg/ml după o doză de 1 g. Streptomicina este bactericidă pe micobacteriile extracelulare în multiplicare rapidă, însă este ineficientă în mediul acid din interiorul macrofagelor. Difuzează greu în meninge și realizează în LCR,

la pacienții cu meningită, concentrații de numai 20% din cele serice.

Pentru adulți, doza uzuală este de 0,5-1 g (10-15 mg/kg) zilnic sau de cinci ori pe săptămână; doza pediatrică este de 20-40 mg/zi, cu un maxim de 1 g/zi. Dozele trebuie scăzute și frecvența prizelor redusă (la doar două sau trei prize pe săptămână) la majoritatea pacienților peste vârsta de 50 ani și la pacienții cu insuficiență renală, deoarece streptomicina se elimină aproape exclusiv prin rinichi.

Mecanism de acțiune Streptomicina inhibă sinteza proteinelor, interferând cu funcția ribozomală.

Efecte adverse (tabelul 170-3) Efectele adverse ale tratamentului cu streptomicină apar la 10-20% din pacienți, cele mai frecvente și mai severe fiind ototoxicitatea și toxicitatea renală. Toxicitatea renală, manifestată de obicei sub formă de insuficiență renală nonoligurică, este mai puțin obișnuită în urma tratamentului cu streptomicină decât cu celelalte aminoglicozide uzuale, cum este gentamicina. Ototoxicitatea implică atât pierderea auzului, cât și disfuncție vestibulară. Aceasta din urmă este mai frecventă și include tulburări de echilibru, vertij și tinitus. Pacienții care primesc streptomicină trebuie atent urmăriți pentru aceste efecte adverse. Efectele mai puțin severe includ paresteziile periorale, eozinofilia, rash-ul și febra medicamentoasă.

Rezistența Rezistența spontană la streptomicină survine la 1 din 10^5-10^7 microorganisme. La două treimi dintre tulpinile de *M. tuberculosis* rezistente la streptomicină s-au identificat mutații la nivelul uneia dintre două ținte: o genă a ARNr-16*S* (*rrs*) și gena ce codifică proteina ribozomală S12 (*rpsL*). Se crede că ambele ținte sunt implicate în legarea streptomicinei de ribozom. Nu s-au identificat alte modificări mutaționale la restul de o treime din izolatele rezistente. Tulpinile de *M. tuberculosis* rezistente la streptomicină nu prezintă rezistență încrucișată la capreomicină sau amikacină.

MEDICAMENTELE ANTITUBERCULOASE DIN LINIA A DOUA Medicamentele antituberculoase din linia a doua sunt utilizate pentru formele de tuberculoză rezistente la tratament sau atunci când medicamentele de asociere din prima linie nu sunt disponibile. Cele mai importante medicamente din linia a doua sunt discutate mai jos, în ordinea (descrescătoare) utilității lor.

Chinolone Un număr surprinzător de mare de fluorochinolone s-au descoperit și sunt în studiu ca inhibitori micobacterieni. Modul lor de acțiune se presupune că este prevenirea sintezei ADN prin inhibarea ADN-girazei. Cele mai studiate chinolone, ciprofloxacina și ofloxacina, prezintă activitate împotriva multor micobacterii, incluzând *M. tuberculosis*, *M. marinum*, *M. kansasii* și *Mycobacterium fortuitum*. Aceste două medicamente se absorb bine oral, ating niveluri serice înalte și se distribuie bine în toate fluidele și țesuturile organismului. Nefiind aprobată pentru utilizarea în tratamentul antituberculos în Statele Unite, ofloxacina – administrată în asociere cu izoniazida și rifampicina pentru tratamentul tuberculozei pulmonare – s-a dovedit, în studiile inițiale, a fi la fel de activă și sigură ca și etambutolul. Efectele adverse sunt rare, survenind în 0,5-10% din cazuri, și constau cel mai frecvent din reacții benigne, cum ar fi intoleranța gastrointestinală, rash cutanat, amețeală și cefalee. Totuși, se raportează recent efecte adverse mai importante ce includ stări confuzionale, convulsii, nefrită interstițială, vasculită cutanată și insuficiență renală acută.

Rezistența micobacteriilor la fluorochinolone se dezvoltă rapid. Bazele sale moleculare sunt complexe; doar unele tulpini prezintă mutații cu sens greșit la nivelul subunității A a ADN-girazei (gena *gyrA*). Tuberculoza rezistentă la fluorochinolone este un motiv de îngrijorare din ce în ce mai mare: s-au raportat recent 22 astfel de cazuri provenind din orașul New York. Tratamentul antituberculos cu chinolone este rezervat pacienților cu polichimiorezistență și celor ce prezintă intoleranță la medicamentele din prima linie.

Capreomicina Capreomicina este un antibiotic polipeptidic ciclic complex, produs de *Streptomyces capreolus*. Medicamentul este similar streptomicinei în ceea ce privește doza, mecanismul de acțiune, farmacologia și toxicitatea. Se administrează doar pe cale intramusculară, în doze de 10-15 mg/kg pe zi sau de cinci ori pe săptămână (doza maximă zilnică este de 1 g), iar nivelul seric maxim este de 20-40 μg/ml. După 2-4 luni, doza trebuie redusă la 1g de două sau trei ori pe săptămână. Rezistența încrucișată apare în mod obișnuit cu amikacina și kanamicina, însă nu cu streptomicina. După streptomicină, capreomicina este medicamentul injectabil de elecție pentru tuberculoză.

Amikacina și kanamicina Aceste aminoglicozide bine cunoscute sunt bactericide pentru microorganismele extracelulare. Kanamicina se utilizează rar, datorită toxicității mari. Amikacina este activă împotriva *M. tuberculosis* și câtorva specii netuberculoase, incluzând micobacteriile cu creștere rapidă, *Mycobacterium scrofulaceum*, *M. leprae* și MAI. Doza uzuală la adult este de 10-15 mg/kg intramuscular sau intravenos, de trei până la cinci ori pe săptămână.

Acidul para-aminosalicilic PAS, o sare de calciu sau de sodiu ce inhibă creșterea *M. tuberculosis* prin afectarea sintezei de folat, este rareori indicat datorită activității sale antituberculoase scăzute și toxicității gastrointestinale importante (constând în greață, vărsături și diaree). O formă farmaceutică recent aprobată, granulele capsulate PAS enterice (4 g la 8 ore), poate fi tolerată mai bine și determină concentrații sanguine terapeutice mai mari. PAS se absoarbe bine în urma administrării orale, însă în LCR realizează concentrații reduse. Medicamentul are un timp de înjumătățire scurt, de 1h, și 80% din doză este excretată prin urină.

Tiacetazona Cunoscută și sub denumirea de amitiozonă, tiacetazona nu este disponibilă în Statele Unite, însă în țările în curs de dezvoltare este larg folosită în tratamentul tuberculozei, în combinație cu izoniazida într-o singură tabletă, deoarece este puțin costisitoare și ușor de obținut. Se administrează de obicei în doză de 150 mg/zi. Tiacetazona este înrudită structural cu izoniazida, însă este bacteriostatică și mult mai toxică. Organizația Mondială a Sănătății pledează împotriva administrării tiacetazonei la pacienții infectați cu HIV, datorită unei frecvențe inacceptabil de ridicate a reacțiilor adverse severe (gastrointestinale) și fatale (cutanate).

Viomicina Viomicina, un antibiotic bazic polipeptidic complex, are proprietăți similare cu capreomicina, amikacina și kanamicina și trebuie administrată intramuscular. Nouăzeci la sută dintre tulpinile polichimiorezistente de *M. tuberculosis* sunt inhibate de concentrații ale viomicinei de 1-10 μg/ml. Efectele toxice sunt mai frecvente și mai severe decât în cazul altor antibiotice polipeptidice. Acest medicament nu este disponibil în Statele Unite.

Etionamida Un alt derivat al acidului izonicotinic (cum sunt și izoniazida și pirazinamida), etionamida exercită activitate bactericidă împotriva multiplicării *M. tuberculosis* și a unor micobacterii netuberculoase. Este cel mai folositor în tratamentul tuberculozei cu rezistență multiplă la medicamente. Totuși, utilizarea etionamidei este sever limitată datorită toxicității sale și efectelor adverse, care includ intoleranță gastrointestinală intensă (anorexie, vărsături și disgeusie), reacții neurologice severe, hepatită reversibilă (5%), reacții de hipersensibilitate și hipotiroidism. Etionamida se absoarbe bine oral și se distribuie larg în tot organismul, inclusiv în LCR.

Cicloserina Cicloserina, D-4-amino-3-izoxazolidinona, este produsă de *Streptomyces orchidaceus* și este activă împotriva unui spectru larg de bacterii, precum și împotriva *M. tuberculosis*. Absorbția orală este foarte bună, cicloserina distribuindu-se în toate lichidele organismului, inclusiv LCR. Efectele adverse severe limitează utilizarea acestui drog și includ psihoza (în unele cazuri mergând până la suicid), convulsii, neuropatie periferică, cefalee, somnolență și reacții alergice. Cicloserina

nu trebuie administrată la pacienții cu epilepsie, consum excesiv de alcool, insuficiență renală severă sau istoric de depresie sau psihoză.

Medicamente diverse Un număr de alte medicamente sunt evaluate pentru activitatea lor antituberculoasă. Acest grup include amoxicilina/acid clavulanic, clofazimina, claritromicina și noi rifamicine ca rifapentina și KRM-1684 (o benzoxazinorifamicină recent sintetizată).

LEPRA (BOALA HANSEN)

Tratamentul leprei rămâne dificil în special în țările în curs de dezvoltare, datorită necesității unei terapii îndelungate, costului ridicat și disponibilității scăzute a medicamentelor, efectelor adverse frecvente, dobândirii rezistenței la medicamente, dificultății de determinare a unei finalități a bolii sau a unei vindecări și dificultății obținerii unor teste de sensibilitate, dată fiind imposibilitatea creșterii microorganismului in vitro. Deși mai multe medicamente prezintă activitate împotriva *M. leprae*, eficacitatea în tratamentul leprei a fost stabilită doar pentru dapsonă, rifampicină, clofazimină și etionamidă.

Dapsona Dapsona (4,4'- diaminodifenilsulfona) inhibă sinteza acidului folic bacterian. Este considerat drogul de primă alegere în majoritatea cazurilor de boală Hansen datorită disponibilității, prețului scăzut, toxicității reduse și sensibilității tulpinilor netratate de *M. leprae* la concentrații foarte mici ale medicamentului.

Farmacologie Dapsona se absoarbe bine oral și se distribuie bine în tot corpul. Pentru adulți, doza uzuală zilnică este de 100 mg, iar pentru copii este de 0,9-1,4 mg/kg. Concentrațiile plasmatice maxime apar în 1-3 ore, iar timpul mediu de înjumătățire al eliminării este de 22 ore. Dapsona este inactivată în ficat prin acetilare, cu variații genetice similare cu cele ale acetilării izoniazidei. Drogul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 70%. Dozele uzuale zilnice produc concentrații serice de 10-15 μg/ml, care depășesc cu mult CMI de 0,01-0,001 μg/ml pentru *M. leprae*.

Efecte adverse Reacțiile adverse frecvente la dapsonă sunt hemoliza și methemoglobinemia. Pacienții trebuie investigați pentru deficitul de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază, pentru a preveni hemoliza indusă de medicament. Totuși, cu o supraveghere clinică și de laborator adecvată, majoritatea pacienților tolerează bine tratamentul cu dapsonă. Alte efecte adverse includ intoleranța gastrointestinală, cefalee, prurit, neuropatii periferice, sindrom nefrotic, febră și rash. În lepra lepromatoasă și în lepra lepromatoasă de graniță (border-line), poate apărea eritem nodos lepros (ENL). Această reacție poate fi dificil de deosebit de alte reacții ale leprei, ce includ reacțiile medicamentoase și sindromul asemănător mononucleozei infecțioase indus de dapsonă.

Rifampicina Utilizarea rifampicinei, al doilea medicament important în tratamentul leprei, este limitată de costul său ridicat. Acest medicament este intens bactericid împotriva *M. leprae* și reduce rapid numărul de bacili tisulari viabili. Pentru a preveni dezvoltarea rezistenței trebuie combinat cu alte medicamente antileproase. Din motive financiare, medicamentul se administrează în doze de 600 mg o dată pe lună (supravegheat) în afara Statelor Unite, însă se administrează zilnic în Statele Unite.

Clofazimina Un colorant iminochinon-fenazinic, clofazimina este slab bactericid împotriva *M. leprae*. Este util în tratamentul leprei rezistente la dapsonă și poate ameliora gravitatea ENL. Modul de acțiune al clofaziminei nu este bine înțeles, însă este posibil să inhibe legarea ADN-ului. Medicamentul se absoarbe bine oral și se distribuie în țesuturile adipoase și sistemul reticuloendotelial. Timpul de înjumătățire seric este de aproximativ 60-70 zile, numai mici cantități fiind eliminate zilnic prin urină sau bilă. Activitatea bactericidă este foarte lentă și poate fi observată după aproximativ 50 zile de la administrare. Dozele uzuale pentru adulți sunt de 50-100 mg/zi, 100 mg de trei ori pe săptămână, sau 300 mg/zi pentru tratamentul ENL. Efectele adverse includ modificări de pigmentare a pielii și, mai rar, intoleranță gastrointestinală. Recent s-a raportat că la originea unui caz de cardiotoxicitate prin inducerea unei aritmii ventriculare s-a aflat clofazimina. Chiar dacă boala rezistentă la clofazimină a fost raportată doar arareori când acest medicament a fost utilizat singur, clofazimina va trebui asociată cu alte antibiotice eficiente. Clofazimina prezintă de asemenea activitate in vitro împotriva unor specii micobacteriene netuberculoase, incluzând MAI, *M. kansasii*, *Mycobacterium simiae* și *Mycobacterium abscessus*.

Etionamida În timp ce etionamida (250 mg/zi) nu a fost aprobată de către Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA) pentru tratamentul leprei, ea este uneori utilizată în Statele Unite în combinații cu rifampicina (600 mg/zi) pentru a trata lepra rezistentă la dapsonă, la pacienții care nu pot accepta efectul de depigmentare cutanată al clofaziminei. Deoarece rezistența la etionamidă se dezvoltă repede atunci când medicamentul este utilizat singur, va trebui utilizat în asociere cu alte medicamente eficiente. Pacienții trebuie supravegheați îndeaproape pentru hepatotoxicitate atunci când li se administrează etionamidă (mai ales în combinație cu rifampicină), iar tratamentul trebuie întrerupt dacă nivelul ALT depășește de 2,5 ori valoarea normală.

Protionamida, un medicament înrudit cu etionamida care nu este disponibil în Statele Unite, are proprietăți farmacologice similare cu ale etionamidei și este utilizat pe scară largă în toată lumea.

Alți agenți Un număr de alți agenți au demonstrat activitate semnificativă împotriva *M. leprae*, însă lipsește experiența clinică în utilizarea acestor medicamente. Talidomida poate fi utilă în suprimarea ENL, însă acționează ca un tranchilizant și este și extrem de teratogenă; este disponibilă în Statele Unite ca medicament investigațional (Centrul Gillis W. Long pentru boala Hansen, Carville, LA). Antibioticele macrolide noi (în special claritromicina), minociclina (o tetraciclină cu acțiune lungă) și un număr de fluorochinolone (incluzând ofloxacina, sparfloxacina și pefloxacina) s-au dovedit a avea efect bactericid promițător împotriva *M. leprae*, în studii efectuate la șoareci și în trialuri clinice vechi. Toate aceste medicamente noi utilizate în tratamentul leprei au o toxicitate redusă, moduri de acțiune diferite de cele ale agenților cunoscuți și o activitate bactericidă puternică împotriva *M. leprae*. Totuși, nivelul activității bactericide este mai mic decât cel al rifampicinei.

MICOBACTERIILE NETUBERCULOASE

Micobacteriile netuberculoase, deși au o patogenitate mai redusă decât *M. tuberculosis*, produc infecții pulmonare, cutanate, osoase și articulare, ale ganglionilor limfatici și țesuturilor moi și boală diseminată la gazdele imunodeprimate, incluzând pacienții cu SIDA. Cele mai frecvente două cauze ale infecțiilor pulmonare cu micobacterii netuberculoase sunt MAI și *M. kansasii*. Până la 40% din pacienții cu SIDA dezvoltă boală diseminată cu MAI.

Claritromicina Claritromicina (6-*O*-metileritromicina) este un macrolid nou, cu mecanism de acțiune similar eritromicinei. Totuși, spre deosebire de eritromicină, se absoarbe bine, indiferent de raportul cu mesele, și la doze mici produce doar o intoleranță gastrointestinală ușoară. Se distribuie bine în toate țesuturile și lichidele organismului și are o concentrație mare în interiorul macrofagelor. Medicamentul este metabolizat în ficat, aproximativ 30% din doza administrată fiind eliminată prin urină. Dozele trebuie reduse în cazul în care clearance-ul creatininei este 30 ml/min sau mai mic. Asemănător eritromicinei, medicamentul se leagă de proteinele plasmatice (65-70%) și poate crește nivelul unor medicamente, cum sunt teofilina

și carbamazepina. După cum s-a precizat mai sus, concentrațiile serice ale claritromicinei sunt reduse de către administrarea concomitentă de rifampicină, și în mai mică măsură de către rifabutin. Tratamentul cu claritromicină crește concetrațiile serice ale rifabutinului și ale unor antihistaminice (de ex., terfenadina), accentuându-le astfel toxicitatea. Claritromicina și (probabil) azitromicina sunt cei mai activi agenți utilizați în tratamentul infecțiilor cu MAI; unul dintre aceste două medicamente este considerat o componentă esențială a oricărui regim terapeutic utilizat în acest scop. Totuși, deoarece microorganismul poate dobândi rezistență la acest medicament prin apariția de mutații, claritromicina trebuie administrată în combinație cu alți agenți antimicrobieni, ca etambutolul și rifampicina sau rifabutinul. Medicamentul este, de asemenea, foarte activ împotriva majorității micobacteriilor netuberculoase, incluzând *M. marinum*, *M. kansasii*, *M. haemophilum*, *M. genavense*, *M. xenopi*, *M. abcessus*, *M. chelonae* și a majorității tulpinilor de *M. fortuitum*. Dozele standard ale medicamentelor antimicobacteriene au fost de 500 mg de două ori pe zi, iar în infecția diseminată cu MAI la pacienții cu SIDA, doze de 1000 mg administrate de două ori pe zi au fost asociate cu o mortalitate crescută. Cele mai frecvente efecte adverse observate la doze mari sunt greața, vărsăturile, gustul amar și (ocazional) alterarea testelor funcționale hepatice. Majoritatea efectelor secundare pot fi reduse prin scăderea dozelor, de obicei cu 50%. Drogul este teratogen pentru animalele de laborator și este clasat în categoria C pentru utilizarea în sarcină (tabelul 170-1). Rezistența mutațională apare la unul din 10^8-10^9 microorganisme și se dezvoltă rapid în cazul monoterapiei, mai ales în boala diseminată determinată de MAI. Rezistența se datorează mutațiilor punctiforme ce implică A2058 și A2059 de la nivelul situsului de legare ribozomal al 23*S*.

Azitromicina Azitromicina este un macrolid ce aparține familiei azalidelor. Ea atinge concentrații serice mult mai reduse decât claritromicina (de obicei mai puțin de 0,5 μg/ml), dar realizează concentrații înalte tisulare și în interiorul macrofagelor și are un timp de înjumătățire mai lung, care sugerează posibilitatea efectuării terapiei intermitente. Azitromicina pare a fi la fel de activă împotriva MAI ca și claritromicina. Ea este implicată în puține interacțiuni medicamentoase, deoarece nu afectează sistemul citocromului P450. În insuficiența renală nu este necesară modificarea dozelor. Doza uzuală este de 250-500 mg/zi. Cele mai frecvente efecte secundare sunt simptomele gastrointestinale și pierderea reversibilă a auzului. Rezistența la azitromicină se dezvoltă prin același mecanism cu cea la claritromicină, între cele două macrolide existând rezistență încrucișată.

TRATAMENTUL INFECȚIILOR PRODUSE DE MICOBACTERIILE NETUBERCULOASE MAI Drogurile antituberculoase din prima linie sunt mult mai puțin active împotriva MAI decât împotriva *M. tuberculosis*. Tratamentul infecțiilor cu MAI este controversat datorită lipsei studiilor clinice controlate. American Thoracic Society recomanda în 1990 următorul regim de tratament conținând patru medicamente, pentru infecția pulmonară cu MAI la pacienții HIV negativi: pentru 18 până la 24 luni de izoniazidă (300 mg), rifampicină (600 mg) și etambutol (25 mg/kg și apoi 15 mg/kg începând din luna a treia), cu streptomicină administrată intermitent. Totuși, două evenimente ulterioare – demonstrarea acțiunii spectaculoase a claritromicinei atât asupra infecției pulmonare cât și asupra infecției diseminate cu MAI și introducerea rifabutinului – au modificat abordarea terapeutică a infecției cu MAI. Claritromicina (500 mg de două ori pe zi) înlocuiește în prezent izoniazida, iar rifabutinul (300 mg/zi) este utilizat frecvent în locul rifampicinei. Tratamentul bolii pulmonare este continuat în general până când culturile s-au menținut negative timp de 12 luni.

Pentru infecția diseminată la pacienții cu SIDA, unul din macrolidele noi (claritromicina sau azitromicina) plus etambutol (15 mg/kg) sunt considerate componente esențiale ale oricărui regim terapeutic, rifabutinul (300 mg) fiind al treilea medicament utilizat frecvent la pacienții care nu iau un inhibitor de protează pentru tratarea infecției cu HIV. Medicamentele de alternativă includ ciprofloxacina, streptomicina și amikacina. Clofazimina pare a crește mortalitatea și trebuie evitată. Pentru profilaxia infecției diseminate cu MAI s-a demonstrat că rifabutinul (300 mg/zi), claritromicina (500 mg de două ori pe zi) și azitromicina (1200 mg o dată pe săptămână) sunt toate eficiente, în studii clinice controlate sau comparative.

Mycobacterium kansasii *M. kansasii* este de obicei sensibil la majoritatea medicamentelor antituberculoase, cu excepția pirazinamidei. Recomandările curente pentru tratamentul infecției pulmonare cu *M. kansasii* sunt administrarea zilnică de izoniazidă (300 mg), rifampicină (600 mg) și etambutol (15 mg/kg) timp de 18 până la 24 luni. Avantajele potențiale ale rifabutinului, care este un medicament foarte activ, și ale noilor macrolide nu au fost încă studiate.

Micobacteriile cu creștere rapidă *M. fortuitum*, *M. abscessus* și *M. chelonae* sunt răspunzătoare pentru mai mult de 80% din bolile clinice datorate micobacteriilor cu creștere rapidă. Aceste microorganisme sunt rezistente la alți agenți antituberculoși, în afară de amikacină, însă au o sensibilitate variabilă la o serie de alte antibiotice. Claritromicina a modificat în mod dramatic abordarea terapeutică a infecției cu aceste microorganisme, deoarece inhibă toate micobacteriile cu creștere rapidă – cu excepția a 20% dintre tulpinile de *M. fortuitum* și a majorității tulpinilor de *Mycobacterium smegmatis* – la concentrații mai mici sau egale cu 4 μg/ml. Alte medicamente cu o acțiune bună includ amikacina (ce inhibă 80-100% dintre tulpini), cefoxitinul (80% din tulpinile de *M. abcessus* și *M. fortuitum*), doxiciclina (50% din tulpinile de *M. fortuitum*), imipenemul (100% din tulpinile de *M. fortuitum*, 70% din tulpinile de *M. chelonae* și 70% din tulpinile de *M. abcessus*), fluorochinolonele – ofloxacina și ciprofloxacina (100% din tulpinile de *M. fortuitum*) și sulfamidele (90% din tulpinile de *M. fortuitum*).

Mycobacterium marinum *M. marinum*, un fotocromogen, este în mod tipic sensibil la minociclină, rifampicină, etambutol, claritromicină și trimetoprim-sulfametoxazol și este rezistent la izoniazidă.

Mycobacterium haemophilum Infecția determinată de *M. haemophilum* survine cel mai frecvent ca o boală diseminată la pacienți imunodeprimați, cu sau fără SIDA. Acest microorganism poate produce infecții osteoarticulare și cutanate. Tulpinile izolate manifestă în mod tipic o rezistență in vitro la majoritatea medicamentelor, dar pot fi sensibile la rifampicină, rifabutin, chinolone și claritromicină.

Mycobacterium xenopi În Statele Unite, *M. xenopi* produce cel mai frecvent infecții nosocomiale, aceste infecții survenind cel mai adesea în sistemele de încălzire a apei din mediul spitalicesc. Într-un studiu efectuat în Brooklyn, New York, *M. xenopi* a fost a doua specie ca frecvență dintre speciile de micobacterii netuberculoase patogene. Dintre cei 86 pacienți spitalizați de la care a fost izolat, 41% erau HIV-pozitiv. Tratamentul medicamentos al infecției cu *M. xenopi* este dificil deoarece testele de sensibilitate in vitro nu oferă o predicție fidelă a rezultatelor clinice. *M. xenopi* este frecvent rezistent la agenții antituberculoși din prima linie, dar este sensibil la noile macrolide, chinolone, streptomicină și etionamidă.

Mycobacterium genavense *M. genavense* este un microorganism recent descoperit ce crește doar în medii lichide, cum ar fi Bactec 12B sau 13A. Acest microorganism produce infecții aproape exclusiv la pacienții cu SIDA, provocând infecție diseminată și fiind izolat din sânge, măduva osoasă, ficat, ganglioni limfatici, splină și culturi intestinale. Profilul de sensibilitate in vitro al *M. genavense* nu a fost încă bine stabilit. Unele tulpini sunt sensibile la amikacină, claritromicină, ofloxacină, rifampicină și rifabutin.

BIBLIOGRAFIE

AD HOC COMMITTEE OF THE SCIENTIFIC ASSEMBLY ON MICROBIOLOGY, TUBERCULOSIS, AND PULMONARY INFECTIONS: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 149:1359, 1994

Antimycobacterial drugs, in *Drug Evaluations Annual 1995*. Chicago, American Medical Association, pp 1685-1725

BOBROWITZ D: Ethambutol in tuberculous meningitis. Chest 61:629, 1972

BROGDEN RN, FITTON A: Rifabutin: A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs 47:983, 1994

Clinical update: Impact of HIV protease inhibitors on the treatment of HIV-infected tuberculosis patients with rifampin. Morb Mort Week Rep 45:921, 1996

GELBER RH: Chemotherapy of lepromatous leprosy: Recent developments and prospects for the future. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 13:942, 1994

GOBLE M et al: Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. N Engl J Med 328:527, 1993

GONZALES-MONTANER LJ: Rifabutin for the treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: A multinational, randomized, comparative study versus rifampicin. Tubercle Lung Dis 75:341, 1994

GRANGE JM et al: Clinically significant drug interactions with antituberculosis agents. Drug Saf 11:242, 1994

HAVLIR DV et al: Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. N Engl J Med 335:392, 1996

KOPANOFF DE et al: Isoniazid-related hepatitis. Am Rev Respir Dis 117:991, 1978

LEIBOLD JE: The ocular toxicity of ethambutol and its relation to dose. Ann NY Acad Sci 135:904, 1966

MUSSER JM: Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: Molecular genetic insights. Clin Microbiol Rev 8:496, 1995

NIGHTINGALE SD et al: Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. N Engl J Med 329:828, 1993

PIERCE M et al: A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 335:384, 1996

REYNOLDS JEF (ed): *Martindale, the Extra Pharmacopoeia,* 30th ed. London, The Pharmaceutical Press, 1993

SHAFRAN SD et al: A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: Rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. N Engl J Med 335:377, 1996

STARKE JR et al: Medical progress: Resurgence of tuberculosis in children. J Pediatr 120:839, 1992

UNDERLIED CB: Antimycobacterial agents: In vitro susceptibility testing, spectrums of activity, mechanism of action and resistance, and assays for activity in biological fluid, in *Antibiotics in Laboratory Medicine,* 3d ed, V Lorian (ed). Baltimore, Williams & Wilkins, 1991, pp 134-197

WOLINSKY E: Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. Am Rev Respir Dis 119:107, 1979

171

Mario C. Raviglione, Richard J. O'Brien

TUBERCULOZA

DEFINIȚIE Tuberculoza este cauzată de bacterii aparținând complexului *Mycobacterium tuberculosis*. Boala afectează de obicei plămânii, deși în până la o treime din cazuri sunt implicate alte organe. Dacă este tratată adecvat, tuberculoza cauzată de tulpini chimiosensibile este curabilă în toate cazurile. Dacă nu este tratată, boala poate fi fatală în decurs de 5 ani în mai mult de jumătate din cazuri. Transmiterea are loc de obicei pe cale aerogenă, prin răspândirea particulelor infectante produse de către pacienții cu tuberculoză pulmonară contagioasă.

ISTORIC Faptul că tuberculoza este una dintre cele mai vechi boli ce au afectat umanitatea, a fost demonstrat prin identificarea tuberculozei vertebrale la mumiile egiptene. Grecii denumeau această boală *phthisis* („consumare“), subliniind aspectul dramatic de emaciere generală, asociat cazurilor cronice netratate. În timpul revoluției industriale și în perioada de urbanizare corespunzătoare din secolele al șaptesprezecelea și al optsprezecelea, tuberculoza a devenit o problemă de proporții epidemice în Europa, cauzând cel puțin 20% din totalul deceselor din Anglia și Țara Galilor în 1650. Pe Coasta de Est a Statelor Unite, rata mortalității anuale prin tuberculoză la începutul secolului al nouăsprezecelea a fost de 400 la 100.000 locuitori.

Etiologia infecțioasă a tuberculozei a fost controversată până la descoperirea bacilului tuberculozei, de către Robert Koch, în 1882. Îmbunătățirea condițiilor socioeconomice și izolarea pacienților contagioși în sanatorii a avut un impact favorabil asupra epidemiologiei tuberculozei în prima jumătate a secolului al douăzecilea. Rata mortalității în Europa și Statele Unite a început să scadă cu câteva decenii înainte de introducerea medicamentelor antituberculoase, la mijlocul secolului.

AGENTUL ETIOLOGIC Micobacteriile aparțin familiei Mycobacteriaceae și ordinului Actinomycetales. Dintre speciile patogene aparținând complexului *M. tuberculosis*, agentul cel mai frecvent și important al bolii la om este chiar *M. tuberculosis*. Microorganismele strâns înrudite ce produc asemenea infecție la om sunt reprezentate de către *Mycobacterium bovis* (bacilul tuberculozei bovine, o cauză importantă a tuberculozei transmise prin lapte nepasteurizat în trecut, astăzi, cauza unei mici proporții din cazurile din țările în curs de dezvoltare) și de către *Mycobacterium africanum* (izolat la o mică parte din cazurile din Africa Centrală și de Vest). În plus, *M. tuberculosis* este înrudit cu alți agenți patogeni aparținând genului *Mycobacterium*, ce produc boli la om, cum ar fi agentul etiologic al leprei (*Mycobacterium leprae*; vezi capitolul 172) și micobacterii, altele decât cele tuberculoase sau netuberculoase (vezi capitolul 173). Unele dintre aceste ultime microorganisme devin agenți patogeni oportuniști din ce în ce mai importanți.

M. tuberculosis este o bacterie cu formă de bacil subțire, nesporulată, slab aerobă, cu dimensiuni cuprinse între 0,5 și 3 μm. Micobacteriile, inclusiv *M. tuberculosis*, nu se colorează cu ușurință și sunt frecvent neutre la colorația Gram. Totuși, odată realizată colorația, bacilii nu pot fi decolorați cu acid-alcool, o caracteristică justificând clasificarea lor ca bacili acid-alcoolo-rezistenți (BAAR). Rezistența la acțiunea acizilor se datorează în principal conținutului mare al microorganismelor în acizi micolici, acizi grași cu lanț lung și legături încrucișate între lanțuri și alte lipide ale peretelui celular. Alte microorganisme, în afară de micobacterii, ce prezintă o anumită acido-rezistență includ specii din genurile *Nocardia* și *Rhodococcus*, *Legionella micdadei* și protozoarele *Isospora* și *Cryptosporidium*. Lipidele din peretele celular al micobacteriilor (de ex., acizii micolici) sunt legate de arabinogalactanii și peptidoglicanii subiacenți. Această structură este responsabilă pentru permeabilitatea foarte scăzută a peretelui celular, și din această cauză, pentru ineficiența majorității antibioticelor asupra acestui microorganism. În plus, unele lipide ca trehalozele acilate, sau „cord factors“ pot juca un rol în virulența *M. tuberculosis*, inducând fenomene mediate de citokine. O altă moleculă din peretele celular al micobacteriilor, lipoarabinomananul, este implicată în relația microorganism-gazdă și facilitează supraviețuirea *M. tuberculosis* în interiorul macrofagelor. Cele câteva proteine caracteristice pentru *M. tuberculosis* le includ pe cele din tuberculină, un derivat proteic purificat (purified protein derivative – PPD) format dintr-un amestec de molecule fără specificitate de specie, extrase dintr-un filtrat de cultură.

EPIDEMIOLOGIE La începutul anilor 1990, erau raportate anual Organizației Mondiale a Sănătății aproximativ 3,9 milioane de cazuri noi de tuberculoză (toate formele, pulmonare și extrapulmonare), 90% dintre ele provenind din țări în curs

de dezvoltare. Totuși, datorită nivelului scăzut al detectării și raportării reduse în multe programe naționale, cazurile raportate reprezintă doar o fracțiune din totalul cazurilor. Se estimează că în 1995 au apărut pe plan mondial 8,8 milioane de cazuri, 95% dintre ele fiind înregistrate în țările în curs de dezvoltare din Asia (5,5 milioane), Africa (1,5 milioane), Orientul Mijlociu (745.000) și America Latină (600.000). Se mai estimează că în 1995 au avut loc aproximativ 3 milioane de decese prin tuberculoză, 98% dintre ele în țările în curs de dezvoltare.

Începând cu mijlocul anilor 1980, în multe țări industrializate, numărul cazurilor de tuberculoză semnalate, care înregistrase o scădere constantă, s-a stabilizat sau chiar a început să crească. Acest fenomen a fost observat mai întâi în Statele Unite dar curând s-a înregistrat și în multe țări europene. În 1995 în Statele Unite au fost raportate Centrelor de Control și Prevenție ale Bolilor (Centers of Disease Control and Prevention) 22.813 cazuri de tuberculoză (8,7 cazuri la 100.000 locuitori). Acest număr a reprezentat o creștere de 2,8% față de numărul cel mai scăzut de cazuri înregistrat vreodată (22.201 în 1985). Mai mulți factori au fost implicați în creșterea incidenței tuberculozei în această țară, cei mai importanți fiind infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV), imigrarea din țări cu prevalență înaltă a tuberculozei și existența unor probleme sociale ca sărăcia, lipsa de locuință și abuzul de droguri. În unele regiuni (de ex., New York) au mai contribuit la agravarea situației și deteriorarea sistemului de sănătate publică și desființare serviciilor de tratament al tuberculozei. În Statele Unite, tuberculoza este rară printre adulții tineri de origine europeană, care au fost doar arareori expuși infecției cu *M. tuberculosis* în ultimele decenii. În contrast, prevalența infecției cu *M. tuberculosis* este relativ crescută în populația vârstnică de origine caucaziană, care rămâne expusă unui risc crescut de dezvoltare a tuberculozei active. În populația americană, tuberculoza este o boală a adulților tineri ce fac parte din grupuri de populație infectate cu HIV, din grupuri de imigranți și din grupuri sociale dezavantajate/marginalizate. În mod similar, în Europa, tuberculoza a revenit ca o problemă importantă de sănătate publică, mai ales ca urmare a cazurilor provenite din rândul imigranților din țările cu prevalență înaltă.

În țările în curs de dezvoltare din Africa și Asia, tendințele tuberculozei în cursul ultimelor câteva decenii nu sunt clare în întregime. Totuși în țările africane sub-sahariene, cu sisteme de raportare credibile, extinderea recentă a epidemiei HIV a fost însoțită de dublarea sau triplarea numărului de cazuri de tuberculoză raportate, într-o perioadă de numai 10 ani. În același timp, numărul crescând de adulți tineri cu infecții cu *M. tuberculosis* a dus la creșterea ratelor tuberculozei active în multe țări în curs de dezvoltare. Dacă situația mondială a controlului cazurilor de tuberculoză rămâne în stadiul actual, se estimează că în anii ’90 vor apărea 90 milioane de cazuri noi și 30 milioane decese datorate tuberculozei.

De la expunere la infecție *M. tuberculosis* este transmis cel mai frecvent de la un pacient cu tuberculoză pulmonară contagioasă către alte persoane, prin intermediul particulelor infectante ce sunt aerosolizate prin tuse, strănut sau vorbire. Picăturile de dimensiuni mici se usucă rapid, iar cele mai mici dintre ele (< 5-10 μm diametru) pot rămâne suspendate în aer timp de mai multe ore și pot pătrunde în căile aeriene terminale. Un acces de tuse poate conține aproximativ 3.000 de particule infectante. În trecut, o sursă frecventă de infecție era reprezentată de laptele crud ce conținea *M. bovis*, provenit de la bovinele cu tuberculoză. Alte căi de transmitere a bacililor tuberculoși, cum ar fi cea transcutanată sau transplacentară, sunt rare și fără semnificație epidemiologică.

Probabilitate unui contact cu un caz-sursă al infecției cu *M. tuberculosis*, intimitatea și durata contactului, gradul de infecțiozitate al cazului și mediul în care are loc contactul sunt factori determinanți importanți ai transmiterii. Mai multe studii efectuate la contacții apropiați au demonstrat clar că pacienții cu tuberculoză a căror spută conține BAAR vizibili la microscop joacă cel mai important rol în răspândirea infecției. Acești pacienți prezintă boală pulmonară cavitară sau tuberculoză a tractului respirator (tuberculoză endobronșică sau laringiană) și produc o spută ce conține până la 10^5 BAAR / ml. Pacienții cu tuberculoză cu frotiu din spută negativ și culturi pozitive sunt mult mai puțin contagioși, iar cei cu boală pulmonară cu culturi negative și cei cu tuberculoză extrapulmonară sunt în esență necontagioși. Aglomerările umane în camere prost ventilate reprezintă unul dintre cei mai importanți factori ce influențează transmiterea bacililor tuberculozei, deoarece cresc intensitatea contactului cu un caz de tuberculoză.

Pe scurt, riscul de dobândire a infecției cu *M. tuberculosis* este determinat în principal de către factori exogeni. Datorită întârzierii în prezentarea la medic și în stabilirea diagnosticului, se estimează că de obicei doi sau trei contacți vor fi infectați de către fiecare caz BAAR-pozitiv, înainte de detectare.

De la infecție la boală Spre deosebire de riscul de dobândire a infecției cu *M. tuberculosis*, riscul de dezvoltare a bolii după infectare depinde mult de factori endogeni, cum ar fi susceptibilitate nativă individuală la boală și nivelul de eficiență al imunității mediate celular. Boala manifestă clinic apărută imediat după infectare este clasificată ca *tuberculoză primară* și este frecventă la copiii cu vârsta de până la 4 ani. Deși această formă este frecvent severă și diseminată, de obicei nu este transmisibilă. Când infecția este dobândită la o vârstă mai mare, există o șansă mai crescută ca sistemul imun să o limiteze, cel puțin temporar. La majoritatea indivizilor infectați care vor dezvolta în final tuberculoză, acest lucru este valabil în primul an, sau doi ani după infecție. Totuși bacilii dormanți pot persista mai mulți ani înainte de a fi reactivați pentru a produce *tuberculoza secundară*, care este frecvent contagioasă. Global, se estimează că aproximativ 10% dintre persoanele infectate vor dezvolta în cele din urmă tuberculoză activă. *Reinfecția* unui individ infectat anterior, care este probabil frecventă în zone cu o rată crescută a transmiterii tuberculozei, poate favoriza de asemenea dezvoltarea bolii. Analiza fragmentelor de restricție [restriction fragment lenght polymorphism (RFLP)] este o metodă de studiu prin care pot fi confirmate rezultatele investigațiilor epidemiologice standard. RFLP furnizează un model unic și stabil, specific pentru o tulpină, al benzilor de acizii nucleici, de dimensiuni variabile, după digestie cu enzime de restricție (o „amprentă“). Analiza și compararea amprentelor obținute de la tulpini variate de *M. tuberculosis* a sugerat faptul că până la o treime din cazurile de tuberculoză din Statele Unite din comunitățile urbane sunt determinate mai curând de o transmitere recentă, decât de reactivarea unei infecții latente.

După cum s-a sugerat mai sus, vârsta este un factor determinant important al riscului de dezvoltare a bolii după infectare. Printre persoanele infectate, incidența tuberculoasă este cea mai înaltă la sfârșitul adolescenței și la adultul tânăr, motivele fiind neclare. Incidența bolii la femei are un vârf între 25 și 34 de ani. La această grupă de vârstă, incidența la femei este de obicei mai mare decât cea de la bărbați, pe când la vârste mai înaintate, situația se inversează. Riscul poate crește la vârstnici, probabil datorită scăderii imunității.

O varietate de boli favorizează dezvoltarea tuberculozei active. Cel mai puternic factor de risc pentru dezvoltarea tuberculozei la indivizii infectați este în mod evident, coinfecția cu HIV, ce inhibă imunitatea celulară. Riscul de transformare a infecției latente cu *M. tuberculosis* în boală activă este corelat direct cu gradul de imunodepresie al pacientului. Într-un studiu recent efectuat la persoane infectate cu HIV și test la PPD pozitiv, riscul a variat de la 2,6 la 13,3 cazuri la 100 de persoane anual și a depins de numărul de leucocite CD4+. Riscul de dezvoltare a tuberculozei este de câteva ori mai mare la persoanele

infectate cu HIV față de persoanele neinfectate cu HIV. Alte afecțiuni cunoscute a crește riscul de apariție al tuberculozei active la persoanele infectate cu bacili tuberculoși includ: silicoza, limfoamele, leucemiile și alte neoplasme, hemofilia, insuficiența renală cronică și hemodializa, diabetul zaharat insulino-dependent, tratamentul imunosupresor și situații asociate cu malnutriția, cum sunt gastrectomia și bypass-ul jejunoileal. Mai mult, prezența unor leziuni tuberculoase fibrotice, vechi, autovindecate, constituie un risc important de boală activă.

EVOLUȚIA NATURALĂ A BOLII Studiile efectuate în diferite țări înainte de apariția chimioterapiei au arătat cu claritate că tuberculoza netratată este frecvent fatală. Aproximativ o treime dintre pacienți au murit în decurs de 1 an după diagnosticare și o jumătate în decurs de 5 ani. Mortalitatea la 5 ani printre cazurile cu frotiu din spută pozitiv a fost de 65%. Dintre supraviețuitorii la 5 ani, aproximativ 60% au prezentat o remisiune spontană, iar restul au continuat să elimine bacili tuberculoși.

Introducerea chimioterapiei eficiente a afectat remarcabil evoluția naturală a tuberculozei. Cu un tratament adecvat, pacienții au șanse mari de vindecare. Totuși, utilizarea improprie a medicamentelor antituberculoase, deși duce la scăderea mortalității, mai poate determina apariția unui număr mare de cazuri cronice contagioase, frecvent cu bacili chimiorezistenți.

PATOGENEZĂ ȘI IMUNITATE Interacțiunea *M. tuberculosis* cu gazda umană începe atunci când sunt inhalate particulele infectante ce conțin microorganisme provenite de la pacientul contagios. În timp ce majoritatea bacililor inhalați sunt reținuți în căile aeriene superioare și sunt expulzați de către celulele ciliate ale mucoasei, o parte din ei (de obicei mai puțin de 10%) ajung în alveole. La acest nivel, macrofagele alveolare activate nespecific fagocitează bacilii. Echilibrul între activitatea bactericidă a macrofagului și virulența bacilului este corelat probabil cu existența peretelui celular bacterian bogat în lipide și a capsulei sale glicolipidice, care conferă rezistență la acțiunea complementului și a radicalilor liberi ai fagocitelor. Numărul de bacili invadanți este de asemenea important.

Mai multe observații sugerează că și factorii genetici joacă un rol cheie în rezistența nonimună înnăscută la infecția cu *M. tuberculosis*. Existența acestei rezistențe este sugerată de către gradele diferite de susceptibilitate la tuberculoză în populații diferite. La șoarece, o alelă denumită *bcg*, pare a fi responsabilă pentru rezistența la bacilul Calmette-Guérin (BCG). Proteina codificată de către gena *bcg*, denumită Nramp (natural resistance associated macrophage protein = proteina macrofagică asociată cu rezistența naturală) pare a regla rezistența și susceptibilitatea la infecția cu *M. tuberculosis* prin intermediul macrofagelor. Existența unui omolog al Nramp la om rămâne a fi investigată în continuare.

În stadiul inițial al interacțiunii gazdă-bacterie, fie macrofagele gazdei limitează multiplicarea bacilară prin producția de enzime proteolitice și citokine, fie bacilii încep să se multiplice. Dacă bacilii se multiplică, creșterea lor determină rapid distrugerea macrofagului, care se lizează. Monocitele neactivate, atrase din curentul sanguin la locul respectiv de către factori chemotactici diverși, fagocitează bacilii eliberați din macrofagele lizate. Aceste stadii inițiale ale infecției sunt de obicei asimptomatice.

La două până la patru săptămâni de la infecție se dezvoltă două reacții suplimentare ale gazdei la acțiunea *M. tuberculosis*: o reacție de distrugere tisulară și o reacție de activare a macrofagelor. *Reacția de distrugere tisulară* este rezultatul unei reacții de hipersensibilitate de tip întârziat (DTH – delayed-type hypersensitivity) la diferite antigene bacilare, care distruge macrofagele neactivate ce conțin bacili în diviziune. *Reacția de activare a macrofagelor* este un fenomen mediat celular, ce determină activarea macrofagelor capabile să distrugă și să fagociteze bacilii tuberculoși. Deși ambele reacții pot inhiba creșterea micobacteriilor, există un echilibru între ele, ce determină forma de tuberculoză ce se va instala ulterior.

Odată cu dezvoltarea imunității specifice și acumularea unui număr mare de macrofage activate la sediul leziunii primare, iau naștere leziuni granulomatoase (*tuberculii*). Aceste leziuni sunt alcătuite din limfocite și macrofage activate, ca de exemplu celulele epiteloide și celulele gigante. Inițial, reacția de distrugere tisulară instalată recent este singurul eveniment capabil de a limita creșterea micobacteriilor în interiorul macrofagelor. Această reacție, mediată de produși bacterieni variați, nu numai că distruge macrofagele, dar mai produce și necroza solidă precoce în centrul tuberculului. Deși *M. tuberculosis* poate supraviețui, creșterea sa este inhibată în acest mediu necrotic de către presiunea parțială scăzută a oxigenului, pH-ul scăzut și alți factori. În acest moment, unele leziuni se pot vindeca prin fibroză și calcificare, pe când altele vor suferi o evoluție ulterioară.

Imunitatea mediată celular are un rol critic în acest stadiu precoce. La majoritatea indivizilor infectați, macrofagele locale sunt activate atunci când antigenele bacilare procesate de către macrofage stimulează eliberarea de către limfocitele T a interferonului γ (IFN γ) și a altor limfokine. Aceste celule se aglomerează în jurul centrului leziunii și neutralizează eficient bacilii tuberculoși fără a cauza distrucție tisulară ulterioară. În partea centrală a leziunii, materialul necrotic capătă un aspect de brânză moale (necroză cazeoasă). Chiar atunci când are loc vindecarea leziunii, pot rămâne bacili viabili dormanți în interiorul macrofagelor sau în materialul necrotic, timp de mai mulți ani sau pentru toată durata vieții pacientului. Aceste leziuni „vindecate" din parenchimul pulmonar și din ganglionii limfatici hilari se pot calcifica mai târziu (*complexul Ranke*).

Într-o minoritate de cazuri, reacția de activare a macrofagelor este slabă și creșterea micobacteriilor poate fi inhibată doar prin intensificarea reacțiilor de hipersensibilitate întârziată, ceea ce conduce la distrugere tisulară. Leziunea tinde să se extindă în continuare, iar țesuturile înconjurătoare sunt lezate progresiv. În centrul leziunii materialul cazeos se lichefiază. Pereții bronșici, precum și vasele sanguine, sunt invadați și distruși, formându-se caverne. Materialul cazeos lichefiat, ce conține un număr mare de bacili, este drenat prin bronhii. Bacilii tuberculoși se pot multiplica acum în mod optim în pereții cavernelor și pot disemina în căile aeriene și în mediul înconjurător prin intermediul sputei expectorate.

În stadiile precoce ale infecției, bacilii sunt transportați de obicei de către macrofage spre ganglionii limfatici regionali, de la care vor disemina extensiv spre multe organe și țesuturi. Leziunile rezultate pot suferi aceeași evoluție ca cea a leziunilor pulmonare, deși majoritatea lor tind să se vindece. La copiii mici cu o imunitate naturală slab dezvoltată, diseminarea hematologică poate conduce la tuberculoză miliară sau meningită tuberculoasă, cu evoluție fatală.

Imunitatea mediată celular conferă o protecție parțială împotriva *M. tuberculosis*, pe când imunitatea umorală nu are un rol definit în protecție. Două tipuri de celule sunt esențiale: macrofagele, care fagocitează direct bacilii tuberculoși și limfocitele T, care induc protecție prin producția de limfokine.

După infectarea cu *M. tuberculosis*, macrofagele alveolare secretă mai multe citokine: interleukina (IL) 1 contribuie la apariția febrei, IL-6 contribuie la hiperglobulinemie și factorul necrozei tumorale α (TNFα) contribuie la distrugerea micobacteriilor, la formarea granuloamelor și la apariția unor efecte sistemice ca febra și scăderea ponderală. Macrofagele mai au un rol critic în procesarea și prezentarea antigenelor către limfocitele T. Rezultatul constă într-o proliferare a limfocitelor CD4+, ce joacă un rol crucial în apărarea gazdei împotriva *M. tuberculosis*. Defectele calitative și cantitative ale limfocitelor T CD4+ explică incapacitatea persoanelor infectate cu HIV de a limita proliferarea micobateriană. Limfocitele CD4+

sunt producători importanți de IFN γ, al cărui rol în tuberculoză este probabil de a stimula macrofagele să producă TNFα și 1,25-dihidroxivitamina D – ambele substanțe fiind inhibitori eficienți ai micobacteriilor. După stimularea de către IFN γ și TNFα, macrofagele pot elibera oxid nitric, care este esențial pentru activitatea lor bactericidă. Dintre limfocitele CD4+, două subpopulații limfocitare Th1 și Th2, produc citokine diferite, a căror interacțiune poate determina răspunsul gazdei la micobacterii. Celulele gamma-delta par de asemenea să participe la răspunsul gazdei la infecție.

M. tuberculosis posedă antigene proteice variate. Unele sunt prezente în citoplasmă și peretele celular, iar altele sunt secretate. Faptul că acestea din urmă sunt mai importante în declanșarea unui răspuns al limfocitelor T, este sugerat de către experimente ce demonstrează apariția imunității de protecție la animale doar după imunizare cu micobacterii vii, ce secretă proteine. Printre antigenele cu un rol protector potențial se numără moleculele de 30 și 32-kDa, ale complexului BCG85, ce pot media adeziunea și invazia bacililor și antigenul de 10-kDa (BCG-a) ce stimulează proliferarea limfocitelor. Proteina din ascensiunile febrile, de 65-kDa, considerată inițial a avea un rol important în imunitate, este recunoscută în prezent ca fiind un antigen slab.

Simultan cu apariția imunității se dezvoltă și hipersensibilitatea de tip întârziat la *M. tuberculosis*. Acest tip patologic de reactivitate a gazdei este evidențiat de către testul cutanat la PPD, care este în mod curent singurul test ce detectează cu fidelitate infecția cu *M. tuberculosis* la persoanele asimptomatice. Mecanismele celulare responsabile de reactivitatea la PPD sunt legate în principal de prezența limfocitelor CD4+ sensibilizate anterior, ce sunt atrase la locul în care s-a efectuat testul cutanat. În acest loc, ele proliferează și produc citokine.

În 1891, Robert Koch a descoperit componentele *M. tuberculosis* într-un mediu de cultură lichid, concentrat. Denumit ulterior „old tuberculin“ (OT), acest material a fost inițial considerat a fi util în tratamentul tuberculozei (deși această idee a fost dezaprobată mai târziu). A devenit în scurt timp evident că OT era capabil să producă o reacție cutanată atunci când era injectat subcutanat la pacienții cu tuberculoză. În 1932, Seibert și Munday au purificat acest produs prin precipitare cu sulfat de amoniu. Rezultatul a constat în obținerea unei fracțiuni proteice active cunoscute ca derivatul proteic purificat-tuberculină. Totuși, complexitatea și diversitatea constituenților PPD au făcut standardizarea sa dificilă. PPD-S, obținută de către Seibert și Glenn în 1941, a fost aleasă ca standard internațional. Mai târziu, Organizația Mondială a Sănătății și UNICEF au sponsorizat producția pe scară largă a unei șarje de PPD, denumite *RT23*, făcând-o disponibilă pentru uzul general. Cea mai importantă limitare a PPD este lipsa specificității de specie micobacteriană, proprietate datorată numărului mare de proteine din acest produs ce sunt conținute în proporție mare în diferite specii de micobacterii.

În timp ce hipersensibilitatea de tip întârziat este asociată cu imunitatea de protecție (persoanele PPD-pozitive fiind mai puțin susceptibile la o nouă infecție cu *M. tuberculosis* față de persoanele PPD-negative), ea nu garantează în nici un caz protecția împotriva reactivării. În fapt, cazurile grave de tuberculoză activă sunt frecvent însoțite de reacții cutanate la testul cu PPD intens pozitive.

MANIFESTĂRI CLINICE Tuberculoza este clasificată de obicei în tuberculoză pulmonară și tuberculoză extrapulmonară. Înainte de descoperirea infecției cu HIV, mai mult de 80% din totalitatea cazurilor de tuberculoză erau limitate la plămâni. Totuși, până la două treimi dintre pacienții infectați cu HIV și care au tuberculoză pot prezenta atât boală pulmonară, cât și extrapulmonară sau doar boală extrapulmonară.

Tuberculoza pulmonară Tuberculoza pulmonară poate fi clasificată în tuberculoza primară sau postprimară (secundară).

Tuberculoza primară Tuberculoza primară pulmonară rezultă în urma unei infecții inițiale cu bacili tuberculoși. În zonele cu prevalență înaltă a tuberculozei, această formă de boală se întâlnește frecvent la copii și este localizată adeseori în câmpurile pulmonare mijlocii și inferioare. Leziunea ce ia naștere după infecție este de obicei periferică și se asociază cu limfadenopatie hilară sau paratraheală, ce poate să nu fie detectată pe radiografia toracică. În majoritatea cazurilor, leziunea se vindecă spontan și poate fi evidențiată mai târziu sub forma unui mic nodul calcificat (*leziunea Ghon*).

La copiii cu defecte imunitare, ca în cazul celor cu malnutriție sau infecție HIV, tuberculoza primară pulmonară poate progresa rapid spre boala manifestă clinic. Leziunea inițială crește în dimensiuni și poate evolua în diferite moduri. Revărsatul pleural, frecvent întâlnit, se datorează pătrunderii bacilare în spațiul pleural, de la nivelul unui focar subpleural adiacent. În majoritatea cazurilor revărsatul dispare spontan, deși, în prezența bolii pulmonare severe multibacilare, se poate instala un empiem tuberculos. În cazurile severe, leziunea primară crește rapid în dimensiuni, porțiunea sa centrală se necrozează și apare cavitație acută (tuberculoză primară progresivă). Tuberculoza la copiii mici este aproape invariabil însoțită de limfadenopatie hilară sau mediastinală, datorată diseminării bacililor din parenchimul pulmonar prin intermediul vaselor limfatice. Ganglionii limfatici hipertrofiați pot comprima bronhiile cauzând obstrucție și în consecință o atelectazie segmentară sau lobară. Obstrucția parțială poate determina apariția emfizemului obstructiv, putând lua naștere și bronșiectazii. Diseminarea hematogenă, care este frecventă și adeseori asimptomatică, poate induce cele mai severe manifestări ale infecției primare cu *M. tuberculosis*. Bacilii ajung de la nivelul leziunii pulmonare sau al ganglionilor limfatici în curentul sanguin și diseminează în diverse organe, unde pot produce leziuni granulomatoase. Deși frecvent se obține vindecarea, subiecții imunodeprimați (de ex., persoane cu infecții HIV și cei aflați în convalescență după rujeolă) pot dezvolta tuberculoză miliară și / sau meningită tuberculoasă.

Tuberculoza postprimară Cunoscută și sub denumirile de tuberculoză de tip adult, tuberculoză de reactivare sau tuberculoză secundară, boala postprimară rezultă din reactivarea endogenă a unei infecții latente și este localizată de obicei în segmentele apicale și posterioare ale lobilor superiori, unde concentrația înaltă de oxigen favorizează creșterea micobacteriilor. În plus, mai sunt frecvent afectate și segmentele superioare ale lobilor inferiori. Gradul afectării parenchimului pulmonar variază în limite largi, de la mici infiltrate la boală cavitară extensivă. După formarea cavernelor, conținutul necrotic lichefiat este descărcat în final în căile respiratorii, determinând leziuni satelite în interiorul plămânilor, ce pot în schimb să evolueze spre cavitație. Afectarea masivă a segmentelor sau lobilor pulmonari cu confluarea leziunilor, produce pneumonia tuberculoasă. În timp ce până la o treime dintre pacienții netratați decedează prin tuberculoză pulmonară severă în decurs de câteva săptămâni sau luni după debut, alții suferă un proces de remisiune spontană sau continuă cu o evoluție cronică, progresiv debilitantă („ftizie“). În aceste circumstanțe, unele leziuni pulmonare devin fibrotice și se pot calcifica mai târziu, dar cavernele persistă în alte zone ale plămânilor. Persoanele cu acest tip de boală cronică continuă să elimine bacili tuberculoși în mediul înconjurător. Majoritatea pacienților au un răspuns evident la tratament, cu defervescență, diminuarea tusei, creștere în greutate și o ameliorare a stării generale, în decurs de câteva săptămâni.

La începutul evoluției bolii, simptomele și semnele sunt frecvent nespecifice și insidioase, constând în principal din febră, transpirații nocturne, scădere în greutate, anorexie, alterarea stării generale și astenie. Totuși, în majoritatea cazurilor apare eventual tuse – inițial posibil neproductivă și apoi asociată cu producerea de spută purulentă. Se semnalează frecvent prezența sputei striate cu sânge. Hemoptizia masivă poate surveni ca o consecință a erodării unui vas patent localizat

în peretele unei caverne. Totuși, hemoptizia se mai poate datora ruperii unui vas dilatat într-o cavernă (anevrism Rasmussen) sau formării unui aspergilom într-o cavernă veche. Durerea toracică cu caracter pleuritic apare uneori la pacienți cu leziuni parenchimatoase subpleurale, dar mai poate fi o consecință a suprasolicitării musculare datorate tusei persistente. Boala extensivă poate produce dispnee și (ocazional) sindromul detresei respiratorii a adultului (ARDS).

Semnele fizice sunt de utilitate restrânsă în tuberculoza pulmonară. Mulți pacienți nu au modificări detectabile la examenul fizic toracic, pe când alții prezintă raluri inspiratorii în zonele afectate, ce apar mai ales după tuse. Ocazional, se pot auzi raluri ronflante datorate obstrucției bronșice parțiale și un suflu amforic clasic, în zonele cu caverne mari. Manifestările sistemice includ febra (frecvent subfebrilitate cu caracter intermitent) și scăderea în greutate. În unele cazuri, apar paloarea și hipocratismul digital. Modificările hematologice cele mai frecvente includ anemia ușoară și leucocitoza. S-a mai descris hiponatremie datorată sindromului de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH).

Tuberculoza extrapulmonară În ordinea frecvenței, localizările extrapulmonare cel mai frecvent afectate de tuberculoză sunt: ganglionii limfatici, pleura, tractul urogenital, oasele și articulațiile, meningele și peritoneul. Totuși, teoretic, pot fi afectate toate sistemele de organe. Ca urmare a diseminării hematogene la indivizii infectați cu HIV, tuberculoza extrapulmonară este întâlnită astăzi mai frecvent decât în trecut.

Tuberculoza pleurală Afectarea pleurală este frecventă în tuberculoza primară și se datorează pătrunderii unui număr mic de bacili în spațiul pleural. În funcție de nivelul de reactivitate revărsatul poate fi mic, poate trece neobservat dispărând spontan sau poate fi suficient de mare pentru a cauza simptome ca febră, durere toracică cu caracter pleuritic și dispnee. Semnele fizice sunt cele ale revărsatului pleural: matitate la percuție și absența murmurului vezicular. Radiografia toracică evidențiază revărsatul și, în mai puțin de o treime din cazuri, mai indică și prezența unei leziuni parenchimatoase. Pentru a stabili natura revărsatului este necesară efectuarea toracocentezei. Lichidul are culoare gălbuie și uneori este hemoragic. Este un exsudat, cu o concentrație a proteinelor ce depășește 50% din concentrația proteinelor serice, o concentrație de glucoză normală sau scăzută, un pH în general < 7,2 și leucocite detectabile (500-2.500/μl). În stadiile inițiale pot predomina polimorfonuclearele neutrofile, prezența mononuclearelor fiind o caracteristică tipică în stadii mai avansate. Celulele mezoteliale sunt în general rare sau absente. BAAR sunt arareori identificați pe frotiul direct, dar culturile pot fi pozitive pentru *M. tuberculosis* în până la o treime din cazuri. Puncția-biopsie pleurală este frecvent necesară pentru diagnostic și relevă prezența granuloamelor și/sau furnizează o cultură pozitivă în până la 70% din cazuri. Această formă de tuberculoză pleurală răspunde favorabil la chimioterapie și se poate rezolva spontan.

Empiemul tuberculos este o complicație mai puțin frecventă a tuberculozei pulmonare. El apare de obicei ca rezultat al rupturii unei caverne cu eliberarea unui număr mare de microorganisme în spațiul pleural sau printr-o fistulă bronhopleurală cu punct de pornire de la o leziune pulmonară. Radiografia toracică poate indica prezența piopneumotoraxului cu nivel hidroaeric. Revărsatul este purulent, gros și conține multe limfocite. Frotiul efectuat din lichidul pleural, rezistent la decolorarea cu acid, este frecvent pozitiv la examenul microscopic, culturile din lichidul pleural fiind de asemenea pozitive. Drenajul pleural este necesar de obicei ca adjuvant al chimioterapiei. Empiemul tuberculos poate duce la fibroză pleurală severă și la pneumopatie restrictivă.

Tuberculoza căilor respiratorii superioare Tuberculoza căilor respiratorii superioare este aproape întotdeauna o complicație a tuberculozei pulmonare cavitare avansate și poate implica laringele, faringele și epiglota. Simptomele sunt reprezentate de disfonie și disfagie, ce se adaugă unei tuse cronice productive. Manifestările depind de sediul afectării, iar ulcerațiile pot fi vizualizate prin laringoscopie. Frotiul din spută colorat pentru BAAR este frecvent pozitiv dar în unele cazuri poate fi necesară efectuarea biopsiei pentru stabilirea diagnosticului. Și neoplasmul poate avea manifestări similare, dar de obicei este indolor.

Tuberculoza ganglionară (limfadenita tuberculoasă) Una dintre cele mai frecvente forme de manifestare ale tuberculozei extrapulmonare (fiind demonstrată în mai mult de 25% din cazuri), tuberculoza ganglionară este frecventă mai ales printre pacienții infectați cu HIV. În Statele Unite, și femeile și copii (mai ales cei necaucazieni) par a avea o susceptibilitate specială. Tuberculoza ganglionară debutează cu o tumefiere nedureroasă a ganglionilor limfatici, cel mai frecvent în regiunea cervicală și supraclaviculară. Ganglionii limfatici sunt discret măriți la începutul bolii, dar se pot inflama și pot prezenta un traiect fistulos prin care se drenează cazeum. Apariția simptomelor sistemice este restrânsă de obicei la pacienții infectați cu HIV, boala pulmonară concomitentă putând fi prezentă sau absentă. Diagnosticul este stabilit prin puncție aspirativă sau biopsie chirurgicală. BAAR sunt vizualizați în până la 50% din cazuri, culturile sunt pozitive în 70 până la 80% din cazuri, iar examenul histologic indică leziuni granulomatoase. La pacienții infectați cu HIV nu se evidențiază de obicei granuloame. Diagnosticul diferențial include și neoplazii, ca limfoamele și carcinoamele metastatice (vezi capitolul 61).

Tuberculoza pericardică (pericardita tuberculoasă) Datorată progresiunii directe a unui focar primar în interiorul pericardului, reactivării unui focar latent sau rupturii unui ganglion limfatic adiacent, tuberculoza pericardică era frecvent o boală a vârstnicului, în țările cu o prevalență scăzută a tuberculozei, dar acum apare frecvent la pacienții infectați cu HIV. Debutul poate fi subacut, deși este posibil și un debut acut cu febră, durere retrosternală surdă și frecătură pericardică. În multe cazuri se poate acumula eventual un revărsat, simptomele cardiovasculare și semnele de tamponadă cardiacă putând apărea în cele din urmă (vezi capitolul 240). Revărsatul, evidențiabil pe radiografia toracică, este de natură exsudativă și are un număr mare de leucocite (predominant mononucleare). Revărsatul hemoragic este frecvent. Culturile efectuate din lichid relevă prezența *M. tuberculosis* în aproximativ 30% din cazuri, pe când biopsia are rezultate superioare. În lipsa tratamentului, tuberculoza pericardică este de obicei fatală. Chiar tratată, pot apărea complicații ce includ pericardita cronică constrictivă cu îngroșarea pericardului, fibroză și uneori calcificare, ce pot fi vizibile pe radiografia toracică. O cură scurtă de glucocorticoizi poate preveni constricția.

Tuberculoza genitourinară Tuberculoza genitourinară reprezintă aproximativ 15% din totalitatea cazurilor de tuberculoză extrapulmonară, poate implica orice porțiune a tractului genitourinar și se datorează de obicei diseminării hematogene ce urmează infecției primare. Predomină simptomele locale. Polakiuria, disuria, hematuria și durerea în flanc sunt manifestări frecvente. Totuși, pacienții pot fi asimptomatici, iar boala poate fi descoperită doar după ce s-au constituit leziuni distructive severe ale rinichilor. Sumarul de urină este patologic în 90% din cazuri, evidențiindu-se piurie și hematurie. Demonstrarea unei piurii cu uroculturi negative și urină acidă crește suspiciunea de tuberculoză. Urografia intravenoasă este utilă pentru diagnostic. Culturile efectuate din trei probe matinale de urină furnizează un diagnostic definitiv în aproape 90% din cazuri.

Tuberculoza genitală este diagnosticată mai frecvent la femei decât la bărbați. La femei, ea afectează trompele uterine și endometrul și poate induce infertilitate, dureri pelvine și tulburări menstruale. Diagnosticul necesită efectuarea biopsiei

sau a culturilor din probe obținute prin dilatare și chiuretaj. La bărbați, tuberculoza afectează preferențial epididimul, producând o formațiune tumorală ușor dureroasă ce poate drena la exterior printr-un traiect fistulos. Mai pot apărea orhita și prostatita. În aproximativ jumătate din cazurile de tuberculoză genitourinară, boala căilor urinare este de asemenea prezentă. Tuberculoza genitourinară răspunde favorabil la tratament.

Tuberculoza osteoarticulară În trecut, în unele serii de cazuri de tuberculoză extrapulmonară, afectarea osteoarticulară era responsabilă pentru 8-9% din cazuri. Astăzi, frecvența este mai redusă deoarece tuberculoza osteoarticulară este descrisă doar arareori, la pacienții infectați cu HIV. În boala osteoarticulară, patogeneza este legată de reactivarea focarelor hematogene sau de diseminarea de la ganglionii paravertebrali adiacenți. Sunt afectate cel mai frecvent articulațiile solicitate gravitațional (intervertebrale, coxofemurale și tibiofemurale – în această ordine). Tuberculoza vertebrală (morbul Pott sau spondilita tuberculoasă) implică frecvent doi sau mai mulți corpi vertebrali adiacenți. În timp ce la copii localizarea cea mai frecventă a tuberculozei vertebrale este la nivelul coloanei vertebrale toracice superioare, la adulți sunt afectate de obicei vertebrele toracice inferioare și lombare superioare. Leziunea pornește de la unghiul anterosuperior sau inferior al corpului vertebral, cuprinde corpul vertebral adiacent, distrugând și discul intervertebral. În fazele avansate ale bolii, colapsul corpilor vertebrali determină apariția cifozei (*gibbus*). Se mai poate constitui un abces paravertebral „rece". La nivelul coloanei vertebrale superioare, abcesul poate difuza până la nivelul peretelui toracic fiind perceput ca o tumoră, iar la nivelul coloanei vertebrale inferioare, poate ajunge la ligamentele inghinale sau se poate manifesta ca un abces de psoas. Tomografia computerizată (CT) sau rezonanța magnetică nucleară (RMN) relevă leziunea caracteristică și sugerează etiologia acesteia, deși diagnosticul diferențial include alte infecții și tumori. Puncția aspirativă a abcesului sau biopsia osoasă confirmă etiologia tuberculoasă, deoarece culturile sunt de obicei pozitive și modificările histologice sunt foarte caracteristice. O complicație catastrofală a morbului Pott este paraplegia, ce se datorează de obicei unui abces sau unei leziuni ce comprimă măduva. Parapareza datorată unui abces mare este o urgență medicală și necesită drenarea abcesului. Tuberculoza articulațiilor coxofemurale cauzează durere și șchiopătare. Tuberculoza genunchiului produce durere și tumefierea articulației, și uneori urmează unui traumatism. Dacă boala nu este diagnosticată la timp, articulațiile pot fi distruse. Tuberculoza osteoarticulară răspunde la chimioterapie, dar cazurile severe pot necesita tratament chirurgical.

Tuberculoza gastrointestinală Orice segment al tractului gastrointestinal poate fi afectat de către tuberculoză. Sunt implicate mai multe mecanisme patogenice: ingerarea sputei cu însămânțare directă, diseminarea hematogenă sau (arareori) ingestia de lapte provenind de la vaci afectate de tuberculoza bovină. Localizările cel mai frecvent implicate sunt ileonul terminal și cecul. Durerea abdominală, uneori similară celei asociate cu apendicita, diareea, obstrucția, hematochezia și palparea unei formațiuni abdominale sunt manifestări frecvente la debut. Febra, scăderea ponderală și transpirațiile nocturne sunt de asemenea frecvente. În afectarea peretelui intestinal, ulcerațiile și fistulele pot simula boala Crohn. Fistulele anale trebuie să conducă la o evaluare în vederea detectării tuberculozei rectale. Având în vedere că în majoritatea cazurilor se impune tratamentul chirurgical, diagnosticul poate fi stabilit prin examen histologic și prin realizarea de culturi din probele prelevate intraoperator.

Peritonita tuberculoasă urmează fie diseminării directe al bacililor tuberculoși de la nivelul ganglionilor limfatici rupți sau a unor organe intraabdominale perforate, fie diseminării hematogene. Prezența durerilor abdominale nespecifice, a febrei și ascitei trebuie să crească suspiciunea de peritonită tuberculoasă. Coexistența cirozei (vezi capitolul 298) la pacienții cu peritonită tuberculoasă complică diagnosticul. În peritonita tuberculoasă, paracenteza evidențiază un lichid cu caracter de exsudat, cu un conținut ridicat de proteine și leucocitoză, de obicei cu limfocitoză (deși uneori predomină neutrofilele). Sensibilitatea frotiului direct și a culturilor este relativ scăzută. Cultivarea unui volum mare de lichid de ascită poate crește sensibilitatea, dar adeseori pentru stabilirea diagnosticului este nevoie de efectuarea biopsiei peritoneale.

Miliaria sau tuberculoza diseminată Tuberculoza miliară se datorează diseminării hematogene a bacililor tuberculoși. În timp ce la copii această formă este consecința unei infecții primare recente, la adulți se poate datora fie unei infecții recente, fie reactivării unui focar vechi provenit din diseminare hematogenă. Leziunile sunt reprezentate de obicei de granuloame de culoare gălbuie, cu diametru de 1-2 mm, ce seamănă cu semințele de mei (astfel se explică termenul de *miliarie* atribuit de către anatomopatologii din secolul al nouăsprezecelea).

Manifestările clinice sunt nespecifice și polimorfe, depinzând de localizarea predominantă a afectării. În majoritatea cazurilor simptomele de debut sunt reprezentate de febră, transpirații nocturne, anorexie, astenie și scădere ponderală. Uneori pacientul prezintă atât tuse și alte simptome respiratorii datorate afectării pulmonare, cât și simptome abdominale. Semnele fizice includ hepatomegalia, splenomegalia și limfadenopatia. Examenul oftalmologic poate releva, în până la 30% din cazuri, prezența tuberculilor coroidieni, patognomonici pentru tuberculoza miliară. Meningismul survine în mai puțin de 10% din cazuri.

Pentru stabilirea diagnosticului de tuberculoză miliară este necesar un indice înalt de suspiciune. Radiografiile toracice evidențiază frecvent o imagine reticulonodulară miliară (vizibilă cu mai mare ușurință pe un film realizat cu raze „moi"), deși în fazele inițiale ale evoluției și la pacienții infectați cu HIV, aspectul radiologic poate fi fără modificări patologice. Alte aspecte radiologice sunt reprezentate de infiltratele mari, infiltratele interstițiale (mai ales la pacienții infectați cu HIV) și de revărsatul pleural. Frotiul din spută este negativ în 80% din cazuri. Se poate demonstra prezența anemiei cu leucopenie sau a leucocitozei cu neutrofilie, fiind semnalate și cazuri de coagulare intravasculară diseminată. La pacienții cu afectare hepatică severă, se evidențiază creșterea nivelului fosfatazei alcaline și alte valori patologice ale testelor funcționale hepatice. Testul la PPD poate fi negativ în până la jumătate din cazuri, dar reactivitatea poate fi restabilită în timpul chimioterapiei. Lavajul bronholaveolar și biopsia transbronșică au o probabilitate mai mare de obținere a confirmării bacteriologice, iar granuloamele se evidențiază la mulți pacienți în piesele de biopsie hepatică sau din măduva osoasă. Dacă diagnosticul nu este stabilit la timp, tuberculoza miliară este letală, cu un tratament adecvat fiind totuși posibil de vindecat.

O formă clinică rară, întâlnită la vârstnici, este *tuberculoza miliară criptică*, care are o evoluție cronică ce este caracterizată prin febră ușoară intermitentă, anemie și, în final, afectare meningeală ce precede decesul. *Tuberculoza miliară areactivă*, o formă acută septicemică, survine foarte rar și se datorează diseminării hematogene masive a bacililor tuberculoși. Pancitopenia este frecventă în această formă de boală, care conduce rapid la deces. La examenul necroptic sunt detectate leziuni multiple necrotice, dar negranulomatoase („areactive").

Meningita tuberculoasă și tuberculomul Tuberculoza sistemului nervos central este responsabilă pentru aproximativ 5% dintre cazurile de tuberculoză extrapulmonară. Este întâlnită cel mai frecvent la copiii mici, dar apare și la adulți, mai ales la cei infectați cu HIV. Meningita tuberculoasă apare ca urmare a diseminării hematogene a bolii pulmonare primare sau postprimare, sau datorită rupturii unui tubercul subependimar în spațiul subarhanoidian. În mai mult de jumătate din cazuri, pe radiografia toracică se găsesc semne ale unor leziuni

pulmonare vechi sau cu aspect miliar. Debutul bolii poate fi insidios, cu cefalee și tulburări mentale, sau acut, cu confuzie, somnolență, senzoriu alterat și redoare de ceafă. În mod caracteristic, afecțiunea are o evoluție de una sau două săptămâni – o evoluție mai lungă decât cea a meningitei bacteriene. Pareza nervilor cranieni (a nervilor oculari în particular) este o manifestare frecventă, iar implicarea arterelor cerebrale poate produce ischemie focală. Hidrocefalia este frecventă. Puncția lombară este piatra de temelie a diagnosticului. În general, examinarea lichidului cefalorahidian (LCR) relevă un număr mare de leucocite (de obicei cu predominanța limfocitelor dar frecvent cu o predominanță a neutrofilelor în faza inițială), o concentrație a proteinelor de 1-8 g/l (100-800 mg/dl) și o concentrație scăzută a glucozei; totuși, oricare dintre acești parametri se poate încadra în limitele normale. BAAR sunt vizualizați pe frotiul direct efectuat din sedimentul LCR în doar 20% din cazuri, dar puncțiile lombare repetate cresc frecvența identificării. Culturile din LCR sunt diagnostice în până la 80% din cazuri. Investigațiile imagistice (CT și RMN) pot evidenția hidrocefalia și opacifierea anormală a ventriculilor bazali sau ependimului. Dacă nu este recunoscută, meningita tuberculoasă este întotdeauna fatală. Această boală răspunde la chimioterapie; totuși în 25% dintre cazurile tratate se identifică sechele neurologice, iar în majoritatea acestor situații diagnosticul a fost întârziat. Glucocorticoizii sunt un adjuvant util al chimioterapiei, mai ales în cazurile cu edem cerebral sau proteinorahie crescută.

Tuberculomul, manifestare rară a tuberculozei, se prezintă sub forma uneia sau a mai multor leziuni înlocuitoare de spațiu și provoacă de obicei crize epileptice și semne de focar. CT sau RMN relevă leziuni inelare ce fixează substanța de contrast, dar pentru stabilirea diagnosticului este necesară biopsia.

Forme extrapulmonare mai puțin frecvente Tuberculoza poate cauza corioretinită, uveită, panoftalmie și conjunctivită flictenulară în cadrul reacției de hipersensibilitate. Otita tuberculoasă este rară și se manifestă prin pierderea auzului, otoree și perforația membranei timpanice. La nivelul nasofaringelui, tuberculoza poate simula granulomatoza Wegener. Manifestările cutanate ale tuberculozei includ infecția primară datorată inoculării directe, abcesele și ulcerele cronice, scrofuloza, lupusul vulgar, leziunile miliare și eritemul nodos. Tuberculoza corticosuprarenaliană este o manifestare de boală avansată, ce se manifestă prin semnele insuficienței corticosuprarenaliene. În cele din urmă, tuberculoza congenitală se datorează transmiterii transplacentare a bacililor tuberculoși către făt sau prin ingestia de lichid amniotic contaminat. Această boală rară afectează ficatul, splina, ganglionii limfatici și diverse alte organe.

Tuberculoza asociată cu infecția HIV Tuberculoza este pe plan mondial o infecție oportunistă importantă printre persoanele infectate cu HIV. În țările în curs de dezvoltare din Africa, Asia de Sud-Est și America Latină se estimează că la mijlocul anului 1996, 8,5 milioane de persoane erau coinfectate. În Statele Unite, coinfecția cu HIV și *M. tuberculosis* este frecventă în unele segmente ale populației, incluzând persoanele ce consumă droguri și unele minorități. O persoană cu infecție cu *M. tuberculosis* dovedită prin testare cutanată, care dobândește și infecția cu HIV, prezintă un risc anual de dezvoltare a tuberculozei active de 3 – 15%.

Asocierea între tuberculoză și HIV este susținută de către alte observații epidemiologice. În primul rând, seropozitivitatea HIV este de câteva ori mai mare printre pacienții cu tuberculoză decât în populația generală: în orașul New York, rata se apropie de 50%, iar în țările africane atinge 60-70%. În al doilea rând, creșterea marcată a numărului de cazuri de tuberculoză a fost raportată în zone afectate puternic de epidemia cu HIV, cum ar fi Zambia, Tanzania, Malawi, nordul Thailandei și orașul New York. Global, proporția cazurilor de tuberculoză asociate cu infecția HIV crește rapid și poate atinge 14% până în anul 2000.

HIV atacă direct mecanismele imunologice critice implicate în protecția împotriva tuberculozei. Tuberculoza poate apărea în orice stadiu al infecției HIV, dar manifestările sale variază în funcție de stadiu. Atunci când imunitatea celulară este doar parțial compromisă, tuberculoza pulmonară se manifestă prin aspectul tipic de infiltrate lobare superioare, cu prezența cavernelor, fără adenopatie semnificativă sau revărsat pleural. În stadiile avansate ale infecției HIV, este mai frecvent un aspect de tip tuberculoză primară, cu infiltrate interstițiale difuze sau miliare, cavitație redusă sau absentă și adenopatie intratoracică. În general, frotiurile din spută pot fi mai rar pozitive la pacienții cu tuberculoză și infecție HIV decât la cei fără infecție HIV. Din acest motiv, diagnosticul de tuberculoză poate fi neobișnuit de dificil, mai ales având în vedere diversitatea de afecțiuni pulmonare ce mimează tuberculoza, asociate cu infecția HIV.

După cum s-a menționat, tuberculoza extrapulmonară este frecventă printre pacienții infectați cu HIV. În diverse studii efectuate în Statele Unite și în multe țări în curs de dezvoltare, tuberculoza extrapulmonară – singură sau în asociație cu boala pulmonară – a fost demonstrată în 40 până la 60% din totalul cazurilor. Formele cele mai frecvente sunt cele ganglionare, diseminate, pleurale și pericardice. Micobacteriemia și meningita sunt de asemenea frecvente, mai ales în boala HIV avansată.

Diagnosticul de tuberculoză la pacienții infectați cu HIV poate fi dificil, nu doar datorită frecvenței crescute a frotiurilor din spută negative (până la 40% din cazurile de tuberculoză pulmonară demonstrată prin culturi), dar și datorită modificărilor radiologice atipice, lipsei formării granulomului clasic în stadiile avansate și rezultatelor negative la intradermoreacția la PPD. Întârzierea inițierii tratamentului se poate dovedi fatală. Răspunsul la chimioterapia de scurtă durată este similar cu cel obținut la pacienții HIV seronegativi. Totuși, efectele adverse pot fi mai pronunțate, incluzând reacțiile cutanate severe sau chiar fatale la amitiozonă (tiacetazonă).

DIAGNOSTIC Cheia diagnosticului de tuberculoză este un indice înalt de suspiciune. Diagnosticul nu este dificil la un pacient cu risc crescut – de ex., un alcoolic fără locuință care se prezintă cu simptome tipice și un aspect radiologic toracic clasic, ce arată infiltrate în lobii superiori cu prezența cavernelor. Pe cealaltă parte, diagnosticul poate fi ușor trecut cu vederea la pacienții din azilele de bătrâni sau la adolescenții cu un infiltrat focal.

Frecvent, diagnosticul este suspicionat prima oară atunci când radiografia toracică a unui pacient evaluat pentru simptome respiratorii este anormală. Dacă pacientul nu prezintă alte afecțiuni medicale care să producă complicații cu favorizarea imunosupresiei, radiografia toracică poate indica imaginea tipică de infiltrate în lobii superiori, cu prezența cavernelor. Cu cât întârzierea între debutul simptomelor și diagnostic este mai mare, cu atât probabilitatea de descoperire a bolii cavitare este mai mare. Pe de altă parte, pacienții cu imunosupresie, inclusiv cei cu infecție HIV, pot prezenta aspecte „atipice“ pe radiografia toracică – de ex., infiltrate în regiunile inferioare, fără formarea de caverne.

Examenul microscopic al BAAR Un diagnostic prezumtiv este bazat de obicei pe identificarea BAAR la examenul microscopic al unei probe diagnostice, cum ar fi un frotiu efectuat din sputa expectorată sau dintr-un fragment tisular (de exemplu, un fragment bioptic dintr-un ganglion limfatic). Majoritatea laboratoarelor moderne ce prelucrează un număr mare de probe diagnostice utilizează colorația auramină-rodamină și examenul microscopic cu fluorescență. Metoda mai tradițională – examenul prin microscopie optică a probelor colorate prin colorația Kinyoun sau cu fucsină bazică Ziehl-Neelsen – este satisfăcătoare, deși necesită mai mult timp. La pacienții cu suspiciune de tuberculoză pulmonară trebuie furnizate laboratorului trei probe de spută,

preferabil recoltate dimineața, pentru efectuarea frotiului pentru BAAR și a culturilor micobacteriologice. Dacă se obține un fragment tisular, este de o importanță critică ca porțiunea de probă din care se intenționează să se realizeze culturi să nu fie ținută în formaldehidă.

Cultura micobacteriană Diagnosticul definitiv depinde de izolarea și identificarea *M. tuberculosis* într-o probă diagnostică – în majoritatea cazurilor, o probă de spută obținută de la un pacient cu tuse productivă. Probele trebuie inoculate într-un mediu cu ou sau pe bază de agar (de ex., Löwenstein-Jensen sau Middlebrook 7H10) și incubate la 37°C în atmosferă de CO_2 5%. Deoarece majoritatea speciilor de micobacterii, inclusiv *M. tuberculosis*, au creștere lentă, pot fi necesare 4-8 săptămâni înainte de detectarea creșterii. Deși *M. tuberculosis* poate fi identificat prezumtiv pe baza timpului de creștere și a pigmentației și morfologiei coloniilor, s-au utilizat în mod tradițional diverse teste biochimice, pentru a stabili specia tulpinilor micobacteriene izolate. În laboratoarele actuale, utilizarea mediilor lichide, cu detectarea radiometrică a creșterii (de ex., BACTEC-460) și identificarea tulpinilor izolate prin probe pentru acizii nucleici, au înlocuit metodele tradiționale de izolare pe medii solide și de identificare prin teste biochimice. Aceste metode noi au scăzut timpul necesar pentru izolare și stabilirea speciei la 2-3 săptămâni.

Proceduri radiologice După cum s-a indicat mai sus, suspiciunea inițială de tuberculoză pulmonară este frecvent bazată pe aspectul anormal al radiografiei toracice la un pacient cu simptome respiratorii. Deși tabloul „clasic“ este cel al bolii localizate la nivelul lobului superior cu infiltrate și caverne, în fapt poate fi întâlnit orice aspect radiologic – de la un film normal sau un nodul solitar, la infiltrate alveolare difuze la un pacient cu ARDS. În epoca SIDA, nici un aspect radiografic nu poate fi considerat patognomonic.

Intradermoreacția la PPD Intradermoreacția la PPD este cel mai larg utilizată în screening-ul infecției cu *M. tuberculosis* (vezi mai jos). Testul are o valoare limitată în diagnosticul tuberculozei active, datorată sensibilității și specificității sale reduse. Reacțiile fals-negative sunt frecvente la pacienții imunodeprimați și la cei cu tuberculoză agresivă. Reacțiile pozitive sunt obținute uneori când pacienții au fost infectați cu *M. tuberculosis,* dar nu au boală activă, și atunci când persoanele respective au fost sensibilizate prin infecții cu micobacterii netuberculoase (vezi capitolul 173) sau vaccinare BCG. Deși vaccinul BCG nu este utilizat frecvent în Statele Unite, mulți emigranți au fost vaccinați. În absența unui istoric de vaccinare BCG, un test cutanat pozitiv poate furniza un argument suplimentar pentru diagnosticul tuberculozei în cazurile cu culturi negative.

Testarea sensibilității la medicamente În general, tulpina de *M. tuberculosis* izolată inițial trebuie testată pentru sensibilitate la medicamentele principale utilizate în tratament: izoniazidă, rifampicină, etambutol, pirazinamidă și streptomicină. În plus, testele de sensibilitate la medicamente sunt obligatorii atunci când pacientul nu răspunde la terapia inițială, sau prezintă o recădere după încheierea tratamentului (vezi mai jos). Testarea sensibilității poate fi efectuată direct (utilizând proba clinică) sau indirect (pe culturi micobacteriene), pe mediu solid sau lichid. Rezultatele sunt obținute cel mai rapid prin testarea directă a sensibilității pe mediu lichid, cu un timp mediu de obținere a rezultatelor de 3 săptămâni. În testarea indirectă pe mediu solid, rezultatele pot să nu fie disponibile 8 săptămâni sau mai mult.

Proceduri diagnostice suplimentare Și alte teste diagnostice pot fi utilizate atunci când se suspectează tuberculoza pulmonară. Inducerea producției de spută prin nebulizare ultrasonică de ser hiperton poate fi utilă la pacienții care nu sunt capabili să expectoreze spontan o probă de spută. Frecvent, pacienții cu modificări patologice radiologice ce sugerează alte diagnostice (de ex., carcinom bronșic) sunt supuși bronhoscopiei fibroscopice, cu efectuarea periajului bronșic sau a biopsiei transbronșice a leziunii. Mai poate fi efectuat lavajul bronhoalveolar al unui segment pulmonar ce conține o modificare patologică. În toate cazurile este esențial ca probele prelevate să fie supuse examenului microscopic pentru BAAR și din ele să se efectueze culturi micobacteriene. Pentru diagnosticul tuberculozei pulmonare primare la copii, care frecvent nu expectorează spută, culturile pozitive pot fi obținute din probele prelevate prin lavaj gastric matinal.

Investigațiile invazive de diagnostic mai sunt indicate pacienților suspectați de tuberculoză extrapulmonară. În plus față de probele prelevate din localizările implicate (de ex., LCR pentru meningita tuberculoasă, lichid pleural și fragmente bioptice pentru boala pleurală), biopsia și culturile efectuate din măduva osoasă și din ficat au o valoare diagnostică bună în tuberculoza diseminată (miliară). Trebuie efectuate hemoculturi din sângele pacienților infectați cu HIV.

În unele cazuri, culturile vor fi negative, iar diagnosticul clinic de tuberculoză va fi susținut de către argumente epidemiologice puternice (de ex., istoric de contact apropiat cu un pacient contagios), un test cutanat la PPD pozitiv și un răspuns la tratament, clinic și radiologic, compatibil cu boala. În Statele Unite și în alte țări industrializate cu rate scăzute ale tuberculozei, un procent semnificativ dintre pacienții cu aspect radiologic toracic patologic și spută pozitivă pentru BAAR pot avea boală pulmonară datorată unor microorganisme din complexul *Mycobacterium avium* (CMA) sau *Mycobacteriun kansasii* (vezi capitolul 173). Factorii ce favorizează diagnosticul de boală micobacteriană netuberculoasă și nu pe cel de tuberculoză includ absența factorilor de risc pentru tuberculoză, un test cutanat la PPD negativ și prezența unei boli pulmonare cronice obstructive subiacente.

Pacienții cu tuberculoză asociată cu infecția HIV pun câteva probleme de diagnostic, după cum s-a indicat mai sus în descrierea manifestărilor clinice. Mai mult, pacienții infectați cu HIV și cu tuberculoză cu culturi din spută pozitive și frotiu BAAR pozitiv pot avea o radiografie toracică normală. Astfel, la un pacient cu infecție HIV, identificarea unei radiografii toracice normale nu exclude diagnosticul de tuberculoză pulmonară. O considerație suplimentară este aceea că, la pacienții cu SIDA relativ sever imunodeprimați din Europa și America de Nord, boala cu CMA este mai frecventă decât tuberculoza, prezentându-se de obicei ca o afecțiune diseminată fără afectare parenchimatoasă pulmonară.

Teste adjuvante de diagnostic Un număr de metode au fost propuse ca adjuvante ale diagnosticului de laborator standard. Metoda cea mai temeinic investigată este diagnosticul serologic, bazat pe detectarea anticorpilor împotriva unei diversități de antigene micobacteriene. Totuși, testele efectuate cu majoritatea antigenelor-țintă au o valoare predictivă redusă atunci când sunt efectuate la o populație cu o probabilitate de boală presupusă a fi scăzută. Testele ce au ca scop detectarea antigenului micobacterian prin metode serologice nu au fost în general suficient de sensibile încât să fie utile. Mai promițătoare sunt testele ce utilizează metode biochimice și alte metode, pentru a detecta molecule ce pot fi prezente în cantități mici în probele diagnostice. Un exemplu de test ce poate fi de oarecare utilitate, deși performanța sa este limitată în prezent la laboratoarele de cercetare, este detectarea acidului tuberculostearic prin cromatografie gaz-lichid a LCR-ului pacienților cu meningită tuberculoasă.

Una dintre tehnicile de diagnostic cele mai promițătoare implică amplificarea și detectarea segmentelor specifice de ADN prin reacția de polimerizare în lanț (PCR). Problema inițială care apărea în cazul reacțiilor fals-pozitive, datorate contaminării cu amplicon, pare să fi fost rezolvată. Totuși, problemele ce încă persistă legate de pregătirea probelor, mai ales a probelor de spută, au limitat sensibilitatea metodei. PCR poate fi de utilitate maximă în diagnosticul formelor

paucibacilare de tuberculoză pulmonară sau extrapulmonară. Datorită intereselor comerciale semnificative, se așteaptă ca utilizarea PCR în diagnosticul tuberculozei să fie în final stabilit odată cu rezolvarea problemelor tehnice.

TRATAMENT

Chimioterapia tuberculozei a devenit posibilă prin descoperirea streptomicinei la mijlocul anilor 1940. Studiile clinice randomizate au indicat faptul că administrarea streptomicinei la pacienții cu tuberculoză cronică a redus mortalitatea și a condus la vindecare într-un număr de cazuri. Totuși, monoterapia cu streptomicină a fost frecvent asociată cu dezvoltarea rezistenței la streptomicină, însoțită de eșecul tratamentului. Odată cu descoperirea acidului para-aminosalicilic (PAS) și a izoniazidei, a devenit o axiomă faptul că vindecarea tuberculozei necesită administrarea concomitentă a cel puțin doi agenți la care microorganismul să fie sensibil. Mai mult, studiile clinice mai vechi au demonstrat că a fost necesară o perioadă mai lungă de tratament – adică 12-24 luni – pentru a preveni recurența tuberculozei.

Introducerea rifampicinei la începutul anilor 1970 a inițiat era chimioterapiei eficiente cu durată scurtă, cu o durată a tratamentului mai mică de 12 luni. Descoperirea faptului că pirazinamida, care a fost utilizată pentru prima dată în anii 1950, amplifica potența regimurilor cu izoniazidă/rifampicină, a condus la utilizarea unei cure de 6 luni cu acest regim de trei medicamente, ca tratament standard.

Medicamente Cinci medicamente majore sunt considerate agenții de prima linie în tratamentul tuberculozei (vezi capitolul 170 pentru o discuție mai detaliată): izoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutolul și streptomicina (tabelul 171-1). Primele patru, ce sunt administrate de obicei oral, sunt bine absorbite, cu concentrații serice maxime la 2- 4 ore și eliminare aproape completă în 24 ore. Acești agenți sunt recomandați pe baza activității lor bactericide (capacitatea de a reduce rapid numărul microorganismelor viabile), a activității de sterilizare (capacitatea de a omorî toți bacilii și astfel de a steriliza organul afectat, măsurată prin capacitatea de a preveni recăderile) și a ratei scăzute de inducere a chimiorezistenței.

Datorită unui nivel scăzut al eficienței și a gradului mai ridicat de intoleranță și toxicitate, unele medicamente din linia a doua sunt utilizate doar pentru tratamentul pacienților cu tuberculoză rezistentă la medicamentele din prima linie. În acest grup sunt incluse medicamentele injectabile, cum sunt kanamicina, amikacina și capreomicina și agenții cu administrare orală: etionamida, cicloserina și PAS. Recent, antibioticele chinolonice au fost adăugate acestei liste; deși ofloxacina este în general recomandată, sparfloxacina și levofloxacina au fost mai active în studiile experimentale. Alte medicamente din linia a doua includ clofazimina, amitiozona (tiacetazona, utilizată larg cu izoniazida în țările mai puțin bogate, dar care nu este comercializată în America de Nord sau Europa și amoxicilina/acid clavulanic. Derivații de rifampicină cu acțiune prelungită sunt de asemenea în evaluare pentru tratamentul tuberculozei, incluzând rifabutinul, care este utilizat pentru profilaxia bolii cu CMA la pacienții cu SIDA și este probabil activ împotriva unor bacili tuberculoși cu rezistență de nivel scăzut la rifampicină, și rifapentin, ce poate fi eficient atunci când este administrat doar odată pe săptămână.

Regimuri terapeutice Regimurile terapeutice cu durată scurtă sunt împărțite într-o fază inițială sau bactericidă și o fază de continuare sau de sterilizare. În timpul fazei inițiale, majoritatea bacililor tuberculoși sunt omorâți, simptomele dispar și pacientul devine necontagios. Faza de continuare este necesară pentru a elimina bacilii „persistenți“ semidormanți.

Regimul terapeutic de elecție în aproape toate formele de tuberculoză, atât la adulți cât și la copii, constă într-o fază inițială de 2 luni, cu administrare de izoniazidă, rifampicină și pirazinamidă, urmată de o fază de continuare de 4 luni, cu administrare de izoniazidă și rifampicină (tabelul 171-2). Cu excepția pacienților la care, pe baza datelor epidemiologice, pare improbabilă o infecție inițială cu o tulpină chimiorezistentă, trebuie introdus etambutolul (sau streptomicina) în regimul terapeutic în primele două luni, sau până devin disponibile rezultatele testării sensibilității la medicamente. Tratamentul este administrat cel mai frecvent zilnic pe toată durata curei, deși regimurile intermitente (fie de trei ori pe săptămână pe toată durata curei, fie o fază inițială de administrare zilnică, urmată de un tratament cu administrare de două ori pe săptămână în timpul fazei de continuare) produc aceleași rezultate. La pacienții cu tuberculoză pulmonară cu culturi din spută negative, durata tratamentului poate fi redusă la un total de 4 luni. Piridoxina (10-25 mg/zi) trebuie adăugată regimului terapeutic administrat pacienților cu risc crescut de deficiență a acestei vitamine (de ex., alcoolici, persoane malnutrite, femei gravide și care alăptează și pacienți cu afecțiuni ca insuficiența renală cronică, diabetul și infecția HIV sau SIDA, care sunt de asemenea asociate cu neuropatia).

Lipsa de aderență a pacienților la regimurile terapeutice este recunoscută pe plan mondial ca cel mai important impediment în calea vindecării. Mai mult, în cazul tulpinilor de micobacterii ce infectează pacienți care nu respectă regimul prescris, există în mod special o probabilitate mai mare de a se dezvolta o chimiorezistență dobândită. Atât factorii ce privesc pacientul, cât și factorii ce privesc persoana ce administrează medicamentul pot afecta complianța. Factorii dependenți de pacient includ lipsa credinței că boala este importantă și/sau că tratamentul va avea un efect benefic, existența unor afecțiuni medicale concomitente (în special abuzul de droguri), lipsa suportului social și pauperitatea, asociate cu șomajul și lipsa de locuință. Factorii dependenți de medic ce pot îmbunătăți complianța includ educația și încurajarea pacientului, administrarea la ore convenabile și oferirea de stimulente, cum ar fi abonamentele pe transportul în comun.

În plus față de măsurile specifice ce se adresează necomplianței, mai sunt utilizate alte două abordări strategice: observarea directă a tratamentului și aprovizionarea cu medicamente în formule combinate. Deoarece este dificil de estimat care pacienți vor fi complianți la tratamentul recomandat, toți pacienții trebuie să aibă tratamentul supravegheat direct, mai ales în timpul fazei intensive. În Statele Unite, personalul ce supraveghează terapia este disponibil de obicei prin intermediul programelor de control al tubercu-

Tabelul 171-1

Medicamentele și dozele recomandate pentru tratamentul inițial al tuberculozei la adult*

Medicament	**Posologia** Zilnic	De trei ori pe săptămână†
Izoniazidă	5 mg/kg, max. 300 mg	15 mg/kg, max. 900 mg
Rifampicină	10 mg/kg, max. 600 mg	10 m /kg, max. 600 mg
Pirazinamidă	15-30 mg/kg, max. 2 g	50-70 mg/kg, max. 3 g
Etambutol	15-25 mg/kg	25-30 mg/kg
Streptomicină	15 mg/kg, max. 1 g	25-30 mg/kg, max. 1,5 g

* Posologia la copii este similară, cu excepția faptului că unii autori recomandă doze mai mari de izoniazidă (10-20 mg/kg zilnic; 20-40 mg/kg intermitent) și rifampicină (10-20 mg/kg).

† Posologia pentru administrarea bisăptămânală este aceeași, cu excepția pirazinamidei (maximum 4 g/zi) și etambutol (50 mg/kg).

SURSA: Pe baza recomandărilor American Thoracic Society și a Centers for Disease Control and Prevention, 1994.

lozei ale departamentelor locale de sănătate publică. Supravegherea crește proporția pacienților care efectuează un tratament complet și scade foarte mult posibilitatea de recădere și de dobândire a chimiorezistenței. Sunt disponibile produse combinate (izoniazidă/rifampicină și izoniazidă/rifampicină/pirazinamidă), care sunt insistent recomandate ca mijloace de scădere la minimum a posibilității unei erori de prescripție și a dezvoltării chimiorezistenței (ca urmare a tratamentului cu un singur agent). În unele formule ale acestor produse combinate, biodisponibilitatea rifampicinei a fost găsită ca fiind substandard. În America de Nord și Europa, laboratoarele producătoare asigură că aceste produse combinate sunt de bună calitate; totuși, acest tip de monitorizare nu poate fi presupus a fi funcțional în țările mai puțin bogate. Regimurile alternative, pentru pacienții care prezintă intoleranță medicamentoasă sau reacții adverse, sunt enumerate în tabelul 171-2.

Monitorizarea răspunsului la tratament Evaluarea bacteriologică este metoda preferată de monitorizare a răspunsului la tratament în tuberculoză. La pacienții cu boală pulmonară trebuie efectuată lunar o examinare a sputei, până când culturile devin negative. În regimurile recomandate de 6 luni, mai mult de 80% dintre pacienți vor avea culturi din spută negative la sfârșitul lunii a doua de tratament. La sfârșitul celei de-a treia luni, aproape toți pacienții trebuie să prezinte culturi negative. La unii pacienți, mai ales cei cu boală cavitară extensivă și un număr mare de microorganisme, conversia frotiului BAAR poate urma conversiei culturilor. Acest fenomen se datorează probabil expectorației și vizualizării microscopice a bacililor morți. Atunci când culturile din sputa pacientului rămân pozitive la 3 luni sau peste această perioadă, eșecul tratamentului și rezistența la medicamente trebuie suspectate (vezi mai jos). La sfârșitul tratamentului trebuie prelevată o probă de spută pentru a confirma vindecarea. Dacă efectuarea de culturi micobacteriene nu are valoare practică, atunci monitorizarea prin examen microscopic al frotiului BAAR trebuie efectuată la 2, 5 și 6 luni. Prezența frotiurilor pozitive după 5 luni trebuie considerată un indiciu al eșecului terapeutic.

Monitorizarea bacteriologică a pacienților cu tuberculoză extrapulmonară este mai dificilă și frecvent nu poate fi realizată. În aceste cazuri, răspunsul la tratament trebuie evaluat clinic.

Monitorizarea răspunsului la tratament prin radiografii toracice seriate nu este recomandată. Modificările radiologice pot rămâne în urma răspunsului bacteriologic și nu au o sensibilitate înaltă. Totuși, efectuarea unei radiografii toracice la sfârșitul tratamentului poate fi utilă în scop comparativ, în cazul în care pacientul dezvoltă simptome de tuberculoză recurentă. După încheierea tratamentului nu se recomandă urmărirea în continuare nici prin examenul sputei, nici prin radiografii toracice. Totuși, pacienții trebuie instruiți să se prezinte imediat pentru evaluare medicală în cazul în care apar orice simptome ale tuberculozei recurente.

În timpul tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru toxicitatea medicamentoasă. Reacția adversă cea mai frecventă și mai importantă este hepatita. Pacienții trebuie educați cu grijă în ce privește semnele și simptomele hepatitei medicamentoase (de ex., urină hipercromă, inapetență) și trebuie instruiți să întrerupă tratamentul imediat și să se adreseze medicului curant, dacă apar aceste simptome. Deși monitorizarea biochimică nu este recomandată de rutină, la toți pacienții adulți trebuie să se efectueze o evaluare bazală a funcției hepatice (de ex., măsurarea nivelurilor transaminazelor hepatice și ale bilirubinei serice). Pacienții cu vârstă mai înaintată, cei cu antecedente de boală hepatică, cei ce consumă zilnic alcool trebuie monitorizați mai îndeaproape, în mod special cu măsurarea repetată a aminotransferazelor în timpul fazei inițiale a tratamentului. Până la 20% dintre pacienți prezintă creșteri mici ale aspartat aminotransferazei (până la de trei ori limita superioară a normalului) ce sunt asimptomatice și de obicei nu au consecințe. Pentru pacienții cu hepatită simptomatică și pentru cei cu creșteri marcate ale aspartat aminotransferazei, tratamentul trebuie oprit, iar medicamentele trebuie reintroduse treptat, câte unul, după ce funcția hepatică a revenit la normal.

Reacțiile de hipersensibilitate necesită de obicei întreruperea administrării tuturor medicamentelor și provocare prin reintroducerea lor, pentru a determina care dintre agenți este vinovat. Datorită diversității răspunsurilor disponibile, desensibilizarea nu este de obicei necesară, deși este posibil de realizat. Hiperuricemia și artralgiile produse de pirazinamidă pot fi tratate de obicei prin administrarea de acid acetilsalicilic, tratamentul cu pirazinamidă trebuind totuși întrerupt dacă pacientul dezvoltă artrită gutoasă. Persoanele care dezvoltă trombocitopenie autoimună secundară administrării de rifampicină trebuie să nu mai primească medicamentul în continuare. În mod similar, apariția nevritei optice produsă de etambutol și lezarea nervului optic prin administrarea de streptomicină sunt indicații pentru întreruperea permanentă a acestor medicamente. Alte manifestări frecvente ale intoleranței la medicamente, cum sunt pruritul și tulburările

Tabelul 171-2

Regimuri recomandate pentru tratamentul tuberculozei

	Faza inițială		Faza de continuare	
Indicație	**Durată, luni**	**Medicament**	**Durată, luni**	**Medicament**
Caz nou cu frotiu sau culturi pozitive	2	HRZE*	4	HR*
Caz nou cu culturi negative	2	HRZE*	2	HR*
Intoleranță la H	2	RZE	7	RE
Intoleranță la R	2	HES(±z)	16	HE
Intoleranță la Z	2	HRE	7	HR
Sarcină	2	HRE	7	HR
Eșec terapeutic† și recădere	–	–	–	–
Retratament standard (testarea sensibilității-indisponibilă)	3	HRZES‡	5	HRE
Rezistența la H + R	Pe toată durata curei (12-18)	ZE + O + S (sau alt agent injectabil§)	–	–
Rezistență la toate medicamentele din prima linie	Pe toată durata curei (24)	1 agent injectabil§ + 3 din următoarele 4: etionamidă, cicloserină, PAS, O	–	–

* Toate medicamentele pot fi administrate zilnic sau intermitent (de trei ori pe săptămână pe toată durata curei sau de două ori pe săptămână după faza inițială de tratament zilnic).
† Regimul este adaptat în funcție de rezultatele testelor de sensibilitate.
‡ Tratamentul cu streptomicină trebuie întrerupt după 2 luni
§ Amikacina, kanamicina și capreomicina. Tratamentul cu toți acești agenți trebuie întrerupt după 2-6 luni în funcție de toleranța și răspunsul pacientului.
NOTĂ: H = izoniazidă; R = rifampicină; Z = pirazinamidă; E = etambutol; S = streptomicină; O = ofloxacină; PAS = acid para-aminosalicilic

gastrointestinale, pot fi de obicei tratate fără întreruperea tratamentului.

Tratamentul eşecului terapeutic şi al recăderilor După cum s-a stabilit mai sus, eşecul tratamentului trebuie suspectat atunci când culturile din spută ale pacientului rămân pozitive după 3 luni, sau atunci când frotiurile BAAR rămân pozitive după 5 luni. În tratarea acestor pacienţi, este imperativ ca tulpina curentă izolată să fie testată pentru sensibilitate la agenţii de prima şi a doua linie. Atunci când se estimează că rezultatele testării sensibilităţii vor deveni disponibile în mai multe săptămâni, modificările regimului terapeutic pot fi amânate până în acel moment. Totuşi, dacă starea clinică a pacientului se deteriorează, poate fi indicată o modificare mai precoce a regimului terapeutic. O regulă de bază în această ultimă situaţie este de a adăuga întotdeauna unui regim care a eşuat, mai mult de un medicament: trebuie cel puţin două şi preferabil trei medicamente ce nu au fost utilizate niciodată. Pacientul poate continua să ia izoniazidă şi rifampicină simultan cu aceşti noi agenţi, în funcţie de rezultatele testelor de susceptibilitate.

Tulpinile micobacteriene ce infectează pacienţi care prezintă o recădere după un tratament care aparent a avut rezultate au o probabilitate mai mică de a avea chimiorezistenţă dobândită (vezi mai jos) decât cele de la pacienţii la care tratamentul a eşuat. Totuşi, dacă regimul administrat iniţial nu conţine rifampicină (şi astfel nu este un regim de scurtă durată), probabilitatea de rezistenţă la izoniazidă este mare. Rezistenţa dobândită este rară în cazul tulpinilor de la pacienţii care prezintă o recădere după încheierea unei cure scurte de tratament. Totuşi, este prudent să se înceapă tratamentul tuturor recăderilor cu toate cele cinci medicamente din prima linie, în funcţie de rezultatele testării sensibilităţii. În ţările mai puţin bogate şi în alte locuri în care nu sunt disponibile facilităţi pentru efectuarea de culturi şi de testare a sensibilităţii, în toate cazurile de recădere şi de eşec al tratamentului trebuie utilizat un regim standard (tabelul 171 – 2).

Tuberculoza chimiorezistentă Tulpinile de *M. tuberculosis* rezistente la un singur medicament rezultă din mutaţii punctiforme spontane în genomul micobacterian, care apar la rate scăzute dar predictibile. Deoarece nu se înregistrează rezistenţă încrucişată între medicamentele utilizate în mod curent, probabilitatea ca o tulpină să fie rezistentă la două medicamente este produsul probabilităţilor de rezistenţă la fiecare medicament, şi astfel ea este scăzută. Dezvoltarea tuberculozei chimiorezistente este invariabil rezultatul monoterapiei – adică lipsa prescripţiei de către medic a cel puţin două medicamente la care bacilii tuberculoşi să fie sensibili, sau a faptului că pacientul nu a luat terapia prescrisă în mod curent.

Tuberculoza chimiorezistentă poate fi fie primară, fie dobândită. Rezistenţa *primară* la medicamente este cea apărută la o tulpină ce infectează un pacient care nu a fost tratat anterior. Rezistenţa *dobândită* se dezvoltă în timpul curei de tratament cu un regim inadecvat. În America de Nord şi Europa, ratele rezistenţei primare sunt în general scăzute iar rezistenţa la izoniazidă este cea mai frecventă. O atenţie specială s-a acordat tuberculozei rezistente la izoniazidă/rifampicină sau celei multichimiorezistente (MCR). După cum s-a semnalat mai sus, tuberculoza chimiorezistentă poate fi prevenită prin aderenţa la principiile unui tratament corect: includerea a cel puţin două medicamente bactericide la care microorganismul este sensibil (în practică, în faza iniţială se administrează frecvent patru medicamente) şi verificarea realizării complete de către pacient a tratamentului prescris.

Deşi regimul de 6 luni descris în tabelul 171-2 este foarte eficient la pacienţii cu boală iniţial rezistentă la izoniazidă, este prudent să se prelungească tratamentul la 9 luni şi să se includă etambutol pe toata durata tratamentului. În boala cu rezistenţă de nivel înalt la izoniazidă, izoniazida probabil că nu contribuie la o evoluţie favorabilă şi poate fi exclusă din regim. Tuberculoza MCR este mai dificil de tratat decât boala produsă de către un microorganism sensibil la medicamente, în special deoarece rezistenţa la alte medicamente din prima linie, alături de cea la izoniazidă şi rifampicină, este frecventă. Pentru tulpinile rezistente la izoniazidă şi rifampicină pot fi eficiente preparatele combinate cu etambutol, pirazinamidă şi streptomicină (sau, pentru cele ce prezintă şi rezistenţă la streptomicină, alt agent injectabil, cum ar fi amikacina), administrate timp de 12 – 18 luni şi cel puţin 9 luni după conversia culturilor din spută. Multe autorităţi ar adăuga şi ofloxacină acestui regim. Pentru pacienţii cu bacili rezistenţi la toţi agenţii din prima linie, vindecarea poate fi obţinută cu o combinaţie de trei medicamente alese dintre etionamidă, cicloserină, PAS şi ofloxacină, plus un medicament ales dintre amikacină, kanamicină şi capreomicină (tabelul 171 – 2). Durata optimă a tratamentului pentru tuberculoză nu este cunoscută; totuşi, pacienţii sunt trataţi de obicei până la 24 de luni. Deoarece tratamentul pacienţilor cu tuberculoză MCR este complicat atât de factori medicali cât şi de factori sociali, îngrijirea acestor pacienţi trebuie limitată la specialişti şi la programele de control al tuberculozei. Pentru pacienţii cu boală localizată şi rezervă pulmonară suficientă, lobectomia sau pneumectomia pot conduce la vindecare.

Situaţii clinice speciale Deşi studiile clinice comparative privind tratamentul tuberculozei extrapulmonare sunt limitate, dovezile disponibile indică faptul că toate formele de boală pot fi tratate cu regimul de 6 luni recomandat pentru pacienţii cu boală pulmonară. Totuşi, Academia Americană de Pediatrie recomandă ca acei copii ce prezintă tuberculoză osoasă sau articulară, meningită tuberculoasă sau tuberculoză miliară să primească un minimum de 12 luni de tratament.

Tratamentul pentru tuberculoză poate fi complicat de către afecţiuni medicale subiacente ce necesită o atenţie specială. Ca regulă, pacienţii cu insuficienţă renală cronică nu trebuie să primească aminoglicozide şi trebuie să primească etambutol doar dacă nivelurile lui serice pot fi monitorizate. Izoniazida, rifampicina şi pirazinamida pot fi administrate în dozele uzuale în cazurile de insuficienţă renală uşoară până la moderată, dar dozele de izoniazidă şi pirazinamidă trebuie reduse la toţi pacienţii cu insuficienţă renală severă, cu excepţia celor ce sunt supuşi hemodializei. Pacienţii cu boală hepatică pun probleme speciale datorită hepatotoxicităţii izoniazidei, rifampicinei şi pirazinamidei. Pacienţii cu boală hepatică severă pot fi trataţi cu etambutol şi streptomicină şi, dacă este necesar, cu izoniazidă şi rifampicină sub supraveghere strictă. Utilizarea pirazinamidei de către pacienţii cu insuficienţă hepatică trebuie evitată. Silicotuberculoza necesită prelungirea tratamentului cu cel puţin două luni. În cele din urmă, pacienţii cu infecţie HIV sau SIDA par a răspunde bine la tratamentul standard de 6 luni, deşi poate fi nevoie ca tratamentul să fie prelungit dacă răspunsul este suboptimal.

Regimul optim pentru femeile gravide este de 9 luni de tratament cu izoniazidă şi rifampicină, suplimentat cu etambutol pentru primele două luni. Atunci când este nevoie, poate fi administrată pirazinamidă, deşi nu există date în ceea ce priveşte siguranţa administrării sale în sarcină. Streptomicina este contraindicată, deoarece este cunoscut faptul că produce leziuni ale celui de-al optulea nerv cranian la făt. Tratamentul tuberculozei nu este o contraindicaţie pentru alăptare; majoritatea medicamentelor administrate vor fi prezente în mici cantităţi în laptele matern, aceste concentraţii fiind mult prea mici pentru a furniza copilului vreun beneficiu terapeutic sau profilactic.

PROFILAXIE Cel mai bun mod de a preveni tuberculoza este diagnosticarea rapidă a cazurilor contagioase, cu adminis-

trarea unui tratament adecvat până la vindecare. Strategiile adiţionale includ vaccinarea BCG şi chimioterapia profilactică.

Vaccinarea BCG BCG a fost produs dintr-o tulpină atenuată de *M. bovis* şi a fost administrat pentru prima dată în 1921. Sunt disponibile multe vaccinuri BCG pe plan mondial; toate derivă din tulpina originală, dar vaccinurile variază ca eficacitate. În fapt, estimările eficacităţii în cadrul studiilor randomizate cu control placebo a variat între 80% şi zero. Valori similare ale eficacităţii au fost determinate prin studii observaţionale recente (caz-control, de tip istoric de cohortă şi studii transversale), în zone în care nou născuţii sunt vaccinaţi la naştere. Aceste studii au mai descoperit existenţa unor rate mai înalte ale eficacităţii protecţiei la nou născuţi şi copii mici faţă de formele relativ severe de tuberculoză, cum ar fi meningita tuberculoasă şi tuberculoza miliară.

Vaccinul BCG este sigur şi arareori cauzează complicaţii grave. Răspunsul tisular local începe la 2- 3 săptămâni după vaccinare, cu formarea de cicatrice şi vindecare în 3 luni. Efectele secundare – cel mai frecvent apariţia unei ulceraţii la locul vaccinării şi limfadenită regională – apar la 1-10% dintre persoanele vaccinate. Unele tulpini din vaccin au produs osteomielită la un caz dintr-un milion de doze administrate. Infecţia BCG diseminată şi decesul au survenit în 1-10 cazuri dintr-un milion de doze administrate, deşi această problemă este limitată aproape exclusiv la persoanele cu imunitatea afectată, ca la cei cu infecţii HIV. Vaccinarea BCG induce reactivitate la PPD. Prezenţa sau dimensiunea reacţiei la testul cutanat la PPD după vaccinare nu prezice gradul de protecţie realizat.

Vaccinul BCG este recomandat pentru utilizare de rutină la naştere în ţările cu o prevalenţă înaltă a tuberculozei. Totuşi, datorită riscului redus de transmitere a tuberculozei în Statele Unite şi protecţiei nesigure oferite de către BCG, vaccinul nu a fost niciodată recomandat pentru uz general în Statele Unite. În mod curent, vaccinarea este recomandată doar la sugarii şi copiii cu reacţie negativă la PPD care au un risc crescut prin expunerea intimă şi prelungită la contactul cu pacienţi cu tuberculoză MCR şi care nu pot lua izoniazidă în scop profilactic, precum şi la sugarii şi copiii din grupurile în care rata infecţiilor noi cu *M. tuberculosis* depăşeşte 1% pe an.

Chimioterapia profilactică O componentă majoră a controlului tuberculozei în Statele Unite implică administrarea izoniazidei la persoane cu tuberculoză latentă şi un risc înalt de boală activă. Această intervenţie se bazează pe rezultatele unui număr mare de studii clinice randomizate, controlate placebo, ce demonstrează că o cură de 6-12 luni de izoniazidă reduce riscul dezvoltării tuberculozei active la persoanele infectate cu 90% sau mai mult. În absenţa reinfecţiei, efectul protector se crede că durează toată viaţa. Mai recent, studii clinice limitate au mai arătat că profilaxia cu izoniazidă reduce rata tuberculozei între persoanele afectate cu HIV.

În majoritatea cazurilor, candidaţii pentru profilaxie (tabelul 171-3) sunt identificaţi prin testarea cutanată la PPD a grupurilor de indivizi cu risc înalt. Pentru testare vor fi injectate 5 unităţi de tuberculină PPD stabilizată cu polisorbat, intradermic, pe faţa anterioară a antebraţului (metoda Mantoux). Testele prin înţepături multiple, care pot fi utile pentru screening-ul unor populaţii largi, nu sunt recomandate în acest scop; orice reacţie pozitivă la un test prin înţepături multiple trebuie confirmat prin testare Mantoux. Reacţiile sunt citite la 48-72 ore urmărindu-se diametrul transvers al induraţiei în milimetri; diametrul eritemului nu se ia în consideraţie. La unele persoane, reactivitatea la PPD diminuă în timp, dar poate fi reactivată printr-un al doilea test cutanat, administrat la o săptămână sau mai mult după primul (adică testare în două trepte). Pentru persoanele care efectuează o testare cutanată periodică la PPD, ca personalul sanitar şi persoanele internate în instituţii de îngrijire pe termen lung, un rapel al testului în condiţiile unui rezultat iniţial negativ poate împiedica o clasificare greşită a persoanelor cu efect „booster"* ca fiind persoane ce au înregistrat viraj la PPD.

Diametrul unui test cutanat pozitiv (şi astfel profilaxia) este corelat atât cu probabilitatea ca reacţia să reprezinte o infecţie adevărată, precum şi cu posibilitatea ca individul, dacă este cu adevărat infectat, să dezvolte tuberculoză. Astfel, reacţiile pozitive la contacţii apropiaţi ai cazurilor contagioase, la persoanele cu infecţii HIV şi la persoanele anterior netratate ale căror radiografii toracice indică o tuberculoză vindecată, sunt definite ca o suprafaţă de induraţie ≥ 5 mm în diametru. Un diametru de 10 mm este utilizat pentru a defini reacţiile pozitive la multe alte persoane cu risc. Pentru persoanele cu un risc foarte scăzut de dezvoltare a tuberculozei în caz de infecţie, diametrul este de 15 mm sau mai mult.

Unele persoane cu test PPD negativ sunt de asemenea candidate pentru profilaxie. Sugarilor şi copiilor care au venit în contact cu cazuri contagioase, trebuie să li se administreze izoniazidă în scop profilactic şi trebuie să li se repete testul cutanat 2 sau 3 luni după ce contactul se încheie. La cei la care rezultatele testelor rămân negative, trebuie să se întrerupă profilaxia. Persoanele infectate cu HIV care au un test cutanat negativ şi care au un risc crescut de dezvoltare a tuberculozei, pot primi tratament profilactic dacă sunt anergici la testarea cu alte antigene ce provoacă hipersensibilitate de tip întârziat, cum ar fi *Candida* şi cele de oreion. În cele din urmă, unii autori recomandă ca toţi contacţii infectaţi cu HIV ai cazurilor contagioase să fie consideraţi candidaţi pentru profilaxie.

Izoniazida se administrează într-o doză de 5 mg/kg/zi (până la 300 mg) pentru 6-12 luni; cura mai lungă este recomandată pentru persoane cu infecţii HIV şi la cei cu radiografii toracice patologice. Pe baza analizelor cost-beneficiu, cura pe o perioadă mai scurtă este recomandată persoanelor din alte categorii. Totuşi, Academia Americană de Pediatrie recomandă o cură de tratament de 9 luni la copii. Atunci când tratamentul supravegheat este de dorit şi este realizabil, izoniazida poate fi administrată în doză de 15 mg/kg (până la 900 mg), de două ori pe săptămână.

Contraindicaţiile profilaxiei cu izoniazidă includ prezenţa bolii hepatice active. Deoarece reacţia adversă majoră la acest medicament este hepatita, persoanele cu un risc crescut de toxicitate (de ex., cei în vârstă de peste 35 de ani, cei ce consumă zilnic alcool şi cei cu antecedente de boală hepatică) trebuie să efectueze o evaluare iniţială bazală şi apoi lunară a funcţiei hepatice în timpul tratamentului. Toţi pacienţii trebuie educaţi cu atenţie în ceea ce priveşte hepatita şi trebuie instruiţi să întrerupă utilizarea medicamentului imediat dacă apare orice simptom. Mai mult, pacienţii trebuie examinaţi şi chestionaţi lunar asupra efectelor adverse pe durata tratamentului şi la fiecare vizită trebuie furnizată o provizie de medicamente care să nu acopere necesarul pentru mai mult de o lună.

Poate fi mult mai dificil să se asigure complianţa la un regim profilactic decât la un regim terapeutic, pentru tuberculoză activă. Dacă membrii de familie ai cazurilor active au fost trataţi, complianţa şi monitorizarea pot fi mai uşoare. Pentru pacienţii cu risc înalt (ca de ex. consumatorii de droguri injectabile infectaţi cu HIV) şi pentru persoanele instituţionalizate, poate fi util tratamentul bisăptămânal supravegheat. Ca şi în cazurile active, furnizarea de stimulente poate fi de asemenea utilă.

BAZELE CONTROLULUI TUBERCULOZEI Prioritatea esenţială a oricărui program de control al tuberculozei este detectarea promptă a cazurilor şi furnizarea unei chimioterapii de scurtă durată, sub directă supraveghere, la toţi pacienţii cu tuberculoză, cu accent pe vindecarea cazurilor cu frotiu

* N. trad. Efect „booster" = efect al unei alergii postvaccinale produs de revigorarea memoriei imunitare

Tabelul 171-3

Recomandări pentru profilaxia cu izoniazidă

Grup de risc	Reacție la tuberculină, mm	Durata tratamentului, luni
Persoane infectate HIV	≥ 5*	12
Contacți apropiați ai pacienților cu tuberculoză	≥ 5†	6 (9 pentru copii)
Persoane cu leziuni fibrotice pe radiografia toracică	≥ 5	12
Persoane recent infectate	≥ 10	6
Persoane cu afecțiuni medicale cu risc înalt‡	≥ 10	6 – 12
Grupul cu risc înalt < 35 ani§	≥ 10	6
Grupul cu risc scăzut < 35 ani	≥ 15	6

* Persoanele anergice infectate cu HIV, cu un risc estimat de infecție cu *M. tuberculosis* de 10 %, pot fi considerate de asemenea candidate.

† Contacții cu reacție negativă la tuberculină, mai ales copiii, vor primi profilaxie pentru 2 sau 3 luni după ce contactul încetează și apoi trebuie retestați cu PPD. Cei ale căror rezultate rămân negative trebuie să întrerupă profilaxia.

‡ Include diabetul zaharat, tratamentul prelungit cu glucocorticoizi pe cale sistemică, alt tratament imunosupresor, unele boli hematologice și cele ale sistemului reticuloendotelial, utilizare de droguri injectabile (cu seronegativitate HIV), boală renală terminală și afecțiuni clinice cu scădere rapidă în greutate.

§ Include persoanele născute în țările cu prevalență înaltă, membrii comunităților sărace cu asistență medicală precară și rezidenții instituțiilor de îngrijire pe termen lung.

SURSA: Pe baza recomandărilor American Thoracic Society și a Centers for Disease Control and Prevention, 1994.

din spută pozitiv. În plus, în țările cu prevalență scăzută cu resurse adecvate, se recomandă screening-ul grupurilor cu risc crescut (cum ar fi emigranții din țările cu prevalență înaltă și persoanele seropozitive pentru HIV). Identificarea cazurilor active de tuberculoză trebuie urmată de tratament, iar prezența testelor PPD pozitive la persoanele cu risc înalt trebuie urmată de profilaxie. Investigarea contacților este de asemenea o componentă importantă a controlului eficient al tuberculozei. În Statele Unite, s-a acordat o atenție deosebită transmiterii tuberculozei (mai ales în asocierea cu infecția HIV) la persoanele instituționalizate din spitale, aziluri și închisori. Măsurile de limitare a acestei transmiteri includ izolarea respiratorie a persoanelor suspecte de tuberculoză până când se dovedește că nu sunt contagioase (adică prin demonstrarea negativității frotiului din spută pentru BAAR), ventilația adecvată în camerele pacienților cu tuberculoză contagioasă, utilizarea razelor ultraviolete în zonele cu risc crescut de transmitere a tuberculozei, un screening periodic al personalului care intră în contact cu cazurile de tuberculoză cunoscute sau nesuspectate. În trecut, supravegherea prin examen radiologic, mai ales cea realizată cu echipament portabil și microfilme, era recomandată pentru identificarea cazurilor. Astăzi, totuși, prevalența tuberculozei în țările industrializate este suficient de scăzută încât „microradiografia în masă“ să nu fie eficientă din punct de vedere al costului.

În țările cu prevalență înaltă, programele de control al tuberculozei trebuie să se bazeze pe următoarele elemente cheie: (1) detectarea cazurilor predominant prin detectare pasivă (de ex., examinarea microscopică a sputei de la pacienți care se prezintă spontan la medic, cu tuse ce durează de mai mult de 3 săptămâni), (2) administrarea unei cure standard de chimioterapie de scurtă durată la toți pacienții cu frotiuri din spută pozitive, în condiții adecvate de tratament al cazului, și anume în condițiile administrării supravegheate a medicamentelor, (3) stabilirea și menținerea unui sistem de aprovizionare regulată cu medicamente și (4) stabilirea și menținerea unui sistem eficient pentru evaluarea pacientului și conducerea tratamentului. Acest sistem trebuie să permită o analiză a evoluției sub tratament (de ex., vindecare, încheierea tratamentului în lipsa dovezilor de vindecare, deces, eșec terapeutic și neprezentarea pacientului) în toate cazurile înregistrate.

BIBLIOGRAFIE

AMERICAN THORACIC SOCIETY AND CENTERS FOR DISEASE CONTROL: Control of tuberculosis in the United States. Am Rev Respir Dis 146:1623, 1992

AMERICAN THORACIC SOCIETY AND CENTERS FOR DISEASE CONTROL: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 149:1359, 1994

ANTONUCCI G et al: Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. JAMA 274:143, 1995

BLOOM BR (ed): *Tuberculosis. Pathogenesis, Protection, and Control.* Washington, DC, American Society for Microbiology, 1994

CANTWELL MF et al: Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. JAMA 272:535, 1994

CENTERS FOR DISEASE CONTROL: Guidelines for preventing the transmission of tuberculosis in health-care settings, with special focus on HIV-related issues. Morb Mortal Week Rep 39(RR-17):1, 1990

CROFTON J et al: *Clinical Tuberculosis.* London, Macmillan Education, 1992

FINE PEM: Bacille Calmette-Guerin vaccines: A rough guide. Clin Infect Dis 20:11, 1995

HOPEWELL PC: Impact of human immunodeficiency virus infection on the epidemiology, clinical features, management, and control of tuberculosis. Clin Infect Dis 15:540, 1992

ISEMAN MD: Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. N Engl J Med 329:784, 1993

MITCHISON DA: The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. Tubercle 66:219, 1985

O'BRIEN RJ: Preventive therapy for tuberculosis, in *Clinical Tuberculosis*, PDO Davies (ed). London, Chapman & Hall, 1994, pp 279-295

RAVIGLIONE MC et al: Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. JAMA 273:220, 1995

REICHMAN LB, HERSHFIELD ES (eds): *Tuberculosis. A Comprehensive International Approach.* New York, Mercel Dekker, 1993

SMALL PM et al: The epidemiology of tuberculosis in San Francisco: A population-based study using conventional and molecular methods. N Engl J Med 330:1703, 1994

SUMARTOJO E: When tuberculosis treatment fails. A social behavioral account of patient adherence. Am Rev Respir Dis 147:1311, 1993

STYBLO K: Epidemiology of tuberculosis, in *Selected Papers*, vol 24. The Hague, Royal Netherlands Tuberculosis Association, 1993

WORLD HEALTH ORGANIZATION: *Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National Programmes.* Geneva, WHO, 1993

172

Richard A. Miller

LEPRA (BOALA HANSEN)

DEFINIȚIE ȘI ETIOLOGIE Lepra (boala Hansen) este o infecție granulomatoasă cronică umană care afectează țesuturile superficiale, mai ales pielea și nervii periferici. *Mycobacterium leprae*, agentul cauzal, este un bacil acid-alcoolo-rezistent aparținând familiei *Mycobacteriaceae* pe baza asemănărilor morfologice, biochimice, antigenice și genetice cu alte micobacterii. Deși nu a fost cultivat pe medii artificiale sau pe culturi de țesuturi, se poate înmulți în tatu și pe lăbuța șoarecilor. Bacilul se multiplică extrem de lent, cu un timp optim de dublare estimat de la 11 până la 13 zile, în cursul creșterii logaritmice în lăbuța de șoarece. Modelul experiențelor pe șoarece a fost extensiv folosit pentru studiul medicamentelor antileproase, iar producția bacteriană mare de la tatu a fost crucială pentru studiile genetice și imunologice. Genomul *M. leprae* a fost complet cartografiat și genele pentru antigenele proteice majore au fost clonate și urmărite.

Componentele celulare ale *M. leprae* responsabile pentru patogenitatea sa și pentru abilitatea de a supraviețui în interiorul gazdei sunt puțin cunoscute. Cel mai bine studiat factor de virulență este glicolipidul I fenolic, un lipid predominant de suprafață, specific pentru *M. leprae*. Glicolipidul I fenolic se poate lega de componentul C3 al complementului, care

apoi mediază fagocitoza bacteriei de către fagocitele mononucleare prin intermediul receptorilor CR1, CR3 şi CR4 aflaţi pe suprafaţa celulelor. Odată pătruns în interiorul fagocitului, glicolipidul I fenolic ajută la protejarea bacteriei faţă de distrugerea oxidativă, prin eliminarea chimică a radicalilor hidroxil şi a anionilor superoxid.

EPIDEMIOLOGIE Numărul cazurilor de lepră în lume a scăzut dramatic în ultimele decade, de la un număr estimat de 10-12 milioane de cazuri la 1,8 milioane. Explicaţia acestui declin este controversată şi cu siguranţă multifactorială. Posibil la acest declin au contribuit factori cum ar fi: îmbunătăţirea depistării cazurilor, utilizarea regimurilor terapeutice plurimedicamentoase cu durată scurtă, extinderea programelor de vaccinare BCG şi creşterea urbanizării globale. Lepra rămâne o boală larg răspândită în mediul rural sărac. În 1995, cinci ţări (India, Brazilia, Bangladesh, Indonezia şi Myanmar) deţineau 76% din cazurile estimate pe plan mondial.

Distribuţia persoanelor infectate în interiorul ţărilor este foarte neomogenă şi pot fi întâlnite districte cu o afectare a 20% din populaţie. Distribuţia cazurilor în cadrul spectrului leprei variază de asemenea între naţiuni, boala lepromatoasă predominând în unele ţări, cum ar fi Mexic, iar boala tuberculoidă în altele, cum ar fi India. Nouăzeci la sută din cazurile diagnosticate în Statele Unite în ultimele două decade au apărut la emigranţii din ţările cu lepră endemică. Transmisia indigenă are loc în primul rând în Hawaii, teritoriile insulelor din Pacific şi sporadic de-a lungul coastei Golfului Mexic. Incidenţa leprei în Statele Unite a scăzut de la un vârf de 360 de cazuri în 1985 (asociat cu un influx de emigranţi din Asia de Sud-Est), la o medie de 150 cazuri pe an.

Lepra poate fi prezentă la orice vârstă, deşi cazurile la copii mai mici de 1 an sunt extrem de rare. Incidenţa specifică pe vârstă îşi are vârful în copilărie în majoritatea ţărilor în curs de dezvoltare; mai mult de 20% din cazuri apar la copii sub 10 ani. Raportul pe sexe al leprei în cursul copilăriei este de 1:1, dar bărbaţii predomină cu un raport de 2:1 la adulţi.

Este umilitor să recunoaştem cât de puţine se cunosc despre modurile de transmitere şi dobândire a leprei, ţinând cont de faptul că natura transmisibilă a infecţiei a fost recunoscută de milenii şi că agentul etiologic a fost identificat cu peste 100 de ani în urmă. Transmiterea directă de la om la om este considerată responsabilă pentru majoritatea cazurilor de lepră, deşi o istorie a unei expuneri anterioare poate fi obţinută de la mai puţin de jumătate din toţi pacienţii. Rezervoarele animale există printre tatu sălbatici şi posibil printre primatele non-umane, dar numai în puţine cazuri umane a fost implicată transmiterea zoonotică. Depistarea de *M. leprae* în insectele hematofage şi de glicolipid I fenolic în sol duce cu gândul la o posibilă infectare din mediu. Printre contacţii apropiaţi unui pacient netratat, riscul bolii creşte de aproximativ 8 ori, iar rata de transmitere poate fi de 10%. Dezvoltarea bolii clinice la contacţii pacienţilor cu lepră tuberculoidă este mai puţin comună, deşi testele imunologice sugerează că majoritatea acestor contacţi au fost sensibilizaţi la *M. leprae*. Poarta de intrare rămâne o problemă de conjunctură, dar e probabilă fie pielea, fie mucoasa căilor respiratorii superioare. Poarta principală de eliminare se consideră a fi mucoasa nazală a pacienţilor lepromatoşi netrataţi.

Perioada de incubaţie este frecvent de 3 până la 5 ani, dar s-a raportat că se poate extinde de la 6 luni la câteva decade.

PATOGENEZA Modificările precoce care urmează intrării *M. leprae* în organism nu au fost descrise la om. Bacilii sunt înconjuraţi de o capsulă densă, lipidică, aproape inertă, nu produc exotoxine şi determină un răspuns inflamator scăzut. Studiile imunologice şi epidemiologice sugerează că doar o mică parte, posibil 10-20% din cei infectaţi, vor dezvolta semne de lepră nedeterminată şi că numai 50% din cei cu boală nedeterminată vor progresa către o lepră evidentă clinic.

Intensitatea răspunsului imun specific mediat celular la *M. leprae* se corelează cu clasa clinică şi histologică a bolii. Persoanele cu boală tuberculoidă polară au un răspuns celular intens la *M. leprae* şi o cantitate de bacili scăzută, în timp ce pacienţii cu lepră lepromatoasă nu au imunitate celulară detectabilă la bacilul leprei. Există dovezi din studiile pe familii că gene HLA specifice asociate ar putea fi legate de diferite clase ale bolii. HLA-DR2 este moştenită preferenţial de copiii cu boală tuberculoidă polară, în timp ce HLA-MT1 şi HLA-DQ1 se asociază cu boala lepromatoasă polară. Au fost identificaţi epitopii antigenici recunoscuţi de unele molecule ale complexului major de histocompatibilitate (CMH). Efectul genelor asociate HLA se limitează la influenţarea tipului de lepră care se va dezvolta; nu există nici o asociere între haplotipurile HLA şi susceptibilitatea globală la lepră.

Defectul în imunitatea mediată celular la pacienţii lepromatoşi este extrem de specific. Ei nu prezintă o morbiditate crescută urmând infecţiei cu patogeni ca viruşi, protozoare sau fungi pentru care imunitatea celulară este importantă şi nu au un risc crescut pentru neoplazii. În lepra lepromatoasă, celulele din familia monocite-macrofage îngurgitează *M. leprae* şi sunt incapabile să distrugă sau să digere microorganismele. Totuşi, atunci când sunt studiate in vitro, monocitele acestor pacienţi răspund normal la citokine şi prezintă activitate fagocitică şi bactericidă normală. Pacienţii cu lepră lepromatoasă au un număr crescut de limfocite CD8 + circulante („supresoare“), care pot fi activate specific de antigenele *M. leprae*, iar limfocitele prezente în granuloamele lor cutanate sunt aproape exclusiv CD8 +. În contrast, celulele CD4 + 4B4 + („helper“) predomină printre celulele T în leziunile cutanate ale pacienţilor tuberculoizi. În plus la aceste diferenţe de populaţii de celule T lezionale, producerea locală de citokine în leziunile lepromatoase este complet diferită de cea din leziunile tuberculoide. Leziunile leprei tuberculoide au caracteristic un răspuns predominant de citokine Th 1, cu niveluri înalte ale producţiei de interleukină (IL)2, interferon γ (IFNγ) şi IL-12. În contrast, IL-4 şi IL-10 predomină în leziunile lepromatoase, şi coincid cu un răspuns asemănător Th 2. Aceste observaţii au condus la reluarea interesului pentru tratamentul adjuvant cu agenţi imunomodulatori şi poate fi de importanţă crucială pentru producerea unui vaccin.

Bacilemia intensă este foarte frecventă în lepra lepromatoasă şi microorganismele pot fi adesea vizibile în frotiurile colorate din sângele periferic sau cruste, dar febra înaltă sau semnele de toxicitate sistemică sunt absente. Chiar în cele mai avansate cazuri, leziunile distructive sunt limitate la piele, nervi periferici, părţile anterioare ale ochilor, căile respiratorii superioare situate deasupra laringelui, testicule şi la structurile mâinilor şi picioarelor. O trăsătură comună a acestor zone este aceea că ele au de obicei o temperatură cu câteva grade mai scăzută decât 37°C. Două zone de implicare preferenţială sunt nervii ulnari din apropierea cotului şi nervii peronieri din zona în care înconjură capul fibulei; deasupra şi dedesubtul acestor zone, unde aceşti nervi au traiecte mai profunde, afectarea este mai scăzută. La pacienţii cu lepră lepromatoasă, colecţiie bacilare sunt întâlnite şi în ficat, splină şi măduvă osoasă, dar nici o disfuncţie de sistem a organelor viscerale nu a fost asociată cu prezenţa acestor bacili.

MANIFESTĂRI CLINICE ŞI HISTOPATOLOGICE Răspunsul imun variabil la infecţia cu *M. leprae* se manifestă printr-un spectru larg de manifestări clinice şi histologice. Există o concordanţă puternică între semnele clinice şi histopatologia dermală, iar acestea vor fi discutate împreună.

Lepra precoce sau indeterminată Primele semne ale leprei sunt de obicei cutanate. Leziunile leprei indeterminate sunt foarte subtile şi cel mai frecvent diagnosticate la examinarea contacţilor pacienţilor leproşi cunoscuţi. Se pot observa una sau mai multe macule sau plăci hipopigmentate sau hiperpig-



FIGURA 172-1 Lepra tuberculoidă. Leziune mare, solitară, cu o margine indurată, reliefată. Aria centrală clară a leziunii este hipoestezică, cu subțierea dermului și pierderea structurilor dermale cum ar fi glandele sudoripare și foliculii piloși.

mentate. Adesea, o pată cu anestezie sau parestezie este primul simptom observat de pacient, dar la o examinare atentă se poate găsi o implicare a pielii. Sensibilitatea este adesea relativ păstrată în aceste leziuni precoce, mai ales în cele de pe față. Leziunile se pot vindeca spontan într-un an sau doi, dar se recomandă un tratament specific.

Lepra tuberculoidă Leziunea inițială a leprei tuberculoide, unul din „polii" spectrului clinic și imunologic, este adesea o maculă hipopigmentată, care este strict demarcată și hipoestezică. Ulterior, leziunea se întinde prin extindere periferică, iar marginile devin reliefate și circinate sau rotunde (figura 172-1). În schimb, aria centrală devine atrofică și deprimată. Leziunile pe deplin dezvoltate sunt intens anesteziate și au pierdut structurile normale ale pielii (glandele sudoripare și foliculii piloși). Leziunile pot fi unice sau în număr redus. Implicarea nervilor este precoce, iar nervii superficiali ce pleacă de la leziune pot fi îngroșați. Nervii periferici mai mari (mai ales ulnar, peronier, nervii auriculari mai mari și cei din proximitatea leziunii cutanate) pot fi palpabili și îngroșați vizibil. Poate exista o durere nevritică severă. Implicarea neurală conduce la o atrofie musculară, mai ales a mușchilor mici ai mâinii. Contracturile mâinii și ale piciorului sunt frecvente. Traumele, mai ales cele prin arsuri, înțepături și prin presiune excesivă, conduc la infecții secundare ale mâinii și la ulcere plantare. Ulterior pot apărea resorbții și pierderi ale falangelor. Când sunt implicați nervii faciali pot apărea lagoftalmie, keratită de expunere și ulcerații corneene ce duc la orbire.

Aspectul histologic constă din granuloame non-cazeoase ce conțin limfocite, celule epiteloide și probabil celule gigante; bacilii sunt adesea absenți sau dificil de evidențiat.

Lepra lepromatoasă Lepra lepromatoasă este cealaltă formă extremă. Implicarea cutanată este extensivă și generală, bilaterală, simetrică, de-a lungul liniei mediane a corpului. Leziunile individuale ale pielii sunt foarte variabile, incluzând macule, noduli, plăci sau papule. Marginile leziunilor sunt prost delimitate, iar centrele leziunilor reliefate sunt indurate și convexe (mai degrabă decât concave, ca în boala tuberculoidă). Există o infiltrație difuză a dermului printre leziunile discrete, iar pielea aparent normală va conține de obicei bacili evidențiabili prin colorare. Zonele de predilecție sunt fața (obrajii, nasul, sprâncenele), urechile, încheieturile, coatele, fesele și genunchii. Uneori, coexistența infiltrațiilor și a nodulilor mici poate progresa atât de subtil, încât boala trece neobservată. Pierderea porțiunii laterale a sprâncenei este frecventă. Mult mai târziu pielea feței și a frunții devine mai subțire, zbârcită (facies leonin), iar lobii urechilor devin pendulari.

„Înfundarea" nasului, epistaxisul și obstrucția respiratorie sunt simptome timpurii frecvente. Obstrucția nazală completă, laringita și răgușeala apar și ele. Perforația septală și colapsul nazal conduc la nasul în șa. Invazia zonei anterioare a ochiului poate determina keratite și iridociclite. Apar limfadenopatii nedureroase, inghinale și axilare. La bărbații adulți, infiltrarea și cicatrizarea testiculelor conduc la sterilitate. Ginecomastia este frecventă.

Implicarea trunchiurilor nervoase majore este mai puțin importantă în forma lepromatoasă decât în cea tuberculoidă, dar o hipoestezie difuză atingând zonele periferice ale extremităților este frecventă în boala avansată. Studii anatomopatologice arată că, nervii periferici sunt intens infectați, dar adesea mai bine conservați decât în forma tuberculoidă.

Histologic, există o reacție granulomatoasă difuză cu macrofage, celule spumoase mari (Virchow sau leproase) și numeroși bacili intracelulari, frecvent în mase sferoidale (globi). Nu se găsesc celule epiteloide sau celule gigante.

Lepra borderline Zona borderline a spectrului bolii se află între polii tuberculoidă și lepromatoasă și se subdivide de obicei în clasele borderline tuberculoidă, borderline (sau dimorfică) și borderline lepromatoasă. Clasificarea în regiunea borderline a spectrului este mai puțin precisă decât la poli. Leziunile tind să crească ca număr și heterogenitate, dar scad în dimensiunile individuale pe măsură ce se apropie de polul lepromatos. Leziunile pielii în lepra tuberculoidă borderline seamănă în general cu cele ale bolii tuberculoide, dar sunt în număr mai mare și au margini mai puțin bine definite. Implicarea unor trunchiuri nervoase periferice multiple este mai frecventă decât în boala tuberculoidă polară.

Variabilitatea crescândă în aspectul leziunilor pielii este o caracteristică a leprei borderline. Papule și plăci pot coexista cu leziuni maculare. Anestezia este mai puțin importantă decât în boala tuberculoidă. Lobii urechilor pot fi ușor subțiați, dar sprâncenele și zonele nazale sunt crutate. Leziunile pielii devin chiar mai numeroase în boala borderline lepromatoasă, dar distribuției îi lipsește simetria bilaterală, tipică pentru boala lepromatoasă polară (figura 172-2).

Histopatologia granuloamelor în lepra borderline se schimbă de la o predominanță a celulelor epiteloide în boala tuberculoidă către o predominanță a macrofagelor pe măsură ce se apropie de polul lepromatos. Prezența și numărul limfocitelor sunt variabile și se corelează slab cu clasa de boală. Bacilii sunt prezenți în număr mare în granuloamele pielii pacienților

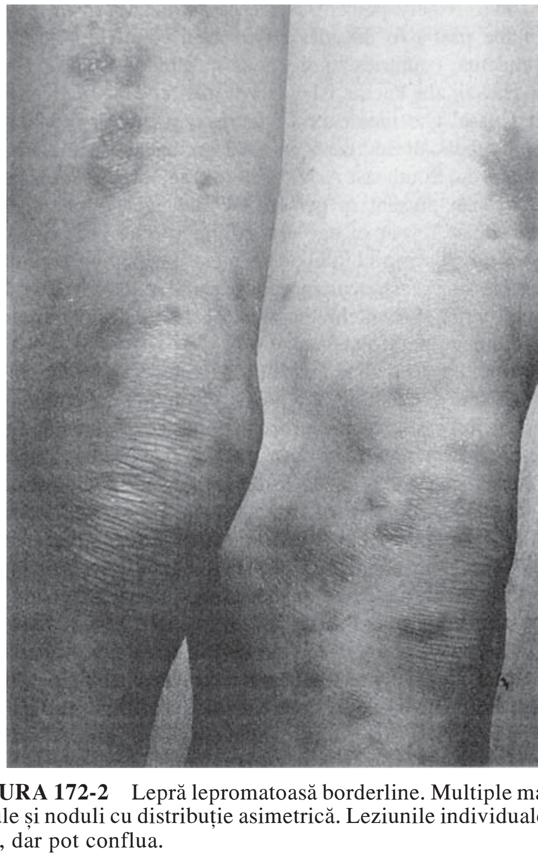


FIGURA 172-2 Lepră lepromatoasă borderline. Multiple macule, papule și noduli cu distribuție asimetrică. Leziunile individuale sunt mici, dar pot conflua.

cu borderline și borderline lepromatoasă. Din acest motiv, aceste grupe, împreună cu lepra lepromatoasă polară, sunt cunoscute ca *lepră multibacilară*. Tuberculoida borderline, tuberculoida polară și clasa nedeterminată sunt grupate împreună ca *lepră paucibacilară*.

Stările de boală borderline sunt instabile și pot vira spre forma lepromatoasă la pacienții netratați sau spre polul tuberculoid în cursul tratamentului. Modificarea unui tip polar în altul este extrem de rară.

În toate formele de lepră, implicarea nervilor periferici este o trăsătură constantă. În orice secțiune histologică, implicarea nervilor tinde să fie mai severă decât implicarea altor țesuturi. Majoritatea distrucției nervilor pare să rezulte din reacția granulomatoasă a gazdei, mai degrabă decât dintr-o proprietate intrinsecă neurotoxică a bacililor. Deși neobișnuită, implicarea nervilor poate apărea în absența leziunilor cutanate (lepră nervoasă pură).

STĂRI REACȚIONALE Evoluția generală a leprei este lentă, dar poate fi întreruptă de două tipuri de reacții. Ambele forme de reacții pot apărea la pacienții netratați, dar mai frecvent apar drept complicații ale chimioterapiei.

Eritemul nodos lepros Eritemul nodos lepros (ENL), sau reacția leproasă de tip 2, apare la pacienții cu boală borderline lepromatoasă și lepromatoasă, cel mai frecvent în ultima jumătate a primului an de tratament. Se dezvoltă noduli subcutanați sensibili, inflamați, de obicei în grupuri. Fiecare nodul durează o săptămână sau două, dar pot apărea noi grupuri. Febra, limfadenopatia și artralgiile pot acompania ENL sever. Histologic, ENL se caracterizează prin infiltrat polimorfonuclear și depozite de IgG și complement, asemănător reacției Arthus. Este neclar dacă există anumiți factori responsabili pentru inițierea atacurilor de ENL, dar atât in vivo cât și in vitro cercetările au stabilit rolul central al IFN γ și al factorului de necroză tumorală α (TNFα) în producerea anomaliilor observate clinic și imunologic. Într-un studiu, IFN γ exogen determină ENL la 6-10 pacienți lepromatoși, probabil prin creșterea secreției de TNFα prin activarea monocitelor. Pacienții cu ENL au adesea crescute nivelurile serice de TNFα, iar ameliorarea ENL de către talidomid este mediată prin inhibarea specifică a producției de TNFα.

Reacția de reversie Reacția de reversie, sau reacția leproasă de tip 1, poate complica toate cele 3 categorii borderline. Leziunile existente ale pielii dezvoltă eritem și se bombează, alte noi leziuni putând apărea. Un influx timpuriu de limfocite în leziunile existente este urmat de edem și de o trecere către histologia tuberculoidă. Imunitatea celulară crește. Reacțiile de reversie pot fi diferențiate de progresia bolii sau de recădere prin inocularea la șoarece, pentru a testa viabilitatea bacilară, și prin studii histologice. *Reacțiile de degradare,* care mimează clinic reacțiile de reversie, apar cel mai frecvent la pacienții netratați și la femei în cursul trimestrului trei de sarcină. Biopsiile cutanate arată o trecere spre histologia lepromatoasă și reflectă o scădere a imunității celulare.

COMPLICAȚII Lepra este probabil cea mai frecventă cauză de mutilare a mâinii în lume (figura 172-3). Traumele și infecțiile cronice secundare pot conduce la pierderea degetelor sau a extremităților distale. Orbirea este de asemenea frecventă.

Fenomenul Lucio, caracterizat prin arterită, este limitat la pacienții cu boală lepromatoasă non-nodulară infiltrativă difuză. Leziunile severe seamănă clinic cu alte forme de vasculită necrozantă și sunt asociate cu o rată mare de mortalitate.

Amiloidoza secundară este o complicație a bolii lepromatoase severe, mai ales în ENL cronic.

Lepra și infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) Surprinzător, având în vedere experiența avută cu alte boli micobacteriene și răspunsul imun intricat la *M. leprae*, infecția concomitentă cu HIV pare să aibă efect scăzut asupra manifestărilor clinice sau asupra evoluției naturale a leprei.



FIGURA 172-3 Lepră tuberculoidă borderline. Deformări bilaterale ale mâinii în gheară, rezultând din lezarea nervilor ulnar și median. Observați pierderea severă a țesutului muscular la antebrațe urmând atrofiei neuropatice și prin nefolosire.

Descrieri ocazionale sugerează că rata de recădere după terminarea tratamentului pentru boala paucibacilară poate fi ușor crescută la pacienții infectați cu HIV, și că pacienții HIV-pozitivi cu lepră timpurie sau subclinică sunt mai predispuși să dezvolte boala propriu-zisă. Lepra concomitentă poate de asemenea să accelereze evoluția bolii HIV.

DIAGNOSTIC Evidențierea bacililor acido-alcoolo-rezistenți în frotiurile de piele făcute prin metoda inciziei de raclare este un argument ferm pentru lepră, dar în boala tuberculoidă bacilii pot să nu fie evidențiabili. De câte ori este posibil, o probă biopsică cutanată din aria afectată trebuie trimisă la un anatomopatolog specializat în lepră. Implicarea histologică a nervilor periferici este patognomonică, chiar în absența bacililor. Se lucrează la dezvoltarea unor teste folosind probe genetice pentru identificarea rapidă și clasificarea micobacteriilor pe specii clinice, dar metoda actuală, ce folosește reacția de polimerizare în lanț (PCR), nu are o sensibilitate cu mult mai mare decât microscopia convențională.

Testele hematologice și biochimice sunt de puțin folos în stabilirea diagnosticului. Pacienții lepromatoși au frecvent o anemie ușoară, o viteză crescută a sedimentării hematiilor și hiperglobulinemie. Între 10% și 20% dintre pacienții lepromatoși au teste serologice pentru sifilis fals-pozitive la un titru scăzut, sau autoanticorpi contra antigenelor celulare sau nucleare.

Lepromin este o suspensie de *M. leprae* omorâți obținuți de la persoane intens infectate sau din țesut de tatu. Injectarea intradermică arată, oarecum variabil, o reacție tuberculin-like la 48 ore (reacția Fernandez) și, mult mai constant, o reacție papulară la 3-4 săptămâni (reacția Mitsuda). Reacția Mitsuda este de obicei pozitivă la pacienții cu boală tuberculoidă și este întotdeauna negativă la pacienții lepromatoși. Totuși, deoarece este de asemenea pozitivă la aproape toți adulții normali, chiar la cei care locuiesc în zone fără lepră endemică, nu are valoare diagnostică. Lepromin nu este accesibil comercializării.

A fost creat un test serodiagnostic specific pentru lepră. Bazat pe detectarea anticorpilor la glicolipidul I fenolic, această analiză are o sensibilitate de peste 95% în boala lepromatoasă polară și de aproximativ 30% în boala tuberculoidă. Nivelul de anticorpi pare să se coreleze cu cantitatea de bacili, ce explică rata fals-negativă crescută în boala tuberculoidă. În ciuda acestei limitări, specificitatea de aproape 100% a acestei analize o face potențial utilă pentru confirmarea diagnosticului de lepră și un instrument epidemiologic pentru studiul incubației și transmiterii bolii.

Diagnosticul diferențial include lupusul eritematos, lupusul vulgar, sarcoidoza, framboesia, leishmanioza cutanată, și o gazdă a unei banale boli de piele. Leziunile pielii în lepră, mai ales în boala tuberculoidă, se caracterizează prin hipoestezie,

iar implicarea nervilor periferici poate fi întotdeauna demonstrată. Neuropatia periferică de alte cauze și siringomielia pot fi confundate cu lepra, deși implicarea pielii nu este o trăsătură a altor boli ce determină neuropatie periferică. Combinația dintre o boală cronică a pielii și implicarea nervilor periferici trebuie întotdeauna să ducă la considerarea leprei.

℞ TRATAMENT

Tratarea leprei implică o abordare largă, multidisciplinară, inclusiv servicii consultative precum chirurgia ortopedică, oftalmologia și fizioterapia în completarea chimioterapiei antimicrobiene.

Chimioterapia specifică *Dapsona* (4,4'-diaminodifenilsulfona, DDS, difenilsulfona), un antagonist de folați, este baza terapiei. Doza zilnică este 50-100 mg la adulți. Dapsona este ieftină, sigură în sarcină, și are un timp de înjumătățire în plasmă lung de aproximativ 24 ore, permițând o administrare zilnică unică. Efectele secundare majore, care sunt relativ rare, includ hemoliza, agranulocitoza, hepatita și dermatita exfoliativă potențial fatală. În boala lepromatoasă, sunt omorâți suficienți bacili în cursul primelor 10-12 saptămâni de monoterapie cu dapsonă, astfel încât inocularea în labă de șoarece să fie negativă. Totuși, în această formă a bolii, bacilii non-viabili dispar lent și pot fi găsiți în țesuturi pentru 5-10 ani. În plus, câțiva bacili viabili (persistenți) pot supraviețui în țesuturi pentru mulți ani și pot determina o recădere, dacă tratamentul este întrerupt.

Anii de monoterapie cu dapsonă au condus la apariția unor tipuri de *M. leprae* dapson-rezistente. Rezistența secundară apare la 2-30% din pacienții lepromatoși ce primesc monoterapie cu dapsonă. Se prezintă ca o recădere clinică și bacteriologică după câțiva ani de terapie regulată, aparent cu succes. Rezistența primară la dapsonă la pacienți netratați anterior a complicat terapia empirică în multe zone ale lumii, dar este rară (mai puțin de 3%) în Statele Unite. Pentru a combate această problemă, Organizația Mondială a Sănătății (OMS), în 1982, a precizat durata de folosire a terapiei plurimedicamentoase pentru toți pacienții cu lepră. Rezultatele tratamentului plurimedicamentos a depășit așteptările. Epidemia de cazuri rezistente la dapsonă a dispărut și numărul cazurilor active a început să scadă, ca și numărul pacienților declarați vindecați.

Rifampicina este cel mai rapid micobactericid cunoscut pentru *M. leprae*. Viabilitatea bacililor în piele scade la niveluri nedetectabile la 5 zile după o doză unică de 1500 mg oral de rifampicină. Doza uzuală este 600 mg/zi. Costul crescut al rifampicinei a limitat folosirea ei în țările în curs de dezvoltare și a condus la regimuri în care se administrează o doză de 600 sau 900 mg o dată pe lună. Mulți cercetători ai leprei preferă să trateze cu rifampicină zilnic sau de două ori pe săptămână, dacă costul nu este o problemă crucială. Au fost raportate cazuri rare de *M. leprae* rezistente la rifampicină. Rifampicina nu a fost aprobată pentru tratamentul intermitent al leprei de Administrația Medicamentelor și Alimentelor.

Clofazimina este un compus derivat dintr-un colorant fenazinic. Este înalt lipofilic și se acumulează în piele, în tractul gastrointestinal, în macrofage și monocite. Se administrează uzual în doză de 50-200 mg/zi și are un timp de înjumătățire aparent de peste 70 de zile. Toxicitatea majoră este limitată la piele și la tractul intestinal. Pigmentarea roșie a pielii, adesea însoțită de ihtioză, este inacceptabilă pentru mulți pacienți cu pielea albă și poate determina o complianță slabă. Toxicitatea intestinală este de asemenea legată de doză, și constă în diaree și dureri abdominale de tip colicativ. Clofazimina nu este sigură în utilizarea în timpul sarcinii.

Există câțiva agenți mai vechi cu activitate limitată împotriva *M. leprae*, inclusiv etionamida, protionamida, tiambutozina și amitiozona. Toate aceste medicamente au toxicitate semnificativă și nici unul nu a fost aprobat pentru tratarea leprei de Adminstrația Medicamentelor și Alimentelor. Un progres extrem de important și interesant din ultimii ani a fost identificarea câtorva noi antimicrobiene cu activitate impresionantă contra *M.leprae*. Cei mai promițători agenți sunt minociclina, ofloxacina și claritromicina. Acești agenți au o activitate bactericidă mai mică împotriva *M. leprae* decât rifampicina, dar sunt mai activi decât dapsona și clofazimina. Asocierile între aceste noi medicamente au importanță pentru tratamentul cazurilor rare de boală produse de *M. leprae* rezistent la rifampicină. Nici unul din aceste medicamente nu a fost încă aprobat de către Administrația Medicamentelor și Alimentelor pentru tratamentul leprei.

Terapia pentru boala multibacilară trebuie realizată cu 3 medicamente, de obicei dapsonă, rifampicină și clofazimină. Dacă microorganismul este cunoscut ca fiind dapsonsensibil, combinația dapsonă și rifampicină poate fi adecvată pentru cazurile borderline și borderline lepromatoase, dar posibilitatea unei rezistențe secundare la dapsonă recomandă asocierea celui de al treilea medicament în tratamentul bolii lepromatoase. Aprecierea obiectivă a răspunsului la terapie, inclusiv raclări ale pielii și biopsii, trebuie monitorizată și terapia trebuie continuată cel puțin până când bacilii intacți morfologic sunt în mod constant absenți, iar infiltratul inflamator s-a retras. Durata optimă de tratament nu este precizată, dar OMS recomandă să fie de minimum 2 ani. Un model de tratament folosit frecvent în Statele Unite este administrarea a două sau trei medicamente pentru primii 3-5 ani, și apoi continuarea pe termen lung cu dapsonă.

Regimurile terapeutice care conțin 2 medicamente, de obicei dapsonă și rifampicină, sunt adecvate pentru lepra paucibacilară. Organizația Mondială a Sănătății recomandă o perioadă de 6 luni și raportează o rată anuală de eșec după tratament complet de numai 0,1%. Practica standard în Statelor Unite este de a trata cu dapsonă și rifampicină în primele 6-12 luni (în funcție de răspunsul clinic), urmat de dapsonă singură până la completarea a 24 de luni de terapie.

Dovezile ameliorării clinice ar trebui să se observe cam în luna a II-a sau a III-a de tratament. Răspunsul clinic la terapie poate fi influențat de stările reacționale intercurente, dar boala se oprește din evoluție iar leziunile pielii se ameliorează treptat. Recuperarea leziunii neurologice este limitată.

Pe baza rezultatelor promițătoare obținute din studii preliminare, OMS intenționează să realizeze studii pe scară largă pentru a compara eficiența combinației de rifampicină și ofloxacină cu regimul convențional cu dapsonă, rifampicină și clofazimin în tratamentul bolii multibacilare. Se speră că durata tratamentului poate fi scurtată, față de durata actuală de 24 luni, la mai puțin de 6 luni. Urmărirea pe termen lung este esențială pentru evaluarea tuturor regimurilor noi deoarece recăderile continuă să apară la mai mult de 8 ani după terminarea tratamentului cu regimul dapsonă/rifampicină/clofazimină.

Tratamentul stărilor reacționale ENL forma ușoară se tratează cu antipiretice și analgezice. Cazurile severe se pot controla rapid cu doze mari de prednison (60-120 mg/zi). Terapia antimicrobiană trebuie continuată, deoarece terapia glucocorticoidă favorizează viabilitatea *M. leprae* la șoareci care nu primesc medicamente anti-lepră. Rifampicina crește metabolizarea glucocorticoizilor de către ficat, necesitând administrarea unor doze mai mari pentru a obține efectul terapeutic dorit. Talidomida este cel mai bun medicament pentru ENL. Doza uzuală inițială este 200 mg de 2 ori pe zi, ce poate fi scăzută gradat la o doză de întreținere de 50-100 mg/zi pentru pacienții cu ENL cronic. Talidomida

este absolut contraindicată la femeile aflate la vârsta fertilității din cauza teratogenității sale, dar s-a dovedit relativ lipsită de efecte secundare majore la alți pacienți leproși. Acest medicament nu a fost aprobat de Administrația Medicamentelor și Alimentelor, dar este folosit la Centrul de boli Hansen, Carville, Louisiana, ca agent de investigație. Clofazimina are proprietăți antiinflamatorii, ca și activitate antimicrobiană, și poate fi valoroasă în terapia ENL cronic, dar necesită cel puțin 3-4 săptămâni pentru a atinge niveluri eficiente, fapt ce o face puțin activă în atacurile acute. Alți agenți antiinflamatori, inclusiv clorochina, ciclosporina și medicamentele citotoxice au fost folosite în cazurile dificile; în general, aceste situații neobișnuite trebuie controlate în colaborare cu un specialist în lepră.

Reacțiile de reversie sunt adesea acute și pot conduce la afectare neurologică rapidă și ireversibilă. Episoadele ușoare pot fi tratate cu agenți antiinflamatori nesteroidieni, dar glucocorticoizii sunt esențiali în reacții adverse severe. Terapia de lungă durată este necesară adesea. Reacțiile de reversie nu răspund la talidomidă.

Alte măsuri Multe dintre diformitățile și infirmitățile leprei pot fi prevenite. Ulcerele plantare, care sunt foarte frecvente, pot fi prevenite prin încălțăminte cu talpă rigidă sau cu forme gipsate de mers, iar contracturile mâinii pot fi prevenite prin terapie fizică și aplicații de matrițe. Chirurgia reconstructivă este uneori utilă. Transplantele de nerv și tendon și rezolvarea contracturilor pot oferi pacienților mai multă abilitate funcțională. Dintre toți pacienții supuși unui examen oftalmologic complet care ar trebui să fie obligatoriu, peste 48% pot avea complicații oculare ce amenință vederea. Reorientarea profesională este adesea necesară pentru cei cu infirmitate permanentă. Repararea plastică a diformităților faciale permite acceptarea pacientului în societate. Trauma psihologică ce rezultă din separarea prelungită este acum minimalizată prin terapia la domiciliu în majoritatea cazurilor.

CONTROL Identificarea cazurilor și chimioterapia formează în prezent baza de control. Infecțiozitatea poate fi rapid supresată cu chimioterapie, identificarea precoce a cazurilor fiind deci importantă. În țările endemice, acest lucru înseamnă stabilirea unor clinici locale sau echipe mobile. Familia și alți contacți apropiați trebuie examinați regulat pentru lepră. Un beneficiu al tratamentului scurt (6-24 luni) polimedicamentos este acela că pacienții pot fi considerați eliberați de boală mai rapid decât era posibil cu dapsonă-monoterapie. Acest fapt permite lucrătorilor de la cazurile de lepră să depună proporțional mai mult efort pentru screening-ul contacților și detectarea cazurilor. În Statele Unite, pacienții sunt acceptați pentru tratament de către Serviciile de Sănătate Publică, iar în mai multe orașe mari se află clinici speciale. Riscul transmiterii este foarte mic, chiar la pacienții netratați, și nu sunt necesare precauții neobișnuite de control al infecției atunci când pacienții sunt spitalizați. Chimioprofilaxia cu doze mici de dapsonă poate fi eficientă, dar screening-ul contacților prin examinarea fizică anuală este preferabil unei terapii empirice în majoritatea situațiilor. Vaccinarea BCG pare să fie mult mai eficientă împotriva leprei decât a tuberculozei. Din motive neclare, eficiența vaccinului împotriva leprei a fost raportată diferit de numeroasele studii (de la 20 la 80%). Unele vaccinuri noi sunt experimentate în diverse studii, dar rezultatele preliminare sunt insuficiente pentru a demonstra superioritatea acestor vaccinuri față de BCG.

BIBLIOGRAFIE

Blake LA et al: Environmental nonhuman sources of leprosy. Rev Infect Dis 9:562, 1987
Cambau E et al: Multidrug-resistance to dapsone, rifampicin, and ofloxacin in *Mycobacterium leprae*. Lancet 349:103, 1997
Dana M et al: Ocular manifestations of leprosy in a noninstitutionalized community in the United States. Arch Ophthalmol 112:626, 1994
Editorial: Serological tests for leprosy. Lancet 1:533, 1986
Goodless DR et al: Reactional states in Hansen’s disease: Practical aspects of emergency management. South Med J 84:237, 1991
Grosset J: Progress in the chemotherapy of leprosy. Int J Lepr Other Mycobact Dis 62:268, 1994
Hastings RC (ed): *Leprosy*. New York, Churchill Livingstone, 1985
Jacobson R: The face of leprosy in the United States today. Arch Dermatol 126:1627, 1990
Karonga Prevention Trial Group: Randomized controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. Lancet 348:17, 1996
Miko TL et al: Damage and regeneration of peripheral nerves in advanced treated leprosy. Lancet 342:521, 1993
Miller RA: Leprosy and AIDS. Int J Lepr Other Mycobact Dis 59:639, 1991
Noorden SK: Eliminating leprosy as a public health problem; why the optimism is justified. Int J Lepr Other Mycobact Dis 63:559, 1995
Ponnighaus JM et al: Efficacy of BCG vaccine against leprosy and tuberculosis in northern Malawi. Lancet 339:636, 1992
Sampaio EP et al: Influence of thalidomide on the clinical and immunologic manifestations of erythema nodosum leprosum. J Infec Dis 168:408, 1993
Yamamura M et al: Defining protective responses to pathogens: Cytokine profiles in leprosy lesions. Science 254:277, 1991

173

Bernard Hirschel

INFECȚII DATE DE MICOBACTERII NETUBERCULOASE

Micobacteriile sunt bacili drepți sau ușor încurbați sau cocobacili, identificați de obicei prin proprietatea lor de acid-alcoolo-rezistență. Odată colorate, microorganismele nu sunt ușor de decolorat, chiar cu acid-alcool, din cauza modului de alcătuire a peretelui lor celular. Relația genetică între o micobacterie și alta este pusă în evidență de omologia secvențelor ARN-ului ribozomal, care poate fi folosit în scop diagnostic.

Din cauza importanței clinice covârșitoare a tuberculozei, micobacteriologii trebuie să deosebească complexul *Mycobacterium tuberculosis* (format din *M. tuberculosis*, *M. bovis* și *M. africanum*) de toate celelalte micobacterii. Cu excepția *M. leprae* (vezi capitolul 172), celelalte micobacterii sunt cunoscute sub denumirea de micobacterii atipice, alte micobacterii decât cele ce produc tuberculoza (MOTT) sau micobacterii netuberculoase (MNT). Izolarea MNT – sau lipsa acesteia – de la un pacient sau dintr-un specimen de laborator trebuie interpretată ținând cont de următorii factori:

1. Unele MNT necesită medii speciale și/sau condiții speciale de creștere. Laboratorul trebuie atenționat și sunt necesare culturi pentru bacili acid-alcoolo-rezistenți pentru a nu omite diagnosticul acestor infecții.
2. MNT cresc încet. Chiar și așa-zisele creșteri rapide au nevoie de 3-7 zile pentru a forma colonii vizibile pe mediul solid, în timp ce bacteriile cu creștere lentă au nevoie de săptămâni sau nu cresc deloc pe mediile artificiale.
3. Creșterea lentă a micobacteriilor complică testele de sensibilitate la antibiotice. În timpul incubației prelungite, antibioticele pot fi degradate și dispar din mediul de cultură. Întârzierile prelungite reduc utilitatea clinică a oricăror rezultate eventual obținute.
4. Datele despre sensibilitatea in vitro se corelează puțin cu rezultatele clinice. De exemplu, claritromicina, azitromicina și clofazimina au concentrații ridicate și variabile în țesuturi; în consecință, concentrația necesară pentru determinarea rezistenței este greu de stabilit in vitro. Testele de sensibilitate, bazate pe nivelurile serice ce pot fi obținute, vor stabili

că aceste medicamente ar avea eficacitate mică in vivo; de fapt, în mod real este invers, atât pe modelele animale, cât și la om.

5. În contrast cu *M. tuberculosis*, MNT sunt ubicuitare în mediul înconjurător. De aceea, izolarea unor MNT din locuri care în mod normal nu sunt sterile (cum ar fi sputa, urina, pielea sau fecalele) nu constituie o dovadă pentru existența bolii. De exemplu, în Elveția între anii 1983-1988, doar 23 din 513 pacienți cu teste negative pentru HIV la care s-au izolat MNT au avut o boală semnificativă clinic. Grupurile de tulpini sugerează mult mai probabil contaminarea – de ex., de la un robinet de apă sau de la echipamentul de bronhoscopie – decât o boală epidemică.

Metoda originală de clasificare a MNT, dezvoltată între anii 1950-1980, depinde de viteza de creștere, morfologie și pigmentarea coloniilor pe medii solide, la fel ca și de reacțiile biochimice. Deși sigure și ieftine, aceste tehnici necesită timp îndelungat; este necesară adesea o perioadă de 12 săptămâni pentru identificarea definitivă a MNT. Desigur, aceste rezultate tardive au o utilitate mică în îngrijirea pacienților.

Izolarea MNT din hemoculturi necesită folosirea unui mediu special pentru liză-centrifugare sau cultivare în bulion radiometric. Această metodă de liză-centrifugare (liza celulelor sanguine urmată de centrifugare și placarea tabletelor cu bacterii, pe un mediu solid) permite cuantificarea bacteriemiei; totuși, unele micobacterii (de ex., *M. genavense*) nu cresc bine pe mediu solid și nu pot fi detectate prin această metodă. Culturile în bulion lichid, cum sunt cele folosite în sistemul radiometric Bactec, scurtează timpul necesar pentru identificarea culturilor pozitive, dar împiedică studierea morfologiei și pigmentației culturilor. Sondele moleculare sunt în prezent folosite pentru identificarea rapidă a majorității speciilor importante (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. gordonae*, *M. kansasii* și a complexului *M. tuberculosis*) ce se găsesc într-o cultură pozitivă; ele constau în hibridizarea sondei cu secvențe specifice ale ribozomilor micobacterieni, cu producerea unei reacții de culoare.

Cu douăzeci de ani în urmă, micobacteriologia era un domeniu puțin studiat. Tuberculoza era incorect percepută ca o problemă în curs de dispariție și MNT au produs doar îmbolnăviri rare și cronice. Totuși, SIDA a adus infecțiile micobacteriene în prima linie a preocupărilor medicale, o dată în plus. HIV și *M. tuberculosis* constituie un amestec volatil, iar răspândirea infecțiilor cu MNT este foarte frecventă în stadiile avansate de SIDA (vezi capitolul 308). În aceste situații o mare oportunitate o constituie noile tehnici moleculare bazate pe amplificarea ADN-ului, care permit un diagnostic mai rapid, identificarea sursei comune de infecție și identificarea unor noi tipuri de MNT, pe când noile antibiotice, cum sunt macrolidele, rifampicinele și fluorochinolonele, oferă alternative mai bune pentru tratament și profilaxie.

INFECȚII DISEMINATE CU MNT ÎN SIDA ȘI ÎN ALTE IMUNODEFICIENȚE

ETIOLOGIE Majoritatea infecțiilor micobacteriene la gazde imunodeprimate sunt produse de microorganisme ce provin de la un grup de referință numit complexul *M. avium* (CMA). S-a considerat întotdeauna că acest grup include *M. avium* și *M. intracellulare* (prescurtat *MAI*) și în trecut cuprindea și *M. scrofulaceum* (deci abreviate *MAIS*). Cu dezvoltarea și comercializarea sondelor diagnostice, care deosebesc *M. avium* de *M. intracellulare*, a devenit clar că marea majoritate a infecțiilor diseminate cu „CMA“ în SIDA sunt în prezent produse de *M. avium*. Deci, din punct de vedere microbiologic această denumire este învechită. Totuși, ea se folosește în practica clinică și va fi folosită în acest context.

M. genavense determină infecții sistemice similare cu cele determinate de microorganismele CMA. Este dificil de apreciat frecvența cu care *M. genavense* și CMA produc infecții, pentru că *M. genavense* nu crește bine în culturi și poate fi omis uneori. Totuși, într-o serie de aproximativ 200 de infecții diseminate cu MNT din Elveția, 13% din cazuri au fost determinate de *M. genavense*. Alte MNT, inclusiv *M. xenopi*, *M. simiae*, *M. scrofulaceum*, *M. malmoense* și *M. celatum*, pot fi și ele implicate în unele cazuri. În plus, pacienții cu SIDA și cu boli localizate produse de MNT au adesea hemoculturi pozitive (de ex., pacienții cu boli cutanate determinate de *M. haemophilum* sau cu boli pulmonare determinate de *M. kansasii*).

EPIDEMIOLOGIE ȘI FACTORI CE ȚIN DE GAZDĂ Datorită simptomelor gastrointestinale ce predomină adesea în infecțiile cu MNT și deoarece submucoasa intestinală este puternic implicată, pare logic ca ingestia să fie prima cale de infecție. Multe medii și animale conțin din belșug MNT (în special microorganisme CMA), inclusiv mlaștinile din sud-estul Statelor Unite, porcinele de pretutindeni, apa potabilă furnizată prin conducte în New England și Finlanda și solul plantelor de apartament în San Francisco. Păsările sunt frecvent infectate cu *M. genavense*. Rezultatele testului cutant și tipurile de anticorpi umorali subliniază expunerea largă la MNT. Totuși, un contact direct al pacientului cu mediul înconjurător adesea lipsește și nu este totdeauna clar dacă tulpina găsită în mediu este patogenă pentru om. Într-un studiu de mari proporții al factorilor alimentari, s-a găsit că pacienții cu MNT consumau mai multă brânză tare decât lotul de control ce nu aveau MNT, dar nici o MNT nu a fost găsită în probele de brânză. În prezent, evidența epidemiologică nu este destul de solidă pentru a servi drept bază pentru recomandările alimentare la persoanele cu risc crescut de infecții cu MNT. Nu există o dovadă a răspândirii nosocomiale a MNT de la pacient la pacient; totuși, sistemele de apă caldă din spitale au fost suspectate a fi sursa tulpinilor izolate în unele cazuri. Ținând cont de faptul că variațiile regionale ale frecvenței MNT în mediul înconjurător este impresionantă, este dificilă corelarea acestor variații cu frecvența infecțiilor cu MNT printre pacienții cu HIV.

Infecțiile diseminate cu MNT apar aproape exclusiv la pacienți sever imunosupresați, de obicei la cei cu SIDA. Rareori, aceste infecții sunt întâlnite la pacienții imunosupresați din alte cauze, inclusiv la primitorii de transplant și la pacienții ce au imunodeficiență congenitală, leucemie (în special leucemie cu celule păroase) sau limfom. În sfârșit, cazuri rare de diseminare apar la pacienți imunocompetenți care au boli pulmonare extinse.

La pacienții cu SIDA, riscul infecțiilor cu MNT se corelează bine cu gradul depleției limfocitelor CD4. De exemplu, dintre pacienții cu mai puțin de 10 limfocite CD4/ml, probabilitatea actuală de a avea hemoculturi pozitive pentru MNT ajunge la 40% după un an. În cele din urmă, MNT pot infecta majoritatea acestor pacienți, afară de cazul când ei decedează din alte cauze. La începutul anilor 1990, datorită succesului profilaxiei pneumoniei cu *Pneumocystis carinii*, majoritatea pacienților au supraviețuit la dezvoltarea infecției cu MNT. Rămâne de dovedit dacă profilaxia infecției cu MNT cu rifabutin sau claritromicină ușurează această problemă, deși studiile au constatat eficiența acestor medicamente în scăderea riscului infecțiilor diseminate cu MNT.

DIAGNOSTIC Hemoculturile pe medii speciale sunt piatra de încercare a diagnosticului de infecție cu MNT, atât la pacienții cu afectare de organe, cât și la cei fără. La majoritatea pacienților simptomatici, intensitatea micobacteriemiei este atât de mare încât majoritatea, dacă nu toate hemoculturile, sunt pozitive. Astfel, realizarea culturilor multiple, repetate la intervale scurte nu este necesară. Mai curând, în practica clinică două sau trei hemoculturi sunt suficiente. Într-un studiu, rezultatele culturilor prospective sunt diferite, iar aceste diferențe (rezultate pozitive urmate de rezultate negative, și invers) nu sunt în legătură cu

evoluția simptomelor. După cum s-a menționat mai sus, culturile pe medii lichide (de ex., sistemul BACTEC) este posibil să devină pozitive mai repede (în 7-14 zile) și astfel sunt de preferat culturilor pe medii solide. La pacienții infectați cu *M. genavense* sau *M. xenopi* și la pacienții ce au început tratamentul pentru infecția cu CMA, intervalul de pozitivare a culturilor poate fi mult mai lung. În cazuri rare de infectare cu MNT, o afectare organică întinsă poate fi găsită la autopsie, în ciuda multiplelor hemoculturi negative din timpul vieții.

Deoarece ficatul și măduva hematogenă sunt adesea afectate în infecția cu MNT, bacteriile pot fi vizibile în probele bioptice din aceste organe, prin colorare și fixare în acid. Diagnosticul prezumtiv prin examinarea probei biopsiate din ficat poate salva timpul. Rezultatele sunt 50% pozitive la pacienții cu teste funcționale hepatice net modificate. Totuși, rezultatele acestei metode sunt înșelătoare la pacienții la care se suspectează infecția cu MNT și care au hemoculturi negative și teste funcționale hepatice normale sau aproape normale.

MANIFESTĂRI CLINICE Infecția diseminată cu MNT este în mod esențial o boală a imunodeficienței severe. La pacienții infectați cu HIV, numărul mediu de limfocite CD4 este în jur de 10/μl, în timpul diagnosticului. Cu siguranță, alte diagnostice vor fi luate în considerare mai întâi când un pacient cu simptome sugestive pentru infecția cu MNT are peste 100 celule CD4/μl. Hemoculturile lunare prospective au arătat că adesea bacteriemia cu MNT nu determină simptome sau acestea sunt puține. Totuși, în activitatea clinică culturile nu sunt practicate dacă pacientul este asimptomatic.

Infecțiile diseminate cu MNT vor fi suspectate pe baza febrei prelungite (uneori de intensitate variabilă – în special la început – și însoțită de transpirații nocturne) și a scăderii ponderale. Semnele de afectare abdominală ce pot fi evidențiate prin tomografie computerizată sau ultrasonografie includ mărirea ficatului și a splinei și mărirea ganglionilor limfatici abdominali, ce pot determina diaree și/sau durere abdominală. Anemia și leucopenia sunt demonstrate frecvent; deși există tentația de a atribui aceste modificări infecției cu MNT a măduvei hematogene, de obicei sunt implicați mai mulți factori.

Pe scurt, aspectul clinic al infecției cu MNT nu este distinctiv. Multe alte afecțiuni, inclusiv limfomul abdominal, sindromul consumptiv din infecția HIV, infecția cu *Salmonella* sau *Campylobacter*, criptosporidioză sau microsporidioză pot mima (și coexista cu) infecția diseminată cu MNT. Pentru diagnosticul precoce, suspicionarea unei astfel de infecții necesită hemoculturi prompte.

℞ TRATAMENT

Comparativ cu *M. tuberculosis*, MNT au virulență scăzută. MNT tind să afecteze unii pacienți imunosupresați, care de obicei au multe alte probleme medicale. Tratamentul este complex și necesită o perioadă nedeterminată deoarece eradicarea MNT-urilor este dificilă și se bazează pe utilizarea unor medicamente multiple, cu numeroase efecte adverse. La începutul erei SIDA, mulți doctori și asistenți au adoptat o opinie neclară a tratamentului medicamentos în infecția cu MNT. În prezent, concepția s-a schimbat din următoarele motive:

1. Pacienții cu SIDA și infecție diseminată cu MNT nu supraviețuiesc mult timp comparativ cu pacienții fără infecție cu MNT. În plus, la acei pacienți cu SIDA și cu infecție diseminată cu MNT, tratamentul este însoțit de o supraviețuire mai lungă. Deși nu există dovezi ale relației cauză/efect (fără randomizare, este totdeauna posibil ca pacienții netratați să fie mai bolnavi decât cei tratați la momentul diagnosticului), astfel de dovezi indirecte pot ghida practica clinică până când rezultatele studiilor prospective vor fi disponibile.
2. În multe cazuri, simptomele sunt mult ameliorate după începerea tratamentului. Unele din aceste îmbunătățiri (de ex., scăderea fatigabilității și creșterea vitalității) pot fi dificil de cuantificat, dar de mare importanță pentru pacient.
3. Noile medicamente posedă o activitate crescută împotriva MNT, atât in vitro, cât și in vivo.

Medicamentele folosite în tratamentul infecției diseminate cu MNT sunt diferite de cele folosite împotriva tuberculozei (vezi capitolul 170). În particular, izoniazida are efect redus pe microorganismele CMA. Cea mai bună metodă pentru testarea sensibilității la antibiotice a MNT este controversată, și întrebarea, dacă există o relație între rezistența in vitro și eșecul tratamentului, a rămas fără răspuns. Din punctul de vedere al clinicianului, inhibarea creșterii în mediile de cultură lichide (BACTEC) este de preferat altor metode de testare a sensibilității, deoarece rezultatele sunt disponibile în 7 zile.

Medicamentele cele mai active împotriva microorganismelor CMA sunt macrolidele – claritromicina și azitromicina. Ambele medicamente sunt bine absorbite din tractul gastrointestinal și în concentrații suficiente în macrofage și țesuturi, unde nivelurile lor le depășesc pe cele din plasmă cu mai mult de 10 ori. Administrate singure, fiecare medicament poate determina hemoculturi negative într-un număr mare de cazuri. Totuși, rezistența apare invariabil (determinată de o mutație punctiformă în gena ce codifică subunitatea ribozomală mare) și MNT reapar în curentul sanguin.

Majoritatea tulpinilor de CMA sunt sensibile la etambutol, ciprofloxacină, clofazimin, amikacină, rifampicină și rifabutin; concentrațiile acestor medicamente, realizate în ser, sunt inhibitorii in vitro. Totuși, nici unul dintre aceste medicamente nu reduce considerabil micobacteriemia când sunt utilizate singure. Sunt în desfășurare studii care încearcă să stabilească cea mai bună asociere de medicamente. Între timp se fac următoarele sugestii pentru tratament:

1. Includerea fie a claritromicinei (500 mg de 2 ori/zi), fie a azitromicinei (500 mg/zi) în toate regimurile, în afară de cazurile în care tulpina micobacteriană este cunoscută a fi rezistentă la aceste medicamente în culturi cu bulion.
2. Includerea etambutolului (15-25 mg/kgc/zi) în regimurile de tratament. Majoritatea tulpinilor CMA sunt sensibile la acest medicament, iar studiile pe șoarecii imunosupresați cu infecție diseminată cu CMA au demonstrat excelenta activitate a medicamentului in vivo.
3. Adăugarea celui de al treilea medicament oral la regim: rifabutin (300 mg/zi; doza maximă – 600 mg/zi – poate produce uveită la >40% din pacienți când este folosit în asociație cu claritromicina), clofazimin (100 mg/zi), rifampicină (600 mg/zi) sau ciprofloxacină (500 mg de 2 ori/zi). Pe baza rezultatelor in vitro, a rezultatelor din experiențele pe animale și a constatărilor dintr-un studiu clinic, rifabutinul este de preferat. Rifamicinele stimulează enzimele citocromului P450 din ficat; interacțiunile medicamentului apar frecvent (vezi capitolul 170). Complianța este o problemă importantă în tratamentul pacienților cu imunodeficiență severă, la care trebuie administrate multe medicamente.
4. Administrarea intravenoasă de amikacină în regimurile plurimedicamentoase nu aduce un beneficiu suplimentar. Cu toate acestea, ea poate folosi în unele cazuri – de exemplu, când apare rezistența la claritromicină sau când simptome gastrointestinale severe interferează cu terapia orală. În plus, amikacina poate preveni apariția rezistenței la claritromicină, când cele două medicamente sunt folosite în același timp.

Nu este clar cât timp este necesar pentru tratament. Regimurile mai vechi nu au eradicat CMA și mulți experți recomandă tratamentul pe toată durata vieții. Din păcate, regimurile plurimedicamentoase sunt adesea puțin tolerate. La pacienții la care simptomele s-au ameliorat, la care hemoculturile au

devenit negative și cei ce doresc simplificarea regimului, se consideră rezonabilă reducerea regimului la două medicamente, după 3 luni de tratament (de obicei claritromicina și etambutolul).

In vitro și în experiențele pe animale, citokinele cum sunt interleukina 12, factorul stimulator al coloniilor de granulocite și macrofage și interferonul γ acționează sinergic cu antibioticele împotriva CMA. Într-un studiu pilot la scară mică, incluzând șapte pacienți HIV negativi, interferonul γ a fost benefic.

Încapsularea multor medicamente în interiorul lipozomilor crește efectul lor în modelele experimentale pe animale, deoarece atât lipozomii cât și CMA sunt ingerate de macrofage. Totuși, rezultate relevante ale studiilor pe oameni sunt greu de procurat încă. Infecțiile diseminate produse de MNT, altele decât CMA, sunt mult prea rare pentru ca tratamentul să fie evaluat în studii controlate. Tratamentul recomandat în prezent pentru aceste infecții este același ca și pentru infecțiile diseminate cu CMA (tabelul 173-1). În particular, *M. genavense* pare să fie sensibilă la claritromicină și rifabutin.

PROFILAXIE Așa cum s-a discutat, infecția diseminată cu CMA apare aproape exclusiv la persoane sever imunocompromise de infecția HIV. Profilaxia cu rifabutin (300 mg/zi), claritromicină (500 mg odată sau de două ori pe zi) sau azitromicină (1200 mg/săptămână) scade incidența hemoculturilor pozitive cu aproximativ 60% la pacienții cu mai puțin de 200 limfocite CD4/μl. Pacienții ce primesc tratament profilactic nu mai au în aceeași măsură febră și fatigabilitate și supraviețuiesc mai mult timp decât pacienții ce nu primesc tratament profilactic. Deși o „pauză“ bacteriemică ce implică microorganisme rezistente constituie un motiv de îngrijorare, acest lucru nu apare când profilaxia se face cu rifabutin și este rară pentru claritromicină. De aceea, profilaxia va fi indicată pacienților cu mai puțin de 100 celule CD4/μl. Unii medici sunt mult mai restrictivi cu indicațiile lor și tratează doar pacienții ce au mai puțin de 75 sau 50 celule CD4/μl;

Tabelul 173-1

Cele mai importante micobacterii netuberculoase

Specia micobacteriană	Infecții diseminate	Infecții localizate: Plămân	Infecții localizate: Limfadenită	Infecții localizate: Piele și țesuturi moi	Contaminant/ comensual	Tratamentul recomandat	Procent de tulpini
M. abscessus	-	-	-	Tipic, legat de chirurgie	Tipic	Debridare; claritromicină, clofazimin, amikacină	<1
M. avium	Tipic în SIDA cu CD4 <50/μl; rar în alte imunodeficiențe	Vezi *M. intracellulare*	La copii (rar)	În infecții diseminate (rar)	Tipic în spută și fecale	Claritromicina*, etambutol, rifabutin	30-50
M. celatum	SIDA (rar)	Rar	-	-	-	Vezi *M. avium*	<1
M. chelonae	Rar	-	-	Tipic, legat de chirurgie	Tipic	Vezi *M. abccessus*	<1
M. fortuitum	Rar	Rar	-	Tipic	Tipic	Amikacină, ciprofloxacină sulfonamide, clofazimin, claritromicină	1
M. genavense	Tipic în SIDA	-	Rar	-	-	Vezi *M. avium*	5
M. gordonae	Rar	-	-	Rar	Tipic	-	10-30
M. haemophilum	Tipic în SIDA și alte imunodeficiențe	-	-	Tipic în SIDA	-	Vezi *M. avium*	<1
M. intracellulare	Vezi *M. avium*	Cavitații în FC sau BPOC†, infecții lingulare la gazde normale	La copii (rare)	Vezi *M. avium*	Posibil în spută	Vezi *M. avium*	4-8
M. kansasii	În SIDA (rar)	Tipic, asemănător tuberculozei	Rar	Rar	Posibil în spută	Rifampicină, izoniazidă, etambutol, claritromicină, sulfonamide	2-4
M. malmoense	Rar	Rar	-	-	-	Vezi *M. avium*	1-4
M. marinum	Rar	-	-	Tipic	-	Trimetoprim-sulfametoxazol‡	1
M. scrofulaceum	Rar	Rar	Tipic	-	-	Vezi *M. avium*	1
M. simiae	În SIDA (rar)	Rar	-	-	Posibil	Vezi *M. avium*	1
M. szulgai	-	Rar	-	Tipic	-	Rifampicină, izoniazidă, etambutol	<1
M. xenopi	Rar	Rar	-	-	Tipic	Vezi *M. avium*	10-20

* Sau azitromicină
† FC – fibroză chistică; BPOC – boală pulmonară obstructivă cronică.
‡ sau mikocilină
SURSĂ: datele sunt din J. Clin Microbiol 31:1882, 1993 (335 tulpini) și de la Laboratorul de micobacteriologie al Spitalului Universitar din Genova (1993-1994, 313 tulpini, Dr. P. Rohner).

raționamentul lor este că majoritatea infecțiilor diseminate cu CMA apar când limfocitele CD4 sunt în număr foarte mic, că profilaxia este costisitoare (de ex., costul medicamentelor pentru prevenirea unui caz de infecție cu CMA este de 50-100 de ori mai mare decât costul medicamentelor necesare profilaxiei unui singur caz de pneumonie cu *P. carinii*) și că profilaxia CMA crește probabilitatea reacțiilor adverse și a interacțiunilor medicamentoase.

INFECȚII LOCALIZATE CU MNT

BOLI PULMONARE **Etiologie** Dintre MNT, cele care determină cel mai frecvent infecții pulmonare sunt *M. intracellulare*, *M. avium* și *M. Kansasii*. Multe alte specii, cum ar fi *M. xenopi* și *M. malmoense* pot fi de asemenea implicate în producerea acestor infecții. Identificarea patogenului specific este importantă pentru alegerea tratamentului adecvat dintre variatele strategii terapeutice. De exemplu, *M. Kansasii* răspunde la medicamente antituberculoase, inclusiv la izoniazidă.

Epidemiologie și factori ce țin de gazdă Așa cum s-a amintit deja, MNT sunt ubicuitare în mediul înconjurător, dar patogenicitatea lor este mică. Bolile pulmonare preexistente (de ex., boala pulmonară cronică obstructivă, cancerul, tuberculoza anterioară, bronșiectaziile, fibroza chistică și silicoza cu cavități și bronșiectazii) sunt factori predispozanți principali pentru boala pulmonară dată de MNT.

Unele dovezi sugerează că proporția pacienților fără patologie pulmonară de fond care dezvoltă o boală pulmonară cu MNT este în creștere. Acești pacienți sunt de obicei vârstnici, multe sunt femei cu pectus excavatum sau scolioză. La femeile în vârstă este afectat în mod particular, lobul mijlociu drept și lingula. Puțin cam pretențios, boala la acești pacienți a fost numită „Sindromul Lady Windermere“ după personajul principal al piesei lui Oscar Wilde *Evantaiul doamnei Windermere,* care exagerează cu tusea.

Semnificația tulpinilor de MNT izolate din căile aeriene ale unui pacient SIDA merită discuții speciale. *M. avium* produce doar foarte rar o boală pulmonară semnificativă în SIDA; izolarea lui din spută, în absența modificărilor radiologice, este de obicei fără semnificație clinică (cu excepția că la pacienții cu mai puțin de 50 limfocite CD4/μl poate fi un semnal pentru creșterea probabilității de hemoculturi pozitive în viitor). Din contră, izolarea de *M. Kansasii* din plămân are semnificație clinică; acest microorganism produce o boală – adesea predominând în lobii superiori – care seamănă cu tuberculoza pulmonară, cu febră, tuse, infiltrate și cavități.

Manifestări clinice Majoritatea pacienților cu infecție pulmonară cu MNT se prezintă cu tuse cronică, febră joasă și stare de rău; unii prezintă hemoptizii. Aceste simptome pot fi mascate de cele ale bolii de fond. Pacienții SIDA cu infecție pulmonară cu *M. Kansasii* pot prezenta simptome severe ce mimează tuberculoza pulmonară.

Diagnostic În contrast cu izolarea *M. tuberculosis*, la care doar o singură colonie – oricare i-ar fi originea – este semnificativă clinic, izolarea MNT din spută nu dovedește niciodată, singură, existența bolii. MNT sunt adesea comensuale și colonizează atât căile respiratorii normale, cât și pe cele afectate. Deoarece tratamentul infecției cu MNT este complicat, este important ca diagnosticul să fie sigur. American Thoracic Society a formulat ghiduri minime de urmat pentru diagnosticul bolii pulmonare cu MNT: „dovada bolii, cum ar fi un infiltrat vizibil la radiografia pulmonară, cauza din care nu a fost determinat prin studii atente clinice și de laborator, și ... izolarea unor multiple colonii din aceeași tulpină micobacteriană, în mod repetat, de obicei în absența altor patogeni“. Pentru pacienții care au infiltrate pulmonare dar nu și cavități, aceste criterii nu sunt destul de specifice; unii pacienți au fost găsiți fără MNT după o lună de igienă bronșică (inhalații de apă sărată și bronhodilatatoare pentru a determina tusea și producția de spută). Detectarea prin tomografie computerizată a bronșiectaziilor și infiltratelor nodulare în aceeași lobi poate fi deosebit de sugestivă pentru infecția cu MNT.

℞ TRATAMENT

Bolile pulmonare date de MNT pot fi rezolvate prin urmărire, fără tratament, prin rezecție sau prin terapie medicamentoasă. Nici un studiu randomizat nu a determinat care este cea mai bună opțiune. În serii de cazuri analizate retrospectiv, pacienții rezolvați pe cale chirurgicală au avut rezultate mai bune decât cei tratați doar cu medicamente. Totuși, alegerea selectivă influențează probabil aceste rezultate, din moment ce pacienții cu boli pulmonare extinse nu sunt candidații potriviți pentru o rezolvare chirurgicală.

Pacienții cu boală minimă (în particular, pacienții infectați cu HIV și cu MNT în spută sau în lichidul de lavaj bronhoalveolar, dar cu dovezi puține de leziune pulmonară) nu au nevoie de tratament. De asemenea, boala cu MNT se poate prezenta ca un nodul pulmonar solitar care, odată rezecat (pentru confirmarea sau excluderea diagnosticului de cancer), nu necesită tratament medical suplimentar.

Majoritatea altor pacienți cu boală pulmonară cu MNT sunt tratați cu antimicrobiene; în plus ei pot urma sau nu un tratament chirurgical. Medicamentele disponibile pentru tratamentul infecției cu *M. avium* sau *M. intracellulare* au fost discutate deja. Regimurile recomandate pentru infecția diseminată cu CMA sunt preferate, deși doze mari de claritromicină sunt adesea greu tolerate de pacienții vârstnici. *M. intracellulare* poate fi mai ușor de tratat și de eradicat decât *M. avium.* În două studii deschise, restrânse, monoterapia cu claritromicină (500 mg de două ori/zi) a condus la ameliorări detectate prin radiografie toracică și culturi din spută.

Indicațiile pentru tratamentul chirurgical sunt dificil de stabilit, dar includ un răspuns nesatisfăcător la antibiotice, prezența unei boli localizate și absența contraindicațiilor (în special insuficiența respiratorie). Ideal, tratamentul medicamentos trebuie început înainte de intervenția chirurgicală și trebuie să se obțină negativarea sputei până în momentul operației.

Spre deosebire de microorganismele CMA, *M. kansasii* are o sensibilitate previzibilă la agenții antituberculoși. Tratamentul trebuie să se facă cu izoniazidă (300 mg/zi), rifampicină (600 mg/zi) și etambutol (15-25 mg/kg/zi), chiar dacă pacientul are sau nu infecție HIV; durata optimă a tratamentului este necunoscută, dar majoritatea pacienților au fost tratați 18-24 luni. Date recente sugerează că 12 luni pot fi suficiente. Sulfametoxazolul este recomandat pacienților cu recăderi după ce *M. kansasii* a devenit rezistent la rifampicină.

LIMFADENITA MNT se află printre cauzele de limfadenită localizată. Această boală apare în special la copii între 1-5 ani. Tumefierea nedureroasă a unui ganglion sau a unui grup ganglionar afectează de obicei lanțul cervical anterior. Ganglionii își pot mări rapid dimensiunile, cu formare de fistule la piele. *M. scrofulaceum* sau microorganismele CMA sunt cele mai frecvente cauze de limfadenită MNT, deși pot fi implicate multe alte specii. Odată tuberculoza exclusă, tratamentul de elecție este excizia ganglionului fără chimioterapie. Când excizia este periculoasă datorită vecinătății nervului facial, poate fi eficientă aspirația combinată cu chimioterapia.

BOLI CUTANATE DATE DE MNT **Granulomul bazinelor de înot și containerelor de pește** Între 1 săptămână și 2 luni (de obicei 2-3 săptămâni) după contactul cu containerele de pești tropicali, bazine de înot sau pește de apă sărată, contaminate, poate apare la locul unei traume minore un nodul mic violaceu sau o pustulă. Aceste leziuni pot evolua pentru a forma o ulcerație acoperită cu crustă sau un mic abces sau

poate rămâne ca un neg. Leziunile sunt multiple și diseminează uneori – în particular, dar nu exclusiv, la pacienții imunosupresați. Agentul patogen este *M. marinum*. Antecedentele clinice ale pacientului, la care se adaugă izolarea *M. marinum* după biopsie și cultură, stabilesc diagnosticul. Leziunile se vindecă adesea spontan. În caz de persistență sau diseminare, rifampicina (300-600 mg/zi) în asociere cu etambutol (15-25 mg/kg pe zi), trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg de două ori/zi) sau minociclin (100 mg/zi) se poate încerca pentru cel puțin 3 luni. Foarte rar, un tablou clinic similar este dat de *M. gordonae,* ce poate fi izolat frecvent, dar de obicei este o specie nepatogenă.

Ulcerul Buruli În multe zone tropicale de pe tot globul, *M. ulcerans* determină apariția unui nodul puriginos pe brațe sau picioare, care apoi se sparge și formează un ulcer superficial de dimensiuni variabile. Durata acestei afecțiuni este de obicei îndelungată. *M. ulcerans* este greu de cultivat; plăcuțele trebuie incubate la o temperatură joasă. Tratamentul obișnuit este excizia. Tratamentul cu rifampicină, clofazimin sau trimetoprim-sulfametoxazol a avut un succes variabil.

Boli cutanate cu MNT la pacienții cu SIDA și alte deficite ale imunității mediate celular Microorganismele CMA, care frecvent sunt cauza bolii diseminate cu hemoculturi pozitive în SIDA, sunt asociate rar cu manifestări cutante heterogene, cum sunt nodulii, ulcerele, zonele de eritem, pustule, abcese sau paniculită. Diagnosticul este stabilit prin biopsie cutantă și hemoculturi.

În contrast cu microorganismele CMA, *M. haemophilum* are tendința să afecteze pielea, oasele, articulațiile și plămânii, deși majoritatea pacienților au de asemenea hemoculturi pozitive. Leziunile cutanate sunt nodulare, pot ulcera, și sunt diseminate. În absența rezultatelor specifice, tratamentul trebuie să urmeze schemele pentru infecția cu CMA.

INFECȚII MNT ALE ȚESUTURILOR MOI, TENDOANELOR, OASELOR ȘI ARTICULAȚIILOR **Infecții legate de injecții și de manoperele chirurgicale** Uneori micobacteria este izolată din leziunile cutanate nodulare ale pacienților spitalizați, în special la cei imunosupresați; în unele cazuri există diseminare limfatică. Multe cazuri sunt legate de injecții; pacienții diabetici au în special risc crescut.

În oftalmologie, micobacteriile pot produce keratită și ulcer corneean după răniri sau operație chirurgicală locală. Epidemiile de infecții micobacteriene ce apar după o operație pe cord sunt date de valvele cardiace porcine contaminate sau de pachetele de gheață contaminate. Aceste infecții sunt de obicei date de *M. fortuitum*, *M. chelonae* sau *M. abscessus*, care fac parte dintr-un grup numit complexul *M. fortuitum.* Acestea sunt așa-zisele micobacterii cu creștere rapidă: coloniile în mediul solid apar la 3-7 zile de la inoculare. Aceste microorganisme pot să nu crească la 37°C, de aceea se recomandă incubarea lor la 30-33°C. Se știe că aceste micobacterii sunt rezistente la majoritatea medicamentelor antituberculoase. Cea mai bună soluție este debridarea în combinație cu administrarea a două-trei antibiotice, conform tabelului 173-1.

Infecții ale tendoanelor, articulațiilor și oaselor În cazuri rare, micobacteria invadează țesuturile profunde după o inoculare directă, fie prin contiguitate de la o localizare superficială a infecției, fie prin diseminare hematogenă. Microorganismele CMA și *M. ulcerans* sunt cel mai des citate în aceste situații. *M. szulgai* pare a fi în mod particular implicat cel mai frecvent în bursita olecranului.

BIBLIOGRAFIE

Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am Rev Respir Dis 142:940, 1990

HOOVER DR et al: Clinical manifestations of AIDS in the era of *Pneumocystis* prophylaxis. Multicenter AIDS Cohort Study. N Engl J Med 329:1922, 1993

HORSBURGH CR: *Mycobacterium avium* complex infection in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 324:1332, 1991

ISEMAN MD: *Mycobacterium avium* complex and the normal host: The other side of the coin. N Engl J Med 321:896, 1989

NOLTE FS, METCHOCK B: Mycobacteria, in *Manual of Clinical Microbiology*, 7th ed, PR Murray et al (eds). Washington, ASM Press, 1995, pp 400-437

WOLINSKY E: Mycobacterial lymphadenitis in children: A prospective study of 105 nontuberculous cases with long-term follow-up. Clin Infect Dis 20:954, 1995

SECȚIUNEA 9

BOLI SPIROCHETALE

174

Sheila A. Lukehart, King K. Holmes

SIFILISUL

DEFINIȚIE Sifilisul este o infecție cronică sistemică determinată de *Treponema pallidum* subspeciile *pallidum*, transmisă de obicei sexual și caracterizată prin episoade de boală activă întrerupte de perioade de latență. După o perioadă de incubație în medie de 3 săptămâni, apare o leziune primară, care este adesea asociată cu limfadenopatie regională; stadiul secundar bacteriemic este asociat cu leziuni mucocutanate generalizate și limfadenopatie generalizată, urmat de o perioadă latentă de infecție subclinică, cu o durată de mai mulți ani. În aproape o treime din cazurile netratate, stadiul terțiar este caracterizat prin leziuni mucocutanate distructive progresive, musculoscheletice sau parenchimatoase, aortită, sau boală simptomatică a sistemului nervos central.

ETIOLOGIE Descoperirea *Treponemei pallidum* în materialul sifilitic a fost făcută de Schaudinn și Hoffman în 1905. *Treponema pallidum* este unul dintre numeroasele microorganisme în formă de spirală care se autopropulsează prin răsucirea în jurul axei longitudinale proprii. Spirochetele includ 3 genuri care sunt patogene pentru om și pentru o varietate de alte animale: *Leptospira*, care determină leptospiroza umană; *Borrelia*, inclusiv *Borrelia recurrentis* și *Borrelia vincentii* care determină febra recurentă și respectiv angina Vincent, și *Borrelia burgdorferi*, agentul cauzal al bolii Lyme; și *Treponema,* care sunt răspunzătoare pentru bolile cunoscute ca treponematoze. Genul *Treponema* include *T. pallidum* subspeciile *pallidum* (ulterior denumite *T. pallidum*), care determină sifilisul venerian; *T. pallidum* subspeciile *pertenue,* care determină framboesia; *T. pallidum* subspeciile *endemicum,* care determină sifilisul endemic sau bejelul; *T. carateum,* care determină pinta (vezi capitolul 175). Alte specii de *Treponema* sunt întâlnite în cavitatea bucală, mucoasa genitală și tubul digestiv, dar nu au un rol patogen dovedit. Aceste spirochete pot fi confundate cu *T. pallidum* la examinarea în câmp întunecat. Recent, o treponemă orală nouă a fost descrisă de Riviere și colaboratorii. Acest microorganism este foarte asemănător cu *T. pallidum* din punct de vedere antigenic și este semnificativ asociat cu periodontita și gingivita acută necrozantă ulcerativă. Rolul etiologic în aceste boli ale gingiilor este necunoscut.

T. pallidum este un microorganism subţire, delicat, cu 6-14 spire şi capete efilate, măsurând 6-15 μm în lungime şi 0,2 μm în lăţime. Citoplasma este înconjurată de o membrană citoplasmatică trilaminară, care este la rândul ei înconjurată de un strat peptidoglicanic delicat care oferă oarecare rigiditate structurală. Acest strat este înconjurat de o membrană externă bogată în lipide, care conţine relativ puţine proteine integrale de membrană, deşi o moleculă porinică prezumtivă de suprafaţă a fost recent descrisă. Şase endoflageli se mişcă în jurul corpului celular în spaţiul dintre peretele celular intern şi membrana externă, aceştia putând fi elementele contractile responsabile pentru motilitate. Nici una dintre cele 4 treponeme patogene nu au fost încă cultivate cantitativ in vitro şi nici o diferenţă morfologică, serologică sau metabolică convingătoare nu a fost găsită între ele. Ele sunt deosebite în principal după sindromul clinic pe care îl produc. Singura gazdă naturală cunoscută pentru *T. pallidum* este omul. Multe mamifere pot fi infectate cu *T. pallidum*, dar numai oamenii, maimuţele evoluate şi câteva animale de laborator dezvoltă în mod regulat leziuni sifilitice. Specii virulente de *T. pallidum* sunt cultivate şi menţinute pe iepure.

EPIDEMIOLOGIE Aproape toate cazurile de sifilis sunt contractate prin contact sexual, datorită unor leziuni infectante (de ex., şancrul, leziunea mucoasei, erupţia pielii, sau condiloame late). Modalităţi mai puţin frecvente de transmitere includ contactul personal non-sexual şi infecţia in utero sau posttransfuzional.

Numărul total de cazuri raportate anual în Statele Unite (figura 174-1) a scăzut constant de la 575.593 cazuri în 1943 la 64.621 cazuri în 1987, o scădere de 88%, dar a crescut apoi la 134.255 în 1990. Numărul cazurilor noi de infecţie sifilitică a atins un vârf în 1947 şi apoi a scăzut la aproximativ 6000 în 1956; de atunci, a existat mai degrabă o creştere constantă a sifilisului infecţios, punctat de patru cicluri de 7 până la 10 ani, fiecare cu o creştere rapidă şi o scădere a incidenţei (cu vârfuri în 1965, 1975, 1982 şi 1990). Din 1990, numărul cazurilor raportate de infecţie sifilitică a scăzut din nou cu mai mult de 50%. În 1994 erau raportate 20.627 de cazuri de sifilis primar şi secundar şi 32.012 cazuri de sifilis latent timpuriu.

Populaţia cu cel mai înalt risc de contaminare s-a modificat. Între 1977 şi 1982, aproximativ o jumătate dintre toţi pacienţii cu sifilis precoce în Statele Unite erau bărbaţi homosexuali sau bisexuali. În mare parte, datorită modificării practicilor sexuale în această populaţie din cauza epidemiei de SIDA, proporţia cazurilor de sifilis primar ce afectează bărbaţii homosexuali şi bisexuali a scăzut. Epidemia curentă de sifilis apare predominant la heterosexuali negri, bărbaţi şi femei (figura 174-2), mai ales în zonele urbane, unde infecţia sifilitică este corelată semnificativ cu prostituţia pentru cocaina „crack". Vârful de incidenţă a sifilisului apare în grupa de vârstă 15-34 ani. Incidenţa raportată a sifilisului este mult mai mare la negri decât în alte grupe etnice, şi în mediul urban decât în rural. În plus, există o concentrare înaltă de cazuri în sud-estul Statelor Unite.

Incidenţa sifilisului congenital urmează cu aproximaţie pe cea a sifilisului infecţios la femei. Numărul cazurilor de sifilis congenital raportate la sugari mai mici de 1 an a fost cel mai scăzut în 1978 (107 cazuri), când sifilisul infecţios a fost prevalent între bărbaţii homosexuali şi bisexuali. Creşterea dramatică a sifilisului primar şi secundar la femei din 1986 până în 1990 a determinat o creştere proporţională a numărului sugarilor născuţi cu sifilis congenital, până la 3275 copii în 1991. Este important de remarcat totuşi, că definiţia de caz pentru sifilisul congenital a fost lărgită în 1989 şi acum include toţi copiii vii sau nou născuţi din femei cu sifilis netratat sau incorect tratat la naştere.

Aproximativ 1 din 2 indivizi care sunt contacţi sexuali ai persoanelor cu sifilis infecţios devin infectaţi. Mulţi dintre contacţii sexuali au deja manifestări vizibile de sifilis la prima consultaţie, şi aproximativ 30% dintre contacţii aparent neinfectaţi, examinaţi în primele 30 de zile de la expunere, sunt de fapt în stadiul de incubaţie şi vor dezvolta infecţia sifilitică dacă nu sunt trataţi. Din această cauză, identificarea şi tratarea „epidemiologică" a tuturor contacţilor sexuali expuşi recent a devenit un aspect important al controlului sifilisului. Este, de asemenea, importantă identificarea persoanelor infectate, prin testarea femeilor gravide, a celor ce se internează în spital, a recruţilor militari şi a persoanelor controlate în cabinetele medicale. Mai controversate sunt legile şi regulile care solicită testarea serologică premaritală de rutină pentru sifilis, cazuri în care complianţa este indubitabil scăzută şi deci nu există date la nivel naţional.

EVOLUŢIA NATURALĂ ŞI PATOGENEZA SIFILISULUI NETRATAT *T. pallidum* penetrează rapid membranele mucoase intacte sau pielea lezată prin microabraziuni şi, în câteva ore, intră în sânge şi în limfatice pentru a produce infecţie sistemică şi focare metastatice, cu mult înainte de apariţia leziunii primare. Sângele unui pacient cu sifilis în perioada de incubaţie sau timpuriu este infectant. Timpul de replicare a *T. pallidum* în cursul bolii active timpurii in vivo este estimat la 30-33 ore, iar perioada de incubaţie a sifilisului este invers proporţională cu numărul de microorganisme inoculate. Concentraţia treponemelor atinge în general cel puţin 10^7 pe gram de ţesut înaintea apariţiei leziunii clinice. În infecţiile experimentale pe iepuri şi oameni, un număr foarte scăzut de treponeme pot iniţia infecţia, care conduce la o leziune vizibilă doar după câteva saptămâni, deşi modificările histopatologice sunt evidente mai devreme; injectarea intradermică a 10^6 microorganisme de obicei produce o leziune în 72 ore. Prin injectarea intradermică a unor doze gradate de *T. pallidum* la opt voluntari, s-a stabilit doza infectantă de 50% (DI_{50}) a fost calculată ca fiind de 57 de microorganisme. Perioada medie de incubaţie la om, de aproximativ 21 de zile, sugerează un inocul mediu de 500-1000 de microorganisme infecţioase, necesar pentru a obţine boala pe căi

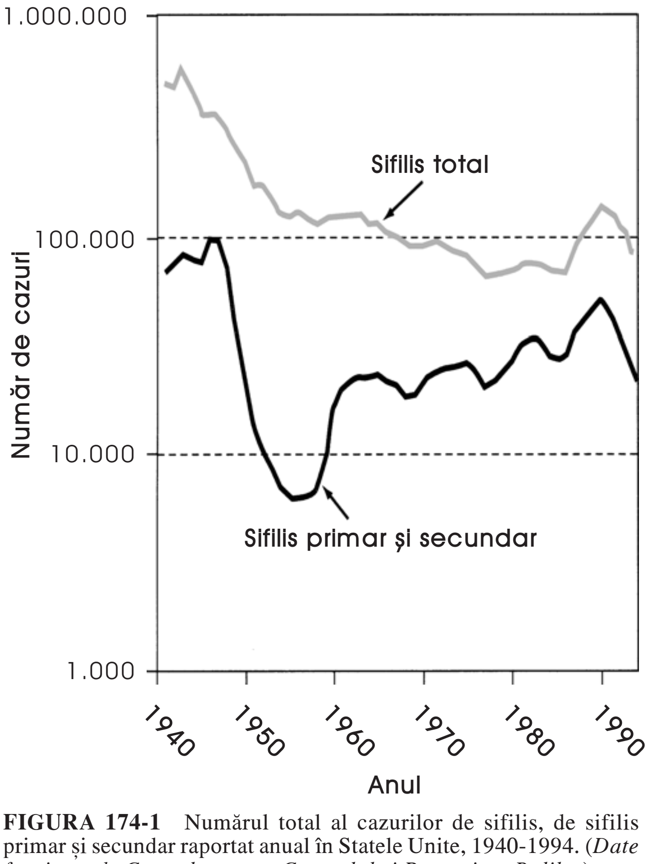


FIGURA 174-1 Numărul total al cazurilor de sifilis, de sifilis primar şi secundar raportat anual în Statele Unite, 1940-1994. (*Date furnizate de Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor*).

naturale. Perioada de la incubație (de la inoculare până când leziunea primară este vizibilă) depășește rar 6 săptămâni. Terapia subcurativă în cursul perioadei de incubație poate amâna apariția leziunii primare, dar nu este sigur că acest tratament reduce probabilitatea de dezvoltare a bolii simptomatice.

Leziunea primară apare la locul inoculării, persistă de obicei 2-6 săptămâni și apoi se vindecă spontan. Histopatologia leziunii primare arată infiltrare perivasculară, în principal cu limfocite (inclusiv celule CD8+ și CD4+), plasmocite și macrofage, cu proliferare capilară endotelială și obliterare ulterioară a vaselor sanguine mici. Infiltrarea cu CD4+ asigură un profil citokinic tip T_H1, corespunzător activării macrofagelor. În acest timp, *T. pallidum* este evidențiabilă în șancru și în spațiile dintre celulele epiteliale, ca și în invaginațiile sau fagozomii celulelor epiteliale, în fibroblaști, plasmocite și în celulele endoteliale ale capilarelor mici, în canalele limfatice și în ganglionii limfatici regionali. Fagocitoza microorganismelor de către macrofagele activate determină în final distrucția lor, rezultând vindecarea spontană a șancrului.

Manifestările generale parenchimatoase, sistemice și mucocutanate ale sifilisului secundar apar de obicei în 6-8 săptămâni după vindecarea șancrului, deși 15% dintre pacienții cu sifilis secundar au șancre persistente sau în curs de vindecare. La alți pacienți, leziunile secundare pot apărea la mai multe luni după vindecarea șancrului, iar unii pacienți pot intra în stadiul latent fără să dezvolte vreodată leziuni secundare. Leziunile secundare maculo-papulare evidențiază caracteristici histopatologice de hipercheratoză epidermică, proliferare capilară cu hipertrofia endoteliului în corionul superficial, papile dermice cu transmigrarea leucocitelor polimorfonucleare, iar în corionul mai profund, infiltrare perivasculară cu monocite, plasmocite și limfocite. Treponemele sunt întâlnite în multe țesuturi, inclusiv în umorile apoase ale ochiului și în lichidul meningeal. Invazia sistemului nervos central de către *T. pallidum* apare în cursul primelor săptămâni sau luni de infecție, iar modificările LCR sunt detectate la 40% din pacienți în cursul stadiului secundar. Hepatita clinică și glomerulonefrita membranoasă cu complexe imune sunt relativ rare, dar sunt manifestări recunoscute ale sifilisului secundar; teste hepatice modificate pot fi demonstrate la mai mult de un sfert din pacienții cu sifilis timpuriu. Limfadenopatia generalizată nedureroasă este prezentă la 85% din pacienții cu sifilis secundar. Motivul pentru apariția paradoxală a manifestărilor de sifilis secundar, în ciuda titrurilor crescute de anticorpi (inclusiv anticorpi de imobilizare) anti-*T. pallidum*, este necunoscut. Leziunile secundare cedează în 2-6 săptămâni și pacientul intră în stadiul de latență, care este detectabil doar prin testare serologică. În era preantibiotică, până la 25% din pacienții netratați sufereau de una sau mai multe recăderi mucocutanate consecutive, generalizate sau localizate, într-o perioadă corespunzătoare primilor 2-4 ani după infectare. Deoarece 50% din aceste recăderi infecțioase apar în primul an, identificarea și examinarea contacților sexuali sunt foarte importante pentru pacienții cu sifilis cu mai puțin de 1 an vechime. Rash-ul recurent generalizat este rar în prezent.

În era preantibiotică, aproximativ o treime dintre pacienții cu sifilis latent netratat au dezvoltat boala terțiară aparentă clinic; azi, în țările industrializate tratamentul specific și terapia identică a sifilisului latent și timpuriu au redus masiv incidența aparentă a bolii terțiare, cu excepția cazurilor sporadice de neurosifilis la persoanele infectate cu HIV. În trecut, cea mai frecventă formă de boală terțiară a fost goma, de obicei o leziune granulomatoasă benignă. Azi, gomele sunt foarte rare. Leziunile terțiare sunt determinate de endarterita obliterantă a vaselor mici, care implică de obicei vasa vasorum a aortei ascendente și, mai rar, sistemul nervos central. Implicarea asimptomatică a SNC este demonstrabilă la până la 25% din pacienții cu sifilis latent tardiv. Factorii care determină dezvoltarea și progresiunea bolii terțiare sunt necunoscuți.

Evoluția sifilisului netratat a fost studiată retrospectiv la un grup de aproape 2000 de pacienți cu sifilis primar sau secundar diagnosticat clinic (Studiul Oslo, 1891-1951), prospectiv la 431 la bărbați de rasă neagră cu sifilis latent seropozitiv vechi de peste 3 ani (Studiul Tuskegee, 1932-1972) și retrospectiv pe baza a 198 de autopsii ale pacienților cu sifilis netratat (Studiul Rosahn, 1917-1942).

În Studiul Oslo, 24% din pacienți au dezvoltat leziuni secundare de recădere în cursul a 4 ani și 28% au dezvoltat în final una sau mai multe manifestări ale sifilisului tardiv. Sifilisul cardiovascular, inclusiv aortita, a fost detectat la 10%, cu nici un caz apărut la cei infectați înainte de vârsta de 15 ani; neurosifilisul simptomatic a apărut la 7%, iar 16% au dezvoltat sifilis terțiar benign (goma pielii, membranelor mucoase și scheletului). Sifilisul a fost cauza primară de moarte la 15% dintre bărbați și 8% dintre femei. Sifilisul cardiovascular a fost demonstrat la 35% dintre bărbați și 22% dintre femeile care au fost autopsiate. În general, complicațiile tardive serioase au fost aproape de două ori mai frecvente la bărbați decât la femei.

Studiul Tuskegee a demonstrat că rata de deces a bărbaților negri cu sifilis netratat în grupa de vârstă de 25-50 de ani a fost cu 17% mai mare decât la subiecții neinfectați și că 30% din toate decesele puteau fi atribuite sifilisului SNC sau cardiovascular. Problemele etice ridicate de acest studiu, început în era pre-antibiotică dar continuat până în anii ’70, au avut o influență majoră în orientarea actuală a experimentării medicale pe om, iar istoria studiului poate încă să alimenteze rezerva negrilor americani în privința participării ca subiecți în cercetarea științifică. Sifilisul cardiovascular a fost de departe cauza cea mai importantă a mortalității crescute. Dovezi anatomice ale aortitei au fost

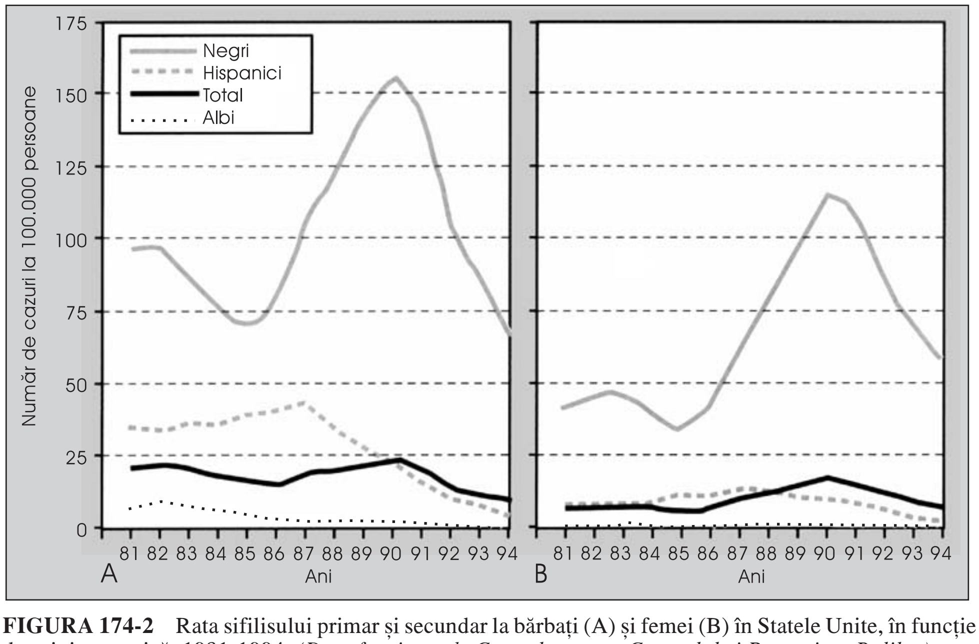


FIGURA 174-2 Rata sifilisului primar și secundar la bărbați (A) și femei (B) în Statele Unite, în funcție de originea etnică, 1981-1994. *(Date furnizate de Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor).*



FIGURA 174-3 Șancru sifilitic primar al penisului (*După E Stolz: Sexually Transmitted Diseases, Rotterdam, Boehringer Ingelheim, 1977.*)

găsite la 40-60% din subiecții cu sifilis autopsiați (comparativ cu 15% din lotul de control), în timp ce sifilisul SNC a fost prezent la numai 4% din cazuri. Hipertensiunea a fost de asemenea crescută ca frecvență la subiecții infectați.

Aceste studii au arătat fiecare că aproximativ o treime din pacienții cu sifilis netratat au dezvoltat manifestări clinice sau anatomopatologice de sifilis terțiar, aproximativ o pătrime au murit ca rezultat direct al sifilisului terțiar și, de asemenea, a fost prezentă o mortalitate adițională în exces, neatribuibilă direct sifilisului.

MANIFESTĂRI **Sifilisul primar** Șancrul primar tipic începe de obicei ca o papulă unică, nedureroasă, care se erodează rapid și, de obicei, este indurată, cu o consistență cartilaginoasă caracteristică la palparea marginilor și bazei ulcerației (figura 174-3). Șancrul este de obicei localizat la nivelul penisului la bărbații heterosexuali, în timp ce la bărbații homosexuali este adesea găsit în canalul anal sau în rect, în gură sau pe organele genitale externe. La femei, localizările inițiale frecvente sunt cervixul și labiile. În consecință, sifilisul primar poate evolua nediagnosticat mai frecvent la femei și la bărbații homosexuali, decât la bărbații heterosexuali.

Leziunile primare atipice sunt frecvente. Manifestarea clinică depinde de numărul treponemelor inoculate și de starea imunologică a pacientului. Un inocul mare determină o leziune ulcerativă, pozitivă la microscopia în câmp întunecat, la voluntarii neimunizați, dar poate determina o papulă mică, negativă la microscopia în câmp întunecat, o infecție asimptomatică latentă dar seropozitivă sau nici un fel de simptom la toți indivizii cu sifilis în antecedente. Un inocul mic produce de obicei doar o leziune papulară, chiar la persoanele neimunizate. De aceea, sifilisul trebuie luat în considerare chiar în evaluarea leziunilor genitale banale sau atipice, negative la microscopia în câmp întunecat. Cele mai frecvente leziuni genitale care trebuie diferențiate de sifilisul primar includ leziuni traumatice suprainfectate, infecția genitală cu virus herpes simplex (vezi capitolul 184) și șancroidul (vezi capitolul 152). *Herpesul genital primar* poate produce adenopatie inghinală, dar ganglionii sunt moi și asociați cu multiple vezicule dureroase, care ulterior se ulcerează și sunt adesea acompaniate de simptome sistemice, inclusiv febră. *Herpesul genital recurent* începe tipic cu vezicule dureroase grupate în buchet, unilateral, de obicei fără adenopatie asociată. *Șancroidul* produce ulcerații dureroase, superficiale exsudative, neindurate, cel mai adesea mai numeroase decât în sifilis; adenopatia este frecventă, fie unilaterală, fie bilaterală, moale și poate supura.

Limfadenopatia regională acompaniază de obicei leziunea sifilitică primară, apărând în cursul primei săptămâni de la instalarea leziunii. Ganglionii sunt fermi, nesupurativi și nedureroși. Limfadenopatia inghinală este bilaterală și poate apărea odată cu șancrul anal, ca și cu șancrele genitale externe, deoarece drenajul limfatic al anusului implică ganglionii inghinali. Șancrele rectale determină limfadenopatie perirectală în timp ce șancrele cervixului și vaginului determină adenopatie iliacă sau perirectală. Șancrul se vindecă în general în 4-6 săptămâni (posibil 2 până la 12 săptămâni), dar limfadenopatia poate persista chiar luni de zile.

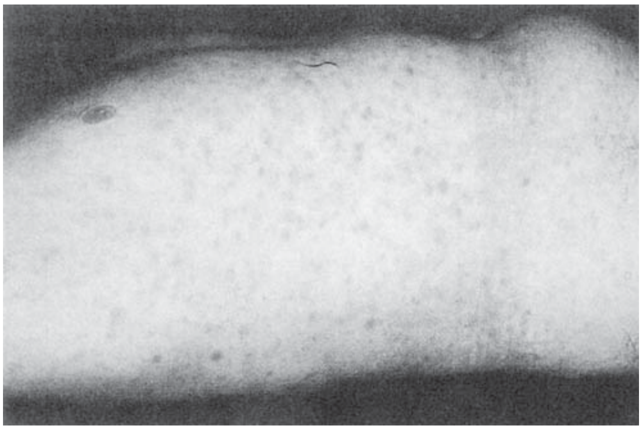


FIGURA 174-4 Erupție maculopapulară de sifilis secundar. (*După E Stoltz: Sexually Transmitted Diseases. Rotterdam, Boehringer Ingelheim, 1977.*)

Sifilisul secundar Manifestările stadiului secundar sunt variabile, dar includ de obicei leziuni mucocutanate localizate sau difuze, simetrice, și limfadenopatie generalizată, nedureroasă. Șancrul primar în curs de vindecare este încă prezent la 15% din cazuri. Rash-ul tegumentar constă din sifilide maculare, papuloase, papulo-scuamoase și ocazional pustulare, adesea cu mai multe forme prezente simultan. Erupția poate fi foarte discretă și aproximativ 25% din pacienții cu o erupție vizibilă de sifilis secundar pot să nu realizeze că au manifestări dermatologice. Leziunile inițiale sunt simetrice bilateral, roșu palid sau roz, nepruriginoase, discrete, macule rotunde de 5-10 mm în diametru, distribuite pe trunchi și extremitățile proximale (figura 174-4). După mai multe zile sau săptămâni apar de asemenea și leziuni papulare, roșii, de 3-10 mm diametru. Acestea pot evolua spre leziuni necrotice (asemănătoare cu pustulele), în asociere cu endarterită tot mai intensă și infiltrare perivasculară mononucleară. Aceste leziuni sunt diseminate, implicând frecvent palmele și tălpile (figura 174-5) și pot

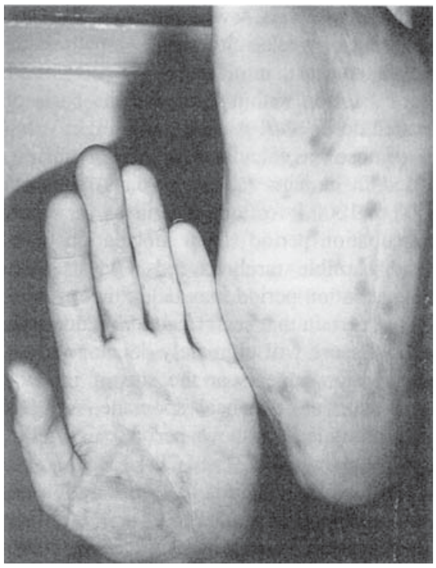


FIGURA 174-5 Erupție sifilitică secundară pe palme și plante. (*După Roddy, în Gynecology and Obstetrics, JW Sciarra (ed). New York, Harper & Row, 1985.*)

apărea la nivelul feței sau scalpului. *Sifilidele foliculare* papuloase mici, care implică foliculii piloși, pot determina alopecie circumscrisă (alopecia în luminișuri), căderea părului capului, al sprâncenelor sau al bărbii la până la 5% din pacienți. Ischemia și endarterita obliterantă progresivă determină formarea unei scuame superficiale la nivelul papulelor (*sifilide papulo-scuamoase*) și pot determina în final necroză centrală (*sifilide pustuloase*).

În zonele calde, umede, cu pliuri, inclusiv zona perianală, vulva, scrotul, zona internă a coapselor, axile și pielea de sub sâni, papulele se măresc, se erodează și determină leziuni mari, umede, roz sau alb-gri, extrem de infectante numite *condiloame late,* care sunt întâlnite la 10% din pacienții cu sifilis secundar. Eroziunile mucoase superficiale, numite *plăci mucoase*, apar la 10-15% din pacienți și pot implica buzele, mucoasa bucală, limba (figura 174-6), palatul, faringele, vulva și vaginul, glandul penisului sau prepuțul. Placa mucoasă tipică este o eroziune gri-argintie înconjurată de o margine roșie și este de obicei indoloră. În cursul recăderilor de sifilis secundar, condiloamele late sunt foarte frecvente, iar leziunile pielii tind să fie asimetric distribuite și mai infiltrative, semănând cu leziunile pielii din sifilisul tardiv. Aceste caracteristici reflectă probabil creșterea imunității celulare.

Simptomele constituționale ce pot acompania sau preceda sifilisul secundar includ durere în gât (15-30%), febră (5-8%), pierdere în greutate (2-20%), stare de rău general (25%), anorexie (2-10%), cefalee (10%), meningism (5%). *Meningita acută* apare numai la 1-2% din pacienți, dar au fost identificate creșteri ale proteinelor și celulelor din lichidul cefalorahidian la 30% sau mai mult dintre pacienți. *T. pallidum* a fost de asemenea identificată în LCR în cursul sifilisului primar și secundar la 30% dintre pacienți; această descoperire este adesea, dar nu întotdeauna, corelată cu alte modificări ale LCR.

Alte complicații mai puțin frecvente ale sifilisului secundar includ hepatită, nefropatie, afectare gastrointestinală (gastrită hipertrofică, proctită circumscrisă, colită ulcerativă, sau tumoră rectosigmoidiană), artrite, periostite și iridociclite. Afectările oculare care sugerează sifilisul secundar cuprind modificări pupilare altfel neexplicate, nevrită optică și un sindrom de retinită pigmentară, ca și irită clasică (mai ales irită granulomatoasă) sau uveită. Diagnosticul de sifilis secundar este adesea luat în considerare numai după lipsa de răspuns la terapia cu steroizi. Uveita anterioară a fost menționată la 5-10% din pacienții cu sifilis secundar, iar *T. pallidum* a fost identificată în umorile apoase ale acestor pacienți. *Hepatita sifilitică* se distinge printr-un nivel neobișnuit de înalt în ser al fosfatazei alcaline și printr-un aspect histologic nespecific, care nu seamănă cu hepatita virală și include inflamație moderată cu leucocite polimorfonucleare și limfocite și o ușoară lezare hepatocelulară, fără colestază. *Afectarea renală* produce o proteinurie asociată cu un sindrom nefrotic acut (sau, rar, cu glomerulonefrită hemoragică) și este caracterizată prin depozite subepiteliale electrono-dense și prin complexe imune glomerulare – observații care sugerează că această complicație este o formă de glomerulonefrită prin complexe imune.

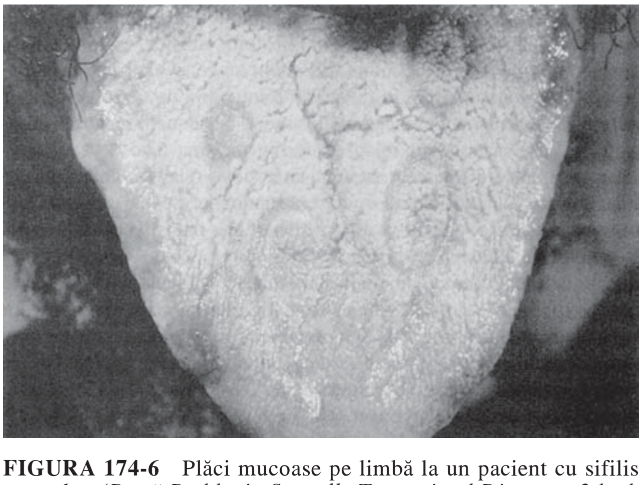


FIGURA 174-6 Plăci mucoase pe limbă la un pacient cu sifilis secundar. (*După Roddy, în Sexually Transmitted Diseases, 2d ed. KK Holmes et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1990.*)

Sifilisul latent Teste reaginice pozitive pentru sifilis și teste pozitive pentru sifilis cu anticorpi specifici pentru treponema, împreună cu un examen normal al LCR și absența manifestărilor clinice de sifilis, indică diagnosticul de sifilis latent. Diagnosticul este adesea suspicionat pe baza unui istoric de leziuni secundare sau primare, relatarea unei expuneri la sifilis sau a nașterii unui copil cu sifilis congenital. Un test serologic anterior negativ și un istoric de leziuni sau expunere pot ajuta la stabilirea vechimii infecției latente. Sifilisul *latent timpuriu* cuprinde primul an după infecție, în timp ce sifilisul *latent tardiv*, care începe la 1 an sau mai mult după infecție la pacienții netratați, este asociat cu o relativă imunitate la recăderea infecțioasă și o rezistență crescândă la reinfecție. *T. pallidum* poate încă să contamineze intermitent sângele în cursul acestui stadiu. Femeile gravide cu sifilis latent pot infecta fătul in utero. Mai mult sifilisul a fost transmis prin transfuzii de sânge de la pacienți cu sifilis latent cu vechime de mulți ani. S-a crezut că sifilisul latent tardiv netratat are 3 posibile evoluții: (1) poate persista în cursul vieții persoanei infectate, (2) poate evolua spre dezvoltarea sifilisului tardiv, (3) poate sfârși prin vindecarea spontană a infecției, cu negativarea testelor serologice. Totuși, azi este clar că testele mai sensibile cu anticorpi antitreponemici se negativează rar sau niciodată. Aproximativ 70% din pacienții netratați, cu sifilis latent, nu dezvoltă niciodată sifilis tardiv aparent clinic, dar vindecarea spontană este îndoielnică.

Sifilisul tardiv Instalarea bolii inflamatorii lent progresive, care conduce la stadiul terțiar, începe timpuriu în cursul patogenezei sifilisului, deși poate să nu fie aparentă clinic mulți ani. Dovezi ale aortitei sifilitice timpurii sunt prezente la scurt timp după dispariția leziunilor secundare, pacienții care prezintă modificări ale LCR în cursul stadiilor timpurii ale sifilisului părând să aibă cel mai înalt risc de complicații neurologice tardive.

Neurosifilisul asimptomatic Sifilisul sistemului nervos central reprezintă evoluția afectării din perioada invaziei timpurii, de obicei în primele săptămâni sau luni de infecție, și de afectare asimptomatică, care poate sau nu să determine complicații neurologice. Clasic, diagnosticul de neurosifilis asimptomatic a fost pus la pacienții care nu mai aveau manifestări de sifilis primar sau secundar, care nu prezentau semne și simptome neurologice și care aveau anumite modificări ale LCR. Asemenea modificări sunt prezente la mai mult de o pătrime din pacienții cu sifilis tardiv latent netratat, iar acești pacienți sunt cunoscuți ca având risc de a dezvolta complicații neurologice. Totuși, în sifilisul timpuriu se poate izola *T. pallidum* din LCR, chiar în absența altor modificări ale LCR. Aproximativ 40% din pacienții cu sifilis primar și secundar au prezentat *T. pallidum* în LCR, anomalii ale LCR concordate cu neurosifilisul asimptomatic sau ambele. Deși implicațiile terapeutice ale acestor descoperiri în sifilisul timpuriu sunt incerte, pare posibil de concluzionat că pacienții cu sifilis timpuriu care prezintă asemenea modificări au într-adevăr neurosifilis asimptomatic. La pacienții cu neurosifilis asimptomatic netratat, probabilitatea totală cumulativă de progresie spre neurosifilis clinic este de aproximativ 20% în primii 10 ani, dar crește cu trecerea timpului și este cea mai mare la cei care prezintă cel mai mare grad de pleocitoză sau al nivelului proteinelor în LCR. Pacienții cu sifilis latent netratat și LCR normal probabil nu au risc de dezvoltare ulterioară a neurosifilisului.

Neurosifilisul simptomatic Deși trăsăturile mixte sunt comune, categoriile clinice majore de neurosifilis simpto-

matic include sifilisul meningeal, meningovascular şi parenchimatos. Ultima categorie include pareză generală şi tabes dorsal. Intervalul dintre infecţie şi instalarea simptomelor este de la câteva luni la 20 de ani pentru sifilisul meningeal (de obicei în primul an) şi pentru sifilisul meningovascular (în medie 7 ani), 20 de ani pentru pareza generală şi 25-30 ani pentru tabesul dorsal. Totuşi, mulţi pacienţi cu neurosifilis simptomatic, mai ales în era antibioticelor, nu prezintă un tablou clasic, ci au sindroame mixte şi discrete sau incomplete.

Sifilisul meningeal poate implica creierul ori măduva spinării, iar pacienţii pot prezenta cefalee, greaţă, vomă, redoare de ceafă, paralizii de nervi cranieni, convulsii şi modificări ale statusului mental. *Sifilisul meningovascular* se asociază cu inflamaţia difuză a piamater şi a arahnoidei, împreună cu dovezi ale implicării focale sau generalizate a vaselor mici, medii sau mari. Cel mai frecvent tablou este un sindrom de accident vascular cerebral la un adult relativ tânăr, implicând artera cerebrală medie; totuşi, spre deosebire de sindromul de accident vascular cerebral uzual trombotic sau embolic cu debut brusc, sifilisul meningovascular se prezintă adesea după un prodrom encefalitic subacut cu cefalee, vertij, insomnie şi tulburări psihice, urmate de un sindrom vascular gradat progresiv.

Manifestările *parezei generale* reflectă lezarea difuză parenchimatoasă şi include modificări de personalitate, afect, reflexe (hiperactive), ochi (de ex., pupile Argyll-Robertson), senzoriale (iluzii, deliruri, halucinaţii), intelect (scăderea memoriei recente, orientării, judecăţii, conştiinţei de sine) şi vorbire. *Tabesul dorsal* prezintă semne şi simptome ale demielinizării cordoanelor posterioare, rădăcinilor dorsale şi ganglionilor rădăcinilor dorsale. Simptomele includ mers ataxic cu bază largă de susţinere şi stepaj, parestezii, tulburări ale vezicii urinare, impotenţă, areflexie şi pierderea senzaţiei posturale, a durerii profunde şi sensibilităţii termice. Degenerarea articulară trofică (articulaţiile lui Charcot) şi ulcerele perforate ale piciorului pot rezulta din pierderea sensibilităţii dureroase. Pupila Argyll-Robertson întâlnită atât în tabesul dorsal cât şi în pareză, este o pupilă mică, neregulată, care reacţionează la acomodare, dar nu şi la lumină. *Atrofia optică* apare de asemenea frecvent în asociere cu tabes.

Sifilisul cardiovascular Manifestările cardiovasculare sunt datorate endarteritei obliterante în vasa vasorum, care asigură vascularizarea vaselor mari. Endarterita obliterantă a vasa vasorum produce necroza şi distrucţia ţesutului elastic, mai ales în segmentele ascendente şi transversale ale arcului aortic, rezultând aortită necomplicată, insuficienţa aortică, anevrism sacular sau stenoza ostiumului coronarian. Debutul simptomelor apare la 10-40 ani după infecţie. Complicaţiile cardiovasculare sunt mai frecvente şi apar la o vârstă mai timpurie la bărbaţi decât la femei, şi pot fi mai frecvente la negri decât la albi. În era preantibiotică, incidenţa complicaţiilor cardiovasculare simptomatice în sifilisul tardiv netratat a fost de aproximativ 10%, insuficienţa aortică fiind de 2-4 ori mai frecventă decât anevrismul. Totuşi, aortita sifilitică a fost demonstrată la autopsie la aproximativ o jumătate din bărbaţii negri cu sifilis netratat.

Aortita sifilitică asimptomatică poate fi bănuită dacă se pun în evidenţă calcificări liniare ale aortei ascendente pe radiografia toracică, deoarece boala arteroscleroticã produce rar aceste semne. Dilatarea aortică şi un sunet de tip tambur al închiderii aortice sunt semne nesigure de aortită. Anevrismele sifilitice sunt de obicei saculare, ocazional fuziforme şi nu duc la disecţie. Aproximativ 1 din 10 anevrisme aortice de origine sifilitică pot implica aorta abdominală, dar aceste anevrisme tind să apară deasupra arterelor renale, în timp ce anevrismele aterosclerotice abdominale sunt întâlnite de obicei sub arterele renale. Odată cu înaintarea în vârstă, sistemul nervos este de asemenea afectat la mai mult de 40% din pacienţii cu sifilis cardiovascular.

Leziuni tardive ale ochilor Irite asociate cu durere, fotofobie şi limitarea vederii sau corioretinite apar nu numai în cursul sifilisului secundar, dar şi ca o manifestare relativ frecventă a sifilisului tardiv. Aderarea irisului la cristalinul anterior poate determina o pupilă fixă care nu trebuie confundată cu pupila Argyll Robertson.

Sifilisul tardiv benign (goma) Gomele pot fi multiple sau difuze, dar sunt de obicei leziuni solitare care pot avea dimensiuni microscopice sau până la câţiva centimetri în diametru. Histologic constau în inflamaţie granulomatoasă cu necroză centrală, înconjurată de celule mononucleare, epiteliloide şi fibroblastice, ocazional celule gigante şi perivasculită. Deşi *T. pallidum* este rar evidenţiabilă microscopic, a fost menţionată ca prezentă în leziuni. Zonele cel mai frecvent implicate sunt pielea şi oasele, cavitatea bucală şi tractul respirator superior, laringele, ficatul, stomacul, deşi orice alt organ poate fi afectat. Gomele pielii produc leziuni nodulare indolore, papuloscuamoase sau ulcerative indurate, care formează cercuri sau arcuri caracteristice, cu hiperpigmentare periferică. Gomele sunt de obicei indolore şi se pot vindeca spontan cu cicatrizare, dar pot fi explozive ca evoluţie şi adesea distructive. Aceste leziuni pot semăna cu multe alte afecţiuni granulomatoase cronice, inclusiv tuberculoza, sarcoidoza, lepra şi infecţii fungice profunde. Gomele osoase implică cu cea mai mare frecvenţă oasele lungi ale picioarelor, deşi orice os poate fi afectat. Traumatismele pot duce la implicarea unei zone specifice. Simptomele apărute includ de obicei durere locală şi sensibilitate. Când sunt suficient de avansate pentru a produce modificări radiologice, se pot prezenta ca periostită sau osteită distructivă sau sclerozantă. Gomele tractului respirator superior pot conduce la perforarea septului nazal sau a palatului. Hepatita gomoasă poate produce durere epigastrică şi sensibilitate, febră scăzută şi se poate asocia cu splenomegalia şi anemia.

Histopatologia şi necroza tisulară extensivă asociată cu gomele sugerează că hipersensibilitatea întârziată la *T. pallidum* produce aceste leziuni. Anumite persoane par să dezvolte un răspuns exagerat de hipersensibilitate întârziată la *T. pallidum,* probabil mediat de limfocite T sensibilizate şi macrofage. Deoarece modificările histologice pot fi sugestive dar sunt nespecifice, diagnosticul de sifilis tardiv benign se confirmă prin testare serologică şi prin testare terapeutică. Tratamentul cu penicilină determină o vindecare rapidă a leziunilor gomoase.

Sifilisul congenital Transmiterea *T. pallidum* de la o femeie cu sifilis la făt prin placentă poate apărea în orice stadiu al sarcinii, dar leziunile de sifilis congenital se dezvoltă în general după luna a IV-a de gestaţie, când începe să se dezvolte competenţa imunologică fetală. Acest fapt sugerează că patogeneza sifilisului congenital poate depinde mai degrabă de răspunsul imun al gazdei, decât de un efect toxic direct al *T. pallidum*. Riscul infectării fătului în cursul evoluţiei sifilisului matern timpuriu netratat este estimat la 75-95%, scăzând la aproximativ 35% pentru sifilisul matern cu durată mai mare de 2 ani; un anumit risc al infectării fetale continuă să existe aparent pe parcursul sifilisului matern latent tardiv. Tratamentul adecvat al mamei înainte de a şaisprezecea săptămână de sarcină previne lezarea fetală. Infecţia maternă netratată poate determina până la 40% pierderi fetale (naşterea unui copil mort este mai frecventă decât avortul din cauza debutului tardiv al patologiei fetale), prematuritate, moarte neonatală sau sifilis congenital neonatal. Dintre mamele cu sifilis netratat cu o vechime mai mică de 2 ani, 21% au avortat sau au născut un copil mort, 13% au avut copii care au murit în primele 2 luni, 43% au avut copii cu sifilis care încă trăiau la 2 luni şi 23% au avut copii fără sifilis. Numai cazurile fulminante de sifilis congenital sunt evidente clinic la copiii vii la naştere, iar aceşti copii au un prognostic foarte rezervat. Problema clinică cea mai frecventă este copilul născut aparent sănătos, dintr-o mamă care a avut un test serologic pozitiv. Testarea serologică de rutină în prima parte a sarcinii este

considerată eficientă din punct de vedere al costului în aproape toate populațiile, chiar în ariile cu prevalență prenatală a sifilisului scăzută. La persoanele non-compliante trebuie efectuat un test screening al reaginelor plasmatice rapide (RPR) când sarcina este diagnosticată, pentru a asigura un tratament prompt. Acolo unde prevalența sifilisului este mare și la pacientele cu risc crescut, serologia sifilisului trebuie repetată în trimestrul al treilea și la naștere.

Manifestările sifilisului congenital pot fi împărțite în (1) manifestări timpurii, care apar în primii 2 ani de viață, adesea între 2 și 10 săptămâni de viață, sunt infectante și seamănă cu sifilisul secundar sever al adultului (2) manifestări tardive, care apar după 2 ani și sunt neinfectate și (3) stigmatul rezidual al sifilisului congenital. Semnul cel mai timpuriu de sifilis congenital este de obicei rinita („fonfăiala"), urmată curând de alte leziuni mucocutanate. Acestea pot include bule (pemfigus sifilitic), vezicule, descuamare superficială, peteșii și ulterior leziuni papuloscuamoase, plăci mucoase și condiloame late. Cele mai frecvente manifestări timpurii sunt osteocondrita și osteita (implicând în mod particular metafizele oaselor lungi), progresând ca severitate în cursul primelor 6 luni de viață și apoi rezolvându-se spontan și periostita, care continuă să progreseze după primele 6 luni. Hepatosplenomegalia, limfadenopatia, anemia, icterul, trombocitopenia și leucocitoza sunt frecvente. Anemia este de obicei hipoproliferativă, dar poate fi și hemolitică. Sindromul nefrotic în sifilisul congenital timpuriu, ca și în sifilisul secundar al adultului, reprezintă o glomerulonefrită indusă prin complexe imune. O compilare a nouă studii clinice despre sifilisului congenital, implicând un total de 212 copii, a inclus modificări osoase pe radiografii (61%), hepatomegalie (51%), splenomegalie (49%), peteșii (41%), alte erupții ale pielii (35%), anemie (34%), limfadenopatie (32%), icter (30%), pseudoparalizii (28%) și vorbire nazonată (23%).

Sifilisul neonatal congenital trebuie diferențiat de alte infecții congenitale generalizate, inclusiv rubeola, infecțiile cu virus citomegalic sau virus herpes simplex, toxoplasmoza, ca și eritroblastoza fetală. Decesul neonatal este de obicei datorat hemoragiei pulmonare, unei infecții bacteriene secundare sau hepatitei severe. Datele anatomopatologice arată inflamație interstițială și perivasculară urmată de proliferare fibroblastică variabilă (implicând pielea, oasele, ficatul, rinichii, pancreasul, splina, plămânii și intestinele) și hematopoieză extramedulară.

Sifilisul congenital tardiv este definit ca sifilis congenital care a rămas netratat după vârsta de 2 ani. Probabil în 60% din cazuri, infecția rămâne subclinică, în timp ce spectrul clinic al celor rămași diferă în anumite aspecte față de acelea ale sifilisului tardiv dobândit la adult. De exemplu, sifilisul cardiovascular apare rar în sifilisul congenital tardiv, în timp ce keratita interstițială este mult mai frecventă și apare între vârsta 5-25 ani. Alte manifestări asociate keratitei interstițiale sunt surditatea de nerv opt și artropatia recurentă. Edemul bilateral al genunchilor este cunoscut ca *articulațiile Clutton*. Studierea LCR evidențiază neurosifilisul asimptomatic la aproape o treime din pacienții netratați fără alte manifestări clinice tardive; mai mult, neurosifilisul clinic apare la o pătrime din indivizii netratați cu sifilis congenital și vârsta de peste 6 ani. Manifestările clinice ale neurosifilisului congenital corespund celor întâlnite în neurosifilisul adultului. Periostita gomoasă apare la vârste cuprinse între de 5-20 ani, ca și în sifilisul endemic non-venerian al copilului, și tinde să determine leziuni distructive ale palatului și septului nazal.

Stigmatele caracteristice includ *dinții Hutchinson*, respectiv incisivii superiori centrali, distanțați, dispuși larg, cu aspect de fierăstrău, și molarii „de tip mură" – molarii de șase ani, care au porțiuni cuspide multiple, slab dezvoltate. Faciesul anormal al sifilisului congenital include boselarea frontală, nasul în șa și maxilarele slab dezvoltate. Tibia în iatagan, caracterizată prin arcuirea tibială anterioară este rară. *Ragadele* sunt cicatrice liniare la unghiurile gurii și nasului, determinate de infecții bacteriene secundare ale erupției faciale timpurii. Alte stigmate includ surditate nervoasă neexplicată, corioretinită veche, atrofie optică și opacități corneene determinate de keratita interstițială anterioară.

EXAMINĂRI DE LABORATOR **Tehnica de examinare în câmp întunecat** Examinarea în câmp întunecat este esențială în evaluarea leziunilor cutanate, cum ar fi șancrul sifilisului primar sau condiloamele late ale sifilisului secundar. Suprafața leziunii ulcerate suspicionate trebuie curățată cu tifon și soluție salină apoi ștearsă ușor cu tifon uscat fără să se producă sângerarea. Apoi, leziunea este presată pentru a obține un transsudat seros și o picătură a transsudatului este pusă pe lama de sticlă. O picătură de soluție salină (fără aditivi bacteriostatici) poate fi amestecată cu transsudatul dacă este necesar, iar acest preparat este apoi acoperit cu lamelă și examinat imediat pentru *T. pallidum* cu un microscop cu câmp întunecat sau cu contrast de fază, de către o persoană experimentată. Identificarea unui singur microorganism cu motilitate caracteristică, de către un examinator specializat, este suficientă pentru diagnostic. Nu este recomandată examinarea leziunilor orale și a ulcerelor anale prin această metodă, fiind dificil de a diferenția *T. pallidum* de alte spirochete ce pot fi prezente. O singură examinare negativă nu exclude sifilisul, deoarece pentru a putea fi observate trebuie să fie prezente cel puțin 10^4 treponeme pe mm^3 de transsudat, iar folosirea anterioară a antisepticelor topice sau spălarea regiunii de către pacient pot falsifica rezultatele și trebuie deci evitate. Ideal, examinarea în câmp întunecat trebuie repetată timp de 3 zile succesiv înainte ca rezultatul să fie considerat negativ.

Imunofluorescența directă Cele mai multe cazuri de sifilis sunt diagnosticate în cabinetele particulare ale medicilor, unde microscopia în câmp întunecat nu este accesibilă; sunt necesare metode alternative pentru identificarea *T. pallidum* în exsudat. Testul direct cu anticorpi fluorescenți pentru *T. pallidum* (DFA-TP), accesibil în laboratoare, folosește anticorpi policlonali antitreponemici conjugați cu fluoresceină pentru detectarea *T. pallidum* pe frotiurile fixate, preparate din leziunile suspecte. A fost realizată o îmbunătățire a acestei tehnici, folosindu-se un anticorp monoclonal care este specific doar pentru treponemele patogene, care nu este încă accesibil comercial. Reacția de polimerizare în lanț este evaluată în prezent pentru depistarea *T. pallidum* și a altor patogeni ai ulcerelor genitale.

Evidențierea *T. pallidum* în țesuturi Adesea este necesar de identificat *T. pallidum* în țesuturi atunci când dovezile clinice sau histopatologice sugerează diagnosticul de sifilis. Deși microorganismul poate fi depistat în țesuturi prin colorații adecvate cu argint, aceste rezultate trebuie interpretate cu grijă, deoarece se întâlnesc adesea artefacte care seamănă cu *T. pallidum*. Treponemele pot fi demonstrate mai bine în țesuturi prin imunofluorescență sau imunohistochimie folosind anticorpi specifici monoclonali sau policlonali contra *T. pallidum*.

Teste serologice pentru sifilis Multitudinea testelor serologice pentru sifilis poate determina confuzii. Infecția sifilitică produce două tipuri de anticorpi, anticorpii antilipidici „reaginici" și anticorpii specifici antitreponemici, care sunt cuantificați prin testele treponemice și respectiv, non-treponemice (tabelul 174-1). Testele treponemice, ca și cele non-treponemice sunt reactive la persoanele cu orice infecție treponemică, inclusiv framboesia, pinta și sifilisul endemic.

Anticorpii non-treponemici produși în sifilis conțin concomitent imunoglobuline IgG și IgM direcționate contra unui complex antigenic cardiolipinlecitin-colesterolic. Termenul de *reagină* este nepotrivit, deoarece anticorpul IgE, implicat în anumite fenomene alergice, este de asemenea denumit reagină.

Tabelul 174-1

Teste serologice uzuale pentru sifilis

Teste non-treponemice (reaginice)	
Floculare microscopică	VDRL
Floculare macroscopică	Reagine plasmatice rapide (RPR) Testul cu ser neîncălzit și toluidină roșie (TRUST)
Teste treponemice	
Imunofluorescență	Absorbția anticorpilor treponemici fluorescenți (FTA-ABS); testul 19S IgM FTA-ABS
Hemaglutinarea	Testul de hemaglutinare cu *T. pallidum* (MHA-TP, TPHA)

Cele mai folosite teste non-treponemice sau teste cu anticorpi reaginici pentru sifilis sunt testul RPR, care poate fi automatizat (ART), testul VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) și testul cu ser neîncălzit și toluidină roșie (TRUST). Alte teste non-treponemice mai puțin frecvent folosite includ reagina serică neîncălzită (USR) și testul screening reaginic (RST). În aceste teste anticorpii sunt detectați prin floculare microscopică (VDRL, USR) sau macroscopică (RPR, RST și TRUST) a suspensiei antigenice (vezi tabelul 174-1). Sunt evaluate noi metode bazate pe ELISA.

RPR este adesea mai costisitor decât testul VDRL, dar este mai ușor de realizat și folosește ser neîncălzit; este testul de ales pentru diagnosticarea rapidă serologică în clinică sau cabinet medical. Testul VDRL rămâne, totuși, standardul de folosire pentru LCR.

Testele VDRL și RPR sunt egal sensibile și pot fi folosite pentru screening-ul inițial sau pentru cuantificarea titrului de anticorpi serici. Titrul reflectă activitatea bolii. O creștere de patru ori sau mai mare a titrului poate fi întâlnită în cursul evoluției sifilisului primar. Titrurile VDRL ating de obicei 1:32 sau mai mult în sifilisul secundar. O scădere persistentă a titrului cu două diluții (de patru ori) sau mai mare care urmează tratamentului sifilisului timpuriu oferă o dovadă esențială a unui răspuns adecvat la terapie. Titrurile VDRL nu corespund direct cu titrurile RPR, iar testarea cantitativă secvențială (ca pentru răspunsul la terapie) trebuie să utilizeze un singur test.

Există două teste treponemice standard: testul de absorție a anticorpilor treponemici fluorescenți (FTA-ABS) și testul de microhemaglutinare pentru anticorpii la *T. pallidum* (MHA-TP). Un alt test de hemaglutinare, testul de hemaglutinare a *T. pallidum* (TPHA), este frecvent folosit în Europa dar nu este folosit în Statele Unite. Ambele teste, FTA-ABS și cel de hemaglutinare sunt foarte specifice și, atunci când sunt folosite pentru confirmarea testelor pozitive cu anticorpi reaginici, au o foarte mare valoare pozitivă predictivă pentru diagnosticul sifilisului. Totuși, chiar aceste teste dau valori fals-pozitive de până la 1-2% când sunt folosite pentru screening-ul populației normale. Testul de imobilizare a *T. pallidum* (TPI), în care microorganismele vii de *T. pallidum* sunt imobilizate prin ser imun și complement, este cel mai specific test, dar este mai laborios decât alte metode și, în SUA, este disponibil doar în laboratoarele de cercetare.

Sensibilitatea relativă a testelor VDRL, FTA-ABS și MHA-TP în diversele stadii ale sifilisului sunt prezentate în tabelul 174-2. Testele non-treponemice sunt non-reactive la aproape o treime din pacienții cu sifilis primar sau tardiv. În sifilisul primar timpuriu, detectarea anticorpilor poate fi maximalizată fie prin efectuarea unui test FTA-ABS sau pur și simplu prin repetarea unui test VDRL după 1 până la 2 săptămâni, dacă testul VDRL inițial a fost negativ. Totuși, obținerea unui singur test cu anticorpi reaginici nu este suficientă în analizarea sifilisului tardiv simptomatic; testul FTA-ABS, mult mai sensibil, trebuie efectuat de rutină în suspiciunea de sifilis tardiv. Testele de hemaglutinare sunt chiar mai puțin sensibile decât testele reaginice în sifilisul primar, dar sunt la fel de sensibile ca testele FTA-ABS în alte stadii. Toate testele treponemice și non-treponemice sunt reactive în cursul sifilisului secundar, iar un rezultat nereactiv exclude virtual sifilisul la un pacient cu leziuni mucocutanate altfel compatibile. (Mai puțin de 1% din pacienții cu sifilis secundar au un test VDRL nereactiv sau slab reactiv cu ser nediluat, care devine pozitiv la diluții mai mari – fenomenul de *prezonă*.) În timp ce testele non-treponemice vor deveni negative sau vor scădea ca titru după terapia pentru sifilisul timpuriu, testele treponemice rămân adesea reactive după terapie și de aceea nu sunt utile în determinarea statusului infecțios la persoanele cu sifilis în antecedente.

Tabelul 174-2

Sensibilitatea testelor serodiagnostice în sifilisul netratat

	Procentajul mediu pozitiv (interval) în stadiul indicat al bolii†			
Test*	**Primar**	**Secundar**	**Latent**	**Terțiar**
VDRL	78(74-87)	100	95(88-100)	71(37-94)
FTA-ABS	84(70-100)	100	100	96
MHA-TP	76(69-90)	100	100	94

* Specificitatea fiecărui test este de 97-99%.
† În studii CDC.
SURSĂ: Modificat după Larsen și colab.

Prezența anticorpilor IgM specifici a fost propusă ca marker pentru sifilisul activ, în ideea că IgM dispar după o terapie adecvată. Rata la care IgM scade după terapie este foarte variabilă de la pacient la pacient, iar folosirea acestui criteriu pentru vindecare nu este universal acceptată. Un nou test 19S IgM FTA-ABS pentru sifilis a fost aprobat de către Centrele de Control și Prevenție ale Bolilor (CDC) pentru evaluarea nou născuților cu suspiciune de sifilis congenital.

Teste serologice fals pozitive pentru sifilis Deoarece antigenul folosit în testele non-treponemice este prezent și în alte țesuturi, testele pot fi reactive la persoanele fără infecție treponemică, deși rareori cu titruri ce depășesc 1:8. Într-o populație ce a fost aleasă pentru screening din cauza suspiciunii clinice, istoricului de expunere la boală, sau pentru riscul crescut de infecții transmisibile sexual, mai puțin de 1% din testele reactive sunt fals pozitive. Testele reaginice fals-pozitive sunt clasificate ca acute, dacă devin negative în cursul a 6 luni și cronice, care persistă 6 luni sau mai mult. Sarcina este deseori menționată drept cauză de reactivitate fals-pozitivă. Totuși, un număr de studii a evidențiat o rată foarte scăzută de rezultate fals pozitive printre femeile gravide, iar un test reactiv VDRL sau RPR la asemenea paciente trebuie supravegheat atent. Ratele înalte de reactivitate fals pozitivă au fost raportate în urmă cu câteva decade printre pacienții cu leptospiroză, mononuclează infecțioasă și alte boli infecțioase, fiind obținute în majoritatea studiilor cu teste lipoidale timpurii. Testele moderne VDRL și RPR sunt specifice într-o proporție de 97-99%, iar reacțiile fals pozitive sunt acum mult limitate la afecțiunile prezentate în tabelul 174-3. Testele reaginice fals pozitive apar la 25% din dependenții de narcotice intravenoase. Falsa pozitivitate este, de asemenea, frecventă la pacienții cu boli autoimune. Prevalența testelor fals pozitive reaginice crește cu vârsta; 10% din persoanele peste 70 de ani prezintă reacții fals pozitive. La pacientul cu test reaginic fals pozitiv, sifilisul este exclus printr-un test treponemic nereactiv.

Pentru scopuri practice, majoritatea clinicienilor trebuie să fie familiarizați cu cele 3 utilizări ale testelor serologice pentru sifilis: (1) testarea unui număr mare de seruri pentru screening sau scopuri diagnostice (de ex., RPR sau VDRL) (2) măsurarea cantitativă a titrului de anticorpi reaginici pentru a stabili activitatea clinică a sifilisului sau pentru a urmări titrul reaginic ca răspuns la terapie (de ex. VDRL sau RPR)

Tabelul 174-3

Cauzele reacțiilor fals pozitive în testele serologice nontreponemice pentru sifilis

Cauză	Rata reacțiilor fals pozitive, %*
REACȚIE FALS POZITIVĂ ACUTĂ (<6 LUNI)	
Boală virală recentă sau imunizare	1-2
Herpes genital	4,4
Infecție HIV	1-4
Infecție cu *Mycoplasma pneumoniae*	1-2
Malarie	11
Utilizare de droguri parenteral	20-25
REACȚIE FALS POZITIVĂ CRONICĂ (≥6 LUNI)	
Îmbătrânirea	9-11
Afecțiuni autoimune	1-20
Lupus eritematos sistemic	11-20
Artrită reumatoidă	5
Utilizare de droguri parenteral	20-25

* Datele au fost culese dintr-o varietate de informații publicate.

și (3) confirmarea diagnosticului de sifilis la un pacient cu un test de anticorpi reaginici pozitiv sau cu suspiciune clinică de sifilis (de ex., FTA-ABS sau MHA-TP).

Evaluarea neurosifilisului asimptomatic Afectarea asimptomatică a sistemului nervos central este detectată prin examinarea lichidului cerebrospinal pentru pleiocitoză, creșterea concentrației proteinelor și activitatea VDRL. Modificările LCR sunt demonstrate la până la 40% din pacienții cu sifilis primar sau secundar și la 25% din cazurile cu sifilis latent. *T. pallidum* a fost evidențiată prin inocularea la iepure a probelor de la până la 30% din cei cu sifilis primar sau secundar, dar mai rar de la cei cu sifilis latent. Identificarea *T. pallidum* în LCR este adesea asociată cu alte modificări ale LCR; totuși, microorganismele pot fi identificate și la pacienții fără modificări LCR. Înaintea descoperirii penicilinei, riscul apariției neurosifilisului clinic era în mare parte proporțional cu intensitatea modificărilor LCR în sifilisul timpuriu. Examinarea LCR este esențială în evaluarea oricărui pacient seropozitiv cu semne și simptome neurologice și este recomandată la toți pacienții cu sifilis netratat de durată necunoscută sau mai mare de 1 an. Posibilitatea ca neurosifilisul asimptomatic să fie prezent la unii pacienți cu boală timpurie nu se încadrează în aceste recomandări. Întrucât terapia standard cu benzatin penicilină G (benzatin benzil-penicilina) pentru sifilisul timpuriu eșuează în obținerea unor niveluri treponemicidale în LCR, unii specialiști recomandă puncția lombară în sifilisul secundar și cel latent timpuriu, cu urmărirea ulterioară, pentru pacienții cu anormalități.

Testul VDRL în LCR este înalt specific dacă fluidul nu este contaminat cu sânge. Aceste test este relativ insensibil totuși și poate fi nereactiv chiar în cazuri cu neurosifilis evolutiv simptomatic. Gradul sensibilității este înalt în sifilisul meningovascular și în pareză și este scăzut în neurosifilisul asimptomatic și tabesul dorsal. Măsurarea intratecală a IgM și IgG antitreponemice s-a dovedit a fi insensibilă. Testul FTA neabsorbtiv în LCR este reactiv mai des decât cel VDRL în toate stadiile de sifilis, dar reactivitatea FTA poate reflecta un transfer pasiv de anticorpi serici în LCR. Un test nereactiv FTA în LCR, totuși, poate fi utilizat pentru a exclude neurosifilisul. Chiar în absența unui examen pozitiv al LCR, un test terapeutic cu penicilină în doze adecvate pentru neurosifilis este indicat la orice pacient cu un test seric cu anticorpi treponemici pozitiv, care are de asemenea simptome neurologice concordante cu neurosifilisul.

Evaluarea pentru sifilis a pacienților infectați concomitent cu virusul imunodeficienței umane (HIV) Întrucât persoanele cu cel mai înalt risc de îmbolnăvire cu sifilis (populația urbană, bărbații homosexuali activi și populația din multe țări în curs de dezvoltare) au de asemenea un risc mare de infectare cu HIV, aceste infecții sunt frecvent găsite la același pacient. Există dovezi că sifilisul și alte boli ce produc ulcerații genitale pot fi factori de risc importanți pentru infectarea și transmiterea infecției HIV.

Manifestările sifilisului pot fi modificate la pacienții cu infecție HIV concomitentă, și multiple cazuri de recăderi neurologice urmând terapiei standard au fost înregistrate la pacienții infectați cu HIV. *T. pallidum* a fost identificată în LCR al pacienților tratați pentru sifilis timpuriu cu benzatin penicilina G. Un studiu multicentric recent în SUA pentru sifilisul timpuriu a evidențiat răspunsuri terapeutice similare la persoanele cu sau fără infecție HIV concomitentă, deși studiul a avut o putere statistică redusă de a exclude un efect al HIV, iar 41% din subiecți au fost pierduți din supraveghere. Această investigație confirmă rata mare de invazie a SNC în sifilisul timpuriu și persistența *T. pallidum* după terapia standard: 11 din 43 de pacienți infectați cu HIV și 21 din 88 de pacienți neinfectați au prezentat *T. pallidum* detectabil în LCR înainte de terapie.; 7 din 35 de pacienți care au suferit o puncție lombară după tratament (unii infectați HIV, alții nu) prezentau încă *T. pallidum* detectabilă în LCR.

Frecvența manifestărilor clinice și de laborator neobișnuite de sifilis printre pacienții cu coinfecție HIV este necunoscută. Aceste manifestări pot fi dependente de stadiul infecției cu HIV și de gradul imunosupresiei. Nu există dovezi clare dacă sensibilitatea testelor serologice pentru sifilis sau că răspunsul serologic la terapie la marea majoritate a pacienților cu sifilis timpuriu infectați cu HIV diferă de constatările similare la pacienții fără HIV. Interpretarea rezultatelor serologice la acești pacienți ar trebui să fie aceeași ca pentru persoanele neinfectate cu HIV.

Evaluarea tuturor pacienților cu sifilis trebuie să includă testarea serologică pentru HIV, cu consimțământul pacientului. De asemenea, persoanele cu infecție HIV nou diagnosticată trebuie să fie testate pentru sifilis. Examinarea LCR pentru descoperirea dovezilor de neurosifilis este recomandată de unii specialiști pentru toți pacienții coinfectați, indiferent de stadiul clinic al sifilisului, datorită datelor despre persistența *T. pallidum* în LCR la persoanele infectate cu HIV după tratamentul standard cu benzatin penicilină al sifilisului primar. Dacă sunt găsite anormalități ale LCR, sau dacă examinarea LCR nu este efectuată, trebuie administrată o terapie adecvată pentru neurosifilis. Alte autorități nu recomandă examenul de rutină al LCR pentru pacienții coinfectați cu HIV și sifilis primar și cred că terapia standard este suficientă. Testarea serologică după terapie este importantă pentru toți pacienții cu sifilis și mai ales pentru cei infectați de asemenea cu HIV.

Rx TRATAMENT

Terapia sifilisului dobândit Penicilina G este medicamentul de elecție pentru toate stadiile sifilisului. *T. pallidum* este distrusă de concentrații foarte mici de penicilină, deși este necesară o perioadă lungă de expunere la penicilină pentru tratament, din cauza ratei neobișnuit de scăzute de multiplicare a microorganismului. Eficacitatea penicilinei în sifilis nu a scăzut după aproape 50 de ani de folosire. Alte antibiotice eficiente în sifilis includ tetraciclinele, eritromicina și cefalosporinele. Aminoglicozidele și spectinomicina inhibă *T. pallidum* doar în doze foarte mari, iar sulfonamidele și chinolonele sunt inactive.

Este necesar să se obțină niveluri serice de penicilină de 0,03 μg/ml sau mai mult, cel puțin 7 zile, pentru a vindeca sifilisul timpuriu. Rata de recurență pentru un anumit regim crește pe măsură ce infecția progresează de la perioada de incubație la sifilisul primar seronegativ, primar seropozitiv, secundar și, în final tardiv. De aceea probabil, dar nedovedit,

este necesară o durată mai mare a terapiei pentru a obține vindecarea pe măsură ce infecția progresează. Din aceste motive, unii specialiști folosesc o terapie cu penicilină de durată mai lungă decât cea recomandată de Public Health Service din Statele Unite, atunci când tratează sifilisul secundar, latent sau tardiv.

Regimurile de terapie recomandate pentru sifilis sunt rezumate în tabelul 174-4 și descrise mai jos.

SIFILISUL TIMPURIU Tratamentul preventiv (abortiv, „epidemiologic“) se recomandă pentru persoanele seronegative, fără semne de sifilis, care au fost expuse infectării cu sifilis în ultimele 3 luni. Anterior administrării tratamentului, trebuie făcut orice efort pentru stabilirea unui diagnostic prin examinare și testare serologică. *Regimurile recomandate pentru tratamentul preventiv sunt aceleași ca și cele recomandate pentru sifilisul timpuriu.*

Benzatin penicilina G este cea mai larg folosită formă de tratament pentru sifilisul timpuriu, inclusiv sifilisul primar, secundar și latent timpuriu, deși este mai dureroasă la injectare decât procain penicilina G. O doză unică de 2,4 milioane unități vindecă mai mult de 95% din cazurile de sifilis primar. Deoarece eficacitatea pentru sifilisul secundar poate fi ușor mai scăzută, unii medici administrează o a doua doză de 2,4 milioane unități la o săptămână după doza inițială pentru sifilisul secundar. Există mențiuni de recădere clinică după benzatin penicilina G la pacienții coinfectați cu HIV și sifilis timpuriu. Unii experți recomandă examinarea LCR la persoanele HIV-pozitive cu sifilis de orice stadiu. Mai mult, unele autorități recomandă tratamente cu regimuri eficiente contra neurosifilisului pentru toți indivizii HIV-pozitivi cu sifilis în orice stadiu. La pacienții cu sifilis timpuriu alergici la penicilină se recomandă un tratament de 2 săptămâni cu doxicilină sau tetraciclină. Aceste regimuri par a fi eficace, deși nu s-au realizat studii bine controlate și complianța poate fi slabă. Deși la animale s-a dovedit o anumită activitate a ceftriaxonei și azitromicinei asupra *T. pallidum*, studiile pe oameni nu au fost suficient de motivate pentru a permite recomandarea lor în oricare stadiu de sifilis.

SIFILISUL LATENT TARDIV ȘI SIFILISUL TARDIV Puncția lombară trebuie efectuată pentru evaluarea sifilisului latent cu durată mai mare de 1 an, în suspiciunea de neurosifilis și, de asemenea, în complicațiile tardive, altele decât neurosifilisul simptomatic (întrucât neurosifilisul asimptomatic poate coexista cu alte complicații tardive). La persoanele asimptomatice cu boală mai veche, eficiența puncției lombare este relativ scăzută. Examinarea LCR este cea mai indicată în următoarele situații: simptome sau semne neurologice, eșec terapeutic, titru seric de reagine mai mic de 1:32; pozitivitatea anticorpilor HIV, alte dovezi de sifilis activ (de ex., aortite, gome, modificări vizuale sau auditive) sau terapie nonpenicilină planificată. Tratamentul recomandat pentru sifilis latent tardiv cu LCR normal, pentru sifilisul cardiovascular și pentru sifilisul tardiv benign (goma) este benzatin penicilina G, 2,4 milioane unități intramuscular, o dată pe săptămână pentru 3 săptămâni succesive (7,2 milioane unități în total). O alternativă netestată pentru pacienții alergici la penicilină cu sifilis latent sau tardiv și LCR normal o constituie doxicilina sau tetraciclina (administrate timp de 1 lună). Dacă sunt prezente anormalități LCR, pacientul trebuie tratat pentru neurosifilis.

Nu au fost publicate studii despre folosirea benzatin penicilinei G în sifilisul cardiovascular, iar eficacitatea penicilinoterapiei de orice formă pentru sifilisul cardiovascular nu a fost dovedită. Răspunsul sifilisului cardiovascular la penicilină este arareori spectaculos, deoarece anevrismul aortic și insuficiența aortică nu pot fi reversibile prin tratament antibiotic, deși progresia ulterioară a acestor leziuni poate fi oprită. În contrast, răspunsul sifilisului terțiar benign și al sifilisului meningovascular la penicilina G este de obicei impresionant. Răspunsul neurosifilisului parenchimatos a fost variabil. În studiul efectuat în 1959 de către Hahn și colaboratorii săi, care a urmărit tratamentul cu penicilină la 1086 pacienți cu pareză generală, frecvența îmbunătățirilor clinice sau opririi progresiei s-a extins de la 38% la cei cu afectare severă la 81% la cei cu afectare ușoară. Tabesul dorsal sau atrofia optică răspund mai puțin frecvent. În general, tratamentul neurosifilisului inactiv, în care lezarea neurologică este deja prezentă, poate să nu producă nici o modificare clinică, iar retratarea unor asemenea cazuri nu este garantată. Totuși, persistența pleiocitozei în LCR sau reapariția ei, urmând răspunsului inițial la tratament, indică infecție activă continuă, care trebuie să răspundă unui tratament adițional. Recomandările de tratament din 1993 ale CDR pentru neurosifilis sunt prezentate în tabelul 174-4. Benzatin penicilina G în doze de până la 7,2 milioane de unități la adult sau 50.000 unități pe kilogram la copii nu determină concentrații detectabile de penicilină G în LCR, iar neurosifilisul asimptomatic poate prezenta recăderi la aproximativ o pătrime din pacienții tratați cu 2,4 milioane. De aceea,

Tabelul 174-4

Recomandări pentru terapia sifilisului*

Stadiul sifilisului	Pacienți fără alergie la penicilină	Pacienți cu alergie confirmată la penicilină
Primar, secundar sau latent timpuriu	Benzatin penicilina G, 2,4 milioane unități, doză unică im. (1,2 milioane unități în fiecare fesă)	Tetraciclină clorhidrat, 500 mg p.o. de 4 ori pe zi; sau doxiciclină, 100 mg p.o. de 2 ori pe zi, pentru 2 săptămâni
Sifilis latent tardiv (sau latent cu o durată incertă), cardiovascular sau terțiar benign	Puncție lombară LCR normal: benzatin penicilina G, 2,4 milioane unități im. săptămânal, timp de 3 săptămâni LCR anormal: terapie similară cu cea a neurosifilisului	Puncție lombară LCR normal: tetraciclină clorhidrat, 500 mg p.o. de 4 ori pe zi; sau doxiciclină, 100 mg p.o. de 2 ori pe zi, pentru 4 săptămâni LCR anormal: terapie similară cu cea a neurosifilisului
Neurosifilis† (asimptomatic sau simptomatic)	Penicilină G apoasă, 12-24 milioane unități pe zi iv., în doze divizate la fiecare 4 ore, pentru 10-14 zile *sau* Procain penicilina G apoasă, 2,4 milioane unități im. zilnic, plus probenecid oral, 500 mg de 4 ori pe zi, ambele pentru 10-14 zile	Desensibilizare și tratament cu penicilină, dacă alergia este confirmată prin testare cutanată
Sifilis în sarcină	Conform stadiului	Desensibilizare și tratament cu penicilină, dacă alergia este confirmată prin testare cutanată

* Vezi textul pentru discutarea terapiei sifilisului la persoanele infectate cu HIV.

† Unii specialiști recomandă urmarea acestor regimuri cu 3 doze de 2,4 milioane unități de benzatin penicilină G, administrate im. (săptămânal). Benzatin penicilina G singură a dat rezultate inferioare pentru tratamentul neurosifilisului. Alte medicamente decât penicilina nu sunt recomandate. Mulți pacienți care susțin că au antecedente de alergie la penicilină se dovedesc a fi negativi la testele cutanate pentru hipersensibilitatea imediată la penicilină și au putut primi penicilină G cristalină apoasă pentru sifilisul SNC, sub supraveghere atentă, în spital.

SURSA: Aceste recomandări sunt modificate după cele propuse de Centrele pentru Profilaxia și Controlul Bolilor, 1993.

folosirea doar a benzatin penicilinei G pentru tratamentul neurosifilisului nu este recomandabilă. Pe de altă parte, administrarea penicilinei G intravenos în doze de 12 milioane unități pe zi sau mai mult, timp de 10 zile sau mai mult, asigură concentrații treponemicide de penicilină G în LCR și, ocazional, vindecă pacienții care nu au răspuns la alte terapii. Mai multe publicații recente au raportat recăderi neurologice după tratament intravenos cu penicilină în doze mari pentru neurosifilis, la pacienți cu HIV. Nu au fost explorate terapii alternative, dar supravegherea atentă este esențială, iar repetarea tratamentului este indicată la acești pacienți.

Nu există date care să justifice folosirea altor antibiotice decât penicilina G pentru tratamentul neurosifilisului, totuși, unele din cefalosporinele de generația a III-a merită o evaluare ulterioară. La pacienții cu alergie la penicilină demonstrată prin teste cutanate, desensibilizarea poate fi cea mai bună cale (vezi capitolul 126).

TRATAREA SIFILISULUI ÎN SARCINĂ Orice femeie gravidă ar trebui să efectueze un test non-treponemic la primul său consult prenatal, iar femeile cu risc înalt de expunere trebuie să repete testul în trimestrul al treilea și la naștere. La pacientele gravide cu sifilis prezumtiv (evidențiat printr-o serologie reactivă, cu sau fără manifestări clinice) și fără istoric de tratament pentru sifilis, o evaluare rapidă și inițierea terapiei sunt esențiale. Terapia trebuie administrată conform stadiului bolii, la fel ca pentru pacientele care nu sunt însărcinate. Pacientele trebuie prevenite de riscul reacției Jarisch-Herxheimer, care poate fi asociată cu contracții premature ușoare, dar care determină rar naștere prematură.

Penicilina este singura terapie pentru sifilis recomandată în sarcină. Dacă pacienta are alergie la penicilină bine dovedită, iar aceasta este confirmată prin demonstrarea unei reacții imediate (papulă-eritem) la testarea pielii cu peniciloil polilizină sau cu mixtura de determinanți minori ai penicilinei G, desensibilizarea și tratamentul penicilinic trebuie efectuate într-un spital urmând indicațiile de tratament ale bolilor cu transmitere sexuală din 1993 elaborate de CDC. După tratament, testul reaginic cantitativ trebuie repetat lunar în tot cursul sarcinii, și dacă apare o creștere de patru ori a titrului, terapia trebuie repetată. Femeile tratate care nu prezintă o scădere de patru ori a titrului într-o perioadă de 3 luni trebuie, de asemenea, retratate.

Evaluarea și tratarea sifilisului congenital Copiii nou născuți din mame cu teste reactive VDRL sau FTA-ABS, pot ei înșiși să aibă teste reactive, chiar dacă sunt sau nu sunt infectați, din cauza unui transfer transplacentar de anticorpi IgG materni. Titruri în creștere sau persistente indică infectarea, iar copilul trebuie tratat. Anticorpii neonatali IgM pot fi detectați în cordonul ombilical sau serul neonatal cu testul 19S IgM FTA-ABS, în care IgM este îmbogățit prin cromatografie pe coloană (pentru a îndepărta IgG) și detectat cu IgM antiumane marcate cu fluoresceină. Acest test înlătură problemele de specificitate și sensibilitate asociate cu modificările timpurii ale testului IgM FTA-ABS. Ca alternativă, pot fi efectuate lunar teste reaginice cantitative la copii asimptomatici născuți din femei care au fost tratate adecvat cu penicilină în cursul sarcinii.

Dacă mamei seropozitive i s-a administrat un tratament penicilinic inadecvat sau alt tratament decât cu penicilină, dacă nu se cunoaște statusul său terapeutic, sau dacă copilul ar putea fi greu de urmărit, copilul trebuie tratat la naștere. Nu este înțeleaptă cererea unei dovezi diagnostice înainte de tratament, în aceste cazuri. LCR trebuie examinat pentru valori de referință înainte de tratarea acestor copii. Penicilina este singurul medicament recomandat pentru sifilis la copii. Calcularea dozajului penicilinic pentru tratamentul sifilisului tardiv congenital este același cu cel folosit la copil, până când dozajul bazat pe greutate îl atinge pe cel folosit în neurosifilisul adultului. Recomandările specifice pentru tratamentul copiilor sunt incluse în ghidurile CDC din 1993.

Reacția Jarisch-Herxheimer O reacție importantă, deși de obicei ușoară, constituită din febră (creșterea medie de temperatură, 1,5°C) frisoane, mialgii, cefalee, tahicardie, creșterea frecvenței respiratorii, creșterea numărului neutrofilelor circulante (totalul mediu al celulelor albe sanguine în număr de 12.500 pe mm^3) și vasodilatație cu hipotensiune ușoară, poate apărea după inițierea terapiei pentru sifilis. Această reacție apare la aproximativ 50% din pacienții cu sifilis primar, 90% din cei cu sifilis secundar și 25% din cei cu sifilis latent timpuriu. Debutul apare în primele 2 ore de terapie, temperatura de vârf apare la aproximativ 7 ore și rezoluția se produce în 12-24 ore. Reacția este mai întârziată în neurosifilis, când temperatura de vârf apare după 12-14 ore. La pacienții cu sifilis secundar, apare o creștere a eritemului și edemului leziunilor mucocutanate; ocazional, leziunile subclinice sau mucocutanate timpurii pot deveni pentru prima oară aparente în cursul reacției. Patogeneza acestei reacții nu este definită, deși studii recente au demonstrat inducerea de către lipoproteinele treponemice a unor mediatori inflamatori, cum ar fi factorii de necroză tumorală. Pacienții trebuie să fie preveniți să se aștepte la aceste simptome, care pot fi rezolvate prin repaus la pat și aspirină. Nu a fost demonstrat că terapia adjuvantă cu steroizi ar preveni reacția Jarisch-Herxheimer în sifilis și aceasta nu este recomandată.

Urmărirea răspunsului la terapie pentru toate stadiile de sifilis Răspunsul sifilisului timpuriu la tratament trebuie determinat prin urmărirea titrurilor VDRL sau RPR la 1, 3, 6 și 12 luni după tratament. Examinarea serologică mai frecventă (la 1, 2, 3, 6, 9 și 12 luni) este recomandată pentru pacienții infectați concomitent cu HIV. Deoarece testele FTA-ABS și de hemaglutinare rămân pozitive la majoritatea pacienților tratați pentru sifilis timpuriu seropozitiv, aceste teste nu sunt utile pentru urmărirea răspunsului la terapie. După tratarea cu succes a primului episod de sifilis primar sau secundar seropozitiv, titrul VDRL scade progresiv, devenind negativ în 12 luni la 40-75% din cazurile seropozitive primare, și la 20-40% din cazurile de sifilis secundar. La 2 ani după terapia pentru primul episod de sifilis primar, cel puțin 60% din pacienți au VDRL negativ, deși 25-58% din pacienții cu boală secundară și o proporție mai mare a celor tratați pentru sifilis latent timpuriu își mențin titruri reaginice scăzute. Pacienții cu sifilis în antecedente au scăderi mai puțin rapide ale titrurilor și e mai puțin probabil ca testele VDRL sau RPR să se negativeze. Dacă VDRL devine negativ sau atinge un titru constant scăzut în 1-2 ani, efectuarea puncției lombare nu este necesară, deoarece examinarea LCR este aproape invariabil normală și există un risc mic de neurosifilis ulterior. Totuși, dacă un titru la VDRL de 1:8 sau mai mult nu scade de cel puțin patru ori în 12 luni, dacă titrul VDRL crește de patru ori sau dacă simptomele clinice persistă sau reapar, se indică retratarea. Trebuie făcut orice efort pentru a diferenția eșecul terapeutic de reinfecție, iar LCR trebuie examinat. Pacienții suspectați de eșec terapeutic, mai ales cei cu modificări ale LCR, trebuie tratați similar cu neurosifilisul. Dacă pacientul rămâne seropozitiv dar asimptomatic după un asemenea retratament, nu mai este necesară o terapie ulterioară. Pacienții tratați pentru sifilis latent tardiv au frecvent titruri scăzute la testul VDRL efectuat anterior terapiei și pot să nu prezinte o scădere de patru ori după terapia cu penicilină; aproape o jumătate din acești pacienți rămân seropozitivi (cu titruri mici) ani de zile după terapie. Retratarea nu este indicată, numai dacă titrul crește sau semnele și simptomele de sifilis reapar.

Activitatea neurosifilisului se corelează cel mai bine cu gradul pleiocitozei LCR. Modificări în numărul de celule din LCR și, într-un grad mai mic, a concentrației de proteine

din LCR, oferă cel mai sensibil indicator al răspunsului la tratament. Examinarea LCR trebuie făcută la fiecare 3 până la 6 luni, timp de 3 ani după tratarea neurosifilisului asimptomatic sau simptomatic, sau până când LCR se normalizează. Un număr crescut de celule în LCR scade la $\leq 10/\mu l$ în 3-12 luni la 95% din cazurile tratate adecvat și se normalizează la toate cazurile în 2-4 ani. Nivelurile crescute de proteine în LCR scad mai încet, iar titrul reaginic din LCR scade încet pe o perioadă de câțiva ani. Unele date sugerează că parametrii serici și ai LCR se pot normaliza mai încet la pacienții infectați cu HIV care au neurosifilis, față de cei fără infecție HIV.

Persistența formelor treponemice Persistența *T. pallidum* în umorile apoase, LCR, ganglionii limfatici, creier, arterele temporale inflamate și în alte țesuturi, urmând unui tratatment penicilinic „adecvat" al sifilisului latent sau tardiv, a fost sugerată de microscopia în câmp întunecat, de tehnicile cu anticorpi imunofluorescenți, de colorarea cu argint, de inocularea la iepure și de reacția de polimerizare în lanț. Deoarece datele despre treponemele persistente sunt puține, nici o modificare a recomandărilor de tratament pentru sifilisul latent sau tardiv nu pare a fi necesară la persoanele neinfectate cu HIV. Aderarea la recomandarea privind examinarea LCR anterior selectării terapiei ar trebui să minimalizeze posibilitatea persistenței *T. pallidum* în LCR.

IMUNITATEA ȘI PREVENIREA SIFILISULUI Aproape 50% din contacții cunoscuți ai pacienților cu sifilis primar și secundar devin infectați, dar riscul actual de infecție de la o expunere unică este probabil mult mai scăzut. Rata apariției rezistenței dobândite la *T. pallidum* urmând unei infecții naturale sau experimentale este legată cantitativ de mărimea stimulului antigenic, care depinde concomitent și de mărimea inoculului infecțios și de durata infecției anterior tratamentului. Rolul anticorpilor serici în conferirea imunității la sifilis rămâne controversat. Anticorpul reaginic (VDRL) nu este protector. Anticorpii administrați pasiv la iepurii cu sifilis experimental, previn sau întârzie apariția manifestărilor clinice de sifilis, dar nu previn infecția. Imunitatea celulară este considerată a fi de importanță majoră în vindecarea leziunilor precoce și în controlul infecției sifilitice. Infiltrarea celulară a leziunilor timpurii este compusă predominant din limfocite T și macrofage, iar limfocitele T sensibilizate specific se dezvoltă devreme în cursul infecției la om și la iepurii infectați experimental. Citokinele prezente la nivelul leziunilor primare și secundare sunt de proveniență T_H1, în corelație cu înlăturarea microorganismelor de către macrofagele activate. Un anticorp specific crește fagocitoza și este necesar pentru distrugerea mediată de macrofage a *T. pallidum*.

Incapacitatea de a cultiva treponeme patogene in vitro a stânjenit analiza antigenelor treponemice. Încercările de a induce imunitate la sifilis prin vaccinare nu sunt foarte promițătoare, deși injectarea repetată a iepurilor cu tulpini mobile iradiate cu raze gamma a conferit imunitate la o inoculare ulterioară. Membrana externă a *T. pallidum* conține puține proteine membranare integrale și nici un antigen de suprafață nu a fost definitiv identificat. Multe dintre antigenele majore sunt lipoproteine asociate probabil prin intermediul cozii lor lipidice cu membrana internă, proiectându-se în spațiul periplasmatic. Nici unul dintre aceste antigene identificate nu s-a dovedit a induce imunitate protectoare. Până când un vaccin practic și eficient va fi realizat, prevenirea sifilisului va depinde de folosirea prezervativelor și de detectarea și tratarea cazurilor infecțioase.

BIBLIOGRAFIE

Berry CD et al: Neurologic relapse after benzathine penicillin therapy for secondary syphilis in a patient with HIV infection. N Engl J Med 316:1587, 1987

Blanco DR et al: Porin activity and sequence analysis of a 31-kilodalton *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* rare outer membrane protein (Tromp 1). J Bacteriol 177:3556, 1995

Centers For Disease Control : Guidelines for the prevention and control of congenital syphilis. Morb Mort Week Rep 37(S-1):1, 1988

Centers For Disease Control And Prevention : Summary of notifiable disease 1993. Morb Mort Week Rep 42(53):1, 1993

Centers For Disease Control And Prevention : 1993 sexually transmitted diseases treatment guidelines. Morb Mort Week Rep 42(RR-14):1, 1993

Dowell ME et al: Response of latent syphilis or neurosyphilis to ceftriaxone therapy in persons infected with human immunodeficiency virus. Am J Med 93:481, 1992

Gordon SM et al: The response of symptomatic neurosyphilis to high-dose intravenous pencillin G in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 331:1469, 1994

Katz DA et al: Neurosyphilis in acquired immunodeficiency syndrome. Arch Neurol 46:895, 1989

Larsen SA et al: Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. Clin Microbiol Rev 8:1, 1995

Lukehart SA et al: Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: Implications for diagnosis and treatment. Ann Intern Med 109:855, 1988

Marra CM et al: Resolution of serum and cerebrospinal fluid abnormalities after treatment of neurosyphilis: Influence of concomitant human immunodeficiency virus infection. Sex Transm Dis 23:184, 1996

McLeish WM et al: The ocular manifestations of syphilis in the human immunodeficiency virus type 1-infected host. Ophthalmology 97:196, 1990

Mohr JA et al: Neurosyphilis and penicillin in cerebrospinal fluid. JAMA 236:2208, 1976

Musher DM et al: Effect of human immunodeficiency virus infection on the course of syphilis and on the response to treatment. Ann Intern Med 113:872, 1990

Radolf JD et al: Outer membrane ultrastructure explains the limited antigenicity of virulent *Treponema pallidum*. Proc Natl Acad Sci USA 86:2051, 1989

Romanowski B et al: Serologic response to treatment of infectious syphilis. Ann Intern Med 114:1005, 1991

Simon RP : Neurosyphilis. Arch Neurol 42:606, 1985

Thomas JC et al: Syphilis in the South: Rural rates surpass urban rates in North Carolina. Am J Public Health 85:1119, 1995

Thomas SB : The Tuskegee syphilis study, 1932 to 1972: Implications for HIV education and AIDS risk education programs in the black community. Am J Public Health 81:1498, 1991

Van Voorhis WC et al: Primary and secondary syphilis lesions contain mRNA for T_H1 cytokines. J Infect Dis 173:491, 1996

Wendel GD et al: Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. N Engl J Med 312:1229, 1985

175

Peter L. Perine

TREPONEMATOZE ENDEMICE

CONSIDERAȚII GENERALE Treponematozele neveneriene apar în zonele îndepărtate, sărace, ale lumii. Framboesia (pianul), pinta și sifilisul endemic se disting de sifilisul veneric doar prin trăsăturile clinice și epidemiologice, fiind determinate de treponeme care nu prezintă diferențe demonstrate, morfologice sau genetice, față de *T. pallidum*. Agenții etiologici ai sifilisului endemic și ai pianului sunt considerați în general ca fiind identici cu *T. pallidum* și au fost denumiți *T. pallidum* subspeciile *endemicum* și respectiv *pertenue*. Pinta este determinată de *T. carateum* și implică numai pielea; pianul afectează pielea și oasele; sifilisul endemic implică pielea, oasele și membranele mucoase. Fiecare boală tinde să progreseze în stadii, dar acestea nu sunt nici atât de distincte, nici atât de predictibile ca în sifilisul venerian. Infecțiile congenitale și afectarea cardiovasculară și a sistemului nervos central apar rar, dacă nu deloc, în treponematozele neveneriene, dar sunt frecvente în sifilis. Este neclar dacă diferențele clinice și epidemiologice dintre pian, pintă, sifilis endemic și sifilis venerian sunt determinate numai de factori de mediu

și de gazdă sau pot fi atribuite unor diferențe biologice nedefinite dintre treponemele cauzale. Relațiile dintre treponematoze sunt sintetizate în tabelul 175-1.

EPIDEMIOLOGIE Anticorpii treponemici pot fi evidențiați într-o anumită proporție la primatele non-umane în regiuni ale Africii unde pianul uman și sifilisul endemic sunt frecvente, iar treponemele patogene au fost găsite în leziunile cutanate și ganglionii limfatici la animalele seropozitive. Aceste treponeme au produs leziuni de tip pian la maimuțele susceptibile și la hamsteri. Nu există nici o dovadă epidemiologică care să indice că aceste treponeme joacă vreun rol important în epidemiologia pianului la oameni.

Pianul și sifilisul endemic sunt boli ale copiilor tineri. Pianul apare în lume între Tropicul Cancerului și Tropicul Capricornului, în medii umede și calde. Transmiterea pianului printre copii este favorizată de îmbrăcămintea strâmtă, igiena deficitară și traumatismele frecvente ale pielii. Transmiterea se face prin contact direct cu leziunile infectate și, probabil, prin transfer pasiv al treponemelor prin insecte. Sifilisul endemic apare în climatele aride subtropicale sau temperate, în Africa, estul mediteranean, Peninsula Arabică și Asia Centrală. Nu este întâlnit în emisfera vestică. Transmisia piele-la-piele este mai puțin importantă decât în pian; în loc de aceasta, infecția mucoaselor rezultă prin contactul direct gură-la-gură sau prin obiecte contaminate, cum ar fi băutul din același recipient sau tacâmurile utilizate în comun.

Deși în pian sau în sifilisul endemic apar modificări pigmentare cutanate asemănătoare celor din stadiile tardive ale pintei, pinta este o boală separată, mai benignă, care apare doar în emisfera vestică. Debutul este tipic mai tardiv decât în pian sau sifilisul endemic, de obicei când persoana se află în grupa de vârstă 10-20 ani. Pinta nu este foarte contagioasă, iar modul său de transmisie nu este bine definit.

Campania de masă a OMS/UNICEF pentru eradicarea treponematozelor endemice neveneriene din 1948 până în 1969 a avut un succes neobișnuit. Peste 160 milioane de oameni au fost examinați în 46 de țări și aproximativ 50 de milioane de cazuri, contacți și infecții latente, au fost tratate. Impactul acestui program a fost remarcabil. Prevalența leziunilor active de pian a fost redusă de la peste 20% la mai puțin de 1% în multe zone rurale. În Bosnia sifilisul endemic a fost eradicat – singurul exemplu de eradicare a unei treponematoze endemice.

Diminuarea activităților de supraveghere activă după campania în masă a determinat o revenire a pianului, mai ales în Africa. Pianul nu a fost eradicat în nici o zonă întinsă. Un rezervor mare de pian persistă în Africa de Vest, care include Coasta de Fildeș, Ghana, Togo, Benin și pigmeii din Zair și din Republica Africa Centrală. Pianul este de asemenea prevalent în Indonezia, Papua – Noua Guinee, Insulele Solomon din vestul Pacificului. Națiunile Sahelului african, din Mali, Niger, Burkina Faso și Senegal au rate de prevalență în unele arii de 10-15% pentru sifilisul endemic. Aceste rate le depășesc pe cele raportate înaintea campaniilor de tratament în masă. Seroreactivitatea și manifestările tardive ale sifilisului endemic continuă să apară printre nomazi în Arabia Saudită. Redeșteptarea pianului și a sifilisului endemic au condus la o nouă campanie anti-pian în Ghana în 1980, iar alte campanii naționale sunt planificate pentru a controla pianul și sifilisul endemic reapărut în Africa.

Seroreactivitatea antitreponemică și reaginică a fost detectată la un mic procent de copii fără boală clinică, născuți după campania în masă din unele arii (de ex., Nigeria, Noua Guinee și Bosnia). Această reactivitate poate reprezenta o infecție atenuată sau asimptomatică sau poate pur și simplu reflecta valoarea predictivă scăzută a testelor serologice (probabilitatea ca boala să fie prezentă dacă testul este pozitiv) atunci când prevalența bolii este masiv redusă.

În continentul american, focare de pian persistă în Haiti, Dominica, St. Lucia și St. Vincent, Peru, Columbia și Ecuador, câteva arii din Brazilia, Guyana și Surinam. Pinta este prezentă în America Centrală și nordul Americii de Sud, unde pare să fi regresat spre satele indiene îndepărtate. Prevalența sa azi este probabil mai puțin de 1% din prevalența descoperită acum 20 de ani.

RELAȚII BIOLOGICE Anticorpii umorali specifici la *T. pallidum* sunt produși la indivizii cu pian, pintă sau sifilis endemic, dar momentul apariției anticorpilor, după debutul infecției, este variabil. Testul de absorbție a anticorpilor fluorescenți treponemici (FTA-ABS), testul de hemaglutinare cu *T. pallidum* (TPHA) și testul de imobilizare a *T. pallidum* (TPI) nu pot face diferența între treponematoze.

În plus față de diferențele clinice și epidemiologice dintre treponematozele umane, categoria de gazde animale susceptible și unele manifestări ale infecției experimentale sunt, de asemenea, diferite. În particular, *T. carateum* a produs la cimpanzei o infecție care seamănă cu pinta, dar încercările de a infecta alte animale în laborator au eșuat. Persoanele care au avut pian sau pintă sunt considerate relativ imune la sifilis, iar persoanele cu pintă sau sifilis active nu pot fi suprainfectate cu *T. pallidum* subspecia *pertenue* prin inoculare experimentală.

MANIFESTĂRI CLINICE **Pianul** Cunoscut și sub denumirea de *framboesia, bouba* sau *yaws*, pianul este o boală infecțioasă cronică a copilăriei, determinată de *T. pallidum* subspecia *pertenue*. Boala este caracterizată de una sau mai

Tabelul 175-1

Etiologie, epidemiologie și manifestări clinice ale treponematozelor

	Constatări în bolile indicate			
Caracteristică	**Sifilis venerian**	**Sifilis endemic**	**Pian**	**Pintă**
Microorganism	*T. pallidum* subspecia *pallidum*	*T. pallidum* subspecia *endemicum*	*T. pallidum* subspecia *pertenue*	*T. carateum*
Transmitere	Sexual, transplacentar*	Contacte în familie: gură-la-gură sau prin băut, tacâmuri	Piele-la-piele ? Insecte vectori	Piele-la-piele ? Insecte vectori
Vârsta frecventă	Adult	Copilărie timpurie	Copilărie timpurie	Adolescență
Leziune primară	Ulcer cutanat (șancru)	Rar întâlnită	Framboise (zmeură) sau „leziunea pian-mamă“	Papule neulcerative cu sateliți
Leziune secundară	Mucocutanată; ocazional periostită	Leziuni mucocutanate floride (plăci mucoase, papule, condiloame late); osteoperiostită	Leziuni papuloscuamoase cutanate; osteoperiostită	Pintide
Terțiare	Goma, lues cardiovascular și de SNC	Gome distructive cutanate, osteoarticulare	Gome distructive cutanate și osteoarticulare	Macule discromice, acromice

* Deoarece treponematozele neveneriene sunt de obicei contactate în copilărie și bacteriemia treponemică încetează cu timpul, doar sifilisul venerian cu debut la vârsta adultă conferă posibilitatea mamei de a naște un copil infectat.

multe leziuni cutanate inițiale urmate de leziuni recurente, nedistructive, secundare, ale pielii și osului. În stadiile tardive apar leziuni distructive ale pielii, osului și articulațiilor.

Perioada de incubație ce urmează inoculării experimentale la persoane susceptibile este de 3-4 săptămâni. Discontinuitatea pielii cauzată de mușcături de insecte, zgârieturi, sau răniri favorizează dobândirea infecției naturale de la contacții infectați, cel mai adesea prin degetele contaminate, direct sau indirect, cu material din leziunile timpurii de pian. Leziunea inițială timpurie este o papulă unică, de obicei localizată pe un picior. Leziunea se mărește și devine papilomatoasă (figura 175-1). Această leziune este cunoscută sub denumirea de *framboesiom* (zmeură) sau „pianul-mamă“. Ea se erodează superficial și se acoperă cu o crustă subțire galbenă de exudat seros, ce conține *T. pallidum* subspecia *pertenue*. Nu apar eritem și indurație. Leziunea este slab pruriginoasă și apare limfadenopatie regională. Leziunea inițială se vindecă de obicei în 6 luni. Ca rezultat al bacteriemiei treponemice și al autoinoculării, apare o erupție secundară generalizată cu leziuni similare fie înainte, fie după ce leziunea inițială s-a vindecat, și este mai întinsă pe suprafețele expuse ale corpului. Aceste leziuni cutanate timpurii de pian au o varietate de forme, inclusiv tipuri descuamative maculare, papular, precum și papilomatoase. Papiloamele dureroase din tălpile picioarelor determină un mers ca de crab, denumit și „pianul de crab“. Leziunile timpurii sunt infectante și se vindecă lent. Ele pot determina cicatrizări, hiperpigmentație sau depigmentare, simulând modificările pigmentare întâlnite în pintă. Modificările histologice constau în infiltrație cu celule mononucleare, acantoză, hiperkeratoză și prezența de numeroase treponeme.

Alte manifestări ale pianului timpuriu includ limfadenopatie, dureri osoase nocturne și polidactilită datorată periostitei. Febra și alte semne constituționale sunt rare totuși, dacă leziunile nu se infectează secundar. Recăderile infecțioase cutanate sunt caracteristice primilor 5 ani după infectare. Leziunile tardive de pian apar la aproximativ 10% din cazuri, începând de la 5 ani sau mai mult de la infectare, și diferă histologic de leziunile timpurii prin prezența endarteritei. Leziunile tardive includ gome ale pielii și oaselor lungi, mai ales ale picioarelor, hiperkeratoza palmelor și tălpilor, osteite, periostite, noduli fibromatoși juxtaarticulari și hidrartroză.

Leziunile tardive de pian sunt în mod caracteristic extensive și de obicei distructive. Distrucția nasului, maxilarului, palatului și faringelui, numită *gangosa* sau *rinofaringita mutilantă,* apare în pianul tardiv, ca și în lepră sau leishmanioză. Osteita hipertrofică maxilară paranazală produce un facies distinct cunoscut ca *goundou*.

Trăsăturile clinice ale pianului au devenit mai puțin valabile pentru diagnostic o dată cu scăderea prevalenței bolii, făcând necesară folosirea testelor serologice ușor de executat, cum ar fi testul reaginic plasmatic rapid (RPR). *T. pallidum* subspecia *pertenue* poate fi identificată în leziunile cutanate timpurii prin microscopia în câmp întunecat, dar nu trebuie confundată cu alte spirochete întâlnite în ulcerele tropicale. Testele serice cu anticorpi reaginici devin pozitive după 1 lună, iar testul FTA-ABS este, de asemenea, pozitiv.

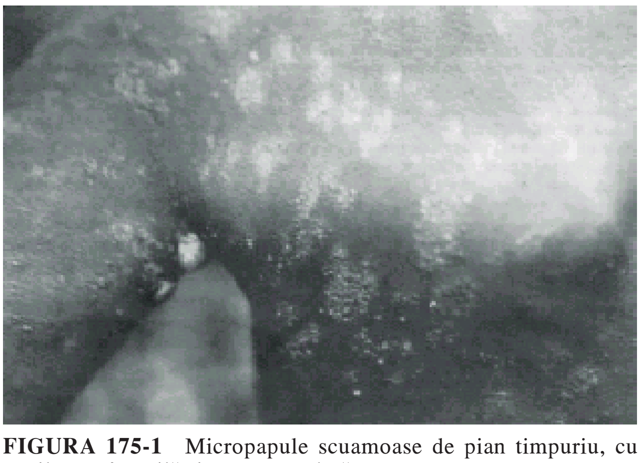


FIGURA 175-1 Micropapule scuamoase de pian timpuriu, cu papiloame în axilă și zona scapulară.

Sifilisul endemic Sifilisul endemic (numit și *bejel*, *siti*, *dichuchwa*, *njovera* și *skerljevo*) este o infecție treponemică cronică neveneriană a copilăriei, caracterizată prin leziuni timpurii ale membranelor mucoase sau leziuni mucocutanate, o perioadă de latență de durată nedeterminată și complicații tardive, inclusiv gome ale osului și pielii. Microorganismul cauzal, *T. pallidum* subspecia *endemicum* este nedistinctibil de *T. pallidum* subspecia *pallidum*. Sifilisul endemic diferă de sifilisul congenital prin faptul că modificările dentare, keratita interstițială și neurosifilisul apar rar, dacă apar vreodată. Complicațiile cardiovasculare sunt considerate rare, și în sifilisul endemic, și în cel congenital.

Leziunile cutanate primare nu sunt frecvente și, atunci când sunt prezente, sunt extragenitale. Manifestarea cea mai timpurie a sifilisului endemic este de obicei o placă mucoasă bucală sau o leziune mucocutanată care seamănă cu papulele sau cu condilomatoza sifilisului secundar. Periostita este frecventă. Apare limfadenopatie regională, dar limfadenopatia generalizată nu este frecventă. Treponemele sunt abundente în majoritatea leziunilor umede timpurii și în aspiratele din ganglionii limfatici regionali. După o perioadă de latență variabilă pot să se dezvolte leziuni tardive, acestea fiind cele mai frecvente manifestări clinice. Ele seamănă cu leziunile sifilisului tardiv benign și includ gome osoase sau cutanate. Gomele distructive, osteita și gangosa sunt mai frecvente decât în pianul tardiv. Gome apar pe mameloanele mamelor care au avut ele însele anterior sifilis endemic și care alăptează copii cu leziuni bucale. Ambele forme ale sifilisului endemic, cea timpurie și cea tardivă, pot de aceea să coexiste în aceeași familie. Leziunile terțiare ale sifilisului endemic pot fi uneori consecința unei expuneri repetate a unei gazde sensibilizate anterior la reinfecție.

Pinta Cunoscută de asemenea ca *mal del pinto*, *carate*, *azul* sau *purupuru*, pinta este o boală infecțioasă a pielii, cauzată de *T. carateum*. Această boală are trei stadii cutanate caracterizate prin modificări marcate în colorația pielii, nu afectează țesutul osos sau viscerele și nu determină altă debilitate decât aceea asociată cu desfigurarea cosmetică.

Leziunea inițială este o mică papulă care apare la 7-30 zile după expunere și este cel mai adesea localizată pe extremități, față, gât sau fese. Crește lent în dimensiuni, prin extensie periferică și prin confluarea cu papulele satelite mai mici. Apare limfadenopatie regională. O erupție secundară neasociată cu limfadenopatie generalizată apare la 1 lună până la 1 an după apariția leziunii inițiale. Leziunile secundare sunt denumite *pintide*, pot fi numeroase și evoluează spre o configurație psoriazică sau circinată. Pintidele sunt inițial roșii, dar devin intens pigmentate cenușiu după o perioadă de timp care este legată de expunerea la soare. Pigmentarea apare cel mai rapid pe părțile expuse ale corpului. Leziunile pigmentate terțiare sunt cunoscute ca *macule discromice* și conțin treponeme care sunt localizate în principal în epiderm, în leziunile vechi. Histologic, există o depozitare de pigment în derm, cu scăderea pigmentului melanic în stratul celulelor bazale. În cursul a 3 luni până la un an, majoritatea pintidelor prezintă grade variabile de depigmentare, devenind brune și în final albe, dând pielii un aspect marmorat. Leziunile acromice alb-porțelan reprezintă stadiul tardiv al bolii, în care epidermul este atrofic, iar melanocitele și melanina sunt absente. *T. carateum* poate fi pusă în evidență în transudatele din leziunile inițiale, timpurii secundare, sau discromice. Testele de anticorpi reaginici și antitreponemici sunt pozitive, dar pot lua de patru ori mai mult timp pentru pozitivare în pintă, decât în sifilisul venerian.

TRATAMENT

Tratamentul este similar pentru toate treponematozele endemice. Injectarea intramusculară a 2,4 milioane de unități de benzatin penicilină G la adult și jumătate din această doză la copil determină rezoluția rapidă a leziunilor și previne recurența. Procain penicilina G în ulei și monostearat de aluminiu 2% (PAM) a fost extensiv utilizată. La persoanele alergice la penicilină, tetraciclina clorhidrat într-o doză similară cu cea folosită pentru sifilisul infecțios (vezi capitolul 174) este eficientă. În zonele unde mai puțin de 5% din populație are boală activă, cazurile se rezolvă pe o bază individualizată și toți contacții persoanelor infectate sunt tratați cu antibiotice.

PROFILAXIE Deși treponematozele neveneriene sunt mai puțin posibil de eradicat decât variola, reapariția pianului a determinat unele autorități să sugereze ca aplicarea controlului epidemiologic selectiv, așa cum a fost folosit în eradicarea variolei, să fie aplicat pentru controlul pianului. Această strategie pune accent pe supravegherea activă continuă, investigarea izbucnirilor și tratarea cazurilor active și a contacților, mai degrabă decât tratarea în masă. Există preocuparea că epidemiologia și evoluția pianului și a sifilisului endemic vor fi afectate negativ de pandemia cu virusul imunodeficienței umane (HIV) în Africa și Asia. Există temerea că, la persoanele infectate cu HIV, leziunile cutanate pot fi prelungite, se pot infecta secundar mai ușor și pot servi drept poartă pentru transmisia neveneriană a HIV.

BIBLIOGRAFIE

Burke JP et al (eds): International symposium on yaws and other endemic treponematoses. Rev Infect Dis 7:S217, 1985
Engelkens HJH et al: Endemic treponematosis. Int J Dermatol 30:77, 1991
Guthe T: Clinical, serological and epidemiological features of framboesia tropica (yaws) and its control in rural communities. Acta Dermatol Venereol 49:343, 1969
Koff AB, Rosen T: Nonvenereal treponematoses: Yaws, endemic syphilis, and pinta. J Am Acad Dermatol 29:519, 1993
Noordhoek GT, van Embden JDA: Yaws, an endemic treponematosis reconsidered in the HIV era. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 10:4, 1991
Meheus A, Antal GM: Endemic treponematoses: Not yet eradicated. World Health Stat Q 45:228, 1992
Perine PL et al: *Handbook of Endemic Treponematoses*. Geneva, World Health Organization, 1984
Treponematoses Research: Report of a WHO Scientific Group, WHO Technical Report Series 674, 1982

176 LEPTOSPIROZA

Peter Speelman

Leptospiroza este o boală infecțioasă determinată de leptospirele patogene și este caracterizată printr-un spectru larg de manifestări clinice, variind de la forme inaparente la forme fatale, fulminante. În formele ușoare, leptospiroza se poate prezenta ca o boală asemănătoare gripei, cu cefalee și mialgii. Leptospiroza severă, caracterizată prin icter, disfuncție renală și diateză hemoragică, este numită *sindromul Weil*.

AGENȚI ETIOLOGICI Leptospirele sunt spirochete aparținând ordinului Spirochaetales, familiei Leptospiraceae. Tradițional, genul *Leptospira* cuprinde două specii: *L. interrogans* patogen și *L. biflexa* saprofită. Deși acum sunt recunoscute șapte specii de leptospire patogene pe baza ADN-ului lor, este mai practic din punct de vedere clinic și epidemiologic să se utilizeze o clasificare bazată pe diferențele serologice. Leptospirele patogene sunt împărțite în serovariante, în funcție de compoziția lor antigenică. Mai mult de 200 de serovariante alcătuiesc cele 23 de serotipuri.

Leptospirele sunt organisme spiralate, subțiri, cu mobilitate mare, cu capete îndoite cu aspect de cârlige și doi flageli periplasmatici, care permit microorganismelor pătrunderea în țesuturi. Acest microorganism are o lungime de 6-20 μm și o grosime de aproximativ 0,1 μm; se colorează slab, dar pot fi observate la examinarea cu microscopul cu câmp întunecat și după colorația cu argint. Leptospirele necesită medii și condiții speciale pentru creștere; pot trece săptămâni până când culturile devin pozitive.

EPIDEMIOLOGIE Leptospiroza este o zoonoză cu distribuție largă, care afectează cel puțin 160 de specii de mamifere. Rozătoarele, în special șobolanii, reprezintă cel mai important rezervor, deși câinii, alte mamifere sălbatice, peștii și păsările pot găzdui aceste microorganisme. Leptospirele stabilesc o relație de simbioză cu gazda lor și pot persista la nivelul tubilor renali timp de ani de zile. Câteva serovariante sunt asociate cu animale particulare – de exemplu, icterohaemorrhagiae/copenhageni cu șobolanii, grippotyphosa cu șoarecii de câmp, hardjo cu vitele, canicola cu câinii și pomona cu porcii.

Transmiterea leptospirelor poate urma unui contact direct cu urina, sângele sau țesuturile animalelor infectate sau datorită expunerii la un mediu contaminat; transmiterea interumană este rară. Deoarece leptospirele sunt excretate în urină și pot supraviețui în apă mai multe luni, apa reprezintă un vehicul important pentru transmiterea lor. Leptospiroza apare cel mai frecvent la tropice, atât datorită climei, cât și datorită condițiilor de igienă și de muncă precare, lucru care favorizează supraviețuirea speciilor patogene.

De obicei, oamenii nu sunt infectați cu leptospire. Totuși, în SUA sunt raportate anual 40-120 de cazuri la Centrele de Control și de Prevenție ale Bolilor, reprezentând sigur o subestimare semnificativă a numărului total. Anumite grupuri profesionale au în mod particular, risc crescut, incluzând veterinarii, agricultorii, lucrătorii de la canalizare, angajații din abatoare și muncitorii din industria pescuitului. Acești indivizi pot dobândi leptospirele prin expunere directă, sau contact cu apa contaminată sau cu solul contaminat.

În țările vestice, expunerea recreațională și contactul cu animale domestice reprezintă, de asemenea, o sursă importantă pentru leptospiroză. Contactul recreațional cu apa, cum ar fi canotajul, surfingul, înotul și skiul nautic, cresc riscul leptospirozei. Uneori leptospirele sunt contactate în timpul unei călătorii în străinătate. Într-un studiu recent efectuat în Țările de Jos, 14% din pacienții cu leptospiroză confirmată au dobândit infecția în timpul călătoriei în țări tropicale, mai ales în Asia de Sud-Est. Transmiterea prin accidente de laborator a fost raportată, dar este rară. Ocazional, leptospiroza apare după o imersie neanticipată în apa contaminată (de ex., accident automobilistic). Cele mai multe cazuri apar la bărbați, cu un vârf de incidență în timpul verii și cu o incidență scăzută în țările vestice și în timpul anotimpului ploios la tropice.

PATOGENEZĂ Patogeneza leptospirozei este incomplet înțeleasă. Leptospirele pot pătrunde în gazdă prin escoriații ale pielii sau prin intermediul membrenelor mucoase intacte, în special conjunctiva și membrana ce tapetează oro- și nazofaringele. Consumul de apă contaminată poate introduce leptospirele în gură, gât sau esofag. După pătrunderea leptospirelor, leptospiremia se instalează, cu diseminare consecutivă în alte organe. Multiplicarea are loc în sânge și țesuturi, și leptospirele pot fi izolate din sânge și LCR în timpul primelor 4-10 zile de boală. Nu este clar de ce prezența leptospirelor în LCR nu determină leziuni. A fost sugerat, dar nu dovedit, rolul important al unei toxine în patogeneza bolii.

Lezarea endoteliului capilar indusă de leptospire determină vasculită, care este responsabilă pentru majoritatea manifestărilor importante ale bolii. Deși leptospirele infectează mai ales rinichii și ficatul, orice organ poate fi afectat. În rinichi,

leptospirele migrează în interstițiu, tubii renali și lumenul tubular, determinând nefrită interstițială și necroză tubulară. Hipovolemia datorată deshidratării sau alterării permeabilității capilare poate contribui la dezvoltarea insuficienței renale. În ficat poate fi prezentă necroza centrolobulară, cu proliferarea celulelor Kuppfer. Totuși, necroza hepatocelulară severă nu este o caracteristică a leptospirozei. Afectarea pulmonară este rezultatul hemoragiei și nu al inflamației. Invazia musculaturii scheletice determină edeme, vacuolarea miofibrilelor și necroză focală. În leptospiroza severă vasculita poate afecta, terminal, microcirculația și poate crește permeabilitatea capilară, determinând pierdere de fluid și hipovolemie.

Când se formează anticorpii, leptospirele sunt eliminate din toate sediile pe care le-au populat ale gazdei, cu excepția ochiului, tubului renal proximal și, probabil, creierului, unde pot persista săptămâni sau luni. Persistența leptospirelor în umorile apoase poate determina, ocazional, uveită cronică sau recurentă. Răspunsul sistemic imun este eficient în eliminarea microorganismului dar poate, de asemenea, produce reacții simptomatice inflamatorii. Creșterea titrului de anticorpi coincide cu dezvoltarea meningitei; această asociere sugerează că este responsabil un mecanism imunologic.

După debutul tratamentului antimicrobian, se poate dezvolta o reacție Jarisch-Herxheimer, similară cu cea observată în alte boli spirochetale. Deși frecvent descrisă în publicațiile vechi, această reacție pare să fie un eveniment rar în leptospiroză și este, în mod sigur, mai puțin frecventă în această infecție față de alte boli spirochetale.

MANIFESTĂRI CLINICE Evidențierea serologică a infecției inaparente în antecendente este prezentă la 15-40% din persoanele care au fost expuse, dar nu au dezvoltat boala. În cazurile simptomatice de leptospiroză, manifestările clinice variază de la ușoare, la serioase și chiar fatale. Mai mult de 90% din persoanele simptomatice prezintă forme relativ ușoare și anicterice de leptospiroză, cu sau fără meningită. Leptospiroza severă cu icter accentuat (sindromul Weil) apare la 5-10% din persoanele infectate.

Perioada de incubație este, de obicei, de 1-2 săptămâni, dar variază între 2 și 26 de zile. Tipic, faza leptospiremică acută este urmată de o fază imună leptospirurică. Distincția dintre prima și a doua fază nu este întotdeauna clară, iar cazurile ușoare nu includ întotdeauna a doua fază.

Leptospiroza anicterică Leptospiroza se poate prezenta ca o boală acută asemănătoare gripei, cu febră, frisoane, cefalee severă, greață, vărsături și mialgii. Durerea musculară, care afectează în special gambele, lombele și abdomenul, reprezintă o caracteristică importantă a infecției cu leptospire. Alte caracteristici, mai puțin severe, includ disfagia și rash-ul. Pacientul prezintă frecvent cefalee intensă (frontală sau retroorbitală) și uneori, fotofobie. Confuzia mentală poate fi evidentă. Afectarea pulmonară, manifestată în cele mai multe cazuri prin tuse și durere toracică și, în puține cazuri, prin hemoptizie, nu este rară.

Cel mai frecvent semn obișnuit la examenul fizic este febra cu sufuziuni conjunctivale. Semne mai rare includ sensibilitatea musculară, limfadenopatia, congentia faringiană, rash, hepatomegalie și splenomegalie. Rash-ul poate fi macular, maculopapular, eritematos, urticarian sau hemoragic. Poate fi prezent icterul moderat.

Cei mai mulți pacienți devin asimptomatici în timpul primei săptămâni. După un interval de 1-3 zile, boala reapare într-un număr de cazuri. Debutul acestei faze secundare (imune) coincide cu apariția anticorpilor. Simptomele sunt mai variabile decât în prima fază (leptospiremică). De obicei simptomele durează doar câteva zile dar, ocazional, pot persista săptămâni. Adesea febra este mai puțin pronunțată și mialgiile sunt mai puțin severe decât în faza leptospiremică. Un eveniment important în timpul fazei imune este apariția meningitei aseptice. Deși nu mai mult de 15% din toți pacienții prezintă simptome și semne de meningită, mulți pacienți pot avea pleiocitoză în LCR. Simptomele meningeale dispar frecvent în câteva zile, dar pot persista timp de săptămâni. Similar, pleiocitoza dispare, de obicei, în 2 săptămâni dar, ocazional, poate persista timp de luni de zile. Irita, iridociclita și corioretinita – complicații tardive care pot persista ani – pot deveni evidente mai devreme de a treia săptămână, dar sunt frecvent prezente timp de câteva luni după boala inițială.

Leptospiroza severă (sindromul Weil) Sindromul Weil, forma cea mai severă de leptospiroză, se caracterizează prin icter, disfuncție renală, diateză hemoragică și mortalitate crescută. Acest sindrom este asociat frecvent, dar nu exclusiv, cu infecția cu serovarianta icterohaemorrhagiae/copenhageni. Debutul bolii nu este diferit de cel al leptospirozei mai puțin severe; totuși, după 4-9 zile, apare icterul, ca și disfuncția renală și vasculară. Deși unele grade de devervescență pot fi observate după prima săptămână de boală, un model de boală bifazic, cum este observat în leptospiroza anicterică, lipsește. Icterul din sindromul Weil, care poate fi accentuat și poate oferi o culoare portocalie pielii, nu este asociat, de obicei, cu necroză hepatică severă. Moartea este rar datorată insuficienței hepatice. Hepatomegalia și sensibilitatea în hipocondrul drept sunt frecvente. Splenomegalia apare la 20% din cazuri.

Se poate dezvolta insuficiență renală, adeseori în timpul celei de a două săptămâni de boală. Hipovolemia și scăderea perfuziei renale contribuie la apariția necrozei tubulare acute, cu oligurie sau anurie. Uneori este necesară dializa, deși un număr de cazuri pot fi tratate fără dializă. Funcția renală poate fi complet recuperată.

Afectarea pulmonară apare frecvent, determinând tuse, dispnee, durere toracică și spută hemoptoică și uneori hemoptizie sau chiar insuficiență respiratorie. În sindromul Weil sunt observate manifestări hemoragice: epistaxis, peteșii, purpură și echimoze, care apar frecvent, în timp de hemoragia gastrointestinală severă și cea suprarenală sau subarahnoidiană sunt depistate rar.

Au fost descrise, în timpul leptospirozei severe, rabdomioliza, hemoliza, miocardita, pericardita, insuficiența cardiacă congenitivă, șocul cardiogen, sindromul de detresă respiratorie a adultului și insuficiența pluriorganică.

SEMNE RADIOLOGICE ȘI DE LABORATOR Rinichii sunt invariabil afectați în leptospiroză. Semnele asociate variază de la modificări ale sedimentului urinar (leucocite, eritrocite și cilindrii hialini sau granuloși) și proteinurie ușoară în leptospiroza anicterică, până la insuficiență renală și azotemie în boala severă.

Viteza de sedimentare a eritrocitelor este, de obicei, crescută. În leptospiroza anicterică, numărul de leucocite periferice variază de la 3.000 la 26.000/μl, cu deviere la stânga; în sindromul Weil, leucocitoza este, deseori, importantă. Trombocitopenia ușoară apare la 50% din pacienți și se asociază cu insuficiență renală.

Spre deosebire de pacienții cu hepatită acută virală, cei cu leptospiroză prezintă creșteri ale bilirubinei și fosfatazei alcaline serice, ca și creșteri ușoare (până la 200 u/l) ale nivelului seric a transaminazelor. În sindromul Weil, timpul de protrombină poate fi prelungit, dar este corectabil cu vitamina K. Nivelul de creatin fosfokinază, care este crescut la peste 50 % din pacienții cu leptospiroză în timpul primei săptămâni de boală, poate ajuta la diferențierea acestei infecții de hepatita virală.

Când apare reacție meningeală, leucocitele polimorfonucleare predomină inițial, iar numărul celulelor mononucleare crește mai târziu. Concentrația de proteine în LCR poate fi crescută; nivelul de glucoză în LCR este normal.

În leptospiroza severă, radiografia pulmonară arată anomalii mai frecvente decât cele obținute pe baza examinării fizice. Aceste anomalii apar, de obicei, la 3-9 zile după debutul bolii. Cel mai frecvent semn radiografic este imaginea de infiltrat alveolar, care corespunde hemoragiei difuze alveolare.

Anomaliile radiografice afectează, în cele mai multe cazuri, lobii inferiori ai câmpurilor periferice pulmonare.

DIAGNOSTIC Diagnosticul definitiv al leptospirozei se bazează fie pe izolarea microorganismului de la pacient, fie pe seroconversie sau creșterea titrului de anticorpi la testul microscopic de aglutinare (MAT). Pentru un diagnostic prezumtiv de leptospiroză este necesar un titru de anticorpi de ≥ 1:100 la MAT sau un test de aglutinare macroscopică pozitiv, în prezența bolii compatibile clinic. Anticorpii nu ating, în general, niveluri decelabile până în săptămâna a doua de boală. Răspunsul în anticorpi poate fi modificat prin tratamentul precoce.

Testul de aglutinare macroscopică cu antigen inactiv este util pentru screening, dar nu este specific. MAT, care utilizează o baterie de leptospire vii, și ELISA, care folosește un antigen cu reactivitate largă, reprezintă procedurile serologice standard. Aceste teste sunt frecvent disponibile doar în laboratoare specializate și sunt folosite pentru determinarea titrului de anticorpi și pentru tentativa de identificare a serovariantei implicate (de aceea este importantă folosirea antigenelor reprezentative ale serovariantelor prevalente în zone geografice particulare). Deoarece apar frecvent reacții încrucișate, este deseori imposibil să se identifice serovarianta infectantă. Testarea serologică nu poate fi folosită ca bază pentru decizia legată de momentul începerii tratamentului.

Au fost dezvoltate alte teste variate cu valoare diagnostică, în plus față de MAT și ELISA. Unele teste, cum ar fi testul de hemaglutinare indirectă, un test de aglutinare microcapsulară și un test ELISA – IgM, sunt disponibile comercial. Recent, ELISA în picătură, testul petei imunologice aurii și reacția de polimerizare în lanț au fost puse la punct, dar aceste tehnici nu sunt încă folosite pentru diagnosticul de rutină.

Leptospirele pot fi izolate din sânge și/sau LCR în timpul primelor 10 zile de boală, și din urină timp de câteva săptămâni începând cu prima săptămână. Uneori, culturile de urină rămân pozitive timp de luni sau ani după debutul bolii. Pentru izolarea leptospirelor din fluidele sau țesuturile organismului este util mediul EMJH (Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris); alte posibilități sunt reprezentate de mediul Fletcher și mediul Korthoff. Probele por fi trimise pentru cultură unui laborator de referință, deoarece leptospirele rămân vii în sângele anticoagulat timp de peste 11 zile. Izolarea leptospirei este importantă, deoarece este singura metodă prin care serovarianta infectantă poate fi corect identificată. Examinarea în câmp întunecat a sângelui sau urinei determină frecvent diagnosticarea eronată și nu trebuie folosită.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Leptospiroza trebuie diferențiată de alte boli febrile asociate cu cefalee și durere musculară, cum ar fi malaria, febra enterică, hepatita virală, frigurile tropicale infecțioase, infecțiile cu Hantavirus și bolile date de rickettsii. În lumina asemănării importante, epidemiologice și clinice, dintre leptospiroză și infecția cu Hantavirus și datorită prezenței raportate a infecției concomitente, este recomandabil de a se efectua testarea pentru Hantavirus în cazurile suspecte de leptospiroză. Când pacienții prezintă o infecție asemănătoare gripei, cu mialgie severă disproporționată sau meningită aseptică, trebuie considerat diagnosticul de leptospiroză.

Rx TRATAMENT

Eficacitatea terapiei antimicrobiene pentru forma febrilă ușoară de leptospiroză este controversată, dar acest tratament este indicat pentru formele mai severe. Tratamentul trebuie inițiat cât mai rapid posibil; totuși, contrar părerilor anterioare, începerea tratamentului după primele 4 zile de boală este eficient.

Pentru cazurile de leptospiroză severă administrarea intravenoasă de penicilină G, amoxicilină, ampicilină sau eritromicină este recomandabilă (tabelul 176-1). În cazurile ușoare tratamentul per os cu tetraciclină, doxiciclină, ampicilină sau amoxicilină trebuie avut în vedere. Deși alte câteva antibiotice, cum ar fi cefalosporinele noi, sunt foarte active împotriva leptospirelor în vitro, nu s-a acumulat încă o experiență clinică cu aceste medicamente.

În cazuri rare, o reacție Jarisch-Herxheimer se dezvoltă în câteva ore de la debutul terapiei antimicrobiene (vezi „Patogeneză" mai sus). Singura modalitate de abordare a acestei reacții este de susținere. Pacienții cu leptospiroză severă și insuficiență renală pot necesita dializă. Cei cu sindrom Weil pot avea nevoie de transfuzie de sânge integral și/sau trombocite. Poate fi necesară terapia intensivă.

Cei mai mulți pacienți cu leptospiroză se recuperează. Mortalitatea este ridicată printre pacienții în vârstă și printre cei cu sindrom Weil. Leptospiroza din timpul sarcinii este asociată cu o mortalitate fetală crescută. Supravegherea pe termen lung a pacienților cu insuficiență renală și disfuncție hepatică a relevat o bună recuperare a funcției renale și hepatice.

PROFILAXIE Persoanele care pot fi expuse la contactul cu leptospire, datorită ocupației lor sau datorită folosirii recreaționale a apei, trebuie informate asupra riscurilor. Măsurile pentru controlul leptospirozei includ evitarea expunerii la urină și țesuturi de la animale infectate, vaccinarea animalelor și controlul rozătoarelor. Vaccinul animal utilizat într-o anumită zonă trebuie să conțină serovariantele cunoscute a fi prezente în acea arie. Din păcate, unele animale vaccinate continuă să excrete leptospire în urina lor. Vaccinarea oamenilor împotriva unei serovariante specifice prevalente într-o zonă a fost încercată în unele țări europene și asiatice și s-a dovedit a fi eficientă. Chimioprofilaxia cu doxiciclină (200 mg o dată pe săptămână) a părut a fi eficientă la personalul militar, dar este indicată doar în cazuri rare de expunere susținută pe termen scurt.

Tabelul 176-1

Tratamentul și chimioprofilaxia leptospirozei

Obiectivul administrării medicamentului	Regim
Tratament	
Leptospiroza ușoară	Doxiciclină 100 mg p.o. x 2/zi
	sau
	Ampicilină 500-700 mg p.o. x 4/zi
	sau
	Amoxicilin 500 mg p.o. x 4/zi
Leptospiroza moderată/ severă	Penicilina G 1.5 milioane unități i.v. x 4/zi
	sau
	Ampicilină 1g i.v. x 4/zi
	sau
	Amoxicilină 1g i.v. x 4/zi
	sau
	Eritromicină 500 mg i.v. x 4/zi
Chimioprofilaxie	Doxiciclină 200 mg p.o. o dată pe săptămână

NOTĂ: Toate regimurile folosite pentru tratament sunt administrate timp de 7 zile.

BIBLIOGRAFIE

FARR RW: Leptospirosis. Clin Infect Dis 21:1, 1995
FEIGIN RD, ANDERSON DC: Human leptospirosis. Crit Rev Clin Lab Sci 5:413, 1975
MCCLAIN JBL et al: Doxycycline therapy for leptospirosis. Ann Intern Med 100:696, 1984
O'NEILL KM et al: Pulmonary manifestations of leptospirosis. Rev Infect Dis 13:705, 1991
SHAKED Y et al: Leptospirosis in pregnancy and its effect on the fetus: Case report and review. J Infect Dis 17:241, 1993
VAN CREVEL R et al: Leptospirosis in travelers. Clin Infect Dis 19:132, 1994
WATT G et al: Placebo-controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. Lancet 1:433, 1988
WATT G et al: Skeletal and cardiac muscle involvement in severe, late leptospirosis. J Infect Dis 162:266, 1990

177 *David T. Dennis, Grant L. Campbell*

FEBRA RECURENTĂ

DEFINIȚIE Termenul de *febră recurentă* descrie două entități diferite de boli cauzate de *Borrelia:* febra recurentă transmisă de păduche și febra recurentă transmisă de căpușe. Ambele sunt caracterizate prin episoade recurente acute de spirochetemie și febră, alternând cu eliminarea spirochetei și apirexie.

ETIOLOGIE Distincția clinică și epidemiologică între forma transmisă de păduchi și febre similare de etiologii diferite, cum ar fi febra tifoidă, a fost făcută la mijlocul secolului 19 în Scoția. Spirochetele au fost prima oară evidențiate în sângele pacienților cu febră recurentă de către Obermeier, în Germania, în anul 1868, iar la scurt timp după aceea s-a dovedit infecțiozitatea sângelui infectat cu spirochete. Larga distribuție mondială a febrei recurente determinată de spirochete a fost recunoscută în prima parte a secolului 20 și s-a dovedit că agenții cauzali sunt transmiși de păduchi și căpușe. Spirochetele febrei recurente au fost descrise ca borrelii aparținând familiei Spirochaetaceae. *Borrelia recurrentis* a fost identificată ca agent al febrei recurente transmisă prin păduchi, iar tulpinile care determină forma transmisă prin căpușe au fost identificate și denumite adesea în funție de speciile de căpușe *Ornithodoros* responsabile de transmiterea lor (tabelul 177-1).

Boreliile febrei recurente sunt bacterii gram-negative elicoidale, atingând o lățime de 0,2-0,5 μm și o lungime de 5-20 μm. Sunt alcătuite dintr-o membrană externă, un strat intermediar de peptidoglican și o membrană citoplasmică internă, care înconjoară cilindrul protoplasmic. Flagelii periplasmici (15-20 pentru fiecare capăt al bacteriei) sunt situați sub membrana externă. Boreliile febrei recurente sunt bacterii cu creștere lentă și microaerofile; ele cresc cel mai bine la 30-35°C. Spirochetele transmise de căpușe cresc bine în mediul Kelly modificat, mediul Barbour-Stoenner-Kelly (BSK). Spirochetele transmise prin păduchi sunt mai dificile pentru tehnicile de laborator și cresc slab pe medii artificiale.

Boreliile febrei recurente se disting printr-o variabilitate antigenică remarcabilă și prin heterogenitate de tulpini. Noile serotipuri de *Borrelia* apar spontan, cu o rată înaltă, printr-un proces unic de recombinare ADN în genele localizate pe plasmidele liniare. Aceste gene codează proteinele majore variabile (VMP), localizate pe suprafața membranei externe a spirochetelor. Această variație antigenică, generată de exprimarea secvențială a genelor tăcute *vmp* pentru serotipurile specifice VMP, permite borreliei să evite răspunsul imun al gazdei, având ca rezultat fenomenul de recurență caracteristic infecției cu aceste organisme.

Tabelul 177-1

Caracteristicile și distribuirea borreliilor transmise de păduchi și căpușe

Specia de *Borrelia*	Vectorul artropod	Rezervorul animal	Distribuție	Tipul(rile) de febră recurentă
*B. recurrentis**	*Pediculus humanus* varianta *corporis*	Uman	Generalizată	Prin păduchi, epidemică
B. duttoni	*Ornithodoros moubata*	Uman	Africa centrală, estică și de sud	Prin căpușă est africană, endemică
B. hispanica	*O. erraticus* (varietate mare)	Rozătoare	Spania, Portugalia, Maroc, Algeria, Tunisia	Prin căpușă hispano-africană
B. crocidurae, B. merionesi, B. microti, B. dipodilli	*O. erraticus* (varietate mică)	Rozătoare	Maroc, Libia, Egipt, Iran, Turcia, Senegal, Kenya	Prin căpușă nord-africană
B. persica	*O. tholozani* †	Rozătoare	Din China vestică și Kashmir, până în Irak și Egipt, fosta URSS, India	Prin căpușă asiatico-africană
B. caucasica	*O. verrucosus*	Rozătoare	Caucaz și Irak	Prin căpușă caucaziană
B. latyschewii	*O. tartakovskyi*	Rozătoare	Iran, Asia centrală	Prin căpușă caucaziană
B. hermsii	*O. hermsi*	Rozătoare	SUA de vest	Prin căpușă americană
B. turicatae	*O. turicata*	Rozătoare	SUA de sud-vest	Prin căpușă americană
B. parkeri	*O. poakeri*	Rozătoare	SUA de vest	Prin căpușă americană
B. mazzotti	*O. talaje* ‡	Rozătoare	SUA de sud, Mexic, America Centrală și de Sud	Prin căpușă americană
B. venezuelensis	*O. rudis* §	Rozătoare	America Centrală și de Sud	Prin căpușă americană

* Sinonime: *B. obermeyeri, B. novyi*
† Sinonime: *O. papillipes, O. crossi?*
‡ Sinonim: *O. dugesi*?
§ Sinonim: *O. venezuelensis*
SURSA: După Burgdorfer și Schwan.

EPIDEMIOLOGIE **Febra recurentă transmisă de păduchi (FRTP)** Păduchele de corp (*Pediculus humanus*, varianta *corporis*) se infectează cu *B. recurrentis* prin hrănirea cu sânge spirochetemic uman, singurul rezervor al infecției. La păduche, spirochetele *B. recurrentis* sunt evidențiate aproape exclusiv în hemolimfă; omul dobândește infecția când păduchele infectat este zdrobit și fluidele lui contaminează membranele mucoase sau o plagă prin mușcare sau alte leziuni ale pielii (cum ar fi escoriațiile produse de scărpinarea mușcăturilor pruriginoase determinate de păduchi). Spirochetele purtate de păduchi nu sunt transmise prin mușcătură (stație de transmitere anterioară) și nici prin fecalele păduchilor (stație de transmitere posterioară). Păduchii au o durată de viață scurtă, se hrănesc la intervale frecvente și supraviețuiesc doar puține zile fără gazda umană. Infestarea pacienților cu păduchi și circumstanțele de expunere în mediu sunt ușor de identificat. Persoanele de orice vârstă și ambele sexe sunt susceptibile în mod egal la infecție.

Febra recurentă cu transmitere prin păduche a afectat în mod sever militarii și populația civilă dezbinați de războaie și alte dezastre. În timpul revoluției industriale, boala era comună printre locuitorii din ghetouri, prizonieri și alte grupuri populaționale nevoiașe și supraaglomerate din Marea Britanie și Europa. Epidemiile au apărut la mijlocul secolului 19 în Philadelphia și alte orașe de pe Coasta de Est și în campusurile de mineri din vestul SUA. Febra recurentă și tifosul transmise de păduchi erau epidemice în estul Europei și în Rusia în prima parte a secolului 20. În timpul celui de-al Doilea Război Mondial, febra recurentă transmisă prin păduchi s-a extins din Etiopia și Sudan până în Africa de Vest, determinând mii de cazuri și decese. Mai recent, epidemii ale bolii au apărut în Africa de Nord-Est printre persoanele refugiate din cauza războiului și foametei. FRTP a dispărut în multe zone ale lumii, odată cu îmbunătățirea standardelor de viață, sanitare și de igienă; acum există o importantă endemie a bolii doar în Africa de Nord-Est, în special în platourile înalte din Etiopia, unde se estimează apariția anuală a 10.000 de cazuri. În Etiopia boala afectează mai ales bărbații fără casă aglomerați în circumstanțe neigienice, în special în sezonul rece ploios, când este mai dificil pentru ei să-și schimbe și să-și spele hainele. FRTP nu reprezintă un risc pentru turiști sau alți

vizitatori ocazionali, dar poate fi dobândită de către persoane aflate în contact intim cu cei afectați (cum ar fi personalul de îngrijire), ca și prin intermediul înțepăturilor accidentale sau al contactului mucocutanat cu sânge infectat.

Febra recurentă cu transmitere prin căpușe (FRTC) Căpușele cu carapacea moale (Argasidae, tulpini de *Ornithodoros*) transmit FRTC. Căpușele se infectează prin hrănire de la mamiferele spirochetemice gazdă. Cu excepția *Borrelia duttoni* (o cauză predominantă a FRTC în Africa subsahariană), FRTC boreliozice sunt boli zoonotice, agenții fiind găsiți în mod natural la rozătoare (șobolani, șoareci, veverițe americane și veverițe) și la iepuri. În căpușe, boreliile FRTC invadează țesuturile în totalitate, inclusiv glandele salivare și ovarele. Spirochetele se transmit la animale și om prin intermediul salivei și a lichidului coxal, când căpușa se hrănește. Infecția căpușei se transmite vertical, dintr-un stadiu la următorul; la unele specii de căpușe, infecția este transmisă transovarian de-a lungul a cîtorva generații. Căpușele moi sunt rezistente și pot supraviețui 10 ani sau mai mult doar cu mese sanguine ocazionale. Aceste căpușe se hrănesc fără să producă durere, relativ rapid (20-45 minute) și frecvent noaptea, în timp ce gazda doarme; de aceea pacienții cu FRTC nu sunt deseori conștienți de expunerea la căpușe.

Boreliile FRTC sunt larg răspândite în lume. FRTC are cea mai mare endemicitate în Africa subsahariană, dar se găsește de asemenea în țările litoralului mediteranean, în statele din Orientul Mijlociu, sudul Rusiei, subcontinentul indian și China. În SUA această afecțiune apare în vestul râului Mississippi, în special în zonele montane, unde agentul cauzal este *B. hermsii*. FRTC este raportată cu frecvență scăzută în America Latină. Boala apare tipic în mod sporadic sau în mici aglomerări – deseori familiale. Căpușele moi infectate pot cauza infecții repetate printre pesoanele care trăiesc sau dorm în aceeași aglomerare. În Africa sub sahariană, *O. moubata*, vectorul *B. duttoni*, infestează colibele și restul caselor, ascunzându-se în crăpături ale podelelor sau pereților în timpul zilei și ieșind noaptea, pentru a se hrăni pe persoanele ce dorm. Infestarea cu *B. hermsii*, în SUA, apare cel mai frecvent în lunile de primăvară și vară în cabanele montane. Infectarea umană este uneori precipitată de dispariția rozătoarelor (de ex. ca rezultat al ciumei epizootice) care își au cuiburile în fundații, spații de pereți și în mansarde și care servesc drept gazde obișnuite pentru căpușele *O. hermsi*. Epidemii determinate de *B. hermsii* au avut loc recent printre persoanele care locuiau în cabanele rustice de-a lungul marginii de nord a Marelui Canion și din munții din California, Idaho și Colorado. Peșterile infestate cu rozătoare în statele sud-vestice sunt asociate cu cazuri ocazionale de infecție umană cu *B. turicatae*.

PATOGENEZĂ ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ La oameni, borreliile febrei recurente penetrează pielea sau membranele mucoase, se multiplică în sânge și circulă într-un număr foarte mare în timpul perioadelor febrile. Microorganismele pot fi evidențiate în ficat, splină, SNC, măduva osoasă și în alte țesuturi, și pot fi sechestrate în aceste sedii în timpul perioadelor de remisie. Severitatea bolii este în relație directă cu densitatea de spirochete din sânge; totuși, rolul boreliilor în determinarea manifestărilor sistemice a febrei recurente este incomplet cunoscut. Chiar dacă manifestările fiziopatologice ale bolii se aseamănă cu răspunsul la endotoxină și deși plasma unor pacienți cu febră recurentă coagulează cu amebocitele lizate de *Limulus*, borelia și alte spirochete nu s-a dovedit că ar conține endotoxine. Totuși, infecția cu *B. recurrentis* activează mediatorii proteici ai inflamației, cum ar fi factorul Hageman, prekalikreina și proteinele sistemului complementului; mai mult, un factor spirochetal pirogenic termostabil stimulează fagocitele mononucleare pentru a produce cantități crescute de pirogen leucocitar și tromboplastină.

Reacția Jarisch-Herxheimer la pacienții cu FRTP este asociată cu eliberarea unor citokine variate în plasmă, incluzând factorul de necroză tumorală, interleukina 6, interleukina 8 și proteina C-reactivă. Acești mediatori ai inflamației și febrei stau, cel mai probabil, la baza multor manifestări ale febrei recurente, în special în cazul în care evenimentele fiziopatologice complexe apar în timpul eliminării rapide a spirochetelor din sânge, fie în timpul unei crize spontane, fie ca răspuns la tratamentul antibiotic. Meptazinolul, un agonist parțial opioid, diminuă reacția Jarisch-Herxheimer în FRTP; acest efect poate indica epuizarea opioidelor endogene.

Semnele observate la autopsia pacienților cu febră recurentă includ, cel mai adesea, mărirea volumului ficatului și splinei, edem și hipertrofie variabilă a altor organe, cum ar fi creierul, plămânii și rinichii. La examenul microscopic, splina este congestivă și conține multiple microabcese cu celule mononucleare care înlocuiesc pulpa albă, miocardul prezintă inflamație histiocitară difuză și edem interstițial, iar ficatul prezintă arii de necroză mediozonală. Hemoragiile peteșiale sunt frecvent evidente pe suprafața meningelui, pleurei, inimii, splinei, ficatului, rinichiului și mezenterului. Infarctele hemoragice subcapsulare și parenchimatoase ale splinei, inimii, ficatului și creierului sunt uneori vizibile macroscopic. Icterul este un semn frecvent în cazurile severe și fatale de febră recurentă.

MANIFESTĂRILE CLINICE Manifestările clinice ale FRTP și ale FRTC sunt similare. Perioada medie de incubație este de 7 zile (variație între 2-18 zile), iar debutul bolii este brusc, cu febră, cefalee, frisoane, transpirații, mialgii și artralgii. Artralgia din febră recurentă poate fi severă, implicând articulațiile mici și mari, dar fără semne de artrită. Amețelile, greața și vărsăturile sunt comune. Somnul poate fi dificil și uneori este acompaniat de coșmaruri. Pacientul este coerent dar retras, prezintă senzație de sete și dezinteres pentru alimentație și alți stimuli externi. Febra este înaltă de la început (cu temperatură obișnuită ≥ 40°C), este deseori de tip neregulat și uneori se acompaniază cu delir. Odată cu avansarea bolii, pacienții evoluează spre prostație. Pulsul este rapid și pacientul este ușor tahipneic. Se poate evidenția meningism. Conjunctivele sunt frecvent injectate și pacientul prezintă, obișnuit, fotofobie. Sclerele sunt uneori icterice, cel mai frecvent în ultimul stadiu al bolii. Membranele mucoase sunt deseori uscate, iar pacientul este ușor deshidratat. Peteșii diseminate apar pe trunchi, extremități și membranele mucoase la o treime sau mai mult din pacienții cu FRTP, și la puțini pacienți cu FRTC. Este comună tusea seacă, dar auscultația pulmonară este de obicei normală; sunt notate uneori durerea pleurală și un suflu pleuretic. Semnele cardiace sunt compatibile cu o stare hiperkinetică: tahicardia și galopul de sumație sunt obișnuite. Sensibilitatea în hipocondrul drept și stâng și creșterea ușoară sau moderată a volumului splinei și ficatului caracterizează frecvent faza acută a bolii.

Epistaxisul și sputa hemoptoică sunt complicații frecvente; hemoragia clinic aparentă gastrointestinală sau la nivelul SNC apare rar. Alte complicații cu incidențe variabile sunt: iridociclita, meningita, coma, paralizia izolată de nervi cranieni, pneumonia, miocardita și ruptura splinei. Infecția pe parcursul sarcinii poate determina avort spontan, naștere de făt mort sau infecție neonatală. Complicațiile care amenință viața sunt neobișnuite la persoanele altfel sănătoase, mai ales dacă boala este diagnosticată și tratată precoce.

În absența tratamentului, simptomele se intensifică într-o perioadă de 2-7 zile (în medie, 5 zile în FRTP și 3 zile în FRTC), sfârșindu-se într-o criză spontană în timpul căreia spirochetele dispar din circulație. Tratamentul cu unul din antibioticele cu acțiune rapidă, cum ar fi eritromicina, o tetraciclină sau cloramfenicolul, precipită de obicei reacția Jarisch-Herxheimer în 1-4 ore. Această reacție nu se poate distinge de criza spontană; severitatea sa se corelează direct cu densitatea de spirochete în sânge în momentul tratamentului. În prima fază a crizei sau a reacției (*faza de frison*), rigiditatea

și creșterea febrei se însoțește de creșterea ratei metabolice, hiperventilație alveolară, debit cardiac crescut, creșterea rezistenței vasculare periferice și scăderea presiunii arteriale pulmonare. Temperatura corporală crește obișnuit la 41,5°C sau mai mult. Această febră înaltă este deseori acompaniată de agitație și confuzie și uneori de delir. Febra poate fi parțial controlată prin folosirea de pături reci și pachete de gheață și prin masarea pacientului cu apă călduță și alcool. Faza de frison se termină după 10-30 minute, făcând loc *fazei de congestie,* caracterizată prin scăderea temperaturii corporale, transpirații profunde și, uneori, (mai frecvent în FRTP) o scădere potențial periculoasă a presiunii arteriale sistemice și o creștere a presiunii arteriale pulmonare. Deși debitul cardiac este menținut la valori crescute, volumul sanguin eficient scade pe măsură ce scade rezistența vasculară periferică. Semnele vitale trebuie monitorizate cu atenție în timpul acestei perioade de reacție care, de obicei, durează 8 ore sau mai puțin. Semnele clinice sau ECG de miocardită sau disfuncție miocardică includ interval QT prelungit, apariția zgomotului 3 cardiac, creșterea presiunii venoase centrale, hipotensiune arterială și edem pulmonar.

Criza este urmată de o perioadă de epuizare, somn și o recuperare rapidă, fără evenimente. Nu rareori, în prima săptămână de convalescență pacienții prezintă timp de 1-2 zile febră ușoară, neasociată cu spirochetemie detectabilă. În cazurile netratate, spirochetemia și simptomele pot reapare după o perioadă de câteva zile sau săptămâni (intervalul mediu al primei recăderi, 9 zile în FRTP și 7 zile în FRTC). În FRTP netratată apar, în mod caracteristic, 1-2 recăderi, în timp ce în FRTC netratată pot apărea mai mult de 10 recăderi (în medie 3). În cele mai multe cazuri boala devine mai scurtă și mai ușoară, iar intervalele afebrile mai lungi, cu fiecare recădere. Datorită unei mari varietăți antigenice printre tulpinile de *Borrelia*, infecția nu conferă o imunitate protectivă, fiind raportate infecții repetate la aceeași persoană.

Bolile care trebuie considerate în diagnosticul diferențial al febrei recurente sau cele care pot complica febra recurentă includ febra tifoidă, salmonelozele tifoide și netifoide, malaria, frigurile tropicale infecțioase și alte boli arbovirale, tuberculoza și leptospiroza. În SUA, distribuția geografică a febrei Colorado prin căpușe se suprapune peste cea a FRTC, iar cele două boli prezintă manifestări similare precoce în evoluția lor.

SEMNE ȘI DIAGNOSTIC DE LABORATOR Diagnosticul febrei recurente este confirmat cel mai ușor prin detecția spirochetelor în sânge, aspiratele de măduvă osoasă și LCR. Spirochetele mobile por fi observate când sângele proaspăt este examinat la microscopul cu câmp întunecat, iar organismele fixate sunt clar vizibile pe preparatele colorate Wright-Giemsa sau acridin oranj în strat subțire sau pe frotiurile de sânge periferic în picătură groasă, dehemoglobinizat sau pe preparatele de înveliș centrifugat (figura 177-1). Microorganismele sunt găsite în sângele recoltat în timpul perioadelor de febră ce preced criza; frotiurile de la 70% sau mai mult din pacienții cu FRTP și de la mai puțini pacienți cu FRTC sunt pozitive. În laboratoare de referință, spirochetele febrei recurente sunt cultivate din sânge, prin inoculare pe mediul BSK sau inoculare intraperitoneală la șoarecii de laborator imaturi. Detecția aglutininelor împotriva *Proteus* OX-K (reacția Weil-Felix) în serul din faza de convalescență susține diagnosticul. Anticorpii serici anti-*Borrelia* pot fi detectați prin teste imunoenzimatice, dar aceste teste sunt nestandardizate și sunt subiectul nesensibilității datorate variației antigenice a tulpinilor. Reacțiile încrucișate serologice apar cu alte spirochete, incluzând *Borrelia burgdorferi*, agentul bolii Lyme și *Treponema pallidum*.

Alte semne de laborator în febra recurentă sunt, în general, nespecifice. Numărul de leucocite este normal sau moderat crescut, fără o diferențiere celulară remarcabilă. Nivelul

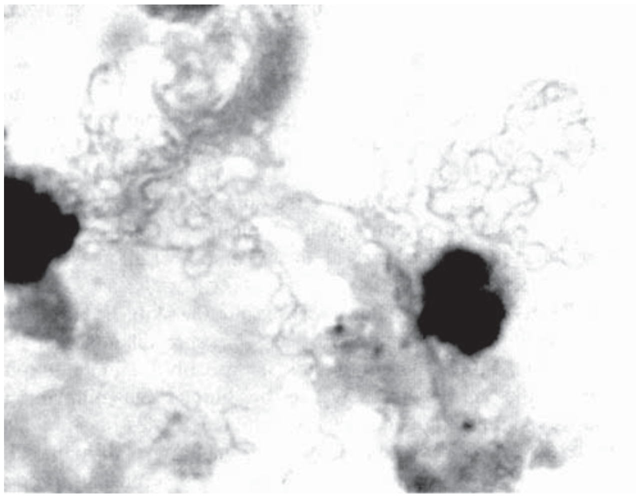


FIGURA 177-1 Frotiu sanguin (film de sânge în picătură groasă dehemoglobinizată) de la un pacient cu febră recurentă transmisă prin păduche, evidențiind spirochete multiple (colorație Wright, x600).

bilirubinei serice este, obișnuit, doar ușor crescut. Trombocitopenia (numărul mediu de trombocite în jur de 50.000/mm^3) este evidentă la pacienții cu FRTP la debut și în timpul convalescenței timpurii. Protrombina și timpul parțial de tromboplastină sunt moderat prelungite în timpul fazei acute a bolii, așa cum este și timpul de sângerare standardizat. Concentrațiile de fibrinogen în sânge sunt normale și fibrinoliza este ușoară sau absentă. Proba Rumpel-Leed este negativă, în ciuda prezenței peteșiilor.

Rx TRATAMENT

Boreliile febrei recurente sunt, fără excepție, sensibile la antibiotice. Tratamentul cu eritromicină, tetraciclină, cloramfenicol sau penicilină produce eliminarea rapidă a spirochetelor și remisia simptomelor (tabelul 177-2). Pentru copiii cu vârsta sub 9 ani și pentru femeile gravide, eritromicina și penicilina sunt medicamentele de elecție. Folosirea penicilinelor retard administrate intramuscular poate prelungi sau întârzia eliminarea spirochetelor și poate atenua reacția de însoțire Jarisch-Herxheimer, dar acest răspuns nu poate fi anticipat; mai mult, tratamentul cu o singură doză de penicilină are ca rezultat, uneori, recăderea spirochetemiei și a simptomelor. Deși o singură doză de eritromicină, tetraciclină sau cloramfenicol are eficiență mare în tratamentul FRTP, mai puțin cunoscută este eficiența unui asemenea tratament în FRTC. Tratamentul empiric al FRTC pentru 7 zile este recomandat pentru a reduce riscul persistenței și recăderilor bolii. Glucocorticoizii și agenții antiinflamatori nesteroidieni nu previn sau nu modifică semnificativ tulburările cardiopulmonare ale reacției Jarisch-Herxheimer, deși hidrocortizonul

Tabelul 177-2

Tratamentul antibiotic al FRTP și FRTC la adulți

Medicament	FRTP (o singură doză)	FRTC (program de 7 zile)
Oral		
Eritromicină	500 mg	500 mg la 6 ore
Tetraciclină	500 mg	500 mg la 6 ore
Doxiciclină	100 mg	500 mg la 12 ore
Cloramfenicol	500 mg	500 mg la 6 ore
Parenteral*		
Eritromicină	500 mg	500 mg la 6 ore
Tetraciclină	250 mg	250 mg la 6 ore
Doxiciclină	100 mg	100 mg la 12 ore
Cloramfenicol	500 mg	500 mg la 6 ore
Penicilina G (procaină)	600.000 UI	600.000 UI zilnic

* Pentru FRTC terapia parenterală este folosită doar până când este tolerat tratamentul oral.

și acetaminofenul administrate concomitent cu antibioticele reduc vârfurile de febră. Monitorizarea atentă a balanței lichidiene, a presiunii arteriale și venoase și a funcției miocardice este necesară în tratamentul de susținere al reacției Jarisch-Herxheimer la pacienții cu FRTP. Tratamentul pacienților cu disfuncție miocardică necesită atenție în administrarea intravenoasă a lichidelor și, în unele cazuri, necesită digitalizare rapidă. Sângerarea nu este controlată prin heparină, iar studiile clinice nu sugerează o importantă coagulare intravasculară diseminată Vitamina K și alte vitamine solubile sunt uneori administrate pentru a contracara deficitele dietetice ale pacienților cu FRTP. Deoarece, uneori, hipotensiunea ortostatică este accentuată în timpul fazei acute a febrei recurente și în stadiul precoce al vindecării, pacienții trebuie asistați când se ridică din pat.

FRTP netratată are o rată înaltă de fatalitate, în special la persoanele tarate, cum ar fi populația înfometată. Rata de fatalitate printre persoanele tratate este, de obicei, mai mică de 5%. În general, FRTC este o boală mai ușoară decât FRTP: crizele spontane și reacția Jarisch-Herxheimer sunt mai puțin accentuate și ratele de fatalitate sunt mai scăzute în FRTC față de FRTP.

PROFILAXIE ȘI CONTROL FRTP poate fi prevenită prin eliminarea circumstanțelor care promovează infestarea cu păduchi (supraaglomerarea, sărăcia, vagabondajul), prin utilizarea unor practici igienice personale care să elimine numărul de păduchi de corp (baie, spălarea hainelor, schimbarea hainelor la intervale frecvente) și prin aplicarea de acaricide pe haine. Complicațiile secundare și diseminarea infecției pot fi prevenite prin depistarea și tratarea precoce a cazurilor. Istoric, epidemiile de FRTP au fost controlate prin deparazitare în masă. În situațiile cu tabere de refugiați, persoanele trebuie să-și deparaziteze hainele și lenjeria cu acaricide adecvate, cum ar fi lindan pulbere 1%, malathion pulbere 1% sau piretrină; în plus, prevenția se face prin aprovizionarea cu apă pentru spălarea și schimbarea hainelor. Impregnarea hainelor cu permetrin, un acaricid rezidual, poate asigura protecție pe termen lung împotriva infestării. În epidemiile ce implică infestarea cu păduchi, tratamentul empiric cu o singură doză de doxiciclină poate fi eficient împotriva tifosului, ca și împotriva FRTP. *B. recurrentis* are un ciclu de viață fragil și este eradicabilă.

FRTC poate fi prevenită prin evitarea rozătoarelor și veverițelor infestate și a sediilor natural infestate din zonele endemice pentru febră recurentă. Limitarea accesului rozătoarelor în fundațiile și mansardele caselor și a cabanelor de vacanță reduce riscul de expunere. Rozătoarele și cuiburile lor vor fi îndepărtate din clădirile infestate și din împrejurimile acestora. Adăposturile căpușelor din clădirile infestate sau alte zone circumscrise, cum ar fi vizuinile și cuiburile rozătoarelor din scorburile buștenilor aflați în jurul locuințelor, precum și din peșterile infestate cu rozătoare, pot fi tratate chimic de către specialiștii ce controlează răspândirea pestei, folosind variate acaricide: carbaril, diazinon, clorpirifos, piretrină și malation. Persoanele ce pătrund în zone infestate cu căpușe se pot proteja folosind haine rezistente ce împiedică accesul căpușelor la piele sau prin aplicarea pe pielea expusă și pe haine a unor substanțe antiparazitare sau a acaricidelor ce conțin permetrin. Raportarea cazurilor la autoritățile de sănătate publică este importantă pentru inițierea promptă a investigației epidemiologice și a măsurilor de control.

BIBLIOGRAFIE

Barbour AG: Antigenic variation of relapsing fever *Borrelia* species. Annu Rev Microbiol 44:155, 1990

Burgdorfer W, Schwan TG: *Borrelia*, in *Manual of Clinical Microbiology 6*, PR Murray et al (eds). Washington, DC, American Society for Microbiology, 1995, pp 626-635

Fekade D et al: Prevention of Jarisch-Herxheimer reactions by treatment with antibodies against tumor necrosis factor a. N Engl J Med 335:311, 1996

Horton JM, Blaser MJ: The spectrum of relapsing fever in the Rocky Mountains. Arch Intern Med 145:871, 1985

Perine PL, Teklu B: Antibiotic treatment of louse-borne relapsing fever in Ethiopia: A report of 377 cases. Am J Trop Med Hyg 32:1096, 1983

Spach DH et al: Tick-borne diseases in the United States. N Engl J Med 329:936, 1993

178 BORELIOZA LYME

Allen C. Steere

DEFINIȚIE Borelioza Lyme, o boală spirochetală transmisă prin căpușe, începe de obicei cu o leziune tegumentară caracteristică, extensivă – eritem migrator (EM; stadiul 1, infecție localizată). După mai multe zile până la săptămâni, spirochetele se pot răspândi hematogen spre numeroase zone diferite (stadiul 2, infecție diseminată). Posibilele manifestări ale infecției diseminate includ leziuni inelare ale pielii, meningită, nevrită craniană sau periferică, cardită, bloc nodal atrioventricular sau dureri musculoscheletice migratorii. Luni până la ani mai târziu, urmând de obicei perioadelor de infecție latentă, pot apărea artrită cronică sau intermitentă, encefalopatie sau polineuropatie cronică, sau acrodermatită (stadiul 3, infecție persistentă). Majoritatea pacienților prezintă simptome precoce ale bolii în timpul verii, dar infecția poate să nu fie simptomatică până nu evoluează în stadiul 2 sau 3. Deși există variații regionale, stadiile de bază ale bolii sunt similare în întreaga lume.

ETIOLOGIE *Borrelia burgdorferi*, agentul cauzal al bolii, este o bacterie dificilă, microaerofilă, care crește cel mai bine la 33°C într-un mediu lichid complex, numit mediul Barbour-Stoenner-Kelly (BSK). Cultura spirochetelor din probe clinice (cu excepția probelor biopsice de piele din zonele cu EM sau acrodermatită) a fost dificilă. Au fost identificate trei grupuri de microorganisme *B. burgdorferi*, toate numite *B. burgdorferi sensu lato* și există în mod sigur mai multe grupuri. Astăzi, majoritatea speciilor din America de Nord aparțin primului grup, *B. burgdorferi sensu stricto*. Deși toate cele trei grupuri identificate au fost observate în Europa și Asia, majoritatea izolatelor au fost încadrate în grupul 2 (*B. garinii*) sau în grupul 3 (*B. afzelii*). Aceste diferențe pot sta la baza variațiilor clinice ale bolii în diferitele regiuni geografice.

EPIDEMIOLOGIE Distribuția bolii Lyme se corelează primar cu răspândirea geografică a anumitor căpușe ixodid - *Ixodes dammini* (numită și *I. scapularis*), *I. pacificus*, *I. ricinus* și *I. persulcatus*. *I. dammini* este vectorul principal în nord-estul Statelor Unite (din Massachusetts în Maryland) și în vestul mijlociu (Wisconsin și Minnesota). În studiile despre *I. dammini* în aceste state, 20% sau mai mult dintre căpușe erau infectate cu *B. burgdorferi*; majoritatea cazurilor de boală Lyme din Statele Unite au apărut în aceste arii. *I. pacificus* este vectorul din vestul Statelor Unite (California și Oregon). Boala poate fi dobândită de-a lungul Europei – din Marea Britanie prin Scandinavia până în Rusia europeană – unde *I. ricinus* este vectorul; în Rusia asiatică, China și Japonia, unde *I. persulcatus* este vectorul. Aceste căpușe transmit alte boli care pot prezenta simptome similare. În SUA, *I. dammini* transmite, de asemenea, babesioza și ehrlichioza; în Europa și Asia, *I. ricinus* și *I. persulcatus* transmite, de asemenea, encefalita provocată de căpușe.

Căpușele *Ixodes* au gazde animale diferite. Pentru *I. dammini*, gazda preferată a larvei imature și a căpușelor nimfe este șoarecele cu picioare albe. Este esențial faptul că ambele

forme imature ale căpușei se hrănesc pe aceeași gazdă, deoarece ciclul de viață a spirochetei depinde de transmiterea orizontală: la începutul verii de la nimfele infectate la șoarece, iar la sfârșitul verii de la șoarecele infectat la larvă, care apoi năpârlește și devine nimfă infectată, care va reîncepe ciclul anul următor. Căprioara cu coada albă, care nu este implicată în ciclul de viață a spirochetei, este gazda preferată a stadiului adult al *I. dammini* și pare să fie esențială pentru supraviețuirea căpușei.

Boala Lyme este acum cea mai frecventă infecție cu transmitere vectorială în SUA, cu mai mult de 50.000 de cazuri raportate de CDC în ultimii 10 ani. Cazurile au fost raportate în 47 de state, dar ciclul de viață a *B. burgdorferi* a fost identificat în doar 19 state. Așa cum s-a menționat deja, majoritatea cazurilor noi își au debutul în timpul lunilor de vară. Cazurile au apărut în asociație cu excursiile, campingurile sau vânătorile și cu reședințele din zonele de pădure sau din zonele rurale. Persoanele de orice vârstă și ambele sexe sunt afectate.

PATOGENEZĂ După penetrarea în piele, *B. burgdorferi* poate migra spre exterior, producând EM și se poate răspândi pe cale hematogenă către alte organe. Diseminarea în interiorul gazdei este probabil facilitată prin intermediul legării pe suprafața spirochetei a plasminogenului uman și urokinazei asemănătoare activatorului de plasminogen, care activează plasmina, o protează puternică. Spirochetele pot adera la multe tipuri de celule de mamifere; se leagă specific de anumiți receptori ubicuitari ai gazdei de tip integrină în matricea extracelulară, de vitronectină și fibronectină și de matricea de glicozaminoglicani. *B. burgdorferi* pare să prezinte un tropism particular pentru țesuturile din piele, sistem nervos și articulații, de la nivelul cărora a fost cultivată, observată în secțiuni histologice sau (mai frecvent), detectată (prin intermediul ADN-ului său) prin reacția de polimerizare în lanț (PCR). Aceste descoperiri, precum și răspunsul bolii în toate stadiile la terapia antibiotică sugerează că microorganismul persistă în țesuturile afectate în tot cursul bolii, dar mecanismul persistenței infecției nu este încă clar.

În boala Lyme răspunsul imun se dezvoltă gradat. După primele câteva săptămâni de la infecție, celulele mononucleare produc, în general, un răspuns intens față de antigenele *B. burgdorferi* și se evidențiază hiperactivitatea celulelor B, incluzând niveluri serice totale crescute de IgM, crioprecipitate și complexe imune circulante. Titrurile de anticorpi specifici IgM anti *B. burgdorferi* ating vârful între săptămânile 3-6 după debutul bolii. Răspunsul specific IgG se dezvoltă gradat, după luni de zile, ca răspuns la creșterea gamei de 12 sau mai multe polipeptide spirochetale, cu o expansiune maximă în timpul perioadei cu artrită. Spirocheta este un inductor puternic al citokinelor proinflamatorii, incluzând factorul α de necroză tumorală și interleukina 1β. Examenul histologic a tuturor țesuturilor afectate relevă infiltrarea cu limfocite și plasmocite cu unele grade de lezare vasculară (incluzând vasculita ușoară sau ocluzia hipervasculară), sugerând că spirochetele au fost prezente în sau în jurul vaselor sanguine.

MANIFESTĂRI CLINICE **Infecția timpurie: stadiul 1 (infecție localizată)** După o perioadă de incubație de 3 până la 32 de zile, EM, care apare la locul mușcăturii căpușei, începe de obicei ca maculă sau papulă roșie, care se extinde lent pentru a forma o leziune inelară mare, cel mai adesea cu o margine externă roșu-viu și clarificare centrală parțială. Din cauza dimensiunilor mici ale căpușelor ixodid, majoritatea pacienților nu își amintesc mușcătura de căpușă. Uneori, centrul leziunii devine intens eritematos și indurat, vezicular sau necrotic. În alte cazuri, leziunea expansivă rămâne de un roșu și mai intens; multiple inele roșii sunt întâlnite în interiorul inelului extern sau zona centrală devine albăstruie înainte de a se clarifica. Deși leziunea poate fi localizată oriunde, coapsa, zona inghinală și axila sunt în mod particular afectate. Leziunea este caldă, dar adesea nedureroasă. Probabil că aproape 25% din pacienți nu au aceste manifestări de piele ale bolii caracteristice.

Infecția timpurie: Stadiul 2 (infecție diseminată) În câteva zile de la debutul EM, microorganismul se răspândește adesea pe cale hematogenă către zone diferite. Acești pacienți dezvoltă frecvent leziuni inelare secundare ale pielii, care sunt similare ca aspect cu leziunea inițială. Afectarea pielii este adesea acompaniată de cefalee severă, redoare ușoară de ceafă, febră, frisoane, dureri musculoscheletice migratorii, artralgii, stare de rău severă și fatigabilitate. Manifestări mai puțin frecvente includ limfadenopatie generalizată sau splenomegalie, hepatită, gât inflamat, tuse neproductivă, conjunctivită, irită, sau mărire de volum a testiculelor. Cu excepția fatigabilității și letargiei, care sunt adesea constante, semnele și simptomele precoce ale bolii Lyme sunt tipic intermitente și schimbătoare. Chiar la pacienții netratați, simptomele precoce se ameliorează de obicei sau dispar în câteva săptămâni.

Simptomele sugestive de iritație meningeală pot apărea timpuriu în cursul bolii Lyme, când EM este prezent, dar nu sunt de obicei asociate cu pleiocitoză în lichidul cefalorahidian sau deficite neurologice obiective. După câteva săptămâni sau luni, aproximativ 15% din pacienții netratați dezvoltă anormalități neurologice evidente, incluzând meningită, semne encefalitice discrete, nevrită cranială (inclusiv paralizie facială bilaterală), radiculoneuropatie motorie sau senzorială, mononevrite multiple sau mielită, singure sau în combinații variate. În Statele Unite, modelul uzual constă în simptome fluctuante de meningită acompaniate de paralizie facială și radiculoneuropatie periferică. Lichidul cefalorahidian prezintă pleiocitoză limfocitară (aproximativ 100 celule pe mm^3), adesea cu creșterea proteinelor și glucoză normală sau ușor scăzută. În Europa și Asia, primul semn neurologic este durerea radiculară caracteristică, care este urmată de dezvoltarea pleiocitozei lichidului cefalorahidian (numit sidromul Bannwarth), dar semnele meningeale sau encefalitice sunt frecvent absente. Aceste semne neurologice precoce se rezolvă de obicei complet în câteva luni, dar mai târziu poate apărea boala neurologică cronică.

În decurs de câteva săptămâni de la debutul bolii, aproximativ 8% din pacienți dezvoltă afectare cardiacă. Cea mai uzuală tulburare este blocul atrioventricular de grade fluctuante (de gradul unu, Wenckebach sau bloc complet). Unii pacienți au o afectare cardiacă mai difuză, inclusiv modificări electrocardiografice de miopericardită acută, disfuncție ventriculară stângă pe scanările cu radioizotopi, sau rar, cardiomegalie sau pancardită. Afectarea cardiacă durează de obicei doar câteva săptămâni, dar poate reapărea. A fost raportat un caz de cardiomiopatie cronică determinată de *B. burgdorferi*.

În cursul acestui stadiu, durerea musculoscheletică este frecventă. Modelul tipic este durerea migratorie în articulații, tendoane, burse, mușchi sau oase, de obicei fără mărirea articulației, durând ore sau zile, într-o localizare sau două concomitent.

Infecția tardivă: stadiul 3 (infecție persistentă) După câteva luni de la debutul infecției, aproximativ 60% din pacienții din Statele Unite care nu au primit un tratament antibiotic dezvoltă o artrită evidentă. Modelul tipic este de atacuri intermitente de artrită oligoarticulară la articulațiile mari, în special genunchi, durând săptămâni până la luni, la o anumită articulație. Articulațiile mici și zonele periarticulare pot fi de asemenea afectate, în primul rând, în cursul atacurilor precoce. Numărul pacienților care continuă să prezinte atacuri recurente scade în fiecare an. Totuși, la un mic procent de pacienți, afectarea articulațiilor mari, de obicei unul sau ambii genunchi, devine cronică și poate conduce la eroziunea cartilajului și osului. Acești pacienți prezintă cu o frecvență mare alelele HLA-DR4 din complexul major de histocompatibilitate clasa a II-a, față de pacienții cu artrită Lyme cu durată scurtă sau față de subiecții normali de control.

Numărul celulelor albe din lichidul articular variază de la 500 la 110.000 celule pe mm^3 (media, 25.000 celule pe

mm^3), majoritar leucocite polimorfonucleare. Testele pentru factorul reumatoid sau anticorpii antinucleari sunt de obicei negative. Biopsiile de sinovială arată depozite de fibrină, hipertrofie viloasă, proliferare vasculară, leziuni microangiopatice și o infiltrație masivă de limfocite și plasmocite.

Deși mai puțin frecventă, afectarea neurologică cronică poate de asemenea să apară după luni sau ani de la debutul infecției, uneori urmând după perioade lungi de infecție latentă. Cea mai frecventă formă de afectare cronică a sistemului nervos central este o encefalopatie discretă, afectând memoria, dispoziția sau somnul, adesea acompaniată de polineuropatie axonală manifestată fie prin parestezii distale, fie prin durere radiculară spinală. Pacienții cu encefalopatie au adesea semne de tulburări de memorie în cursul testelor neuropsihologice și analize LCR anormale. În cazurile cu polineuropatie, electromiografia arată în general tulburări extensive ale segmentelor distale și proximale ale nervilor. Leucoencefalita sau encefalomielita, o manifestare rară a boreliozei Lyme, este o tulburare neurologică severă, care poate include parapareze spastice, disfuncții de neuron motor central ale vezicii urinare și leziuni în substanța albă periventriculară. Evoluția prelungită a neuroboreliozei cronice datorită perioadei de infecție latentă reamintește de neurosifilisul terțiar.

Acrodermatita cronică atrofică, manifestarea cutanată tardivă a bolii, a fost asociată, în special, cu infecția cu *B. afzelii* în Europa și Asia. A fost observată în special la femeile mai în vârstă. Leziunile pielii, care sunt frecvent găsite pe suprafața acrală a mâinilor sau picioarelor, debutează insidios cu o decolorare roșie-violacee; ele devin sclerotice sau atrofice după o perioadă de ani.

DIAGNOSTIC Boala Lyme este diagnosticată de obicei prin recunoașterea tabloului clinic caracteristic, cu confirmare serologică. Deși testarea serologică poate fi negativă în cursul primelor săptămâni de infecție, majoritatea pacienților au după aceea un răspuns pozitiv prin anticorpi la *B. burgdorferi*. Limita testelor serologice este aceea că ele nu disting clar infecția activă de cea inactivă. Pacienții cu boală Lyme în antecedente – în special în cazurile cu evoluție spre stadiile tardive – rămân deseori seropozitivi timp de ani de zile, chiar după tratament antibiotic adecvat. În plus, unii pacienți sunt seropozitivi datorită unei infecții asimptomatice. Dacă aceste persoane dezvoltă consecutiv o altă boală, testul serologic pozitiv pentru boala Lyme poate cauza confuzii diagnostice. Pe de altă parte, puținii pacienți care au primit terapie antibiotică inadecvată în primele săptămâni de boală dezvoltă simptome subtile articulare sau neurologice, dar sunt seronegativi. Punctul cel mai important este că boala Lyme seronegativă este, de obicei, ușoară și atenuată.

Pentru analiza serologică a bolii Lyme, CDC recomandă o abordare în doi timpi, în care probele sunt inițial testate prin ELISA și rezultatele echivoce sau pozitive sunt apoi testate prin western blotting. În timpul primei luni de infecție trebuie determinat răspunsul de IgM și IgG la spirochete, preferabil în probe serice acute și de convalescență. Aproximativ 20-30% din pacienți prezintă un răspuns pozitiv determinabil în probele de fază acută, în timp ce 70-80% prezintă un răspuns pozitiv în timpul convalescenței (2-4 săptămâni mai târziu). După acest timp, marea majoritate a pacienților continuă să prezinte un răspuns pozitiv în IgG și un singur test (cel pentru IgG) este, de obicei, suficient. La persoanele cu boală mai lungă de o lună, un singur test pozitiv pentru IgM este cel mai probabil fals-pozitiv. În acord cu criteriile adoptate de CDC, un test western blot pentru IgM este considerat pozitiv dacă două din următoarele 3 benzi sunt prezente: 23, 39 și 41 kDa. Oricum, combinația benzilor 23 și 41 kDa poate, totuși, reprezenta un rezultat fals pozitiv. Un test blot pentru IgG este considerat pozitiv dacă 5 din următoarele 10 benzi sunt prezente: 18, 23, 28, 30, 39, 41, 45, 58, 66 și 93 kDa.

Deoarece testele serologice nu disting infecția activă de cea inactivă, sunt cercetate teste care să pună în evidență direct spirochetele. *B. burgdorferi* poate fi cultivată din leziunile cutanate ale pacienților cu această boală, dar cultura sa din alte localizări a fost puțin efectuată. Detectarea ADN-ului spirochetei prin PCR poate servi ca înlocuitor pentru cultură în cazurile cu artrită Lyme. Într-un studiu recent, ADN-ul *B. burgdorferi* a fost detectat în probe de lichid sinovial de la 75 din 88 de pacienți (85%) și în nici una din cele 64 probe de control. Totuși, sensibilitatea determinărilor PCR în LCR de la pacienții cu neuroborelioză nu a fost mare. Rolul PCR în depistarea ADN-ului *B. burgdorferi* în probele de sânge și urină, nu este încă clar.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Cea mai frecventă problemă de diagnostic este distincția dintre boala Lyme și sindromul de astenie cronică sau fibromialgie. Dificultatea rezultă din faptul că un procent mic de pacienți dezvoltă această durere cronică sau sindroame de astenie în asociere sau curând după boala Lyme. Comparativ cu boala Lyme, sindromul de astenie cronică (vezi capitolul 384) sau fibromialgia tinde să producă simptome mai generalizate și mai mutilante, incluzând oboseală marcată, cefalee severă, durere musculoscheletică difuză, multiple puncte sensibile simetrice cu localizări caracteristice, durere și ankiloză la nivelul multor articulații, disestezii difuze, dificultăți în concentrare și perturbări ale somnului. Pacienții cu sindromul de oboseală cronică sau fibromialgie nu prezintă semne de inflamație articulară; ei prezintă rezultate normale la testele neurologice și un grad mai înalt de anxietate și depresie față de pacienții cu neuroborrelioză.

℞ TRATAMENT

Așa cum se sistematizează în algoritmul în figura 178-1 manifestările variate ale bolii Lyme pot fi de obicei tratate cu succes cu terapie antibiotică orală, cu excepția anomaliilor neurologice obiective, care par să necesite terapie intravenoasă. Pentru boala Lyme precoce, doxiciclina, 100 mg de 2 ori pe zi, este eficientă la bărbați și la femeile neînsărcinate. Avantajul acestui regim este acela că este eficient de asemenea și împotriva agentului ehrlichiozei granulocitare umane, care este transmis de aceeași căpușă care transmite și agentul bolii Lyme. Amoxicilina (500 mg de trei ori pe zi), axetil cefuroxima (500 mg de două ori pe zi) și eritromicina (250 mg de patru ori pe zi) sau congenerii săi reprezintă a doua, a treia și, respectiv, a patra alegere alternativă. La copii, este eficientă amoxicilina (50 mg/kg/zi, dar nu mai mult de 2 g/zi), în doze divizate; în cazul alergiei la penicilină pot fi utilizate axetil cefuroxima sau eritromicina. Pentru pacienții cu infecție localizată la piele, 10 zile de terapie sunt în general suficiente. La pacienții cu infecție diseminată, poate fi necesară în schimb o perioadă de 20-30 zile de tratament. Aproximativ 15% din pacienți prezintă o reacție tip Jarisch-Herxheimer în cursul primelor 24 de ore de terapie.

Aceste regimuri antibiotice orale, când sunt administrate pentru 30-60 de zile, pot fi de asemenea eficiente pentru tratarea artritei Lyme. Totuși, răspunsul la terapie poate fi lent. Un mic procent din pacienții cu artrită, în special cei cu alele HLA-DR4 și cu un răspuns imun la proteinele OspA sau OspB ale spirochetelor, nu răspund la terapia antimicrobiană. Sinovectomia sau terapia cu agenți antiinflamatori pot avea succes la acești pacienți.

Pentru modificările neurologice obiective, cu posibilă excepție numai a paraliziei faciale, terapia antibiotică parenterală pare să fie necesară. Ceftriaxona intravenos, 2g/zi timp de 2-4 săptămâni, este cel mai frecvent folosită pentru acest scop, dar penicilina G intravenos, 20 milioane de unități/zi în doze divizate sau cefotaxima intravenos, 2g de trei ori pe zi, pot fi de asemenea eficiente, pe aceeași perioadă de timp. La pacienții cu bloc atrioventricular de grad înalt

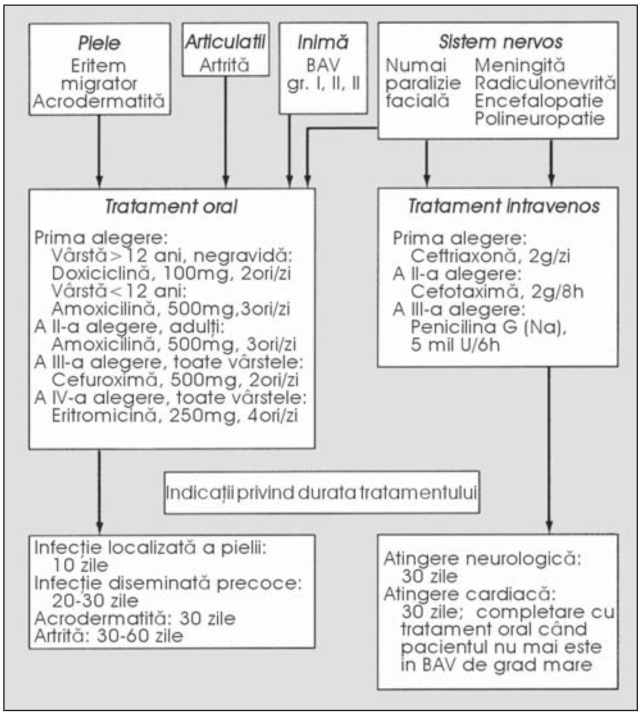


FIGURA 178-1 Algoritm pentru tratamentul variatelor manifestări acute sau cronice ale bolii Lyme. Recăderea poate să apară cu oricare din aceste regimuri, făcând necesar un al doilea curs terapeutic. AV, atrioventricular.

sau cu un interval PR mai mare de 0,3 s, se recomandă un timp terapie intravenoasă și monitorizare cardiacă. La pacienții cu bloc cardiac complet sau insuficiență cardiacă congestivă, glucocorticoizii pot fi benefici dacă starea pacientului nu se ameliorează în 24 de ore doar cu terapie antimicrobiană.

Este neclar cum și dacă infecția asimptomatică trebuie tratată, dar pacienții cu asemenea infecție primesc deseori antibiotice oral. Tratamentul adecvat al bolii Lyme în timpul sarcinii este, de asemenea, neclar. Datorită riscului mic de transmitere materno-fetală, terapia standard pentru stadiul documentat și manifestarea bolii la momentul respectiv, poate fi suficientă. Recăderile pot urma după oricare din regimurile terapeutice și un al doilea regim terapeutic poate fi necesar. Pe de altă parte, la pacienții care dezvoltă sindromul de oboseală cronică sau fibromialgia după boala Lyme, o nouă terapie antibiotică nu pare să prezinte vreun beneficiu.

Riscul infectării cu *B. burgdorferi* după o mușcătură de căpușă recunoscută este atât de scăzut, încât tratamentul antimicrobian profilactic nu este indicat de rutină. Dacă pacientul este foarte anxios, căpușa este înghițită sau supravegherea este dificilă, 10 zile de terapie cu amoxicilină sau doxiciclină este posibil să prevină apariția bolii Lyme. Un vaccin pentru boala Lyme este testat în prezent, dar nu este încă disponibil.

PROGNOSTIC Răspunsul la tratament este mai bun dacă este inițiat precoce în cursul bolii. Tratarea boreliozei Lyme tardiv în cursul bolii, deși încă eficace, duce adesea la luni de convalescență. În final, recuperarea totală apare la majoritatea pacienților.

BIBLIOGRAFIE

Barbour AG, Hayes SF: Biology of *Borrelia* species. Microbiol Rev 50:381, 1986
Dressler F et al: Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. J Infect Dis 167:392, 1993
Logigian EL et al: Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. N Engl J Med 323:1438, 1990
Luft BJ et al: Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. Ann Intern Med 124:785, 1996
McAlister HF et al: Lyme carditis: An important cause of reversible heart block. Ann Intern Med 110:339, 1989
Nocton JJ et al: Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid in Lyme arthritis. N Engl J Med 330:229, 1994
Pachner AR, Steere AC: The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: Meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis. Neurology 35:47, 1985
Rahn DW, Malawista SE: Lyme disease: Recommendations for diagnosis and treatment. Ann Intern Med 114:472, 1991
Saint Girons I et al: Molecular biology of *Borrelia*, bacteria with linear replicons. Microbiology 140:1803, 1994
Saint Girons I: Lyme disease. N Engl J Med 321:586, 1989
Saint Girons I et al: The early clinical manifestations of Lyme disease. Ann Intern Med 99:76, 1983
Saint Girons I et al: The clinical evolution of Lyme arthritis. Ann Intern Med 107:725, 1987
Saint Girons I et al: Treatment of Lyme arthritis. Arthritis Rheum 37:878, 1994

SECȚIUNEA 10

RICKETTSIA, *MYCOPLASMA* ȘI *CHLAMYDIA*

David Walker, Didier Raoult, Philippe Brouqui, Thomas Marrie

179 BOLI RICKETTSIALE

Rickettsiile formează o familie de cocobacili gram-negativi și de bacili scurți, care cresc strict în celulele eukariote. Caracteristicile acestor microorganisme includ localizarea lor intracelulară și persistența lor. Rickettsiile afectează direct mamiferele; ele sunt transmise prin insecte vectori. Cu excepția tifosului transmis de păduche, oamenii sunt gazde accidentale. Doar *Coxiella burnetti* (agentul febrei Q) are capacitatea de a supraviețui pentru perioade lungi de timp în afara rezervorului sau vectorului. Infecțiile clinice cu rickettsii pot fi clasificate în 5 grupe generale: (1) grupul febrei pătate (GFP) transmisă de căpușă și de căpușa de brânză; (2) grupul bolilor tifice rickettsiale transmise de purice și păduche; (3) tifosul transmis de puricele de copac; (4) ehrlichiozele și (5) febra Q.

FEBRELE PĂTATE TRANSMISE DE CĂPUȘE ȘI ALȚI ACARIENI

FEBRA PĂTATĂ A MUNȚILOR STÂNCOȘI Febra pătată a Munților Stâncoși (FPMS), o rickettsioză severă, este cauzată de *Rickettsia rickettsii*, prototipul microorganismelor GFP. *R. rickettsii* prezintă două proteine majore imunodominante expuse la exterior, OmpA și OmpB, care prezintă epitopi structurali specifici de specie. OmpA funcționează ca o adezină pentru celulele gazdei; OmpB, cea mai abundentă proteină a membranei externe, are secvențe genetice și antigenii la grupul rickettsiilor tifice. Acest bacil mic (0,3-1µm) are o structură tipică a peretelui celular gram-negativ (vezi capitolul 139); lipopolizaharidele sale acționează ca antigene, mai ales cele din GFP și, în cantitățile găsite în infecțiile umane, nu sunt endotoxine potente.

FPMS a fost documentată în 48 de state și în Canada, Mexic, Costa Rica, Panama, Columbia și Brazilia. Este transmisă

de *Dermacentor variabilis*, căpușa câinelui american, în două treimi din estul SUA și în California; de *Dermacentor andersoni*, căpușa pădurilor din Munții Stâncoși, în vestul SUA; de *Rhipicephalus sanguineus* în Mexic și de *Amblyomma cajennense* în Mexic și America Centrală și de Sud. Deși boala este menținută în special prin transmiterea transovariană de la o generație de căpușe la alta, *R. rickettsii* poate fi dobândită de căpușele neinfectate prin intermediul ingestiei unui prânz sangvin de la mici mamifere infectate cu rickettsii.

Oamenii se infectează în timpul sezoanelor active ale speciilor vector de căpușe. În zonele de nord, cazurile apar mai ales primăvara; în statele sudice cu climă caldă, cele mai multe cazuri apar între lunile mai-septembrie, deși au fost raportate unele cazuri pe timpul iernii. 4% din căpușele *D. variabilis* poartă rickettsiile, o mare parte din acestea fiind specii nepatogene, cum ar fi *Rickettsia montana* și *Rickettsia bellii*. Posibilitatea unei căpușe individuale de a conține *R. rickettsii* este mică. Din 1986 în 1992 au fost raportate 600 de cazuri de FPMS anual. Acest număr este probabil subestimat, de vreme ce diagnosticul este dificil și raportările sunt incomplete. Incidența cea mai mare a infecției este la copiii în vârstă de 5-9 ani. În era preantibiotică, rata mortalității era de 20-25%; în prezent este încă în jur de 5%, în special datorită amânării diagnosticului și tratamentului. Rata cazurilor fatale este mai mare la bărbați decât la femei și crește cu fiecare decadă de viață după vârsta de 20 de ani.

Patogeneză *R. rickettsii* este inoculată în derm împreună cu secrețiile glandelor salivare ale căpușelor după ≥6 ore de la alimentare. Rickettsiile se împrăștie în tot organismul prin vasele limfatice și curentul sanguin, se atașează, prin intermediul OmpA, de celulele membranei endoteliale și induc propria lor pătrundere. Odată ce sunt localizate intracelular, ele scapă rapid de fagozomi, se replică în citosol prin fisiune binară și difuzează de la celulă la celulă, fiind propulsate de polimerizarea actinei celulelor gazdă (figura 179-1). După o perioadă de incubație de aproximativ 1 săptămână (variație între 3-12 zile; depinde de mărimea inoculului rickettsian) se dezvoltă numeroase focare de celule endoteliale învecinate, abundent infectate care sunt destul de extensive pentru a se manifesta, pe măsură ce leziunea se extinde. *R. rickettsii* este mai invazivă decât alte rickettsii și diseminează de obicei pentru a infecta celulele musculare netede vasculare. Afectarea acestor celule determină creșterea permeabilității vasculare, edem, dezvoltarea, din partea gazdei, a unui răspuns tisular cu celule mononucleare și hemoragie.

Deși tromboza ocluzivă și necroza ischemică sunt deseori citate ca baze anatomopatologice ale injuriei tisulare și organice în FPMS, aceasta este de fapt rezultatul creșterii permeabilității

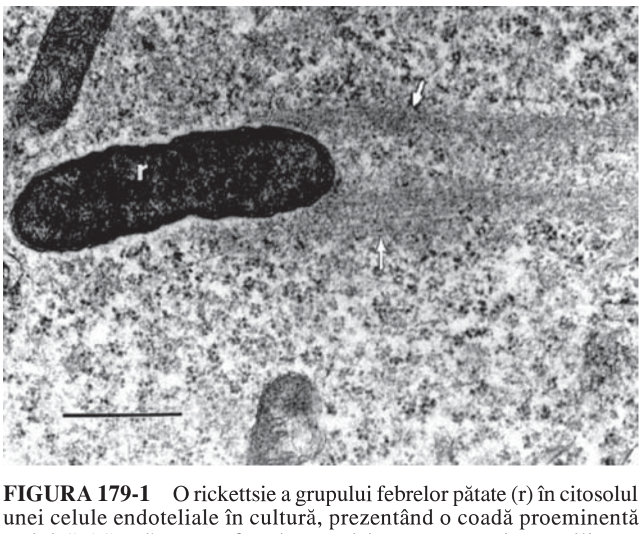


FIGURA 179-1 O rickettsie a grupului febrelor pătate (r) în citosolul unei celule endoteliale în cultură, prezentând o coadă proeminentă actinică (săgeți), sursa forței propulsive care permite motilitatea intracelulară și diseminarea intercelulară. Bară = 0,5μm *(Prin amabilitatea Dr. Vsevolod L. Popov)*

vasculare, având ca rezultat edemul, hipovolemia și ischemia. Într-adevăr, studiile imunohistologice la câteva persoane infectate și la animale au demonstrat existența a numeroase zone de endoteliu infectat, doar o mică proporție din acesta conținând trombi. Trombii sunt frecvent localizați de o anumită parte a lumenului, care nu este ocluzionat. Aceste plăci hemostatice par să fie mai degrabă un răspuns adecvat al gazdei decât un proces patogenic. Consumarea plachetor poate determina trombocitopenie la mai mult de jumătate din pacienți, dar coagularea intravasculară diseminată cu hipofibrinogenemie este rară în FPMS. Activarea plachetelor, generarea de trombină și activarea sistemului fibrinolitic par să reprezinte răspunsuri hemostatice fiziologice la injuria endotelială.

Manifestări clinice În stadiul precoce al bolii, când pacientul este examinat pentru prima dată, FPMS este dificil de distins de multe boli virale autolimitate. În primele 3 săptămâni febra, cefaleea, starea de rău general, mialgia, greața, vărsăturile și anorexia sunt cele mai frecvente simptome. Boala netratată evoluează insidios, pe măsură ce infecția și lezarea vasculară avansează. Într-o serie largă de prezentări, doar o treime din pacienți au fost diagnosticați cu FPMS precoce în evoluția clinică și au fost tratați adecvat în ambulator. Mult prea des, FPMS este recunoscută doar când apar manifestările severe tardive, care se dezvoltă la sfârșitul primei săptămâni sau în a doua săptămână de boală la pacienții fără un tratament adecvat, acești pacienți fiind spitalizați prompt în unități de terapie intensivă.

Natura progresivă a infecției este clar manifestă la nivelul pielii. Rash-ul este evident la 14% din pacienți, în prima zi de boală, și la 49% în timpul primelor 3 zile. În ciuda largii diseminări hematogene a rickettsiilor la nivelul pielii în timpul perioadei de incubație, afectarea vasculară își face apariția între zilele 3-5 de febră, sub forma unor macule cu diametrul mai mare de 5 mm la nivelul mâinilor sau gleznei. Ulterior, se dezvoltă leziuni similare pe restul extremităților și pe trunchi. Focarele roz de vasodilatație devin fisurate, cu edem local și conversia spre maculopapule care devin albe la compresie. Mai târziu, leziunile vasculare mai severe determină hemoragie francă în centrul maculopapulei, creând o peteșie care nu dispare la compresie. Tratamentul eficient poate întârzia sau poate evita această secvență de evenimente. De fapt, rash-ul nu apare până în ziua a 6-a sau după, în 20% din cazuri, și nu se dezvoltă deloc la aproximativ 10% din cazuri, incluzând câțiva pacienți cu leziuni severe viscerale care determină decesul. Per total, peteșiile apar în aproximativ jumătate din cazuri, dezvoltându-se în ziua a 6-a sau după. Afectarea palmelor și tălpilor, deseori considerată importantă pentru diagnostic, apare frecvent târziu în evoluție (după ziua a 5-a în 43% din cazuri) și în multe cazuri nu apare deloc.

Microcirculația sistemică și pulmonară este ținta modificărilor vasculare induse de infecția intracelulară rickettsială și manifestările clinice reflectă rezultatul leziunilor. Creșterea generalizată a permeabilității vasculare determină edem, scăderea volumului plasmatic, hipoalbuminemie, scăderea presiunii serice oncotice și azotemie prerenală. Hipotensiunea este raportată la 17% din cazuri. Infecția extinsă a microcirculației pulmonare este asociată cu edem pulmonar necardiogen în prezența unei funcții normale sau aproape normală a ventriculului stâng. Afectarea cardiacă adevărată se manifestă cel mai frecvent ca disritmii, care sunt evidențiate în peste 16% din cazuri. Afectarea pulmonară cu detresă respiratorie severă, uneori necesitând ventilație mecanică, reprezintă frecvent un factor important în cazurile fatale. Într-o serie, 9 din 10 pacienți cu FPMS care au necesitat ventilație mecanică au decedat.

Afectarea SNC este o altă caracteristică importantă a FPMS. Encefalita, datorată lezării vasculare, se prezintă cu confuzie sau letargie și apare în 25% din cazuri. Encefalita progresivă

mai severă se manifestă cu stupoare sau delir, ataxie, comă şi convulsii. Alte numeroase anomalii neurologice au fost observate, incluzând paralizii de nervi cranieni, pierderea auzului, vertij sever, nistagmus, dizartrie, afazie, semne corticospinale unilaterale, clonus al gleznei, semne la nivelul extensorilor degetelor de la picioare, hiperreflexie, spasticitate, fasciculaţii, atetoză, vezică neurogenă, hemiplegie, paraplegie şi paralizie completă. Meningoencefalita determină pleiocitoză în LCR la aproximativ o treime din cazuri; frecvent sunt 10-100 celule/mm^3, cu predominanţa mononuclearelor, dar ocazional sunt peste 100 celule/mm^3, cu predominanţa polimorfonuclearelor. Concentraţia de proteine în LCR poate fi crescută, dar concentraţia de glucoză este obişnuit normală.

Insuficienţa renală, rezultat al hipoperfuziei renale, apare la pacienţii cu boală foarte severă. Hipovolemia şi hipotensiunea determină reducerea ratei de filtrare glomerulară şi azotemie prerenală; aceste anomalii sunt frecvent reversibile după rehidratare. În cazuri foarte severe, şocul determină necroză tubulară acută cu insuficienţă renală, care poate necesita hemodializă.

Lezarea hepatică se manifestă în 38% din cazuri, ca o creştere uşoară sau moderată a concentraţiilor serice ale transaminazelor ca urmarea a necrozei focale a hepatocitelor, dar insuficienţa hepatică nu apare. Creşterea concentraţiei serice de bilirubină şi icterul franc sunt uneori pregnante şi reprezintă, probabil, consecinţa atât a hemolizei cât şi a lezării hepatice. Mulţi pacienţi prezintă simptome gastrointestinale incluzând durere abdominală, greaţă, vărsături şi diaree.

Hemoragia este o consecinţă potenţial ameninţătoare pentru viaţă, datorată afectării vasculare severe. Anemia apare la 30% din cazuri şi poate fi suficient de severă pentru a necesita transfuzii de hematii. Sângele este detectat în materiile fecale şi lichidul de vărsătură la 10% din pacienţi şi, după hemoragia digestivă superioară masivă a fost urmată de exitus.

Alte semne caracteristice includ: număr de leucocite normal cu creşterea numărului de celule mieloide imature şi creşterea concentraţiilor plasmatice ale proteinelor de fază acută (proteina C reactivă, feritina, fibrinogenul şi altele). Hiponatriemia este raportată la 56% din cazuri şi se datorează secreţiei inadecvate de hormon antidiuretic, ca răspuns la starea de hipovolemie. Afectarea musculaturii scheletice, manifestată clinic ca miozită, a fost demonstrată la câteva cazuri individuale prin depistarea unor creşteri marcate a nivelului seric a creatin kinazei sau prin evidenţierea histopatologică a unei injurii vasculare la nivelul musculaturii scheletice şi rabdomionecroză multifocală. Afectarea oculară include conjunctivită în 30% din cazuri şi angorjarea venei retiniene, hemoragii în flacără, ocluzie arterială şi edem papilar cu presiune normală a LCR în unele cazuri.

În cazurile netratate, moartea apare frecvent în 2 săptămâni de la debutul bolii. O prezentare rară, FPMS fulminantă, este fatală în 5 zile de la debut. Această formă fulminantă a fost asociată cu FPMS la bărbaţii negrii cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază şi se crede că se află în relaţie cu un efect nedefinit de hemoliză în infecţia rickettsiană. Deşi supravieţuitorii cu FPMS par frecvent că se reîntorc la stadiul de sănătate anterior, pacienţii cu boală severă pot prezenta sechele permanente, incluzând deficite neurologice şi pot necesita amputarea extremităţilor gangrenate.

Diagnostic Diagnosticul de FPMS în timpul stadiului acut este mai dificil decât se apreciază în general. Consideraţiile clinice şi epidemiologice sunt mai importante decât diagnosticul precoce de laborator al bolii. Cel mai important factor epidemiologic este istoricul expunerii cu 12 zile înainte de debut, la un potenţial mediu infestat cu căpuşe, într-un sezon cu posibilă activitate a căpuşei. Totuşi, doar 60% din pacienţi recunosc în antecedente o muşcătură de căpuşe în timpul perioadei de incubaţie.

Diagnosticul diferenţial pentru manifestările clinice precoce ale FPMS (febră, cefalee şi mialgie, fără rash) include gripa, infecţia cu enterovirus, mononucleoza infecţioasă, hepatita virală, leptospiroza, febra tifoidă, sepsisul cu bacili gram-pozitivi sau gram-negativi, sau alte boli rickettsiale. Enterocolita poate fi sugerată de greaţă, vărsături şi durere abdominală; sensibilitatea abdominală accentuată a determinat efectuarea laparotomiei exploratorii. Infecţia SNC, incluzând meningoencefalita bacteriană şi virală, trebuie considerată în prezenţa convulsiilor, comei, semnelor neurologice şi anomaliilor LCR. Tusea, semnele pulmonare şi opacităţile radiologice toracice pot conduce la diagnosticul de bronşită sau pneumonie.

În primele 3 zile de boală, doar 3% din pacienţi prezintă triada clasică de febră, rash şi un istoric de expunere la căpuşe. Când apare rash-ul, diagnosticul de FPMS trebuie luat sigur în considerare. Totuşi, multe alte boli care intră în diagnosticul diferenţial pot fi asociate cu rash, incluzând rubeola, rujeola, meningococcemia, infecţia gonococică diseminată, sifilisul secundar, sindromul de şoc toxic, hipersensibilitatea medicamentoasă, purpura trombocitopenică idiopatică, sindromul Kawasaki şi vasculita cu complexe imune. Şi situaţia inversă este, de asemenea, adevărată: orice persoană dintr-o zonă endemică cu un diagnostic anterior pentru una din bolile de mai sus poate avea FPMS.

Testele serologice pentru FPMS sunt, în general, negative în momentul prezentării pentru îngrijiri medicale şi tratamentul nu trebuie întârziat în timp ce se aşteaptă rezultatele serologice pozitive. Cel mai comun test de confirmare a diagnosticului de laborator este testul de imunofluorescenţă indirectă. Între zilele 7-10 după debutul bolii, un titru diagnostic de ≥ 64 este în general detectabil. Testul de aglutinare cu latex şi testul imunoenzimatic pe substrat solid sunt de asemenea disponibile în comerţ. Aglutinarea latex atinge de obicei un titru diagnostic de ≥ 128 în prima săptămână după debutul bolii.

Sensibilitatea şi specificitatea testului de imunofluorescenţă indirectă este de 94-100% şi, respectiv, de 100%; aglutinarea latex are o sensibilitate de 71-94% şi o specificitate de 96-99%. Performanţa testului imunoenzimatic pe substrat solid nu a fost raportată. Istoric semnificativ, dar insensibil şi nespecific, testul de aglutinare Weil-Felix cu *Proteus vulgaris* OX-19 şi OX-2 nu este sigur şi nu trebuie folosit. Weil şi Felix au evidenţiat că serul unui pacient în convalescenţă după tifos aglutinează izolatul de *Proteus* (pe care l-au numit X-2) din urina pacienţilor. Aceste cercetări au găsit, de asemenea, şi o altă specie de *Proteus*, X-19, care a aglutinat similar, dar la titruri mult mai mari. Deoarece antigenele X-2 şi X-19 au fost determinate a fi o parte a antigenului termostabil sau antigenul O, aceste specii au fost denumite comun OX. În 1934, Castaneda a evidenţiat că *Proteus vulgaris* OX-19 şi *Rickettsia prowazekii* au antigene comune. Prin studii cu tulpini de *Proteus* OX-19 şi OX-2, ca şi cu o a treia tulpină de *Proteus* (OX-k, care a fost aglutinat de serul pacienţilor cu febră tsutsugamushi sau tifos tropical), a fost posibilă diagnosticarea febrei pătate, situaţie în care toate cele trei specii au fost aglutinate, a tifosului tropical, în care doar tulpina OX-K a fost aglutinată şi a tifosului epidemic (murin) în care doar tulpina OX-19 a fost aglutinată. Odată cu dezvoltarea testelor mult mai specifice, testul Weil-Felix a fost abandonat. Rata de falsă pozitivitate a testului este de aproximativ 20%; este, de asemenea, insensibil.

Singurul test diagnostic care este util pe parcursul bolii acute este examenul imunohistologic (cu coloraţie imunofluorescentă sau imunoenzimatică) a unei biopsii cutanate din leziunea de rash pentru evidenţierea *R. rickettsii*. Examinarea unei porţiuni de 3 mm din puncţia biopsie a unei astfel de leziuni are o sensibilitate de 70% şi o specificitate de 100%. Cu excepţia stadiului preterminal, amplificarea prin reacţia de polimerizare în lanţ (PCR) amplificată şi detecţia ADN-ului *R. rickettsii* în sângele periferic sunt metode insensibile, de vreme ce rickettsiile sunt prezente în cantităţi mari mai ales în focarele de celule endoteliale infectate şi în cantităţi relativ mici în circulaţie. Cultivarea de rickettsii în culturi

de celule este tehnic posibilă, dar este rar practicată datorită riscului biologic și dificultăților tehnologice.

TRATAMENT

Medicamentul de elecție pentru tratamentul adulților cu FPMS este doxiciclina, cu excepția gravidelor sau a pacienților care sunt alergici la medicament. Deoarece tetraciclinele colorează dinții copiilor mici (< 9 ani), utilizarea acesteia la acești copii și la femeile gravide poate crește riscul acestei complicații. Deși probabil nu la fel de eficient, cloramfenicolul a fost folosit cu succes pentru tratamentul FPMS și este recomandat la femeile gravide și probabil la copiii mici. Doxiciclina se administrează oral (sau intravenos, în prezența comei și vărsăturilor) în doză de 200 mg/zi, în două prize. Alte regimuri includ tetraciclina oral (25-50 mg/kg/zi) în patru prize sau cloramfenicolul (50-75 mg/kgc/zi) în patru doze divizate. Pacienții cu boală severă sunt îngrijiți în unități de terapie intensivă, cu administrarea cu precauție a fluidelor pentru a obține o perfuzie tisulară optimă fără a precipita edemul pulmonar necardiogen. La unii pacienți cu boală severă, hipoxemia necesită intubație și ventilație mecanică, insuficiența renală oligurică sau anurică necesită hemodializă, convulsiile necesită medicație anticonvulsivantă, anemia sau hemoragia severă necesită transfuzii de masă eritrocitară iar sângerarea severă cu trombocitopenie necesită transfuzii de plachete. Heparina nu este un component util al tratamentului și nu există nici o dovadă că glucocorticoizii, deși frecvent administrați, afectează evoluția FPMS.

PROFILAXIE Evitarea mușcăturilor de căpușe este singura modalitate de prevenție disponibilă. Hainele de protecție și antiparazitarele care pot reduce riscul, sunt rareori folosite în prezent. După o posibilă expunere la căpușe, este înțelept să se inspecteze corpul o dată sau de două ori pe zi și să se îndepărteze căpușele înainte ca ele să inoculeze rickettsiile.

FEBRA PĂTATĂ MEDITERANEANĂ (FEBRĂ BUTONOASĂ) ȘI ALTE FEBRE PĂTATE Agentul etiologic al *febrei pătate mediteraneene*, *Rickettsia conorii*, este prevalentă în sudul Europei (sub paralela 45), în toată Africa și în Asia de sud-vest și sudică centrală. *Rhipicephalus sanguineus*, căpușa câinelui maro, este și vector și rezervor. Numele bolii variază cu regiunea în care apare; exemplele includ *febra pătată mediteraniană* (cunoscută și ca *febra butonoasă*), *tifosul transmis prin căpușă keniană*, *tifosul transmis prin căpușă indiană*, *febra pătată israeliană* și *febra pătată astrahan*. Oricare ar fi denumirea, manifestările clinice sunt similare și includ în mod caracteristic: febra înaltă, rash și – în multe locuri geografice – o escară de inoculare (tâche noire) la locul mușcăturii de căpușe. O formă clinică severă de boală, asociată cu o rată de mortalitate de 50%, a fost observată la pacienții cu diabet, alcoolism sau insuficiență cardiacă.

O tulpină numită *Rickettsia africae* este prevalentă printre căpușele *Amblyomma* în Africa centrală, estică și de sud. *R. africae* determină *febra africană transmisă prin căpușe*, care pare a fi o formă mai ușoară față de febra pătată mediteraneană clasică, evoluând cu 2-5 zile de febră și cu tâche noire. *Rickettsia japonica* determină *febra pătată japoneză* și *orientală*. Pacienții se prezintă cu febră, erupție cutanată și escară de inoculare.

În Australia au fost descrise două tipuri de febră pătată. *Tifosul Queensland transmis de căpușă* se datorează *Rickettsiei australis* și este transmisă de *Ixodes holocyclus*. Rash-ul cutanat din această boală este, de obicei, maculopapular dar uneori este vezicular și există escară de inoculare. Febra pătată observată în *Insula Flinders* (lângă Tasmania) se datorează *Rickettsiei honei*.

Diagnosticul acestor alte febre pătate transmise de căpușe se bazează pe semne clinice și epidemiologice și este confirmat prin izolarea rickettsiei (prin tehnici care nu sunt disponibile în majoritatea laboratoarelor) sau prin serologie (tabelul 179-1). În zone endemice, pacienții care se prezintă cu febră, rash și/sau leziuni cutanate constând dintr-o zonă sau crustă necrotică neagră înconjurată de eritem, trebuie să fie considerați ca

Tabelul 179-1

Diagnosticul de laborator și tratamentul diferitelor boli rickettsiale

Boala	Diagnostic de laborator	Tratament
Febra pătată mediteraneană Febra pătată japoneză sau orientală Tifosul Queensland transmis de căpușă Febra pătată a Insulei Flinders	Izolarea rickettsiei; cultură de embrion de ou; serologie, IFI*, (IgM ≥ 1:64 sau IgG ≥ 1:128); PCR amplificată a ADN-ului din probe tisulare (în special pentru *R. japonica*)	Doxiciclină (100 mgx2/zi, p.o. pentru 1-5 zile) *sau* Ciprofloxacină (750 mgx2/zi, p.o. pentru 5 zile) *sau* Cloramfenicol (500 mgx4/zi, p.o. pentru 7-10 zile) *sau* (în sarcină) Josamycin† (3 g/zi, p.o. pentru 5 zile)
Rickettsioza variceliformă	IFI: seroconversie la un titru de ≥ 1:64 sau un singur titru de ≥ 1:128; absorbția încrucișată pentru a elimina antigenii comuni necesară pentru un diagnostic specific al speciilor febrelor pătate rickettsiale	Doxiciclină (100 mgx2/zi, p.o. pentru 1-5 zile) *sau* Ciprofloxacină (750 mgx2/zi, p.o. pentru 5 zile) *sau* Cloramfenicol (500 mgx4/zi, p.o. pentru 7-10 zile) *sau* (în sarcină) Josamycin (3 g/zi, p.o. pentru 5 zile)
Tifosul endemic (murin)	IFI: o creștere de 4 ori la un titru de ≥ 1:64 sau un singur titru de ≥ 1:128; imunohistologie: biopsie cutanată; PCR amplificată a ADN-ului *R. typhi* sau *R. felis* din sânge; ELISA* în picătură și metodele imunoperoxidazei sunt, de asemenea, disponibile	Doxiciclină (100 mgx2/zi, p.o. timp de 7-15 zile) *sau* Cloramfenicol (500 mgx4/zi, p.o. pentru 7-15 zile)
Tifosul epidemic	IFI: titru de ≥ 1:128; este necesar să se folosească date clinice și epidemiologice pentru a distinge tifosul epidemic transmis de păduchi, tifosul transmis de veverița zburătoare și boala Brill-Zinsser	Doxiciclină (200 mg p.o. doză unică sau până când pacientul este afebril timp de 24 ore)
Tifosul tropical	IFI: titru de ≥ 1:200; PCR amplificată pentru ADN-ul *Orientia tsutsugamushi* din sângele pacienților febrili	Doxiciclină (100 mgx2/zi, p.o. 7-15 zile) sau cloramfenicol (500 mgx4/zi p.o., 7-15 zile; la copii 150 mg/kg/zi, 5 zile); azithromicina este mai activă in vitro decât doxiciclina, împotriva atât a tulpinilor de *O. tsutsugamushi* sensibile la doxiciclină, cât și a celor rezistente)

* IFI, imunofluorescență indirectă; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay
† Nu este acceptată de Administrația Alimentelor și a Medicamentelor

prezentând una din febrele pătate rickettsiale. Tratamentul este descris în tabelul 179-1.

RICKETTSIOZA VARICELIFORMĂ Afecțiunea a fost prima oară descrisă în 1946 de un medic generalist din New York și la scurt timp după aceea s-a arătat că este cauzată de o specie distinctă de rickettsii, *Rickettsia akari*. Această specie este izolată de la șoareci și căpușele lor *(Liponyssoides sanguineus)*, care întrețin microorganismele prin transmiterea lor transovariană. *R. akari* prezintă antigene lipopolizaharidice comune cu a altor membri ai GFP.

Au fost diagnosticate anual peste 100 de cazuri de rickettsioză variceliformă în nord-estul SUA în decada 1940-1950, iar epidemii au apărut în Ucraina în 1950. Totuși, puține cazuri sunt diagnosticate curent. Recent a fost documentat un caz de rickettsioză variceliformă, confirmat prin cultură, în sudul Europei. Acest caz a fost inițial diagnosticat eronat ca febră pătată mediteraneană pe baza dezvoltării de anticorpi serici cu reactivitate încrucișată cu *R. conorii*. Recent au fost, de asemenea, raportate cazuri de rickettsioză variceliformă în Arizona, Utah și Ohio.

În rickettsioza variceliformă se formează o papulă la locul inoculării rickettsiei de către căpușă. Leziunea dezvoltă o veziculă centrală, care devine o escară cu crustă neagră de 1-2,5 cm, nedureroasă, înconjurată de un halou eritematos. Adenopatia ganglionilor limfatici care drenează regiunea escarei este tipică. După o perioadă de incubație de 10 zile, în timpul căreia escara și limfadenopatia regională trec frecvent neobservate, debutul bolii este marcat de stare de rău general, frisoane, febră, cefalee și mialgie. Rash-ul macular apare 2-6 zile mai târziu și evoluează progresiv în papule, vezicule și cruste, care se vindecă fără cicatrice. În unele cazuri rash-ul rămâne macular sau maculopapular. Unii pacienți acuză greață, vărsături, dureri abdominale, tuse, conjunctivită sau fotofobie.

Diagnosticul și tratamentul rickettsiozei variceliforme sunt schematizate în tabelul 179-1. Rickettsioza variceliformă netratată nu este fatală, febra durând 6-10 zile.

BOLILE RICKETTSIALE TRANSMISE DE PURICI ȘI PĂDUCHI

TIFOSUL ENDEMIC (MURIN) (TRANSMIS DE PURICI) S-a postulat că tifosul murin ar fi o boală distinctă, având ca rezervor șobolanul și ca vector puricele, aspect presupus de Maxcy în 1926. Dyer a izolat *Riskettsia typhi* de la șobolani și purici în 1931. La sfârșitul celui de-al Doilea Război Mondial, tifosul murin era cunoscut ca o boală universală. Recent, Azad și colaboratorii au evidențiat un nou grup de *Rickettsia* care se menține prin transmiterea transovariană la puricii de pisică și care determină infecție umană. Acest grup de specii tifice transmise de purici prezintă epitopi comuni ai proteinelor de suprafață omoloage cu OmpB al rickettsiilor GFP și al lipopolizaharidelor, dar sunt total lipsite de OmpA. Diferențele clare între genele pentru lipoprotein citrat sintaza de 17-kDa și ARNr 16S indică faptul că *R. typhi* și noua rickettsie transmisă de puricele de pisică sunt specii separate. Acest nou microorganism, denumit *Rickettsia felis* (anterior numită agentul ELB), a fost găsit la 4% din puricii de pisică și la 33% din oposumii racolați din apropierea cazurilor de tifos murin în sudul Texasului.

Epidemiologie *R. typhi* este menținut în ciclul mamifer gazdă/purice de către șobolani *(Rattus ratus* și *Rattus norvegicus)* și de puricele șobolanului oriental (*Xenopsylla cheopis*), ca sursă zoonotică clasică. Puricele dobândește *R. typhi* de la șobolanii rickettsiemici și poartă acest microorganism pe tot parcursul vieții. Șobolanii și oamenii neimunizați sunt infectați când fecalele puricelui încărcate cu rickettsii sunt inoculate prin „scărpinare" într-o leziune pruriginoasă dată de înțepătură; mult mai rar, puricele transmite el însuși microorganismul prin înțepătură. O altă cale posibilă de transmitere este inhalarea aerosolilor de fecale de purice. Șobolanii infectați par sănătoși, deși sunt rickettsiemici pentru aproximativ 2 săptămâni.

De obicei, mai puțin de 100 de cazuri de tifos endemic sunt raportate anual în SUA. Aceste cazuri apar mai ales în sudul Texasului și sudul Californiei – localizări unde ciclul clasic șobolan/purice este absent și este predominant ciclul implicând oposumul și puricele de pisică *(Ctenocephalides felis)*. Deși puricele *X. cheopis* este ineficient în transmiterea transovariană a *R. felis*, puricele de pisică este foarte eficient în transmiterea transovariană a acestui microorganism, a cărui apariție naturală a fost depistată la puricii din California, Texas și Oklahoma. Oposumii și puricii de pisică infectați cu *R. felis*, precum și un caz de infecție umană, au fost raportate în Corpus Christi, Texas în același mediu unde oamenii, oposumii și puricii de pisică erau infectați cu *R. typhi*. Cazuri de tifos endemic apar în tot cursul anului, în special în zone calde (frecvent litorale). Vârful de incidență în sudul Texasului este din aprilie până în iunie, iar în alte zone, în timpul lunilor calde de vară și toamnă timpurie. Deși pacienții rareori își amintesc o înțepătură de purice sau o expunere la purici, expunerea la animale cum ar fi pisica, oposumul, ratonul, dihorul și șobolanul a fost raportată la aproximativ 40% din pacienții chestionați.

Manifestări clinice Perioada de incubație a tifosului murin experimental la voluntari este în medie de 11 zile, cu o variație de 8-16 zile. Supravegherea atentă în timpul acestei perioade relevă simptome prodromale, ca cefaleea, mialgia, artralgia, greața și starea de rău general, care apar cu 1-3 zile înainte de debutul brutal al febrei și frisoanelor. Aproape toți pacienții prezintă greață și vărsături în faza precoce a bolii.

Durata bolii netratate este în medie de 12 zile (variație, 9-18 zile). Rash-ul este prezent la doar 13% din pacienți în momentul prezentării la medic (în jur de 4 zile după debutul simptomelor), apărând în medie cu 2 zile întârziere la jumătate din restul pacienților și neapărând niciodată la cealaltă jumătate. Rash-ul inițial macular este deseori depistat prin inspecția atentă a axilei sau a suprafeței interne a brațului. Ulterior, rash-ul devine maculopapular, afectând mai ales trunchiul decât extremitățile; este în rare cazuri peteșial și implică rar fața, palmele sau plantele. Rash-ul este detectat la doar 20% din pacienții mulatri și negri.

Afectarea pulmonară este importantă de obicei în tifosul murin. 35% din pacienți prezintă o tuse chintoasă neproductivă și 23% din aceștia prezintă la radiografia toracică opacități pulmonare datorate pneumoniei interstițiale, edemului pulmonar și efuziunilor pleurale. Ralurile bazale bilaterale sunt cele mai frecvente semne pulmonare. Simptome și semne mai puțin observate includ durere abdominală, confuzie, stupoare, convulsii, ataxie, comă și icter. Examenele de laborator relevă frecvent anemie și leucopenie precoce în evoluție și leucocitoză tardivă, trombocitopenie, hiponatremie, hipoalbuminemie, creșterea ușoară a nivelului seric al transaminazelor hepatice și azotemie prerenală. Complicațiile pot fi reprezentate de insuficiență respiratorie care necesită intubație și ventilație mecanică, hematemeză, hemoragie cerebrală și hemoliză (la pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază și la cei cu anumite hemoglobinopatii). Boala este destul de severă pentru a necesita îngrijirea a 10% din pacienții spitalizați într-o unitate de terapie intensivă. Un grad mai înalt de severitate este, în general, asociat cu vârsta înaintată, boli subiacente și tratamentul cu medicamente cu sulf; rata de fatalitate în aceste situații este de 1%. Într-un studiu al copiilor cu tifos murin, 50% au suferit doar de febră nocturnă, prezentând o stare generală destul de bună pentru joaca activă din timpul zilei.

Diagnostic și tratament Vezi tabelul 179-1.

TIFOSUL EPIDEMIC (TRANSMIS DE PĂDUCHI) Tifosul epidemic se datorează infecției cu *R. prowazekii*

transmisă de păduchele uman de corp *(Pediculus humanus corporis)*, care trăiește în haine și se găsește în condiții precare de igienă. Păduchele infectat își elimină fecalele în cursul prânzului cu sânge, iar pacientul își autoinoculează microorganismul prin scărpinare. Deoarece păduchele nu transmite microorganismul moștenitorilor săi, boala este transmisă de obicei de la persoană la persoană prin intermediul păduchelui. Această formă epidemică de tifos este asociată cu pauperitatea, vremea rece, război și dezastre și este curent prevalentă în zonele muntoase ale Africii, Americii de Sud și Asiei. În SUA, cazurile sporadice se transmit prin veverița zburătoare.

Boala Brill-Zinsser este o formă ușoară, recidivantă de tifos epidemic, care apare la ani de zile după boala acută, probabil ca rezultat al imunosupresiei sau vârstei avansate. Nathan Brill a fost primul care a identificat tifosul recidivant în New York în 1898. În 1923, Hans Zinsser a evidențiat că mai mult de 90% din pacienții cu tifos recidivant au emigrat din zone endemice pentru tifos ale Europei. Tulpinile de *R. prowazekii* nu sunt diferențiabile de tulpinile clasice și au fost izolate de la pacienții cu tifos recidivant. Mai mult, *R. prowazekii* a fost izolată din ganglionii pacienților ce au suferit intervenții chirurgicale elective și care au avut tifos cu câțiva ani înainte. De aceea, rickettsiile tifice pot rămâne dormante timp de ani și se pot reactiva în momentul scăderii imunității.

Manifestări clinice După o perioadă de incubație de 1 săptămână, debutul bolii este brutal, cu prostrație, cefalee severă și creșterea rapidă a temperaturii (38,8-40°C sau 102-104°F). Rash-ul debutează la nivelul porțiunii superioare a trunchiului în ziua a 5-a de febră și mai târziu devine generalizat, afectând întreaga suprafață corporală, cu excepția feței, palmelor și plantelor. Inițial, rash-ul este macular; fără tratament devine maculopapular, peteșial și confluent. Fotofobia, cu injectarea marcată a conjunctivelor și dureri oculare, este frecventă. Limba poate fi uscată, maronie și saburală. Necroza cutanată și gangrena degetelor a fost notată în cazuri severe. Boala netratată este fatală în peste 40% din cazuri, cu prognostic ce depinde în special de starea gazdei. Pacienții cu infecție netratată dezvoltă insuficiență renală și afectare pluriorganică, cu manifestări predominant neurologice în 12% din cazuri. Infecția nord-americană cu *R. prowazekii* este transmisă prin ectoparaziții veveriței zburătoare și este o afecțiune mult mai ușoară decât tifosul transmis prin purice – fie datorită unor factori ce țin de gazdă (de ex., statusul de sănătate) fie datorită unor factori ce țin de microorganism (de ex., virulența). Boala Brill-Zinsser este similară tifosului epidemic din punct de vedere al simptomatologiei dar este, de obicei, o boală mai ușoară.

Diagnostic și tratament Vezi tabelul 179-1.

TIFOSUL TRANSMIS DE PURICELE DE COPAC

Agentul etiologic al tifosului de arbuști mici (tropical) este o bacterie mică, obligatoriu intracelulară, a familiei Rickettsiaceae care diferă substanțial de alți membri ai familiei, ca genetică și compoziție a peretelui celular; de exemplu, acest microorganism nu prezintă lipopolizaharide și peptidoglicani. În consecință, a fost clasificat ca specie într-un gen separat, *Orientia tsutsugamushi*.

O. tsutsugamushi este menținut în natură prin transmiterea transovariană în căpușa trombiculidă, în special genul *Leptotrombidium*. După ce iese din ou, larva de căpușă infectată (singurul stadiu care se hrănește pe o gazdă animală) inoculează microorganismul în piele în timp ce se hrănește. Tifosul de arbuști mici se găsește în zone în care se găsesc căpușe infectate, în special în zone cu vegetație cu arbuști mici – de exemplu în zonele unde pădurea se regenerează după defrișare și de-a lungul malurilor râurilor. Infecția umană apare în timpul sezoanelor umede, când căpușa își depune ouăle. Boala este endemică în estul și sudul Asiei, Australia de nord și insulele

Oceanului Pacific. Tifosul de arbust se găsește, de asemenea, în zonele tropicale ale Indiei, Sri Lanka și Bangladesh, în zonele temperate ale Japoniei, Coreei, estul îndepărtat al Rusiei, Tadjikistan, Munții Himalaya și zone netropicale, cum ar fi China. Persoanele infectate includ muncitorii indigeni din mediul rural, rezidenții zonelor suburbane și vizitatorii vestici ai zonelor endemice, în scop militar, de afaceri sau recreativ. Infecția este mai frecventă decât numărul diagnosticelor clinice, iar în unele zone mai mult de 3% din populație este infectată sau reinfectată în fiecare lună (imunitatea scade după 1-3 ani).

Manifestări clinice Boala care apare determină o varietate de forme, mergând de la cazuri ușoare și autolimitate până la situații fatale. După o perioadă de incubație de 6-21 de zile (de obicei 8-10 zile), debutul bolii se caracterizează prin febră, cefalee, mialgie, tuse și simptome gastrointestinale. Unii pacienți nu prezintă, în continuare, alte simptome și semne și se vindecă spontan după câteva zile. Descrierea clasică a unui caz include: escară la locul de fixare și alimentație al căpușei, limfadenopatie regională și rash maculopapular – semne care sunt rar evidențiate la pacienții indigeni. Mai puțin de 50% din pacienții vestici dezvoltă escare; mai puțin de 40% prezintă rash în zilele 4-6 de boală. Cazurile severe includ în mod tipic, encefalită severă și pneumonie interstițială, ca și caracteristici cheie ale injuriei vasculare. Boala severă la persoanele cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, a fost însoțită de hemoliză. Rata cazurilor fatale pentru cazurile clasice netratate este de 7%; totuși, cifra va fi probabil mai mică dacă toate cazurile relativ ușoare (care sunt subdiagnosticate) sunt incluse.

Diagnostic și tratament Vezi tabelul 179-1.

EHRLICHIOZA

Doi membri ai genului *Ehrlichia* s-au dovedit a fi agenții etiologici ai bolii amenințătoare pentru viață, în SUA. *Ehrlichia chaffeensis,* care atacă în special macrofagele și monocitele, determină ehrlichioza monocitară umană; un microorganism asemănător cu *Ehrlichia equi* determină ehrlichioza granulocitară umană (tabelul 179-2). Ehrlichiile sunt bacterii mici, gram-negative, obligatoriu intracelulare, care cresc sub formă de

Tabelul 179-2

Comparație între cele două ehrlichioze umane: ehrlichioza monocitară umană (EMU) și ehrlichioza granulocitară umană (EGU)

Caracteristică	EMU	EGU
Agent etiologic	*E. chaffeensis*	Microorganism asemănător *E. equi*
Căpușele vector	*Amblyomma americanum*, *Dermacentor variabilis* (căpușa de câine)	*Ixodes scapularis* (căpușa de căprioară), *I. ricinus*
Sezon	Aprilie-septembrie	În tot timpul anului; vârf din mai până în iulie
Celula majoră țintă	Monocit	Granulocit
Aspectul morulic	Rar	Frecvent
Antigenul folosit la IFI*	*E. chaffeensis*	*E. equi*
Titru diagnostic	Creșterea de patru ori sau un singur titru ≥ 1:128; limita pentru titrul negativ, 1:64	Creșterea de patru ori; limita pentru titrul negativ, 1:80
Tratament de elecție	Doxiciclină	Doxiciclină
Mortalitate	2-3 %	5 %

* IFI: imunofluorescență indirectă

microcolonii în fagozomi (figura 179-2). Apariția incluziilor citoplasmatice, o aglomerare vacuolară de ehrlichii care se colorează Giemsa în fagocite, determină numele său, *morula*, cuvântul latin pentru dudă.

Ehrlichiile au fost descoperite de cercetătorii veterinari: *Anaplasma marginale* în 1910, *Cowdria ruminantium* în 1925, *Ehrlichia canis* în 1935 și *Ehrlichia phagocytophila* în 1940. În continuare investigarea ehrlichiilor a fost stimulată de o epidemie de ehrlichioză fatală canină printre câinii militari, în timpul războiului din Vietnam, și prin recunoașterea ehrlichiozei monocitare ecvine de-a lungul râului Potomac în 1979. Agentul unei afecțiuni umane asemănătoare mononucleozei infecțioase a fost izolat în 1953 și a fost desemnat ulterior ca *Ehrlichia sennetsu*.

Taxonomia *Ehrlichiei* a fost soluționată pe baza filogeniei moleculare. Cunoștințele actuale sugerează că trei grupuri genetice diferite pot reprezenta trei genuri diferite. *E. chaffeensis* aparține altor microorganisme transmise de căpușe, cum ar fi *E. canis* și *C. ruminantium*. Ehrlichiile granulocitare umane aparțin unui alt genogrup de bacterii transmise prin căpușe care includ *E. equi*, *E. phagocytophila* și *A. marginale*. *E. sennetsu* aparține grupului de microorganisme care parazitează trematodele peștilor. Acești helminți ai peștilor se află pe o treaptă evolutivă interesantă, la fel de îndepărtată de cea a ehrlichiilor patogene pentru om găsite în Statele Unite, pe cât o sugerează diferențele genetice. Sursa ecologică a tulpinilor de *Erlichia* transmise prin căpușe implică un rezervor mamifer permanent infectat, de la care căpușele imature dobândesc microorganismele pe care le păstrează în timpul maturației (dar nu le transmit transovarian) și pe care le transmit apoi prin mușcătură.

EHRLICHIOZA MONOCITARĂ UMANĂ Epidemiologie Sute de cazuri de infecție cu *E. chaffeensis* au fost documentate serologic în 30 de state, cele mai multe în regiunile atlantice sud-centrale, sud-estice și centrale, precum și în Europa și Africa. Căpușa Lone Star *(Amblyomma americanum)* este vectorul major și căprioara cu coadă albă este gazda-rezervor principală. Majoritatea pacienților își reamintesc de mușcături de căpușe sau expunere la căpușe în timpul ultimelor 3 săptămâni înainte de debutul bolii; frecvent aceste evenimente au loc în timpul sezoanelor de maximă activitate a căpușelor – de exemplu, din aprilie până în septembrie, cu un vârf din mai până în iulie. Ehrlichioza monocitară umană (EMU) este mai frecventă în zonele rurale. Vârsta medie a pacienților este de 44 de ani (mai în vârstă față de FPMS) și 75% din pacienți sunt bărbați.

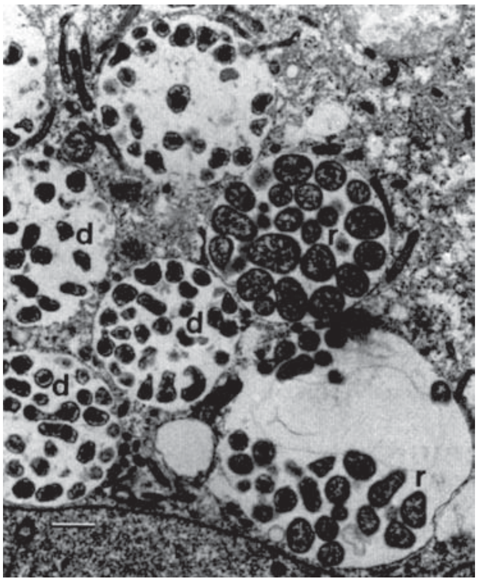


FIGURA 179-2 Microcolonie de *Ehrlichia chaffeensis* (morule) cu vacuole citoplasmatice prezente sub două forme morfologice: celule reticulate (r) și celule cu miezul dens (d). Bară = 1μm *(Prin amabilitatea Dr. Vsevolod L. Popov)*.

Manifestări clinice După inocularea *E. chaffeensis* prin mușcătura de căpușe și o perioadă medie de incubație de 9 zile, doar o treime din pacienții cu seroconversie devin bolnavi. Totuși, în cazurile documentate, afecțiunea durează o perioadă medie de 23 zile; 62% din pacienți sunt spitalizați și 2-3% decedează. Semnele și simptomele clinice, care nu sunt elementele unui diagnostic specific, includ febră (97%), cefalee (81%), mialgie (68%), anorexie (66%), greață (48%), vărsături (37%), rash (6% la debut, 25% în prima săptămână și 36% din total), tuse (26%), faringită (26%), diaree (25%), limfadenopatie (25%), durere abdominală (22%) și confuzie (20%). Boala severă se poate manifesta prin insuficiență respiratorie (în unele cazuri cu infiltrate pulmonare), afectare neurologică cu convulsii, comă, pleiocitoza LCR (inclusiv cu prezența ehrlichiilor), insuficiență renală acută, hemoragie gastrointestinală și infecții oportuniste fungice sau virale. Anomaliile de laborator, care indică boală plurisistemică și care sunt utile pentru diagnostic, includ trombocitopenia, leucopenia (limfopenie absolută și/sau neutropenie) și creșterea nivelului seric de aspartat și alanin aminotransferaze. Măduva osoasă este în general hiperplazică și conține granuloame necazeoase. Monocitele care conțin *Ehrlichia* sunt rar evidențiate în sângele periferic, dar macrofagele cu incluzii morulare ehrlichiale au fost evidențiate în măduva osoasă, splină, ficat, ganglioni, plămâni, rinichi și LCR.

Diagnostic Suspiciunea clinică, bazată pe febră și expunerea la căpușe în zone endemice cu 3 săptămâni înainte, este esențială pentru diagnosticul EMU. Leucopenia și trombocitopenia susțin diagnosticul prezumtiv și debutul terapiei empirice cu doxiciclină. Confirmarea serologică a diagnosticului este în general posibilă în timpul convalescenței, când anticorpii împotriva antigenelor *E. chaffeensis* sunt detectați prin imunofluorescență indirectă cu un titru de ≥ 64. Diagnosticul de laborator în timpul fazei acute a bolii poate fi stabilit prin amplificarea ADN-ului *E. chaffeensis* din sângele periferic prin PCR.

Rx TRATAMENT

Tetraciclinele, cum ar fi doxiciclina (100 mg de două ori pe zi) s-a dovedit că scurtează evoluția EMU. Totuși, nu au fost efectuate studii controlate ale terapiei antimicrobiene. Mai mult, durata necesară pentru administrarea doxicilinei nu este cunoscută. Analizele retrospective au relevat că administrarea doxiciclinei reduce mult posibilitatea ca un pacient din ambulator să necesite spitalizare și scurtează evoluția bolii la pacienții spitalizați. Deși cloramfenicolul pare, de asemenea, să scurteze evoluția bolii, unii pacienți nu răspund la tratamentul cu acest agent, iar *E. chaffeensis* este rezistent la cloramfenicol în culturile celulare. Infecția persistentă a fost demonstrată după tratamentul cu tetraciclină și cloramfenicol.

EMU este prevenită prin evitarea mușcăturilor de căpușe în zonele endemice. Precauțiile utile includ purtarea hainelor de protecție, folosirea de substanțe antiparazitare și inspectarea frecventă și atentă a corpului, cu îndepărtarea promptă a căpușelor.

Infecția ehrlichială este cel mai probabil controlată prin combinația dintre mecanismele imune și cele mediate celular. Succesul terapeutic este urmat de un rebound neobișnuit al limfocitozei, predominant a limfocitelor T γ/δ.

EHRLICHIOZA GRANULOCITARĂ UMANĂ Epidemiologie Din 1995, aproximativ 150 de cazuri de ehrlichioză granulocitară umană (EGU) au fost documentate în 11 state, cele mai multe în regiunile nordice ale Vestului Mijlociu și cele nord-estice, cu o distribuție similară bolii Lyme. De la

primul raport a unei serii de cazuri de EGU de către Bakken și colaboratorii în 1994, frecvența recunoașterii bolii a crescut rapid, dar limitele ei geografice sunt încă imprecis cunoscute. Cele mai multe cazuri au fost diagnosticate la nivelul variatelor complexe *Ixodes ricinus* – căpușe, în special *Ixodes scapularis (dammini)*, dar unele cazuri au fost legate de tipul sudic al *I. scapularis*, *Ixodes pacificus* (în statele din vestul îndepărtat) și *I. ricinus* (în Europa). Agenții pentru EGU au fost detectați în *I. scapularis (dammini)* în statele nordice ale Vestului Mijlociu și în cele nord-estice, ca și în sângele căprioarelor din statele Vestului Mijlociu și California și la caii și câinii din statele nordice ale Vestului Mijlociu, din cele nord-estice și din Suedia. Rolul șobolanilor și căprioarelor în menținerea EGU în natură este suspectat, dar nu este încă precizat.

Agentul EGU nu se deosebește de fapt de *E. equi,* care este transmisă cailor de *I. pacificus* în California, sau de *E. phagocytophila,* care este transmisă căprioarei, caprelor și oilor de *I. ricinus*, în Europa. Într-adevăr, transfuzia de sânge uman care conține agentul EGU la cai determină ehrlichioza granulocitară echină tipică și conferă imunitate protectivă împotriva infecției ulterioare cu *E. equi*. Agentul EGU, *E. equi* și *E. phagocytophila* pot fi de fapt tulpini diferite ale unei singure specii.

Vârfurile de incidență ale EGU sunt în iunie și iulie, dar boala apare pe tot parcursul anului, în legătură cu expunerea umană la căpușele *Ixodes*. EGU afectează predominant sexul masculin (79% din cazuri) și persoanele în vârstă (vârsta medie, 58 ani).

Manifestări clinice După o perioadă medie de incubație de 8 zile, pacienții cu EGU suferă frecvent de o boală asemănătoare cu gripa, cu febră (100%), frisoane (98%), stare de rău general (98%), cefalee (85%), greață (39%) și vărsături (34%). Unii pacienți prezintă tuse (29%) sau confuzie (17%) – în general, tardiv în cursul bolii. Rash-ul și convulsiile sunt rare. Pacienții dezvoltă frecvent trombocitopenie, leucopenie, anemie și creșterea nivelurilor serice ale transaminazelor. Examenul măduvei osoase a evidențiat hipercelularitate sau măduvă normală. Boala severă afectează în special pacienții vârstnici; totuși, copii sunt, de asemenea, susceptibili la infecție. Boala, așa cum este recunoscută în prezent, are o evoluție moderată sau severă, cu excepția bolii tratate precoce. Istoria naturală a afecțiunii la adulții netratați implică o durată de boală de 3-11 săptămâni, cu prognostic posibil fatal. Un copil ce nu a fost tratat cu medicamente antiehrlichiale a fost febril o perioadă scurtă de timp (10 zile). Per total, 56% din cazuri au necesitat spitalizare, 7% au fost admiși în unități de terapie intensivă și 5% au decedat. În cazurile fatale, autopsiile au relevat pneumonie fungică oportunistă cu *Aspergilus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans* sau *Candida albicans*. Această constatare sugerează compromiterea apărării gazdei, similară funcției deficitare a neutrofilelor sau limfocitelor T sau B documentată la oile infectate cu *E. phagocytophila*. Coinfecția cu agentul EGU și *Borrelia burgdorferi* sau *Babesia microti* – care sunt transmise de același vector, *I. scapularis (dammini)* – apare probabil ocazional. Studiile serologice au evidențiat anticorpi față de agenții EGU la o proporție substanțială de pacienți cu boala Lyme, și atât acest agent cât și *B. burgdorferi* au fost evidențiate la căpușele individuale. Este posibil ca interacțiunea microbiană din această situație să conducă la o formă mult mai severă de boală decât infecția cu un singur agent.

Diagnostic EGU trebuie suspectată clinic când pacienții din zone endemice prezintă o boală febrilă asemănătoare cu gripa și au fost expuși la un mediu cu căpușe infestate cu *I. scapularis*, *I. pacificus* sau *I. ricinus*. Depistarea trombocitopeniei trebuie să crească gradul de suspiciune. Examinarea atentă a frotiului de sânge periferic relevă neutrofile ce conțin filamente vacuolare cu *Ehrlichia* în unele cazuri, dar nu în toate. PCR bazată pe primeri specifici pentru secvențele de ADNr 16S ale genogrupului *E. phagocytophila* are specificitate diagnostică, atunci când este practicată în condiții optime

de laborator. Serodiagnosticul prin teste de imunofluorescență indirectă utilizând ca antigen neutrofile ecvine infectate cu *E. equi*, are sensibilitate mare, dar este util doar pentru documentarea retrospectivă a seronversiei, pentru un titru de 80 sau mai mare în convalescență.

Rx TRATAMENT

Doxiciclina este medicamentul de elecție. Din 35 de pacienți cu EGU tratați cu doxiciclină, 94% au prezentat defervescență în 24-48 ore. Un pacient care nu a primit doxiciclină a prezentat agentul EGU detectabil prin PCR în sânge în ziua 28 de boală.

Ca și EMU, EGU este prevenită prin evitarea mușcăturii de căpușe și îndepărtarea promptă a căpușelor atașate.

FEBRA Q

Febra Q rezultă din infecția cu *Coxiella burnetii*. Acest microorganism mic (0,2μm x 0,7μm), gram-negativ există în două forme antigenice: faza I și faza II. Când *C. burnetii* este trecută în culturi celulare sau embrion de ou, lipopolizaharidele sale suferă modificări care determină mutații antigenice, numite *variație de fază*. La om și la alte animale, microorganismul există în forma de fază I, care este extrem de infecțioasă. Pasajul în culturi celulare sau ouă embrionate determină transformarea în forma fazei II, care este nevirulentă. Capacitatea *C. burnetii* de a forma spori îi permite supraviețuirea în medii nefavorabile. Într-adevăr, bacteria poate supraviețui mai mult de 40 de luni în laptele smântânit la temperatura camerei și se reactivează ușor din pământ după o lună de la contaminare. Au fost descrise trei plasmide diferite la variatele tulpini izolate de *C. burnetii*.

Febra Q prezintă două sindroame clinice largi: infecția acută și cronică. Este foarte probabil ca răspunsul imun al gazdei (mai mult decât caracteristicile tulpinii infectante) să determine sau nu dezvoltarea infecției cronice.

Epidemiologie Febra Q este o zoonoză. Sursele primare ale infecției umane sunt vitele, oile și caprele. Totuși, s-a dovedit, de asemenea, că pisicile, iepurii și câinii infectați transmit *C. burnetii* la oameni. Rezervorul sălbatic pentru *C. burnetii* include mamiferele, păsările și căpușele. La mamiferele femele infectate, *C. burnetii* se focalizează în uter și glandele mamare; infecția este reactivată în timpul sarcinii și concentrații înalte de *C. burnetii* sunt depistate în placentă. În momentul nașterii, *C. burnetii* este dispersată ca aerosoli și infecția urmează inhalării acestui microorganism de către gazda susceptibilă. Animalele femele infectate elimină organismul în lapte timp de săptămâni sau luni după naștere. În cazuri rare, transmiterea interumană a urmat nașterii la o femeie infectată sau după autopsia unui pacient infectat. *C. burnetii* a fost transmisă prin intermediul transfuziilor de sânge. Este evident faptul că persoanele cu risc pentru febra Q sunt reprezentate de lucrătorii din abatoare, veterinarii sau alte persoane care intră în contact cu animalele infectate datorită profesiunii lor sau ocazional. Expunerea la animale nou-născute infectate sau la produse de concepție infectate prezintă cel mai mare risc. Transmiterea sexuală a fost demonstrată experimental la șoareci, ca și transmiterea în timpul însămânțării artificiale la vite. Dacă *C. burnetii* se transmite sexual la oameni, nu se cunoaște încă. În timp ce dovezile experimentale, până în acest moment, sunt contradictorii, ingestia de lapte contaminat, în unele zone, este probabil calea majoră de infecție.

Infecția determinată de *C. burnetii* apare în majoritatea țărilor. Într-adevăr, singurele zone cunoscute fără *C. burnetii* sunt Noua Zeelandă și Antarctica. Manifestarea primară a febrei Q acute diferă de la zonă la zonă. În Canada este

pneumonia, în timp ce în Franța este granulomatoza hepatică. În ținutul basc din Spania apare atât pneumonia, cât și granulomatoza hepatică. S-a sugerat că aceste diferențe pot reflecta calea de infecție – respectiv, faptul că ingestia de lapte contaminat determină hepatită, în timp ce inhalarea de aerosoli contaminați determină penumonie.

Manifestări clinice Perioada de incubație pentru *febra Q acută* variază între 3-30 zile. Prezentarea clinică include un sindrom asemănător cu gripa, febră prelungită, pneumonie, hepatită, pericardită, miocardită, meningoencefalită și infecție în timpul sarcinii. Simptomele febrei Q sunt nespecifice; cele mai comune sunt febra, astenia extremă și cefaleea severă. Alte simptome sunt reprezentate de frisoane, transpirații, grețuri, vărsături și diaree, care apar la 5-20% din pacienți. Tusea apare la aproximativ jumătate din pacienții cu pneumonie cu febră Q. Manifestările neurologice în febra Q acută sunt neobișnuite. Totuși, într-o epidemie în zonele central-vestice ale Marii Britanii, 23% din 102 pacienți au prezentat semne și simptome neurologice ca manifestări majore ale febrei Q acute. Rash-ul cutanat nespecific poate fi pus în evidență la unii pacienți. Numărul de leucocite este, în general, normal. Trombocitopenia este prezentă la aproximativ 25% din pacienți și o trombocitoză reactivă (cu numărul de plachete peste 1 milion/mm^3) apare frecvent în timpul convalescenței. Această trombocitoză poate determina tromboflebită venoasă profundă care a complicat de altfel febra Q acută în unele serii clinice. Manifestările neobișnuite ale febrei Q acute includ nevrita optică, boala extrapiramidală neurologică, sindrom Guillain-Barré, secreție inadecvată de hormon antidiuretic, epididimită, orhită, priapism, anemie hemolitică, limfadenopatie mediastinală ce mimează limfomul, pancreatită, eritem nodos și paniculită mezenterică. Radiografia toracică poate evidenția o opacitate care nu poate fi diferențiată de cea observată în alte pneumonii. Opacitățile multiple rotunde sunt frecvente. Într-un context epidemiologic adecvat, aceste opacități sunt puternic sugestive pentru pneumonie în cadrul febrei Q; totuși, endocardita localizată la nivelul inimii drepte determină embolii septice pulmonare care pot determina același aspect radiologic.

Febra Q cronică implică, aproape întotdeauna, endocardita. Această infecție apare, de obicei, la pacienți cu boală valvulară anterioară, imunosupresie sau insuficiență renală cronică. Febra este, în general, absentă sau, dacă este prezentă, este de grad scăzut. Pacienții pot prezenta simptome nespecifice timp de peste 1 an înainte de diagnostic. Vegetațiile valvulare au fost observate doar la 12% din pacienții examinați prin ecocardiografie transtoracică, dar rata de detecție poate fi mai mare dacă se utilizează ecocardiografia transesofagiană. Un indice înalt de suspiciune este necesar pentru un diagnostic corect. Toți pacienții cu boală cardiacă valvulară și cu erupție purpurică neexplicată, insuficiență renală, accident vascular cerebral și/sau insuficiență cardiacă progresivă trebuie testați pentru infecția cu *C. burnetii*. Pacienții cu febră Q cronică prezintă hepatomegalie și/sau splenomegalie. Aceste două constatări, în special în combinație cu prezența factorului reumatoid, VSH accelerată, proteină C reactivă crescută și/sau creșterea concentrațiilor de gamaglobuline sugerează acest diagnostic. Alte manifestări ale febrei Q cronice includ infecția protezelor vasculare, anevrismelor și oaselor.

Diagnostic *C. burnetii* poate fi izolată din probele de sânge centrifugate sau probe tisulare prin tehnica pe embrion de ou; totuși, majoritatea laboratoarelor nu își permit să izoleze curent *C. burnetii*, deoarece este considerată puternic infecțioasă. PCR poate fi utilizată pentru a amplifica ADN-ul *C. burnetii* din țesuturi sau probe bioptice. Această tehnică poate fi folosită pe țesuturi fixate în parafină. Testele serologice sunt, totuși, cel mai bun instrument de diagnostic. Sunt disponibile trei tehnici: fixarea complementului, imunofluorescența indirectă și testul imunoabsorbției enzimatice. Imunofluorescența indirectă este sensibilă și specifică și este metoda de elecție. Înainte de testare, factorul reumatoid trebuie absorbit din probă. Un titru de IgG $\geq$ 1:800 împotriva antigenului de fază I este sugestiv pentru febră Q cronică. În aproape toate situațiile de febră Q cronică, titrul anticorpilor pentru faza I este mai mare decât cel pentru faza II. Inversul este valabil pentru febra Q acută. În plus, în febra Q acută, este în general posibil să se demonstreze o creștere de patru ori a titrului între probele fazei acute și cele ale fazei de convalescență.

Rx TRATAMENT

Tratamentul febrei Q acute cu doxiciclină (100 mg de două ori pe zi timp de 14 zile) este în general eficient. Chinolonele sunt, de asemenea, eficiente. Tratamentul febrei Q cronice trebuie să includă cel puțin două antibiotice active împotriva *C. burnetii*. S-a folosit cu succes asocierea rifampicinei cu doxiciclina. Doxiciclina trebuie administrată în doză de 100 mg de două ori pe zi și rifampicina în doză de 300 mg o dată pe zi. Durata optimă a tratamentului pentru febra Q cronică este nedeterminată. Autorii recomandă cel puțin 3 ani de tratament. Terapia trebuie întreruptă doar dacă titrul anticorpilor IgA de faza I este $\leq$ 1:50 și dacă titrul IgG de fază I este de $\leq$1:200. Altă opțiune terapeutică, aflată în cercetare, este asocierea doxiciclinei (100 mg de două ori pe zi) cu hidroxiclorochină (600 mg o dată pe zi). In vitro, adăugarea hidroxiclorochinei într-o concentrație de 1 mg/ml crește capacitatea bactericidă a doxiciclinei față de *C. burnetii*. S-a dovedit că vaccinarea a fost eficientă în prevenirea febrei Q la lucrătorii dintr-un abator din Australia.

BIBLIOGRAFIE

Archibald LK, Sexton DJ: Long-term sequelae of Rocky Mountain spotted fever. Clin Infect Dis 20:1122, 1995

Azad AF: Epidemiology of murine typhus. Annu Rev Entomol 35:553, 1990

Azad AF et al: Genetic characterization and transovarial transmission of a typhus-like rickettsia found in cat fleas. Proc Natl Acad Sci USA 89:43, 1992

Bakken JS et al: Human granulocytic ehrlichiosis in the upper midwest United States. A new species emerging? JAMA 272:212, 1994

Brouqui P, Raoult D: In vitro antibiotic susceptibility of the newly recognized agent of ehrlichiosis in humans, *Ehrlichia chaffeensis*. Antimicrob Agents Chemother 36:2799, 1992

Dalton MJ et al: National surveillance for Rocky Mountain spotted fever, 1981-1982: Epidemiologic summary and evaluation of risk factors for fatal outcome. Am J Trop Med Hyg 52:405, 1995

Dawson JE et al: Isolation and characterization of an *Ehrlichia* sp. from a patient diagnosed with human ehrlichiosis. J Clin Microbiol 29:2741, 1991

Dumler JS et al: Clinical and laboratory features of murine typhus in south Texas, 1980 through 1987. JAMA 266:1365, 1991

Fichtenbaum CJ et al: Ehrlichiosis presenting as a life-threatening illness with features of the toxic shock syndrome. Am J Med 95:351, 1993

Fishbein DB et al: Human ehrlichiosis in the United States, 1985 to 1990. Ann Intern Med 120:736, 1994

Helmick CG et al: Rocky Mountain spotted fever: Clinical, laboratory, and epidemiological features of 262 cases. J Infect Dis 150:480, 1984

Higgins JA et al: *Rickettsia felis*: A new species of pathogenic rickettsia isolated from cat fleas. J Clin Microbiol 34:671, 1996

Kass EM et al: Rickettsial pox in a New York City hospital, 1980-1989. N Engl J Med 331:1612, 1994

Marrie TJ: Q fever, in *Q Fever*, vol 1, TJ Marrie (ed). Boca Raton, FL, CRC Press, 1990

O'Connor LF et al: A cluster of murine typhus cases in Western Australia. Med J Aust 165:24, 1996

Raoult D, Drancourt M: Antimicrobial therapy of rickettsial diseases. Antimicrob Agents Chemother 35:2457, 1991

Ratnasamy N et al: Central nervous system manifestations of human ehrlichiosis. Clin Infect Dis 23:314, 1996

Rikihisa Y: The tribe *Ehrlichieae* and ehrlichial diseases. Clin Microbiol Rev 4:286, 1991

Schriefer ME et al: Identification of a novel rickettsial infection in a patient diagnosed with murine typhus. J Clin Microbiol 32:949, 1994

SILPAPOJAKUL K et al: Murine typhus in Thailand: Clinical features, diagnosis and treatment. Q J Med 86:43, 1993
STRICKMAN D et al: *In vitro* effectiveness of azithromycin against doxycycline-resistant and -susceptible strains of *Rickettsia tsutsugamushi*, etiologic agent of scrub typhus. Antimicrob Agents Chemother 39:2406, 1995
WALKER DH et al: Fulminant Rocky Mountain spotted fever. Its pathologic characteristics associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Arch Pathol Lab Med 107:121, 1983
YEVICH SJ et al: Seroepidemiology of infections due to spotted fever group *Rickettsia* and *Ehrlichia* species in military personnel exposed in areas of the United States where such infections are endemic. J Infect Dis 171:1266, 1995

180

Gail H. Cassell, Gregory C. Gray, K. B. Waites

INFECȚIILE CU *MYCOPLASMA*

Micoplasmele sunt cele mai mici microorganisme saprofite și se regăsesc în general în plante, animale și oameni. Celulele individuale variază în diametru între 100–300 nm. Multe din proprietățile biologice ale micoplasmelor, inclusiv rezistența la β-lactamine și pleomorfismul celular marcat, rezultă din lipsa peretelui celular. Dimensiunile extrem de reduse ale genomului micoplasmatic limitează sever capacitățile biosintetice ale organismului și ajută la înțelegerea necesităților nutritive complexe pentru cultivare și a existenței parazitare sau saprofite. Micoplasmele colonizează cel mai frecvent suprafețele mucoase și determină tipic boli cronice inflamatorii ale tractului respirator, tractului urogenital și ale articulațiilor la o mare varietate de specii animale. Sunt cunoscute 14 specii de micoplasme care apar la oameni, unele doar foarte rar. *Mycoplasma orale* și *Mycoplasma salivarium* sunt cei mai frecvenți agenți comensuali orali. *Mycoplasma pneumoniae* este o cauză frecventă de pneumonie la toate grupurile de vârstă. Atât *Ureaplasma urealyticum,* cât și *Mycoplasma hominis* colonizează adesea tractul genitourinar al persoanelor normale asimptomatice, dar sun patogeni oportuniști importanți la adulți și nou-născuți. *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma fermentans* și *Mycoplasma penetrans* au fost evidențiate în tracturile respirator și genitourinar și au atras atenția ca etiologii potențiale ale bolilor umane. Totuși, aceste specii au fost descrise relativ recent, iar informații detaliate asupra rolului lor ecologic lipsesc. Ele par să fie mai pretențioase decât alte specii de *Mycoplasma* găsite la oameni.

MECANISME PATOGENICE

Adeziunea la celulele gazdei este o condiție esențială pentru colonizarea cu micoplasme și pentru infecție. *M. pneumoniae* aderă și se atașează printr-un proces complex și multifactorial, necesitând un număr de proteine accesorii; adeziunea este urmată de inducția ciliostazisului. Factorii implicați în aderența *U. urealyticum* și *M. hominis* nu au fost descriși. În timp ce majoritatea micoplasmelor se găsesc atașate de suprafețele celulare, localizarea intracelulară a *M. fermentans*, *M. penetrans* și (cu o frecvență limitată) a *M. pneumoniae* nu a fost documentată. Această localizare intracelulară poate proteja micoplasmele de anticorpi și antibiotice, contribuind la cronicizarea bolii și la dificultățile întâmpinate în cultivarea organismelor pe medii artificiale.

Proprietățile patogenice ale *U. urealyticum* și *M. hominis* nu au fost elucidate. Totuși, antigenele de suprafață ale ambelor organisme suferă variații la o rată înaltă, care poate fi în relație cu persistența micoplasmei la sediile de invazie. O proprietate importantă a *M. hominis* este abilitatea sa de a metaboliza arginina, eliberând astfel cantități mari, potențial citotoxice, de amoniac. *M. pneumoniae* și *M. hominis* produc

peroxid de hidrogen, care se crede, de asemenea, că joacă un rol în injuria celulară.

Ureaplasmele diferă de alte genuri ale clasei Mollicutes prin faptul că posedă activitate ureazică. Ca și alte procariote care au activitate ureazică, *U. urealyticum* poate induce formarea de calculi urinari. Ureaplasmele – dar nu și *M. hominis* sau *M. pneumoniae* – prezintă activitate proteazică specifică prin care pot degrada IgA1 umane, dar nu și IgA2; această activitate se crede că reprezintă un factor de virulență.

M. pneumoniae, ca și alte specii de micoplasme, pot stimula nespecific limfocitele B și – într-o măsură mai mică – limfocitele T. Anumiți indivizi infectați cu *M. pneumoniae* dezvoltă autoanticorpi, inclusiv anticorpi care reacționează cu creierul, inima și musculatura, antigenul I eritrocitar, filamentele intermediare și fusurile mitotice ale celulelor în diviziune. Infecția cu *M. pneumoniae* poate determina autoanticorpi IgM care aglutinează eritrocitele umane la 4^0C (aglutinine la rece). Uneori, acest efect determină complicații. *M. pneumoniae* folosește lanțuri lungi de sialooligozaharide specifice ca receptori la suprafața celulei gazdă. Aceste sialooligozaharide conțin antigenul I în scheletul lor și sunt abundent exprimate la sediul primar al infecției – epiteliul ciliat bronșic – și pe eritrocite. Autoanticorpii împotriva antigenului I sunt direcționați către receptorii membranei celulare și pot fi stimulați de un complex autoimunogenic micoplasmă-receptor, în care microorganismele bogate în lipide servesc ca adjuvanți. Aglutininele la rece se crede că determină anemia frecvent observată la pacienții infectați cu *M. pneumoniae*. Cu excepția aglutininelor la rece, rolul factorilor imunologici în boala indusă de *M. pneumoniae* este necunoscut.

MYCOPLASMA PNEUMONIAE

EPIDEMIOLOGIE Aproximativ 10-20% din pneumonii sunt datorate *M. pneumoniae*. Acest organism reprezintă o cauză frecventă de traheobronșită și alte sindroame respiratorii, cum ar fi bronșiolita și faringita. Simptomele persistă săptămâni sau luni. *M. pneumoniae* este răspândit prin aerosoli de la persoană la persoană. Totuși, în contrast cu alte infecții respiratorii, transmiterea între persoane a infecțiilor micoplasmatice prin aerosoli este lentă, chiar printre membrii aceleiași familii. Perioada de incubație este de 1-3 săptămâni. În zonele urbane mari, infecția cu *M. pneumoniae* pare endemică și apare tot timpul anului. Epidemiile pot să apară la fiecare 3-7 ani.

Anterior s-a crezut că *M. pneumoniae* este rară printre copiii cu vârsta sub 5 ani și că determină doar boli respiratorii acute, autolimitate. Totuși, studii recente indică faptul că incidența poate fi, de fapt, cea mai mare la vârsta de 3-4 ani și că rata de spitalizare pentru pneumonia cu *M. pneumoniae* la copiii sub 5 ani este înaltă. Studii recente asupra adulților (vârsta medie 62 de ani) au indicat că *M. pneumoniae* asigură mai mult de 15% din cazurile de pneumonie dobândită comunitar la acest grup de vârstă. Studii prospective la adulții (vârsta medie 56 de ani) care au necesitat spitalizare pentru pneumonie dobândită comunitar au confirmat că mai mult de 18% din aceste cazuri sunt determinate de *M. pneumoniae*. Concepția eronată obișnuită, precum că *M. pneumoniae* determină boli rare în rândul copiilor și adulților foarte bătrâni, a condus la eroarea medicilor de a nu lua în considerare această boală în diagnosticul diferențial.

MANIFESTĂRI CLINICE Deși *M. pneumoniae* este cea mai cunoscută cauză primară de pneumonie „atipică“, sindromul clinic pentru care este responsabilă cel mai frecvent este traheobronșita, adeseori acompaniată cu simptome de tract respirator superior. Acuzele tipice includ dureri faringiene, cefalee, frisoane, coriză și stare de rău general. Faringele

poate fi eritematos, dar adenopatia cervicală este neobișnuită. Timpanita și otita apar uneori. Boala micoplasmatică respiratorie severă se credea că este rară, însă date recente sugerează că tabloul de afecțiuni este mai larg decât s-a presupus anterior și că afectarea pulmonară severă este posibilă, de altfel, la copii sănătoși și la adulții de toate vârstele. Pot să apară abcese pulmonare, pneumatococel, condensarea lobară extensivă, detresă respiratorie și revărsate pleurale. Revărsatele mici se găsesc la 20% din cazuri. *M. pneumoniae* este izolată uneori din lichidul pleural, în cazuri relativ severe.

COMPLICAȚII EXTRAPULMONARE Au fost raportate meningoencefalita, meningita aseptică, encefalita, paralizia ascendentă și mielita transversă. Unele cazuri cu complicații neurologice sunt fatale. Recuperarea disfuncțiilor neurologice este deseori lentă și unii pacienți rămân cu deficit neurologic permanent. Imposibilitatea inițială a investigatorilor de a demonstra invazia directă a SNC de către micoplasme și faptul că multe cazuri raportate erau diagnosticate doar pe baza testelor serologice au determinat pe mulți cercetători să privească asociația infecției cu *M. pneumoniae* cu boala SNC cu mai multă circumspecție.Totuși, infecția SNC a fost acum documentată prin reacția de polimerizare în lanț și izolarea *M. pneumoniae* în culturi din LCR și din țesuturi cerebrale obținute la autopsie, în absența altor agenți infecțioși sau a altor cauze identificabile ale manifestărilor clinice. Așa cum s-a menționat anterior, *M. pneumoniae* determină frecvent aglutinine la rece. Testul Coombs pozitiv și evidențierea reticulocitozei sugerează că anemia subclinică poate fi frecventă. Alte complicații sunt reprezentate de anemie hemolitică, hemoglobinurie paroxistică la rece, fenomen Raynaud, coagulare intravasculară diseminată, trombocitopenie și insuficiență renală.

Afectarea cardiacă se consideră că este în general rară, dar adevărata sa incidență nu este cunoscută. Disfuncția miocardică este frecvent asociată cu anemia hemolitică și poate mima infarctul. Miopericardita, hemopericardul, insuficiența cardiacă congestivă și blocul complet cardiac au fost raportate și pot fi evidente modificări ECG marcate, fără simptome cardiace. *M. pneumoniae* a fost izolată în cultură pură din lichidul pericardic și din țesutul cardiac.

Leziunile mucocutanate apar la aproximativ 25% din infecțiile cu *M. pneumoniae*. Eritemul maculopaplular și exantemul vezicular sunt cele mai frecvente. Jumătate din pacienții cu leziuni mucocutanate prezintă, de asemenea, stomatită ulcerativă și conjunctivită. În multe cazuri, culturile de la nivelul faringelui și din lichidul bulelor sunt pozitive pentru *M. pneumoniae*.

Infecția cu *M. pneumoniae* este asociată ocazional cu manifestări articulare, incluzând artrita. A fost descrisă o boală sugestivă de reumatism articular acut. Aproximativ 25% din cazurile de infecție cu *M. pneumoniae* prezintă greață, vărsături și/sau diaree.

DIAGNOSTIC Posibilitatea infecției cu *M. pneumoniae* trebuie luată în considerare la pacienții de orice vârstă care prezintă manifestări respiratorii. Deși complicațiile par să fie neobișnuite, adevărata lor incidență poate fi subestimată. Datorită impresiei greșite că pneumonia severă și complicațiile extrapulmonare sunt incompatibile cu boala cu *M. pneumoniae*, deseori această etiologie nu este inclusă în diagnosticul diferențial. Manifestările extrapulmonare debutează după 1-21 zile după simptomele respiratorii. Totuși, unii pacienți nu prezintă un istoric de simptome respiratorii, iar alții acuză doar boală a căilor respiratorii superioare. Manifestările extrapulmonare au fost raportate la toate grupurile de vârstă.

Testele de laborator de rutină arată frecvent rezultate normale. Aproximativ o pătrime din pacienții cu pneumonie micoplasmică dezvoltă leucocitoză și o treime prezintă VSH crescută. Radiografiile toracice ale pacienților cu pneumonie cu micoplasma pot releva infiltrate difuze reticulonodulare sau interstițiale, adesea localizate în lobii inferiori și frecvent apărând ca benzi ce radiază din hil către baze. Afectarea tinde să fie unilaterală, dar poate fi și bilaterală. Semnele clinice, radiologice și de laborator ale infecției cu *M. pneumoniae* sunt insuficient de specifice pentru a servi ca bază pentru un diagnostic clar. *Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Francisella tularensis, Bordetella pertussis, Coxiella burnetii*, speciile de *Legionella* și unele virusuri (inclusiv adenovirusurile) pot produce infecții care sunt clinic nediferențiabile de infecția cu *M. pneumoniae* și pot apare, de fapt, simultan cu infecțiile micoplasmice. Deși răspunsul în aglutinine la rece nu este specific pentru *M. pneumoniae* și este detectat la ≤ 50% din cazuri, el sugerează diagnosticul, este ușor de documentat și poate fi evident din prima săptămână de boală. Pentru a evidenția acest răspuns, serul pacientului trebuie amestecat cu eritrocite de tip O, amestecul este incubat la 0^0C timp de câteva minute și se notează prezența sau absența hemaglutinizării. Un titru de 1:32 este sugestiv pentru infecția cu *M. pneumoniae*. Se poate practica, de asemenea, un test rapid la patul pacientului: 1 ml de sânge de la pacient este vărsat într-un tub ce conține anticoagulant. Acest tub este răcit în apă cu gheață într-un refrigerator standard timp de 3-4 minute și conținutul este examinat pentru hemaglutinare.

În prezent nu există nici o metodă de diagnostic rapidă pentru depistarea *M. pneumoniae* în probe clinice, disponibilă comercial. În plus, culturile nu sunt de obicei disponibile, un rezultat pozitiv necesită timp pentru obținere, iar recoltarea probelor pentru un diagnostic corespunzător este impracticabilă în unele tipuri de infecții respiratorii. De aceea, testele serologice sunt cel mai frecvent folosite pentru a confirma infecția cu *M. pneumoniae*. ELISA este metoda preferată. Diagnosticul definitiv necesită seroconversia documentată a unei perechi de probe obținute la 2-4 săptămâni distanță. Deși recent a devenit disponibil un test comercial care evaluează un singur titru stabil de IgM pentru a detecta infecția curentă, nu este clar cât timp persistă IgM după infecția acută, iar 50% din adulți pot să nu prezinte un răspuns detectabil în IgM. De asemenea, unii copii pot să nu prezinte răspuns în IgG. De aceea, sprijinul pe un singur test serologic poate conduce la un diagnostic clinic eronat și, de aceea, se recomandă teste perechi, atât pentru IgM, cât și pentru IgG. În timp ce fixarea complementului este acceptabilă, această tehnică nu este satisfăcătoare pentru detecția IgG și este, de asemenea, mai degrabă insensibilă.

Rx TRATAMENT

Eritromicina administrată oral (250-500mg la fiecare 6 ore la adulți, 20-50 mg/kg/zi în trei sau patru doze la copii) este medicamentul de elecție pentru infecțiile respiratorii micoplasmice, deși tetraciclina (250-500 mg la 6 ore) sau doxiciclina (100 mg la 12 ore) sunt alternative pentru tratamentul copiilor mai mari și adulților. Clidamicina este activă in vitro, dar nu a fost activă în vivo și nu trebuie considerată ca agent de primă linie. Flurochinolonele, cum ar fi ciprofloxacina (500 mg la fiecare 12 ore) prezintă o oarecare activitate antimicoplasmică în vitro, dar nu ca macrolidele sau tetraciclina; de aceea, fluorochinolonele nu trebuie folosite când alte alternative sunt disponibile. Agenții mai noi, cum ar fi claritromicina (500 mg la 12 ore la adulți, 15 mg/kg/zi în două doze la copii) și azitromicina[1] (500 mg în ziua 1, apoi 250 mg/zi) sunt foarte active in vitro împotriva *M. pneumoniae* la concentrații echivalente sau mai joase decât cele ale eritromicinei, demonstrează eficiență clinică similară și sunt disponibile sub formă de suspensii pentru uz pediatric. Mai mult, ele sunt bine tolerate, determină puține efecte secundare gastrointestinale și prezintă un timp de înjumătățire mai lung, ceea ce permite administratrea mai puțin frecventă.

[1] Acest medicament nu a fost aprobat pentru utilizare de către Administrația pentru Alimente și Medicamente

Față de eritromicină, administrarea de claritromicină poate determina creșterea concentrațiilor serice de teofilină. Deoarece micoplasmele sunt organisme cu creștere lentă, este logic să ne așteptăm ca infecția să răspundă mai bine la o terapie mai lungă față de cele practicate pentru alte tipuri de infecții. De aceea, este adecvată terapia orală de 14-21 de zile, pentru majoritatea agenților.

În plus față de antimicrobiene, antitusivele, antipireticele și analgezicele trebuie administrate pentru a ameliora cefaleea și alte simptome provocate de infecția cu *M. pneumoniae*. Deoarece majoritatea simptomelor extrapulmonare sunt diagnosticate tardiv în cursul bolii, beneficiul tratamentului precoce prelungit în prevenirea lor sau în diminuarea severității lor, este necunoscut.

UREAPLASMA UREALYTICUM ȘI *MYCOPLASMA HOMINIS*

EPIDEMIOLOGIE Micoplasmele genitale pot fi găsite de-a lungul tractului genital inferior la femeile asimptomatice. În plus, micoplasmele au fost izolate din urină, lichidul seminal și din uretra distală la bărbații asimptomatici. *U. urealyticum* este detectată la nivelul vaginului la 40-80% din femeile mature sexual, asimptomatice și *M. hominis,* la 21-53%; incidența fiecăreia este oarecum mai mică la bărbați.

Atât ureaplasma cât și *M. hominis* pot fi izolate din lichidul amniotic în prezența membranelor intacte mai devreme de săptămânile 12-20 de gestație. Până la 14% din izolatele de *U. urealyticum* și până la 30% din izolatele de *M. hominis* de la nivelul aspiratului endotraheal colectat la naștere de la nou născuți a căror greutate la naștere este < 2 500 g sunt provenite de la nou născuții veniți pe lume prin operație cezariană practicată la femeile cu membrane intacte. Acest aspect indică faptul că dobândirea germenilor în uter este destul de frecventă, cel puțin la cei născuți înainte de termen. *U. urealyticum* și *M. hominis* pot fi dobândite în uter fie pe cale ascendentă, secundar colonizării tractului genital al mamei, fie pe cale transplacentară din sângele mamei. Ambele microorganisme au fost izolate din sângele matern și din sângele cordonului ombilical. Rata transmiterii verticale a acestor microorganisme la nou-născuți variază între 18-55%. Rata colonizării la copiii sănătoși născuți la termen scade după vârsta de 3 luni. Mai puțin de 10% din copiii mai mari și adulții fără experiență sexuală prezintă colonizare fie cu ureaplasme, fie cu *M. hominis.*

BOLILE TRACTULUI GENITOURINAR LA ADULȚI Trei afecțiuni ale tractului urinar au fost definite ca fiind cauzate de micoplasme: uretrita datorată *U. urealyticum* la bărbați, litiaza urinară determinată de *U. urealyticum* și pielonefrita cauzată de *M. hominis*. Deși proporția exactă a cazurilor pentru care este responsabil nu este cunosocută, *M. hominis* este considerat ca fiind cauza bolii inflamatorii pelvine (BIP). Inocularea *M. hominis* în trompele uterine la maimuțe induce parametrită și salpingită în 3 zile, iar inocularea de extracte de trompă uterină umană produce ciliostazis; microorganismul a fost izolat în cultură pură din trompele uterine la aproximativ 8% din femeile cu salpigită diagnosticată prin laparoscopie; procentul la femeile fără leziuni este zero. Uneori, *M. hominis* este izolat din endometru. În plus, rolul acestui microorganism în cazurile de BIP neasociate cu *Neisseria gonorrhoeae* sau cu *Chlamydia trachomatis* este susținut de creșterea semnificativă a anticorpilor specifici. *U. urealyticum* poate fi izolată direct din trompele uterine afectate și în general se găsește în prezența altor patogeni cunoscuți.

Deoarece *M. hominis* este o cauză de salpingită, este rezonabil să se presupună că infecțiile severe ale trompelor uterine cu acest microorganism pot conduce la ocluzii și infertilitate. Totuși, studii prospective sunt necesare pentru a dovedi acest aspect. Deși posibilitatea ca *U. urealyticum* să joace un rol în infertilitatea umană involuntară a fost prima oară subliniată în urmă cu 20 de ani, asocierea rămâne speculativă.

MORBIDITATEA ȘI MORTALITATEA PERINATALĂ *U. urealyticum* reprezintă o cauză frecventă a corioamniotitei histologice. Raportările unor cazuri individuale aduc dovezi convingătoare ale faptului că, cel puțin la unii indivizi, *U. urealyticum* singură poate determina avort spontan și naștere prematură. Rata de izolare placentară a ureaplasmelor este invers proporțională cu vârsta gestațională și greutatea la naștere a feților. *M. hominis* invadează, de asemenea, frecvent corioamniosul și lichidul amniotic, dar este rar găsit în absența altor organisme, în special ureaplasme. De aceea, este neclar dacă *M. hominis* singur determină corioamniotită histologică sau amniotită clinică.

U. urealyticum este singurul microorganism frecvent izolat din SNC și tractul respirator inferior la nou-născuți, în special la aceia născuți prematur și cu o greutate < 1 000 g. Izolarea microorganismului în cultură pură din lichidul pleural, biopsia pulmonară și țesuturile pulmonare obținute la autopsia nou-născuților cu pneumonie, împreună cu reproducerea de leziuni histologice similare în plămânul șoarecelui nou-născut și al puilor prematuri de primate inoculate cu aceste tulpini dovedesc că acest microorganism determină pneumonie la nou-născuți. Pneumonia ureaplasmică poate avea un rol în dezvoltarea bolii cronice pulmonare. În timp ce apariția hidrocefaliei clinic semnificativă și a meningitei este variabilă în infecțiile SNC cu *U. urealyticum* și *M. hominis*, este clar faptul că în anumite cazuri microorganismele determină aceste afectări. *M. hominis* este, de asemenea, o cauză de septicemie, pneumonie, pericardită. adenită și abcese ale țesutului subcutanat la nou-născuți.

INFECȚIILE EXTRAGENITALE LA COPII ȘI ADULȚI În timp ce *U. urealyticum* și *M. hominis* rămân tipic localizate la nivelul tractului genital inferior, ambele microorganisme pot determina afecțiuni extragenitale. Infecțiile extragenitale au fost raportate la ambele sexe și la un spectru larg de vârste (14-76 ani). Infecția diseminată a fost raportată la persoane altfel sănătoase, dar cele mai multe infecții urmează manevrelor din zona genitourinară sau traumatismelor de la acest nivel sau se pot dezvolta la indivizii cu imunodepresie subiacentă.

Abilitatea *M. hominis* de a infecta suturile chirurgicale sau sediile traumatice este bine documentată. Primitorii de transplant cardio-pulmonar dezvoltă frecvent infecție sternală cu *M. hominis,* care asociază mediastinită și empiem. *M. hominis* a fost identificat în cazurile de meningită secundare traumatismelor și în abcesele cerebrale la pacienții imunodeprimați. În plus, *M. hominis* a fost raportat ca o cauză a infecțiilor respiratorii inferioare și pneumoniei la pacienții cu imunosupresie și alte tare organice. *U. urealyticum* este cauza principală a bolii sinopulmonare și a insuficienței pulmonare progresive la pacienții cu agamaglobulinemie. Atât *U. urealyticum,* cât și *M. hominis* au fost izolate din lichidul pericardic și/sau țesuturile pericardice ale pacienților cu revărsate pericardice mari, care au necesitat drenaj chirurgical. Au fost raportate endocardita protezelor valvulare și infecția persistentă și fatală a torentului sangvin, cauzate de *M. hominis*. Peritonita secundară transplantelor de organ și dializei renale se pot datora, de asemenea, infecției cu *M. hominis*. Ambele microorganisme sunt cauze frecvente de bacteriemie postpartum, endometrită și infecție a suturii postcezariene. *M. hominis* a fost asociat, de asemenea, cu pneumonia postpartum și artrita.

Aproximativ 20% din persoanele cu agamaglobulinemie dezvoltă inflamație articulară; dovezile sugerează faptul că micoplasmele pot fi responsabile pentru majoritatea cazurilor. Mai mult, ambele microorganisme pot determina artrită în alte tipuri de imunosupresie sau la alți pacienți tarați (de ex., aceia cu proteze articulare). În cele mai multe cazuri raportate, artrita a fost persistentă, durând de la câteva luni până la mai mult de un an. Artrita agresivă, erozivă, poate evolua în ciuda terapiei antiinflamatorii și a substituției cu

gamaglobuline. A fost raportată osteomielita asociată cu infecția invazivă cu aceste microorganisme.

DIAGNOSTIC *M. hominis* și *U. urealyticum* cresc mai repede decât *M. pneumoniae* în culturi și pot fi detectate în 2-5 zile. Deși sunt disponibile medii comerciale de cultură pentru micoplasmele genitale, nici un test serologic comercial sau teste de detecție rapidă nu sunt disponibile pentru diagnosticul de rutină.

Rx TRATAMENT

Tetraciclinele orale, administrate timp de 7 zile în aceleași doze ca pentru infecțiile respiratorii micoplasmice sunt, din punct de vedere istoric, medicamentele de elecție pentru tratamentul infecțiilor urogenitale determinate de *M. hominis*. Totuși, în momentul de față, 20-40% din izolatele clinice sunt rezistente la acești agenți. Clindamicina (150-450 mg la 6 ore la adulți, 10-40 mg/kg/zi, în 3-4 doze, la copii) este un agent alternativ pentru tratamentul infecțiilor rezistente la tetraciclină. Atât eritromicina, cât și tetraciclinele pot fi folosite în terapia infecțiilor cu *U. urealyticum*, dar rezistența la tetraciclină apare la 10-15% din izolatele clinice. Activitatea chinolonelor nu este afectată de rezistența la tetraciclină determinată de transponzonul tetM. Ciprofloxacina este în general mai puțin activă decât ofloxacina in vitro împotriva fiecărei specii. 7 zile de terapie cu ofloxacin oral (200-400 mg la 12 ore, la adulți) par să fie adecvate pentru uretrite, dar studiile acestui regim s-au centrat mai mult pe *C. trachomatis* decât pe *U. urealyticum*. O singură doză (1g) de azitromicină a fost aprobată pentru tratamentul uretritei determinate de *C. trachomatis* și s-a dovedit că are același efect ca și administrarea timp de 7 zile de doxiciclină la persoanele cu infecție datorată *U. urealyticum*. *M. hominis* este rezistent la macrolide.

Infecțiile la persoanele imunodeprimate pot fi cauzate de microorganisme rezistente, refractare la terapia antimicrobiană și pot necesita administrare prelungită sau asocieri de antimicrobiene intravenoase, imunoglobuline intravenoase și/sau antiser preparat specific împotriva speciilor infectante. În ciuda terapiei agresive, recăderile sunt probabile. Nu există nici un ghid de tratament pentru nou-năcuții cu infecție micoplasmică sau ureaplasmică sistemică și nu au fost conduse studii de eficiență clinică. Totuși, modificarea adecvată a dozelor medicamentelor folosite la copiii mai mari a fost folosită cu succes în numeroase cazuri raportate la nou-născuți.

BIBLIOGRAFIE

CASSELL GH et al: *Ureaplasma urealyticum* intrauterine infection: Role in prematurity and disease in the newborn. Clin Microbiol Rev 6:69, 1993

CASSELL GH: The changing role of mycoplasmas in respiratory disease and AIDS. Clin Infect Dis 17(Suppl):S1, 1993

CASSELL GH et al: Genital mycoplasmal infections, in *Current Pediatric Therapy,* FD Burg et al (eds). Orlando, Saunders, 1995, p 673

CHAN ED, WELSH CH: Fulminant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. West J Med 162:133, 1995

181

Walter E. Stamm

INFECȚII CHLAMIDIENE

Genul *Chlamydia* conține trei specii care infectează oamenii: *Chlamydia psitacci*, *Chlamydia trachomatis* și *Chlamydia pneumoniae* (anterior agentul TWAR). *C. psittaci* este larg răspândită în natură, producând infecții genitale, conjunctivale, intestinale sau respiratorii la multe mamifere și specii aviare. Infecțiile genitale cu *C. psitacci* au fost bine caracterizate la câteva specii și determină complicații ca avortul și infertilitatea. Deși speciile de *C. psitacci* de la mamifere nu produc infecții la om, speciile aviare infectează ocazional omul, determinând pneumonia și boala sistemică cunoscută ca psitacoză.

C. pneumoniae este o specie dificilă care pare a fi o cauză frecventă de infecții ale tractului respirator superior și pneumonie, mai ales la copii și adulți tineri, și este o cauză de infecție respiratorie recurentă la vârstnici. Nu a fost identificat nici un rezervor animal pentru *C. pneumoniae,* care pare a fi un patogen uman răspândit pe cale respiratorie, prin contact interpersonal strâns. Până la această dată toate speciile de *C. pneumoniae* studiate au fost omoloage serologic.

C. trachomatis este un patogen exclusiv uman și a fost recunoscut drept cauză a trahomului în anii 1940. De atunci, *C. trachomatis* a fost recunoscut ca o cauză majoră a infecției transmise sexual și perinatal.

Chlamidiile sunt paraziți obligatoriu intracelulari. Ei posedă atât ADN cât și ARN, au un perete celular și ribozomi similari cu cei ai bacteriilor gram-negative și sunt inhibate de antibiotice ca tetraciclina. Chlamidiile sunt clasificate ca bacterii aparținând propriului lor ordin (Chlamydiales).

O trăsătură unică a tuturor chlamidiilor este ciclul lor reproductiv complex. Două forme ale microorganismului – corpul extracelular elementar și corpul intracelular reticulat – participă în acest ciclu. Corpul elementar este adaptat pentru supraviețuire extracelulară și este forma infecțioasă transmisă de la o persoană la alta. Corpii elementari se atașează pe celulele-țintă susceptibile (de obicei celule epiteliale columnare sau tranziționale) și intră în celulă într-un fagozom. În cursul a 8 ore, corpii elementari se reorganizează în corpi reticulați. Aceste forme sunt adaptate la supraviețuire și multiplicare intracelulară. Ele suferă fisiune binară, producând eventual numeroase replicate conținute în „corpii de incluzie“ legați de membrană, care ocupă mult din celula gazdă infectată. Incluziile chlamidiene rezistă fuziunii lizozomale până târziu în cursul ciclului de dezvoltare. După 24 de ore, corpii reticulați se condensează și formează corpi elementari, conținuți tot în interiorul incluziei. Incluzia se rupe apoi, eliberând corpii elementari din celulă pentru a iniția infecția celulelor adiacente.

Studii recente care folosesc anticorpi monoclonali contra proteinei majore a membranei externe (PMME) și secvențierea nucleotidică a PMME au delimitat cel puțin 20 de serotipuri de *Chlamydia trachomatis*. Conform sistemului de clasificare pe serotipuri al lui Wang și Grayston, speciile asociate cu trahomul au fost în general cele ale serotipurilor A, B, Ba și C, în timp ce serotipurile de la D până la K au fost frecvent asociate cu infecțiile transmise sexual și cu cele dobândite perinatal. Serotipurile L_1, L_2 și L_3 produc limfogranulomatoza veneriană (LGV) și rectocolită hemoragică. Speciile LGV demonstrează un comportament biologic unic prin aceea că ele sunt mult mai invazive decât celelalte serotipuri, produc boală în țesuturile limfatice, cresc ușor în sistem de culturi de celule și macrofage și sunt fatale când sunt inoculate intracerebral la șoareci și maimuțe. Speciile non-LGV de *Chlamydia trachomatis* produc caracteristic infecții superficiale, implicând epiteliul columnar al ochiului, organele genitale și tractul respirator.

C. trachomatis a fost raportată ca o cauză rară de endocardită subacută, peritonită, pleurită și posibil periapendicită, și poate determina ocazional infecții respiratorii la copiii mai mari și adulți. Pacienții imunosupresați cu pneumonie au prezentat, în unele cazuri, dovezi fie serologice, fie de cultură, de infecție cu *C. trachomatis*, dar pentru a defini ce rol are *Chlamydia* la acești pacienți sunt necesare mai multe date.

INFECȚII TRANSMISE SEXUAL ȘI PERINATALE PRODUSE DE *C. TRACHOMATIS*

SPECTRUL INFECȚIILOR GENITALE CU *C. TRACHOMATIS* Infecțiile genitale cauzate de *C. trachomatis* reprezintă cea mai frecventă boală bacteriană transmisă sexual (BTS), în Statele Unite. În fiecare an apar 4 milioane de cazuri estimate. La adulți, spectrul clinic al infecțiilor transmise sexual cu *C. trachomatis* evoluează în paralel cu spectrul infecțiilor gonococice (tabelul 181-1). Infecțiile chlamidiene și gonococice au fost asociate cu uretrita, rectita și conjunctivita la ambele sexe, cu epididimita la bărbați și cu cervicita mucopurulentă (CMP), salpingita acută, bartolinita și cu sindromul Fitz-Hugh-Curtis (perihepatita) la femei. Mai mult, ambele tipuri de infecție pot fi asociate cu complicații sistemice, în particular artrită. În general, infecțiile chlamidiene produc mai puține simptome și semne decât infecțiile corespondente gonococice cu aceeași localizare; de fapt, primele sunt adesea asimptomatice. Tot mai multe dovezi sugerează că multe infecții chlamidiene ale tractului genital, în special la femei, persistă timp de câteva luni fără să producă simptome. Infecția simultană cu *C. trachomatis* apare adesea la femeile cu infecție gonococică cervicală și la bărbații heterosexuali cu uretrită gonococică.

EPIDEMIOLOGIE Infecțiile cu *C. trachomatis* au fost raportate în multe state și datele naționale de incidență arată numere stabil crescătoare de infecții raportate, reflectând probabil testarea și raportarea mai frecventă. Apariția anuală a uretritelor negonococice (UNG) a fost măsurată prin studii diagnostice efectuate de medici în practica privată și a fost folosită ca parametru substitutiv de măsurare a tendințelor în infecția chlamidiană. Incidența UNG a crescut dramatic în cursul anilor 1960 și 1970, o perioadă în care chlamidiile au determinat 30 până la 50% din aceste cazuri. Chiar dacă incidența uretritei gonococice a scăzut în cursul anilor 1980, incidența UNG s-a stabilizat în Statele Unite, reflectând probabil lipsa relativă de implementare de programe pentru controlul infecțiilor chlamidiene. Mai recent, implementarea programelor de control a chlamidiilor în unele regiuni a fost asociată cu un declin în proporția cazurilor UNG determinate de chlamidii; de aceea tendințele UNG pot fi mai puțin credibile ca substitut pentru tendințele în incidența infecției chlamidiene.

Vârsta incidenței de vârf a infecțiilor genitale cu *C. trachomatis* este în adolescența târzie și în decada a doua timpurie de vârstă, ca și în alte infecții transmise sexual. Prevalența infecției chlamidiene uretrale la bărbații tineri variază de la 3 la 5% din bărbații controlați în instituțiile de medicină generală, până la peste 10% din soldații asimptomatici care sunt supuși examenului clinic de rutină și de la 15 până la 20% din bărbații heterosexuali controlați în clinici pentru BTS. În zonele în care au fost implementate programe de control a chlamidiilor, prevalența poate fi marcat scăzută. Pe scurt, prevalența variază în limite largi cu grupul populațional studiat și cu locul geografic. Infecția uretrală chlamidiană este mai puțin frecventă printre homosexuali decât printre bărbații heterosexuali, dar infecții rectale apar la bărbații homosexuali care practică contactul sexual anorectal, fără prezervativ. Frecvența uretritei chlamidiene față de cea gonococică este mai crescută pentru bărbații heterosexuali și pentru cei cu statut socio-economic înalt, și este mai scăzută pentru bărbații homosexuali și populațiile sărace.

Incidența infecției cervicale la femei a variat de la aproximativ 5% printre studentele asimptomatice sau pacientele în perioada prenatală în Statele Unite, până la peste 10% din femeile controlate în clinicile de planificare familială și până la peste 20% din femeile controlate în clinici pentru BTS. În Statele Unite, prevalența *C. trachomatis* în cervixul femeilor gravide este de 5 până la 10 ori mai mare decât cea a *Neisseria gonorrhoeae*. Prevalența infecției genitale cu oricare din cei doi agenți este cea mai crescută la indivizii singuri, ne-caucazieni și la vârstele cuprinse între 18 și 24 de ani. Folosirea contraceptivelor orale și prezența ectopiei cervicale conferă de asemenea un risc crescut de infecție chlamidiană. Proporția de infecții asimptomatice pare să fie mai mare pentru *C. trachomatis* decât pentru *Neisseria gonorrhoeae*, iar infecțiile simptomatice cu *C. trachomatis* sunt mai puțin severe clinic. Se bănuiește că infecțiile chlamidiene blânde sau asimptomatice ale trompelor pot cu toate acestea să determine leziune tubară și infertilitate. Mai mult, deoarece numărul total de infecții cu *C. trachomatis* depășește pe cel al infecțiilor cu *N. gonorrhoeae* în țările industrializate, morbiditatea totală determinată de infecțiile genitale cu *C. trachomatis* în aceste țări egalează sau depășește pe cea determinată de *Neisseria gonorrhoeae*. Prevalența *C. trachomatis* este mai mare decât aceea a *Neisseriei gonorrhoeae* în țările industrializate, în parte deoarece măsuri ca tratarea partenerilor sexuali și culturile de rutină pentru detectarea cazurilor la indivizii asimptomatici au fost aplicate mult mai eficient pentru controlul gonoreei decât pentru cel al infecției cu *Chlamydia trachomatis*.

Tabelul 181-1

Paralelism clinic între infecțiile transmise sexual determinate de *Neisseria gonorrhoeae* și *Chlamydia trachomatis*

	Sindromul clinic rezultant	
Locul infecției	***N. gonorrhoeae***	***C. trachomatis***
BĂRBAȚI		
Uretră	Uretrită	Uretrită negonococică sau post-gonococică
Epididim	Epididimită	Epididimită
Rect	Rectită	Rectită
Conjunctivă	Conjunctivită	Conjunctivită
Sistemic	Infecție gonococică diseminată	Sindrom Reiter
FEMEI		
Uretră	Sindrom uretral acut	Sindrom uretral acut
Glande Bartholin	Bartolinită	Bartolinită
Cervix	Cervicită	Cervicită
Rect	Rectită	Rectită
Endometru	Endometrită	Endometrită
Trompele lui Fallope	Salpingită	Salpingită
Conjunctivă	Conjunctivită	Conjunctivită
Capsulă hepatică	Perihepatită	Perihepatită
Sistemic	Infecție gonococică diseminată	Sindrom Reiter

MANIFESTĂRI CLINICE **Uretrită negonococică și postgonococică** Uretrita negonococică este un diagnostic de excludere care este aplicat bărbaților cu simptome și/sau semne de uretrită care nu prezintă gonoree. Uretrita postgonococică (UPG) se referă la uretrita negonococică care se dezvoltă la 2 până la 3 săptămâni după tratamentul uretritei gonococice la bărbat cu regimuri în doză unică, cum ar fi amoxicilina sau cefalosporinele, care nu au o activitate suficientă contra chlamidiei. Deoarece tratamentul pentru gonoree include acum tetraciclină, azitromicină sau doxiciclină pentru infecția chlamidiană concomitentă, atât incidența UPG cât și rolul cauzal al chlamidiilor în acest sindrom au scăzut. *C. trachomatis* determină 20 până la 40% din cazurile de UNG și UPG la bărbații heterosexuali, dar este mai rar izolată de la bărbații homosexuali cu aceste sindroame. Cauza majorității cazurilor rămase este nesigură, deși dovezi considerabile sugerează că *Ureaplasma urealyticum* determină multe din aceste infecții, în timp ce *Trichomonas vaginalis* și virusul herpes simplex (HSV) determină câteva cazuri de UNG.

Uretrita negonococică este diagnosticată prin cercetarea unui exsudat leucocitic uretral și prin excluderea gonoreei prin colorația Gram sau cultură. Uretrita cu *C. trachomatis*

este în general mai puțin severă decât uretrita gonococică, deși la pacienți aceste două forme de uretrită nu pot fi diferențiate clar doar pe baze clinice. Simptomele includ secreții uretrale, disurie (adesea albicioasă și mucoidă mai degrabă decât franc purulentă) și prurit uretral. Examinarea poate să evidențieze eritem al meatului, sensibilitate și un exsudat uretral care este adesea evidențiabil numai prin comprimarea uretrei. Cel puțin o treime din bărbații cu infecție uretrală cu *C. trachomatis* nu au semne sau simptome demonstrabile de uretrită. Uretrita chlamidiană asimptomatică a fost depistată la 5 până la 10% din adolescenții bărbați, activi sexual, supuși unor teste screening. Asemenea pacienți au frecvent piurie în primul pahar (≥15 leucocite la 400 x câmp microscopic în sedimentul primei urini emise), un test pozitiv al esterazei leucocitare, sau un număr crescut de leucocite pe frotiurile colorate Gram preparate dintr-un tampon urogenital inserat 1 până la 2 centimetri în uretra anterioară. Pentru numărarea leucocitelor, frotiul este inițial scanat la putere redusă, pentru a identifica ariile lamei conținând cea mai înaltă concentrație de leucocite. Aceste arii sunt ulterior examinate sub imersie în ulei (1000x). O medie de patru sau mai multe leucocite în cel puțin 3 din 5 câmpuri (1000x) (imersie în ulei) este un indicativ pentru uretrită și se corelează cu vindecarea după *C. trachomatis*. Pentru a diferenția între adevărata uretrită și simptomele funcționale ale pacienților simptomatici sau pentru a realiza un diagnostic prezumtiv de infecție cu *C. trachomatis* la bărbații asimptomatici (de exemplu, pacienți bărbați în clinici pentru BTS, parteneri sexuali ai femeilor cu salpingită negonococică sau cervicită mucopurulentă, tații copiilor cu conjunctivită cu incluzii), examinarea unei probe endouretrale pentru depistarea unui număr crescut de leucocite este utilă dacă testele specifice diagnostice pentru *Chlamydia* nu sunt accesibile. Alternativ, screening-ul neinvaziv pentru uretrită poate fi realizat prin testarea primei probe de urină emise pentru piurie, fie prin microscopie, fie prin testul esterazei leucocitare. Urina poate fi, de asemenea, testată direct pentru chlamidii sau gonococi prin metode de amplificare a ADN-ului, așa cum este prezentat mai jos.

Epididimita *C. trachomatis* este cauza majoră a epididimitei la bărbații heterosexuali activi sexual, sub vârsta de 35 de ani, răspunzătoare pentru aproximativ 70% din cazuri. *N. gonorhoeae* determină majoritatea cazurilor rămase, iar unii bărbați prezintă infecții simultan cu ambii patogeni. Uretrita asimptomatică descrisă anterior este de obicei prezentă la acești pacienți. La bărbații homosexuali, infecția coliformă transmisă sexual, dobândită prin contact sexual rectal, poate determina epididimita. Bacteriile coliforme și *Pseudomonas aeruginosa* sunt cauzele cele mai frecvente de epididimită la bărbații peste 35 de ani, de obicei în asociere cu investigarea instrumentală urologică sau chirurgie. Aceși bărbați prezintă tipic durere scrotală unilaterală, febră și sensibilitate epididimală sau mărire de volum la examinare. Boala poate fi destul de ușoară pentru a fi tratată în ambulator sau destul de severă pentru a necesita spitalizare. Torsiunea testiculară trebuie exclusă prompt, prin scanare cu radioizotopi, studiul de flux Doppler sau explorare chirurgicală, la un adolescent sau adult tânăr care se prezintă cu durere acută testiculară unilaterală fără uretrită. Tumoarea testiculară sau infecția cronică (de ex., tuberculoza) trebuie excluse la pacienții cu durere intrascrotală unilaterală și mărire de volum, care nu răspund la terapie antimicrobiană adecvată.

Sindromul Reiter Sindromul Reiter constă în conjunctivită, uretrită (sau cervicită la femei), artrită și leziuni mucocutanate caracteristice (vezi capitolul 317). *C. trachomatis* a fost izolată din uretră la până 70% din bărbații cu sindrom Reiter nondiareic netratat și uretrită asociată. În absența uretritei vizibile, este important să se excludă uretrita subclinică la bărbații la care acest diagnostic este suspicionat.

Patogeneza sindromului Reiter rămâne obscură. Totuși, deoarece mai mult de 80% din pacienții afectați au HLA-B27 și cum alte infecții ale mucoaselor (*Salmonella*, *Shigella* sau *Campylobacter*, de exemplu) produc un sindrom identic, infecția chlamidiană este considerată a iniția un răspuns imun aberant și hiperactiv, care produce inflamație în organele țintă implicate la acești indivizi predispuși genetic. Dovezi ale răspunsurilor imune mediate celular și umoral exagerate la antigenele chlamidiene în sindromul Reiter susțin această ipoteză. Demonstrarea prezumtivă a corpilor chlamidieni elementari și a ADN-ului chlamidian în lichidele articulare și țesuturile sinoviale la pacienții cu sindrom Reiter sugerează că chlamidiile se pot extinde de la organele genitale la țesuturile articulare, probabil prin macrofage.

Rectita *C. trachomatis,* aparținând fie imunotipurilor genitale de la D la K sau imunotipurilor LGV, determină rectita la bărbații homosexuali care practică contactul sexual receptiv anorectal. Marea majoritate a cazurilor sunt determinate de imunotipurile D până la K și se prezintă fie ca infecție asimptomatică sau ca rectită ușoară, care nu se deosebește de rectita gonococică. Aceste infecții pot fi de asemenea întâlnite la femeile heterosexuale. Clinic, acești pacienți se prezintă cu durere rectală ușoară, scurgeri mucoase, tenesme și (ocazional) sângerare. Aproape toți prezintă neutrofile pe frotiurile rectale Gram. Anoscopia la aceste cazuri non-LGV de rectită chlamidiană relevă friabilitate parcelară, ușoară, a mucoasei, pierderi mucopurulente și limitarea bolii la rectul distal. Speciile LGV produc o rectită ulcerativă mai severă sau rectocolită care pot fi confundate clinic cu rectita cu virus herpes simplex (durere rectală severă, sângerare, secreții și tenesme) și care histologic seamănă cu boala Crohn, în care poate fi întâlnită formarea de celule gigante și granuloame (vezi capitolul 286). În Statele Unite, aceste cazuri apar aproape exclusiv la bărbații homosexuali.

Cervicita mucopurulentă Deși numeroase femei cu infecție cu *C. trachomatis* a cervixului nu au simptome sau semne, o examinare atentă cu speculul va evidenția semne de cervicită mucopurulentă la 30 până la 50%. Așa cum s-a discutat mai complet în capitolul 130, cervicita mucopurulentă este asociată cu scurgeri galbene mucopurulente din epiteliul endocervical columnar și ≥20 neutrofile pe 1000x câmp microscopic în probele de mucus cervical pe un frotiu cu preparat subțire, colorat Gram, de exsudat endocervical. Alte modificări caracteristice includ edem al zonei ectopice cervicale și o predispoziție a mucoasei de a sângera la traume minore, de exemplu, atunci când probele sunt colectate cu un tampon. Frotiurile Papanicolau, arată un număr crescut de neutrofile ca și un model caracteristic de celule inflamatorii mononucleare, inclusiv plasmocite, limfocite transformate și histiocite. Biopsia cervicală evidențiază predominant un infiltrat mononuclear al stromei subepiteliale, adesea cu cervicită foliculară.

Boala inflamatorie pelvină (BIP) *C. trachomatis* joacă un rol determinant important în salpingită. Infecția cu *C. trachomatis* a fost demonstrată în salpingitele verificate laparoscopic; microorganismul a fost izolat din trompele uterine, în absența altor patogeni, iar la femei cu BIP au fost identificate dovezi serologice de infecție recentă cu *C. trachomatis*. În Statele Unite, *C. trachomatis* a fost identificată în trompe sau endometru la până la 50% din femeile cu BIP, iar rolul ei ca agent etiologic important în acest sindrom este acceptat.

Boala inflamatorie pelvină apare pe calea răspândirii ascendente intraluminale a *C. trachomatis* din tractul genital inferior. Cervicita mucopurulentă este astfel urmată de endometrită, endosalpingită și în final de peritonita pelviană. Semne de cervicită mucopurulentă sunt de obicei prezente la femeile cu salpingită verificată laparoscopic. În mod similar, endometrita, demonstrată prin biopsie endometrială prezentând infiltrație cu plasmocite a epiteliului endometrial, este prezentă la majoritatea femeilor cu salpingită chlamidiană (sau gonococică) verificată laparoscopic. Endometrita chlamidiană poate, de

asemenea, să apară în absența semnelor clinice de salpingită: aproximativ 40 până la 50% dintre femeile cu cervicită mucopurulentă au endometrită plasmocitară. Dovezile histologice de endometrită au fost corelate cu un „sindrom endometritic“, format din sângerare vaginală, durere abdominală inferioară și sensibilitate uterină, în absența sensibilității anexiale. Nu se cunoaște ce proporție dintre persoanele cu endometrită chlamidiană fără sensibilitate anexială au salpingită. Totuși, salpingita chlamidiană poate produce simptome mai blânde decât salpingita gonococică și poate fi asociată cu sensibilitate anexială mai puțin marcată. Prezența sensibilității anexiale ușoare sau a sensibilității uterine la femeile active sexual, cu cervicită, sugerează BIP.

Infertilitatea asociată cu cicatrizarea trompei a fost puternic legată de antecedente de infecție cu *C. trachomatis*, în studiile serologice. Deoarece numeroase femei sterile cu cicatrizare tubară și anticorpi antichlamidieni nu prezintă antecedente de BIP, se pare că infecția tubară subclinică („salpingita tăcută“) poate produce cicatrizare. Sarcina ectopică, care apare anual la peste 70.000 de femei în Statele Unite, este de asemenea considerată a fi în relație, în numeroase cazuri, cu cicatrizarea tubară indusă de *Chlamydia*. În timp ce patogeneza cicatrizării trompelor indusă de *Chlamidia* este slab înțeleasă, anticorpii antiproteină chlamidială de șoc termic de 60kDa au fost corelați cu infertilitatea salpingiană, sarcina ectopică și sindromul Fitz-Hugh-Curtis (vezi mai jos). De aceea, acest antigen poate iniția un proces mediat imun, care în final lezează trompa uterină. Susceptibilitatea genetică a gazdei, definită prin tipul HLA, poate juca, de asemenea, un rol important.

Perihepatita sau sindromul Fitz-Hugh-Curtis, a fost inițial descris ca o complicație a BIP gonococice. Totuși, dovezile de cultură și/sau serologice de infecție cu *C. trachomatis* sunt prezente la trei pătrimi din femeile cu acest sindrom. *C. trachomatis* a fost de asemenea cultivată din exsudatul capsulei hepatice în cazurile verificate laparoscopic. Acest sindrom trebuie suspicionat când o femeie tânără, activă sexual, se prezintă cu o boală care seamănă cu colecistita (febră și durere în hipocondrul drept, cu debut acut sau subacut). Simptomele și semnele de salpingită pot fi minime. În general, sunt prezente titruri crescute de anticorpi antichlamidieni.

Sindromul uretral la femei În absența infecției cu uropatogeni, cum ar fi coliformii sau *Staphylococcus saprophyticus*, *C. trachomatis* este patogenul cel mai frecvent izolat de la studente cu disurie, polakiurie și piurie (vezi capitolul 131). *Chlamydia* poate fi de asemenea izolată din uretra femeilor fără simptome de uretrită, și până la 25% din pacientele clinicilor pentru BTS cu infecție urogenitală chlamidiană au prezentat culturi pozitive cu *C. trachomatis*, doar din uretră.

Infecția cu *C. trachomatis* în sarcină *C. trachomatis* în sarcină a fost asociată în unele studii (dar nu și în altele) cu nașterea prematură și cu endometrita postpartum. Nu este sigur dacă aceste complicații pot fi în parte atribuite infecției cu *C. trachomatis*.

INFECȚII PERINATALE: CONJUNCTIVITA CU INCLUZII ȘI PNEUMONIA **Epidemiologie** Studii făcute în Statele Unite au demonstrat că 5 până la 25% din femeile gravide au infecții ale cervixului cu *C. trachomatis*. În aceste studii, aproximativ o jumătate până la două treimi din copiii care au fost expuși în cursul nașterii au dobândit infecția cu *C. trachomatis*. Aproximativ o jumătate din copiii infectați (sau 25% din grupul expus) au prezentat semne clinice de conjunctivită cu incluzii. În plus față de identificarea ei în infecția oculară, *C. trachomatis* a fost izolată frecvent și persistent din nazofaringe, rect și vagin, uneori pentru perioade mai mari de 1 an, în absența tratamentului. Pneumonia apare la aproximativ 10% din copiii infectați perinatal. În unele cazuri, infecția chlamidiană dobândită perinatal poate produce otita medie.

Conjunctivita cu incluzii a nou născutului (conjunctivita chlamidiană neonatală) Conjunctivita chlamidiană neonatală are un debut acut și produce adesea o scurgere profuză mucopurulentă. La nou născut, conjunctivita chlamidiană are în general o perioadă de incubație mai lungă decât conjunctivita gonococică (de obicei 5 până la 14 zile, spre deosebire de 1 până la 3 zile); totuși, această regulă nu este valabilă pentru diagnosticul cazurilor individuale și este imposibil de diferențiat clinic conjunctivita chlamidiană de alte forme de conjunctivită bacteriană neonatală. În schimb, este necesar diagnosticul de laborator. Pe lângă *C. trachomatis* și *N. gonorrhoeae*, celelalte cauze infecțioase importante de conjunctivită la nou născut includ *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* și virusul herpes simplex. Incluziile din celulele epiteliale pot fi adesea evidențiate în frotiurile conjunctivale colorate cu Giemsa, dar aceste frotiuri sunt mai puțin sensibile decât culturile sau testele antigenice pentru detectare. Frotiurile colorate Gram pot prezenta gonococi sau, ocazional, cocobacili mici, gram-negativi, în conjunctivite cu *Haemophilus*, dar pentru acești agenți frotiurile trebuie însoțite de culturi. Foarte rar apare o boală similară trahomului la copiii care au infecție chlamidiană și locuiesc în arii fără trahom endemic. Deoarece infecția faringiană concomitentă este adeseori prezentă, conjunctivita chlamidiană neonatală trebuie tratată cu antimicrobiene orale în special pentru a preveni pneumonia chlamidiană.

Pneumonia infantilă *C. trachomatis* cauzează un sindrom pneumonic distinctiv, la sugari. Studii epidemiologice recente au relaționat infecția pulmonară chlamidiană la sugari cu apariția frecventă de boală pulmonară subacută (bronșită, astm, wheezing) în copilăria tardivă.

LIMFOGRANULOMATOZA VENERIANĂ **Definiție** Limfogranulomatoza veneriană (LGV) este o infecție transmisă sexual, determinată de specii de *C. trachomatis* din serotipurile L_1, L_2 și L_3. Majoritatea cazurilor în Statele Unite sunt determinate de microorganismele L_2. LGV acută la bărbații heterosexuali este caracterizată printr-o leziune genitală primară tranzitorie, urmată de limfadenopatie regională multiloculară supurativă. Femeile, bărbații homosexuali și, ocazional, bărbații heterosexuali pot dezvolta rectită hemoragică cu limfadenită regională. LGV acută este aproape întotdeauna asociată cu simptome sistemice, cum ar fi febra și leucocitoza, dar este rar asociată cu complicații sistemice, cum ar fi meningoencefalita. După o perioadă latentă de câțiva ani, complicațiile tardive includ elefantiazis genital determinat de afectarea limfatică, stricturi și fistule ale penisului, uretrei, rectului.

Epidemiologie LGV este de obicei transmisă sexual, dar a fost raportată transmiterea ocazională prin contact personal non-sexual, obiecte sau accidente de laborator. Munca de laborator implicând crearea de aerosoli ai microorganismelor cauzale (de ex., dezintegrarea ultrasonică, omogenizarea) trebuie efectuată cu echipament biologic adecvat.

Incidența de vârf a LGV corespunde vârstei cu cea mai mare activitate sexuală, decada a doua și a treia de viață. Incidența în întreaga lume a LGV este în scădere, dar boala este încă endemică și reprezintă o cauză majoră de morbiditate în Asia, Africa, America de Sud și părți din Caraibe. În Bahamas, o izbucnire aparentă de LGV a fost descrisă în asociere cu o creștere concomitentă a infecției heterosexuale cu virusul imunodeficienței umane (HIV). Totuși, numai 235 de cazuri au fost raportate în Statele Unite în anul 1994.

Frecvența infecției după expunere se crede că este mai scăzută decât aceea asociată cu gonoreea și sifilisul. Manifestările timpurii sunt recunoscute mult mai des la bărbați decât la femei, care se prezintă de obicei cu complicații tardive. În Statele Unite, unde rata raportată pe sexe este de 3,4 bărbați la 1 femeie, majoritatea cazurilor au implicat bărbați homosexuali activi și turiști, marinari și personal militar care s-a întors din străinătate. Rezervorul principal de infecție se consideră că este reprezentat de indivizi infectați asimptomatici, deși un asemenea rezervor nu a fost demonstrat direct.

Manifestări clinice La heterosexuali, se dezvoltă o *leziune genitală primară*, la 3 zile până la 3 săptămâni de la expunere. Este o veziculă mică, indoloră, un ulcer neindurat sau o papulă localizată pe penis la bărbați, pe labii, vaginul posterior sau frâul labiilor la femei. Leziunea primară este observată la mai puțin de o treime din bărbații cu LGV și doar rar de femei. Se vindecă în câteva zile fără cicatrice și, chiar atunci când este observată, nu este recunoscută ca LGV decât retrospectiv. Tulpinile LGV de *C. trachomatis* au fost ocazional izolate din ulcerele genitale și, de asemenea, din uretra bărbaților și endocervixul femeilor care se prezintă cu adenopatie inghinală; aceste arii pot fi zonele primare ale infecției în unele cazuri.

La femei și la bărbații homosexuali, *infecția primară anală sau rectală* se dezvoltă după contactul sexual receptiv anorectal. La femei, infecția rectală cu tulpini de *C. trachomatis* de tip LGV (sau non-LGV) pot apărea probabil, de asemenea, fie prin răspândirea prin contiguitate a secrețiilor infectate de-a lungul perineului (ca și infecția rectală gonococică la femeie) sau, probabil, prin răspândire spre rect pe calea limfaticelor pelvine.

Din zona infecției primare uretrale, genitale, anale sau rectale, microorganismul se răspândește pe calea limfaticelor regionale. Infecția primară peniană, vulvară și anală pot conduce la limfadenopatie inghinală și femurală. Infecția rectală produce limfadenită hipogastrică și iliacă profundă. Infecția vaginului superior sau cervicală determină mărirea ganglionilor obturatori și iliaci.

Tabloul cel mai uzual de prezentare la bărbații heterosexuali este *sindromul inghinal,* care este caracterizat prin limfadenopatie inghinală dureroasă, care începe la 2 până la 6 săptămâni după expunerea probabilă; rar, debutul apare după câteva luni. Adenopatia inghinală este unilaterală la două treimi din cazuri, și o mărire palpabilă a ganglionilor iliaci și femurali este adesea evidentă pe aceeași parte cu ganglionii inghinali măriți. Ganglionii sunt inițial discreți, dar periadenita progresivă determină o masă compactă de ganglioni, ce devine fluctuentă și supurativă. Pielea supraiacentă devine fixată, inflamată și subțire, iar în final se dezvoltă multiple fistule de drenaj. Mărirea extensivă a lanțurilor ganglionare inghinale deasupra și sub ligamentul inghinal („semnul jgheabului“) este nespecifică și, deși nu este rară, este documentată doar la un număr mic de cazuri. Histologic, ganglionii infectați prezintă inițial abcese mici stelate caracteristice, înconjurate de histiocite. Aceste abcese confluează pentru a forma focare necrotice largi, supurative. Vindecarea spontană apare de obicei după câteva luni; cicatrice inghinale sau mase granulomatoase de dimensiuni variate persistă toată viața. Limfadenopatia pelvină masivă la femei sau bărbați homosexuali poate duce la laparotomie exploratorie.

Deoarece culturile și testele serologice pentru *C. trachomatis* sunt folosite mai des, un număr tot mai mare de cazuri de rectită LGV sunt recunoscute la bărbații homosexuali. Acești pacienți se prezintă cu durere anorectală și scurgeri rectale mucopurulente sanguinolente. Deși pacienții se pot plânge de diaree, simptomele reprezintă de obicei încercări frecvente, dureroase, eșuate, de defecare (tenesme). Sigmoidoscopia relevă rectită ulcerativă sau rectocolită, cu exsudat purulent și sângerare a mucoasei. Constatările histopatologice din mucoasa rectală includ granuloame cu celule gigante, împreună cu abcese criptice și inflamație extensivă. Aceste dovezi clinice, sigmoidoscopice și histopatologice pot simula bine boala Crohn a rectului.

Simptomele sistemice sunt frecvente în cursul stadiului de limfadenopatie regională și, în prezența rectitei, pot include febră, frisoane, cefalee, meningism, anorexie, mialgii și artralgii. Aceste semne, în prezența limfadenopatiei, sunt uneori confundate cu limfomul malign. Alte complicații sistemice sunt rare, dar includ artrită cu revărsat steril, meningită aseptică, meningoencefalită, conjunctivită, hepatită și eritem nodos. Chlamidiile au fost izolate din lichidul cefalorahidian și, într-un caz, au fost izolate din sângele unui pacient cu simptome constituționale severe, indicând apariția infecției diseminate. Infecțiile dobândite în laborator, suspectate a fi determinate de inhalarea de aerosoli, au fost asociate cu limfadenita mediastinală, pneumonită și revărsat pleural.

Complicațiile infecției anorectale netratate includ abcese perirectale, fistula anală, fistule rectovaginale, rectovezicale și ischiorectale. Infecția bacteriană secundară contribuie probabil la aceste complicații. Strictura rectală este o complicație tardivă a infecției anorectale și apare de obicei la 2 până la 6 centimetri de orificiul anal, fiind accesibilă atingerii la tușeul rectal. Extensia proximală a stricturii pentru încă câțiva centimetri poate conduce la un diagnostic clinic și radiologic greșit de carcinom.

Un mic procent din cazurile de LGV la bărbați se prezintă ca leziuni cronice progresiv infiltrative, ulcerative sau fistulare ale penisului, uretrei sau scrotului. Obstrucția limfatică asociată poate produce elefantiazis. Când apare strictura uretrală, aceasta afectează de obicei uretra posterioară și determină incontinență sau dificultate în urinare.

ABORDAREA DIAGNOSTICĂ ȘI TERAPEUTICĂ A INFECȚIILOR GENITALE CU *C. TRACHOMATIS*

Patru tipuri de proceduri de laborator sunt accesibile pentru a confirma infecția cu *C. trachomatis*. Acestea sunt examinarea microscopică directă a fragmentelor de țesuturi pentru incluziile intracitoplasmatice tipice sau pentru corpii elementari; izolarea microorganismelor în culturi de celule; detectarea antigenelor chlamidiene sau a acidului nucleic prin metode imunologice sau de hibridizare; detectarea anticorpilor în ser sau în secrețiile locale.

Cu excepția conjunctivitei, examinarea microscopică directă a fragmentelor celulare colorate Giemsa pentru incluzii tipice are o sensibilitate inacceptabil de scăzută și sunt frecvente interpretările fals pozitive de către observatori neexperimentați. Chiar pentru conjunctivită, această abordare a fost înlocuită prin colorarea directă cu anticorpi fluorescenți a frotiurilor conjunctivale pentru a identifica corpii chlamidieni elementari (vezi mai jos).

Tehnicile de culturi celulare pentru izolarea *C. trachomatis* sunt disponibile în majoritatea centrelor medicale mari, dar nu și în alte instituții medicale mai mici. În plus față de disponibilitatea limitată, alte dezavantaje ale culturii celulare includ gradul ei scăzut și variabil de sensibilitate (60 - 80%), cerințele ei de condiții de transport riguros, costul său înalt și natura pretențiilor tehnice. De aceea, alte metode utilizând detectarea antigenelor sau hibridizarea acidului nucleic, au fost dezvoltate pentru a putea fi folosite în locul culturilor. În testul imunofluorescent pe lamă, secrețiile genitale sau oculare potențial infectate sunt întinse pe lamă, fixate și colorate cu anticorpi monoclonali conjugați cu fluoresceină, specifici pentru antigenele chlamidiene. Observarea corpilor elementari fluorescenți confirmă diagnosticul. Comparat cu cultura, acest test este 70-85% sensibil și este pe deplin specific când este folosit pentru confirmarea infecției uretrale, cervicale sau oculare la pacienții cu risc crescut cu suspiciune de infecție cu *C. trachomatis*. Sensibilitatea și specificitatea testului depind direct de abilitățile microscopistului. Sensibilitatea aparent scăzută a testului în populația cu risc redus, împreună cu natura sa relativ laborios-intensivă, îi limitează valoarea ca instrument de screening.

Tehnicile imunoenzimatice (ELISA) pentru detectarea antigenului chlamidian oferă o altă alternativă la cultură. Specificitatea și sensibilitatea raportate ale acestor teste pentru

infecțiile genitale (comparativ cu cultura) au fost de 60 până la 80% și, respectiv, de 97 până la 99%, în populațiile cu risc crescut. Sensibilitățile au fost, în general, mai înalte în infecția cervicală și mai joase în uretrita la bărbați. Ca și testul direct cu anticorpi fluorescenți pe lamă, ELISA are mai puțină acuratețe în populațiile cu prevalență scăzută. Testele ELISA sunt mai potrivite decât imunofluorescența directă pentru screening, deoarece pot fi mai ușor procesate numere mari de probe.

Teste folosind sonde de acid nucleic au fost, de asemenea, dezvoltate pentru diagnosticul chlamidiilor. Un asemenea test utilizează hibridizarea ADN - ARN și pare să fie aproximativ egal cu cele mai performante teste ELISA în privința sensibilității și specificității. Recent, sonde de acid nucleic au fost dezvoltate pentru folosirea în teste de amplificare, cum ar fi reacția de ligare în lanț și reacția de polimerizare în lanț (PCR). Aceste teste sunt acum metodele cele mai sensibile de diagnostic disponibile, devenind primele teste de noncultură care surclasează chiar sensibilitatea culturilor înseși. Abilitatea acestor teste de a decela genele chlamidiale în urină, cu un grad înalt de sensibilitate și specificitate, permite utilizarea lor cu probe de urină, mai degrabă decât cu tamponamentul convențional uretral sau cervical. Probele de urină sunt indicate în special pentru programele de sănătate publică.

Testele serologice au utilizare limitată în diagnosticul infecțiilor chlamidiene oculogenitale. Testul de fixare a complementului (FC) cu antigen specific de gen termostabil a fost folosit cu oarecare succes pentru a diagnostica LGV, dar este insensibil în infecțiile cu tulpini non-LGV de *C. trachomatis*. Testul microimunofluorescenței (micro-IF) cu antigene de *C. trachomatis* este mai sensibil, dar este în general accesibil doar în laboratoarele de cercetare. Testul măsoară anticorpii prin specificitate de serotip și prin clasa de imunoglobuline (IgM, IgG, IgA, IgA secretorie) atât în ser, cât și în secrețiile locale. Diagnosticul serologic folosind testul micro-IF poate fi util în pneumonia sugarului (în care pot fi adesea demonstrate titruri mari de anticorpi IgM și/sau creșteri de patru ori ale titrului), în salpingita chlamidiană (mai ales sindromul Fitz-Hugh-Curtis) și în LGV.

Tabelul 181-2 sintetizează testele diagnostice de elecție pentru pacienții cu suspiciune de infecție chlamidiană. Cu puține excepții, cea mai potrivită metodă de diagnostic este evidențierea agentului în cultura de celule sau prin metodele non-culturale. Selecția celor mai adecvate dintre aceste teste depinde de accesibilitatea și experiența locală. Totuși, este clar faptul că în multe situații și pentru multe obiective, sensibilitatea și specificitatea vor fi mai mari prin tehnicile de amplificare a acizilor nucleici. La pacienții la care se pot aplica considerații medico-legale (victimele abuzului sexual sau abuz asupra copiilor), trebuie întotdeauna folosite culturile sau metodele de amplificare a acizilor nucleici. Deoarece *C. trachomatis* este un patogen intracelular, probele adecvate pentru cultura chlamidiană trebuie să includă celule epiteliale. Testarea prin culturi sau non-culturală a puroiului determină izolări mai rare ale microorganismului. În uretrită, un tampon urogenital subțire trebuie introdus cel puțin 2 centimetri în uretră, pentru a obține o probă adecvată. Deși culturile de urină pentru chlamidii sunt mai puțin sensibile decât culturile uretrale, studii recente sugerează că testele de amplificare a acizilor nucleici pe prima probă de urină emisă la bărbați poate fi o alternativă diagnostică mai sensibilă, nedureroasă, comparativ cu testele uretrale bazate pe tampoane, mult mai invazive. Pentru testare se vor colecta primii 30 ml de urină emisă. Când o probă cervicală este recoltată pentru cultură, orificiul extern trebuie inițial curățat de depuneri și de material purulent; trebuie apoi introdus în cervix un tampon cu mâner de plastic, rotit încet de câteva ori, apoi retras. În vederea diagnosticului infecției la femei, testarea urinei matinale prin metodele de amplificare a acizilor nucleici este cel puțin la fel de sensibilă ca și analiza tamponului cervical. Când sunt necesare probe conjunctivale, epiteliul trebuie tamponat pentru a obține celule, mai degrabă decât material purulent simplu. Toate probele pentru cultura chlamidiană trebuie plasate imediat în mediu de transport și apoi, fie refrigerate (dacă ele vor ajunge în laborator în 12 până la 18 ore) sau înghețate la -70°C (dacă se anticipează o depozitare mai lungă). Un avantaj major al tehnicilor de detecție a antigenelor sunt necesitățile lor de transport mai puțin rigide.

Din punct de vedere al sănătății publice, cel mai eficient tip de testare diagnostică chlamidiană nu a fost încă stabilit și va varia dependent de populația clinică, resursele locale și experiența de laborator. Centrele pentru controlul bolilor și profilaxie au recomandat tratamentul empiric (fără testare diagnostică dacă resursele nu sunt accesibile pentru testare) al grupelor cu risc înalt, selectate. Acestea includ bărbați cu UNG sau epididimită transmisă sexual; femei cu cervicită mucopurulentă (CMP) sau BIP; parteneri sexuali asimptomatici ai pacienților cu aceste sindroame; femei și bărbați heterosexuali cu gonoree (din cauza proporției mari a acestor pacienți care au de asemenea infecție cu *C. trachomatis*); contacții sexuali ai femeilor sau bărbaților cu gonoree. Totuși testarea diagnostică (adăugată tratamentului empiric) are câteva beneficii potențiale la acești pacienți, inclusiv confirmarea infecției și sprijinirea diagnosticului clinic (mai ales la femeile cu CMP și BIP), favorizarea îndrumării partenerului sexual și complianța la terapia medicamentoasă, determinarea prognosticului și educarea medicilor privitor la corelarea semnelor și simptomelor cu rezultatele culturii. Pe măsură ce testarea diagnostică chlamidiană devine tot mai larg accesibilă, trebuie promovată folosirea ei pentru diagnosticul specific la acești pacienți. Din punctul de vedere al sănătății publice, prioritatea cea mai mare trebuie oferită screening-ului femeilor asimptomatice cu risc crescut, care altfel nu ar primi tratament pentru o infecție chlamidiană prezumtivă, mai ales cele întâlnite în instituțiile cu risc crescut (de exemplu, clinici pentru BTS, clinicile pentru avorturi) și cele cu un profil de risc înalt (de ex., active sexual și mai tinere de 21 de ani, partener sexual nou în ultimele 2 luni, sau mai mult decât un partener sexual curent).

SENSIBILITATEA LA ANTIMICROBIENE În testele de laborator care evaluează creșterea chlamidiilor pe culturile de celule, tetraciclinele, eritromicina, rifampicina, anumite fluorochinolone (mai ales ofloxacin) și o nouă macrolidă, azitromicina, sunt toate foarte active împotriva acestor microorganisme. Sulfonamidele și clindamicina sunt, de asemenea, active împotriva *C. trachomatis*, dar într-un grad mai scăzut. Penicilina și ampicilina înhibă multiplicarea chlamidiană, dar nu duc la eradicarea microorganismului in vitro. Cefalosporinele par, de asemenea, relativ ineficiente împotriva *C. trachomatis*. Streptomicina, gentamicina, neomicina, kanamicina, vancomicina, ristocetina, spectinomicina și nistatinul nu sunt eficiente în concentrațiile inhibitorii eficace pentru majoritatea bacteriilor și fungilor. Nu pare să existe o prea mare variație de la specie la specie în sensibilitatea la antibiotice și o rezistență clinic semnificativă la antimicrobiene a chlamidiilor nu a fost descrisă. De aceea, testarea sensibilității la antimicrobiene nu este necesară în îngrijirea de rutină a pacienților cu infecție chlamidiană.

Rx TRATAMENT

Până la introducerea azitromicinei, infecțiile chlamidiene nu puteau fi eradicate prin doză-unică sau regimuri antimicrobiene cu durată scurtă. În majoritatea situațiilor, la adulți, trebuie administrat un tratament de 7 zile cu doxiciclină sau tetraciclină, pentru infecțiile genitale necomplicate, dar pentru infecțiile chlamidiene complicate (de ex., BIP, epididimită) se recomandă două săptămâni de terapie, iar pentru

LGV, cel puțin trei săptămâni de tratament. Eșecul după tratamentul infecțiilor genitale cu tetraciclină indică de obicei complianța slabă sau reinfecția, mai degrabă decât implicarea unei tulpini rezistente.

Terapia pentru uretrita cu *C. trachomatis* este mai eficientă decât terapia pentru alte forme de UNG. *C. trachomatis* este eradicată din uretră prin tratamentul cu tetraciclină clorhidrat, 500 mg de patru ori pe zi, timp de 7 zile, sau doxiciclină, 100 mg oral de două ori pe zi, timp de 7 zile. Un regim alternativ eficient este eritromicina, 500 mg de patru ori pe zi, timp de 7 zile.

Eradicarea *C. trachomatis* din cervix a fost realizată cu doze și durate similare de tetraciclină, doxiciclină și eritromicină. Eritromicina bază, 500 mg de patru ori pe zi, timp de 10 până la 14 zile, este regimul de elecție pentru femeile gravide cu infecție cu *C. trachomatis*. Amoxicilina, 500 mg de trei ori pe zi, timp de 10 zile, a fost de asemenea folosită cu succes într-un studiu pe femei gravide. Tetraciclina clorhidrat, 500 mg de patru ori pe zi, sau doxiciclina, 100 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile, produc vindecarea clinică și microbiologică a epididimitei și BIP asociate infecției cu *C. trachomatis*, dar în această situație tetraciclina trebuie întotdeauna folosită împreună cu un medicament care este eficient împotriva gonoreei.

Doi agenți antimicrobieni, relativ noi, au fost recent aprobați pentru tratamentul infecțiilor genitale chlamidiene necomplicate la bărbați și femei. Ofloxacin, 300 mg oral, de două ori pe zi, timp de 7 zile, este la fel de eficient ca doxiciclina pentru tratamentul infecției chlamidiene și pare să fie sigur și bine tolerat. Nu poate fi utilizat în sarcină. Azitromicina, o macrolidă, este puternic activă împotriva *C. trachomatis*, prezintă biodisponibilitate prelungită și este concentrată intracelular. În studii comparative, o singură doză de 1 g

Tabelul 181-2

Teste diagnostice pentru infecția cu *Chlamydia trachomatis*

Infecția	Semne/simptome sugestive	Diagnostic prezumtiv*	Testul de confirmare de elecție
BĂRBAȚI			
Uretrită negonococică, uretrită postgonococică	Secreții, disurie	Colorare Gram cu mai mult de patru neutrofile pe câmp la imersia în ulei, fără gonococi	Cultură uretrală sau test pentru detectarea antigenelor de *C. trachomatis,* PCR sau LCR pentru *C. trachomatis* în urină
Epididimită	Mărire de volum intrascrotală unilaterală, durere, sensibilitate; febră; uretrită negonococică	Colorare Gram cu mai mult de patru neutrofile pe câmp la imersia în ulei, fără gonococi, piurie în sumarul de urină	Cultură uretrală sau test pentru detectarea antigenelor de *C. trachomatis,* PCR sau LCR pentru *C. trachomatis* în urină
FEMEI			
Cervicită	Secreții cervicale mucopurulente, sângerare și edem al zonei de ectopie cervicală	Frotiu cervical Gram cu ≥20 de neutrofile pe câmp la imersia în ulei, în mucusul cervical	Cultură din cervix sau test pentru detectarea antigenelor de *C. trachomatis,* PCR sau LCR pentru *C. trachomatis* în urină
Salpingită	Durere abdominală joasă, sensibilitate la mobilizarea cervicală, sensibilitate sau tumori anexiale	*C. trachomatis* întotdeauna potențial prezentă în salpingită	Cultură din cervix sau test pentru detectarea antigenelor de *C. trachomatis,* PCR sau LCR pentru *C. trachomatis* în urină
Uretrită	Disurie și polakiurie fără micțiuni imperioase sau hematurie	Cervicită mucopurulentă, piurie sterilă, urocultură de rutină negativă	Culturi uretrale și cervicale sau test pentru detectarea antigenelor de *C. trachomatis,* PCR sau LCR pentru *C. trachomatis* în urină
ADULȚI DE AMBE SEXE			
Rectită	Durere rectală, secreții, tenesme, sângerare; antecedente de contact sexual receptiv anorectal	Cultură și frotiu Gram negative pentru gonococ; cel puțin un neutrofil în colorare rectală Gram	Cultură rectală sau test de imunofluorescență directă pentru *C. trachomatis*
Sindrom Reiter	Uretrită negonococică, artrită, conjunctivită, leziuni cutanate tipice	Frotiu Gram cu mai mult de patru neutrofile pe câmp la imersia în ulei, lipsa gonococului, indică uretrită negonococică	Cultură uretrală sau test pentru detectarea antigenelor de *C. trachomatis*
LGV	Adenopatie regională, leziune primară, rectită, simptome sistemice	Nici unul	Izolarea tulpinii LGV din ganglioni sau rect, ocazional din uretră sau cervix; titrul FC al LGV ≥1:64, titrul micro-IF ≥1:512
NOU-NĂSCUȚI			
Conjunctivită	Secreții conjunctivale purulente la 6 până la 18 zile după naștere	Culturi și frotiu Gram negative pentru gonococi, specii de *Haemophilus,* pneumococi, stafilococi	Cultură conjunctivală sau test pentru detectarea antigenelor de *C. trachomatis*, fragmente de material conjunctival colorate Giemsa pot oferi un diagnostic mai rapid, dar mai puțin sensibil
Pneumonia sugarului	Afebril, tuse seacă, raluri difuze, hiperinflație bilaterală, infiltrate interstițiale	Nici unul	Cultură chlamidiană a sputei, faringelui, ochiului, rectului, micro-IF anticorpi anti *C. trachomatis* – creșterea de patru ori a anticorpilor IgG sau IgM

* Un diagnostic prezumtiv al infecției chlamidiene este adesea realizat în sindroamele listate, când gonococii nu sunt prezenți. Un test pozitiv pentru *N. gonorrhoeae* nu exclude *C. trachomatis*, care este prezentă frecvent la pacienții cu gonoree.

NOTĂ: FC, fixarea, complementului; LCR, reacția de ligare în lanț; LGV, limfogranulomatoza veneriană; PCR, reacția de polimerizare în lanț; micro-IF, microimunofluorescență.

de azitromicină a fost eficientă în infecția chlamidiană necomplicată ca și doxiciclina administrată 7 zile. Ea determină mai puține reacții gastrointestinale decât o fac macrolidele mai vechi, ca eritromicina. Și ofloxacina și azitromicina oferă alternative pentru tratament, care pot fi utile la pacienți selectați, alergici sau intoleranți la tetraciclină și eritromicină,dar ele sunt considerabil mai scumpe decât aceste regimuri standard. Regimul cu doză unică de azitromicină are mare aplicare pentru tratamentul pacienților cu infecție chlamidiană necomplicată (în special cei asimptomatici și cei cu mare probabilitate de complianță scăzută) și a partenerilor sexuali ai pacienților infectați. Deși nu este aprobată de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente, azitromicina în doză unică de 1 g este sigură și eficientă în tratamentul femeilor gravide.

Tratamentul partenerilor sexuali Prevalența înaltă persistentă a infecțiilor chlamidiene în majoritatea zonelor Statelor Unite este datorată în primul rând eșecului în a diagnostica, și deci în a trata, pacienții cu infecție simptomatică sau asimptomatică și pe partenerii lor sexuali. Cazuri de UNG, epididimită, sindrom Reiter și endocervicită mucopurulentă nu sunt câteodată tratate cu antimicrobiene, iar partenerii sexuali sunt tratați chiar mai rar. Infecția uretrală sau cervicală cu *C. trachomatis* a fost bine documentată într-o proporție înaltă la partenerii sexuali ai pacienților cu UNG, epididimită, sindrom Reiter, salpingită sau endocervicită. Dacă este posibil, trebuie efectuate teste de laborator care confirmă *Chlamydia* la asemenea pacienți, dar chiar și celor fără dovezi de boală clinică, dar care au fost recent expuși la infecție chlamidiană dovedită sau posibilă (de exemplu, UNG), trebuie să li se administreze tratament.

Tratamentul nou-născuților și sugarilor La nou născuții cu conjunctivită sau sugarii cu pneumonie, eritromicina etilsuccinat sau estolat poate fi administrată oral în doză de 50 mg/kg/zi, preferabil 12,25 mg/kg de patru ori pe zi, timp de două săptămâni. O atenție deosebită trebuie acordată complianței la tratament – o problemă frecventă. Recăderi ale infecției ochiului sunt frecvente după tratamentul cu unguent oftalmic topic cu eritromicină sau tetraciclină și poate, de asemenea, să apară după terapia orală cu eritromicină. De aceea, după tratament, trebuie efectuate culturi pentru urmărire. Ambii părinți trebuie examinați pentru infecție cu *C. trachomatis* și, dacă testele diagnostice nu se pot face, ei trebuie tratați cu doxiciclină și azitromicină.

PROFILAXIE Eforturile de a obține un vaccin pentru infecția chlamidiană nu au fost încununate încă de succes. Diagnosticul și tratamentul precoce scurtează durata infecțiozității purtătorului și constituie deci profilaxia primară a infecției chlamidiene. În prima parte a anilor 1990, una dintre cele 10 regiuni ale Statelor Unite (regiunea X, Pacificul de Nord-Vest) a fost supusă unui program de control chlamidian, utilizând o testare largă. Au fost efectuate aproximativ 500.000 de teste pe an în 150 de clinici de planificare familială din toată regiunea la femei ce întruneau criteriile de risc înalt. În decurs de 5 ani, prevalența infecției chlamidiene a scăzut de la 10 la 5%. În timp ce și alte regiuni ale SUA au inițiat acum programe similare, multe clinici de planning familial și de boli cu transmitere sexuală nu dispun încă de testări pentru chlamidia. Disponibilitatea testelor diagnostice înalt sensibile și specifice care se pot efectua cu probe urinare și a terapiei cu o singură doză face posibilă dezvoltarea unui program de control național, la scară largă.

TRAHOMUL ȘI CONJUNCTIVITA CU INCLUZII A ADULTULUI

DEFINIȚIE Trahomul este o conjunctivită cronică asociată cu infecția cu *C. trachomatis,* serotipurile A, B, Ba și C. A produs aproximativ 20 de milioane de cazuri de orbire în toată lumea și rămâne o cauză importantă de orbire, ce poate fi prevenită. Conjunctivita cu incluzii este o infecție oculară acută cauzată de tulpini de *C. trachomatis* transmise sexual (de obicei serotipurile D până la K) la adulții expuși secrețiilor genitale infectate și la copiii lor nou născuți.

EPIDEMIOLOGIE Epidemiologic, două tipuri de afecțiuni oculare sunt cauzate de *C. trachomatis*. În ariile cu trahom endemic, unde este întâlnită boala oculară clasică, transmiterea se face de la ochi la ochi, pe calea mâinilor, muștelor, prosoapelor și altor căi de transmitere și implică de obicei serotipurile A, B, Ba sau C. În ariile neendemice, microorganismele din serotipurile D până la K pot fi transmise de la tractul genital la ochi, cauzând de obicei doar sindromul conjunctivitei cu incluzii, ocazional cu keratită. Rar, boala oculară dobândită în acest mod progresează, cu dezvoltarea de panus și cicatrice similare cu cele întâlnite în trahomul endemic. Aceste cazuri pot fi denumite paratrahom, pentru a le diferenția epidemiologic de trahomul endemic transmis de la ochi la ochi.

Incidența și severitatea trahomului în întreaga lume au scăzut impresionant în cursul ultimilor 35 de ani în ariile cu condiții igienice și economice în curs de îmbunătățire. Trahomul endemic este încă o cauză majoră a orbirii, ce poate fi prevenită, în Africa de Nord, Africa sub-sahariană, Orientul Mijlociu și părți ale Asiei. Transmiterea bolii endemice se realizează în principal prin contact personal strâns, în special printre copiii mici în comunitățile rurale cu rezerve de apă limitate. În ariile endemice, trahomul este asociat cu expunerea repetată și reinfecție, dar infecția poate de asemenea să fie latentă. În Statele Unite, la americanii mexicani, ca și la emigranții din zone unde trahomul este endemic mai apare încă o formă ușoară de trahom. Recidiva acută a trahomului vechi apare ocazional după tratamentul cu unguent oftalmic cortizonic sau se dezvoltă la persoane foarte vârstnice care au fost expuse în tinerețe.

MANIFESTĂRI CLINICE Atât trahomul endemic, cât și conjunctivita cu incluzii a adultului se prezintă inițial ca o conjunctivită caracterizată prin foliculi limfoizi mici în conjunctivă. În regiunile cu trahom clasic hiperendemic cauzator de orbire, boala începe de obicei insidios, înainte de vârsta de 2 ani. Reinfectarea este frecventă și contribuie probabil la patogeneza trahomului. Studiile utilizând tehnici PCR indică faptul că ADN-ul chlamidian este adesea prezent în secrețiile oculare la pacienții cu trahom, chiar în absența culturilor pozitive. De aceea, infecția persistentă poate fi mai frecventă decât s-a crezut anterior.

Corneea este afectată, prezentând infiltrate inflamatorii leucocitare și vascularizație superficială (formare de panus). Pe măsură ce inflamația continuă, cicatrizarea conjunctivală afectează în final pleoapele, determinându-le să se întoarcă spre interior, astfel încât genele internalizate abrazionează constant globul ocular (trichiasis și entropion); în cele din urmă, epiteliul cornean este abrazionat și se poate ulcera, cu cicatrizare corneană consecutivă și orbire. Distrugerea celulelor caliciforme ale conjunctivei, a ductelor lacrimale și a glandelor lacrimale poate produce un sindrom de „ochi uscat“, cu opacitate corneană secundară, datorată uscării (xerosis) sau ulcerelor corneene secundare, bacteriene.

Comunitățile cu trahom cauzator de orbire prezintă adesea epidemii sezoniere de conjunctivită determinate de *Haemophilus influenzae,* care contribuie la intensitatea procesului inflamator. În asemenea zone, procesul infecțios activ se remite de obicei spontan la persoanele afectate, cu vârsta cuprinsă între 10 și15 ani, dar cicatricele conjunctivale continuă să se contracte, producând trichiasis și entropion, precum și cicatrizare corneană consecutivă la adult. În ariile cu boală mai blândă și prevalență mai redusă, procesul poate fi mai lent, boala activă continuând în perioada de adult; în aceste cazuri orbirea este rară.

Infecția ochilor cu tulpini genitale de *C. trachomatis* la adulții tineri activi sexual se prezintă cu un debut acut de conjunctivită foliculară unilaterală și limfadenopatie preauriculară, similară cu cea întâlnită în conjunctivita acută cu adenovirus sau herpesvirus. Dacă nu este tratată, boala poate persista timp de 6 săptămâni până la 2 ani. Este frecvent asociată cu inflamare corneană sub forma unor opacități discrete („infiltrate"), eroziuni epiteliale punctiforme și vascularizație corneană superficială de grade minore. Foarte rar apar cicatrizarea conjunctivală și distorsiunea pleoapei, în special la pacienții tratați timp de mai multe luni cu glucocorticoizi topici. Infecțiile recurente ale ochiului se dezvoltă cel mai frecvent la pacienții ai căror parteneri sexuali nu sunt tratați cu agenți antimicrobieni.

DIAGNOSTIC Diagnosticul clinic al trahomului clasic poate fi realizat dacă sunt prezente două dintre următoarele semne:

1. Foliculi limfoizi pe conjunctiva palpebrală superioară
2. Cicatrizare conjunctivală tipică
3. Panus vascular
4. Foliculi ai limbului sau sechelele lor, depresiuni Herbert

Diagnosticul clinic al trahomului endemic trebuie confirmat prin teste de laborator la copiii cu grade de inflamație mai marcate. Incluziile intracitoplasmatice chlamidiene sunt prezente la 10 până la 60% din frotiurile conjunctivale colorate Giemsa la asemenea populații, dar izolarea pe culturi de celule, testele mai noi de detecție a antigenelor sau PCR chlamidiană, sunt mai sensibile. Conjunctivita foliculară la adulții europeni sau americani care locuiesc în regiunile cu trahom este rar datorată trahomului.

Cazurile sporadice de conjunctivită cu incluzii la adult trebuie diferențiate în cursul primelor 15 zile după debut de keratoconjunctivita dată de adenovirus și virus herpes simplex și de conjunctivita bacteriană, iar ulterior, de alte forme de conjunctivită foliculară cronică. Demonstrarea infecției chlamidiene prin frotiuri colorate Giemsa sau prin imunofluorescență, prin izolare pe culturi de celule sau prin teste non-culturale mai noi constituie dovada definitivă de infecție. Sunt indicate examinarea genitală și teste pentru infecția chlamidiană genitală. Anticorpii serici nu constituie o dovadă de infecție chlamidiană a ochiului, deoarece numeroși adulți activi sexual au dobândit anticorpi serici prin infecție genitală.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL CONJUNCTIVITEI ȘI KERATOCONJUNCTIVITEI Ochiul și anexele sale pot fi infectate în cursul a numeroase boli virale cutanate și sistemice. Uneori, aceste infecții oculare produc manifestări minore, cum ar fi pierderea tranzitorie a acomodării în febra denga sau formele mai blânde de conjunctivită din infecțiile sistemice adenovirale. Totuși, alte infecții virale, cum ar fi herpes simplex (vezi capitolul 184), herpes zoster (vezi capitolul 185), rujeola (vezi capitolul 196) și vaccina (vezi capitolul 188) produc ocazional pierderea serioasă și permanentă a vederii. În plus, infecțiile congenitale sunt o cauză importantă de orbire, în particular rubeola, care conduce la cataractă și microftalmie, boala incluziilor citomegalice cu afectare retiniană, sifilisul cu keratită interstițială sau nevrită optică. Printre infecțiile virale limitate la componentele oculare externe și manifestate ca o conjunctivită foliculară sunt keratoconjunctivita epidemică, keratoconjunctivita cu herpes simplex, conjunctivita virală a bolii Newcastle și conjunctivita acută hemoragică.

℞ TRATAMENT

Programele de sănătate publică pentru controlul trahomului endemic au constat în utilizarea în masă a unguentelor cu tetraciclină sau eritromicină la nivelul ochilor, aplicată tuturor copiilor din comunitățile afectate, timp de 21 până la 60 de zile, sau printr-o schemă intermitentă. Aceste programe includ de asemenea corecția chirurgicală a pleoapelor întoarse spre interior, de către o echipă chirurgicală mobilă care vizitează fiecare localitate. Terapia cu doză unică cu azitromicină oferă o metodă alternativă pentru tratamentul în masă al copiilor mici și gravidelor, care este actualmente în curs de evaluare.

Conjunctivita cu incluzii la adult răspunde bine la tratamentul cu doze complete de tetraciclină sau eritromicină, administrate sistemic timp de 3 săptămâni. Tratarea simultană a tuturor contacților sexuali ai pacientului este de asemenea necesară pentru a preveni reinfecția oculară și pentru a evita bolile genitale datorate infecției chlamidiene. Tratamentul antibiotic topic nu este necesar pentru pacienții tratați cu antibiotice sistemice.

PROFILAXIE Eforturile în producerea unui vaccin pentru trahom nu au avut încă succes. Măsurile generale de igienă asociate cu îmbunătățirea condițiilor de locuit sunt eficiente în eliminarea trahomului endemic. Aprovizionarea adecvată cu apă pentru igiena personală poate fi un factor cheie. În unele arii, reducerea muștelor din gospodărie este importantă.

PSITACOZA

DEFINIȚIE Psitacoza este în primul rând o boală infecțioasă a păsărilor, care este determinată de *Chlamydia psittaci*. Transmiterea infecției de la păsări la oameni determină o boală febrilă, caracterizată prin pneumonită și manifestări sistemice. Pot de asemenea să apară infecții inaparente sau boli similare gripei. Termenul de *ornitoză* este uneori utilizat pentru infecții contractate de la alte păsări decât papagalii sau papagalii cu coadă lungă, dar *psitacoza* este termenul generic preferat pentru toate formele bolii.

EPIDEMIOLOGIE Aproape orice specie aviară poate purta *C. psittaci*. Păsările psitacine (papagali) sunt cel mai frecvent infectate, dar au fost identificate cazuri umane care au avut contact cu porumbei, rațe, curcani, pui și multe alte păsări. Psitacoza poate fi considerată o boală profesională a proprietarilor magazinelor de animale, a muncitorilor din crescătoriile de păsări, a comercianților de porumbei, a specialiștilor în împăierea animalelor, a veterinarilor și a îngrijitorilor din grădinile zoologice. În cursul ultimilor 20 de ani, a existat o creștere a incidenței, cu cazuri și epidemii apărând în primul rând printre angajații fabricilor de prelucrare a păsărilor. Se bănuiește că numeroase cazuri sunt nediagnosticate și neraportate. Boala pare să fie mai frecventă în Anglia, unde papagalii pitici sunt păsări de casă populare și unde importul acestor păsări a fost liberalizat.

Agentul este prezent în secrețiile nazale, excrețiile, țesuturile și penele păsărilor infectate. Deși boala poate fi fatală, păsările infectate prezintă frecvent numai semne minore de boală, ca pene zbârlite, letargie și anorexie. Purtătorii aviari asimptomatici sunt frecvenți, iar vindecarea completă poate fi urmată de răspândirea continuă a microorganismului timp de mai multe luni.

Psitacoza este aproape întotdeauna transmisă oamenilor pe cale respiratorie. În rare ocazii, boala poate fi dobândită prin mușcătura unei păsări de casă. Contactul prelungit nu este esențial pentru transmiterea bolii; câteva minute petrecute într-un mediu frecventat anterior de o pasăre infectată a determinat infecția umană. Severitatea bolii la oameni nu prezintă nici o relație aparentă cu gradul de apropiere sau cu durata contactului, deși păsările bolnave sunt mai predispuse să transmită infecția decât cele sănătoase. Un agent similar cu cel al psitacozei a fost transmis printre personalul de spital, cu infecții severe și uneori fatale. Există dovezi că aceste tulpini „umane" sunt mai virulente decât microorganismele

aviare. Nu există nici o raportare de infecție dobândită prin consumul de produse de carne de păsări.

PATOGENEZĂ Agentul psitacozei pătrunde în corp prin căile respiratorii superioare, se răspândește prin fluxul sanguin și se localizează în final în alveolele pulmonare și în celulele reticuloendoteliale ale splinei și ficatului. Invazia plămânului are loc probabil mai degrabă pe calea fluxului sanguin, decât prin extindere directă de la căile aeriene superioare. Un răspuns inflamator limfocitar apare atât pe suprafața interstițială, cât și pe cea respiratorie a alveolei, ca și în spațiile perivasculare. Pereții alveolari și țesuturile interstițiale ale plămânului sunt îngroșate, edematoase, necrotice și uneori hemoragice. Histologic, ariile afectate prezintă spațiile alveolare umplute cu fluid, eritrocite și limfocite. Tabloul nu este patognomonic pentru psitacoză, doar dacă nu sunt identificate macrofagele care conțin corpi de incluzie citoplasmatici caracteristici (corpi Levinthal - Coles - Lillie, LCL). Epiteliul respirator al bronhiilor și bronhiolelor rămâne de obicei intact.

MANIFESTĂRI CLINICE Manifestările clinice și evoluția psitacozei sunt extrem de variabile. După o perioadă de incubație de 7 până la 14 zile sau mai mult, boala poate debuta brusc cu frisoane și febră până la 40,5°C (105°F), dar debutul este adesea gradat, cu febra crescând în cursul unei perioade de 3 până la 4 zile. Cefaleea este aproape întotdeauna un simptom marcat; este de obicei difuză, chinuitoare și este adesea principala acuză a pacientului.

Numeroși pacienți se prezintă cu o tuse uscată, seacă, care este de obicei neproductivă, dar pe măsură ce boala progresează, pot apărea mici cantități de spută mucoasă sau sanguinolentă. Tusea poate începe timpuriu în evoluția bolii sau tardiv, după 5 zile de la debutul febrei. Pot să apară dureri toracice, pleurezie cu revărsat sau o frecătură pleurală, dar acestea sunt rare. Au fost menționate pericardita și miocardita. Majoritatea pacienților au o frecvență respiratorie normală sau ușor crescută; dispneea marcată cu cianoză apare doar în psitacoza severă cu afectare pulmonară extensivă. În psitacoză, ca și în cele mai multe pneumonii nebacteriene, semnele fizice de pneumonită tind să fie mai puțin marcate decât ar sugera simptomele și modificările radiologice. Examinarea inițială poate arăta raluri sibilante fine, sau semnele clinice de pneumonie pot lipsi complet. Ralurile devin de obicei perceptibile și mai numeroase cu progresia bolii. Semnele de consolidare pulmonară francă sunt de obicei absente. Simptomele de infecție a tractului respirator superior nu sunt marcate, deși sunt adesea prezente dureri ușoare în gât, faringită și adenopatie cervicală; ocazional, ultima poate fi singura manifestare a bolii. Epistaxisul este întâlnit precoce în evoluția a aproape o pătrime din cazuri. Fotofobia este, de asemenea, o acuză comună.

Pacienții acuză frecvent mialgii generalizate, spasm și rigiditate la nivelul mușchilor spatelui și gâtului, ceea ce poate conduce în mod eronat la diagnosticul de meningită. Letargia, depresia, agitația, insomnia și dezorientarea au fost semnele cele mai importante în unele epidemii, dar nu în toate; delirul și stupoarea apar la sfârșitul primei săptămâni în cazurile severe. Ocazional, pacienții pot fi comatoși când sunt consultați prima dată, iar diagnosticul de psitacoză poate fi omis în aceste situații. Au fost semnalate în unele cazuri probleme gastrointestinale ca: dureri abdominale, grețuri, vărsături sau diaree; constipația și distensia abdominală apar uneori ca și complicații tardive. Un semn rar și cu prognostic rezervat este icterul, care apare în urma afectării hepatice severe. A fost, de asemenea, descrisă o erupție maculară slabă (petele lui Horder), simulând petele roz din febra tifoidă.

Pacienții fără tuse sau alte semne clinice de afectare respiratorie se prezintă cu febră de origine necunoscută (vezi capitolul 125). Frecvența pulsului este mică în comparație cu febra. Când este prezentă splenomegalia la un bolnav cu pneumonită acută, psitacoza trebuie luată în considerare; incidența splenomegaliei în această boală variază între 10 și 70%. De asemenea, poate apărea hepatomegalie nedureroasă, dar icterul este rar. Tromboflebitele nu sunt rare în timpul convalescenței; infarctul pulmonar este, într-adevăr, o complicație tardivă și poate fi fatal.

În cazurile de psitacoză netratată poate persista febră scăzută recurentă sau susținută pentru o perioadă cuprinsă între 10 zile și 3 săptămâni și ocazional până la 3 luni. În această perioadă, manifestările respiratorii diminuează progresiv. Psitacoza contractată de la papagali sau papagalii cu coadă lungă este posibil să fie mai severă și cu durată mai mare decât boala contractată de la porumbei sau păsări de curte. Recăderile apar, dar sunt rare. Ocazional, pacienții dezvoltă endocardite și infecția cu *C. psittaci* va fi luată în considerare în cazul endocarditelor cu hemoculturi negative. Infecțiile bacteriene secundare sunt rare. Imunitatea la reinfecție este probabil permanentă.

EXAMENE DE LABORATOR Aspectul radiologic din psitacoză este nespecific. Leziunile pulmonare sunt, de obicei, infiltrații nesistematizate omogene, dar pot fi și opacități difuze, estompate, lobare, atelectatice, în formă de pană, leziuni nodulare imprecise sau miliare. În faza acută, numărul de leucocite a bolii este normal sau moderat scăzut, dar poate crește în convalescență. Frecvent viteza de sedimentare a hematiilor nu este crescută. Proteinuria tranzitorie este frecventă. Lichidul cefalorahidian conține uneori câteva celule mononucleare, dar în rest este normal. În ciuda hepatomegaliei, testele funcționale hepatice sunt, în general, normale sau ușor crescute.

Diagnosticul poate fi confirmat doar prin izolarea microorganismului cauzal sau prin serologie. Microorganismul este prezent în sânge în timpul fazei acute a bolii și în secrețiile bronșice, luni sau uneori ani după infecție, dar este dificil de izolat. În plus, este riscant de lucrat cu microorganismul în laborator și cele mai multe laboratoare clinice nu realizează culturi pentru *C. psittaci*. Astfel, psitacoza este cel mai frecvent diagnosticată prin decelarea unui titru crescut de anticorpi FC în serul pacienților cu sindroame clinice compatibile cu această infecție. Serologia va fi totdeauna efectuată, atât în faza acută, cât și în convalescență. *C. trachomatis*, *C. psittaci* și *C. pneumoniae* au un antigen „de grup“ specific de gen, care stă la baza testului FC. Astfel, infecțiile acute cu *C. trachomatis* și *C. pneumoniae* pot produce fiecare titruri crescute la testul FC. Cu toate acestea, cele trei specii au diferite PMME, care sunt antigenele principale la testul de microimunofluorescență. Dacă există dubii în interpretarea testului FC, este necesar să se efectueze testul micro-IF pentru a se face diferențierea între cele trei specii. S-a demonstrat că inițierea promptă a tratamentului cu tetraciclină determină o întârziere în creșterea anticorpilor în convalescență, pentru câteva săptămâni sau luni.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Contactul cu păsări în antecedente poate reprezenta singura bază clinică pentru diferențierea psitacozei de alte boli febrile infecțioase și neinfecțioase. O listă parțială a bolilor pulmonare care pot fi confundate cu psitacozele include: pneumonia cu *Mycoplasma* sau cu *C. pneumoniae*, boala legionarilor, pneumonia virală, febra Q, coccidioidomicoza, tuberculoza, infecțiile cu enterovirusuri, carcinomul pulmonar cu obstrucție bronșică și pneumonia bacteriană obișnuită. În stadiile precoce, înainte de apariția pneumonitei, psitacozele pot fi confundate cu gripa, febra tifoidă, tuberculoza miliară și mononucleoza infecțioasă.

Rx TRATAMENT

Tetraciclinele constituie tratamentul cel mai eficient al psitacozelor. Defervescența și dispariția simptomatologiei apar de obicei în 24-48 ore după instituirea tratamentului cu tetraciclină, 2 g pe zi, divizată în patru prize. Pentru a evita recăderile, tratamentul va trebui probabil continuat

cel puţin 7-14 zile după dispariţia febrei. În cazurile severe, poate fi indicată spitalizarea şi terapie intensivă pulmonară. Sulfonamidele nu sunt active împotriva *C. psittaci*. Eritromicina va fi utilizată la pacienţii care nu tolerează sau care sunt alergici la tetracicline.

INFECŢII DETERMINATE DE *C. PNEUMONIAE*

A treia specie de chlamidii descrisă a fost *C. pneumoniae*. Aceasta poate fi diferenţiată de celelalte două specii pe baza hibridizării ADN şi a analizelor endonucleazei restrictive. Deşi *C. pneumoniae* poate creşte în diferite culturi de celule, este considerabil mult mai dificil de cultivat decât alte specii de chlamidii, în special cele din probe clinice. Celulele HL reprezintă cea mai bună linie celulară pentru izolarea *C. pneumoniae*.

Datele epidemiologice privind infecţia cu *C. pneumoniae* au provenit iniţial din studii serologice. Infecţiile încep să apară în a doua copilărie, ating un vârf al incidenţei la adulţii tineri, continuând apoi să apară la adulţi. Seroprevalenţa în diferite populaţii adulte testate în toată lumea depăşeşte 40%, ceea ce sugerează că infecţiile determinate de *C. pneumoniae* sunt ubicuitare. Episoadele secundare (reinfecţiile) par să apară la adulţi şi bătrâni. În Scandinavia, *C. pneumoniae* produce epidemii de pneumonii şi afecţiuni respiratorii, urmate de perioade în care infecţiile sunt rare. Incidenţa infecţiilor în afara epidemiilor este greu de apreciat. Transmiterea pare a fi de la persoană la persoană, probabil în special în şcoli şi în familii.

Spectrul clinic al infecţiilor determinate de *C. pneumoniae* include faringite acute, sinuzite, bronşite şi pneumonii, în special la adulţii tineri. Manifestările clinice observate în infecţia primară par a fi mai severe şi mai prelungite decât cele din reinfecţie. Pneumonitele seamănă cu pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae,* în care leucocitoza lipseşte frecvent şi pacienţii au antecedente importante de infecţii ale căilor respiratorii superioare: febră, tuse neproductivă, semne minime la auscultaţia toracelui, mici infiltraţii segmentare pe radiografie, boala fiind în general uşoară sau moderată. La bătrâni, pneumonia dată de *C. pneumoniae* poate fi severă şi poate necesita spitalizare şi ventilaţie asistată.

Studiile epidemiologice au demonstrat o asociere între dovezile serologice de infecţie cu *C. pneumoniae* şi boala coronariană aterosclerotică. În plus, *C. pneumoniae* a fost identificată în plăcile de ateroscleroză prin microscopie electronică, hibridizarea ADN şi prin imunocitochimie. Semnificaţia clinică a acestor descoperiri nu este încă clară.

Diagnosticul infecţiei cu *C. pneumoniae* este de obicei dificil, deoarece tehnicile pentru culturi celulare nu sunt accesibile de rutină în clinică şi metodele non-culturale, bazate pe detectarea antigenelor sau a sondelor ADN-ului nu au fost încă puse la punct. Faza acută şi cea de convalescenţă pot fi testate din punct de vedere serologic pentru anticorpi chlamidieni FC, permiţând un diagnostic retrospectiv. Totuşi, aceste teste nu permit deosebirea infecţiei cu *C. pneumoniae* de infecţiile date de *C. trachomatis* sau *C. psittaci*. Deşi nu au fost efectuate studii clinice privind tratamentul, *C. pneumoniae* este inhibată in vitro de către tetraciclină şi eritromicină. Tratamentul recomandat este 2 g/zi de eritromicină sau tetraciclină, timp de 10-14 zile.

BIBLIOGRAFIE

BAUWENS JE et al: Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* urethritis in men by polymerase chain reaction assay of first catch urine. J Clin Microbiol 31:3013, 1993

CATES W JR, WASSERHEIT JN: Genital chlamydial infections: Epidemiology and reproductive sequelae. Am J Obstet Gynecol 164:1771, 1991

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Recommendations for the prevention and management of *Chlamydia trachomatis* infections, 1993. Morb Mortal Week Rep 42(RR-12):1, 1993

COULTS II et al: Clinical and radiographic features of psittacosis infection. Thorax 40:530, 1985

GRAYSTON JT: Infections caused by *Chlamydia pneumoniae,* strain TWAR. Clin Infect Dis 15:757, 1992

GRAYSTON JT et al: A new *Chlamydia psittaci* strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. N Engl J Med 315:161, 1986

HOLMES KK: Lower genital tract infections in women: Cystitis, urethritis, vulvovaginitis, and cervicitis, in *Sexually Transmitted Diseases,* 2d ed, KK Holmes et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1990

LEE HH et al: Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* genitourinary infection in women by ligase chain reaction assay of urine. Lancet 345:213, 1995

MARTIN DH et al: A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. N Engl J Med 327: 921, 1992

RETTIG PJ: Perinatal infections with *Chlamydia trachomatis.* Clin Perinatol 15:321, 1988

SCHACHTER J, STAMM WE: Chlamydia, in *Manual of Clinical Microbiology,* PR Murray et al (eds). Washington, DC, ASM Press, 1995

SCHACHTER J, STAMM WE et al: Experience with the routine use of erythromycin for chlamydial infections in pregnancy. N Engl J Med 314:276, 1986

SCHOLES D et al: Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. N Engl J Med 334:1362, 1996

SOPER D: Pelvic inflammatory disease. Infect Dis Clin North Am 8:821, 1994

STAMM WE: Towards control of sexually transmitted chlamydial infections. Ann Intern Med 119:432, 1993

STAMM WE, HOLMES KK: *Chlamydia trachomatis* infections in adults, in *Sexually Transmitted Diseases,* 2d ed, KK Holmes et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1990

STAMM WE et al: Azithromycin for empirical treatment of the nongonococcal urethritis syndrome in men. A randomized double-blind study. JAMA 274:545, 1995

STAMM WE et al: *Chlamydia trachomatis* urethral infections in men. Prevalence, risk factors, and clinical manifestations. Ann Intern Med 100:47, 1984

STERGACHIS A et al: Selective screening for *Chlamydia trachomatis* infections in a primary care population of women. Am J Epidemiol 138:143, 1993

WEINSTOCK H et al: *Chlamydia trachomatis* infections. Infect Dis Clin North Am 8:797, 1994

AFECȚIUNI VIRALE

182 *Fred Wang, Elliott Kieff*

VIRUSOLOGIE MEDICALĂ

PERSPECTIVE ISTORICE

Deși descrieri ale infecțiilor cu poxvirus și herpesvirus s-au făcut din antichitate, vârsta virusologiei abia atinge 100 de ani. Dimpotrivă, bacteriologia s-a dezvoltat rapid de-a lungul celei de a doua jumătăți a secolului nouăsprezece. La sfârșitul secolului nouăsprezece multe tipuri de bacterii au putut fi crescute pe medii de cultură și au putut fi identificate în culturi și țesuturi prin microscopie optică; mediile de cultură au putut fi sterilizate prin trecerea prin filtre de porțelan și Henle și Koch au emis postulatele pentru stabilirea etiologiei bacteriene a bolilor. În 1892, în Rusia, Ivanofsky a evidențiat că agentul infecțios al bolii frunzei de tutun nu este o bacterie, pentru că este trecut prin filtre de porțelan. De-a lungul următorilor 20 de ani, câteva infecții la animale s-au dovedit a fi cauzate de agenți filtrabili și a început să fie aplicat termenul de *virus* pentru acești agenți. Din anul 1920 până în 1950, cercetările efectuate asupra infecțiilor virale ale celulelor, țesuturilor, organelor și microorganismelor care au afectat bacteriile, plantele, animalele (inclusiv omul) au condus la îmbunătățirea tehnicilor de cultură in vitro a celulelor și virușilor. Îmbunătățirea tehnicilor de cultură a făcut posibil studiul proprietăților biochimice și genetice ale virusurilor. Virusurile au fost recunoscute ca instrumente genetice simple, utile pentru aprofundarea proceselor fundamentale biologice și biochimice la nivelul celulelor, țesuturilor, organelor și animalelor, incluzând omul.

DEFINIREA UNUI VIRUS

Virusul este alcătuit dintr-un acid nucleic înconjurat de una sau mai multe proteine. Unele virusuri prezintă, de asemenea, și o membrană externă de înveliș. Virusurile diferă de alte organisme replicative prin faptul că nu prezintă ribozomi sau enzime pentru generarea de fosfat macroergic sau pentru metabolismul proteic, glucidic sau lipidic. Virusurile sunt paraziți obligatoriu intracelulari – ceea ce semnifică faptul că ele necesită celule pentru a se replica. În mod caracteristic, acizii nucleici virali codifică proteinele necesare pentru replicare și pentru asamblarea acizilor nucleici în noi particule virale.

Virusurile diferă de viroizi, prioni și virusoizi. *Virusoizii* sunt acizi nucleici care depind de virusurile helper (ajutătoare) pentru a asambla acizii nucleici în particule asemănătoare cu virusul. *Viroizii* sunt molecule simple de ARN mic, neanvelopat, ciclic, în general dublu-catenar și sunt limitați la plante. *Prionii* sunt proteine celulare anormale, care pot disemina de la celulă la celulă și determină modificări ale proteinelor celulare normale, alterând astfel funcția celulară normală și propagându-se prin ele însele. Prionii au fost implicați în bolile neurodegenerative cum ar fi boala Creutzfeldt-Jakob, kuru și sindromul Gerstmann-Straüssler. Recent, prionii au fost implicați și în transmiterea prezumtivă a encefalopatiei spongiforme bovine la om.

STRUCTURA VIRALĂ

Virusurile au derivat din mai puțin de 200 de gene. Aceste gene pot fi asamblate într-un genom ADN monocatenar sau dublu catenar sau într-un genom ARN monocatenar cu sens unic, monocatenar sau cu un segment antisens sau segmentat dublu catenar. Genomurile ARN cu catenă sens pot fi translaționate direct în proteine. Genomurile sens și antisens se referă, de asemenea, la genomurile pozitive și, respectiv, negative. Acidul nucleic viral este în general asociat cu una sau mai multe nucleoproteine codificate de virus în miezul particulei virale. Acidul nucleic viral este aproape întotdeauna înconjurat de o membrană proteică, numită capsidă. Datorită complexității genetice limitate a virusurilor, capsida lor este în general alcătuită din multimeri de capsomere identice. Capsomerele, în schimb sunt compuse din una sau câteva proteine. Capsomerele se asamblează în capside cu simetrie icosaedrică sau elicoidală. Structurile icosaedrice sunt aproximativ sferice, dar prezintă 2, 3 și 5 axe de simetrie, în timp ce structurile elicoidale au doar două axe de simetrie. Capsidele completate cu acidul nucleic sunt denumite nucleocapside. Multe virusuri umane prezintă o structură nucleocapsidică simplă; altele sunt mult mai complexe și prezintă o anvelopă externă, care provine din membranele celulei infectate. Membrana care constituie anvelopa virală a fost modificată prin inserția de glicoproteine codificate de virus. Virusurile anvelopate prezintă frecvent o matrice sau proteine de tegument care ocupă spațiul dintre nucleocapsidă și înveliș. În general, virusurile anvelopate sunt sensibile la solvenți și detergenți anionici, care pot distruge învelișul, în timp ce virusurile constituite doar din nucleocapside sunt frecvent mai rezistente. Desenul schematic al unui herpesvirus, ilustrat în figura 182-1, evidențiază componentele unui virus ADN complicat. Virusurile patogene umane prototipice sunt enumerate în tabelul 182-1. Dimensiunile și structurile relative ale virusurilor patogene tipic umane sunt prezentate în figura 182-2.

TAXONOMIA VIRUSURILOR PATOGENE UMANE

Așa cum apare din tabelul 182-1 și figura 82-2, clasificarea virusurilor în ordine și familii se bazează pe compoziția în acidul nucleic, dimensiunea și simetria nucleocapsidei și pe anvelopare. Virusurile unei singure familii prezintă tipuri similare de genom și sunt structural similare la micrografiile electronice. Subclasificarea ulterioară în genuri este dependentă de similaritățile în epidemiologie și efectele biologice și de gradul de omologie a secvenței de acid nucleic coliniar. În general, fiecare virus uman prezintă un nume comun, în relație cu efectele sale patologice sau cu circumstanțele sale de descoperire și un nume formal de specie desemnat de International Committee on Taxonomy of Viruses (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/icTV).

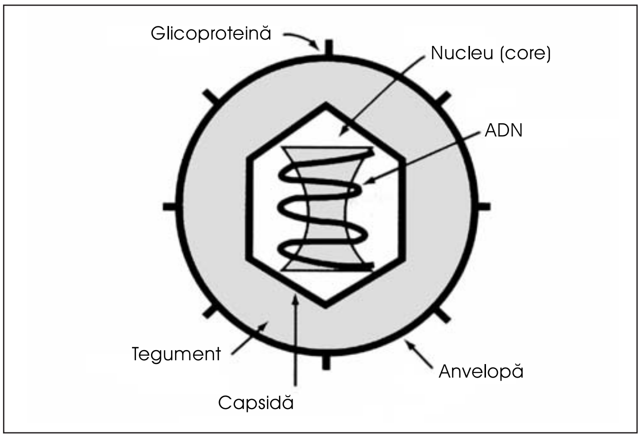


FIGURA 182-1 Reprezentarea schematică a unui herpesvirus anvelopat cu nucleocapsidă icosaedrică. Dimensiunile aproximative ale nucleocapsidei și particulei anvelopate sunt 100 μm și 180 μm. Capsida este alcătuită din 162 capsomere: 150 cu 6 axe de simetrie și 12 cu 5 axe de simetrie.

Ultima denumire constă din numele gazdei, urmat de familia sau genul virusului şi un număr. Această terminologie duală a creat o situaţie confuză, în care virusurile sunt arbitrar denumite cu ambele nume – de ex., virusul varicelozosterian (VZV) sau herpesvirusul uman tip 3.

INFECŢIA VIRALĂ IN VITRO

STADIILE INFECŢIEI La nivelul celular infecţia virală evoluează în stadii: (1) interacţiunea virusului cu suprafaţa celulară, (2) exprimarea şi replicarea genei virale şi (3) asamblarea virală şi eliberarea.

Interacţiunile virale la nivelul suprafeţei celulare Iniţial, virusul este adsorbit pe un receptor situat pe suprafaţa celulară. Adsorbţia este consecinţa unei interaţiuni moleculare a unei proteine virale de suprafaţă cu o moleculă de pe membrana plasmatică celulară. De exemplu, proteina capsidică a poliovirusului se leagă de o proteină a membranei plasmatice celulare aparţinând superfamiliei tip imunoglobulină; proteina capsidică a rinovirusului se leagă de molecula 1 de adeziune intracelulară; proteina capsidică a echovirusului se leagă de integrină; proteina hemaglutininică, de înveliş, a virusului gripal se leagă de acidul sialic; glicoproteina de înveliş a virusului imunodeficienţei umane (HIV) se leagă de receptorii CD4 şi ai chemokinelor; glicoproteinele de înveliş ale virusului herpes simplex se leagă de heparan sulfat şi de un receptor al factorului de necroză tumorală; glicoproteina virusului Epstein-Barr (EBV) se leagă de receptorul pentru complement al limfocitului B, CD21. Adsorbţia se produce în mod caracteristic, aproape la fel de bine la 4°C, cât şi la 37°C, iar virusul adsorbit poate fi încă neutralizat de anticorpi.

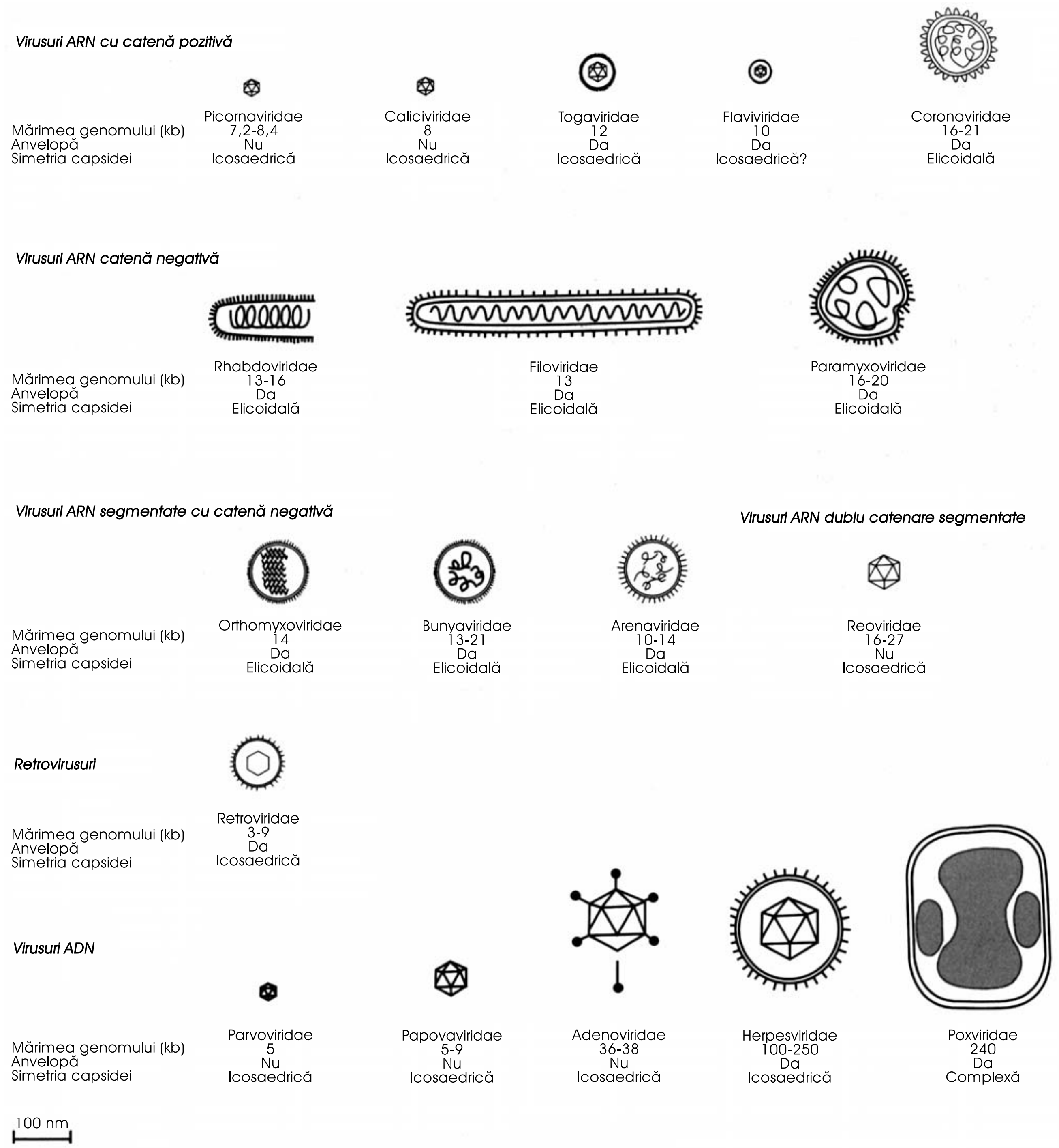
După adsorbţie, virusurile penetrează prin sau fuzionează cu membrana celulară şi sunt dezvelite pe măsură ce pătrund în citoplasmă. Penetrarea şi dezvelirea, ca şi etapele ulterioare ale replicării virale, depind de metabolismul energetic celular şi de modificările biochimice apărute la nivelul membranei celulare şi citoscheletului. De aceea, penetrarea evoluează lent la temperaturi sub 37°C. Procesul de penetrare este frecvent iniţiat prin interacţiunea proteinelor de pe suprafaţa virusului cu receptorii celulari în timpul adsorbţiei. Proteina virală care activează receptorul este îndepărtată de pe suprafaţa virusului în cel puţin câteva copii. În mod similar, membrana plasmatică celulară prezintă cel puţin câţiva şi frecvent sute de receptori moleculari. Interacţiunea virusului cu receptorii săi induce de obicei agregarea receptorului la nivelul sediului de adsorbţie virală. Agregarea receptorilor iniţiază semnalul evenimentelor în citoplasmă şi modificările active la nivelul membranei plasmatice. În general, celula percepe că receptorul şi-a întâlnit "ligandul adecvat". Frecvent, receptorul agregat este internalizat printr-un proces de endocitoză, care implică porii acoperiţi cu clatrină. Astfel, virusul este adus în citoplasmă prin endozomi. Endocitoza este importantă în intrarea unor virusuri diverse ca picornavirusurile, virusurile gripale, adenovirusuri şi herpesvirusurile. În multe situaţii, fuziunea ulterioară a virusului cu membrana endozomală este dependentă de scăderea pH-ului endozomal. Efectul pH-ului asupra penetrării virale a fost bine studiat pentru virusul gripal. Hemaglutinina virusului gripal mediază adsorbţia, agregarea receptorului şi endocitoza. În endozomii cu pH scăzut, modificările în conformaţia hemaglutininei expun domeniile amfipatice, care interacţionează chimic cu membrana celulară şi iniţiază fuziunea dintre virus şi membranele celulare. Se ştiu puţine lucruri despre detaliile biochimice ale proceselor de fuziune şi dezanvelopare în cazul majorităţii capsidelor virale sau anvelopelor. Rezultatul final al fuziunii este mixarea lipidelor şi proteinelor învelişului viral cu lipidele şi proteinele membranei celulare. În cazul virusurilor complexe, proteinele suprafeţei virale,

Tabelul 182-1

Familiile de virusuri patogene pentru om

Familie	Virusurile reprezentative	Tipul de ARN/ADN	Anvelopa lipidică
VIRUSURI ARN			
Picornaviridae	Poliovirusuri Coxsackievirus Echovirus Enterovirus Rhinovirus Virusul hepatitei A	(+)ARN	Nu
Caliciviridae	Agentul Norwalk Virusul hepatitei E	(+)ARN	Nu
Togaviridae	Virusul rubeolei Virusul encefalitei estice cabaline Virusul encefalitei vestice cabaline	(+)ARN	Da
Flaviviridae	Virusul febrei galbene Virusul frigurilor tropicale (Dengue) Virusul encefalitei St. Louis Virusul hepatitei C Virusul hepatitei G	(+)ARN	Da
Coronaviridae	Coronavirus	(+)ARN	Da
Rhabdoviridae	Virusul rabic Virusul stomatitei veziculare	(-)ARN	Da
Filoviridae	Virusul Marburg Virusul Ebola	(-)ARN	Da
Paramyxoviridae	Virusul paragripal Virusul sinciţial respirator Virusul bolii Newcastle Virusul parotiditei epidemide Virusul rujeolei (pojarului)	(-)ARN	Da
Orthomyxoviridae	Virusurile gripale A, B şi C	(-)ARN, 8 segmente	Da
Bunyaviridae	Hantavirus Virusul encefalitei californiene Virusul febrei flebotomului	(-)ARN, 3 segmente circulare	Da
Arenaviridae	Virusul coriomeningitei limfocitare Virusul febrei Lassa Virusul febrei hemoragice din America de Sud	(-)ARN, 2 segmente circulare	Da
Reoviridae	Rotavirus Reovirus Virusul febrei căpuşei de Colorado	ARNdc, 10-12 segmente	Nu
VIRUSURI ADN			
Hepadnaviridae	Virusul hepatitei B	ADNdc cu porţiuni mc	Da
Parvoviridae	Parvovirus B19	ADNmc	Nu
Papovaviridae	Virusul papilloma uman Virusul JC Virusul BK	ADNdc	Nu
Adenoviridae	Adenovirusul uman	ADNdc	Nu
Herpesviridae	Virusul herpes simplex tipurile 1 şi 2* Virusul varicelozosterian† Virusul Epstein-Barr‡ Virusul citomegalic§ Herpesvirusul uman 6 Herpesvirusul uman 7 Herpesvirusul uman 8	ADNdc	Da
Poxviridae	Virusul variolei Virusul Orf Virusul molluscum contagiosum	ADNdc	Da

* Denumit şi herpesvirusul uman (HVU) tip 1 şi, respectiv, 2.
† Denumit şi HVU-3.
‡ Denumit şi HVU-4.
§ Denumit şi HVU-5.
ABREVIERI: dc, dublucatenar; mc, monocatenar.


Virusuri ARN cu catenă pozitivă
Mărimea genomului (kb)
Anvelopă
Simetria capsidei
Picornaviridae
7,2-8,4
Nu
Icosaedrică
Caliciviridae
8
Nu
Icosaedrică
Togaviridae
12
Da
Icosaedrică
Flaviviridae
10
Da
Icosaedrică?
Coronaviridae
16-21
Da
Elicoidală
Virusuri ARN catenă negativă
Mărimea genomului (kb)
Anvelopă
Simetria capsidei
Rhabdoviridae
13-16
Da
Elicoidală
Filoviridae
13
Da
Elicoidală
Paramyxoviridae
16-20
Da
Elicoidală
Virusuri ARN segmentate cu catenă negativă
Mărimea genomului (kb)
Anvelopă
Simetria capsidei
Orthomyxoviridae
14
Da
Elicoidală
Bunyaviridae
13-21
Da
Elicoidală
Arenaviridae
10-14
Da
Elicoidală
Virusuri ARN dublu catenare segmentate
Reoviridae
16-27
Nu
Icosaedrică
Retrovirusuri
Mărimea genomului (kb)
Anvelopă
Simetria capsidei
Retroviridae
3-9
Da
Icosaedrică
Virusuri ADN
Mărimea genomului (kb)
Anvelopă
Simetria capsidei
Parvoviridae
5
Nu
Icosaedrică
Papovaviridae
5-9
Nu
Icosaedrică
Adenoviridae
36-38
Nu
Icosaedrică
Herpesviridae
100-250
Da
Icosaedrică
Poxviridae
240
Da
Complexă
100 nm

[redacted]

Tabelul 183-1

Chimioterapia și chimioprofilaxia antivirală

(continuare)

Tabelul 183-1 *(Continuare)*

Chimioterapia și chimioprofilaxia antivirală

Infecție	Medicament antiviral	Adminis-trare	Doze	Observații
Varicela la gazde imunocompetente	Acyclovir	Oral	20 mg/kg (până la maximum 800 mg) de 4-5 ori pe zi timp de 5 zile	Beneficii clinice modeste când este administrată în primele 24 ore de la apariția erupției.
Varicela la pacienții imunodeprimați	Acyclovir	Iv.	500 mg/m^2 la 8 ore timp de 7 zile	Studii comparative privind acyclovirul și vidarabina administrate iv. în tratamentul varicelei nu au fost efectuate. Studii limitate, cu loturi de control cu placebo sugerează că medicamentele au efecte similare în varicelă.
	Vidaribină	i.v.	10 mg/kg pe zi în perfuzie cu durata de 12 ore timp de 5 zile	
Encefalită cu virus herpes simplex	Acyclovir	Iv.	10 mg/kg la 8 ore, 10 zile 15 mg/kg/zi perfuzie continuă 12 ore, 10 zile	Acyclovirul este medicamentul de elecție în această infecție, pe baza datelor furnizate de studii comparative cu vidarabina. Rezultate optime se obțin când tratamentul este inițiat precoce.
	Vidarabină	i.v.		Medicamentul se administrează în soluție diluată. Terapia poate determina supraîncărcare volemică.
Infecții neonatale cu virus herpes simplex	Vidarabină	Iv.	30 mg/kg/zi administrată în perfuzie continuă timp de 12 ore/zi, timp de 14-21 zile	Vidarabina și acyclovirul au eficacitate clinică similară. Morbiditatea mare este frecventă în pofida terapiei.
	Acyclovir	Iv	10 mg/kg la 8 ore timp de 14-21 zile	
Herpes simplex genital: infecție primară (tratament)	Acyclovir	Iv.	5 mg/kg la 8 ore timp de 5-10 zile	Calea intravenoasă este preferată în infecțiile severe ce necesită spitalizare sau dacă există complicații neurologice.
		Oral	200 mg de 5 ori/zi timp de 10 zile	Această cale de administrare este preferată pentru pacienții care nu necesită spitalizare. Se va menține o hidratare corespunzătoare.
		Topic	Unguent 5%; 4-6 aplicații pe zi timp de 7-10 zile	Înlocuită în general de terapia orală. Poate fi folosită la femeile gravide pentru a evita terapia sistemică. Simptomele generale și zonele netratate nu sunt afectate.
Herpes simplex genital: infecție recurentă (tratament)	Acyclovir	Oral	200 mg de 5 ori pe zi timp de 5 zile	Efectul clinic este modest și este crescut dacă terapia este inițiată precoce. Nu are efect asupra frecvenței recurențelor ulterioare.
	Famciclovir	Oral	125 mg de 2 ori pe zi, 5 zile	
	Valacyclovir	Oral	500 mg de 2 ori pe zi, 5 zile	
Herpes simplex genital: infecție recurentă (supresie)	Acyclovir	Oral	400 mg de 2 ori pe zi timp de 12 luni sau mai mult	Tratamentul supresiv este recomandat doar la cei cu cel puțin 6-10 recurențe pe an. Ocazional, pot apărea recăderi și virusul poate disemina asimptomatic. Necesitatea tratamentului va fi reevaluată după 1 an.
Infecții cutaneo-mucoase cu virus herpes simplex la pacienții imunodeprimați (tratament)	Acyclovir	Iv.	250 mg/m^2 la 8 ore timp de 7 zile.	Alegerea căii intravenoase sau orale va depinde de severitatea infecției și de posibilitatea ca pacientul să poată lua medicație per oral. Terapia orală sau intravenoasă a înlocuit terapia topică cu excepția leziunilor mici și accesibile.
		Oral	400 mg de 5 ori pe zi timp de 10 zile	
		Topic	Unguent 5%; 4-6 aplicații pe zi timp de 7 zile sau până la vindecare.	
	Vidarabină	Iv	10 mg/kg/zi timp de 7 zile într-o perfuzie cu durata de 12 ore/zi	Eficacitatea sa a fost demonstrată în infecțiile cu HSV-1 și la pacienții peste 40 ani. Pare a fi mai puțin utilă ca acyclovirul în aceste situații.
Infecții cutaneo-mucoase cu herpes simplex la pacienții imunodeprimați (prevenirea recurențelor în timpul perioadelor de imunosupresie intensă)	Acyclovir	Oral Iv	200 mg de 4 ori pe zi 5 mg/kg la 12 ore	Acyclovirul este administrat în timpul perioadelor când este așteptată o imunodepresie puternică, de exemplu în chimioterapia antitumorală sau după transplant. După întreruperea tratamentului leziunile reapar.
Keratită cu virus herpes simplex	Trifluridin	Topic	O picătură dintr-o soluție oftalmică 0,1% la 2 ore în timpul când este treaz; maximum 9 picături/zi	Terapia va fi inițiată de comun acord cu oftalmologul.
	Vidarabină	Topic	Unguent oftalmic 3% de 5 ori pe zi	
Herpes zoster la pacienții imunodeprimați	Acyclovir	Iv.	500 mg/m^2 la 8 ore timp de 7 zile	Ambele medicamente sunt eficace pentru formele de herpes zoster localizate, în special când tratamentul este precoce. Studiile privind tratamentul herpesului zoster generalizat sunt așteptate. Acyclovirul administrat oral în doze mari (4 g/zi) este, de asemenea, utilizat la pacienții imunodeprimați cu herpes zoster.
	Vidarabină	Iv.	10 mg/kg/zi în perfuzie cu durata de 12 ore timp de 5 zile	

(continuare)

Tabelul 183-1 *(Continuare)*

Chimioterapia și chimioprofilaxia antivirală

Infecție	Medicament antiviral	Adminis-trare	Doze	Observații
Herpes-zoster la gazdele cu imunitate normală	Valacyclovir	Oral	1 g de 3 ori pe zi timp de 7 zile	Valacyclovirul poate fi mai eficace decât acyclovirul în ameliorarea durerii; în rest are un efect similar asupra leziunilor cutanate și ar trebui administrat în primele 72 de ore de la debutul rash-ului.
	Famciclovir	Oral	500 mg la 8 ore timp de 7 zile	Durata nevralgiei post-herpetice este mai scurtă decât cu placebo. Famciclovirul arată o eficacitate globală similară cu acyclovirul în studiile comparative. Trebuie administrat ≤ 72 de ore de la debutul rash-ului.
	Acyclovir	Oral	800 mg de 5 ori pe zi timp de 7-10 zile	Acyclovirul accelerează remisiunea leziunilor cutanate și produce ameliorări ale simptomatologiei acute când este administrat în primele 72 de ore de la apariția rash-ului.
Herpes zoster oftalmic	Acyclovir	Oral	600 mg per oral de 5 ori pe zi timp de 10 zile	Reduce complicațiile oculare, inclusiv keratita și uveita.
Condiloame acuminate	Interferon $\alpha 2\beta$	Intralezional	1 milion de unități per condilom (maximum 5) de 3 ori pe săptămână timp de 3 săptămâni	Tratamentul intralezional duce frecvent la îndepărtarea condiloamelor, dar adesea leziunile reapar. Administrarea parenterală poate fi utilă dacă leziunile sunt numeroase.
	Interferon αn3	Intralezional	250.000 unități per condilom (maximum 10) de două ori pe săptămână timp de maximum 8 săptămâni	
Hepatite cronice non A, non B/C	Interferon $\alpha 2\beta$	Sc. sau im.	3 milioane de unități de 3 ori pe săptămână timp de 24 săptămâni	Normalizarea valorilor serice ale ALT apare în 40-50% din cazuri, dar jumătate vor reveni la valoarea inițială după oprirea tratamentului. Durata optimă și regimurile de tratament sunt în studiu.
Hepatita cronică B	Interferon $\alpha 2\beta$	S.c. sau im.	5 milioane de unități pe zi timp de 16 săptămâni	Dispariția AgHBe și a ADN-ului virusului B se produce la 33-37% din pacienți. De asemenea se observă o ameliorare histopatologică.

50% în comparație cu placebo. Efectul asupra simptomelor și semnelor bolii s-a demonstrat a fi superior aceluia obținut prin utilizarea analgezicelor și antipireticelor uzuale. Sunt disponibile doar rapoarte întâmplătoare cu privire la eficacitatea amantadinei și rimantadinei în prevenirea sau tratamentul complicațiilor determinate de virusul gripal (de ex., pneumonia).

Amantadina și rimantadina sunt disponibile doar în administrare orală, doza fiind de 100-200 mg pe zi pentru adulți, în una sau două prize. În ciuda structurii chimice similare, cei doi compuși au o farmacocinetică diferită. Amantadina nu este metabolizată și este eliminată aproape în totalitate pe cale renală, are timpul de înjumătățire de 12-17 ore, iar concentrația maximă plasmatică este 0,4 µg/ml. Rimantadina este metabolizată în mare parte, rezultând derivați hidroxilați și are timpul de înjumătățire de 30 ore. Doar 30%-40% din doza administrată oral este regăsită în urină. Concentrația maximă plasmatică este aproximativ jumătate din cea a amantadinei, dar rimantadina se concentrează în secrețiile respiratorii într-o măsură mai mare decât amantadina. Pentru profilaxie, medicamentele trebuie administrate zilnic în perioada de risc (de ex., în perioada vârfului epidemic). Pentru tratament, amantadina și rimantadina se administrează în general pentru o perioadă de 5-7 zile.

Deși aceste medicamente sunt în general bine tolerate, 5-10% dintre pacienți ce primesc amantadină au reacții adverse minore ce interesează sistemul nervos central: amețeală, anxietate, insomnie și dificultăți de concentrare. Aceste reacții adverse sunt rapid reversibile după întreruperea tratamentului. În doză de 200 mg/zi, rimantadina este mai bine tolerată decât amantadina, în studii pe scară largă la adulți tineri, efectele secundare nu au fost mai frecvente la cei ce au primit rimantadină în comparație cu cei ce au primit placebo. Convulsiile și agravarea insuficienței cardiace au fost de asemenea semnalate, cu toate că o relație cauzală nu a fost stabilită. Dozajul va fi redus la pacienții cu insuficiență renală (respectiv la un clearance la creatinină – ClCr – < 50 ml/min) și la bătrâni. O doză de 100 mg de rimantadină trebuie folosită la pacienții cu ClCr < 10 ml/min și la vârstnici. Rezistența la amantadină și rimantadină poate fi ușor indusă in vitro. Instalarea și probabil transmiterea rezistenței virale la aceste medicamente a fost semnalată de asemenea și in vivo, după tratamente cu rimantadină sau amantadină la copii sau adulți. Amantadina și rimantadina sunt autorizate în Statele Unite pentru profilaxia și tratamentul infecțiilor cu virusul gripal A la adulți și pentru profilaxia la copii. Amantadina este aprobată și pentru tratament la copii.

RIBAVIRINA Ribavirina este un analog nucleozidic sintetic ce inhibă un spectru larg de virusuri ADN și ARN. Mecanismul acțiunii ribavirinei nu este complet elucidat și poate fi diferit pentru diferite grupe de virusuri. Ribavirin-5'-monofosfatul blochează transformarea inozin-5'-monofosfatului în xantozin-5'-monofosfat și interferează cu sinteza bazelor guaninice și cu sinteza ambilor acizi nucleici ADN și ARN. Ribavirin-5'-monofosfatul de asemenea inhibă captarea ARN-ului mesager viral specific în anumite structuri virale. În studii demonstrând eficacitatea ribavirinei, compusul a fost administrat sub formă de aerosol. El a fost utilizat pentru tratarea infecțiilor determinate de virusul sincițial respirator (VSR) la sugari și mai puțin în infecțiile cu virusul paragripal la copii și în infecțiile cu virusurile gripale A și B la adulții tineri. În infecțiile cu VSR la sugari, ribavirina administrată continuu în aerosoli pentru o durată de 3-6 zile a dus la o remediere rapidă a bolii, vizând semnele tractului respirator inferior și scăderea desaturării în oxigen a sângelui arterial, în comparație cu lotul tratat cu placebo. Medicamentul a avut, de asemenea, efecte clinice benefice la sugarii cu infecții cu VSR care au necesitat ventilație mecanică. Ribavirina sub formă de aerosoli a fost administrată și la copiii mai mari și la adulții cu infecții severe cu VSR și

infecții cu virus parainfluenza (inclusiv la cei imunodepresați), dar beneficiul, dacă acesta există, nu este clar. Administrarea orală a ribavirinei în tratamentul infecțiilor date de virusul gripal A nu a fost eficace. Ribavirina administrată oral sau intravenos, la pacienții cu febră de Lassa, a redus mortalitatea, mai ales când a fost administrată în primele 6 zile de boală. Administrarea de ribavirin intravenos a fost clinic benefică în tratamentul febrei hemoragice cu sindrom renal determinată de virusuri Hantaan și ca terapie pentru febra hemoragică argentiniană. Mai mult, administrarea orală de ribavirin a fost recomandată pentru tratamentul și profilaxia febrei hemoragice Congo-Crimeea. Este evaluată terapia intravenoasă cu ribavirin pentru febra hemoragică cu sindrom pulmonar determinate de noi hantavirusuri descrise în SUA.

Dozele mari de ribavirin administrate oral (800-1000 mg/zi) au fost asociate cu o toxicitate hematopoietică reversibilă, dar aceasta nu a fost observată în cazul aerosolilor cu ribavirină, aparent datorită cantității mici de medicament absorbită sistemic. Administrarea în aerosoli a ribavirinei este în general bine tolerată, dar poate fi asociată ocazional cu bronhospasm, rash cutanat sau iritație conjunctivală. Tratamentul cu ribavirină-aerosoli este autorizat pentru tratamentul afecțiunilor cu VSR la sugari, sub supraveghere atentă – mai ales în situația de ventilație mecanică, când precipitarea medicamentului este posibilă. Personalul medical expus la acest drog a prezentat reacții toxice minore, incluzând iritația ochilor și a tractului respirator. Deoarece ribavirinul este mutagen, teratogen și embriotoxic, folosirea sa este în general contraindicată în sarcină. Administrarea sa în aerosoli are risc pentru personalul medical însărcinat.

ACYCLOVIR ȘI VALACYCLOVIR Acyclovirul, 9-[(2-hidroxietoxi)metil]-guanină este un inhibitor selectiv foarte puternic al replicării anumitor virusuri herpetice, incluzând virusul herpes simplex 1 (HSV-1) și 2 (HSV-2), virusul varicelo-zosterian (VZV) și virusul Epstein-Barr (EBV). El este relativ ineficace în tratamentul infecțiilor umane cu virus citomegalic (CMV). Valacyclovirul, esterul L-valyl al acyclovirului, este aproape în întregime convertit la acyclovir după administrarea orală.

Gradul înalt de selectivitate al acyclovirului este determinat de mecanismul său de acțiune, care constă în fosforilarea imediată a compusului la acyclovir-monofosfat. Această fosforilare devine eficientă în celulele infectate cu virusuri herpetice cu ajutorul unei timidin kinaze codificate viral. În celulele neinfectate ale mamiferelor apare o fosforilare redusă a acyclovirului și, în consecință, medicamentul se concentrează în celulele infectate cu virusuri herpetice. Acyclovir-monofosfatul este apoi convertit de kinazele celulelor gazdei în trifosfat, care este un inhibitor puternic al ADN polimerazei induse viral, dar cu un efect relativ slab asupra ADN polimerazei celulelor gazdei. Acyclovir -trifosfatul poate fi, de asemenea, încorporat în ADN-ul viral cu lanțuri scurte.

Acyclovirul este disponibil în forme pentru administrare intravenoasă, orală și topică. Acyclovirul intravenos s-a dovedit a avea un efect marcat în tratamentul infecțiilor muco-cutanate cu HSV la gazde imunodeprimate, reducând durata bolii și durata și persistența virusului. Când este administrat profilactic în perioadele de imunosupresie intensă, cum ar fi chimioterapia pentru leucemie sau transplant, dar înainte de apariția leziunilor, acyclovirul intravenos poate reduce, de asemenea, frecvența bolilor asociate HSV. După ce profilaxia a fost întreruptă, se dezvoltă leziuni recurente HSV. Acyclovirul intravenos s-a dovedit, de asemenea, eficient în tratamentul encefalitelor determinate de HSV și două studii comparative au indicat că acyclovirul este mai eficient decât vidarabina în tratamentul infecției tardive (vezi mai jos). Virusul varicelo-zosterian (VZV) este în general mai puțin sensibil la acyclovir decât HSV, fiind necesare doze de acyclovir mai mari în tratamentul infecțiilor cu VZV. La pacienții imunodeprimați cu herpes zoster, acyclovirul intravenos a redus frecvența diseminărilor cutanate și a complicațiilor viscerale și a fost mai eficient decât vidarabina într-un studiu comparativ. Acyclovirul, administrat oral în doze de 800 mg de cinci ori pe zi, a avut un efect benefic modest asupra leziunilor localizate de herpes zoster, atât la pacienții imunodeprimați, cât și la cei cu imunitate normală, dar pentru evaluarea eficacității globale asupra nevralgiei postherpetice sunt necesare studii în colaborare, pe scară largă. Un studiu comparativ cu acyclovir (800 mg per os de 5 ori pe zi) și valacyclovir (1 g oral de 3 ori pe zi) la pacienții imunocompetenți cu herpes zoster a indicat că ultimul medicament poate fi mai eficace în stoparea durerii asociate cu zosterul. Administrarea orală a acyclovirului (600 mg de cinci ori pe zi) a dus la reducerea complicațiilor herpesului zoster oftalmic, într-un studiu comparativ cu placebo.

La copiii normali cu varicelă, administrarea acyclovirului în doze de 20 mg/kg de patru ori pe zi până la un maxim de 800 mg de patru ori pe zi în primele 24 ore de la debutul erupției a dus la obținerea unor beneficii clinice globale modeste. Acyclovirul administrat intravenos s-a semnalat că este de asemenea eficient în tratamentul copiilor imunodeprimați, cu varicelă.

Utilizarea cea mai largă a acyclovirului este în tratamentul infecțiilor genitale cu HSV. Atât administrarea orală, cât și cea intravenoasă, în tratamentul infecțiilor genitale primare cu HSV, a dus la scurtarea duratei simptomelor, reducerea contagiozității și accelerarea vindecării. Acyclovirul oral are un efect modest în tratamentul infecțiilor genitale herpetice recurente. Cu toate acestea, atât tratamentul bolii primare cât și al celor recurente, nu reduce frecvența următoarelor recurențe, indicând că acyclovirul este ineficient în eliminarea infecțiilor latente. Administrarea orală cronică pe o perioadă cuprinsă între 1 și 6 ani a arătat reducerea marcată a frecvenței recurențelor, dar o dată ce terapia a fost întreruptă, leziunile reapar. La pacienții cu SIDA, administrarea cronică sau intermitentă de acyclovir a fost asociată cu dezvoltarea unor tipuri HSV și VZV rezistente la acțiunea medicamentului și la eșecuri clinice. Cel mai frecvent mecanism al rezistenței este un deficit al timidin kinazei induse viral. Pacienții cu infecții cu HSV sau VZV rezistente la acyclovir răspund frecvent la foscarnet.

Datorită disponibilității formelor pentru administrarea orală și intravenoasă, există puține indicații pentru administrarea topică a acyclovirului, deși tratamentul pe această cale a arătat efecte benefice modeste în tratamentul infecțiilor genitale primare cu HSV și infecțiilor mucocutanate cu HSV la pacienții imunodeprimați.

În general, acyclovirul este foarte bine tolerat și lipsit de toxicitate. Cele mai frecvent întâlnite efecte toxice au fost rare disfuncții renale, survenite în special după administrarea intravenoasă rapidă sau când pacienții nu au fost hidratați corespunzător. Afectarea sistemului nervos central, incluzând letargie și tremor, au fost semnalate ocazional, în special la pacienții imunodeprimați. Totuși, rămâne neclar dacă aceste modificări sunt în legătură cu acyclovirul, cu alte tratamente administrate concomitent, sau cu infecția de bază. Acyclovirul este eliminat în principal pe cale renală, atât prin filtrare glomerulară cât și prin secreție tubulară. Aproximativ 15% din doza de acyclovir este metabolizată în 9[(carboximetoxi) metil]-guanină sau în alți metaboliți minori. Reducerea dozelor este indicată la pacienții cu clearance al creatininei sub 50 ml/minut/1,73 m^2. La adulții normali, timpul de înjumătățire al acyclovirului este de aproximativ 3 ore, iar concentrația plasmatică maximă după o oră de la administrarea intravenoasă a unei doze de 5 mg/kg este de 9,8 μg/ml. Acyclovirul administrat oral este absorbit în proporție de 22%, iar concentrația plasmatică maximă atinsă după administrarea unei doze de 200 mg este de 0,3-0,9 μg/ml. Acyclovirul pătrunde relativ bine în lichidul cefalorahidian, realizând concentrații care sunt aproximativ jumătate din cele plasmatice.

Acyclovirul, în doze mari, determină fragmentări cromozomiale, dar administrarea sa la femeile gravide nu a fost asociată cu anomalii fetale. Totuşi, riscurile şi beneficiile potenţiale ale acyclovirului trebuie atent evaluate înainte de utilizarea sa în sarcină.

Valacyclovirul prezintă o biodisponibilitate de 3-5 ori mai mare decât acyclovirul. Curba concentraţie-timp pentru valacyclovir, administrat 1 g de trei ori pe zi, este similară cu cea a acyclovirului, în doză de 5 mg/kg i.v. la 8 ore. Profilul de siguranţă este similar pentru cele două medicamente, deşi purpura trombotică trombocitopenică/sindromul hemolitic-uremic au fost raportate la pacienţii imunodeprimaţi care au primit doze mari de valacyclovir. Valacyclovirul este aprobat pentru tratamentul herpes-zosterului şi infecţiei recurente cu HSV la adulţii imunocompetenţi. Se află în studiu utilizarea sa în alte infecţii herpetice în situaţii clinice variate.

GANCICLOVIR Analog al acyclovirului, ganciclovirul, 9-[(1,3-dihidroxi-2-propoxi)metil]-guanină, este activ împotriva HSV şi VZV şi este mult mai activ decât acyclovirul împotriva CMV. Ganciclovir trifosfatul inhibă ADN polimeraza CMV şi poate fi încorporat în ADN-ul CMV a cărui elongaţie este eventual terminată. În celulele infectate cu HSV şi VZV, ganciclovirul este fosforilat de timidin kinaza codificată de virus; în celulele infectate cu CMV este fosforilat de o kinază virală codificată de gena UL97. Ganciclovirul trifosfat este prezent în concentraţii de 10 ori mai mari în celulele infectate cu CMV decât în celulele neinfectate. Ganciclovirul este aprobat pentru tratamentul retinitei cu CMV la pacienţii imunosupresaţi şi pentru prevenirea bolii cu CMV la pacienţii ce au primit transplanturi. Este larg folosit pentru tratamentul altor sindroame asociate cu CMV, inclusiv pneumonia, infecţiile esogastrointestinale, hepatite şi boala „consumptivă“.

Ganciclovirul este disponibil pentru administrarea orală şi intravenoasă. Deoarece biodisponibilitatea sa la administrarea orală este scăzută (5-9%), sunt necesare doze relativ mari (1 g de 3 ori pe zi) pentru administrarea pe această cale. Biodisponibilitatea orală este crescută dacă medicamentul se administrează cu alimente, aşa cum este recomandat. Timpul seric de înjumătăţire a ganciclovirului este de 3,5 ore după administrarea intravenoasă şi 4,8 ore după administrarea orală. Medicamentul este excretat în special de rinichi în formă nemetabolizată, iar doza trebuie redusă în caz de insuficienţă renală. Cea mai frecventă schemă de dozare pentru terapia iniţială – 5 mg/kg intravenos la 12 ore timp de 14-21 zile – este urmat de o doză de întreţinere de 5 mg/kg intravenos, pe zi sau de 5 ori pe săptămână, posibilă atâta timp cât imunosupresia persistă. Administrarea ganciclovirului oral este aprobată ca alternativă la preparatele intravenoase în terapia de întreţinere a retinitei cu CMV, unde se pare că este oarecum mai puţin eficientă, deşi mai convenabilă decât terapia intravenoasă. Administrarea intraoculară a ganciclovirului, fie prin injectare intravitroasă, fie prin implantare intraoculară, a fost, de asemenea, folosită pentru tratamentul retinitei cu CMV. Folosirea ganciclovirului per os pentru profilaxia bolii cu CMV la pacienţii cu SIDA este în curs de evaluare.

Administrarea ganciclovirului a fost asociată cu supresia profundă a măduvei osoase, în special cu neutropenia, care limitează semnificativ folosirea sa la mulţi pacienţi. Toxicitatea asupra măduvei osoase este potenţată de alţi supresori ai măduvei osoase, cum ar fi zidovudina, atunci când se folosesc în asociere.

Rezistenţa a fost notată la izolatele de CMV obţinute după terapia cu ganciclovir, în special la pacienţii cu SIDA. O asemenea rezistenţă poate să apară printr-o mutaţie fie în gena virală UL97, fie la nivelul ADN polimerazei. Izolatele rezistente la ganciclovir sunt, în general, sensibile la foscarnet (vezi mai jos).

FAMCICLOVIR ŞI PENCICLOVIR Famciclovirul este diacetil, 6-deoxiesterul analogului guanozinic penciclovir (9-[4-hidroxi-3-hidroximetilbut-1-y1]-guanină). Famciclovirul este bine absorbit oral, cu o biodisponibilitate de 77%, şi este rapid convertit prin deacetilare şi oxidare în penciclovir. Spectrul de activitate a penciclovirului şi mecanismul de acţiune sunt similare cu acelea ale acyclovirului. Penciclovirul este fosforilat iniţial de o timidin kinază codificată de virus, şi ulterior de o kinază celulară, la penciclovir trifosfat, care inhibă HSV-1, HSV-2, ADN polimeraza VZV, ca şi virusul hepatitic B. Timpul de înjumătăţire plasmatic al penciclovirului este de 2 ore, dar timpul de înjumătăţire intracelulară a penciclovirului trifosfat este de 7-20 ore – mult mai lung decât al acyclovirului trifosfat. Penciclovirul este eliminat în special în urină, atât prin filtrare glomerulară cât şi prin secreţie tubulară. Intervalul recomandat între doze (8 ore) trebuie ajustat în insuficienţa renală.

Două studii ce au implicat adulţi imunocompetenţi cu herpes zoster au evidenţiat că famciclovirul a fost superior terapiei placebo în rezoluţia leziunilor cutante şi a eliminării virusului şi în scurtarea duratei nevralgiei postherpetice; mai mult, a fost cel puţin la fel de eficient ca acyclovirul administrat oral în doze de 800 mg de 5 ori pe zi. Famciclovirul a fost bine tolerat, cu fenomene ocazionale de cefalee, greaţă şi diaree, raportate cu frecvenţe similare cu a acelora care au primit placebo. Administrarea de doze mari de famciclovir timp de 2 ani a fost asociată cu creşterea incidenţei adenocarcinomului de sân la femelele şobolan, dar semnificaţia clinică a acestui efect nu este cunoscută.

Famciclovirul este aprobat pentru tratamentul herpes zosterului şi infecţiei recurente genitale cu HSV la adulţii imunocompetenţi. Este în studiu pentru tratamentul herpes zosterului la pacienţii imunodeprimaţi şi a altor infecţii cu HSV în variate situaţii clinice.

FOSCARNET Foscarnetul (acid fosfonoformic) este un pirofosfat conţinând componente care sunt puternic inhibitore pentru virusurile herpetice, inclusiv CMV. El inhibă ADN polimeraza virală la nivelul situsurilor de legare a pirofosfatului, la concentraţii care au un efect relativ mic asupra polimerazelor celulare. Deoarece foscarnetul nu necesită fosforilare pentru a-şi exercita acţiunea, el este activ împotriva izolatelor de HSV şi VZV rezistente la acyclovir datorită deficienţelor în timidin kinază şi împotriva majorităţii izolatelor de CMV rezistente la ganciclovir. Foscarnetul inhibă, de asemenea, revers transcriptaza virusului imunodeficienţei umane (HIV) şi este activ împotriva HIV in vivo.

Foscarnetul este puţin solubil şi trebuie administrat intravenos într-o soluţie diluată, perfuzată 1-2 ore. Timpul plasmatic de înjumătăţire al foscarnetului este 3-5 ore şi creşte cu reducerea funcţiei renale, deoarece medicamentul este eliminat, în principal, pe cale renală. S-a estimat că 10-28% din doză poate fi depozitată în os, unde poate persista luni de zile. În general, doza iniţială este de 60 mg/kg la 8 ore, timp de 14-21 zile, urmată de o doză de întreţinere de 90-120 mg/kg, administrată o dată pe zi.

Foscarnetul este autorizat pentru tratamentul retinitelor cu CMV la pacienţii cu SIDA. Într-un studiu clinic comparativ, el pare a avea o eficacitate similară cu ganciclovirul în retinita cu CMV, dar este asociat cu o supravieţuire mai lungă, posibil datorită activităţii sale anti-HIV. Administrarea intraoculară de foscarnet a fost folosită pentru tratarea retinitei cu CMV. Foscarnetul a fost, de asemenea, încercat în tratamentul infecţiilor cu HSV şi VZV rezistente la acyclovir, ca şi în infecţiile cu CMV rezistente la ganciclovir, deşi rezistenţa la foscarnet a fost raportată la izolatele CMV în timpul terapiei.

Toxicitatea majoră a foscarnetului este reprezentată de afectarea renală, de aceea funcţia renală va fi atent monitorizată, în special la începutul tratamentului. Deoarece foscarnetul leagă ionii metalelor divalente, pot apărea hipocalcemie, hipomagnezemie, hipopotasemie şi hipo- sau hiperfosfatemie. Hidratarea salină şi perfuzia lentă par să protejeze pacientul împotriva nefrotoxicităţii şi tulburărilor electrolitice. Deşi

au fost observate anomalii hematologice (cel mai frecvent, anemia), foscarnetul nu are în general acțiune mielosupresoare, și poate fi administrat concomitent cu medicamente mielosupresoare ca zidovudina.

IDOXURIDINA Idoxuridina (IUdR) inhibă replicarea herpesvirusurilor și poxvirusurilor. A fost anterior folosită sistematic pentru tratarea infecțiilor herpetice dar, datorită toxicității asociate și a absenței unei eficiențe dovedite, utilizarea sa sistemică a fost în general abandonată. IUdR topic este eficient în tratamentul keratitei cu HSV, în special în infecțiile superficiale, dar a fost suplimentat prin aplicarea topică de trifluridin și vidarabin (vezi mai jos).

TRIFLURIDINA Trifluridina (5-trifluormetil-2'-deoxiuridin) este un nucleotid pirimidinic activ împotriva HSV-1, HSV-2 și CMV. Trifluridin monofosfatul inhibă ireversibil timidilat sinteza, iar trifluridin trifosfatul înhibă ADN polimeraza virală, și, mult mai puțin, ADN polimeraza celulară. Datorită toxicității sistemice, utilizarea sa este limitată la terapia topică. Trifluridina este aprobată pentru tratamentul keratitei cu HSV, pentru care studiile au arătat că este mult mai eficientă decât IUdR topic, dar eficientă similar cu vidarabina topică. De acest medicament au beneficiat unii pacienți cu keratită cu HSV care nu au răspuns la IUdR sau vidarabină. Aplicarea topică de trifluridin în infecțiile mucocutanate cu HSV rezistente la acyclovir a fost, de asemenea, benefică în unele cazuri.

VIDARABINA Vidarabina (9-β-D -arabinofuranozil adenina) este un analog de nucleotid purinic, cu activitate împotriva HSV-1, HSV-2, VZV și EBV. Vidarabina inhibă sinteza ADN-ului viral prin metabolitul său 5'-trifosforilat, deși mecanismul molecular precis de acțiune nu este complet înțeles. Pentru administrarea sistemică, vidarabina este disponibilă doar ca preparat intravenos cu solubilitate scăzută și este administrat ca perfuzie continuă pe 12 ore; de aceea poate apărea o încărcare hipervolemică substanțială. În doze de 10-15 mg/kg/zi, vidarabina este, în general, bine tolerată, dar la doze oarecum mai mari (20 mg/kg/zi) medicamentul a fost asociat cu efecte secundare hematopoietice, incluzând anemie, leucopenie și trombocitopenie. Neurotoxicitatea a fost, de asemenea, raportată, în special la doze foarte mari și la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

Vidarabina este eficientă clinic împotriva varicelei și infecțiilor mucocutanate cu HSV la pacienții imunodeprimați dar a fost înlocuită de acyclovir, datorită ușurinței de administrare a ultimului medicament. Vidarabina a fost ineficientă în tratamentul infecțiilor cu HSV rezistente la acyclovir la pacienții cu SIDA. În studii comparative, vidarabina a fost la fel de eficientă ca acyclovirul în tratamentul infecțiilor neonatale cu HSV, dar mai puțin eficientă decât acyclovirul în tratamentul encefalitei cu herpes simplex. Unguentul oftalmic 3% cu vidarabină este eficient în tratamentul keratitei cu HSV.

ALTE MEDICAMENTE ANTIVIRALE Sorivudina (BV-ARA-U) este un analog nucleotidic care inhibă, potențial, VZV. Este, de asemenea, activ împotriva HSV-1 și EBV, dar nu și asupra HSV-2 sau CMV. Sorivudin trifosfatul inhibă sinteza ADN-ului viral și este concentrat în celulele infectate cu virus. Este bine absorbit când este administrat oral și, în general, este bine tolerat. Administrarea de doze mari (de 75-750 de ori față de doza umană pe kilogram ajustată) a fost asociată cu neoplasme hepatice și testiculare la rozătoare. Sorivudina pare să fie o terapie promițătoare pentru infecțiile cu VZV și sunt în desfășurare studii clinice pentru tratamentul herpesului zoster la pacienții imunodeprimați și a varicelei la pacienții adulți imunocompromiși.

Cidofovirul este derivatul fosfonometil eter al citozinei care este înalt activă împotriva CMV, inclusiv asupra unor specii rezistente la ganciclovir și foscarnet. Acest agent se administrează intravenos și este eliminat în cea mai mare parte de rinichi, având un timp de înjumătățire plasmatică de 2,6 ore. Administrarea concomitentă de probenecid prelungește marcat timpul de înjumătățire a cidofovirului și protejează

primitorii împotriva formei majore de toxicitate manifestată de medicament (nefrotoxicitatea). Timpul de înjumătățire intracelular a cidofovirdifosfatului – 17-30 de ore – reprezintă baza administrării sale rare (o dată pe săptămână sau o dată la fiecare altă săptămână). Cidofovirul este acum evaluat pentru tratamentul retinitei cu CMV la pacienții cu SIDA.

MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE

ZIDOVUDINA Zidovudina (ZDV), cunoscută și sub numele de azidotimidină (AZT), inhibă replicarea HIV 1 și 2, prin inhibiția competitivă a revers transcriptazei HIV de către AZT trifosfat, cât și prin blocarea sintezei lanțurilor terminale de ADN viral. ZDV se administrează de obicei oral, deși sunt disponibile și preparate intravenoase, și are timpul de înjumătățire plasmatic de aproximativ 1 oră. Nouăzeci la sută din doza administrată se regăsește în urină, mai ales sub formă de metabolit glucuronid.

Studii pe scară largă comparate cu placebo, realizate în 1987 la pacienți cu SIDA sau cu boala simptomatică avansată asociată HIV, au demonstrat că administrarea ZDV a fost asociată cu prelungirea duratei de supraviețuire și cu scăderea frecvenței și severității infecțiilor oportuniste. Ulterior, ZDV s-a dovedit a fi benefică în studiile placebo controlate ce au recrutat pacienți cu boală HIV mai puțin avansată, incluzând persoane cu boală simptomatică precoce și pacienți asimptomatici cu numărul CD4 de ≤ 500/µl. Totuși, momentul optim pentru inițierea terapiei cu ZDV (respectiv, în timpul infecției simptomatice sau asimptomatice) rămâne controversat, iar utilizarea doar a acestui agent este inferioară față de utilizarea în asociație cu alte variate antiretrovirale, așa cum susțin studiile recente. Un studiu recent a arătat că rata de transmitere perinatală a HIV-1 a fost redusă cu două treimi când ZDV a fost administrată în săptămânile 14-34 de sarcină la femeile al căror număr de CD4 era de > 200/µl și care au primit mai puțin de 6 luni terapie antiretrovirală anterior. În acest studiu, ZDV a fost, de asemenea, administrat intrapartum și ulterior a fost administrat nou-născutului timp de 6 săptămâni.

Beneficiile clinice ale ZDV în monoterapie par să scadă după o perioadă variabilă și deseori nu se mențin mai mult de 12-18 luni la pacienții cu boală avansată. Explicația pentru acest efect diminuat nu este clară, dar poate fi în relație cu frecvența înaltă a rezistenței la ZDV printre izolatele de HIV-1 de la pacienții cu boală avansată, care au primit medicamentul timp de 6 luni sau mai mult. Apariția rezistenței pare să fie mai puțin frecventă la pacienții asimptomatici și la cei cu boală mai puțin avansată. Rezistența la ZDV este asociată cu substituții specifice ale aminoacizilor la nivelul revers transcriptazei HIV, prin intermediul mutațiilor în codonii 41, 67, 70, 215 și 219. Strategiile pentru utilizarea ZDV în combinație cu alți agenți sunt destinate în parte pentru a scădea sau, pe de altă parte, de a modifica apariția unor astfel de viruși rezistenți.

Doza cel mai frecvent folosită este 200 mg oral la 8 ore și studiile comparative arată că dozele totale zilnice de 500-600 mg sunt la fel de eficiente și mai puțin toxice decât dozele mari ce au fost recomandate anterior. Cea mai mare toxicitate a ZDV se exercită la nivel hematopoietic, anemia și granulocitopenia apărând mai frecvent la pacienții cu boli HIV avansate. Se întâlnesc, de asemenea, frecvent, stare de rău, grețuri și cefalee și poate să apară miopatie scheletică sau cardiacă în relație cu ZDV. Steatoza și acidoza lactică severă au fost descrise la pacienții tratați cu ZDV sau cu alți analogi nucleotidici.

DIDANOZINA Didanozina (sau ddI) este un analog nucleotidic cu activitate antivirală împotriva HIV-1 și HIV-2. Este un inhibitor al revers transcriptazei virale HIV și, de asemenea, poate acționa ca inhibitor al elongării lanțurilor

terminale de ADN viral. ddI este fosforilat și convertit în ddATP, care este o fracțiune cu activitate antivirală. ddI este activ in vitro împotriva majorității tulpinilor HIV care sunt rezistente la ZDV. Rezistența la ddI a fost descrisă și este asociată cu mutații în poziția 74 (și, mai puțin frecvent în pozițiile 135 și 184) a revers transcriptazei.

ddI se administrează oral și este foarte labilă în mediu acid, de aceea este necesară administrarea concomitentă de antiacide pentru a tampona aciditatea gastrică. Aceste substanțe pentru tamponarea acidității sunt încorporate la condiționarea medicamentului în pudră sau tablete. ddI sub formă de tablete are o biodisponibilitate cu 20-25% mai mare față de pudră. Timpul de înjumătățire plasmatic al ddI este 1,5 ore și aproximativ 50% din medicament se elimină pe cale renală. Timpul de înjumătățire intracelular al ddATP este considerabil mai lung (8-24 ore), aceasta fiind rațiunea pentru care dozele pot fi administrate la 12 ore.

ddI a fost licențiată inițial pe baza efectelor favorabile asupra „markerilor surogat" ai bolii HIV (numărul de celule CD4 și concentrația de antigen p24) pentru utilizare la pacienții care nu tolerau sau nu răspundeau clinic sau imunologic la tratamentul cu ZDV. Ulterior, studii controlate au evidențiat că trecerea acestor pacienți de la terapia cu ZDV la monoterapia cu ddI conferă un clar beneficiu clinic, așa cum se întâmplă și prin trecerea unor pacienți la ddI, deși păreau clinic stabili cu ZDV. Comparațiile dintre ddI și ZDV ca monoterapie inițială în boala HIV au sfârșit în rezultate contradictorii: ddI era superioară ZDV în populația cu boală oarecum puțin avansată (numărul mediu de celule CD4 de 354/µl), în timp ce ZDV părea să fie mult mai eficientă la populația cu boală mai avansată (numărul mediu de celule CD4 de 130/µl). ddI a fost, de asemenea, evaluată ca și component al unor combinații de două-trei medicamente.

Reacțiile adverse majore ale ddI au fost pancreatita și neuropatia periferică. Rata globală a pancreatitelor la cei care au primit ddI a fost estimată la 5-9%, iar cazurile apar mult mai frecvent la pacienții cu boli HIV avansate. Cele mai multe cazuri sunt de severitate mică sau moderată, dar, deși rar, pot apare și cazuri fatale. Poate apare, de asemenea, neuropatie periferică dureroasă, interesând în special membrele inferioare, reversibilă dacă este recunoscută precoce și administrarea medicamentului este oprită. Medicamentele sau alți factori care pot produce pancreatită sau neuropatie periferică vor fi evitate la pacienții care iau ddI. ddI nu este asociată cu toxicitate hematopoietică semnificativă, iar în fapt terapia cu ddI duce la o îmbunătățire a valorii hemoglobinei și numărului leucocitelor și trombocitelor. Astfel, ddI poate fi folosit exact în cazurile unde este prezentă sau anticipată supresia hematopoietică produsă fie de medicamente, fie secundară bolilor.

ZALCITABINA Zalcitabina (sau ddC) este un analog nucleotidic puternic inhibitor al HIV-1 și HIV-2. Trifosfatul de ddC (ddCTP) inhibă activitatea revers transcriptazei HIV și, de asemenea, stopează sinteza lanțurilor terminale de ADN viral. ddC se administrează oral, are timpul de înjumătățire plasmatic de 1,2 ore și este eliminată, în principal, pe cale renală. Concluziile unor studii recente, care au comparat ddC cu ZDV la pacienți care au primit mai puțin de 3 luni ZDV, au arătat că ddC a fost mai puțin eficientă decât ZDV. Cea mai mare parte a interesului pentru ddC a fost centrată pe utilizarea sa în terapie combinată. Deoarece asocierea ZDV și ddC a avut efecte benefice asupra numărului de celule CD4 și asupra concentrațiilor de antigen p24, ddC a fost aprobată pentru utilizarea cu ZDV la pacienții care nu răspund clinic și imunologic doar la ZDV. Recent, studii la scară largă au indicat un beneficiu clinic și mai mare al combinației ZDV plus ddC, față de ZDV singur, în special la pacienții cu boală HIV mai puțin avansată. Se află în studiu asociațiile de două, trei medicamente, incluzând ddC.

Toxicitatea majoră a ddC este în relație cu doza și este reprezentată de neuropatia periferică și stomatita aftoasă. Toxicitatea hematologică, manifestată prin anemie și neutropenie, nu este o problemă particulară. A fost raportată rezistența la ddC, care implică substituții în revers transcriptază, în pozițiile 65 și 69.

STAVUDINA Stavudina (d4T) este un analog nucleotidic timidinic activ asupra HIV-1 și HIV-2. Este fosforilat de kinaza celulară la stavudin trifosfat, care inhibă revers transcriptaza HIV și poate determina, de asemenea, terminarea lanțului ADN. Abilitatea relativ limitată a stavudinei de a înhiba metabolismul celular al timidinei poate justifica lipsa relativă a toxicității sale în anumite sisteme celulare, cum ar fi celulele stem ale măduvei osoase. Stavudina este bine absorbită oral, cu un timp plasmatic de înjumătățire de aproximativ o oră; stavudin trifosfatul are un timp de înjumătățire intracelular de 3,5 ore. 40% din doză este eliminată prin mecanisme renale și se recomandă reducerea dozelor la pacienții cu ClCr $\leq$ 50 ml/min.

Stavudina a fost aprobată pentru folosire la pacienții cu infecție HIV avansată, care nu tolerează sau nu răspund la terapia autorizată. Această autorizare s-a bazat pe studii în care administrarea medicamentului s-a asociat cu ameliorarea numărului de celule CD4 și a concentrației de antigen p24. Recent, alte studii au indicat că pacienții care sunt clinic stabili după 6 luni sau mai mult de terapie cu ZDV, cu numărul de celule CD4 între 50 și 500/µl, beneficiază clinic de transferul pe stavudină mai mult decât de continuarea tratamentului cu ZDV. Stavudina este, de asemenea, studiat ca parte a unor regimuri variate de asociație. Doza recomandată de stavudină (administrat oral) este de 40 mg de 2 ori pe zi pentru pacienții cu greutate $\geq$ 60 kg și de 30 mg de 2 ori pe zi pentru pacienții cu greutate < 60 kg.

Stavudina este, în general, bine tolerat. Forma majoră de toxicitate asociată cu utilizarea sa este neuropatia periferică dureroasă. Dezvoltarea rezistenței la acest agent, in vivo, a fost dificil de caracterizat, deși, după o serie de pasaje in vitro, rezistența s-a asociat cu mutații în revers transcriptază, la nivelul pozițiilor 50 și 75.

ALȚI AGENȚI ANTIRETROVIRALI Lamivudina (3TC) este un alt analog nucleotidic inhibitor al revers transcriptazei, care este activă împotriva HIV-1 și HIV-2. Deși bine tolerată, a fost relativ nesemnificativă ca monoterapie; mai mult, rezistența s-a dezvoltat rapid, în asociere cu mutații în poziția 184. Totuși, când lamivudina este administrată în asociere cu ZDV, apariția acestei mutații suprimă rezistența fenotipică la ZDV. Studiile clinice cu ZDV/lamivudină în asociere au relevat efecte benefice susținute asupra numărului de CD4 și asupra încărcăturii virale. Efectele clinice ale acestei combinații se află în studiu.

Inhibitorii nonnucleotidici ai revers transcriptazei (nevirapin, delavirdin) sunt, de asemenea, evaluați în studii clinice. Aceste medicamente sunt active împotriva HIV-1 și HIV-2. Ele sunt, în general, bine tolerate, având ca efect secundar foarte supărător rash-ul. Dezvoltarea rapidă a rezistenței a fost notată în timpul monoterapiei; de aceea, rostul acestor agenți este, cel mai probabil, în terapia combinată cu alte antiretrovirale.

Printre cele mai promițătoare antiretrovirale sunt inhibitorii de protează, incluzând saquinavir, indinavir și ritonavir. Acești inhibitori potenți ai HIV-1 și HIV-2, care au fost recent aprobați de FDA, interferă cu clivajul produsului poliproteic a ARNm viral. Dezvoltarea acestor medicamente a fost stânjenită de problemele legate de biodisponibilitatea și farmacocinetica lor. Studiile clinice ale inhibitorilor de protează au evidențiat îmbunătățiri semnificative ale numărului de CD4 și scăderea încărcăturii cu markeri virali, dar rezistența virală a apărut după perioade variabile. Studiile pe scară largă în stadii clinice terminale vor evalua terapia cu aceste medicamente, fie singure, fie în asociație cu alte medicamente antiretrovirale.

INTERFERONII

De la primele descrieri, a existat un interes considerabil pentru utilizarea interferonului în profilaxia și tratamentul infecțiilor virale. Interferonii sunt citokine cu activitate antivirală largă, ce au atât proprietăți imunomodulatoare, cât și antiproliferative. Primele studii cu interferon leucocitar uman au demonstrat un efect în profilaxia infecțiilor cu rinovirusuri induse experimental la om și în tratamentul infecțiilor varicelo-zosteriene la pacienții imunodeprimați. Tehnologia recombinării ADN-ului a pus la dispoziție interferon α, β și γ înalt purificat, care a fost evaluat în diferite infecții virale. Rezultatele acestor studii au confirmat eficacitatea administrării intranazale a interferonului în profilaxia infecțiilor cu rinovirusuri, deși utilizarea sa a fost asociată cu iritația mucoasei nazale. Studiile au demonstrat, de asemenea, un efect benefic al administrării interferonului, intralezional sau sistemic, asupra nevilor genitali. Efectul administrării sistemice constă, în special, în reducerea dimensiunii leziunilor, iar acest mod de terapie poate fi util la indivizii care prezintă nevi multiplii, care nu pot fi ușor tratați prin injectare individuală intralezională. Totuși, leziunile reapar frecvent după ce terapia intralezională sau sistemică este întreruptă.

Interferonii au fost, de asemenea, cuprinși în studii de mari proporții privind tratamentul infecției cronice cu virus hepatitic B. Administrarea interferonului α2b (5 milioane de unități pe zi, timp de 16 săptămâni) la pacienții cu infecție cronică stabilă cu HBV determină dispariția markerilor replicării HBV, cum ar fi antigenul hepatitic **e** (HBeAg) și ADN-ul HBV, în 33-37% din cazuri; 10-20% din pacienți devin, de asemenea negativi pentru antigenul de suprafață HBsAg. La mai mult de 80% din pacienții care pierd markerii HBeAg și ADN HBV, aminotransferazele serice revin la valori normale și au fost descrise ameliorări ale histopatologiei hepatice atât pe termen scurt, cât și pe termen lung. Factorii de prognostic ai răspunsului favorabil la tratament includ: niveluri scăzute ale ADN-HBV anterior tratamentului, niveluri serice crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) anterior tratamentului, durata scurtă a infecției cronice cu HBV și leziuni hepatice active histopatologic. Reacțiile adverse ale dozelor precedente de interferon sunt obișnuite și includ febră, frisoane, mialgii, fatigabilitate, neurotoxicitate (manifestată în special ca somnolență și confuzie) și leucopenie. Aproximativ 25% dintre pacienții care au primit o doză zilnică de 5 milioane unități vor necesita reducerea dozei, dar mai puțin de 5% vor necesita întreruperea tratamentului.

Mai multe preparate de interferon, incluzând α2a, α2b și αL (limfoblastoid) au fost studiate ca tratament pentru infecțiile hepatice cronice non-A, non-B/C. Au fost utilizate diferite regimuri de doze, dintre care cel mai frecvent s-au folosit cele cu 1 și 3 milioane unități de trei ori pe săptămână, timp de 6 luni. Răspunsul complet, definit ca revenirea la normal a valorilor serice ale ALT la sfârșitul tratamentului, a fost obținut la aproximativ 40% dintre pacienți. În plus, biopsia hepatică a arătat reducerea inflamației lobulare și periportale. Cu toate acestea, recăderile apar la jumătate sau mai mult dintre pacienți, când tratamentul este întrerupt. Recăderile au, în general, un răspuns rapid la retratament. Studii clinice suplimentare pentru dezvoltarea unor scheme de tratament mai eficiente și pentru definirea prognosticului la acești pacienți sunt în curs. Un studiu recent al pacienților cu hepatită cronică D a arătat că interferonul α2a (9 milioane de unități, de 3 ori pe săptămână, pentru 48 de săptămâni) determină revenirea valorilor ALT la normal, dispariția ARN-ului viral D și ameliorarea histologică la aproximativ 50% din cazuri. Totuși, recăderea este frecventă după întreruperea tratamentului.

Interferonul este autorizat în Statele Unite pentru tratamentul hepatitei cronice tip B (α2B), hepatitei cronice non-A, non-B/C (α2β), condiloamelor acuminate (α2b, αn3), leucemiei cu celule păroase (α2a, α2b) și sarcomului Kaposi (α2a, α2b). Interferonul γ (γ1β) este autorizat pentru tratamentul pacienților cu boli cronice granulomatoase.

BIBLIOGRAFIE

BEUTNER KR et al: Valacyclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. Antimicrob Agents Chemother 39:1546, 1995

CONNOR EM et al: Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. N Engl J Med 331:1173, 1994

DOLIN R et al: A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. N Engl J Med 307:580, 1982

FISCHL M et al: The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex; a double-blind placebo-controlled trial. N Engl J Med 317:185, 1987

HALL CB et al: Aerosolized ribavirin treatment of infants with respiratory syncytial viral infection: A randomized double-blind study. N Engl J Med 308:1443, 1983

KAHN JO et al: A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 327:581, 1992

PERILLO RP et al: A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b, alone and after prednisone withdrawal, in the treatment of chronic hepatitis B infection. N Engl J Med 323:295, 1990

REICHMAN RC et al: Treatment of condyloma acuminatum with three different interferons administered intralesionally: A double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 108:675, 1988

STUDIES OF THE OCULAR COMPLICATIONS OF AIDS RESEARCH GROUP: Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. N Engl J Med 326:213, 1992

WHITLEY RJ et al: Herpes simplex encephalitis: Adenine arabinoside versus acyclovir therapies. N Engl J Med 314:144, 1986

SECȚIUNEA 12

VIRUSURI ADN

184 *Lawrence Corey*

VIRUSURILE HERPES SIMPLEX

DEFINIȚIE Virusurile herpes simplex (HSV-1, HSV-2; *Herpesvirus hominis*) produc o varietate de infecții implicând suprafețele mucocutanate, sistemul nervos central și, ocazional, organele viscerale. Apariția chimioterapiei antivirale eficiente în infecțiile cu HSV a făcut importantă recunoașterea clinică promptă a acestor sindroame. Un virus înrudit, herpes B, este enzootic la unele specii de maimuțe, dar a determinat cazuri rare de infecție fatală la oameni, ca urmare a contactului cu animale infectate.

AGENT ETIOLOGIC Genomul virusului herpes simplex este o moleculă ADN liniară, dublu spiralată (cu greutate moleculară de aproximativ $100x10^6$), în care sunt codificate produsele a peste 70 de gene. Structura genomului celor două subtipuri HSV este similară, iar secvențele omoloage ale HSV-1 și HSV-2 se suprapun în proporție de aproximativ 50%. Secvențele omoloage sunt distribuite pe întreaga hartă a genomului și multe din polipeptidele specificate la un tip

viral sunt asemănătoare din punct de vedere antigenic cu polipeptidele celuilalt tip viral. Există însă şi multe zone unice de proteine, specifice numai unuia din tipurile HSV-1 sau HSV-2 şi multe din aceste regiuni par să fie importante în imunitatea gazdei. Analiza prin restricţie cu endonuclează a ADN-ului viral poate fi utilizată pentru a diferenţia cele două subtipuri şi tulpinile lor. Variabilitatea secvenţelor nucleotidice ale variantelor clinice ale HSV-1 şi HSV-2 poate fi atât de mare încât tulpinile izolate de la indivizi diferiţi pot fi diferenţiate prin restricţie enzimatică, cu excepţia cazurilor când HSV izolat de la doi indivizi provine din surse epidemiologice înrudite, cum ar fi partenerii sexuali, perechea mamă-copil sau provin din acelaşi focar epidemic.

Genomul viral este situat în interiorul unei capsule proteice regulate, în formă de icosaedru (capsida), formată din 162 de capsomere. Învelişul extern al virusului este o membrană cu conţinut lipidic (anvelopă), derivată din membrana celulară modificată. Muguri ai capsidei ce conţin ADN trec prin membrana nucleară a celulei gazdă. Între capsidă şi stratul bilipidic al învelişului se găseşte un alt strat (tegument). Replicarea virală prezintă atât o fază nucleară, cât şi una citoplasmatică. Primele etape ale replicării includ ataşarea şi fuziunea dintre învelişul extern al virusului şi membrana celulară, în scopul eliberării nucleocapsidei în citoplasma celulei, urmate de dezasamblarea nucleocapsidei, pentru a elibera ADN-ului viral. Replicarea HSV este controlată strict. După fuzionarea învelişului extern al virionului cu membrana celulei gazdă, sunt eliberate câteva proteine de către virionul HSV. Unele stopează sinteza proteinelor gazdei (prin creşterea degradării ARN celular), iar altele „deturnează" transcripţia genelor timpurii ale replicării HSV. Prezenţa produselor genelor timpurii, denumite *gene* α, este necesară pentru sinteza următorului grup polipeptidic, polipeptidele β, multe dintre ele fiind proteine şi enzime reglatorii, care sunt necesare replicării ADN. Medicamentele antivirale curente cel mai des utilizate întrerup sinteza proteinelor β, cum ar fi enzima ADN polimerazei virale. Clasa a treia (γ) a genelor HSV necesită replicarea ADN-ului viral pentru exprimarea lor şi sintetizează cea mai mare parte a proteinelor structurale create de virus.

După replicarea genomului viral şi sinteza proteinelor structurale ale virusului, nucleocapsidele sunt asamblate în interiorul nucleului celulei. Genomul viral învelit în nucleocapside pătrunde, sub formă de muguri, prin membrana nucleară, în spaţiul perinuclear. În unele celule, replicarea virală în interiorul nucleului duce la formarea a două tipuri de incluziuni celulare: tipul A bazofil Feulgen-pozitiv, ce conţin ADN viral, şi o incluziune celulară eozinofilă, care este lipsită de acidul nucleic viral sau alte proteine şi reprezintă „o cicatrice" a infecţiei virale. Virionii sunt apoi transportaţi la suprafaţa celulei, prin intermediul reticulului endoplasmatic şi al aparatului Golgi.

Infecţia cu HSV a unor celule neuronale nu duce la moartea celulelor. Genomurile virale sunt menţinute în celulă, într-o stare represată compatibilă cu supravieţuirea şi cu desfăşurarea activităţii normale a celulelor, acest proces fiind numit *latenţă*. Latenţa este asociată cu transcripţia doar a unui număr limitat de proteine codate viral. Ulterior, se poate produce activarea genomului viral, având drept rezultat exprimarea controlată a genelor virale pe calea normală, replicarea şi eliberarea HSV. Eliberarea virusului din neuron şi intrarea sa ulterioară în celulele epiteliale este urmată de replicarea virală, acest proces fiind numit *reactivare*. Cu toate că virusul poate fi pus în evidenţă foarte rar în ganglionii senzitivi şi cei ai sistemului nervos vegetativ prelevaţi de la cadavre, menţinerea şi creşterea celulelor nervoase în culturi celulare de ţesuturi poate duce la producerea de virioni infecţioşi, proces numit *explantare*, urmat de o posibilă infecţie a celulelor susceptibile, proces numit *cocultivare*. Replicarea virală a fost detectată prima dată în neuroni, în timpul reactivării in vitro, sugerând faptul că neuronii găzduiesc virusul latent in vivo. De atunci, ADN-ul şi ARN-ul viral au fost găsite în ţesutul nervos, în timp ce virusul infecţios nu a putut fi izolat. Două feluri de ARN „asociate latenţei" de transcriere, a căror prezenţă coincide cu cea a genelor precoce a, numite ICP-O, au fost găsite în cantitate mare în nucleii neuronilor infectaţi latent. Codarea acestor ARN de transcriere în „antisens" sugerează că ei ar putea fi un factor inhibitor al transcrierii ulterioare a b şi g proteinelor. În această zonă se produc mutaţii prin deleţie. Totuşi, eficienţa lor după reactivarea ulterioară este redusă; astfel că aceşti transcriptori în „antisens" ar putea juca un rol mai mare în menţinerea decât în stabilirea latenţei. În prezent mecanismele moleculare ale latenţei HSV-1 şi HSV-2 nu sunt bine înţelese şi nu există strategii care să întrerupă latenţa sau să menţină latenţa moleculară în neuroni.

PATOGENEZĂ Expunerea la virus a suprafeţelor mucoase sau a pielii lezate permite pătrunderea virusului şi iniţierea replicării în celulele epidermului şi dermului. Infecţia iniţială cu HSV este frecventă subclinică, fără leziuni clinic aparente. Indiferent dacă se dezvoltă sau nu leziuni clinice, se poate produce o replicare virală suficientă pentru a se realiza infectarea terminaţiilor nervoase senzitive sau vegetative. După intrarea în celule, virusul – sau mai precis nucleocapsida – se presupune că este transportat pe cale intraaxonală în corpul celulelor nervoase din ganglioni. La om, timpul scurs de la inocularea virusului în ţesutul periferic şi până la răspândirea lui în ganglioni nu este cunoscut. În faza iniţială a infecţiei, replicarea virală are loc în ganglioni şi în ţesutul nervos învecinat. Virusul se răspândeşte apoi la alte suprafeţe cutaneomucoase, prin migrarea centrifugă a virionilor infecţioşi, prin intermediul nervilor senzitivi periferici. Acest mod de răspândire explică suprafaţa afectată mare şi frecvenţa crescută a leziunilor noi, care apar la distanţă de grupul iniţial de vezicule, care sunt caracteristice pacienţilor cu infecţii primare genitale sau oro-labiale cu HSV şi explică, de asemenea, evidenţierea virusului în ţesutul nervos situat la distanţă de neuronii care inervează locul inoculării. Răspândirea virusului prin contiguitate de la locul inoculării este de asemenea posibilă, ceea ce permite extinderea ulterioară a bolii prin mucoase.

După vindecarea infecţiei primare, virusul nu mai este evidenţiat în ganglioni. Totuşi, ADN-ul viral poate fi pus în evidenţă în 10-50% din celulele ganglionare ale regiunii anatomice care a fost sediul infecţiei iniţiale. Doar 1% din aceste celule prezintă transcripţie latentă a ARN-ului, detectabilă prin tehnici curente. Mecanismele prin care diverşi stimuli determină reactivarea infecţiei cu HSV sunt necunoscute. Razele ultraviolete, imunosupresia şi traumatismele pielii şi ale ganglionilor sunt asociate cu reactivarea.

Analiza ADN-ului HSV din tulpini izolate succesiv sau din ganglioni infectaţi de mai multe ori, la diferiţi indivizi, au relevat structura identică a endonucleazei reductoare, la cele mai multe persoane. Ocazional, şi mai frecvent la persoanele imunocompromise, pot fi detectate mai multe tulpini ale aceluiaşi subtip, la aceeaşi persoană. Aceste observaţii sugerează că, deşi foarte rar, este posibilă infecţia exogenă cu diferite tulpini ale aceluiaşi subtip.

IMUNITATE Răspunsul gazdei la infecţie influenţează îmbolnăvirea, severitatea infecţiei, rezistenţa la dezvoltarea formei latente, menţinerea formei latente şi frecvenţa recăderilor. Atât imunitatea umorală, cât şi cea celulară, au importanţă clinică. Pacienţii imunocompromişi, cu deficienţe ale imunităţii mediate celular, fac infecţii cu HSV mai severe şi mai extinse decât cei cu deficienţe ale imunităţii umorale, de genul agamaglobulinemiei. Îndepărtarea experimentală a limfocitelor indică faptul că celulele T joacă un rol major în prevenirea diseminării letale a bolii, deşi anticorpii ajută la reducerea titrului virusului în ţesutul neural. Unele aspecte ale patogenezei bolii cu HSV pot fi, de asemenea, corelate cu răspunsul imun al gazdei, (de ex., opacităţile stromei asociate cu keratita

herpetică recurentă). S-a demonstrat că glicoproteinele de pe suprafața virusului sunt antigene recunoscute de către anticorpi, care mediază neutralizarea și citoliza imună a virusului (citotoxicitate mediată celular anticorp-dependentă). Anticorpii monoclonali specifici pentru fiecare dintre glicoproteinele virale cunoscute au conferit, în infecțiile experimentale, protecție față de manifestări neurologice ulterioare ale bolii sau față de latența ganglionară. Numeroase populații celulare, incluzând și celulele natural killer (NK), macrofage, o varietate de populații de limfocite T și limfokinele generate de acestea, joacă un rol important în apărarea gazdei împotriva infecțiilor cu HSV. La animale, transferul pasiv al limfocitelor primare conferă protecție față de atacurile virale ulterioare. Maximul de protecție necesită de obicei activarea multiplelor subpopulații de celule T, care includ celulele T citotoxice și celulele T responsabile de hipersensibilitatea întârziată. Ultimele celule conferă protecție prin eliberarea de limfokine, în urma stimulării antigenice (de ex., interferonii), care pot avea un efect antiviral direct sau activează alte celule efectoare nespecifice. Virionul HSV conține o genă numită gena unică lungă numărul 12 (UL-12), care se poate lega de proteina activatoare a transportului (TAP-1) și poate reduce abilitatea acestei proteine de a lega peptidele HSV de HLA de clasa I. De aceea, virusul poate reduce expresia clasică MHC de clasa I a răspunsului T citotoxic. Acesta poate fi un mecanism important pentru reactivarea frecventă a HSV.

EPIDEMIOLOGIE Studii seroepidemiologice au arătat că infecțiile cu HSV sunt întâlnite în toată lumea. Cea mai mare parte a răspunsului imun umoral la HSV este la determinanți antigenici comuni de tip. Testele serologice care utilizează preparate de antigen cu virus întreg, așa cum sunt fixarea complementului, neutralizarea, testul de imunofluorescență indirectă, hemaglutinarea pasivă, radioimunodozarea, dozarea imunoenzimatică, nu pot face o distincție clară între cele două subtipuri virale. Recent, au fost perfecționate teste serologice care identifică anticorpii pentru proteinele de suprafață specifice fiecăruia din cele două subtipuri virale. Aceste teste, bazate pe evidențierea de anticorpi față de epitopi virali specifici de tip, pot distinge cu siguranță răspunsul diferențiat al anticorpilor umani față de HSV-1 și HSV-2. Cel mai des utilizate sunt acelea care dozează anticorpii pentru glicoproteina G a HSV-1 (gG1) și a HSV-2 (gG2). Se poate folosi și un test Western blot, care poate detecta câteva proteine specifice de tip ale HSV.

Infecția cu HSV-1 se produce mai frecvent și mai devreme decât infecția cu HSV-2. Peste 90% din adulți au anticorpi pentru HSV-1 din a cincea decadă de viață. În cadrul populațiilor cu condiții socio-economice scăzute, o mare parte din indivizi sunt infectați cu HSV-1 înainte de a treia decadă de viață.

Anticorpii pentru HSV-2 nu sunt detectați, de obicei, înainte de pubertate. Rata prevalenței anticorpilor este corelată cu activitatea sexuală anterioară și prezintă variații mari între diferite grupuri populaționale. Supravegheri serologice recente arată că aproximativ 22% din populația SUA are anticorpi pentru HSV-2-o creștere cu 30% în ultimii 12 ani. În clinicile obstetricale și de planificare familială obișnuite, la 25% dintre femei sunt prezenți anticorpii anti HSV-2, deși doar 10% dintre ele precizează în istoric prezența leziunilor genitale. Un număr de 50% dintre adulții heterosexuali tratați în clinicile de boli cu transmitere sexuală au anticorpi anti HSV-2. Rata prevalenței anticorpilor este cu aproximativ 5% mai mare la femei decât la bărbați. Rezervorul mare de purtători neidentificați de HSV-2 și reactivările asimptomatice frecvente ale virusului din tractul genital au întreținut continua răspândire a herpesului genital în întreaga lume. Infecția cu HSV-2 s-a demonstrat a fi un factor de risc independent pentru infectare cu virusul imunodeficienței umane tip 1 (HIV-1). Printre persoanele coinfectate, virionii HIV-1 pot fi răspândiți din leziunile herpetice ale regiunilor genitale. Această răspândire poate facilita diseminarea HIV prin intermediul contactului sexual.

Infectarea cu HSV se produce pe tot parcursul anului. Perioada de incubație este între 1 și 26 de zile (cu o medie de 6-8 zile). Transmiterea se poate face prin contact cu persoane cu leziuni ulcerative active sau cu pacienții fără manifestări clinice de infecție, care elimină HSV sau pe ale căror suprafețe mucoase are loc replicarea virală. Excreția salivară asimptomatică de HSV-1 a fost raportată la 2-9% dintre adulți și 5-8% dintre copii. Excreția subclinică a HSV-2, atât la femei, cât și la bărbați a fost detectată cu o medie de 2-3% din zile.

Frecvența reactivărilor subclinice variază în limite largi. 20% din pacientele seropozitive pentru HSV-2 pot prezenta cultură de excreție subclinică cu detecția virusului în > 8% din zile. Recent, tehnicile bazate pe reacția de polimerizare în lanț (PCR) au depistat excreția de HSV-2 pe suprafața mucoasă a adulților tineri imunocompetenți în 15-40% din zile. Aceste date indică faptul că reactivările subclinice ale HSV pe suprafețele mucoase este mai frecventă decât s-a apreciat. Rezultatul este că cele mai multe persoane seropozitive sunt potențiali transmițători ai infecției. Asemenea date sunt susținute de creșterea continuă a prevalenței infecției cu HSV în întreaga lume.

SPECTRUL CLINIC HSV a fost izolat din aproape toate viscerele și zonele suprafețelor mucocutanate. Manifestările clinice și evoluția infecției cu HSV depind de zonele anatomice afectate, vârsta și statusul imunității gazdei, precum și de tipul antigenic al virusului. Primele episoade ale bolii determinate de HSV, în special infecția primară (adică prima infecție cu HSV-1 sau HSV-2, în care gazdei îi lipsesc anticorpii anti HSV în serul de fază acută), sunt frecvent acompaniate de semne și simptome sistemice, implică atât zonele mucoase cât și extramucoase, au o durată mai lungă a simptomelor, durata în care virusul poate fi izolat din leziuni este mare și există o rată crescută a complicațiilor, față de episoadele recurente ale bolii. Ambele subtipuri virale pot determina infecții genitale și orofaciale, manifestările clinice nefiind diferențiabile între ele. Totuși, frecvența reactivărilor ulterioare ale infecției este influențată de zona anatomică și de tipul virusului. Infecția genitală cu HSV-2 este de două ori mai susceptibilă la reactivare și este urmată de episoade recurente de 8-10 ori mai frecvent decât infecția genitală cu HSV-1. În schimb, infecția orolabială cu HSV-1 este urmată de episoade recurente mai frecvent decât infecția oro-labială cu HSV-2.

Infecția orofacială Gingivostomatita și faringita sunt cele mai frecvente manifestări clinice ale primului episod de infecție cu HSV-1, în timp ce herpesul labial recurent este cea mai frecventă manifestare clinică a reactivării infecției cu HSV. Faringita și gingivostomatita cu HSV apar de obicei în infecția primară și sunt observate mai frecvent la copii și adulți tineri. Simptomele și semnele clinice includ febră, indispoziție, mialgii, imposibilitatea alimentării, iritabilitate și adenopatie cervicală, care pot dura între 3 și 14 zile. Leziunile pot afecta palatul moale și dur, gingiile, limba, buzele și zona facială. Infecția cu HSV-1 sau HSV-2 a faringelui de obicei constă în leziuni exsudative sau ulcerative ale faringelui posterior și/sau ale pilierilor amigdalieni. Leziunile limbii, mucoasei bucale sau gingivale pot surveni tardiv în evoluție, într-o treime din cazuri. Sunt frecvente adenopatiile cervicale și febra, care durează între 2 și 7 zile. Diferențierea clinică a faringitei HSV de faringita bacteriană, infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* și ulcerațiile faringiene de cauze noninfecțioase, cum ar fi sindromul Stevens-Johnson, poate fi dificilă. Nu există date concludente care să sugereze că reactivarea infecției oro-labiale cu HSV este asociată cu faringita recurentă simptomatică.

Reactivarea HSV din ganglionii trigeminali poate fi asociată cu excreția asimptomatică de virus în salivă, dezvoltarea de ulcerații ale mucoasei bucale sau ulcerații herpetice pe suprafața roșie a buzei sau pe tegumentul feței. Aproximativ 50-70% din pacienții seropozitivi care au suferit o intervenție de

decompresie a rădăcinii nervului trigemen și 10-15% din cei care au avut o extracție dentară vor dezvolta ulterior o infecție HSV orolabială, în medie la 3 zile după inteveniție.

La pacienții cu imunosupresie, infecția se poate extinde în profunzimea straturilor mucoase și cutanate. Pot rezulta friabilitate, necroză, sângerare, durere severă și imposibilitatea alimentării cu solide și lichide. Leziunile mucoasei în infecția cu HSV sunt similare clinic cu leziunile mucoasei datorate terapiei cu medicamente citotoxice, traumatismelor sau infecțiilor bacteriene sau fungice. Infecțiile ulcerative persistente cu HSV sunt printre cele mai frecvente infecții prezente la pacienții cu SIDA. De asemenea, infecțiile cu HSV coexistă frecvent cu cele cu *Candida*. Terapia sistemică cu acyclovir grăbește rata vindecărilor și înlătură durerea în infecțiile mucoasei cu HSV, la pacienții cu imunosupresie. Pacienții cu eczemă atopică pot, de asemenea, dezvolta infecții oro-faciale severe cu HSV (eczemă herpetiformă), care se poate extinde rapid pe zone întinse ale pielii și ocazional poate disemina în viscere. Prin administrarea de acyclovir intravenos s-a obținut vindecarea promptă a eczemei herpetice extinse. Eritemul polimorf (EP) poate fi, de asemenea, asociat cu infecția cu HSV; unele observații sugerează că infecția cu HSV este un factor precipitant în aproximativ 75% din cazurile de EP cutanat. Antigeni HSV au fost puși în evidență atât în complexele imune circulante cât și în biopsiile din leziunile cutanate ale acestor pacienți. Pacienții cu infecții HSV severe, asociate cu EP, sunt candidați pentru o terapie cronică supresivă orală cu medicamente antivirale.

HSV-1 a fost recent implicat în etiologia paraliziei Bell (paralizia flască a porțiunii mandibulare a nervului facial). Dacă chimioterapia antivirală poate modifica evoluția acestei infecții nu este cunoscut.

Infecții genitale Primul episod al herpesului genital primar se caracterizează prin febră, cefalee, indispoziție și mialgii. Simptomele predominante locale sunt durerea, pruritul, disuria, scurgerile vaginale și uretrale, ușoară adenopatie inghinală. Este caracteristică prezența leziunilor întinse bilateral, la nivelul organelor genitale externe. Leziunile pot fi prezente în stadii variate, incluzând vezicule, pustule sau ulcerații eritematoase dureroase. Implicarea colului uterin și a uretrei a fost remarcată la peste 80% dintre femei la primul episod infecțios. Primele episoade ale herpesului genital, la pacienții care au avut anterior o infecție cu HSV-1 se asociază cu simptome sistemice mai puțin frecvente și vindecare mai rapidă decât în cazul herpesului genital primar. Evoluția clinică a primului episod acut al herpesului genital, la pacienții cu infecții cu HSV-1 și HSV-2, este similară. Totuși, rata recurenței afecțiunii genitale diferă pentru cele două subtipuri virale. Aproximativ 90% din pacienții care au avut primul episod de infecție cu HSV-2 vor avea o recădere în cursul următoarelor 12 luni (numărul mediu al recăderilor este de 4), în comparație cu 55% dintre cei cu infecții primare cu HSV-1 (numărul mediu al recăderilor fiind mai mic de 1). Rata recăderilor în infecțiile genitale cu HSV-2 variază mult de la individ la individ, ca și perioada apariției în timp la același individ. HSV a fost izolat din uretra și urina bărbaților și femeilor fără leziuni genitale externe concomitente. O secreție mucoidă clară și disuria sunt caracteristice uretritei HSV simptomatice. HSV a fost izolat din uretra a 5% dintre femeile cu sindrom de polaki-disurie. Ocazional, poate apărea afectarea tractului genital, manifestată prin endometrită și salpingită HSV la femei și prostatită HSV la bărbați.

Atât HSV-1, cât și HSV-2 pot determina infecții rectale și perianale, simptomatice sau asimptomatice. Rectita HSV este asociată de obicei cu contactul sexual anal. Totuși atât la femei, cât și la bărbați heterosexuali care nu relatează contacte sexuale anale s-a putut depista o diseminare perianală subclinică de HSV. Acest fenomen este datorat instalării latenței în dermatomul sacrat, în urma unor infecții anterioare de tract genital, cu reactivare ulterioară în celulele epiteliale din regiunea perianală. Asemenea reactivări sunt frecvent subclinice. Simptomele rectitei HSV includ durere anorectală, secreții anorectale, tenesme și constipație. Sigmoidoscopia relevă leziuni ulcerative pe ultimii 10 centimetri ai mucoasei rectale distale. Biopsiile rectale evidențiază ulcerații mucoase, necroză, infiltrații cu polimorfonucleare și limfocite în lamina propria și, ocazional, incluziuni intranucleare multinucleate în celulele bazale. Au fost observate, de asemenea, leziuni herpetice perianale la pacienții imunosupresați ce urmează o terapie citotoxică. Leziunile herpetice perianale extinse și/sau rectita HSV sunt frecvente la pacienții cu infecție HIV sau la cei care au suferit un transplant.

Panarițiul herpetic Panarițiul herpetic, infecția HSV a degetelor, poate apărea ca o complicație a herpesului oral sau genital primar, prin inocularea virusului printr-o soluție de continuitate pe suprafața epidermei, ori prin introducerea directă a virusului în zona mâinii, în cazul expunerii profesionale sau de altă natură. Semnele și simptomele clinice constau într-un debut brusc, cu edem, eritem și sensibilitate locală, la nivelul degetului infectat. Se observă apariția leziunilor veziculare sau pustuloase la vârful degetului, greu de diferențiat de cele din infecțiile piogene bacteriene. Febra, limfadenita și limfadenopatia epitrohleară și axilară sunt frecvente. Infecția poate fi urmată de recăderi. Diagnosticul precoce este esențial pentru a evita o intervenție chirurgicală inutilă și care ar putea favoriza exacerbarea și transmiterea afecțiunii. Chimioterapia antivirală (pentru a accelera vindecarea procesului) este în general recomandată (vezi mai jos).

Herpes gladiatorum HSV poate infecta aproape orice zonă a pielii. Infecțiile HSV cutaneomucoase ale toracelui, urechilor, feței și mâinilor au fost descrise la luptători. Transmiterea acestor infecții este facilitată de traumatismele pielii, ce survin în timpul luptelor. Diagnosticul și terapia promptă sunt necesare pentru oprirea diseminării infecției.

Infecții herpetice oculare Infecția oculară cu HSV este cea mai frecventă cauză a cecității corneene în Statele Unite. Keratita HVS se manifestă printr-un debut brusc, cu durere, încețoșarea vederii, chemosis, conjunctivită și leziuni dendritice caracteristice ale corneei. Utilizarea corticoizilor locali poate exacerba simptomatologia și poate duce la extinderea infecției în straturile profunde ale ochiului. Debridarea, tratamentul local antiviral și/sau terapia cu interferon grăbesc vindecarea. Totuși, apar frecvent recăderi și se pot produce leziuni imunopatologice ale structurilor profunde ale ochiului. Corioretinita este de obicei o manifestare a diseminării infecției cu HSV și poate apărea la nou născuți sau la pacienții cu infecție HIV. Retinita necrozantă acută datorată HSV este una din manifestările rare, dar severe, ale infecției cu acest virus.

Infecțiile sistemului nervos central și periferic Encefalita HVS a fost identificată ca cea mai frecventă encefalită virală acută, sporadică din Statele Unite, reprezentând 10-20% din totalul cazurilor. Incidența ei este estimată la 2,3 cazuri la un milion de persoane pe an. Distribuția cazurilor este relativ constantă, pe tot parcursul anului, iar distribuția pe vârste este bifazică, cu vârfuri între 5-30 ani și peste 50 ani. Infecțiile cu HSV-1 reprezintă peste 95% din cazuri.

Patogeneza encefalitei cu HSV este variată. La copii și adulții tineri, infecția primară cu HSV poate duce la în encefalită; se presupune că virusul exogen pătrunde în SNC prin diseminare neurotropă de la periferie, pe calea bulbului olfactiv. Totuși, cei mai mulți adulți cu encefalită HSV au probe clinice sau serologice care certifică faptul că au avut o infecție cutaneomucoasă cu HSV-1 anterioară debutului simptomatologiei SNC. În aproximativ 25% din cazurile examinate, tulpinile de HSV-1 din orofaringe și țesutul cerebral prelevat de la același pacient sunt diferite; în aceste cazuri encefalita poate apărea prin reinfecția cu o altă tulpină de HSV-1, care ajunge în SNC. S-au propus două teorii care să explice instituirea replicării

active a HSV în zone localizate ale SNC, la persoane la care probele biopsice prelevate din ganglioni și din SNC sunt similare. Reactivarea unei infecții latente cu HSV-1 a rădăcinii nervului trigemen sau a nervilor vegetativi poate fi asociată cu diseminarea virusului în SNC, pe calea nervilor ce inervează fosa craniană mijlocie. Prezența ADN-ului HSV a fost pusă în evidență prin hibridizarea ADN în țesutul nervos cerebral prelevat la autopsie, chiar de la adulți sănătoși. Reactivarea unei infecții latente, de lungă durată, a SNC poate fi un alt mecanism potențial al apariției encefalitei HSV.

Specificitatea clinică a encefalitei HSV constă în debutul brusc, cu febră și simptomatologie neurologică de focar, în special de lob temporal. Diferențierea encefalitei HSV de alte encefalite virale, precum și de alte procese focale, infecțioase sau noninfecțioase, este dificil de făcut. Cea mai sensibilă metodă noninvazivă de diagnostic precoce în encefalita HSV este punerea în evidență a ADN-ului HSV în LCR, prin reacția de polimerizare în lanț (PCR). În cele mai multe cazuri de encefalită HSV, se constată o creștere a anticorpilor anti HSV în LCR și în ser. Totuși, aceste titruri crescute ale anticorpilor sunt rar prezente înainte de 10 zile de la declanșarea bolii și, cu toate că sunt utile pentru concluzii retrospective, nu sunt utile în stabilirea diagnosticului clinic precoce al bolii. Punerea în evidență a antigenelor HSV, a ADN-ului HSV sau a replicării virale HSV în biopsia cerebrală este un test de mare sensibilitate, cu rată redusă a complicațiilor; examinarea acestor țesuturi reprezintă, de asemenea, cea mai bună posibilitate de diagnostic și de stabilire a altor cauze potențial tratabile ale encefalitei. Chimioterapia antivirală reduce mortalitatea în encefalita HSV, iar acyclovirul administrat intravenos este mai eficient decât vidarabina. Chiar prin aplicarea tratamentului corespunzător, sechelele neurologice sunt frecvente, în special la cei peste 35 de ani. Multe autorități în domeniu recomandă instituirea tratamentului intravenos cu acyclovir la pacienții cu diagnostic prezumtiv de encefalită HSV, chiar înaintea confirmării acestui diagnostic sau a stabilirii unui diagnostic alternativ.

HSV a fost izolat din lichidul cefalorahidian (LCR) la 0,5-3% din pacienții ce s-au prezentat la spital cu meningită aseptică. Meningita HSV este de obicei asociată cu infecție genitală primară cu HSV. Meningita HSV este o afecțiune acută limitată, ce se manifestă prin cefalee, febră, ușoară fotofobie și durează 2-7 zile. Este caracteristică în LCR o pleiocitoză limfocitară. Sechelele neurologice sunt rare. HSV este cea mai frecventă cauză identificată a meningitei recurente limfocitare (meningita Mollaret). Demonstrarea anticorpilor anti HSV în LCR sau persistența ADN-ului HSV în LCR pot stabili diagnosticul. Administrarea zilnică de terapie antivirală în scopul reducerii probabilității reactivărilor clinice ale HSV a fost benefică în asemenea cazuri.

Au fost raportate disfuncții ale sistemului nervos vegetativ, în special din regiunea sacrată, asociate infecțiilor cu HSV și cu virusul varicelo-zosterian. Pot apărea pareze, parestezii ale feselor sau ale zonei perineale, retenție urinară, constipație, pleiocitoză în LCR și impotență la bărbați. Simptomatologia se remite treptat în câteva zile, până la câteva săptămâni. Uneori hiperestezia și/sau slăbiciunea membrelor inferioare poate persista mai multe luni. Rareori, după infecția HSV, pot apărea mielită transversă, manifestată printr-o paralizie simetrică, rapid progresivă a membrelor inferioare, sau un sindrom Guillain-Barré. De asemenea, reactivării infecției cu HSV-1 i se poate asocia implicarea sistemului nervos periferic – paralizie facială idiopatică (paralizia lui Bell) – sau polinevrită craniană. Semnele predominante ale bolii sunt hiperestezia tranzitorie a zonei tegumentare inervate de nervul trigemen și disfuncția sistemului vestibular măsurată prin electronistagmografie. Studiile care își propun să determine dacă chimioterapia antivirală poate înlătura sau atenua frecvența sau severitatea acestor semne nu sunt concludente.

Infecțiile viscerale Infectarea cu HSV a organelor viscerale apare, de obicei, în urma viremiei și este frecventă implicarea

mai multor organe. Totuși, manifestările infecției cu HSV pot implica uneori numai esofagul, plămânul sau ficatul. Esofagita HSV poate apărea în urma extinderii directe a infecției HSV orofaringiene la esofag sau poate apărea de novo, prin reactivarea HSV și diseminarea virusului în mucoasa esofagiană, pe calea nervului vag. Simptomatologia predominantă a esofagitei HSV cuprinde odinofagia, disfagia, durerea retrosternală și pierderea în greutate. Se pun în evidență multiple ulcerații ovale, pe un fond eritematos, cu sau fără pseudomembrane albicioase în plăci. Cel mai des este afectat esofagul distal. Pe măsura evoluției bolii, o friabilitate difuză se poate extinde la întregul esofag. Nici examenul endoscopic, nici cel cu bariu, nu pot diferenția esofagita HSV de esofagita cu *Candida* sau de ulcerațiile esofagiene datorate ingestiei de lichide fierbinți, radiațiilor sau substanțelor corozive. Cel mai util material pentru diagnostic sunt secrețiile prelevate endoscopic pentru examen citologic și cultură. Chimioterapia antivirală sistemică reduce frecvent simptomatologia și vindecă ulcerațiile esofagiene.

Pneumonita HSV este rară, exceptând cazul pacienților cu imunosupresie severă, și apare prin extinderea la parenchimul pulmonar a traheobronșitei herpetice. Se produce, de obicei, o pneumonie necrozantă de focar. Se poate produce și o diseminare hematogenă a virusului din infecția cutaneomucoasă orală sau genitală, iar atunci apare o pneumonită interstițială bilaterală. În pneumonitele HSV, suprainfecțiile cu bacterii, fungi și paraziți sunt frecvente. Mortalitatea în pneumonita HSV netratată la pacienții imunosupresați este mare (>80%). HSV a fost, de asemenea, izolat din tractul respirator inferior, la persoanele cu sindrom de detresă respiratorie a adultului (SDRA). Totuși, relația între izolarea HSV și patogeneza SDRA este neclară.

HSV este o cauză rară de hepatită la pacienții imunocompetenți. Infecția cu HSV a ficatului se asociază cu febră, creștere bruscă a bilirubinei și a transaminazelor serice și leucopenie (globule albe <4000/mm^3). Coagularea intravasculară diseminată poate fi, de asemenea, prezentă.

Alte complicații raportate, rare, ale infecției HSV sunt artrita monoarticulară, necroza suprarenală, trombocitopenia idiopatică și glomerulonefrita. Diseminarea infecției HSV la pacienții imunocompetenți este rară. La cei imunodeprimați, arși, malnutriți, poate apărea diseminarea ocazională a HSV în alte organe cum ar fi glandele suprarenale, pancreas, intestinul subțire și gros și măduva osoasă. Rar, infecția primară cu HSV în timpul sarcinii poate disemina, ducând la moartea mamei și a fătului. Această posibilitate rară se produce, de obicei, atunci când infecția primară are loc în trimestrul trei de sarcină.

Infecția neonatală cu HSV Infecția cu HSV la nivelul viscerelor și/sau a SNC apare cu frecvența cea mai mare la nou născuți (<6 săptămâni de viață), în raport cu oricare altă grupă de pacienți. Netratate, peste 70% din cazurile de herpes neonatal diseminează determinând infectarea SNC. Fără tratament, mortalitatea medie, în cazul herpesului neonatal, este de 65% și mai puțin de 10% din nou născuții cu infecție a SNC au o dezvoltare ulterioară normală. Deși leziunile tegumentare sunt cele mai cunoscute semne ale bolii, la mulți sugari aceste leziuni apar târziu, în cursul evoluției bolii. Din cele 70% de cazuri de infecție neonatală cu HSV determinate de HSV-2, aproape toate rezultă în urma contactului cu secrețiile genitale infectate, în timpul nașterii. Totuși, au fost raportate cazuri de copii infectați congenital, de obicei de la mame care au avut o infecție primară cu HSV în timpul sarcinii. În cele mai multe rapoarte, 30% din infecțiile neonatale cu HSV se datorează HSV-1. Cele mai multe astfel de cazuri sunt asociate cu infectarea genitală primară maternă cu HSV-1 tardiv în cursul sarcinii și contactul ulterior al copilului cu secrețiile genitale infectante în cursul nașterii.

Infecțiile neonatale cu HSV-1 pot proveni și în urma unui contact postnatal cu membrii apropiați ai familiei cu infecție HSV-1 simptomatică sau asimptomatică orolabială, sau printr-o transmitere nosocomială în cursul spitalizării. Chimioterapia antivirală a herpesului neonatal a redus mortalitatea la 25%. Totuși, morbiditatea este încă mare, în special la copiii infectați cu HSV-2, cu afectare cerebrală.

DIAGNOSTIC Pentru stabilirea diagnosticului, în infecțiile cu HSV sunt utile atât criteriile clinice, cât și cele de laborator. Diagnosticul clinic poate fi pus cu acuratețe atunci când sunt prezente leziunile veziculare multiple caracteristice, pe fond eritematos. Totuși, se recunoaște într-o proporție tot mai mare că ulcerațiile herpetice se pot asemăna clinic cu ulcerații cutanate de altă etiologie. Infecția mucoasă cu HSV poate fi, de asemenea, prezentă ca uretrită sau faringită în absența leziunilor cutanate. De aceea, se recomandă examene de laborator pentru a confirma diagnosticul și pentru a ghida terapia. În produsul de grataj de la baza leziunilor, colorat ulterior cu colorant Wright, Giemsa (preparare Tzanck) sau Papanicolau, se pun în evidență celule gigante sau incluziuni intranucleare specifice infecției cu herpesvirusuri. Aceste tehnici citologice sunt adesea utile ca proceduri rapide de confirmare a diagnosticului. Limitele acestei metode citologice constau în faptul că nu poate face diferențierea între infecția cu HSV și cea cu virusul varicelo-zosterian, este relativ insensibilă, iar identificarea corectă a celulelor gigante necesită experiență.

Confirmarea de laborator a infecției cu HSV este mai performantă prin izolarea virusului în culturi tisulare sau punerea în evidență a antigenelor sau ADN-ului HSV în produsul de grataj, prelevat din leziuni. HSV determină un efect citopatic vizibil într-o varietate de sisteme de culturi celulare și cele mai multe tulpini virale pot fi identificate în 48-96 de ore de la inoculare. Culturile amplificate, cu colorarea ulterioară a antigenului HSV, au scurtat timpul necesar identificării HSV la mai puțin de 24 de ore. Sensibilitatea metodei izolării virale variază în funcție de stadiul leziunilor (mai mare în stadiul vezicular, decât în stadiul leziunilor ulcerative), dacă pacientul a avut un prim episod recurent al bolii (mai mare în primele episoade, decât în cele recurente) și dacă produsul recoltat provine de la un pacient imunosupresat sau imunocompetent (sunt mai multe antigene la imunosupresați). Tehnicile de depistare a antigenului s-au apropiat de sensibilitatea izolării virale, în cazul detectării HSV din leziunile genitale sau orolabiale, dar au doar 50% din sensibilitatea izolării virale în cazul detectării HSV asimptomatic, în secrețiile cervicale sau în secrețiile salivare. Tehnicile PCR pentru HSV pot fi mai sensibile decât izolarea virală, în special în diagnosticul infecțiilor SNC și în depistarea HSV drept cauză a leziunilor ulcerative în stadii tardive. Testele de confirmare permit decelarea subtipurilor de virus, ceea ce poate fi util în epidemiologie și ajută la anticiparea frecvenței reactivărilor după primul episod infecțios orolabial sau genital cu HSV.

Serul din puseul acut și din convalescență este util în punerea în evidență a seroconversiei, în timpul infecției primare cu HSV-1 sau HSV-2. Totuși, numai 5% din pacienții cu infecții recurente cutaneomucoase cu HSV prezintă o creștere de patru ori sau mai mare a anticorpilor anti HSV, în intervalul dintre recoltarea celor două probe. Testele serologice, în special testele specifice de tip, pot fi folosite la identificarea purtătorilor asimptomatici de infecție cu HSV-1 sau HSV-2.

Câteva studii au arătat că persoanele seropozitive pentru HSV-2 ale căror manifestări clinice ale infecției cu HSV au fost explicate sunt capabile să-și identifice reactivările simptomatice. Indivizii seropozitivi pentru HSV-2 trebuie informați asupra frecvenței înalte a reactivărilor subclinice la nivelul suprafețelor mucoase nevizibile ochiului (de ex., cervix, uretră, tegumentul perianal) sau la nivelul ulcerațiilor microscopice care pot să nu fie clinic simptomatice. A fost stabilită cu certitudine transmiterea infecției în timpul acestor episoade.

Rx TRATAMENT

O bună parte din simptomatologia infecțiilor cutaneomucoase și viscerale cu HSV răspund la chimioterapia antivirală. Pentru infecțiile cutaneomucoase, acyclovirul și congenerii săi, famciclovir și valacyclovir, sunt baza terapiei. Unele antivirale sunt potrivite pentru uz local în infecțiile oculare cu HSV: idoxuridina, trifluorotimidina, vidarabina pentru uz local și (recent) cidofovir. Pentru encefalita HSV și herpesul neonatal, acyclovirul intravenos este tratamentul de elecție.

Au fost puși la punct câțiva compuși care sunt eficienți în tratamentul infecției herpetice. În acest moment, toți aceștia inhibă ADN polimeraza. O clasă de medicamente, tipizată după acyclovir, este constituită din substratul pentru enzima HSV, timidin kinaza. Acyclovirul, ganciclovirul, famciclovirul și valacyclovirul sunt toate fosforilate selectiv la monofosfat în celulele infectate cu virus. Enzimele celulare transformă forma monofosfatică a medicamentului în trifosfat, care este încorporat apoi în lanțul de ADN.

Acyclovirul este cel mai studiat și cel mai folosit agent în tratamentul infecțiilor cu HSV. Famciclovirul, formula orală a penciclovirului este, de asemenea, clinic eficient în tratamentul variatelor infecții cu HSV-1 și HSV-2. În mod curent nu este disponibil nici un preparat de penciclovir pentru administrarea intravenoasă. De aceea, pentru infecțiile severe, acyclovirul este tratamentul curent standard. Valacyclovirul este un ester valil a acyclovirului, care are o biodisponibilitate mai mare decât acyclovirul. Ganciclovirul are activitate anti HSV-1 și anti HSV-2; totuși, este mai toxic decât acyclovirul, valacyclovirul și famciclovirul și nu este recomandat pentru tratamentul infecției cu HSV.

Acyclovirul s-a demonstrat a fi eficace în scurtarea duratei simptomelor și a prezenței leziunilor în infecțiile HSV cutaneomucoase la pacienții imunodeprimați (tabelul 184-1). De asemenea, acyclovirul intravenos și oral previne reactivarea HSV la pacienții imunocompromiși seropozitivi, în timpul instituirii chimioterapiei în leucemia acută sau în perioada imediat următoare transplantului de măduvă osoasă. Famciclovirul este acum în studiu și se pare că este, de asemenea, eficient.

De asemenea, s-a demonstrat că acyclovirul, famciclovirul și valacyclovirul oral grăbesc vindecarea și ameliorarea simptomelor în episoadele primare și recurente ale infecției genitale cu HSV-1 și HSV-2. Terapia supresivă cronică zilnică reduce frecvența reactivării bolii la pacienții cu herpes genital reactivat frecvent.

S-a demonstrat că administrarea de acyclovir intravenos 30 mg/kg/zi în perfuzie de 10 mg/kg/zi, timp de 1 oră, la 8 ore interval, este eficace în reducerea mortalității și morbidității în encefalita HSV. Instituirea precoce a tratamentului este principalul factor determinant al unui rezultat pozitiv. Efectul advers major, în administrarea acyclovirului intravenos, este insuficiența renală tranzitorie, datorată cristalizării componentelor medicamentului în parenchimul renal. Acest lucru poate fi evitat dacă administrarea se face lent, timp de 1 oră, și pacientul este bine hidratat. Deoarece concentrația de acyclovir în LCR este în medie 30-50% față de cea din plasmă, doza de acyclovir utilizată în tratamentul infecției SNC este dublă (30 mg/kg/zi) față de cea utilizată în tratamentul afecțiunii cutaneomucoase sau viscerale (15 mg/kg/zi).

S-au identificat, cu o frecvență tot mai mare, varietăți de virus rezistente la acyclovir, în special la persoane infectate HIV. Aproape toate cazurile de rezistență la acyclovir, semnificative clinic, s-au observat la pacienți imunocompromiși, cărora li s-au administrat mai multe scheme terapeutice cu intermitență. Cele mai multe varietăți de HSV rezistente la acyclovir au o specificitate de substrat alterată

Tabelul 184-1

Chimioterapia antivirală a infecției cu VHS

Infecții HSV cutaneomucoase
Pacienții imunosupresați
Episoade primare sau recurente acute simptomatice: acyclovir iv. (5 mg/kg la 8 ore) sau acyclovir oral (400 mg de 4 ori/zi, timp de 7-10 zile) ameliorează durerea și grăbește vindecarea. Pentru leziuni externe localizate este eficace acyclovir unguent 5%, aplicat local de 4-6 ori/zi.
Prevenirea reactivării bolii: acyclovir iv. (5 mg/kg la 8 ore) sau acyclovir oral (400 mg de 3-5 ori/zi) previne recăderile în perioadele de risc crescut, de exemplu perioada imediată posttransplant. La cei infectați cu HIV, famciclovirul oral (500 mg de 2 ori pe zi) reduce rata reactivărilor HSV-1 și HSV-2.
Herpes genital
Primul episod: acyclovir oral (200 mg po. de 5ori/zi, sau 400 mg de 3 ori pe zi). Valacyclovir (1000 mg de 2 ori pe zi) sau famciclovir (250 mg de 2 ori pe zi), oral, pentru 10-14 zile sunt eficiente. Acyclovir iv. (5 mg/kg la 8 ore, timp de 5 zile) se administrează în cazul formei severe de boală sau a complicațiilor neurologice, precum meningita aseptică.
Herpes genital recurent simptomatic: acyclovir oral (200 mg po. de 5 ori/zi, timp de 5 zile), valacyclovir (500 mg de 2 ori pe zi) sau famciclovir (125 mg de 2 ori pe zi) au eficacitate în scurtarea duratei leziunilor și a perioadei de excreție a virusului.
Prevenirea recăderilor herpesului genital: acyclovir oral zilnic (capsule de 200 mg de 2-3 ori/zi, 400 de 2 ori/zi sau 800 mg o dată/zi), famciclovir (250 mg de 2 ori pe zi) sau valacyclovir (500 mg de 2 ori pe zi sau 1000 mg o dată pe pe zi) previn reactivarea recăderilor simptomatice.
Infecții HSV orolabiale
Primul episod: acyclovir oral 200 mg de 4-5 ori/zi.
Episoade recurente: penciclovir topic (cremă) este eficient în accelerarea vindecării herpesului orolabial. Acyclovirul cremă este licențiat în Europa. Unguentul, disponibil în SUA, nu are beneficiu clinic. Acyclovirul oral are un beneficiu minim.
Supresia reactivării herpesului orolabial: acyclovirul oral (400 mg de 2 ori pe zi), dacă este început înainte de expunere și este continuat pe durata expunerii (frecvent 5-10 zile) va preveni reactivarea infecției HSV recurente asociată cu expunere solară intensă.
Panarițiul herpetic: acyclovir oral 200 mg de 5 ori/zi, timp de 7-10 zile.
Rectită VHS: acyclovir oral (400 mg de 5 ori/zi) este eficace în scurtarea evoluției infecției. La pacienții imunosupresați sau la cei cu infecții severe, poate fi eficace acyclovir iv. 5 mg/kg la 8 ore.
Infecții herpetice oculare: în keratită acută sunt eficace trifluorotimidina, vidarabina, idoxuridina, acyclovir și interferon. Posibil să fie necesară debridarea; steroizii locali pot agrava boala.

Infecții HSV ale SNC
Encefalita HSV: acyclovir iv. 10 mg/kg la 8 ore (30 mg/kg/zi), timp de 10 zile, de preferat.
Meningită aseptică HSV: nu există studii privind eficacitatea terapiei antivirale sistemice. Dacă se aplică o terapie, se recomandă acyclovir iv. 15-30 mg/kg/zi.
Radiculopatia vegetativă: nu există studii științifice.

Infecții neonatale cu HSV: acyclovir (45-60 mg/kg/zi). Nou-născuții par să tolereze această doză mare de acyclovir. Durata recomandată de tratament este de 21 de zile.

Infecții HSV viscerale
Esofagită HSV: se recomandă acyclovir sistemic (15 mg/kg/zi). La unii pacienți cu forme ușoare de imunosupresie, este eficientă terapia orală cu valacyclovir sau famciclovir.
Pneumonita HSV: nu există studii verificate. Se recomandă acyclovir sistemic (15 mg/kg/zi).

Infecții HSV diseminate: nu există studii verificate. Se poate încerca acyclovir iv. Nu sunt probe clare care să ateste că acest tratament reduce mortalitatea.

Eritemul polimorf asociat cu HSV: observații nesistematizate ar sugera că acyclovirul oral (400 mg de două sau trei ori pe zi) inhibă evoluția EP.

Infecții cu virusuri rezistente la acyclovir: foscarnet 40 mg/kg iv. la 8 ore, până la vindecarea leziunilor. Nu sunt clar precizate durata optimă de tratament și oportunitatea continuării lui după episodul simptomatic. Unii pacienți pot beneficia de aplicarea cutanată de trifluorotimidină sau cidofovir 5% (gel). Studii privind administrarea sistemică a cidofovirului se află în desfășurare.

pentru fosforilarea acyclovirului. Astfel, rezistența încrucișată la famciclovir este, în general prezentă. Ocazional, un izolat cu specificitate timidin kinazică (TK) alterată va fi sensibil la famciclovir, dar nu și la acyclovir. La unii pacienți infectați cu virus deficient în TK, doze crescute de acyclovir se asociază cu vindecarea leziunilor. La alții, manifestarea clinică a bolii progresează, în ciuda tratamentului cu doze crescute. Izolarea HSV din leziunile persistente, în ciuda unor doze și niveluri sanguine adecvate de acyclovir, naște suspiciunea unei rezistențe la acyclovir. Terapia cu medicamentul antiviral foscarnet este utilă (vezi capitolul 183). Din cauza toxicității și costului crescut, acest medicament este, de obicei, rezervat pacienților cu infecții mucocutanate extinse. Cidofovir este un analog nucleotidic și există ca fosfonat sau formă monofosfat. Cele mai multe specii cu deficit de TK sunt sensibile la cidofovir. Unguentul cu cidofovir s-a demonstrat că accelerează vindecarea leziunilor rezistente la acyclovir. Studii clinice cu cidofovir sistemic se află în desfășurare.

PROFILAXIE Rezervorul mare de persoane cu infecții asimptomatice cu HSV-1 și HSV-2 indică faptul că controlul infecției cu HSV prin chimioterapie antivirală supresivă și/ sau programe educaționale sunt limitate. Controlul infecției cu HSV reclamă mai degrabă prevenirea infecției, un țel ce se dorește atins prin vaccinare. Se investighează mai multe variante de vaccin, iar prevenirea infecției cu HSV a fost desemnată ca o prioritate importantă de sănătate publică.

Mijloacele contraceptive tip barieră, în special prezervativele, scad posibilitatea de transmitere a bolii, mai ales în timpul perioadelor asimptomatice de diseminare a virusului. Totuși, când leziunile sunt prezente, boala poate fi transmisă prin contact interepidermic, în ciuda utilizării unui prezervativ. Totuși, datele disponibile sugerează că folosirea constantă a prezervativului este o măsură eficientă de reducere a riscului de transmitere genitală a HSV-2. Prevenția HSV neonatal necesită prevenția infectării cu HSV în timpul trimestrului 3 de sarcină.

BIBLIOGRAFIE

Ashley R et al: Inability of enzyme immunoassays to accurately discriminate between infections with herpes simplex virus types 1 and 2. Ann Intern Med 115:520, 1991
Benedetti J et al: Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first episode infection. Ann Intern Med 121:847, 1994
Brown ZA et al: Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. N Engl J Med 324:1247, 1991
Corey L, Spear P: Infections with herpes simplex viruses. N Engl J Med 314:686, 1986
Erlich KS et al: Acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 320:293, 1989
Hook EW et al: Herpes simplex virus infection as a risk factor for human immunodeficiency virus infection in heterosexuals. J Infect Dis 165:251, 1992
Lalezari JP et al: Treatment with intravenous (S)-1-[3-hydroxy-2-(phosphonylmethoxy)propyl]-cytosine of acyclovir-resistant mucocutaneous infection with herpes simplex virus in a patient with AIDS. J Infect Dis 170:570, 1994
Mertz GJ et al: Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. Ann Intern Med 116:197, 1992
Oliver L et al: Seroprevalence of herpes simplex virus infections in a family medicine clinic. Arch Fam Med 4:228, 1995
Perry CM, Wagstaff AJ: Famciclovir. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. Drugs 50:396, 1995
Safrin S et al: A controlled trial comparing foscarnet with vidarabine for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 325:551, 1991
Stewart JA et al: Herpesvirus infections in persons infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 21(Suppl 1):S114, 1995
Stone KM, Whittington WL: Treatment of genital herpes. Rev Infect Dis 12:S610, 1990

TEDDER DG et al: Herpes simplex virus infection as a cause of benign recurrent lymphocytic meningitis. Ann Intern Med 121:334, 1994
WALD A et al: Suppression of subclinical shedding of herpes simplex virus type 2 with acyclovir. Ann Intern Med 124:8, 1996
WHITLEY RJ, GNANN JW JR: Acyclovir: A decade later. N Engl J Med 327:782, 1992; 328:671, 1993
WHITLEY RJ, GNANN JW JR, LAKEMAN F: Herpes simplex virus infections of the central nervous system: Therapeutic and diagnostic considerations. Clin Infect Dis 20:414, 1995

185

Richard J. Whitley

INFECȚII CU VIRUSUL VARICELO-ZOSTERIAN

DEFINIȚIE Virusul varicelo-zosterian (VZV) produce două boli distincte clinic: varicela sau vărsatul de vânt și herpesul zoster sau zona zoster. Varicela, o infecție ubicuitară extrem de contagioasă, este de obicei o afecțiune benignă a copilăriei, caracterizată printr-o erupție exantematoasă veziculară. Prin reactivarea VZV latent, mai ales după a șasea decadă de viață, boala se prezintă ca o erupție veziculară, în zona unui dermatom, asociată de obicei cu durere severă.

ETIOLOGIE O asociere clinică între varicelă și herpes zoster s-a făcut încă de acum aproape 100 de ani. La începutul secolului douăzeci au fost demonstrate similarități între aspectele histopatologice specifice descoperite în leziunile pielii în varicelă și în herpes zoster. Virusul izolat de la pacienții cu varicelă și de la cei cu herpes zoster produce alterări similare în culturile tisulare, în special apariția incluziunilor eozinofilice intranucleare și a celulelor gigante multinucleate, ceea ce sugerează că virusurile sunt biologic similare. Analiza prin restricție cu endonuclează a ADN-ului viral de la un pacient cu varicelă, care ulterior se îmbolnăvește de herpes zoster, a pus în evidență identitatea moleculară a celor două virusuri responsabile de cele două manifestări clinice diferite.

Virusul varicelo-zosterian face parte din familia herpesvirusurilor, având caracteristici structurale specifice acestei familii, cum ar fi un strat extern lipidic, ce înconjoară o nucleocapsidă cu simetrie icosaedrică, o mărime totală de aproximativ 150-200 nm și un ADN dublu catenar cu poziție centrală, cu o greutate moleculară de aproximativ 80 de milioane.

PATOGENEZĂ ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ **Infecția primară** Transmiterea se face cel mai probabil pe cale respiratorie, urmată de o replicare locală, într-o zonă nedefinită (probabil în nazofaringe) urmată de însămânțarea sistemului reticuloendotelial, de unde în final se produce viremia. Producerea viremiei la pacienții cu varicelă este susținută de natura leziunilor pielii, care sunt răspândite pe toată suprafața sa și poate fi verificată pe cazuri selectate, prin punerea în evidență a virusului în sânge. Veziculele se dezvoltă în corion și derm, cu modificări degenerative caracterizate prin balonizare, prezența celulelor gigante multinucleate și incluziuni eozinofilice intranucleare. Infecția poate cuprinde și vasele sanguine locale ale pielii, ceea ce duce la necroză și hemoragii epidermice. Odată cu evoluția bolii, lichidul din vezicule devine tulbure, datorită recrutării de leucocite polimorfonucleare și prezenței de celule degenerate și fibrină. În final, are loc spargerea veziculelor cu eliberarea conținutului lichidian, ce conține și particule virale infectante, sau veziculele se resorb treptat.

Infecția recurentă Mecanismul reactivării VZV în herpes zoster este necunoscut. Se presupune că virusul infectează ganglionii rădăcinilor dorsale în cursul varicelei unde rămâne latent până la reactivare. Examenul histopatologic al ganglionilor reprezentativi ai rădăcinilor dorsale, în timpul manifestării active a herpesului zoster, pune în evidență hemoragie, edem și infiltrat limfocitar.

Replicarea activă a VZV se poate produce și în alte organe, precum plămânul sau creierul, în timpul evoluției varicelei sau a herpesului zoster, dar este rară la gazdele imunocompetente. Implicarea pulmonară este caracterizată prin apariția unei pneumonite interstițiale, prezența celulelor gigante multinucleate, incluziuni intranucleare și hemoragie pulmonară. În infecția sistemului nervos central (SNC), se evidențiază histopatologic leziuni perivasculare similare cu cele întâlnite în rujeolă și în alte encefalite virale. Necroza hemoragică focală a țesutului cerebral, caracteristică encefalitei determinată de virusul herpes simplex, este foarte rară în infecția cu VZV.

EPIDEMIOLOGIE ȘI MANIFESTĂRI CLINICE **Varicela** Omul este singurul rezervor cunoscut de VZV. Varicela este foarte contagioasă, cu o rată de transmitere de cel puțin 90% printre persoanele receptive sau seronegative. Receptivitatea la boală este aceeași, pentru toate persoanele, indiferent de sex sau rasă. Virusul este endemic, în grupele de populație obișnuite. Totuși, el devine epidemic în populația receptivă, în anumite perioade, și anume sfârșitul iernii și începutul primăverii în zona temperată. Copiii între 5 și 9 ani sunt cei mai afectați, ei reprezentând 50% din toate cazurile. După aceștia, cele mai multe cazuri apar la copiii între 1 și 4 ani și între 10 și 14 ani. După vârsta de 15 ani, rămâne receptiv la infecție un procent de 10% din populația din Statele Unite.

Perioada de incubație în varicelă este între 10 și 21 de zile, dar de obicei durează între 14 și 17 zile. Indicele de contagiozitate secundară, la membrii receptivi din cadrul aceleiași familii, este de 70-90%. Bolnavii transmit infecția cu 48 de ore înainte de apariția erupției veziculare, în timpul formării veziculelor (care durează în general 4-5 zile) și până în momentul când toate veziculele au format cruste.

Clinic, varicela se manifestă prin erupție, febră joasă, indispoziție. La o mică parte din bolnavi se manifestă o perioadă prodromală de 1-2 zile înainte de apariția exantemului. La persoanele imunocompetente, boala se manifestă de obicei benign, fiind asociată cu astenie și febră între 37,8 și 39,4°C (100-103°F), cu durata de 3-5 zile. Leziunile pielii sunt caracteristice infecției și constau în maculopapule, vezicule și cruste în diferite stadii de evoluție. Evoluția leziunilor de la maculopapule la vezicule durează de la câteva ore la câteva zile. Leziunile apar pe trunchi și față, apoi erupția se extinde rapid și în alte zone ale corpului. Multe din ele sunt mici și au o bază eritematoasă cu un diametru de 5-10 mm. Noi vezicule apar, în valuri succesive, timp de 2-4 zile. Pot apărea leziuni și pe mucoasa faringiană sau pe cea vaginală. Severitatea lor variază de la individ la individ. Unii bolnavi au foarte puține leziuni, în timp ce alții pot avea până la 2000. Copiii mai mici au de regulă mai puține vezicule decât bolnavii mai în vârstă. Cazurile secundare și terțiare dintr-o familie au de obicei un număr mare de vezicule. Bolnavii imunodeprimați, atât copiii cât și adulții, în mod particular cei cu leucemie, au leziuni mai numeroase, adesea cu o bază hemoragică, iar acestea se vindecă într-un timp mai îndelungat decât la imunocompetenți. De asemenea, acești bolnavi prezintă un risc crescut de a face complicații viscerale, fapt care se întâmplă în 30-50% din cazuri și care sunt fatale în 15% din cazuri.

Cea mai frecventă complicație infecțioasă a varicelei este suprainfecția bacteriană secundară a leziunilor tegumentare, care se produce de obicei cu *Streptococcus pyogenes* sau *Staphylococcus aureus*. Suprainfecția poate apărea pe escoriații datorate gratajului. Preparatele colorate Gram din leziunile tegumentare clarifică etiologia suprainfecției din leziunile pustuloase sau eritematoase atipice.

Manifestarea extracutanată cea mai frecventă a varicelei la copii este cea a sistemului nervos central. Sindromul constă în ataxie cerebeloasă acută și iritație meningeală, care de regulă apar la aproximativ 21 de zile de la debutul erupției

şi rar în faza preeruptivă. Lichidul cefalorahidian conţine limfocite şi un nivel crescut de proteine. Afectarea SNC este o complicaţie benignă a infecţiei cu VZV la copii şi în general nu necesită spitalizare. De asemenea, pot apărea meningită aseptică, encefalită, mielită transversă, sindrom Guillain-Barré, sindromul Reye. Encefalita a fost raportată la 0,1-0,2% din copiii cu varicelă. În afară de terapia de susţinere, nu există terapie specifică în cazul infecţiei cu VZV, pentru pacienţii cu atingere a SNC.

Pneumonia variceloasă este cea mai serioasă complicaţie a varicelei, apărând mai frecvent la adulţi (peste 20%), decât la copii. De regulă apare la 3-5 zile de la debutul bolii şi se asociază cu tahipnee, tuse, dispnee şi febră. Sunt frecvente cianoza, durerea de tip pleuritic şi hemoptizia. Radiografic se pun în evidenţă infiltrate nodulare şi pneumonită interstiţială. Rezoluţia pneumoniei este paralelă cu cea a erupţiei tegumentare; totuşi, unii bolnavi pot avea febră persistentă şi funcţia pulmonară compromisă mai multe săptămâni.

Alte complicaţii ale varicelei sunt miocardita, leziunile corneene, nefrita, artrita, diateza hemoragică, glomerulonefrita acută şi hepatita. Localizarea hepatică, distinctă de sindromul Reye, este frecventă în varicelă şi este de obicei caracterizată prin creşterea enzimelor hepatice, în special aspartat aminotransferaza (AST) şi alanin aminotransferaza (ALT). Localizarea hepatică este de obicei asimptomatică.

Varicela perinatală este asociată cu o mortalitate mare, atunci când afecţiunea maternă debutează cu 5 zile înainte de naştere sau 48 de ore postpartum. Deoarece nou născutului nu i se transferă transplacentar anticorpi protectori, iar sistemul său imun este imatur, boala se poate exacerba. La acest grup de bolnavi rata mortalităţii a fost raportată la 30%. Varicela congenitală cu manifestări clinice la naştere este foarte rară şi se caracterizează prin hipoplazie limbică, leziunile cicatriciale cutanate şi microcefalie la naştere.

Herpes zoster Herpesul zoster este o boală sporadică, fiind o consecinţă a reactivării virusului latent, cantonat în ganglionii rădăcinilor dorsale. La cei mai mulţi dintre pacienţi nu se poate determina, în antecedente, un contact recent cu bolnavi infectaţi cu VZV. Herpesul zoster apare la toate vârstele, dar incidenţa maximă este de 5-10 cazuri la 1000 persoane pentru grupa populaţională cuprinsă între al şaselea şi al optulea deceniu de viaţă. S-a constatat că aproximativ 2% din bonavii cu herpes zoster vor avea un al doilea episod infecţios.

Herpesul sau „zona" zoster se caracterizează printr-o erupţie veziculară unilaterală, delimitată în cadrul unui dermatom, adesea asociată cu durere severă. Cel mai des implicate sunt dermatoamele de la T3 la L3. Dacă este afectată ramura oftalmică a nervului trigemen, apare zona zoster oftalmică. Factorii responsabili de reactivarea virusului sunt necunoscuţi. La copii, reactivarea este, de regulă, benignă, în timp ce, la adulţi, nevrita acută şi nevralgia postherpetică pot fi debilitante. Perioada dureroasă de la debutul bolii până la rezoluţie defineşte *durerea zosteriană asociată*. Debutul bolii este anunţat de durere delimitată în cadrul dermatomului, care poate preceda leziunile cu 48-72 de ore, urmată de o erupţie maculopapuloasă eritematoasă, care evoluează repede spre leziuni veziculare. La gazda normală, aceste leziuni rămân puţine la număr şi continuă să se constituie doar timp de 3-5 zile. Durata totală a bolii este, în general, de 7-10 zile; totuşi vindecarea totală a tegumentului se face în 2-4 săptămâni. La puţini pacienţi, a fost raportată, chiar în absenţa leziunilor tegumentare, localizarea caracteristică a durerii la nivelul unui dermatom, cu probe serologice de infecţie cu VZV. Când sunt implicate ramuri ale nervului trigemen, leziunile pot apărea la nivelul feţei, mucoasei bucale, ochiului, limbii. În sindromul Ramsay Hunt, leziunile şi durerea apar la nivelul canalului auditiv extern, iar pacienţii pierd simţul gustativ în două treimi anterioare ale limbii şi prezintă paralizie facială ipsilaterală. Este afectat ganglionul geniculat al ramurii senzitive a nervului facial.

Cea mai debilitantă complicaţie a herpesului zoster, atât la individul normal cât şi la gazda imunocompromisă, este durerea asociată cu nevrita acută şi nevralgia postherpetică. Nevralgia postherpetică este rară la tineri; totuşi, cel puţin 50% dintre bolnavii peste 50 ani cu zona zoster acuză dureri în dermatomul afectat, câteva luni după rezoluţia manifestărilor cutanate. Modificări senzitive la nivelul dermatomului, constând în hipo- sau hiperestezie sunt frecvente.

Ulterior declanşării herpesului zoster localizat, se poate produce şi afectarea sistemului nervos central. Mulţi pacienţi fără semne de iritaţie meningeală prezintă modificări ale LCR: pleiocitoza şi un nivel moderat crescut al proteinelor. Meningoencefalita simptomatică se caracterizează prin cefalee, febră, fotofobie, meningită şi vomă. O manifestare rară a implicării SNC este angeita granulomatoasă cu hemiplegie contralaterală, care poate fi diagnosticată cu ajutorul arteriografiei cerebrale. Alte manifestări neurologice includ mielită transversă cu sau fără paralizie motorie.

Ca şi varicela, herpesul zoster este mai sever la gazda imunodeprimată, faţă de individul normal. Apariţia leziunilor durează peste o săptămână şi formarea de cruste la toate leziunile nu se realizează, la majoritatea pacienţilor, mai repede de 3 săptămâni în decursul bolii. Bolnavii cu boala Hodgkin şi cu limfoame non-hodgkiniene prezintă cel mai mare risc de agravare a herpesului zoster, deoarece la aproximativ 40% din aceşti pacienţi se produce o diseminare cutanată. Dintre pacienţii cu diseminare cutanată, 5-10% prezintă risc crescut de pneumonită, meningoencefalită, hepatită şi alte complicaţii serioase. Cu toate acestea, chiar la pacienţii imunodeprimaţi, diseminarea este rareori fatală.

Pacienţii care au suferit un transplant de măduvă osoasă prezintă un risc crescut de infectare cu VZV. Treizeci la sută din cazurile de infectare cu VZV posttransplant dezvoltă boala în primul an după transplant (50% dintre aceştia în primele 9 luni) şi la 45% dintre aceşti bolnavi se produce o diseminare cutanată sau viscerală. Rata mortalităţii este de 10%, iar nevralgia postherpetică, cicatricele restante şi suprainfecţia bacteriană sunt mai frecvente în infecţiile VZV ce se produc în primele 9 luni posttransplant. La pacienţii infectaţi, la care apare simultan reacţia de respingere a grefei, cresc şansele de diseminare şi/sau de sfârşit fatal.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL Diagnosticarea varicelei nu este dificilă. Erupţia caracteristică din varicelă şi datele epidemiologice referitoare la un contact recent conduc la un diagnostic prompt. Alte infecţii virale care pot mima varicela sunt infecţia diseminată cu *virusul herpes simplex* la pacienţii cu dermatită atopică şi leziunile veziculopapuloase diseminate care pot apărea în infecţiile cu virusuri Coxsackie, Echovirusuri sau în infecţiile rujeolice atipice. La aceste erupţii, de aspect morbiliform, predomină o componentă hemoragică în raport cu cea veziculară sau veziculopustulară. Rickettsioza variceliformă poate fi confundată cu varicela; totuşi, ea poate fi deosebită uşor, sesizându-se pe tegument muşcătura de căpuşă, care este un semn caracteristic, şi cefaleea mai pronunţată. Testul serologic ajută la diferenţierea ei de varicelă.

Aspectul unilateral al leziunilor veziculare, pe aria unui dermatom, conduce rapid la diagnosticul de herpes zoster. Atât infecţia cu virusul herpes simplex cât şi cea cu virusul Coxsackie pot determina leziuni veziculare pe aria unui dermatom. În aceste situaţii, un diagnostic virusologic specific şi coloraţiile fluorescente ale produselor de grataj cutanat cu anticorpi monoclonali sunt utile în elucidarea diagnosticului. În stadiul prodromal al herpesului zoster, diagnosticul este foarte dificil. El poate fi pus cu certitudine odată cu apariţia leziunilor sau retrospectiv, pe baza rezultatelor testului serologic.

EXAMENE DE LABORATOR Confirmarea cu certitudine a diagnosticului este posibilă numai prin izolarea virusului

din culturi celulare susceptibile, prin evidențierea seroconversiei sau prin creșterea de patru ori sau mai mult a titrului de anticorpi în serul convalescentului, în raport cu cel al bolnavului acut. Un diagnostic rapid orientativ se poate face prin realizarea unui frotiu Tzanck, obținut din produsul de grataj de la baza leziunilor, în care se pun în evidență celulele gigante multinucleate, deși sensibilitatea acestei metode este joasă. În unele laboratoare de diagnostic este disponibilă tehnologia reacției de polimerizare în lanț pentru detectarea ADN-ului viral în lichidul vezicular. Studierea celulelor tegumentare de la baza leziunilor prin imunofluorescență directă sau detectarea antigenelor virale prin alte teste (cum ar fi tehnica imunoperoxidazei) pot fi, de asemenea, utilizate, dar nu sunt disponibile comercial. Cel mai des utilizate teste serologice, pentru a evalua răspunsul gazdei la infecție, sunt detectarea prin imunofluorescență a anticorpilor față de antigenele de membrană ale VZV, testul cu anticorp fluorescent la antigenul membranei (FAMA) reacția de hemaglutinare și radioimunodozarea enzimatică (ELISA). Testele FAMA și ELISA sunt cele mai sensibile.

PROFILAXIE În timp ce varicela la gazde altfel sănătoase este relativ benignă, ea poate determina în alte cazuri morbiditate și deces. Mai mult, părinții unui copil cu varicelă pierd mult timp din orele de muncă. Recent, un vaccin viu atenuat a fost licențiat pentru administrare la copiii imunocompetenți.

Persoanele imunocompromise prezintă un risc înalt de dezvoltare a varicelei evolutive; modalitățile de prevenție includ imunizarea pasivă sau administrarea experimentală a aceluiași vaccin viu atenuat ca la copiii imunocompetenți. Profilaxia imună poate consta din administrarea de imunoglobulină specifică zoster (ZIG) obținută de la pacienți cu herpes zoster, imunoglobulină varicelo-zosteriană (VZIG) sau formule intravenoase de plasmă imună zoster (ZIP). Atât ZIG cât și VZIG trebuie administrate în primele 96 de ore (preferabil în primele 72 de ore) după expunere, pentru a asigura eficiență. Este probabil ca ZIP să poate fi administrat oarecum mai târziu. Indicațiile pentru administrarea VZIG sunt enunțate în tabelul 185-1.

Studiile clinice efectuate în Japonia și SUA au demonstrat eficiența vaccinului viu atenuat VZV (OKA), atât la persoanele imunocompetente, cât și la cele imunocompromise. Acest vaccin viu atenuat a fost acum licențiat în SUA și este recomandat pentru imunizarea de rutină pediatrică și a adulților susceptibili.

Tabelul 185-1

Recomandări pentru utilizarea VZIG

Expunere

A. Contact cu persoane cu varicelă sau zona zoster, cum ar fi:
   1. Contact continuu în familie
   2. Partener de joacă >1h, în spațiu închis
   3. Contact în spital (în aceeași cameră sau contact apropiat prelungit)
   4. Contact al nou născutului cu mama (vezi punctul C mai jos)

B. Și timpul scurs de la contact ≤ 96 h (preferabil ≤ 72 h)

Candidații (cu contact semnificativ dovedit) includ

A. Copii receptivi imunodeprimați

B. Adolescenți receptivi normali (≥ 15 ani) și adulți, în special femei însărcinate

C. Nou născuți din mame cu debut de varicelă cu 5 zile înainte sau 2 zile după naștere

D. Prematuri spitalizați
   1. gestație ≥ 28 săptămâni, când mama nu are antecedente de varicelă
   2. gestație < 28 săptămâni și/sau greutatea la naștere ≤ 1000 g, indiferent de antecedentele infecțioase ale mamei

SURSĂ: Adaptat după Academia Americană de Pediatrie, în Red Book, Raportul Comitetului pentru Boli infecțioase, G Peter (ed), Elk Grove Village, IL, Academia Americană de Pediatrie, 1994.

Rx TRATAMENT

Conducerea tratamentului medical în varicelă are ca scop principal prevenirea posibilelor complicații. În primul rând trebuie păstrată o igienă corporală riguroasă, prin îmbăiere zilnică și igiena leziunilor tegumentare. Infecția bacteriană secundară la nivelul leziunilor tegumentare poate fi evitată prin tăierea scurtă a unghiilor. Pruritul poate fi diminuat prin pansamente locale sau administrarea de medicamente antipruriginoase. Pentru atenuarea pruritului, băile cu apă călduță și compresele umede sunt mai eficace decât loțiunile sicative. Compresele cu acetat de aluminiu în tratamentul herpesului zoster pot fi atât calmante cât și benefice în vindecarea leziunilor tegumentare. Se va evita administrarea aspirinei la copiii cu varicelă, deoarece această asociere poate duce la apariția sindromului Reye. La adolescenții și adulții la care debutul varicelei este ≤ 24 h, se recomandă acyclovir (800 mg p.o., de 5 ori/zi, timp de 5-7 zile). Tratamentul cu acyclovir la copiii < 12 ani poate fi benefic dacă se instituie precoce (< 24 h de la debut), în doze de 20 mg/kg la 6 ore.

Pacienții cu herpes zoster beneficiază de terapie orală cu acyclovir, dovedită fiind accelerarea vindecării leziunilor și rezoluția durerii asociate zosterului. Doza este de 800 mg de 5 ori pe zi, timp de 7-10 zile. Recent, două noi medicamente au fost aprobate pentru tratamentul herpes zosterului (vezi capitolul 183). Famciclovirul, precursorul medicamentului penciclovir, este cel puțin la fel de eficient ca acyclovirul, sau poate chiar superior acestuia. Un studiu recent a arătat rezoluția de două ori mai rapidă a nevralgiei postherpetice la pacienții tratați cu famciclovir decât la cei care au primit placebo. Doza este de 500 mg p.o. de 3 ori pe zi, timp de 7-10 zile. Valacyclovirul, precursorul acyclovirului, accelerează vindecarea și rezoluția durerii mult mai prompt decât acyclovirul. Doza este de 1 g p.o. de 3 ori pe zi, timp de 7-10 zile. Ambele medicamente prezintă avantajul unei frecvențe mai reduse de administrare.

La gazda imunodeprimată, atât varicela cât și herpesul zoster vor fi tratate cu acyclovir intravenos. Acyclovirul intravenos scade frecvența complicațiilor viscerale, dar nu influențează vindecarea leziunilor tegumentare sau durerea. Doza este de 10-12,5 mg/kg la 8 ore, timp de 7 zile. Aceste recomandări terapeutice se aplică și pentru bolnavii imunocompromiși cu herpes zoster diseminat. Tratamentul cu acyclovir oral nu este recomandat la bolnavii imunodeprimați cu infecție VZV. Concomitent administrării de acyclovir intravenos la gazdele imunosupresate, este de dorit încercarea opririi tratamentului imunosupresiv.

Pacienții cu pneumonie variceloasă pot necesita aspirație bronșică și ventilație asistată. Zona oftalmică trebuie examinată prompt de un oftalmolog. Terapia constă în administrarea de analgezice în cazul durerii severe, precum și a atropinei. Administrarea acyclovirului accelerează vindecarea.

Tratamentul nevritei acute și/sau a nevralgiei postherpetice poate fi uneori dificil. În afara utilizării judicioase a analgezicelor (de la non-narcotice la derivatele narcotice), s-au raportat rezultate pozitive în înlăturarea durerii, prin administrarea unor medicamente ca amitriptilină clorhidrat și flufenazină clorhidrat. În unele studii, s-a raportat eficacitatea glucocorticoizilor atunci când sunt administrați precoce în evoluția bolii, în formele de herpes zoster localizat, ameliorând semnificativ calitatea vieții prin efect analgezic și reîntoarcerea la activitățile uzuale. Doza de prednison administrată oral a fost de 60 mg/zi din ziua 1 până în ziua 7, 30 mg zi din ziua 8 până în ziua 14 și 15 mg/zi din ziua 15 până în ziua 21. Acest regim este adecvat doar pentru persoanele în vârstă relativ sănătoase, care prezintă durere moderată sau severă. Pacienții cu osteoporoză, diabet zaharat, glicozurie sau hipertensiune pot să nu fie candidații adecvați. Glucocorticoizii nu trebuie folosiți fără terapie antivirală concomitentă.

BIBLIOGRAFIE

BALFOUR HH JR et al: Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy adolescents. J Pediatr 120:627, 1992

BEUTNER KR et al: Valacyclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. Antimicrob Agents Chemother 39:1547, 1995

BRUNELL PA et al: Prevention of varicella by zoster immune globulin. N Engl J Med 280:1191, 1969

DUNKLE LM et al: A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. N Engl J Med 325:1539, 1991

ESSMAN V et al: Prednisone does not prevent postherpetic neuralgia. Lancet 2:126, 1987

GERSHON AA et al: Live attenuated varicella vaccine. JAMA 252:355, 1984

HOPE-SIMPSON RE: The nature of herpes zoster: A long-term study and a new hypothesis. Proc R Soc Med 58:9, 1965

LOCKSLEY RM et al: Infection with varicella-zoster virus after marrow transplantation. J Infect Dis 152:1172, 1985

PROBER CG et al: Acyclovir therapy of chickenpox in immunosuppressed children–a collaborative study. J Pediatr 101:622, 1982

SHEPP D et al: Treatment of varicella-zoster virus in severely immunocompromised patients: A randomized comparison of acyclovir and vidarabine. N Engl J Med 314:208, 1987

TYRING S et al: Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster. Effects on acute disease and postherpetic neuralgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 123:89, 1995

WEIBEL RE et al: Live attenuated varicella virus vaccine: Efficacy trial in healthy children. N Engl J Med 310:1409, 1984

WELLER TH: Varicella and herpes zoster: Changing concepts of the natural history, control, and importance of a not-so-benign virus. N Engl J Med 309:1362, 1983

WHITLEY RJ et al: Early vidarabine therapy to control the complications of herpes zoster in immunosuppressed patients. N Engl J Med 307:971, 1982

WHITLEY RJ et al: Vidarabine therapy of varicella in immunosuppressed patients. J Pediatr 1:125, 1982

WHITLEY RJ et al: Varicella-zoster virus infections, in *Antiviral Agents and Viral Diseases of Man*, GJ Galasso et al (eds). New York, Raven, 1984, vol 2, pp 517-542

WHITLEY RJ et al: Disseminated herpes zoster in the immunocompromised host: A comparative trial of acyclovir and vidarabine. J Infect Dis 165:450, 1992

WHITLEY RJ et al: Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster: A randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 125:376, 1996

WOOD MJ et al: A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. N Engl J Med 330:896, 1994

ZAIA JA et al: Evaluation of varicella-zoster immune globulin: Protection of immunosuppressed children after household exposure to varicella. J Infect Dis 147:737, 1983

186

Jeffrey I. Cohen

INFECȚIILE CU VIRUSUL EPSTEIN-BARR, INCLUSIV MONONUCLEOZA INFECȚIOASĂ

DEFINIȚIE Virusul Epstein-Barr (EBV) reprezintă cauza mononucleozei infecțioase (MI) heterofil-pozitive, care se caracterizează prin febră, faringită, limfadenopatie și limfocitoză atipică. EBV este, de asemenea, asociat cu câteva tumori umane, incluzând carcinomul nazofaringian, limfomul Burkitt, boala Hodgkin și, la pacienții cu imunodeficiențe (inclusiv SIDA), limfomul cu celule B. Virusul, pus în evidență inițial în limfomul cu celule Burkitt, este un membru al familiei Herpesviridae. Genomul viral este alcătuit dintr-un miez de ADN liniar, dublu catenar, înconjurat de o nucleocapsidă icosaedrică și de anvelopa virală, ce conține glicoproteine. Cele două tipuri de EBV care sunt foarte răspândite în natură nu pot fi distinse prin teste serologice convenționale.

EPIDEMIOLOGIE Infecțiile cu EBV apar pe tot globul. Aceste infecții sunt mult mai frecvente în copilăria timpurie, cu un al doilea vârf în timpul adolescenței târzii. În perioada adultă, mai mult de 90% din indivizi au fost infectați și prezintă anticorpi împotriva virusului. MI este, de obicei, o boală a adultului tânăr. În grupurile cu status socioeconomic redus și în zonele lumii cu standarde scăzute de igienă (de ex., țările în curs de dezvoltare), EBV tinde să infecteze copiii cu vârste fragede, iar MI simptomatică este rară. În zonele cu standarde de igienă înalte (de ex., SUA), infecția cu EBV este deseori întârziată până la vârsta adultă și MI este mai frecventă.

EBV este răspândit prin contact cu secreții orale. Virusul este frecvent transmis de la adulți la copii și între adulții tineri prin transfer de salivă în timpul sărutului. Transmiterea prin contact mai puțin intim este rară. EBV a fost transmis prin transfuzii de sânge și prin transplant de măduvă osoasă. În timp ce studii mai vechi au sugerat că 20% din persoanele asimptomatice seropozitive prezentau virusul în secrețiile orofaringiene, studii mai sensibile sugerează că un procent mai mare de 90%, până la o pătrime din persoanele seropozitive excretă virusul în marea majoritate a timpului. Ratele de transmitere a virusului sunt înalte, în special, printre pacienții cu MI și cei cu imunosupresie.

PATOGENEZĂ EBV este transmis prin secreții salivare, frecvent de la persoane asimptomatice care răspândesc virusul. Virusul infectează epiteliul orofaringelui și glandele salivare și este răspândit din aceste celule. În timp ce celulele B pot fi infectate după contactul cu celulele epiteliale, studii recente sugerează că limfocitele de la nivelul criptelor amigdaliene pot fi infectate direct. Apoi, virusul se răspândește prin curentul sanguin și diseminează în tot organismul. Proliferarea și expansiunea celulelor B infectate cu EBV, împreună cu celulele T reactive în cursul infecției mononucleozice determină hipertrofia țesutului limfoid. În timpul fazei acute a MI, aproximativ o celulă din fiecare 1000 de celule B din sângele periferic este infectată cu EBV, în timp ce, după vindecare, aproximativ o celulă dintr-un milion de celule este infectată. Date recente sugerează că celula B, și nu celula epitelială, este rezervorul de EBV al organismului. Răspândirea EBV din orofaringe încetează, dar când pacientul este tratat cu acyclovir virusul persistă în celulele B.

Receptorul EBV (CD21), prezent pe suprafața celulelor B și a celulelor epiteliale, este, de asemenea, receptorul pentru componenta C3d a complementului. Infecția cu EBV a celulelor epiteliale are ca rezultat replicarea virusului, cu producția de virioni. Când celulele B sunt infectate cu EBV in vitro, ele se transformă și pot prolifera timp indefinit. În timpul infecției latente a celulelor B, sunt exprimate in vitro doar antigenele nucleare ale EBV (EBNA – Epstein Barr nuclear antigens), proteinele latente de membrană și mici cantități de ARN a EBV. Celulele B transformate de către EBV secretă imunoglobulină; doar o mică proporție de celule produce virusul.

Infecția acută cu EBV este acompaniată de activarea policlonală a celulelor B și se produc anticorpi atât împotriva celulei gazde, cât și împotriva proteinelor virale. În timpul primei săptămâni de infecție numărul celulelor T crește. Mai mult decât atât, procentul de celule T CD4+ scade, în timp ce procentul de celule T CD8+ crește; rezultatul este inversarea raportului CD4+/CD8+. Imunitatea celulară este mult mai importantă decât imunitatea umorală în controlul infecției cu EBV. În faza inițială a infecției, celulele T supresoare, natural killer și celulele T citotoxice nespecifice sunt importante în controlul proliferărilor celulelor B infectate cu EBV. Nivelurile markerilor activării celulei T și ale interferonului γ seric sunt crescute. Mai târziu în timpul infecției sunt generate celulele T citotoxice sub restricție HLA, care pot recunoaște EBNA și proteinele membranare latente și pot distruge celulele infectate cu EBV. Studii recente au evidențiat că una din genele exprimate tardiv în timpul replicării EBV, *BCRF1*, prezintă un grad

înalt de omologie a aminoacizilor cu interleukina 10 și poate inhiba in vitro producția de interferon γ de către celulele mononucleare.

Dacă imunitatea mediată de celulele T este compromisă, celulele B infectate cu EBV pot începe să prolifereze. Când EBV este asociat cu limfomul, mecanismele lui de stimulare a celulei B sunt diverse și, în general, proliferarea indusă de EBV este una din multiplele etape ale procesului de transformare neoplazică.

MANIFESTĂRI CLINICE Majoritatea infecțiilor cu EBV apărute în perioada infantilă și la copiii mici sunt fie asimptomatice, fie se prezintă ca o faringită ușoară, cu sau fără tonsilită. În contrast, peste 75% din infecțiile adolescentelor se prezintă ca MI.

Semne și simptome Perioada de incubație a MI la adulții tineri este în jur de 4-6 săptămâni. Un prodrom cu astenie, stare de rău general și mialgie poate dura 1-2 săptămâni înainte de debutul febrei, faringitei și limfadenopatiei. Febra este, de obicei, moderată și este întâlnită cel mai frecvent în primele 2 săptămâni de boală; totuși, ea poate persista mai mult de o lună. Semnele și simptomele frecvente sunt prezentate alături de frecvența lor de apariție în tabelul 186-1. Limfadenopatia și faringita sunt predominante în timpul primelor 2 săptămâni de boală, în timp ce splenomegalia este mai frecventă în timpul săptămânilor a doua și a treia. Limfadenopatia afectează cel mai adesea ganglionii cervicali posteriori, dar poate fi generalizată. Ganglionii limfatici măriți sunt frecvent sensibili și simetrici, dar nu sunt aderenți. Faringita, adeseori semnul predominant, poate fi însoțită de hipertrofie amigdaliană cu un exsudat ce se aseamănă cu cel din faringita streptococică. La aproximativ 5% din cazuri apare un rash morbiliform sau papular, frecvent la nivelul brațelor și trunchiului. Majoritatea pacienților tratați cu ampicilină prezintă rash macular; acest rash nu este predictiv pentru viitoarele reacții adverse la penicilină. De asemenea, au fost descrise eritemul nodos și eritemul multiform (vezi capitolul 57). Cei mai mulți pacienți prezintă simptome timp de 2-4 săptămâni, dar starea de rău general și dificultățile de concentrare pot persista luni de zile.

MI simptomatică este neobișnuită la sugari și copiii mici. MI la vârste mai mari prezintă, relativ frecvent simptome nespecifice, incluzând febră prelungită, astenie, mialgie și stare de rău general; în contrast, faringita, limfadenopatia, splenomegalia și limfocitele atipice sunt relativ rare la pacienții în vârstă.

Examene de laborator Numărul de leucocite este în general crescut și atinge un vârf de 10 000-20 000/mm^3 în timpul săptămânilor 2-3 de boală. În general, se pune în evidență limfocitoză cu mai mult de 10% limfocite atipice. Acestea din urmă sunt limfocite mari care prezintă citoplasmă abundentă, vacuole și membrană celulară cu indentații. Celulele CD8+ sunt predominante printre limfocitele atipice. Neutropenia moderată și trombocitopenia sunt frecvente în timpul primei luni de boală. Funcția hepatică este alterată în mai mult de 90% din cazuri. Nivelul seric al aminotransferazelor și fosfatazei alcaline este, în general, ușor crescut; concentrația serică a bilirubinei este crescută în aproximativ 40% din cazuri.

Tabelul 186-1

Semne și simptome ale mononucleozei infecțioase

Manifestări	Procentul mediu al pacienților (limite)
SIMPTOME	
Dureri de gât	75 (50-87)
Stare de rău general	47 (42-76)
Cefalee	38 (22-67)
Durere abdominală, greață, vărsături	17 (5-25)
Frisoane	10 (9-11)
SEMNE	
Limfadenopatie	95 (83-100)
Febră	93 (60-100)
Faringită sau tonsilită	82 (68-90)
Splenomegalie	51 (43-64)
Hepatomegalie	11 (6-15)
Rash	10 (0-25)
Edem periorbital	13 (2-34)
Enantem palatin	7 (3-13)
Icter	5 (2-10)

Complicații Marea majoritatea a MI sunt autolimitate. Decesul se produce foarte rar și cel mai adesea se datorează complicațiilor la nivelul sistemului nervos central (SNC), rupturii splenice, obstrucției căilor respiratorii superioare sau suprainfecției bacteriene.

Complicațiile la nivelul SNC se dezvoltă, în general, în timpul primelor două săptămâni de infecție cu EBV; la unii pacienți, în special la copii, aceste complicații reprezintă singurele manifestări ale MI. Anticorpii heterofili și limfocitele atipice pot fi absente. Cele mai frecvente anomalii neurologice sunt meningita și encefalita și pacienții se pot prezenta cu cefalee, meningism sau ataxie cerebeloasă; de asemenea hemiplegia acută și psihoza au fost descrise. Lichidul cefalorahidian (LCR) conține în special limfocite, uneori cu limfocite atipice. Majoritatea cazurilor se rezolvă fără sechele neurologice. Infecția acută cu EBV a fost asociată cu paralizia de nervi cranieni (în special cea care implică nervul cranian VII), sindromul Guillain-Barré, mielita acută transversă și nevrita periferică.

Anemia hemolitică autoimună apare la aproximativ 2% din cazuri în timpul primelor 2 săptămâni. În cele mai multe cazuri, anemia este cu test Coombs pozitiv, cu aglutinine la rece îndreptate împotriva antigenului i a hematiilor. Cei mai mulți pacienți cu hemoliză prezintă anemie ușoară care durează 1-2 luni, dar unii pacienți prezintă boală severă, cu hemoglobinurie și icter. Răspunsul în anticorpi nespecifici poate include, de asemenea, factorul reumatoid, anticorpii antinucleari, anticorpii anti-mușchi neted, anticorpii antitrombocitari și crioglobulinele. Mononucleoza infecțioasă a fost asociată cu aplazia liniei roșii, granulocitopenia severă, pancitopenia și sindromul hemofagocitic. Ruptura splenică apare în mai puțin de 0,5% din cazuri. Ruptura splenică este mai frecventă la bărbați decât la femei și se poate manifesta ca durere abdominală, iradiată în umăr sau afectare hemodinamică.

Hipertrofia țesutului limfoid la nivelul amigdalelor sau la nivelul vegetațiilor adenoide poate avea ca rezultat obstrucția căilor respiratorii superioare, care poate fi și rezultatul inflamației și edemului la nivelul epiglotei, faringelului sau palatului. Aproximativ 10% din pacienții cu mononucleoză infecțioasă dezvoltă faringită streptococică după ce faringita inițială se vindecă.

Alte complicații rare asociate cu infecția acută sau cu EBV includ hepatita (care poate fi fulminantă), miocardita sau pericardita cu modificări electrocardiografice, pneumonia cu revărsat pleural, nefrita interstițială și vasculita.

ALTE AFECȚIUNI ASOCIATE CU INFECȚIA CU EBV Boala limfoproliferativă asociată cu EBV a fost descrisă la pacienții cu imunodeficite congenitale sau dobândite, incluzând pacienții cu ataxie-telangiectazie, imunodeficit sever mixt sau SIDA, la primitorii de transplant de măduvă osoasă și la primitorii de transplanturi de organe care primesc medicație imunosupresivă (în special ciclosporină). Celulele B proliferative infectate cu EBV infiltrează ganglionii și organe multiple; pacienții prezintă febră și limfadenopatie sau simptome gastrointestinale. Studiile anatomopatologice arată hiperplazia celulei B sau limfom poli- sau monoclonal. Sindromul limfoproliferativ X-linkat (boala Duncan) este o afecțiune recesivă a băieților care prezintă un răspuns normal la infecțiile copilăriei, dar dezvoltă afecțiuni limfoproliferative fatale după infecția cu EBV. Cei mai mulți pacienți cu acest sindrom decedează prin MI acută; alții dezvoltă hipogammaglobulinemie, limfom malign cu celule B, anemie aplastică sau agranulocitoză. Mononucleoza infecțioasă s-a dovedit, de asemenea, fatală la unii pacienți fără anomalii imune preexistente evidente.

Leucoplakia păroasă orală este o manifestare precoce a infecției cu HIV la adulți (vezi capitolul 308). Majoritatea pacienților se prezintă cu leziuni reliefate, neregulate, albe, la nivelul limbii (și ocazional la nivelul mucoasei bucale), care conțin ADN-ul cu EBV. Copiii infectați cu HIV pot dezvolta pneumonie interstițială limfocitară; ADN-ul EBV este evidențiat adeseori în țesutul pulmonar al acestor pacienți.

Pacienții cu sindrom de oboseală cronică pot avea titruri de anticorpi anti-EBV crescute, dar care nu sunt semnificativ diferite de acelea ale adulților seropozitivi pentru EBV, sănătoși. Deși unii pacienți prezintă stare de rău general și astenie care persistă timp de săptămâni sau luni după MI, infecția persistentă cu EBV nu este o cauză a sindromului de oboseală cronică. Infecția cronică activă cu EBV este foarte rară și este diferită de sindromul de oboseală cronică. Pacienții afectați prezintă o boală ce durează mai mult de 6 luni, cu titruri marcat crescute de anticorpi anti-EBV și cu dovezi de afectare organică, incluzând hepatosplenomegalie, limfadenopatie și pneumonie, uveită sau boală neurologică.

EBV este asociat cu o serie de malignități. Aproximativ 15% din cazurile de limfom Burkitt în Statele Unite și aproximativ 90% din cele din Africa sunt asociate cu EBV (vezi capitolul 113). Pacienții africani cu limfom Burkitt prezintă niveluri înalte de anticorpi anti-EBV și, de obicei, tumorile lor tisulare conțin ADN viral. Carcinomul anaplastic nazofaringian este constant asociat cu EBV; țesuturile afectate conțin ADN viral și antigene. Pacienții cu carcinom nazofaringian prezintă adeseori titruri crescute ale anticorpilor anti-EBV (vezi capitolul 89).

EBV a fost asociat cu boala Hodgkin, în special cu tipul cu celularitate mixtă (vezi capitolul 113). Pacienții cu boală Hodgkin prezintă, frecvent, titruri înalte de anticorpi anti-EBV și, la aproximativ jumătate din cazuri, ADN-ul viral și antigenele sunt găsite în celulele Sternberg-Reed. În unele cazuri, ADN-ul EBV a fost evidențiat în carcinomul amigdalian, limfadenopatia angioimunoblastică, leziunile imunoproliferative angiocentrice, limfomul cu celule T, timom, carcinomul gastric și limfomul SNC la pacienții fără imunodeficiență subiacentă. Studii recente au pus în evidență ADN-ul viral în leiomiosarcoamele pacienților cu SIDA și în tumorile musculaturii netede ale primitorilor de transplant de organ. Virtual, limfoamele SNC la pacienții cu SIDA sunt asociate cu EBV.

DIAGNOSTIC **Teste serologice** Testele heterofile sunt folosite pentru diagnosticul mononucleozei infecțioase la copii și adulți (tabelul 186-2). Anticorpul heterofil este un anticorp IgM care nu leagă proteinele EBV. În testul pentru acest anticorp, serul uman este absorbit cu rinichi de cobai, iar titrul heterofil este definit ca cea mai mare diluție a serului care aglutinează eritrocitele de oaie, cal sau vacă. Un titru de 40 de ori mai mare sau mai mult de atât este diagnostic pentru infecția acută cu EBV la un pacient care prezintă simptome compatibile cu mononucleoza infecțioasă și limfocite atipice. Testele pentru anticorpii heterofili sunt pozitive la 40% din pacienții cu MI în timpul primei săptămâni de boală și la 80-90% în timpul celei de-a treia săptămâni. De aceea, poate fi necesară repetarea testului, în special dacă testul inițial este practicat timpuriu. De obicei, testele rămân pozitive timp de 3 luni după debutul bolii, dar anticorpii heterofili pot persista mai mult de 1 an. Acești anticorpi nu sunt de obicei detectabili la copiii cu vârsta sub 5 ani, la vârstnici sau la pacienții care nu prezintă simptome tipice de mononucleoză infecțioasă. Testul monospot, disponibil comercial, pentru anticorpii heterofili este oarecum mai sensibil decât testul heterofil clasic. Rezultatele fals pozitive la testul monospot sunt mai frecvente la copii și la pacienții cu alte infecții virale.

Testarea anticorpilor specifici anti-EBV este folosită pentru pacienții cu suspiciune de infecție acută cu EBV, care nu prezintă anticorpi heterofili, și pentru pacienții cu infecții atipice. Testele serologice sunt utile la copiii mici, care, frecvent, nu dezvoltă anticorpi heterofili. Titrurile de anticorpi IgM și IgG anti-antigen capsidic viral (viral capsid antigen-VCA) sunt crescute în serul a mai mult de 90% din pacienți, la debutul bolii. Anticorpii IgM anti-VCA sunt utili pentru diagnosticul infecției mononucleozice acute, deoarece sunt prezenți în titruri crescute, în timpul primelor 2 luni de boală; în contrast, anticorpii IgG anti-VCA sunt frecvent utilizați pentru a evalua expunerea la EBV în antecedente, deoarece ei persistă toată viața.

Anticorpii împotriva antigenelor timpurii (early antigens-EA) se găsesc fie sub forma unui model difuz (D) în nucleul și citoplasma celulelor infectate (anticorp EA-D), fie limitați (restricționați-R) în citoplasmă (anticorp EA-R). Acești anticorpi sunt decelabili 3-4 săptămâni după debutul simptomelor la pacienții cu MI. Aproximativ 70% din persoanele cu mononucleoză infecțioasă, în special acelea cu boală relativ severă, prezintă anticorpi EA-D în timpul evoluției bolii lor. Acești anticorpi persistă de obicei doar 3-6 luni. Nivelul anticorpilor EA-D este, de asemenea, crescut la pacienții cu carcinom nazofaringian sau cu infecție cronică activă cu EBV. Anticorpii EA-R sunt doar ocazional depistați la pacienții cu mononucleoză infecțioasă, dar sunt deseori evidențiați în titruri crescute la pacienții cu limfom Burkitt african sau cu infecție cronică activă cu EBV.

Anticorpii IgA împotriva antigenelor EBV s-au dovedit folositori pentru identificarea pacienților cu carcinom nazofaringian și a persoanelor cu risc pentru boală. De asemenea, seroconversia către pozitivarea EBNA este utilă pentru diagnosticul infecției acute cu EBV. Anticorpii anti-EBNA sunt depistați relativ tardiv (la 3-6 săptămâni după debutul simptomelor) în aproape toate cazurile de infecție acută cu EBV și persistă pe parcursul vieții pacientului. Acești anticorpi pot lipsi la pacientul imunodeficient și la aceia cu infecție cronică activă cu EBV.

Alte teste Identificarea ADN-ului, ARN-ului sau proteinelor EBV, a fost de valoare în demonstrarea asociației dintre virus și variate malignități. Reacția de polimerizare în lanț a fost folosită pentru a detecta ADN-ul EBV în LCR la unii pacienți cu SIDA și limfoame și pentru a monitoriza cantitatea de ADN a EBV în sângele pacienților cu boală limfoproliferativă. Cultivarea EBV din exudatul faringian sau din sânge nu este de utilitate pentru diagnosticul infecției acute, deoarece EBV persistă, de obicei, în orofaringe și în celulele B toată viața persoanei infectate.

Tabelul 186-2

Caracteristici serologice ale afecțiunilor asociate EBV

	Rezultate la testele indicate*					
		Anti-VCA		Anti-EA		
Afecțiune	**Heterofil**	**IgM**	**IgG**	**EA-D**	**EA-R**	**Anti-EBNA**
Mononucleoza infecțioasă acută	+	+	+	+	–	–
Convalescență	±	–	+	–	±	+
Infecție trecută	–	–	+	–	–	+
Reactivare datorată imunodeficienței	–	–	++	+	+	±
Limfom Burkitt	–	–	+++	±	++	+
Carcinom nazofaringian	–	–	+++	++	±	+

* VCA, antigen capsidic viral; EA, antigen timpuriu; anticorp EA-D, anticorp la antigen timpuriu, cu aspect difuz în nucleul și citoplasma celulelor infectate; anticorp EA-R, anticorp la antigen timpuriu, limitat în citoplasmă; EBNA, antigen nuclear Epstein-Barr.

Sursă: Adaptare după Okano

Diagnostic diferențial Diagnosticul diferențial al mononucleozei infecțioase și al limfocitozei atipice include infecția acută cu virusul citomegalic, *Toxoplasma*, HIV, herpesvirusul uman 6 și virusul hepatitei, ca și reacțiile de hipersensibilitate la medicamente. Virusul citomegalic reprezintă cauza cea mai frecventă a mononucleozei heterofil-negative, afectează de obicei pacienții în vârstă și se asociază cu o frecvență mai scăzută a faringitei, splenomegaliei și limfadenopatiei, față de MI datorată EBV. Alte afecțiuni care împart unele caracteristici cu mononucleoza infecțioasă sunt rubeola, limfocitoza infecțioasă acută la copii și limfomul sau leucemia.

Rx TRATAMENT

Tratamentul pentru mononucleoza infecțioasă se bazează pe măsuri de susținere, cu odihnă și analgezice. Activitatea fizică excesivă în timpul primei luni trebuie evitată, pentru a reduce posibilitatea rupturii splenice. Dacă se produce ruptura splenică, este necesară splenectomia. Terapia glucocorticoidă nu este indicată pentru MI necomplicată și, de fapt, poate predispune la suprainfecții bacteriene. Prednisonul (40-60 mg/zi timp de 2-3 zile, cu scăderea progresivă a dozei timp de 1-2 săptămâni) a fost folosit pentru prevenirea obstrucției căilor respiratorii superioare la pacienții cu hipertrofie amigdaliană severă, pentru anemia hemolitică autoimună și pentru trombocitopenia severă. Acești agenți au mai fost folosiți la câțiva pacienți selectați, cu stare de rău general severă și febră și la pacienții cu afectare severă a SNC sau cardiacă.

Acyclovirul nu a avut un impact clinic semnificativ asupra MI în studii controlate. Totuși, într-o doză de 400-800 mg de 5 ori pe zi, a fost eficient pentru tratamentul leucoplakiei păroase orale (în ciuda recăderilor frecvente) și pentru unele cazuri de boală cronică activă cu EBV. În general, acyclovirul nu a fost benefic pentru pacienții cu sindroame limfoproliferative. Când este posibil, tratamentul pentru boala limfoproliferativă datorată EBV trebuie îndreptat spre reducerea medicației imunosupresive. Sunt în studiu noi terapii, incluzând utilizarea interferonului α și perfuzia de celule T de la donatori sau de celule T citotoxice specifice pentru EBV.

Izolarea pacienților cu MI nu este necesară. Vaccinurile îndreptate împotriva glicoproteinei majore a EBV au fost eficiente în studiile pe animale și acum sunt în derulare, la scară redusă, în studii clinice.

BIBLIOGRAFIE

Cohen JI: Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease associated with acquired immunodeficiency. Medicine 70:137, 1991

Heslop HE et al: Long-term restoration of immunity against Epstein-Barr virus infection by adoptive transfer of gene-modified virus-specific T lymphocytes. Nat Med 2:551, 1996

Khanna R et al: Immune regulation in Epstein-Barr virus-associated diseases. Microbiol Rev 59:387, 1995

Okano M et al: Epstein-Barr virus and human diseases: Recent advances in diagnosis. Clin Microbiol Rev 1:300, 1988

Papadopoulos EB et al: Infusions of donor leukocytes to treat Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders after allogeneic bone marrow transplantation. N Engl J Med 330:1185, 1994

Pathmanathan R et al: Clonal proliferations of cells infected with Epstein-Barr virus in preinvasive lesions related to nasopharyngeal carcinoma. N Engl J Med 333:693, 1995

Rickinson AB, Kieff E: Epstein-Barr virus, in *Fields Virology,* 3d ed, BN Fields et al (eds). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996

Schlossberg D (ed): *Infectious Mononucleosis,* 2d ed. New York, Springer-Verlag, 1989

Straus SE et al: Epstein-Barr virus infections: Biology, pathogenesis, and management. Ann Intern Med 118:45, 1993

Van der Horst C et al: Lack of effect of peroral acyclovir for the treatment of infectious mononucleosis. J Infect Dis 164:788, 1991

187

Martin S. Hirsch

CITOMEGALOVIRUSUL ȘI HERPESVIRUSURILE UMANE TIP 6, 7 ȘI 8

CITOMEGALOVIRUSUL

DEFINIȚIE Virusul citomegalic (CMV), care a fost inițial izolat de la bolnavii cu boala congenitală a incluziilor citomegalice, este acum recunoscut ca un important agent patogen pentru toate grupele de vârstă. În afară de determinarea unor malformații congenitale, CMV determină un spectru larg de manifestări clinice la copiii mari și adulți, mergând de la o infecție subclinică asimptomatică, până la sindromul mononucleozei la indivizii sănătoși sau diseminarea bolii la cei imunodeprimați. CMV uman face parte dintr-o grupare de virusuri specifice, care determină afecțiuni similare la diferite animale. Toate aceste afecțiuni sunt asociate cu producerea de celule caracteristice mari, de unde și denumirea de *virus citomegalic*.

CMV este un membru al grupului de herpesvirusuri beta și conține ADN dublu spiralat, o capsidă proteică și un înveliș lipoproteic. La fel ca și ceilalți membri ai grupului de herpesvirusuri, CMV prezintă o structură icosaedrică, se replică în nucleul celulelor gazdă și determină o infecție acută, cu liză și producție celulară, sau una latentă. CMV se deosebește de celelalte herpesvirusuri prin anumite proprietăți biologice, cum ar fi tipul de gazdă în care se dezvoltă și tipul de citopatologie pe care-l induce. Replicarea virală se asociază cu producerea unor incluziuni intranucleare mari și incluzii citoplasmatice mai mici. Virusul se replică într-o varietate mare de tipuri celulare in vivo; în culturi tisulare se dezvoltă preferențial în fibroblaști. Deși există puține dovezi că CMV este oncogen in vivo, virusul poate rareori transforma fibroblaștii și au fost puse în evidență fragmente de transformare genomică.

EPIDEMIOLOGIE CMV este răspândit în toată lumea. Aproximativ 1% din nou născuții din Statele Unite sunt infectați cu CMV, dar procentul este mai mare în unele țări subdezvoltate. Traiul în comun și igiena personală deficitară facilitează răspândirea precoce. Infecțiile perinatale și în timpul primei copilării sunt frecvente. Virusul este prezent în lapte, salivă, fecale și urină. Transmiterea CMV a fost pusă în evidență la copiii mici de la grădinițe și a fost urmărit traseul transmiterii de la copilul infectat la mama gravidă și apoi la făt. Când un copil infectat introduce CMV în familie, 50% din membrii receptivi ai familiei prezintă seroconversie în timp de 6 luni.

Virusul nu se răspândește ușor prin contact întâmplător, ci necesită un contact intim repetat sau prelungit pentru a se realiza transmiterea. În perioada de adolescență târzie și cea de adult tânăr, CMV este adesea transmis pe cale sexuală, iar purtătorii asimptomatici de virus în spermă și secrețiile cervicale sunt numeroși. Valoarea titrului de anticorpi anti-CMV detectabili se apropie de 100% la prostituate și la bărbații homosexuali activi. Adulții activi sexual pot găzdui mai multe tulpini de CMV simultan. Transfuzia cu sânge integral sau cu produse de sânge ce conțin leucocite viabile este, de asemenea, o cale de transmitere a virusului, cu o frecvență de 0,14-10% pe unitate transfuzată.

Odată infectat, individul rămâne probabil pe viață un purtător de virus. Cea mai mare parte dintre aceste infecții rămân latente. Totuși, destul de frecvent apare sindromul de reactivare a CMV, odată cu compromiterea imunității mediate de limfocite T, așa cum se întâmplă după transplantul de organe, în asociere cu neoplasmul limfoid și în unele imunodeficiențe dobândite (în particular cea cauzată de virusul imunodeficienței umane sau HIV; vezi capitolul 308). Cele mai multe infecții primare cu CMV la primitorii de organe transplantate rezultă prin transmiterea virusului chiar prin

grefă. La primitorii de transplant CMV seropozitivi, infecția se produce prin reactivarea virusului latent sau, mai rar, prin reinfecția cu o tulpină nouă de CMV.

PATOGENEZĂ Infecția congenitală cu CMV poate proveni de la o infecție maternă primară sau prin reactivarea infecției de la mama purtătoare. Totuși, boala clinică la făt sau la nou născut este aproape exclusiv legată de infecția maternă primară (tabelul 187-1). Factorii ce determină severitatea infecției congenitale nu sunt cunoscuți; o deficiență a capacității de a produce anticorpi precipitanți și de a asigura răspunsul celulelor T la prezența CMV se asociază cu o formă mai severă de boală.

Infecția primară în perioada de copilărie târzie și la adult este adesea asociată cu un răspuns puternic al limfocitelor T, care poate contribui la dezvoltarea unui sindrom de mononucleoză similar cu cel observat după infecția cu virus Epstein-Barr (vezi capitolul 186). Caracteristica acestor infecții este apariția limfocitelor atipice în sângele periferic; aceste celule sunt în marea majoritate limfocite T activate, CD8. Activarea policlonală a celulelor B de către virus contribuie la dezvoltarea factorilor reumatoizi și a altor anticorpi, în cursul evoluției mononucleozei CMV.

Odată pătruns în organism, în cursul infecției primare simptomatice sau asimptomatice, CMV persistă un timp nedefinit în țesuturile gazdei. Regiunile unde e cantonată infecția persistentă sau latentă nu se cunosc, dar probabil includ mai multe tipuri de celule și variate organe. Transmiterea datorată transfuziei sanguine sau transplantului de organe se datorează unei infecții mute în aceste țesuturi. Studii ale produselor prelevate la necropsie sugerează că glandele salivare și intestinul pot fi, de asemenea, zone unde să fie prezentă infecția latentă.

Dacă răspunsul celulelor T ale gazdei este alterat de către boală sau prin imunosupresie iatrogenă, virusul latent se poate reactiva și poate determina sindroame variate. Stimularea antigenică cronică (de exemplu, cea care urmează transplantului tisular) în prezența imunosupresiei pare a fi un context ideal pentru activarea CMV și inducerea bolii cu CMV. Unii potențiali supresanți ai imunității mediate de celulele T, cum ar fi globulina antitimocite, se asociază cu o rată crescută a manifestărilor clinice ale infecției CMV, atât în cadrul infecției primare, cât și al reactivării. CMV însuși poate contribui în continuare la determinarea hiporesponsivității limfocitelor T, care adesea precedă suprainfecția cu alți germeni patogeni oportuniști, cum este *Pneumocystis carinii*. CMV și *P. carinii* au fost găsiți frecvent împreună la bolnavii imunosupresați cu pneumonie interstițială severă. CMV poate acționa și ca un cofactor la activarea unei infecții HIV latente.

ANATOMIE PATOLOGICĂ Se presupune că celulele citomegalice in vivo sunt celule epiteliale infectate. Ele sunt de două până la patru ori mai mari decât celulele din jur și conțin adesea o incluziune intranucleară, de 8-10 µm, care este plasată excentric și înconjurată de un halou clar, cu aspect de „ochi de bufniță“. Ocazional, pot fi puse în evidență și incluziuni granulare citoplasmatice mai mici. Celulele citomegalice se găsesc într-o mare varietate de organe: glande salivare, plămân, ficat, rinichi, intestin, pancreas, suprarenale și sistemul nervos central.

Răspunsul inflamator celular la infecții constă în plasmocite, limfocite și monocite-macrofage. Reacțiile granulomatoase au fost observate ocazional, în mod special în ficat. Reacțiile imunopatologioce pot contribui la manifestările bolii citomegalice. S-au descris complexe imune la copiii infectați CMV, uneori asociate cu glomerulopatii determinate de CMV. Glomerulopatiile asociate complexelor imune au fost puse în evidență la câtiva pacienți infectați CMV, în urma unui transplant renal.

MANIFESTĂRI CLINICE **Infecția congenitală cu CMV** Infecția fetală are o gamă largă de manifestări, de la infecția inaparentă, la cea severă și diseminată. Boala incluziunilor citomegalice se dezvoltă la aproximativ 5% din fetii infectați și apare, aproape exclusiv, la mamele care fac infecție primară în timpul sarcinii. Cele mai frecvente manifestări clinice sunt peteșiile, hepatosplenomegalia și icterul (60-80%). Microcefalia, cu sau fără calcificări cerebrale, încetinirea dezvoltării intrauterine și prematuritatea apar în 30-50% din cazuri. Hernia inghinală și corioretinita apar mai rar. Modificarea constantelor de laborator, în ordine descrescândă a frecvenței, include: creșterea IgM în ser >0,20g/l (>20mg/dl), limfocitoză atipică, creșterea transaminazelor hepatice, trombocitopenie, hiperbilirubinemie și o creștere a proteinelor în LCR la >0,20g/l (>20mg/dl). Prognosticul la copiii cu infecție severă este rezervat, cu o rată a mortalității de 20-30%; puțini dintre copiii afectați rămân fără deficiențe intelectuale sau auditive în următorii ani. Diagnosticul diferențial al bolii cu incluziuni citomegalice la copii se face cu sifilisul, rubeola, toxoplasmoza, infecția cu herpes simplex sau enterovirusuri și septicemia bacteriană.

Multe din infecțiile congenitale cu CMV sunt inaparente clinic la naștere. Între 5 și 25% din copiii cu infecție asimptomatică dezvoltă deficiențe semnificative psihomotorii, auditive, oculare sau dentare în următorii ani.

Infecția perinatală cu CMV Nou născutul se poate infecta cu CMV la naștere, prin trecerea prin canalul pelvigenital infectat, sau prin contact postnatal cu laptele matern infectat sau alte secreții. Aproximativ 40-60% din copiii alimentați la sân timp de cel puțin o lună de către mame seropozitive, se infectează cu CMV. Se poate realiza și o transmisie iatrogenă prin transfuzie sanguină. Screening-ul produselor sanguine înainte de transfuzie, la copiii cu greutate scăzută la naștere seronegativi sau care provin din mame seronegative, scade riscul infecției.

Marea majoritate a copiilor infectați în timpul nașterii sau postpartum sunt asimptomatici. Totuși, infecția perinatală cu CMV a fost asociată în unele cazuri cu o pneumonie interstițială trenantă, mai ales la prematuri. Aceasta se asociază uneori cu infecția cu *Chlamydia*

Tabelul 187-1

CMV la gazda imunodeprimată

Populație	Factori de risc	Sindroamele principale	Tratament	Profilaxie
Făt	Infecție maternă primară/primele luni de sarcină	Boala incluziunilor citomegalice	Nici unul	Evitarea expunerii
Primitor de organ transplantat	Donor seropozitiv, primitor seronegativ; imunosupresie marcată, în special datorată globulinelor antilimfocite, ciclosporinei	Leucopenie febrilă; pneumonie; afecțiune gastrointestinală	Ganciclovir	Selectarea unui donor adecvat; imunoglobulină CMV; ganciclovir sau doză mare de acyclovir
Primitor de transplant de măduvă osoasă	Boala grefă-contra-gazdă; vârsta înaintată; primitor seropozitiv; viremie	Pneumonie; afecțiune gastrointestinală	Ganciclovir plus imunoglobulină CMV	Ganciclovir sau doză mare de acyclovir
Persoană cu SIDA	<100 celule CD4/µl; seropozitivitate VCM	Retinită; afecțiune gastrointestinală; afectare neurologică	Foscarnet sau ganciclovir	Cercetări în curs; ganciclovir oral?

trachomatis, *P. carinii* sau *Ureaplasma urealyticum*. Creșterea redusă în greutate, adenopatia, erupția tegumentară, hepatita, anemia și limfocitoza atipică pot fi prezente, iar excreția CMV persistă adesea de la câteva luni la câțiva ani.

Mononucleoza CMV Cea mai frecventă manifestare clinică a infecției cu CMV la gazda normală, după perioada neonatală, este sindromul de mononucleoză fără anticorpi heterofili. Acest sindrom poate apărea spontan, sau după o transfuzie cu produse sanguine ce conțin leucocite. Deși sindromul apare la toate vârstele, adulții tineri, activi sexual, sunt cei mai afectați. Perioada de incubație este de 20-60 de zile, iar durata bolii este de 2-6 săptămâni. Clinic, se manifestă prin febră înaltă prelungită, uneori acompaniată de frison, astenie marcată și indispoziție. Frecvent sunt prezente mialgia, cefaleea și splenomegalia, dar (spre deosebire de mononucleoza cauzată de virusul Epstein-Barr) faringita exsudativă și limfadenopatia cervicală sunt rare. Ocazional, bolnavii pot prezenta erupție rubeoliformă, adesea după administrarea de ampicilină. Mai rar, bolnavii pot prezenta pneumonie interstițială sau segmentară, miocardită, pleurită, artrită sau encefalită. Mononucleoza CMV se poate complica rareori cu sindrom Guillain-Barré. Modificarea caracteristică a probelor de laborator constă în limfocitoză relativă în sângele periferic, cu peste 10% limfocite atipice. Numărul total de leucocite poate fi scăzut, normal sau mult crescut. Deși un icter semnificativ apare rar, se remarcă adesea creșterea moderată a transaminazelor serice și a nivelului fosfatazei alcaline. Anticorpii heterofili sunt absenți; totuși, sunt prezente frecvent deficiențe imunologice tranzitorii. Acestea pot consta în prezența crioglobulinelor, factorilor reumatoizi, aglutininelor la rece și a anticorpilor antinucleari. Rar, anemia hemolitică, trombocitopenia și granulocitopenia persistă după puseul acut.

Cei mai mulți bolnavi se vindecă fără sechele, dar astenia postinfecție virală poate persista mai multe luni. Excreția CMV în urină, secreții genitale sau salivă continuă adesea, timp de mai multe luni sau chiar ani. Puțini bolnavi prezintă episoade recurente de febră și indispoziție, uneori asociate cu disfuncții ale sistemului nervos vegetativ, de exemplu puseuri de transpirație sau congestie.

Infecția CMV la gazdele imunodeprimate (vezi și tabelul 187-1) CMV pare a fi cel mai frecvent și important agent patogen viral care determină complicații posttransplant de organe. CMV induce la primitorii de transplant de rinichi, inimă, plămân și ficat o simptomatologie variată, ce constă în febră și leucopenie, hepatită, pneumonie, esofagită, gastrită, colită și retinită. Perioada de risc maximal este între 1 și 4 luni după transplant, dar retinita poate fi o complicație care apare mai târziu. Riscul apariției bolii este mai mare la cei care fac infecție primară decât după reactivare. În plus, cercetări la nivel molecular indică faptul că primitorii seropozitivi de transplant sunt receptivi la reinfecție cu variante de CMV de la donor diferite genotipal, care adesea determină manifestarea clinică a bolii. Deși frecventă, reactivarea infecției este mai puțin semnificativă clinic decât infecția primară. Manifestarea clinică a bolii depinde de mai mulți factori (vezi tabelul 187-1), cum ar fi gradul de imunosupresie; pacienții cărora li se administrează o medicație imunosupresivă, cum este globulina antitimocite, fac mai frecvent infecții severe decât cei cărora li se administrează altă medicație, cum este ciclosporina A. Organul transplantat este deosebit de vulnerabil ca țintă pentru infecția cu CMV; astfel, există tendința ca transplantul de ficat să fie urmat de o hepatită CMV și transplantul de plămân, de pneumonită CMV.

Pneumonia CMV apare la aproximativ 15-20% din primitorii de transplant de măduvă osoasă, cu o rată a mortalității de 84-88%. Riscul este maxim între a 5-a și a 13-a săptămână după transplant și au fost identificați mai mulți factori de risc. Aceștia includ anumite tipuri de terapie imunosupresoare, boala acută grefă-contra-gazdă, vârsta înaintată, viremia și seropozitivitatea anterioară transplantului.

CMV a fost evidențiat ca un important agent patogen, prezent la pacienții cu SIDA (vezi capitolul 308). Infecția cu CMV este aproape ubicuitară la pacienții cu SIDA și adesea determină retinită sau o formă diseminată a bolii, cauzatoare de deces. Sindromul clinic asociat cu CMV apare predominant când numărul de celule CD4 în sângele periferic scade sub 50-100/µl. Imunosupresia indusă de CMV contribuie probabil la amplificarea deficienței limfocitului T, inițiată de un retrovirus etiologic.

Sindroamele clinice ale infecției cu CMV la gazda imunodeprimată debutează frecvent cu febră prelungită, indispoziție, anorexie, astenie fizică, transpirații nocturne și artralgii sau mialgii. În timpul acestor episoade acute se constată disfuncție hepatică, leucopenie, trombocitopenie și limfocitoză atipică. Apariția tahipneei, hipoxiei și tusei productive semnalează implicarea respiratorie. Examenul radiologic al plămânului pune în evidență adesea infiltrate interstițiale sau reticulonodulare bilaterale, începând de la periferia lobilor inferiori și care se extind central și spre lobii superiori; leziuni localizate segmentar, nodular sau alveolar au fost mai puțin întâlnite. Diagnosticul diferențial se face cu infecțiile cu *P. carinii*, infecțiile cu alți agenți patogeni virali, bacterieni, fungici, cu hemoragia pulmonară și cu leziuni secundare iradierii sau administrării de medicamente citotoxice.

Afectarea gastrointestinală a CMV poate fi localizată sau extinsă și apare aproape exclusiv la gazdele imunodeprimate. Apar ulcerații esofagiene, ale mucoasei gastrice, ale mucoasei intestinului subțire sau ale colonului, care pot determina hemoragii digestive sau perforații. Infecția cu CMV poate determina exacerbarea unei colite ulcerative preexistente. Hepatita apare frecvent, mai ales după transplantul de ficat, și s-a descris apariția unei colecistite acalculoase și a unei inflamații suprarenale asociate CMV.

CMV determină rar meningoencefalită la indivizii sănătoși. La pacienții cu SIDA s-au observat două forme de encefalită MCV. Una este asemănătoare cu encefalita HIV și se prezintă ca o demență progresivă; cealaltă este o ventriculoencefalită, caracterizată prin disfuncții de nervi cranieni, nistagmus, dezorientare, letargie și ventriculomegalie. La bolnavii imunodeprimați, CMV poate determina poliradiculopatie progresivă subacută, care este adesea reversibilă dacă este recunoscută și tratată prompt.

Retinita CMV este o cauză importantă de cecitate la bolnavii imunocompromiși, mai ales la cei cu SIDA. Leziunile inițiale constau în apariția de zone mici de necroză granulară pe retină, cu aspect opac-albicios, care se extind centrifug, fiind ulterior însoțite de hemoragii, prinderea vaselor sanguine și edem retinian (vezi **Planșa III-1**). Retinopatia CMV trebuie diferențiată de retinopatii de alte etiologii, cum sunt toxoplasmoza, candidozele și infecția cu virusul herpes simplex.

Infecțiile fatale cu CMV sunt adesea asociate cu viremie persistentă și însămânțări în multiple organe. În suprainfecțiile terminale bacteriene, fungice sau cu protozoare, sunt caracteristice infiltratele pulmonare progresive, pancitopenia, hiperamilazemia și hipotensiunea. În preparatele necropsice, se pune frecvent în evidență necroza extensivă a glandelor suprarenale cu incluziuni CMV și prezența CMV în multe alte organe.

DIAGNOSTIC Diagnosticul infecției cu CMV nu poate fi pus doar pe manifestările clinice. Izolarea virusului din preparate adecvate, împreună cu punerea în evidență a creșterii titrului de anticorpi în ser de patru ori sau mai mult, sau a unui titru persistent crescut de anticorpi sunt metodele de diagnostic preferate. Excreția de virus sau viremia este bine pusă în evidență în culturi din probe adecvate însămânțate pe fibroblaști umani în monostrat. Dacă titrul virusului este mare, cum se întâmplă frecvent în cazul infecției congenitale diseminate sau la bolnavii cu SIDA, efectele citopatice caracteristice pot fi puse în evidență în câteva zile. Totuși, în unele situații, de exemplu în mononucleoza cu CMV, titrul virusului

este scăzut și efectul citopatic apare după câteva săptămâni. Multe laboratoare folosesc tehnici de diagnostic rapid, folosind metode de cultură celulară rapidă (pe ou de găină embrionat), ce implică centrifugarea, și o tehnică de detecție imunocitochimică, ce utilizează anticorpi monoclonali împotriva antigenilor CMV formați timpuriu. Izolarea virusului din urină sau salivă nu este un marker al infecției acute, deoarece excreția pe aceste căi se face timp de mai multe luni sau ani după boală. Punerea în evidență a viremiei este un marker mai precis al infecției acute. Detectarea antigenelor CMV formate timpuriu (pp65) sau a ADN-ului în leucocitele din sângele periferic grăbesc diagnosticul de boală CMV la anumite grupe de populație, de exemplu la primitorii de organe transplantate sau la persoanele cu SIDA. Asemenea teste pot avea un rezultat pozitiv cu câteva zile înainte de culturi. Detecția ADN-ului CMV în LCR prin reacția de polimerizare în lanț este utilă pentru diagnosticul encefalitei sau poliradiculopatiei.

O serie de teste serologice (fixarea complementului, imunofluorescența, hemaglutinarea indirectă, ELISA) sunt eficace în detectarea creșterii titrului de anticorpi împotriva antigenelor CMV. Creșterea titrului de anticorpi nu poate fi pusă în evidență mai devreme de 4 săptămâni de la infecția primară și titrul rămâne adesea crescut timp de mai mulți ani după infecție. Din acest motiv, o singură determinare a titrului de anticorpi nu are valoare în stabilirea stadiului acut al infecției. Punerea în evidență a IgM specifice CMV este uneori folositoare în diagnosticarea infecției recente sau active; factorii reumatoizi circulanți pot determina uneori obținerea unor rezultate fals pozitive la testele de punere în evidență a IgM.

℞ TRATAMENT

La pacienții cu risc crescut, prevenirea infecției cu CMV implică luarea mai multor măsuri utile. Utilizarea sângelui de la donatorii seronegativi sau a sângelui congelat, decongelat și deglicerolizat scade mult riscul transmiterii CMV asociat transfuziei. De asemenea, selecția atentă a organelor sau a măduvei osoase transplantate, prin teste serologice de punere în evidență a CMV și utilizarea la transplant pentru primitorii seronegativi numai a organelor provenite de la donatori seronegativi reduc riscul infecției primare posttransplant. Atât vaccinul viu atenuat (specia Towne) cât și vaccinul cu subunități de CMV au fost evaluate, dar nici unul nu este aproape de aprobarea pentru uzul general.

S-a raportat că administrarea imunoglobulinelor CMV reduce sindroamele asociate infecției CMV și suprainfecțiile fungice sau cu paraziți la primitorii de transplant renal seronegativi. Studii similare efectuate asupra primitorilor de transplant de măduvă osoasă au dus la rezultate contradictorii. S-a demonstrat că administrarea profilactică de acyclovir reduce rata infecției cu CMV și a bolii la unii din primitorii de transplant renal seronegativi; totuși, acyclovirul nu este eficient în tratamentul infecției active cu CMV.

Ganciclovirul (dihidroxipropoximetil guanină, DHPG) este un derivat de guanozină mult mai activ împotriva CMV decât congenerul său, acyclovirul. După conversia intracelulară efectuată de o fosfotransferază virală codificată de regiunea genei UL97 a CMV, ganciclovirul trifosfat este un inhibitor selectiv al ADN polimerazei a CMV. Mai multe studii clinice au indicat o rată de răspuns de 70-90% la bolnavii cu SIDA, tratați cu ganciclovir pentru retinită sau colită CMV. La primitorii de transplant de măduvă osoasă cu pneumonie CMV, ganciclovirul este mai puțin eficient când este administrat singur, dar s-a obținut un răspuns clinic favorabil, de 50-70%, atunci când este combinat cu imunoglobulină CMV. Profilactic sau ca supresiv, ganciclovirul poate fi eficient la primitorii de transplant de organe sau măduvă osoasă cu risc crescut, de exemplu la cei seropozitivi pentru CMV înainte de transplant sau la cei la care apar culturi CMV pozitive posttransplant. La mulți bolnavi cu SIDA și boală CMV au loc recăderi clinice și virologice când tratamentul cu ganciclovir este oprit. De aceea, este recomandată menținerea timp îndelungat a tratamentului. La pacienții la care tratamentul se prelungește peste 3 luni, apare frecvent rezistența la ganciclovir, legată de obicei de mutațiile în gena U 97 a CMV.

Doza inițială în cazul retinitei CMV este de 5 mg/kg iv. de 2 ori/zi timp de 14-21 zile, urmată de terapie prelungită intravenoasă sau orală ca regim de întreținere. Pentru uzul intravenos, doza de întreținere este de 5 mg/kg/zi sau 6 mg/kg, 5 zile pe săptămână. Neutropenia periferică apare la 16-29% din pacienții tratați, dar deseori este ameliorată prin administrarea de factor stimulator al coloniilor de granulocite-macrofage. Ganciclovirul oral în doze mari (3 g/zi) poate fi, de asemenea, folosit pentru întreținere, deși nivelurile sanguine obținute sunt insuficiente pentru regimurile de inducție acută. Deși evoluția (prin evaluarea fundului de ochi) este mai rapidă cu regim de întreținere cu ganciclovir oral decât intravenos (timp mediu al evoluției 68 de zile față de 96 de zile; $p=0{,}03$), comoditatea administrării și toxicitatea redusă a preparatelor orale îl poate face o alternativă acceptabilă la unii pacienți. Folosirea ganciclovirului oral ca profilaxie la pacienții cu SIDA cu risc înalt (de ex., cei cu CD4 < 100/mm^3) a fost studiată în două trialuri placebo controlate, cu unele rezultate oarecum contradictorii.

Foscarnet (sodium phosphonoformate) acționează, de asemenea, împotriva infecției cu CMV, prin inhibarea ADN polimerazei virale. Deoarece acest produs nu necesită o fosforilare activă, este eficient împotriva tulpinilor de CMV rezistente la ganciclovir. Un studiu comparativ privind administrarea de foscarnet și ganciclovir pe 234 de bolnavi cu SIDA și retinită CMV a demonstrat o eficacitate similară a ambelor produse în ameliorarea retinitei, dar o supraviețuire mai îndelungată (12,6 față de 8,5 luni) a bolnavilor din grupul căruia i s-a administrat foscarnet. Deși cauzele diferenței duratei de supraviețuire nu sunt cunoscute, acțiunea antiretrovirală a foscarnetului și o utilizare mai intensă a zidovudinei la cei cărora li se administrează foscarnet sunt cele mai probabile explicații. Foscarnetul prezintă o mare toxicitate, care determină disfuncție renală, hipomagnezemie, hipokalemie, hipocalcemie, ulcere genitale, disurie, greață și parestezii. Administrarea foscarnetului necesită o pompă de perfuzie și o riguroasă monitorizare clinică. Cu hidratare agresivă și doze ajustate pentru disfuncția renală, toxicitatea foscarnetului poate fi redusă. Utilizarea foscarnetului trebuie evitată când încărcarea salină nu poate fi tolerată (de ex., în cardiomiopatie). Doza în regimul de inducție aprobat este de 60 mg/kg la 8 ore, timp de 2 săptămâni, deși 90 mg/kg la 12 ore este la fel de eficientă și nu mult mai toxică. Perfuzia de întreținere trebuie administrată ca doză de 90-120 mg/kg o dată pe zi; nu este disponibil nici un preparat oral. În timpul terapiei de durată poate să apară rezistența la foscarnet.

Ganciclovirul a fost recent administrat prin intermediul unei pilule cu eliberare lentă suturată în ochi. Deși acest dispozitiv intraocular asigură o bună protecție locală, boala oculară controlaterală și boala diseminată nu sunt influențate și este posibilă dezlipirea precoce de retină. Combinația terapiei intraoculare cu cea sistemică este în studiu, așa cum se află în studiu și asocierea dintre ganciclovir și foscarnet. Sunt cercetate noi medicamente, și unul dintre acestea, cidofovir (cunoscut ca HPMPC) este disponibil prin programe extinse de acces.

HERPESVIRUSURILE UMANE TIP 6, 7 ȘI 8

Herpesvirusul uman tip 6 (HHV) a fost izolat pentru prima oară în 1986 din leucocitele sângelui periferic a șase persoane cu afecțiuni limfoproliferative variate. Deși inițial s-a crezut că este B-limfotrop și de aceea a fost numit *virusul uman*

B-limfotrop, HHV-6 este în mod clar în primul rând T-limfotrop. Virusul are distribuție universală, și acum sunt recunoscute două variante distincte genetic (HHV-6A și HHV-6B).

Infecția cu HHV-6 se dezvoltă frecvent în copilărie, pe măsură ce anticorpii materni dispar. Deși HHV-6A nu a fost încă asociat cu boala, HHV-6B poate determina exantem subitum (roseola infantum), o boală frecventă, caracterizată prin febră și ulterior, rash. HHV-6B este, de asemenea, o cauză frecventă a convulsiilor febrile fără rash la sugari. La grupurile mai în vârstă, HHV-6B a fost asociat cu sindromul mononucleozic, encefalita focală și (la gazdele imunocompromise) pneumonită și boală diseminată. Mai mult de 80% din pacienții adulți sunt seropozitivi pentru HHV-6. Virusul poate fi transmis prin salivă și, posibil, și prin secrețiile genitale. Nu există un tratament stabilit sau un vaccin.

HHV-7 a fost izolat în 1990 din limfocitele T din sângele periferic al unui bărbat în vârstă de 26 de ani. Alte izolate au fost apoi obținute. Se pare că virusul este frecvent dobândit în timpul copilăriei și este prezent frecvent în saliva adulților sănătoși. Nu a fost încă definitivată o boală asociată cu HHV-7, deși unele cazuri de exantem subitum au fost asociate cu infecția cu HHV-7.

Secvențe unice de ADN herpes virus-like au fost raportate în perioada 1994-1995 în țesuturile obținute din sarcomul Kaposi și din limfomul cu bază cavitară ce apar la pacienții cu SIDA. Aceste secvențe sunt parțial omoloage cu ADN-ul virusului Epstein-Barr și a herpesvirusului saimiri a veveriței jucăușe. Când subiectul este supus unor analize diferite mai mult de 90% din probele tisulare de sarcom Kaposi au conținut aceste secvențe, în timp ce probele de control adecvate nu. Aceleași secvențe de ADN herpesvirus-like au fost raportate în țesuturile sarcomului Kaposi de la pacienții fără SIDA, într-un subgrup de limfoame cu bază cavitară cu celule B în SIDA, în anumite tumori cerebrale și în unele leziuni cutanate proliferative ale primitorilor de transplant de organe. Aproximativ 15% din probele tisulare din sarcoame non-Kaposi de la pacienții cu SIDA conțin aceste secvențe, care sunt de asemenea găsite atât în sperma pacienților cu SIDA, cât și a acelora fără SIDA. Datorită unicității acestor secvențe, unii autori au tentat numirea virusului de la care provin cu numele HHV-8. Rolul în sarcomul Kaposi și alte boli rămâne să fie stabilit. Izolarea recentă a HHV-8 în culturi de celule ar trebui să ajute la stabilirea rolului în boli, făcând disponibile tehnici diagnostice mai eficiente.

BIBLIOGRAFIE

Akashi K et al: Severe infectious mononucleosis-like syndrome and primary human herpesvirus 6 infection in an adult. N Engl J Med 329:168, 1993

Balfour HH et al: A randomized, placebo-controlled trial of oral acyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in recipients of renal allografts. N Engl J Med 320:1381, 1989

Bowden RA et al: Cytomegalovirus (CMV)-specific intravenous immunoglobulin for the prevention of primary CMV infection and disease after marrow transplant. J Infect Dis 164:483, 1991

Buhles WC et al: Ganciclovir treatment of life- or sight-threatening cytomegalovirus infection: Experience in 314 immunocompromised patients. Rev Infect Dis 10:S495, 1988

Cesarman E et al: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity based lymphomas. N Engl J Med 332:1186, 1995

Chang Y et al: Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Science 266:1865, 1994

Drew WL et al: Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with Aids. N Engl J Med 333:615, 1995

Hirsch MS: The treatment of cytomegalovirus in AIDS: More than meets the eye. N Engl J Med 326:262, 1992

Ho M: *Cytomegalovirus: Biology and Infection*, 2d ed. New York, Plenum Press, 1991

Jabs DA: Controversies in the treatment of cytomegalovirus retinitis: Foscarnet versus ganciclovir. Infect Agents Dis 4:131, 1995

Leach CT et al: Human herpesvirus 6 infection of the female genital tract. J Infect Dis 169:1281, 1994

Manez R et al: Time to detection of cytomegalovirus (CMV) DNA in blood leukocytes is a predictor for the development of CMV disease in CMV-seronegative recipients of allografts from CMV-seropositive donors following liver transplantation. J Infect Dis 173:1072, 1996

McCutchan JA: Cytomegalovirus infections of the nervous system in patients with AIDS. Clin Infect Dis 20:747, 1995

Merigan TC et al: A controlled trial of ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after heart transplantation. N Engl J Med 326:1182, 1992

Monini P et al: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus DNA sequences in prostate tissue and human semen. N Engl J Med 334:1168, 1996

Onorato IM et al: Epidemiology of cytomegaloviral infections: Recommendations for prevention and control. Rev Infect Dis 7:479, 1985

Pass RF et al: Young children as a probable source of maternal and congenital cytomegalovirus infection. N Engl J Med 316:1366, 1987

Renne R et al: Lytic growth of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) in culture. Nature Med 2:342, 1996

Smyth RL et al: Cytomegalovirus infection in heart-lung transplant recipients: Risk factors, clinical associations, and response to treatment. J Infect Dis 164:1045, 1991

Snydman DR et al: Use of cytomegalovirus immune globulin to prevent cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. N Engl J Med 317:1049, 1987

Studies Of Ocular Complications Of AIDS Research Group, AIDS Clinical Trials Group: Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. N Engl J Med 326:213, 1992

Studies Of Ocular Complications Of AIDS Research Group, AIDS Clinical Trials Group: Combination foscarnet and ganciclovir therapy vs monotherapy for the treatment of relapsed cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. The cytomegalovirus retreatment trial. Arch Ophthalmol 114:23, 1996

Wyatt LS et al: Human herpesvirus 7 is a constitutive inhabitant of adult human saliva. J Virol 66:3206, 1992

188

Fred Wang

VIRUSUL VARIOLEI, VACCINEI ȘI ALTE POXVIRUSURI

Poxvirusurile sunt caracterizate printr-o morfologie de tip „cărămidă“ și printr-un genom mare ADN, dublu catenar. Acestea sunt singurele virusuri ADN care se replică în citoplasmă, unde particulele virale acumulate formează incluzii eozinofilice sau corpii Guarnieri, vizibile la microscopul optic. Poxvirusurile care produc boli la oameni includ virusul variolei, vaccinei și moluscum contagiosum, precum și alți agenți care determină infecții zoonotice (cel mai important fiind virusul variolei maimuței).

VARIOLA

Ultimul caz de variolă endemică a fost raportat în 1977 în Somalia. În 1980 Organizația Mondială a Sănătății a declarat oficial că variola a fost eliminată pe toată suprafața globului, ca rezultat al vaccinării globale și al programelor de eradicare. La această realizare unică au contribuit câțiva factori, incluzând (1) interesul general în eliminarea acestei boli costisitoare, cu o morbiditate și mortalitate înaltă, (2) perioada lungă de incubație a infecției și nivelul de contagiozitate scăzut, (3) diagnosticul ușor al leziunilor cutanate prin histologia caracteristică sau prin detecția antigenului, (4) faptul că omul a fost singurul rezervor al infecției, (5) absența unei stări de purtător și (6) disponibilitatea unui vaccin eficient cu virus viu, care a putut fi pus rapid la dispoziția țărilor puțin dezvoltate datorită rezistenței sale la substanțe chimice, modificări de temperatură și la condițiile de secetă. Singurele depozite de virus variolic cunoscute sunt două laboratoare de cercetare (localizate în Statele Unite și, respectiv, în Rusia), iar problema distrugerii sau menținerii acestor probe rămâne controversată.

Există însă un moratoriu în desfășurare privind distrugerea virusului înainte de 1999.

Înaintea eradicării variolei, virusul variolei exista sub forma a două tulpini înrudite: *variola major* (smallpox) cu o rată de mortalitate de 20-50% și *variola minor* (alastrim) care determină o formă clinică mai ușoară de variolă, cu o mortalitate mai mică de 1%. Variola era o boală relativ necontagioasă, a cărei transmitere necesita un contact intim. Febra și erupția maculară apăreau după o perioadă medie de incubație de 12 zile, cu progresia spre leziunile tipice veziculare și pustuloase în 1-2 săptămâni.

VACCINA

Originea virusului vaccinei – virusul utilizat pentru vaccinarea împotriva variolei – este nesigură, dar se presupune că a derivat din virusul variolei bovinelor, din virusul variolei sau dintr-o hibridare a celor două. Acum este un virus de laborator, fără gazdă naturală. Experiența a demonstrat eficacitatea vaccinului cu virus viu vaccinal, deși eficiența și siguranța sa nu au fost stabilite în studii controlate. Administrarea subcutană a virusului vaccinei are ca rezultat producerea unui răspuns imun celular și umoral protectiv la mai mult de 95% cei vaccinați pentru prima oară. Formarea unei pustule sau cruste la sediul inoculării indică prezența imunității; deoarece imunitatea durează 10-20 de ani, este recomandată revaccinarea la fiecare 10 ani pentru protecția continul. Vaccinarea de rutină pentru variolă a fost întreruptă în 1971 și nu a mai fost necesară pentru turiștii internaționali din 1982. Totuși, dezvoltarea de virusuri recombinate ale vaccinei pentru utilizarea potențială în vaccinul împotriva altor agenți infecțioși sau ca imunoterapie împotriva afecțiunilor maligne a condus la recomandarea ca angajații laboratoarelor și spitalelor care lucrează direct cu vectorii virusului vaccinei să fie candidați pentru vaccinare. Grupurile selectate care pot fi expuse la poxvirusuri (de exemplu, personalul militar și indivizii care lucrează cu animale) sunt de asemenea, vaccinate.

Cea mai frecventă complicație adversă a vaccinării este inocularea accidentală (frecvent autoinoculare) la nivelul altor sedii. Complicațiile mai serioase, care sunt mai frecvente la prima vaccinare și la sugari față de revaccinare și adulți, includ (1) vaccina generalizată la persoane anterior sănătoase, care este în general autolimitată; (2) eczema vaccinală, care constă în leziuni cutanate diseminate la pacienții cu susceptibilitate crescută cu eczemă sau alte afecțiuni cronice cutanate și care, ocazional, este severă sau chiar fatală; (3) vaccina progresivă (vaccina necrozantă) care este o afecțiune severă, potențial fatală, ce apare la pacienții cu imunodeficite, fie congenitale, fie dobândite (de ex., în leucemii sau limfoame), fie iatrogene (de ex., datorită chimioterapiei sau tratamentului glucocorticoid) sau datorate sindromului de imunodeficiență umană indus de HIV și (4) encefalita postinfecțioasă, care este rară (3 cazuri la 1 milion de prime vaccinări), dar care poate fi fatală în 15-25% din cazuri și poate lăsa 25% din pacienți cu sechele neurologice permanente. Deoarece vaccinările pot transmite virusul vaccinei la indivizii susceptibili, acestea sunt contraindicate dacă persoana propusă pentru vaccinare și/sau contacții din familie prezintă eczemă, sunt imunocompromiși sau există femei însărcinate. Imunoglobulina vaccinală (0,6 ml/kg) a fost obținută din plasma persoanelor vaccinate și poate fi utilă pentru tratamentul vaccinei generalizate severe, eczemei vaccinale, vaccinei progresive și a vaccinei oculare, rezultând din inocularea accidentală, dar este fără valoare în tratamentul encefalitei postinfecțioase.

MOLLUSCUM CONTAGIOSUM

Molluscum contagiosum este o afecțiune în general benignă, caracterizată prin leziuni cutanate perlate, colorate ca și carnea, ombilicate, cu diametrul de 2-5 mm. Infecția poate fi transmisă prin contact intim, inclusiv sexual. În mod caracteristic leziunile apar în regiunea genitală, dar pot fi evidențiate oriunde pe

suprafața corpului, cu excepția palmelor și plantelor. În cele mai multe cazuri afecțiunea este autolimitată și nu prezintă complicații sistemice. Molluscum contagiosum apare foarte des în asociație cu stadiile avansate ale infecției cu HIV, cu o prevalență de 5-18% în rândul pacienților infectați cu HIV (vezi capitolul 308). Afecțiunea este adeseori mai generalizată, mai severă și mai persistentă la pacienții cu SIDA decât în alte grupuri, afectând frecvent fața si trunchiul. Molluscum contagiosum extensiv a fost, de asemenea, raportat în asociere cu alte tipuri de imunodeficite.

Diagnosticul de molluscum contagiosum poate fi stabilit prin evidențierea histologică a incluziilor eozinofilice citoplasmatice caracteristice replicării poxvirusului. Acest virus puțin cunoscut nu poate fi cultivat in vitro, dar pentru identificarea lui se pot folosi microscopul electronic și studiile moleculare.

Nu există un tratament specific pentru molluscum contagiosum, dar au fost utilizate o varietate de tehnici pentru ablația fizică.

VIRUSUL VARIOLEI MAIMUȚELOR ȘI ALTE POXVIRUSURI

Virusul variolei maimuțelor infectează primatele nonumane în pădurile tropicale, în sezonul ploios, în Africa de vest și centrală și poate infecta persoanele care vin în contact direct cu animalele infectate. Boala umană este rară și se caracterizează printr-o erupție veziculară asemănătoare variolei. Afecțiunea este uneori fatală, în special la copiii mici și la persoanele care nu au fost vaccinate contra variolei.

Alte poxvirusuri pot determina leziuni veziculare când oamenii intră în contact direct cu animale infectate. Aceste virusuri includ virusul variolei bovine (bovine, rozătoare); virusul nodulului lăptarilor (vaci); virusul variolei bivolilor (bivoli); virusul stomatitei papulare bovine (vaci) și virusul orf, care este cunoscut și ca virus al dermatitei pustulare contagioase (oi, capre).

BIBLIOGRAFIE

Breman JG, Arita I: The confirmation and maintenance of smallpox eradication. N Engl J Med 303:1263, 1980

Jezek Z et al: Human monkeypox: Clinical features of 282 patients. J Infect Dis 156:293, 1987

Joklik WK et al: Why the smallpox virus stocks should not be destroyed. Science 262:1225, 1993

Mahy BW et al: The remaining stocks of smallpox virus should be destroyed. Science 262:1223, 1993

Moss B: Vaccinia virus: A tool for research and vaccine development. Science 252:1662, 1991

Schwartz JJ, Myskowski PL: Molluscum contagiosum in patients with human immunodeficiency virus infection. A review of twenty-seven patients. J Am Acad Dermatol 27:583, 1992

Vaccinia (smallpox) vaccine. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Morb Mortal Week Rep 40:1, 1991

189

Neil R. Blacklow

PARVOVIRUSURI

DEFINIȚIE Grupul de parvovirusuri cuprinde mai multe tipuri specifice de virusuri animale. Un virus, denumit B19, este cunoscut ca fiind patogen pentru om. B19 este un virus mic (20-25 nm în diametru), icosaedric, fără anvelopă, cu ADN simplu spiralat, cu o capsidă externă formată din două proteine structurale. Particulele virale conțin spirale ADN

cu polaritate pozitivă sau negativă. Virusul este stabil și își păstrează infectivitatea după incubare la 60°C, timp de 16 ore. Virusul nu se dezvoltă pe culturile de linii celulare convenționale și nici în țesuturile animalelor de laborator, dar se replică in vitro în celulele precursoare ale eritrocitului provenite din măduva osoasă umană, cordon ombilical, sânge periferic sau ficat fetal.

În cursul anilor 1980, s-a descoperit că B19 determină o varietate de afecțiuni, de la eritemul infecțios și artropatia acută, în gazda anterior sănătoasă, până la criza tranzitorie aplastică și anemia cronică la bolnavii cu alte afecțiuni, precum și infecții fetale ce duc la deces sau hidrops fetal. Multe din manifestările severe ale viremiei B19 se datorează caracteristicii virusului de a infecta și a liza celulele precursoare ale eritrocitului, în măduva osoasă. Numele de B19 provine de la numărul de cod al serului uman în care a fost descoperit virusul.

PATOGENEZĂ Două studii efectuate pe adulți voluntari au stat la baza înțelegerii patogenezei infecției cu B19, care are două faze. Prima fază se caracterizează prin viremie, care apare la aproximativ 6 zile după inocularea intranazală a B19 la indivizii receptivi, care nu prezintă în ser anticorpi antivirus. Viremia durează aproximativ 1 săptămână; încetarea ei se datorează apariției anticorpilor IgM anti B19, care rămân detectabili timp de câteva luni. Anticorpii IgG apar câteva zile mai târziu și persistă un timp nedefinit. Simptomatologia sistemică nespecifică durează 2 sau 3 zile și apare la începutul fazei viremice; aceasta constă în cefalee, indispoziție, mialgie, febră, frison și prurit, care sunt acompaniate de reticulocitopenie și excreție de virus din tractul respirator. La câteva zile după debutul acestei simptomatologii se observă o scădere a concentrației hemoglobinei, fără răsunet clinic; această scădere se menține 7-10 zile, timp în care analiza recoltărilor de măduvă osoasă relevă o depleție marcată a celulelor precursoare ale eritrocitului. S-au pus în evidență, de asemenea, o ușoară limfopenie tranzitorie, neutropenie și o scădere a numărului de trombocite. A doua fază a bolii începe după 17-18 zile de la inocularea virală (după încetarea viremiei, dispariția virusului din secrețiile faringiene și ameliorarea reticulocitopeniei). Această infecție mimează clinic un eritem infecțios la adulți, cu erupție maculopapuloasă fină, ce durează 2-3 zile, acompaniată de artrită cu artralgii, care durează încă 1-2 zile. În această fază se constată un titru crescut în ser a anticorpilor anti B19.

Studiile menționate mai sus indică faptul că boala determinată de virusul B19 la *gazda* anterior *sănătoasă*, ce se manifestă prin eritem infecțios autolimitat și/sau artropatie, este aproape sigur o boală a complexelor imune. Acest concept este susținut de inducerea eritemului infecțios la bolnavii cu viremie cronică, cărora li s-au perfuzat imunoglobuline. În contrast, boala indusă de virusul B19 la *gazda compromisă* (anemie hemolitică cronică sau sindroame de imunodeficiență) este adesea severă, datorită distrugerii celulelor precursoare ale eritrocitului de către virusul B19. Gazda normală poate tolera 7-10 zile inhibarea eritropoiezei; dar bolnavii cu anemie hemolitică, care necesită o producție crescută de eritrocite, nu pot tolera distrugerea celulelor seriei eritrocitare și de aceea prezintă adesea o criză tranzitorie severă de anemie aplastică. Bolnavii imunodeficienți nu pot reuși să stopeze viremia cu B19, rezultatul fiind o infecție persistentă a globulelor roșii și o anemie cronică severă. Fetusul necesită o producție crescută de globule roșii față de adult și posedă un sistem imun imatur; acești doi factori pot explica inducerea hidropsului fetal de către virusul B19.

Parvovirusul B19 se leagă specific de un receptor celular, antigenul P eritrocitar; această legătură specifică explică tropismul virusului B19 pentru precursorii celulei eritroide, în special pronormoblaști și normoblaști. Puținele persoane care nu au antigen P nu pot fi infectate cu B19.

EPIDEMIOLOGIE Deși infecțiile cu B19 se produc în tot timpul anului, ele apar adesea ca o epidemie de eritem infecțios în școli, în cursul lunilor de iarnă și primăvară. În cursul epidemiei, 20-60% dintre copii sunt simptomatici și mulți sunt infectați, asimptomatici. Studiile seroepidemiologice indică faptul că aproximativ jumătate din adulți posedă în ser anticorpii anti B19. Prevalența anticorpilor (reflectând expunerea anterioară și probabil imunitatea față de virus) crește rapid între vârsta de 15-18 ani și continuă să crească cu vârsta – un model ce indică probabil o expunere continuă în timpul perioadei adulte. Virusul B19 poate fi detectat în exudatul faringian, în secrețiile tractului respirator și în ser, iar detectarea lui în aceste produse se corelează probabil cu infecțiozitatea sa. Astfel, bolnavii care fac o criză de anemie aplastică tranzitorie sunt foarte infectanți. S-a demonstrat că infecțiozitatea lor crescută determină epidemia nosocomială de eritem infecțios la asistentele medicale. În contrast, bolnavii cu eritem infecțios sunt mult mai puțin infectanți. Calea obișnuită de transmitere a virusului în condiții naturale nu este cunoscută, dar poate fi aeriană sau prin contact direct. Virusul B19 poate fi transmis în timpul tratamentului cu concentrat de factori de coagulare, chiar după expunerea produsului la vapori fierbinți sau căldură uscată.

MANIFESTĂRI CLINICE **Eritemul infecțios** Eritemul infecțios este cea mai frecventă manifestare a infecțiilor cu virusul B19 și se produce mai ales la copii. Această entitate clinică mai este numită *a cincea boală*, deoarece, într-o clasificare a exantemului la copil, făcută la sfârșitul secolului XIX, se afla pe locul cinci într-o serie de șase. De regulă o afecțiune ușoară, eritemul infecțios se prezintă tipic ca o erupție facială, cu aspectul de „obraz pălmuit", precedată uneori de febră joasă. Erupția se poate extinde repede pe mâini și pe picioare și are aspectul unui eritem dantelat, reticular. Trunchiul, palmele și plantele sunt mai rar afectate. Rar, erupția are caracteristici purpurice, maculopapuloase, morbiliforme, veziculare sau este pruriginoasă. Erupția tipică se vindecă în circa o săptămână, dar pot apărea recăderi timp de câteva săptămâni, mai ales după stres, efort fizic, expunere la soare, scăldat sau modificări ale temperaturii mediului ambiant. Artrita și artralgia sunt rare la copii, dar sunt frecvente la adulți, la care erupția este adesea absentă sau nespecifică, lipsind eritemul facial caracteristic.

Artropatia Infecția cu virusul B19 la adulți se prezintă, de regulă, ca artralgie acută și artrită, uneori acompaniate de erupții. Artrita este caracteristic simetrică și periferică, afectând frecvent articulația pumnului, articulațiile mâinii, articulațiile genunchilor. Se vindecă de obicei în circa 3 săptămâni și nu este distructivă. Totuși, la o mică parte din bolnavi, artrita persistă timp de mai multe luni și (în cazuri rare) chiar câțiva ani. Nu se știe dacă acești bolnavi au o infecție persistentă sau un răspuns imun anormal față de virus. În raportarea câtorva cazuri se sugerează o legătură – încă nedovedită – între virusul B19 și purpura trombocitopenică idiopatică, sindromul hemofagocitic asociat virusului cu pancitopenie, artrita Lyme, parestezia recurentă, fibromialgia, lupusul eritematos sistemic și vasculita (incluzând poliarterita nodoasă, granulomatoza Wegener și boala Kawasaki).

Criza de anemie aplastică tranzitorie Infecția cu virus B19 este, de cele mai multe ori, cauza unei crize de anemie aplastică tranzitorie, ce apare brusc la bolnavii cu anemie hemolitică cronică. Infecția cu B19 poate influența aproape toate afecțiunile hemolitice, incluzând boala hemolitică cu hematii în seceră, deficiențe ale enzimelor eritrocitare, sferocitoza ereditară, talasemia, hemoglobinuria paroxistică nocturnă și hemoliza autoimună. Criza de anemie aplastică indusă de B19 poate apărea, de asemenea, și în cazul unei pierderi acute de sânge. Pacienții prezintă astenie, letargie, paloare și anemie severă, un sindrom precedat adesea cu câteva zile înainte de simptome nespecifice. Acești bolnavi prezintă o reticulocitopenie marcată, ce durează 7-10 zile, iar măduva lor osoasă nu conține celule precursoare ale eritrocitului, deși seria mieloidă este

normală. Criza de anemie aplastică tranzitorie poate amenința viața bolnavului și necesită urgent transfuzie. Spre deosebire de bolnavii cu eritem infecțios sau artropatie, la cei care prezintă criză de anemie aplastică tranzitorie este prezentă viremia și aceștia pot transmite ușor infecția cu virusul B19 altor persoane.

Anemia cronică la bolnavii imunodeficienți Bolnavii imunodeficienți pot fi incapabili să învingă infecția cu virusul B19, probabil datorită faptului că ei nu pot realiza un nivel adecvat de anticorpi IgG specifici virusului. Ca urmare, ei prezintă o infecție persistentă, cu distrugerea celulelor precursoare ale eritrocitului în măduva osoasă și o anemie cronică dependentă de transfuzie. Această stare s-a descris la pacienții cu imunodeficiență datorată infecției cu virusul imunodeficienței umane, imunodeficiențe congenitale și leucemie limfocitară acută în timpul chimioterapiei de întreținere, precum și la primitorii de transplant de măduvă osoasă. În plus, unele cazuri de aplazie eritrocitară pură sunt, probabil, determinate de infecția persistentă cu B19. Anemia cronică indusă de virusul B19 poate fi, de asemenea, rezultatul prezenței virusului și în alte imunodeficiențe necunoscute. Intensitatea anemiei cronice poate varia în timp și poate fi vindecată sau controlată prin terapie cu imunoglobuline. Atât spectrul imunodeficiențelor la care se asociază anemia cronică indusă de B19, cât și frecvența asocierii rămân a fi determinate în viitor.

Infecția fetală și congenitală Infecția maternă cu virusul B19 de regulă nu afectează fătul. De cele mai multe ori fătul rămâne neinfectat. De aceea, cuplurile în care femeia însărcinată este infectată trebuie avizate asupra riscului relativ scăzut de infecție fetală. Se estimează că în mai puțin de 10% din cazurile de infecție maternă cu virusul B19 se produce moartea fătului; când aceasta apare, ea se atribuie dezvoltării unui hidrops fetal nonimun, în cadrul căruia fătul sucombă datorită anemiei severe și insuficienței cardiace congestive. Virusul B19 poate fi detectat în țesuturile fetale, predominant fiind infectați eritroblaștii. Femeile gravide cu expunere cunoscută la B19 trebuie să fie monitorizate pentru prezența anticorpilor IgM serici antivirali și a nivelurilor crescute de alfa fetoproteină; examinarea ecografică a fătului pentru hidrops trebuie, de asemenea, practicată. Unii fetuși hidropici supraviețuiesc infecției cu virusul B19 și sunt normali la naștere. Rar, infecția fetală cu hidrops determină anemie congenitală și hipogamaglobulinemie care nu răspunde la terapia cu imunoglobuline.

DIAGNOSTIC Diagnosticul se stabilește de obicei prin măsurarea titrului anticorpilor IgM și IgG specifici antivirus B19, care pot fi detectați cu kituri imune disponibile comercial. Virusul, ADN-ul său, sau antigenele sale sunt de asemenea detectate în serul sau țesuturile infectate ale unor pacienți. Infecția acută poate fi dovedită prin simptome compatibile cu infectarea cu B19 și cu prezența anticorpilor de tipul IgM sau chiar a virusului, iar o infecție în antecedente se depistează prin anticorpii IgG. Indivizii cu eritem infecțios și artropatie au de obicei anticorpi IgM, fără virus detectabil în ser. Cei care prezintă crize aplastice tranzitorii pot prezenta anticorpi IgM, dar, în mod caracteristic, prezintă titruri crescute de virus și ADN viral în ser; măduva osoasă a acestor pacienți prezintă pronormoblaști giganți caracteristici și hipoplazie. Pacienții imunodeficienți cu anemie prezintă adeseori o lipsă a anticorpilor detectabili, dar au particule virale și ADN în ser. Infecția fetală poate fi recunoscută prin hidropsul fetal și prin prezența ADN-ului B19 în lichidul amniotic sau sângele fetal, împreună cu anticorpi IgM anti-B19 materni.

℞ TRATAMENT

Eritemul infecțios nu necesită de obicei tratament; la fel și multe cazuri de artropatie. Cazurile mai severe de artrită, mai ales cele cu simptomatologie cronică, pot fi tratate cu antiinflamatoare nesteroidiene. Criza aplastică tranzitorie se tratează de obicei cu transfuzii de masă eritrocitară. La pacienții anemici cu imunosupresie, infecția cu B19 trebuie

tratată cu imunoglobuline comerciale intravenos, despre care se știe că conțin anticorpi de tip IgG pentru B19. Această terapie ține sub control și poate vindeca infecția cu B19. Profilaxia infecției cu B19 cu imunoglobuline trebuie avută în vedere la pacienții cu hemoliză cronică sau imunodeficiență, precum și la femeile gravide. Riscul infecției la aceste persoane poate fi redus prin spălarea mâinilor înainte de masă sau după contactul cu secreții provenite din arborele respirator sau din oricare alte zone, dacă este cunoscut faptul că B19 este prezent în comunitate. Pacienții cu crize aplastice tranzitorii sau cu infecție cronică cu B19 (dar nu cei cu eritem infecțios sau artropatie) prezintă un risc serios de transmitere nosocomială a infecției. Ei trebuie spitalizați în încăperi separate, luându-se precauțiile necesare pentru izolare. Nu se știe dacă administrarea imunoglobulinelor pre- sau post-expunere previne infecția. Nu este disponibil un vaccin anti B19; totuși, o linie celulară a unei insecte infectate cu baculovirus, care exprimă proteinele capsidei B19 neinfecțioase, dar imunogene, s-ar părea că este un posibil prototip de vaccin.

BIBLIOGRAFIE

Anderson LJ: Human parvoviruses. J Infect Dis 161:603, 1990
Anderson MJ et al: Experimental parvoviral infection in humans. J Infect Dis 152:257, 1985
Bansal GP et al: Candidate recombinant vaccine for human B19 parvovirus. J Infect Dis 167:1034, 1993
Bell LM et al: Human parvovirus B19 infection among hospital staff members after contact with infected patients. N Engl J Med 321:485, 1989
Brown KE et al: Congenital anemia after transplacental B19 parvovirus infection. Lancet 343:895, 1994
Brown KE et al: Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). N Engl J Med 330:1192, 1994
Bruu AL, Nordbo SA: Evaluation of five commercial tests for detection of immunoglobulin M antibodies to human parvovirus B19. J Clin Microbiol 33:1363, 1995
Centers For Disease Control: Risks associated with human parvovirus B19 infection. Morb Mort Week Rep 38:81, 1989
Finkel TH et al: Chronic parvovirus B19 infection and systemic necrotising vasculitis: Opportunistic infection or aetiological agent? Lancet 343:1255, 1994
Frickhofen N et al: Persistent B19 parvovirus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1): A treatable cause of anemia in AIDS. Ann Intern Med 113:926, 1990
Harris JW: Parvovirus B19 for the hematologist. Am J Hematol 39:119, 1992
Kurtzman G et al: Pure red-cell aplasia of 10 years' duration due to persistent parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. N Engl J Med 321:519, 1989
Morey AL et al: Clinical and histopathological features of parvovirus B19 infection in the human fetus. Br J Obstet Gynaecol 99:566, 1992
Naides SJ et al: Rheumatologic manifestations of human parvovirus B19 infection in adults: Initial two-year clinical experience. Arthritis Rheum 33:1297, 1990
Plummer FA et al: An erythema infectiosum-like illness caused by human parvovirus infection. N Engl J Med 313:74, 1985
Rodis JF et al: Management and outcomes of pregnancies complicated by human B19 parvovirus infections: A prospective study. Am J Obstet Gynecol 163:1168, 1990

190

Richard C. Reichman

INFECȚII CU PAPILOMAVIRUS UMAN

DEFINIȚIE Papilomavirusul uman (HPV) infectează selectiv epiteliul pielii și al membranelor mucoase. Aceste infecții pot fi asimptomatice, pot duce la apariția de nevi sau se pot asocia cu diverse neoplazii benigne și maligne.

ETIOLOGIE Papilomavirusurile aparţin genului *Papillomavirus* din familia Papovaviridae. Sunt virusuri fără anvelopă, cu diametrul cuprins între 50 şi 55 nm, cu o capsidă icosaedrică compusă din 72 de capsomere şi conţin un genom circular de ADN dublu catenar, alcătuit din 7900 de perechi de nucleotide.

Organizarea genomului tuturor papilomavirusurilor este similară şi constă dintr-o regiune timpurie (E), o regiune târzie (L) şi o regiune lungă de control (LCR). Tipurile de HPV oncogenice pot imortaliza keratinocitele umane şi această activitate a fost atribuită produselor genelor timpurii E6 şi E7. Proteina E6 mediază degradarea proteinei supresoare tumorale p53 şi proteina E7 leagă produsul genei retinoblastomului. Proteinele E1 şi E2 modulează replicarea ADN-ului viral şi reglează expresia genei. Gena L1 codifică proteina majoră a capsidei, care reprezintă mai mult de 80% din masa virionului. L2 codifică proteina minoră a capsidei. Determinanţii antigenici structurali specifici în funcţie de tip sunt localizaţi pe suprafaţa virionului. Tipurile de papilomavirus se deosebesc unul faţă de celălalt prin gradul omologiei secvenţei de acid nucleic. Diferitele tipuri prezintă în comun mai puţin de 90% din secvenţele lor ADN la nivelul lui L1. Sunt cunoscute mai mult de 70 de tipuri de HPV, iar tipurile individuale sunt asociate cu manifestări clinice specifice (tabelul 190-1). HPV au specificitate de specie şi nu au fost transmise pe culturi tisulare sau la animale experimentale comune. Totuşi, HPV tipurile 1, 6, 11 şi 16 au fost obţinute în ţesuturi umane implantate la şoarecele imunodeficient.

EPIDEMIOLOGIE Există puţine studii de calitate asupra incidenţei şi prevalenţei nevilor pe grupuri de populaţie umană bine definite. Verucile comune (verruca vulgaris) au fost identificate la peste 25% din membrii unui grup populaţional, cu o prevalenţă crescută la copiii mici. Verucile plantare (verruca plantaris) au de asemenea o prevalenţă mare; ele sunt prezente mai ales la adolescenţi şi adulţi tineri. Condiloamele acuminate (care se manifestă ca nevi anogenitali) reprezintă una din cele mai comune afecţiuni cu transmitere sexuală în Statele Unite. Infecţia cu HPV a colului uterin produce anormalităţi ale celulelor scuamoase, identificate la examenul Papanicolau.

Majoritatea infecţiilor cu HPV sunt transmise prin intermediul contactului direct cu leziuni infecţioase. Atât contactul direct, cât şi obiecte de uz comun joacă un rol în transmiterea nevilor cutanaţi nongenitali. Traume minore la sediul inoculării pot facilita transmiterea. Papilomatoza respiratorie recurentă la copiii mici este o afecţiune rară dobândită de la nivelul infecţiei tractului genital matern; la adulţi contactul sexual orogenital poate transmite boala.

Infecţia cu HPV a fost cu tărie asociată cu dezvoltarea displaziei şi cancerului colului uterin. Mai mult de 90% din cancerele cervicale conţin ADN ale tipurilor oncogenice (cu risc înalt) de HPV cum ar fi 16, 18 şi 31. ADN-ul HPV este, de asemenea, prezent în leziunile precursoare ale cancerului cervical, cunoscute ca neoplazii cervicale intraepiteliale. Asemenea leziuni care conţin ADN-ul tipurilor oncogenice de HPV au o probabilitate de progresie mai mare faţă de cele asociate tipurilor cu risc scăzut, cum ar fi 6 şi 11. ADN-ul HPV este transcris în ţesuturi tumorale şi multe studii epidemiologice au confirmat relaţia dintre infecţia cu HPV (cu sau fără cofactori) şi dezvoltarea cancerului cervical. Infecţia cu tipurile de HPV specifice a fost, de asemenea, asociată cu carcinomul cu celule scuamoase şi displaziile penisului, anusului, vaginului şi vulvei. La pacienţii cu epidermoplazie veruciformă, cancerele cu celule scuamoase se dezvoltă frecvent la nivelul sediilor infectate cu tipuri specifice de HPV, incluzând tipurile 5 şi 8.

Studiile serologice recente, implicând particule similare virusului ca antigene, au demonstrat o prevalenţă modestă a anticorpilor printre pacienţii cu infecţii ale tractului genital cu HPV.

Tabelul 190-1

Corelaţia dintre tipul papilomavirusului uman şi afecţiune

Afecţiune	Tipurile de PVU asociate
Nevi plantari	1*, 2*, 4, 63
Nevi comuni	1*, 2*, 4, 26, 27, 29, 41, †57, 65, 77
Verucile comune ale măcelarilor	1, 2*, 3, 4, 7*, 10, 28
Veruci plane	3*, 10*, 27, 38, 41, †49, 75, 76
Veruci intermediare	10*, 26, 28
Epidermodisplazia veruciformă	2*, 3*, 5*, †8, *†9*, 10*, 12*, 14*, 15*†, *17, †19, 20, †21, 22, 23, 24, 25, 36, 37, 38, †47, 50
Condiloame acuminate	6*, 11*, 30, †42, 43, 44, 45, †51, †54, 55, 70
Neoplazii intraepiteliale	
Nespecifice	30, †34, 39, †40, 53, 57, 59, 61, 62, 64, 66, †67, 68, 69, 70, 71, 74
Cu grad scăzut	6*, 11*, 16, †18, †31, †33, †35, †42, 43, 44, 45, †51, †52†
Cu grad înalt	6, 11, 16*, †18*, †31, †33, †35, †39, †42, 44, 45, †51, †52, †56, †58, †66†
Boala Bowen	16*, †31, †34
Papuloza bowenoidă	16, †34, 39, †42, 45, †55
Carcinomul cervical	16*, †18*, †31, †33, †35, †39, †45, †51, †52, †56, †58, †66†
Papiloame laringeale	6*, 11*
Hiperplazia epitelială focală Heck	13*, 32*
Papiloame conjunctivale	6*, 11*, 16*†
Altele	6, 11, 16, †30, †33, †36, 37, 38, †41, †48, †60, 72, 73

* Cele mai frecvente
† Potenţial malign înalt

MANIFESTĂRI CLINICE Manifestările clinice ale infecţiei cu HPV depind de localizarea leziunii şi de tipul de virus. Verucile vulgare apar frecvent pe mâini şi se prezintă sub forma unor papule exofitice, hiperkeratozice, de culoare rozată până la maronii. Verucile plantare pot fi dureroase şi se diferenţiază de bătături prin capilarele trombozate evidenţiate prin îndepărtarea stratului superficial. Verucile plane sunt frecvente la copii şi apar pe faţă, gât, piept şi zonele de flexie ale antebraţelor şi picioarelor.

Verucile anogenitale apar pe pielea sau suprafeţele mucoase din zona genitală externă sau perianală. La bărbat sunt prezente frecvent la nivelul frâului sau şanţului prepuţiului, dar pot afecta orice zonă a penisului. Sunt frecvente la nivelul meatului uretral şi se pot extinde proximal. Verucile perianale sunt frecvente la homosexuali, dar pot fi prezente şi la bărbaţi heterosexuali. La femei, verucile apar mai întâi la nivelul introitusului posterior şi labiei adiacente. Apoi se răspândesc şi la alte porţiuni ale vulvei şi afectează frecvent vaginul şi cervixul. Aceste leziuni pot fi prezente în absenţa verucilor externe. Diagnosticul diferenţial al nevilor anogenitali include condyloma lata din sifilisul secundar, molluscum contagiosum, papilomatoza hirsutoidă (papulele peniene perlate), fibroepitelioamele şi o varietate de neoplasme mucocutanate benigne şi maligne. Papilomatoza respiratorie a copilului mic poate ameninţa viaţa şi se prezintă cu disfonie, stridor sau detresă respiratorie. La adulţi boala este, în general, uşoară.

Pacienţii imunosupresaţi, în special cei ce au suferit un transplant de organ, prezintă frecvent leziuni similare celor din pitiriasis versicolor, de la nivelul cărora s-a extras ADN-ul virusului papiloma de mai multe tipuri. Uneori, aceste leziuni pot suferi o transformare malignă. La bolnavii infectaţi cu HIV, manifestările clinice ale infecţiei cu HPV sunt severe, iar riscul de a dezvolta malignităţi cervicale şi anale este

mai crescut. Boala cu HPV la pacienții cu infecție HIV este dificil de tratat și frecvent prezintă recăderi.

Epidermodisplazia veruciformă este o boală autozomal recesivă, rară, caracterizată prin imposibilitatea de a controla infecția cu HPV. Pacienții sunt adesea infectați cu tipuri rare de HPV și prezintă frecvent malignități ale celulelor scuamoase, în special în zonele expuse la soare. Leziunile se aseamănă cu verucile plane sau apar sub formă de macule similare celor din pitiriasis versicolor.

Complicațiile verucilor sunt reprezentate de prurit și sângerări ocazionale. Rar se pot suprainfecta cu fungi sau bacterii. Aglomerările de dimensiuni mari pot induce obstrucții mecanice (de exemplu, obstrucționarea tractului genital), în timpul nașterilor. Displaziile colului uterin sunt în general asimptomatice până în momentul dezvoltării carcinomului franc.

PATOGENEZĂ Perioada de incubație a bolii cu HPV este, de obicei, de 3-4 luni, cu o limită de 1 lună până la 2 ani. Toate tipurile de epitelii scuamoase pot fi infectate cu HPV, dar mărimea și aspectele diverselor leziuni sunt diferite în funcție de localizare și tipul de virus. Replicarea HPV începe odată cu infectarea celulelor bazale. Odată cu debutul diferențierii celulare, ADN-ul HPV se replică și este transcris. În final, virionii sunt asamblați în nucleu și sunt eliberați când sunt emise keratinocitele. Acest proces este asociat cu proliferarea tuturor straturilor epidermice, cu excepția stratului bazal, și determină acantoză, parakeratoză și hiperkeratoză. Koilocitele, celule rotunde mari cu nucleu picnotic, apar în stratul granular. Epiteliul normal histologic poate conține ADN-ul HPV, iar ADN-ul rezidual după tratament poate fi asociat cu recurența bolii.

ADN-ul HPV episomal este prezent în nucleul celulelor infectate în leziunile benigne determinate de virus. Totuși, în displaziile severe și în cancere, ADN-ul HPV este de obicei integrat odată cu desfacerea cadrelor de citire deschisă E1/E2. Desfacerea conduce la un fenomen de reglare pozitivă (upregulation) a E6 și E7 și la interferarea secundară cu proteinele supresoare ale celulei tumorale.

Răspunsul de apărare al gazdei la infecția cu HPV este puțin înțeles și corelațiile imune privind protecția față de infecție și rezoluția bolii nu au fost stabilite. Deoarece pacienții cu defecte în răspunsul imun mediat celular, inclusiv primitorii de transplante și pacienții cu infecție HIV, dezvoltă frecvent o boală severă cu HPV, acest răspuns este probabil important pentru controlul replicării virale. Studiile histologice care au pus în evidență un infiltrat limfocitar epidermic la nivelul nevilor în curs de rezoluție sugerează faptul că imunitatea locală poate fi deosebit de importantă în vindecarea afecțiunii. Infecția cu HPV poate, de asemenea, declanșa un răspuns serologic și anticorpii împotriva capsidei virale au fost puși în evidență în serul pacienților cu nevi anogenitali, cutanați și cu papilomatoză respiratorie. Anticorpii anti-proteine ale regiunii E, cea mai notabilă fiind E7, au fost depistați la unele paciente cu carcinom cervical. Studiile vaccinale la animale au evidențiat că producția de anticorpi neutralizanți poate fi asociată cu protecția față de infecția cu papilomavirus.

DIAGNOSTIC Majoritatea verucilor sunt vizibile cu ochiul liber și pot fi diagnosticate corect pe baza examenului fizic și anamnestic. Colposcopia are un rol important în identificarea leziunilor vaginale și de cervix și este utilă și în diagnosticul infecției cu HPV cu localizare orală și cutanată. Examenul Papanicolau al descuamațiilor cervixului poate evidenția adesea prezența infecției cu HPV. Leziunile persistente sau atipice trebuie supuse unui examen biopsic, fiind cercetate prin metode histologice obișnuite. Cele mai sensibile și specifice metode de diagnostic virusologic necesită utilizarea tehnicilor ca reacția de polimerizare în lanț sau testul de captare hibridă pentru a detecta acizii nucleici ai HPV și pentru a identifica tipurile specifice de virus. Tehnicile serologice pentru diagnosticarea infecției cu HPV sunt în curs de perfecționare și nu sunt încă larg răspândite.

Rx TRATAMENT

Decizia privind inițierea terapiei trebuie făcută având în vedere informația că modelele de tratament disponibile curent nu sunt complet eficiente și unele prezintă efecte adverse semnificative. În plus, tratamentul poate fi costisitor și multe din leziunile determinate de HPV se remit spontan. Formele de tratament utilizate frecvent sunt criochirurgia, aplicarea de agenți caustici, excizia chirurgicală, electrocauterizarea, ablația cu laser. Au fost utilizată și terapia cu antimetaboliți, cum ar fi 5-fluorouracil. Ambele metode au dus însă frecvent la eșec sau recăderi. Criochirurgia este tratamentul inițial de elecție pentru condiloamele acuminate. Pot fi de asemenea utilizate și preparate de podofilină, în aplicații locale, ca și preparate de podofilotoxină. Diverse preparate de interferon au fost utilizate, cu rezultate modeste, în tratamentul papilomatozei respiratorii și al condiloamelor acuminate. Un inductor de interferon aplicat topic, imiquimod, pare să prezinte beneficii în tratamentul condiloamelor acuminate. Diagnosticul și abordarea displaziilor anogenitale și a verucilor interne anogenitale necesită pricepere și resurse speciale și pacienții cu astfel de leziuni trebuie îndrumați spre un specialist calificat.

În prezent nu sunt disponibile nici un fel de metode eficiente pentru prevenția infecției cu HPV altele decât evitarea contactului cu leziuni infecțioase. Metodele de contracepție de tip barieră pot fi de ajutor în prevenirea transmiterii condiloamelor acuminate și a altor boli asociate HPV ale tractului genital. Preparatele vaccinale conținând particule virus-like au fost promițătoare în prevenirea infecției cu papilomavirus și a bolii la unele modele animale.

BIBLIOGRAFIE

BONNEZ W et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of systemically administered alpha-, beta-, or gamma-interferon in combination with cryotherapy for the treatment of condyloma acuminatum. J Infect Dis 171:1081, 1995

BONNEZ W et al: Current and future approaches to the treatment of condylomata acuminata (anogenital warts), in *Principles and Practice of Infectious Diseases Updates,* GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1996, vol 4, no 2

BOSCH FX et al: Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective. J Natl Cancer Inst 87:796, 1995

CARTER JJ et al: Use of human papillomavirus type 6 capsids to detect antibodies in people with genital warts. J Infect Dis 172:11, 1995

HO GYF et al: Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. J Natl Cancer Inst 87:1365, 1995

KJAER SK et al: Human papillomavirus¾the most significant risk determinant of cervical intraepithelial neoplasia. Int J Cancer 65:601, 1996

ORTH G, ZUR HAUSEN H: General features: Infections of the anogenital tract, in *Encyclopedia of Virology.* 1994, pp 1013-1026

REICHMAN RC, BONNEZ W: Papillomaviruses, in *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases,* 4th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1995

ROSE RC et al: Human papillomavirus type 11 (HPV-11) virus-like particles (VLPs) induce the formation of neutralizing antibodies and detect genital HPV-specific antibodies in human sera. J Gen Virol 75:2075, 1994

SCHIFFMAN MH: Epidemiology of cervical human papillomavirus infections. Curr Top Microbiol Immunol 186:55, 1994

SCHIFFMAN MH, BRINTON LA: The epidemiology of cervical carcinogenesis. Cancer 76:1888, 1995

SUZICH JA et al: Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. Proc Natl Acad Sci USA 92:11553, 1995

VIRUSURI RESPIRATORII ADN ȘI ARN

191

Raphael Dolin

INFECȚII VIRALE RESPIRATORII FRECVENTE

CONSIDERAȚII GENERALE Infecțiile virale respiratorii acute se numără printre cele mai frecvente afecțiuni ale omului, reprezentând mai mult de jumătate din îmbolnăvirile acute. Incidența afecțiunilor respiratorii acute este în Statele Unite de 3 până la 5,6 îmbolnăviri la o persoană pe an. Cea mai mare incidență se înregistrează la copii sub 1 an (6,1-8,3 îmbolnăviri anual), cu o rată crescută până la vârsta de 6 ani, după care se constată o scădere progresivă. Adulții prezintă 3-4 îmbolnăviri pe an. 30-50% din timpul absentat de la lucru de către adulți și 60-80% din timpul absentat de copii de la școală se datorează morbidității date de afecțiunile respiratorii acute.

Se apreciază că 2/3 până la 3/4 din cazurile de infecții respiratorii acute sunt determinate de virusuri. În apariția îmbolnăvirilor respiratorii acute au fost incriminate peste 200 de virusuri, distincte din punct de vedere antigenic, din opt genuri diferite și este foarte probabil ca în viitor să mai fie descoperite și altele. Marea majoritate a acestor infecții virale afectează căile respiratorii superioare, dar pot afecta și căile respiratorii inferioare, în special la copii mici și în anumite situații epidemiologice.

Bolile cauzate de virusurile respiratorii sunt în mod tradițional împărțite în mai multe sindroame: rinita, faringita, crupul (laringo-traheo-bronșită), traheita, bronșiolita, bronșita și pneumonia. Aceste categorii generale de afecțiuni au fiecare un profil clinic și epidemiologic: spre exemplu, crupul apare la copiii foarte mici și are o evoluție clinică caracteristică. Diverse tipuri de afecțiuni respiratorii sunt asociate cu un anumit virus (spre exemplu, coriza cu rinovirusul), iar altele cu un anumit grup epidemiologic (spre exemplu, adenovirusurile afectează în special militarii în termen). Sindroamele cel mai frecvent asociate cu infecțiile determinate de principalele grupe de virusuri respiratorii sunt prezentate sistematizat în tabelul 191-1. În ciuda acestor asocieri, este evident că majoritatea acestor virusuri respiratorii pot determina apariția mai multor tipuri de afecțiuni respiratorii, un pacient putând prezenta adeseori manifestări ale mai multor tipuri de boală. Mai mult decât atât, manifestările clinice induse de aceste virusuri sunt rareori suficiente pentru a permite stabilirea unui diagnostic etiologic, cu toate că realizarea unor anchete epidemiologică crește probabilitatea incriminării unui anumit virus. În general, metodele de laborator sunt cele care duc la stabilirea diagnosticului viral specific.

În cadrul acestui capitol vor fi prezentate infecțiile virale cauzate de 5 grupuri importante de virusuri: rinovirusuri, coronavirusuri, virusul sincițial respirator, virusurile paragripale și adenovirusuri. Virusurile gripale, cauză majoră a mortalității și morbidității, vor fi prezentate în capitolul 193. Herpesvirusurile, ce pot cauza ocazional faringite și afecțiuni ale căilor respiratorii inferioare la pacienții imunodeprimați, sunt prezentate în capitolul 184. Enterovirusurile, ce produc ocazional afecțiuni respiratorii în timpul lunilor de vară, sunt prezentate în capitolul 195.

INFECȚII CU RINOVIRUS

AGENT ETIOLOGIC Rinovirusurile sunt membrii ai familiei Picornaviridae și sunt virusuri mici (15-30 nm), fără înveliș și cu un genom de ARN monocatenar. Spre deosebire de alți membri ai familiei Picornaviridae, cum ar fi enterovirusurile, rinovirusurile nu sunt acido-rezistente, fiind aproape complet inactivate la un pH de 3 sau mai mic. Rinovirusurile se dezvoltă preferențial la 33-34°C, care este temperatura din pasajul nazal uman, mai bine decât la 37°C (temperatura de la nivelul căilor aeriene inferioare). Se cunosc 100 de serotipuri distincte de rinovirus și un subtip.

EPIDEMIOLOGIE Rinovirusurile reprezintă cauza principală a rinitei și au fost izolate la 15-40% din adulții ce prezentau manifestări clinice. Rata generală a infecției cu rinovirusuri este mai mare la sugari și copiii mici și scade o dată cu creșterea vârstei. Infecția cu rinovirus poate apărea pe toată durata anului, frecvența maximă înregistrându-se la începutul toamnei și primăvara, în zonele cu climă temperată. Infecția cu rinovirus este introdusă în familie cel mai adesea de copilul de vârstă preșcolară, sau de copilul de vârstă școlară mai mic de 6 ani. În 25-70% din cazuri, îmbolnăvirea unei persoane este urmată de îmbolnăvirea altor membri ai familiei, mai afectați fiind cei mai tineri membri. Rata atacurilor crește cu mărimea familiei.

Răspândirea bolii se realizează prin contact direct cu secrețiile infectante, mai ales cu picăturile respiratorii. Anumite studii efectuate pe voluntari au demonstrat posibilitatea transmiterii prin strângerea mâinii, urmată de autoinoculare la nivelul mucoaselor nazale sau conjunctivale. Alte studii au demonstrat

Tabelul 191-1

Boli asociate cu virusurile respiratorii

Virus	Frecvența sindroamelor respiratorii: Cel mai frecvent	Ocazional	Rar
Rinovirusuri	Răceală comună	Acutizarea bronșitei cronice și astmului	Pneumonie la copii
Coronavirusuri	Răceală comună	Acutizarea bronșitei cronice și astmului	Pneumonie și bronșiolită
Virusul sincițial respirator	Pneumonie și bronșiolită la copiii mici	Răceală comună la adult	Pneumonie la vârstnici și pacienți imunodeprimați
Virusuri paragripale	Crup și afecțiuni ale tractului respirator inferior la copiii mici	Faringită și răceală comună	Traheobronșită la adulți; afectarea tractului respirator inferior la imunodeprimați
Adenovirusuri	Răceală comună și faringită la copii	Epidemii de infecții respiratorii acute la militarii în termen*	Pneumonie la copii; afectarea tractului respirator inferior și boală generalizată la pacienți imunosupresați
Virusuri gripale A	Afecțiuni similare gripei†	Pneumonie și mortalitate ridicată la pacienții cu risc crescut	Pneumonie la indivizii sănătoși
Virusuri gripale B	Afecțiuni similare gripei†	Rinită și faringită izolate	Pneumonie
Enterovirusuri	Afecțiuni febrile acute nediferențiate‡	Rinită și faringită	Pneumonie
Virusuri Herpes simplex	Gingivostomatită (copii) și faringo-amigdalită (adulți)	Traheită și pneumonie la pacienții imunodeprimați	Infecții diseminate la pacienții imunodeprimați

* Serotipurile 4 și 7.
† Febră, tuse, mialgie și indispoziție.
‡ Pot avea – sau nu – o componentă respiratorie.

transmiterea prin particule de aerosoli mari sau mici. Virusul a fost regăsit pe suprafețe de plastic pe care fusese inoculat cu 1-3 ore mai devreme, ceea ce sugerează posibilitatea transmiterii bolii și prin obiecte. În studiile efectuate pe cupluri în care unul dintre parteneri nu prezenta anticorpi serici, transmiterea a fost asociată cu un contact prelungit (peste 122 de ore) pe o perioadă de 7 zile. Infectarea nu a avut loc decât atunci când virusul a fost regăsit pe mâna sau mucoasa nazală a donatorului, cel puțin 1000 $TCID_{50}$ virale au fost identificate în secrețiile nazale ale acestuia și donatorul prezenta cel puțin o simptomatologie moderată de „răceală“. Contrar anumitor păreri, expunerea la frig, oboseala și privarea de somn nu au fost asociate cu o rată crescută a îmbolnăvirilor induse de rinovirusuri la voluntari.

Infecția cu rinovirus este răspândită în întreaga lume. La vârsta adultă, aproape fiecare individ prezintă anticorpi neutralizanți pentru diferite serotipuri, însă prevalența anticorpilor pentru un anume serotip variază foarte mult. Există o circulație a mai multor serotipuri concomitent și nici un serotip sau grup de serotipuri nu pare a fi mai frecvent decât altele.

PATOGENEZĂ Rinovirusurile infectează celulele prin atașare de receptorii celulari specifici; grupul principal al acestor receptori a fost identificat ca molecula de adeziune intercelulară 1 (ICAM-1). Informațiile asupra caracterelor histopatologice și patogenezei infecției acute cu rinovirus la om sunt relativ limitate. Biopsiile efectuate la persoane cu boala indusă experimental sau infectate pe cale naturală evidențiază edemul mucoasei nazale, frecvent hiperemică și acoperită în timpul fazei acute de boală de o secreție mucoidă. Este prezent și un ușor infiltrat cu celule inflamatorii, incluzând neutrofile, limfocite, plasmocite și eozinofile. Glandele secretoare de mucus de la nivelul submucoasei sunt hiperactive; congestia regională poate determina obstrucția cavităților sinusale ce se deschid în vecinătate.

Perioada de incubație în boala produsă de rinovirus este scurtă, în general 1-2 zile. Contagiozitatea începe odată cu declanșarea bolii sau poate apărea chiar înaintea apariției simptomatologiei. Mecanismele imunității la rinovirus nu sunt încă bine cunoscute. În unele studii prezența anticorpilor homotipici a fost asociată cu reducerea semnificativă a ratelor de infecție și boală ulterioare, dar există conflicte privind importanța relativă a anticorpilor serici și locali în protecția față de infecția cu rinovirus.

MANIFESTĂRI CLINICE Cele mai importante manifestări clinice ale infecției cu rinovirus sunt cele ale rinitei (răceala banală). Boala debutează cu rinoree și strănut, asociate cu congestie nazală. Durerea de gât este adesea prezentă și, în anumite cazuri, poate fi prima manifestare. Semne și simptome sistemice, cum ar fi cefaleea și starea de indispoziție și epuizare, sunt atenuate sau absente, iar febra este rară. Boala durează 4 până la 9 zile, după care se remite spontan, fără sechele. La copii se poate complica cu bronșite, bronșiolite și bronhopneumonii, cu toate acestea însă rinovirusul nu reprezintă cauza principală de infectare a căilor respiratorii inferioare la copii. Rinovirusurile pot determina acutizarea astmului și a altor boli pulmonare cronice la adult. Majoritatea infecțiilor cu rinovirusuri se remit fără sechele, dar pot apărea totuși complicații, cum ar fi otita medie și sinuzita acută, ca o consecință a obstrucției trompei lui Eustachio și a ostiului sinusal.

DIAGNOSTIC Rinovirusurile sunt principalii agenți incriminați în apariția răcelii comune, dar boli asemănătoare pot fi determinate de o serie de alte virusuri, iar diagnosticul etiologic nu se poate pune doar pe baza datelor clinice. Diagnosticul de infecție cu rinovirus se face prin izolarea virusului din secrețiile sau spălătura nazală în culturi de celule. În practică, această procedură se utilizează rar, datorită caracterului benign și autolimitat al bolii. Datorită numărului mare de serotipuri de rinovirus, diagnosticul infecției cu rinovirus prin testarea anticorpilor serici nu este posibil. Testele uzuale de laborator, cum ar fi numărarea leucocitelor sau determinarea vitezei de sedimentare a hematiilor, nu sunt utile în diagnosticul infecțiilor cu rinovirus.

Rx TRATAMENT

Infecțiile cu rinovirus sunt în general ușoare și autolimitate, astfel încât tratamentul nu este necesar. Unii pacienți primesc analgezice și decongestive nazale, iar reducerea activității este necesară atunci când starea de disconfort și fatigabilitate devin semnificative. Antibioticele antibacteriene se utilizează numai atunci când apar complicații bacteriene, cum ar fi otita medie și sinuzita. O terapie antivirală specifică nu există la ora actuală. Utilizarea de spray-uri cu interferon intranazal poate fi de ajutor în profilaxia infecției cu rinovirus, însă este asociată cu iritația locală a mucoasei nazale. Profilaxia infecției cu rinovirus prin administrarea de anticorpi orientați împotriva receptorilor rinovirusului sau cu receptori solubili purificați se află încă în studiu. Au fost preparate vaccinuri experimentale pentru anumite serotipuri de rinovirusuri, dar utilitatea lor este discutabilă, datorită numărului foarte mare de serotipuri și cunoașterii insuficiente a mecanismului de realizare a imunității. O spălare temeinică a mâinilor, decontaminarea ambientală și protecția împotriva autoinoculării ajută la reducerea transmiterii infecției.

INFECȚII CU CORONAVIRUS

AGENT ETIOLOGIC Coronavirusurile sunt virusuri pleomorfe, cu ARN monocatenar: au diametrul între 80 și 160 nm și prezintă prelungiri în formă de măciucă, ce pornesc din învelișul viral și dau un aspect asemănător unei coroane solare, de unde și denumirea de coronavirusuri. La om s-au izolat trei serotipuri de coronavirusuri: B814, 229E și OC43. Coronavirusurile sunt pretențioase și dificil de cultivat in vitro. Anumite tulpini se pot dezvolta numai în culturi de organ traheal uman, și nu în culturi de celule.

EPIDEMIOLOGIE Asupra infecțiilor cu coronavirusuri s-au efectuat un număr limitat de studii seroepidemiologice. Studii asupra seroprevalenței a două serotipuri, 229E și OC43, au arătat o rată variabilă a prezenței anticorpilor serici, de la 12% până la 80%, în diverse grupe de populație. Coronavirusurile sunt responsabile de 10% până la 20% din răcelile banale. Infecțiile cu coronavirusuri par a fi frecvente mai ales la sfârșitul toamnei, iarna și începutul primăverii, perioade în care infecțiile cu rinovirus sunt mai rare. A fost sugerat un model ciclic pentru epidemiile cu coronavirus, tulpinile OC43 și 229E, cu epidemii ce apar la fiecare 2-4 ani.

MANIFESTĂRI CLINICE Manifestările clinice determinate de coronavirusuri sunt asemănătoare celor din infecția cu rinovirusuri. Studiile pe voluntari au demonstrat că perioada medie de incubație, de 3 zile în cazul coronavirusurilor, este oarecum mai lungă decât cea în infecțiile cu rinovirusuri, dar perioada de boală este mai scurtă, între 6 și 7 zile. Anumite studii sugerează că secrețiile nazale sunt mai abundente în infecția cu coronavirus decât în cea cu rinovirus. Coronavirusurile au fost identificate la sugarii cu pneumonie și la militarii în termen cu afecțiuni ale căilor respiratorii inferioare fiind, de asemenea, asociate cu acutizarea bronșitei cronice. Totuși, importanța coronavirusurilor în afecțiunile tractului respirator inferior nu este încă bine precizată.

Rx TRATAMENT

Modalitățile de tratament sunt similare cu cele prezentate în cadrul infecțiilor cu rinovirusuri. Datorită cunoașterii insuficiente a numărului și ponderii serotipurilor de coronavirus, precum și a mecanismelor imunitare, nu există un vaccin împotriva coronavirusurilor.

INFECȚII CU VIRUSUL SINCIȚIAL RESPIRATOR

AGENT ETIOLOGIC Virusul sincițial respirator (RSV) este un membru al familiei Paramixoviridae și cuprinde genul *Pneumovirus*. RSV este un virus cu anvelopă, are diametrul de 150 până la 300 nm și este denumit astfel deoarece prin replicare virală se produce fuzionarea celulelor învecinate într-un larg sincițiu multinuclear. Genomul de ARN monocatenar conține codul a 10 proteine virale specifice. ARN-ul viral este înglobat într-o nucleocapsidă elicoidală înconjurată de o anvelopă lipidică ce conține două glicoproteine, dintre care una este proteina G, cu care virusul se atașează de celule, iar cealaltă este proteina F (sau de fuziune), proteină ce favorizează intrarea virusului în celulă prin fuzionarea membranelor celulei gazdă și a virusului. Până nu demult se considera că virusul sincițial respirator constituie un singur tip antigenic, dar descoperiri recente au dus la concluzia că există două grupuri distincte (A și B) și multe subtipuri ale fiecărui grup. Semnificația epidemiologică și clinică este în curs de cercetare.

EPIDEMIOLOGIE RSV este principalul agent patogen al căilor respiratorii la sugari și reprezintă cauza majoră a afecțiunilor căilor respiratorii inferioare la copii mici. Infecția cu RSV este răspândită în întreaga lume și se manifestă adesea în epidemii anuale, ce apar mai ales la sfârșitul toamnei, iarna și primăvara și pot dura până la cinci luni. Virusul este rar întâlnit în timpul verii. Cea mai înaltă rată a îmbolnăvirilor se înregistrează la copiii de 1-6 luni, în special la cei în vârstă de 2-3 luni. Numărul de îmbolnăviri în timpul epidemiilor este extrem de mare, ajungând până la 100% în creșe, unde mulți copii sunt predispuși datorită vârstei. Infecția cu RSV este cauza a 20-25% din cazurile internate de pneumonie la sugari și copii mici și a 75% din cazurile de bronșiolită la aceste grupe de vârstă. S-a estimat că mai mult de jumătate din sugarii supuși riscului de îmbolnăvire se vor infecta în cursul unei epidemii cu RSV.

La copiii mai mari și la adulți, reinfectarea cu RSV este frecventă, dar boala este mai ușoară decât la sugari. Un sindrom similar răcelii comune este reprezentativ pentru infecția cu RSV la adulți. Afecțiuni severe ale căilor respiratorii inferioare însoțite de pneumonie pot apărea la adulții vârstnici, frecvent spitalizați, sau la cei ce urmează tratamente sau suferă de maladii ce duc la scăderea imunității, inclusiv primitorii de transplante de măduvă osoasă sau organe solide. RSV este, de asemenea, un important agent patogen nosocomial și poate infecta pacienții internați în secțiile de pediatrie, precum și personalul medical pediatric, într-un procent de 25-50% în cursul unei epidemii. Și infectarea celorlalți membri la apariția unui caz într-o familie este frecventă, îmbolnăvirea unei persoane ducând în 40% din cazuri la îmbolnăvirea altor membri ai familiei.

RSV se transmite prin contact direct cu mâna sau obiectele unei persoane contaminate, sau prin autoinoculare la nivelul conjunctivelor sau al mucoasei nazale. Răspândirea virusului se face și pe cale aeriană, prin strănut și tuse, dar este ineficient răspândit prin particule aeriene fine. Perioada de incubație a bolii este de aproximativ 4-6 zile; perioada de stare durează mai mult de două săptămâni la copil, la adult fiind mai scurtă.

PATOGENEZĂ Se cunoaște puțin despre histopatologia infecțiilor minore cu RSV. În pneumonii și bronșiolite severe se poate identifica necroza epiteliului bronșiolar, precum și un infiltrat peribronșiolar cu limfocite și celule mononucleare. De asemenea, se mai poate constata o îngroșare a țesutului interalveolar, precum și umplerea cu lichid a spațiului alveolar. Caracteristicile răspunsului imun la RSV nu sunt încă bine precizate. Deoarece reinfecțiile apar des și sunt asociate și cu reapariția simptomatologiei, se pare că imunitatea dobândită după o primă infecție este incompletă și de scurtă durată. Efectul cumulativ al multiplelor infecții duce însă la apariția unor forme mai ușoare de boală și induce o protecție temporară. Studii pe voluntari sănătoși, la care s-a produs o infectare experimentală, au arătat că prezența la nivel nazal a anticorpilor neutralizanți IgA conferă o protecție mai bună decât existența anticorpilor serici. Studii efectuate la sugari au arătat că anticorpii de origine maternă determină o oarecare protecție față de infectarea căilor aeriene inferioare, forme severe de boală manifestându-se la sugari cu nivel scăzut de anticorpi serici de origine maternă. Boala relativ severă observată la pacienții imunodeprimați și la modelele animale experimentale indică faptul că imunitatea mediată celular este un important mecanism al apărării gazdei față de RSV.

MANIFESTĂRI CLINICE Infecția cu RSV se manifestă printr-un larg spectru de afecțiuni respiratorii. La sugari, în 25% până la 40% din cazuri există o afecțiune a căilor respiratorii inferioare, incluzând pneumonia, bronșiolita și traheobronșita. La acest grup de vârstă, boala debutează frecvent cu rinoree, febră cu grad scăzut și o ușoară simptomatologie sistemică, frecvent însoțite de tuse și strănut. Majoritatea pacienților își revin treptat după una-două săptămâni. În cazuri mai severe pot apărea tahipnee și dispnee, iar uneori se poate instala chiar hipoxie, cianoză și apnee. Examenul fizic constată existența unui wheezing difuz și a ralurilor. Examenul radiologic evidențiază un proces de hiperexpansiune și îngroșare peribronșică, precum și existența unui infiltrat ce poate varia de la un infiltrat interstițial difuz până la o afectare segmentară sau lobară. Boala poate îmbrăca forme severe la copiii prematuri și la cei cu maladii congenitale cardiace, displazie bronhopulmonară, sindrom nefrotic sau imunosupresie. Un studiu a evidențiat o mortalitate de 37% la sugarii ce prezentau pneumonie cu RSV asociată cu o maladie congenitală cardiacă.

La adult, simptomele frecvente ale infecției cu RSV sunt acelea ale unei răceli banale, cu rinoree, tuse și durere în gât. Ocazional, boala poate fi asociată cu o ușoară simptomatologie sistemică, cum ar fi cefalee, febră și indispoziție. RSV poate determina afecțiuni febrile ale căilor respiratorii inferioare, inclusiv pneumonii severe la bătrâni. Pneumonia cu RSV poate reprezenta o cauză importantă de morbiditate și mortalitate la pacienții (în special copii) care au suportat un transplant de măduvă osoasă sau a unui organ solid.

DIAGNOSTIC ȘI EXAMENE DE LABORATOR Diagnosticul infecțiilor cu RSV poate fi pus pe baza datelor epidemiologice (boală severă la copil mic în timpul unei epidemii cu RSV în comunitatea respectivă). Infecțiile la copii mai mari și adulți se pot cu greu diferenția de cele cauzate de alte virusuri respiratorii. Diagnosticul de certitudine se pune prin izolarea RSV din secreții respiratorii, inclusiv spută și exsudat faringian sau secreții nazofaringiene. Virusul este evidențiat în culturi de celule și identificat prin reacții imunologice specifice utilizând imunofluorescența, testul ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) și alte metode. Examenul microscopic cu imunofluorescență a secrețiilor sau eroziunilor nazale se dovedește a fi o metodă rapidă de diagnostic. Testele serologice ce se bazează pe creșterea de patru ori sau mai mult a nivelului de fixare a complementului, sau a titrului de anticorpi neutralizanți sunt utile pentru diagnostic la copiii mari sau adulți, dar au o eficacitate scăzută la copiii sub patru luni. În comparație cu testele de fixare a complementului sau de neutralizare, ELISA este mult mai sensibilă în identificarea anticorpilor serici. Ca și în cazul altor teste serologice, diagnosticul necesită compararea unor probe de ser din faza de stare cu cele din perioada de convalescență, de aceea, testele nu sunt utile în timpul fazei acute de boală.

℞ TRATAMENT

Tratamentul infecțiilor cu RSV ale căilor respiratorii superioare constă în primul rând într-o terapie simptomatică, similară celei pentru alte infecții virale ale căilor respiratorii superioare.

În cazul infecţiilor căilor respiratorii inferioare este necesară o terapie respiratorie, incluzând hidratare, aspirarea secreţiilor şi administrare de oxigen umidificat, precum şi de agenţi bronhospastici, la nevoie. Atunci când este prezentă hipoxia severă, intubaţia şi ventilaţia asistată devin necesare. Studii pe sugari cu infecţii cu RSV care au urmat tratament cu aerosoli de ribavirin, un analog nucleozidic activ in vitro împotriva RSV, au demonstrat efectul benefic al acestui tratament în vindecarea afecţiunilor căilor respiratorii inferioare, inclusiv în normalizarea nivelului gazelor sanguine. Asemenea studii nu au fost însă efectuate şi la adulţii infectaţi cu pneumonie cu RSV, eficacitatea tratamentului cu ribavirin la acest grup de pacienţi fiind astfel necunoscută. Imunoglobulinele cu titruri înalte de anticorpi anti-RSV au conferit protecţie împotriva bolii severe a tractului respirator inferior când au fost administrate la copiii cu risc înalt pentru complicaţiile infecţiei cu RSV, într-un studiu multicentric. Această alternativă este în curs de evaluare.

Există un interes crescut în realizarea unui vaccin împotriva RSV. Vaccinurile cu virus întreg inactivat au fost ineficiente şi, potrivit unui studiu, chiar au agravat boala la sugari. Alte încercări au vizat imunizarea cu glicoproteine de suprafaţă F şi G din RSV purificate sau producerea de vaccinuri cu viruşi vii atenuaţi. În amplasamentele în care există o rată crescută a infecţiilor, cum ar fi saloanele de pediatrie, utilizarea unor metode de protejare a mâinilor şi ţesuturilor conjunctive poate fi de folos în limitarea răspândirii virusului.

INFECŢII CU VIRUS PARAGRIPAL

AGENT ETIOLOGIC Virusurile paragripale aparţin familiei Paramixoviridae şi cuprind genul *Paramyxovirus*. Virusurile paragripale au diametrul cuprins între 150 şi 250 nm, prezintă anvelopă şi conţin un genom de ARN monocatenar. Anvelopa conţine două glicoproteine, una cu activitate hemaglutininică şi neuraminidazică, iar cealaltă cu capacitate de fuziune. Genomul de ARN viral este inclus într-o nucleocapsidă elicoidală şi conţine codul a opt sau nouă proteine virale specifice. Există 4 serotipuri distincte de virusuri paragripale, fiecare având unele caracteristici antigenice comune cu alţi membri ai familiei paramixoviridelor, inclusiv cu virusul bolii Newcastle şi cu virusul urlian.

EPIDEMIOLOGIE Virusurile paragripale sunt răspândite în întreaga lume, deşi infecţia cu tipul 4 (subtipurile 4A şi 4B) este mai rar întâlnită, probabil deoarece este mai greu de cultivat în culturi de celule. Infecţia apare în prima copilărie, astfel încât, la vârsta de 8 ani, majoritatea copiilor prezintă anticorpi pentru serotipurile 1, 2 şi 3. Tipurile 1 şi 2 produc epidemii, în special toamna, mai ales în anii impari. Tipul 3 poate produce boală în orice anotimp al anului, dar epidemiile cu virus tip 3 apar în fiecare an, primăvara.

Afectarea căilor respiratorii de către virusurile paragripale este variabilă în funcţie de regiune şi an. Studii efectuate în Statele Unite au demonstrat că virusul paragripal este răspunzător de 4,3% până la 22% din bolile aparatului respirator la copii. La adulţi, infecţiile cu virus paragripal sunt în general uşoare şi reprezintă mai puţin de 5% din bolile aparatului respirator. Importanţa majoră a virusurilor paragripale este dată de faptul că acestea reprezintă o cauză principală de îmbolnăvire a căilor respiratorii la copiii mici, fiind pe locul doi după RSV în ierarhia agenţilor cauzali ai afecţiunilor căilor respiratorii inferioare. Tipul 1 reprezintă cea mai frecventă cauză de crup (laringo-traheo-bronşită) la copil, în timp ce serotipul 2 produce o boală asemănătoare, dar mult mai puţin severă. Tipul 3 de paragripal este o cauză importantă de bronşiolită şi pneumonie la sugari, în timp ce bolile cauzate de tipul 4 au în general o formă uşoară. Tipul 3, spre deosebire de tipurile 1 şi 2, poate duce la îmbolnăvire încă din prima lună de viaţă, când anticorpii materni dobândiţi pasiv sunt încă prezenţi. Virusurile paragripale se răspândesc prin secreţii respiratorii infectate, în special prin contactul direct între două persoane şi/sau prin picături mari. Studii experimentale au arătat că perioada de incubaţie variază între 3 şi 6 zile, dar poate fi şi mai scurtă la copiii infectaţi pe cale naturală.

PATOGENEZĂ Imunitatea faţă de virusurile paragripale nu este încă pe deplin înţeleasă, însă ar exista dovezi sugestive că imunitatea faţă de infecţiile cu serotipurile 1 şi 2 este mediată la nivelul tractului respirator de anticorpi locali IgA. Anticorpii serici neutralizanţi dobândiţi pasiv pot oferi de asemenea o anumită protecţie împotriva infecţiei cu tipurile 1 şi 2, şi, într-o mai mică măsură, împotriva tipului 3. Studiile pe modele animale experimentale şi la pacienţii imunodeprimaţi sugerează că imunitatea mediată celular poate fi, de asemenea, importantă în infecţia cu virusul paragripal.

MANIFESTĂRI CLINICE Infecţiile cu virus paragripal apar cel mai frecvent la copii la care infecţia iniţială cu serotipurile 1, 2 şi 3 se manifestă prin stări acute febrile în 50% până la 80% din cazuri. Copiii mai pot prezenta durere în gât, răguşeală, catar respirator şi tuse, în absenţa sau în prezenţa crupului. În formele severe de crup, febra este persistentă, cu agravarea durerii faringiene şi a catarului respirator. O tuse lătrătoare sau ascuţită este, de asemenea, prezentă, putând evolua până la stridor franc. La majoritatea copiilor remisiunea se instalează după 1-2 zile, dar poate apărea şi obstrucţia progresivă a căilor aeriene şi hipoxia. Atunci când există o evoluţie spre bronşiolită sau pneumonie, tusea progresivă asociată cu wheezing, tahipneea şi retracţia spaţiilor intercostale sunt, de asemenea, prezente. În această situaţie se observă o creştere moderată a secreţiei de spută. Examenul fizic evidenţiază secreţii nazofaringiene şi orofaringiene împreună cu raluri, wheezing şi o asprire a murmurului vezicular. Examenul radiologic arată creşterea volumului de aer rezidual şi, uneori, existenţa unui infiltrat interstiţial.

La copiii mai mari şi adulţi, infecţiile cu virus paragripal sunt mai uşoare, apărând de obicei sub forma unei banale răceli sau a unei răguşeli, cu sau fără tuse. Afectarea căilor respiratorii inferioare la copiii mai mari şi adulţi este foarte rară, dar s-au semnalat cazuri de traheobronşită la adulţi. O formă mai severă şi mai prelungită de infecţie cu virus paragripal a fost semnalată la copiii cu imunosupresie severă, inclusiv la primitorii de transplante de măduvă osoasă sau organe solide.

DIAGNOSTIC ŞI EXAMENE DE LABORATOR La fel ca şi în cazul altor afecţiuni virale respiratorii, sindromul clinic determinat de virusurile paragripale (cu posibila excepţie a crupului la copiii mici) nu este suficient de distinct ca să permită stabilirea unui diagnostic etiologic numai pe baza examenului clinic. Precizarea diagnosticului se face după evidenţierea virusului în secreţiile tractului respirator, exsudat faringian sau scurgeri nazofaringiene. Virusul este identificat prin însămânţare în culturi de ţesuturi, fie datorită efectului hemaglutinant, fie datorită celui citopatic, sau prin teste de imunofluorescenţă ce identifică antigenele virale în celulele exfoliate din tractul respirator. Diagnosticul serologic se poate stabili prin evidenţierea creşterii de 4 ori sau mai mult a titrului de anticorpi în probele de ser din faza de convalescenţă a bolii în comparaţie cu faza acută, precum şi prin teste de inhibare a hemaglutinării, de fixare a complementului sau neutralizare. Existenţa unui răspuns heterotipic al diferitelor serotipuri de virus paragripal este frecventă, astfel încât identificarea serotipului determinant nu se poate face de obicei doar prin metode serologice.

Epiglotita acută cauzată de *Haemophilus influenzae* tipul b trebuie diferenţiată de crupul viral. Virusul gripal A este, de asemenea, o cauză frecventă de crup în cursul perioadelor epidemice.

TRATAMENT
În afecțiunile tractului respirator superior, tratamentul simptomatic este similar cu cel prezentat în cazul altor infecții virale respiratorii. Apariția unor complicații, cum ar fi sinuzita, otita sau bronșita suprainfectată bacterian, impune necesitatea instituirii tratamentului antibiotic. Cazurile ușoare de crup se tratează prin odihnă la pat și inhalații cu aer umed. Cazurile mai severe necesită spitalizare și supraveghere atentă, pentru a împiedica evoluția spre detresă respiratorie. În cazul instalării detresei respiratorii acute, se administrează oxigen umidificat și, intermitent, epinefrină racemică. Dozele mari de glucocorticoizi sistemici au, de asemenea, efecte benefice. La ora actuală nu există încă un tratament eficient împotriva infecțiilor virale, chiar dacă ribavirina este activă împotriva virusurilor paragripale in vitro și a fost testată clinic. Un vaccin eficient împotriva virusului paragripal nu a fost încă realizat.

INFECȚII CU ADENOVIRUSURI

AGENT ETIOLOGIC Adenovirusurile sunt virusuri ADN complexe, cu diametrul cuprins între 70 și 80 nm. Adenovirusurile umane aparțin genului *Mastadenovirus*, care include cel puțin 47 de serotipuri. Adenovirusurile au o morfologie caracteristică, alcătuită dintr-un schelet icosaedric compus din 20 de fațete triunghiulare echilaterale și 12 vârfuri. Membrana proteică (capsida) este alcătuită din subunități hexonice, cu determinanți antigenici specifici de grup și de tip, precum și din subunități pentonice, ce conțin la nivelul fiecărui vârf antigene specifice de grup. Din fiecare penton se proiectează o prelungire cu o protuberanță la capăt, ce conține antigene specifice de tip și de grup. Adenovirusurile se împart în 6 subgrupe (de la A la F), pe baza omologiei genomului de ADN și a altor proprietăți. Genomul adenovirusului este alcătuit din ADN liniar, dublucatenar, ce codifică polipeptide structurale și nestructurale. Ciclul de replicare a adenovirusului duce la infectarea litică a celulelor sau la instaurarea unei infecții latente (celulele limfoide sunt primele afectate). Anumite adenovirusuri pot induce o transformare oncogenică, dezvoltarea tumorală fiind observată la rozătoare; cu toate acestea, studii aprofundate nu au reușit să evidențieze o asociere între adenovirusuri și procese tumorale la om.

EPIDEMIOLOGIE Infecțiile cu adenovirusuri apar cel mai frecvent la sugari și copii. Infecțiile pot apărea pe toată durata anului, dar sunt mai frecvente în intervalul dintre toamnă și primăvară. Adenovirusurile sunt răspunzătoare de 3% până la 5% din infecțiile acute la copii, reprezentând mai puțin de 2% din afecțiunile respiratorii la adulții civili. Aproape 100% dintre adulți prezintă anticorpi serici împotriva mai multor serotipuri, ceea ce indică faptul că infecția apare foarte des în copilărie. Tipurile 1, 2, 3 și 5 sunt cel mai frecvent izolate la copii. Anumite serotipuri de adenovirus, în special 4 și 7, dar și 3, 14 și 21, sunt prezente în epidemii de afecțiuni respiratorii acute la militarii în termen, în special iarna și primăvara. Transmiterea infecției cu adenovirus se poate realiza prin inhalarea aerosolilor conținând virusul, prin inocularea conjunctivală a virusului și, probabil, pe cale fecal-orală. Anticorpii cu specificitate de tip apar în general după infecție și conferă protecție împotriva reinfectării cu același serotip.

MANIFESTĂRI CLINICE La copii, adenovirusurile determină o varietate de sindroame clinice. Cel mai frecvent se manifestă ca o infecție acută a căilor respiratorii superioare, cu o rinită pronunțată. Ocazional, pot apărea afecțiuni ale căilor respiratorii inferioare, inclusiv bronșiolite și pneumonii. Adenovirusurile, în special tipurile 3 și 7, determină apariția febrei faringoconjunctivale, o boală febrilă acută, caracteristică la copii, frecvent producând epidemii, mai ales în taberele de vară. Sindromul este caracterizat prin conjunctivită bilaterală, cu un aspect granular al conjunctivelor bulbare și palpebrale. Febra ușoară este frecvent prezentă în timpul primelor 3-5 zile și se dezvoltă rinită, durere faringiană și adenopatie cervicală. În general, boala durează 1 până la 2 săptămâni și se remite spontan. Faringita febrilă, fără conjunctivită, este de asemenea cauzată de infecția cu adenovirus. Adenovirusuri au fost izolate și în cazuri de tuse convulsivă, cu sau fără izolarea unei *Bordetelle pertussis*; semnificația adenovirusului în această boală este necunoscută.

La adulți, cea mai frecventă îmbolnăvire este detresa respiratorie acută, ce apare la militarii în termen, determinată de adenovirusurile tipurile 4 și 7. Această boală este caracterizată de o puternică durere faringiană și creșterea progresivă a febrei, de multe ori depășind 39°C în cea de-a doua sau a treia zi de boală. Tusea este aproape întotdeauna prezentă, iar catarul respirator și limfadenopatia regională sunt, de asemenea, frecvente. Examenul fizic evidențiază edem faringian, secreții și creșterea în volum a amigdalelor, cu sau fără exsudat. La instalarea unei pneumonii, auscultația și examenul radiologic vor evidenția zonele de infiltrație.

Adenovirusurile sunt răspunzătoare și de apariția unor boli în afara tractului respirator, cum sunt boala diareică acută la copilul mic, determinată de adenovirusurile tip 40 și 41, și cistita hemoragică, determinată de adenovirusurile 11 și 21. Keratoconjunctivita epidemică, determinată cel mai frecvent de adenovirusurile 8, 19 și 37, se pare că are ca sursă de contaminare soluțiile oftalmologice și prosoapele. Adenovirusurile sunt răspunzătoare de apariția pneumoniei la pacienții imunosupresați, inclusiv cei cu sindrom imunodeficitar dobândit (SIDA) și la primitorii de transplant de organe solide sau măduvă osoasă.

DIAGNOSTIC ȘI EXAMENE DE LABORATOR Infecțiile cu adenovirusuri trebuie avute în vedere în zonele epidemiologice specifice apariției detresei respiratorii acute, precum și în anumite sindroame clinice, cum ar fi febra faringoconjunctivală și keratoconjunctivita epidemică. În majoritatea cazurilor, boala cauzată de adenovirusuri este dificil de diferențiat de alte infecții cauzate de diverși agenți virali sau de *Mycoplasma pneumoniae*. Diagnosticul de certitudine în infecția cu adenovirus se pune pe baza culturilor de laborator, sau prin identificarea virusului în conjunctivă ori în orofaringe, sau în spută, urină și fecale. Virusul poate fi identificat în cultura tisulară prin modificările citopatice și în special prin imunofluorescență sau alte tehnici imunologice.Tipurile 40 și 41 de adenovirus, răspunzătoare de apariția bolii diareice la copil, necesită pentru izolare culturi speciale de țesuturi; aceste serotipuri sunt cel mai frecvent identificate prin examenul direct ELISA al fecalelor. Creșteri ale nivelului anticorpilor serici pot fi evidențiate prin teste de fixare a complementului, neutralizare, ELISA sau radioimunologice. Testul de inhibare a hemaglutinării poate fi, de asemenea, efectuat pentru identificarea adenovirusurilor ce determină hemaglutinarea celulelor roșii.

TRATAMENT
În infecțiile cu adenovirusuri, singurul tratament existent este cel simptomatic, la ora actuală neexistând un tratament antiviral eficient. Vaccinurile cu virus viu au fost utilizate împotriva tipurilor 4 și 7 de virus și sunt astăzi folosite în prevenirea îmbolnăvirilor militarilor în termen. Aceste vaccinuri conțin virus viu neatenuat și sunt administate oral sub formă de capsule cu înveliș enteric. Infecția tractului intestinal cu tipurile 4 și 7 de virus nu declanșează boala, dar duce la stimularea anticorpilor locali și sistemici, realizând astfel o protecție față de boala respiratorie acută determinată de aceste serotipuri. Dezvoltarea unor vaccinuri din subunități purificate de adenovirus se află încă în faza experimentală.

BIBLIOGRAFIE

RINOVIRUSURI

GWALTNEY JM: Rhinoviruses, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed, GF Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 1656-1663

MCKINLAY MA et al: Treatment of the picornavirus common cold by inhibitors of viral uncoating and attachment. Annu Rev Microbiol 46:635, 1992

ROSSMAN MG et al: Structure of a human common cold virus and functional relationships to other picornaviruses. Nature 317:145, 1985

TYRRELL DAJ: Common colds. Intervirology 25:177, 1986

CORONAVIRUSURI

LARSON HE et al: Isolation of rhinoviruses and coronaviruses from 38 colds in adults. J Med Virol 5:221, 1980

MCINTOSH K: Coronaviruses, in *Virology*, 3d ed, BN Fields (ed). New York, Raven, 1995, pp 1095-1103

MONTO AS: Medical reviews, coronaviruses. Yale J Biol Med 47:234, 1974

VIRUSUL SINCIȚIAL RESPIRATOR

ANDERSON LJ et al: Multicenter study of strains of respiratory syncytial virus. J Infect Dis 163:687, 1991

CHANOCK RM et al: Serious respiratory tract disease caused by respiratory syncytial virus: Prospects for improved therapy and effective immunization. Pediatrics 90:137, 1992

ENGLUND JA et al: Respiratory syncytial virus infection in immunocompromised adults. Ann Intern Med 109:203, 1988

GLEZEN WP et al: Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. Am J Dis Child 140:543, 1986

HALL CB et al: Aerosolized ribavirin treatment of infants with respiratory syncytial viral infection. A randomized double blind study. N Engl J Med 308:1443, 1983

HENDERSON FW et al: Respiratory syncytial virus infections, reinfections and immunity. N Engl J Med 300:530, 1979

VIRUSURI PARAGRIPALE

DENNY FW et al: Croup: An 11 year study in a pediatric practice. Pediatrics 71:871, 1983

HEILMAN CA: Respiratory syncytial and parainfluenza viruses. J Infect Dis 161:402, 1990

WRIGHT PF: Parainfluenzaviruses, in *Textbook of Human Virology*, 2d ed, RB Belshe (ed). St. Louis, Mosby, 1991, pp 342-350

ADENOVIRUSURI

BAUM SG: Adenoviruses, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed, G Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 1382-1387

FOX JP et al: The Seattle virus watch. VII. Observations of adenovirus infections. Am J Epidemiol 105:362, 1977

HIERHOLZER JC: Adenoviruses in the immunocompromised host. Clin Microbiol Rev 5:262, 1992

ROSE HM et al: Adenoviral infection in military recruits. Arch Environ Health 21:356, 1970

SECȚIUNEA 14

VIRUSURI ARN

192

Anthony S. Fauci, Dan L. Longo

RETROVIRUSURILE UMANE

Retrovirusurile, care alcătuiesc o familie numeroasă (Retroviridae), infectează îndeosebi vertebratele. Ele au un ciclu de replicare unic, prin care informația lor genetică este codificată mai degrabă în ARN decât în ADN. Retrovirusurile conțin o ADN-polimerază ARN-dependentă (o revers transcriptază), care dirijează sinteza formei ADN a genomului viral după infectarea celulei gazdă. Denumirea de *retrovirus* denotă că informația, sub formă de ARN, este transcrisă în ADN în interiorul celulei gazdă - o secvență ce a răsturnat o dogmă centrală a biologiei moleculare: anume că, informațiile trec unidirecțional de la ADN, la ARN, la proteină. Interesul pentru această clasă de virusuri a fost stimulat de studiile de pionierat ale lui Peyton Rous care, în 1911, identifică un agent ce era transmisibil și filtrabil (adică mai mic decât o celulă) și care producea sarcomul la pui, și de studiile lui Ludwig Gross care, în anii 1950, a demonstrat o etiologie virală pentru leucemia murinelor. Observația că ARN-ul era sursa informației genetice a agenților cauzatori ai acestor și altor tumori la animale a dus la un număr de perspective biologice ce au schimbat tiparele nu numai în ce privește direcția trecerii informației genetice, dar și etiologia virală a anumitor cancere și conceptul de oncogene ca gene normale ale gazdei, alterate și eliminate de un vector viral.

Familia Retroviridae include trei subfamilii (tabelul 192-1): Oncovirinae, din care cel mai important la oameni este virusul uman limfotrop pentru celulele T (HTLV) tip I; Lentivirinae, din care cel mai important la oameni este virusul imunodeficienței umane (HIV); și Spumavirinae, virusurile „spumoase“, denumite așa datorită aspectului patologic al celulelor pe care le infectează. Un număr de spumavirusuri au fost izolate de la oameni; cu toate acestea, ele nu sunt asociate cu vreo boală cunoscută și de aceea nu sunt discutate în continuare în acest capitol.

Marea varietate de interacțiuni ale unui retrovirus cu gazda sa se întinde de la evenimente complet benigne (de ex.: portajul silențios al secvențelor retrovirale în genomul liniei germinale a multor specii de animale), până la infecții rapid fatale (de ex.: infecția exogenă cu un virus oncogenic cum ar fi virusul sarcomului Rous la pui). Capacitatea retrovirusurilor de a insera și altera structura și funcția secvențelor celulei gazdă a revoluționat înțelegerea carcinogenezei moleculare. Virusurile se pot insera în genomul liniei germinale a celulei gazdă și se comportă ca elemente genetice transpozabile sau mobile. Ele pot activa sau inactiva genele de lângă locul integrării în genom. Ele își pot modifica rapid propriul genom prin recombinare și mutații sub acțiunea unor stimuli selectivi din mediu.

Majoritatea bolilor virale umane apar ca o consecință fie a distrugerii tisulare de către virusul însuși, fie ca răspuns al gazdei la prezența virusului. Deși aceste mecanisme sunt operative în infecțiile retrovirale, retrovirusurile au mecanisme adiționale de inducere a bolii, ce includ transformarea malignă a celulei infectate și inducerea unei stări de imunodeficiență care duce la apariția bolilor oportuniste (infecții și neoplasme).

STRUCTURA ȘI CICLUL DE VIAȚĂ În ciuda sferei largi de consecințe biologice ale infecțiilor retrovirale, toate retrovirusurile sunt similare ca structură, organizare a genomului și mod de replicare. Retrovirusurile au un diametru de 70 până la 130 nm și au o anvelopă ce conține lipide și care înconjoară o capsidă icosaedrică cu un miez (core) intern dens. Miezul (core) conține două copii identice ale unui genom ARN monocatenar (traducând diploidul viral). Moleculele de ARN au o lungime de 8 până la 10 kb și sunt complexate cu revers transcriptază și ARNt. Alte proteine virale, cum ar fi integrazele, sunt, de asemenea, componente ale particulei virionice. ARN-ul are trăsături pe care le găsim uzual la ARNm: un situs la capătul 5' al moleculei, care este important în inițierea translației ARN-ului mesager și un situs de poliadenilare la capătul 3', trăsătură care pare să influențeze turnoverul ARN-ului mesager (respectiv, mesajele cu lanțuri poliA mai

scurte au un turnover mai rapid decât mesajele cu lanțuri poliA mai lungi). Cu toate acestea, ARN-ul retroviral nu este translat; în schimb el este transcris în ADN. Forma ADN a genomului retroviral este numită *provirus*.

Ciclul de replicare al retrovirusurilor are loc în două faze. (figura 192-1). În prima fază virusul intră în citoplasmă după ce se leagă de un receptor celular specific de suprafață; ARN-ul viral și revers transcriptaza sintetizează o versiune de ADN dublu catenar a matriției ARN și provirusul se deplasează în nucleu și se integrează în genomul celulei gazdă. Această integrare provirală este permanentă. Deși unele retrovirusuri animale se integrează într-un situs specific unic al genomului gazdă în fiecare celulă infectată, cele patru retrovirusuri patogenice pentru om (HLTV-I, HTLV-II, HIV-1, HIV-2) se integrează aleator. Această primă fază a replicării depinde în totalitate de produșii genelor în virus. A doua fază include sinteza și procesarea genomurilor virale, a ARNm și proteinelor, folosind mecanismele celulei gazdă, deseori sub influența produșilor genelor virale. Virionii sunt asamblați și eliberați din celulă prin înmugurirea membranei; proteinele de membrană ale celulei gazdă sunt frecvent încorporate în anvelopa virusului. Integrarea provirusului survine în timpul fazei S a ciclului celular; astfel, în general, celulele care nu se divid sunt rezistente la infectarea cu retrovirusuri. Numai lentivirusurile sunt capabile să infecteze celule care nu se află în diviziune. Odată ce o gazdă este infectată, ea e infectată pentru toată viața.

Genomurile retrovirale includ atât secvențe de codificare, cât și secvențe care nu codifică (figura 192-2). În general, secvențele necodificatoare sunt semnale importante de recunoaștere pentru etapele sintezei sau procesării ADN-ului sau ARN-ului și sunt localizate în regiunile terminale 5' și 3' ale genomului. Toate genomurile retrovirale sunt supraabundente terminal, conținând secvențe identice denumite secvențe repetitive terminale lungi (LTR). Capetele genomului retroviral ARN diferă puțin, ca secvență, de ADN-ul retroviral integrat. În ultimul, LTR sunt repetate atât la capătul 5', cât și la capătul 3' al virusului. LTR conțin secvențe implicate în inițierea exprimării proteinelor virale, a integrării provirusului și a poliadenilării ARN-ului viral. Situsul primar de legare, care este critic pentru inițierea reverstranscripției, precum și secvențele implicate în asamblarea virusului sunt localizate în afara LTR. Regiunile codificatoare includ genele *gag* (antigen specific de grup, proteina miezului), *pol* (ADN-polimeraza ARN-dependentă) și *env* (anvelopa). Gena *gag* codifică o poliproteină precursoare, care este clivată pentru a forma 3 până la 5 proteine de capsidă; de asemenea, o fracțiune a proteinelor precursoare Gag conține o protează responsabilă de clivarea poliproteinelor Gag și Pol. O poliproteină Gag-Pol dă naștere la proteaza care este responsabilă de clivarea poliproteinei Gag-Pol. Gena *pol* codifică trei proteine: revers transcriptaza, integraza și proteaza. Revers transcriptaza are ca funcție copierea ARN-ului viral într-un provirus ADN dublu catenar, care se poate atașa de ADN-ul celulei gazdă prin intermediul acțiunii integrazei. Proteaza are ca funcție clivarea poliproteinei Gag-Pol în produși proteici mai mici. Gena *env* codifică glicoproteinele anvelopei: o proteină care se leagă la receptorii de suprafață specifici și determină ce tipuri de celule pot fi infectate și o proteină transmembranară mai mică, care ancorează complexul de anvelopă. Desenul din figura 192-3 arată cum produșii genelor retrovirale alcătuiesc structura virusului.

Virusurile HTLV au o regiune cuprinsă între gena *env* și LTR de la capătul 3', care codifică cel puțin două proteine în cadre de citire ce se suprapun parțial; Tax, o proteină de 40 kD care nu se leagă de ADN, dar induce exprimarea factorilor de transcripție ai celulei gazdă, care alterează exprimarea genelor celulei gazdă; și Rex, o proteină de 27 kD care reglează exprimarea ARNm viral. Aceste două proteine sunt produse pe baza unor mesaje similare, dar care sunt îmbinate cap la cap, în mod diferențiat, din exonii suprapuși parțial, dar distincți.

Lentivirusurile, în general, și HIV-1 și -2, în particular, conțin un genom mai mare decât alte retrovirusuri patogene; dimensiunea acestui genom este legată de prezența unei regiuni netranslatate, situată între genele *pol* și *env,* care codifică porțiuni ale mai multor proteine, variind în funcție de cadrul de citire în care ARN-ul mesager este pus cap la capitolul Tat este o proteină de 14 kD care crește exprimarea virusului prin intermediul LTR. Proteina Rev reglează legarea cap la cap a ARN-ului și/sau transportul ARN-ului în HIV-1 și poate funcționa într-o manieră similară proteinei Rex din HTLV. Proteina Nef pare să regleze prin frânare CD4, receptorul celular pentru HIV, să altereze căile de activare ale celulelor T ale gazdei și să crească infecțiozitatea virală. Proteina Vif este necesară pentru o asamblare corespunzătoare a nucleoproteinelor miezului HIV în multe tipuri de celule; fără Vif, ADN-ul proviral nu este produs în mod eficient în aceste celule infectate. Vpr, Vpu (doar la HIV-1) și Vpx (doar la HIV-2) sunt proteine virale codificate prin translația aceluiași mesaj în diferite cadre de citire. Așa cum s-a notat mai sus, retrovirusurile oncogenice depind de proliferarea celulară pentru a se replica; lentivirusurile pot infecta celule care nu sunt în diviziune, în mare parte datorită efectelor mediate de Vpr. Vpr pare să faciliteze transportul provirusului în nucleu și poate induce alte modificări celulare, cum ar fi oprirea creșterii și diferențierii în G2 a unor celule țintă. Vpx este înrudită structural cu Vpr, dar funcțiile sale nu sunt complet definite. Vpu promovează degradarea lui CD4 în reticulul endoplasmic și stimulează eliberarea virionilor din celulele infectate.

Retrovirusurile pot fi fie exogene, dobândite prin infectarea cu un virion capabil de replicare, fie virusuri

Tabelul 192-1

Clasificarea retrovirusurilor: familia Retroviridae

Subfamilie	Grup*	Exemplu	Caracteristică
Oncovirinae (virusuri oncogene)	Leucoza aviară	Virusul sarcomului Rous	Conține oncogena *src*
	Tipul C al mamiferelor	Virusul leucemiei Abelson	Conține oncogena *abl*
	Tipul B	Virusul tumorilor mamare murine	Poate fi endogen sau exogen
	Tipul D	Virusul Mason-Pfizer al maimuței	–
	HTLV-BLV	HTLV-1	Determină limfomul cu celule T și boli neurologice
Lentivirinae (virusuri lente)	–	HIV-1, HIV-2	Determină SIDA
		Virusul Visna	Determină boli ale plămânului și creierului la oi
		Virusul imunodeficienței feline	Determină imunodeficiență la pisici
Spumavirinae (virusuri spumoase)	–	Virusul spumos simian, virusul spumos uman	Nu determină nici o boală cunoscută

Abrevieri: HTLV, virusul uman limfotrop pentru celulele T; BLV, virusul leucemiei bovine; HIV, virusul imunodeficienței umane.

* Oncovirinele au fost grupate inițial în tipurile A-D pe baza trăsăturilor morfologice (dimensiuni, localizarea miezului, înmugurire) la microscopia electronică; totuși, acest sistem a fost înlocuit de gruparea bazată pe relațiile structurii și secvenței genomului

endogene, transmise prin linia germinală. Retrovirusurile endogene sunt deseori defective în replicare. Genomul uman conține secvențe retrovirale endogene, dar nu se cunosc retrovirusuri umane endogene apte de a se replica.

În general, virusurile care conțin numai genele *gag, pol* și *env* fie nu sunt patogene, fie au nevoie de un timp îndelungat pentru a induce boala, deoarece patogenia transformărilor neoplazice se bazează pe integrarea, prin șansă, a provirusului într-un loc din genom, care va avea ca rezultat exprimarea unei gene celulare (proto-oncogenă) care devine transformatoare în virtutea exprimării ei neregulate. De exemplu, virusul leucozei aviare determină leucemia cu celule B prin inducerea exprimării genei *myc*. Unele retrovirusuri posedă lângă locusul lor de integrare gene celulare capturate și alterate, iar aceste oncogene virale sunt capabile de a transforma celula gazdă infectată. Virusurile care au oncogene au pierdut deseori o porțiune din genomul propriu care este necesară pentru replicare. Astfel de virusuri au nevoie de virusuri helper pentru a se reproduce, o trăsătură ce poate explica de ce aceste retrovirusuri, ce pot determina transformări acute, sunt rare în natură. Toate retrovirusurile umane identificate până în prezent sunt exogene și nu determină transformări acute (adică le lipsește o oncogenă transformantă).

Aceste proprietăți remarcabile ale retrovirusurilor au dus la eforturi experimentale de a le folosi ca vectori pentru inserarea de gene specifice în anumite tipuri de celulă, proces cunoscut ca *terapie cu gene* sau *transfer de gene*. Acest proces poate fi folosit pentru a repara un defect genetic sau pentru a introduce o proprietate nouă ce ar putea fi folosită terapeutic; de exemplu, ar putea fi posibil să inserăm o genă (de ex., timidin kinaza) care ar face o celulă tumorală susceptibilă de a fi distrusă de un medicament (de ex., ganciclovir). O sursă de îngrijorare în legătură cu folosirea vectorilor retrovirali la oameni este faptul că virusurile apte de replicare ar putea ajuta replicarea retrovirusurilor endogene, cu rezultate imprevizibile. Această preocupare nu este numai teoretică: detectarea de proteine codificate de secvențe retrovirale endogene pe suprafața celulelor canceroase ne dă de înțeles că evenimentele genetice ce au dus la cancer au fost capabile să activeze sinteza acestor gene care sunt, de obicei, silențioase.

VIRUSUL UMAN LIMFOTROP PENTRU CELULELE T

Virusul HTLV-I a fost izolat în 1980 dintr-o linie celulară a unui limfom cu celule T de la un pacient despre care s-a crezut inițial că ar avea un limfom cutanat cu celule T. Ulterior a devenit clar că pacientul avea o formă distinctivă de limfom (descris inițial în Japonia) numit limfomul/leucemia cu celule T al adultului (LTA). Datele serologice au stabilit că HTLV-I este cauza a cel puțin două boli importante: LTA și parapareza spastică tropicală, denumită și mielopatia asociată cu HTLV-I (MAH).

La doi ani după izolarea lui HTLV-I a fost izolat și HTLV-II de la un pacient cu o formă neobișnuită de leucemie cu celule păroase care afectează celulele T. Deși studiile epidemiologice

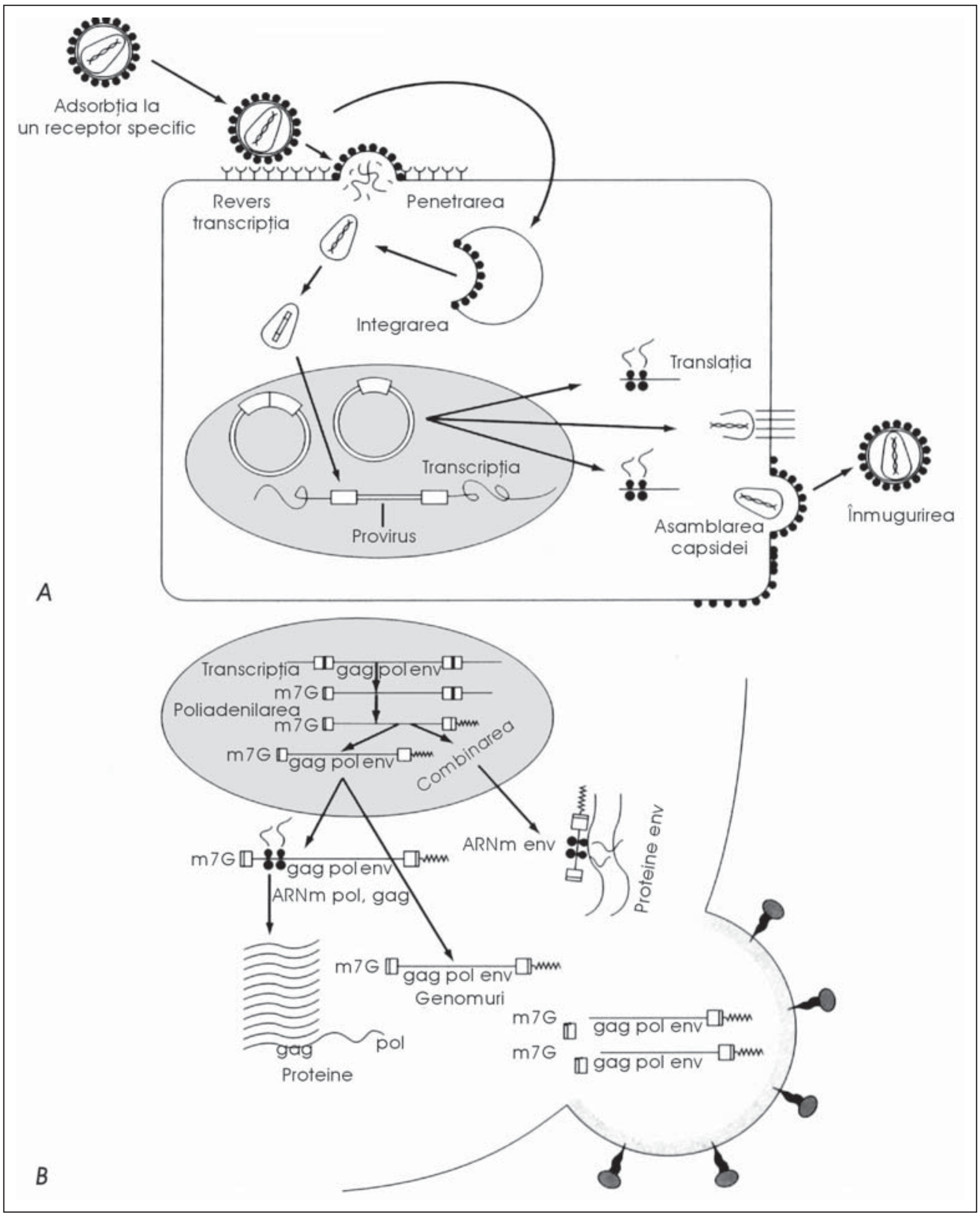


FIGURA 192-1 Ciclul de viață a retrovirusurilor. *A*. Privire de ansamblu asupra replicării virale. Retrovirusul intră într-o celulă țintă prin legarea de un receptor specific al suprafeței celulare; odată ce virusul este internalizat, ARN-ul său este eliberat din nucleocapsidă și este revers-transcris în ADN proviral. Provirusul este inserat în genom și apoi este transcris în ARN; ARN-ul este translat; virionii se asamblează și sunt eliminați din membrana celulară prin înmugurire. *B*. Privire de ansamblu asupra expresiei genelor retrovirale. Provirusul este transcris, finalizat și poliadenilat. Ulterior, moleculele de ARN viral pot urma una din următoarele 3 căi: sunt exportate în citoplasmă, unde sunt împachetate ca ARN viral în particulele infecțioase virale; sunt combinate pentru a asigura mesajele pentru poliproteina anvelopei; sau sunt translate în proteinele Gag și Pol. Majoritatea mesajelor pentru proteina Pol nu reușesc să inițieze translația Pol, datorită unui codon stop situat înaintea inițierii sale; totuși, în cazul unei fracțiuni de mesaje, codonul stop este evitat și proteinele Pol sunt translate (*Modificat după Coffin*).

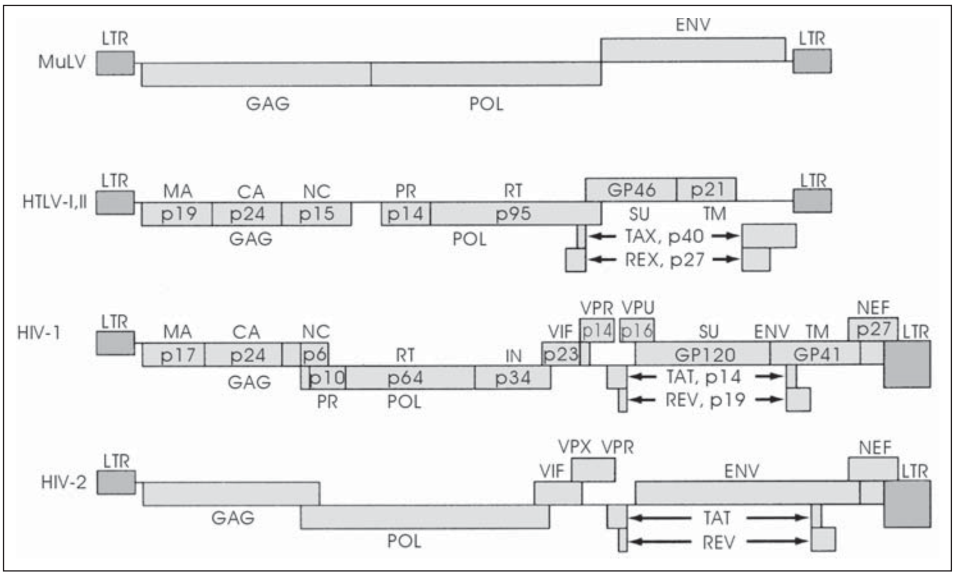


FIGURA 192-2 Structura genomică a retrovirusurilor. Virusul leucemiei murine, MuLV, prezintă cele trei gene structurale tipice: *gag*, *pol,* și *env.* Regiunea *gag* sintetizează trei proteine: matricea (MA), capsida (CA) și proteinele ce leagă acidul nucleic (NC). Regiunea *pol* codifică atât proteaza (PR) responsabilă pentru clivarea poliproteinelor virale, cât și revers transcriptaza (RT). În plus, gena *pol* a HIV codifică o integrază (IN). Regiunea *env* codifică o proteină de suprafață (SU) și o proteină mică transmembranară (TM). Retrovirusurile umane prezintă produse genice adiționale translate în fiecare din cele trei cadre posibile de citire. HTLV-I și HTLV-II - prezintă gene *tax* și *rex*, cu exoni de fiecare parte a genei *env*. HIV-1 și HIV-2 au șase produse genice accesorii: *tat, rev, vif, nef, vpr* și, fie *vpu* (la HIV-1), fie *vpx* (la HIV-2). Genele pentru aceste proteine sunt localizate mai ales între genele *pol* și *env*.

inițiale nu au reușit să pună în evidență o asociere puternică a lui HTLV-II cu boala, studii mai recente sugerează o asociere între HTLV-II și bolile umane (vezi „Bolile asociate“ din cadrul paragrafului „Trăsăturile infecției cu HTLV II“ de mai jos), în special în rândul persoanelor ce folosesc droguri injectabile.

BIOLOGIE ȘI BIOLOGIE MOLECULARĂ Deoarece biologia lui HTLV-I și a lui HTLV-II sunt similare și deoarece aceste virusuri sunt, în general, grupate împreună, discuția următoare se va axa pe HTLV-I

Receptorul celular pentru HTLV-I nu a fost încă identificat, dar este localizat pe cromozomul 17. În general, doar celulele T sunt infectate productiv, dar ocazional s-a detectat și infecția celulelor B și a altor tipuri de celule. Cel mai comun rezultat al infecției cu HTLV-I este portajul latent de provirus integrat aleator în celulele T CD4+. HTLV-I nu conține o oncogenă și nu se inseră într-un situs unic în genom. Într-adevăr, majoritatea celulelor infectate nu exprimă produși ai genelor virale. Singurul produs al genelor virale exprimat curent în celulele tumorale transformate de HTLV-I in vivo este *tax*, și chiar *tax* nu este exprimat în celulele tumorale ale multor pacienți cu LTA. Prin contrast, celulele transformate in vitro transcriu activ ARN-ul și HTLV-I și produc virioni infecțioși. Majoritatea liniilor celulare transformate de HTLV-I sunt rezultatul infecției in vitro a unei celule T gazdă normale. Sunt dificil de stabilit liniile celulare derivate din celule LTA autentice.

Deși *tax* nu se leagă ea însăși de ADN, ea induce totuși exprimarea unei game largi de produși ai genelor celulei gazdă, inclusiv a factorilor de transcripție (îndeosebi *c-rel*, *ets*-1 și -2 și membrii familiei *fos*/*jun*), citokinelor [de ex., interleukina (IL)2, factorul de stimulare a coloniei de granulocite-macrofage și factorul de necroză tumorală (TNF)] și a proteinelor și receptorilor de membrană [complexul major de histocompatibilitate (CMH) și receptorul α pentru IL-2]. Genele activate de *tax* sunt controlate, în general, de factori de transcripție ai *c-rel* și de familiile de proteine ce leagă elementele de răspuns ale AMP ciclic (CREB). Nu este clar cum această inducție a exprimării genelor gazdă duce la transformarea neoplazică. A fost propus ca explicație un lanț citokin-autocrin; în orice caz, IL-2 nu este citokina crucială. A fost propusă implicarea IL-4 și IL-7 și un rol poate fi jucat de o citokină nou identificată, IL-15.

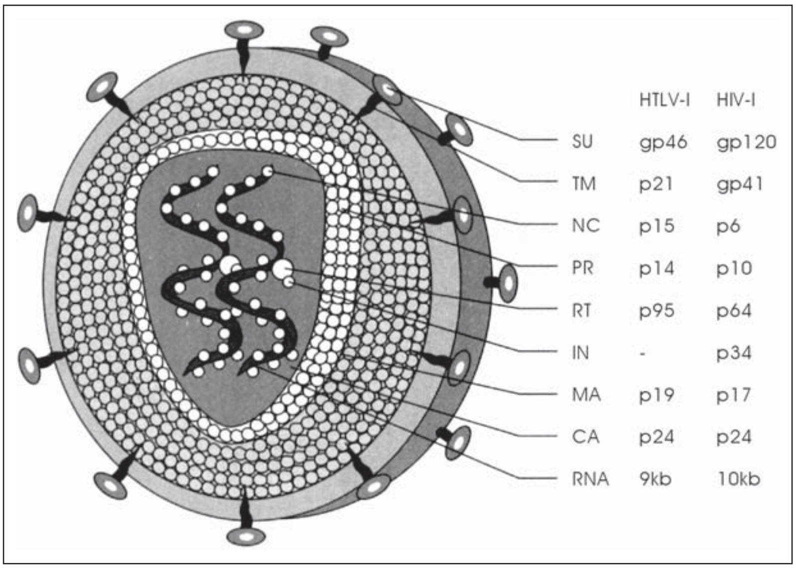


FIGURA 192-3 Structura schematică a retrovirusurilor umane. Glicoproteina de suprafață (SU) este responsabilă pentru legarea de receptorii celulei gazdă. Proteina transmembranară (TM) ancorează SU la virus. NC este o proteină ce leagă acidul nucleic, care se găsește în asociație cu ARN-ul viral. O protează (PR) clivează poliproteinele codate de genele *gag*, *pol* și *env* în componentele lor funcționale. RT este revers transcriptaza și IN este o integrază prezentă în unele retrovirusuri (de ex. HIV-1), care facilitează inserția provirusului în genomul gazdei. MA este o proteină Gag asociată intim cu lipidele anvelopei. Proteina capsidei (CA) formează structura internă majoră a virusului, membrana miezului.

În lumina exprimării neregulate a lui *tax* în celulele LTA, s-a sugerat că *tax* este important în fazele timpurii ale transformării, dar nu este esențial în menținerea stării de transformare. Așa cum reiese clar din epidemiologia infecției cu HTLV-I, transformarea unei celule infectate este un eveniment mai rar și poate depinde de lovituri genetice heterogene de gradul doi, trei sau patru. În LTA nu au fost descrise anomalii cromozomiale consistente; în orice caz, s-au raportat cazuri individuale de mutații p53 și translocări ce implică genele receptorului pentru celulele T de pe cromozomul 14. Date recente sugerează că *tax* ar putea represa anumite enzime ce repară ADN-ul, permițând acumularea de vătămări genetice care în mod normal ar fi reparate. Totuși, nu este disponibil încă un tablou detaliat al patogeniei moleculare a neoplaziilor induse de HTLV.

TRĂSĂTURILE INFECȚIEI CU HTLV-1

Epidemiologie Infecția cu HTLV-1 este transmisă în cel puțin trei moduri: de la mamă la copil, în special prin laptele de mamă; prin activitatea sexuală, mai frecvent de la bărbat la femeie; și prin sânge - respectiv, prin transfuzii sau ace contaminate. Cel mai frecvent, virusul este transmis perinatal. În comparație cu HIV, care poate fi transmis sub formă ce nu necesită

contact celular, HTLV-1 este mai puțin infecțios și transmiterea lui necesită de obicei contact celulă - celulă.

HTLV-1 este endemic în sus-vestul Japoniei și Okinawa, unde sunt infectate mai mult de 1 milion de persoane. Anticorpii împotriva HTLV-1 sunt prezenți în serul a mai mult de 35 la sută din locuitorii Okinawei, 10 la sută din locuitorii insulei japoneze Kyushu și la mai puțin de 1 la sută din persoanele ce locuiesc în regiunile neendemice ale Japoniei. În ciuda acestei prevalențe înalte a infecției, în această zonă sunt diagnosticate anual numai aproximativ 500 de cazuri de LTA. Alte aglomerări ale infecției au fost notate în alte regiuni din Orient, cum ar fi: Taiwanul, bazinul Caraibelor inclusiv nord-estul Americii de Sud; Africa Centrală; Italia; Israel; zona Arctică; partea de sud-est a Statelor Unite.

Deși studiile epidemiologice inițiale indicau o seroprevalență în creștere a HTLV-I în rândul persoanelor ce folosesc droguri injectabile, cercetări mai recente, care au folosit tehnici serologice de confirmare ce puteau într-adevăr să facă distincția între HTLV-I și HTLV-II, au arătat că majoritatea infecțiiilor cu HTLV din rândul celor ce folosesc droguri injectabile se datorează, de fapt, lui HTLV-II (vezi mai jos). Dezvoltarea LTA este rară în rândul persoanelor infectate prin derivați de sânge; în orice caz, aproximativ 20 la sută din pacienții cu MAH dobândesc virusul HTLV-I din sângele contaminat.

O mielopatie progresivă spastică sau ataxică care se dezvoltă la un individ HTLV-I pozitiv (respectiv, care are anticorpi serici împotriva HTLV-I) este probabil să se datoreze infecției directe cu virus a sistemului nervos; o boală similară poate rezulta din infecția cu HIV sau HTLV-II. În cazuri rare, pacienții cu MAH sunt seronegativi, dar au în lichidul cefalorahidian (LCR) anticorpi detectabili împotriva HTLV-I.

Riscul cumulativ de-a lungul vieții de a dezvolta LTA este de 2-5 la sută în rândul pacienților infectați cu HTLV-I; pentru MAH se preconizează un risc similar. Distribuția celor două boli se suprapune parțial cu distribuția HTLV-I, mai mult de 95 la sută din pacienții afectați prezentând dovezi serologice ale infecției cu HTLV-I. Perioada de latență între infecție și apariția bolii este de 20-30 ani pentru LTA. Pentru MAH, perioada medie de latență este de 3,3 ani; intervalul este de obicei mai scurt (un caz a apărut într-un interval de 4 luni de la o transfuzie contaminată), dar, de asemenea poate fi lung de 20-30 de ani.

BOLI ASOCIATE *Leucemia/limfomul cu celule T al adultului* S-au descris patru tipuri clinice de neoplazii induse de HTLV-I: acută, limfomatoasă, cronică și subacută. Toate aceste tumori sunt proliferări monoclonale de celule T CD4+ post-timice cu integrare provirală clonală și rearanjament clonal al genelor pentru receptorii celulelor T.

Aproximativ 60 la sută din pacienții care dezvoltă o boală malignă au LTA *acută* clasică, care este caracterizată printr-o perioadă prodromală clinică scurtă (~ 2 săptămâni între primele simptome și diagnostic) și o evoluție naturală agresivă (perioada medie de supraviețuire este de 6 luni). Tabloul clinic este dominat de leziuni cutanate rapid progresive, afectare pulmonară, hipercalcemie și limfocitoză cu celule ce conțin nuclei lobulați sau în „copită despicată". Aceste celule maligne au integrare provirală monoclonală și exprimă pe suprafață CD4, CD3 și CD25 (receptori cu afinitate scăzută pentru IL-2). Nivelul seric de CD25 poate fi folosit ca marker tumoral. Anemia și trombocitopenia sunt rare. Leziunile cutanate pot fi dificil de deosebit de cele din mycosis fungoides. Leziunile litice osoase, care sunt frecvente, nu conțin celule tumorale, ci mai degrabă sunt alcătuite din celule osteolitice, de obicei fără activitate osteoblastică. În ciuda tabloului leucemic, în majoritatea cazurilor implicarea măduvei este parcelară.

Hipercalcemia din LTA este multifactorială; celulele tumorale produc factori de activare a osteoclasteor (TNFα, IL-1, limfotoxina) și pot produce, de asemenea, o moleculă asemănătoare hormonului paratiroidian. Pacienții afectați au o imunodeficiență de bază, care îi face susceptibili la infecții oportuniste similare cu cele observate la pacienții cu SIDA (vezi capitolul 308) Patogenia imunodeficienței este neclară. Infiltratele pulmonare de la pacienții cu LTA reflectă în jumătate de cazuri infiltrarea leucemică, iar în cealaltă jumătate infecțiile oportuniste cu microorganisme cum ar fi *Pneumocystis carinii* sau alți fungi. Simptomele gastrointestinale sunt aproape totdeauna legate de infecțiile oportuniste. Concentrațiile serice de lactatdehidrogenază (LDH) și fosfatază alcalină sunt deseori crescute. Aproape 10 la sută din pacienți au o implicare a leptomeningelui ce duce la pareză, status mental alterat, parestezii și/sau dureri de capitolul Spre deosebire de alte forme de limfom al sistemului nervos central (SNC), LTA poate fi însoțită de un nivel normal al proteinelor din LCR. Diagnosticul depinde de evidențierea celulelor LTA în LCR (vezi capitolul 113)

Tipul *limfomatos* de LTA apare la mai puțin de 20 la sută din pacienți și este similar formei acute în ceea ce privește istoricul natural și evoluția clinică, cu excepția faptului că celulele circulante anormale sunt rare și limfadenopatia este evidentă. Histologia limfomului, care se poate potrivi oricăruia din cele cinci tipuri diagnostice folosite în mod obișnuit pentru clasificarea limfoamelor, nu influențează istoricul natural. În general, diagnosticul se suspectează pe baza locului de naștere a pacientului și pe prezența leziunilor cutanate și a hipercalcemiei. Diagnosticul este confirmat prin detectarea în ser a anticorpilor anti HTLV-I.

Pacienții cu forma *cronică* de LTA au, în general, niveluri serice normale de calciu și LDH și nu prezintă implicarea SNC, oaselor sau tractului gastrointestinal. Durata medie de supraviețuire pentru acești pacienți este de doi ani. În unele cazuri, LTA cronică progresează spre forma acută de boală.

Nu mai mult de 5 la sută din pacienți au forma *subacută* de LTA. În această formă celulele maligne au integrare provirală monoclonală; mai puțin de 5 la sută din celulele periferice sanguine prezintă anomalii morfologice tipice; nu se dezvoltă hipercalcemie, adenopatii și hepatosplenomegalie; SNC, oasele și tractul gastrointestinal nu sunt implicate; leziunile cutanate și pulmonare pot fi prezente. Perioada medie de supraviețuire la această mică subcategorie de pacienți pare a fi de 5 ani sau mai mare.

Mielopatia asociată cu HTLV-I (parapareza spastică tropicală) În contrast cu LTA, în care există o predominanță ușoară a pacienților de sex masculin, MAH afectează mai ales femeile. MAH se aseamănă în anumite privințe cu scleroza multiplă (vezi capitolul 379). Debutul este insidios. Simptomele includ pareză sau rigiditate la unul din ambele picioare, dureri de spate și incontinență urinară. Modificările senzoriale sunt, de obicei, ușoare, dar poate să apară neuropatia periferică. Boala ia în general forma unei mielopatii toracice lent progresive și fără remisiuni; o treime din pacienți sunt imobilizați la pat în 10 ani de la diagnostic, iar jumătate nu pot merge neasistați până la acest moment. Pacienții au parapareză sau paraplegie spastică cu hiperrflexie, clonus la nivelul gleznei și răspuns plantar extensor. Funcția cognitivă este de obicei cruțată; anomaliile de nervi cranieni sunt neobișnuite.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) evidențiază leziuni atât în substanța albă, cât și în regiunile paraventriculare ale creierului, precum și în măduva spinării. Examenul anatomopatologic al măduvei spinării arată degenerare simetrică în cordoanele laterale, inclusiv în tracturile corticospinale; unele cazuri prezintă și implicarea cordoanelor posterioare. Meningele spinal și parenchimul coloanei vertebrale conțin un infiltrat inflamator cu distrucția mielinei.

HTLV-I nu este găsit de obicei în celulele aparținând SNC, dar el poate fi detectat într-o populație mică de limfocite prezentă în LCR. În general, replicarea HTLV-I este mai mare în MAH decât în LTA, iar pacienții cu MAH au un răspuns imun mai puternic împotriva virusului. Anticorpii împotriva

HTLV-I sunt prezenți în ser și par a fi produși în LCR-ul pacienților cu MAH, unde titrurile sunt deseori mai mari decât în ser. S-a presupus că fizipatologia MAH include o distrucție autoimună a celulelor neurale indusă de către celule T, cu specificitate pentru componente virale, cum ar fi proteinele Tax sau Env. O teorie este aceea că susceptibilitatea la MAH este legată de prezența alelelor antigenelor leucocitelor umane (HLA) capabile de a prezenta antigenele virale într-o modalitate care duce la autoimunitate. Până în prezent nu există suficiente date care să confirme o asemenea asociere HLA.

Alte boli legate prezumtiv de HTLV-I În zonele unde HTLV-I este endemic, acestui virus i-au fost atribuite boli inflamatorii și autoimune, incluzând uveite, dermatite, pneumonii, artrite reumatoide și polimiozite. În orice caz, nu a fost riguros stabilită o relație cauzală între HTLV-I și aceste boli.

Prevenirea bolii Principiile de prevenire a bolilor induse de HTLV-I sunt clare. Femeile din zonele endemice nu trebuie să-și hrănească copiii la sân, iar la donatorii de sânge trebuie cercetați prin screening anticorpii împotriva HTLV-I . La fel ca în prevenirea infecției cu HIV, este important să se practice sexul protejat și să se evite folosirea în comun a acelor. Aderarea conștientă la aceste principii ar trebui să aibe un impact enorm asupra prevalenței infecției cu HTLV.

Rx TRATAMENT

Pentru numărul mic de pacienți care dezvoltă boli asociate cu HTLV-I, metodele terapeutice nu sunt curative. La pacienții cu LTA de tip acut sau limfomatos, boala progresează rapid. Hipercalcemia este controlată, în general, prin administrarea de glucocorticoizi și terapie citotoxică îndreptată împotriva neoplasmului. Tumora răspunde foarte bine la chimioterapia combinată ce se folosește și împotriva altor forme de limfom; în orice caz, pacienții sunt susceptibili de a face infecții bacteriene și oportuniste grave, iar recăderea LTA apare la majoritatea pacienților într-un interval de 4-10 luni de la remisie. Combinația de α interferon cu zidovudină produce răspunsuri la o fracțiune substanțială de pacienți, cu mai puțină toxicitate decât regimurile obișnuite pentru limfoame. Supraviețuirea poate fi prelungită prin acest tratament. Deoarece replicarea virală nu este clar asociată cu progresia LTA, zidovudina este probabil eficientă prin efectele sale citotoxice (ca analog timidinic ce termină lanțul), și mai puțin prin efectele sale antivirale. Un tratament experimental folosind anticorpi împotriva receptorilor pentru IL-2 marcați cu itriu-90 pare promițător, dar nu este disponibil pe scară largă. Pacienții cu forma cronică sau subacută pot fi abordați într-o manieră expectativă: se tratează orice infecție, se urmărește și se așteaptă apariția semnelor de progresie către o boală acută.

Pacienții cu MAH pot obține unele beneficii prin folosirea glucocorticoizilor pentru reducerea inflamației. Regimurile antiretrovirale nu s-au dovedit eficiente. Într-un studiu, danazolul (200 mg zilnic) a produs îmbunătățiri neurologice semnificative la cinci pacienți din șase tratați, cu rezoluția incontinenței urinare în două cazuri, scăderea spasticității în trei și restaurarea capacității de a merge limitat cu scaunul cu roți în două cazuri. Fizioterapia și reabilitarea sunt componente importante ale tratamentului.

TRĂSĂTURI ALE INFECȚIEI CU HTLV-II **Epidemiologie** HTLV-II este endemic în anumite triburi de amerindieni. Este general acceptat a fi un virus al Lumii Noi, care a fost adus din Asia în America cu 10 000 – 40 000 de ani în urmă, în timpul migrației populației infectate prin limba de pământ Bering.

Modul de transmitere al HTLV-II este probabil același cu modul de transmitere al HTLV-I (vezi mai sus). HTLV-II poate fi transmis mai greu pe cale sexuală decât HTLV-I.

Datorită similarității lor biologice și lipsei anterioare de tehnici serologice ce puteau face diferențierea între HTLV-I și HTLV-II, aceștia au fost deseori grupați împreună în studiile seroepidemiologice. Această practică a dus la concluzia incorectă că HTLV-I a devenit prevalent în rândul persoanelor ce folosesc droguri injectabile în SUA. Studii pe cohorte mari de persoane ce folosesc droguri injectabile, utilizând tehnici serologice care pot face o distincție clară între HTLV-I și HTLV-II, indică faptul că marea majoritate a subiecților HTLV-pozitivi sunt infectați cu HTLV-II. În centrele de tratament pentru utilizatorii de droguri din Baltimore, Chicago, Los Angeles, New Jersey (Asbury Park și Trenton), New York (Brooklyn și Harlem), Philadelphia și San Antonio, într-o cohortă de 7841 de persoane ce folosesc droguri injectabile, seroprevalența lui HTLV a fost de 20,9 la sută, cu mai mult de 97 la sută din cazuri datorate lui HTLV-II. Seroprevalența lui HTLV-II a fost mai mare în sud-est și vestul mijlociu decât în nord-est. În contrast, seroprevalența lui HIV-I a fost mai mare în nord-est decât în sud-vest sau vestul mijlociu. Aproximativ 3 la sută din membrii cohortei erau infectați atât cu HTLV-II, cât și cu HTLV-I. Seroprevalența lui HTLV-II creștea liniar cu vârsta, similar cu HTLV-I în alte studii. Probabilitatea pentru femei de a fi infectate cu HTLV-II este semnificativ mai mare decât pentru bărbați; se crede că virusul se transmite mai eficient de la bărbați la femei decât de la femei la bărbați.

Boli asociate Deși HTLV-II a fost izolat de la un pacient cu leucemie cu celule păroase varianta cu celule T, acest virus nu a fost asociat în mod consecvent cu o boală anume, și de fapt se crede a fi „un virus în căutarea unei boli“. Cu toate acestea, se acumulează dovezi că HTLV-II ar putea juca un rol în anumite boli neurologice, hematologice și dermatologice. Aceste date necesită confirmare, mai ales în lumina confuziei anterioare privind prevalența relativă a HTLV-I și HTLV-II în rândul celor ce folosesc droguri injectabile.

Prevenire Date fiind informațiile curente asupra prevalenței HTLV-II în rândul persoanelor ce folosesc droguri injectabile în Statele Unite, impactul măsurilor de prevenire ar putea fi substanțial. Evitarea folosirii în comun a acelor, practicarea sexului protejat, screeningul sângelui (prin tehnici pentru HTLV-I, care detectează de asemenea și pe HTLV-II) și evitarea hrănirii la sân de către femeile infectate sunt principii importante în prevenirea răspândirii lui HTLV-II.

VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE
(vezi Capitolul 308)

HIV-1 ȘI HIV-2 sunt membri ai subfamiliei lentivirus a Retroviridaelor și sunt singurele lentivirusuri despre care se știe că ar infecta oamenii. Lentivirusurile acționează încet în comparație cu virusurile care determină infecții acute (de ex. virusul gripal), dar nu în comparație cu alte retrovirusuri. Trăsăturile infecției primare acute cu HIV se aseamănă cu cele ale infecțiilor acute mai clasice. Cronicitatea caracteristică a bolii determinate de HIV se potrivește cu denumirea de lentivirus. HIV este discutat în detalii considerabile în capitolul 308. Următoarea discuție scurtă se concentrează pe acele aspecte ale HIV care îl deosebesc de alte retrovirusuri umane.

BIOLOGIE ȘI BIOLOGIE MOLECULARĂ Spre deosebire de HTLV-I și HTLV-II, care sunt virusuri oncogenice ce transformă celulele din culturi, HIV-1 și HIV-2 au efect citopatic în cultură. Receptorul primar pentru HIV este molecula CD4, care este prezentă predominant pe suprafața unei subgrupe de limfocite T, dar și pe monocite. Aceste două tipuri de celule sunt astfel ținta majoră a infecției cu HIV. Și alte tipuri de celule exprimă CD4 și sunt susceptibile într-un grad variabil la infecția cu HIV (vezi capitolul 308) În plus față de CD4,

alte molecule ale suprafeței celulare – la care ne referim ca la *coreceptori* – funcționează ca receptori accesori în celulele țintă care exprimă CD4. Din acest punct de vedere, s-a demonstrat că anumite molecule celulare de suprafață, care aparțin familiei de receptori cuplați cu proteina transmembranară G șapte, servesc ca și coreceptori pentru diferite tulpini de HIV-1. Molecula denumită *fusină* este coreceptorul pentru tulpinile de HIV-1 cu tropism pentru celulele T (cum este tulpina III B), în timp ce receptorul CCCKR5 pentru β chemokine este coreceptorul pentru tulpinile de HIV-1 macrofagotrope (cum ar fi tulpina Ba-L) (vezi capitolul 308). Anumiți markeri celulari de suprafață amplifică în mod evident infecția celulelor CD4+ de către HIV; aceștia includ receptorii pentru Fc (FcRs) sau receptorii pentru complement (C'). Legarea virusului de către anticorpi poate duce la o eficiență crescută a infectării celulelor FcR-pozitive, iar formarea de complexe imune din HIV, anticorpi și C' poate duce la o eficiență crescută a infecției celulelor ce exprimă receptori C'. Încă nu este clar dacă FcRs și receptorii C' pot media infecția independent de CD4. În sfârșit, anumiți receptori pot funcționa ca receptori primari pentru infecția cu HIV a celulelor CD4-. De exemplu, ceramida glicolipid-galactozil (galactocerebrozida, GalC) este un receptor celular de suprafață candidat pentru infectarea celulelor gliale și ale neuroblastoamelor, care sunt celule CD4-. Odată ce virusul se leagă de celula țintă, fuziunea cu membrana celulară apare prin intermediul moleculei gp41 din anvelopa virală și ARN-ul genomic al HIV este dezvelit și internalizat. Apoi HIV își continuă ciclul de viață după cum se arată în figura 192-1.

Există o mică omologie de secvențe între HIV și HTLV; oricum, aceste virusuri au similarități importante în alcătuirea genomică. Ambele grupuri au LTR de flancare, precum și genele structurale *gag, pol* și *env*. Echivalenții lui HIV pentru genele *rex* și *tax* de la HTLV sunt *rev* și *tat*. Totuși, HIV posedă, de asemenea câteva gene auxiliare, inclusiv *nef, vpr, vpn* (doar la HIV-1) și *vpx* (doar la HIV-2) (vezi „Structura și ciclul de viață" de mai jos). LTR de la HIV include secvențe reglatorii convenționale, cum ar fi secvențele semnal pentru poliadenilare și secvența promotoare TATA. Locurile de legare atât pentru factorii de transcripție celulari, cât și pentru cei virali au fost stabilite pe harta genetică la nivelul regiunilor U3 și R din LTR. Au fost descrise trei domenii funcționale la nivelul regiunilor U3 și R: (1) un element modulator care include locusurile de legare pentru proteina 1 activatoare (PA-1), factorul nuclear kB (FNkB), factorul nuclear al celulelor T activate (FNTA), factorul de stimulare contracurent și factorul 1α al celulelor T; (2) un element promotor al miezului, care conține trei locusuri de legare pentru secvențele SP1 și TATA; și (3) un element al răspunsului transactivator (TAR), care conține locusuri de legare atât pentru factorii celulari, cât și pentru cei virali, inclusiv pentru proteina virală Tat.

Toți acești factori își pot exercita efectele lor pozitive sau negative asupra transcripției ARN-ului. De exemplu, secvențele SP1, TATA și TAR, precum și FNkB, exercită un efect pozitiv asupra transcripției virale. În contrast, unele secvențe *de contracurent* ale LTR exercită efecte negative asupra transcripției virale; de aceea sunt desemnate ca *elemente reglatorii negative*. Stimularea inițierii transcripției depinde de prezența acestor factori în forma lor activată. Factorii care exercită un efect pozitiv asupra transcripției virale sunt abundenți în celulele activate; astfel, stimularea transcripției virale depinde de starea de activare a celulelor țintă.

Speciile de ARNm care sunt transcrise ca rezultat al legării acestor factori de LTR-urilor aparținând HIV au multe legături cap la cap (conținând LTR-uri virale și genele virale reglatorii majore *tat, rev* și *nef*) sau au o singură legătură cap la cap (conținând secvențele de codificare *env*) sau nu au legături cap la cap (conținând secvențele *gag-pol*). ARN-ul mesager cu multiple legături intră în citoplasmă, unde este translat. Tat este responsabilă de reglarea pozitivă a expresiei tuturor celorlalte gene ale HIV, în special a genei *rev*. Principala funcție a proteinei Rev este de a permite exprimarea citoplasmatică a ARN-ului mesager, cu sau fără legături, aparținând lui HIV. În absența lui Rev, acești ARN mesageri rămân sechestrați în nucleu unde, în ultimă instanță, sunt fie degradați, fie multiplu combinați. Acumularea proteinei Rev promovează producția de ARNm viral care codifică proteine structurale. Proteina Rev interacționează cu elementul Rev-responsiv (ERR); se crede că legătura Rev-ERR mediază exportul nuclear și translația ARN-ului mesager, fără legături sau cu legătură unică, având ca rezultat producția de proteine stucturale cum ar fi Gag, Gag-Pol și Env, precum și exportul nuclear și translația proteinelor enzimatice necesare pentru crearea de particule virale (figura 192-1). Virionii sunt asamblați la nivelul suprafeței interne a membranei plasmatice a celulei infectate; acest proces este reglat de poliproteina Gag. ARN-ul viral conține o secvență de împachetare, care este critică pentru încorporarea eficientă a ARN-ului genomic în virioni. Asamblarea, înmugurirea și maturarea virionilor are loc în absența glicoproteinei anvelopei. Încorporarea proteinei anvelopei se face pe suprafața externă a membranei plasmatice în timpul procesului de înmugurire. Odată ce particulele virale sunt eliberate de pe suprafața celulei, poliproteinele Gag și Gag-Pol sunt clivate de proteazele virale.

HETEROGENITATEA MOLECULARĂ Analiza moleculară a unor variate tulpini izolate de HIV arată existența de variații în multe porțiuni ale genomului viral. De exemplu, secvențele de codificare pentru proteina anvelopei virale pot diferi doar într-un procent mic sau prin mai mult de 50 de procente. Procentul diferențelor actuale între secvențele proteinelor de anvelopă poate fi chiar mai mare. Aceste modificări tind să se grupeze în regiuni hipervariabile. O asemenea regiune, V3, este ținta anticorpilor neutralizanți și conține situsuri de recunoaștere pentru răspunsurile celulelor T. Variabilitatea în această regiune se datorează probabil presiunii selective din partea sistemului imun al gazdei. Variabilitatea extraordinară a lui HIV-1 contrastează puternic cu relativa stabilitate genetică a lui HTLV-I și HTLV-II. Pe baza acestei heterogenități moleculare, izolatele virale HIV-1 au fost categorisite în două *grupe:* grupul M, care este responsabil de majoritatea infecțiilor din lume, și grupul O, care este un grup izolat, relativ rar, ce se găsește curent în Camerun, Gabon și Franța. Grupul M cuprinde opt *subtipuri* secvențiale sau *clade,* denumite de la A la H. Virusurile din subtipul A sunt cele mai frecvente în lume, în timp ce virusurile din subtipul B se găsesc doar în Statele Unite. Analiza și distribuția arborelui filogenetic a variatelor subtipuri de HIV-1 la nivelul globului sunt discutate în capitolul 308.

EPIDEMIOLOGIE HIV se răspândește prin contact sexual, sânge sau derivați de sânge, echipament de injectare contaminat, intrapartum și contact perinatal mamă-copil și prin hrănire la sân (capitolul 308). HIV a determinat o pandemie globală, cu un număr de indivizi infectați estimat la aproximativ 20 milioane la nivel mondial în 1996. Modul predominant de transmitere în lume – deosebit de frecvent în țările în curs de dezvoltare – este prin contact heterosexual cu o persoană infectată. Deși transmiterea heterosexuală crește în frecvență în țările dezvoltate, contactul homosexual și folosirea de droguri injectabile rămân modurile principale de transmitere în Statele Unite. Transmiterea intrapartum/perinatală de la mamă la făt sau la sugar este o sursă majoră de infecție în țările în curs de dezvoltare și devine tot mai importantă în țările dezvoltate, pe măsură ce rata răspândirii heterosexuale crește.

HIV-1 este agentul predominant al infecției cu HIV la nivel global. HIV-2 este frecvent în Africa de Vest; mai mult, prezența acestuia a fost dovedită acum în alte regiuni ale Africii, precum și în Europa de Vest, America de Sud (în special Brazilia) și – într-o măsură mult mai mică – în Canada și Statele Unite.

BOLI ASOCIATE Boala determinată de HIV se caracterizează printr-o imunodeficiență progresivă, asociată cu depleția cantitativă și defecte calitative ale celulelor T CD4+. Boala avansată se referă la sindromul imunodeficienței dobândite sau SIDA.

Când numărul de celule T CD4+ scade sub un nivel critic, de obicei 200/ µL, indivizii afectați devin foarte susceptibili la un număr de infecții oportuniste și neoplasme. Aceste afecțiuni sunt definitorii pentru SIDA; scăderea celulelor T CD4+ la < 200/ µL, chiar dacă individul este asimptomatic, tot constituie un diagnostic de SIDA. Comparativ cu HIV-1, despre HIV-2 se crede că ar determina o boală care este mai indolentă și care evoluează spre stadii mai avansate într-o perioadă mai lungă. HIV-1 determină o boală neurologică la o mare parte din pacienți. Această formă de boală se poate manifesta sub forma complexului de demență al SIDA, meningitei aseptice, mielopatiei, nevritei periferice și/sau miopatiei. Un număr de anomalii cu specificitate de organ sunt, de asemenea, asociate cu infecția cu HIV.

PREVENIRE Strategiile de prevenire a infecției cu HIV sunt similare celor de prevenire a infecției cu HTLV (vezi mai sus și capitolul 308) → ***Tratamentul infecției cu HIV și complicațiile sale sunt discutate în detaliu în capitolul 308.***

BIBLIOGRAFIE

Barre-Sinoussi F et al: Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 220:868, 1983

Briggs NC et al: Seroprevalence of human T cell lymphotropic virus type II infection, with or without human immunodeficiency virus type I coinfection, among US intravenous drug users. J Infect Dis 172:51, 1995

Coffin JM: Retroviridae and their replication, in *Fields Virology*, BN Fields, DM Knipe (eds). New York, Raven Press, 1990, p 1437

Fauci AS: Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease: Implications for therapy. Science 262:1011, 1993

Franchini G: Molecular mechanisms of human T-cell leukemia/ lymphotropic virus type I infection. Blood 86:3619, 1995

Gallo RC: Human retroviruses in the second decade: A personal perspective. Nature Med 1:753, 1995

Gallo RC et al: Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science 224:500, 1984

Gill PS et al: Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alpha and zidovudine. N Engl J Med 332:1744, 1995

Harrington WJ JR et al: Tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM): Treatment with an anabolic steroid danazol. AIDS Res Hum Retroviruses 7:1031, 1991

Hollsberg P, Hafler DA: Pathogenesis of diseases induced by human lymphotropic virus type I infection. N Engl J Med 328:1173, 1993

Korber BTM et al: Mutational trends in V3 loop protein sequences observed in different genetic lineages of human immunodeficiency virus type I. J Virol 68:6730, 1994

Myers G: HIV: Between past and future. AIDS Res Hum Retroviruses 10:1317, 1994

Pantaleo G et al: The role of lymphoid organs in the pathogenesis of HIV infection. Semin Immunol 5:157, 1993

Pantaleo G, Fauci AS: The acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), in *Handbook of Experimental Immunology*, LA Herzenberg et al (eds). Oxford, Blackwell Scientific, 1996

Poiesz BJ et al: Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci USA 77:7415, 1980

Trono D: HIV accessory proteins: Leading roles for the supporting cast. Cell 82:189, 1995

Urba WJ, Longo DL: The clinical spectrum of human retroviral-induced diseases. Cancer Res 45:4637, 1985

Urba WJ, Longo DL et al: Adult T-cell leukemia/lymphoma, in *Clinical Oncology*, MD Abeloff et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1995, p 2173

Waldmann TA: The multichain interleukin-2 receptor: A target for immunotherapy. Ann Intern Med 116:148, 1992

Zehender G et al: High prevalence of human T-cell lymphotropic virus type II infection in patients affected by human immunodeficiency virus type I-associated predominantly sensory polyneuropathy. J Infect Dis 172:1595, 1995

193 GRIPA

Raphael Dolin

DEFINIȚIE Gripa este o boală respiratorie acută determinată de infecția cu virusuri gripale. Boala afectează căile respiratorii superioare și/sau inferioare și este frecvent acompaniată de semne și simptome sistemice, cum sunt febra, cefaleea, mialgia și astenia. Epidemii cu întindere și severitate variabilă apar aproape în fiecare iarnă. Aceste epidemii se manifestă printr-o morbiditate generală semnificativă în cadrul populației și o mortalitate crescută la anumiți pacienți cu „risc crescut“, în special ca urmare a complicațiilor pulmonare.

AGENT ETIOLOGIC Virusurile gripale aparțin familiei Orthomyxoviridae. Virusurile gripale A și B formează un gen, iar virusul gripal C constituie alt gen. Diferențierea virusurilor în tipurile A, B și C se face pe baza caracteristicilor antigenice ale antigenelor proteice ale nucleoproteinelor (NP) și ale matricei (M). Virusul gripal A se subdivide (subtipizează) ulterior pe baza antigenelor hemaglutininice (H) și neuraminidazice (N) de suprafață (vezi în continuare). Diferitele tulpini sunt denumite după locul de origine, cantitatea izolată, anul descoperirii și subtip - de exemplu, gripa A/Johannesburg/ 33/94(H3N2). Virusurile gripale B și C sunt denumite în mod similar, dar antigenele H și N ale acestor virusuri nu determină divizarea în subtipuri, deoarece variațiile intratipice în aceste antigene sunt mult mai reduse.

Majoritatea informațiilor referitoare la biologia moleculară a virusurilor gripale s-au obținut prin studiul virusului gripal A; despre ciclul de replicare a virusurilor B și C se știe destul de puțin. Din punct de vedere morfologic, virusurile A, B și C sunt similare. Virionii sunt particule sferice de formă neregulată, cu diametrul între 80 și 120 nm, și prezintă o anvelopă lipidică pe a cărei suprafață se proiectează glicoproteinele hemaglutininice și neuraminidazice (figura 193-1). Hemaglutininele joacă rolul de punte prin care virusul se leagă de receptorii celulari, iar neuraminidazele degradează receptorii și joacă probabil un rol în eliberarea virusului din celula infectată, după ce replicarea a avut loc. Anticorpii orientați împotriva antigenelor H reprezintă principalii determinanți ai imunității față de virusul gripal, în timp ce anticorpii anti-neuraminidazici limitează difuzarea virusului și contribuie la limitarea infecției. Suprafața internă a învelișului lipidic conține proteinele matricei (M1 și M2), a căror funcție este încă insuficient înțeleasă, dar care au probabil un rol în asamblarea virală și în stabilizarea anvelopei lipidice. Virionul conține și antigenul nucleoproteic (NP) care este asociat genomului viral, precum și trei proteine polimerazice (P), care sunt esențiale pentru transcripția și sinteza ARN-ului viral. Două proteine nestructurale (NS), cu rol necunoscut, sunt de asemenea prezente în celulele infectate.

Genomul virusului gripal A este alcătuit din 8 segmente monocatenare de ARN viral, ce codifică proteinele structurale și nestructurale. Genomul fiind segmentat, posibilitatea rearanjării genelor pe parcursul unei infecții este crescută, rearanjarea secvențelor apărând cu o frecvență crescută în timpul infecției celulelor cu mai mult de o tulpină de virus gripal A.

EPIDEMIOLOGIE Epidemiile de gripă de tip A apar teoretic în fiecare an, dar extinderea și gravitatea epidemiilor variază foarte mult. Epidemii localizate apar la intervale variabile, de obicei la 1-3 ani. Pandemii sau epidemii globale



FIGURA 193-1 O microfotografie electronică a virusului gripal (x143000) (*După R. Dolin, Am Fam Phys 14:74, 1976.*)

au apărut cam o dată la 10-15 ani după pandemia din 1918-1919 (tabelul 193-1).

Epidemiile cele mai severe și extinse sunt cauzate de virusurile gripale de tip A. În mare parte, acestea sunt rezultatul remarcabilei capacități a antigenelor hemaglutininice și neuraminidazice ale virusului gripal A de a cunoaște periodic variații antigenice. Variațiile antigenice majore, cunoscute ca *mutații antigenice,* se pot asocia cu pandemiile și sunt limitate la virusurile gripale de tip A. Variațiile minore sunt denumite *deviații antigenice*. Aceste modificări antigenice pot implica doar hemaglutininele, sau atât hemaglutininele, cât și neuraminidazele. În cadrul infecțiilor umane au fost identificate 3 subtipuri majore de antigene hemaglutininice (H1, H2, H3) și 2 neuraminidazice (N1, N2). Hemaglutininele denumite anterior H0 și Hsw1 sunt cunoscute în prezent ca variante ale H1. Un exemplu de mutație antigenică ce a implicat atât hemaglutininele, cât și neuraminidazele a apărut în 1957, când subtipul predominant al virusului gripal A s-a transformat din H1N1 în H2N2 ducând la producerea unei pandemii severe, cu 70.000 decese în exces – decese în plus față de numărul prognozat, fără a lua în calcul o epidemie de gripă – și aceasta doar în Statele Unite. În 1968, o mutație antigenică ce implică doar hemaglutininele (de la H2N2 la H3N2) a dus la o pandemie cu un caracter mai puțin sever decât cel din 1957. În 1977, un virus emergent H1N1 a determinat o pandemie ce a afectat în principal indivizii mai tineri, adică cei născuți după 1957. Așa cum se vede din tabelul 193-1, virusurile H1N1 au circulat între 1918 și 1956, indivizii născuți înainte de 1957 dobândind astfel un anumit grad de imunitate față de virusurile H1N1. Pe parcursul epidemiilor cu gripă de tip A se semnalează prezența unui singur subtip la un moment dat. Cu toate acestea, după 1977, atât virusurile H1N1, cât și H3N2, au fost prezente simultan, ducând la epidemii de severitate variabilă. În anumite epidemii s-a constatat existența simultană a virusurilor gripale de tip B și A.

Originea tulpinilor pandemice este necunoscută. Datorită diferențelor marcate dintre structurile primare ale hemaglutininelor diferitelor subtipuri de virus gripal A (H1, H2 sau H3), pare improbabil ca mutațiile antigenice să fie rezultatul unor modificări spontane în cadrul genelor hemaglutininice. Deoarece genomul segmentat al virusului gripal cunoaște o rată înaltă de rearanjări, s-a sugerat că tulpinile pandemice ar rezulta prin rearanjarea genelor între virusurile gripale umane și animale. Virusurile gripale de tip B nu posedă un rezervor animal și de aceea nu cunosc mutații antigenice, putând însă apărea deviații antigenice.

Pandemiile reprezintă dovada impactului dramatic al gripei, dar îmbolnăvirile ce apar între pandemii pot atinge grade mai mari ale mortalității și morbidității totale, însă de-a lungul unei perioade mai lungi de timp. Din 1972 până în 1991, îmbolnăvirile interpandemice au fost asociate cu 20 000, sau mai mult, de decese suplimentare, în timpul celor

Tabelul 193-1

Apariția subtipurilor antigenice ale virusului gripal A asociate cu afecțiunea pandemică sau epidemică

Anul	Subtipul	Extinderea epidemiei
1889-90	H2N8*	Pandemie severă
1900-03	H3N8*	?Epidemie moderată
1918-19	H1N1† (anterior HswN1)	Pandemie severă
1933-35	H1N1† (anterior H0N1)	Epidemie ușoară
1946-47	H1N1	Epidemie ușoară
1957-58	H2N2	Pandemie severă
1968-69	H3N2	Pandemie moderată
1977-78‡	H1N1	Pandemie ușoară

* Determinat prin studii serologice retrospective pe indivizi în viață în timpul acelor ani („seroarheologie").
† Hemaglutininele denumite inițial Hsw și H0 sunt clasificate acum ca variante ale H1.
‡ De atunci și până în prezent (1995-96) nu au mai apărut alte subtipuri antigenice noi ale virusului gripal A. Au circulat subtipuri ale virusului H1N1 sau H3N2 fie în ani alternativi, fie simultan.

10 epidemii din Statele Unite; peste 40 000 decese asociate gripei au apărut în una din trei astfel de epidemii. Virusurile gripale de tip A ce apar între pandemii prezintă deviații antigenice la nivelul antigenelor hemaglutininice. Aceste deviații antigenice se produc aparent prin mutații punctiforme ce implică segmente de ARN care codifică hemaglutininele. Tulpinile importante din punct de vedere epidemiologic, adică cele care pot determina apariția unor epidemii întinse, prezintă modificări ale aminoacizilor la nivelul a cel puțin două din situsurile antigenice majore ale moleculei hemaglutininice. Deoarece apariția a două mutații este puțin probabil să survină simultan, se presupune că deviațiile antigenice ar fi rezultatul unor mutații punctiforme ce apar succesiv pe parcursul transmiterii virusului de la o persoană la alta. Deviațiile antigenice au apărut aproape anual din 1977 pentru virusurile H1N1 și din 1968 pentru virusurile H3N2.

Epidemiile de gripă de tip A apar brusc, atingând un vârf după 2-3 săptămâni și durează în general 2-3 luni, de obicei dispărând la fel de brusc cum au apărut. Primul semn al apariției gripei în cadrul unei comunități este creșterea numărului copiilor cu îmbolnăviri respiratorii febrile, care au nevoie de îngrijiri medicale. Aceasta este urmată de o creștere a numărului de adulți cu îmbolnăviri de tipul gripei și eventual o creștere a numărului de internări a unor pacienți cu pneumonie, insuficiențe cardiace congestive agravate, precum și exacerbări ale bolilor pulmonare cronice. Procentul de absențe de la locul de muncă sau de la școală crește de asemenea în acest timp. Creșterea numărului de decese prin pneumonie și gripă apare de obicei tardiv în cursul epidemiei. Rata contagiozității este variabilă de la o epidemie la alta, dar în medie reprezintă 10-20% din populația generală. În timpul pandemiei din 1957 s-a estimat că rata de transmitere a gripei cu manifestări clinice a depășit 50% în cadrul populației urbane, la care se mai adaugă un procent de 25% sau mai mult reprezentând persoanele cu manifestări subclinice ale infecției cu virusul gripal A. În cadrul grupurilor instituționalizate, precum și în colectivitățile semi-închise, cuprinzând un număr mare de indivizi susceptibili, au fost raportate și rate mai înalte.

Epidemiile de gripă apar aproape exclusiv în cursul lunilor de iarnă în emisferele nordică și sudică. Identificarea virusului în afara epidemiilor este posibilă foarte rar, deși s-au înregistrat uneori anumite creșteri serologice sau chiar epidemii în timpul lunilor de vară. Nu este cunoscut unde și cum se cantonează virusul în perioada dintre epidemii. O explicație posibilă este aceea că virusul gripal A este prezent la populația umană de pe tot globul, datorită transmiterii de la persoană la persoană, dar cea mai mare parte a populației este capabilă să susțină un nivel scăzut al răspândirii interepidemice. Pe de altă parte,

anumite tipuri umane de virus e posibil să se cantoneze în lumea animală, dar nu există o dovadă convingătoare care să sprijine această ipoteză. În epoca modernă, mijloacele rapide de transport contribuie la răspândirea globală a virusului.

Factorii implicați în inițierea și stoparea epidemiilor de gripă sunt incomplet înțeleși. Un factor major ce influențează extinderea și severitatea unei epidemii îl reprezintă nivelul de imunitate existent la populația expusă. Atunci când este prezent un tip antigenic nou de virus gripal, pentru care nivelul de anticorpi este redus sau inexistent, devine posibilă apariția unei epidemii extensive. Atunci când absența anticorpilor este globală, epidemia se poate răspândi pe tot globul, transformându-se într-o pandemie. Astfel de valuri pandemice pot apărea pe parcursul mai multor ani, până ce imunitatea populației atinge niveluri înalte. În anii ce urmează pandemiei, deviațiile antigenice ce se produc la virusurile gripale duc la apariția unor epidemii cu gravitate variabilă în cadrul populațiilor ce prezintă un nivel imunitar ridicat față de tipul pandemic ce a circulat mai înainte. Această situație persistă până la apariția unui nou tip pandemic. Pe de altă parte, epidemiile se pot încheia în ciuda persistenței unui grup mare de persoane neafectate, sensibile la boală.

Ocazional, apariția unei variante antigenice semnificativ diferite se poate manifesta printr-o epidemie localizată. Epidemia gripei porcine din 1976, apărută în Statele Unite și determinată de un virus A/H1N1, similar din punct de vedere antigenic cu virusul care a circulat în 1918-1919 (vezi tabelul 193-1), poate fi un astfel de exemplu, cu toate că această epidemie ar putea să reprezinte doar o pătrundere a virusului gripei porcine într-un grup populațional uman aglomerat, limitată însă la o răspândire zonală. De asemenea, s-a sugerat că anumite virusuri, cum ar fi tipurile A/H1N1, care circulă în prezent, ar fi mai puțin virulente și ar determina astfel o boală mai puțin gravă, chiar și la indivizii virgini din punct de vedere imunologic, ceea ce sugerează că, pe lângă nivelul imunității preexistente, o serie de alți factori, încă necunoscuți, joacă un rol în epidemiologia gripei.

Virusul gripal de tip B determină apariția unor epidemii mai puțin extinse și se asociază cu forme mai puțin grave de boală decât cele determinate de virusul gripal A. Hemaglutininele și neuraminidazele virusului gripal B cunosc variații mai puțin frecvente și minore față de cele observate la virusul gripal A, ceea ce explică în parte caracterul mai puțin extensiv al bolii. Epidemiile cu virus gripal B apar cel mai frecvent în școli și unități militare, deși s-au semnalat ocazional epidemii în instituțiile care găzduiesc persoane în vârstă. Cea mai gravă complicație a infecției cu virus gripal B este sindromul Reye (vezi capitolul 300). Virusul gripal C se asociază doar ocazional cu boala umană, totuși deseori sunt identificați anticorpi serici pentru virusul gripal C, ceea ce sugerează frecvența mare a infecțiilor asimptomatice.

Morbiditatea și mortalitatea în cadrul epidemiilor gripale continuă să fie semnificativă. Majoritatea indivizilor care decedează în aceste condiții au o boală de fond care-i plasează în categoria de risc crescut pentru complicațiile gripei. Spitalizarea în exces a adulților ce prezintă risc medical crescut a atins nivelul de 800 la 100.000 de locuitori în timpul ultimelor epidemii de gripă. Principalii factori ce determină riscul crescut sunt reprezentați de bolile cardiace și pulmonare cronice, la fel ca și vârsta înaintată. O creștere a ratei mortalității se constată și la indivizii cu boli cronice metabolice, renale și imunosupresive, totuși într-o mai mică măsură decât la cei cu afecțiuni cardio-pulmonare. Morbiditatea atribuită gripei în populație este considerabilă. Pentru fiecare din cele 3 epidemii din Statele Unite ce au fost studiate în anii '60, s-a estimat un cost economic, direct și indirect, între 1,5 și 3,5 miliarde de dolari, astăzi costurile fiind mult mai mari.

PATOGENEZĂ Momentul inițial este reprezentat de infectarea epiteliului respirator cu virus gripal, existent la nivelul secrețiilor respiratorii ale indivizilor cu infecție acută. Transmiterea se face prin aerosoli generați de tuse și strănut, dar este posibilă și infectarea prin strângerea mâinii, contactul cu obiecte contaminate sau alt tip de contact personal. Experimente sugerează că infectarea prin aerosoli (particule cu dimensiuni mici, sub 10 μm) este mai eficientă decât cea produsă prin intermediul picăturilor mai mari. La început, infecția virală afectează celulele epiteliului columnar ciliat, dar poate afecta și alte celule ale tractului respirator, inclusiv celule alveolare, celule ale glandelor mucoase și macrofage. În celulele infectate, replicarea virală are loc în 4-6 ore, după care virusul infectant este eliberat, acesta infectând celulele adiacente sau apropiate, astfel încât, pe parcursul câtorva ore, de la câteva focare se realizează infectarea unui număr semnificativ de celule respiratorii. În cazul infecției induse experimental, perioada de incubație a bolii variază de la 18 la 72 de ore, în funcție de cantitatea de virus inoculată. Studiile histopatologice relevă modificări degenerative care pot fi observate la nivelul celulelor ciliate infectate, reprezentate de granulare, vacuolizare, tumefiere și apariția nucleilor picnotici. Uneori se observă un proces celular de descuamare sau necroză și, în anumite zone, epiteliul columnar este înlocuit de celule epiteliale metaplazice și turtite. Severitatea bolii este corelată cu cantitatea de virus prezentă în secreții, acest lucru sugerând că nivelul de replicare virală reprezintă un mecanism important în cadrul patogenezei bolii. În ciuda prezenței frecvente a unor semne și simptome sistemice, cum ar fi febra, cefaleea sau mialgia, rareori au fost identificate localizări extrapulmonare, inclusiv sanguine, ale virusului gripal, astfel încât patogeneza simptomelor sistemice rămâne încă necunoscută.

Răspunsul gazdei la infecția cu virus gripal implică interacțiunea complexă a anticorpilor umorali, a anticorpilor locali, a răspunsului imun mediat celular, a interferonului și a altor mijloace de apărare ale gazdei. Anticorpii serici pot fi măsurați prin diferite metode, fiind posibilă identificarea lor în a doua săptămână după infectarea primară cu virus gripal. Anumiți anticorpi pot fi măsurați prin inhibarea hemaglutinării (IHA), fixarea complementului (FC), neutralizare, test ELISA și proba anticorpilor anti-neuraminidazici. Anticorpii orientați împotriva hemaglutininelor par a fi cei mai importanți mediatori ai imunității, în multe studii titruri IHA de 40 sau mai mari fiind asociate cu protecția față de infecție. Anticorpii secretori produși în tractul respirator sunt în principal IgA și joacă un rol major în protecția împotriva infecției. Titruri ale anticorpilor secretori de neutralizare de 4 sau mai mari se asociază de asemenea cu asigurarea protecției. O varietate de răspunsuri imune mediate celular, atât specifice de antigen, cât și nespecific, se pot identifica precoce după infectare și depind de imunitatea anterioară a gazdei. Aceste răspunsuri implică celulele T proliferative, celulele T citotoxice și activitatea celulelor natural killer. Interferonul a fost identificat în secrețiile respiratorii în momentul în care începe răspândirea virusului, creșteri ale titrului de interferon fiind asociate cu reduceri ale răspândirii virusului.

Factorii de apărare ai gazdei, responsabili de încetarea răspândirii virusului, precum și de remisiunea bolii nu au fost încă identificați. Răspândirea virusului se oprește în general la 2-5 zile după apariția primelor simptome, într-un moment când anticorpii serici și locali nu sunt încă identificabili prin metodele convenționale; totuși, creșteri ale titrurilor anticorpilor pot fi identificate prin utilizarea unor metode ultrasensibile, în special la indivizi ce prezentau o imunitate anterioară față de virus. S-a sugerat că interferonul, răspunsul imun mediat celular, și/sau răspunsul inflamator nespecific ar juca un rol important în remisiunea bolii.

MANIFESTĂRI Gripa a fost cel mai frecvent descrisă ca o boală caracterizată prin debutul brusc al simptomelor sistemice, cum ar fi cefalee, stare febrilă, senzație de frig, mialgie sau stare de rău, acompaniate de semne de afectare

a tractului respirator, în special tuse și odinofagie. În multe cazuri, debutul este atât de brusc încât pacienții pot preciza cu certitudine momentul instalării bolii. Un model tipic al manifestărilor bolii este reprezentat în figura 193-2. Manifestările clinice sunt extrem de diverse. Acestea pot varia de la o boală respiratorie ușoară, afebrilă, similară răcelii (cu un debut brusc sau gradat), până la prostație severă, cu semne și simptome respiratorii relativ puține. În majoritatea cazurilor ce intră în atenția medicului, este prezentă febra, temperatura putând varia de la 38°C până la peste 41°C. Febra crește rapid în primele 24 ore de boală și scade de obicei gradat după 2-3 zile, însă uneori poate persista aproximativ o săptămână. Pacientul se plânge de o stare febrilă asociată cu frisonete, dar frisoanele adevărate sunt rare. Cefaleea, fie generalizată, fie frontală, este de asemenea frecventă. Mialgia poate afecta orice parte a corpului, dar este mai frecventă la nivelul membrelor inferioare și în regiunea lombosacrată. Și artralgiile pot fi prezente.

Manifestările respiratorii devin mai importante după diminuarea simptomelor sistemice. Mulți pacienți prezintă dureri în gât sau tuse persistentă timp de o săptămână sau chiar mai mult, frecvent însoțite de jenă retrosternală. Semnele oculare sunt reprezentate de durere la mișcarea globilor oculari, fotofobie, usturime.

Examenul fizic este sărac în cazul unei gripe necomplicate. Precoce în timpul bolii, bolnavul pare îmbujorat, pielea este uscată și fierbinte, iar la bătrâni poate apărea eritem al extremităților și diaforeză. Examenul faringian poate fi negativ chiar și în prezența unei dureri de gât severe, totuși inflamații ale membranelor mucoase, precum și secreții postero-nazale pot apare în unele cazuri. La tineri se poate constata o ușoară adenopatie cervicală. Examenul pulmonar este de asemenea sărac în cazul gripei necomplicate, deși ronhusuri, wheezing și raluri diseminate au fost raportate cu o frecvență variabilă în diferite epidemii. Cianoza, dispneea, tahipneea, raluri difuze precum și semne de condensare sunt indicatorii complicațiilor pulmonare. Pacienții cu forme aparent necomplicate de gripă pot prezenta o serie de tulburări ușoare ale ventilației pulmonare și o creștere a gradientului de difuziune alveolo-capilar, ceea ce indică faptul că afectarea pulmonară subclinică este mai frecventă decât se credea.

În cazul gripei necomplicate, boala acută se remite în general după o perioadă de 2-5 zile, iar cei mai mulți pacienți își revin complet după aproximativ o săptămână. Uneori , simptomele de slăbiciune și oboseală (astenie postgripală) pot persista

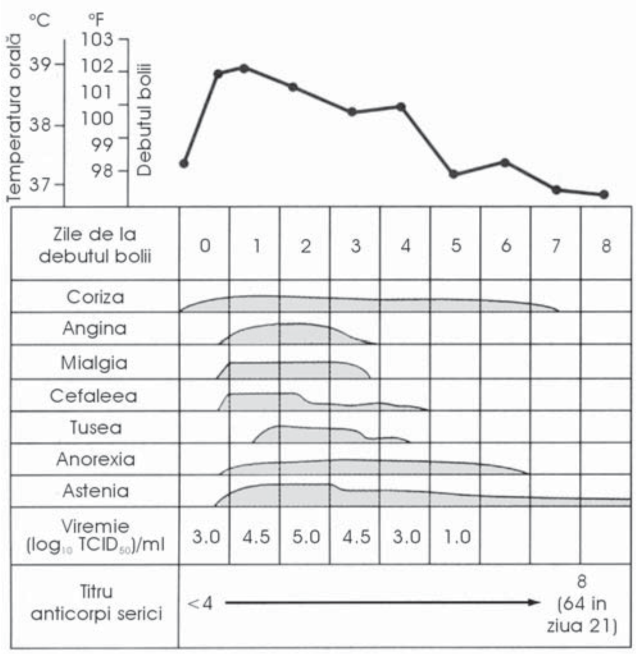


FIGURA 193-2 Manifestări clinice într-un caz de apariție naturală a gripei de tip A la un bărbat de 28 de ani, altfel sănătos. (*După R. Dolin, Am Fam Phys 14:74, 1976.*)

câteva săptămâni, în special la vârstnici, și pot crea probleme celor ce doresc să-și reia activitatea. Substratul patogenic al acestei „astenii“ este necunoscut, probabil se datorează persistenței anormalității funcției pulmonare timp de câteva săptămâni după o formă de gripă necomplicată.

COMPLICAȚIILE GRIPEI Cea mai frecventă complicație a gripei este pneumonia, ce poate apărea ca afecțiune primară, sub forma unei pneumonii virale gripale, secundară, ca o pneumonie bacteriană, sau mixtă, ca pneumonie virală și bacteriană. Pneumonia virală gripală primară este mai puțin întâlnită, dar este cea mai severă dintre complicațiile pneumonice. Apare sub forma unei gripe acute ce nu se remite, ci evoluează cu febră persistentă, dispnee și eventual cianoză. Producția de spută este redusă, dar poate fi sanguinolentă, iar o serie de alte semne prezente la examenul fizic pot apărea precoce în evoluția bolii. În cazurile mai avansate sunt semnalate raluri difuze, iar radiografia toracică sugerează existența unui infiltrat interstițial difuz și/sau a unui sindrom de detresă respiratorie. În anumite cazuri, examenul gazelor sanguine poate sugera o hipoxie severă. Culturile virale, în special dacă se realizează în fazele precoce ale bolii, arată titruri crescute ale virusului în secrețiile căilor respiratorii și în parenchimul pulmonar. Examenul histopatologic al cazurilor fatale de pneumonie virală primară arată o reacție inflamatorie marcată în septurile alveolare, cu edem și infiltrație cu limfocite, macrofage, ocazional plasmocite și un număr variabil de neutrofile. De asemenea, s-au identificat trombi de fibrină în capilarele alveolare, precum și procese hemoragice și de necroză. La nivelul canalelor alveolare și al alveolelor s-au descoperit membrane hialine eozinofilice.

Pneumonia virală primară gripală afectează în special indivizii cu boli cardiace, în special pe cei cu stenoză mitrală, dar poate apărea și la adulți tineri, sănătoși, ca și la vârstnici cu afecțiuni pulmonare cronice. În cadrul unor epidemii de gripă (în special în 1918 și 1957), sarcina s-a dovedit a fi la femei un factor de risc în apariția unei pneumonii primare virale.

Pneumonia bacteriană secundară urmează unei gripe acute. După o perioadă de ameliorare de 2-3 zile după gripa acută, se constată o reapariție a febrei, însoțită de semne și simptome ce sugerează o pneumonie bacteriană, reprezentate de tuse, producție de spută purulentă și existența unor semne fizice și radiologice de condensare pulmonară. Cei mai frecvenți agenți patogeni sunt *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* și *Haemophilus influenzae*, bacterii ce colonizează nazofaringele și devin active în urma modificărilor bronho-pulmonare determinate de infecția virală. Etiologia poate fi precizată pe baza colorației Gram sau prin culturi dintr-un specimen de spută adecvat. Pneumoniile bacteriene secundare apar mai frecvent la persoanele cu risc crescut, cu boli cronice cardiace și pulmonare, precum și la vârstnici. Pacienții cu pneumonie bacteriană secundară răspund bine la terapia cu antibiotice, atunci când aceasta este instituită rapid.

Probabil cea mai frecventă complicație pneumonică ce apare în cursul epidemiilor de gripă este pneumonia mixtă virală și bacteriană. Evoluția clinică a acestei complicații este marcată de manifestări specifice atât pneumoniei primare, cât și celei secundare. Pacienții pot prezenta o evoluție progresivă a afecțiunii acute sau poate interveni o scurtă perioadă de ameliorare, după care se constată o agravare clinică, cu eventuale manifestări specifice pneumoniei bacteriene. Culturile de spută pot conține atât virus gripal A, cât și unul dintre agenții patogeni bacterieni menționați mai sus. Zone de infiltrare sau de condensare pot fi evidențiate prin examenul fizic sau radiologic. Pacienții cu pneumonie mixtă virală și bacteriană prezintă în general o afectare mai puțin difuză a plămânilor față de cei cu pneumonie virală primară, iar infecția lor bacteriană răspunde la tratamentul adecvat cu antibiotice. Pneumonia

mixtă virală și bacteriană apare în primul rând la pacienții cu afecțiuni pulmonare și cardiovasculare cronice.

Alte complicații pulmonare asociate gripei includ agravarea bolii pulmonare cronice obstructive și exacerbările bronșitei cronice și a astmului. La copii infecția gripală se poate prezenta ca un crup.

Complicațiilor pulmonare ale gripei li se adaugă un număr de complicații extrapulmonare. Sindromul Reye reprezintă o complicație severă la copii a gripei de tip B și, într-o mai mică măsură a infecției cu virus gripal A, precum și a infecției cu virusul varicelo-zosterian. O asociație epidemiologică între sindromul Reye și tratamentul cu aspirină pentru o infecție virală anterioară a fost consemnată, iar incidența sindromului Reye a scăzut mult odată cu răspândirea avertismentelor în privința utilizării de aspirină la copii cu infecții respiratorii virale acute. **→ *O descriere detaliată a sindromului Reye se găsește la capitolul 300*.**

Miozita, rabdomioliza și mioglobinuria sunt complicații rare ale infecției gripale. Cu toate că mialgia este frecventă în gripă, miozita veritabilă este rară. Pacienții cu miozită acută prezintă o sensibilitate marcată a mușchilor afectați, în special la nivelul membrelor inferioare, și nu suportă nici cea mai ușoară atingere, cum ar fi cea a unui cearșaf. În cazurile mai grave se constată și o tumefiere și o hipotonie a mușchilor. Sunt evidențiate creșteri semnificative ale creatin fosfokinazei serice, ca și ale aldolazei, iar anumiți pacienți pot dezvolta insuficiență renală datorită mioglobinuriei. Patogeneza miozitei asociate gripei nu este precizată, deși virusul gripal a fost identificat la nivelul mușchilor afectați.

Apariția miocarditei și pericarditei asociate cu infecția cu virusul gripal a fost semnalată în timpul pandemiei dintre anii 1918 și 1919. Această asociere a fost determinată pe baze histopatologice, dar a fost evidențiată cu frecvență scăzută după acel moment. Modificările electrocardiografice în timpul gripei acute sunt frecvente la pacienții cu afecțiuni cardiace, dar reprezintă mai degrabă o exacerbare a bolii cardiace de fond decât o afectare directă a miocardului de către virusul gripal.

În timpul gripei pot apărea și afecțiuni ale sistemului nervos central, precum encefalita, mielita transversă și sindromul Guillain-Barré. Relația etiologică dintre virusul gripal și anumite boli ale sistemului nervos central nu este încă stabilită. A fost semnalat și sindromul de „șoc toxic“, determinat de infecția cu *Staphylococcus aureus* ce urmează unei infecții gripale acute (vezi capitolul 142).

Complicațiilor ce afectează diverse organe și sisteme, descrise mai sus, li se adaugă și agravarea unor boli cardiovasculare, pulmonare sau renale la bolnavii în vârstă sau cu risc crescut, ce poate conduce la modificări ireversibile și deces. Aceste decese contribuie la rata generală a mortalității în exces determinată de epidemiile cu virus gripal A.

DIAGNOSTIC ȘI EXAMENE DE LABORATOR Diagnosticul de laborator se realizează în timpul fazei acute de boală, prin izolarea virusului din spută, secreții nazofaringiene și exsudat faringian. Virusul este de obicei identificat în culturi de țesuturi și, mai rar, în cavitatea amniotică a embrionilor de pui la 48 până la 72 de ore de la inoculare. Antigenele virale sunt identificate ceva mai devreme prin utilizarea metodelor de imunodiagnostic în culturi de țesuturi sau direct, în celulele nazofaringiene exfoliate obținute prin lavaj. Totuși, această metodă este mai puțin sensibilă decât izolarea virusului în culturi de țesuturi. Diversele tipuri de virus gripal (A sau B) pot fi identificate prin metode de imunofluorescență sau de inhibare a hemaglutinării, iar subtipurile hemaglutininice ale virusului gripal A (H1, H2 sau H3) pot fi identificate prin inhibarea hemaglutinării, utilizând antiseruri specifice de subtip. Metodele serologice de diagnostic necesită compararea titrurilor anticorpilor serici din faza acută de boală cu cele de la 10 sau 14 zile de la debutul bolii și sunt utile doar pentru analiza retrospectivă a cazului. Creșterea de patru ori sau mai mult a titrurilor, determinată prin metode de inhibare a hemaglutinării și fixarea complementului, ori creșterea semnificativă a nivelului anticorpilor, măsurată prin ELISA, sugerează diagnosticul de infecție acută. Testele de fixare a complementului sunt în general mai puțin sensibile față de alte tehnici serologice dar, deoarece depistează antigenelor specifice de tip, aceste teste pot fi utile mai ales atunci când nu sunt disponibili reactivi specifici de subtip.

Alte teste de laborator nu sunt în general utile în stabilirea diagnosticului specific de infecție cu virus gripal. Numărătoarea leucocitelor duce la rezultate variabile; numărul leucocitelor este de obicei scăzut în fazele precoce ale bolii și normal sau ușor crescut mai târziu. Leucopenia severă a fost descrisă în formele fulminante de infecție virală sau bacteriană, în timp ce leucocitoza cu valori de peste 15.000/mm^3 sugerează existența unei infecții bacteriene secundare.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Doar pe baze clinice, este dificilă realizarea diagnosticului diferențial între o infecție cu virus gripal și alte infecții respiratorii virale pe de o parte, și infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* pe de altă parte. Faringitele streptococice severe sau pneumonia bacteriană la debut pot mima o gripă acută, deși pneumoniile bacteriene nu au în general o evoluție autolimitată. Prezența sputei purulente în care se poate identifica agentul bacterian patogen pe baza colorației Gram reprezintă un factor important în stabilirea etiologiei bacteriene. Și faptul că gripa apare în epidemii caracteristice în cursul lunilor de iarnă poate fi util în stabilirea diagnosticului. Atunci când autoritățile medicale locale semnalează prezența afecțiunilor gripale într-o comunitate, etiologia unei afecțiuni respiratorii acute febrile poate fi atribuită virusului gripal cu un mare grad de certitudine, mai ales atunci când manifestările tipice cu debutul brusc și simptome generale, sunt prezente.

Rx TRATAMENT

În cazurile necomplicate de gripă, se utilizează tratamentul simptomatic, pentru cefalee, mialgie și febră. Se utilizează salicilați și acetaminofen, dar salicilații trebuie evitați la copiii sub 18 ani datorită posibilei asocieri a salicilaților cu sindromul Reye. Deoarece tusea este în general autolimitată, tratamentul acesteia nu este în general necesar, dar pot fi totuși utilizate diverse produse ce conțin codeină atunci când tusea este supărătoare. Pacienților li se va recomanda odihnă și hidratare masivă în faza acută de boală, reluarea activităților cotidiene fiind permisă numai după remisiunea bolii și gradat, în special în cazul formelor severe de boală.

Terapia specifică antivirală în cazul gripei A este reprezentată de amantadină și rimantandină. Aceste medicamente sunt eficiente numai împotriva virusului gripal A, în Statele Unite fiind aprobată utilizarea acestora pentru terapia și profilaxia infecției cu virus gripal A. Atunci când tratamentul se instituie la 48 de ore de la debutul bolii, amantadina sau rimantandina reduce cu 50% durata menținerii simptomelor respiratorii și sistemice și, conform unui studiu, ar avea rezultate superioare față de antipiretice și analgezice. Aproximativ 5-10% din pacienții ce au primit amantadină au prezentat ușoare efecte secundare la nivelul sistemului nervos central, în primul rând anxietate, insomnie, nervozitate sau tulburări de concentrare. Aceste efecte secundare dispar la întreruperea tratamentului. Rimantadina, un medicament aflat în stadiu experimental, care este foarte asemănător cu amantadina, pare a fi la fel de eficientă ca aceasta, și cu efecte secundare mult mai rare asupra sistemului nervos central. Doza de amantadină sau rimantandină la adult este de 200 mg/zi, timp de 3 până la 7 zile. Pentru că ambele medicamente sunt excretate prin rinichi, dozele se vor reduce la 100 mg/zi sau mai puțin la pacienții în vârstă și la cei cu insuficiență renală. Rimantadina nu a

fost aprobată pentru tratamentul gripei A la copii. Ribavirina, un analog nucleotidic cu acțiune asupra mai multor agenți virali, s-a dovedit a fi eficientă împotriva virusului gripal de tip A și B atunci când este administrată în aerosoli; administrarea sa orală este relativ ineficientă.

Studiile au demonstrat eficiența medicamentelor antivirale în cazurile necomplicate de gripă la adulții tineri, dar nu se cunoaște ce medicamente sunt eficiente în tratamentul complicațiilor, cum ar fi pneumonia gripală. Tratamentul pneumoniei gripale primare este orientat spre menținerea oxigenării eficiente și se realizează în unități de terapie intensivă prin utilizarea, la nevoie, a unor mijloace energice pentru menținerea funcției respiratorii și a hemodinamicii organismului. Oxigenatoare membranare bypass au fost utilizate cu rezultate variabile. Apariția unui sindrom de detresă respiratorie necesită administrarea cu prudență a lichidelor și monitorizarea gazelor sanguine și a funcției hemodinamice.

Medicamentele antibacteriene se utilizează numai în tratamentul complicațiilor bacteriene ale gripei acute, cum ar fi pneumonia bacteriană secundară. Alegerea antibioticelor se face pe baza rezultatelor obținute prin colorare Gram și pe culturi de secreții respiratorii – spută sau aspirat transtraheal. Dacă etiologia pneumoniei bacteriene rămâne necunoscută, se utilizează antibiotice cu spectru larg, eficiente în special împotriva agenților bacterieni cei mai frecvenți în această situație, și anume *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* și *Haemophilus influenzae* (vezi capitolele 141, 142 și 152).

PROFILAXIE Principalele măsuri de sănătate publică pentru prevenirea gripei sunt reprezentate de utilizarea vaccinurilor cu virus inactivat. Aceste vaccinuri sunt preparate din virusuri gripale de tip A și B ce au circulat în sezonul precedent. Dacă tipul de virus circulant în momentul vaccinării este strâns înrudit cu cel din compoziția vaccinului, se realizează o protecție de 50-80% față de infecție. Vaccinurile existente la ora actuală sunt înalt purificate, și determină reacții secundare puține. Până la 5% dintre indivizi pot prezenta subfebrilitate și ușoare simptome sistemice la 8 până la 24 de ore după vaccinare, și peste o treime din indivizi prezintă ușoară roșeață și sensibilitate la locul vaccinării. Vaccinurile sunt preparate pe ouă, de aceea, în cazul indivizilor cu hipersensibilitate la ouă este necesară efectuarea unei desensibilizări sau nu se administrează vaccinul. Vaccinul împotriva gripei porcine din 1976 s-a asociat cu o creștere a incidenței sindromului Guillain-Barré, dar vaccinurile utilizate după 1976 nu au mai prezentat o asociere cu acest sindrom. Posibile excepții au fost înregistrate între 1990-1991 la cei vaccinați cu vârste între 18-64 ani și, de asemenea, între 1993-1994. Totuși, riscul ca acest sindrom să apară postgripal cântărește mai mult decât riscul potențial asociat cu vaccinarea. Vaccinuri cu virus gripal A viu atenuat au fost deja preparate și au dat rezultate promițătoare în urma testării pe adulți și copii. Aceste vaccinuri se administrează intranazal și stimulează producția locală de anticorpi mai eficient decât vaccinurile clasice inactivate.

Serviciul de Sănătate Publică al Statelor Unite recomandă vaccinarea antigripală la fiecare persoană în vârstă de peste 6 luni care prezintă un risc crescut de apariție a complicațiilor gripale. Această categorie include indivizii cu afecțiuni cardiovasculare și pulmonare cronice (inclusiv astmul), precum și pe cei care locuiesc în cămine sau alte instituții de tratare a unor boli cronice. Alte grupuri de populație la care se recomandă vaccinarea sunt alcătuite din persoanele sănătoase de peste 65 de ani sau indivizii care necesită tratament medical regulat pentru afecțiuni renale, diabet, hemoglobinopatii sau imunosupresii. Persoanele care îngrijesc pacienții cu risc crescut sau care intră frecvent în contact cu astfel de pacienți, inclusiv membrii de familie, trebuie de asemenea vaccinate, pentru a reduce riscul transmiterii infecției. De când vaccinurile comercializate conțin virus inactivat („omorât“), acestea pot fi administrate în siguranță pacienților imunosupresați. Vaccinările antigripale nu se asociază cu exacerbarea bolilor cronice ale sistemului nervos, cum ar fi scleroza multiplă. Vaccinarea se realizează precoce, în toamna de dinaintea izbucnirii epidemiei, și se efectuează anual, pentru a menține imunitatea față de cele mai frecvente tulpini de virus gripal.

Studiile au demonstrat o eficiență de 70-100% a amantadinei și rimantadinei în profilaxia infecției cu virus gripal A. Utilizarea amantadinei și rimantadinei în scop profilactic se realizează în principal la persoanele cu risc crescut, care nu au beneficiat de vaccinare sau la care vaccinarea se dovedește a fi ineficientă datorită modificărilor antigenice. Dacă vaccinarea se realizează în timpul unei epidemii, amantadina se poate administra simultan cu vaccinul inactivat, deoarece nu interferă cu răspunsul imun la vaccin. Există chiar dovada asocierii efectelor protectoare ale amantadinei și vaccinului. Amantadina a fost utilizată și în controlul epidemiilor nosocomiale cu virus gripal A. Profilactic, amantadina sau rimantadina se administrează din momentul izbucnirii epidemiei cu virus gripal A, zilnic, pe toată durata epidemiei. Doza cea mai frecvent folosită este de 200 mg pe zi la adult, dar doza de amantadină trebuie redusă în cazul pacienților cu insuficiență renală sau la vârstnici. Virusurile rezistente atât la amantadină, cât și la rimantadină se dezvoltă rapid după oprirea tratamentului cu aceste medicamente și a fost raportată posibilitatea de a transmite aceste virusuri rezistente.

BIBLIOGRAFIE

Centers For Disease Control: Prevention and control of influenza. Morb Mort Week Rep 45(RR-5):1, 1996
Dolin R et al: A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. N Engl J Med 307:580, 1982
Glezen WP: Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics. Epidemiol Rev 4:25, 1982
Gross PA et al: Association of influenza immunization with reduction in mortality in an elderly population: A prospective study. Arch Intern Med 148:562, 1988
Murphy BR, Webster RG: Orthomyxoviruses, in *Virology*, 3d ed, BN Fields (ed). New York, Raven Press, 1995, pp 1091-1152
Yinnon AM, Dolin R: Using antivirals to fight influenza. J Respir Dis 12:1146, 1991

194

Harry B. Greenberg

GASTROENTERITE VIRALE

În țările mai puțin dezvoltate, boala diareică acută infecțioasă reprezintă o cauză principală de morbiditate în toate grupele de populație, precum și de mortalitate la sugari și copii mici. În țările dezvoltate, boala diareică acută rămâne o cauză principală de morbiditate atât la copil, cât și la adult. Două grupuri distincte de virusuri – rotavirusurile și calicivirusurile enterice, cum este virusul Norwalk – precum și o serie de agenți patogeni bacterieni (vezi capitolul 128) s-au dovedit a fi agenți etiologici importanți ai gastroenteritelor. Rotavirusurile sunt principalii agenți patogeni la copilul mic. Virusul Norwalk, precum și calicivirusurile înrudite afectează predominant copiii și adulții.

ROTAVIRUSURILE **Clasificare și caracterizare** Rotavirusurile aparțin familiei Reoviridae. Virionul rotavirusului este alcătuit dintr-o capsidă triplă icosaedrică de 100 nm, ce înconjoară un genom alcătuit din 11 segmente de ARN dublucatenar. Virusul prezintă două proteine de suprafață, amândouă implicate în neutralizarea virală. Deoarece rotavirusurile au

un genom segmentar, ele sunt capabile să realizeze o rearanjare a genelor cu o frecvență foarte mare. Nu este cunoscut rolul reașezării genelor în generarea diversității antigenice a rotavirusurilor. La om, infecția cu rotavirus este caracterizată prin replicare localizată aproape exclusiv la nivelul celulelor epiteliale ale intestinului subțire.

Epidemiologie Infecția cu rotavirus apare pe tot globul. Până la vârsta de 3 ani, teoretic, fiecare individ a fost infectat cu rotavirus cel puțin o dată. În zonele cu climă temperată, infecția cu rotavirus este sezonieră, apărând în lunile reci, de iarnă. În Statele Unite, epidemiile anuale sezoniere cu rotavirus tind să se extindă de la vest spre est, debutând în California și terminându-se în New England. În regiunile tropicale, infecția cu rotavirus apare pe toată durata anului, cu o accentuare în timpul sezonului rece ploios.

Rotavirusurile reprezintă cea mai importantă cauză de diaree deshidratantă severă la sugar și la copilul sub 3 ani, atât în țările dezvoltate, cât și în cele subdezvoltate, și reprezintă între 30% și 50% din totalul cazurilor de diaree ce necesită spitalizare sau terapie intensivă de rehidratare. Deși infecția severă cu rotavirus apare în special la sugar și copilul mic, ea poate fi frecvent asociată cu diareea adultului, în special la membrii familiilor cu sugari afectați, bătrâni sau persoane imunodeprimate. Această infecție reprezintă peste 10% dintre cazurile de diaree la turiști (vezi capitolul 128). Rotavirusurile sunt responsabile de anumite cazuri de diaree acută și cronică la pacienții cu SIDA.

Infecțiile subclinice sau bolile gastrointestinale ușoare, care nu necesită spitalizare, constituie cea mai mare parte a infecțiilor cu rotavirusuri. Forme subclinice au fost evidențiate și în perioada neonatală, acestea fiind răspunzătoare de realizarea protecției față de infecțiile severe gastrointestinale cu rotavirus, până la vârsta de trei ani.

Au fost descrise cel puțin 9 serotipuri distincte de rotavirusuri umane, dar numai 4 tipuri sunt întâlnite în mod frecvent. Relația dintre frecvența infecțiilor cu aceste serotipuri și statusul imunologic al gazdei este încă neclară. Multe alte mamifere și specii de păsări pot fi infectate cu rotavirusuri, dar nu există dovada că tulpinile animale ar putea produce boala la om. Rotavirusurile se găsesc în număr mare (peste 10^{10} particule/gram) în fecale; se presupune că transmiterea se realizează pe cale fecal-orală.

Fiziopatologie Rotavirusurile infectează și distrug celulele mature viloase ale intestinului subțire. Celulele mature epiteliale sunt înlocuite cu celule de absorbție imature, care nu pot însă absorbi carbohidrații sau alte substanțe nutritive în mod eficient. Infecția cu rotavirus determină apariția diareei osmotice consecutive malabsorbției nutritive. Modificări ale adenozin-monofosfatului ciclic sau guanozin-monofosfatului intracelular nu sunt implicate în etiologia diareei cu rotavirus.

Manifestări Manifestările infecției cu rotavirus pot varia de la infecția subclinică, la diareea ușoară și până la forma severă de boală, uneori fatală. Majoritatea informațiilor asupra semnelor și simptomelor din infecția cu rotavirus provin din cercetările efectuate asupra copiilor mici spitalizați. Debutul bolii este brusc. Voma, urmată de diaree, apare la peste 80% din copiii afectați. În jur de o treime din copiii spitalizați prezintă febră de peste 39°C. De obicei simptomele gastrointestinale persistă 2 până la 6 zile. Mucusul este frecvent descoperit în fecale, dar celule sanguine roșii și albe apar în mai puțin de 15% din cazuri.

Infecția cu rotavirus este însoțită adesea de simptome respiratorii, dar există puține dovezi care ar indica replicarea rotavirusului în tractul respirator. Infecția cu rotavirus se asociază cu o mare varietate de sindroame clinice, cum ar fi sindromul morții subite la sugar, sindromul Reye, encefalita, meningita aseptică, pneumonia, exantem rapid, sindromul Kawasaki, enterocolita necrotică, invaginația, purpura Henoch-Schönlein, sindromul hemolitic uremic, coagularea intravasculară diseminată și boala Crohn. Relația etiologică între aceste sindroame clinice și infecția cu rotavirus este mai degrabă accidentală decât cauzală. Infecția cu rotavirus poate fi deosebit de gravă, chiar fatală, la copiii imunodeprimați.

Imunitate clinică Imunitatea relativă față de infecția cu rotavirus este dobândită în urma infectării timpurii din copilărie. Imunitatea nu este completă, adulții cu niveluri scăzute de anticorpi putând prezenta infecții simptomatice. Imunitatea locală umorală se pare că are un rol esențial în realizarea protecției, mecanismele imune celulare părând a fi, de asemenea, implicate.

Diagnostic Deoarece rotavirusul se găsește în cantități mari în fecale, evidențierea sa este relativ facilă. Pentru evidențierea antigenului rotavirusului în fecale sunt disponibile o serie de teste imunologice specifice. Și diagnosticul pe baza sondelor de ADN pare a fi specific și sensibil. Nu există semne sau simptome patognomonice ale infecției cu rotavirus, dar aceasta se pare că este mai frecvent asociată cu deshidratarea severă, în comparație cu infecțiile determinate de alți agenți patogeni virali sau bacterieni.

Rx TRATAMENT

În ciuda faptului că diareea cu rotavirusuri este produsă de liza și moartea celulelor epiteliale, ea poate fi tratată adecvat prin terapie de rehidratare orală standardizată. Rareori este necesară rehidratarea intravenoasă. Persistența infecției cu rotavirus în țările dezvoltate, unde apa este purificată iar instalațiile sanitare sunt realizate conform standardelor moderne, a dus la concluzia că prevenirea infecției nu se poate realiza doar prin măsuri de igienă. Succesele înregistrate în urma administrării unor vaccinuri cu virus viu atenuat sugerează posibilitatea prevenirii în viitor a bolii prin vaccinare.

VIRUSUL NORWALK ȘI CALICIVIRUSURILE ÎNRUDITE **Clasificare și caracterizare** O serie de particule cu dimensiuni între 27 și 32 nm, unele cu o ultrastructură bine precizată, au fost identificate în fecalele unor indivizi cu gastroenterită acută nebacteriană. Aceste particule nu au fost precis clasificate pentru că apar în fecale în cantități reduse și doar pentru câteva zile, precum și datorită faptului că nu au fost cultivate pe culturi de celule sau pe animale. Virusul Norwalk este cel mai studiat și bine caracterizat membru al acestui grup, care include și alte virusuri distincte din punct de vedere serologic, cum ar fi agentul Hawaii, agentul Snow Mountain, agentul W-Ditchling, precum și o serie de agenți descriși ca similari calicivirusurilor. Virusul Norwalk și virusul Snow Mountain par a avea o structură proteică similară cu cea a calicivirusurilor tipice. Recent, genomul virusului Norwalk și a unor virusuri înrudite a fost clonat și parțial secvențializat. Este o moleculă de ARN catenar cu polaritate pozitivă de aproximativ 7,5 kilobaze. Organizarea genomică a virusului Norwalk este similară cu cea a altor membrii ai familiei calicivirus.

Epidemiologie Infecția cu virusul Norwalk apare pe toată durata anului și este frecventă. Peste 70% dintre adulți (atât din țările dezvoltate, cât și din cele subdezvoltate) prezintă anticorpi față de acest virus. Anticorpii apar la o vârstă mult mai mică la copiii din țările subdezvoltate față de copiii din zonele dezvoltate, ceea ce sugerează transmiterea virusului Norwalk pe cale fecal-orală. În țările dezvoltate, virusul este responsabil de aproximativ o treime din totalul epidemiilor de gastroenterită nebacteriană. Virusul Norwalk a fost incriminat într-o serie de epidemii declanșate de consumul unor alimente, cel mai frecvent stridii, salată verde și înghețată de ciocolată. Virusul stă și la originea unor epidemii de gastroenterită determinate de consumul de apă și pare a fi agentul etiologic al epidemiilor din cămine, vase de croazieră, școli și tabere. Virusul Norwalk este răspunzător de un mic procent din cazurile de

diaree de călătorie. Rolul infecției cu virusuri asemănătoare virusului Norwalk în diareea copiilor este cercetat în prezent.

În țările subdezvoltate, rolul infecției cu virusul Norwalk în etiologia diareei nu a fost suficient cercetat. Studii preliminare au arătat că virusul Norwalk poate determina apariția unei diarei ușoare la copiii mici, dar nu pare a cauza forme severe de boală la sugari, atât în țările dezvoltate, cât și în cele subdezvoltate. Ceilalți agenți, asemănători calicivirusurilor, dar diferiți din punct de vedere serologic, trebuie încă studiați înainte de a se putea diferenția epidemiologia lor față de cea a virusului Norwalk. Se pare că anumite calicivirusuri umane, în special cele cu o ultrastructură bine definită, afectează mai mult copiii mici decât adulții.

Fiziopatologie În urma infecției cu virusurile Norwalk sau Hawaii, arhitectura intestinului subțire proximal este alterată, producându-se scurtarea vilozităților, hiperplazia criptelor și infiltrarea laminei propria de către celulele polimorfonucleare și mononucleare. Nu se observă modificări la nivelul stomacului și al colonului. Celulele în care apare replicarea virală nu au fost identificate. Modificările histologice sunt asociate cu ușoară steatoree, malabsorbția hidraților de carbon și o scădere a concentrațiilor unor enzime la nivelul marginii în perie. Nu s-au constatat modificări ale activității adenilatciclazei.

Manifestări Boala Norwalk are o perioadă de incubație de 18 până la 72 de ore. Boala se caracterizează prin debut brusc, cu colici abdominale și grețuri, urmate de vărsături și/sau diaree. Vărsăturile apar mai frecvent la copil decât la adult. Subfebrilitatea – sub 37,5°C (99,5°F) – este prezentă la jumătate din indivizii afectați. Cefaleea, mialgia și durerea abdominală sunt frecvente. Numărul celulelor albe este normal, rareori apare leucocitoză cu o relativă limfopenie. Celulele roșii și albe nu sunt identificate în scaun. Boala este de obicei ușoară și autolimitată, persistând 24 până la 48 de ore.

Imunitate clinică La majoritatea indivizilor, nu apare imunitate pe termen lung (2 ani sau mai mult) la reinfecția cu virus Norwalk. La voluntarii infectați cu virusul Norwalk, s-a constatat o relație paradoxală între nivelul anticorpilor față de virusul Norwalk și sensibilitatea la boală, niveluri scăzute de anticorpi în ser și intestin fiind asociate cu rezistența față de boală. De aceea se pare că mecanismele imune nu sunt principalii determinanți ai protecției față de virusul Norwalk.

Diagnostic, tratament și profilaxie Testele radioimunologice (ELISA) și reacția de polimerizare în lanț au fost utilizate în cazul virusului Norwalk și în cazul altor agenți ai gastroenteritei, cu dimensiuni între 27 și 30 nm. Boala Norwalk este acută și autolimitată; tratamentul nu este necesar de obicei. În cazurile grave, cu vărsături și diaree, se indică rehidratarea orală sau intravenoasă. Deoarece infecția nu determină o imunitate pe termen lung, este puțin probabilă posibilitatea preparării unui vaccin eficient.

DIVERȘI AGENȚI PATOGENI VIRALI ENTERICI Adenovirusurile enterice reprezintă o cauză minoră (10%) de boală diareică la sugar și copil. Aceste virusuri diferă în multe privințe de alte tulpini de adenovirus, prin serotipul de neutralizare, prin modelul digestiei endonucleazei de restricție și prin capacitatea de creștere în culturi de țesuturi. Boala determinată de adenovirusurile enterice la adult sau la indivizii din țările subdezvoltate nu a fost încă studiată.

O serie de tulpini de rotavirusuri distincte din punct de vedere antigenic, denumite în prezent „rotavirusuri atipice“ sau rotavirusuri B și C au fost incriminate în declanșarea unor episoade diareice ocazionale, la oameni și animale.

Studii epidemiologice preliminare au arătat că astrovirusurile reprezintă o cauză relativ frecventă de apariție a formelor ușoare-moderate de diaree la copiii mici, atât în țările dezvoltate, cât și în cele subdezvoltate, reprezentând aproximativ 1/2 din îmbolnăvirile date de grupul A de rotavirusuri. Astrovirusurile au un diametru între 27 și 32 nm, o ultrastructură icosaedrică caracteristică și conțin un genom de ARN catenar cu polaritate pozitivă cu o mărime de aproximativ 7,0 kilobaze

și o organizare genomică unică. Au fost identificate cel puțin 7 serotipuri diferite. Metodele moderne de cercetare, mai sensibile și mai specifice, vor aduce informații complete asupra importanței acestor agenți patogeni. Studii preliminare arată că astrovirusurile sunt cauza cea mai frecventă de diaree la gazde imunodeprimate, cum ar fi cei care au suferit un transplant de măduvă și pacienții cu SIDA.

Coronavirusurile reprezintă o cauză frecventă de boală diareică la multe animale. Cercetările cu ajutorul microscopiei electronice au identificat particule asemănătoare coronavirusurilor în scaunul unor pacienți cu diaree. În majoritatea cazurilor, totuși, aceste particule nu au caracteristicile morfologice tipice coronavirusurilor și reprezintă probabil fragmente celulare sau produși ai degradării bacteriene.

BIBLIOGRAFIE

BERNSTEIN DI: Evaluation of rhesus rotavirus monovalent and tetravalent reassortant vaccines in U.S. children. JAMA 273:1191, 1995

BLACKLOW NR, GREENBERG HB: Viral gastroenteritis. N Engl J Med 325:252, 1991

GLASS RI et al: Rotavirus vaccines: Success by reassortment. Science 265:1389, 1994

GROHMANN GS et al: Enteric viruses and diarrhea in HIV-infected patients. N Engl J Med 329:14, 1993

JIANG X et al: Sequence and genomic organization of Norwalk virus. Virology 195:51, 1993

LEWIS TL et al: Analysis of astrovirus serotype 1 RNA, identification of viral RNA-dependent RNA polymerase motif and expression of a viral structural protein. J Virol 68:77, 1994

OKHUYSEN PC: Viral shedding and fecal IgA after Norwalk virus infection. J Infect Dis 171:566, 1995

195 *Jeffrey I. Cohen*

ENTEROVIRUSURI ȘI RETROVIRUSURI

ENTEROVIRUSURI

CLASIFICARE ȘI CARACTERIZARE Enterovirusurile sunt numite astfel datorită capacității lor de a se înmulți în tractul gastrointestinal. În ciuda numelui lor, aceste virusuri nu sunt cauza principală a gastroenteritelor. Membri ai familiei picornavirusurilor (din spaniolă *pico* = mic + ARN + virus), enterovirusurile cuprind 67 serotipuri umane: 3 serotipuri de virus polio, 23 serotipuri de virus coxsackie tip A, 6 serotipuri de virus coxsackie tip B, 31 serotipuri de echovirusuri și enterovirusuri de la 68 la 71.

Enterovirusurile umane conțin un genom ARN monocatenar care este translatat pentru a da naștere la o poliproteină; această poliproteină este clivată în 11 proteine diferite. ARN-ul este înconjurat de o capsidă icosaedrică compusă din patru proteine virale (de la PV1 la PV4). PV1 este ținta predominantă a anticorpilor neutralizanți. Structura tridimensională a virusului polio a fost determinată prin difracția cu raze X; o incizură adâncă la suprafață se presupune a conține locusul de atașare pentru receptorul celular. Receptorul pentru virusul polio este membru al superfamiliei imunoglobulidelor, receptorul pentru echovirusurile de tipul 1 și 8 este integrina VLA-2, iar receptorul pentru enterovirusul 7 este CD55, sau factorul de accelerare a descompunerii. Infecția cu virusul polio este limitată la primate, în principal datorită capacității acestor celule de a exprima receptorul virusului polio. În timp ce celulele de cultură de șoarece nu pot fi infectate cu virus, exprimarea receptorilor la șoarecii modificați genetic (transgenici) permite

acestor animale să devină infectate cu virusul polio și să dezvolte o boală a sistemului nervos central (SNC). Mai multe genomuri ale enterovirusurilor au fost clonate, iar copiile ADN ale acestor genomuri sunt infectante în celulele de cultură. Construcția virusurilor recombinante conținând porțiuni de genomuri virulente sau atenuate din aceste cADN-uri a permis cartografierea secvențelor virale care sunt responsabile pentru atenuarea vaccinurilor orale vii antipolio.

Enterovirusurile nu au anvelopă lipidică și sunt stabile în mediile acide, inclusiv în stomac. Aceste virusuri sunt rezistente la inactivările prin dezinfectanți standard (de ex., alcool, detergenți) și pot persista multe zile la temperatura camerei.

PATOGENIE ȘI IMUNITATE Mare parte din ce este cunoscut despre patogenia enterovirusurilor derivă din studii asupra infecțiilor cu virusul polio. Se crede că după ingerare, virusul polio infectează celulele epiteliale din mucoasa tractului gastrointestinal, iar apoi se extinde spre țesutul limfatic submucos al amigdalelor și al plăcilor Peyer și se replică în acestea. Virusul se extinde apoi către ganglionii limfatici regionali, pătrunde în curentul sangvin pe parcursul primei faze viremice (minore) și se replică în organele sistemului reticuloendotelial. În unele cazuri virusul polio infectează din nou circuitul sangvin (viremia majoră) și apoi se reproduce mai departe în diferite țesuturi, cauzând uneori boli simptomatice. Este neclar dacă virusul polio ajunge în SNC în timpul viremiei, sau dacă se extinde și prin nervii periferici. Cum viremia precede apariția bolii neurologice la oameni și la cimpanzeii infectați experimental, s-a presupus că virusul pătrunde în SNC prin torentul sangvin. Studii recente demonstrând existența receptorului virusului polio în regiunea plăcii terminale musculare la nivelul joncțiunii neuromusculare sugerează că dacă virusul pătrunde în mușchi în timpul viremiei, el poate traversa joncțiunea neuromusculară și merge de-a lungul axonului către celulele cornului anterior. Studii pe maimuțe sau șoareci transgenici care exprimă receptorul pentru virusul polio arată că, după injectarea intramusculară, virusul polio nu ajunge în măduva spinării dacă nervul sciatic este secționat. Luate împreună, aceste date sugerează că virusul polio se poate extinde direct din mușchi către SNC prin căile nervoase.

Virusul polio poate fi recoltat de obicei din sânge la 3 până la 5 zile după infectare, înaintea dezvoltării anticorpilor neutralizanți. În timp ce replicarea virală în localizările secundare începe să se încetinească la o săptămână după infectare, ea continuă în tractul gastrointestinal. Virusul polio este răspândit din orofaringe timp de mai mult de 3 săptămâni după infectare, iar din tractul gastrointestinal, pentru o perioadă de 8 săptămâni; pacienții imunodeficienți pot răspândi virusul polio pe perioade foarte lungi. În timpul replicării în tractul gastrointestinal, virusul oral polio atenuat poate suferi mutații, revenind în câteva zile la un fenotip mult mai neurovirulent. Semnificația clinică a acestei neurovirulențe crescute este necunoscută.

Imunitatea secretorie și umorală de la nivelul tractului gastrointestinal este importantă pentru controlarea infecțiilor cu enterovirusuri. Enterovirusurile induc IgM specifice, care persistă de obicei mai puțin de 6 luni, și IgG specifice, care persistă întreaga viață. Anticorpii neutralizanți conferă în general protecție pentru toată viața împotriva bolilor cauzate de aceleași serotipuri, dar nu previn răspândirea infecțiilor sau virusului. Enterovirusurile induc totodată imunitate celulară, dar importanța acestui mecanism în limitarea infecției este nesigură. Pacienții cu imunitate celulară alterată nu dezvoltă boli neobișnuit de severe când se infectează cu enterovirusuri. În contrast, infecțiile severe la pacienții cu agamaglobulinemie subliniază importanța imunității umorale în controlarea infecțiilor cu enterovirusuri. Anticorpii IgA sunt importanți în reducerea replicării și răspândirii virusului polio din tractul gastrointestinal. Laptele matern conține IgA specific pentru enterovirusuri și poate proteja copii de infecții.

EPIDEMIOLOGIE Enterovirusurile au o răspândire mondială. Mai mult de 50% din infecțiile cu enterovirusuri nonpolio și mai mult de 90% din infecțiile cu virus polio sunt subclinice. Când se manifestă, simptomele sunt de regulă nespecifice și apar în asociație cu febra și uneori cu manifestări la nivelul tractului respirator superior; doar o minoritate a infecțiilor sunt asociate cu sindroame clinice specifice. Perioada de incubație pentru cele mai multe dintre infecțiile cu enterovirusuri variază de la 2 la 14 zile, dar de obicei este mai mică de o săptămână.

Infecțiile cu enterovirusuri sunt mai obișnuite în zonele dezavantajate socioeconomic, în special în aglomerațiile urbane și în zonele tropicale, unde igiena este precară. Infecția este mai obișnuită în rândul sugarilor și al copiilor minori; o îmbolnăvire serioasă apare cel mai des în timpul primelor câteva zile de viață și în copilăria târzie și maturitate. În țările în curs de dezvoltare, unde copiii sunt infectați la vârste mici, infecția cu virus polio a fost mai puțin frecvent asociată cu paralizia; în țări cu o igienă mai bună, e mai probabil ca copiii mai mari și adulții să fie seronegativi, să fie infectați și să dezvolte paralizii. Achiziționarea anticorpilor materni reduce riscul infecțiilor simptomatice la nou născuți. Copiii mici sunt cei mai frecvenți purtători de enterovirusuri și sunt de obicei cazurile index în izbucnirile din familie. În climatele temperate, infecțiile cu enterovirusuri apar cel mai des vara și toamna; la tropice nu pare să existe o predispoziție sezonieră.

Cele mai multe enterovirusuri se transmit primar pe cale fecal-orală de la degete contaminate cu fecale sau obiecte inerte. Pacienții sunt cel mai infecțioși cu puțin înainte și după apariția bolii simptomatice, când virusul este prezent în scaun și în faringe. Ingerarea alimentelor sau apei contaminate cu virus poate, de asemenea, să producă boala. Anumite enterovirusuri (cum ar fi enterovirusul 70, care produce conjunctivita hemoragică acută) pot fi transmise prin inocularea directă de la degete la ochi. Transmiterea aeriană este importantă pentru unele virusuri care produc boli ale tractului respirator, cum ar fi virusul coxsackie A21. Enterovirusurile pot fi transmise prin placentă de la mamă la făt, producând boli grave la nou născut. Transmiterea enterovirusurilor prin transfuzii sau mușcături de insecte nu a fost atestată. Transmiterea nosocomială a virusului coxsackie și a echovirusului a apărut în incubatoarele din spitale.

DIAGNOSTIC Izolarea enterovirusurilor în culturi de celule este cea mai obișnuită procedură pentru diagnosticarea infecției. În timp ce culturile mostrelor din scaun, nazofaringe sau gât de la pacienți cu boli date de enterovirusuri sunt adesea pozitive, izolarea virusului din aceste zone nu a dovedit că este direct asociată cu boala, deoarece aceste zone sunt colonizate frecvent câteva săptămâni la pacienții cu infecții subclinice. Izolarea virusului din faringe este mai probabil asociată cu boala decât izolarea lui din scaun, deoarece virusul este eliminat pentru perioade mai scurte din faringe. Culturile din lichidul cefalorahidian (LCR), ser, fluid din cavitățile corpului sau țesuturi sunt pozitive mai rar, dar un rezultat pozitiv indică o boală cauzată de un enterovirus. În unele cazuri virusul poate fi izolat doar din sânge sau doar din LCR; de aceea este important să se cultive din zone multiple. Culturile este mai posibil să fie pozitive mai devreme decât tardiv în cursul infecției. Cele mai multe enterovirusuri umane pot fi detectate în cursul primei săptămâni după inocularea culturilor de celule. Culturile pot fi negative datorită prezenței anticorpilor neutralizanți, lipsei susceptibilității celulelor folosite sau manevrării improprii a specimenelor. Virusul coxsackie tipA poate necesita inocularea în linii de cultură celulară speciale sau în șoareci sugari.

Identificarea serotipului unui enterovirus este utilă în principal pentru studiile epidemiologice și, cu câteva excepții, are o mică utilitate clinică. Este important să se identifice infecțiile

serioase cu enterovirusuri în timpul epidemiilor și să se distingă tulpinile vaccinale de virus polio de alte enterovirusuri din faringe sau din fecale. Mostrele pentru cultură din scaun și din faringe, ca și specimene de ser din faza acută și cea convalescentă trebuie să fie recoltate de la toți pacienții suspecți de poliomielită. În absența unei culturi pozitive de LCR, o cultură pozitivă a scaunului obținută în primele două săptămâni de la apariția simptomelor este cel mai adesea utilizată pentru a confirma diagnosticul poliomielitei. Dacă virusul polio este izolat, acesta trebuie trimis Centrului de Prevenire și Control al Bolilor (CDC), în Atlanta pentru a fi identificat ca un virus sălbatic sau vaccinal.

Reacția de polimerizare în lanț (PCR) a fost folosită pentru amplificarea acidului nucleic viral din LCR, ser și țesuturi. Gradul înalt de omologie în rândul diferitelor serotipuri de enterovirusuri la capătul 5’ al genomului permite detectarea celor mai multe serotipuri umane cu o singură pereche de primeri PCR (în mai mult de 92%). Cu controale corespunzătoare, PCR a LCR este sensibil crescută (≥95%) și specifică (aproape 100%) și este mult mai rapidă și probabil mai sensibilă decât cultura. PCR poate fi folositoare pentru diagnosticul și urmărirea bolii enterovirale la pacienții imunodeficienți care au primit un tratament cu imunoglobulină, ale căror culturi virale pot fi negative. Detectarea antigenelor și hibridizarea secvențelor enterovirale în țesuturi umane cu o sondă specifică sunt opțiuni suplimentare, dar aceste tehnici sunt în general mai puțin sensibile decât PCR.

Diagnosticul serologic al infecțiilor cu enterovirusuri este limitat de numărul mare de serotipuri și de lipsa unui antigen comun. Demonstrarea seroconversiei poate fi folositoare în cazuri rare pentru confirmarea rezultatelor culturilor, dar testarea serologică este de obicei limitată la studiile epidemiologice. Serul trebuie colectat și înghețat curând după debutul bolii și procedeul se repetă, cam la 4 săptămâni mai târziu. Măsurarea titrurilor neutralizante este metoda cea mai exactă pentru determinarea anticorpilor; măsurarea titrurilor de fixarea complementului este de obicei mai puțin sensibilă. Titrurile de IgM specifică virusului sunt crescute atât în infecțiile acute cât și în cele cronice.

℞ TRATAMENT

Cele mai multe infecții cu enterovirusuri sunt ușoare și se remit spontan; în orice caz,o îngrijire suportivă intensivă poate fi necesară pentru bolile cardiace, hepatice sau ale SNC. Imunoglobulina pe cale intravenoasă, intrarahidiană sau intraventriculară a fost folosită cu un succes evident pentru tratarea meningoencefalitei enterovirale cronice și dermatomiozitei la pacienții cu hipo- sau agamaglobulinemie. Boala se poate stabiliza sau remite în timpul terapiei; în orice caz, starea unor pacienți se înrăutățește implacabil în ciuda terapiei. Administrarea intravenoasă a imunoglobulinei cu titruri înalte de anticorpi față de virusul infectant a fost încununată cu succes în tratarea unor cazuri de infecții neonatale amenințătoare de viață; nou născuții cu asemenea infecții pot să nu fi dobândit anticorpi materni. Într-un experiment recent, implicând nou născuți cu infecții cu enterovirusuri, imunoglobulina conținând titruri foarte înalte de anticorpi împotriva virusului infectant a redus rata viremiei; totuși, nu a fost observat un beneficiu clinic substanțial. Capacitatea studiului de a detecta o diferență de rezultat a fost limitată de numărul mic al pacienților incluși. În timp ce agenții antivirali care inhibă creșterea enterovirusului în vitro și pe modelele animale s-au dezvoltat, aceste medicamente nu au fost încă supuse studiilor clinice. Glucocorticoizii sunt contraindicați.

Practica spălării corecte a mâinilor și folosirea halatelor și mănușilor sunt importante în limitarea transmiterii nosocomiale a enterovirusurilor în timpul epidemiilor. Precauțiile enterice sunt indicate pentru 7 zile după debutul infecțiilor cu enterovirusuri.

VIRUSUL POLIO

MANIFESTĂRI Cele mai multe infecții cu virusul polio sunt asimptomatice. După o perioadă de incubație de 3 până la 6 zile, aproape 5% dintre pacienți fac o boală minoră (poliomielită abortivă) manifestată prin febră, stare de rău general, dureri în faringiene, anorexie, mialgii și dureri de capitolul Aceste simptome se remit de obicei în 3 zile. Aproape 1% dintre pacienți se prezintă cu meningite aseptice (poliomielită neparalitică). Examinarea LCR pune în evidență o pleiocitoză limfocitară, un nivel normal al glucozei și un nivel normal sau ușor ridicat al proteinelor; leucocitele polimorfonucleare din LCR pot fi prezente în stadiul incipient. La unii pacienți, în special la copii, starea de rău general și febra preced instalarea meningitei aseptice.

Cea mai puțin obișnuită formă de prezentare este cea a bolii paralitice. După una sau mai multe zile, semnele meningitei aseptice sunt urmate de dureri severe cervico-dorso-lombare și musculare și de instalarea rapidă sau gradată a unei slăbiciuni motorii. În unele cazuri boala pare a fi bifazică, cu meningită aseptică, urmată mai întâi de o recuperare aparentă iar mai apoi (o zi sau două mai târziu) de revenirea febrei și de dezvoltarea paraliziei; această formă este mai frecventă în rândul copiilor decât adulților. Scăderea forței musculare este în general asimetrică, localizată mai mult proximal decât distal și poate implica membrele inferioare (cel mai obișnuit); brațele sau mușchii abdominali, toracici sau bulbari. Paralizia se dezvoltă în timpul fazei febrile a bolii și de obicei nu progresează după defervescență. Poate apărea, de asemenea, retenție urinară. Examinarea pune în evidență scăderea forței musculare, fasciculații, scăderea tonusului muscular și reflexe reduse sau absente în zonele afectate. Hiperreflexia tranzitorie precede uneori pierderea reflexelor. Pacienții acuză frecvent simptome senzoriale, dar testele senzoriale obiective furnizează de obicei rezultate normale. Paralizia bulbară conduce la disfagie, dificultăți în eliminarea secrețiilor sau disfonie. Pot apărea insuficiența respiratorie datorată aspirației, implicării centrului respirator din bulb sau paralizării nervilor frenic sau intercostal, iar implicarea severă a bulbului poate conduce la colaps circulator. Cei mai mulți dintre pacienții cu paralizie își recuperează unele funcții în câteva săptămâni sau luni după infectare. Aproape două treimi dintre pacienți au sechele neurologice reziduale.

Boala paralitică este mai obișnuită în rândul persoanelor în vârstă, al femeilor gravide și al persoanelor care fac eforturi intense sau suferă un traumatism în timpul simptomelor SNC. Amigdalectomia predispune la poliomielite bulbare, iar injecțiile intramusculare cresc riscul paraliziilor la nivelul membrelor implicate.

În prezent, singurele cazuri de poliomielită în Statele Unite se datorează vaccinului cu virus polio viu; în fiecare an sunt raportate 5 până la 10 astfel de cazuri. Aproape jumătate din aceste cazuri apar la cei vaccinați; boala indusă prin vaccinare este cea mai frecventă în rândul sugarilor după prima doză. Intervalul mediu de la vaccinare până la apariția simptomelor este de trei săptămâni. Majoritatea celorlalte cazuri apar prin contactele apropiate cu acești pacienți – de obicei persoane în vârstă de peste 20 de ani care nu au primit o doză întreagă de vaccin. Aproape 5% din cazurile de poliomielită asociată vaccinurilor apar la membrii comunității care n-au avut contact direct cunoscut cu cei vaccinați. Aproape 15% dintre toate cazurile de poliomielită asociată vaccinurilor implică copii sau adulți imunodeficienți, majoritatea cu hipo- sau agamaglobulinemie. La acești pacienți intervalul mediu între vaccinare și apariția simptomelor este de 6 săptămâni, dar boala poate apărea până la 6 luni după vaccinare. Riscul apariției poliomielitei după vaccinarea orală este estimat la 1 caz / 2,5 milioane

doze administrate. Riscul apariției bolii paralitice după vaccinarea orală este de aproape 2000 de ori mai crescut în rândul pacienților imunodeficienți decât în rândul copiilor imunocompetenți.

Sindromul postpolio se prezintă ca un nou episod de scădere a forței musculare, fatigabilitate, fasciculații și dureri cu atrofie asociată a grupei musculare afectate în timpul bolii paralitice inițiale, avută cu 20 până la 30 ani în urmă. Debutul este insidios, iar deficitul motor se extinde uneori spre mușchii care nu au fost afectați în timpul bolii inițiale. Prognosticul este în general bun; evoluția spre agravare a deficitului motor este în general lentă, cu o perioadă de stagnare ce poate dura de la 1 până la 10 ani. Se crede că sindromul se datorează disfuncției progresive și pierderii neuronilor motori care au compensat funcția neuronilor pierduți în timpul infecției de origine, și nu unei infecții persistente sau reactivate cu virusul polio.

PREVENIRE ȘI ERADICARE (vezi de asemenea capitolul 122) După un vârf de 57.879 cazuri de poliomielită în Statele Unite în 1952, introducerea vaccinului inactivat în 1955 și a vaccinului oral în 1961 a eradicat în final în emisfera vestică boala datorată virusului polio de tip sălbatic. Asemenea boală nu a mai fost înregistrată în Statele Unite din 1979, când au apărut cazuri în rândul grupurilor religioase care au refuzat imunizarea. În emisfera vestică, paralizia datorată virusului polio de tip sălbatic a fost ultima dată înregistrată în 1991.

În 1998, Organizația Mondială a Sănătății a adoptat o rezoluție pentru eradicarea poliomielitei până în anul 2000. Din 1985 până în 1994, numărul cazurilor a scăzut în lume cu 84%, cu 6241 cazuri raportate în 1994 în 51 de țări. Peste 70% din cazurile din lume au fost de pe subcontinentul indian; izbucnirile de poliomielită în Europa și America de Nord au fost puse pe seama cazurilor importate din această regiune. Poliomielita încă apare în Africa sub-sahariană și în unele părți ale Asiei (incluzând câteva republici din fosta Uniune Sovietică) și este o sursă de îngrijorare pentru călătorii din acste regiuni neimunizați sau imunizați parțial. Cu siguranță, eradicarea globală a virusului polio este necesară pentru eliminarea riscului importării virusului sălbatic. Se crede că izbucnirile de poliomielită au fost înlesnite de rata suboptimală a vaccinării, existența grupurilor izolate de copii nevaccinați, supraaglomerare și condiții sanitare precare, condițiile improprii de păstrare a vaccinurilor și nivelul scăzut de răspuns la unul din serotipurile din vaccin.

Pentru realizarea vaccinului oral viu antipolio (VPO) conținând toate cele trei serotipuri, virusul de tip sălbatic a fost atenuat prin trecerea în culturi de celule renale de maimuțe. Subtipurile din VPO se deosebesc de subtipul sălbatic printr-un număr limitat de modificări ale nucleotidelor (respectiv mai puțin de 60). Doze multiple sunt necesare pentru a asigura infecția și dezvoltarea imunității la toate cele trei serotipuri. VPO este administrat la 2, 4 și 6 până la 18 luni și la vârsta de 4 până la 6 ani. În timp ce injecțiile intramusculare ale altor vaccinuri (vii sau atenuate) pot fi administrate concomitent cu VPO, injecțiile intramusculare care nu sunt necesare trebuie evitate pe parcursul primei luni de după vaccinare, din cauza riscului paraliziei asociate vaccinului.

Vaccinul inactivat antipolio (VPI) este generat prin inactivarea cu formaldehidă a celor trei serotipuri de virus polio viu. Din 1988, în Statele Unite a devenit disponibil un vaccin inactivat antipolio cu putere crescută (potențat- VPI-p). VPI-p este recomandat adulților datorită gradului ușor mai mare de risc de paralizie cu VPO la adulți decât la copii. Atât copiii, cât și adulții imunizați cu VPI-p trebuie să primească trei doze; copiii trebuie să primească o a patra doză când merg la școală. Indicațiile și contraindicațiile curente pentru vaccinurile VPO și VPI-p sunt prezentate în tabelul 195-1.

Eficiența vaccinului VPO după trei doze este estimat la aproape 100%. VPO și VPI-p induc anticorpi care persistă cel puțin 5 ani. Ambele vaccinuri induc anticorpi IgG și IgA. Comparativ cu cei ce primesc VPI-p, cei care primesc VPO răspândesc mai puțini virusuri și dezvoltă reinfecția cu virusul sălbatic mai puțin frecvent după expunerea la virusul polio. Deși VPI-p este sigur și eficare, VPO a fost folosit în imunizarea de rutină în Statele Unite, datorită administrării ușoare, costului redus și inducerii imunității intestinale, având ca rezultat reducerea riscului transmisiei în comunitate a virusului sălbatic. În timp ce VPO a fost vaccinul de elecție pentru imunizarea copiilor în Statele Unite, CDC a recomandat la sfârșitul anului 1996 un program secvențial de vaccinare a copiilor, compus din două doze de VPI-p, urmate de două doze de VPO. Un program de patru doze fie de VPI-p, fie de VPO este o opțiune acceptabilă care poate fi preferată în anumite circumstanțe. Se așteaptă

Tabelul 195-1

Indicații și contraindicații pentru vaccinarea antipolio

INDICAȚII PENTRU IMUNIZAREA CU VACCIN POLIO ORAL (VPO)

1. Sugari și copii normali imunizați de rutină*
2. Copii neimunizați sau parțial imunizați cu risc iminent de expunere la poliovirus
3. Adulți cu risc de expunere la poliomielită, care au primit în trecut une sau mai multe doze de VPO sau VPI-p

INDICAȚII PENTRU IMUNIZARE CU VACCIN POLIO INACTIVAT POTENȚAT (VPI-p)

1. Sugari, copii sau adulți normali imunizați de rutină*
2. Persoane cu imunodeficiențe, inclusiv infectați cu HIV, care sunt neimunizați sau parțial imunizați
3. Contacții familiali ai persoanelor infectate HIV sau cu alte imunodeficiențe
4. Adulți neimunizați sau parțial imunizați în familii (sau alte forme de contact strâns) cu copii ce primesc VPO, administrat astfel încât imunizarea la timp a copiilor să fie asigurată
5. Adulți cu risc viitor de expunere la poliomielită, parțial imunizați cu VPI(-p) sau VPO sau care au primit o primă serie de VPI(-p)†
6. Persoane care refuză vaccinarea VPO

CONTRAINDICAȚII ALE IMUNIZĂRII

1. Gravidele nu trebuie să primească VPO sau VPI-p, cu excepția cazului când este necesară o protecție imediată
2. Pacienții cu imunodeficiențe (de ex., bolnavii cu SIDA, hipogamaglobulinemie, malignități generalizate și cei sub tratament imunosupresiv) nu trebuie să primească VPO
3. Contacții de familie ai persoanelor cu imunodeficiențe nu trebuie să primească VPO
4. Familiile cu istoric de copii cu imunodeficiențe nu trebuie să primească VPO până când nu este investigat statusul imun al tuturor membrilor familiei și exclusă o imunodeficiență

* O schemă secvențială din două doze de VPI-p, urmate de două doze de VPO este recomandată în prezent de CDC pentru sugari și copii (vezi textul pentru detalii și opțiuni).
† VPO este, de asemenea, acceptat
SURSĂ: Modificat după Redbook 1994, Raportul Comitetului pentru Boli infecțioase.

ca vaccinarea în regim secvențial să reducă numărul cazurilor de poliomielită asociată vaccinurilor cu 50 până la 75%.

VIRUSUL COXSACKIE, ECHOVIRUSURI ȘI ALTE ENTEROVIRUSURI

În fiecare an în Statele Unite se estimează că apar 5 până la 10 milioane de cazuri de boli enterovirale simptomatice. Enterovirusurile sunt cauza majoră de meningită aseptică și boli febrile nespecifice la nou născuți. Este mai probabil că anumite sindroame clinice să fie determinate de anumite serotipuri (tabelul 195-2), dar există o suprapunere importantă. Din 1970 până în 1983, 70% din infecțiile enterovirale au fost determinate de numai 10 din cele 67 de serotipuri umane. Numai echovirusurile 9 și 11 sunt răspunzătoare de 24% din infecțiile enterovirale recunoscute. Echovirusurile 4, 6 și 30 și virusurile coxsackie A9 și B2 până la B5 au fost răspunzătoare de 46%.

Boala febrilă nespecifică (gripa de vară) Cea mai frecventă manifestare clinică a infecției cu enterovirusuri este o boală febrilă nespecifică. După o perioadă de incubație de 3 până la 6 zile, pacienții prezintă un debut acut cu febră, stare generală de rău și cefalee. Multe cazuri includ simptome de tract respirator superior, iar unele cazuri includ greață și vomă. Simptomele durează deseori 3-4 zile , iar majoritatea cazurilor se remit într-o săptămână. În timp ce infecțiile cu alte virusuri respiratorii apar mai frecvent de la sfârșitul toamnei până la începutul primăverii, bolile febrile enterovirale apar deseori vara.

Boala generalizată a nou născuților Cele mai grave infecții enterovirale la sugari apar în prima săptămână de viață, deși boala severă poate să apară până la vârsta de 3 luni. Nou născuții prezintă deseori o boală ce se aseamănă cu septicemia bacteriană, cu febră, iritabilitate și letargie. Modificările testelor de laborator includ leucocitoză cu deviere la stânga, trombocitopenie, valori crescute la testele funcției hepatice și o pleiocitoză în LCR. Boala se poate complica cu miocardită și hipotensiune, hepatită fulminantă și coagulare intravasculară diseminată, meningită sau meningoencefalită, sau pneumonie. Poate fi dificil de deosebit infecția enterovirală de septicemia bacteriană, deși istoricul de boală de aspect viral recentă la mamă oferă un indiciu.

Meningita aseptică și encefalita Enterovirusurile sunt cauza a până la 90% din cazurile de meningită aseptică la copii și adulți tineri în care se poate identifica un agent atiologic. Pacienții cu meningită aseptică prezintă în mod tipic un debut acut cu febră, frisoane, cefalee, fotofobie și dureri la mișcarea ochilor. Greața și voma sunt, de asemenea, comune. Examinarea pune în evidență meningism, fără semne neurologice de localizare; amețelile sau iritabilitatea pot fi de asemeni prezente. În unele cazuri poate fi raportată o boală febrilă care se remite, dar reapare câteva zile mai târziu, împreună cu semnele de meningită. Alte manifestări sistemice pot oferi indiciile unei cauze enterovirale, incluzând faringita și tusea, diareea, mialgiile, erupții, pleurodinia, miocardita și herpangina. Examenul LCR arată invariabil pleiocitoză; la începutul evoluției, poate fi prezentă sau chiar predominantă o leucocitoză polimorfonucleară, indicând posibilitatea de meningită bacteriană sau de alte cauze nevirale. În unele situații, meningita bacteriană parțial tratată poate fi deosebit de greu de exclus. O regulă utilă este aceea că în meningitele enterovirale celulele din LCR arată o deviere spre predominanță limfocitară în primele 24 de ore de la prezentare, iar numărul total de celule nu depășește în general 1000 celule /μL. Testele adiționale ale LCR arată un conținut normal de glucoză și un nivel al proteinelor normal sau doar ușor crescut (≤ 100 mg/mL). Enterovirusurile și virusul oreionului pot produce un tablou similar de meningită cu orhită; un nivel scăzut de glucoză în LCR sugerează oreionul, în timp ce un nivel normal de glucoză și pleiocitoza polimorfonucleară tranzitorie în LCR sugerează infecția cu enterovirus. Simptomele dispar în mod obișnuit într-o săptămână, deși anomaliile LCR pot persista câteva săptămâni. Sechelele neurologice sunt rare, iar majoritatea pacienților au un prognostic excelent. Encefalita enterovirală este mult mai rară decât meningita enterovirală aseptică. Cazurile ocazionale de meningită enterovirală intens inflamatorie se pot complica cu o formă ușoară de encefalită, care este recunoscută datorită letargiei progresive, dezorientării și uneori a convulsiilor. Mai rar, se poate dezvolta encefalita primară severă. Se estimează că 10-20 % din cazurile de encefalită virală se datorează enterovirusurilor. Pacienții imunocompetenți au în general un prognostic bun.

Pacienții cu hipo- sau agamaglobulinemie sau cei cu imunodeficiență combinată severă pot dezvolta meningită cronică sau encefalită cronică; aproximativ jumătate din acești pacienți au un sindrom asemănător dermatomiozitei, cu edem periferic, erupție și miozită. Ei pot avea și hepatită cronică. Pacienții pot dezvolta boala neurologică în timp ce primesc tratament de substituție cu gamaglobuline. Echovirusurile (în special echovirusul 11) sunt cei mai obișnuiți patogeni în aeastă situație.

Boala paralitică datorată enterovirusurilor, altele decât virusul poliomielitei, apare sporadic și este de obicei mai puțin severă decât poliomielita. Majoritatea cazurilor se datorează enterovirusului 70 sau 71 sau virusului coxsackie A7. De asemenea, sindromul Guillain – Barré este asociat cu infecția cu enterovirus. În timp ce unele studii au sugerat o conexiune între enterovirusuri și sindromul de oboseală cronică, studii mai recente nu au demonstrat o astfel de asociere.

Pleurodinia (boala Bornholm) Pacienții cu pleurodinie se prezintă cu un episod acut de febră și spasme de durere pleuritică sau durere abdominală superioară. Durerea toracică este mai frecventă la adulți, iar durerea abdominală e mai obișnuită la copii. Paroxismele de durere severă, asemănătoare unei lovituri de cuțit, durează de obicei 15 până la 30 min. și sunt asociate cu diaforeză și tahipnee. Febra crește într-o oră de la debutul paroxismelor și scade când durerea dispare. Mușchii implicați sunt sensibili la palpare și poate fi detectată o frecătură pleurală. Numărul de celule albe sanguine și radiografia toracică sunt de obicei normale. Majoritatea cazurilor se datorează virusului coxsackie B și apar în timpul epidemiilor. Simptomele dispar în câteva zile, iar recurențele sunt rare. Tratamentul include administrare de agenți anti inflamatori nesteroidieni sau aplicarea de căldură pe mușchii afectați.

Miocardita și pericardita Se estimează că enterovirusurile ar cauza până

Tabelul 195-2

Manifestări asociate în mod obișnuit cu serotipuri de enterovirusuri

	Serotipurile virusurilor indicate	
Manifestări	**Virus Coxsackie**	**Echovirus (E) și enterovirus (Ent)**
Meningita aseptică	A 2, 4, 7, 9, 10; B1-5	E 4, 6, 7, 9, 11, 16, 18, 30, 33; Ent 70, 71
Exantem	A 4, 5, 9, 10, 16; B1, 3-5	E4-7, 9, 11, 16-19, 25, 30; Ent 71
Boala generalizată la nou născut	B 2-5	E4-6, 9, 11, 14, 16, 19
Boala mână, picior, gură	A5, 7, 9, 10, 16; B2,5	Ent 71
Herpangina	A1-10, 16, 22; B1-5	E6, 9, 11, 16, 17, 22, 25
Miocardită, pericardită	A4, 9, 16; B1-5	E6, 9, 11, 22
Paralizii	A4, 7, 9; B1-5	E2, 4, 6, 9, 11, 30 Ent 70, 71
Pleurodimie	A1, 2, 4, 6, 9, 10, 16; B1-6	E1-3, 6-9, 11, 12, 14, 16, 19, 23-25, 30
Pneumonie	A9, 16; B1-5	E 6, 7, 9, 11, 12, 19, 20, 30; Ent 68, 71

la o treime din cazurile de miocardită acută. Virusul coxsackie B și ARN-ul său au fost detectate în lichidul pericardic și în țesutul miocardic în unele cazuri de miocardită acută și pericardită acută. Majoritatea cazurilor de miocardită sau pericardită enterovirală apar la nou născuți, adolescenți sau adulți tineri. Mai mult de două treimi din pacienți sunt bărbați. Pacienții se prezintă deseori cu o infecție de tract respirator superior, care este urmată de febră, dureri toracice, dispnee, aritmii și, ocazional, insuficiență cardiacă. O frecătură pericardică este dovedită la jumătate din cazuri, iar electrocardiograma arată supradenivelarea segmentului ST sau anomalii de ST și undă T. Nivelurile serice ale enzimelor miocardice sunt deseori crescute. Nou născuții au în mod obișnuit o boală severă, în timp ce majoritatea copiilor mai mari și adulților se vindecă complet. Până la 10% din cazuri evoluează spre cardiomiopatie cronică dilatativă. Pericardita cronică constrictivă poate fi de asemenea o sechelă.

Exantemele Infecția cu enterovirusuri este cauza principală de exantem la copii în timpul verii și toamnei. În timp ce exantemele sunt asociate cu multe enterovirusuri, anumite tipuri au fost legate de sindroame specifice. Echovirusurile 9 și 16 au fost frecvent asociate cu exantem și febră. Erupțiile pot fi discrete (rubeoliforme) sau confluente (morbiliforme), începând pe față și răspândindu-se pe trunchi și extremități. Echovirusul 9 este cea mai frecventă cauză de erupție rubeolioformă. Spre deosebire de erupția din rubeolă, erupția enterovirală apare vara și nu este asociată cu limfadenopatie. Erupțiile de tip rozeolă apar după defervescență, cu macule și papule pe față și pe trunchi. Exantemul Boston, determinat de echovirusul 16, este o erupție de tip rozeolă care afectează deseori mai mulți membri ai unei familii. Au fost descrise o varietate de alte erupții, inclusiv eritem multiform și vezicular, leziuni urticariene, peteșiale și purpurice. Apar de asemenea și enanteme, inclusiv leziuni ce se aseamănă cu petele Koplik întâlnite în pojar.

Boala mâini – picioare – gură După o perioadă de incubație de patru până la șase zile, pacienții cu boala mâini - picioare – gură, prezintă febră, anorexie și stare de rău; aceste manifestări sunt urmate de dezvoltarea unei dureri faringiene și a unor vezicule pe mucoasa bucală și deseori pe limbă, și apoi de apariția de leziuni veziculare sensibile pe dosul mâinilor, uneori cu implicarea palmelor. Veziculele pot forma bule și ulcerează rapid. Aproximativ o treime din pacienți au de asemenea leziuni pe palat, uvulă sau pilierii amigdalieni, iar o treime au erupții pe picioare (inclusiv pe tălpi) sau pe fese. Boala este foarte contagioasă, cu o rată a transmiterii apropiată de 100% în rândul copiilor mici. Leziunile dispar de obicei într-o săptămână. Majoritatea cazurilor se datorează virusului coxsackie A16.

Herpangina Herpangina este determinată de obicei de virusul coxsackie A și se prezintă ca un episod acut de febră, dureri faringiene, disfagie și leziuni papuloveziculare alb-gri pe o bază eritematoasă care ulcerează. Leziunile pot persista timp de săptămâni; sunt prezente pe palatul moale, pilierii anteriori ai amigdalelor și uvulă; sunt concentrate în porțiunea posterioară a cavității bucale. În contrast cu stomatita herpetică, herpangina enterovirală nu este asociată cu gingivită. Faringita limfonodulară acută asociată cu virusul coxsackie A10 se prezintă ca noduli albi sau galbeni înconjurați de eritem, în orofaringele posterior. Leziunile nu ulcerează.

Conjunctivita hemoragică acută Pacienții cu conjunctivită hemoragică acută se prezintă cu un episod acut de durere oculară severă, vedere încețoșată, fotofobie și secreții apoase oculare. Examinarea arată edem, chemosis și hemoragii subconjunctivale și deseori evidențiază cheratită punctată, precum și foliculi conjunctivali. Deseori este găsită adenopatie preauriculară. Epidemiile și răspândirea nosocomială au fost asociate cu enterovirusul 70 și virusul coxsackie A24. Simptomele sistemice, inclusiv cefaleea și febra, apar la 20 % din cazuri, iar vindecarea este de obicei completă în 10 zile. Debutul brusc și durata scurtă a bolii ajută la deosebirea conjunctivei hemoragice acute de alte infecții oculare, cum ar fi cele date de adenovirusuri și *Chlamydia*. Paralizia a fost asociată cu unele cazuri de conjunctivită hemoragică acută date de enterovirusul 70 în timpul epidemiilor.

Alte manifestări Enterovirusurile sunt o cauză rară de pneumonie și răceală la copii. Virusul Coxsackie B a fost izolat la autopsie din pancreasul câtorva copii ce prezentau diabet zaharat insulino-dependent; totuși, majoritatea încercărilor de a izola virusul nu a avut succes. Alte boli care au fost asociate cu infecția cu enterovirusuri includ bronșite, bronșiolite, crup, limfocitoză infecțioasă, polimiozită, artrită acută și nefrita acută.

REOVIRUSURI

Reovirusurile sunt virusuri ARN dublu catenare ce cuprind trei serotipuri. Studii serologice indică faptul că majoritatea oamenilor sunt infectați cu reovirusuri în timpul copilăriei; totuși, a fost dificil de stabilit o legătură clară a infecțiilor reovirale cu o boală anume. Este probabil ca majoritatea infecțiilor să fie asimptomatice, sau să provoace o boală ușoară. O epidemie a infecțiilor reovirale la copii a avut ca rezultat simptome minore de tract respirator superior. Reovirusurile sunt considerate o cauză rară de gastroenterită ușoară la sugari și copii. Speculația privind asocierea reovirusului tip 3 cu hepatita neonatală idiopatică și atrezia biliară extrahepatică se bazează pe o prevalență înaltă a anticorpilor față de reovirus la unii din acești pacienți și pe detectarea virusului în porta hepatică la un caz.

BIBLIOGRAFIE

Abzug MJ et al: Neonatal enterovirus infection: Virology, serology, and effects of intravenous immune globulin. Clin Infect Dis 20:1201, 1995

Chen RT et al: Seroprevalence of antibody against poliovirus in inner-city preschool children: Implications for vaccination policy in the United States. JAMA 275:1639, 1996

Cochi SL et al (eds): Global poliomyelitis eradication initiative; status report. J Infect Dis 175(Suppl 1):S1-S292, 1997

Dalakas MC et al (eds): The postpolio syndrome: Advances in the pathogenesis and treatment. Ann NY Acad Sci 753:1, 1995

Faden H: Long-term immunity to poliovirus in children immunized with live attenuated and enhanced-potency inactivated trivalent poliovirus vaccines. J Infect Dis 168:452, 1993

Faden H et al: Comparative evaluation of immunization with live attenuated and enhanced-potency inactivated trivalent poliovirus vaccines in childhood: Systemic and local immune responses. J Infect Dis 162:1291, 1990

Ikeda RM et al: Pleurodynia among football players at a high school. JAMA 270:2205, 1993

Mckinney R et al: Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemic patients. Rev Infect Dis 9:334, 1987

Rotbart HA (ed): *Human Enterovirus Infections*. Washington, DC, ASM Press, 1995

Strebel PM et al: Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease. Clin Infect Dis 14:568, 1992

Strebel PM et al: Intramuscular injections within 30 days of immunization with oral poliovirus vaccine–a risk factor for vaccine-associated paralytic poliomyelitis. N Engl J Med 332:500, 1995

196

Anne Gershon

RUJEOLA

DEFINIȚIE Pojarul (rujeola) este o boală respiratorie acută eruptivă, cu grad ridicat de contagiozitate, care prezintă un tablou clinic specific și un enantem patognomonic. În 1963, în Statele Unite și în alte țări, a devenit disponibil un

vaccin viu atenuat împotriva rujeolei care a avut succes, iar rujeola este acum o boală neobișnuită în cele mai multe dintre țările dezvoltate, unde acest vaccin este utilizat pe scară largă. Totuși, rujeola continuă să apară sporadic în Statele Unite în mici epidemii, iar epidemiile majore ce apar în țările în curs de dezvoltare fac din această boală o cauză persistentă de morbiditate și mortalitate în rândul copiilor.

AGENT ETIOLOGIC Virusul rujeolic este un membru al genului *Morbillivirus* și al familiei Paramyxoviridae. El este înrudit îndeaproape cu virusurile care determină răpciuga canină și porcină și *peste des petits ruminants* (pesta micilor rumegătoare) a caprelor și oilor. Există un singur tip antigenic, iar genomul a fost împărțit pe secvențe. Virionii rujeolici sunt structuri sferice pleomorfe, având un diametru de 100 până la 250 nm și constând în șase proteine. Capsida internă este compusă dintr-un helix spiralat de ARN și trei proteine, iar anvelopa externă constă într-o matrice proteică ce poartă două tipuri de proiecții glicoproteice scurte de suprafață sau peplomeri. Un peplomer este o hemaglutinină (H) conică iar celălalt este o proteină de fuziune (F) în formă de halteră.

EPIDEMIOLOGIE Rujeola are o distribuție mondială; omul este singura gazdă naturală, deși alte primate pot fi infectate experimental. În timpul erei prevaccinale în Statele Unite, epidemiile de rujeolă apăreau la fiecare 2 până la 5 ani, iarna și primăvara. Într-un an epidemic, erau raportate aproximativ jumătate de milion de cazuri de rujeolă; 99% din adulți aveau dovezi serologice ale unei infecții rujeolice anterioare. După ce vaccinul viu atenuat a devenit disponibil, numărul cazurilor de rujeolă raportate Centrelor de Control și Prevenire ale Bolilor (CDC) a scăzut, atingând în 1983 cota minimă de 1497 de cazuri. Mai recent, după o creștere la mai mult de 27 000 cazuri (cu 89 de decese) în 1990, boala a fost încă o dată adusă sub control (cu doar 312 cazuri raportate la CDC în 1993), în parte prin administrarea în mod curent a două doze de vaccin. Cel dintâi motiv pentru reemergența rujeolei a fost abandonarea imunizării sugarilor și a copiilor mici, în special în zonele urbane. Lipsa vaccinării primare (documentată la aproximativ 5% din indivizi) și lipsa vaccinării secundare sau imunitatea scăzută sunt responsabile pentru unele cazuri. În ultimii ani, majoritatea cazurilor de rujeolă au implicat copii preșcolari. Cea mai înaltă mortalitate este în rândul copiilor cu vârste de până la 2 ani și în rândul adulților. Pacienții cu imunitatea mediată celular alterată prezintă un risc deosebit de înalt pentru o formă de rujeolă severă sau chiar fatală. Rata mortalității asociată rujeolei în Statele Unite este de aproximativ 0,3%; în țările în curs de dezvoltare, mortalitatea depășește frecvent 1% iar uneori ajunge la 10%.

Virusul rujeolic este transmis prin secreții respiratorii, predominant prin intermediul expunerii la aerosoli, dar și prin contactul direct cu picături mai mari. Pacienții sunt contagioși începând cu una sau două zile înaintea apariției simptomelor și până în a patra zi după apariția erupției. Infecțiozitatea atinge maximul în timpul fazei prodromale. Intervalele medii de la infectare până la debutul simptomelor și până la apariția erupției sunt de 10 și respectiv 14 zile.

PATOGENEZĂ ȘI HISTOPATOLOGIE Virusul rujeolic invadează epiteliul respirator și se răspândește pe calea torentului sanguin către sistemul reticuloendotelial, de unde infectează toate tipurile de celule albe sanguine, prin intermediul acestora determinând infectarea pielii, a tractului respirator și a altor organe. Se dezvoltă atât o viremie cât și o viurie. Celulele gigante multinucleate cu corpi de incluziune în nucleu și în citoplasmă (celulele Warthin-Finkeldey) se găsesc în țesutul respirator și limfoid și sunt patognomonice pentru rujeolă. Invazia directă a limfocitelor T poate avea un rol în depresia temporară a imunității celulare care însoțește și urmează tranzitor rujeola. Infecția întregului tract respirator este răspunzătoare de tusea și coriza caracteristice din rujeolă și de manifestările mai puțin frecvente de crup, bronșiolită și pneumonie. Lezarea generalizată a tractului respirator, cu pierderea în consecință a cililor, predispune la infecții bacteriene secundare, precum pneumonia și otita medie.

Anticorpii specifici nu sunt detectabili înainte de apariția erupției. Imunitatea celulară (constând în celule T citotoxice și posibil din celule natural-killer) joacă un rol important în apărarea gazdei, iar pacienții ce prezintă deficiențe ale imunității celulare au un risc crescut pentru forme severe de rujeolă. Copiii cu o agamaglobulinemie izolată nu prezintă un risc crescut. Reacțiile imune la virus în celulele endoteliale ale capilarelor dermului joacă un rol substanțial atât în dezvoltarea petelor Koplik (enantemul patognomonic), cât și în cea a erupției; la gazdele imunodeficiente, rujeola poate fi severă, în ciuda absenței acestor manifestări. S-a demonstrat existența antigenelor rujeolice în pielea implicată în timpul stadiilor incipiente ale bolii.

Modificările histopatologice în encefalita rujeolică includ hemoragia focală, congestii și demielinizarea perivasculară. Virusul rujeolic este rareori izolat din lichidul cefalorahidian (LCR) în cazuri de encefalită, probabil datorită interacțiunii celulelor infectate cu virus cu factorii celulari imuni locali.

MANIFESTĂRI CLINICE Rujeola începe cu prodrom respirator, stare generală proastă de 2 până la 4 zile, tuse, coriză, conjunctivită cu secreție lacrimală, secreții nazale și febră crescută (cu temperaturi de până la 40,6^{0}C-105^{0}F – probabil reflectând viremia secundară). În acest stadiu al bolii, în care nu s-a manifestat încă erupția, poate fi suspectată gripa. Chiar înainte de apariția erupției, petele Koplik apar ca niște pete alb-albăstrui de la 1 la 2 mm, pe un fond roșu aprins. Fără o iluminare adecvată pentru examinare, acestea pot fi trecute cu vederea. Petele Koplik sunt localizate în mod specific pe mucoasa bucală, de-a lungul zonei molarilor II și pot fi extensive; ele nu sunt asociate cu nici o altă boală infecțioasă. Petele descresc după instalarea erupției și curând dispar. Întreaga mucoasă bucală și mucoasa labială internă pot fi inflamate, iar buzele pot fi înroșite.

Erupția caracteristică eritematoasă nepruriginoasă, maculopapulară a rujeolei începe pe linia de inserție a părului și în spatele urechilor, se întinde în jos către trunchi și membre, tinzând să includă palmele și tălpile, iar adesea, devine confluentă. În acest moment, pacientul se află în cel mai sever punct al bolii. Cam în a patra zi, erupția începe să dispară, în ordinea în care a apărut. Decolorarea maronie a pielii și descuamarea pot apărea mai târziu. De obicei febra dispare la 4 sau 5 zile după instalarea erupției; febra prelungită sugerează o complicație a rujeolei. Limfadenopatia, diareea, voma și splenomegalia sunt trăsături frecvente. Radiografia toracică poate prezenta anomalii, chiar și în rujeola necomplicată, datorită tendinței acestui virus de a invada tractul respirator. Întreaga boală durează de obicei cam 10 zile. Boala tinde să fie mai severă la adulți decât la copii, cu febră mai mare, erupție mai pronunțată și o incidență crescută a complicațiilor.

Formele ușoare ale bolii, cu simptome mai puțin intense și cu erupție blândă, denumite *rujeole mitigate*, pot apărea la indivizi cu imunizare parțială preexistentă indusă prin vaccinarea activă sau pasivă. Acești pacienți includ copiii cu vârste sub un an, care rețin o oarecare proporție de anticorpi materni dobândiți pasiv. Ocazional, indivizii cu un istoric de imunizare pot dezvolta rujeola mitigată.

COMPLICAȚII Complicațiile rujeolei pot fi împărțite convențional în trei grupe, în funcție de zonele implicate: tractul respirator, sistemul nervos central (SNC) și tractul gastrointestinal. Afectarea tractului respirator, manifestată ca laringită, crup sau bronșită, apare în majoritatea cazurilor de rujeolă necomplicată. La copiii mici, otita medie este cea mai comună complicație. Pneumonia este un motiv frecvent de spitalizare, în special la adulți. Pneumonia este de origine virală în majoritatea cazurilor, dar și infecția bacteriană secundară

(determinată cel mai frecvent de streptococi, pneumococi sau stafilococi) apare cu oarecare frecvenţă. Pneumonia primară cu celule gigante (Hecht) se manifestă cel mai adesea la pacienţii imunocompromişi şi/sau la cei malnutriţi.

Anomaliile encefalografice, în absenţa simptomelor de boală a SNC, sunt extrem de frecvente în rujeolă. Bolile simptomatice ale SNC, cu febră, durere de cap, ameţeală, comă şi/sau convulsii apar cam într-un caz din 1000. Simptomele încep de obicei în zilele de după instalarea erupţiei dar, ocazional, apar pentru prima dată câteva săptămâni mai târziu. Aproape 10% dintre pacienţi nu supravieţuiesc encefalitei acute rujeolice; un procent semnificativ din pacienţii care supravieţuiesc dezvoltă sechele permanente, cum ar fi retardare mentală sau epilepsie. Cele mai multe cazuri par să se datoreze unui răspuns mediat imun la proteinele mielinice (encefalomielitele postinfecţioase) şi nu direct infecţiei virale a SNC (vezi capitolul 376). Rareori, mielitele transverse urmează rujeolei. Pacienţii imunodeprimaţi prezintă riscul encefalitelor progresive fatale timp de 1 până la 6 luni după pojar; în unele cazuri, chiar dacă nu a fost recunoscută o rujeolă anterioară, virusul este identificat la autopsie. Panencefalita subacută sclerozantă (PESS) – o formă prelungită, cronică, extrem de rară a encefalitei rujeolice – urmează uneori rujeolei şi este deosebit de frecventă în rândul copiilor ce au avut pojar înaintea vârstei de 2 ani (vezi capitolul 379). Panencefalita subacută sclerozantă practic a dispărut în Statele Unite, ca urmare a vaccinării pe scară largă. Tipic, demenţa progresivă evoluează de-a lungul câtorva luni. Se consideră că PESS se datorează unei interacţiuni complexe a gazdei cu virusul rujeolic incomplet. Ea este asociată cu niveluri extrem de ridicate de anticorpi faţă de virusul rujeolic în sânge şi LCR.

Complicaţiile gastrointestinale ale pojarului includ gastroenterita, hepatita, apendicita, ileita şi adenita mezenterică. Detectarea de niveluri înalte de alanin aminotransferază şi aspartat aminotransferază, în absenţa semnelor gastrointestinale precum icterul, nu este neobişnuită.

Alte complicaţii rare includ miocardita, glomerulonefrita şi purpura trombocitopenică postinfecţioasă. Rujeola poate exacerba tuberculoza preexistentă, probabil prin intermediul scăderii imunităţii celulare indusă de virus. Rujeola naturală şi imunizarea antirujeolică pot avea ca rezultat anergii la testul dermic cu tuberculină, durând aproximativ 1 lună.

RUJEOLA ATIPICĂ O formă atipică de rujeolă a fost raportată la indivizi care au primit un vaccin rujeolic inactivat cu formaldehidă (folosit în Statele Unite din 1963 până în 1967 şi în Canada pînă în 1970) şi care ulterior au fost expuşi virusului rujeolic. După un prodrom febril de câteva zile cu mialgii şi cefalee, apare erupţia. Spre deosebire de erupţia rujeolei tipice, aceea a rujeolei atipice începe la nivel periferic şi se extinde spre centru; ea poate fi urticariană, maculopapuloasă, hemoragică şi/sau veziculară. Febra este de obicei mare şi este însoţită de edeme ale extremităţilor, infiltrate pulmonare interstiţiale, hepatită şi (uneori) de revărsat pleural. Diagnosticul diferenţial include adesea febra pătată a Munţilor Stâncoşi, purpura Henoch-Schönlein, meningococemia, alergia la medicamente, sindromul şocului toxic şi varicela. În ciuda gravităţii rujeolei atipice, pacienţii îşi revin invariabil după o convalescenţă ce poate fi prelungită. Virusul rujeolic nu este izolat de la aceşti pacienţi şi ei nu pot transmite virusul altora. Se crede că această boală se datorează hipersensibilităţii la virusul rujeolic indusă de vaccinul inactivat. Inactivarea cu formaldehidă distruge antigenicitatea proteinei F, faţă de care s-ar forma anticorpii ce sunt importanţi în prevenirea răspândirii virusului de la o celulă la alta. Rolul imunităţii celulare în acest proces este necunoscut. Titrurile extrem de ridicate ale anticorpilor faţă de virusul rujeolic în convalescenţă (ex. 1:1.000.000) sunt diagnostice pentru rujeola atipică. Pentru a preveni acest sindrom, adulţii care au primit un vaccin antirujeolic inactivat cu formaldehidă trebuie reimunizaţi cu cel puţin o doză de vaccin antirujeolic viu atenuat. Cum vaccinul antirujeolic inactivat nu mai este disponibil de peste 25 ani, rujeola atipică a dispărut practic în prezent.

RUJEOLA LA GAZDĂ IMUNODEPRIMATĂ Pacienţii cu dereglări ale imunităţii mediate celular sunt supuşi riscului rujeolei prelungite, severe şi fatale. Incluşi în această categorie sunt pacienţii cu defecte congenitale ale imunităţii celulare sau cu boli maligne, cei care fac tratament imunosupresiv sau persoanele infectate cu virusul imunodeficienţei umane dobândite (HIV). La aceşti pacienţi, rojeola poate să nu fie însoţită de erupţie. Complicaţiile sunt pneumonia primară rujeolică (cu celule gigante), encefalita progresivă începând la câteva săptămâni până la câteva luni după infecţia iniţială şi, (în cazul pacienţilor infectaţi cu HIV) evoluţia către SIDA.

RUJEOLA LA ADULŢI Rujeola este în mod normal o boală a copilăriei şi, ca multe alte infecţii virale, este mai gravă la adulţi decât la copii. Aproximativ 3% dintre adulţii tineri cu rujeolă dezvoltă pneumonie virală primară şi necesită spitalizare. Hepatita şi bronhospasmul sunt mai des întâlnite la adulţii cu rujeolă decât în rândul copiilor, iar erupţia întâlnită la adulţi este mai severă şi mai confluentă. Suprainfecţia bacteriană este mai frecventă în rândul adulţilor, mai mult de o treime din ei dezvoltând complicaţii respiratorii, cum ar fi otita medie, sinuzita şi pneumonia. Adulţii pot face rujeolă datorită faptului că ei nu au fost niciodată imunizaţi, sau (mai rar) deoarece imunitatea lor, indusă prin vaccinare, a scăzut. Titrurile foarte scăzute de anticorpi împotriva virusului rujeolic au fost asociate cu lipsa protecţiei.

EXEMENE DE LABORATOR Limfopenia şi neutropenia sunt obişnuite în rujeolă şi se pot datora invaziei leucocitelor de către virus, cu moartea ulterioară a celulelor. Leucocitoza poate anunţa o suprainfecţie bacteriană. Pacienţii cu encefalită rujeolică au de obicei o concentraţie proteică crescută în LCR, precum şi limfocitoză. Un diagnostic specific de rujeolă poate fi realizat rapid prin coloraţia imunofluorescentă a unui frotiu din secreţiile respiratorii, pentru evidenţierea de antigene rujeolice; în acest scop sunt disponibili comercial anticorpi monoclonali conjugaţi cu fluoresceină. Secreţiile pot fi, de asemenea, examinate microscopic pentru evidenţierea celulelor multinucleate gigante. Virusul rujeolic poate fi izolat din secreţiile respiratorii sau urină şi poate fi identificat rapid în culturi de ţesuturi, folosind anticorpi monoclonali marcaţi cu fluoresceină. Pentru diagnosticarea rujeolei este disponibil un număr de teste serologice; totuşi, un diagnostic serologic nu poate fi stabilit rapid, deoarece atât serul fazei acute cât şi al celei de convalescenţă trebuie testate în acelaşi timp. Testul mai vechi de inhibare a hemaglutinării a fost înlocuit de tehnica imunoenzimatică (EIA), care este mai sensibilă şi mai uşor de realizat. EIA poate fi utilizată pentru a măsura IgM specifică şi, astfel, pentru a diagnostica rujeola pe baza unei singure mostre de ser de fază acută. Anticorpii IgM specifici sunt detectabili 1-2 zile după apariţia erupţiei, iar titrul IgM creşte semnificativ după zece zile. Aşa cum s-a menţionat deja, rujeola atipică şi PESS sunt asociate cu titruri extrem de ridicate de anticorpi.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL Rujeola clasică – cu pete Koplik, tuse, coriză, conjunctivită şi o erupţie ce începe pe cap – este uşor de diagnosticat pe baza semnelor clinice. Rujeola mitigată este mai dificil de diagnosticat clinic, din moment ce unul sau mai multe semne specifice pot lipsi. Diagnosticul diferenţial al rujeolei include sindromul Kawasaki, scarlatina, mononucleoza infecţioasă, toxoplasmoza, erupţiile medicamentoase şi infecţia cu *Mycoplasma pneumoniae*. Majoritatea acestor afecţiuni pot fi identificate fie prin cultură, fie prin teste serologice. La diagnosticul diferenţial al rujeolei trebuie acordată o atenţie deosebită epidemiologiei curente a bolii în comunitate, precum şi istoricului pacientului privind vaccinarea antirujeolică şi călătoriile în străinătate.

PROFILAXIE Obținerea vaccinului viu atenuat împotriva rujeolei de către Enders și colegii săi a fost o piatră de hotar în medicina americană. Acest vaccin, folosit în Statele Unite pentru imunizarea de rutină a copiilor începând din 1963, induce seroconversia la aproximativ 95% din primitori și conferă protecție, probabil pentru toată viața. Descreșterea imunității față de rujeolă după imunizare s-a manifestat doar în rare ocazii. În ultimii 25 de ani, vaccinul antirujeolic a fost disponibil ca un vaccin combinat rujeolă-oreion-rubeolă (ROR); acest vaccin ROR combinat trebuie administrat copiilor cu vârste între 12 și 15 luni. (Vaccinarea la 12 luni este preferată pentru copii ale căror mame au fost imunizate împotriva rujeolei în copilărie. Aceste mame au titruri de anticorpi mai mici decât femeile care au avut rujeolă naturală, iar copiii lor au în mod corespunzător anticorpi transplacentari în titruri mai mici și de durată mai scurtă.) O a doua doză de vaccin ROR este recomandată la vârsta de 4 sau 5 ani (CDC) sau la vârsta de 12 ani (Academia Americană de Pediatrie). Această politică a fost elaborată la sfârșitul anilor 1980, ca răspuns la izbucnirile epidemice de rujeolă din Statele Unite. De când s-a instituit regimul celor două doze și a sporit efortul imunizării tuturor copiilor, rojeola a redevenit o boală neobișnuită în Statele Unite. Liniile de conduită regionale care reflectă epidemiologia locală curentă a pojarului trebuie respectate.

Ar trebui de asemenea imunizate persoanele în vârstă, susceptibile. Indivizii trebuie considerați susceptibili la rujeolă, în afară de cazul în care au avut rujeolă diagnosticată și atestată de un medic, dacă au documente că au primit două doze de vaccin, dacă au dovezi de laborator privind imunitatea împotriva pojarului ori dacă s-au născut înainte de 1957. Rareori, indivizi născuți înainte de 1957 fac rujeolă, iar aceia care riscă expunerea la rujeolă (de ex., cei ce lucrează în domeniul sănătății, profesorii, călătorii internaționali) ar trebui testați pentru anticorpii la rujeolă, iar la nevoie imunizați. Aproximativ 10 la sută dintre persoanele sănătoase vaccinate dezvoltă febră, cu temperaturi de peste $39,4^0$C (103^0F), la cinci sau șapte zile după vaccinare; această febră durează una până la cinci zile și este însoțită de o erupție trecătoare. Indivizii imunizați anterior doar cu vaccin inactivat sunt considerați susceptibili și ar trebui să primească cel puțin o doză – preferabil două doze – de vaccin ROR. Reacțiile adverse trecătoare la acești indivizi includ febră, stare de rău general, precum și hiperemie și inflamarea locului injecției.

Copiii cu infecție HIV asimptomatică ar trebui să primească ROR. De asemenea, trebuie luată în considerare vaccinarea copiilor cu infecții HIV simptomatice, datorită severității rujeolei în rândul acestora și faptului că nu s-au raportat probleme după vaccinare. Vaccinul antirujeolic este contraindicat persoanelor cu imunitate mediată celulară alterată, femeilor gravide și persoanelor cu un istoric de anafilaxie, datorită proteinelor de ou sau neomicinei. Îmbolnăvirile minore, cu sau fără febră, și un istoric de convulsii nu reprezintă contraindicații pentru vaccinare. Vaccinarea trebuie amânată pentru 6 până la 11 luni, după primirea de imunoglobulină sau a produșilor sanguini conținând anticorpi și pentru cel puțin 3 luni, după întreruperea tratamentului imunosupresiv. Eșecurile vaccinului au fost atribuite depozitării defectuoase a preparatelor folosite, imunizării copiilor cu anticorpi preexistenți (derivați materni) și administrării simultane a vaccinului antirujeolic cu imunoglobulină.

Copiii și adulții care sunt susceptibili la rujeolă și sunt expuși bolii ar trebui să facă tratament profilactic după expunere. Imunoglobulina standard, administrată intramuscular în decurs de șase zile de la expunere, poate exercita un efect protector sau modificator; cu cât este administrată mai devreme, cu atât rezultatul final este mai bun. Doza este de 0,25 ml/kg pentru persoanele sănătoase și de 0,5 ml/kg pentru cele imunodeprimate, cu o doză maximă de 15 ml. Imunoglobulina este indicată în special contacților susceptibili în familie, în special celor în vârstă de până la 1 an, precum și persoanelor imunodeprimate. Persoanelor infectate cu HIV trebuie să li se administreze imunoglobulină după expunere, indiferent de statusul imun, chiar dacă au primit sau nu o doză de imunoglobulină intravenoasă. Vaccinarea în decurs de 72 de ore de la expunere poate, de asemenea, să ofere protecție împotriva rujeolei în forma clinică, dar această strategie este contraindicată ca tratament profilactic după expunere pentru indivizii imunodeprimați. Vaccinul și imunoglobulina nu trebuie administrate în același timp.

℞ TRATAMENT

Terapia antirujeolică este în principal de susținere și bazată pe simptome. Pacienților cu otită medie și pneumonie trebuie să li se administreze antibiotic standard. Pacienții cu encefalită necesită tratament de susținere, incluzând supravegherea creșterii presiunii intracraniene. Studii controlate sugerează un beneficiu clinic datorat dozelor mari de vitamina A în rujeole severe sau potențial severe, în special la copiii în vârste de până la 2 ani. Copiilor cu vârste de 1 până la 6 luni li se va administra o doză de 50.000 u.i., celor cu vârste de 7 până la 12 luni li se va administra o doză de 100.000 u.i, iar copiilor peste 1 an, o doză de 200.000 u.i. O singură doză va fi administrată în două zile succesive. Vărsăturile tranzitorii și cefaleea ce apar trecător pot fi asociate cu adminstrarea vitaminei A. Ribavirina este eficientă împotriva virusului rujeolic in vitro și poate fi luată în considerare pentru utilizare la indivizii imunodeprimați.

BIBLIOGRAFIE

EBERHART-PHILLIPS JE et al: Measles in pregnancy: A descriptive study of 58 cases. Obstet Gynecol 82:797, 1993

FORNI AL et al: Severe measles pneumonitis in adults: Evaluation of clinical characteristics and therapy with intravenous ribavirin. Clin Infect Dis 19:454, 1994

GREMILLION DH et al: Measles pneumonia in young adults. An analysis of 106 cases. Am J Med 71:539, 1981

HUSSEY GD et al: A randomized, controlled trial of vitamin A in children with severe measles. N Engl J Med 323:160, 1990

KAPLAN LJ et al: Severe measles in immunocompromised patients. JAMA 267:1237, 1992

LA BOCCETTA AC et al: Measles encephalitis. Report of 61 cases. Am J Dis Child 107:247, 1964

MARKOWITZ LE et al: Duration of live measles vaccine-induced immunity. Pediatr Infect Dis J 9:101, 1990

PELTOLA H et al: The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program. N Engl J Med 331:1397, 1994

SMARON MF et al: Diagnosis of measles by fluorescent antibody and culture of nasopharyngeal secretions. J Virol Methods 33:223, 1991

TAKAHASHI H et al: Detection and comparison of viral antigens in measles and rubella rashes. Clin Infect Dis 22:36, 1996

WATSON BM et al: Safety and immunogenicity of a combined live attenuated measles, mumps, rubella, and varicella vaccine (MMR(II)V) in children. J Infect Dis 173:731, 1996

197

Anne Gershon

RUBEOLA

DEFINIȚIE Rubeola este o infecție virală acută a copiilor și adulților, care include în mod caracteristic erupție, febră și limfadenopatie și are un spectru larg de alte manifestări posibile. Totuși, un procent crescut al infecțiilor cu virus rubeolic atât la copii cât și la adulți este subclinic. În plus, boala se poate asemăna cu un atac mediu de pojar (rujeolă) și poate produce artrită, în special la adulți. Rubeola în timpul

sarcinii poate conduce la infecții fetale, cu producerea unei constelații semnificative de malformații (*sindromul rubeolei congenitale*) într-o proporție ridicată a feților infectați.

AGENT ETIOLOGIC Virusul rubeolic, un togavirus, este înrudit îndeaproape cu alfavirusurile. Spre deosebire de acești agenți, totuși, el nu necesită un vector pentru transmitere. Mai mult, nu există o asemănare de secvențe ARN între virusul rubeolic și alfavirusuri.

Virionul rubeolic este compus dintr-o capsidă internă helicoidală de ARN și o proteină care este înconjurată de o anvelopă conținând lipide, cu un diametru de aproximativ 60 nm. Proteinele structurale asociate cu virusul rubeolic sunt E1 și E2 (glicoproteine transmembranare de anvelopă) și C (proteina de capsidă care înconjoară ARN-ul viral).

EPIDEMIOLOGIE În Statele Unite, în timpul perioadei prevaccinale, rubeola a apărut cel mai frecvent primăvara și cel mai adesea a afectat copiii de vârstă școlară; doar 80 până la 90% dintre adulți erau imuni; epidemii majore apăreau la fiecare 6 până la 9 ani. În 1968, 18.269 de rubeolă au fost raportate în Statele Unite, cu 30 de cazuri de sindrom de rubeolă congenitală. De la introducerea vaccinului viu atenuat antirubeolic, în 1969, nu au mai fost epidemii; au fost raportate izbucniri limitate în amplasamentele unde indivizi susceptibili au intrat în contact direct unul cu altul (de ex., școli și locuri de muncă). În 1994 au fost raportate Centrului de Prevenire și Control al Bolilor (CDC) doar 227 cazuri de rubeolă dobândită postnatal – cele mai multe dintre ele la adulți tineri – și 7 cazuri de sindrom congenital rubeolic.

Indiferent dacă e simptomatică sau subclinică, rubeola este contagioasă, deși mai puțin decât rujeola. Perioada sa de incubație este de 18 zile în medie, variind între 12 și 23 zile. Virusul, care este transmis prin picături din secrețiile respiratorii, infectează tractul respirator și apoi torentul sanguin. În infecțiile dobândite postnatal, virusul rubeolic este răspândit pe parcursul fazei prodromale a bolii, iar răspândirea din faringe poate continua timp de o săptămână după debut. În ciuda titrurilor crescute de anticorpi specifici neutralizanți, sugarii cu rubeolă congenitală pot excreta virus rubeolic din tractul respirator și în urină până la vârsta de doi ani. Această excreție ridică probleme importante legate de controlul infecției în spitale și grădinițe. Persoanele imunizate recent cu vaccin viu atenuat antirubeolă nu transmit virusul vaccinal altora, deși titruri scăzute de virus rubeolic pot fi detectate tranzitoriu în faringe.

După un atac de rubeolă se dezvoltă anticorpi specifici și imunitatea celulară, care joacă probabil un rol semnificativ în protejarea împotriva unei boli viitoare. Deși reinfectarea asimptomatică este rareori asociată cu viremie, ea este obișnuită în cazul reexpunerii la virus. Virusul rubeolic a fost cultivat din secrețiile respiratorii în timpul reinfectării. Infecția fătului poate apărea în timpul reinfectării materne, dar este cunoscută a fi extrem de rară, datorită absenței viremiei materne în aceste circumstanțe. Viremia ce urmează reinfectării indivizilor imunizați împotriva rubeolei este, de asemenea, rară. Astfel, nivelul actual al rubeolei congenitale în Statele Unite este extrem de scăzut.

PATOGENEZĂ ȘI HISTOPATOLOGIE Se cunosc puține despre histopatologia microscopică a rubeolei dobândite postnatal, deoarece boala este invariabil autolimitată. Ca și la pojar, erupția în rubeolă este mediată imunologic; debutul ei coincide cu dezvoltarea anticorpilor specifici. Viremia poate fi demonstrată cu aproape o săptămână înainte și încetează în câteva zile după debutul erupției.

Cauza afectării celulelor și organelor în rubeola congenitală nu este bine înțeleasă. Mecanismul propus al afecțiunii fetale include oprirea în mitoză a celulelor, necrozarea țesuturilor fără inflamație și alterările cromozomiale. Creșterea fătului poate fi întârziată. Alte trăsături pot include descreșterea numărului megacariocitelor în măduva osoasă, hematopoieza extramedulară și pneumonia interstițială.

MANIFESTĂRI CLINICE **Rubeola dobândită postnatal** Infecția dobândită după naștere are de obicei ca rezultat o boală extrem de ușoară sau subclinică. O fază prodromală este neobișnuită la copii; adulții pot avea o boală mult mai severă, cu un scurt prodrom cu stare de rău general, febră și anorexie. Principalele simptome ale rubeolei dobândite postnatal includ limfadenopatia auriculară posterioară, cervicală și suboccipitală, febră și erupție. Erupția începe adesea pe față și se extinde în partea inferioară a corpului. Ea este maculopapulară dar nu confluentă, este acompaniată uneori de coriză moderată și conjunctivită și în general durează 3 până la 5 zile. Un enantem peteșial, pe palatul moale, denumit *petele Forschheimer*, poate apărea, dar nu este specific pentru rubeolă. Febra poate fi absentă în întregime, sau poate fi prezentă câteva zile în faza incipientă a bolii.

Complicațiile rubeolei dobândită postnatal sunt neobișnuite; suprainfecțiile bacteriene sunt rare. O complicație deosebit de supărătoare este întâlnită aproape exclusiv la femei: o artrită, cel mai frecvent implicând degetele, încheietura mâinii și/sau genunchii, se dezvoltă pe măsură ce apare erupția și poate dura câteva săptămâni până la vindecare. Artritele cronice produse de rubeolă sunt extrem de rare. Virusul rubeolic a fost izolat în lichidul din articulații în timpul artritei rubeolice acute și din sângele periferic în artritele rubeolice cronice.

Altă complicație a rubeolei dobândite postnatal este hemoragia datorată atât trombocitopeniei, cât și leziunilor vasculare, care apar la un pacient din 3000. Trombocitopenia poate dura săptămâni sau luni; ea poate avea consecințe pe termen lung dacă apar hemoragii în organe ca ochii sau creierul.

Atât copiii, cât și adulții pot prezenta encefalite după rubeolă; incidența este de aproape 5 ori mai scăzută decât aceea a encefalitei ce urmează după rujeolă. Adulții sunt mai predispuși la encefalite față de copii; rata mortalității prin aceste complicații este de 20-50%. Hepatita moderată este o complicație neobișnuită. Pacienții cu imunosupresie nu prezintă un risc crescut pentru rubeolă, spre deosebire de rujeolă.

Rubeola congenitală Infecția maternă în sarcina incipientă poate conduce la infecții fetale, cu rubeolă congenitală consecutivă. Semnele clasice ale rubeolei congenitale sunt cataracta, boala cardiacă și surditatea, dar au fost raportate o mulțime de alte defecte. Aceste anomalii includ semne și simptome care sunt tranzitorii, cum ar fi greutatea mică la naștere, trombocitopenie, hepatosplenomegalie, icter și pneumonie, precum și semne și simptome permanente, cum ar fi surditate, stenoză pulmonară, duct arterial patent, glaucom și cataractă și semne și simptome ce se dezvoltă în timp, cum ar fi retardarea mentală, diabetul zaharat și tulburările comportamentale.

Cel mai important factor în patogenitatea virusului rubeolic pentru făt este vârsta gestațională la momentul infectării. Infecția maternă în timpul primului trimestru conduce la infecții fetale în aproape 50% din cazuri; infecția maternă la începutul trimestrului doi conduce la infecții fetale în aproape o treime din cazuri. Malformațiile fetale sunt mai frecvente după infectarea maternă în primul trimestru și, de asemenea, tind să fie mai severe și să implice mai multe sisteme de organe. În timp ce un făt infectat în a patra săptămână de gestație poate avea o patologie complexă, unul infectat mai târziu (de ex., în săptămâna 20) poate avea o surditate izolată ca unic simptom.

DIAGNOSTIC Deoarece rubeola dobândită postnatal este o boală ușoară și deoarece multe cazuri sunt subclinice, diagnosticul pe baze clinice poate fi dificil. Alte boli care pot imita rubeola includ: toxoplasmoza, scarlatina, rujeola mitigată, roseola, boala a cincea (eritemul infecțios datorat parvovirusului B19) și infecțiile enterovirale. Testele de laborator de rutină relevă de obicei leucopenie și limfocite atipice.

Izolarea virusului rubeolic în culturi celulare din probele recoltate din faringe, urină sau alte secreții este dificilă și

costisitoare, dar se practică uneori. Această tehnică este extrem de utilă când este suspectată rubeola congenitală. Un diagnostic de laborator este cel mai adesea obținut serologic. Cel mai obișnuit test utilizat este testul imunoenzimatic (ELISA) pentru anticorpii IgG și IgM. Rubeola acută este diagnosticată prin punerea în evidență a creșterii de patru ori sau mai mult a titrului anticorpilor IgG comparativ în perechile de seruri din faza acută și convalescentă, sau prin detectarea anticorpilor IgM specifici pentru rubeolă într-un specimen de ser. Totuși, reacții fals-negative și-pozitive pentru IgM sunt obținute uneori. Mai mult chiar, reacții IgM real-pozitive pot fi obținute atât în infecția primară, cât și în reinfecție. Rubeola congenitală este diagnosticată prin izolarea virusului rubeolic, prin detectarea anticorpilor IgM într-o singură mostră de ser și/sau de atestarea fie a persistenței anticorpilor antirubeolă în ser peste vârsta de 1 an, fie de creșterea titrului de anticorpi oricând în timpul copilăriei la un copil nevaccinat. Țesuturile biopsiate și/sau sângele și lichidul cefalorahidian au fost, de asemenea, folosite pentru demonstrarea antigenelor de rubeolă cu anticorpi monoclonali și pentru detectarea ARN-ului de rubeolă prin hibridizare in situ și reacția de polimerizare în lanț.

PROFILAXIE Vaccinul antirubeolic viu atenuat a fost aprobat în 1969, la 7 ani după ce virusul a fost izolat pentru prima dată în cultură. Acest vaccin a apărut ca o strategie de prevenire a rubeolei congenitale prin încercarea de a restrânge numărul de femei gravide susceptibile și de a limita virusurile sălbatice în circulație. Vaccinul antirubeolic induce seroconversie la mai mult de 95% dintre cei cărora le este administrat. De la obținerea sa, nu au mai fost epidemii majore în Statele Unite, iar numărul cazurilor a scăzut cu 98%. Ultima epidemie de rubeolă pe scară largă în Statele Unite a avut loc între anii 1964-1965; această epidemie s-a manifestat prin nașterea a zeci de mii de copii cu sindromul rubeolei congenitale. Vaccinul aprobat în mod curent în Statele Unite, RA 27/3, este propagat în celulele diploide umane și este mult mai imunogenic (mai ales în ce privește stimularea imunității umorale) decât vaccinurile aprobate anterior. Strategia actuală de vaccinare, apărută în parte când rujeola nu era controlată adecvat, este de a se vaccina toți copiii la vârsta de 12-15 luni cu vaccin anti rujeolă-oreion-rubeolă (ROR), precum și de a li se administra o a doua doză în timpul copilăriei. Vaccinul antirubeolic poate fi de asemenea administrat oricărei persoane susceptibile la infecție și femeilor care nu sunt însărcinate; este extrem de important ca angajații spitalelor de orice sex să fie imuni la rubeolă, astfel încât transmiterea nosocomială să fie evitată. Deși a existat o modificare mică în prevalența imunității la rubeolă în rândul femeilor de vârste fertile (aproape 80%) incidența rubeolei congenitale este extrem de scăzută – aproximativ 10 cazuri anual. Este probabil ca, deși anticorpii să fie nedetectabili mulți ani după imunizare, protecția împotriva infecțiilor – posibil datorată imunității mediate celular – să fie frecventă. În prezent, există puține dovezi, asupra scăderii semnificative în timp a imunității față de rubeolă, cu importanță clinică.

Ocazional, vaccinul antirubeolic poate cauza artralgii sau artrite, în special la femeile tinere. Foarte rar, vaccinarea antirubeolă are ca rezultat artrite cronice; totuși, chiar și cazurile de artrită francă la vaccinați sunt autolimitate, durând doar aproximativ o săptămână.

După investigarea unei serii de peste 400 femei care au fost imunizate neglijent în timpul sarcinii și care au dus sarcina la termen, CDC a concluzionat că virusul rubeolic de tip vaccinal fie nu cauzează sindromul rubeolei congenitale, fie o face la o incidență prea scăzută pentru a fi detectat. Cu toate acestea, vaccinul antirubeolic este contraindicat la femeile gravide și este recomandată evitarea sarcinii pentru cel puțin 3 luni după vaccinarea antirubeolică. El este acceptabil pentru copiii susceptibili la rubeolă ale căror mame sunt de asemenea susceptibile de a fi imunizate, deoarece indivizii vaccinați nu răspândesc virusul rubeolic și nu îl transmit indivizilor susceptibili. Deși se recomandă ca vaccinul antirubeolic să nu fie administrat persoanelor cu imunosupresie, el este administrat copiilor infectați cu virusul imunodeficienței dobândite (HIV). Nu au fost raportate efecte adverse ale vaccinului antirubeolic la pacienții imunodeprimați.

Rx TRATAMENT

Nu există un tratament specific pentru rubeolă. La un moment dat imunoglobulina era folosită într-un efort de a preveni rubeola congenitală, atunci când erau infectate femei gravide. Totuși, deoarece administratea globulinei imune nu a prevenit viremia maternă, această procedură a fost abandonată. Se administrează tratament pentru simptome ca febra, artralgiile și artrita.

BIBLIOGRAFIE

Bosma TJ et al: Use of PCR for prenatal and postnatal diagnosis of congenital rubella. J Clin Microbiol 33:2881, 1995
Chantler JK et al: Persistent rubella virus infection associated with chronic arthritis in children. N Engl J Med 313:1117, 1985
Cusi MG et al: Serological evidence of reinfection among vaccinees during rubella outbreak. Lancet 336:1071, 1991
Gregg NM: Congenital cataract following German measles in the mother. Trans Ophthalmol Soc Aust 3:35, 1941
Herrmann KL: Available rubella serologic tests. Rev Infect Dis 7:S108, 1985
Horstmann D et al: Persistence of vaccine-induced immune responses to rubella. Rev Infect Dis 7:S80, 1985
Mellinger AK et al: High incidence of congenital rubella syndrome after a rubella outbreak. Pediatr Infect Dis J 14:573, 1995
Skendzel LP: Rubella immunity: Defining the level of protective antibody. Am J Clin Pathol 106:170, 1996
Smith CA et al: Rubella virus and arthritis. Rheum Dis Clin North Am 13:810, 1987
Townsend JJ et al: Progressive rubella panencephalitis: Late onset after congenital rubella. N Engl J Med 292:990, 1975
Weibel RE, Benor DE: Chronic arthropathy and musculoskeletal symptoms associated with rubella vaccines: A review of 124 claims submitted to the National Vaccine Injury Compensation Program. Arthritis Rheum 39:1529, 1996

198

Anne Gershon

OREIONUL (PAROTIDITA EPIDEMICĂ)

DEFINIȚIE Oreionul este o infecție virală sistemică acută, transmisibilă, a cărei trăsătură cea mai distinctivă este inflamarea uneia sau ambelor glande parotide. Implicarea altor glande salivare, a meningelui, pancreasului și a gonadelor este de asemenea obișnuită.

AGENT ETIOLOGIC Virusul urlian, un paramixovirus, este pleomorfic și are un diametru care variază de la 100 la 600 nm. Virionul este compus din ARN și 5 proteine. ARN-ul este înconjurat de o anvelopă cu proiecții glicoproteice. Există două glicoproteine de anvelopă– neuraminidaza hemaglutininică (NH) și un antigen de fuziune a celulelor de hemoliză (F) – ca și o proteină matriceală de anvelopă (M). Există două componente interne: o proteină nucleocapsidică (PN) și o ARN polimerază proteică. Există un singur tip antigenic de virus urlian.

EPIDEMIOLOGIE După introducerea vaccinului antiurlian în 1967, incidența oreionului clinic a scăzut semnificativ în Statele Unite. În 1968 (înaintea imunizării pe scară largă) au fost raportate în această țară 152.209 cazuri de oreion. Cele 1537 cazuri raportate în 1994 reprezintă o reducere a

numărului cazurilor cu mai mult de 99% față de nivelurile prevaccinale; acesta este cel mai scăzut număr de cazuri raportat într-un an. Înaintea vaccinării pe scară largă, incidența oreionului era mai crescută iarna și primăvara, cu epidemii la fiecare 2 până la 5 ani. În acel moment, oreionul era în principal o boală a copilăriei, deși astăzi mai mult de 50% dintre cazuri apar la adulții tineri. Epidemiile tindeau să apară în colectivități închise, cum ar fi cele din școli și din serviciul militar.

Perioada de incubație a oreionului variază în general de la 14 la 18 zile, cu extreme de 7 și 23 zile. Totuși, deoarece un contact poate răspândi virusul înaintea apariției bolii clinice sau (ca la o treime dintre pacienți) poate avea o infectare subclinică, perioada de incubare în cazuri individuale este adesea incertă. Un atac de oreion conferă de obicei imunitate pentru întreaga viață. Imunitatea pe termen lung este de asemenea asociată cu imunizarea.

PATOGENEZĂ Virusul oreionului este transmis prin picături aeriane, salivă și obiecte de uz comun. Replicarea virusului în epiteliul tractului respirator superior conduce la viremie, care este urmată de infectarea țesuturilor glandulare și/sau a sistemului nervos central (SNC).

Se cunoaște puțin despre anatomopatologia oreionului deoarece boala este rareori fatală. Glandele afectate conțin infiltrate perivasculare și interstițiale cu celule mononucleare și edem marcat. Necroza celulelor acinare și epiteliale ale ductelor este evidentă în glandele salivare și în epiteliul germinativ al tubilor seminiferi.

MANIFESTĂRI CLINICE Prodromul oreionului constă în febră, stare de rău general, mialgii și anorexie. Parotidita, dacă apare, se dezvoltă de obicei în intervalul următoarelor 24 ore, dar poate fi întârziată pentru aproape o săptămână; ea este în general bilaterală, deși debutul pe ambele părți poate să nu fie sincronizat și uneori este afectată doar o hemifață. Glandele submaxilare și sublinguale sunt afectate mai rar decât parotida și aproape niciodată nu sunt singure implicate. Inflamarea parotidei este acompaniată de sensibilizarea și ștergerea spațiului dintre lobul urechii și unghiul mandibulei. Pacientul acuză frecvent otalgie și are dificultăți în a mânca, înghiți sau a vorbi. Inflamația glandulară se accentuează câteva zile și apoi scade graduat, dispărând într-o săptămână. Orificiul ductului Stensen este de obicei roșu și inflamat. Edemul cu godeu presternal a fost descris în aproape 5% din cazurile de oreion, adesea în asociere cu adenită submandibulară.

În afară de parotidită, orhita este cea mai obișnuită manifestare a oreionului în rândul bărbaților trecuți de pubertate, apărând în aproape 20% din cazuri. Testiculele sunt dureroase și sensibile și sunt mărite de câteva ori față de mărimea lor normală; febra asociată este obișnuită. Mai târziu, apare atrofia testiculară la jumătate din bărbații afectați. Deoarece orchita este bilaterală în mai puțin de 15% din cazuri, sterilitatea după oreion este rară. Ooforita la femei – cu mult mai puțin obișnuită decât orhita la bărbați – poate produce durere în abdomenul inferior, dar nu conduce la sterilitate.

Meningita aseptică care poate apărea înaintea, în timpul, după sau în absența parotiditei, este o manifestare obișnuită a oreionului, atât la copii cât și la adulți. Simptomele includ redoarea de ceafă, cefaleea și somnolența. Pleiocitoza lichidului cefalorahidian (LCR), cu până la 1000 celule/μL, poate apărea în mai mult de 50% din cazurile de oreion clinic, dar semnele clinice de iritație meningeală sunt atestate în doar 5 până la 25% din cazuri. În timpul primelor 24h, leucocitele polimorfonucleare pot fi predominante în LCR, dar din a doua zi aproape toate celulele sunt limfocite. Nivelul glucozei în LCR poate fi anormal de scăzut, iar această descoperire poate stârni suspiciunea de meningită bacteriană. Meningita aseptică datorată oreionului neînsoțită de parotidită nu poate fi distinsă clinic de cea cauzată de alte virusuri. Meningita urliană este în mod invariabil autolimitată, deși paralizia nervilor cranieni poate conduce uneori la sechele permanente, în special la surditate. Mai rar, virusul urlian poate cauza encefalită, care se prezintă cu febră înaltă și schimbări marcate în nivelul conștienței și are frecvent ca rezultat sechele permanente la supraviețuitori. Alte afectări ale SNC asociate ocazional cu oreionul includ ataxie cerebeloasă, paralizie facială, mielite transverse, sindromul Guillain-Barré și stenoze apeductale conducând la hidrocefalie.

Pancreatita urliană, care se poate manifesta ca durere abdominală, este dificil de diagnosticat, deoarece un nivel crescut de amilaze serice poate fi asociat atât cu parotidita, cât și cu pancreatita. Alte complicații neobișnuite ale oreionului includ miocardite, mastite, tiroidite, nefrite, artrite și purpură trombocitopenică. Un număr excesiv de avorturi spontane este asociat oreionului gestațional, când boala apare în primul trimestru de sarcină. Oreionul în sarcină nu determină naștere prematură sau malformații fetale.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Diagnosticarea oreionului este realizată cu ușurință la pacienții cu parotidită bilaterală acută și la cei cu un istoric de expunere recentă. Când parotidita este unilaterală sau lipsește, sau atunci când sunt implicate alte localizări decât glanda parotidă este necesar diagnosticul de laborator (vezi mai jos).

Nenumăratele cauze ale inflamării bilaterale a parotidei, în afara virusului oreionic, includ infecții cu alte virusuri, cum ar fi virusul paragripal tip 3, virusurile coxsackie și virusul gripal A, boli metabolice, ca diabetul zaharat și uremia și medicamente ca fenilbutazona și tiouracilul. Inflamarea unilaterală a parotidei se poate datora unei tumori, unui chist sau unei obstrucții ductale datorată calculilor sau stenozelor. Alte condiții asociate cu inflamarea cronică a parotidei includ sarcoidoza, sindromul Sjögren și infecția cu virusul imunodeficienței dobândite (HIV). Parotidita supurată, de obicei produsă de *Staphylococcus aureus*, este cel mai adesea unilaterală.

Și alte boli vor fi luate în considerare când apar manifestări de oreion în alte organe decât a parotidei. Torsiunea testiculară poate produce o masă scrotală dureroasă asemănătoare cu cea întâlnită în orhita urliană. Alte virusuri (de ex., enterovirusurile) pot produce meningite aseptice care nu pot fi distinse clinic de cele datorate virusului oreionic.

DIAGNOSTIC DE LABORATOR Virusul urlian este izolat ușor după inocularea specimenelor clinice adecvate într-o varietate de sisteme gazdă, cum ar fi celule renale de maimuță rhesus și fibroblaștii plămânului embrionului uman. Virusul poate fi identificat rapid prin folosirea celulelor dezvoltate în ou de găină embrionat și a anticorpilor monoclonali marcați cu fluoresceină. Virusul urlian poate fi izolat din salivă, faringe și urină, iar în timpul primelor zile de boală, și din LCR-ul pacienților cu meningită urliană. Excretarea virusului în urină poate persista timp de 2 săptămâni. Nici o variație de număr a celulelor sanguine periferice nu este caracteristică oreionului.

Testul imunoenzimatic (ELISA), foarte sensibil, este folositor pentru diagnosticarea oreionului și pentru determinarea susceptibilității la boală. Oreionul acut poate fi diagnosticat fie prin examinarea serului de fază acută și convalescentă pentru o creștere semnificativă a titrurilor anticorpilor, fie prin atestarea prezenței IgM specifici într-o mostră de ser. Folosirea testului cutanat la antigen pentru evaluarea imunității la oreion a fost înlocuită de testele serologice.

Rx TRATAMENT

Terapia pentru parotidită și celelalte manifestări ale oreionului se adresează simptomelor. Administrarea de analgezice, aplicarea compreselor reci sau calde pe zona parotidei pot fi folositoare. Imunoglobulina oreionică nu are valoare în profilaxia sau tratamentul bolii manifeste. Durerea testiculară poate fi redusă prin aplicarea locală de comprese reci și

prin sprijinirea ușoară a scrotului. Blocarea anestezică poate fi, de asemenea, utilizată. Nici administrarea de glucocorticoizi nici incizia albugineei nu și-au dovedit valoarea în tratamentul orhitelor severe. Informații episodice culese de la un număr mic de pacienți cu orhite sugerează că administrarea de interferon α poate fi folositoare.

PREVENIRE Vaccinul viu atenuat antiurlian (tulpina Jenyl Lynn) induce anticorpi care protejează împotriva infecțiilor în peste 95% din cazuri. Vaccinul administrat subcutanat poate fi dat copiilor mai mari de 1 an, dar nu este recomandat sugarilor mici, datorită posibilei interferări cu anticorpi materni pasivi. Vaccinul antiurlian este administrat de obicei ca parte a vaccinului anti rubeolă-oreion-rujeolă (ROR) la vârsta de 15 luni și repetat mai târziu în decursul copilăriei. Acest vaccin ROR este, de asemenea, recomandat copiilor mai mari susceptibili, adolescenților și adulților, în particular adolescenților care nu au avut oreion. Acestor pacienți le pot fi adminstrate fie vaccinul ROR, fie vaccinul monovalent antiurlian; sunt preferate 2 doze. Imunizarea accidentală a indivizilor care sunt deja imuni nu este asociată cu reacții adverse semnificative. Vaccinul antiurlian nu este recomandat femeilor gravide, pacienților ce primesc glucocorticoizi sau altor gazde imunodeprimate. Totuși, copiii cu infecții HIV pot fi imunizați în siguranță împotriva oreionului; vaccinul ROR este folosit de obicei în acest scop.

BIBLIOGRAFIE

Brown E et al: The Urabe AM9 mumps vaccine is a mixture of viruses differing at amino acid 335 of the hemagglutinin-neuraminidase gene with one form associated with disease. J Infect Dis 174:619, 1996
Centers For Disease Control: Update on adult immunization: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Morb Mort Week Rep 40:22, 1991
Centers For Disease Control: Mumps surveillance ¾United States. Morb Mort Week Rep 44:1, 1995
Chaudary S et al: Fulminant mumps myocarditis. Ann Intern Med 110:569, 1989
Gut JP et al: Symptomatic mumps reinfections. J Med Virol 45:17, 1995
Harel L et al: Mumps arthritis in children. Pediatr Infect Dis J 9:928, 1990
Hersh BS et al: Mumps outbreak in a highly vaccinated population. J Pediatr 119:187, 1991
Lyon RP et al: Mumps epididymo-orchitis: Treatment by anesthetic block of the spermatic cord. JAMA 196:736, 1966
McDonald JC et al: Clinical and epidemiologic features of mumps encephalitis and possible causes of vaccine-related disease. Pediatr Infect Dis J 8:751, 1989
Ruther U et al: Successful interferon-alpha 2 therapy for a patient with acute mumps orchitis. Eur Urol 27:174, 1995

199

Lawrence Corey

VIRUSUL RABIEI ȘI ALTE RABDOVIRUSURI

VIRUSUL RABIEI

DEFINIȚIE Rabia este o afecțiune virală acută a sistemului nervos central (SNC) ce afectează toate mamiferele și se transmite prin secreții infectate, cel mai frecvent saliva. Transmiterea cea mai frecventă a rabiei se realizează prin mușcături de către animale infectate, dar se poate transmite și prin aerosoli, ingestie sau transplant de țesuturi infectate.

ETIOLOGIE Virusul rabic este un virus cu formă de glonț, anvelopat, ce conține ARN monocatenar, cu diametrul de 75-80 nm și care aparține grupului rhabdovirusurilor. În cadrul acestei familii se găsește genul *Lyssavirus,* care include grupul de agenți ce determină turbarea la oameni și animale. Plasarea acestui virus particular în genul Lyssavirus se bazează pe asemănarea în neutralizarea de antiser specific, caracteristică legată de structura glicoproteică de suprafață a virusului. Glicoproteinele anvelopei sunt aranjate sub forma unei structuri în formă de măciucă, ce acoperă suprafața virionului. Glicoproteinele virale, legate de receptorii acetilcolinici, contribuie la neurovirulența virusului rabic, declanșează anticorpii inhibitori ai hemaglutinării și neutralizanți și stimulează imunitatea prin celule T citotoxice. Antigenul nucleocapsidei induce un anticorp ce fixează complementul, precum și reactivitatea celulei T helper. Anticorpii neutralizanți de pe suprafața glicoproteinelor par a avea un rol protector. Majoritatea anticorpilor neutralizanți par să fie direcționați asupra epitopilor structurali ai glicoproteinei virale de anvelopă. Anticorpii antirabici utilizați în testele diagnostice cu imunofluorescență sunt direcționați în general împotriva antigenelor nucleocapsidei. Virusurile rabice izolate de la diferite specii animale și din zone diferite diferă prin proprietățile lor antigenice și biologice, care pot fi răspunzătoare de diferența de virulență dintre diversele tipuri. Producția de interferon este indusă de virusul rabic, în special în țesuturile cu concentrație virală ridicată, și joacă un rol important în întârzierea infecției progresive.

EPIDEMIOLOGIE Rabia este răspândită la animalele din toate regiunile globului, cu excepția Australiei și Antarcticii. Rabia există în două forme epidemiologice: *urbană*, răspândită mai ales de câini și/sau pisici fără imunizare, și *silvică* (sălbatică), propagată de sconcși, vulpi, lupi, lilieci, manguste și ratoni. Infecția la animalele domestice se produce de obicei din rezervorul silvic de infecție, iar omul poate fi infectat de animalele domestice, dar și de cele sălbatice. Din acest motiv, infecția la om poate apărea în locuri unde rabia este enzootică sau epizootică, unde există un număr mare de animale domestice neimunizate și unde contactul omului cu natura este foarte strâns. În fiecare an sunt raportate de către OMS 1000 de decese ca urmare a turbării, iar incidența globală a rabiei este de peste 30.000 de cazuri pe an. Asia de Sud-Est, Filipine, Africa, India și zona tropicală a Americii de Sud sunt regiuni unde boala este frecventă. În anumite zone endemice, 1% până la 2% dintre persoanele decedate autopsiate prezintă semne de rabie. Creșterea răspândirii rabiei terestre (de ex., rabia la animalele ce se deplasează pe sol mai curând decât rabia la speciile ce zboară) și intensificarea călătoriilor către țări unde este prezentă rabia urbană au făcut să crească importanța identificării formelor clinice și profilaxiei turbării. Între 1980-1990, a continuat răspândirea epidemiilor focale ale rabiei terestre în Statele Unite și Europa. Analizele antigenice au arătat că aceste epidemii apar prin introducerea unei tulpini virale particulare în populația sălbatică și rapida diseminare a acestor variante în populația de animale. În Statele Unite, rabia umană este extrem de rară și cea mai mare parte a cazurilor înregistrate apar fie ca urmare a infectării prin mușcătură de animal în țări unde rabia canină este endemică, fie prin expunere la lilieci.

În multe zone ale lumii, câinele este cel mai important vector al virusului rabiei pentru om. Totuși, și lupii (în Europa de Est și regiunile arctice), vulpile (în Europa de Vest), mangustele (în Africa de Sud și Caraibe) și liliecii vampirii (în America Latină) pot reprezenta o sursă de infecție. În Statele Unite rabia la pisici este la ora actuală mai frecventă decât la câini, de aceea este necesară vaccinarea pisicilor domestice. Rozătoarele sunt rar infectate cu virusul rabiei. Deși rabia sălbatică este frecventă peste tot în lume, atât în țările dezvoltate, cât și în cele nedezvoltate, majoritatea cazurilor de profilaxie post-expunere sunt asociate cu animalele domestice, cum sunt câinii și pisicile. Au fost evidențiate și o serie de cazuri de transmitere a rabiei de la om la om, prin transplant de cornee.

PATOGENEZĂ Primul pas este reprezentat de pătrunderea virusului viu prin epiderm sau membrane mucoase. Se pare că replicarea virală inițială are loc la nivelul celulelor musculare striate, la locul de inoculare. Sistemul nervos periferic este expus la nivelul fusurilor neuromusculare și/sau neurotendinoase ale terminațiilor celulelor nervoase senzitive nemielinizate. Virusul înaintează apoi centripet de-a lungul nervului către sistemul nervos central, probabil prin axoplasma nervului, cu o viteză de aproximativ 3 mm/h. Apariția viremiei a fost demonstrată experimental, dar se crede că nu joacă un rol în cadrul bolii dobândite pe cale naturală. Odată ce virusul a ajuns la nivelul sistemului nervos central, replicarea are loc aproape exclusiv în substanța cenușie, după care diseminează centrifug, pe calea nervilor, către alte țesuturi – glandele salivare, suprarenale, rinichi, plămâni, ficat, mușchi scheletici, piele și inimă. Pasajul virusului la nivelul glandelor salivare și replicarea virală în celulele mucinogene acinare facilitează transmiterea ulterioară a bolii prin salivă. Perioada de incubație a rabiei este foarte variabilă, fiind cuprinsă între 7 zile și peste un an (în medie 1-2 luni). Această perioadă se pare că depinde de cantitatea de virus inoculat, de cantitatea de țesut afectat, de mecanismele de apărare ale gazdei și de distanța pe care trebuie să o străbată virusul de la locul de inoculare până la nivelul sistemului nervos central. Ratele de infecție și mortalitate sunt mai mari pentru mușcăturile de la nivelul feței, intermediare pentru cele de la brațe și mâini și cele mai mici pentru cele de la picioare. Foarte rar, au fost semnalate cazuri de turbare la om cu o perioadă de incubație foarte lungă (2-7 ani). Răspunsul imun al gazdei și tipul tulpinii virale influențează de asemenea modul de desfășurare a bolii.

Neuroanatomopatologia rabiei este asemănătoare altor boli virale ale SNC: hiperemie, diferite grade de cromatoliză, nuclei picnotici și neuronofagia celulelor nervoase, infiltrat cu limfocite și plasmocite în spațiul Virchow-Robin, infiltrat microglial și zone de distrucție ale celulelor nervoase. La animalele de laborator, infectarea adenohipofizei cu virus rabic, însoțită de scăderea secreției de hormon de creștere și vasopresină este frecventă. Leziunea anatomopatologică patognomonică a rabiei este formarea de incluzii citoplasmatice în neuroni, numite *corpusculi Negri*, o masă eozinofilică, cu dimensiuni de aproximativ 10 nm, alcătuită dintr-o matrice fibrilară fină și particule virale. Corpusculii Negri apar în tot creierul, în special în cornul lui Ammon, cortexul cerebral, trunchi, hipotalamus, celulele Purkinje ale cerebelului și ganglionii spinali dorsali. În 20% din cazuri, corpusculii Negri sunt absenți, acesta nefiind însă un motiv de excludere a diagnosticului.

MANIFESTĂRI CLINICE Manifestările clinice ale rabiei pot fi împărțite în patru stadii: (1) prodrom nespecific, (2) encefalită acută, similară altor encefalite virale, (3) disfuncție profundă a centrilor trunchiului cerebral, ce determină manifestările clasice ale encefalitei rabice, și (4) moarte sau rareori – vindecare.

Perioada prodromală durează de obicei 1-4 zile și se caracterizează prin febră, cefalee, stare de rău, mialgie, fatigabilitate crescută, anorexie, greață și vărsături, odinofagie și tuse neproductivă. Simptomul prodromal ce sugerează rabia este apariția paresteziilor și/sau a fasciculațiilor la locul de inoculare a virusului sau în apropierea acestuia și se explică prin multiplicarea virusului în ganglionul rădăcinii dorsale a nervului senzitiv, ce deservește zona respectivă. Această manifestare este prezentă la 50-80% dintre bolnavi.

Faza encefalitică este de obicei anunțată de agitație, excitație și episoade de activitate motorie excesivă. Apoi apar cu rapiditate: halucinații, stare confuzională, bizarerii în gândire, spasme musculare, meningism, opistotonus, convulsii și paralizii focalizate. În mod caracteristic, perioadele de gândire aberantă alternează cu momente de luciditate, dar pe parcursul evoluției bolii acestea din urmă devin tot mai scurte, până la instalarea comei. Hiperestezia, cu sensibilitate excesivă la lumină, zgomote, atingeri și chiar la adieri ușoare, este frecventă. La examenul fizic, febra depășește 40,6°C (105°F). Manifestările afectării sistemului nervos vegetativ includ dilatarea neregulată a pupilelor, creșterea secreției lacrimale și salivare, sudorație și hipotensiune posturală. Manifestările paraliziei neuronului motor central, reprezentate de slăbiciune musculară, accentuarea reflexelor tendinoase profunde și extensie plantară, apar regulat. Poate apărea adesea și paralizia corzilor vocale.

Manifestările disfuncției trunchiului cerebral apar la scurt timp după debutul fazei encefalitice. Afectarea nervilor cranieni determină diplopie, pareză facială, nevrită optică și, ca o caracteristică, dificultate la deglutiție. Asocierea salivației excesive cu tulburări de deglutiție constituie tabloul caracteristic de „spume la gură". Hidrofobia, contracția involuntară, violentă și dureroasă a diafragmului, a mușchilor respiratori accesori, a musculaturii laringelui și faringelui indusă de înghițirea unui lichid apare la aproximativ 50% dintre bolnavi. Afectarea nucleului amigdalian se manifestă prin priapism și ejaculare spontană. Pacientul intră în comă și afectarea centrilor respiratori produce moartea prin apnee. Accentuarea timpurie a disfuncțiilor bulbare diferențiază rabia de alte encefalite virale și este răspunzătoare de evoluția rapidă și dramatică a bolii. În lipsa unor măsuri de terapie intensivă, durata medie de supraviețuire este de 4 zile și maximum 20 de zile.

Dacă se instituie respirația artificială, pot apărea o serie de complicații tardive, cum ar fi hiposecreția de hormon antidiuretic, diabet insipid, aritmii cardiace, instabilitate vasculară, sindrom de detresă respiratorie a adultului, hemoragii gastrointestinale, trombocitopenie și ileus paralitic. Vindecarea este foarte rară, și atunci când are loc, este foarte lentă.

Ocazional, turbarea se poate manifesta prin paralizie ascendentă, asemănătoare sindromului Landry-Guillain-Barré (rabia mută, *rage tranquille*). Această manifestare a fost semnalată mai frecvent la cei infectați prin mușcătură de liliac vampir, cărora li s-a administrat profilaxie antirabică post-expunere. Rabia paralitică apare și în sud-estul Asiei printre persoanele expuse la câini.

Dificultatea stabilirii diagnosticului de rabie atunci când aceasta se manifestă prin paralizie ascendentă este ilustrată în 2 cazuri de transmitere a bolii de la om la om prin transplant de țesuturi infectate. Transplantul de cornee de la doi donatori ce decedaseră cu diagnosticul prezumtiv de sindrom Landry-Guillain-Barré a determinat apariția rabiei și decesul primitorilor. Examenul histopatologic retrospectiv al encefalului celor doi primitori a evidențiat existența corpusculilor Negri, iar virusul a fost apoi izolat din globii oculari refrigerați ai celor doi donatori.

EXAMENE DE LABORATOR În primele momente ale bolii, hemoglobina și celelalte analize ale sângelui sunt normale, modificările apărând odată cu instalarea disfuncțiilor hipotalamice, a sângerărilor gastrointestinale și a altor complicații. Numărul celulelor sanguine albe este de obicei ușor crescut (12.000-17.000 de celule/mm^3), dar poate fi și normal sau mai mare de 30.000 de celule/mm^3.

Ca în orice infecție virală, precizarea diagnosticului de rabie depinde de (1) izolarea virusului din secrețiile infectate (salivă, rareori din LCR) sau țesuturi (creier), (2) evidențierea serologică a infecției acute sau (3) depistarea antigenelor virale în țesuturile infectate (de ex., amprente din cornee, biopsii din piele, creier), (4) determinarea ARN-ului viral prin reacția de polimerizare în lanț (PCR). Probe de creier, obținute în general post-mortem, sau biopsia de creier vor fi utilizate pentru (1) inoculare pe șoareci în vederea izolării virusului, (2) identificarea anticorpilor fluorescenți (AF) pentru antigenele virale și (3) examinare histologică și/sau electrono-microscopică pentru evidențierea corpusculilor Negri sau transcrierea inversă a reacției de polimerizare în lanț pentru determinarea ARN-ului viral. Cu toate că studiile de inoculare pe șoareci în vederea izolării virusului și colorarea directă cu AF pentru antigenele virale sunt metode destul de sensibile și sigure, poate apărea „autosterilizarea",

iar aceste teste vor fi negative, dacă viața pacientului se prelungește și apar niveluri înalte de anticorpi neutralizanți în ser și LCR. Utilizarea colorațiilor AF pe biopsiile de piele, amprente de cornee și salivă pentru evidențierea antigenelor rabice s-a dovedit a fi utilă în diagnosticul turbării în timpul perioadei de supraviețuire. Confirmarea acestor rezultate se face fie prin metode serologice, fie prin identificarea virusului, a antigenului viral sau a ARN-ului în creier.

Atunci când pacientul nu a beneficiat de imunizare antirabică, o creștere de patru ori a nivelului anticorpilor neutralizanți în probele succesive de ser confirmă diagnosticul. Atunci când pacientul a beneficiat de vaccinare, stabilirea diagnosticului se poate face prin măsurarea titrurilor absolute ale anticorpilor serici neutralizanți și prin detectarea prezenței anticorpilor neutralizanți în LCR. Profilaxia post-expunere determină rareori apariția de anticorpi neutralizanți în LCR. Atunci când aceștia apar după profilaxie, se găsesc de obicei în titruri scăzute, sub 1/64, în timp ce în cazurile de rabie umană titrurile în LCR variază între 1/200 și 1/160.000.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Turbarea este ușor de diferențiat de alte encefalite virale, iar precizarea expunerii în antecedente este cea mai utilă informație în stabilirea diagnosticului. Diagnosticul diferențial se poate realiza având în vedere reacția isterică la mușcăturile de animale (pseudohidrofobia), sindromul Landry-Guillain-Barré, poliomielita și encefalomielita alergică apărută ca urmare a vaccinării antirabice. Aceasta din urmă se manifestă cel mai frecvent după utilizarea unui vaccin derivat din țesuturi nervoase și apare de obicei la 1-4 săptămâni după vaccinare.

Rx TRATAMENT

În fiecare an, peste un milion de americani sunt mușcați de animale. În fiecare caz trebuie luată o hotărâre în privința oportunității instituirii profilaxiei antirabice post-expunere, prin luarea în considerare a următorilor factori: (1) individul a intrat sau nu în contact cu saliva sau cu altă substanță ce ar putea conține virus rabic, (2) dacă rabia este cunoscută sau suspectată la specia sau în regiunea în care s-a produs expunerea (de ex., toate persoanele din regiunea continentală a Statelor Unite mușcate de un liliac vor beneficia de profilaxie post-expunere), (3) circumstanțele expunerii (de ex., dacă mușcătura a fost sau nu provocată). În figura 199-1 este prezentată o schemă a profilaxiei antirabice post-expunere.

Dacă se cunoaște sau se suspectează prezența rabiei la specia de animal care a produs mușcătura, se încearcă capturarea acestuia. Animalele sălbatice sau orice alt animal domestic bolnav, nevaccinat sau vagabond ce a fost implicat într-o expunere la rabie, mai ales dacă a mușcat fără a fi provocat, are un comportament anormal sau este suspectat a avea rabie va fi omorât, iar capul va fi trimis imediat către cel mai apropiat laborator pentru examinare cu AF. Dacă examenul creierului prin tehnicile cu AF este negativ pentru rabie, se poate considera că saliva nu conținea virus, iar persoana expusă nu are nevoie de tratament. Persoanele expuse contactului cu animale sălbatice ce pot fi purtătoare de rabie (lilieci, sconcși, coioți, vulpi, ratoni etc.) și care locuiesc în zone în care rabia este cunoscută sau suspectată a fi prezentă vor beneficia de imunizare antirabică atât activă, cât și pasivă (vezi mai jos).

Într-o zonă în care rabia la câini sau pisici nu este prevalentă, dacă un câine sănătos sau o pisică mușcă pe cineva, animalul trebuie capturat și ținut sub observație timp de 10 zile. Apariția oricărei boli sau a tulburărilor de comportament pe durata observației face necesară uciderea animalului și examenul cu AF. Studii experimentale și epidemiologice sugerează că animalul care rămâne sănătos peste 10 zile de la mușcătură nu era infectat cu virus rabic la acel moment. În zonele cu endemie ridicată pentru rabia canină, poate fi autorizată examinarea imediată a creierului animalului, în special în cazurile de mușcături severe.

PROFILAXIE **Profilaxia post-expunere** Include tratamentul local al plăgii și administrarea vaccinului antirabic împreună cu imunoglobulina antirabică.

1. *Tratamentul local al rănii*. Acesta reprezintă un aspect important al profilaxiei antirabice. Rana va fi curățată cu apă și săpun. Atât curățarea mecanică, cât și cea chimică sunt de mare importanță. Utilizarea de compuși cuaternari de amoniu – clorura de benzalconiu 1-4% sau bromura de cetrimoniu 1% – este utilă, deoarece acești produși inactivează virusul rabic. Totuși, soluția de benzalconiu 0,1% este mai puțin eficientă decât soluția de săpun 20%. Se administrează antibiotice și vaccinare antitetanică.
2. *Imunizarea pasivă cu antiser antirabic de origine cabalină sau umană*. Se preferă imunoglobulinele rabice umane (IGRU), deoarece antiserul de origine cabalină poate duce la apariția bolii serului. 50% din doza totală de 20 de unități IGRU pe kg corp și 40 de unități de antiser cabalin pe kg corp se administrează prin infiltrații locale la nivelul rănii, iar restul se administrează intramuscular, în regiunea gluteală.
3. *Imunizarea activă cu vaccin antirabic*. Vaccinul recomandat în țările dezvoltate este în general vaccinul cu celule diploide umane (VCDU). În Statele Unite au licență două produse. Un vaccin conține tulpina Pitman-Moure a virusului (Pasteur-Mérieux: Imovax), ce este cultivată pe culturi de celule diploide umane și inactivată cu β-propiolactonă. Celălalt vaccin, vaccinul rabic absorbit (VRA), este produs de Programul pentru Produse Biologice al Departamentului de Sănătate Publică din Michigan și este preparat din tulpinile Kissling cultivate pe celule diploide din plămânul fetal al maimuței Rhesus. Ambele vaccinuri sunt considerate sigure și eficiente, dar sunt costisitoare, deoarece recolta virală de pe celulele diploide este limitată. Reacții severe la VCDU sunt rare. Reacții de hipersensibilitate imediată, cum ar fi urticaria, au fost semnalate la 1 din 650 de cazuri. Reacții sistemice, cum sunt febra,

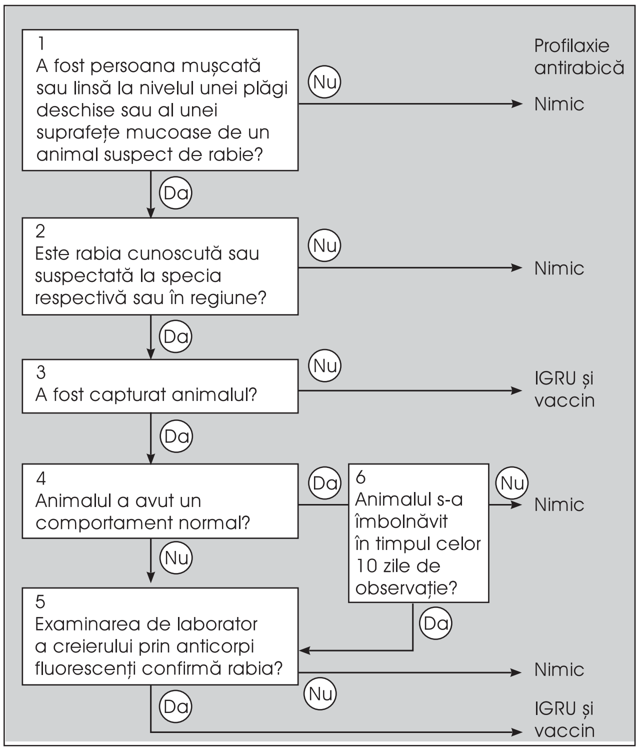


FIGURA 199-1 Algoritmul profilaxiei post-expunere la rabie. Situațiile de expunere/contact cu animale-vite sau câini și pisici cu comportament normal, nevaccinați – trebuie analizate individual și trebuie consultate autoritățile sanitare publice de stat.

cefaleea și greața sunt în general ușoare și apar la 1-4% dintre vaccinați. Reacții locale – tumefiere, eritem sau indurație la locul de inoculare, apar la 15-20% dintre vaccinați.

În țările în curs de dezvoltare, alte câteva vaccinuri antirabice eficiente au fost aprobate și se folosesc pe scară largă. Acestea includ vaccinurile fabricate din celule embrionare de pui, celule de hamster, celule Vero și celule embrionare de rață. Aceste preparate par să fie sigure, imunogenice și eficiente pentru profilaxia post-expunere.

Se administrează 5 doze de 1ml de VCDU intramuscular, preferabil în regiunea deltoidiană sau femurală anterolaterală, la cât mai scurt timp după expunere. Prima doză (ziua 0) va fi asociată cu administrarea de ser antirabic IGRU în regiunea gluteală și în zona plăgii. Se administrează 5 doze într-un interval de 28 de zile, după următorul program: zilele 0, 3, 7, 14 și 28. OMS mai recomandă cure de 21 și 90 de zile.

Asocierea IGRU cu VCDU determină apariția de titruri înalte de anticorpi neutralizanți la majoritatea indivizilor. Foarte rar, această metodă s-a dovedit ineficientă în împiedicarea apariției turbării. Administrarea doar a vaccinului se pare că se asociază cu o rată mai mare de eșecuri decât administrarea combinației IGRU cu VCDU, în special în cazul unor mușcături grave. Din cauza costului, profilaxia post-expunere constând dintr-o injectare intradermică de vaccin antirabic, este larg și din ce în ce mai mult folosită în țările în curs de dezvoltare. Administrarea IGRU cu 0,1 ml doză intradermică de VCDU în 8 locuri în ziua 0, 4 locuri în ziua 7 și unul în zilele 28 și 91 produce un răspuns favorabil și a avut rezultate clinice excelente. Alternativ, OMS a aprobat un regim de două doze de 0,1 ml în două zone intradermice în zilele 0, 3 și 7 și o doză de 0,1 ml intradermic într-un singur loc în zilele 21 și 90.

Profilaxia pre-expunere Indivizii ce prezintă un risc crescut de a intra în contact cu virusul rabiei – veterinarii, speologii, lucrătorii din laboratoare sau cei care lucrează cu animale – vor beneficia de profilaxie pre-expunere prin vaccinare. VCDU este vaccinul de elecție pentru profilaxia pre-expunere; se administrează 3 injecții intramusculare (1 ml) sau intradermice (0,1 ml) în zilele 0, 7 și 21 sau 28. VRA nu se utilizează intradermic. După vaccinare, se va verifica titrul anticorpilor neutralizanți. Administrarea concomitentă de clorochină interferează cu răspunsul de anticorpi la vaccinare. În funcție de risc, se vor efectua teste serologice la intervale de 2-6 ani. Atunci când titrurile neutralizante scad sub 1/5, se vor administra doze de susținere (booster). Dozele de susținere se administrează printr-o singură injecție, intramusculară (1 ml) sau intradermică (0,1 ml). Profilaxia post-expunere la indivizii ce au beneficiat de terapie pre-expunere constă doar în administrare de VCDU (2 doze im. de VCDU în zilele 0 și 3). IGRU nu se administrează în aceste situații.

Administrarea de doze VCDU de susținere se asociază cu apariția febrei, cefaleei, durerilor musculare și articulare în aproximativ 20% din cazuri. Peste 6% dintre persoanele ce au primit doze im. de VCDU de susținere au prezentat reacții alergice cu urticarie, artrită, grețuri, vărsături și, ocazional, angioedeme. Aceste reacții au fost autolimitate și se pare că se asociază cu prezența de albumină serică umană β-propiolactonică alterată în vaccin și apariția de anticorpi IgE pentru acest antigen. Persoanele care lucrează în zone cu risc crescut vor efectua periodic măsurători ale anticorpilor, iar dozele de susținere sunt indicate la cei cu titruri scăzute de anticorpi. Cei care sunt supuși unui risc foarte scăzut pot alege să nu primească doze de susținere, ci doar imunizare activă după orice expunere.

VIRUSUL MOKOLA

Virusul Mokola a fost izolat pentru prima oară de la scorpioni vii, în Nigeria, și s-a dovedit a fi înrudit atât morfologic, cât și serologic cu virusul rabiei. Totuși, nici unul dintre cele două cazuri raportate la om (amândouă la copil) nu prezentau manifestările clinice clasice ale rabiei. Unul dintre cazuri a prezentat o formă de boală neletală, cu febră, faringită și convulsii; virusul Mokola a fost identificat în LCR. Al doilea pacient prezenta inițial febră, tuse și vărsături, urmate la câteva zile de confuzie, somnolență și paralizie flască generalizată. LCR era normal. Boala a progresat către coma profundă, iar decesul a survenit la 10 zile de la debut. Virusul Mokola a fost izolat din creier, iar examenul histopatologic a evidențiat la nivelul neuronilor incluziuni citoplasmatice granulare fine diferite de corpusculii Negri.

VIRUSUL STOMATITEI VEZICULARE

Stomatita veziculară este o boală virală întâlnită la animale, ce poate afecta ocazional omul. Se prezintă ca o boală acută, autolimitată, asemănătoare gripei. Boala la animale este întâlnită în Statele Unite și America de Sud și afectează în special vitele, caii, porcii, cerbii, ratonii, sconcșii și lincșii.

La animale, stomatita veziculară este caracterizată prin apariția de vezicule pe mucoasa bucală, în special pe limbă, uger și copite. Transmiterea se realizează probabil prin contact direct, iar epidemiile apar mai ales pe vreme călduroasă; izolarea virusului la puricele de nisip *Phlebotomus* în Panama și specii de *Aedes* în New Mexico le incriminează pe acestea ca posibili vectori. Au fost identificate două serotipuri distincte, New Jersey și Indiana, majoritatea epidemiilor în Statele Unite fiind determinate de tulpinile New Jersey. Boala este mai frecventă la personalul din laboratoare; conform unui studiu, trei pătrimi din personalul unui laborator ce lucra cu animale infectate sau manipula virusul prezenta anticorpi neutralizanți. Boala este contagioasă totuși și în condiții naturale, printre lucrătorii ce au contact direct cu animale infectate, în special cu vaci. Perioada de incubație variază între 1 și 6 zile. Este urmată de debut brusc, cu febră până la 40°C (104°F), senzație de frig, transpirații profuze, mialgie, stare de rău, cefalee și dureri la mișcarea globilor oculari. 1/3 până la 1/2 dintre pacienți au prezentat durere faringiană și adenopatie cervicală și/sau submandibulară. Pe mucoasa bucală pot apărea leziuni veziculare mici. Rinita și conjunctivita sunt prezente la 20% din cazuri. Uneori pot apărea vezicule mici, intraepiteliale pe degete sau subcorneene, de obicei asociate cu inocularea directă a virusului. Simptomele persistă în general 3-4 zile, iar uneori poate apărea o evoluție bifazică. Infecția inaparentă este frecventă; în rândul personalului de laborator ce prezintă dovada serologică a infecției, doar jumătate au prezentat manifestări clinice. În anumite zone din Panama, 17% până la 35% din populație prezintă anticorpi neutralizanți pentru virusul stomatitei veziculare.

Diagnosticul diferențial are în vedere boala „mână-picior-gură“, herpangina, faringita herpetică primară și alte sindroame muco-cutanate, precum și gripa. Izolarea virusului la pacienți este rară; creșterea titrului anticorpilor ce fixează complementul și/sau a anticorpilor neutralizanți pentru virusul stomatitei veziculare, urmărită pe serurile recoltate în perioada acută și de convalescență, ajută la confirmarea diagnosticului. Tratamentul este nespecific.

BIBLIOGRAFIE

Fishbein DB, Robinson LE: Current concepts. Rabies. N Engl J Med 329:1632, 1993

Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Rabies prevention, United States, 1991. Morb Mort Week Rep 40(RR-3): 1, 1991

Javadi MA et al: Transmission of rabies by corneal graft. Cornea 15:431, 1996

Lopez RA et al: Outbreak of human rabies in the Peruvian jungle. Lancet 339:408, 1992

Sacramento D et al: PCR technique as an alternative method for diagnosis and molecular epidemiology of rabies virus. Mol Cell Probes 5:229, 1991

Smith JS: New aspects of rabies with emphasis on epidemiology, diagnosis, and prevention of the disease in the United States. Clin Microbiol Rev 9:166, 1996
Warrell MJ: Human deaths from cryptic bat rabies in the USA. Lancet 346:65, 1993
WHO Expert Committee: *Report on Rabies*, technical report series no. 824. Geneva, World Health Organization, 1992
Wilde H et al: Rabies in Thailand 1990. Rev Infect Dis 17:644, 1991
Wilde H et al: Heterologous antisera and antivenins are essential biologicals: Perspectives on a worldwide crisis. Ann Intern Med 125:233, 1996

200

C. J. Peters

INFECȚII DETERMINATE DE VIRUSURI TRANSMISE PRIN ARTROPODE ȘI ROZĂTOARE

Majoritatea infecțiilor virale care ajung în atenția medicilor la cabinete sau spitale, în țările dezvoltate, sunt determinate de virusuri ce pot fi latente în gazda umană, așa cum sunt herpesvirusurile, sau de virusuri ce se transmit continuu între oameni, așa cum sunt virusul rujeolic, virusul gripal și virusul imunodeficienței umane. Cu toate acestea, alte câteva virusuri sunt transmise în natură fără legătură cu oamenii și numai accidental infectează omul și-i produc îmbolnăvirea; în plus, câțiva agenți sunt răspândiți în mod regulat în rândul oamenilor de către artropode. Majoritatea acestor virusuri fie sunt întreținute de artropode, fie infectează cronic rozătoarele. Evident, modul de transmitere nu reprezintă o bază rațională pentru clasificarea taxonomică. Într-adevăr, virusurile zoonotice din cel puțin șapte familii virale acționează ca patogeni umani importanți (tabelul 200-1). Familiile de virusuri diferă fundamental în ceea ce privește morfologia, mecanismele de replicare și genetica. Informațiile despre un virus membru al unei familii sau gen dau lămuriri cu privire la strategiile de supraviețuire, sensibilitatea la antivirale și unele aspecte ale patogeniei, dar nu prezic neapărat ce sindrom clinic va determina virusul la om.

FAMILII DE VIRUSURI CE SE TRANSMIT PRIN ARTROPODE ȘI ROZĂTOARE **Arenaviridae** Arenaviridaele sunt particule sferice de 110 până la 130 nm care se desprind prin înmugurire din membrana plasmatică celulară și utilizează genoame ARN ambisens cu două segmente pentru replicare. Există două ramuri filogenetice principale de Arenaviridae: virusurile Lumii Vechi, cum sunt virusul febrei Lassa și virusul coriomeningitei limfocitare, și virusurile Lumii Noi, care includ acele virusuri ce determină febrele hemoragice (FH) ale Americii de Sud. Arenavirusurile persistă în natură prin infectarea cronică a rozătoarelor cu o relație izbitoare o specie de virus – o specie de rozătoare. Aceste infecții ale rozătoarelor au ca rezultat o excreție îndelungată de virusuri și poate o viremie ce durează toată viața; infecția pe verticală este frecventă la unele arenavirusuri. Oamenii se infectează prin inhalarea de aerosoli ce conțin arenavirusuri care sunt apoi depozitați în căile aeriene terminale, și probabil și prin contactul apropiat cu rozătoarele și dejecțiile lor, ceea ce are ca rezultat contaminarea mucoaselor sau a zonelor unde pielea nu este integră.

Bunyaviridae Familia Bunyaviridae include patru genuri cu importanță medicală. Toate aceste virusuri sferice au trei segmente ARN cu polaritate negativă ce se maturează în particule de 90-120 nm în interiorul complexului Golgi și ies din celulă prin exocitoză. Virusurile din genul *Bunyavirus* sunt în marea majoritate transmise de țânțari și au o gazdă intermediară vertebrată care face viremie; multe sunt de asemenea transmise prin intermediul ouălelor în gazda lor specifică, țânțarul. Un grup serologic folosește ca vector și mușcătura musculițelor. Puricii din genul Phlebotomus sau țânțarii sunt vectori pentru genul *Phlebovirus* (denumiți după febra phlebotomului, cea mai cunoscută boală asociată genului), în timp ce căpușele servesc ca vector pentru genul *Nairovirus*. Virusurile acestor două genuri sunt de asemenea asociate cu transmiterea verticală la gazda artropodă și cu transmiterea orizontală prin intermediul gazdelor vertebrate cu viremie. Genul *Hantavirus* este unic în rândul Bunyaviridaelor prin aceea că nu este transmis de artropode, ci se menține în natură prin gazdele rozătoare care elimină cronic virusul. Ca și arenavirusurile, hantavirusurile manifestă de obicei o izbitoare specificitate de specie între virus și rozătoare. Oricum, după cât se știe, hantavirusurile nu determină viremie cronică la gazda lor rozătoare și se transmit doar pe orizontală de la o rozătoare la alta.

Alte familii Flaviviridaele sunt virusuri cu ARN monocatenar cu polaritate pozitivă care formează particule de 40-50 nm în reticulul endoplasmic. Flavivirusurile discutate aici fac parte din genul *Flavivirus* și alcătuiesc două grupuri diferite filogenetic și antigenic, transmise în rândul vertebratelor prin țânțari și, respectiv, căpușe. Virusurile transmise de țânțari fac parte din grupuri filogenetice care includ virusurile febrei galbene, cele patru virusuri dengue și virusurile encefalitiei, în timp ce grupul transmis de căpușe conține un spectru variat geografic, din care unele sunt responsabile de encefalite sau de boli hemoragice cu encefalite. Reoviridaele sunt virusuri ARN dublu catenar cu genoame multisegmentate. Aceste particule de 80 nm sunt singurele virusuri discutate în acest capitol care nu au un înveliș lipidic și astfel sunt insensibile la detergenți. Togaviridaele au un genom ARN monocatenar pozitiv și formează particule de aproximativ 60 până la 70 nm prin înmugurire din membrana plasmatică. Togaviridaele discutate aici sunt toate membre ale genului *Alphavirus* și se transmit în rândul vertebrateelor de către țânțari în ciclul lor natural. Alfavirusurile sunt împărțite filogenetic în două grupuri: unul pare să se fi dezvoltat în Lumea Nouă, iar celălalt este asociat în primul rând cu Lumea Veche. → ***Filoviridele și Rhabdoviridele sunt discutate în capitolul 201 și respectiv 199.***

TRĂSĂTURILE PRINCIPALE ALE VIRUSURILOR TRANSMISE DE ARTROPODE ȘI ROZĂTOARE Deși acest capitol discută trăsăturile majore ale unor virusuri selecționate ce se transmit prin artropode și rozătoare, el nu se ocupă de peste 500 alte virusuri zoonotice distincte recunoscute, din care aproximativ o pătrime infectează omul. Virusurile zoonotice suferă o evoluție genetică, „noi“ virusuri zoonotice fiind descoperite, iar epidemiologia virusurilor zoonotice continuă să se dezvolte prin modificările de mediu ce afectează vectorii, rezervoarele și oamenii. Aceste virusuri zoonotice sunt cele mai numeroase la tropice, dar se găsesc de asemenea în climatele temperat și rece. Distribuția și activitatea lor sezonieră poate fi variabilă și deseori depinde mult de condițiile ecologice, precum temperatura și ploile, care la rândul lor afectează densitatea vectorilor și a rezervoarelor și dezvoltarea infecției.

Menținere și transmitere Virusurile transmise prin artropode își infectează vectorul după ingestia unui prânz hematic de la o vertebrată cu viremie. Vectorii dezvoltă apoi o infecție sistemică cronică, pe măsură ce virusul penetrează intestinul și se răspândește în corp. Virusul ajunge în final în glandele salivare în timpul unei perioade cunoscută drept *incubație extrinsecă* și care durează în mod tipic 1 până la 3 săptămâni la țânțari. În acest moment artropodul este capabil să continue lanțul transmiterii prin infectarea altei vertebrate la un prânz hematogen ulterior. În general artropodul nu este afectat de infecție, iar partenerul natural vertebrat dezvoltă de obicei doar o viremie tranzitorie fără o boală evidentă. Un mecanism alternativ de menținere a virusului în gazdele sale artropode

este transmiterea prin ouă, care este cea mai obișnuită în rândul membrilor familiei Bunyaviridae.

Virusurile transmise de rozătoare, cum ar fi hantavirusurile și arenavirusurile, se mențin în natură prin infecția cronică transmisă între rozătoare. La fel ca și în ciclurile virusurilor transmise de artropode, există de obicei un mare grad de specificitate între virus și animalul rozător, și nu există o boală evidentă a rezervoarelor/vectorilor.

Epidemiologie Distribuția virusurilor transmise de artropode și rozătoare este restrânsă la zonele locuite de vectorii / rezervoarele lor și oferă un indiciu important în diagnosticul diferențial. Tabelul 200-2 arată distribuția geografică aproximativă a celor mai importante dintre aceste virusuri. Membri ai fiecărei familii, fiecărui gen și chiar ai fiecărui grup înrudit serologic apar de obicei în fiecare zonă dar pot să nu fie patogeni în toate zonele sau pot să nu fie o cauză a bolii recunoscută în mod obișnuit în toate zonele, și astfel pot să nu fie incluși în tabel. Deși în general nu există o boală evidentă la rezervoarele vertebrate, boala la specii țintă neumane poate fi un indiciu diagnostic folositor, iar testele serologice pe animale selectate pot fi o metodă utilă de monitorizare a circulației virusurilor.

Majoritatea acestor boli sunt dobândite în așezări rurale; câteva au vectori urbani. Virusurile Seoul, ale febrei phlebotomului și Oropouche sunt exemple de virusuri urbane, dar cele mai notabile sunt virusurile febrei galbene, febrei denga și chikungunya, care se transmit între oameni prin intermediul țânțarului *Aedes aegypti* ca vector principal sau alternativ. Un istoric de înțepătură de țânțar are o importanță diagnostică mică la un individ; un istoric de înțepătură de căpușă este mai specific din punct de vedere al diagnosticului. Este deseori raportată expunerea la rozătoare a persoanelor infectate cu un arenavirus sau hantavirus, dar are o specificitate mică. Într-adevăr, aerosolii pot infecta persoane care nu-și amintesc să fi văzut măcar rozătoare.

Sindroame Bolile umane determinate de virusuri transmise de artropode sau rozătoare sunt deseori subclinice. Spectrul posibilelor răspunsuri la infecție este larg, iar cunoștințele noastre despre consecințele majorității acestor infecții sunt limitate. Sindroamele uzuale asociate cu aceste virusuri au fost grupate în patru categorii: febră și mialgii, artrite și erupții, encefalite și febra hemoragică. Deși pentru scopul acestei discuții, majoritatea virusurilor au fost plasate într-un singur grup, categoriile se suprapun parțial adesea. De exemplu, virusurile encefalitei West Nile și encefalitei cabaline venezuelene sunt discutate ca virusuri encefalitice, dar în timpul epidemiilor ele pot determina multe cazuri cu sindroame moderate și cazuri relativ rare de encefalită. În mod similar, virusul febrei Rift Valley este bine cunoscut ca o cauză de FH, dar rata atacurilor de boli febrile este mult mai înaltă, iar encefalita apare și ea ocazional. Virusul coriomeningitei limfocitare (CML) este clasificat ca o cauză de febră și mialgii, deoarece acest sindrom este cea mai frecventă

Tabelul 200-1

Familii majore de virusuri zoonotice și unele caracteristici ale membrilor tipici

Familia	Genul sau grupul	Sindroame: virusuri tipice	Strategie de menținere
Arenaviridae	Complexul Lumii Vechi	FM,E: Virusul choriomeningitei limfocitare FH: Virusul febrei Lassa	Infecția cronică a rozătoarelor, deseori cu viremie persistentă; transmitere verticală frecventă
	Complexul Lumii Noi sau Tacaribe	FH: virusurile FH din America de Sud (Machupo, Junin, Guanarito, Sabia)	Infecția cronică a rozătoarelor, uneori cu viremie persistentă; poate apărea infecție pe verticală
Bunyaviridae	*Bunyavirus*	E: Virusuri din serogrupul California (La Crosse, Jamestown Canyon, encefalitei California)	Ciclu țânțar-vertebrată; transmiterea prin ouă e frecventă la țânțari
		FM: Virusuri Bunyamwera, de grup C, Tahyna	
		FM: Virusul Oropouche	Transmis de *Culicoides*
	Phlebovirus	FM: Virusul febrei phlebotomului, virusul Toscana	Transmitere între vertebrate prin phlebotom, cu componentă predominantă la phlebotom prin intermediul ouălelor
		FH,FM,E: Virusul febrei Rift Valley	Transmitere țânțar-vertebrată cu componentă prin ouă între țânțari
	Nairovirus	FH: Virusul FH Crimeea Congo	Căpușe-vertebrate, cu transmitere prin ouă între căpușe
	Hantavirus	FH: virusurile Hantaan, Dobrava, Puumala	Rezervor în rozătoare; eliminare cronică de virusuri, dar nu se cunoaște o viremie cronică
		FH: Sin Nombre și alte hantavirusuri înrudite	Rezervor în rozătoare sigmodontine?
Filoviridae*		FH: Virusul Marburg, virusurile Ebola (4 subtipuri)	Necunoscut
Flaviviridae	*Flavivirus* (transmis de țânțari)	FH: Virusul febrei galbene	Țânțar-vertebrată
		FM,FH: Virusurile Denga (4 subtipuri)	
		E: Virusurile encefalitelor St.Louis, japoneză, West Nile și Murray Valley; virusurile Rocio	
	Flavivirus (transmis de căpușe)	E: encefalita de căpușă central europeană, encefalita rusă de primăvară-vară, virusurile Powassan	Căpușă-vertebrată
		FH: FH Omsk, virusurile bolii Kyasanur Forest	
Reoviridae	*Coltivirus*	FM,E: Virusul febrei de căpușă de Colorado	Căpușă-vertebrată
	Orbivirus	FM,E: Virusurile Orungo, Kemerova	Artropod-vertebrată
Rhabdoviridae +	*Vesiculovirus*	FM: Virusul stomatitei veziculare (Indiana, New Jersey); virusurile Chandipura, Piry	Phlebotom-vertebrată cu componentă dominantă prin ouă la phlebotomi
Togaviridae	*Alphavirus*	AE: Virusurile Sindbis, chicungunya, Mayaro, Ross River, Barmah Forest	Țânțar-vertebrată
		E: Virusurile encefalitelor cabaline estică, vestică și venezuelană	

* Filoviridaele sunt discutate în cap. 201
\+ Rhabdoviridaele sunt discutate în cap. 199
NOTA: Abrevierile se referă la sindroamele cel mai frecvent asociate cu virusul: FM, febră și mialgii; AE, artrită și erupție; E, encefalită; FH, febră hemoragică.

manifestare a bolii și, chiar atunci când apare o boală a sistemului nervos central (SNC), ea este precedată de obicei de febră și mialgii. Infecția cu virusul denga este considerată drept o cauză de febră și mialgii (febra denga), deoarece acestea sunt de departe cele mai frecvente manifestări în lume și este sindromul cel mai probabil de a fi întâlnit în Statele Unite: oricum, FH denga este de asemenea discutată în secțiunea FH, datorită patogenezei sale complicate și importanței în practica pediatrică în anumite zone de pe glob.

Diagnostic Diagnosticul de laborator este necesar în orice caz dat, deși epidemiile furnizează ocazional indicii clinice și epidemiologice pe care se poate baza o supoziție asupra etiologiei. Pentru majoritatea virusurilor transmise de artropode și rozătoare, mostre de ser din faza acută (recoltat în interval de până la 3 sau 4 zile de la debut) au pus în evidență microorganismele, iar serurile pereche au fost folosite cu o varietate de teste pentru a demonstra titrul de anticorpi în creștere. Eforturile intensive de a dezvolta teste rapide pentru FH au avut ca rezultat o tehnică imunoenzimatică pentru detectarea antigenelor (ELISA) și o tehnică ELISA cu captură IgM, ce pot furniza un diagnostic în interval de câteva ore pe baza unei singure mostre de ser și sunt deosebit de folositoare în cazurile grave. Teste mai sensibile bazate pe reacția de polimerizare în lanț cu revers-transcriptază (RT-PCR) pot pune diagnosticul pe baza mostrelor ce nu conțin antigen detectabil și pot de asemenea furniza informații genetice folositoare despre virus. Date preliminare sugerează că teste similare aplicate unor sindroame febră-mialgii ar avea rezultate pozitive dacă s-ar dezvolta în continuare. Infecțiile cu hantavirusuri diferă de celelalte discutate aici prin aceea că boala severă acută este imunopatologică; pacienții au IgM serice ce servesc ca bază pentru un test specific și sensibil. Fiecare ELISA trebuie să includă pentru fiecare mostră de ser testată un număr etalon ce are încorporat un antigen negativ; omiterea frecventă a unui astfel de etalon a avut ca rezultat numeroase rezultate fals-pozitive la testele diagnostice.

În momentul diagnosticului, pacienții cu encefalită în general nu mai sunt viremici sau antigenemici și de obicei nu au virusuri în lichidul cefalorahidian (LCR). În aceasta situație, valoarea metodelor serologice este validată. Captura IgM este folosită din ce în ce mai mult pentru testarea serului și a LCR. ELISA pentru IgG sau serologia clasică este folositoare în evaluarea expunerii din trecut la virusuri, din care mulți circulă în zone cu o infrastructură medicală minimă și uneori determină infecții ușoare sau subclinice.

Restul acestui capitol oferă descrierile generale ale principalelor sindroame determinate de virusurile transmise prin artropode și rozătoare, apoi se adresează diferențelor specifice între boli. Este important de reținut că majoritatea bolilor luate în considerare nu au fost studiate în detaliu cu mijloace medicale moderne și astfel datele disponibile pot fi incomplete sau părtinitoare.

FEBRĂ ȘI MIALGII

Febra și mialgiile constituie sindromul cel mai frecvent asociat cu infecția cu virus zoonotic. Multe din numeroasele virusuri aparținând familiilor enumerate în tabelul 200-1 determină probabil acest sindrom, dar câteva virusuri au fost alese spre a fi incluse în tabel datorită asocierii lor marcate cu sindromul și importanței lor biomedicale.

Sindromul începe tipic cu un episod brusc cu febră, frisoane, mialgii intense și stare de rău general. Pacienții pot de asemenea să descrie dureri articulare, dar nu este detectabilă o artrită veritabilă. Anorexia este caracteristică și poate fi acompaniată de greață sau chiar de vărsături. Cefaleea este frecventă și poate fi severă, cu fotofobie și dureri retroorbitale. Modificările la examenul fizic sunt minime și de obicei sunt limitate la congestie conjuctivală, cu dureri la palparea mușchilor sau

Tabelul 200-2

Distribuția geografică a unor boli virale umane-zoonotice importante și frecvent întâlnite

Zona	Arenaviridae	Bunyaviridae	Flaviviridae	Rhabdoviridae	Togaviridae
America de Nord	Coriomeningita limfocitară	Encefalitele La Crosse, Jameston Canyon, California; hantavirus (sindrom pulmonar)	Encefalitele St. Louis, Powassan; denga	Stomatita veziculară	Encefalitele cabaline estică și vestică
America de Sud	FH boliviană, argentiniană, venezuelană și braziliană; coriomeningita limfocitară	Infecțiile cu virusurile Oropouche, de grup C, Punta Toro; sindromul pulmonar cu hantavirus	Febra galbenă, denga, infecția cu virus Rocio	Stomatita veziculară, infecția cu virus Piry	Infecția cu virus Mayaro, encefalita cabalină venezuelană
Europa	Coriomeningita limfocitară	Febrele Tahyna, Toscana și phlebotomică, FH cu sindrom renal	Encefalitele West Nile, de căpușă central-europeană, rusească de primăvară	-	Infecția cu virus Sindbis
Orientul Mijlociu	-	Febra phlebotomului, FH Crimeea-Congo	Encefalita West Nile, denga	-	-
Asia de Est	-	Febra phlebotomică, infecția cu virusuri Seoul, Hantaan	Denga, encefalita de primăvară – vară, rusă, encefalita japoneză; FH Omsk.	Infecția cu virus Chandipura	-
Asia de Sud-Vest	-	Febra phlebotomică, FH Crimeea Congo	Encefalitele West Nile, japoneză; denga; boala Kyasanur Forest	-	Chikungunya
Asia de Sud-Est	-	Infecția cu virusul Seoul	Encefalita japoneză, denga	-	Chikungunya
Africa	Febra Lassa	Infecția cu virus Bunyamwera, febra Rift Valley	Febra galbenă, denga	-	Infecția cu virus Sindbis, chikungunya
Australia	-	-	Encefalita Murray Valley, denga	-	Infecția cu virusurile Ross River, Barmah Forest

a epigastrului. Durata simptomelor este destul de variabilă, dar în general este de 2 până la 5 zile, cu o evoluție bifazică în unele cazuri. Spectrul afecțiunii variază de la forme subclinice la incapacitate temporară.

Trăsături mai puțin constante includ o erupție maculo-papulară. Epistaxisul poate să apară, dar nu indică în mod necesar o diateză hemoragică. O minoritate din cazurile determinate de unele virusuri sunt cunoscute sau suspectate a include meningite aseptice, dar acest diagnostic este dificil în zone îndepărtate, având în vedere fotobia și mialgiile pacienților, precum și lipsa posibilității de examinare a LCR. Deși se poate observa o faringită sau se pot găsi imagini radiologice de infiltrate pulmonare la unii pacienți, aceste virusuri nu sunt patogeni respiratori principali. Diagnosticul diferențial include leptospiroza anicterică, bolile rickettsiale și stadiile inițiale ale altor sindroame discutate în acest capitol. Aceste boli sunt deseori descrise ca „pseudogripale“, dar absența obișnuită a tusei și corizei le fac improbabil de confundat cu gripa, cu excepția stadiilor cele mai timpurii.

Urmarea acestui sindrom este, în general, recuperarea completă, deși au fost descrise în unele cazuri, mai ales după infecția cu virusurile CML sau denga, o astenie prelungită și simptome nespecifice. Tratamentul este de susținere, cu evitarea aspirinei datorită potențialului de a determina sângerări exacerbate și sindrom Reye. Eforturile de prevenire sunt eficiente când se bazează pe controlul vectorilor, care oricum poate fi costisitor sau imposibil. Pentru controlul țânțarilor, distrugerea locurilor de reproducere este modalitatea cea mai economică și sănătoasă pentru mediul înconjurător; folosirea spray-urilor pentru omorârea țânțarilor maturi și reducerea astfel a numărului lor poate avea un rol preventiv în zone selecționate, dar nu s-a dovedit suficient de eficace în trecut. Măsurile luate de indivizi pentru evitarea vectorilor pot fi valoroase. Evitarea habitatului vectorilor și a momentelor lor de activitate de vârf, prevenirea intrării vectorilor în locuințe prin folosirea de ecrane sau alte bariere, aplicarea judicioasă a substanțelor ce resping artropodele, cum este dietiltoluamida (DEET), pe piele și folosirea de haine impregnate cu permetrin, sunt toate metode posibile, în funcție de vector și habitatul său.

CORIOMENINGITA LIMFOCITARĂ CML se transmite la om de la șoarecele de casă obișnuit (*Mus musculus*), prin intermediul aerosolilor de excreții și secreții. Virusul CML, un arenavirus, se menține la șoareci în principal prin transmisie verticală de la femelele infectate. Șoarecii infectați pe cale verticală rămân viremici toată viața, cu concentrații mari de virusuri în toate țesuturile. Colonii infectate de hamsteri de companie au servit de asemeni drept o legătură cu oamenii. Virusul CML este folosit pe scară largă în laboratoarele de imunologie ca model pentru funcțiile celulelor T și poate infecta silențios culturi celulare și linii tumorale de pasaj, având ca rezultat infecții în rândul oamenilor de știință și a îngrijitorilor de animale. Pacienții cu CML pot avea un istoric de rezidență în case infestate cu rozătoare sau de alte expuneri la rozătoare. În Statele Unite, Argentina și zonele endemice din Germania a fost raportată o prevalență a anticorpilor de aproximativ 5 până la 10%.

CML diferă de sindromul general de febră și mialgii prin aceea că debutul este gradat. Printre circumstanțele asociate ocazional cu CML sunt orhita, alopecia tranzitorie, artrita, faringita, tusea și erupția maculopapulară. Se estimează că o pătrime sau mai puțin din pacienți suferă o fază febrilă de 3 – 6 zile, iar apoi, după o scurtă remisiune apare o febră intensificată acompaniată de cefalee severă, greață și vărsături, și semne meningeale ce durează aproximativ o săptămână. Acești pacienți aproape totdeauna se recuperează complet, la fel ca și rarii pacienți cu semne clare de encefalită. Recuperarea poate fi întârziată de o hidrocefalie tranzitorie.

În timpul fazei febrile inițiale, leucopenia și trombocitopenia sunt frecvente, iar virusul poate fi izolat de obicei din sânge. În timpul fazei de boală a SNC, virusul poate fi găsit în LCR, dar anticorpii sunt prezenți în sânge. Patogenia CML se crede că se aseamănă cu cea a inoculării directe intracraniene a virusului la un șoarece adult; debutul răspunsului imun duce la meningită mediată imunopatologic de celulele T. În timpul fazei meningeale, numărul mononuclearelor din LCR ia valori între sute și câteva mii pe microlitru, iar la o treime din cazuri se găsește hipoglicorahie. ELISA cu IgM de captură în ser și LCR este de obicei pozitiv; recent, tehnica PCR-RT a fost dezvoltată pentru a fi aplicată pentru LCR.

Infecția cu virusul CML trebuie suspectată la pacienții cu boală acută febrilă cu leucopenie și trombocitopenie marcate. În cazurile de meningită aseptică, prodromul febril bine marcat, vârsta adultă, apariția sezonieră toamna, nivelul scăzut de glucoză în LCR sau valori ale mononuclearelor de peste 1000/μL, toate trebuie să ridice suspiciunea asupra acestei infecții virale.

La femeile însărcinate, infecția cu virusul CML poate duce la invazia fătului, având drept consecință hidrocefalie congenitală și corioretinită. Deoarece infecția maternă poate fi ușoară, constând doar dintr-un episod febril scurt, anticorpii față de virus trebuie căutați atât la mamă, cât și la făt în cazurile suspicionate.

INFECȚIA CU VIRUSUL BUNYAMWERA Virusurile din serogrupul Bunyamwera, transmise de țânțari, se găsesc pe fiecare continent, cu excepția Australiei și Antarcticii. Virusul Bunyamwera și ruda sa apropiată, virusul Ilesha, determină în mod obișnuit o boală febrilă în Africa. Alte virusuri înrudite sunt implicate în astfel de boli în Asia de Sud-Est (virusul Batai), Europa (virusul Calovo) și America de Sud (virusul Wyeomyia). În America de Nord, virusul Cache Valley a fost implicat în boli febrile umane, iar în situații rare, în boli sistemice mai grave; prezența anticorpilor serici față de virus poate fi asociată cu malformații congenitale. În America Centrală, virusul strâns înrudit Fort Sherman determină sindromul febră-mialgii.

INFECȚIA CU VIRUSUL DE GRUP C Virusurile de grup C includ cel puțin 11 agenți transmiși prin țânțari în pădurile neotropicale. Acești agenți sunt printre cele mai obișnuite cauze de infecții arbovirale la oamenii ce intră în junglele americane și determină o boală febrilă acută.

INFECȚIA CU VIRUSUL TAHYNA Acest virus din serogrupul California (vezi discuția despre encefalita California mai jos) apare în Europa Centrală și de Vest, iar virusuri înrudite apar în Rusia. Semnificația virusului Tahyna pentru sănătatea oamenilor a fost bine studiată doar în Republicile Cehă și Slovacă; acolo, virusul a fost identificat ca o cauză importantă de boli febrile, în unele cazuri determinând faringite, sindroame pulmonare și meningite aseptice. Trebuie reținut potențialul ca arbovirusurile să fie implicate în astfel de cazuri în zonele cu o prevalență înaltă a țânțarilor.

FEBRA OROPOUCHE Virusul Oropouche este transmis în America Centrală și de Sud de la o musculiță ciupitoare, *Culicoides paraensis*, care se înmulțește deseori până la densități mari în tecile de cacao și în alte detritusuri vegetale ce se găsesc în orașe. Epidemii explozive implicând mii de cazuri au fost raportate în câteva orașe din Brazilia și Peru. Într-un număr de cazuri s-au descris erupții și meningite aseptice.

FEBRA PHLEBOTOMICĂ Musca *Phlebotomus papatasi* transmite febra flebotomică .Musca femelă se poate infecta pe cale orală atunci când ingeră un prânz hematogen și poate transmite virusul urmașilor când își depune ouăle după un al doilea prânz hematogen. Acest mod de transmitere predominant prin ouă a fost recunoscut pentru prima dată în rândul dipterelor și complică controlul virusurilor. Denumirea anterioară pentru febra phlebotomică, „febra de 3 zile“, descrie în mod instructiv evoluția scurtă, debilitantă, asociată cu această infecție

esențial benignă. Nu există nici erupție, nici implicare a SNC, iar vindecarea completă este regula.

Febra phlebotomică apare în zona circummediteraneană, extinzându-se spre est din Balcani în China, precum și în Orientul Mijlociu și Asia de Sud-Vest. Vectorul se găsește atât în mediul rural, cât și în cel urban și este cunoscut pentru dimensiunile sale mici, care îl fac capabil să penetreze ecranele și plasele standard pentru țânțari, și pentru zborul său pe distanțe scurte. Au fost descrise epidemii în urma dezastrelor naturale și a războaielor. În unele părți ale Europei, populația de phlebotomi și transmiterea virală au fost mult reduse prin dezinfecțiile extensive de după al Doilea Război Mondial făcute pentru controlul malariei, iar prevalența continuă să scadă. O trăsătură comună a bolii în zonele endemice constă în rata înaltă de contagiozitate în rândul turiștilor și a personalului militar, cu îmbolnăviri puține sau absente în rândul populației locale, care este protejată după o infecție din copilărie. În plus față de cele două specii de virusuri bine caracterizate, Sicilian și Naples, care nu oferă protecție încrucișată, peste 30 phlebovirusuri înrudite sunt transmise de muște și țânțari, dar majoritatea au o semnificație necunoscută pentru sănătatea umană.

BOALA VIRUSULUI TOSCANA Virusul Toscana este un *Phlebovirus* (familia Bunyaviridae) transmis în principal de musca circummediteraneană, *Phlebotomus perniciosus*. Gazda vertebrată amplificatoare, dacă există vreuna, este necunoscută. Infecția cu virus Toscana este obișnuită în timpul verii în rândul rezidenților din zonele rurale și a celor ce își petrec vacanța acolo; un număr de cazuri au fost identificate în rândul turiștilor ce se întorceau în Germania și Scandinavia. Boala se poate manifesta ca o afecțiune febrilă necomplicată, dar deseori este asociată cu meningita aseptică, cu izolarea virusului din LCR.

BOALA VIRUSULUI PUNTA TORO Dintre cele câteva phlebovirusuri care sunt asociate cu phlebotomi din Lumea Nouă și infectează omul, virusul Punta Toro este cel mai bine cunoscut. Boala determinată de acest virus este asemănătoare clinic, dar diferă epidemiologic de cea cauzată de virusurile Napoles și Sicilian. Infecțiile cu virusul Punta Toro sunt sporadice și se dobândesc în pădurile tropicale, unde vectorii stau pe tulpinile copacilor. Nu au fost raportate epidemii, dar prevalența anticorpilor în rândul locuitorilor satelor din zonele endemice indică o rată cumulativă a expunerii de-a lungul vieții de peste 50%.

FEBRA DENGA Toate cele patru virusuri denga distincte (denga 1-4) au ca principal vector pe *A. aegypti*, și toate determină un sindrom clinic similar. În cazuri rare, infecția secundară cu un serotip de virus denga diferit de cel implicat în infecția primară duce la apariția FH denga cu șoc sever (vezi mai jos). Cazuri sporadice sunt observate în zone cu transmisie endemică și boală epidemică. A fost stabilită transmiterea pe tot parcursul anului între latitudinile de 25°N și 25°S, și se crede că în Statele Unite pot avea loc incursiuni sezoniere ale virusului până în nord în Philadelphia. Odată cu răspândirea în creștere a țânțarului vector peste tot la tropice și în zonele subtropicale, zone largi ale globului au devenit vulnerabile la introducerea virusului denga, mai ales de către oamenii infectați care călătoresc pe calea aerului, iar atât febra cât și FH denga înrudită devin din ce în ce mai obișnuite. Condiții favorabile pentru transmiterea febrei denga există în sudul Statelor Unite, iar o explozie a activității febrei denga se așteaptă în aceste regiuni, mai ales de-a lungul frontierei mexicane, unde apa poate fi stocată în containere și, de aceea, numărul de *A.aegypti* poate fi mai mare; acest țânțar, care este, de asemenea un vector eficient pentru virusurile febrei galbene și chikungunya, se înmulțește tipic în preajma habitatelor umane, folosind apa relativ proaspătă din surse precum recipiente de apă, vaze, containere aruncate, coaja de nucă de cocos și anvelopele vechi. *A.aegypti* de obicei stă în interiorul locuințelor și înțeapă în timpul zilei.

După o perioadă de incubație de 2-7 zile, la pacientul tipic apare un debut brusc cu febră, cefalee, dureri retroorbitale, și dureri de spate, împreună cu o mialgie severă, care au dat denumirea colocvială de “febra oaselor rupte”. Deseori există o erupție maculară în prima zi, precum și adenopatie, vezicule pe bolta palatină și sclere injectate. Boala poate dura o săptămână, cu simptome adiționale, de obicei anorexie, greață sau vărsături, hipersensibilitate cutanată marcată și – aproape de momentul defervescenței- o erupție maculopapuloasă ce începe pe trunchi și se răspândește spre extremități și față. Deseori se observă epistaxis și peteșii dispersate în denga necomplicată, iar leziunile gastrointestinale preexistente pot sângera în timpul bolii acute.

Datele de laborator includ leucopenia, trombocitopenia, și, în multe cazuri, creșterea nivelului transaminazelor serice. Diagnosticul se pune cu IgM ELISA sau prin serologie cu seruri pereche în timpul recuperării sau prin detectarea antigenului în timpul fazei acute folosind ELISA sau RT-PCR. Virusul este ușor de izolat din sânge în faza acută, dacă se folosește inocularea țânțarilor sau culturi de celule de țânțari.

FEBRA CĂPUȘEI DE COLORADO Anual în Statele Unite se raportează câteva sute de cazuri de febră de căpușă de Colorado. Această infecție se dobândește din martie până în noiembrie prin mușcătura unei căpușe infectate *Dermacentor andersoni* în regiunile muntoase vestice la altitudini de 1200 până la 3000 m (4000 până la 10000 picioare). Mamiferele mici servesc drept gazdă amplificatoare. Cea mai obișnuită prezentare constă în febră și mialgii; meningoencefalita nu este neobișnuită și s-au descris de asemenea forme cu boală hemoragică, pericardită, miocardită, orhită și manifestări pulmonare. Într-un număr extrem de mic de cazuri apar erupții. Boala durează de obicei 7 - 10 zile și este frecvent bifazică. Cele mai importante considerații de diagnostic diferențial de la începutul secolului au fost febra pătată a Munților Stâncoși și tularemia.

Infecția eritroblaștilor și a altor celule ale măduvei cu virusul febrei de căpușă de Colorado are ca rezultat apariția și persistența (pentru câteva săptămâni) eritrocitelor ce conțin virusuri. Această trăsătură, detectată pe frotiuri colorate prin imunofluorescență, poate fi utilă pentru diagnostic. Laboratorul clinic detectează leucopenie și trombocitopenie.

INFECȚIA CU ORBIVIRUS Orbivirusurile conțin mulți patogeni umani și veterinari. De exemplu, virusul Orungo este larg transmis de către țânțari în Africa tropicală și determină boli febrile la oameni. Complexul Kemerova include virusurile Kemerova, Lipovnik și Tribec din Rusia și Europa Centrală. Aceste virusuri sunt transmise de către căpușe și sunt asociate cu boli febrile și neurologice.

STOMATITA VEZICULARĂ Vezi capitolul 199.

ENCEFALITA

Encefalita arbovirală este o boală sezonieră, apărând de obicei în lunile calde. Incidența sa variază mult cu timpul și locul, în funcție de factori ecologici. Virusurile determinante diferă evident în termeni de raport caz-infecție (ex., raportul între infecțiile clinice și subclinice), mortalitate și sechele (tabelul 200-3). Oamenii nu sunt un amplificator important pentru aceste virusuri.

Toate encefalitele virale discutate în această secțiune au după cât se știe o patogenie similară. Un artropod infectat ingeră un prânz hematic de la un om și infectează gazda. Se crede că perioada inițială de viremie își are originea cel mai obișnuit în sistemul limfoid. Viremia duce la invazia SNC, probabil prin infectarea neuroepiteliului olfactiv, cu trecerea prin lama cribiformă, sau prin infectarea capilarelor cerebrale și penetrarea multifocală în SNC. În timpul fazei viremice, poate exista o boală nerecunoscută sau minoră, cu excepția

cazului de encefalită cu flavivirusuri transmise prin căpușe, când poate exista o fază strict delimitată cu febră și boală sistemică. Procesul de boală de la nivelul SNC apare parțial prin infecția neuronală directă, cu leziuni ulterioare, și parțial prin edem, inflamație și alte efecte indirecte. Tabloul anatomopatologic obișnuit este de necroză neuronală focală, noduli gliali inflamatori și infiltrat limfoid ce înconjoară vasele; severitatea și distribuția acestor anomalii variază în funcție de virusul infectant. Zonele implicate prezintă fenomenul de „perfuzie de lux", cu un flux sanguin total crescut sau normal și cu o rată de extracție a oxigenului scăzută.

Pacientul tipic prezintă un prodrom de simptome constituționale nespecifice, incluzând febră, dureri abdominale, vertij, dureri faringiene, și simptome respiratorii. Urmează rapid cefaleea, semnele meningeale, fotofobia și vărsăturile. Implicarea structurilor mai profunde poate fi semnalată de letargie, somnolență și deficite intelectuale (descoperite prin examenul statusului mental sau neputința de a număra înapoi din 7 în 7); pacienții afectați mai serios vor prezenta o dezorientare evidentă și pot fi comatoși. Tremorul, pierderea reflexelor abdominale, paralizii de nervi cranieni, hemipareza, monopareza, dificultatea la deglutiție și semnele de lob frontal sunt toate comune. Convulsiile și semnele focale pot fi evidente precoce, sau pot să apară în timpul evoluției bolii. Unii pacienți prezintă un debut abrupt cu febră, convulsii și alte semne ale afectării SNC. Rezultatul infecției umane poate varia de la simptome nesemnificative, trecând prin cefalee febrilă, spre meningită aseptică și, în fine, encefalită completă; proporția și severitatea acestor manifestări variază în funcție de virusul infectant.

Encefalita acută durează de obicei de la câteva zile la 2-3 săptămâni, dar recuperarea poate fi lentă, necesitând săptămâni sau luni pentru revenirea la funcția recuperabilă maximă. Acuzele obișnuite în timpul recuperării includ dificultăți de concentrare, fatigabilitate, tremor și modificări de personalitate. Boala acută necesită tratarea pacientului comatos, care poate avea creșteri ale presiunii intracraniene, secreție inadecvată de hormon antidiuretic, insuficiență respiratorie și convulsii. Nu există un tratament specific pentru aceste encefalite virale. Singurele metode de prevenire practice sunt ținerea sub control a vectorilor și protecția personală împotriva artropodelor care transmit virusul; pentru encefalita japoneză sau encefalita transmisă de căpușă, vaccinarea trebuie luată în considerare în anumite circumstanțe (vezi secțiunile relevante de mai jos).

Diagnosticul encefalitei arbovirale depinde de evaluarea atentă a unui pacient febril cu boală a SNC, cu identificarea rapidă a unei encefalite cu herpes simplex tratabilă, excluderea abceselor cerebrale, excluderea meningitei bacteriene prin examinări repetate ale LCR și executarea testelor de laborator pentru definirea etiologiei virale. Leptospiroza și neurosifilisul

Tabelul 200-3

Trăsături principale ale encefalitei arbovirale

Virusul	Ciclul natural	Perioada de incubație (zile)	Nr. anual de cazuri	Raport caz-infecție	Vârsta cazurilor	Raport caz mortalitate, %	Sechele
La Crosse	*Aedes triseriatus*–veveriță (componenta prin ouă la țânțari de asemenea importantă)	~ 3-7	70(S.U.A.)	< 1: 1000	< 15 ani	< 0,5	Convulsii recurente la ~ 10 %; în rare cazuri deficite severe; performanțe școlare scăzute și modificări comportamentale suspectate la o mică parte
St. Louis	*Culex tarsalis, Culex pipiens, Culex quinquefasciatus*-păsări	4-21	85(sute-mii în ani epidemici) (S.U.A.)	< 1 : 200	Cazuri ușoare la tineri; cazuri mai grave la adulți > 40 de ani, mai ales la bătrâni	7	Obișnuite la bătrâni
Japoneză	*Culex tritaeniorhyncus* -păsări	5-15	> 25 000	1 : 200 – 300	Toate vârstele; Copii în zonele foarte endemice	20-50	Obișnuite (aproximativ jumătate din cazuri); pot fi severe
West Nile	țânțari *Culex*-păsări	3-6	?	Foarte mic	În principal bătrânii și copiii	-	Neobișnuite
Central european	*Ixodes ricinus*-rozătoare, insectivore	7-14	Mii	1 : 12	Toate vârstele, mai ușoară la copii	1-5	20 %
Rusă de primăvară-vară	*Ixodes persulcatus*-rozătoare, insectivore	7-14	Sute	-	Toate vârstele, mai ușoară la copii	20	Aproximativ jumătate din cazuri; deseori severe; paralizii ale centurilor membrelor
Powassan	*Ixodes cookei*-mamifere sălbatice	~ 10	~ 1 (S.U.A.)	-	Toate vârstele, oarecare predilecție pentru copii	~ 10	Obișnuite (aproximativ jumătate din cazuri)
Cabalină estică	*Culiseta melanura*-păsări	~ 5-10	5 (S.U.A.)	1 : 40 adulți 1 : 17 copii	Toate vârstele, predilecție pentru copii	50-75	Obișnuite
Cabalină vestică	*Culex tarsalis*-păsări	~ 5-10	~ 20 (S.U.A.)	1 : 1000 adulți 1 : 50 copii 1 : 1 sugari	Toate vârstele, predilecție pentru copiii < 2 ani (mortalitate crescută la bătrâni)	3-7	Frecvente numai în rândul copiilor < 1 an
Cabalină venezueleană (epidemică)	Necunoscut (multiple specii de țânțari și cai în epidemie)	1-5	?	1 : 250 adulți 1 : 25 copii (aproximativ)	Toate vârstele, predilecție pentru copii	~ 10	–

trebuie, de asemenea, luate în considerare. Examinarea LCR arată de obicei un număr modest de celule – zeci sau sute sau poate câteva mii. La începutul procesului, o proporție semnificativă din aceste celule pot fi leucocite polimorfonucleare, dar de obicei există o predominanță a celulelor mononucleare. Nivelul glucozei din LCR este de obicei normal. Există excepții de la acest model al analizelor. De exemplu, în encefalita estică cabalină leucocitele polimorfonucleare pot predomina în timpul primelor 72 de ore de boală și poate fi detectată hipoglicorahia. În CML, numărul limfocitelor poate fi de ordinul miilor, iar concentrația glucozei poate fi scăzută. Experiența în studiile imagistice încă evoluează; oricum, în mod clar, atât tomografia computerizată (CT), cât și rezonanța magnetică nucleară (RMN) pot arăta imagini normale, cu excepția dovezilor unei afecțiuni preexistente, sau uneori pot sugera edem difuz. Câțiva pacienți cu encefalită cabalină estică au avut anomalii focale, iar indivizii cu encefalită japoneză severă au prezentat leziuni talamice bilaterale, care au fost deseori hemoragice. Electroencefalograma arată de obicei anomalii difuze și nu este de ajutor în mod direct.

Un răspuns imun umoral este detectabil de obicei în momentul debutului bolii sau într-un moment apropiat. Trebuie examinat atât serul, cât și LCR, pentru depistarea anticorpilor IgM. În general virusul nu poate fi izolat din sânge sau LCR, deși virusul encefalitei japoneze a fost izolat din LCR în cazurile severe. Virusul poate fi obținut din țesutul cerebral unde este prezent antigenul viral, deși distribuția sa poate fi focală.

ENCEFALITELE CU VIRUS CALIFORNIA, LA CROSSE ȘI JAMESTOWN CANYON Izolarea virusului encefalitei California a stabilit serogrupul de virusuri California drept o cauză de encefalită, iar folosirea sa ca antigen de diagnostic a dus la descrierea multor cazuri de „encefalită California". De fapt, acest virus a fost implicat numai în câteva cazuri de encefalită, iar virusul La Crosse, cu care este înrudit serologic, este cauza majoră de encefalită printre virusurile serogrupului California. „Encefalita California", dată de infecția cu virusul La Crosse este cel mai frecvent raportată în regiunile superioare ale vestului mijlociu, dar se întâlnește și în alte zone ale centrului și estului Statelor Unite, cel mai frecvent în West Virginia, North Carolina și Georgia. Serogrupul include alte 13 virusuri, din care unele pot fi implicate în boli umane ce sunt greșit atribuite datorită complexității acestui serogrup; aceste virusuri includ virusurile Jamestown Canyon, snowshoe hare, Inkoo și Trivittatus, care au toate drept vector țânțarii *Aedes* și care au toate un element puternic de transmitere transovariană prin ouă, în ciclul lor natural.

Țânțarul vector pentru virusul La Crosse este *Ades triseriatus*. În plus față de o componentă importantă de transmitere prin ouă, un țânțar se poate de asemenea infecta hrănindu-se de la o veveriță sau alt mamifer viremic, precum și prin transmitere veneriană de la alt țânțar. Țânțarul se înmulțește în locuri precum scorburi sau anvelope abandonate și mușcă în timpul zilei; aceste date se corelează cu factorii de risc pentru boală: recreerea în zone cu păduri, rezidența la liziera pădurilor și prezența de anvelope abandonate în jurul casei. Modificările intensive ale mediului bazate pe aceste date au redus incidența bolii în zonele puternic endemice din Vestul Mijlociu. Majoritatea cazurilor apar din iulie până în septembrie. Țânțarul tigrului asiatic recent introdus, *Aedes albopictus*, transmite eficient virusul la șoareci și, de asemenea, transmite agentul prin ouă, în laborator; îngrijorează posibilul impact al acestui țânțar antropofilic agresiv, care se poate adapta la mediul urban, asupra transmiterii la oameni.

O prevalență de ≥ 20% a anticorpilor în zonele endemice arată că infecția este frecventă, dar boala SNC a fost recunoscută în principal la copiii < 15 ani. Boala variază de la un tablou de meningită aseptică, acompaniată de confuzie, la encefalită severă și ocazional fatală. Deși pot exista simptome prodromale, debutul bolii SNC este brusc, cu febră, cefalee și letargie, deseori acompaniate de greață și vărsături, convulsii (la jumătate din pacienți) și comă (la o treime din pacienți). Convulsiile focale, hemipareza, tremorul, afazia, coreea, semnul Babinski și alte semne ale unei disfuncții neurologice semnificative sunt comune, dar sechelele nu sunt frecvente. Probabil 10% din pacienți au convulsii recurente în lunile ce urmează. Alte sechele serioase sunt rare, deși s-a raportat o scădere a prestației școlare, iar ocazional au fost raportate modificări ușoare de personalitate. Tratamentul este de susținere pe perioada de 1-2 săptămâni de fază acută, când preocuparea principală o reprezintă statusul epileptic, edemul cerebral și secreția inadecvată de hormon antidiuretic.

Numărul de leucocite din sânge este în mod obișnuit crescut, uneori atingând nivele de > 20 000/μL și există de obicei o deviere la stânga. Numărul de celule în LCR este tipic de 30 până la 500/μL, cu o predominanță a mononuclearelor (deși 25-90 la sută din celule sunt polimorfonucleare în unele cazuri). Nivelul proteinelor este normal sau ușor crescut, iar nivelul glucozei este normal. Diagnosticul virusologic specific bazat pe analize cu IgM de captură ale serului și LCR este eficient. Singura zonă anatomică de unde a fost izolat virusul este creierul.

Virusul Jamestown Canyon a fost implicat în câteva cazuri de encefalită la adulți; în acele cazuri boala a fost de obicei asociată la debut cu o afecțiune respiratorie semnificativă. Infecția umană cu acest virus a fost raportată în New York, Wisconsin, Ohio, Michigan, Ontario și alte zone din America de Nord unde țânțarul vector, *Aedes stimulans*, se hrănește de la gazda sa principală, căprioara cu coada albă.

ENCEFALITA ST. LOUIS Virusul encefalitei St. Louis este transmis între țânțarii *Culex* și păsări. Acest virus determină o infecție cu nivel endemic scăzut în rândul populației rurale din vestul și centrul Statelor Unite, unde *Culex tarsalis* este vectorul (vezi encefalita cabalină vestică mai jos), dar specii de țânțari mai urbanizați, *Culex pipiens* și *Culex quinquefasciatus,* au fost responsabile de epidemii ce au avut ca rezultat sute sau chiar mii de cazuri în orașe din centrul și estul Statelor Unite. Majoritatea cazurilor apar din iunie până în octombrie. Țânțarii urbani se înmulțesc în acumulări de apa stagnată și ape de canal cu conținut organic crescut și înțeapă cu ușurință oamenii în și în jurul caselor. Eliminarea canalelor de scurgere deschise și a sistemelor de drenaj umplute cu gunoi este costisitoare și poate să nu fie posibilă, dar ecranarea caselor și implementarea măsurilor personale de protecție împotriva vectorilor ce mușcă pe înserat pot fi o metodă eficientă pentru indivizi. Vectorul rural este cel mai activ pe înserat și în aer liber; mușcăturile lui pot fi evitate prin modificarea activităților și folosirea de substanțe ce îl resping.

Severitatea bolii crește cu vârsta; infecțiile care au ca rezultat meningite aseptice sau encefalite ușoare se concentrează la copii și adulți tineri, în timp ce cazurile severe și fatale afectează în primul rând vârstnicii. Ratele infecției sunt similare la toate grupurile de vârstă; astfel, marea susceptibilitate a bătrânilor față de boală este o consecință biologică a îmbătrânirii. Boala are un debut abrupt, uneori după un prodrom, și începe cu febră, letargie, confuzie și cefalee. În plus, sunt fecvente rigiditatea nucală, hipotonia, hiperreflexia, miocloniile și tremorul. Cazurile severe pot include paralizii de nervi cranieni, hemipareze și convulsii. Pacienții se plâng deseori de disurie și pot avea antigen viral în urină, precum și piurie. Mortalitatea globală este în general de 7%, dar poate atinge 20% în rândul pacienților trecuți de 60 de ani. Recuperarea este lentă. Labilitatea emoțională, dificultățile de concentrare și memorie, astenia și tremorul sunt de obicei prelungite la pacienții vârstnici.

LCR al pacienților infectați cu virusul encefalitei St. Louis conține de obicei zeci până la sute de celule, cu o predominanță limfocitară și un nivel de glucoză normal. Leucocitoza cu deviere la stânga este deseori demonstrată.

ENCEFALITA JAPONEZĂ Virusul encefalitei japoneze se găsește în toată Asia, inclusiv în estul extrem al Rusiei, Japonia, China, India, Pakistan și Asia de Sud-Vest și determină epidemii ocazionale în insulele Pacificului de vest. Recent, virusul a fost identificat în insulele Tores Strait, în apropierea continentului australian. Acest flavivirus este deosebit de frecvent în zonele unde câmpurile de orez irigate atrag gazda naturală aviară vertebrată și oferă locuri abundente de înmulțire pentru țânțari precum *Culex tritaeniorchyncus*, care transmit virusul la om. Amplificarea suplimentară de către porci, care suferă avorturi și de către cai, care dezvoltă encefalită, poate fi, de asemenea, semnificativă. Vaccinarea acestor gazde amplificatoare adiționale poate reduce transmiterea virusului. Un vaccin eficient, inactivat cu formaldehidă, purificat, din creier de șoarece este produs în Japonia și este autorizat pentru uzul uman în Statele Unite. Acesta se administrează în zilele 0, 7 și 30 sau – cu unele sacrificii asupra titrului seric de anticorpi neutralizanți – în zilele 0, 7 și 14. Vaccinarea este indicată persoanelor ce călătoresc vara în zonele rurale ale Asiei, unde riscul de a face boala clinică poate fi de 0,05 până la 2,1/10 000 pe săptămână. Boala severă și deseori fatală raportată la expatriați trebuie pusă în balanță cu șansa de 0,1-1% de a dezvolta reacții alergice tardive sistemice sau cutanate. Aceste reacții sunt rareori fatale, dar pot fi severe și se știe că încep la 1 până la 9 zile după vaccinare, având asociat prurit, urticarie și angioedem. Vaccinurile vii atenuate se folosesc în China, dar nu sunt recomandate în Statele Unite în acest moment.

INFECȚIA CU VIRUSUL WEST NILE Virusul West Nile este transmis în rândul păsărilor sălbatice de țânțarii *Culex* în Africa, Orientul Mijlociu, sudul Europei și Asia. El este o cauză frecventă de boală febrilă fără afectarea SNC dar, ocazional, determină meningită aseptică și encefalită severă; aceste infecții grave sunt deosebit de frecvente în rândul copiilor și bătrânilor. În 1996, virusul West Nile sau un virus înrudit, a determinat peste 300 de cazuri de boli ale SNC, cu o mortalitate de 10%, în câmpiile Dunării, inclusiv în București. Sindromul de febră – mialgii determinat de virusul West Nile se deosebește de alte astfel de sindroame prin apariția frecventă a unei erupții maculopapulare, concentrată pe trunchi, și a unei adenopatii. Cefaleea, durerile oculare, durerile faringiene, greața și vărsăturile, și artralgiile (dar nu artritele) sunt simptome de acompaniament frecvente. În plus, virusul a fost implicat în necroze hepatice severe și fatale în Africa centrală.

Virusul West Nile se înscrie în același grup filogenetic al flavivirusurilor ca și virusurile encefalitei St. Louis și japoneză, și virusurile Murray Valley și Rocio. Ultimele două virusuri se mențin atât la țânțari, cât și la păsări și produc un tablou clinic ce seamănă cu cel al encefalitei japoneze. Virusul Murray Valley a determinat epidemii ocazionale și cazuri sporadice în Australia. Virusul Rocio a determinat epidemii recurente într-o zonă restrânsă din Brazilia între 1975 și 1977, iar apoi practic a dispărut.

ENCEFALITA DE CĂPUȘĂ CENTRAL EUROPEANĂ ȘI ENCEFALITA RUSĂ DE PRIMĂVARĂ-VARĂ Un spectru de flavivirusuri a fost identificat de-a lungul masivului continental euroasiatic. Multe din ele sunt cunoscute în principal ca patogeni agricoli (de ex., virusul ce apare la oi în Marea Britanie). Din Scandinavia până la Urali, encefalita de căpușă central europeană este transmisă de *Ixodes ricinus*. Cazurile de îmbolnăvire la oameni apar între aprilie și octombrie, cu un vârf în iunie și iulie. Un virus înrudit și mult mai virulent este cel al encefalitei ruse de primăvară - vară, care este asociat cu *Ixodes persulcatus* și este răspândit din Europa, de-a lungul Uralilor spre Oceanul Pacific. Căpușele transmit boala în principal primăvara și la începutul verii, cu o rată de transmitere mai scăzută spre sfârșitul verii. Mamiferele mici sunt amplificatorul vertebrat al ambelor virusuri. Riscul variază în funcție de zona geografică și poate fi intens localizat într-o zonă dată; cazurile la om urmează de obicei activităților în aer liber, sau consumului de lapte proaspăt de la caprele infectate, sau de la alte animale infectate.

După o perioadă de incubație de 7 – 14 zile sau mai lungă, virusul central european are ca efect clasic o fază cu febră și mialgii, ce durează 2 – 4 zile și despre care se crede că ar fi corelată cu viremia. O remisiune ulterioară de câteva zile este urmată de recurența febrei și de debutul semnelor meningeale. Faza SNC variază de la o meningită aseptică ușoară, care este mai frecventă la pacienții tineri, până la o encefalită severă cu comă, convulsii, tremor și semne motorii ce durează 7 – 10 zile înainte de începerea ameliorării. Afectarea măduvei spinării și a bulbului poate duce la o paralizie tipică de centură a membrelor și la paralizie respiratorie. Majoritatea pacienților se recuperează, doar o minoritate rămânând cu deficite semnificative. Infecția cu virusuri din estul îndepărtat are în general o evoluție mai abruptă. Sindromul encefalitic determinat de aceste virusuri începe uneori fără faza de remisiune și are manifestări mai severe decât sindromul central european. Mortalitatea este ridicată, iar sechelele majore – cele mai notabile fiind paralizia de neuron motor periferic la mușchii proximali ai extremităților, trunchi și gât – sunt obișnuite.

În stadiile precoce de boală, virusul poate fi izolat din sânge. În faza SNC, anticorpi IgM sunt detectabili în ser sau LCR. Uneori apare trombocitopenie în timpul fazei febrile inițiale, care se aseamănă cu faza hemoragică precoce a altor infecții cu flavivirusuri transmise de căpușe, precum boala Kyasanur Forest. Alte flavivirusuri transmise de căpușe sunt cauze mai puțin frecvente de encefalită, inclusiv virusul bolii gât de lup a oilor din Marea Britanie și virusul Powassan (vezi mai jos).

Nu există un tratament specific pentru infecția cu aceste virusuri. Totuși, în Austria, Germania și Rusia se produc vaccinuri eficiente inactivate cu formaldehidă și îmbunătățite cu alaun. Două doze de vaccin austriac separate de un interval de 1-3 luni par a fi eficiente în domeniu, iar răspunsul în anticorpi este similar când vaccinul se administrează în zilele 0 și 14. Alte vaccinuri au produs titruri de anticorpi neutralizanți similare. Deoarece s-au raportat cazuri rare de sindrom Guillain – Barré postvaccinal, vaccinarea trebuie rezervată persoanelor la care există probabilitatea de a suferi o expunere în mediul rural într-o zonă endemică în timpul sezonului de transmitere. A fost stabilit că există neutralizare încrucișată între tulpina central europeană și cea din estul extrem, dar nu există studii publicate privind protecția încrucișată la administrarea de vaccin inactivat cu formaldehidă. Deoarece 0,2 – 4% din căpușele aflate în zonele endemice pot fi infectate, mușcătura de căpușă ridică problema profilaxiei cu imunoglobuline. Ar trebui probabil să se facă administrarea promptă de preparate specifice cu titru înalt, deși nu sunt disponibile date controlate care să demonstreze eficiența acestei măsuri. Imunoglobulinele nu trebuiesc administrate tardiv, din cauza riscului de amplificare mediată prin anticorpi.

ENCEFALITA POWASSAN Virusul Powassan este un membru al complexului de virusuri encefalitice transmise de căpușe și este transmis de *Ixodes cookei* în rândul mamiferelor mici din estul Canadei și Statele Unite, unde a fost responsabil de 20 de cazuri recunoscute de boală la om. Alte căpușe pot transmite virusul într-o zonă geografică mai largă și există temerea că *Ixodes dammini*, un vector eficient în laborator, ar putea fi implicat pe măsură ce devine tot mai numeros în Statele Unite. Pacienții cu encefalită Powassan – deseori copii – se prezintă din mai până în decembrie, după o expunere în aer liber și după o perioadă de incubație ce se crede că ar fi de o săptămână. Encefalita Powassan este severă, iar sechele sunt obișnuite.

ENCEFALITA CABALINĂ ESTICĂ Encefalita cabalină estică se întâlnește în principal în focare endemice mlăștinoase

aflate de-a lungul coastei de est a Statelor Unite, cu câteva focare în interiorul continentului, situate la o depărtare precum Michigan. Boala la om apare din iunie până în octombrie, când ciclul pasăre – țânțar *Culiseta* se răsfrânge și asupra altor specii de țânțari, precum *Aedes sollicitans* sau *Aedes vexans*, pentru care probabilitatea de a mușca mamifere este mai mare. Există o preocupare privind rolul potențial al speciei de țânțari antropofili introduși *A. albopictus*, care au fost identificați ca infectați în mod natural și care sunt vectori eficienți în laborator. Caii sunt o țintă obișnuită pentru virus; dacă nu sunt vaccinați, ei servesc drept gazdă prevestitoare pentru boala umană, dar probabil nu au un rol semnificativ în amplificarea virusului.

Encefalita cabalină estică este una din cele mai distructive afecțiuni arbovirale, cu un debut brusc, evoluție rapidă, mortalitate înaltă și sechele frecvente. Această severitate se reflectă în leziunile necrotice extensive și infiltrate polimorfonucleare găsite la examinarea postmortem a creierului și în pleiocitoza acută din LCR cu polimorfonucleare, ce apare deseori în timpul primelor 1-3 zile de boală. În plus, leucocitoza cu deviere la stânga este o trăsătură obișnuită. S-a folosit un vaccin inactivat cu formaldehidă pentru protejarea celor ce lucrează în laboratoare, dar acesta nu este disponibil sau aplicabil pe plan general.

ENCEFALITA CABALINĂ VESTICĂ Ciclul principal de viață al virusului encefalitei cabaline vestice se desfășoară între *C. tarsalis* și păsări, în principal vrăbii și cinteze. Caii și oamenii se infectează și ambele specii fac encefalită, fără a amplifica virusul în natură. Encefalita St. Louis se transmite printr-un ciclu similar în aceleași regiuni, dar determină boala la om cu aproximativ o lună mai devreme decât perioada (iulie - octombrie) în care este activ virusul encefalitei cabaline. În anii 1930-1950, în vestul și centrul Statelor Unite și în Canada s-au produs epidemii mari de encefalită vestică cabalină, dar în ultimii ani boala a fost neobișnuită. În 1987 s-au raportat 41 de cazuri în Statele Unite, dar din 1988 până în 1995 s-au raportat numai 4 cazuri. Acest declin al incidenței poate reflecta în parte măsurile integrate de control al țânțarilor ce s-au luat în proiectele de irigații și folosirea mai intensă a pesticidelor în agricultură; aproape cu siguranță reflectă tendința crescută a oamenilor de a sta în casă cu geamurile închise la amurg, perioada de vârf pentru mușcăturile vectorului major.

Virusul encefalitei cabaline vestice determină o encefalită virală difuză tipică, cu o rată de atac crescută și morbiditate crescută în rândul tinerilor, în special a copiilor sub 2 ani. În plus mortalitatea este mare în rândul tinerilor și a celor bătrâni. O treime din indivizii care fac convulsii în timpul episodului acut au activitate convulsivă ulterioară. Copiii sub 1 an – mai ales cei aflați în primele luni de viață – sunt expuși unui risc serios de a rămâne cu deficit motor și intelectual. După vârsta de 5 – 9 ani, băieții fac de două ori mai frecvent decât fetele encefalită clinică; această diferență poate fi legată de expunerea mai mare a băieților la vector în aer liber, dar este de asemenea posibil a se datora în parte diferențelor biologice. S-a folosit un vaccin inactivat cu formaldehidă pentru protejarea celor ce lucrează în laboratoare, dar nu este disponibil sau aplicabil pe plan general.

ENCEFALITA CABALINĂ VENEZUELEANĂ Există șase tipuri cunoscute de virus în complexul encefalitei cabaline venezuelene. Există o diferență importantă între virusurile „epizootice" (subtipurile IAB și IC) și virusurile „enzootice" (subtipurile ID până la IF și tipurile II până la IV). Virusurile epizootice au un ciclu natural necunoscut, dar determină periodic epidemii extinse la cai și la oameni pe continentele americane. Aceste epidemii se bazează pe viremia foarte mare la cai și catâri, ce are ca rezultat infectarea diferitelor specii de țânțari, care la rândul lor infectează oamenii și perpetuează transmiterea virusului. Oamenii au de asemenea un nivel ridicat al viremiei, dar probabil nu sunt importanți în transmiterea virusului. Virusurile enzootice se găsesc în primul rând în habitatul pădurilor tropicale umede și sunt perpetuate prin țânțarii *Culex* și rozătoare; aceste virusuri pot determina boala la om, dar nu sunt patogeni pentru cai și nu determină epizoonoze.

Epizoonozele de encefalită cabalină venezueleană au apărut repetat în Venezuela, Columbia, Ecuador, Peru și alte țări sud-americane la intervale de 10 ani sau mai puțin, din anii 1930 până în 1969, când o epizoonoză masivă s-a răspândit prin America Centrală și Mexic ajungând în sudul Texasului în 1972. Secvențierea genetică a virusului epidemiei din 1969 – 1972 a sugerat că își are originea în virusul rezidual „non-inactivat" din vaccinurile veterinare. Epidemia s-a sfârșit în Texas prin folosirea unui vaccin viu atenuat (TC-83) care a fost sintetizat inițial pentru uz uman de către armata Statelor Unite; acest virus a fost apoi folosit pentru producerea ulterioară a vaccinurilor inactivate veterinare. Nu au mai fost identificate în continuare boli epizoonotice până în 1993-1995, când o nouă epizoonoză a avut loc în Mexic, Columbia, și Venezuela. S-a constatat că virusurile implicate în aceste epizoonoze, ca și virusurile epizoonotice anterioare din subtipul IC, sunt strâns înrudite filogenetic cu cunoscutul subtip de virus enzootic ID. Aceste date sugerează că evoluția activă și selecția virusurilor epizootice sunt în curs în nordul Americii de Sud.

În timpul epizoonozelor, apariția extensivă a infecțiilor umane este întâlnită frecvent, cu boală clinică la 10-60% din indivizii infectați. Majoritatea infecțiilor au ca rezultat o boală acută febrilă notabilă, în timp ce relativ puține determină encefalită. O rată scăzută de invazie a SNC este susținută de absența encefalitei în rândul multor infecții ce rezultă din expunerea la aerosoli în laboratoare sau din accidentele de vaccinare. Cea mai recentă epizoonoză cu encefalită cabalină venezueleană a apărut în Columbia și Venezuela în 1995; din cele peste 85 000 de cazuri clinice, 4% (cu o proporție mai mare în rândul copiilor decât al adulților) au inclus simptome neurologice, iar 300 s-au terminat prin deces.

Tulpinile enzootice de virus al encefalitei cabaline venezuelene sunt cauze obișnuite de boală febrilă acută, mai ales în zone precum Florida Everglades și coasta atlantică umedă a Americii Centrale. Encefalitele au fost evidențiate numai în infecțiile din Florida; cele trei cazuri au fost determinate de tipul II de virus enzootic, denumit și *virusul Everglades*. Toți cei trei pacienți aveau o boală cerebrală preexistentă. Extrapolările ratei de modificare genetică sugerează că virusul Everglades a fost introdus în Florida cu mai puțin de 200 de ani în urmă și că el este cel mai aproape înrudit cu subtipurile ID, ce par să fi dat naștere prin evoluție tulpinilor epizootice active în America de Sud.

Prevenirea encefalitei epizoonotice cabaline venezuelene depinde de vaccinarea cailor cu vaccinul atenuat TC – 83 sau cu un vaccin inactivat preparat din această tulpină. Oamenii pot fi protejați cu vaccinuri similare, dar folosirea unor astfel de produse este restrânsă la personalul de laborator, datorită reactivității și disponibilității limitate. În plus, despre vaccinul de tip sălbatic, și poate și vaccinul TC – 83 , se crede că au un oarecare grad de patogenitate fetală. Virusurile enzootice sunt oarecum diferite antigenic de virusurile epizootice, iar protecția împotriva primelor cu vaccinuri preparate din cele din urmă este relativ ineficientă.

ARTRITĂ ȘI ERUPȚII

Artrita adevărată este un însoțitor obișnuit al unor boli virale, precum rubeola (determinată de un togavirus non-alfavirus), infecția cu parvovirusul B19 și hepatita B; este un însoțitor ocazional al infecției cu virusul rujeolei, enterovirusuri, herpesvirusuri și adenovirusuri. Nu se consideră, în general, că alfavirusurile ar fi, de asemenea, o cauză obișnuită de artrită. De fapt, alfavirusurile discutate mai jos determină

toate o boală febrilă acută însoțită de dezvoltarea unei artrite veritabile și a unei erupții maculopapulare. Implicarea reumatică include artralgiile izolate, tumefacția periarticulară și (mai puțin obișnuit) revărsatele articulare. Majoritatea acestor boli sunt mai puțin severe și au mai puține manifestări articulare la copii decât la adulți. În zonele cu climă temperată, acestea sunt boli de vară. Nu există încă un tratament specific sau un vaccin aprobat pentru aceste boli virale.

INFECȚIA CU VIRUS SINDBIS Virusul Sindbis este transmis în rândul păsărilor de către țânțari. Infecțiile cu tulpina nord europeană a acestui virus (care determină, de exemplu, boala Pogosta în Finlanda, febra Kareliană în statele independente din fosta Uniune Sovietică și boala Okelbo în Suedia) și cu tulpinile sud-africane, cu care sunt înrudite genetic, au o probabilitate deosebită de a produce un sindrom artrită-erupție. Expunerea la mediul rural este frecvent asociată cu aceste infecții, care au o perioadă de incubație de mai puțin de o săptămână.

Boala începe cu erupție și artralgii. Simptomele constituționale nu sunt marcate, iar febra este modestă sau lipsește cu desăvârșire. Erupția, care durează aproximativ o săptămână, începe pe trunchi, se extinde spre extremități și evoluează de la macule la papule, care deseori devin vezicule. Artrita în aceste afecțiuni este poliarticulară, migratorie și incapacitantă, cu rezoluția fazei acute în câteva zile. Sunt implicate articulațiile pumnului, gleznele, articulațiile falangelor, genunchii, coatele și – într-o mai mică măsură – articulațiile proximale și axiale. Persistența durerilor articulare și ocazional a artritei este o problemă majoră și poate dura luni sau chiar ani de zile, în ciuda lipsei deformărilor.

INFECȚIA CU VIRUSUL CHIKUNGUNYA Este probabil ca virusul chikungunya (cel care îndoaie) să fie de origine africană și să fie perpetuat în rândul primatelor nonumane de pe acest continent de țânțari *Aedes*, subregnul *Stegomyia,* într-o modalitate similară cu virusul febrei galbene. Ca și acest flavivirus, virusul chikungunya este transmis cu ușurință la oamenii din zonele urbane de către *A. aegypti*. Ciclul de transmitere *A. aegypti* – virus chikungunya a fost introdus de asemenea în Asia, unde reprezintă o importantă problemă de sănătate. Boala este endemică în zonele rurale ale Africii, iar epidemii intermitente au loc în orașele din Africa și Asia. Chikungunya este un motiv în plus (adăugat la denga și febra galbenă) pentru ca *A. aegypti* să fie controlat.

Boala completă este mai frecventă în rândul adulților, la care tabloul clinic poate fi dramatic. Debutul brusc urmează unei perioade de incubație de 2-3 zile. Febra și artralgiile severe sunt acompaniate de frisoane și simptome constituționale precum cefalee, fotofobie, congestie conjunctivală, anorexie, greață și dureri abdominale. Poliartrita migratorie afectează în principal articulațiile mici ale mâini, pumnii, gleznele și piciorul, cu o implicare mai redusă a articulațiilor mai mari. Erupția poate apare de la început sau după câteva zile de boală; apariția sa coincide deseori cu scăderea febrei, care are loc în jurul zilei 2 sau 3 de boală. Erupția are o intensitate maximă pe trunchi și pe membre și poate fi descuamativă. Ocazional se observă peteșii, iar epistaxisul nu este neobișnuit, dar acest virus nu este o cauză obișnuită de sindrom FH, nici măcar la copii. Câțiva pacienți prezintă leucopenie. S-au descris niveluri crescute de aspartat aminotransferază (AST) și proteină C reactivă, precum și un număr ușor scăzut de trombocite. Recuperarea poate necesita săptămâni. Unii pacienți mai în vârstă continuă să sufere din cauza anchilozei, durerilor articulare și revărsatelor articulare timp de mai mulți ani; această persistență poate fi deosebit de frecventă la pacienții cu HLA – B27. A fost produs un vaccin viu atenuat experimental, dar acesta necesită testări ulterioare.

Un virus înrudit, O'nyong-nyong a determinat o epidemie majoră de artrite și erupții, ce au implicat cel puțin 2 milioane de oameni, pe măsură ce s-a deplasat de-a lungul Africii estice și centrale în anii 1960. După apariția sa misterioasă, virusul practic a dispărut, lăsând doar semne ocazionale de persistență în Kenia până la o renaștere a activității în 1997.

FEBRA MAYARO Virusul Mayaro se menține în pădurile Americilor prin intermediul țânțarilor *Haemagogus* și al primatelor nonumane. El determină o infecție frecvent endemică și uneori epidemică la oameni și pare să determine un sindrom asemănător cu chikungunya.

POLIARTRITA EPIDEMICĂ (INFECȚIA CU VIRUSUL ROSS RIVER) Virusul Ross River a determinat epidemii de boli distincte în Australia de la începutul secolului și continuă să fie responsabil de mii de cazuri anual în zonele rurale și suburbane. Virusul este transmis de *Aedes vigilax* și alți țânțari și se crede că persistența sa implică transmiterea prin ouă. Nu a fost identificată o gazdă vertebrată definitivă, dar au fost sugerate mai multe specii de mamifere, inclusiv cangurii mici. Transmiterea endemică a fost de asemenea evidențiată în Noua Guinee, iar în 1979 virusul s-a extins în insulele Pacificului de est, determinând sute de mii de îmbolnăviri. Virusul a fost purtat din insulă în insulă de către oamenii infectați și se presupune că a fost transmis la oameni de *Aedes polynesiensis* și *A. aegypti*.

Perioada de incubație este de 7-11 zile, iar debutul bolii este brusc, cu dureri articulare inaugurând boala. Dezvoltarea erupției în general coincide sau urmează la scurt timp după debut, dar în unele cazuri precede durerile articulare cu câteva zile. Simptomele constituționale precum febra joasă, astenia, mialgiile, cefaleea și greața nu sunt pronunțate și într-adevăr sunt absente în multe cazuri. Majoritatea pacienților devin invalizi pentru perioade considerabile de timp prin afectarea articulară, care interferă cu somnul, mersul și folosirea mâinilor pentru a apuca obiectele. Cel mai frecvent implicate sunt pumnul, glezna, articulațiile metacarpofalangiene și interfalangiene, deși pot fi afectate cu o oarecare frecvență degetele picioarelor, umerii și coatele. Tumefacția periarticulară și tenosinovita sunt frecvente, iar o treime din pacienți au artrită adevărată. Doar jumătate din pacienții cu artrită își pot relua activitățile normale în decurs de 4 săptămâni, iar 10% trebuie încă să-și limiteze activitatea după trei luni. Unii pacienți sunt simptomatici timp de 1 până la 3 ani, dar fără artropatie progresivă. Aspirina și antiinflamatoarele nesteroidiene sunt eficiente în tratarea simptomelor.

Testele de laborator sunt normale sau variabile în infecția cu virusul Ross River. Testele pentru factor reumatoid și anticorpi antinucleari sunt negative, iar viteza de sedimentare a hematiilor este mult crescută. Lichidul articular conține 1000 – 60 000 celule mononucleare pe microlitru, iar antigenul virusului Ross River este evidențiabil în macrofage. Anticorpii IgM sunt deosebit de valoroși în diagnosticul aceste infecții. Izolarea virusului din sânge prin inocularea țânțarilor sau culturilor din celule de țânțari este posibilă în stadii precoce ale bolii. Datorită importanței economice mari a epidemiilor anuale în Australia, este în curs de realizare un vaccin inactivat care s-a dovedit protector pentru șoareci.

Probabil datorită nivelului ridicat al interesului actual pentru arbovirusuri în general și virusul Ross River în special, în Australia au fost identificate alte arbovirusuri artritrogenice incluzând virusul Gan Gan, un membru al familiei Bunyaviridae; virusul Kokobera, un flavivirus; virusul Barmah Forest, un alfavirus. Ultimul este o cauză obișnuită de infecție și trebuie diferențiat de virusul Ross River prin teste specifice.

FEBRELE HEMORAGICE

Sindromul febrelor hemoragice virale este o constelație de trăsături bazate pe instabilitate vasculară și integritate vasculară scăzută. O injurie, directă sau indirectă, asupra microvascularizației duce la o permeabilitate crescută (în special când funcțiile plachetare sunt diminuate), o distrucție reală și

hemoragie locală. Presiunea sanguină este scăzută, iar în cazurile severe survine șocul. Eritemul cutanat și subfuziunile conjuctivale sunt anomalii observabile, obișnuite, la examenul circulației locale. Hemoragiile sunt inconstante și se crede că ar fi în majoritatea cazurilor mai degrabă un semn de leziuni vasculare diseminate, decât o pierdere de volum sanguin amenințătoare pentru viață. Coagularea intravasculară diseminată este găsită ocazional la oricare pacient grav bolnav cu FH, dar se crede că apare regulat numai în fazele timpurii ale FH cu sindrom renal, FH Crimeea Congo și poate în unele cazuri de FH dată de flavivirusuri. În unele sindroame FH virale, anumite organe pot fi lezate în mod particular, cum sunt rinichii în FH cu sindrom renal, plămânii în sindromul pulmonar al hantavirusurilor, sau ficatul în febra galbenă, dar în toate aceste boli, tulburările circulatorii generalizate au o importanță esențială.

Patogenia FH este puțin înțeleasă și variază în cadrul virusurilor implicate regulat în acest sindrom, care numără mai mult de o duzină. În unele cazuri, lezarea directă a sistemului vascular sau chiar a celulelor parenchimale din organele țintă este importantă, în timp ce în altele se crede că mediatorii solubili ar juca un rol major. Faza acută a majorității cazurilor de FH este asociată cu replicarea virală în curs și cu viremia. Excepțiile sunt bolile date de hantavirusuri și FH denga/ sindromul de șoc denga (FHD/SSD), în care răspunsul imun joacă un rol patogenic major.

Sindroamele de FH încep toate cu febră și mialgii, de obicei cu debut acut. În decurs de câteva zile pacientul se prezintă pentru a primi îngrijiri medicale datorită stării de prostrație din ce în ce mai accentuată, însoțită deseori de cefalee severă, amețeli, fotofobie, hiperestezie, dureri abdominale sau toracice, anorexie, greață sau vărsături și alte tulburări gastrointestinale. Examinarea inițială relevă deseori doar un pacient cu boala acută, cu sufuziuni conjunctivale, sensibilitate la palparea mușchilor sau a abdomenului și hipotensiune de graniță sau hipotensiune posturală, posibil cu tahicardie. Peteșiile (deseori cel mai bine vizualizate în axile), eritemul la nivelul capului și gâtului, edemul periorbital și proteinuria sunt obișnuite. Nivelurile de AST sunt de obicei crescute la momentul prezentării sau la o zi, două după aceea. Hemoconcentrația datorită efracției vasculare, care este de obicei evidentă, este extrem de marcată în bolile cu hantavirusuri și în FHD/SSD. Pacienții grav bolnavi evoluează spre simptome mai severe și dezvoltă șoc și alte leziuni tipice pentru virusul determinant. Șocul, sângerările multifocale și afectarea SNC (encefalopatie, comă, convulsii) sunt toate semne de prognostic prost.

Unul din indiciile majore de diagnostic este călătoria într-o zonă endemică în perioada de incubație pentru un sindrom dat (tabelul 200- 4). Cu excepția infecțiilor cu virusurile Seoul, denga și al febrei galbene, care au vectori urbani, călătoria într-o așezare rurală este deosebit de sugestivă pentru diagnosticul de FH.

Recunoașterea precoce este importantă, datorită necesității de terapie specifică virusului și de măsuri suportive, incluzând spitalizare promptă, atraumatică, terapie judicioasă cu fluide care ia în calcul permeabilitatea capilară crescută a pacientului; folosirea de medicamente presoare pentru a menține presiunea arterială la nivele ce susțin perfuzia renală, tratamentul infecțiilor bacteriene secundare relativ frecvente, înlocuirea factorilor de coagulare și a plachetelor conform indicațiilor și folosirea măsurilor de precauție uzuale pentru tratamentul pacienților cu diateze hemoragice. Coagularea intravasculară diseminată trebuie tratată numai dacă se găsesc dovezi de laborator clare care să-i ateste existența și dacă monitorizarea de laborator a terapiei este fezabilă; nu există beneficii dovedite ale unei asemenea terapii. Datele disponibile sugerează că pacienții cu FH au un debit cardiac scăzut și vor răspunde deficitar la încărcarea cu fluide care se practică deseori în tratamentul șocului asociat cu septicemia bacteriană. Este disponibilă o terapie specifică pentru câteva din sindroamele de FH. În plus, câteva din bolile cu care se face diagnosticul diferențial – malaria, shigheloza, febra tifoidă, leptospiroza și bolile ricketsiale – sunt tratabile și potențial letale. Îngrijirea incluzând izolarea strictă și alte precauții împotriva infectării personalului medical și a vizitatorilor sunt indicate în FH, cu excepția celor datorate hantavirusurilor, febrei galbene, febrei Rift Valley și febrei denga.

FEBRA LASSA Este cunoscut faptul că virusul Lassa determină boli în Nigeria, Sierra Leone, Guineea și Liberia. Acest virus și rudele sale există și în alte zone din Africa, dar semnificația lor pentru sănătate este necunoscută. Ca și alte arenavirusuri, virusul Lassa se răspândește printre oameni prin particule mici de aerosoli de la rozătoarele infectate cronic și poate fi dobândit în timpul capturării sau consumului acestor animale; poate fi trasmis și prin contactul direct între persoane. Virusul este deseori prezent în urină în timpul convalescenței și se presupune că este prezent în lichidul seminal, precoce în timpul perioadei de vindecare. Răspândirea nosocomială a apărut, dar este rară dacă se folosesc tehnici parenterale sterile adecvate. Sunt afectate persoane de toate vârstele și ambele sexe; incidența bolii e maximă în sezonul uscat, dar transmiterea are loc în tot timpul anului. În țările unde virusul Lassa este endemic, febra Lassa poate fi o cauză importantă de boli febrile. De exemplu, într-un spital din Sierra Leone, febra Lassa confirmată în laborator este sigur reponsabilă de o cincime din internările în secțiile medicale. Numai în Africa de vest probabil că există anual zeci de mii de cazuri de febră Lassa.

Cazul mediu are un debut gradat (dintre agenții care dau FH, numai arenavirusurile sunt asociate tipic cu un debut gradat), care lasă locul unor simptome constituționale mai severe și prostrației. Sângerarea se observă numai la aproximativ 15-30% din cazuri. Deseori la pacienții cu piele albă se observă o erupție maculopapuloasă. Apariția serozitelor este frecventă, iar o pericardită dominantă la bărbați poate apărea mai târziu. Rata deceselor fetale este de 92% în ultimul trimestru, când mortalitatea maternă este de asemeni crescută, de la un procent obișnuit de 15 la 30%; aceste aspecte sugerează faptul că trebuie luată în considerație întreruperea sarcinii la femeile infectate. Numărul leucocitelor este normal sau ușor crescut, iar al trombocitelor este normal sau relativ mic. Surditatea coincide cu o îmbunătățire a stării clinice la aproximativ 20% din cazuri și este permanentă și bilaterală în unele cazuri. Reinfecția poate surveni, dar nu a fost asociată cu forme severe de boală.

Viremia înaltă sau o concentrație serică mare de AST sunt predictive pentru deces. Astfel, pacienții cu nivele de AST>150 U.I./mL trebuie tratați cu ribavirină intravenos. Acest analog nucleozidic antiviral pare a fi eficient în reducerea mortalității din coeficienții ce apar în studiile caz – control respective, iar singurul său efect advers major este o anemie reversibilă, ce nu necesită de obicei transfuzii. Medicamentul trebuie administrat în perfuzie intravenoasă lentă, în doză de 32mg/kg; această doză trebuie urmată de 16mg/kg la fiecare 6 h timp de 4 zile, iar apoi de 8mg/kg la fiecare 8 h timp de 6 zile.

SINDROAMELE DE FH SUDAMERICANE (ARGENTINIAN, BOLIVIAN, VENEZUELEAN ȘI BRAZILIAN) Aceste boli sunt similare între ele clinic, dar epidemiologia lor diferă în funcție de obiceiurile rozătoarelor – rezervor și de interacțiunile acestor animale cu oamenii (tabelul 200-4). Transmiterea de la persoană la persoană sau nosocomială este rară, dar s-a înregistrat.

Boala de bază se aseamănă cu febra Lassa, cu două mari diferențe. În primul rând, trombocitopenia – deseori marcată – este regula, iar sângerările sunt destul de obișnuite. În al doilea rând, disfuncția SNC este mult mai frecventă decât în febra Lassa și deseori se manifestă prin stare confuzională marcată, tremor al brațelor și limbii și semne cerebeloase.

Unele cazuri urmează un curs predominant neurologic, cu un prognostic prost. Laboratorul clinic este util în punerea diagnosticului, deoarece trombocitopenia, leucopenia și proteinuria sunt trăsături tipice.

FH argentiniană este ușor tratată cu plasmă de fază convalescentă, administrată în primele 8 zile de boală. În absența terapiei pasive cu anticorpi, este probabil ca ribavirina intravenoasă în dozele recomandate pentru febra Lassa să fie eficientă în toate sindroamele de FH sud-americane. Transmiterea bolii de la bărbații aflați în convalescență după FH argentiniană la soțiile lor sugerează nevoia de consiliere a pacienților cu FH date de arenovirusuri în ceea ce privește evitarea contactelor intime câteva săptămâni după vindecare. Pentru FH argentiniană există un vaccin viu atenuat, sigur și eficient. La animalele de experiență, acest vaccin oferă protecție încrucișată și pentru virusul FH boliviene.

FEBRA RIFT VALLEY Acest virus transmis de țânțari este patogen și pentru animale domestice precum oile, vitele și caprele. El este menținut în natură de transmiterea prin ouă la țânțarii *Aedes* în apele revărsate și probabil într-un amplificator vertebrat. Epizoonozele și epidemiile apar când oile sau vitele se infectează în timpul ploilor deosebit de puternice; dezvoltând o viremie înaltă, aceste animale infectează multe specii diferite de țânțari. Senzorii de distanță pot detecta prin sateliți modificările ecologice asociate cu căderile masive de ploaie, care prezic probabilitatea transmiterii febrei Rift Valley; ei pot de asemenea detecta depresiunile speciale de unde apare vectorul *Aedes*. În plus, virusul este infecțios când se transmite prin contact cu sânge sau aerosoli de la animalele domestice sau avortonii lor. Carnea de măcelărie nu este infecțioasă. Sfera infecțioasă a virusului febrei Rift Valley este limitată la Africa sub-sahariană, dar virusul a fost găsit recent în Madagascar și a fost descris de două ori în Egipt, unde au apărut epidemii extinse în ambele ocazii (din 1977 în 1979 și din 1993 în 1995). Nu a fost demonstrată nici transmiterea de la persoană la persoană, nici cea nosocomială.

Virusul febrei Rift Valley este neobișnuit prin aceea că determină cel puțin 4 sindroame clinice diferite. Majoritatea infecțiilor se manifestă ca sindrom febră – mialgii. Un mic procent determină FH cu implicare deosebit de marcată a ficatului. Probabil 10% din infecțiile de altfel ușoare duc la vasculită retiniană; examenul fundului de ochi evidențiază edem, hemoragii și infarctizări, iar unii pacienți își pierd definitiv vederea parțială. Un mic procent din cazuri (< 1 din 200) sunt urmate de encefalită virală tipică. Unul din sindroamele complicate nu pare să predispună la altul.

Nu există terapie dovedită pentru nici unul din sindroamele descrise mai sus. Sensibilitatea modelelor animale de febră Rift Valley la terapia cu anticorpi sau ribavirină sugerează că ambele pot fi administrate intravenos persoanelor cu FH. Atât boala retiniană, cât și encefalita, apar după ce sindromul acut febril s-a terminat și au apărut anticorpii serici neutralizanți – fapte ce sugerează că este necesară doar o îngrijire suportivă. Boala epidemică este cel mai bine prevenită prin vaccinarea șeptelurilor. Posibilitatea stabilită ca virusul să se propage în Egipt, sugerează că alte zone potențial receptive, inclusiv

Tabelul 200-4

Sindroame de febre hemoragice virale și distribuția lor

Boala	Perioada de incubație (zile)	Raport caz/infecție	Raport caz/ mortalitate, %	Zona geografică	Populația țintă
Febra Lassa	5-16	Infecțiile ușoare probabil obișnuite	15	Africa de Vest	Toate vârstele, ambele sexe
FH sudamericană	7-14	Majoritatea infecțiilor (mai mult de jumătate) au ca rezultat boala	15-30	Anumite zone rurale din Bolivia, Argentina, Venezuela și Brazilia	Bolivia: bărbații la țară; toate vârstele, ambele sexe în sate Argentina: toate vârstele, ambele sexe; expunere și boală în exces la bărbați Venezuela: toate vârstele, ambele sexe.
Febra Rift Valley	2-5	~ 1: 100 (majoritatea infecțiilor au ca rezultat febră și mialgii)	~ 50	Africa sub-sahariană, Madagascar, Egipt	Toate vârstele, ambele sexe; mai des diagnosticată la bărbați; boala hepatică preexistentă poate predispune
FH Crimeea Congo	3-12	1 : 5 sau mai mare	15-30	Africa, Orientul Mijlociu, Balcani, regiunile sudice ale fostei Uniuni Sovietice, vestul Chinei	Toate vârstele, ambele sexe; bărbații sunt mai expuși în unele așezări.
FH cu sindrom renal	9-35	> 3 : 4, Hantaan; > 1 : 20 Puumala	5-15, Hantaan < 1, Puumala	Tot globul, în funcție de rozătoarele rezervor	Pacienți bărbați în exces (parțial din cauza expunerii mai mari); în principal adulți
Sindromul pulmonar cu Hantavirus	~7-28	Foarte mare	40-50	Continentele americane	Pacienții bărbați în exces datorită unor expuneri ocupaționale; în principal adulți
FH Marburg sau Ebola	3-16	Mare	25-90	Africa sub-sahariană	Toate vârstele, ambele sexe; copiii mai puțin expuși
Febra galbenă	3-6	1 : 2	20	Africa, America de Sud	Toate vârstele, ambele sexe; adulții mai expuși în zonele din junglă; imunitatea față de flavivirusuri preexistentă poate oferi protecție încrucișată
FH denga / Sindromul de șoc denga	2-7	1 : 10 000, neimunizați 1 : 100 imunitate heterologă	< 1 cu tratament suportiv	Zonele tropicale și subtropicale pe tot globul	Predominant copiii; infecția denga heterologă anterioară predispune la FH
FH Kyasanur Forest / Omsk	3-8	Variabil	0,5-10	Statul Mysore, India/Siberia de vest	Variabil

Statele Unite, ar trebui să fie pregătite să reacționeze prompt într-o asemenea eventualitate. Este posibil ca această boală, la fel ca encefalita cabalină venezueleană, să poată fi controlată numai cu rezerve adecvate de vaccin viu atenuat eficient, iar aceste rezerve globale nu există. Un vaccin inactivat cu formaldehidă conferă imunitate oamenilor, dar cantitățile sunt limitate și sunt necesare trei doze; acest vaccin este recomandat persoanelor expuse ce lucrează în laboratoare și veterinarilor ce lucrează în Africa sub-sahariană.

FH CRIMEEA CONGO Acest sindrom sever de FH are o distribuție geografică largă, fiind potențial găsit pretutindeni unde apar căpușele din genul cu *Hyalloma* (vezi tabelul 200-4). Tendința acestor căpușe de a se hrăni din șepteluri și anumite mamifere sălbatice, semnalizează că cel mai eficient mecanism de supraveghere a circulației virusului într-o regiune este serosupravegherea veterinară. Infecția umană se dobândește prin mușcătura căpușei sau în timpul zdrobirii căpușelor infectate. Animalele domestice nu se îmbolnăvesc, dar dezvoltă viremie; astfel, există pericolul infectării în momentul sacrificării sau într-un interval scurt după aceea (prin contact cu pieile sau carcasele). O epidemie recentă a fost asociată cu sacrificare de struți infectați de căpușe în Africa de Sud. Epidemiile nosocomiale sunt obișnuite și sunt legate de obicei de expunerea extensivă la sânge sau înțepături de ace.

Deși în general este similară cu alte sindroame de FH, FH Crimeea Congo determină o afectare hepatică extensivă, având în unele cazuri ca rezultat apariția icterului. Testele de laborator clinic indică coagulare intravasculară diseminată și creșteri ale AST, creatin fosfochinazei și bilirubinei. Pacienții cu cazuri fatale au în general modificări mai marcate chiar din primele zile de boală și, de asemenea, dezvoltă mai degrabă leucocitoză decât leucopenie. Trombocitopenia este, de asemenea, mai marcată și apare mai precoce în cazurile cu sfârșit fatal.

Nu s-au efectuat studii controlate cu ribavirină administrată intravenos, dar experiența clinică și comparațiile retrospective ale pacienților cu valori de laborator îngrijorătoare sugerează că ribavirina este eficientă și ar trebui administrată. Nu se recomandă nici un vaccin uman sau de uz veterinar.

FH CU SINDROM RENAL Această boală, prima identificată ca o FH, este larg distribuită în Europa și Asia; principalele virusuri determinate și rezervoarele lor rozătoare pe aceste două continente sunt virusul Puumala (șoarecele golaș, *Clethrionomys glareolus*) și virusul Hantaan (șoarecele dungat de câmp, *Apodemus agrarius*). Există și alți potențiali agenți cauzali, inclusiv virusul Dobrava (șoarecele de câmp cu gât galben, *Apodemus flavicollus*), care determină FH severe cu sindrom renal în Balcani. Virusul Seoul este asociat cu șobolanul norvegian sau de canal, *Rattus norvegicus*, și are o distribuție planetară prin migrarea rozătorului; el este asociat cu FH ușoară sau moderată cu sindrom renal în Asia, dar în multe zone ale lumii boala la om a fost dificil de identificat. Majoritatea cazurilor apar la rezidenții din zonele rurale sau la persoane aflate în vacanță; excepția o constituie boala dată de virusul Seoul, care poate fi dobândită într-o așezare urbană sau rurală sau de la coloniile de șobolani contaminați din laborator. Boala Hantaan clasică în Coreea (FH coreeană) și în China rurală (FH epidemică) apare cel mai frecvent primăvara și toamna și este legată de densitatea rozătoarelor și practicile agricole. Infecția umană este dobândită în principal prin aerosoli de urină de rozătoare, deși virusul este prezent și în salivă și fecale. Pacienții cu boală dată de hantavirusuri nu sunt infecțioși. FH cu sindrom renal este cea mai importantă formă de FH astăzi, cu peste 100 000 de cazuri de boală severă anual în Asia, precum și mii de infecții mai ușoare cu Puumala.

Cazurile severe de FH cu sindrom renal determinate de virusul Hantaan evoluează în stadii identificabile: stadiul febril cu mialgii, durând 3 – 4 zile; stadiul hipotensiv, asociat deseori cu șoc și durând de la câteva ore la 48 de ore; stadiul oliguric, cu insuficiență renală durând 3 – 10 zile; și stadiul poliuric, cu diureză și hipostenurie.

Perioada febrilă este inițiată de un episod abrupt de febră, cefalee, mialgii severe, sete, anorexie și deseori greață și vărsături. Fotofobia, durerile retroorbitale și durerile la mișcarea globilor oculari sunt frecvente, iar vederea devine încețoșată odată cu inflamarea corpilor ciliari. Înroșirea feței, a zonei V a gâtului și a spatelui sunt caracteristice, cum sunt și congestia faringelui, edemul periorbital și sufuziunile conjunctivale. Deseori se dezvoltă peteșii în zonele de presiune, pe conjunctive și în axile. Durerile de spate și sensibilitatea la percuția unghiului costovertebral reflectă edemul retroperitoneal masiv. Sunt prezente dovezi de laborator ale unei coagulări intravasculare diseminate ușoară sau moderată. Alte date de laborator includ proteinuria și un sediment urinar activ.

Faza hipotensivă este introdusă de scăderea presiunii sangvine și uneori de șoc. Bradicardia relativă tipică pentru faza febrilă este înlocuită de tahicardie. Activarea kininelor este marcată. Hematocritul în creștere reflectă sufuziunile vasculare în creștere. Se dezvoltă o leucocitoză cu deviere la stânga, iar trombocitopenia continuă. Circulă limfocite atipice, care de fapt sunt celule CD8+ activate și într-o mai mică măsură CD4+. Proteinuria este marcată, iar greutatea specifică a urinii scade sub 1010. Circulația renală este congestionată și compromisă din cauza modificărilor circulatorii sistemice și locale, ce au ca rezultat necroza tubulară, în special la joncțiunea corticomedulară, și oliguria.

În timpul *fazei oligurice,* tendințele hemoragice continuă, probabil în mare parte datorită defectelor uremice de sângerare. Oliguria persistă 3-10 zile înainte ca funcția renală să revină și să marcheze debutul *stadiului poliuric*, care aduce pericolul deshidratării și al anomaliilor electrolitice.

Cazurile ușoare de FH cu sindrom renal pot fi mult mai puțin stereotipe. Prezentarea poate include numai febră, anomalii gastrointestinale și oligurie tranzitorie, urmată de hipostenurie.

Trebuie suspicionată FH cu sindrom renal la pacienții cu expunere rurală în zonele endemice. Recunoașterea promptă a bolii va permite spitalizarea rapidă și tratamentul adecvat șocului și insuficienței renale. Parametrii de laborator clinic utili includ leucocitoza, care poate fi leucemoidă și asociată cu o deviere la stânga, trombocitopenia și proteinuria. Obiectivele principale ale terapiei sunt corectarea șocului, bazată pe substanțe presoare, perfuzia modestă de cristaloizi și administrarea intravenoasă de albumine serice umane și tratamentul insuficienței renale, cu dializă promptă pentru indicațiile obișnuite. Hidratarea poate avea ca rezultat edemul pulmonar, iar hipertensiunea trebuie evitată datorită posibilității de hemoragii intracraniene. Folosirea ribavirinei intravenos a redus mortalitatea și morbiditatea în cazurile severe, cu condiția ca tratamentul să fie început în primele 4 zile de boală. Rata caz-mortalitate poate atinge 15% în rândul cazurilor nerecunoscute, dar cu un tratament adecvat trebuie să fie < 5%. Sechele nu au fost clar definite, dar în Statele Unite există o corelație între insuficiența renală cronică hipertensivă și prezența de anticorpi față de virusul Seoul.

Infecțiile cu virus Puumala, cea mai obișnuită cauză de FH cu sindrom renal în Europa, au ca rezultat un tablou clinic mult mai atenuat, dar aceeași prezentare generală. Sindromul poate fi denumit după numele său anterior, *nefropatia epidemică*. Manifestările hemoragice se întâlnesc doar la 10% din cazuri, de obicei se observă mai degrabă hipotensiune decât șoc, iar oliguria este prezentă numai la aproximativ jumătate din pacienți. Trăsăturile dominante pot fi febra, durerile abdominale, proteinuria, oliguria ușoară și uneori vederea încețoșată sau glaucomul, urmate de poliurie și hipostenurie în convalescență. Mortalitatea este < 1%.

Diagnosticul se pune ușor cu ELISA cu IgM de captură, care trebuie să fie pozitivă la internare sau în 24-48 h după aceea. Izolarea virusului este dificilă, dar PCR – RT dintr-un cheag de sânge recoltat la începutul manifestărilor clinice

sau din țesuturile obținute post-mortem va da rezultate pozitive. Astfel de teste se fac numai dacă se cere identificarea definitivă a speciei virale infectante.

SINDROMUL PULMONAR AL HANTAVIRUSURILOR Sindromul pulmonar al hantavirusurilor a fost descoperit în 1993, dar identificarea retrospectivă a cazurilor prin imunohistochimie (1978) și serologie (1959) susțin ideea că este o boală mai degrabă recent descoperită decât nou apărută. Virusurile cauzale sunt hantavirusuri dintr-o linie filogenetică distinctă, care este asociată cu subfamilia de rozătoare Sigmodontinae. Virusul Sin Nombre infectează cronic anumiți șoareci ce trăiesc în America de Nord și Centrală (*Peromyscus maniculatus*) și este cel mai important virus care determină sindromul pulmonar al hantavirusurilor în Statele Unite. În statele din sud, boala este produsă de asemenea de o variantă a virusului Sin Nombre de la alt șoarece (*Peromyscus leucopus*), de virusul Black Creek Canal (*Sigmodon hispidus*, șobolanul bumbacului) și de virusul Bayou (*Oryzomys palustris*, șoarecele orezului). Virusuri precum virusul Andes sunt răspunzătoare de cazurile de sindrom pulmonar al hantavirusurilor în Argentina, Brazilia, Chile și Paraguai. Aceste boli sunt legate de expunerea la rozătoare și afectează în special rezidenții din zonele rurale, ce trăiesc în case permeabile la intrarea rozătoarelor sau au ocupații ce implică riscul de expunere la rozătoare. Fiecare specie de rozătoare are propriile sale obiceiuri particulare; în cazul lui Peromyscus maniculatus, aceste comportamente includ traiul în jurul și în interiorul așezărilor umane.

Boala începe cu un prodrom de aproximativ 3-4 zile (variază de la 1 la 11 zile) cuprinzând febră, mialgii, stare de rău și deseori tulburări gastrointestinale precum greața, vărsăturile și durerile abdominale. Amețelile sunt frecvente iar vertijul este ocazional. Simptome prodromale mai severe aduc uneori unii indivizi la medic, dar mai frecvent pacienții se prezintă când începe faza pulmonară. Tipic, există o ușoară hipotensiune arterială, tahicardie, tahipnee, hipoxemie ușoară și semne radiologice precoce de edem pulmonar. Examenul fizic al toracelui este deseori surprinzător de sărăcăcios. Semnele conjunctivale și cutanate de afectare vasculară, observate în alte tipuri de FH, sunt absente. În timpul următoarelor câteva ore, decompensarea poate progresa rapid spre hipoxemie severă și insuficiență respiratorie. Majoritatea pacienților ce supraviețuiesc primelor 48 h de spitalizare sunt detubați și externați în câteva zile fără sechele aparente.

Tratamentul în timpul primelor câteva ore după internare este critic. Scopul este de a preveni hipoxemia severă prin terapie cu oxigen și, dacă este necesar, intubație și tratament respirator intensiv. În timpul acestei perioade, hipotensiunea și șocul cu creșterea hematocritului invită la administrarea agresivă de lichide, dar această intervenție trebuie făcută cu mari precauții. Datorită debitului cardiac scăzut și permeabilității vasculare pulmonare crescute, șocul trebuie tratat în expectativă cu substanțe presoare și perfuzii modeste de fluid, ghidate de presiunea medie în capilarele pulmonare. Cazurile ușoare pot fi tratate prin monitorizare frecventă și administrare de oxigen fără intubație. Mulți pacienți necesită intubație pentru tratarea hipoxemiei și dezvoltă de asemenea și șoc. Mortalitatea rămâne la aproximativ 40% cu un tratament bun. Medicamentul antiviral ribavirină inhibă virusul in vitro și este folosit în studii clinice pentru eficacitate, dar nu a avut efecte marcante la pacienții tratați într-un studiu deschis.

În timpul prodromului, diagnosticul diferențial al infecției pulmonare cu hantavirus este dificil, dar la momentul prezentării la medic sau în următoarele 24 h, devin aparente un număr de trăsături clinice utile. Tusea nu este de obicei prezentă la debut, dar poate apărea mai târziu. Edemul interstițial este evident pe radiografiile toracice. Mai târziu se dezvoltă edemul alveolar bilateral, cu o distribuție centrală, în condițiile unui cord de dimensiuni normale; ocazional, edemul este inițial unilateral. Revărsate pleurale sunt vizualizate deseori. Aproape totdeauna sunt evidente trombocitopenia, limfocite circulante atipice și deviere la stânga (deseori cu leucocitoză). Hemoconcentrația, proteinuria și hipoalbuminemia trebuie, de asemenea, căutate. Deși trombocitopenia se dezvoltă practic totdeauna iar prelungirea timpului parțial de tromboplastină este frecventă, dovezi clinice de coagulopatie și indicii de laborator asupra unei coagulări intravasculare diseminate se găsesc numai la o minoritate din cazuri, de obicei la pacienții cu boală severă. Acești pacienți au de asemenea acidoză și niveluri serice crescute de lactat. Valori ușor crescute la testele pentru funcția renală sunt obișnuite, dar pacienții cu cazuri severe au deseori concentrații marcat crescute de creatinină serică; unele virusuri, în afară de virusul Sin Nombre, au fost asociate cu o afectare renală mai importantă, dar puține astfel de cazuri au fost studiate. Diagnosticul diferențial include afecțiuni chirurgicale abdominale și pielonefrite, precum și boli ricketsiale, septicemii, meningococemia, ciuma, tularemia, gripa și febra ondulantă.

Un diagnostic specific se pune cel mai bine cu teste pentru IgM din serul fazei acute, care au furnizat rezultate pozitive chiar și în timpul prodromului. Testele ce folosesc antigenul virusului Sin Nombre detectează hantavirusurile înrudite ce determină sindroame pulmonare în cele două Americi. Ocazional, virusuri heteroloage vor reacționa numai cu ELISA IgG, dar această caracteristică ridică un grad mare de suspiciune, având în vedere seroprevalența foarte mică a acestor virusuri în populația normală. PCR – RT este pozitivă de obicei când se folosește la testarea cheagurilor de sânge obținute în primele 7-9 zile de boală, precum și a țesuturilor; acest test este util în identificarea virusului infectant în zonele din afara habitatului șoarecelui Peromyscus maniculatus și în cazurile atipice.

FEBRA GALBENĂ Virusul febrei galbene a determinat epidemii majore pe continentele americane, în Africa și Europa înainte de descoperirea transmiterii prin țânțari în 1990, care a dus la controlul lor prin distrugerea vectorului urban *A. aegypti*. Numai atunci s-a descoperit că există și un ciclu de junglă în Africa, ce implică alți țânțari *Aedes* și maimuțe, și că, colonizarea Lumii Noi cu *A. aegypti*, originar o specie africană, a localizat febra galbenă urbană, precum și un ciclu independent silvic de febră galbenă în junglele americane ce implică țânțarii *Haemagogus* și maimuțe ale Lumii Noi. Astăzi, transmiterea urbană a febrei galbene apare numai în unele orașe din Africa, dar pericolul există în mari orașe din America de Sud, unde a avut loc reinfestarea cu *A. aegypti,* iar transmiterea febrei denga de către același țânțar este un lucru obișnuit. În 1905, în New Orleans au apărut peste 3000 de cazuri cu 425 de decese din cauza „frigurilor galbene". În ciuda existenței unui vaccin sigur și foarte eficient, anual în America de Sud apar câteva sute de cazuri de febră galbenă de junglă, iar în Africa apar anual mii de cazuri urbane și de junglă.

Febra galbenă este o FH tipică însoțită de necroză hepatică marcată. O perioadă de viremie, ce durează tipic 3 sau 4 zile, este urmată de o perioadă de „intoxicare". În timpul celei din urmă faze, în cazurile severe apar icterul caracteristic, hemoragii, vărsătură neagră, anurie și delir terminal, probabil legate în parte de afectarea hepatică extensivă. Numărul de leucocite sanguine poate fi normal sau scăzut și este deseori crescut în stadiile terminale. De obicei se observă albuminurie, ce poate fi marcată; pe măsură ce funcția renală se prăbușește în cazurile terminale sau severe, nivelul ureei sanguine crește proporțional. Anomaliile detectate la testele funcției hepatice variază de la creșteri modeste ale AST în cazurile ușoare, până la tulburări severe.

Febra galbenă urbană poate fi prevenită prin controlul lui *A.aegypti*. Ciclul silvic continuu necesită vaccinarea tuturor celor ce vizitează zonele potențiale de transmitere. Reacțiile la vaccin sunt minime; se conferă imunitate în 10 zile și durează cel puțin 10 ani. O alergie la ouă impune precauții în administrarea vaccinului. Deși nu există efecte negative

dovedite ale vaccinului asupra fătului, femeile însărcinate ar trebui imunizate numai dacă există un risc categoric de expunere la febra galbenă. Dat fiind că vaccinarea a fost asociată cu câteva cazuri de encefalită la copii sub șase luni, aceasta ar trebui amânată până după împlinirea vârstei de 12 luni, dacă riscul de expunere nu este foarte mare. Informațiile de actualitate asupra modificărilor în distribuția febrei galbene și a necesităților de vaccinuri pot fi obținute de la Centrele de Control și Prevenire a Bolilor, Informații Medicale pentru Turiști din Atlanta, GA 30333; prin cerere fax (404-332-4565; număr de document 220022#); prin telefon (404-332-4559) sau prin Word – Wide Web la adresa http://www.cdc.gov.

FEBRA HEMORAGICĂ DENGA / SINDROMUL DE ȘOC DENGA Un sindrom de FH observat în anii 1950 în rândul copiilor din Filipine și Asia de Sud-est a fost curând asociat cu infecțiile cu virusul denga, în special cu cele ce apar pe fundalul unei expuneri anterioare la alt serotip. Protecția heterotipică tranzitorie ce urmează după infecția cu virus denga este înlocuită în câteva săptămâni cu potențialul de a face infecția heterotipică, ce are ca rezultat febra denga tipică (vezi mai sus) sau – neobișnuit – o boală amplificată (FHD secundară/SSD). În cazuri rare, infecția denga primară duce la un sindrom de FH, dar se cunosc mult mai puține despre patogenie în această situație. În ultimii 20 de ani, *A. aegypti* a reinvadat progresiv America Latină și alte zone, iar călătoriile frecvente ale indivizilor infectați au diseminat multe tipuri de virus denga din multe zone geografice. Astfel, pe continentele americane și în Caraibe s-a instalat acum modul de transmitere hiperendemică a multiple serotipuri denga, care a dus la apariția FHD/SSD ca o problemă majoră în această zonă. Anual apar milioane de infecții denga, inclusiv multe mii de cazuri de FHD/SSD. Sindromul sever este puțin probabil să apară la cetățenii S.U.A., deoarece puțini copii au anticorpi împotriva denga care pot declanșa cascada patogenică atunci când se dobândește o a doua infecție.

Infecția macrofagelor/monocitelor este în centrul patogeniei febrei denga și la originea FHD/SSD. Infecția anterioară cu un serotip heterolog de virus denga poate avea ca rezultat producția de anticorpi antivirali neprotectori, care, cu toate acestea, se leagă de suprafața virionului și, prin interacțiunea cu receptorul pentru Fc, concentrează virusurile denga secundare pe celulele țintă, rezultatul fiind amplificarea infecției. Gazda este de asemenea pregătită pentru un răspuns secundar cu anticorpi atunci când antigenele virale sunt eliberate, iar complexele imune duc la activarea căii clasice a complementului, cu efecte flogistice consecutive. Reactivitatea încrucișată la nivelul celulelor T are ca rezultat eliberarea de citokine active fiziologic, inclusiv interferon γ și factor de necroză tumorală alfa. Inducția permeabilității vasculare și a șocului depinde de factori multipli, incluzând următorii:

1. *Prezența anticorpilor amplificatori și nonneutralizanți* – Anticorpii materni transplacentari pot fi prezenți la copiii sub 9 luni, sau anticorpii induși de o infecție denga heterologă anterioară pot fi prezenți la indivizi mai în vârstă.
2. *Vârsta* – Susceptibilitatea l la FHD/SSD scade considerabil după vârsta de 12 ani.
3. *Sexul* – Femeile sunt mai des afectate decât bărbații.
4. *Rasa* – Caucazienii sunt mai des afectați decât negrii.
5. *Starea nutrițională* – Malnutriția este protectoare.
6. *Secvența infecțiilor* – De exemplu, serotipul 1 urmat de serotipul 2 este mai periculos decât serotipul 4 urmat de serotipul 2.
7. *Serotipul infectant* – Tipul 2 este aparent mai periculos decât alte serotipuri.

În plus, există o variație considerabilă în rândul tulpinilor unui serotip dat, serotipul 2 sud-asiatic având un potențial mai mare de a determina FHD/SSD decât altele.

FH denga este identificată prin detectarea tendințelor la sângerare (testul garoului, peteșii) sau a sângerărilor evidente în absența unor cauze care să le explice, precum leziuni gastrointestinale preexistente. Sindromul de șoc denga, însoțit de obicei de semne hemoragice, este mult mai grav și rezultă dintr-o permeabilitate vasculară crescută ce duce la șoc. În FHD/SSD ușoare, se detectează la 2-5 zile după debutul febrei denga tipice agitație, letargie, trombocitopenie(< 100.000/µL) și hemoconcentație, deseori în timpul defervescenței. Erupția maculopapulară care apare deseori în febra denga poate de asemenea să apară în FHD/SSD. În cazurile mai severe, șocul franc este vizibil, cu presiune mică a pulsului, cianoză, hepatomegalie, efuziuni pleurale, ascită și în unele cazuri, echimoze și sângerări gastrointestinale severe. Perioada de șoc durează numai 1 sau 2 zile, iar majoritatea pacienților răspund prompt la monitorizarea atentă, administrarea de oxigen și perfuzia de substanțe cristaloide sau – în cazuri severe – substanțe coloide. Ratele mortalității raportate variază mult cu constatarea cazurilor și cu calitatea tratamentului; oricum, majoritatea pacienților cu FHD/SSD răspund bine la terapia suportivă, iar mortalitatea generală într-un centru experimentat din zona tropicală este nu mai mult de 1 la sută.

Un diagnostic virusulogic poate fi pus prin metode uzuale, deși infecțiile multiple cu flavivirusuri duc la un răspuns imun larg față de mai mulți membri ai grupului și această situație poate avea ca rezultat lipsa specificității față de virus a răspunsului imun cu IgM și IgG. Un răspuns secundar cu anticorpi poate fi căutat cu teste împotriva a diverse antigene flavivirale, pentru a demonstra reactivitatea caracteristică cu spectru larg.

Cheia controlului atât a febrei denga cât și a FHD/SSD este controlul lui *A.aegypti*, care reduce de asemenea riscul de circulație a virusurilor febrei galbene urbane și chikungunya. Eforturile de control au fost îngreunate de prezența anvelopelor nedegradabile și a containerelor de plastic cu viață lungă în depozitele de gunoaie, de rezistența la insecticide, de sărăcia urbană și de incapacitatea comunității serviciilor de sănătate publică de a mobiliza populația să răspundă la necesitatea de a elimina locurile de înmulțire a țânțarilor. Vaccinurile vii atenuate pentru denga sunt în stadiile finale de dezvoltare și au dat rezultate promițătoare în testele inițiale. Dacă vaccinurile pot oferi o imunitate sigură, durabilă față de o boală imunopatogenă precum FHD/SSD în zonele endemice, este o chestiune care va trebui testată, dar se speră că vaccinarea va reduce transmiterea la niveluri neglijabile.

BOALA KYASANUR FOREST ȘI FEBRA HEMORAGICĂ OMSK Virusul Kyanasanur Forest și virusul FH Omsk sunt flavivirusuri transmise de căpușe, geografic restrânse, ce determină un sindrom de FH în timpul unui val de viremie care poate de asemenea să pătrundă în SNC și să determine o encefalită virală consecutivă (vezi discuția despre encefalitele transmise de căpușe mai sus). Nu există tratament pentru aceste infecții, dar în India s-a folosit un vaccin inactivat împotriva bolii Kyasanur Forest. Un izolat viral nou și înrudit s-a obținut de la măcelarii cu FH din Orientul Mijlociu; implicația este aceea că există mai mulți agenți în acest grup.

FEBRA HEMORAGICĂ CU FILOVIRUS → ***Vezi capitolul 201***.

BIBLIOGRAFIE

VIRUSURI ZOONOTICE

Calisher CH: Medically important arboviruses of the United States and Canada. Clin Microbiol Rev 7:89, 1994
Karabatsos N: *International Catalogue of Arboviruses, Including Certain Other Viruses of Vertebrates*, 3d ed. San Antonio, TX, American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1985
Monath TP (ed): *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology*, vols I-V. Boca Raton, FL, CRC Press, 1988
Tsai TF: Arboviral infections in the US. Infect Dis Clin North Am 5:73, 1991

VASCONCELOS PFC et al: Clinical and ecoepidemiological situation of human arboviruses in Brazilian Amazonia. Ciencia e Cultura 44:117, 1992

FEBRELE HEMORAGICE

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. Morb Mort Week Rep 37(S-3):1, 1988
CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Update: Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever–United States. Morb Mort Week Rep 44:475, 1995
PETERS CJ et al: Management of patients infected with high-hazard viruses. Arch Virol 11(Suppl):141, 1996
PETERS CJ: Pathogenesis of viral hemorrhagic fevers, in *Viral Pathogenesis*, N Nathanson et al (eds). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996
PETERS CJ et al: Viral hemorrhagic fevers, in *Atlas of Infectious Diseases*, vol 8, R Fekety (ed). Philadelphia, Current Medicine, 1997, pp 10.1-10.26
SMORODINTSEV AA et al: *Virus Hemorrhagic Fevers*. Jerusalem, Israel Program for Scientific Translations, 1964, 245 pp
ZAKI SR, PETERS CJ: Viral hemorrhagic fevers, in *The Pathology of Infectious Diseases*, DH Connor et al (eds). Stamford, CT, Appleton & Lange, 1997, pp 347-364

ARENAVIRUSURI

BARRY M et al: Treatment of a laboratory-acquired Sabia virus infection. N Engl J Med 333:294, 1995
ENRIA D, MAIZTEGUI JI: Antiviral treatment of Argentine hemorrhagic fever. Antiviral Res 23:23, 1994
JOHNSON KM et al: Hemorrhagic fevers of Southeast Asia and South America: A comparative appraisal. Prog Med Virol 9:105, 1967
JOHNSON KM et al: Clinical virology of Lassa fever in hospitalized patients. J Infect Dis 155:456, 1987
LARSEN PD et al: Hydrocephalus complicating lymphocytic choriomeningitis infection. Pediatr Infect Dis J 12:628, 1993
MCCORMICK JB et al: A case-control study of the clinical diagnosis and course of Lassa fever. J Infect Dis 155:445, 1987
MOLINAS FC et al: Hemostasis and the complement system in Argentine hemorrhagic fever. Rev Infect Dis 11(Suppl 4):762, 1989
PETERS CJ: Arenaviruses, in *Clinical Virology*, DD Richman et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1997, pp 973-996
PETERS CJ et al: Hemorrhagic fever in Cochabamba, Bolivia, 1971. Am J Epidemiol 99:425, 1974
SALAS R et al: Venezuelan hemorrhagic fever. Lancet 338:1033, 1991

BUNYAVIRIDAE

ANTONIADIS A et al: Direct genetic detection of Dobrava virus in Greek and Albanian haemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) patients. J Infect Dis 174:407, 1996
BRUNO P et al: The protean manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome. A retrospective review of 26 cases from Korea. Ann Intern Med 113:385, 1990
DUCHIN JS et al: Hantavirus pulmonary syndrome: A clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. N Engl J Med 330:949, 1994
HUGGINS JW et al: Prospective, double-blind, concurrent, placebo controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. J Infect Dis 164:1119, 1991
KETAI LH et al: Hantavirus pulmonary syndrome (HPS): Radiographic findings in 16 patients. Radiology 191:665, 1994
KHAN AS et al: Hantavirus pulmonary syndrome: The first 100 U.S. cases. J Infect Dis 173:1297, 1996
LAUGHLIN LW et al: Epidemic Rift Valley fever in Egypt: Observations of the spectrum of human illness. Trans R Soc Trop Med Hyg 73:630, 1979
PETERS CJ, LEDUC JW: Bunyaviridae: bunyaviruses, phleboviruses, and related viruses, in *Textbook of Human Virology*, 2d ed, R Belshe (ed). St Louis, Mosby Year Book, 1991, pp 571-614
PETERS CJ, LEDUC JW, LINTHICUM KJ: Rift Valley fever, in *Handbook Series of Zoonoses, Section B: Viral Zoonoses*, 2d ed, GW Beran (ed). Boca Raton, FL, CRC Press, 1994, pp 125-138
SEXTON DJ et al: Life-threatening Cache Valley virus infection. N Engl J Med 336:547, 1997
SWANEPOEL R et al: Epidemiologic and clinical features of Crimean-Congo hemorrhagic fever in South Africa. Am J Trop Med Hyg 6:120, 1987
SWANEPOEL R et al: The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Rev Infect Dis 11(Suppl 4):S794, 1989
SYMPOSIUM ON EPIDEMIC HEMORRHAGIC FEVER (May, 1954). Am J Med 16:1-617, 1954
ZAKI SR: Hantavirus-associated diseases, in *The Pathology of Infectious Diseases*, DH Connor et al (eds). Stamford, CT, Appleton & Lange, 1997
ZAKI SR et al: Hantavirus pulmonary syndrome: Pathogenesis of an emerging infectious disease. Am J Pathol 146:552, 1995

FILOVIRUSURI

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Update: Outbreak of Ebola viral hemorrhagic fever–Zaire, 1995. Morb Mort Week Rep 44:468, 1995
MARTINI GA, SIEGERT R (eds): *Marburg Virus Disease*. Berlin, Springer-Verlag, 1971
PETERS CJ et al: Filoviruses, in *Fields Virology*, 3d ed, BN Fields et al (eds). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996
WHO/INTERNATIONAL STUDY TEAM: Ebola hemorrhagic fever in Sudan, 1976. Bull World Health Organ 56:247, 1978
WORLD HEALTH ORGANIZATION: Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. Report of an international commission. Bull World Health Organ 56:271, 1978

FLAVIVIRUSURI

BARROS MLB, BOECKEN G: Jungle yellow fever in the central Amazon. Lancet 348:969, 1996
HALSTEAD SB: Dengue and dengue hemorrhagic fever, in *Textbook of Pediatric Infectious Disease*, R Feigin and JD Cherry (eds). Philadelphia, Saunders, 1987, pp 1510-1521
HALSTEAD SB: Antibody, macrophages, dengue virus infection, shock, and hemorrhage: A pathogenic cascade. Rev Infect Dis 11(Suppl 4):S830, 1989
HALSTEAD SB, O'ROURKE EJ: Dengue viruses and mononuclear phagocytes. I. Infection enhancement by non-neutralizing antibody. J Exp Med 146:201, 1977
KERR JA: The clinical aspects and diagnosis of yellow fever, in *Yellow Fever*, GR Strode (ed). New York, McGraw-Hill, 1951, pp 385-425
KURANE I et al: Immunopathologic mechanisms of dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome. Arch Virol 9:59, 1994
LUBY JP: St. Louis encephalitis, Rocio encephalitis, and West Nile fever, in *Kass Handbook of Infectious Diseases. Exotic Viral Infections*, JS Porterfield (ed). New York, Chapman and Hall, 1995, pp 183-202
MONATH TP, HEINZ FX: Flaviviruses, in *Fields Virology*, 3d ed, BN Fields et al (eds). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, pp 961-1034
SABIN AB: Research on dengue during World War II. Am J Trop Med Hyg 1:30, 1952
TSAI T, YU XX: Japanese encephalitis vaccines, in *Vaccines*, 2d ed, SW Plotkin and E Mortimer (eds). Philadelphia, WB Saunders, 1994, pp 671-713
WALDVOGEL K et al: Severe tick-borne encephalitis following passive immunization. Eur J Pediatr 155:775, 1996

REOVIRUSURI

EMMONS RW: Colorado tick fever, in *Handbook Series of Zoonoses, Section B: Viral Zoonoses, vol 1*, GW Beran (ed). Boca Raton, FL, CRC Press, 1981, pp 113-124
MONATH TP, GUIRAKHOO F: Orbiviruses and coltiviruses, in *Fields Virology*, 3d ed, BN Fields et al (eds). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, pp 1735-1766

RHABDOVIRUSURI

REIF JS: Vesicular stomatitis, in *Handbook Series of Zoonoses, Section B: Viral Zoonoses*, vol 1, 2d ed, GW Beran (ed). Boca Raton, FL, CRC Press, 1995, pp 113-124

TOGAVIRUSURI

FRASER JRE: Epidemic polyarthritis and Ross River virus disease. Clin Rheum Dis 12:369, 1986
JOHNSTON RE, PETERS CJ: Alphaviruses, in *Fields Virology*, 3d ed, BN Fields et al (eds). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, pp 843-898
MACKENZIE JS: Mosquito-borne viruses and epidemic polyarthritis. Med J Aust 164:90, 1996
NIKLASSON B: Sindbis and Sindbis-like viruses, in *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology*, vol IV, TP Monath (ed). Boca Raton, FL, CRC Press, 1988, pp 167-176
PHILLIPS DA et al: Clinical and subclinical Barmah Forest virus infection in Queensland. Med J Aust 152:463, 1990
PINHEIRO FP et al: An outbreak of Mayaro virus disease in Belterra, Brazil. I. Clinical and virological findings. Am J Trop Med Hyg 30:674, 1981
RIVAS F et al: Epidemic Venezuelan equine encephalitis in La Guajira, Colombia, 1995. J Infect Dis 1997 (in press)
ROBINSON MC: An epidemic of virus disease in Southern Province Tanganyika Territory, in 1952-53. I. Clinical features. Trans R Soc Trop Med Hyg 49:28, 1955

201 *Lawrence Corey*

VIRUSUL MARBURG ȘI VIRUSUL EBOLA (FILOVIRIDAE)

DEFINIȚIE Atât virusul Marburg cât și virusul Ebola produc o boală sistemică febrilă, acută, asociată cu o mortalitate crescută. Această boală este caracterizată de instalarea bruscă a durerilor de cap, mialgiilor, faringitei, erupțiilor și manifestărilor hemoragice. Contactul de la persoană la persoană și cel nosocomial pot conduce la cazuri secundare și epidemii intermitente ale infecției.

ETIOLOGIE Familia Filoviridae include doi foști membrii ai familiei Rhabdoviridae: virusul Marburg, un agent unic cu un singur subtip cunoscut, și virusul Ebola, care este diferit din punct de vedere antigenic de virusul Marburg și are trei subtipuri cunoscute. Subtipurile virusului Ebola (Zair, Sudan și Reston) au atât epitopi comuni cât și epitopi unici. Subtipul Reston pare a fi atenuat în patogenia sa pentru oameni. Analizele antigenice și genomice ale glicoproteinei de suprafață ale tulpinilor Sudan, izolate din 1976 până în 1979, par identice; această descoperire este cea care indică stabilitatea în structura antigenică a subtipurilor virusului Ebola. Virusul Ebola și virusul Marburg pot fi deopotrivă izolați într-o varietate de sisteme de culturi celulare, inclusiv în celulele renale ale maimuțelor din specia Cerchopitecus pygerythrus (Vero). Virionul conține o copie de ARN, liniar, monocatenar, cu polaritate negativă, cu o nucleocapsidă helicoidală și o anvelopă lipidică derivată din membrana plasmatică a celulei gazde. Structural, virusul apare ca o particulă filamentoasă, alungită, de 80 până la 100 nm, cu proiecții de suprafață sau peplomeri. Genomul viral este de aproximativ de 19 kb și codifică șapte produși genetici. Glicoproteina de suprafață alcătuiește proiecțiile de suprafață, mijlocește pătrunderea virusului și este puternic glicozilată – o caracteristică ce poate contribui la nivelurile destul de reduse de anticorpi neutralizanți detectate la indivizii infectați. Două proteine matriciale numite VP40 și VP24 par a fi implicate în înmugurirea și reînvelirea virală. Nucleocapsida virală este compusă dintr-o nucleoproteină majoră și o proteină minoră (VP30). Ca și la alte virusuri ARN cu catenă negativă, virionul conține o proteină cu rol de ARN polimerază. În celulele infectate, atât virusul Ebola cât și virusul Marburg produc o glicoproteină secretată nestructurală, care poate juca un rol în interferența cu răspunsurile imune ale gazdei. Virusurile sunt stabile și rămân infecțioase pentru perioade prelungite la temperatura camerei. Ele sunt distruse de căldură (60°C, 30 min.) și solvenți lipidici. Ambele virusuri au patogenie de nivel 4 în ceea ce privește biosiguranța și necesită condiții de păstrare de maximă securitate.

EPIDEMIOLOGIE Virusul Marburg a fost identificat prima dată în Germania în 1967. Virusul a fost izolat de la personalul de laborator expus maimuțelor verzi africane (*Cercopithecus aethiops*), care au fost importate din Uganda. Virusul a fost izolat din sângele și țesutul acestor maimuțe și ale câtorva laboranți. Din 25 de cazuri de infecție primară cu virusul Marburg, 7 s-au sfârșit prin deces. Majoritatea celor șase cazuri secundare păreau a fi legate de înțepăturile de ac sau zgârieturi accidentale. A fost documentată și o răspândire secundară către soție de la un pacient. S-a demonstrat prezența virusului Marburg în sperma contactului sursă, în ciuda prezenței de anticorpi circulanți. Se crede că acest caz secundar ar fi fost contactat prin intermediul relațiilor sexuale. După această izbucnire, au fost raportate cazuri izolate de infecții cu virusul Marburg, de obicei implicând persoane de pe continentul african.

În 1976, epidemii de febră hemoragică severă au apărut simultan în Zair și Sudan. Dintre cele 550 de cazuri, au fost mai mult de 470 de decese. Virusul Ebola a fost izolat în ambele zone. Răspândirea epidemiei a avut loc prin intermediul contactului apropiat dintre persoane și al injecțiilor cu ace refolosite. Ambele epidemii s-au sfârșit cu instituirea procedurilor carantinei stricte.

În 1989, numeroase decese cauzate de febra hemoragică printre primate aflate în carantină au fost observate într-o arie de carantină pentru primatele importate din Reston, Virginia. Virusul Ebola (tulpina Reston) a fost izolat de la cynomolgus macaques din Filipine și Indonezia, care au fost ținute în aria de carantină. Patru angajați au fost infectați; nu s-au înregistrat decese.

În mai 1995, o epidemie de febră hemoragică s-a produs în Kikwit, Zair, determinând 250 cazuri identificate clinic, cu o mortalitate de 80%. Încă o dată, răspândirea de la om la om în mediul familial și în spitale a permis extinderea secundară. În timpul epidemiei, virusul Ebola a fost izolat din glandele sudoripare ale pacienților cu simptome; astfel, contactul cu transpirația pacienților poate să fi facilitat răspândirea agentului. Măsurile carantinei stricte au oprit epidemia.

În ciuda investigațiilor lărgite, rezervoarele filovirusurilor sunt necunoscute. Virusurile par să fie zoonotice, dar toate încercările de a defini rezervorul natural al infecției s-au lăsat cu rezultate neconvingătoare. Această asemănare a virusurilor cu virusul Lassa sugerează persistența lor într-o gazdă mamiferă neidentificată. În orice caz, încă este controversată producerea infecțiilor subclinice cu filovirusuri la om.

HISTOPATOLOGIE Atât virusul Marburg, cât și virusul Ebola par a fi „pantropici“; replicarea virală are loc în aproape toate organele, incluzând țesutul limfoid, ficatul, splina, pancreasul, glandele suprarenale, tiroida, rinichii, testiculele, pielea și creierul. Necroza focală a ficatului, organelor limfatice, a rinichilor, testiculelor și ovarelor este frecventă. În ficat, s-au observat corpi citoplasmatici eozinofilici asemănători cu corpii Councilman ai febrei galbene. Plămânii pot prezenta pneumonii interstițiale, precum și leziuni vasculare care indică endarterite în arteriole mici. Modificările neuropatologice constau în multiple infarcte hemoragice mici cu proliferări gliale. Fiziopatologia manifestărilor hemoragice ale infecției este neclară. Infecția virală a celulelor endoteliale cu depleția in situ de fibrină poate fi o cauză. Mediatorii inflamatori ai „sindromului septic“ pot de asemenea să joace un rol.

MANIFESTĂRI CLINICE După o perioadă de incubație de 3 până la 9 zile, pacienții prezintă cefalee frontală și temporală, stări de rău general, mialgii (în special în zona lombară), greață și vărsături. Febra cu temperaturi de 39,4 până la 40°C (103 la 104°F) – este caracteristică și aproape jumătate din pacienți au conjunctivită. Între prima și a treia zi de la debut se observă diaree apoasă (adesea severă), letargie, precum și o modificare în procesele mentale. Un enantem al palatului și amigdalelor și limfadenopatie cervicală pot deveni de asemenea aparente pe parcursul primei săptămâni de boală. Cea mai sigură trăsătură clinică este apariția unei erupții maculopapulare nepruriginoase, care începe între a cincea și a șaptea zi pe față și pe gât și se extinde centrifugal către extremități. O descumare fină a pielii afectate, în special pe palme și pe tălpi, apare 4 sau 5 zile mai târziu. În general, între ziua a 5-a și a 7-a de boală, apar manifestări hemoragice, incluzând hemoragii gastrointestinale, renale, vaginale sau conjunctivale.

În timpul primei săptămâni, temperatura rămâne în jur de 40°C (104°C), urmând o scădere prin lisis în timpul celei de-a doua săptămâni, doar pentru a crește din nou între zilele 12 și 14. Alte semne clinice ce apar în a doua săptămână a bolii includ splenomegalie, hepatomegalie, edem facial și înroșiri scrotale sau labiale. Complicațiile includ orhite ce pot conduce la atrofie testiculară, miocardite cu puls neregulat și anomalii electrocardiografice și pancreatite. Pacienții decedează de obicei între ziua a opta și a șaisprezecea a bolii. Recuperarea se prelungește de obicei pe o perioadă de 3-4

săptămâni, în timpul căreia au fost observate pierderea părului, dureri abdominale intermitente, apetit scăzut și perturbări psihotice prelungite. S-au raportat sechele tardive incluzând mielite transverse și uveite. Virusul Marburg a fost izolat din camera anterioară a ochiului și din spermă, aproape 3 luni după boală.

EXAMENE DE LABORATOR În infecțiile cu filovirusuri găsim anomalii de funcții ale granulocitelor. Leucopenia este detectată încă din prima zi, leucocitele rămânând în jur de 1000/µL, iar neutrofilia din a patra zi. Ulterior pot apărea limfocite atipice, precum și neutrofile prezentând anomalia Pelger-Huët. Trombocitopenia se dezvoltă precoce și este cel mai pronunțată (adesea cu mai puțin de 10.000 celule/µL) între zilele a 6 și a 12. Cazurile fatale pot prezenta dovezi ale coagulării intravasculare diseminate. Se pot manifesta totodată hipoproteinemie, proteinurie, și azotemie. Creșteri ale aspartat și alanin aminotransferazelor sunt obișnuite. Puncția lombară poate arăta rezultate normale sau o pleiocitoză minimă. Viteza de sedimentare a hematiilor este de obicei mică.

DIAGNOSTIC Evoluția clinică caracteristică și trăsăturile epidemiologice ale infecțiilor cu filovirusuri alcătuiesc bazele diagnosticării. Diagnosticul specific necesită izolarea virusului sau detectarea dovezilor serologice ale infecției în mostre serologice perechi. În infecțiile mortale cu filovirusuri, există o viremie cu titru crescut și o dovadă redusă a răspunsului imun al gazdei. Viremia coincide cu stadiul febril al bolii; virusul a fost izolat din țesuturi ca și din urină, spermă, exsudat faringian și prelevări rectale. *Încercările de a izola virusul trebuie realizate doar în laboratoare specializate de înaltă securitate*. Iradierea gama este cea mai obișnuită metodă de inactivare a virusului. Colorarea pentru antigene virale și tehnicile bazate pe reacția de polimerizare în lanț a revers trancriptazei au fost utile când au fost realizate în laboratoare specializate. Mostrele trebuie trimise Centrului de Control și Prevenire a Bolii, din Atlanta, Georgia, Laboratorului Central de Sănătate Publică, Colindale, Londra, Anglia sau Institutului Național de Virusologie, Sandringham, Republica Sud – Africană. Cum transmiterea de la om la om este modul de răspândire a epidemiilor, toți pacienții trebuie ținuți în condițiile de izolare strictă și toate cazurile trebuie tratate și transportate cu grijă extremă în acord cu recomandările trasate de Organizația Mondială a Sănătății.

℞ TRATAMENT

În afara tratamentului de susținere nu este disponibil un tratament definitiv pentru infecția cu filovirusuri. A fost propusă administrarea serului din faza de convalescență de la pacienții vindecați, dar aceasta nu a fost evaluată sistematic. În orice caz, un astfel de ser este rareori disponibil.

In vitro, nici virusul Marburg și nici virusul Ebola nu au fost inhibați de medicamentul antiviral ribavirină.

BIBLIOGRAFIE

Centers For Disease Control: Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. Morb Mort Week Rep 37(Suppl 3):1, 1988

Elliot LH et al: Improved specificity of testing methods for filovirus antibody. J Virol Methods 43:85, 1993

Fisher Hoch SP et al: Pathogenic potential of filovirus. J Infect Dis 166:753, 1992

Geisbert TW et al: Differentiation of filoviruses by electron microscopy. Virus Res 39:129, 1995

Jaax NK et al: Lethal experimental infection of rhesus monkey with Ebola-Zaire (Mayinga) virus by the oral and conjunctival route of exposure. Arch Pathol Lab Med 120:140, 1996

Peters CJ et al: Filoviruses as emerging pathogens. Semin Virol 5:147, 1994

SECȚIUNEA 15

INFECȚII FUNGICE

202 *John E. Bennett*

DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL INFECȚIILOR FUNGICE

BAZELE MICOLOGIEI

Fungii pot să apară microscopic fie ca forme înmugurite, rotunjite (fungii levurici), fie ca hife (fungii de mucegai). Coloniile de fungi levurici sunt netede, în timp ce coloniile fungilor de mucegai sunt rugoase; fungii care cresc ca drojdii (fungii levurici) cuprind specii de *Candida* și *Cryptococcus*, în timp ce fungii care cresc ca mucegaiuri cuprind specii de *Aspergillus*, *Rhizofus* și dermatofiți (fungii dermatofițiilor – tinea). Fungii care determină histoplasmoza, blastomicoza, sporotricoza, coccidioidomicoza și paracoccidioidiomicoza sunt denumici *dimorfici* („au două forme“), deoarece ei au forme rotunjite în țesut, dar cresc ca mucegaiurile când sunt cultivați la temperatura camerei. Speciile de *Candida* diferite de *Candida glabrata* se prezintă în țesut atât ca drojdii înmugurite, cât și ca elemente tubulare numite *pseudohife*.

Unii fungi descriși în acest text sunt desemnați prin două nume diferite. De exemplu, *Histoplasma capsulatum* este denumită și *Ajellomyces capsulatus*, ultima fiind folosită pentru a desemna telofaze. Laboratorul surprinde rareori fungul în telofază și de aceea nu utilizează acest nume. Una din excepții este *Scedosporium apiospermum*, care poate fi văzut în telofază și de aceea este denumit *Pseudallescheria boydii*. Pentru explicarea telofazei, cititorul trebuie să consulte cărțile obișnuite de micologie.

Majoritatea fungilor patogenici pentru om sunt saprofiți în natură; ei determină infecție când sporii aerogeni ajung în plămân sau sinusul paranazal, sau când hifele sau sporii sunt inoculați accidental în piele sau cornee. Achiziția infecției de la o altă persoană sau de la un animal a fost raportată în cazul dermatofițiilor, dar este foarte rară în alte micoze. De aceea, pacienții internați cu infecții fungice nu necesită măsuri speciale de izolare. Majoritatea fungilor își infectează gazda în mod preferențial pe o singură cale și numai rareori pe altele. De exemplu, agenții dermatofiții, pitiriazis versicolor și piedra infectează epidermul și anexele sale. Sporotricoza și micetomul se produc de obicei după inoculare subcutanată. Calea de inoculare inhalatorie este folosită de majoritatea agenților care produc micoze profunde. Ingestia fungilor determină rareori infecție; *Candida albicans*, un agent comensal găsit în mod normal în cavitatea bucală și intestin, ajunge în țesuturile profunde numai când barierele mucoasă sau cutanată sunt întrerupte datorită bolii, intervențiilor chirurgicale, traumatismelor sau cateterismului. Histoplasmoza, blastomicoza, coccidioidomicoza și paracoccidioidomicoza au fost numite micoze „endemice“ pentru a sublina distribuția lor geografică limitată. Unii fungi, cum este și *Aspergillus*, se spune că sunt oportuniști, datorită faptului că infectează de obicei gazdele imunocompromise. Această diferențiere este relativă, nu absolută.

Imunitatea după expunerea la fungi poate conferi o protecție parțială împotriva reinfecției. Localnicii din zonele în care micozele sunt endemice sunt mai puțin susceptibili la infecție decât noii veniți. Factorii predispozanți sunt utili în definirea defenselor gazdei . Deficitul de imunoglobuline se pare că nu predispune la nici o micoză, în timp ce neutropenia este obișnuită la pacienții care dezvoltă aspergiloză invazivă sau candidoză profundă. Imunitatea mediată celular pare să fie foarte importantă în majoritatea celorlalte micoze profunde.

DIAGNOSTIC

Mulți fungi pot fi identificați ca gen sau chiar ca specie prin examinarea microscopică a frotiurilor sau a probelor bioptice. Colorația cu calcofluor alb, asociată cu microscopia cu fluorescență, reprezintă o tehnică sensibilă pentru frotiurile de spută, lichid de lavaj bronhoalveolar sau puroi. Frotiurile colorate cu cerneală de India rămân metoda de elecție pentru detectarea criptococilor din lichidul cefalorahidian (LCR). Frotiurile din leziunile vaginale sau orale pentru pseudohife de *Candida* pot fi testate prin examinare umedă sau colorație Gram. În cazul lamelelor histopatologice, sunt preferate argint-metenamina Gomori și o contracolorație neutră.

Metoda folosită are un efect marcat asupra rapidității și sensibilității hemoculturilor pentru fungi, în afară de cazul speciilor de *Candida*, care se cultivă cu relativă ușurință. Pentru majoritatea celorlalți fungi, tehnica optimă este reprezentată de concentrarea sângelui prin centrifugare pentru realizarea lizei celulelor și cultivarea pe un mediu solid. Tehnicile de hibridizare a acizilor nucleici, disponibile comercial, pot accelera identificarea mucegaiurilor cu rată scăzută de creștere, cum ar fi *H. capsulatum* și *Coccidioides immitis*. Serologia are o valoare limitată, dar testarea serului sau a LCR pentru antigenul criptococic sau pentru anticorpi anti-*C. immitis* poate fi diagnostică. Testarea cutanată cu antigene fungice nu este utilă pentru detectarea infecției active.

TRATAMENTUL ANTIFUNGIC

AGENȚI TOPICI **Imidazoli și triazoli** Acești compuși sintetici acționează prin inhibarea sintezei ergosterolilor în peretele celular fungic; atunci când sunt administrați topic, pot produce în mod direct leziuni ale membranei citoplasmatice fungice. Imidazolii disponibili pentru aplicare cutanată includ clotrimazolul, econazolul, ketoconazolul, sulconazolul, oxiconazolul și miconazolul. Preparatele vaginale includ patru imidazoli – miconazolul, clotrimazolul, tioconazolul și butoconazolul – și un triazol – terconazolul. Loțiunea cu miconazol și preparatele vaginale conținând miconazol și clotrimazol se pot obține fără prescripție medicală. Încă nu s-a demonstrat nici o diferență substanțială în ceea ce privește eficacitatea sau intoleranța locală între azolii topici. Toți sunt eficienți în tratamentul candidozelor cutanate, tinea (pitiriazisului) versicolor și al epidermofițiilor ușoare sau de severitate moderată ale pielii glabre. Preparatele vaginale sunt eficace în candidozele vulvovaginale. Clotrimazolul se absoarbe slab din tractul digestiv, tabletele orale fiind însă utile în tratamentul topic al candidozelor orale și esofagiene.

Antibiotice macrolide polienice Acești agenți antifungici cu spectru larg se combină cu sterolii din membrana citoplasmatică a fungilor, crescând permeabilitatea membranei. Aplicate topic, nu sunt active în cazul dermatofițiilor, dar sunt eficace în cazul candidozelor pielii și mucoaselor. Suspensia de nistatin este eficientă în candidozele orale, iar comprimatele vaginale, în candidozele vulvovaginale. Atât nistatinul, cât și amfotericina B sunt disponibile ca preparate topice pentru candidozele cutanate.

Alți agenți topici antifungici Același spectru clinic cu al imidazolilor, în ceea ce privește micozele cutanate, îl au ciclopiroxolamina, haloproginul și naftifina. Tolnaftatul și acidul undecilenic sunt eficace în tratamentul dermatofițiilor, dar nu și al candidozelor. Agenții keratolitici, cum ar fi acidul salicilic, sunt utili ca medicamente auxiliare în tratamentul anumitor leziuni cutanate hiperkeratozice.

ANTIFUNGICE SISTEMICE **Griseofulvina** Griseofulvina este un medicament util în tratamentul anumitor tipuri de dermatofiții; nu este însă eficientă în tratamentul candidozelor. Preparatele microcristaline și ultramicrocristaline diferă ca doză, dar nu și ca eficacitate. Absorbția ambelor tipuri de preparate este crescută atunci când sunt ingerate împreună cu alimente bogate în grăsimi. Griseofulvina interacționează cu fenobarbitalul și cu anticoagulantele cumarinice.

Terbinafina Terbinafina orală (250 mg o dată pe zi) este cel puțin la fel de eficientă ca itraconazolul și mai eficientă decât griseofulvina în tratamentul onicomicozelor și al dermatofițiilor. Tulburările gastrointestinale sunt cele mai comune reacții adverse. Au fost descrise cazuri de rash, hepatită și pancitopenie, dar reacțiile adverse severe sunt rare. Terbinafina scade nivelurile plasmatice ale ciclosporinei. Cimetidina crește, iar rifampicina scade nivelurile sanguine ale terbinafinei.

Imidazoli și triazoli *Ketoconazol* Absorbția ketoconazolului este variabilă de la un individ la altul, nu este afectată de alimentație și este redusă la pacienții cu SIDA și la cei cărora li se administrează cimetidină sau alți agenți blocanți ai receptorilor H_2. Și administrarea simultană de antiacide poate să afecteze absorbția ketoconazolului. Metabolizarea acestuia se efectuează în special hepatic, dar afecțiunile hepatice importante au numai un efect minim asupra concentrațiilor sale plasmatice. Nivelul plasmatic al ketoconazolului este scăzut la pacienții cărora li se administrează rifampicină, precum și la unii dintre cei cărora li se administrează izoniazidă. Administrarea de ketoconazol poate duce la creșterea nivelului sanguin al ciclosporinei și cisapridului, poate mări probabilitatea cardiotoxicității terfenadinei sau astemizolului și, ocazional, poate crește efectul anticoagulant al warfarinei. Medicamentul este contraindicat în timpul sarcinii și, pentru că apare în laptele matern, în timpul alăptării. Metabolismul ketoconazolului nu este afectat nici de afecțiunile renale, nici de hemodializă.

Efectele toxice cele mai frecvente ale ketoconazolului sunt grețurile, anorexia și, ocazional, vărsăturile, în funcție de doză. Hepatotoxicitatea este idiosincrazică și de obicei ușoară (manifestându-se prin creșterea tranzitorie a nivelelor transaminazelor), dar – în cazuri rare– poate fi seriosă și letală. Au fost observate câteva efecte temporare, legate de doză, asupra sistemului endocrin: scăderea rezervei corticosuprarenale; ginecomastia; scăderea testosteronului seric, libidoului și potenței la bărbați, și neregularități menstruale la femei. Pot apărea prurit sau rash.

Ketoconazolul este eficient în blastomicoză, histoplasmoză, paracoccidioidomicoză, candidoză mucocutanată cronică, candidoză esofagiană și unele forme diseminate de coccidioidomicoză și pseudalescheriază. Doza uzuală pentru adulți este de 400 mg, administrată o dată pe zi. Se pot obține ameliorări parțiale după tratamentul cu ketoconazol în sporotricozele cutanate și în cromoblastomicoze. Deși candidozele vulvovaginale, dermatofițiile și pitiriazisul versicolor răspund la acest medicament, toxicitatea ketoconazolului oral face ca imidazolii topici sau alte medicamente să fie preferabile pentru aceste indicații.

Itraconazol Acest analog triazolic al ketoconazolului este superior compusului din care a derivat în ceea ce privește siguranța și eficacitatea administrării. Supresia hormonală și hepatotoxicitatea sunt mai mici decât în cazul ketoconazolului. Indicațiile clinice ale itraconazolului cuprind toate cele citate pentru ketoconazol, la care se adaugă unele cazuri selectate de onicomicoză, sporotricoză, criptococoză și aspergiloză. Medicamentul este comercializat sub formă de capsule de 100 mg. Nu există preparate parenterale. Doza uzuală este

de 200 mg o dată sau de două ori pe zi, administrată oral în timpul meselor (pentru a-i crește absorbția). Itraconazolul este metabolizat în ficat, hidroxi-metabolitul păstrând activitatea antifungică. Terapia simultană cu rifampicină, carbamazepină și antagoniști ai receptorilor H_2 sau fenitoin scade nivelul sanguin al itraconazolului. Poate apărea cardiotoxicitate datorită digoxinului, terfenadinei sau astemizolului, și nefrotoxicitate datorită ciclosporinei, în timpul tratamentului concomitent cu itraconazol. Itraconazolul inhibă metabolismul tacrolimusului, midazolamului, triazolamului, al agenților hipoglicemianți și al cisapridului. Folosirea în timpul sarcinii este contraindicată.

Fluconazol Acest triazol poate fi administrat sub formă de tablete, suspensie sau perfuzii intravenoase. Având un timp de înjumătățire de aproximativ 31 de ore, fluconazolul poate fi administrat o dată pe zi. Biodisponibilitatea pe cale orală este excelentă și nu este afectată de lipsa acidului gastric sau de prezența alimentelor. Tratamentul cu fluconazol poate crește nivelul sanguin al fenitoinului, ciclosporinei, warfarinei, rifabutinului și sulfonilureei. Aproximativ 80% din medicament este excretat nemodificat în urină. În cazul pacienților cu un clearance al creatininei de 21 până la 50 ml/min și de 11 până la 20 ml/min, doza de fluconazol ar trebui redusă cu 50%, respectiv 75%. Penetrarea medicamentului în LCR și în alte lichide corporale este foarte bună.

Greața și disconfortul abdominal sunt cele mai obișnuite forme de toxicitate limitată de doză a fluconazolului. Poate apărea un rash alergic, care este întâlnit în mod special la pacienții infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV). În populația infectată cu HIV au fost descrise și cazuri fatale de sindrom Stevens-Johnson. Alopecia este, de obicei, urmarea tratamentului prelungit cu doze $\geq$ 400 mg pe zi, dar se remite după oprirea tratamentului. Au fost descrise cazuri rare de anafilaxie, necroză hepatică și neutropenie.

Fluconazolul este un medicament util pentru tratarea adulților cu candidoză orofaringiană și esofagiană. O singură tabletă de 150 mg este suficientă în candidoza vulvovaginală. Candidemia de cateter la gazdele imunocompetente răspunde la 400 mg de fluconazol zilnic, împreună cu înlocuirea cateterului infectat. Fluconazolul este, de asemenea, eficient ca terapie inițială și ca tratament de întreținere pentru meningita criptococică la pacienții cu SIDA, deși cei mai mulți dintre acești pacienți ar trebui să primească inițial o cură de 2 săptămâni cu amfotericină B intravenos. Pacienții cu meningită coccidioidală pot să primească, adesea, ca terapie de întreținere mai degrabă fluconazol, decât amfotericină B intrarahidian.

Incidența candidozei profunde printre primitorii de alogrefă de măduvă osoasă poate fi redusă prin administrarea de fluconazol (400mg pe zi), timp de 75 de zile după inițierea regimului de pregătire pentru transplant. Profilaxia în cazul celorlalți pacienți neutropenici s-a dovedit a fi nefolositoare. Fluconazolul (200 mg pe zi) a redus incidența criptococozei și a candidozei mucoase la pacienții cu SIDA cu un număr de celule CD4 + < 200/μL și a fost eficace în mod special la cei cu un număr < 50/μL. Totuși, acest regim nu este recomandat, deoarece nu reduce mortalitatea, este scump și poate conduce la rezistență medicamentoasă.

Fluconazolul este mai puțin eficient ca itraconazolul în blastomicoză, histoplasmoză și sporotricoză. Medicamentul nu este activ în aspergiloză sau mucormicoză.

Amfotericina B Medicamentul este disponibil ca preparat coloidal pentru administrare intravenoasă sau intratrahidiană. O parte din coloid poate fi reținută de filtre pentru perfuzor cu pori cu diametrul de 0,22 μm. Catabolismul amfotericinei B este extrem de lent și nu este influențat de insuficiența renală, insuficiența hepatică sau de hemodializă. Penetrarea medicamentului în LCR sau în umoarea vitroasă este slabă, dar concentrațiile din exsudatele pleurale, peritoneale și articulare sunt adecvate pentru multe micoze. Cele mai favorabile răspunsuri în cazul micozelor se obțin în histoplasmoză, blastomicoză, paracoccidioidomicoză, candidoză și criptococoză. Coccidioidomicoza, sporotricoza extraarticulară, aspergiloza și mucormicoza răspund mai puțin; cromoblastomicoza, micetomul și pseudalescheriaza răspund foarte puțin sau deloc. Administrarea uzuală este de 0,5 până la 0,7 mg/kg zilnic, timp de 8-10 săptămâni. Perfuziile se administrează în dextroză 5% pe parcursul a 2-4 ore.

Dozele inițiale de amfotericină B pot determina uneori reacții febrile intense, care pot fi tolerate dificil de pacienții adulți cu funcția cardiacă sau pulmonară limitată. Poate fi prudentă în cazul acestor pacienți folosirea unei doze-test inițiale de 1 mg, urmată de doze crescătoare în funcție de toleranța pacientului. Premedicația cu aspirină sau acetaminofen sau adăugarea hidrocortizonului în perfuzie diminuează febra și frisoanele. Azotemia este frecventă în cursul tratamentului, severitatea ei fiind dependentă de doza zilnică. Pentru reducerea azotemiei au fost recomandate perfuziile cu ser fiziologic. Pierderea definitivă a funcției renale este legată de doza totală de amfotericină B; această problemă este observată în general, la adulții care au primit mai mult de 3 g. Alte efecte secundare includ anemia, hipopotasemia, acidoza tubulară renală, greața, anorexia, pierderea ponderală, flebita și, uneori, hipomagnezemia. Administrarea intratrahidiană de amfotericină B a fost folosită în meningita coccidioidală și în meningita criptococică refractară, deși această terapie este asociată cu un nivel de toxicitate considerabil.

Noile preparate intravenoase de amfotericină B au fost deja comercializate în străinătate și sunt pe cale de a deveni disponibile pe piață și în Statele Unite: complexul lipid amfotericină B (ABLC – amphotericin B lipid complex), amfotericină B în dispersie coloidală (ABCD – amphotericin B colloidal dispersion) și un preparat liposomal (AmBisome). La doze de 2 până la 5 ori mai mari decât cele folosite în cazul preparatului deoxicolat, nefrotoxicitatea celor trei preparate noi a fost minimă. Frisoanele și hipopotasemia au fost raportate în cazul ultimelor două preparate. Nu au fost realizate studii comparative de eficiență, iar indicațiile pentru aceste preparate mult mai scumpe rămân necunoscute. Pe baza studiilor necontrolate, ABLC este comercializat în Statele Unite pentru indicația restrânsă la aspergiloză refractară; doza recomandată este 5 mg/kg pe zi. Preparatul deoxicolat de amfotericină B a fost, de asemenea, amestecat cu lipidele administrate intravenos, folosite pentru nutriția parenterală; nefrotoxicitatea acestei combinații pare a fi mai mică decât a formei deoxicolate administrată singură, dar efectul acestui amestec pe eficiența antifungică rămâne să fie stabilită.

Flucitozina Flucitozină (5-fluorocitozina) este un medicament sintetic oral util în criptococoză, candidoză și cromoblastomicoză. În interiorul celulei fungice, flucitozina este transformată în antimetabolitul 5-fluorouracil. Rezistența la medicament apare relativ rapid atunci când flucitozina este utilizată singură. Din acest motiv, medicamentul este în general folosit în combinație cu amfotericina B. Doza uzuală de flucitozină este de 25 până la 37,5 mg/kg la 6 ore. Flucitozina este bine absorbită la nivelul tractului digestiv. Medicamentul penetrează bine în LCR și este excretat nemodificat în urină. Chiar și reduceri modeste ale funcției renale pot crește nivelul sanguin al flucitozinei până la nivel toxic ($\geq$ 100 până la 125 μg/ml). Nivelele crescute se asociază cu o incidență semnificativă a neutropeniei și trombocitopeniei și par de asemenea să predispună la colită, cealaltă toxicitate majoră a medicamentului. Hepatotoxicitatea este idiosincrazică și puțin frecventă. Poate apărea și un rash alergic.

BIBLIOGRAFIE

GENERALITĂȚI

Kwon-Chung KJ, Bennett JE: *Medical Mycology*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1992

BENNETT JE: Antifungal agents, in *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 401-410
BOWDEN RA et al: Phase 1 study of amphotericin B colloidal dispersion for the treatment of invasive fungal infections after bone marrow transplant. J Infect Dis 173:1208, 1996
LAZAR JD, HILLIGOSS DM: The clinical pharmacology of fluconazole. Semin Oncol 17:14, 1990
POWDERLY WG et al: A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 332:700, 1995
SLAVIN MA et al: Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation—a prospective, randomized, double-blind trial. J Infect Dis 171:1545, 1995
TUCKER RM et al: Adverse events associated with itraconazole in 189 patients on chronic therapy. J Antimicrob Chemother 26:561, 1991

203 *John E. Bennett*

HISTOPLASMOZA

AGENTUL ETIOLOGIC *Histoplasma capsulatum* este un fung dimorfic care crește ca un mucegai în natură sau pe agarul Sabouraud la temperatura camerei. Hifele poartă atât spori mari, cât și mici, care servesc la identificare. Hibridizarea acizilor nucleici poate fi folosită, de asemenea, pentru identificarea microorganismului în cultură. *H. capsulatum* crește ca o mică levură înmugurită în țesutul gazdă și pe agar îmbogățit, cum ar fi sânge-cisteină-glucoză, la 37°C. În pofida numelui său, fungul nu este încapsulat. Cultura concomitentă a sușelor cu tipul pereche opus poate produce telofaza denumită *Ajellomyces capsulatus*. (Pentru explicarea telofazei, cititorului i se recomandă cărțile standard de micologie medicală.)

EPIDEMIOLOGIE Infecția cu *H. capsulatum* se întâlnește în multe regiuni ale lumii, dar este mult mai frecventă în anumite zone. În Statele Unite, infecția este mai frecventă în sud-est, în mijlocul coastei atlantice, și în statele centrale. Endemicitatea este probabil determinată de existența condițiilor naturale propice dezvoltării fungului. *H. capsulatum* preferă solul umed de suprafață, în special atunci când este îngrășat de excrementele anumitor păsări și lilieci. Fungul a fost izolat în mod repetat din astfel de locuri, iar multe aglomerări de cazuri au apărut la 5-18 zile după ce grupurile respective de persoane au fost expuse la praf, în timp ce (de exemplu) greblau, curățau podelele murdare ale cotețelor de păsări, escavau cu buldozerul sau explorau peșteri. Judecând după reactivitatea testelor cutanate, în multe zone endemice 80% sau mai mult dintre localnicii în vârstă de peste 16 ani au fost expuși.

PATOGENIE ȘI ANATOMOPATOLOGIE Microconidiile, sau sporii mici de *H. capsulatum,* sunt suficient de mici pentru a ajunge în alveole prin inhalare și sunt transformate aici în forme înmugurite. În timp, se dezvoltă o reacție granulomatoasă intensă. Necroza cazeoasă sau calcificările pot mima tuberculoza. Infecția primară la copii se vindecă de obicei complet, dar poate lăsa calcificări punctiforme în ganglionii hilari sau în plămâni. Diseminările tranzitorii pot lăsa granuloame calcificate în splină. La adulți, în plămâni poate rămâne o masă rotundă de țesut cicatriceal, cu sau fără calcificări centrale. Aceasta a fost denumită *histoplasmom*. Expunerea anterioară pare să confere o oarecare protecție împotriva reinfecției, dar s-au întâlnit sigur infecții și la persoane cu teste cutanate anterior pozitive.

La o mică parte dintre pacienți, histoplasmoza devine o infecție progresivă, potențial fatală. Boala se poate întâlni fie ca o pneumonie cronică fibrocavitară, fie, mai puțin frecvent, ca o infecție diseminată. În nici unul din aceste cazuri pacienții nu prezintă în antecedente histoplasmoză pulmonară primară acută. Infecția pulmonară cronică apare mai ales la bărbați altfel sănătoși, în vârstă de peste 40 de ani. Anamnestic, tabagismul este întâlnit la aproape toți pacienții cu histoplasmoză pulmonară cronică progresivă. O evoluție acută, rapid fatală, este mai probabil să fie întâlnită la copiii mici și la pacienții imunodeprimați, inclusiv cei cu SIDA. O infecție diseminată de aspect mai cronic, dar la fel de letală, este mai frecventă la adulții anteriori sănătoși.

MANIFESTĂRI CLINICE Marea majoritate a infecțiilor sunt fie asimptomatice, fie ușoare, iar diagnosticul nu este evident. Tusea, febra, starea generală alterată și constatarea existenței adenopatiilor hilare la radiografia toracică, cu sau fără una sau mai multe zone de pneumonită, sunt trăsăturile tipice. În cazul câtorva epidemii s-au semnalat cazuri cu eritem nodos și eritem multiform. Adenopatia hilară poate determina compresiuni temporare ale bronhiei lobului mijlociu drept la copiii și adulții tineri. Pot apărea pericardite subacute, probabil prin extensie de la ganglionii limfatici adiacenți. În rare cazuri, ganglionii hilari suferă o transformare granulomatoasă cu cazeificare, cu fibroză periganglionară. Structurile mediastinale sunt cuprinse de o fibroză progresivă și, pe parcursul anilor, pot apărea compresiuni ale venelor pulmonare, venei cave superioare, arterelor pulmonare și esofagului. În stadiile tardive ale afectării mediastinale se pot identifica doar celule de *Histoplasma* rare, neviabile, în reziduurile cazoase ale ganglionilor limfatici.

Pacienții cu *histoplasmoză pulmonară cronică* prezintă un debut gradual pe parcursul câtorva săptămâni sau chiar luni, cu tuse crescător productivă, pierdere ponderală și, uneori transpirații nocturne. Radiografiile pulmonare relevă existența unor infiltrate fibronodulare apicale, uni- sau bilaterale. Aproximativ o treime din cazuri se stabilizează sau se ameliorează spontan la începutul evoluției bolii. Restul demonstrează o progresie insidioasă a bolii. Au loc retracții sau produceri de cavități în lobii superiori, acestea extinzându-se către apexul lobilor inferiori și alte zone pulmonare. Apariția emfizemului și formarea de bule compromit și mai mult funcția pulmonară. Decesul survine după luni sau ani de la dezvoltarea cordului pulmonar, a pneumoniilor bacteriene sau histoplasmozei.

Histoplasmoza acută diseminată poate fi confundată cu tuberculoza miliară (vezi capitolul 171). Constatările obișnuite includ febra, emacierea, hepatosplenomegalia, limfadenopatia, icterul, anemia, leucopenia și trombocitopenia. Toate aceste caracteristici pot apărea și în diseminările cronice, dar boala cronică tinde să fie mai localizată. La aproximativ un sfert dintre pacienți apar ulcere indurate ale gurii, limbii, nasului sau laringelui. Alte constatări localizate includ hepatită granulomatoasă, boală Addison, ulcerații digestive, endocardită și meningită cronică. În jumătate din cazuri apar modificări caracteristice ale radiografiilor toracice, cu noduli distincți sau cu un aspect miliar.

Presupusul sindrom de *histoplasmoză oculară* reprezintă o formă clinică de uveită. Deși certificarea diagnosticului necesită un test cutanat pozitiv la histoplasmină, se constată că nici unul dintre acești pacienți nu a avut histoplasmoză activă.

Infecția cu *H. capsulatum* varianta *duboisii* este rară în afara Africii. Forma levurică apare de dimensiuni mai mari în țesuturi decât varianta *capsulatum* a *H. capsulatum*. Manifestările clinice seamănă mai mult cu cele din blastomicoză decât cu cele din histoplasmoză prin aceea că leziunile cutanate și osoase sunt frecvente.

DIAGNOSTIC Metoda preferată de diagnostic a histoplasmozei este cultivarea agentului etiologic, dar acest lucru este, adesea, dificil. Hemoculturile sunt cel mai bine realizate prin

tehnica de centrifugare-liză, cu plăcile Petri ținute la 30^0C pentru cel puțin două săptămâni. În cazul adulților sunt necesari pentru hemocultură aproximativ 15 ml de sânge. Hemoculturile de rutină în bulion sunt în general neadecvate. Culturile din măduva osoasă, leziunile mucoase, ficat și lichidul de lavaj bronhoalveolar sunt utile pentru diagnosticul histoplasmozei sistemice. Cultura din spută este metoda preferată de diagnostic al histoplasmozei pulmonare cronice. Totuși, pentru a deveni vizibilă, cultivarea poate necesita 2-4 săptămâni și plăcile Petri pot fi invadate de alte microorganisme. Diagnosticul bazat pe frotiurile de sânge sau lichid de lavaj bronhoalveolar colorate Giemsa sau pe colorația argint-metenamină a specimenelor de plămân infectat, măduvă osoasă, ganglioni limfatici sau leziuni mucoase necesită o experiență considerabilă, deși aceste tehnici dau rapid rezultate și furnizează specimene care pot fi trimise ușor la un laborator central. Microorganismele pot fi foarte puține în leziunile cu necroză cazeoasă marcată. Este disponibil comercial un test radioimunologic pentru antigenul *Histoplasma* în sânge sau urină, care este util atât pentru diagnostic, cât și pentru monitorizarea răspunsului la tratament la pacienții cu SIDA, cu infecție diseminată. Testele pentru anticorpi anti *H. capsulatum* au o valoare limitată. Intradermoreacția cu histoplasmină s-a dovedit utilă în studiile epidemiologice, dar nu și pentru diagnosticul clinic.

Rx TRATAMENT

Histoplasmoza pulmonară acută nu necesită tratament. Pacienții cu fibroză mediastinală pot beneficia de tratament chirurgical, dar prognosticul final este rezervat. Tuturor pacienților cu histoplasmoză diseminată sau histoplasmoză pulmonară cronică fibronodulară ar trebui să li se administreze chimioterapice. Medicamentul de elecție pentru tratamentul inițial al pacienților cu boală severă, imunodeprimați sau cu infecție la nivelul sistemului nervos central este amfotericina B (0,6 mg/kg zilnic) intravenos; regimul terapeutic poate fi schimbat cu itraconazol (200 mg de două ori pe zi) odată cu ameliorarea clinică evidentă a acestor pacienți. În cazul pacienților cu SIDA care au histoplasmoză sistemică și niveluri sanguine de itraconazol de cel puțin 2 μg/ml, doza poate fi scăzută la 200 mg o dată pe zi după 10 săptămâni. Terapia de întreținere cu itraconazol se face tot restul vieții la pacienții cu SIDA.

Pacienții imunocompetenți pot primi de la început itraconazol (200 mg de două ori pe zi) și sunt în general tratați 6-12 luni. Ketoconazolul (400-800 mg o dată pe zi) poate fi folosit în locul itraconazolului pentru tratamentul pacienților imunocompetenți fără boală localizată la nivelul sistemului nervos central, atunci când costul mai scăzut al tratamentului este mai important decât rata mai ridicată a complicațiilor. Alternativ, pacienții imunocompetenți pot primi o cură de 10 săptămâni cu amfotericină B (0,5 mg/kg zilnic).

Indiferent care medicament este administrat, recăderea nu este o situație rar întâlnită, în mod special la pacienții imunocompromiși sau la cei cu endocardită.

BIBLIOGRAFIE

GOODWIN RA et al: Histoplasmosis in normal hosts. Medicine 60:231, 1981

RAYMOND LW et al: Scars without wounds: Spectrum of delayed manifestations of histoplasmosis outside of the endemic area. Crit Rev Diagn Imaging 14:37, 1980

WHEAT JL et al: Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: Clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. Medicine 69:361, 1990

WHEAT JL : Endemic mycoses in AIDS: A clinical review. Clin Microbiol Rev 8:146, 1995

WHEAT JL et al: Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 98:336, 1995

204 *John E. Bennett*

COCCIDIOIDOMICOZA

AGENT ETIOLOGIC *Coccidioides immitis* se prezintă sub două forme, ce se dezvoltă ca mucegaiuri albe cu aspect pufos pe majoritatea mediilor de cultură, dar ca formă sferică, fără înmuguriri – o sferulă – în țesutul gazdă sau în condiții speciale. Reproducerea în țesuturile gazdei se realizează prin formarea de mici endospori în interiorul sferulelor mature. După ruperea sferulei, endosporii eliberați cresc, devin sferule, iar ciclul se repetă. Fungul este identificat după aspect și după formarea de spori cu perete gros, în formă de butoi, denumiți *artrospori*, în hifele formei de mucegai.

EPIDEMIOLOGIE, PATOGENIE ȘI ANATOMOPATOLOGIE *C. immitis* este un saprofit al solului în anumite regiuni aride din Statele Unite, Mexic, America Centrală și America de Sud. În Statele Unite, majoritatea cazurilor de infecție cu *C. immitis* sunt dobândite în California, Arizona, vestul Texasului. Câteva cazuri pot apărea prin expunerea la materiale contaminate din zonele endemice (cum ar fi baloții de bumbac).

La oameni și animale, infecția este rezultatul inhalării artrosporilor aduși de vânt din zonele cu sol contaminat. Această infecție pulmonară primară este simptomatică doar la 40% dintre indivizi, cu simptome mergând de la o afecțiune ușoară de tip gripal, până la pneumonie severă. Infecțiile ușoare, autolimitate, pot ajunge în atenția medicului datorită aglomerării de cazuri cu reacții de hipersensibilitate: eritem nodos, eritem multiform, eritem toxic, artralgii, artrite, conjunctivită sau episclerită. Aglomerările de cazuri apar la 10-14 zile după ce un grup de indivizi susceptibili a fost expus la praf într-o zonă endemică, în cadrul unor activități ca dezgroparea unor relicve indiene, căutare de roci, manevre militare sau construcții. Furtunile pot duce sporii în zone adiacente neendemice și pot determina apariția aglomerărilor de cazuri. Evoluția obișnuită a infecției pulmonare primare este reprezentată de vindecarea completă, deși zonele de pneumonită (observate radiologic) se pot vindeca prin formarea unor leziuni cu aspect de monedă, numite *coccidioidom*. Mai rar, în zona de condensare poate rămâne o cavitate singulară cu pereți subțiri, ca sechelă cronică. Condensarea poate persista sub formă de pneumonie cronică sau poate progresa către o afecțiune fibronodulară cavitară.

Infecția primară poate avea ca singură manifestare un sindrom lichidian pleural. Vindecarea spontană a acestei forme se petrece în mod obișnuit.

O complicație puțin frecventă, dar gravă, a coccidioidomicozei este reprezentată de diseminarea în afara plămânului și a ganglionilor limfatici hilari. Diseminarea este mai frecventă la negri, filipinezi, indieni americani, americani de origine mexicană, la femeile gravide și la pacienții imunodeprimați, inclusiv cei cu SIDA.

C. immitis determină inițierea unei reacții granulomatoase cronice în țesutul gazdă, adesea cu necroză de cazeificare. Leziunile pulmonare și hilare pot prezenta calcificări. Apariția anticorpilor IgM și IgG împotriva *C. immitis* este indusă de infecție, dar nici unul dintre aceștia nu pare a avea rol protector. Determinarea cantității de anticorpi specifici IgG reprezintă o metodă grosieră de determinare a masei antigenice, respectiv a dimensiunilor infecției, iar un titru înalt este un semn de prognostic rezervat. Apariția unei hipersensibilități întârziate la antigenele *C. immitis* este cel mai frecvent întâlnită la formele clinice cu un prognostic bun, cum este boala pulmonară primară autolimitată. La intradermoreacția cu antigene *Coccidioides,* aproximativ jumătate dintre pacienții cu boală diseminată au rezultate negative, care sunt un semn de prognostic nefavorabil.

MANIFESTĂRI CLINICE Infecția pulmonară primară simptomatică se manifestă prin febră, tuse, durere toracică,

stare generală alterată și, uneori, reacții de hipersensibilitate de tipul celor amintite anterior. Radiografia toracică poate demonstra prezența unui infiltrat, a unei adenopatii hilare sau a unui sindrom lichidian pleural. În sângele periferic poate apărea o ușoară eozinofilie. Ameliorarea spontană începe după câteva zile până la două săptămâni de boală și de obicei culminează cu însănătoșirea completă.

Simptomele generate de existența unei cavități cronice cu pereți subțiri includ tusea sau hemoptizia în jumătate din cazuri; ceilalți pacienți sunt asimptomatici. Coccidioidomicoza pulmonară cronică progresivă determină tuse, producție de spută, febră și scădere ponderală. Primele semne de diseminare apar de obicei în timpul infecției primare. După câțiva ani, pot apărea în mod ocazional reactivări însoțite de diseminări, în special dacă au intervenit afecțiuni ca boala Hodgkin, limfoame non-hodgkiniene, SIDA sau alte imunodepresii, și chiar în cadrul transplantului renal. Diseminarea ar trebui suspectată atunci când febra, starea de rău general, limfadenopatia hilară sau paratraheală, viteza de sedimentare a hematiilor crescută și titruri înalte ale fixării complementului persistă în mod anormal la pacienți cu coccidioidomicoză pulmonară primară. În timp apar leziuni la nivelul oaselor, pielii, țesutului subcutanat, meningelui, articulațiilor și la alte niveluri. Meningita cronică poate fi singura formă de manifestare a coccidioidomicozei diseminate. Culturile și frotiurile din lichidul cefalorahidian (LCR) sunt cel mai adesea negative, dar anticorpii sunt în mod obișnuit detectabili în LCR prin reacția de fixare a complementului. Leziunile cutanate sunt indolore și maculopapulare; țesutul subcutanat și leziunile osoase conțin puroi și se pot prezenta ca un sinus de drenaj. Netratată, coccidioidomicoza diseminată evoluează spre exitus într-un interval de timp cuprins între câteva săptămâni și câțiva ani.

DIAGNOSTIC Când se suspectează o coccidioidomicoză, ar trebui examinate sputa, urina și colecțiile purulente pentru *C. immitis* în frotiu umed și cultură. *Indicațiile transmise laboratorului trebuie să arate în mod clar că este avut în vedere diagnosticul de coccidioidomicoză, deoarece forma pluricelulară trebuie manipulată cu extrem de mare atenție pentru a preveni infectarea personalului de laborator.* La biopsie sferulele mai mici trebuie deosebite de formele fără înmuguriri de *Blastomyces* și *Cryptococcus*, însă apariția sferulelor mature este diagnostică.

Testele serologice sunt foarte utile pentru diagnosticul de coccidioidomicoză. Aglutinarea cu latex și difuzia în gel de agar sunt teste utile pentru screening-ul serurilor pentru anticorpi anti-*Coccidioides*. Testul fixării complementului se efectuează pentru determinările lichidul cefalorahidian (LCR) și pentru a confirma și cuantifica anticorpii serici detectați prin testele de screening. Numărul de cazuri cu un test de fixare a complementului pozitiv depinde de severitatea bolii și de laboratorul care efectuează testul. Testele pozitive sunt cel mai puțin frecvente la pacienții cu cavități pulmonare solitare sau cu infecție pulmonară primară, în timp ce serurile pacienților cu boală diseminată în mai multe organe sunt aproape toate pozitive. Seroconversia este utilă în cazul coccidioidomicozei pulmonare primare, dar poate să nu se producă o perioadă de până la 8 săptămâni după debut. Un test de fixare a complementului pozitiv pentru LCR neconcentrat este diagnostic pentru meningită. Rar, un focar parameningeal determină un test de fixare a complementului pozitiv pentru LCR.

Conversia testului cutanat de la negativ la pozitiv (indurație de peste 5 mm la 24 sau 48 de ore), efectuat fie cu coccidioidină, fie cu sferulină, cele două preparate antigenice disponibile în comerț, se poate produce între ziua 3 și 21 de afecțiune simptomatică, în cazul coccidioidomicozei pulmonare primare. Testarea cutanată poate fi utilă pentru studiile epidemiologice, cum ar fi investigarea aglomerărilor de cazuri, sau definirea zonelor endemice. Utilitatea testării cutanate ca metodă diagnostică este limitată de prezența testelor pozitive per-

sistente, datorate unor expuneri îndepărtate în timp la *Coccidioides* și de frecvența testelor cutanate negative în cazul multor pacienți cu cavități cu pereți subțiri sau cu coccidioidomicoză diseminată.

Rx TRATAMENT

Coccidioidomicoza pulmonară primară se remite de obicei spontan. Unii medici recomandă un tratament de câteva săptămâni cu amfotericină B sau itraconazol la pacienții cu infecție primară neobișnuit de severă sau prelungită, în speranța că vor împiedica diseminarea sau cronicizarea afecțiunii pulmonare.

Pacienții cu coccidioidomicoză diseminată severă sau rapid progresivă primesc inițial amfotericină B intravenos, 0,5-0,7 mg/kg zilnic. Pacienților care prezintă ameliorări după 2-3 luni de tratament cu amfotericină B sau care prezintă infecții diseminate mai puțin exprimate, li se administrează ketoconazol (400 mg/zi), itraconazol (200 mg de două ori pe zi) sau fluconazol (400-600 mg/zi). Acești agenți orali sunt utili pentru supresia infecției pe termen lung și tratamentul ar trebui continuat ani de zile. Pacienții cu meningită coccidioidală primesc de obicei la început fluconazol (400-800 mg/zi), dar pot necesita administrarea intratecală de amfotericină B. Hidrocefalia este o complicație frecventă a meningitei necontrolate. Debridarea chirurgicală a leziunilor osoase sau drenajul abceselor pot fi utile. Prognosticul tratamentului curativ definitiv al coccidioidomicozei diseminate este rezervat.

Rezecția leziunilor pulmonare cronice progresive este un auxiliar util al chimioterapiei, atunci când infecția este limitată la plămân și la un singur lob. O cavitate singulară cu pereți subțiri are tendința de a se închide spontan și, în mod obișnuit, nu se rezecă. O astfel de cavitate răspunde slab la chimioterapie.

BIBLIOGRAFIE

FISH DG et al: Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infection. A review of 77 patients. Medicine 69:384, 1990

GRAYBILL JR et al: Itraconazole treatment of coccidioidomycosis. Am J Med 89:282, 1990

PEREZ JA et al: Fluconazole therapy in coccidioidal meningitis maintained with intrathecal amphotericin B. Arch Intern Med 155:1665, 1995

STEVENS DA: Coccidioidomycosis. N Engl J Med 332:1077, 1995

VINCENT T et al: The natural history of coccidioidal meningitis: VA-Armed Forces Cooperative Studies, 1955-58. Clin Infect Dis 16:247, 1993

205

John E. Bennett

BLASTOMICOZA

AGENTUL ETIOLOGIC *Blastomyces dermatitidis* este un fung dimorfic care crește la temperatura camerei ca un mucegai alb sau maroniu, dar în interiorul gazdei sau la 37°C crește sub formă unicelulară, cu celule rotunde, cu înmuguriri. Fungul poate fi identificat după aspect, dimorfism, după aspectul sporilor mici purtați de hifele formei pluricelulare sau pe baza rezultatului hibridizării acizilor nucleici. Atunci când izolatele celor două tipuri pereche opuse sunt crescute împreună pe medii de cultură specializate, cum ar fi agar cu extract de drojdii sau de sol, apar structuri generatoare de spori care caracterizează telofaza, numite *Ajellomyces dermatitidis*. (Pentru explicarea telofazei, cititorului i se recomandă cărțile standard de micologie medicală.)

EPIDEMIOLOGIE Infecția este limitată geografic și de vârsta pacienților. Blastomicoza este rară în oricare zonă geografică, dar majoritatea cazurilor apar în zonele de sud-est, centrale și ale zonei atlantice ale Statelor Unite, cu apariția de cazuri întâmplătoare în alte zone din Statele Unite și Canada. Au fost întâlnite cazuri și în Africa, Mexic, America Centrală și, rar, în America de Sud. Majoritatea pacienților au între 20 și 69 de ani. Proporția bărbați/femei este de aproximativ 10/1. Nu există predispoziții profesionale pentru dezvoltarea blastomicozei.

PATOGENIE ȘI ANATOMOPATOLOGIE Infecția cu *B. dermatitidis* pare să fie dobândită prin inhalarea fungului de pe sol, vegetație descompusă sau lemn putred. Mai multe aglomerări de cazuri au apărut în timpul unor activități recreative desfășurate în zone împădurite, situate de-a lungul unor cursuri de apă. Infecția nu este transmisibilă interpersonal. Infecția pulmonară inițială se poate vindeca spontan sau poate deveni cronică. În cazurile cronice pot apărea diseminări în alte porțiuni ale plămânului, cavitație sau leziuni endobronșice. Indiferent dacă leziunea pulmonară se vindecă spontan sau nu, infecția diseminează de obicei pe cale hematogenă către piele, țesutul subcutanat, oase, prostată, epididim sau mucoasa nazală, orală ori laringiană. Mai puțin frecvent, infecția diseminează către creier, meninge, ficat, ganglioni limfatici sau splină. Diseminarea poate să nu fie evidentă timp de săptămâni sau ani după apariția leziunii pulmonare. Infecția progresivă poate fi rareori atribuită unei afecțiuni preexistente sau unui tratament imunosupresiv. Răspunsul inflamator cuprinde limfocite, celule gigante și neutrofile. Hiperplazia pseudoepiteliomatoasă poate fi izbitoare și poate conduce la un diagnostic greșit de carcinom cu celule scuamoase.

MANIFESTĂRI CLINICE Un număr mic de pacienți prezintă o pneumonie acută, autolimitată. Febra, tusea productivă, mialgiile și starea de rău general dispar de obicei în interval de o lună. Infiltratele pulmonare dispar lent, pe măsură ce *B. dermatitidis* dispare din spută.

Marea majoritate a pacienților cu blastomicoză prezintă un debut indidios și o evoluție cronică progresivă. Febra, tusea, scăderea ponderală, astenia fizică, leziunile cutanate și durerile toracice sunt simptome frecvente. Leziunile cutanate apar în special în zonele expuse și își măresc dimensiunile, pe parcursul mai multor săptămâni, de la o pustulă, până la o leziune bine circumscrisă, verucoasă, acoperită de cruste sau ulcerată. Durerile și limfadenopatia regională sunt minime. Leziunile cronice întinse pot suferi o vindecare centrală cu cicatrizare și contractură. Leziunile membranelor mucoase au aspect de carcinom cu celule scuamoase. Radiografia toracică are anomalii în două treimi din cazuri, cu unul sau mai multe infitrate pneumonice sau nodulare. Calcificările, adenopatia hilară și colecțiile lichidiene pleurale mari sunt rare. Leziunile osteolitice pot fi găsite în aproape oricare os și se pot prezenta ca abcese reci, sau pot fi însoțite de fistulizări. Extinderea către o articulație adiacentă poate produce tumefieri nedureroase, dureri și limitarea mișcărilor. Leziunile prostatice și epididimale se aseamănă clinic cu cele din tuberculoză.

DIAGNOSTIC Diagnosticul de blastomicoză este pus prin identificarea fungului în cultura obținută din spută, puroi sau urină. Personalul experimentat de laborator poate pune diagnosticul și prin recunoașterea aspectului microorganismului pe frotiul umed sau pe secțiuni histopatologice. Fungul poate fi vizibil pe un frotiu pentru citologia sputei, dar poate fi cu ușurință scăpat din vedere.

Rx TRATAMENT

Au fost identificați câțiva pacienți cu leziuni pulmonare tranzitorii, dar nu se cunosc modalități de a deosebi acești pacienți de cei a căror boală va progresa local sau va disemina. De aceea, tratamentul ar trebui administrat fiecărui pacient. Medicamentul de elecție pentru pacienții cu infecții rapid progresive, afectări severe sau meningită este amfotericina B administrată intravenos. Leziunile cutanate și leziunile pulmonare necavitare trebuie tratate aproximativ 8-10 săptămâni. Doza totală recomandată pentru un adult este de aproximativ 2,0 grame. Afecțiunea pulmonară cavitară sau infecția care a depășit plămânul și pielea ar trebui tratate aproximativ 10-12 săptămâni, cu 2,5 grame sau mai mult.

Itraconazolul (200 mg de două ori pe zi, în timpul meselor) este medicamentul de elecție pentru tratamentul pacienților cu blastomicoză nonmeningeală trenantă de severitate ușoară spre moderată și care iau cu siguranță medicamentul. Ketoconazolul (400-800 mg zilnic) este un agent alternativ eficace. Tratamentul atât cu itraconazol cât și cu ketoconazol se continuă timp de 6-12 luni.

BIBLIOGRAFIE

BAUMGARDNER DJ et al: Epidemiology of blastomycosis in a region of high endemicity in north-central Wisconsin. Clin Infect Dis 15:629, 1992

BRADSHER RW: Blastomycosis: Fungal infections of the lung. Update 1989. Semin Respir Infect 5:105, 1990

MANGINO JE, PAPPAS PG : Itraconazole for the treatment of histoplasmosis and blastomycosis. Int J Antimicrob Agents 5:219, 1995

PAPPAS PG et al: Blastomycosis in immunocompromised patients. Medicine 72:311, 1993

206 *John E. Bennett*

CRIPTOCOCOZA

AGENT ETIOLOGIC Criptococoza este o infecție cauzată de fungul *Cryptococcus neoformans*. Acest fung se reproduce prin înmugurire și formează celule levurice rotunde. În interiorul gazdei și pe anumite medii de cultură fiecare celulă levurică este înconjurată de o capsulă mare polizaharidică. Fungul crește bine sub formă de colonii netede, cu aspect alb-cremos, pe mediu Sabouraud sau pe alte medii simple, la 20-37°C. Anumite medii de cultură pentru agenții dermatofițiilor conțin cicloheximidă, care inhibă creșterea *C. neoformans*. Identificarea microorganismului se bazează pe aspectul macroscopic și microscopic, teste biochimice și dezvoltarea la 37°C. Rezultatul hibridizării acidului nucleic sau formarea pigmentului maron pe agar Niger însămânțat pot fi, de asemenea, folosite pentru identificare.

Fungul prezintă patru serotipuri capsulare, denumite A, B, C și D. Există de asemenea două tipuri pereche. Cultivarea concomitentă a tipurilor pereche opuse creează un stadiu diploid tranzitoriu, denumit *Filobasidiella neoformans* varianta *neoformans,* pentru serotipurile A sau D și *Filobasidiella neoformans* varianta *bacillispora,* pentru serotipurile B sau C. Microorganismele care nu sunt cultivate în condiții de împerechere sunt denumite *C. neoformans* varianta *neoformans,* pentru serotipurile A și D și *C. neoformans* varianta *gattii,* pentru serotipurile B și C; o colorație simplă a mediului de cultură face distincția între cele două varietăți.

EPIDEMIOLOGIE Excrementele uscate ale porumbeilor conțin de obicei serotipurile A sau D (*Cryptococcus neoformans* varianta *neoformans*). *C. neformans* varianta *gattii* a fost izolat din frunzele căzute în jurul eucalipților din speciile *Eucalyptus camaldulensis* și *Eucalyptus tereticornis*. Acest din urmă izolat a fost desemnat ca fiind serotipul B. Distribuția acestor eucalipți în Australia corespunde distribuției infecției datorate *C. neoformans* varianta *gattii* în această țară. Prevalența ridicată a acestor arbori în alte climate subtropicale s-a considerat că este explicația pentru relativa limitare a acestor infecții la climatele calde.

Criptococoza datorată *C. neoformans* varianta *neoformans* este o complicație obișnuită a infecției tardive cu virusul imunodeficienței umane (HIV), fiind prezentă la 6,2% din cei 274.150 pacienți cu SIDA înregistrați la Centrul de Prevenire și Control al Bolilor în septembrie 1993. Pacienții care au fost supuși unui transplant de organ sau corticoterapiei, ca și cei cu sarcoidoză au, de asemenea, un risc crescut de infecție cu *C. neoformans* varianta *neoformans*. Aproape toate aceste infecții sunt determinate de serotipul A, cu toate că serotipul B este răspunzător de mai bine de 20% din cazurile din Europa de Vest. Infecțiile cu varianta *gattii* au fost rare la pacienții cu SIDA și la alți pacienții imunocompromiși, chiar în climatele subtropicale, unde infecția cu varianta *gattii* se produce la indivizii anteriori sănătoși.

Animelele, în mod special pisicile, pot face criptococoză, dar nu transmit infecția la alte animale sau la om. Sursa de infecție pentru om e necunoscută, cu excepția rară a cazurilor dobândite după transplantul de rinichi sau alt organ solid. Criptococoza este rară înainte de pubertate.

PATOGENIE ȘI ANATOMOPATOLOGIE Se crede că infecția este dobândită prin inhalarea fungilor în plămân. Infecția pulmonară prezintă o tendință de remitere spontană și este frecvent asimptomatică. Diseminarea asimptomatică pe cale hematogenă înspre creier duce la formarea de aglomerări de criptococi în zonele perivasculare ale materiei cenușii corticale, la nivelul ganglionilor bazali și, într-o măsură mai mică, în alte zone ale sistemului nervos central. Răspunsul inflamator în jurul acestor focare este de obicei slab. În cazurile cronicizate, apare o arahnoidită bazilară densă, tipică. Leziunile pulmonare prezintă o intensă inflamație granulomatoasă. Criptococii sunt cel mai bine observați în țesuturi prin colorarea cu argint-metenamină sau PAS (periodic acid-Schiff stain). Deși un rezultat intens pozitiv după colorarea țesutului cu mucicarmină este diagnostic, colorarea variază de la intensă la absentă.

MANIFESTĂRI CLINICE Majoritatea pacienților au *meningoencefalită* în momentul diagnosticului. Fără un tratament corespunzător, această formă de infecție este în mod invariabil letală, iar decesul survine oricând între două săptămâni până la mai mulți ani de la debutul simptomelor. Manifestările inițiale cuprind cefalee, grețuri, mers nesigur, demență, iritabilitate, confuzie și vedere încețoșată. Atât febra, cât și redoarea de ceafă sunt adesea ușoare sau absente. Edemul papilar este prezent la o treime dintre pacienți în momentul diagnosticului. Paraliziile de nervi cranieni, în mod tipic asimetrice, apar la aproximativ un sfert din cazuri. Alte semne de lateralizare sunt rare. Odată cu progresiunea infecției apar coma, din ce în ce mai profundă, precum și semne de compresiune a trunchiului cerebral. Autopsia relevă adesea existența edemului cerebral în cazurile mai acute și hidrocefalia în cazurile mai cronice.

Criptococoza pulmonară produce dureri toracice la aproximativ 40% dintre pacienți și tuse la 20%. Radiografiile pulmonare demonstrează existența unuia sau a mai multor infiltrate dense, care sunt adesea bine circumscrise. Cavitările, colecțiile lichidiene pleurale și adenopatia hilară sunt rare. Calcificările nu sunt evidente, iar benzile de fibroză sunt rareori observabile.

Leziunile cutanate sunt prezente la 10% dintre pacienții cu criptococoză, majoritatea pacienților cu leziuni cutanate prezentând infecție diseminată. Apar una sau câteva mici leziuni papuloase asimptomatice, care se măresc lent și au tendința să prezinte o ramolire centrală, conducând la ulcerare. Leziunile osoase osteolitice apar la 4% dintre pacienți și se prezintă de obicei sub formă de abcese reci. Manifestări rare în criptococoză includ prostatita, endoftalmita, hepatita, pericardita, endocardita și abcesul renal.

DIAGNOSTIC Febra și cefaleea apărute la un pacient cu SIDA sau cu factori de risc pentru infecția HIV sugerează posibilitatea criptococozei, toxoplasmozei sau a unui limfom al sistemului nervos central. Evidențierea unei leziuni focale la rezonanța magnetică nucleară este neobișnuită în criptococoză. Cele mai multe leziuni cerebrale criptococice înlocuitoare de spațiu se produc la pacienții infectați cu *C. neoformans* varianta *gattii*, care au în plus și meningită. La pacienții fără SIDA, meningita datorată *C. neoformans* se aseamănă cu cea datorată *Mycobacterium tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* sau cancerului metastatic. Puncția lombară este cel mai util test diagnostic. Un frotiu colorat cu cerneală de India, obținut din sedimentul lichidului cefalorahidian (LCR) centrifugat, relevă fungi încapsulați la mai mult de jumătate din cazuri, deși artefactele pot produce confuzii. La pacienții fără SIDA, nivelul glucozei în lichidul cefalorahidian este redus la jumătate din cazuri; nivelul proteinelor este de obicei crescut, fiind deseori prezentă o pleiocitoză limfocitară. Modificările LCR sunt mai puțin pronunțate la pacienții cu SIDA, deși frotiul colorat cu cerneală de India este mai des pozitiv.

La aproximativ 90% dintre pacienții cu meningoencefalită criptococică, inclusiv toți cei cu frotiuri LCR pozitive, se poate detecta antigenul capsular în LCR sau ser prin aglutinare latex. Este disponibil, de asemenea, și un test imunoenzimatic pentru antigenul criptococic. Rezultatele fals-pozitive ocazionale fac din cultură testul diagnostic definitiv. *C. neoformans* este adesea prezent în urina pacienților cu meningoencefalită. Fungemia survine la 10-30% dintre pacienți și este frecventă în special la pacienții cu SIDA.

Criptococoza pulmonară mimează existența unei afecțiuni maligne din punct de vedere radiografic și al simptomatologiei. Cultura sputei este pozitivă doar în 10% din cazuri, iar testele pentru antigenul seric sunt pozitive doar într-o treime. Ocazional, *C. neoformans* apare într-una sau mai multe probe de spută ca saprofit endobronșic. Biopsia este de obicei necesară pentru diagnostic.

Criptococoza cutanată poate fi confundată cu un comedon, cu carcinomul bazocelular sau cu sarcoidoza. La pacienții cu SIDA, leziunile cutanate pot fi numeroase și pot fi confundate cu moluscum contagiosum. Biopsia relevă nenumărați criptococi. Criptococoza osoasă se aseamănă cu tuberculoza.

℞ TRATAMENT

Pacienții cu SIDA și criptococoză sunt inițial tratați cu amfotericină B administrată intravenos, cu sau fără flucitozină, și apoi trecuți pe fluconazol. Pe parcursul infecției active, fluconazolul (400 mg) se administrează o dată pe zi. După obținerea controlului infecției, tratamentul cu o doză mai mică de fluconazol (200 mg zilnic) se continuă un timp nedefinit. Itraconazolul este mai puțin eficient decât fluconazolul ca terapie de întreținere.

La pacienții fără SIDA, criptococoza poate fi tratată cu amfotericină B, singură sau în combinație cu flucitozină. Amfotericina B se administrează în doza de 0,5-0,7 mg/kg pe zi, atunci când este folosită singură și în doza de 0,3-0,5 mg/kg pe zi, atunci când este folosită în combinație cu flucitozina. Flucitozina este administrată inițial în doze de 25-37,5 mg/kg la fiecare 6 ore pacienților cu funcție renală normală. Deși există nomograme pentru ajustarea dozelor de flucitozină în prezența unei funcții renale reduse, măsurarea frecventă a nivelurilor serice și menținerea acestora între 50 și 100 μg/ml oferă cele mai bune șanse de a preveni toxicitatea.

Durata tratamentului la pacienții fără SIDA se bazează pe rezultatele puncțiilor lombare. Acestea sunt efectuate cel mai bine săptămânal, până când se dovedește în mod clar conversia culturilor. Șase săptămâni de terapie pot fi adecvate pentru pacienții ale căror culturi săptămânale de LCR (2-4 ml) au rămas sterile de cel puțin 4 săptămâni,

ale căror frotiuri colorate cu cerneală de India au devenit negative şi la care nivelul glucozei în LCR este normal. Titrurile de antigen criptococic din LCR aflate în declin oferă într-o oarecare măsură asigurări în privinţa succesului terapeutic; în contrast, titrurile de antigen seric, deşi folositoare pentru diagnostic, s-au dovedit a fi nefolositoare pentru evaluarea răspunsului la tratament. Aproximativ 50-70% din cazurile de criptococoză la pacienţii fără SIDA sunt vindecate.

Hidrocefalia poate fi manifestarea de debut sau o complicaţie tardivă a criptococozei. Alte sechele sunt orbirea, demenţa şi modificările de personalitate. Pentru pacienţii cu edem cerebral marcat care au un început de vedere înceţoşată, au fost recomandate în speranţa împiedicării orbirii definitive, puncţiile lombare zilnice sau procedurile de şunt de LCR.

Pacienţii cu criptococoză extranervoasă necesită cel mai adesea administrare de amfotericină B intravenos, cu sau fără flucitozină. Ţinerea sub observaţie sau excizia leziunilor poate fi suficientă pentru unii pacienţi, anterior normali, care prezintă un singur focar în plămân, piele sau os, şi care nu au criptococi în LCR, urină sau sânge. Nu sunt încă disponibile normele de folosire a fluconazolului la pacienţii fără SIDA. Din motive prezentate în altă parte a cărţii (vezi capitolul 202), fluconazolul nu este recomandat pentru profilaxia criptococozei la pacienţii cu SIDA.

BIBLIOGRAFIE

MEYOHAS M-C et al: Pulmonary cryptococcosis: Localized and disseminated infections in 27 patients with AIDS. Clin Infect Dis 21:628, 1995

MURAKAWA GJ et al: Cutaneous *Cryptococcus* infection and AIDS: Report of 12 cases and review of the literature. Arch Dermatol 132:545, 1996

PINNER RW et al: Prospects for preventing cryptococcosis in persons infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 21:S103, 1995

POWDERLY WG et al: Measurement of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid: Value in the management of AIDS-associated cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 18:789, 1994

REX JR et al: Catastrophic visual loss due to *Cryptococcus neoformans* meningitis. Medicine 72:207, 1993

SPEED B, DUNT D: Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. Clin Infect Dis 21:28, 1995

WHITE M et al: Cryptococcal meningitis: Outcome in patients with AIDS and patients with neoplastic disease. J Infect Dis 165:690, 1992

207 CANDIDOZELE

John E. Bennett

AGENŢII ETIOLOGICI *Candida albicans* este cel mai frecvent agent etiologic al candidozei, dar *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida guilliermondii*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, precum şi alte câteva specii, pot determina candidoză profundă care este uneori fatală. *C. parapsilosis* se evidenţiază în special pentru abilitatea sa de a produce endocardite. *C. tropicalis* este responsabilă pentru aproximativ o treime din cazurile de candidoză profundă la pacienţii cu neutropenie.

Toate speciile de *Candida* patogene se pot întâlni şi ca germeni comensauli la om, în special în cavitatea bucală, scaun şi vagin. Aceste specii cresc rapid între 25°C şi 37°C pe medii simple, sub formă de celule ovale, cu înmuguriri. În medii de cultură specializate se formează hife sau structuri alungite, ramificate, denumite *pseudohife*. *C. glabrata*, anterior denumită *Torulopsis glabrata*, diferă de ceilalţi membri ai genului prin aceea că nu formează hife sau pseudohife adevărate in vitro sau în ţesuturile infectate. *C. albicans* poate fi identificată în mod prezumtiv după abilitatea sa de a forma tuburi germinale în ser sau după formarea de spori mari cu pereţi groşi, denumiţi *chlamidospori*. Identificarea finală a tuturor speciilor necesită teste biochimice.

PATOGENIE Candidoza este adesea precedată de creşterea colonizării cavităţii bucale, vaginului şi fecalelor cu *Candida*, datorită tratamentului cu antibiotice cu spectru larg. Factori suplimentari locali şi sistemici favorizează infecţia. Candidoza orofaringiană se produce cu o probabilitate mare la nou născuţi şi la pacienţii cu diabet zaharat, infecţie cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) sau proteze dentare. Candidoza vulvovaginală este frecvent întâlnită în trimestrul trei de sarcină. De la perineu, *Candida* poate invada tractul urinar prin intermediul unui cateter intravezical. Candidoza cutanată implică cel mai adesea tegumentele macerate, cum ar fi cele din zonele acoperite de scutece la copii, intertrigo-ul submamar, sau cele de pe mâinile ţinute în mod constant în apă sau acoperite de mănuşi ocluzive. *Candida* poate trece de pe suprafeţele colonizate în ţesutul profund atunci când este compromisă integritatea mucoasei sau tegumentelor, ca de exemplu perforaţia tractului digestiv traumatică, chirurgicală sau prin ulcer peptic sau prin distrugeri mucoase datorate agenţilor citotoxici folosiţi în chimioterapia anticanceroasă. Deşi *Candida* nu face parte din flora rezidentă în mod normal pe suprafaţa pielii, secreţiile din gură, rect, vagin, ca şi scurgerile provenite din plăgile chirurgicale sau traheostomă pot contamina mandrenul sau locul de puncţie ale unui cateter plasat în vena ombilicală sau într-o venă centrală, iar această contaminare poate produce septicemie severă cu *Candida*. Abuzul de droguri intravenoase sau arsurile de gradul trei pot constitui, de asemenea, o poartă de intrare tegumentară pentru *Candida* care poate conduce la candidoză profundă. Odată ce *Candida* a depăşit bariera tegumentară, greutatea foarte mică la naştere (la nou născuţi) şi neutropenia sau terapia cu glucocorticoizi (la orice pacient) scade semnificativ apărarea gazdei. Însămânţarea hematogenă este evidentă în mod special pentru retină, rinichi, splină şi ficat.

MANIFESTĂRI CLINICE *Candidoza orală* prezintă un aspect de placarde albe, discrete, aderente şi confluente, pe mucoasa orală sau faringiană, în special la nivelul cavităţii bucale şi limbii. Aceste leziuni sunt de obicei nedureroase, dar fisurile de la colţurile gurii pot fi dureroase. Candidoza orofaringiană inexplicabilă ridică suspiciunea unei infecţii HIV. Candidoza orală este obişnuită în infecţia acută HIV şi devine din ce în ce mai frecventă odată ce numărul celulelor CD4+ scade. La un număr de celule CD4+ sub 50/ μl, candidoza esofagiană devine, de asemenea, o prezenţă obişnuită. Infecţia HIV pare să nu fie un factor de risc independent pentru candidoza vulvovaginală.

Candidoza cutanată se prezintă ca zone intertriginoase roşii, macerate, paronichie, balanită sau prurit anal. Candidozele de la nivelul pielii perineale şi scrotale pot fi acompaniate de leziuni pustulare discrete pe faţa internă a coapselor. *Candidozele mucocutanate cronice* sau *granuloamele candidozice* se prezintă în mod tipic cu aspect de leziuni cutanate hiperkeratozice circumscrise, unghii distrofice sfărâmicioase, alopecie parţială în zonele cu leziuni ale scalpului, precum şi ca leziuni orale şi vaginale. Infecţia sistemică este foarte rară, dar afectarea feţei şi mâinilor poate fi severă. Alte constatări pot include epidermofiţia cronică, displazia dentară şi hipofuncţia glandelor paratiroide, suprarenale sau tiroide. La aceşti pacienţi au fost descrise variate defecte ale funcţiilor limfocitelor T. Candidoza vulvovaginală produce prurit, secreţii şi uneori dureri în timpul actului sexual sau al urinării. Examinarea cu valve relevă o mucoasă inflamată şi un exsudat subţire, adesea cu flocoane albe.

Candidoza esofagiană este adesea asimptomatică, dar poate determina dureri substernale sau disfagie. Cele mai multe

leziuni sunt localizate în treimea distală a esofagului și apar la endoscopie ca zone eritemato-edematoase, pete albe localizate sau ulcere. Biopsia sau periajul leziunii sunt necesare pentru diagnostic și pentru depistarea infecțiilor concomitente, în mod special cu herpes simplex, la pacienții cu neoplazii, și cu citomegalovirus, la pacienții cu SIDA. Esofagografia nu este specifică pentru diagnostic, dar poate evidenția spasmul sau neregularitățile mucoasei. Esofagita candidozică poate duce la sângerări și la afectarea alimentării. Diseminarea hematogenă de la esofag se produce, probabil, la unii pacienți neutropenici, dar este raportată rar în cazul pacienților infectați cu HIV.

Candida poate da cistită, pielită sau necroză papilară renală în cazul unui tract urinar obstruat. Intervențiile chirurgicale sau explorările instrumentale pe un tract urinar colonizat pot conduce la candidemie. Totuși, cei mai mulți pacienți cu *Candida* izolată din urină au doar o colonizare a vezicii urinare de la un cateter Foley sau de la un volum rezidual urinar crescut. Contaminarea jetului urinar cu *Candida* vaginală este, de asemenea, obișnuită.

Diseminarea hematogenă poate determina un spectru larg de afecțiuni, mergând de la febră până la șoc septic; etiologia acestor manifestări devine clară mai târziu, când se dezvoltă abcese locale în multiple organe. Leziunile pe retină sunt vizibile la fundoscopie după două săptămâni și ar trebui căutate la toți pacienții cu candidemie. Vederea încețoșată, scotoamele sau durerea oculară pot să nu fie sesizate câteva săptămâni, în mod special de către pacienții obnubilați sau sedați. Cele mai precoce leziuni sunt exsudatele retiniene, unilaterale în jumătate din cazuri. Extinderea leziunilor duce la vitreită, abces vitreal, dezlipire de retină și hipopion. Majoritatea cazurilor de afectare oculară s-au produs la pacienții neutropenici. În contrast, așa-numita candidoză hepatosplenică este recunoscută de obicei la pacienții cu leucemie acută, la care neutropenia marcată începe să se remită. Această entitate, denumită mai bine *candidoză diseminată cronică*, pleacă de la însămânțarea intestinală a circulației portale și venoase. Febra, concentrațiile serice ușor crescute ale fosfatazei alcaline și multiplele abcese mici evidențiate la ecografie, imagistica prin rezonanță magnetică nucleară sau tomografia computerizată pe ficat, splină sau rinichi, sugerează diagnosticul. În timpul candidemiei acute la un pacient neutropenic pot să apară, oriunde pe tegumente, mici papule eritematoase. Dacă pacientul nu depășește rapid candidoza diseminată, leziunile vor dezvolta un centru necrotic. Pot fi întâlnite, de asemenea, leziuni musculare dureroase. Puncția biopsie a unei leziuni cutanate ajută la diferențierea acestei afecțiuni extrem de grave de furunculoza dată de *Malassezia*, o afecțiune similară dar benignă, care poate implica zona superioară a toracelui sau extremitățile unui pacient febril transpirat.

Diseminarea hematogenă la pacientul neutropenic este vizibilă uneori radiologic sub forma unor noduli pulmonari fini. Pneumonia cu *Candida*, separată de candidoza hematogenă, este foarte rară. Însămânțarea microorganismului pe valva cardiacă nativă sau protetică pornește în principal de la cateterele venoase centrale; uneori, însămânțarea valvulară este întâlnită la dependenții de droguri intravenoase. Sunt caracteristice embolizările în arterele mari, cum ar fi iliaca sau femurala. Injecția intravenoasă a heroinei brune impure a cauzat un sindrom clinic constând din endoftalmită candidozică și foliculită purulentă, uneori acompaniat de osteomielită vertebrală. Această foliculită difuză afectează în special zonele păroase, incluzând scalpul și zona de sub bărbie.

Candida poate determina artrite indolore, cel mai adesea la nivelul genunchiului, la pacienții care au primit injecții intraarticulare cu glucocorticoizi, la cei imunodeprimați și la nou născuții cu greutate mică la naștere. Protezele articulare se pot infecta în timpul implantării. Creșterea insuficientă a *Candidei* în lichidul articular poate determina laboratorul să greșească, excluzând microorganismul din lista suspecților.

Diseminarea hematogenă poate duce la abcese cerebrale sau meningită cronică. Diagnosticul infecției șunturilor ventriculo-peritoneale este dificil, deoarece simptomele sunt insesizabile, iar culturile LCR sunt de obicei sterile.

DIAGNOSTIC Procedeul de elecție în diagnosticarea candidozelor superficiale este reprezentat de demonstrarea existenței de pseudohife pe frotiul umed, cu confirmare prin cultură. Raclajele pentru frotiu pot fi obținute de la nivelul pielii, unghiilor, precum și de la nivelul mucoaselor orală și vaginală. Cultura luată separat nu este diagnostică; totuși, obținerea de specii de *Candida* din zone superficiale multiple de la pacienți imunodeprimați poate semnifica invazie viscerală.

Leziuni mai profunde produse de *Candida* se pot diagnostica prin secționarea histologică a probelor obținute de la biopsie sau prin cultivarea probelor de lichid cefalorahidian, sânge, lichid articular sau probe chirurgicale. Hemoculturile sunt foarte utile în cazul endocarditei produse de *Candida*, precum și al septicemiei induse de utilizarea cateterelor, fiind mai rar pozitive în alte forme de boală diseminată. Testele serologice pentru anticorpi sau antigene nu sunt utile.

Rx TRATAMENT

Candidoza cutanată a zonelor macerate răspunde la măsurile de reducere a umidității și frecării, alături de administrarea unui agent topic antifungic aplicat neocluziv. Sunt utile pudra de nistatin, sau o cremă cu ciclopirox sau cu un azol. Clotrimazolul, miconazolul, econazolul, ketoconazolul, sulconazolul și oxiconazolul sunt disponibile ca loțiuni sau creme. Vulvovaginitele cu *Candida* răspund mai bine la un azol, decât la supozitoarele cu nistatin. Există puține diferențe în ceea ce privește eficacitatea între preparatele vaginale cu miconazol, clotrimazol, tioconazol, butoconazol sau terconazol. Tratamentul sistemic al candidozei vulvovaginale cu o singură capsulă de 150 mg de fluconazol este mai convenabil decât tratamentul topic, dar probabilitatea efectelor adverse este mai mare. Comprimatele cu clotrimazol, utilizate de 5 ori pe zi, sunt mai eficiente în candidozele orale și esofagiene decât suspensia de nistatin. Ketoconazolul (200-400 mg zilnic) sau itraconazolul (200 mg zilnic) este de asemenea util în esofagita cu *Candida*, dar la mulți pacienți medicamentul se absoarbe slab, deoarece acestora li se administrează și antagoniști de receptori H-2 sau pacienții suferă de SIDA. La pacienții cu SIDA, fluconazolul (100-200 mg zilnic) este cel mai eficient azol pentru candidoza orală și esofagiană.

Tratamentul candidozei orofaringiene recurente la pacienții infectați HIV pune probleme speciale. Pacienții cu numărul de celule CD4+ sub 100/µl care au primit un tratament îndelungat cu fluconazol au un risc crescut de a dezvolta rezistență la azoli, necesitând o doză crescută pentru a determina un răspuns, având recăderi rapide și eventual nemairăspunzând adecvat la orice doză de fluconazol. În acest moment, tratamentul cu itraconazol, ketoconazol sau clotrimazol duce la o ameliorare tranzitorie, sau nu determină nici o îmbunătățire. Creșterea rezistenței la azoli la această populație sugerează că pacienții infectați cu HIV care au candidoză orofaringiană ar trebui tratați pentru fiecare episod individual și numai atunci când episoadele devin intolerabil de frecvente ar trebui administrată terapia profilactică săptămânală sau zilnică, și chiar atunci la cele mai mici doze necesare pentru menținerea remisiunii. În contrast, pacienții cu SIDA care au esofagită candidozică sunt atât de predispuși la recăderi, încât tratamentul profilactic cu fluconazol este recomandat tuturor cazurilor dovedite. Majoritatea pacienților infectați HIV care au candidoză orofaringiană rezistentă la azoli au și esofagită. Aproape toți pacienții cu candidoză orofaringiană sau esofagiană

rezistentă la azoli răspund la amfotericină B (0,3-0,5 mg/kg zilnic) administrată intravenos, dar recidivează imediat după terminarea tratamentului.

Candidoza vezicii urinare răspunde la irigații vezicale cu amfotericină B (50 μg/ml pentru 5 zile). Dacă nu sunt prezente catetere vezicale, fluconazolul oral poate fi folosit pentru a controla candiduria. În toate formele de candidoză superficială, recăderile după tratamentele reușite sunt frecvente, cu excepția cazului în care factorii predispozanți sunt eliminați.

Amfotericina B administrată intravenos reprezintă medicamentul de elecție în candidoza diseminată. Medicamentul este administrat de obicei în doze de 0,5-0,7 mg/kg zilnic. La pacienții fără contraindicații de folosire a flucitozinei, administrarea acesteia în doză de 100-150 mg/kg pe zi, împreună cu amfotericina B (0,3-0,5 mg/kg pe zi), reprezintă o alternativă eficientă. Fluconazolul administrat în doză pentru adulți, de 100 mg zilnic, reprezintă probabil medicamentul de elecție pentru candidozele mucocutanate cronice.

Candida izolată dintr-o hemocultură obținută în mod adecvat trebuie considerată semnificativă; cazurile fals-pozitive adevărate sunt rare. Toți pacienții cu *Candida* cultivată din sângele periferic trebuie să primească intravenos amfotericină B, pentru a trata infecția acută și a preveni sechelele tardive. La pacienții imunocompetenți cu fungemie cu *C. albicans* dobândită prin infecția cateterului intravenos, cateterul ar trebui îndepărtat concomitent cu administrarea fie a fluconazolului (400 mg pe zi), fie a amfotericinei B (0,5 mg/kg pe zi). Pacienților cu flebită supurativă a unei vene periferice ar trebui să li se excizeze porțiunea infectată a venei. Tratamentul pentru candidemie se continuă două săptămâni după ce pacientul a devenit afebril. Alegerea între fluconazol și amfotericină B ar trebui făcută în funcție de speciile de *Candida* implicate. *C. Krusei* determină aproape 1% din toate cazurile de candidemie, dar este rezistentă la fluconazol în vitro. *C. glabrata* prezintă un nivel intermediar de sensibilitate la fluconazol, dar au fost studiate prea puține cazuri pentru a determina dacă candidemia ce implică această specie va răspunde la fel de bine la fluconazol, ca și la amfotericină B. Au fost depistate tulpini de *Candida lusitaniae* rezistente la amfotericină B, dar sensibile la azoli. În toate cazurile de candidemie ar trebui făcut un examen de fund de ochi pentru depistarea endoftalmitei, iar terapia ar trebui continuată până la vindecarea leziunilor retiniene. Tratamentul preferat pentru endoftalmita candidozică este amfotericină B intravenos cu sau fără flucitozină, deși s-au raportat vindecări cu fluconazol. Vitrectomia discului ciliar poate facilita diagnosticul și vindecarea atunci când este prezent un abces în vitro cu *Candida*. Plasarea amfotericinei B în cavitatea vitroasă la sfârșitul vitrectomiei ar trebui luată în considerare.

Injectarea amfotericinei B într-o articulație infectată, în cavitea pleurală sau în peritoneu este foarte rar indicată. Scoaterea protezelor incluzând protezele articulare, valvele cardiace, cateterele pentru dializa peritoneală și cateterele venoase centrale este de obicei esențială. Colecțiile purulente cum ar fi cele din abdomenul postoperator necesită drenaj chirurgical sau prin cateterism percutan ghidat prin tomografie computerizată; o excepție o constituie numeroasele abcese mici din ficat, splină sau rinichi din candidoza cronică diseminată, care nu pot fi drenate eficient și necesită terapie fungică prelungită. În general, tratamentul ar trebui continuat până ce pacientul cu candidoză cronică diseminată a devenit afebril și nonneutropenic de cel puțin 2 săptămâni. Defectele constatate prin imagistică pot persista mult timp după vindecarea bolii. Recăderile în timpul unui nou episod de neutropenie sunt obișnuite, mai puțin dacă pacientul primește amfotericină B. Terapia citostatică sau chiar transplantul de măduvă osoasă pot fi întreprinse la pacienții cu antecedente de candidoză cronică diseminată, dar în perioada neutropenică ar trebui administrată amfotericina B.

Fluconazolul administrat profilactic în doze de 400 mg zilnic poate să scadă incidența candidozei profunde la primitorii de transplant alogenic de măduvă osoasă. Deși incidența candidozei superficiale este de asemenea scăzută de profilaxia cu fluconazol, infecția superficială poate fi ușor depistată și tratată. Aspergiloza nu este prevenită de profilaxia cu fluconazol. Studii efectuate pe pacienții cu leucemie și pe alți pacienți neutropenici nu au găsit efecte benefice ale profilaxiei cu fluconazol. Administrarea empirică a fluconazolului la pacienții neutropenici febrili care nu răspund la antibioticele cu spectru larg, nu este recomandată în mod curent.

Rolul noilor preparate de amfotericină B în tratamentul candidozei profunde sau în terapia empirică se află încă în studiu.

BIBLIOGRAFIE

Akler MA et al: Use of fluconazole in the treatment of candidal endophthalmitis. Clin Infect Dis 20:657, 1995

Anaissie E et al: Fluconazole therapy for chronic disseminated candidiasis in patients with leukemia and prior amphotericin B therapy. Am J Med 91:142, 1991

Laine L et al: Fluconazole compared with ketoconazole for the treatment of candida esophagitis in AIDS. Ann Intern Med 117:655, 1992

Lecciones JA et al: Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: Analysis of 155 episodes. Clin Infect Dis 14:875, 1992

Odds FC: *Candida and Candidosis*. Philadelphia, Saunders, 1988

Rex JR et al: A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. N Engl J Med 331:1324, 1994

Slavin MA et al: Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation–a prospective, randomized, double-blind study. J Infect Dis 171:1545, 1995

Thaler M et al: Hepatic candidiasis in cancer patients: The evolving picture of the syndrome. Ann Intern Med 198:88, 1988

Tosti A et al: Treatment of dermatophyte nail infections: An open randomized study comparing intermittent terbinafine with continuous terbinafine treatment and intermittent itraconazole therapy. J Am Acad Dermatol 34:595, 1996

White A, Goetz MB: Azole-resistant *Candida albicans:* Report of two cases of resistance to fluconazole and review. Clin Infect Dis 19:687, 1994

Wingard JR: Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. Clin Infect Dis 20:115, 1995

Winston DJ et al: Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 118:495, 1993

208

John E. Bennett

ASPERGILOZA

AGENȚI ETIOLOGICI *Aspergillus fumigatus* este cea mai frecventă cauză a aspergilozei, dar *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* și câteva alte specii pot, de asemenea, produce îmbolnăviri. *Aspergillus* este un mucegai cu hife septate de aproximativ 2-4 μm în diametru. Fungul este identificat după aspectul său macroscopic și microscopic în cultură.

PATOGENIE ȘI ANATOMOPATOLOGIE Toate speciile comune de *Aspergillus* care produc îmbolnăviri la om sunt ubicuitare în mediu, dezvoltându-se pe frunze moarte, cereale depozitate, grămezi de bălegar, fân și alte vegetale în descompunere. Inhalarea de spori de *Aspergillus* trebuie să fie extrem de frecventă, dar boala este rară. Invazia țesutului pulmonar este aproape întotdeauna limitată la pacienții imunodeprimați. Aproximativ 90% vor prezenta două dintre următoarele trei constatări: mai puțin de 500 granulocite/μl de sânge periferic, doze suprafiziologice de corticosteroizi suprarenalieni și cu antecedente de administrare de medicamente citotoxice,

cum ar fi ciclosporina. Aspergiloza invazivă reprezintă o complicație ocazională a SIDA. Infecția cu *Aspergillus* se caracterizează prin invazia vaselor de sânge de către hife, tromboze, necroze și infarcte hemoragice. Bolile granulomatoase cronice ale copilăriei predispun, de asemenea, la aspergiloză pulmonară invazivă, dar în acest caz răspunsul inflamator este de tip granulomatos, iar invazia vaselor sanguine este rară.

Inhalarea masivă de spori de *Aspergillus* de către persoanele sănătoase poate conduce la o pneumonită acută, difuză, autolimitată. Pot fi întâlnite granuloame epiteloide cu celule gigante și zone centrale piogenice conținând hife. Boala evoluează în general spre vindecare spontană după mai multe săptămâni.

Aspergillus poate coloniza arborele bronșic lezat, chisturile sau cavitățile pulmonare ale pacienților cu boli pulmonare subiacente. Aglomerările de hife din interiorul chisturilor sau cavităților (aspergiloame), aflate de obicei în lobul superior, pot atinge mai mulți centimetri în diametru și pot fi vizibile la radiografia toracică. Nu se produce și invazia tisulară. Termenul de *aspergiloză bronhopulmonară alergică* desemnează afecțiunea pacienților cu astm bronșic preexistent care prezintă eozinofilie, anticorpi de tip IgE anti-*Aspergillus*, precum și infiltrate pulmonare fugace datorate dopurilor bronșice (vezi capitolul 253).

MANIFESTĂRI CLINICE *Aspergiloza pulmonară saprofită endobronșică* se manifestă cu tuse cronică productivă, adesea cu hemoptizie la pacienții cu afecțiuni pulmonare cronice anterioare, cum ar fi tuberculoza, sarcoidoza, bronșiectazii sau histoplasmoză. *Aspergillus* se poate extinde de la localizarea sa endocavitară sau endobronșică până la pleură în timpul evoluției unui abces pulmonar bacterian sau al unei intervenții chirurgicale. Pacienții raportați cu pneumonie necrotizantă cronică cu *Aspergillus*, în cele mai multe cazuri, se pare că au avut o colonizare endobronșică saprofită și un proces patologic pus pe seama unei alte boli, cu sau fără infecții bacteriene suprapuse. Pacienții cu pneumonie cronică și *Aspergillus* în spută ar trebui suspectați fie de o pneumonie cu o altă etiologie (de ex., histoplasmoza), fie de pneumonie cu Aspergillus suprapusă pe o boală de fond imunodeprimantă [de ex., boala granulomatoasă cronică sau infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV)].

Aspergiloza invazivă la gazdele imunocompromise se manifestă ca un infiltrat pulmonar consolidat dens, acut, rapid progresiv și este cel mai frecvent în rândul pacienților cu leucemie acută și la primitorii de transplante tisulare. Infecția progresează prin invazie directă peste planurile tisulare și prin diseminare hematogenă în plămân, creier și alte organe. Tomografia computerizată (TC) a fost utilă pentru identificarea infiltratelor pulmonare precoce și, odată cu creșterea numărului de neutrofile, pentru descrierea zonelor centrale de cavitație. *Aspergillus* poate invada pacienții imunodeprimați prin tegumente, în zona unui traumatism urinar sau prin mucoasa căilor aeriene superioare. Leziunile precoce la nivelul mucoasei nazale ar trebui căutate la pacienții neutropenici cu febră și epistaxis minim. Petele roșii-orange de pe mucoasă devin rapid necrotice și albe, apoi negre. Extensia rapidă în sinusul paranazal adiacent, orbită sau față este obișnuită, cu sau fără apariția leziunilor pulmonare.

Sinuzita cu *Aspergillus* la pacienții imunodeprimați poate avea două forme. Într-un sinus paranazal cronic obstruat se poate forma un bulgăre de hife, fără invazie tisulară. Mult mai puțin frecvent, în sinus poate avea punctul de plecare o inflamație tisulară granulomatoasă cronică fibrozantă cu hife de *Aspergillus*, care se poate extinde lent către orbită și encefal. *Aspergillus* este o cauză a sinuzitei alergice fungice, fungii cu pereți negricioși (de ex., *Cladosporium, Alternaria)* fiind mai frecvenți în acest cadru. Pacienții au de obicei antecedente de rinită alergică cronică, uneori cu polipi nazali, dar altfel sunt sănătoși, prezentându-se pentru exoftalmie nedureroasă, obstrucție nazală sau durere surdă continuă. La TC sau rezonanța magnetică nucleară poate fi detectată o masă densă de țesut moale, care împinge peretele lateral al sinusului etmoid sau peretele medial al sinusului maxilar. La examinarea sinusurilor se constată o mucoasă îngroșată și inflamată, dar intactă. În cavitatea sinusului pot fi găsite secreții mucopurulente aderente cu benzi de neutrofile, eozinofile, cristale Charcot-Leyden și uneori hife.

Aspergiloza la pacienții infectați cu HIV cel mai adesea implică plămânul, manifestându-se cu febră, tuse și dispnee. În mod caracteristic, numărul de celule CD4+ este $< 50/\mu l$. Aproximativ jumătate din acești pacienți au neutropenie sau au fost tratați recent cu glucocorticoizi. Infiltratele pulmonare difuze, bilaterale sau focale, cu o tendință spre cavitație, constituie cea mai comună manifestare radiologică. Pseudomembrane bine localizate, albe, necrotice, pline de hife sau ulcere se pot dezvolta în trahee sau în bronhiile principale. Progresia bronșitei spre pneumonie este frecventă, dar diseminarea hematogenă este neobișnuită. Atât sinuzita alergică, cât și cea invazivă cu *Aspergillus* se pot produce la pacienții infectați cu HIV; forma alergică poate să apară chiar la un număr de celule CD4+ peste $50/\mu l$.

Dezvoltarea agentului pe cerumenul și detritusul din canalul auditiv extern este denumită *otomicoză*. Traumatizarea corneei poate produce keratită cu *Aspergillus*. Endoftalmita urmează introducerii de *Aspergillus* în globul ocular prin traumatism sau intervenție chirurgicală. *Aspergillus* poate infecta și protezele intracardiace sau intravasculare.

DIAGNOSTIC Izolarea repetată de *Aspergillus* din spută sau demonstrarea existenței de hife în spută ori în lichidul de lavaj bronhoalveolar sugerează colonizarea endobronșică sau infecția. Chiar și o singură izolare de *Aspergillus* din sputa unui pacient neutropenic cu pneumonie, în special în cazul unui copil sau nefumător, sugerează diagnosticul de aspergiloză invazivă. La pacienții cu SIDA aflați într-un stadiu avansat, febră și tuse, izolarea fungilor *Aspergillus* din secrețiile respiratorii ridică suspiciunea de aspergiloză și astfel ar trebui să urgenteze bronhoscopia. Bulgării fungici din plămâni sunt de obicei detectabili prin radiografie toracică. Anticorpii din clasa IgG împotriva antigenelor de *Aspergillus* pot fi puși în evidență în serul multor pacienți colonizați și virtual la toți pacienții cu bulgări fungici.

Biopsia este de obicei necesară pentru a diagnostica aspergiloza invazivă a plămânului, nasului, sinusurilor paranazale, bronșiilor sau a zonelor de diseminare. Hemoculturile sunt rareori pozitive, chiar și la pacienții cu valve cardiace (native sau protetice) infectate. Hifele de *Aspergillus* pot fi identificate în mod prezumtiv prin histologie dar, pentru confirmare și pentru determinarea speciei, este necesară cultura. Numai cultura poate deosebi cu certitudine aspergiloza de pseudoallescheriază; tratamentul pentru aceste două boli este diferit.

Rx TRATAMENT

Pacienții cu hemoptizii severe datorate unor bulgări fungici în pulmon pot beneficia de lobectemie. Rezecția poate fi complicată de o funcționare pulmonară redusă a plămânului rezidual, precum și de existența unor adeziuni pleurale dense în jurul leziunii. Chimioterapia sistemică este lipsită de valoare în aspergiloza endobronșică sau endocavitară.

Amfotericina B administrată intravenos (1,0-1,5 mg/kg zilnic) produce oprirea sau vindecarea aspergilozei invazive, atunci când imunodepresia nu este severă. Itraconazolul (200 mg de 2 ori pe zi) este util în cazul unor pacienți mai puțin imunodeprimați, cu aspergiloză invazivă asimptomatică sau lent progresivă. Intervenția chirurgicală rămâne singurul tratament pentru bulgării fungici situați în sinusuri sau pentru sinuzita alergică fungică. Terapia antifungică are un efect slab în oricare entitate clinică descrisă dacă este folosită

singură, dar terapia supresivă cronică a început să fie folosită postoperator pentru recăderile sinuzitei alergice fungice. Prognosticul pentru vindecarea aspergilozei invazive în sinusul paranazal este foarte slab atunci când pacientul are neutropenie severă și nereversibilă. Prognosticul este mai bun la pacienții mai puțin imunodeprimați.

BIBLIOGRAFIE

Denning DW, Stevens DA: Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: Review of 2121 published cases. Rev Infect Dis 12:1147, 1990
Logan PM et al: Invasive aspergillosis of the airways: Radiographic, CT and pathologic findings. Radiology 193:383, 1994
Lothlolary O et al: Invasive aspergillosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: Report of 33 cases. Am J Med 95:177, 1993
Shirakusa T et al: Surgical treatment of pulmonary aspergilloma and *Aspergillus* empyema. Ann Thorac Surg 48:779, 1989
Talbot GH et al: Invasive *Aspergillus* rhinosinusitis in patients with acute leukemia. Rev Infect Dis 13:219, 1991

209

John E. Bennett

MUCORMICOZA

AGENȚI ETIOLOGICI Speciile de *Rhizopus*, *Rhizomucor* și *Cunninghamella* sunt cele mai frecvente cauze ale mucormicozei, dar și speciile de *Apophysomyces*, *Saksenaea*, *Mucor* și *Absidia* sunt responsabile, ocazional, pentru această infecție. Microorganismul este compus, în țesuturi, din hife extinse, rar septate, cu diametre inegale, cuprinse între 6 și 50 μm. Microorganismele sunt în mod inexplicabil dificil de cultivat atunci când sunt obținute din țesutul infectat. Atunci când se poate obține, creșterea este rapidă și profuză pe majoritatea mediilor la temperatura camerei. Identificarea se bazează pe aspectul macroscopic și microscopic al mucegaiului.

Zigomicoza este un termen care include mucormicoza și entomoftoramicoza. Aceasta din urmă este o infecție tropicală a țesuturilor subcutanate sau a sinusurilor paranazale, produsă de specii de *Basidiobolus* sau *Conidiobolus*.

EPIDEMIOLOGIE ȘI ANATOMOPATOLOGIE *Rhizopus* și *Rhizomucor* sunt specii ubicuitare, apărând pe vegetație în descompunere, bălegar și alimente cu conținut mare de zahăr. Mucormicoza este rară și limitată în special la pacienții cu afecțiuni severe preexistente. Mucormicoza cu punctul de plecare în sinusurile paranazale și cavitatea nazală apare predominant la pacienții cu diabet zaharat slab controlat. Pacienții cu transplant de organe, afecțiuni hematologice maligne sau cei cărora li se administrează terapie cu deferoxamină pe termen lung sunt predispuși la mucormicoza sinusurilor sau a plămânului. Mucormicoza digestivă apare în mai multe afecțiuni, inclusiv în uremie, malnutriție severă și boli diareice. Infecția este dobândită din natură și nu prezintă răspândire interpersonală. În toate formele de mucormicoză, invazia vasculară realizată de hife este masivă. Necroza ischemică sau hemoragică reprezintă constatarea histologică principală.

MANIFESTĂRI CLINICE Mucormicoza cu punctul de plecare în cavitatea nazală și sinusurile paranazale produce un tablou clinic caracteristic. Febra moderată, durerile sinusale surde și uneori congestia nazală sau o scurgere nazală fluidă sanguinolentă sunt urmate în câteva zile de diplopie, creșterea febrei și obnubilare. Examenul fizic relevă o reducere unilaterală generalizată a mișcărilor oculare, chemosis și proptosis. Cornetele nazale de pe partea afectată pot fi de culoare roșu întunecat sau necrotice. Pe palatul dur poate apărea o zonă de necroză clar delimitată, respectând cu strictețe linia mediană. Pielea obrazului poate deveni inflamată. Invazia fungică a globului ocular sau a arterei oftalmice conduce la orbire. Cu ajutorul tomografiei computerizate sau al rezonanței magnetice nucleare se pot constata opacificări ale unuia sau mai multor sinusuri. Arteriografia carotidiană poate demonstra invazia sau obstrucția sifonului carotidian. Coma este produsă de invazia directă a lobului frontal. Simptomele precoce mimează sinuzita bacteriană. Tulburările senzoriale pot fi atribuite acidozei diabetice. Tromboza sinusului cavernos poate fi luată în considerare atunci când are loc invazia orbitei. Fără tratament, decesul poate surveni în câteva zile, până la câteva săptămâni.

Mucormicoza pulmonară este o pneumonie severă progresivă, acompaniată de febră ridicată și stare toxică. Centrul necrotic al infiltratelor de dimensiuni mari poate cavita. Extensia hematogenă către alte zone ale plămânului, precum și către creier și alte organe, este frecventă. Supraviețuirea mai mare de două săptămâni este neobișnuită. Invazia digestivă se prezintă ca unul sau mai multe ulcere care au tendință la perforație. Diseminarea hematogenă își poate avea originea în tractul digestiv, plămân sau sinusurile paranazale. Uneori nu poate fi identificată poarta de intrare.

DIAGNOSTIC Tomografia computerizată (CT) sau rezonanța magnetică nucleară (RMN) sunt foarte utile pentru evaluarea gravității sinuzitei înainte de intervenția chirurgicală și pentru evaluarea pacientului după aceea. CT este superioară în detectarea eroziunilor osoase. RMN vizualizează cel mai bine extensia în lobul frontal sau artera carotidă în sifonul carotic. Leziunile plămânului și structurilor craniofaciale sunt cel mai bine identificate prin biopsie și efectuarea de secțiuni histologice. Trebuie încercată și confirmarea prin cultură. Frotiurile umede obținute din țesuturile triturate pot oferi un diagnostic rapid. Hemoculturile și culturile obținute din lichidul cefalorahidian sunt negative. Frotiurile și culturile din spută pot fi pozitive în timpul cavitării unei leziuni pulmonare.

℞ TRATAMENT

Controlul diabetului zaharat și scăderea dozelor de medicamente imunosupresoare ușurează tratamentul mucormicozei. Debridarea extensivă a leziunilor craniofaciale pare să fie foarte importantă. Poate fi necesară eviscerarea orbitei. Amfotericina B administrată intravenos este în mod clar valoroasă în mucormicoza craniofacială și ar trebui administrată și în celelalte forme de mucormicoză. Se administrează dozele maxime tolerate, până la oprirea evoluției bolii. În cazul amfotericinei B dezoxicolat, sunt indicate 1-1,5 mg/kg zilnic. Medicația se continuă până la 10-12 săptămâni. Azolii nu au nici o valoare în acest caz. O corectă abordare terapeutică conduce la vindecarea a aproape jumătate dintre infecțiile craniofaciale. Supraviețuirea pacienților cu mucormicoză pulmonară, digestivă sau diseminată este rară.

BIBLIOGRAFIE

Boelaert JR : Mucormycosis (zygomycosis): Is there news for the clinician? J Infect 28:S1, 1994
Galetta SL et al: Rhinocerebral mucormycosis: Management and survival after carotid occlusion. Ann Neurol 28:103, 1990
Ingram CW et al: Disseminated zygomycosis: Report of four cases and review. Rev Infect Dis 11:741, 1989
Singh N et al: Invasive gastrointestinal zygomycosis in a liver transplant recipient: Case report and review of zygomycosis in solid-organ transplant recipients. Clin Infect Dis 20:617, 1995
Tedder M et al: Pulmonary mucormycosis: Results of medical and surgical therapy. Ann Thorac Surg 57:1044, 1994

210 MICOZE DIVERSE ȘI INFECȚIILE CU *PROTOTHECA*

John E. Bennett

CROMOBLASTOMICOZA Această micoză subcutanată cronică este întâlnită rar în Statele Unite și se prezintă ca o leziune tegumentară verucoasă, ulcerată sau acoperită cu cruste. Afecțiunea se produce atunci când ghimpi sau bucăți de vegetație introduc fungul în țesutul subcutanat. Infecția se extinde în lunile și anii următori către țesuturile adiacente, producând foarte puține simptome. Apariția în țesuturi a formațiunilor rotunde, închise la culoare, cu pereți groși („monede de cupru“) este diagnostică. Nu există nici un tratament satisfăcător.

DERMATOFIȚIILE **Definiție** Dermatofițiile, cunoscute și ca herpes circinat sau tinea, sunt infecții fungice cronice ale pielii, părului sau unghiilor.

Etiologie Sunt denumiți *dermatofiți* specii de *Trichophyton*, *Microsporum* și *Epidermophyton*. Aceste microorganisme se dezvoltă și rămân localizate la nivelul structurilor keratinoase ale corpului. Și alte micoze, cum ar fi candidoza, pitiriazisul versicolor și tinea nigra pot determina uneori invazii fungice ale structurilor keratinoase, dar în mod tradițional acestea nu sunt denumite dermatofiții.

Anatomie patologică și patogenie Speciile de dermatofiți sunt denumite *antropofile*, *zoofile* sau *geofile*, după rezervorul lor natural, respectiv oameni, animale sau sol.

Infectivitatea microorganismelor de pe toate aceste surse este scăzută, iar epidemiile sunt în mare parte limitate la aglomerările ocazionale de cazuri de infecții ale scalpului la copii. Infectarea cu un dermatofit pare să fie favorizată de traumatisme minore, macerarea sau igiena defectuoasă a pielii. Infecția nu pare să confere o imunitate solidă. Infecțiile repetate cu aceeași specie sunt frecvente, mai ales cu speciile antropofile. Frecvența scăzută a infecțiilor scalpului la adulți a fost atribuită mai degrabă factorilor locali decât imunității.

Invazia cu dermatofiți a stratului cornos poate produce o inflamație redusă, dar, în special în cazul fungilor zoofili, inflamația poate fi intensă. Inflamația accentuează eliminarea stratului cornos. În măsura în care creșterea fungilor nu poate să țină pasul cu eliminarea stratului cornos, inflamația poate să ajute la eliminarea infecției. Invers, infecția este probabil favorizată atunci când eliminarea stratului cornos este redusă de către glucocorticoizi și medicamentele citotoxice. Medicamentele antifungice modifică capacitatea fungilor de a se dezvolta în pas cu eliminarea stratului cornos.

Manifestări clinice Afecțiunea variază în funcție de sediul infecției și de speciile de fungi implicate. Infecțiile piciorului (piciorul atletului, tinea pedis) se pot manifesta ca fisuri ale pliurilor de flexie ale degetelor, descuamări ale suprafețelor plantare sau vezicule în jurul pliurilor de flexie ale degetelor și ale plantelor. Leziunile interdigitale pot fi pruriginoase sau, atunci când survine o suprainfecție bacteriană, dureroase. Infecția mâinii este mai puțin frecventă, dar seamănă cu infecția piciorului.

Dermatofiția scalpului (tinea capitis) se caracterizează prin zone de alopecie și descuamări. În așa-numita infecție endothrix, tulpina firului de păr se rupe la nivelul suprafeței pielii, lăsând firele de păr vizibile ca puncte negre pe scalp. În cazul anumitor forme de infecție a scalpului apare o supurație intensă, exsudativă, denumită *kerion*.

Dermatofițiile pielii glabre (tinea corporis) se prezintă ca leziuni circumscrise, cu aspect variat. Pot apărea scuame, vezicule sau pustule. Inflamația poate fi minimă sau intensă. Se poate întâlni vindecarea centrală a leziunilor mai puțin inflamate. Marginea serpiginoasă a inflamației este sursa denumirii de *herpes circinat*.

Dermatofițiile zonelor acoperite cu barbă (tinea barbae) se prezintă ca o foliculită pustuloasă. Onicomicozele (tinea unguium) se prezintă ca unghii decolorate albe sau ca unghii îngroșate, cu aspect cretos, sfărâmicioase. Se pot întâlni exfolierea și fisurarea unghiei cu paronichie sau resturi keratozice sub marginea unghiei.

Diagnostic Firele de păr decolorate, scuamele și resturile keratozice de sub unghiile infectate trebuie prelevate pentru frotiuri cu KOH și pentru cultură. La raclarea leziunilor cutanate, aplicarea unei picături de apă pe zona respectivă poate preveni pierderea prin desprindere a scuamelor și poate ajuta la colectarea lor. Cultura este importantă pentru deosebirea dermatofiților de *Candida* și de fungii saprofiți care se dezvoltă pe resturile keratinoase.

℞ TRATAMENT

Leziunile neinflamatorii inghinale, ale trunchiului, mâinilor și picioarelor, răspund de obicei la aplicarea de două ori pe zi de creme cu clotrimazol, miconazol, ketoconazol, econazol naftifină, terbinafină sau ciclopiroxolamină. Leziunile hiperkeratozice ale palmelor și tălpilor răspund lent la acești agenți și pot beneficia inițial de aplicarea unguentului Whitfield pentru a subția keratina. Unguentul nu trebuie folosit între degetele de la picioare sau la nivel inghinal ori interfesier, deoarece macerarea favorizează infecțiile bacteriene.

Herpesul circinat de severitate moderată, care nu răspunde la tratamentul topic sau care afectează scalpul, unghiile ori suprafața acoperită cu barbă, trebuie tratat sistemic. Medicamentul de elecție este griseofulvina. Se administrează fie 500 mg în formă cristalină, fie 375 mg în formă ultramicrocristalină, o dată pe zi sau divizată în două doze în timpul meselor. În cazul infecțiilor refractare se recomandă dublarea acestei cantități. Tratamentul trebuie continuat până la eliminarea întregii keratine infectate. Tăierea părului infectat și curățarea zonelor interdigitale pot grăbi vindecarea. Infecția bacteriană secundară a piciorului poate necesita aplicații umede sau folosirea de agenți antibacterieni. Revenirile infecțiilor dermatofitice ale piciorului pot fi reduse prin măsuri care mențin picioarele curate și uscate. Cazurile rezistente la griseofulvină pot răspunde la itraconazol (200 mg o dată pe zi). Onicomicoza răspunde slab la griseofulvină dar poate răspunde la itraconazol. Terbinafina (250 mg p.o.) este cel puțin la fel de eficace ca și itraconazolul în onicomicoză și herpesul circinat, dar siguranța comparativă a celor două medicamente este neclară.

Onicomicoza, care cel mai adesea este produsă de *Trichophyton rubrum*, trebuie tratată sistemic până ce toate porțiunile infectate ale unghiilor au crescut suficient ca să fie tăiate. Unghiile deformate pot crește mai lent ca de obicei. Tratamentul ar trebui continuat cel puțin 3 luni de zile. Culturile și frotiurile pot fi utile pentru determinarea momentului cel mai potrivit încheierii tratamentului. Recăderile sunt frecvente.

PROTOTECOZA Speciile *Prototheca* sunt alge aclorofilice ubicuitare, care pătrund în piele prin brețe traumatice sau chirurgicale și determină infecții localizate în bursa olecranului, piele, țesutul subcutanat, tecile tendoanelor sau țesutul profund. Diagnosticul se bazează pe cultura sau pe evidențierea histopatologică a celulei cu endospori în țesut. Sunt utile debridarea chirurgicală și administrarea intravenoasă de amfotericină B.

FUSARIOZA Speciile *Fusarium* pot produce infecții localizate sau diseminate hematogen. Aproape toți pacienții cu infecții diseminate hematogen prezentaseră afecțiuni maligne hematopoietice și neutropenie. Instalarea bruscă a febrei, uneori cu mialgii, este urmată de apariția de leziuni cutanate specifice în două treimi dintre cazuri. Leziunile se aseamănă cu ectima gangrenosum, au tendința de a fi multiple, se extind progresiv și apar predominant la extremități. De obicei, poarta de infecție nu este evidentă. Hemoculturile sunt pozitive în 59% din

cazuri. Amfotericina B este probabil medicamentul de elecție pentru tratamentul fusariozei, dar vindecarea depinde de remiterea neutropeniei.

INFECȚIA CU *MALASSEZIA* (PITIRIAZIS) *Malassezia furfur* face parte din flora cutanată normală la om, dar poate produce tinea (pitiriazis) versicolor sau sepsis datorat folosirii cateterelor. Tinea versicolor are aspectul unor macule asimptomatice bine delimitate, hiper- sau hipopigmentate, centrate pe porțiunea superioară a trunchiului și a brațelor. Leziunile confluente pot acoperi zone mari, făcând dificilă găsirea marginii. Uneori pot fi vizibile scuame fine cu aspect de tărâțe sau foliculită. Raclajele cutanate examinate microscopic după tratarea cu KOH demonstrează existența unor celule caracteristice, rotunde și alungite. La examenul cu lampa Wood, leziunile fie nu prezintă fluorescență, fie apar de culoare galben-verzuie. Eritrasma se aseamănă cu pitiriazisul versicolor, dar are bacili gram-pozitivi pe frotiu și prezintă o fluorescență roșu-coral. Cremele cu azoli sunt un tratament eficient pentru suprafețele mici cu pitiriazis versicolor, dar pentru suprafețele mari mai practică este aplicarea de șampon cu sulfură de seleniu (Selsun) 10 minute zilnic, urmată de un duș pentru îndepărtarea șamponului. Ketoconazolul oral sau itraconazolul este de asemenea eficient. Sepsisul cauzat de *M. furfur* în urma folosirii cateterelor apare la pacienții cărora li se administrează intravenos lipide, în special la nou născuți; pentru dezvoltarea germenului sunt necesare condiții speciale de cultură, iar vindecarea se obține prin îndepărtarea cateterului.

MICETOMUL Etiologie *Actinomicetomul* desemnează o infecție cu actinomicete din genurile *Nocardia*, *Nocardiopsis*, *Streptomyces* și *Actinomadura*. *Eumicetomul* este produs de fungi adevărați din multe genuri diferite. Agentul etiologic predominant diferă în funcție de zonă.

Patogenie și anatomie patologică Agenții patogeni trăiesc în sol și pătrund în piele la nivelul traumatismelor minore. Cea mai frecventă localizare a infecției este piciorul. Infecția are o evoluție necruțătoare pe parcursul mai multor ani, cu distrugerea oaselor și a fasciilor adiacente. În focarele purulente pot fi găsite granule înconjurate de fibroză și un răspuns inflamator cu celule mononucleare.

Manifestări clinice *Micetomul* este o infecție cronică supurativă, cu originea în țesutul subcutanat și caracterizată prin prezența granulelor care reprezintă colonii ale agentului etiologic strâns înmănunchiate. Zona infectată se caracterizează prin tumefiere nedureroasă, indurație lemnoasă și fistulizări prin care se elimină intermitent puroi. Nu se întâlnesc simptome sistemice sau diseminări la distanță.

Diagnostic Deși tabloul clinic este caracteristic, micetomul este confundat uneori cu osteomielita cronică sau cu botriomicoza. Diagnosticul necesită demonstrarea existenței granulelor în puroiul obținut dintr-o fistulă sau pe secțiuni biopsice. Este necesară examinarea multor secțiuni histologice pentru a localiza o granulă.

℞ TRATAMENT

Actinomicetomul poate răspunde la folosirea prelungită a unei chimioterapii combinate, cum ar fi streptomicina și dapsonă sau trimetoprim-sulfametoxazol. Eumicetomul răspunde rar la chimioterapie; unele cazuri determinate de *Madurella mycetomatis* par să răspundă la ketoconazol sau itraconazol.

PARACOCCIDIOIDOMICOZA Etiologie Denumită anterior *blastomicoza sud americană*, această micoză este cauzată de *Paracoccidioides brasiliensis*. Fung dimorfic, *P. brasiliensis* se dezvoltă sub formă unicelulară cu înmuguriri în țesuturi, dar poate fi cultivată fie sub formă unicelulară, fie pluricelulară, pe mediu de cultură. Identificarea sa se realizează după aspectul macroscopic și microscopic. Greșeli de diagnostic se pot datora unei asemănări superficiale cu *Blastomyces dermatitidis*.

Patogenie și anatomie patologică Se crede că infecția este dobândită prin inhalarea sporilor din surse aflate în mediu, dar rezervorul natural rămâne necunoscut. Infecția pulmonară produce inițial puține simptome. Diseminarea hematogenă către membranele mucoase orale și nazale, ganglionii limfatici și alte zone determină prezentarea la medic. Cazurile letale prezintă diseminări la nivelul glandelor suprarenale, tractului digestiv și al multor altor viscere.

Manifestări clinice Simptomele obișnuite includ ulcerații indurate ale cavității bucale, orofaringelui, laringelui și nasului, ganglioni limfatici măriți de volum și fistulizați, leziuni cutanate și genitale, precum și tuse productivă, scădere ponderală, dispnee și uneori febră. Paracoccidioidomicoza este contractată numai în America de Sud, America Centrală și Mexic, dar extrem de redusa exprimare a acestei infecții poate conduce la identificarea sa la mulți ani după ce pacientul a părăsit zona endemică. Radiografia toracică demonstrează cel mai adesea existența unor zone pneumonice bilaterale.

Diagnostic Culturile din spută, puroi și leziunile mucoase sunt adesea diagnostice. Diagnosticul poate fi pus prin examinarea frotiurilor sau a secțiunilor histologice, deși este preferabilă confirmarea prin cultură. Testele serologice sunt utile pentru sugerarea diagnosticului și monitorizarea terapiei.

℞ TRATAMENT

Cazurile de paracoccidioidomicoză relativ ușoare pot fi vindecate în urma unui tratament de un an cu ketoconazol sau itraconazol pe cale orală, 200-400 mg zilnic. Cazurile mai grave sunt tratate cu amfotericină B intravenos, urmată de itraconazol.

PHAEOHYPHOMICOZA Aceasta este denumirea dată infecțiilor produse de fungi cu hife cu pereți de culoare închisă, mai puțin acelor infecții cărora li se pot da nume convenționale, cum ar fi cromoblastomicoza. Deși această definiție cuprinde o varietate extraordinară de fungi și sindroame clinice, majoritatea pacienților prezintă abcese cerebrale, abcese subcutanate sau sinuzită fungică alergică. Majoritatea abceselor cerebrale se datorează *Cladosporium trichoides* și apar la persoane anterior sănătoase. Abcesele subcutanate sunt de obicei unice, iau naștere la nivelul sediului unor traumatisme minore și apar atât la persoane imunodeprimate, cât și la cele imunocompetente.

Sinuzita fungică alergică apare la pacienți cu rinită alergică și se manifestă ca o masă mucoidă în expansiune într-unul sau mai multe sinusuri paranazale. Mucusul lipicios conține eozinofile, cristale Charcot-Leyden și uneori hife. Este importantă excizia chirurgicală a leziunilor phaeohyphomicotice; răspunsul la terapia antifungică este adesea nesatisfăcător.

PSEUDALLESCHERIAZA Etiologie Denumită și *Petriellidium boydii*, *Pseudallescheria boydii* este un mucegai întâlnit frecvent în sol. Atunci când fungul este izolat în telofază, este denumit *Scedosporium apiospermum*. (Pentru explicarea telofazei, cititorului i se recomandă cărțile standard de micologie medicală.)

Patogenie și anatomie patologică Sporii de *P. boydii* luați de pe sol și purtați de vânt sunt sursa presupusă a infecției. Fungul crește sub formă pluricelulară în țesuturi, producând necroză și formarea de abcese.

Manifestări clinice *P. boydii* se aseamănă cu *Aspergillus* în ceea ce privește abilitatea sa de a coloniza arborele endobronșic, de a forma bulgări fungici în plămân sau în sinusurile paranazale și de a invada corneea sau globii oculari, țesuturile moi, articulațiile sau oasele după traumatisme sau intervenții chirurgicale, ca și după preferința sa de a invada plămânii și sinusurile paranazale ale gazdelor imunodeprimate incluzând pacienții cu SIDA. Hifele *P. boydii* din țesuturi pot fi dificil de deosebit de cele de *Aspergillus*. Infecția cu *P. boydii* este

mult mai puțin frecventă decât cea cu *Aspergillus*. *P. boydii* este singura și cea mai frecventă cauză de micetom în Statele Unite. Hifele intravasculare, o caracteristică a aspergilozei invazive, pot fi de asemenea prezente în pseudalescheriază. Iminența înecării în ape poluate a dus la pneumonia severă cu *P. boydii*, adesea cu diseminare și abcese cerebrale fatale.

Diagnostic Pentru diagnostic sunt necesare demonstrarea existenței hifelor în țesut și confirmarea prin cultură.

TRATAMENT

Se recomandă administrarea intravenoasă de miconazol, itraconazol sau ketoconazol, dar răspunsul terapeutic la toate aceste medicamente este slab.

Scedosporium prolificans, un fung strâns înrudit cu *P. boydii*, a determinat de obicei după traumatisme infecții osoase, articulare sau ale țesuturilor moi. Aceste infecții au răspuns la debridare chirurgicală. Diseminarea infecției cu *S. prolificans* s-a dovedit a fi fatală la pacienții imunodeprimați. Răspunsul la tratamentul cu oricare din agenții antifungici a fost slab.

SPOROTRICOZA **Etiologie** *Sporothrix schenckii* trăiește ca saprofit pe plante în multe zone ale globului. În natură și în cultură la temperatura camerei, fungul crește sub formă pluricelulară, dar în țesuturile gazdei sau la 37°C pe medii îmbogățite crește sub formă unicelulară, cu înmuguriri. Identificarea se realizează după aspectul fungului în formele pluricelulară și unicelulară.

Patogenie și anatomie patologică Infecția se dezvoltă atunci când prin traumatisme minore se inoculează fungul în țesutul subcutanat. Lucrătorii din pepiniere, florării și grădinarii dobândesc boala de la trandafiri, mușchi și alte plante. Infecția poate fi limitată la locul de inoculare (placă de sporotricoză), sau se poate extinde de-a lungul canalelor limfatice proximale (sporotricoză limfangitică). Diseminarea dincolo de extremitatea care reprezintă sediul obișnuit al infecției este rară, iar diseminarea hematogenă de la nivelul pielii rămâne nedovedită. Poarta de intrare pentru sporotricoza osteoarticulară, pulmonară, precum și pentru alte forme extracutanate de sporotricoză nu este cunoscută, dar probabil este plămânul.

Sporotricoza netratată manifestă o tendință foarte scăzută de autovindecare și este capabilă de cronicizare. Răspunsul inflamator conține atât aglomerări de neutrofile, cât și un răspuns granulomatos marcat cu celule epitelioide și celule gigante.

Manifestări clinice În sporotricoza limfangitică, de departe cea mai frecventă manifestare, se formează o papulă roșie relativ nedureroasă la sediul inoculării. În următoarele săptămâni se formează noduli similari de-a lungul canalelor limfatice proximale. Nodulii elimină intermitent mici cantități de puroi. Pot apărea și ulcerații. Extinderea proximală a acestor leziuni, adesea cu zone libere, este caracteristică, dar poate fi mimată de leziuni de *Nocardia brasiliensis*, *Mycobacterium marinum* sau, în rare cazuri, de *Leishmania brasiliensis* sau *Mycobacterium kansasii*.

Placa de sporotricoză este un granulom roșu maculopapular nedureros, limitat la locul inoculării. Sporotricoza osteoarticulară se manifestă ca artrită mono- sau poliarticulară, cu un debut nedureros și o evoluție pe parcursul a luni sau ani, afectând coatele, genunchii, încheieturile pumnilor, gleznele și, rar, articulațiile mici ale extremităților. Osul periarticular dezvoltă zone de demineralizare vizibile la radiografie, putând apărea și fistule la nivelul articulațiilor și burselor. Diseminarea hematogenă către piele se poate observa pe parcursul bolii poliarticulare, dar nici una dintre leziunile cutanate nu prezintă extinderi limfangitice. Imunosupresia, inclusiv infecția avansată cu virusul imunodeficienței umane, predispune la diseminări hematogene. Sporotricoza pulmonară se prezintă de obicei ca o leziune pulmonară cavitară cronică singulară de lob superior. Meningita cronică poate apărea în absența leziunilor tegumentare sau pulmonare. *S. schenckii* este dificil de izolat din lichidul cefalorahidian.

Diagnostic Metoda preferată pentru diagnostic este cultura probelor de puroi, lichid articular, spută sau biopsie cutanată. Apariția *S. schenckii* în țesuturi este foarte variabilă. În leziunile cutanate, microorganismele sunt dificil de găsit.

TRATAMENT

Sporotricoza cutanată poate fi vindecată prin administrarea orală a unei soluții saturate de iodură de potasiu, în doze crescătoare, divizate zilnic, de până la 4,5-9 ml/zi pentru adulți, în funcție de toleranța acestora. Sunt frecvente disconfortul digestiv sau rash-ul acneiform la nivelul gâtului și umerilor, dar tratamentul trebuie continuat o lună după remiterea tuturor leziunilor. Itraconazolul (100-200 mg zilnic) este o alternativă eficace și foarte bine tolerată. Sporotricoza extracutanată răspunde rareori la ioduri, însă au fost obținute vindecări la jumătate dintre pacienți prin administrări prelungite intravenoase de amfotericină B. Itraconazolul (200 mg o dată sau de două ori pe zi) este eficient în unele cazuri de sporotricoză extracutanată.

TRICOSPOROZA *Trichosporon beigelii* produce aglomerări albe asimptomatice pe tulpinile firului de păr, o afecțiune denumită *piatra albă* (piedra), dar poate produce și infecții diseminate hematogen la pacienții neutropenici, mai ales la cei leucemici. Fungemia este acompaniată de multe papule eritematoase sau purpurice. Leziunile pot evolua până la bule mari, hemoragice, în tensiune. Hemoculturile sunt de obicei pozitive. S-a descris de asemenea endocardita valvei protetice cu *T. beigelii*. Amfotericina B administrată intravenos este medicamentul de elecție pentru tratamentul infecției cu *T. beigelii*.

BIBLIOGRAFIE

Ammari LK et al: Catheter-related *Fusarium solani* fungemia and pulmonary infection in a patient with leukemia in remission. Clin Infect Dis 16:148, 1993

Arenas R et al: Open randomized comparison of itraconazole versus terbinafine in onychomycosis. Int J Dermatol 34:138, 1995

Barber GR et al: Catheter-related *Malassezia furfur* fungemia in immunocompromised patients. Am J Med 95:365, 1993

Boyd AS et al: Cutaneous manifestations of *Prototheca* infections. J Am Acad Dermatol 32:758, 1995

Hay RJ et al: Mycetoma. J Med Vet Mycol 30(Suppl 1):41, 1992

Iacoviello VR: Protothecosis complicating prolonged endotracheal intubation: Case report and literature review. Clin Infect Dis 15:959, 1992

Marcon MJ, Powell DA: Human infections due to *Malassezia* spp. Clin Microbiol Rev 5:101, 1992

Martino P et al: Clinical patterns of *Fusarium* infections in immunocompromised patients. J Infect 28(Suppl 1):7, 1994

Meyer RD et al: Fungal sinusitis in patients with AIDS: Report of 4 cases and review of the literature. Medicine 73:69, 1994

Naranjo MS et al: Treatment of paracoccidioidomycosis with itraconazole. J Med Vet Mycol 28:67, 1990

Nielsen K et al: Disseminated *Scedosporium prolificans* infection in an immunocompromised adolescent. Pediatr Infect Dis J 12:882, 1993

Rabodonirina M et al: *Fusarium* infections in immunocompromised patients: Case reports and literature review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 13:153, 1994

Restrepo A: Treatment of tropical mycoses. J Am Acad Dermatol 31:S91, 1994

Ruxin TA et al: *Pseudallescheria boydii* in an immunocompromised host: Successful treatment with debridement and itraconazole. Arch Dermatol 132:382, 1996

Supparatpinyo K et al: *Penicillium marneffei* infection in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 14:871, 1992

Vartivarian SE et al: Emerging fungal pathogens in immunocompromised patients: Classification, diagnosis, and management. Clin Infect Dis 17:487, 1993

Winn RE et al: Systemic sporotrichosis treated with itraconazole. Clin Infect Dis 17:210, 1993

Woolrich A et al: Cutaneous protothecosis and AIDS. J Am Acad Dermatol 31:920, 1994

211 Peter D. Walzer

PNEUMONIA CU *PNEUMOCYSTIS CARINII*

DEFINIȚIE ȘI DESCRIERE *Pneumocystis carinii* este un agent patogen oportunist, al cărui habitat natural este plămânul. Microorganismul este o cauză importantă de pneumonie la gazda compromisă imunologic.

Taxonomia *P. carinii* a fost mult timp controversată; studii recente îl situează mai mult în clasa fungilor. Analiza unor secvențe genice ale ARN-ului ribozomal, a proteinelor mitocondriale și a principalelor enzime (timidilat-sintetaza, dihidrofolat-reductaza) a demonstrat că *P. carinii* este mai apropiat de fungi decât de protozoare. Studii biochimice au sugerat că peretele celular al *P. carinii* conține glucani; pe modelele animale, medicamentele care inhibă 1,3-β-glucan-sintetaza la fungi sunt foarte active față de infecția cu *P. carinii*. Pe baza acestei informații, *P. carinii* este considerat în prezent un fung și abordarea lui în această carte se face din această perspectivă.

Cunoașterea biologiei fundamentale a *P. carinii* a fost mult îngreunată de lipsa unui sistem adecvat de cultivare in vitro. Principalele stadii de dezvoltare a microorganismului cuprind trofozoiții pleomorfi de dimensiuni mici (1-4 μm) sau formele vegetative, chistul, de 5-8 μm, care prezintă un perete celular gros și conține până la opt corpi intrachistici și prechistul, un stadiu intermediar. Ciclul biologic al *P. carinii* implică probabil replicarea asexuată a formei vegetative și reproducerea sexuată la nivelul chistului, care se încheie prin eliminarea corpilor intrachistici; un stadiu intracelular nu a fost identificat. Din punct de vedere ultrastructural, *P. carinii* are un sistem primitiv de organite, dar se cunoaște puțin despre metabolismul său.

P. carinii posedă două categorii principale de antigene. Complexul glicoproteic principal de suprafață de 95-140 kDa reprezintă o familie de proteine codificate de gene multiple. Acest complex joacă un rol fundamental în relația parazit-gazdă din infecția cu *P. carinii.* Antigenul facilitează aderența *P. carinii* la celulele pulmonare, conține epitopi protectori și este capabil de variație antigenică. Celălalt antigen, care migrează ca o bandă de 35-55 kDa, este cel mai frecvent antigen recunoscut de gazdă și astfel poate servi ca marker de infecție.

EPIDEMIOLOGIE *P. carinii* are o distribuție ubicuitară la populația umană și a fost găsit la diverse animale. Microorganismele izolate din aceste gazde sunt identice din punct de vedere morfologic, dar datele moleculare și antigenice indică faptul că există diferențe de specie și/sau de tulpină. Informațiile referitoare la natura fungică a *P. carinii* ridică întrebări asupra stadiilor de dezvoltare anterioare care nu sunt descrise și asupra surselor din mediul înconjurător ale parazitului. Anchetele serologice au arătat că cei mai mulți copii sănătoși au fost expuși la acest agent în jurul vârstei de 3-4 ani. Experimentele pe modele animale au demonstrat că *P. carinii* este transmis pe cale aeriană. Transmiterea interumană a fost sugerată de apariția focarelor de pneumocistoză la copiii debilitați instituționalizați și în spitalele care tratează pacienți imunodeprimați. Pe baza studiilor efectuate pe animale, se crede că perioada de incubație este cuprinsă între 4-8 săptămâni.

PATOGENIE ȘI ANATOMOPATOLOGIE Pneumonia cu *P. carinii* apare la următoarele gazde: prematuri și sugarii malnutriți, copiii cu imunodeficiențe primare, pacienții care primesc tratament imunosupresiv (în mod special corticosteriozi) pentru neoplazii, transplant de organe și alte afecțiuni și la persoanele cu SIDA. Incidența pneumocistozei la pacienții infectați cu virusul imunodeficienței umane depășește cu mult pe cea din cazul celorlalte gazde imunocompromise. În pofida recunoașterii tot mai bune a *P. carinii* și a folosirii pe scară largă a chimioprofilaxiei împotriva lui, microorganismul rămâne o cauză principală de infecție oportunistă și de deces în rândul pacienților cu SIDA din țările industrializate.

Principalul factor din partea gazdei care predispune la infecția cu *P. carinii* este alterarea imunității celulare, cu toate că defectele de funcționare ale celulelor B joacă și ele un rol. Importanța celulelor CD 4+ în protecția împotriva infecției cu *P. carinii* a fost arătată de studiile care au corelat riscul de pneumocistoză la pacienții infectați HIV cu numărul de celule CD 4+ și de experimentele de transfer adoptiv făcute pe modele animale. Expunerea la *P. carinii* determină un răspuns imun puternic și studii experimentale au arătat că factorul de necroză tumorală α și interleukina 1 joacă un rol important în apărarea precoce a gazdei împotriva microorganismului. S-a crezut mult timp că pneumonia cu *P. carinii* se dezvoltă prin reactivarea infecției latente, însă dovezile moleculare recente sugerează că cel puțin unele episoade de boală reprezintă accese noi de infecție.

La nivel pulmonar, *P. carinii* se atașează ferm de pneumocitele alveolare de tip I. Acest proces este mediat de câțiva factori, incluzând proteinele extracelulare (fibronectina) și receptorul manozei. Odată cu compromiterea sistemului imun al gazdei, *P. carinii* se propagă lent, umplând treptat alveolele. Aceste fenomene sunt însoțite de creșterea permeabilității alveolo-capilare, scăderea fosfolipidelor surfactantului, creșterea proteinelor A și D ale surfactantului și lezarea celulelor de tip I.

Pe secțiunile pulmonare colorate cu hematoxilină și eozină, alveolele sunt pline cu exsudat tipic cu aspect spumos, vacuolat. Dacă boala este severă, mai pot exista edem interstițial, fibroză și formarea de membrane hialine. Modificările inflamatorii ale gazdei constau de obicei în hipertrofierea celulelor alveolare de tip II, un răspuns reparator tipic, și un ușor infiltrat interstițial cu celule mononucleare. Sugarii malnutriți prezintă un infiltrat plasmocitar intens, care la început a dat acestei boli denumirea de „pneumonie interstițială plasmocitară".

CARACTERISTICI CLINICE Pacienții cu pneumonie dată de *P. carinii* dezvoltă dispnee, febră și tuse neproductivă. Simptomatologia la pacienții fără SIDA debutează deseori după ce a fost scăzută doza de glucocorticoizi și durează de obicei 1-2 săptămâni. Pacienții cu SIDA sunt de obicei bolnavi timp de câteva săptămâni sau mai mult și prezintă manifestări relativ subtile. Cu toate acestea, tabloul clinic al fiecărui pacient este destul de variabil și de aceea o suspiciune crescută și o anamneză atentă sunt elementele cheie pentru diagnosticul precoce.

Examenul fizic decelează tahipnee, tahicardie și cianoză, dar auscultația pulmonară decelează puține tulburări. Formula leucocitară este variabilă și depinde în general de boala de bază a pacientului. Analiza gazelor sanguine arteriale demonstrează hipoxie, creșterea gradientului alveolo-arterial al oxigenului ($P_{A_{O2}}$ – Pa_{O2}) și alcaloză respiratorie. De asemenea, pot exista modificări ale testelor funcționale respiratorii (capacitatea de difuziune) și o captare crescută la tehnicile imagistice nucleare (scintigrafie cu galiu). Au fost raportate niveluri crescute ale lactat dehidrogenazei (LDH), reflectând probabil lezarea parenchimului pulmonar, dar acestea nu sunt specifice pentru infecția cu *P. carinii.* În general, modificările analizelor de laborator sunt mai puțin severe la pacienții cu SIDA decât la cei fără SIDA.

Semnele clasice la radiografia pulmonară constau în infiltrate difuze bilaterale care încep din regiunile perihilare, dar au fost raportate de asemenea și o varietate de manifestări atipice (densități nodulare, leziuni cavitare). Pacienții cărora li se administrează pentamidină în aerosoli prezintă o creștere a frecvenței infiltratelor lobului superior și a pneumotoraxului. În fazele incipiente ale pneumocistozei, radiografia pulmonară poate fi normală.

Deși *P. carinii* de obicei rămâne cantonat în plămâni, s-au întâlnit cazuri de infecție diseminată, atât la pacienții cu SIDA cât și la cei fără. Estimarea frecvenței pneumocistozei extrapul-

monare a dus la valori <1-3%. Se pare că unul din factorii de risc la pacienții infectați HIV este administrarea pentamidinei în aerosoli. Cea mai frecventă localizare extrapulmonară o constituie ganglionii limfatici (la 40-50% din cazuri); următoarele ca frecvență sunt splina, ficatul și măduva osoasă (30-40%). Alte localizări frecvente includ tractul digestiv și genitourinar, glandele suprarenale și tiroida, inima, pancreasul, ochii, urechile și tegumentul. Manifestările clinice variază de la descoperirea accidentală la autopsie, la afectarea specifică de organ (leziuni de densitate scăzută la tomografie computerizată, pete albe vătoase pe retină). Examenul histopatologic relevă prezența *P. carinii* și a materialului spumos asociat. Tratamentul pentru formele extrapulmonare de pneumocistoză este același cu cel pentru pneumonie.

DIAGNOSTIC Deoarece tabloul clinic al pneumoniei cu *P. carinii* poate fi produs de mulți agenți diferiți, infecțioși sau neinfecțioși, diagnosticul trebuie să fie efectuat prin identificarea specifică a agentului patogen. Diagnosticul definitiv este realizat prin colorarea histopatologică. Colorațiile tradiționale cuprind reactivi (metenamină argentică, albastru de toluidină, violet cresil), care colorează selectiv peretele chisturilor de *P. carinii,* și reactivi (Wright-Giemsa) care colorează nucleii din toate stadiile de dezvoltare. Imunofluorescența cu anticorpi monoclonali este mult mai sensibilă decât colorarea tradițională, dar este și mai scumpă. Alți reactivi includ colorațiile nespecifice fluorocromice (alb calcofluor) și colorația Papanicolau. Alegerea uneia dintre aceste tehnici de colorare este în mare măsură o chestiune de preferință personală; frecvent se utilizează cel puțin două tehnici de colorare. Sondele moleculare și reacția de polimerizare în lanț sunt metode promițătoare în diagnosticul infecției cu *P. carinii,* dar au fost făcute progrese modeste în tehnicile de cultivare și metodele de detectare a antigenelor și a anticorpilor.

Reușita diagnosticării pneumocistozei necesită o metodă agresivă pentru a obține prelevate corespunzătoare. În general, rezultatele oferite prin diferitele procedee de diagnostic sunt mai semnificative la pacienții cu SIDA față de pacienții fără SIDA; aceasta reflectă probabil încărcarea mai mare cu acest patogen la persoanele cu SIDA. În ultimii ani, sputa indusă a câștigat popularitate ca o tehnică simplă, neinvazivă; acest procedeu necesită personal instruit și specializat, succesul utilizării ei fiind variabil în diferite instituții. Bronhoscopia cu lavaj bronhoalveolar (LBA), care este mai sensibilă și mai invazivă decât sputa indusă, este metoda optimă pentru diagnosticul *P. carinii.* Acest procedeu furnizează informații despre încărcarea cu acest patogen, răspunsul inflamator al gazdei și prezența altor infecții oportuniste. Biopsia transbronșică și biopsia pulmonară deschisă, care sunt procedeele cele mai invazive, sunt rezervate situațiilor în care diagnosticul nu poate fi pus prin lavaj.

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC În cazurile tipice de pneumonie cu *P. carinii* netratată există o afectare respiratorie progresivă, care duce la deces. Terapia este cea mai eficientă atunci când este instituită precoce în evoluția bolii, înaintea producerii unei lezări alveolare extinse. Indicatorii prognostici cel mai larg utilizați au fost presiunea oxigenului arterial și gradientul alveolo-arterial al oxigenului. Alți factori care pot influența supraviețuirea includ încărcarea cu acest microorganism, procentul de neutrofile în lichidul de LBA, modificări radiografice pulmonare, nivelurile serice ale LDH și albuminei și experiența spitalelor în tratarea pacienților cu SIDA. Infecțiile pulmonare concomitente complică de asemenea conduita terapeutică, dar prezența virusului citomegalic nu afectează rezultatul pneumocistozei.

Rx TRATAMENT

Trimetoprim-sulfametoxazolul (TMP-SMX), care acționează prin inhibarea sintezei acidului folic, este considerat medicamentul de elecție pentru toate formele de pneumocistoză. TMP-SMX este administrat oral sau intravenos în doză de 15-20 mg TMP/kg pe zi și 75-100 mg SMX /kg pe zi, divizată în trei sau patru prize. Acest agent este bine tolerat de pacienții fără SIDA, dar mai bine de jumătate din cei cu SIDA au reacții adverse serioase incluzând febra, rash-ul, neutropenia, trombocitopenia, hepatita și hiperpotasemia.

Celălalt medicament principal folosit în tratamentul pneumoniei cu *P. carinii* este pentamidina isetionat. Deși pentamidina este disponibilă de mulți ani, modul său de acțiune împotriva *P. carinii* este neclar. Pentamidina se administrează într-o singură doză de 4 mg/kg pe zi în perfuzie intravenoasă lentă. Pentamidina este aproape la fel de eficientă ca TMP-SMX, dar este toxică pentru aproape toți pacienții. Principalele efecte adverse ale sale sunt hipotensiunea, aritmiile cardiace, disglicemia, modificările electrolitice și neutropenia.

Câteva regimuri terapeutice alternative au fost create pentru pacienții la care tratamentul cu TMP-SMX sau pentamidină este lipsit de eficiență sau intolerabil. TMP plus dapsona, clindamicina plus primaquina și atovaquona sunt regimurile terapeutice orale cu toxicitate mai scăzută folosite în pneumocistoza ușoară spre moderată. Trimetrexatul parenteral a fost folosit pentru cazurile severe.

Tratamentul pneumoniei cu *P. carinii* ar trebui continuat 14 zile la pacienții fără SIDA și 21 de zile la persoanele cu SIDA. Deoarece pacienții cu SIDA răspund mai lent decât cei fără SIDA, este prudent să se aștepte cel puțin 7 zile înainte de a trage concluzia că terapia a eșuat. Adăugarea de medicamente la regimul terapeutic preexistent nu este mai eficientă ca schimbarea regimurilor terapeutice și în plus poate crește riscul toxicității.

Există tot mai multe dovezi că răspunsul imun sau inflamator al gazdei contribuie la lezarea plămânului în pneumonia cu *P. carinii,* dar mecanismele implicate sunt puțin înțelese. Mai multe studii au arătat că administrarea de corticosteroizi la pacienții cu SIDA și pneumocistoză moderată sau severă (respectiv P_{O2} sub 70 mmHg sau $P_{A\,O2}$-Pa_{O2} peste 35 mmHg) poate preveni deteriorarea precoce a funcției respiratorii, care apare frecvent după terapia antimicrobiană, și mărește șansele de supraviețuire. Pentru a realiza un beneficu maxim, steroizii trebuie administrați precoce în evoluția bolii (de obicei când se începe administrarea medicației antimicrobiene); doza recomandată este de 40 mg prednison oral, de două ori pe zi, redusă treptat până la o doză de 20 mg în decurs de trei săptămâni. Acest regim terapeutic s-a dovedit în general sigur, în ciuda temerilor referitoare la efectele sale asupra altor infecții oportuniste și asupra sarcomului Kaposi. Utilizarea steroizilor ca terapie adjuvantă la pacienții fără SIDA rămâne de evaluat.

Alte măsuri suportive importante includ menținerea oxigenării, nutriției și echilibrului hidroelectrolitic. Internarea în secțiile de terapie intensivă și ventilația mecanică (dacă sunt instituite prompt) pot îmbunătăți rata de supraviețuire la pacienții care dezvoltă insuficiență respiratorie.

PROFILAXIE Profilaxia primară este indicată la pacienții infectați cu HIV cu risc crescut de dezvoltare a pneumocistozei – adică cei care au: un număr de celule CD 4+ mai mic decât 200/μl, febră de cauză necunoscută [>37,8°C (>100°F)] de mai bine de 2 sămtămâni sau antecedente de candidoză orofaringiană. Indicațiile pentru administrarea profilaxiei primare la gazdele a căror imunosupresie are altă cauză, sunt mai puțin clare. Profilaxia secundară este indicată pentru toți pacienții care s-au însănătoșit după o pneumonie cu *P. carinii.* În cazul pacienților cu SIDA, riscul de recurență al episoadelor de pneumocistoză este mare și persistă tot restul vieții; în cazul pacienților fără SIDA, riscul este mai scăzut și persistă atât timp cât persistă imunosupresia.

Regimul profilactic recomandat constă din administrarea unei tablete forte cu doză dublă de TMP-SMX (160 mg TMP, 800 mg SMX) o dată pe zi. Limitarea majoră a TMP-SMX este frecvența crescută a reacțiilor adverse la pacienții infectați cu HIV. Regimurile terapeutice alternative recomandate include TMP-SMX la o doză sau o frecvență de administrare mai redusă, dapsona în monoterapie, dapsona, pirimetamina și leucovorinul și pentamidina administrată sub formă de aerosoli (administrată într-un nebulizator Respirgard II).

Deși nu există recomandări specifice pentru prevenirea răspândirii *P. carinii* în instituțiile medicale, pare a fi prudentă prevenirea contactului direct între pneumocistoză și alte gazde susceptibile.

BIBLIOGRAFIE

Baughman RP: Current methods of diagnosis, in *Pneumocystis carinii Pneumonia*, P Walzer (ed). New York, Dekker, 1994, pp 381-401

Bennett CL et al: The learning curve for AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia: Experience from 3981 cases in Veterans Affairs Hospitals 1987-1991. J Acquir Immun Defic Syndr Hum Retrovirol 8:373, 1995

Cartwright CP et al: Development and evaluation of a rapid and simple procedure for detection of *Pneumocystis carinii* by PCR. J Clin Microbiol 32:1634, 1994

Hoffman OA et al: *Pneumocystis carinii* stimulates tumor necrosis factor alpha release from alveolar macrophages through a beta-glucan-mediated mechanism. J Immunol 150:3932, 1993

Hughes W et al: Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. N Engl J Med 328:1521, 1993

Keely SP et al: Genetic variation among *Pneumocystis carinii hominis* isolates in recurrent pneumocystosis. J Infect Dis 172:595, 1995

Masur H: Drug therapy: Prevention and treatment of pneumocystis pneumonia. N Engl J Med 327:1853, 1992

National Institutes Of Health–University Of California Expert Panel For Corticosteroids As Adjunctive Therapy For Pneumocystis Pneumonia: Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for pneumocystis pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 323:1500, 1990

Peglow SL et al: Serologic responses to *Pneumocystis carinii* in health and disease. J Infect Dis 161:296, 1990

Phair J et al: The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med 322:161, 1990

Sattler FR et al: Comparison of trimetrexate with leucovorin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for moderate-to-severe episodes of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: A prospective, controlled multicenter investigation of the AIDS Clinical Trials Group protocol 029/031. J Infect Dis 170:165, 1994

Smulian AG et al: Analysis of *Pneumocystis carinii* organism burden, viability and antigens in bronchoalveolar lavage fluid in AIDS patients with pneumocystosis: Correlation with disease severity. AIDS 8:1555, 1994

Sternberg RI et al: *Pneumocystis carinii* alters surfactant protein A concentrations in bronchoalveolar lavage fluid. J Lab Clin Med 125:462, 1995

Telzak EE et al: Extrapulmonary *Pneumocystis carinii* infections. Rev Infect Dis 12:380, 1990

Theus SA et al: Adoptive transfer of lymphocytes sensitized to the major surface glycoprotein of *Pneumocystis carinii* confers protection in the rat. J Clin Invest 95:2587, 1995

Us Public Health Service/Infectious Diseases Society Of America: Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: A summary. Morb Mort Week Rep 44(RR-8):1, 1995

Wada M et al: Antigenic variation by positional control of major surface glycoprotein gene expression in *Pneumocystis carinii*. J Infect Dis 171:1563, 1995

Walzer PD: *Pneumocystis carinii:* Recent advances in basic biology and their clinical application. AIDS 7:1293, 1993

SECȚIUNEA 16

INFECȚII CU PROTOZOARE ȘI HELMINȚI: CONSIDERAȚII GENERALE

212 ***Peter F. Weller***

ABORDAREA PACIENTULUI CU INFECȚIE PARAZITARĂ

Datorită diversității microorganismelor parazitare care pot infecta populația umană, o serie de factori sunt relevanți pentru evaluarea unei posibile etiologii parazitare a bolii pacientului. Acești factori sunt reprezentați de probleme legate de istoricul pacientului, de starea imună și de prezența caracteristicilor clinice și de laborator, în special a eozinofiliei. Informații suplimentare legate de istoric și de starea imunologică, evaluarea clinică completă si examenele de laborator asigură date suplimentare pentru evaluarea directă a infecției parazitare. Testele specifice necesare, mergând de la evaluările biochimice sangvine standard până la imagistica organelor selectate, sunt dictate de natura afecțiunii pacientului. Testarea diagnostică suplimentară pentru infecțiile parazitare (capitolul 213) completează evaluarea.

ANAMNEZĂ **Anamneza geografică** Anamneza poate oferi informații valoroase despre potențiala expunere la infecții parazitare. Un istoric de călătorie turistică sau în interes de servici sau emigrația din și spre zone ale globului în care variați paraziți, neendemici în Statele Unite, sunt întâlniți, oferă un indiciu al posibilei etiologii parazitare a bolii pacientului. Unele afecțiuni parazitare devin manifeste precoce după revenirea călătorului acasă; semnificativă printre acestea, în termenii prevenirii mortalității, este malaria. Dacă un pacient a fost într-o regiune a globului unde malaria este endemică (chiar dacă doar pe termen scurt, cum ar fi incinta unui aeroport), febra ridică suspiciunea de malarie, chiar dacă s-a folosit sau nu chimioprofilaxia pentru malarie. Malaria falciparum, care la pacientul neimunizat poate evalua rapid către consecințe serioase și chiar amenințătoare de viață (capitolul 216), este o urgență medicală potențială și trebuie suspectată la evaluarea inițială, chiar dacă aspectul simptomelor și febrei este sugestiv pentru afecțiuni mai puțin specifice, asemănătoare stării gripale sau tulburărilor gastrointestinale. Foarte rar transmiterea malariei a fost semnalată în interiorul Statele Unite.

În cazul pacienților cu un istoric recent de călătorie, debutul simptomelor gastrointestinale doar după întoarcere sugerează bolile cu protozoare caracterizate printr-o întârziere de 1-2 săptămâni între achiziție și apariția simptomelor – în special giardioza și criptosporidioza (capitolul 220). Simptomele gastrointestinale care durează mai mult de o săptămână sugerează, de asemenea, etiologia protozoarică, incluzând giardioza, amoebiaza și ciclosporioza. În cazul pacienților care au călătorit cu mai mult timp în urmă, informațiile privind specificul țărilor și a regiunilor vizitate (urban sau rural) și a naturii și duratei vizitei, indiferent de caracterul turistic sau profesional, sunt de ajutor pentru înțelegerea prezentării caracteristicilor clinice și hematologice și a altor semne de laborator. Afecțiunile care pot deveni manifeste doar la câțiva ani după ce persoana părăsește regiunea endemică sunt schistosomiaza, unele forme de filarioză, strongiloidoza, echinococoza și cisticercoza.

În cazul pacienților bolnavi care nu au părăsit niciodată Statele Unite, trebuie suspectate variate etiologii parazitare în funcție de modul de prezentare a bolii. Trichomonioza, trichinoza, strongiloidoza, giardioza, criptosporidioza, ciclosporioza, echinococoza și oxiuroza sunt printre afecțiunile parazitare endemice,

în acest context, în Statele Unite. Afecțiunile care sunt mai frecvente acolo unde există contaminarea fecală a solului sau alte condiții de mediu sunt cele cu viermele cu cârlig, ascaridioza, trichinoza, amoebiaza și strongiloidoza; expunerea cutanată, așa cum se întâmplă în cazul mersului cu picioarele goale pe solul contaminat cu larve de paraziți, predispune la achiziția de larve migrans, ale viermelui cu cârlig și de strongiloide de către locuitorii unor asemenea zone, ca și de călători.

Anamneza regimului alimentar Dacă mai mult de un pacient dezvoltă simtome similare într-o anumită situație, trebuie suspicionate bolile cu transmitere printr-o sursă comună de apă (giardioza, criptosporidioza, ciclosporioza). Aceste infecții au cu cea mai mare probabilitate de a fi achiziționate prin intermediul aprovizionărilor cu apă de suprafață, variind de la râurile montane la rezervoarele orășenești. De asemenea, îndreptarea atenției spre istoricul alimentar poate fi de ajutor. Trichinoza trebuie suspectată atunci când pacientul a consumat carne de porc, urs, morsă sau a altor carnivore, posibil contaminată. Ingestia de pește insuficient preparat predispune la anisakioză și la infecția cu alte nematode care au ca gazdă peștele, cu viermi lați (*Diphyllobothrium latum*) sau cu trematode (*Nanophyetus salmincola*). Ingestia de melci sau de produse contaminate cu pământ cu melci poate conduce la infecția cu *Angiostrongylus cantonensis* (meningita eozinofilică; capitolul 221). Ingestia unor preparate culinare din animale mai exotice, cum ar fi șarpele, poate avea ca rezultat transmiterea gnatostomiazei (capitolul 221). În cazul copiilor cu predispoziție spre pica, ingestia solului contaminat cu ouă de *Toxocara* poate conduce la afectarea viscerală cu larve migrans. În situații extrem de rare a fost descrisă meningita eozinofilică datorată *Baylisascaris procyonis*. Consumul de vegetale cu creștere în sol, incluzând pe acelea transportate din zone îndepărtate contaminate cu fecale umane, oferă oportunitatea ingestiei ouălelor nematodelor *Ascaris lumbricoides* sau *Trichuris trichiura*.

Alte istorice de expunere Transfuzia recentă de sânge crește probabilitatea de malarie (în special datorată *Plasmodium malarie* sau *Plasmodium falciparum*), babesioză sau boala Chagas. Un istoric de îmbăiere sau înot în apă proaspătă este compatibil cu achiziția de schistosomiază sau dermatită aviară schistosomică. Apa proaspătă poate fi sursa infecției cu amoebe libere și aceste protozoare pot determina infecții oculare, în special la persoanele care poartă lentile de contact. Infecțiile parazitare cu transmitere vectorială prin artropode sunt malaria și filarioza limfatică (purtate de țânțari) și babesioza (purtată de căpușă); aceasta din urmă este transmisă în unele regiuni din Statele Unite.

Rezidența într-o așezare instituțională unde igiena fecal-orală poate fi imperfectă crește posibilitatea de giardioză, criptosporidioză sau strongiloidoză. Centrele de îngrijire ale copiilor oferă posibilități pentru copiii mici și familiile lor de a achiziționa giardioza, criptosporidioza și infecția cu oxiuri. Trichomoniaza se transmite sexual; giardioza, criptosporidioza, amoebiaza și strongiliodoza pot fi transmise în timpul unui contact sexual anal sau oral-anal.

STATUSUL IMUN Statusul imun al pacientului este relevant în determinarea tipului de infecție parazitară suspicionată. În cazul pacienților infectați cu tipul 1 de virus al imunodeficienței umane, în special aceia cu numărul scăzut al limfocitelor CD+4, afecțiunile specifice cu protozoare se pot dezvolta într-un mod oportunist. Aceste infecții sunt reprezentate de toxoplasmoză, isosporioză, ciclosporioză, criptosporidioză, leishmanioza viscerală, tripanosomioza americană, microsporidioza și infecțiile cu amoebe libere (*Acanthamoeba* și speciile înrudite). La persoanele infectate cu tipul 1 de virus uman T-limfotrop, strongiloidoza este o prezumție marcantă. Pacienții splenectomizați prezintă risc nu numai de infecții fatale cu bacterii încapsulate, ci și de infecții fulminante cauzate de protozoare intraeritrocitare, cum sunt malaria și babesioza. Pacienții cu hipogamaglobulinemie sau fibroză chistică pot dezvolta giardioză refractară.

La pacienții care prezintă simptome de enterocolită în timp ce primesc glucocorticoizi, posibilitatea exacerbării unei colite strongiloide sau amoebiene nesuspectate trebuie avută în vedere.

EOZINOFILIA Rolul eozinofiliei în evaluarea infecțiilor parazitare merită menționat. Eozinofilia oferă un indiciu hematologic al prezenței unor paraziți. Doar două protozoare parazitare au fost asociate cu eozinofilie: *Isospora belli* și, ocazional, *Dientamoeba fragilis*. În cea din urmă situație eozinofilia se poate datora, în parte, infecției concomitente cu oxiuri. De aceea, depistarea eozinofiliei impune, în general, prezumția de parazitoză helmintică multicelulară, care este cauzatoare, în mod caracteristic, pentru această anomalie (eozinofilia indusă de helminți, totuși, poate fi inhibată de terapia glucocorticoidă sau de infecțiile intercurente bacteriene sau virale). Intensitatea eozinofiliei tinde să se coreleze cu extensia invaziei tisulare a helminților. Eozinofilia marcată sangvină (mai mult de 3000 de eozinofile pe mm^3) apare în timpul migrării pulmonare timpurii a nematodelor intestinale, incluzând *Ascaris*-ul și viermele cu cârlig, la momentul în care ouăle (a căror prezență confirmă diagnosticul) nu au fost încă produse în tractul intestinal. Eozinofilia este, de asemenea, marcată în stadiile precoce ale infecției cu trematode, cum ar fi schistosomiaza (febra Katayama), paragonimiaza, clonorchioza și fasciolioza; în timpul stadiului de invazie musculară a trichinozei; în timpul migrării tisulare a viermilor adulți în loiază și gnatostomioză și în infecția severă cu larva migrans viscerală. Eozinofilia care persistă mai mult de un an poate indica infecția cu viermele cârlig, strongiloidoza, larva migrans viscerală (în special la copii), infecția filariozică (incluzând oncocercoza, loiaza și eozinofilia pulmonară tropicală) și cisticercoza. Scurgerea de lichid din chisturile echinococice poate cauza creșterea intermitentă a eozinofiliei. Uneori eozinofilia este singurul indicator al infecției helmintice și trebuie prompt evaluată pentru o astfel de infecție. Testele serologice pentru schistosomiază, filarioză, larva migrans viscerală și strongiloidoză vor fi de ajutor pentru evaluarea unor afecțiuni care produc cel mai probabil eozinofilie. Evaluarea serologică pentru strongiloidoză este în mod special importantă, deoarece autoinfecția poate permite persistența microorganismelor timp de decade și expune pacientul la riscul pentru boala diseminată dacă glucocorticoizii imunosupresori sunt administrați ulterior, indiferent pentru ce motiv.

BIBLIOGRAFIE

Gyorkos TW et al: Seroepidemiology of *Strongyloides* infection in the Southeast Asian refugee population in Canada. Am J Epidemiol 132:257, 1990

Gyorkos TW et al: Intestinal parasite infection in the Kampuchean refugee population 6 years after resettlement in Canada. J Infect Dis 166:413, 1992

Kappus KD et al: Intestinal parasitism in the United States: Update on a continuing problem. Am J Trop Med Hyg 50:705, 1994

Libman MD et al: Screening for schistosomiasis, filariasis, and strongyloidiasis among expatriates returning from the tropics. Clin Infect Dis 17:353, 1993

Mannheimer SB, Soave R: Protozoal infections in patients with AIDS. Cryptosporidiosis, isosporiasis, cyclosporiasis, and microsporidiosis. Infect Dis Clin North Am 8:483, 1994

Pratlong F et al: *Leishmania*-human immunodeficiency virus coinfection in the Mediterranean basin: Isoenzymatic characterization of 100 isolates of the *Leishmania infantum* complex. J Infect Dis 172:323, 1995

Selik RM et al: Trends in infectious diseases and cancers among persons dying of HIV infection in the United States from 1987 to 1992. Ann Intern Med 123:933, 1995

Sun T: Current topics in protozoal diseases. Am J Clin Pathol 102:16, 1994

Svenson JE et al: Imported malaria. Clinical presentation and examination of symptomatic travelers. Arch Intern Med 155:861, 1995

Weller PF: Eosinophilia in travelers. Med Clin North Am 76:1413, 1992

213

Charles E. Davis

DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL INFECȚIILOR PARAZITARE

În diagnosticul infecțiilor parazitare, piatra de hotar este reprezentată de istoricul atent al bolii pacientului. Aspectele epidemiologice ale bolii sunt deosebit de importante, deoarece riscurile infectării cu mulți paraziți sunt în strânsă legătură cu ocupația, modul de recreere sau călătoriile în zonele cu endemicitate ridicată. Fără cunoștințe fundamentale despre epidemiologia și ciclurile vitale ale celor mai importanți paraziți este dificilă abordarea diagnostică sistematică a infecțiilor parazitare. Clasificarea medicală a celor mai importanți paraziți umani prezentată în acest capitol subliniază distribuția geografică, modalitățile de transmitere și localizările anatomice, precum și stadiile ciclului vital prezente în interiorul organismului uman. Textul și tabelele au scopul de a servi drept ghid pentru diagnosticul corect al infecțiilor parazitare majore și de a îndrepta cititorul către capitolele ulterioare, care conțin informații mai cuprinzătoare despre fiecare infecție. Tabelele 213-1 până la 213-3 rezumă distribuția geografică, localizările anatomice și metodele de laborator utilizate pentru diagnosticarea infecțiilor parazitare.

Pe lângă selectarea procedurilor de diagnostic corecte, medicii trebuie de asemenea să sfătuiască pacienții să se asigure că probele sunt prelevate corect și că ajung la laborator cu promptitudine. Spre exemplu, diagnosticul filariozei bancroftiene nu poate fi confirmat de către personalul de laborator dacă sângele nu este prelevat în miez de noapte, când microfilariile nocturne sunt active. Personalul de laborator și anatomopatologii trebuie anunțați în prealabil atunci când se suspectează o infecție parazitară. Colaborarea continuă cu personalul de laborator și cu anatomopatologii ajută la creșterea siguranței că paraziții din lichidele corporale sau probele biopsice sunt examinați cu atenție de către personalul cel mai capabil.

PARAZIȚII INTESTINALI Majoritatea helminților și protozoarelor sunt eliminați din corp prin fecale. Pacientul sau membrii familiei trebuie instruiți să preleveze fecalele într-un vas curat și să noteze pe vas momentul prelevării. Trebuie evitată contaminarea cu apă, care ar putea conține protozoare libere, vii, sau cu urină. Probele fecale trebuie colectate înaintea ingestiei de bariu sau de alți agenți de contrast pentru proceduri radiologice și înaintea tratamentului cu antidiareice și antiacide, deoarece aceste substanțe schimbă consistența fecalelor și îngreunează detectarea microscopică a paraziților. Eliminarea ciclică în fecale a majorității paraziților necesită examinarea a minimum trei eșantioane prelevate la fiecare două zile. Când nu se pot evita întârzierile în transportul către laborator sau când probele trebuie trimise prin poștă, eșantioanele fecale trebuie menținute în alcool polivinilic pentru a conserva trofozoiții protozoarelor. Și refrigerarea va conserva trofozoiții pentru câteva ore, iar chisturile de protozoare și ouăle de helminți pentru mai multe zile.

Analiza eșantioanelor fecale constă într-o examinare macroscopică și una microscopică. Scaunele lichide sau de consistență redusă conțin cu mai multă probabilitate trofozoiți ai protozoarelor, dar chisturile protozoarelor și toate stadiile helminților pot fi găsite în scaunele formate. Dacă viermii adulți sau segmentele de viermi lați sunt observați în cabinetul medicului sau în spital, aceștia trebuie transportați prompt la laborator sau spălați și conservați în fixator pentru o examinare ulterioară. Singurul vierme lat cu segmente mobile este *Taenia saginata*, viermele lat bovin, pe care pacienții îl aduc uneori medicului. Mobilitatea reprezintă un element distinctiv important, deoarece ouăle de *T. saginata* și cele de *T. solium*, agentul cisticercozei, nu pot fi deosebite.

Examinarea microscopică a fecalelor (vezi tabelul 213-4) nu este completă până când nu se examinează frotiurile umede directe, cele obținute prin tehnici de concentrare, precum și colorațiile permanente. Medicul trebuie să insiste ca laboratorul să efectueze fiecare dintre aceste proceduri înainte de a accepta rezultatul final ca negativ pentru ouă și paraziți. Unii paraziți intestinali pot fi detectați cu mai mare ușurință în alte materiale decât în fecale. Spre exemplu, pentru a obține eșantioane din conținutul duodenal, este uneori necesar testul firului („enterotest“) sau înlocuitorii săi comerciali, pentru detectarea *Giardiei lambia*, pentru *Cryptosporidium* și larvele de *Strongyloydes*. Tehnica „benzii de scotch“ pentru a detecta ouă de oxiuri pe pielea perianală va releva uneori și ouă de *T. saginata* depozitate perianal, atunci când segmentele mobile se dezmembrează (vezi tabelul 213-4).

Pentru realizarea frotiurilor umede în scopul identificării diferitelor stadii de viață ale helminților și protozoarelor, în mod obișnuit se folosesc două soluții de rutină: ser fiziologic – pentru trofozoiți, chisturi, ouă și larve – și o soluție iodată diluată – pentru colorarea chisturilor și ouălor protozoarelor. Soluția iodată nu trebuie niciodată folosită pentru examinarea probelor pentru trofozoiți, deoarece distruge paraziții, precum și mobilitatea lor caracteristică.

Cele mai frecvente două procedee de concentrare pentru detectarea chisturilor și ouălor în număr mic sunt sedimentarea cu formalin-eter și flotația cu sulfat de zinc. Tehnica formalin-eter este preferabilă, deoarece toți paraziții se sedimentează, dar nu toți plutesc. Frotiurile cu colorație permanentă pentru trofozoiți trebuie preparate înaintea concentrării. Din concentrat se pot face frotiuri suplimentare colorate pentru chisturi și ouă.

În multe situații, în special pentru diferențierea *E. histolytica* de alte amoebe, identificarea paraziților pe frotiu umed sau pe concentrate trebuie considerată ca încercare. Frotiurile cu colorație permanentă permit studierea detaliilor celulare suplimentare pentru identificare definitivă. Colorația cu fier-hematoxilină este excelentă pentru cazurile critice, dar colorația tricrom, care poate fi încheiată într-o oră, este o alternativă satisfăcătoare ce colorează și paraziții din probele conservate în fixator cu alcool polivinilic.

PARAZIȚII SANGUINI ȘI TISULARI Protozoarele și helminții care invadează țesuturile pun probleme mai dificile în alegerea tehnicilor de diagnostic. Spre exemplu, medicii trebuie să înțeleagă că aspirația unui abces hepatic amoebian relevă rareori *E. histolytica*, deoarece trofozoiții sunt localizați în principal în peretele abcesului. Ei trebuie să-și amintească să ceară examenul sedimentului urinar, pentru că este cea mai bună metodă de a detecta *Schistosoma haematobium* la tinerii etiopieni sau la călătorii americani care se întorc din Africa cu hematurie (tabelul 213-5). Tabelele 213-1, 213-2 și 213-3, care oferă un ghid rapid al distribuției geografice și localizărilor anatomice ale paraziților tisulari principali, ar trebui să ajute medicul în selectarea lichidului corporal potrivit sau a sediului biopsic potrivit pentru examinarea microscopică. Tabelele 213-5, 213-6 și 213-7 oferă informații adiționale despre identificarea paraziților în eșantioane prelevate din regiuni anatomice specifice. Procedurile de laborator pentru detectarea paraziților din alte lichide corporale sunt similare cu cele folosite la examinarea fecalelor. Medicul trebuie să insiste asupra efectuării frotiurilor umede, a tehnicilor de concentrare și a colorațiilor permanente pentru toate fluidele corporale. Colorațiile cu tricrom sau cu fier-hematoxilină sunt satisfăcătoare pentru toți helminții tisulari din fluidele corporale altele decât sângele, dar viermii microfilariali și protozoarele sanguine sunt cu mai mare ușurință detectați atunci când sunt colorați prin metoda Giemsa sau Wright.

Paraziții cei mai frecvent decelați în frotiul de sânge prin colorația Giemsa sunt plasmodiile, microfilariile și tripanosomele africane (vezi tabelul 213-5). Majoritatea pacienților cu boală Chagas se află în faza cronică, atunci când *Trypanosoma cruzi* nu mai este decelabilă la examinarea microscopică a

Tabelul 213-1

Infecții cu viermi plați

Parazit	Distribuție geografică	Gazdele ciclului vital: Intermediară (transmitere)	Gazdele ciclului vital: Definitivă	Diagnostic: Stadiul parazitului	Diagnostic: Lichidul corporal sau țesutul	Diagnostic: Testul serologic	Diagnostic: Altele
VIERMI PLAȚI (CESTODE)							
Viermi plați intestinali							
Taenia saginata (vierme plat bovin)	Pe tot globul	Bovine	Om	Ouă, segmente	Fecale	—	Segmente mobile
Hymenolepis nana (vierme plat pitic)	Pe tot globul	Gândacul de cereale	Om, șoarece*	Ouă	Fecale	—	—
Diphyllobothrium latum (viermele plat al peștelui)	Pe tot globul	Copepode – pești‡	Om, alte mamifere	Ouă, segmente	Fecale		Anemie megaloblastică la 1%
Taenia solium† (vierme plat porcin)	Pe tot globul	Porcine	Om	Ouă, segmente	Fecale	WB	În special în Mexic, America Centrală și de Sud, Africa
Viermi plați tisulari							
Echinococcus granulosus (hidatidoză)	Zone de creștere a oilor și zonele de vânătoare	Oi, cămile, om, altele	Câini	Hidatidă	Plămân, ficat	WB	Radiografie toracică, tomografie computerizată, RMN
Echinococcus multilocularis (hidatidoză)	Zone subarctice	Rozătoare, om	Vulpi, câini, pisici	Hidatidă	Ficat	—	Se poate asemăna cu carcinomul colangio-celular
Taenia solium† (vierme plat porcin)	Pe tot globul	Porcine, om	Om	Cisticerc	Mușchi, SNC	WB	Tomografie computerizată, RMN, radiografii
TREMATODE							
Trematode intestinale							
Fasciolopsis buski	China, India	Melci – Castani de apă	Om	Ouă	Fecale	—	—
Heterophyes heterophyes	Orientul Îndepărtat, India	Melci – pești	Om	Ouă	Fecale	—	—
Metagonimus yokogawai	Focală în Europa și Africa de Nord	Melci – pești	Om	Ouă	Fecale	—	—
Trematode hepatice							
Clonorchis sinensis	China, Asia de Sud-Est	Melci – pești	Om	Ouă	Fecale, bilă	—	Colangită bacteriană recurentă
Fasciola hepatica	Zone de creștere a oilor	Melci - măcriș de baltă	Om, ovine	Ouă	Fecale, bilă	—	Ciroză, hipertensiune portală
Trematode pulmonare							
Specii de *Paragonimus*	Orient, Africa, America de Sud	Melci – crabi/raci	Om, alte mamifere	Adulți, ouă	Plămân, spută, SNC	WB	Radiografie toracică, tomografie computerizată, RMN
Trematode sanguine							
Schistosoma mansoni	Africa, America Centrală și de Sud, Indiile de Vest	Melci	Om	Ouă, adulți	Fecale	AIE, WB	Eroziuni rectale, biopsie hepatică
Schistosoma haematobium	Africa	Melci	Om	Ouă, adulți	Urină	AIE, WB	Ficat, urină sau biopsie de vezică urinară
Schistosoma japonicum	Orientul Îndepărtat	Melci	Om	Ouă, adulți	Fecale	AIE, WB	Biopsie hepatică

Notă: WB = western blot; FC = fixarea complementului; AIE = analiză imunoenzimatică

* Larvele se pot maturiza și în vilii intestinali la om și șoarece.

† *Taenia solium* poate produce fie infecții intestinale, fie cisticercoză. Ouăle sunt identice cu *T. saginata*; scolecșii și segmentele diferă.

‡ Atunci când există două gazde intermediare, prima este separată de cea de-a doua printr-o linioară. Gazdele definitive sunt infectate de către gazda intermediară secundară.

frotiului sanguin. Preparatele umede sunt uneori mai sensibile decât frotiurile colorate pentru decelarea microfilariilor și a tripanosomelor africane, deoarece acești paraziți activi produc o deplasare observabilă a eritrocitelor în câmpul microscopic. Filtrarea sângelui prin nucleopori facilitează decelarea microfilariilor. Formele de amastigoți intracelulari ai speciilor de

Leishmania și *T. cruzi* pot fi uneori vizualizate în frotiurile colorate obținute din sângele periferic, dar aspiratele de la nivelul măduvei osoase, ficatului sau splinei sunt cele mai bune surse pentru decelarea microscopică și cultivarea *Leishmania* din boala kala-azar și *T. cruzi* din boala Chagas cronică.

Diagnosticul malariei și diferențierea critică a speciilor de *Plasmodium* se face prin examinarea microscopică a frotiului colorat în strat subțire sau în picătură groasă (vezi tabelul 213-6). Cei mai mulți specialiști în malarie preferă colorația Giemsa, deoarece per ansamblu se obține o calitate bună și se poate folosi pentru colorarea atât a frotiului în picătură groasă, cât și a celui în strat subțire, fiind stabilă în climatele tropicale. Colorația Wright duce la obținerea unor frotiuri în strat subțire de o bună calitate și este larg folosită în cele două Americi; din păcate, se deteriorează rapid în climatul tropical, deoarece metanolul din compoziția sa este puternic higroscopic. Este necesară realizarea prelevărilor din sângele venos și capilar la fiecare 4-12 h până la stabilirea diagnosticului. Frotiul în strat subțire se face pe lame curate, la fel ca frotiul sanguin pentru stabilirea formulei leucocitare. Frotiul în picătură groasă se realizează punând o picătură de sânge pe lamă și amestecând-o printr-o mișcare circulară cu un diametru de aproximativ 2 cm. Eritrocitele din picătura groasă sunt lizate cu apă, iar frotiul în strat subțire este fixat cu metanol pentru a conserva morfologia eritrocitelor.

Cu toate că majoritatea paraziților tisulari se evidențiază cu colorația clasică hematoxilină-eozină, prelevările bioptice

Tabelul 213-2

Infecții cu viermi cilindrici

Parazit	Distribuție geografică	Gazdele ciclului vital: Intermediară (transmitere)	Gazdele ciclului vital: Definitivă	Diagnostic: Stadiul parazitului	Diagnostic: Lichidul corporal sau țesutul	Diagnostic: Testul serologic	Diagnostic: Altele
VIERMI CILINDRICI INTESTINALI							
Enterobius vermicularis (oxiuri)	Zone temperate și tropicale	Fecal-oral	Om	Ouă	Pielea perianală	—	Testul „benzii de scotch“
Trichuris trichiura (tricocefal)	Zone temperate și tropicale	Sol, fecal-oral	Om	Ouă	Fecale	—	Prolaps rectal
Ascaris lumbricoides (limbric)	Zone temperate și tropicale	Sol, fecal-oral	Om	Ouă	Fecale		Semne de migrație pulmonară
Ancylostoma duodenale (vierme cu cârlig al Lumii Vechi)	Eurasia, Africa, Pacific	Sol→piele	Om	Ouă/larve	Fecale	—	Semne de migrație pulmonară, anemie
Necator americanus (vierme cu cârlig al Lumii Noi)	SUA, Africa, tot globul	Sol→piele	Om	Ouă/larve	Fecale	—	Semne de migrație pulmonară, anemie
Strongyloides stercoralis (strongiloidoză)	Zone tropicale și subtropicale umede	Sol→piele	Om	Larve	Fecale, spută, lichid duodenal	AIE	Diseminare în imunodeficiențe
VIERMI CILINDRICI TISULARI							
Trichinella spiralis (trichinoză)	Pe tot globul	Porcine/om	Porcine/om	Larve	Mușchi	FB, AIE	Biopsie musculară
Wuchereria bancrofti (filarioză)	Zone tropicale și subtropicale de coastă	Țânțari	Om	Microfilarii	Sânge, ganglioni limfatici	—	Periodicitate nocturnă*
Brugia malayi (filarioză)	Asia, subcontinentul indian	Țânțari	Om	Microfilarii	Sânge	—	Nocturnă
Loa loa (viermele african al ochiului)	Africa de Vest și Centrală	Musca mango (*Chrysops*)	Om	Microfilarii	Sânge	—	Poate fi vizibil în ochi, diurn
Onchocerca volvulus (cecitate de râu)	Africa, Mexic, America Centrală și de Sud	Muștele negre	Om	Adulți/larve	Piele/ochi	—	Examinarea nodulilor sau a eroziunilor cutanate
Dracunculus medinensis (vierme guineea)	Orient, Africa, Indiile de Vest, Brazilia	*Cyclops*	Om	Adulți/larve	Piele	—	Poate fi vizibil în leziuni
SINDROAME LARVA MIGRANS							
Ancylostoma braziliense (erupție târâtoare)	Zone tropicale și temperate	Sol→piele	Câine/pisică, om	Larve	Piele	—	Viermele cu cârlig al câinelui și pisicii
Toxocara canis și *cati* (larva migrans viscerală)	Zone tropicale și temperate	Sol, fecal-oral	Câine/pisică, om	Larve	Viscere, SNC, ochi	AIE†	Produs și de viermi cilindrici din alte specii

NOTĂ: FB = floculare cu bentonită; AIE, analiză imunoenzimatică
* Sângele trebuie recoltat la miezul nopții, cu excepția infecțiilor din Pacificul de Sud.
† Prezența hemaglutininelor este un indicator folositor.

chirurgicale trebuie colorate cu colorații speciale specifice. Anatomopatologului care examinează în sala de operație, obișnuit cu colorații argentice pentru *Pneumocystis carinii* și cu colorarea sputei provocate și a biopsiilor transbronșice, trebuie să i se aducă aminte să examineze preparatele pulmonare prin frotiuri umede și colorații cu fier-hematoxilină, pentru ouă de helminți și *E. histolytica*. Clinicianul trebuie să poată sfătui chirurgul și anatomopatologul în legătură cu tehnicile optime pentru identificarea paraziților din prelevările obținute prin anumite proceduri minore specializate (vezi tabelul 213-7). Spre exemplu, prelevările cutanate pentru diagnosticul oncocercozei, prelevările rectale pentru diagnosticul schistosomiazei și biopsiile prin ciupire de la nivelul leziunilor cutanate, pentru identificarea și cultivarea speciilor cutanate și cutaneomucoase de *Leishmania* sunt proceduri simple, dar diagnosticul poate

Tabelul 213-3

Infecții cu protozoare

		Gazdele ciclului vital		Diagnostic			
Parazit	**Distribuție geografică**	**Intermediară (transmitere)**	**Definitivă**	**Stadiul parazitului**	**Lichidul corporal sau țesutul**	**Testul serologic**	**Altele**
PROTOZOARE INTESTINALE							
Entamoeba histolytica (amoebiază)	Pe tot globul, în special la tropice	Fecal-orală	Om	Trofozoit, chist	Fecale, ficat	ID, HAI, AIE, detectarea AG	Ecografie, tomografie computerizată a ficatului
Giardia lamblia (lambliază)	Pe tot globul	Fecal-orală	Om	Trofozoit, chist	Fecale	Detectarea AG	Testul firului
Isospora belli	Pe tot globul	Fecal-orală	Om	Oochisturi	Fecale	—	Acid-alcoolo-rezistent
Cryptosporidium	Pe tot globul	Fecal-orală	Om și animale	Oochisturi	Fecale	Detectarea AG	Acid-alcoolo-rezistent, biopsie, PCR
Enterocytozoon bieneusi (microsporidioză)	Pe tot globul?	?	Animale, om	Spori	Fecale	—	Tricrom modificat, biopsie, PCR
AMOEBE LIBERE POTENȚIAL PATOGENE							
Naegleria	Pe tot globul	Ape calde	Om	Trofozoit, chist	SNC, nări	—	Biopsie, tampon nazal
Acanthamoeba	Pe tot globul	Sol, apă	Om	Trofozoit, chist	SNC, piele, cornee	—	Biopsie, raclaj
PROTOZOARE SANGUINE ȘI TISULARE							
Specii de *Plasmodium* (malaria)	Zone subtropicale și tropicale	Țânțari	Om	Asexuat	Sânge	Puțin folositoare	PCR
Babesia microti (babesioză)	SUA, în special New England	Căpușe	Rozătoare, om	Asexuat	Sânge	IFI	Specii animale la splenectomizați
Trypanosoma rhodesiense (boala africană a somnului)	Africa de Est sub-sahariană	Musca Țețe	Om, erbivore	Tripomastigoți	Sânge, LCR	Card-aglutinare, IFI*	De asemenea șancru, ganglioni limfatici
Trypanosoma gambiense (boala africană a somnului)	Africa de Vest sub-sahariană	Musca Țețe	Om, porcine	Tripomastigoți	Sânge, LCR	Card-aglutinare, IFI*	De asemenea șancru, ganglioni limfatici
Trypanosoma cruzi (boala Chagas)	Mexic→ America de Sud	Insecte reduviide (triatome)	Om, câini și animale sălbatice	Amastigote, tripomastigoți	Organe multiple/ sânge	FC, IFI, AIE	Reactivare la imunodeprimați
Leishmania tropica, etc.	Larg răspândite în zonele tropicale și subtropicale	Muște de nisip (*Phlebotomus*)	Oameni, câini, rozătoare	Amastigote	Piele	HAI†	Biopsie, raclaj, cultură
Leishmania brasiliensis (mucocutanată)	Mexic→ America de Sud	Muște de nisip (*Lutzomyia*)	Oameni, câini, rozătoare	Amastigote	Piele, mucoase	HAI†	Biopsie, raclaj, cultură
Leishmania donovani (kala-azar)	Larg răspândite la tropice și subtropice	Muște de nisip (*Phlebotomus*)	Om, câini, animale sălbatice	Amastigote	Sistemul reticuloendotelial	HAI†	Biopsie, cultură
Toxoplasma gondii (toxoplasmoză)	Pe tot globul	Om, alte mamifere	Pisici	Chist, trofozoiți	SNC, ochi, mușchi și altele	AIE, IFI	Reactivări la imunodeprimați

* Card-aglutinarea asigurată țărilor endemice de către Organizația Mondială a Sănătății; IFI disponibilă intermitent – contactați OMS sau CDC
† Specificitate limitată. Mai sensibilă pentru *L. donovani* (kala-azar)
NOTĂ: ID = imunodifuzie cu ajutorul unui set comercial (nu este disponibil la CDC); HAI = hemaglutinare indirectă; AG = antigen; FC = fixarea complementului; IFI = imunofluorescență indirectă; PCR = reacție de polimerizare în lanț

Tabelul 213-4

Diagnosticul de laborator al paraziților din materiile fecale*

Paraziții și stadiile din materiile fecale	Proceduri alternative de diagnostic
VIERMI PLAȚI (CESTODE)	
Ouă și segmente de *Taenia saginata*	Testul perianal al „benzii de scotch" pentru ouă
Ouă de *Hymenolepis nana*	Nici una
Ouă și segmente de *Diphyllobothrium*	Nici una
Ouă și segmente de *Taenia solium*	Biopsie cerebrală pentru neuro-cisticercoză; serologie
TREMATODE	
Ouă de *Fasciolopsis buski*	Nici una
Ouă de *Heterophyes heterophyes*	Nici una
Ouă de *Metagonimus yokogawai*	Nici una
Ouă de *Clonorchis* (*Opisthorchis*) *sinensis*	Examinarea bilei pentru ouă și adulți în colangită
Ouă de *Fasciola hepatica*	Examinarea bilei pentru ouă și adulți în colangită
Ouă ale speciilor de *Paragonimus*	Spută, biopsie pulmonară sau cerebrală pentru ouă; serologie
Ouă de *Schistosoma*	Prelevări rectale (în special pentru *S. mansoni*), urinare (S. haematobium), biopsie hepatică și serologie pentru toate
VIERMI CILINDRICI	
Ouă și adulți de *Enterobius vermicularis*	Testul perianal al „benzii de scotch" pentru ouă și adulți
Ouă de *Trichuris trichiura*	Nici una
Ouă și adulți de *Ascaris lumbricoides*	Examinarea sputei pentru larve în afecțiuni pulmonare
Ouă și rareori larve ale viermilor cu cârlig	Examinarea sputei pentru larve în afecțiuni pulmonare
Larve de *Strongyloides*	Aspirații duodenale sau biopsie jejunală, spută sau biopsie pulmonară pentru larvele filariforme în boala diseminată; serologie
Ouă de *Capillaria phillippinensis*†	Nici una
PROTOZOARE	
Trofozoiți și chisturi de *Entamoeba histolytica*	Biopsie hepatică pentru trofozoiți; serologie
Trofozoiți și chisturi de *Giardia lamblia*	Aspirat duodenal sau biopsie jejunală
Oochisturi de *Isospora belli*	Aspirat duodenal sau biopsie jejunală‡
Oochisturi de *Cryptosporidium*	Aspirat duodenal sau biopsie jejunală‡
Spori de *Enterocytozoon bieneusi*	Aspirat duodenal sau biopsie jejunală‡

* Colorațiile și tehnicile de concentrare sunt discutate în text.
† Pot fi confundate cu *Trichuris trichiura*.
‡ Testul firului, comercial, sau capsula Crosby sunt satisfăcătoare; *Isospora* și *Cryptosporidium* sunt acid-alcoolo-rezistenți.

fi omis dacă prelevările sunt obținute și prelucrate în mod necorespunzător.

TESTE NESPECIFICE Eozinofilia este frecvent întâlnită în infecțiile cu majoritatea helminților tisulari și poate atinge valori absolute maximale în trichinoză și în fazele migratorii ale filariozei (tabelul 213-8). Helminții intestinali produc eozinofilie doar în cursul migrării pulmonare din stadiile larvare. Eozinofilia nu este o manifestare a infecțiilor cu protozoare, cu excepția posibilă a *Isospora* și *Dientamoeba fragilis*.

La fel ca anemiile hipocrome microcitare din infecțiile masive cu viermi cu cârlig, alte rezultate modificate, nespecifice, ale analizelor de laborator pot sugera infecția parazitară la pacienții cu expuneri geografice și/sau la mediul înconjurător specific. Documentarea biochimică a cirozei sau sedimentul urinar anormal la un emigrant din Africa ridică cu siguranță posibilitatea schistosomiazei, iar anemia și trombocitopenia la un călător sau la un emigrant care prezintă febră sunt unele dintre caracteristicele fundamentale ale malariei. Tomografia computerizată și rezonanța magnetică contribuie de asemenea la diagnosticul multor infecții cu paraziți tisulari și au devenit tehnici de mare valoare în diagnosticul neurocisticercozei și toxoplasmozei cerebrale.

DECELAREA ANTICORPILOR ȘI A ANTIGENELOR După cum se arată în tabelul 213-9, există diverse teste de identificare a anticorpilor pentru majoritatea paraziților tisulari importanți. Testele pentru decelarea anticorpilor cuprinse în tabele sunt disponibile la Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) din Atlanta – Georgia. Rezultatele majorității testelor serologice care nu sunt incluse în tabele, sau nu sunt oferite de CDC, trebuie interpretate cu atenție.

Valoarea evaluării anticorpilor este limitată în cazul viermilor filariali și a plasmodiilor. Detectarea anticorpilor anti-plasmodium este în special un instrument epidemiologic, de utilitate

Tabelul 213-5

Identificarea paraziților în sânge și în alte lichide ale organismului

Fluidul corporal, parazit	Îmbogățire/ colorație	Metodă de cultivare
SÂNGE		
Specii de *Plasmodium*	Frotiu în picătură groasă și subțire/ Giemsa sau Wright	Nu este utilă pentru diagnostic
Specii de *Leishmania*	Preparat tamponat/ Giemsa	Medii disponibile de la CDC
Tripanosomele africane*	Preparat tamponat, coloană anionică/ preparat umed și Giemsa	Inoculare la șoarece sau șobolan†
Trypanosoma cruzi‡	La fel ca pentru speciile africane	La fel ca mai sus și xenodiagnostic
Toxoplasma gondii	Preparat tamponat/ Giemsa	Linii celulare de fibroblaști
Microfilariae§	Filtrare prin nucleopori/preparat umed și Giemsa	Nici una
URINĂ¶		
Schistosoma haematobium	Centrifugare/preparat umed	Nici una
Microfilarii (în chilurie)	La fel ca pentru sânge	Nici una
LICHID CEFALORAHIDIAN		
Tripanosomele africane	Centrifugare, coloană anionică/preparat umed și Giemsa	La fel ca pentru sânge
Naegleria fowleri	Centrifugare/preparat umed și Giemsa sau tricrom	Mediu de agar-agar neîmbogățit acoperit cu *E. coli*

* *T. rhodesiense* și *T. gambiense*.
† Injectarea intraperitoneală a șoarecilor cu 0,2 ml de sânge heparinizat integral (0,5 ml pentru șobolan). După 5 zile sângele obținut din coadă trebuie analizat zilnic pentru tripanosome, după cum s-a descris mai sus.
‡ Detectabil în sânge sau prin tehnici convenționale numai în timpul bolii acute. Xenodiagnosticul are succes la aproximativ 50% dintre pacienții cu boală Chagas cronică.
§ Trebuie făcute recoltări sanguine diurne (10^{00}-14^{00}) și nocturne (22^{00}-2^{00}) pentru a mări șansele de decelare a *Wuchereria* (nocturne cu excepția tulpinilor din Pacific), *Brugia* (nocturne) și *Loa Loa* (diurne).
¶ *Trichomonas vaginalis* este deseori decelabilă în urină, dar examinarea secrețiilor vaginale este probabil tehnica preferabilă.

limitată pentru stabilirea diagnosticului de malarie la pacienții individuali. Antigenele filariale reacționează încrucișat cu acelea ale altor nematode iar testările anticorpilor nu disting infecția din antecedente de cea curentă. În contrast, un rezultat negativ la un călător în America sau Europa exclude diagnosticul de filarioză bancroftiană sau brughiană. Teste promițătoare pentru antigenele filariene în filarioza limfatică nu sunt încă disponibile în kituri comerciale sau la CDC.

În ciuda acestor limitări, distribuția geografică limitată a multor paraziți tropicali crește utilitatea detecției anticorpilor ca o măsură de stabilire a diagnosticului la călătorii din țările industrializate. Pe de altă parte, o mare parte a lumii a fost expusă la *Toxoplasma gondii* și prezența anticorpilor IgG nu constituie o dovadă pentru infecția activă.

Mai puține teste pentru decelarea anticorpilor sunt disponibile pentru diagnosticul paraziților intestinali. Problema reactivității încrucișate, lipsa tehnicilor eficiente de cultură și posibilitatea de diagnosticare în lipsa procedeelor invazive a descurajat investigația intensivă a acestor metode. *E. histolytica* reprezintă

Tabelul 213-6

Diagnosticul diferențial al speciilor de *Plasmodium* din frotiul de sânge

Caracteristică	*P. falciparum*	*P. vivax*	*P. malariae*	*P. ovale*
CARACTERISTICI ALE HEMATIILOR				
Mărime	Toate mărimile	Mari (tinere)	Mici (bătrâne)	Mari (tinere)
Formă	Rotunde; pot fi crenelate	Rotunde sau ovalare	Rotunde	Rotunde sau în formă de pară, fimbriate
Granulații	Granulații Maurer: de dimensiuni mari, roșii (până la 20)	Granulații punctiforme Schüffner: granulații punctiforme numeroase, de dimensiuni mici, roșii	Nici una	Granulațiile punctiforme Schüffner
CARACTERISTICI ALE PARAZITULUI				
Trofozoit inelar	Aspect de fir subțire, infecții multiple, puncte cromatiniene duble, formă de acoladă*	Mai gros	Compact	Compact
Trofozoiți maturi	Absenți	Amoeboidali, pot umple celula	Aspect mai regulat, mai mici, în formă de bandă†	Mai puțin amoeboidali și mai mici decât vivax
Schizonți	Absenți	12-24 merozoiți	8-12 merozoiți, deseori cu aspect de rozetă în jurul unui pigment	8-12 merozoiți
Gametociți	În formă de banană, cromatină centrală (feminini) sau difuză (masculini)	Rotunzi, umplu celula, pigmentul deseori central	Rotunzi, dimensiuni mari, depozit pigmentar	Mai mici și ovalari, dar asemănători cu vivax
INDICII DIAGNOSTICE				
	Gametociți, inele multiple, puncte cromatiniene duble, formă de acoladă, infecții masive	Schizonți, hematii de dimensiuni mari, forme amoeboidale	Schizonți, hematii de dimensiuni mici, aspect de bandă	Schizonți și hematii de dimensiuni mari, în formă de pară, hematii fimbriate

* La periferia hematiilor; poate fi aplatizat în formă de bastonaș.
† Se întind de-a lungul hematiei, dar nu au formă de banană.

Tabelul 213-7

Proceduri minore pentru diagnosticul infecțiilor parazitare

Procedură	Parazit și stadiu
Prelevări cutanate: ridicarea tegumentului cu un ac și excizia a aproximativ 1 mg la o profunzime de 0,5 mm, din mai multe locuri. Cântărirea fiecărui prelevat, amplasarea acestora în 0,5 ml soluție de ser fiziologic timp de 4 h și examinarea preparatelor proaspete și a celor colorate Giemsa din soluția de ser fiziologic, fie direct, fie după filtrare. Numărarea microfilariilor*.	*Onchocerca volvulus* și microfilariile *Mansonella streptocerca*
Biopsiile nodulilor subcutanați: colorații Giemsa ale secțiunilor histopatologice de rutină și ale amprentelor histologice	Formele adulte de *Loa loa* și de *Onchocerca volvulus* și microfilarii
Biopsii musculare: excizia a aproximativ 1,0 g din m. deltoid sau gastrocnemian și presarea țesutului între două lame de sticlă pentru examinare microscopică directă	Larve de *Trichinella spiralis* (se pot decela și cisticercii de *Taenia solium*)
Prelevări rectale: din patru zone ale mucoasei rectale se iau prelevate de câte 2 mg, se desfac pe o lamă de sticlă și se aplatizează cu o a doua lamă înainte de examenul direct cu 10X. Pot fi fixate cu alcool sau colorate.	Ouăle de *Schistosoma* ale tuturor speciilor, dar în special *S. mansoni*
Aspirate din șancru sau de la nivelul ganglionilor limfatici†: aspirarea centrului cu un ac de calibru 18, amplasarea unei picături pe o lamă și examinarea pentru formele mobile. Materialul insuficient poate fi colorat Giemsa	Tripomastigoții *de Trypanosoma gambiense* și *Trypanosoma rhodesiense*
Raclări corneene: obținerea prelevatelor de la oftalmolog pentru colorare Giemsa imediată și cultivare pe mediu nutritiv cu agar-agar acoperit cu *E. coli*	Trofozoiții sau chisturile speciilor de Acanthamoeba
Tampoane, aspirate sau biopsii prin ciupire de la nivelul leziunilor cutanate: obținerea prelevatelor de la marginea leziunii pentru colorația Giemsa a amprentelor și a secțiunilor și cultivarea pe medii speciale de la CDC	Speciile cutanate și cutaneomucoase de *Leishmania*

* Valori de peste 100 pe miligram sunt asociate cu riscuri semnificative ale complicațiilor.
† Aspiratul din ganglionii limfatici este contraindicat în anumite infecții și trebuie folosit judicios.

Tabelul 213-8

Paraziți care se asociază frecvent cu eozinofilie*

Parazit	Observații
VIERMI PLAȚI (CESTODE)	
Echinococcus granulosus	Când chistul hidatic se fisurează
Taenia solium	În timpul închistării tisulare și în LCR în cazul neurocisticercozei
TREMATODE	
Specii de *Paragonimus*	Uniform crescută în stadiul acut
Fasciola hepatica	Poate fi crescută în stadiul acut
Clonorchis (Opisthorchis) sinensis	Variabilă
Schistosoma mansoni	50% dintre călătorii infectați
Schistosoma haematobium	25% dintre călătorii infectați
Schistosoma japonicum	Până la 6000/mm^3 în infecția acută
VIERMI CILINDRICI	
Ascaris lumbricoides	În timpul migrării larvare
Specii de viermi cu cârlig	În timpul migrării larvare
Strongyloides stercoralis	Marcată în timpul migrării și în primii ani ai infecției
Trichinella spiralis	Până la 7.000/mm^3
Specii filariale†	Variază dar poate atinge 5.000-8.000/mm^3
Specii de *Toxocara*	>3.000/mm^3
Ancylostoma braziliense	Cu erupții cutanate extinse
Gnathostoma spinigerum	În larva migrans viscerală și meningita eozinofilică
Angiostrongylus cantonensis	În meningita eozinofilică
Angiostrongylus costaricensis	În timpul migrării larvare în vasele mezenterice
POSIBILI AGENȚI CAUZATORI PROTOZOARE	
Isospora belli	Câteva cazuri raportate cu eozinofilie profundă
Dientamoeba fragilis	Posibilă patogenicitate și eozinofilie

* Virtual, orice helmint a fost asociat cu prezența eozinofiliei. Acest tabel cuprinde atât paraziții obișnuiți, cât și pe cei neobișnuiți, care pot induce frecvent eozinofilie în cursul infecției.
† *Wuchereria bancrofti*, tulpini de *Brugia*, *Loa loa* și *Onchocerca volvulus*.

excepția principală. Disponibilitatea unor teste serologice specifice și sensibile reprezintă un ajutor valoros în diagnosticul amoebiazei. Seturi comerciale pentru decelarea antigenelor prin ELISA sau a întregului microorganism prin anticorpi fluorescenți sunt în prezent disponibile pentru diagnosticul câtorva protozoare parazite (tabelul 213-9).

TEHNICI MOLECULARE Hibridizarea ADN-ului cu sonde, care poate fi repetată de mai multe ori în genomul unui anumit parazit, și amplificarea unui anumit fragment ADN prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) sunt tehnici promițătoare pentru diagnosticul infecției cu paraziți și alți agenți infecțioși. Deși tehnicile moleculare pentru detecția multor paraziți sunt deja folosite la insectele vectori, modele animale și studiile pe oameni, doar puține sunt disponibile pentru uzul de rutină la pacienți, în acest moment. Singurul kit disponibil comercial este acela pentru identificarea *Trichomonas vaginalis*, prin hibridizarea secrețiilor obținute prin tamponare vaginală cu sonde de oligonucleotide sintetice.

Tabelul 213-9

Teste serologice și moleculare pentru infecțiile parazitare

Infecții cu	Teste pentru decelarea anticorpilor	Teste pentru decelarea antigenelor
VIERMI PLAȚI		
Echinococoză	WB, HAI	
Cisticercoză	WB	
TREMATODE		
Paragonimiază	WB	
Schistosomiază	AIE, WB	
VIERMI CILINDRICI		
Strongiloidoză	AIE	
Trichinoză	FB	
Toxocarioză	AIE	
PROTOZOARE		
Amoebiază	HAI, AIE	AIE
Giardioză		AIE, IFI, FDA
Criptosporidoză		IFI, AIE, FDA, PCR
Malarie (toate speciile)	IFI*	
Babesioză (*B. microti*)	IFI	
Boală Chagas	IFI, FC, AIE	
Leishmanioză	IFI, FC	
Toxoplasmoză	IFI(IgM), AIE	
Microsporidioză		PCR

NOTĂ: AIE = analiză imunoenzimatică; FB = floculare pe bentonită; FC = fixare de complement; HAI = hemaglutinare indirectă; IFI = imunofluorescență indirectă; WB = western blot FDA = fluorescență directă a anticorpului; PCR = reacția de polimerizare în lanț. Toate testele pentru decelarea anticorpilor sunt disponibile de la CDC.
* Utilizat în special pentru screening-ul donatorilor de sânge.

În mod obișnuit, CDC va practica PCR pentru microsporidia și criptosporidia pe fecale înghețate, pe scaun fixat cu potasiu dicromat și pe probele bioptice fixate în metanol sau etanol și pentru plasmodii (identificare sau stabilirea speciei) în sângele tratat cu EDTA sau uscat pe o hârtie de filtru (tabelul 213-9).

BIBLIOGRAFIE

DESPOMMIER DD, KARAPELEU JW: *Parasite Life Cycles*. New York, Springer-Verlag, 1987
FLECK SL, MOODY AH: *Diagnostic Techniques in Medical Parasitology*. London, Wright, 1988
GARCIA LS et al: Diagnosis of parasitic infections: Collection, processing, and examination of specimens, in *Manual of Clinical Microbiology*, 6th ed, PR Murray et al (eds). Washington, DC, ASM Press, 1995, pp 1145-1158
GUTIERREZ V, LITTLE MD (eds): *Clinics in Laboratory Medicine: Diagnosis of Important Parasitic Diseases*. Philadelphia, Saunders, 1991, vol 11
PEARSON RD, DE QUEIROZ SOUSA A: Clinical spectrum of leishmaniasis. Clin Infect Dis 22:1, 1996
TOMECKI KJ (ed): *Dermatologic Clinics, Systemic Mycoses and Parasitic Diseases*. Philadelphia, Saunders, 1989, vol 7
WEBER R et al: Improved light-microscopical detection of microsporidia spores in stool and duodenal aspirates. N Engl J Med 326:161, 1992
WEISS JB: DNA probes and PCR for diagnosis of parasitic infections. Clin Microbiol Rev 8:113, 1995
WELLER PF: Eosinophilia in travelers. Med Clin North Am 76:1413, 1992
WILSON M et al: Diagnosis of parasitic infections: Immunologic and molecular methods, in *Manual of Clinical Microbiology*, 6th ed, PR Murray et al (eds). Washington, DC, ASM Press, 1995, pp 1159-1170

214 TRATAMENTUL INFECȚIILOR PARAZITARE

Leo X. Liu, Peter F. Weller

Chimioterapia afecțiunilor parazitare face obiectul unor probleme potențiale. Cunoașterea biologiei fundamentale și a metabolismului paraziților eucariotici nu este încă avansată. Multe substanțe medicamentoase antiparazitare esențiale, cum ar fi clorochina sau dietilcarbamazina, au fost utilizate timp de decenii fără înțelegerea deplină a mecanismelor lor de acțiune. În cazul unei boli cum este malaria dată de *P. falciparum*, care produce imense suferințe și numeroase decese pe tot globul, apariția rezistenței la medicamente ridică o problemă urgentă. Deoarece majoritatea infecțiilor parazitare afectează în primul rând populația țărilor sărace și în curs de dezvoltare, există puține inițiative comerciale de a dezvolta și lansa pe piață medicamente antiparazitare.

Totuși, introducerea în ultimii ani a unor noi substanțe, precum meflochina, praziquantelul, albendazolul și ivermectina, a ameliorat tratamentul în cazul câtorva infecții parazitare. Tabelul 214-1 rezumă tratamentul medicamentos în cazul celor mai frecvente parazitoze. În continuare sunt prezentate informații referitoare la indicațiile, efectele adverse și contraindicațiile substanțelor medicamentoase. Medicamentele aflate în curs de cercetare de către Administrația pentru Alimente și Medicamente (Food and Drug Administration – FDA) pentru o anumită indicație parazitară sunt marcate cu un asterisc (*). Alte medicamente, marcate cu o cruce (†), este posibil să nu fie în general disponibile în Statele Unite, dar pot fi obținute prin intermediul Serviciului pentru Medicamente al CDC, Atlanta, GA 30333 (telefon 404-639-3670). Tratamentul medicamentos antiparazitar pentru copii sau femeile gravide, ori în cazul unor situații rare este detaliat în text.

Albendazolul* Acest derivat benzimidazolic este activ fața de o gamă largă de helminți, dar în prezent este disponibil numai de la producător (Smith-Kline Beecham). Albendazolul este medicamentul de elecție pentru tratamentul medicamentos al chisturilor hidatice, fiind de asemenea util ca auxiliar în tratamentul chirurgical. Eficient în cazul cisticercozei, el este de asemenea promițător în cazul multor infecții determinate de nematode intestinale și tisulare, fiind mai puțin toxic decât vechii compuși imidazolici. Reacțiile adverse la albendazol includ diareea sporadică și durerile abdominale; utilizarea sa în timpul sarcinii este contraindicată.

Benznidazolul* Acest derivat nitroimidazolic, în prezent nedisponibil în Statele Unite, poate ameliora evoluția bolii Chagas acute. Printre efectele adverse frecvent întâlnite se numără rash-ul, grețurile și nevrita periferică.

Bitionolul† Acest medicament este utilizat în tratamentul fasciolozei și paragonimiazei. Sunt frecvente efectele adverse cutanate și digestive.

Cloroguanida* Acest derivat pirimidinic (cunoscut și ca proguanil) este activ împotriva formelor preeritrocitare intrahepatice ale *Plasmodium falciparum* și, posibil, *Plasmodium vivax*. Utilizarea sa este, în limite largi, limitată la profilaxia malariei (în combinație cu clorochina) în zonele Africii unde *P. falciparum* rezistent la clorochină nu este încă larg prevalent. Totuși, focare de rezistență la cloroguanidă există în multe regiuni și eșecurile clinice cu acest agent sunt frecvente. Cloroguanida nu este autorizată în Statele Unite dar este comercializată în Canada, Europa și Africa.

Clorochina Acest antimalaric de primă importanță este o 4-aminochinolonă care distruge rapid schizonții și gametociții de *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* și tulpinile susceptibile de *P. falciparum*. Din păcate, în multe regiuni, *P. falciparum* este rezistent la clorochină, iar în Oceania rezistența a apărut și la *P. vivax*. Clorochina este încă eficace în tratamentul și profilaxia malariei în regiunile în care nu s-a dezvoltat încă rezistența. Dacă fosfatul de clorochină nu este disponibil, sulfatul de hidroxiclorochină (mai frecvent folosit ca agent antiartritic) poate fi folosit cu eficiență; 400 mg din ultimul sunt echivalente cu 500 mg din primul. Folosirea clorochinei este sigură la copii și la femeile gravide. Efectele adverse pot include disconfortul abdominal, cefaleea și amețelile.

Dietilcarbamazina Acest derivat piperazinic rămâne medicamentul de elecție în filariozele limfatice, în ciuda reacțiilor adverse. Mecanismul de acțiune al dietilcarbamazinei nu este clar, dar in vivo are o acțiune microfilaricidă. Efectele adverse sunt în general proporționale cu gradul infecției cu microfilarii și cuprind febra, cefaleea, amețelile și exacerbările tranzitorii ale limfangitei. În oncocercoză, substanța produce prurit intens și simptome oculare și constituționale (reacție Mazzotti) și de aceea a fost înlocuit cu ivermectina. Dietilcarbamazina este eficace în tratamentul și profilaxia infecției date de *Loa loa* și a fost folosită în sindromul larva migrans visceralis. Medicamentul nu este disponibil comercial în Statele Unite; cantități limitate pot fi obținute de la producător (Wyeth-Ayerst).

Diloxanid furoat† Acest agent amoebicid este puțin absorbit, fiind activ doar față de amoebele luminale. Modul său de acțiune nu este cunoscut. Efectele adverse – ușoare – cuprind flatulența și disconfortul digestiv.

Eflornitina Cunoscută de obicei ca difluorometilornitină sau DFMO, această substanță este eficientă atât în stadiul hemolimfatic, cât și în cel de la nivelul SNC al infecțiilor cu *Trypanosoma brucei gambiense* (tripanosomiaza africană). În Stalele Unite, eflornitina este disponibilă numai de la producător (Merrell Dow). Acționează prin inhibarea ireversibilă a ornitin-decarboxilazei tripanosomiale, deși *Trypanosoma brucei rhodesiense* este relativ insensibilă. Efectele adverse, precum diareea, anemia și leucopenia, sunt frecvente, dar reversibile.

Furazolidona Acest derivat al nitrofuranului este folosit ca medicație alternativă în cazul lambliazei. Spre deosebire de alte medicamente folosite în lambliază, nu este amar și este disponibil sub formă lichidă utilă în cazul copiilor mici. Pot apărea grețuri, vărsături și reacții alergice. Medicamentul este un inhibitor al monoaminooxidazei (MAO) și produce, de asemenea, o reacție asemănătoare celei date de disulfiram, atunci când este asociat consumului de alcool.

Halofantrina Acest antimalaric oral a fost folosit în tratamentul malariei date de *P. falciparum* rezistent la clorochină. Efectele adverse cuprind durerile abdominale, diareea și pruritul. Este contraindicat în sarcină. Deoarece acest agent determină alungirea intervalelor PR și QT în funcție de doză și a determinat bloc atrioventricular de grad I, nu trebuie administrat la pacienții cu defecte de conducere. Este utilă monitorizarea cardiacă în timpul tratamentului.

Iodochinolul Această oxichinolonă halogenată este folosită în amoebiazele neinvazive, în infecțiile cu *Dientamoeba fragilis* și ca alternativă în cazul infecției cu *Balantidium coli*. Efectele adverse sunt rare, dar a fost întâlnită nevrita optică în cazul utilizării îndelungate de doze excesiv de mari.

Ivermectina† Derivatul semisintetic al ivermectinei este în prezent medicamentul de elecție în cazul infecțiilor cu *Onchocerca volvulus*. O singură doză orală de ivermectină este activă împotriva microfilariilor, dar nu are efect asupra viermilor adulți. Mecanismul său de acțiune nu a fost bine precizat. Ivermectina este de asemenea activă împotriva mai multor nematode intestinale și se află în cercetare pentru tratamentul filariozelor limfatice. Medicamentul este sigur și bine tolerat la copii și adulți, dar siguranța folosirii sale în sarcină nu a fost precis stabilită.

Mebendazolul Acest derivat benzimidazolic este eficace față de diverse nematode intestinale și tisulare, printre care *Ascaris*, *Ancylostoma*, *Necator*, *Enterobius* și *Trichuris* și

Tabelul 214-1

Tratamentul infecțiilor parazitare

Infecție (agentul etiologic)	Tratament de elecție	Alternative terapeutice
Amoebiază (*Entamoeba histolytica*)		
Infecție asimptomatică	Diloxanid furoat 500 mg x 3 pe zi timp de 10 zile	Iodochinolol 650 mg x 3 pe zi timp de 20 zile; *sau* paromomicină 25-30 mg/kg/zi în 3 doze timp de 7 zile
Boală ușoară până la moderată	Metronidazol 750 mg x 3 pe zi timp de 10 zile, urmat de iodoquinol 650 mg x 3 pe zi timp de 20 zile	Tinidazol 2g/zi, urmat de iodoquinol la fel ca mai sus
Boală intestinală severă	Metronidazol la fel ca mai sus, urmat de iodoquinol ca mai sus	Tinidazol 600 mg x 2 pe zi sau 800 mg x 3/zi timp de 5 zile, urmat de iodoquinol ca mai sus
Abces hepatic	Metronidazol la fel ca mai sus timp de 5 zile, urmat de iodochinol la fel ca mai sus	Tinidazol 600 mg x 2 pe zi sau 800 mg x 3/zi, urmat de iodoquinol ca mai sus
Meningoencefalita amoebiană (*Naegleria*)	Amfotericină B 1 g/kg/zi iv. pe o durată nedefinită	–
Angiostrongiliază		
Angiostrongylus cantonensis	Tratament de susținere și glucocorticoizi cât este necesar	–
Angiostrongylus costaricensis	Tiabendazol 75 mg/kg/zi, în 3 doze timp de 3 zile (maxim 3 g/zi)	Mebendozol 200-400 mg x 2/zi timp de 10 zile
Anisakioză (*Anisakis*)	Îndepărtare chirurgicală sau endoscopică	–
Ascaridoză (*Ascaris lumbricoides*)	Mebendazol 100 mg x 2 pe zi timp de 3 zile; *sau* piperazină 75 mg/kg (maxim 3,5 g) timp de 2 zile	Pirantel-pamoat 11 mg/kg (maxim 1 g); *sau* albendazol 400 mg doză unică
Babesioză (*Babesia*)	Clindamicină 1,2 g x 2 pe zi iv.; *sau* 600 mg x 3 pe zi p.o. timp de 7 zile, plus chinină 600 mg x 3 pe zi p.o. timp de 7 zile	–
Balantidiază (*Balantidium coli*)	Tetraciclină 500 mg x 4 pe zi timp de 10 zile	Metronidazol 750 mg x 3 pe zi timp de 5 zile
Capilariază (*Capillaria philippinensis*)	Mebendazol 200 mg x 2 pe zi timp de 20 zile	Albendazol 200 mg x 2 pe zi timp de 10 zile; *sau* tiabendazol 25 mg/kg/zi în 2 doze timp de 30 zile
Criptosporidioză (*Cryptosporidium*)	Nu există nici un tratament specific eficient; autolimitată la gazdele normale; paromomicină 500-750 mg x 4/zi posibil eficientă la unii pacienți infectați cu HIV	–
Larva migrans cutanată sau „**erupția migratoare**" (viermi cu cârlig, frecvent *Ancyclostoma braziliense*)	Tiabendazol suspensie 10% aplicat topic x 4 pe zi; *sau* 25 mg/kg timp de 2-5 zile	Ivermectin 150-200 μg/kg doză unică *sau* albendazol 200 mg x 2/zi timp de 3 zile
Cisticercoză (*Cysticercus cellulosae*)	Praziquantel 50 mg/kg/zi în 3 doze timp de 15 zile; *sau* albendazol 15 mg/kg/zi în 3 doze timp de 8 zile-28 zile, repetat de câte ori este necesar, cu corticoterapie concomitentă pentru boala SNC	Intervenție chirurgicală
Dracunculiază (*Dracunculus medinensis*)	Metronidazol 250 mg x 3 pe zi timp de 10 zile plus îndepărtarea viermelui	Tiabendazol 50-75 mg/kg/zi în 2 doze timp de 3 zile plus îndepărtarea viermelui
Echinococoză		
Echinococcus granulosus (chistul hidatic)	Excizia chirurgicală, dacă este posibil, plus albendazol 400 mg x 2/zi timp de 20 de zile, repetat ori de câte ori este nevoie	–
Echinococcus multilocularis	Excizie chirurgicală	–
Enterobioză (*Enterobius vermicularis*, oxiur)	Pirantel-pamoat 11mg/kg o dată (maxim 1 g) *sau* mebendazol 100 mg o dată *sau* albendazol 400 mg o dată; fiecare repetat după 2 săptămâni	–
Filarioză		
Filarioză limfatică (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*)	Dietilcarbamazină Ziua 1: 50 mg p.o. Ziua 2: 50 mg x 3 pe zi Ziua 3: 100 mg x 3 pe zi Zilele 4-21: 6 mg/kg/zi în 3 doze	–
Loiază (*Loa loa*)	Dietilcarbamazină Ziua 1: 50 mg p.o. Ziua 2: 50 mg x 3 pe zi Ziua 3: 100 mg x 3 pe zi Zilele 4-21: 9 mg/kg/zi în 3 doze	–
Mansoneliază		
Mansonella ozzardi	Ivermectină 150 μg/kg doză unică	–
Mansonella perstans	Mebendazol 100 mg x 2 pe zi timp de 30 zile	–
Mansonella streptocerca	Dietilcarbamazină la fel ca pentru filariaza limfatică	–
Eozinofilie pulmonară tropicală	Dietilcarbamazină 6 mg/kg/zi în 3 doze timp de 21 de zile	–
Oncocercoză *(Onchocerca volvulus)*	Ivermectină 150 μg/kg o dată repetată la fiecare 3-12 luni	–
Infecții date de trematode		
Trematode hepatice (*Clonorchis sinensis*; *Opisthorchis viverrini*)	Praziquantel 75 mg/kg/zi în 3 doze timp de 1 zi	–

(continuare)

Tabelul 214-1 *(Continuare)*

Tratamentul infecțiilor parazitare

Infecție (agentul etiologic)	Tratament de elecție	Alternative terapeutice
Trematode hepatice ovine (*Fasciola hepatica*)	Bitionol 30-50 mg/zi o dată la 2 zile, 10-15 doze	–
Trematode intestinale (*Fasciolopsis buski*, *Heterophyes heterophyes*, *Metagonimus yokogawai*)	Praziquantel 75 mg/kg/zi în 3 doze timp de 1 zi	–
Trematode pulmonare (*Paragonimus westermani*)	Praziquantel 75 mg/kg/zi în 3 doze timp de 2 zile	Bitionol 30-50 mg/kg o dată la 2 zile, 10-15 doze
Giardioză (*Giardia lamblia*)	Metronidazol 250 mg x 3 pe zi timp de 5 zile	Tinidazol 2 g o dată; *sau* paromomicină 25-30 mg/kg/zi în 3 doze timp de 7 zile; *sau* furazolidon 100 mg x 4 pe zi timp de 7-10 zile
Gnatostomiază (*Gnathostoma spinigerum*)	Îndepărtare chirurgicală plus albendazol 400-800 mg/zi timp de 21 zile	–
Viermi cu cârlig (*Ancylostoma duodenale, Necator americanus*)	Mebendazol 100 mg x 2 pe zi timp de 3 zile; *sau* pirantel-pamoat 11 mg/kg (maxim 1 g) timp de 3 zile	Albendazol 400 mg o dată
Izosporiază (*Isospora belli*)	Trimetoprim-sulfametoxazol 160/800 mg x 4 pe zi timp de 10 zile, apoi x 2 pe zi timp de 3 săptămâni	Pirimetamină 50-75 mg o dată pe zi timp de 3 săptămâni
Leishmanioză – cutanată, cutaneomucoasă sau viscerală (*L. braziliensis, L. mexicana, L. tropica, L. major, L. donovani*)	Stibogluconat de sodiu 20 mg/kg/zi (maxim 800 mg/zi) iv. sau im. timp de 20-28 zile; *sau* antimonat meglumin 20 mg/kg/zi timp de 20-28 zile; poate fi repetat sau continuat până la răspuns	Amfotericină B 0,25-1 mg/kg perfuzie lentă zilnică sau la fiecare 2 zile timp de până la 8 săptămâni; *sau* pentamidină isetionat 2-4 mg/kg/zi im. până la 15 doze
Malarie (*Plasmodium falciparum, P.ovale, P. vivax, P. malariae*)		
Tratament		
Toate, cu *excepția P. falciparum* rezistent la clorochină		
Oral	Fosfat de clorochină 600 mg bază (1 g) apoi 300 mg bază (500 mg) la 6, 24 și 48 ore	–
Parenteral	Gluconat de chinidină 10 mg/kg doză de încărcare (max 600 mg) în decurs de 1 oră, urmată de perfuzia continuă a 0,02 mg/kg/min timp de maxim 3 zile	–
Urmat de (doar pentru *P. vivax și P. ovale*)	Fosfat de primachină 15 mg bază (26,3 mg)/zi timp de 14 zile sau 45 mg bază (79 mg)/săptămână timp de 8 săptămâni	–
P. falciparum rezistent la clorochină		
Oral	Sulfat de chinină 650 mg x 3 pe zi timp de trei zile plus pirimetamină-sulfadoxină 3 tablete luate deodată în ultima zi de administrare a chininei; *sau* plus tetraciclină 250 mg x 4 pe zi timp de 7 zile; *sau* plus clindamicină 900 mg x 3 pe zi timp de 3 zile	Meflochină 750 mg, urmată de 500 mg după 6-8 ore; *sau* halofantrină 500 mg o dată la 6 ore în 3 doze, repetată la 1 săptămână
Parenteral	Gluconat de chinidină la fel ca mai sus	–
Profilaxie		
Regiunile cu parazit sensibil la clorochină	Fosfat de clorochină 300 mg bază (500 mg sare) oral, o dată pe săptămână începând la 1 săptămână înainte de expunere și continuând timp de 4 săptămâni după ultima expunere	–
Regiunile cu parazit rezistent la clorochină	Meflochină 250 mg oral o dată pe săptămână, continuat 4 săptămâni după ultima expunere; *sau* doxiciclină 100 mg zilnic în timpul expunerii și timp de 4 săptămâni după aceea	Clorochină fosfat ca în zonele sensibile la clorochină plus pirimetamină-sulfadoxină pentru tratamentul prezumtiv *sau* plus proguanil† în Africa sub-sahariană în timpul expunerii și timp de 4 săptămâni după
Schistosomiază		
Schistosoma mansoni	Praziquantel 40 mg/kg/zi în 2 doze timp de 1 zi	Oxamnichină 15 mg/kg o dată; 30 mg/kg o dată pentru Africa de Est; 30 mg/kg o dată pe zi timp de 2 zile pentru Egipt și Africa de Sud
S. haematobium	Praziquantel 40 mg/kg/zi în 2 doze timp de 1 zi	–
S. japonicum, S. mekongi	Praziquantel 60 mg/kg/zi în 3 doze timp de 1 zi	–
Strongiloidoză		
(*Strongyloides stercoralis*)	Tiabendazol 50 mg/kg/zi în 2 doze (maxim 3 g/zi) timp de 2 zile; pentru boala diseminată se continuă timp de 7 zile sau mai mult la imunocompromiși	Ivermectină 200 μg/kg/zi timp de 1-2 zile; *sau* albendazol 400 mg o dată pe zi timp de 3 zile
Infecții produse de viermi plați intestinali		
Diphyllobothrium latum – pești; *Taenia saginata* – bovine; *T. solium* – porcine; *Dipylidium caninum* – câine	Praziquantel 10-20 mg/kg doză unică	–
Hymenolepis nana (tenie pitică)	Praziquantel 25 mg/kg doză unică	–

(continuare)

Tabelul 214-1 *(Continuare)*

Tratamentul infecțiilor parazitare

Infecție (agentul etiologic)	Tratament de elecție	Alternative terapeutice
Toxoplasmoză		
(*Toxoplasma gondii*)	Pirimetamină 25-100 mg/zi plus sulfadiazină 1-1,5 g x 4/zi plus acid folic 10 mg/zi timp de 3-4 săptămâni	Clindamicină 1,8-2,4 mg/zi în doze divizate plus pirimetamină 25-100 mg/zi plus acid folinic 10 mg/zi timp de 3-4 săptămâni *sau* spiramicină 3-4 g/zi în sarcină continuat până la naștere
Trichinoză		
(*Trichinella spiralis*)	Glucocorticoizi pentru simptomele severe plus mebendazol 200-400 mg x 3 pe zi timp de 3 zile, apoi 400-500 mg x 3 pe zi timp de 10 zile	–
Tricomonază		
(*Trichomonas vaginalis*)	Metronidazol 2 g o dată sau 250 mg x 3 pe zi p.o. timp de 7 zile; *sau* tinidazol 2 g doză unică	–
Tricostrongilioză		
(*Trichostrongylus*)	Pirantel-pamoat 11 mg/kg o dată (maxim 1 g)	Mebendazol 100 mg x 2 pe zi timp de patru zile; *sau* albendazol 400 mg doză unică
Tricocefaloză (viermele în formă de bici)		
(*Trichuris trichiura*)	Mebendazol 100 mg x 2 pe zi timp de 3 zile; *sau* albendazol 400 mg o dată	–
Tripanosomiază		
Trypanosoma cruzi (boala Chagas)	Nifurtimox 8-10 mg/kg/zi p.o. în 4 doze timp de 120 de zile	Benznidazol 5-7 mg/kg/zi timp de 30-120 zile
T. brucei gambiense, T. b. rhodesiense (boala somnului)		
Stadiul hemolimfatic	Suramină 100-200 mg doză de probă iv., apoi 1 g iv. în zilele 1, 3, 7, 14, 21; *sau* eflornitină 100 mg/kg x 4 pe zi timp de 14 zile, apoi 300 mg/kg/zi p.o. timp de 3-4 săptămâni	Isetionat de pentamidină 4 mg/kg/zi timp de 10 zile
Stadiul tardiv cu afectarea SNC	Melarsoprol 2-3,6 mg/kg/zi iv. 3 doze; după 1 săptămână 3,6 mg/kg/zi iv. 3 doze; repetat după 10-21 zile; *sau* eflornitină 100 mg/kg x 4 pe zi timp de 14 zile, apoi 300 mg/kg/zi p.o. timp de 3-4 săptămâni	Triparsamid 30 mg/kg (maxim 2 g) iv. la fiecare 5 zile până la un total de 12 injecții; poate fi repetat după 1 lună, plus suramină 10 mg/kg iv. la fiecare 5 zile până la un total de 12 injecții; poate fi repetat după 1 lună
Larva migrans visceralis (toxocaroză)		
(*Toxocara cani* sau *T. cati*)	Terapie suportivă și glucocorticoizi	Dietilcarbamazină 2 mg/kg x 3 pe zi timp de 7-10 zile; *sau* mebendazol 100-200 mg x 2 pe zi în 5 doze; *sau* albendazol 400 mg/kg/zi în două doze timp de 3-5 zile

se află în stadiu de cercetare pentru *Capillaria*. Substanțele benzimidazolice ar putea acționa prin legarea ß-tubulinei, împiedicând formarea microtubulilor și captarea glucozei. Efectele adverse cuprind dureri abdominale ușoare și diaree. Derivații benzimidazolici pot fi teratogeni la animalele de experiență, de aceea sunt evitați la gravide.

Meflochina Acest antimalaric este activ în stadiile sanguine ale tuturor speciilor de malarie și față de schizonții de *P. falciparum*. În prezent, meflochina, un derivat 4-amino-chinolonic, este agentul preferat în profilaxia și tratamentul oral al formelor de malarie rezistente la clorochină. Efectele adverse sunt în general în funcție de doză, cuprinzând grețuri, amețeală și mai rar vărsături, diaree, psihoze și crize comițiale. Deoarece a fost asociată cu bradicardia sinusală, meflochina este contraindicată la persoanele care iau beta-blocante și blocante de calciu, nefiind recomandată în asociere cu chinina sau chinidina. *P. falciparum* rezistent la meflochină se întâlnește în regiuni din sud-estul Asiei și în Africa și reprezintă o problemă de importanță crescândă. Deoarece siguranța administrării sale în sarcină nu este încă stabilită, meflochina trebuie evitată la femeile gravide.

Melarsoprolul† Acest compus organic cu arseniu este folosit numai în tratamentul tripanosomiazelor africane în stadii tardive, cu interesarea sistemului nervos central. Substanța ajunge în lichidul cefalorahidian în cantități suficiente pentru a distruge tripanosomele doar în urma administrării intravenoase. Efectele adverse severe sunt frecvente, cuprinzând miocardite, encefalopatii și reacții Jarisch-Herxheimer.

Metronidazolul Acest derivat 5-nitroimidazolic are o acțiune energică față de bacteriile anaerobe și față de câteva protozoare, printre care *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis* și *Balantidium coli*. Metronidazolul este medicamentul de elecție în lambliază (deși nu este aprobat de FDA în această situație) și tratamentul inițial în amoebiaza invazivă. Este în general bine tolerat, dar sunt frecvente durerile abdominale ușoare, cefaleea, greața și un gust metalic persistent. Substanța este teratogenă la animale și trebuie evitată în stadiile timpurii ale sarcinii. Deoarece produce o reacție asemănătoare celei date de disulfiram, se recomandă abstinența alcoolică.

Nifurtimoxul† Acesta este un compus sintetic al nitrofuranului, activ în infecția acută cu *Trypanosoma cruzi*. Rata răspunsului este variabilă, medicamentul având un efect redus în boala Chagas cronică. Reacțiile adverse, printre care greața, vărsăturile, insomnia, cefaleea, amețelile, tremorul, paresteziile și convulsiile, sunt frecvente și corelate cu doza.

Oxamnichina Acest derivat tetrahidrochinolonic este folosit ca alternativă în infecția cu *Schistosoma mansoni*. În Egipt și în Africa de Sud sunt necesare doze sporite, fiind întâlnite și tulpini rezistente. Oxamnichina este bine tolerată, cu rare efecte adverse, precum cefaleea, amețeala, somnolența și tulburările digestive. În sarcină este contraindicat.

Paromomicina Acest aminoglicozid oral cu absorbție redusă este folosit ca tratament alternativ în amoebiaza intestinală. Deși nu este aprobată în acest scop, paromomicina a fost folosită și în tratamentul amoebiazei și lambliazei, în locul metronidazolului, la femeile gravide.

Isetionat de pentamidină Acesta este un compus diaminic aromatic stabil, activ față câteva protozoare patogene, printre care specii de *Leishmania* și *T. brucei gambiense*. Mecanismele sale de acțiune sunt încă neclare. Reacțiile adverse la administrarea parenterală a pentamidinei sunt frecvente, incluzând nefrotoxicitatea reversibilă, hipotensiunea acută, pancreatita, hipoglicemia, aritmiile cardiace, discraziile sanguine și abcesele sterile la locul de injectare.

Piperazina Acest medicament ieftin, utilizat pe scară largă în țările în curs de dezvoltare în tratamentul ascaridozei și enterobiozei, este un compus anticolinergic cu acțiune paralizantă asupra viermilor, permițând eliminarea acestora prin mișcările peristaltice. Tulburările intestinale, reacțiile de hipersensibilitate și amețeala sunt reacții adverse frecvente. Piperazina și pirantel-pamoatul au modalități de acțiune antagoniste și nu trebuie administrate împreună.

Praziquantelul Acest compus este medicamentul de elecție pentru majoritatea infecțiilor cu trematode (viermi de gălbează) și multe infecții cu cestode. Nu este cunoscut mecanismul său de acțiune, dar în schistosomiaze produce paralizia și distrugerea învelișului extern al parazitului, care poate permite ulterior un răspuns imun sinergic al gazdei. Praziquantelul este foarte activ față de toate schistosomele umane, față de viermii plați intestinali, cisticerci și alte trematode, exceptând *Fasciola hepatica*. Efectele adverse includ cefaleea, amețeala, somnolența și disconfortul abdominal. În cazul neurocisticercozei se recomandă doze mai ridicate și corticoterapie antiinflamatorie auxiliară.

Primachina Acest derivat al 8-aminochinolonei este singurul medicament standard activ față de formele intrahepatice de hipnozoiți ale speciilor care produc malaria, fiind folosit în tratamentul radical al malariei date de *P. vivax* și *P. ovale* consecutiv tratamentului schizonticid. Are de asemenea o acțiune gametocidă eficientă. Oxidant puternic, primachina produce hemoliză acută în prezența deficitului de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază, înaintea începerii unui astfel de tratament fiind necesar screening-ul pacienților expuși la risc. Primachina este contraindicată pe durata sarcinii.

Pirantelul Acest derivat pirimidinic bine tolerat acționează asupra nematodelor intestinale, producând paralizia neuromusculară a viermilor și permițând astfel eliminarea acestora. De regulă, o doză unică are efect curativ în cazul ascaridozei, enterobiozei și tricostrongilozei, dar în cazul infecțiilor cu viermi cu cârlig sunt recomandate mai multe doze. Folosirea sa în sarcină nu este contraindicată.

Pirimetamin-sulfonamida Combinația dintre pirimetamină și sulfadiazină este folosită în tratamentul toxoplasmozei. Dozele ridicate de sulfadiazină necesare produc deseori o deficiență marcată de folat, necesitând aportul de acid folic. Simptomele abdominale și rash-urile sunt de asemenea frecvente. Combinația dintre pirimetamină și sulfadoxină este activă față de majoritatea tulpinilor de *P. falciparum*, deși rezistența la medicament este din ce în ce mai răspândită. Pirimetamin-sulfadoxina, ca adjuvant al chininei, este încă folositoare în tratamentul oral al malariei produse de *P. falciparum* rezistent la clorochină, dar nu mai este recomandată în profilaxia malariei din cauza unor reacții rare, severe și fatale, de hipersensibilitate cutanată și hepatită.

Chinina și chinidina Acești alcalozi de cinconă s-au reimpus ca medicamente de primă linie în tratamentul malariei date de *P. falciparum*, datorită rezistenței tot mai larg răspândite la clorochină. În tratamentul oral al malariei produse de *P. falciparum*, este recomandată chinina asociată cu un al doilea medicament activ administrat oral (pentru a reduce probabilitatea recurenței). În cazul infecțiilor severe care necesită tratament intravenos, în Statele Unite este disponibil numai gluconatul de chinidină (care este cel puțin la fel de eficace ca și chinina administrată parenteral). Este obligatorie monitorizarea cardiacă pe durata perfuziei cu chinidină, aceasta fiind obligatoriu înlocuită cu chinină orală de îndată ce pacientul o poate lua pe această cale. Atât chinina, cât și chinidina pot produce hipoglicemie. Simptomele de cinconism, printre care tinitus-ul, cefaleea, tulburările vizuale, greața și durerile abdominale, se dezvoltă adesea o dată cu tratamentul, dar acestea reprezintă doar rareori motive pentru întreruperea administrării. Chinina orală este folosită – cu clindamicină – și în tratamentul babesiozei.

Spiramicina Aceasta este o alternativă pentru folosirea antifolaților în tratamentul toxoplasmozei, în special la femeile gravide, pentru care utilizarea acestui medicament este sigură.

Stibogluconatul de sodiu† **(gluconatul antimonic de sodiu)** Această soluție parenterală antimonică pentavalentă este medicamentul de elecție pentru toate formele de leishmanioză. Nu se cunosc mecanismele sale de acțiune. Efectele adverse includ durerile musculare, rigiditatea articulară, greața, vărsăturile și, mai puțin frecvent, rash-ul și cardio- și hepatotoxicitatea. Antimoniatul de meglumină, un alt compus antimonic pentavalent, este folosit în multe țări vorbitoare de franceză și spaniolă.

Suramina† Acest derivat complex de uree este medicamentul de elecție în tratamentul tripanosomiazei africane precoce. Trebuie administrat intravenos și este excretat foarte lent. Efectele adverse, care includ vărsăturile, pruritul, urticaria, paresteziile, fotofobia, neuropatia periferică, reacțiile anafilactice și afectarea renală, sunt frecvente și pot fi severe.

Tetraciclina și doxiciclina Tetraciclina este eficientă față de *Balantidium coli* și *Dientamoeba fragilis*, fiind de asemenea folosită ca adjuvant al chininei în tratamentul malariei date de *P. falciparum* rezistent la clorochină. Doxiciclina, un compus cu administrare în doză zilnică unică, poate fi folosită pentru chimioprofilaxia malariei date de *P. falciparum* rezistent la clorochină. Colorarea dinților la copii și fotosensibilitatea sunt pericole potențiale.

Tiabendazolul Acest compus benzimidazolic mai vechi este activ față de diverse nematode, dar efectele adverse frecvente și severe limitează folosirea sa pe cale sistemică în tratamentul strongiloidozei. Aceste reacții adverse cuprind amețelile, greața, vărsăturile, somnolența, pruritul, cefaleea, tulburările neuropsihice, hepatita și reacțiile de hipersensibilitate, inclusiv Stevens-Johnson. În cazul larvei migrans cutanate, este folosită o suspensie topică de tiabendazol.

Tinidazolul* Acest compus nitroimidazolic este disponibil numai în afara Statelor Unite pentru tratamentul amoebiazei, giardiozei și tricomoniazei vaginale. Tinidazolul pare să fie mai eficient și mai bine tolerat decât metronidazolul.

Trimetoprim-sulfametoxazol Această combinație antifolat este activă în infecțiile cu *Cyclospora cayetanensis* și *Isospora belli*. Efectele adverse sunt în principal datorate sulfametoxazolului și cuprind toxicitatea cutanată, hepatică și medulară.

BIBLIOGRAFIE

ABRAMOWICZ M (ed): Drugs for parasitic infections. Med Lett Drugs Ther 37:99, 1995

LIU LX, WELLER PF : An update on antiparasitic drugs. N Engl J Med 334:1178, 1996

WORLD HEALTH ORGANIZATION : *Model Prescribing Information: Drugs Used in Parasitic Diseases*, 2d ed. Geneva, WHO, 1995

215 *Sharon L. Reed*

AMOEBIAZA ȘI INFECȚIILE CU AMOEBE LIBERE

AMOEBIAZA

DEFINIȚIE Amoebiaza este o infecție cu protozoarul intestinal *Entamoeba histolytica*. Aproximativ 90% dintre infecții sunt asimptomatice, iar restul de 10% prezintă un spectru de simptome clinice de la dizenterie până la abcese hepatice sau ale altor organe.

CICLUL BIOLOGIC ȘI TRANSMITEREA Infecția cu *E. histolytica* este dobândită prin ingestia chisturilor viabile din apa, alimentele sau mâinile contaminate cu fecale. Expunerea datorată alimentelor predomină, în special când persoanele care manipulează alimentele elimină chisturi sau dacă alimentele sunt cultivate în sol contaminat sau care primește îngrășământ ori apă contaminată cu fecale. Surse mai puțin obișnuite includ transmiterea prin apă contaminată, prin practici sexuale orale sau anale și, rareori, inoculare rectală directă prin intermediul dispozitivelor de irigare a colonului. Trofozoiții mobili sunt eliberați din chisturi în intestinul subțire, unde, în majoritatea cazurilor rămân ca germeni intestinali comensuali, fără a fi nocivi. După închistare, chisturile infecțioase sunt eliminate prin scaun, putând supraviețui timp de câteva săptămâni într-un mediu umed. La anumiți pacienți, trofozoiții invadează fie mucoasa intestinului producând colită simptomatică, fie intră în curentul sanguin, producând abcese hepatice, pulmonare sau cerebrale la distanță. Trofozoiții pot să nu se închisteze la pacienții cu dizenterie activă și frecvent sunt prezenți în scaunele proaspete trofozoiți mobili, hematofagi. Trofozoiții sunt rapid omorâți prin expunerea la aer sau la secreția acidă a stomacului, astfel încât nu pot produce infecție.

EPIDEMIOLOGIE Aproximativ 10% din populația globului este infectată cu *E. histolytica*; după schistosomiază și malarie, amoebiaza este a treia cauză frecventă de deces prin boli parazitare. Zonele cu incidență maximă cuprind majoritatea țărilor în curs de dezvoltare din zona tropicelor, din cauza condițiilor sanitare necorespunzătoare și a suprapopulării, în special în Mexic, America Centrală și de Sud, India, Asia tropicală și Africa. Principalele categorii cu risc crescut în țările dezvoltate sunt călătorii, persoanele recent emigrate, bărbații homosexuali și persoanele instituționalizate.

Din punct de vedere morfologic, toți trofozoiții și toate chisturile de *E. histolytica* sunt identice, dar spectrul divers de manifestări clinice este determinat în parte de infecția cu două specii diferite de *Entamoeba*. Izolatele de *E. histolytica* de la pacienții cu amoebiază invazivă prezintă izoenzime, antigene de suprafață, markeri ADN și proprietăți de virulență unice și acum sunt clasificate ca specii separate față de speciile neinvazive de *Entamoeba dispar*.

Majoritatea purtătorilor asimptomatici, inclusiv bărbații homosexuali și pacienții cu SIDA, adăpostesc tulpini nepatogene și prezintă infecții autolimitate. Aceste date sugerează că tulpinile nepatogene (de ex., *E. dispar*) nu pot produce o boală invazivă, în vreme ce *Cryptosporidium* și *Isospora belli*, care de asemenea produc boli autolimitate la persoanele imunocompetente, produc diaree importantă la pacienții cu SIDA. Factorii care țin de gazdă joacă de asemenea un rol important, deoarece unii pacienți infectați cu tulpini patogene (după aspectul izoenzimelor) nu dezvoltă amoebiază invazivă, rămânând mai degrabă asimptomatici. Într-un studiu, 10% dintre pacienții asimptomatici care au fost colonizați cu tulpini patogene au dezvoltat colită amoebiană, în timp ce restul au rămas asimptomatici și au suprimat infecția în decurs de 1 an.

PATOGENIE ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ În lumenul intestinal se găsesc atât trofozoiți (figura 215-1), cât și chisturi (figura 215-2), dar numai trofozoiții invadează țesutul. Trofozoitul are 20-60 μm în diametru și conține vacuole și un nucleu cu un cariozom central caracteristic. La animale, depleția mucusului intestinal, inflamația difuză și întreruperea barierei epiteliale are loc înainte ca trofozoiții să vină de fapt în contact cu mucoasa colonului. Trofozoiții se atașează de mucusul colonului și de celulele epiteliale prin lectina galactoz-inhibitivă. Leziunile intestinale cele mai precoce sunt microulcerațiile de la nivelul mucoasei cecului, colonului sigmoid sau rectului, care eliberează eritrocite, celule inflamatorii și celule epiteliale. Rectoscopia evidențiază ulcerații mici cu margini proeminente și cu mucoasă normală în regiunile neafectate. Întinderea ulcerației la nivelul submucoasei, dedesubtul suprafeței mucoasei cu aspect normal, produce ulcerația tipică în „buton de cămașă", care conține trofozoiți la marginea țesuturilor moarte și viabile. Cu toate că infiltratele polimorfonucleare pot însoți leziunile precoce la animale, infecția intestinală la om este marcată de numărul mic al celulelor inflamatorii, probabil în parte ca urmare a distrugerii neutrofilelor de către trofozoiți. Ulcerele tratate se vindecă în mod caracteristic, fără cicatrice sau cu cicatrice minime. Totuși, ocazional se poate întâlni necroza întregului perete și perforație.

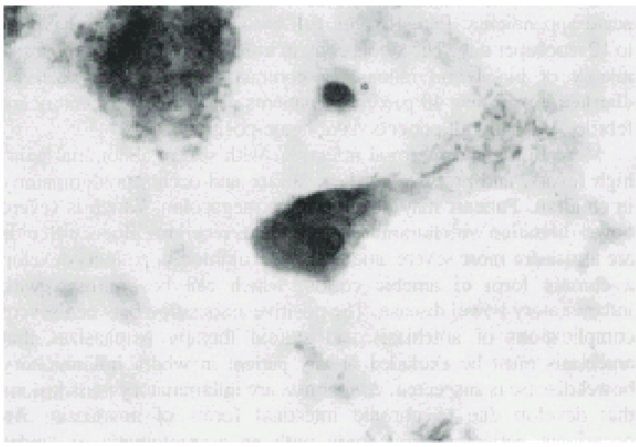


FIGURA 215-1 Trofozoit de *E. histolytica*, ce prezintă un nucleu unic cu un cariozom central punctiform (colorație tricromică).

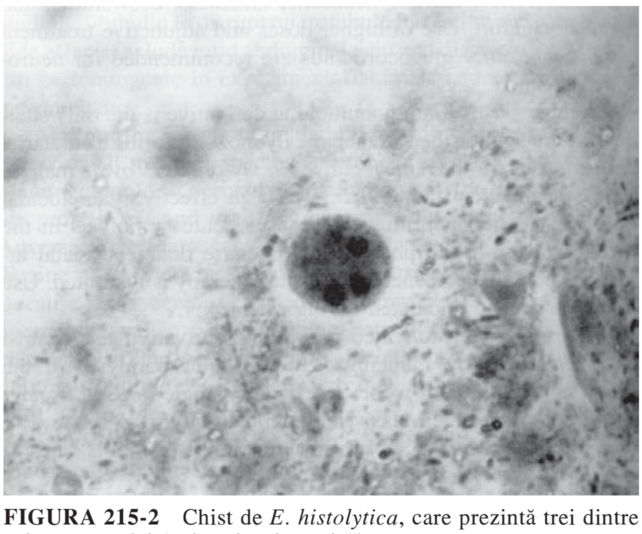


FIGURA 215-2 Chist de *E. histolytica*, care prezintă trei dintre cei patru nuclei (colorație tricromică).

Rareori, infecția intestinală are ca rezultat apariția unei formațiuni lezionale – sau amoebom – la nivelul lumenului intestinal. Mucoasa care o acoperă este de obicei subțire și ulcerată, în timp ce celelalte straturi ale peretelui sunt îngroșate, edemațiate și au un aspect hemoragic, ducând la formarea unui țesut abundent de granulație cu un răspuns tisular fibros redus.

Capacitatea amoebelor de a invada epiteliul interglandular a fost asociată cu un număr de factori de virulență. Unul este reprezentat de cistein-proteinaza extracelulară, care degradează colagenul, elastina și IgA secretorie și anafilatoxinele C3a și C5a. Alte enzime pot desface legăturile glicoproteice între celulele mucoase ale epiteliului de la nivelul intestinului. Amoebele pot produce liza neutrofilelor, monocitelor, limfocitelor și a liniilor celulare colonice și hepatice. Se pare că efectul citolitic al amoebelor necesită contactul direct cu celulele țintă și poate fi pus în legătură cu eliberarea fosfolipazei A și a peptidelor formatoare de pori.

Abcesele hepatice sunt precedate întotdeauna de colonizarea intestinală, care poate fi asimptomatică. Vasele sanguine pot fi compromise timpuriu, prin liza peretelui și prin formarea de trombi. Trofozoiții invadează venele pentru a ajunge la nivelul ficatului pe calea sistemului venos portal. Izolatele patologice sunt rezistente la liza mediată prin complement, o proprietate importantă necesară supraviețuirii în torentul sanguin. În contrast, tulpinile nepatogene sunt rapid lizate de către complement, fiind astfel limitate la lumenul intestinal. Inocularea amoebelor în sistemul port al hamsterilor are ca rezultat un infiltrat celular acut, alcătuit predominant din neutrofile. Mai târziu, neutrofilele sunt lizate prin contactul cu amoebele, iar eliberarea de toxine neutrofilice poate contribui la necroza hepatocitelor. Parenchimul hepatic este înlocuit de un material necrotic înconjurat de o margine subțire de țesut hepatic congestionat. Elementele necrotice ale unui abces hepatic sunt în mod clasic descrise ca „pasta de anșoa“, cu toate că lichidul are o culoare variabilă și este alcătuit din detritusuri granulare sterile din punct de vedere bacteriologic, cu puține sau fără celule. Amoebele, dacă sunt observate, se găsesc doar în apropierea capsulei abcesului.

Infecția clinică nu produce imunitate la colonizările recurente cu *E. histolytica*, însă episoade repetate de colită sau abcese hepatice sunt neobișnuite. Anticorpii nu sunt protectori; titrul se corelează mai degrabă cu durata bolii, decât cu severitatea afecțiunii. Studiile pe animale sugerează că imunitatea mediată celular poate avea importanță în protecție, cu toate că pacienții cu SIDA nu par să fie predispuși la forme mai severe ale bolii.

SINDROAME CLINICE **Amoebiaza intestinală** Forma cea mai frecventă a infecției amoebiene este aceea a pasajului asimptomatic de chisturi. Chiar și în zonele cu endemie crescută, majoritatea pacienților adăpostesc tulpini nepatogene.

Colita amoebiană simptomatică se dezvoltă în 2-6 săptămâni de la ingestia chisturilor infectante. O durere în abdomenul inferior și o diaree ușoară se dezvoltă progresiv, fiind urmate de o stare de rău, pierdere ponderală și durere difuză în abdomenul inferior sau dureri de spate. Afectarea cecului poate mima apendicita acută. Pacienții cu dizenterie caracteristică pot avea 10-12 scaune pe zi. Scaunele conțin puține materii fecale și sunt formate în principal din sânge și mucus. Spre deosebire de cei cu diaree de natură bacteriană, mai puțin de 40% dintre pacienții cu dizenterie amoebiană sunt febrili. Virtual toți pacienții au scaune pozitive pentru hem.

Infecțiile intestinale fulminante, cu durere abdominală severă, temperatură ridicată și diaree abundentă sunt rare și survin predominant la copii. Pacienții pot dezvolta megacolon toxic, care reprezintă dilatația intestinală severă cu prezența aerului intramural. Pacienții aflați sub corticoterapie sunt expuși riscului de amoebiază mai severă. Rareori, pacienții dezvoltă o formă cronică de colită amoebiană, care poate fi confundată cu boala inflamatorie a intestinului. Asocierea pozitivă dintre complicațiile severe ale amoebiazei și corticoterapie subliniază faptul că amoebiaza trebuie să fie exclusă la oricare pacient la care este suspectată o boală inflamatorie a intestinului. Amoeboamele sunt formațiuni lezionale de natură inflamatorie, care se dezvoltă ca urmare a formelor intestinale cronice de amoebiază. Un pacient oarecare se poate prezenta doar cu o formațiune abdominală sensibilă sau asimptomatică produsă de un amoebom, care poate fi ușor confundată la examenul baritat cu un neoplasm. O serologie sau o biopsie pozitivă poate preveni intervenția chirurgicală, care nu este necesară în această situație. Sindromul de colită postamoebiană sau diareea persistentă, consecutiv unui tratament documentat al colitei amoebiene, este controversat; nu poate fi găsită nici o dovadă a infecției amoebiene recurente, iar repetarea tratamentului nu are de regulă nici un efect.

Abcesele hepatice amoebiene Infecția extraintestinală cu *E. histolytica* implică cel mai frecvent ficatul. Un procent de 95% dintre călătorii care dezvoltă abcese hepatice amoebiene după părăsirea zonei endemice, dezvoltă abcesul într-o perioadă de 5 luni. Pacienții tineri cu abcese hepatice amoebiene se prezintă mai frecvent cu simptome acute, accentuate într-un interval mai scurt de 10 zile, decât pacienții mai vârstnici. Majoritatea pacienților sunt febrili și prezintă durere în hipocondrul drept, care poate fi surdă sau de natură pleuritică și poate radia în umăr. Sensibilitatea punctiformă în zona de proiecție a ficatului și revărsatul pleural drept sunt frecvente. Icterul este rar. Cu toate că sediul inițial al infecției este colonul, mai puțin de o treime dintre pacienții cu abcese amoebiene prezintă diaree activă. Pacienții mai vârstnici din zonele endemice prezintă de obicei o evoluție subacută, cu o durată de 6 luni, cu pierdere ponderală și hepatomegalie. Aproximativ o treime dintre pacienții cu manifestări cronice sunt febrili. Astfel, diagnosticul clinic al unui abces hepatic amoebian poate fi dificil de stabilit, deoarece semnele și simptomele sunt deseori nespecifice. Deoarece 10-15% dintre pacienți prezintă doar febră, abcesele hepatice amoebiene trebuie avute în vedere în diagnosticul diferențial al febrei de cauză necunoscută.

Complicațiile abcesului hepatic amoebian Afectarea pleuro-pulmonară, întâlnită la 20-30% dintre pacienți, este cea mai frecventă complicație a abcesului hepatic amoebian. Manifestările cuprind revărsatele sterile, diseminarea prin contiguitate de la nivelul ficatului și ruptura în cavitatea pleurală. Revărsatele sterile și difuziunea prin contiguitate se remit de obicei prin tratament medicamentos, dar ruptura în cavitatea pleurală necesită drenaj. O fistulă hepato-bronșică poate determina tuse productivă cu cantități sporite de material necrotic, care poate conține amoebe. Această complicație dramatică are un prognostic bun. Abcesele care se rup în peritoneu se pot prezenta ca o scurgere nedureroasă sau ca un abdomen acut, ambele necesitând drenaj percutan cu cateter și tratament medicamentos. Ruptura la nivelul pericardului, de obicei din abcesele din lobul stâng al ficatului, are prognosticul cel mai grav; aceasta poate surveni în timpul tratamentului medicamentos și necesită drenaj chirurgical.

Alte localizări extraintestinale Interesarea tractului urogenital poate surveni prin extensia directă de la nivelul colonului sau prin difuziune hematogenă. Ulcerele genitale dureroase, caracterizate printr-un aspect proeminent și secreții abundente, se pot dezvolta secundar extinderii fie de la nivelul intestinului, fie de la nivelul ficatului. În ambele situații răspunsul la tratamentul medicamentos este bun. Interesarea cerebrală survine la mai puțin de 0,1% dintre pacienți în serii clinice mari. Simptomele și prognosticul depind de dimensiunea și localizarea leziunii.

TESTE DIAGNOSTICE **Diagnostic de laborator** Examenul scaunului, serologia și testele imagistice neinvazive pentru vizualizarea ficatului sunt cele mai importante analize pentru stabilirea diagnosticului. Datele sugerând colita amoebiană

obținute prin examinarea scaunului cuprind prezența hemului în scaun, numărul redus de neutrofile și prezența proteinei cristalelor Charcot-Leyden (cristale în formă de piramidă dublă găsite în mod normal în citoplasma eozinofilelor). Esența diagnosticului colitei amoebiene rămâne totuși evidențierea trofozoiților hematofagi de *E. histolytica* (figura 215-1). Deoarece trofozoiții sunt rapid distruși de apă, mediu uscat sau bariu, este importantă examinarea a cel puțin trei probe proaspete din scaun. Examinarea unei combinații de frotiuri umede, concentrate colorate cu iod și colorații tricromice din scaunul proaspăt și din concentratele pentru chisturi (figura 215-2) sau trofozoiți (figura 215-1) confirmă diagnosticul în 75-95% din cazuri. Cultura amoebelor este mult mai sensibilă, dar nu este disponibilă uzual. Dacă examinările din scaun sunt negative, sigmoidoscopia cu biopsierea marginii ulcerelor poate mări procentul de diagnostic, dar este periculoasă în timpul colitei fulminante, din cauza riscului perforației. Trofozoiții din biopsia unei formațiuni de la nivelul colonului confirmă diagnosticul de amoebom; aceștia sunt însă rari în prelevările prin aspirație de la nivelul ficatului. Diagnosticul precis necesită experiență, deoarece trofozoiții se pot confunda cu neutrofilele, iar chisturile trebuie diferențiate din punct de vedere morfologic de *Entamoeba hartmanni*, *Entamoeba coli* și de *Endolimax nana*, care nu produc boală clinică și nu necesită tratament. Din nefericire, chisturile de *E. histolytica* patogene nu pot fi distinse de cele nepatogene la microscop. Testele diagnostice viitoare se vor focaliza pe detectarea antigenelor cu anticorpi monoclonali sau amplificarea ADN-ului ca metode de diferențiere a *E. histolitica* de *E. dispar*.

Serologia este un auxiliar important al metodelor utilizate în diagnosticul amoebiazei invazive. Trusele pentru realizarea contraimunodifuziei, a difuziei în gel de agar și pentru testul ELISA sunt disponibile comercial, iar rezultatele acestor teste sunt pozitive la peste 90% dintre pacienții cu colită, amoeboame sau abcese hepatice. Rezultatele pozitive în asociere cu un sindrom clinic adecvat sugerează o boală activă, deoarece de regulă serologia revine la normal în decurs de 6-12 luni. Chiar în zonele cu endemie crescută, cum ar fi Africa de Sud, mai puțin de 10% dintre indivizii asimptomatici prezintă serologie amoebiană pozitivă. Interpretarea testului de hemaglutinare indirectă este mai dificilă, deoarece titrurile pot rămâne pozitive timp de 10 ani. Până la 10% dintre pacienții cu abcese hepatice amoebiene pot avea o serologie negativă; la cazurile suspectate cu un test inițial negativ, testarea trebuie repetată în decurs de o săptămână. Spre deosebire de purtătorii tulpinilor nepatogene, majoritatea purtătorilor asimptomatici de tulpini patogene dezvoltă anticorpi. Astfel, analizele serologice sunt utile în stabilirea riscului amoebiazei invazive

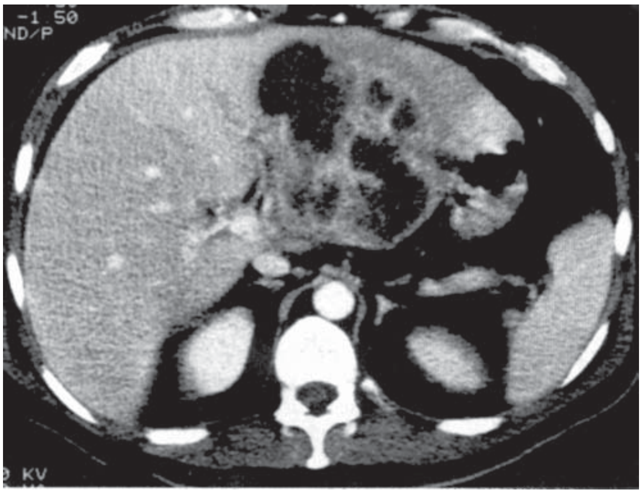


FIGURA 215-3 Examen computer tomografic abdominal al unui abces amoebian mare a lobului stâng hepatic *(Prin amabilitatea Departamentului de Radiologie, UCSD Medical Center, San Diego)*

la un pacient asimptomatic cu pasaj chistic, într-o zonă neendemică. Serologia trebuie de asemenea practicată la pacienții cu colită ulcerantă înaintea instituirii corticoterapiei, pentru a preveni dezvoltarea colitei severe sau a megacolonului toxic în timpul unei amoebiaze ignorate.

Analizele hematologice de rutină și testele biochimice nu sunt de regulă foarte utile în diagnosticul amoebiazei invazive. Circa trei pătrimi dintre pacienții cu abcese hepatice amoebiene prezintă leucocitoză (peste 10.000 celule/mm^3). Această situație este foarte probabilă dacă simptomele sunt acute sau dacă s-au dezvoltat complicații. Amoebiaza invazivă nu produce eozinofilie. Anemia, dacă este prezentă, are de obicei o cauză multifactorială. Chiar în prezența abceselor hepatice masive, enzimele hepatice sunt normale sau prezintă creșteri minime. Nivelul fosfatazei alcaline este cel mai frecvent crescut și poate rămâne astfel timp de mai multe luni. Creșterea transaminazelor sugerează boala acută sau o complicație.

Examene radiologice Examenele radiologice cu bariu sunt potențial periculoase în colita amoebiană acută. Amoeboamele sunt identificate de regulă în primul rând printr-o clismă baritată, dar este necesară biopsia pentru a le diferenția de neoplasm.

Tehnicile radiologice mai noi au îmbunătățit decelarea abceselor hepatice amoebiene. Scintigrafia hepatică, ecografia hepatică, tomografia computerizată (figura 215-3) și vizualizarea prin rezonanță magnetică a ficatului sunt toate utile în decelarea chistului hipoecogen, rotund sau ovalar. Peste 80% dintre pacienții care au avut simptome timp de peste 10 zile prezintă un abces unic în lobul drept al ficatului. Aproximativ 50% dintre pacienții care au avut simptome timp de mai puțin de 10 zile prezintă abcese multiple. Datele asociate cu complicații cuprind abcesele de dimensiuni mari (peste 10 cm) în partea superioară a lobului drept, care se pot rupe în cavitatea pleurală, leziuni multiple, care trebuie diferențiate de abcesele piogene și leziuni ale lobului stâng, care se pot rupe la nivelul pericardului. Deoarece abcesele se remit încet, iar dimensiunea lor poate crește la pacienții care răspund din punct de vedere clinic la terapie, examene ecografice ulterioare pot fi derutante. Dispariția completă a unui abces hepatic în decurs de 6 luni poate fi anticipată la două treimi dintre pacienți, dar 10% pot prezenta tulburări persistente timp de un an.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Diagnosticul diferențial al amoebiazei intestinale are în vedere diareile bacteriene produse de *Campylobacter, Escherichia coli* enteroinvazivă și specii de *Shigella, Salmonella* și *Vibrio*. Cu toate că pacientul tipic cu colită amoebiană prezintă o febră mai puțin crescută și scaune sanguinolente cu puține neutrofile, coproculturile, examenul microscopic al scaunelor și serologia amoebiană sunt esențiale pentru diagnosticul corect. Cum s-a menționat mai devreme, amoebiaza trebuie exclusă la orice pacient la care este suspectată o afecțiune inflamatorie a intestinului.

Din cauza diversității semnelor și simptomelor de prezentare, abcesul hepatic amoebian poate fi ușor confundat cu o afecțiune pulmonară, o colecistopatie sau cu oricare boală febrilă cu puține semne de localizare, cum ar fi malaria sau febra tifoidă. Diagnosticul trebuie să aibă în vedere categoriile cu risc crescut, reprezentate de persoanele ce au călătorit recent în zone endemice și de persoanele instituționalizate. Odată ce examenele radiologice au identificat un abces hepatic, cea mai importantă diferențiere este aceea între natura amoebiană și piogenă a abcesului. Tipic, pacientul cu abces piogen este mai în vârstă și prezintă în antecedente o afecțiune intestinală subiacentă sau o intervenție chirurgicală. Serologia amoebiană este utilă, dar poate fi cerută și aspirarea abcesului cu efectuarea colorațiilor Gram și a culturilor din material pentru diferențierea celor două boli.

Rx TRATAMENT

Boala intestinală Medicamentele pentru tratamentul amoebiazei pot fi clasificate în funcție de sediul lor primar de acțiune. Amoebicidele luminale sunt slab absorbite și ating

concentrații înalte la nivelul intestinului, dar activitatea lor este limitată la chisturile și trofozoiții din apropierea mucoasei. În Statele Unite sunt disponibile trei medicamente cu acțiune luminală: iodochinolul, paromomicina și diloxanid-furoatul (tabelul 215-1). Indicațiile pentru folosirea agenților luminali cuprind eradicarea chisturilor la pacienții cu colită sau cu un abces hepatic și tratamentul purtătorilor asimptomatici. Până când vor fi disponibile sondajele pentru diferențierea chisturilor nepatogene de cele patogene, este prudent a trata persoanele asimptomatice care elimină chisturi.

Amoebicidele tisulare ating concentrații ridicate în sânge și în țesuturi, după administrarea orală sau parenterală. Dezvoltarea compușilor nitroimidazolici, în special metronidazolul, a fost un progres major în tratamentul amoebiazei invazive. Pacienții cu colită amoebiană trebuie tratați cu metronidazol, 750 mg, de trei ori pe zi, iv. sau oral, timp de 10 zile. Efectele adverse cuprind greața, vărsăturile, disconfortul abdominal și un efect asemănător disulfiramului. Alți compuși imidazolici, cum ar fi tinidazolul și ornidazolul, sunt la fel de eficienți, dar nu sunt disponibili în Statele Unite. Toți pacienții trebuie să facă o cură completă de terapie cu un agent luminal, deoarece metronidazolul nu are acțiune asupra chisturilor. Nu s-a identificat rezistența la metronidazol. Recăderile nu sunt neobișnuite și reprezintă probabil reinfecții sau lipsa eradicării amoebelor de la nivelul intestinului, din cauza dozării sau a duratei necorespunzătoare a tratamentului.

Abcesul hepatic amoebian Metronidazolul este medicamentul de elecție pentru abcesul hepatic amoebian. Utilitatea nitroimidazolilor într-o doză unică sau în regimuri terapeutice scurtate este importantă în zonele endemice cu acces limitat la spitalizare. În cazul diagnosticului și tratamentului precoce, mortalitatea din abcesele hepatice amoebiene necomplicate este mai mică de 1%. Agenții terapeutici de linia a doua, cum sunt emetina și clorochina, trebuie evitați dacă este posibil, din cauza efectelor adverse cardiovasculare și digestive ale emetinei și din cauza ratelor ridicate de recădere în cazul clorochinei. Nu există probe care să demonstreze superioritatea tratamentului combinat cu două medicamente față de regimul terapeutic cu un singur medicament. Studii efectuate în sudul Africii pe populația cu abcese hepatice au demonstrat că 72% dintre pacienții fără simptome intestinale au fost colonizați în mod asimptomatic cu tulpini patogene; prin urmare, toate regimurile terapeutice trebuie să includă un agent luminal pentru a eradica chisturile și pentru a preveni transmiterea ulterioară. Recurența abcesului hepatic amoebian este rară.

Aspirarea abceselor hepatice Peste 90% dintre pacienți răspund impresionant la tratamentul cu metronidazol, cu diminuarea atât a durerii, cât și a febrei, în decurs de 72 de ore. Indicațiile pentru aspirarea abceselor hepatice sunt (1) necesitatea excluderii unui abces piogen, în special la pacienții cu leziuni multiple, (2) lipsa de răspuns din punct de vedere clinic în decurs de 3-5 zile, (3) amenințarea unei rupturi iminente și (4) prevenirea rupturii în pericard a abceselor din lobul stâng. Nu există nici o probă care să demonstreze că aspirarea, chiar și a abceselor de dimensiuni mari (peste 10 cm), duce la o vindecare mai rapidă. Drenajul percutan poate avea succes, chiar dacă abcesul hepatic deja s-a rupt. Chirurgia trebuie rezervată perforațiilor intestinale și rupturii la nivelul pericardului.

Tabelul 215-1

Tratamentul medicamentos al amoebiazei

Medicament	Dozaj
PURTĂTORI ASIMPTOMATICI (AGENȚI LUMINALI)	
Iodochinol (tablete de 650 mg)	650 mg de trei ori pe zi timp de 20 de zile
Diloxanid-furoat* (tablete de 500 mg)	500 mg de trei ori pe zi timp de 10 zile
Paromomicină (tablete de 250 mg)	500 mg de trei ori pe zi timp de 10 zile
COLITĂ ACUTĂ	
Metronidazol (tablete de 250 sau 500 mg) *plus* Agenți luminali ca mai sus	750 mg p.o. sau iv. de trei ori pe zi timp de 5-10 zile
ABCES HEPATIC AMOEBIAN	
Metronidazol	750 mg p.o. sau iv. de trei ori pe zi timp de 5-10 zile
Tinidazol†	2 g p.o.
Ornidazol† *plus* Agenți luminali ca mai sus	2 g p.o.

* Disponibil doar prin intermediul CDC la numărul de telefon (404) 639-3356.

† Nu este disponibil în Statele Unite.

PROFILAXIE Infecția amoebiană este transmisă prin ingestia alimentelor sau a apei contaminate cu chisturi. Deoarece un purtător asimptomatic poate elimina până la 15 milioane de chisturi pe zi, prevenirea infecției necesită măsuri sanitare corespunzătoare și vindecarea purtătorilor de chisturi. În zonele cu risc crescut, infecția poate fi redusă prin evitarea consumului fructelor și legumelor nedecojite și prin folosirea apei îmbuteliate. Deoarece chisturile sunt rezistente la clorinare, este recomandată dezinfecția prin iodinare (hidroperiodură tetraglicinică). Nu există nici o profilaxie eficientă.

INFECȚIA CU AMOEBE LIBERE

EPIDEMIOLOGIE Amoebele libere ale genului *Acanthamoeba* și *Naegleria* sunt distribuite pe tot mapamondul și au fost izolate din apă dulce și apă sălcie, inclusiv cea din lacuri, de la robinet, izvoare termale, bazine de înot și de la unitățile de încălzire și de condiționare a aerului, chiar și din pasajele nazale de la copiii sănătoși. Închistarea poate proteja protozoarul de deshidratare și de lipsa elementelor nutritive. Persistența *Legionella pneumophila* în rezervele de apă poate fi în parte atribuită infecției cronice cu amoebe libere, în particular *Naegleria*.

INFECȚII CU *NAEGLERIA* Au fost raportate peste 100 de cazuri de meningoencefalită amoebiană primară determinată de *Naegleria fowleri*. Infecția urmează aspirării apei contaminate cu trofozoiți sau cu chisturi, ori inhalării de praf, ducând la invazia neuroepiteliului olfactiv. După o perioadă de incubație de 2-15 zile survine o cefalee intensă, febră ridicată, grețuri, vărsături și meningism. Fotofobia și paralizia celei de-a treia, a patra și a șasea perechi de nervi cranieni sunt frecvente. Poate urma evoluția rapidă către convulsii și comă, iar majoritatea pacienților decedează în decurs de o săptămână. Infecția este cel mai frecvent întâlnită la copiii și la adulții tineri altfel sănătoși, care menționează deseori înotul recent în lacuri sau în bazine de înot cu apă încălzită, în mod special în iulie și august.

Diagnosticul depinde de decelarea trofozoiților mobili în preparatele din lichidul cefalorahidian proaspăt recoltat. Alte date de laborator se aseamănă celor din meningitele bacteriene fulminante, cu creșterea presiunii intracraniene, creșteri ale valorii leucocitelor (până la 20.000 de celule/mm^3), proteinorahie crescută și glicorahie scăzută. Diagnosticul trebuie avut în vedere la oricare pacient care prezintă meningită purulentă în lipsa evidențierii bacteriilor prin colorația Gram, prin cultură sau prin nedecelarea antigenelor bacteriene. Prognosticul este în toate cazurile sever. Au fost raportați doar patru supraviețuitori, tratați cu doze înalte de amfotericină B și rifampicină. Anticorpii

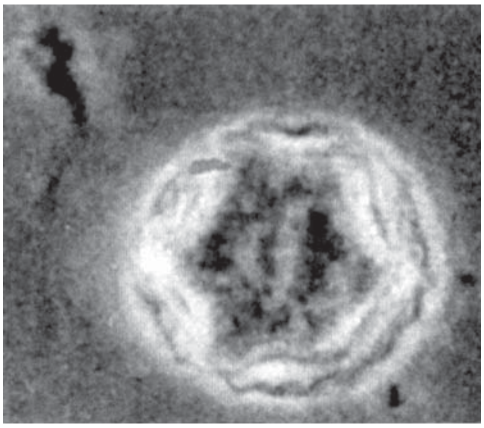


FIGURA 215-4 Chist cu perete dublu de *Acanthamoeba castellani*, imagine la microscop cu contrast de fază. [*După DJ Krogstad et al, în Manualul de Microbiologie Clinică, ed. 5-a, A Balows et al (eds), Washington, DC, Societatea Americană de Microbiologie, 1991*.]

față de speciile de *Naegleria* au fost decelați la adulții normali, iar serologia nu este utilă în infecția acută.

INFECȚII CU *ACANTHAMOEBA* **Encefalita amoebiană granulomatoasă** Infecția cu speciile de *Acanthamoeba* are o evoluție mai lentă și survine în mod tipic la pacienții cu boli cronice sau debilitați. Factorii de risc cuprind afecțiunile limfoproliferative, chimioterapia, corticoterapia, lupusul eritematos și SIDA. De obicei infecția ajunge la nivelul sistemului nervos central pe cale hematogenă de la un focar primar sinusal, cutanat sau pulmonar. Debutul este insidios și deseori mimează o leziune ocupatoare de spațiu. Statusul mental alterat, cefaleea și redoarea cefei pot fi însoțite de semne de focalizare, cum ar fi paraliziile de nervi cranieni, ataxia sau semipareza. Ulcerele sau nodulii de consistență crescută de la nivelul tegumentelor conținând amoebe au fost decelați la 9 dintre cei 30 de pacienții cu SIDA și infecție diseminată cu *Acanthamoeba* înregistrați până acum în Statele Unite.

Examinarea lichidului cefalorahidian pentru trofozoiți poate fi utilă, dar puncția lombară poate fi contraindicată din cauza creșterii presiunii intracerebrale. Tomografia computerizată decelează frecvent leziuni corticale și subcorticale cu densitate scăzută, compatibile cu infarcte embolice. La alți pacienți, leziunile multiple cu intensitate crescută, cu edem, pot mima aspectul CT al toxoplasmozei. Identificarea trofozoiților și a chisturilor de *Acanthamoeba* pe probe proaspete sau pe specimene bioptice stabilește diagnosticul. Culturile pe plăcile cu agar nenutritiv însămânțate cu *E. coli* pot fi, de asemenea, de ajutor. Antiserul marcat cu fluoresceină este disponibil la Centrul pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC), fiind necesar pentru detecția protozoarului din prelevatele bioptice. Cel puțin 9 cazuri de encefalită amoebiană granulomatoasă au fost raportate la pacienții cu SIDA, la care boala ar putea prezenta o evoluție accelerată, cu supraviețuire de doar 3-4 zile, din cauza dificultății acestora de a forma granuloame. Cu toate că studiile pe animale sugerează că rifampicina poate fi utilă, infecția este aproape întotdeauna fatală. Un sindrom similar poate fi produs de o amoebă leptomixidă.

Keratita Incidența keratitei produse de *Acanthamoeba* a crescut în ultimii 15 ani; peste 250 de infecții au fost raportate la CDC. Primele infecții recunoscute au fost asociate cu traumatisme oculare și cu expunerea la apă contaminată. În prezent, majoritatea infecțiilor sunt legate de purtarea extensivă a lentilelor de contact. Factorii de risc cuprind folosirea soluțiilor saline preparate în casă, purtarea lentilelor de contact în timpul înotului și dezinfectarea necorespunzătoare. Deoarece lentilele de contact produc probabil traumatisme microscopice, semnele corneene precoce pot fi nespecifice. Primele simptome cuprind de obicei o senzație de sfâșiere și o senzație dureroasă de corp străin. Odată infecția stabilită, evoluția este rapidă, iar semnul clinic caracteristic este un inel cornean paracentral, care reprezintă abcesul cornean. Poate urma invazia mai profundă a corneei și pierderea vederii.

Diagnosticul diferențial are în vedere infecțiile bacteriene, micobacteriene și herpetice. Chisturile neregulate poligonale de *Acanthamoeba* pot fi identificate prin raclări de la nivelul corneei sau din materialul de biopsie, iar trofozoiții pot fi cultivați pe medii speciale. Chisturile sunt rezistente la medicamentele disponibile, iar rezultatele tratamentului medicamentos sunt dezamăgitoare. Unele studii au sugerat răspunsuri parțiale la combinații de picături cu isetionat de propamidină și steroizi aplicați local. Infecțiile severe necesită de regulă keratoplastie.

BIBLIOGRAFIE

AMOEBIAZA

Allason-Jones E et al: *Entamoeba histolytica* as a commensal intestinal parasite in homosexual men. N Engl J Med 315:353, 1986
Clark CG, Diamond LS: Ribosomal RNA genes of "pathogenic" and "nonpathogenic" *Entamoeba histolytica* are distinct. Mol Biochem Parasitol 49:297, 1991
Irusen EM et al: Asymptomatic intestinal colonization by pathogenic *Entamoeba histolytica* in amebic liver abscess: Prevalence, response to therapy, and pathogenic potential. Clin Infect Dis 14:889, 1992
Katzenstein D et al: New concepts of amebic liver abscess derived from hepatic imaging, serodiagnosis, and hepatic enzymes in 67 consecutive cases in San Diego. Medicine 61:237, 1982
Lieppe M et al: Cytolytic and antibacterial activity of synthetic peptides derived from amoebapore, the pore-forming peptide of *Entamoeba histolytica*. Proc Natl Acad Sci USA 91:1440, 1994
McCoy JJ et al: Adherence and cytotoxicity of *Entamoeba histolytica*, or how lectins let parasites stick around. Infect Immun 62:3045, 1994
McKerrow JH: Pathogenesis in amebiasis: Is it genetic or acquired? Infect Agents Dis 1:11, 1992
Petri WA: Amebiasis and the *Entamoeba histolytica* Gal/GalNAc lectin: From bench to bedside. J Invest Med 44:24, 1996
Petri WA: Recent advances in amebiasis. CRC Crit Rev Clin Lab Sci 33:1, 1996
Ravdin JI: Amebiasis. Clin Infect Dis 20:1453, 1995
Reed SL et al: Cloning of a virulence factor of *Entamoeba histolytica*. Pathogenic strains possess a unique cysteine proteinase gene. J Clin Invest 91:1532, 1993
Reed SL et al: *Entamoeba histolytica* infection and AIDS. Am J Med 90:269, 1991
Stanley SL: Progress toward an amebiasis vaccine. Parasitol Today 12:7, 1996
Thompson JE et al: Amebic liver abscess: A therapeutic approach. Rev Infect Dis 7:171, 1985

ACANTHAMOEBA ȘI *NAEGLERIA*

Larkin DFP: *Acanthamoeba* keratitis. Int Ophthalmol Clin 31:163, 1991
Ma P et al: *Naegleria* and *Acanthamoeba* infections: Review. Rev Infect Dis 12:490, 1990
Martinez AJ, Visvesvara GS: Laboratory diagnosis of pathogenic free-living amoebas: *Naegleria*, *Acanthamoeba*, and *Leptomyxid*. Clin Lab Med 11:861, 1991
Sison JP et al: Disseminated acanthamoeba infection in patients with AIDS: Case reports and review. Clin Infect Dis 20:1207, 1995

216

Nicholas J. White, Joel G. Breman

MALARIA ȘI ALTE AFECȚIUNI CAUZATE DE PARAZITAREA HEMATIILOR

MALARIA

Malaria este o boală determinată de un protozoar transmis prin mușcătura țânțarilor *Anopheles* infectați. Este cea mai importantă boală parazitară la om, afectând o populație de peste 500 milioane de oameni și constituind cauza a 1-3 milioane de decese în fiecare an. În prezent, malaria a fost eradicată

în America de Nord, Europa și Rusia; totuși, în ciuda eforturilor enorme de control, a existat o recrudescență a bolii în multe zone tropicale. În plus, rezistența parazitului la medicamente și a vectorilor la insecticide pune probleme importante în majoritatea zonelor cu malarie. Astăzi malaria rămâne, așa cum a fost timp de secole, o grea povară a comunităților din zonele tropicale și un pericol pentru călători.

ETIOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ Există patru specii ale genului *Plasmodium* care infectează oamenii (deși cazuri rare implică specii care în mod normal afectează alte primate). Acestea sunt *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* și *Plasmodium falciparum* (tabelul 216-1). Aproape toate decesele datorate malariei incriminează *P. falciparum*. Infecția la om începe prin inocularea sporozoiților plasmodici de la nivelul glandelor salivare ale femelei țânțarului anofel în cursul prânzului cu sânge (figura 216-1). Aceste forme mobile, de dimensiuni mici, sunt rapid transportate la ficat pe cale sanguină, având ca țintă celulele parenchimatoase ale ficatului, unde prin invazie încep o perioadă de reproducere asexuată. Prin acest proces de amplificare (cunoscut ca schizogonie intrahepatică sau preeritrocitară sau merogonie), un singur sporozoit va produce în cele din urmă mai multe mii de noi merozoiți. Hepatocitul tumefiat în cele din urmă eclozează, eliberând merozoiții în circulația sanguină – un eveniment care inițiază stadiul simptomatic al infecției. În cazul infecțiilor cu *P. vivax* și *P. ovale*, o parte dintre formele intrahepatice nu se divid imediat, rămânând în stare latentă timp de luni de zile înainte de începerea reproducerii. Aceste forme dormante, sau hipnozoiți, sunt cauza recăderilor ce caracterizează infecția cu aceste două specii.

După pătrunderea în circulația sanguină, merozoiții invadează rapid eritrocitele și devin trofozoiți. Atașarea este mediată de un receptor de suprafață specific eritrocitelor. În cazul *P. vivax*, acest receptor este înrudit cu antigenul grupului sanguin Duffy Fy^a sau Fy^b. Majoritatea populației din vestul Africii sau persoanele care provin din această regiune prezintă fenotipul FyFy Duffy-negativ și, prin urmare, sunt rezistenți la malaria cu *P. vivax*. În stadiile inițiale ale dezvoltării intraeritrocitare, „formele inelare" de dimensiuni mici ale celor patru specii de paraziți au un aspect asemănător la microscopul optic. Pe măsură ce dimensiunea trofozoiților crește, caracteristicile specifice speciilor devin evidente, pigmentul devine vizibil și parazitul are un aspect amoeboidal sau neregulat. Spre sfârșitul ciclului de 48 ore (72 ore pentru *P. malariae*), parazitul a consumat aproape întreaga hemoglobină și ajunge la dimensiuni mari, ocupând cea mai mare parte a hematiei. În acest moment, are loc scindarea nucleară multiplă (schizogonia sau merogonia), iar eritrocitul se sparge pentru a elibera 6-30 de noi merozoiți, fiecare dintre aceștia fiind capabil de a invada o nouă hematie, repetând astfel ciclul. La om, afecțiunea este determinată de efectul direct al invaziei eritrocitelor, de distrucția cauzată de parazitul asexuat și de reacția gazdei. În timpul acestui proces, unii paraziți se transformă în forme sexuate distincte morfologic (gametociți situați încă intraeritrocitar), care au o supraviețuire lungă.

După ingestia unui prânz de sânge prin mușcătura femelei țânțarului anofel, gametociții masculini și feminini se unesc la nivelul intestinului insectei pentru a forma un zigot. Acest zigot se maturează pentru a forma un oochinet, care penetrează și se închistează în peretele intestinal al țânțarului. Oochistul care rezultă crește prin diviziune asexuată până când erupe, spre a elibera miriade de sporozoiți mobili, care migrează în hemolimfa glandei salivare a țânțarului, așteptând inocularea la om cu ocazia următorului prânz.

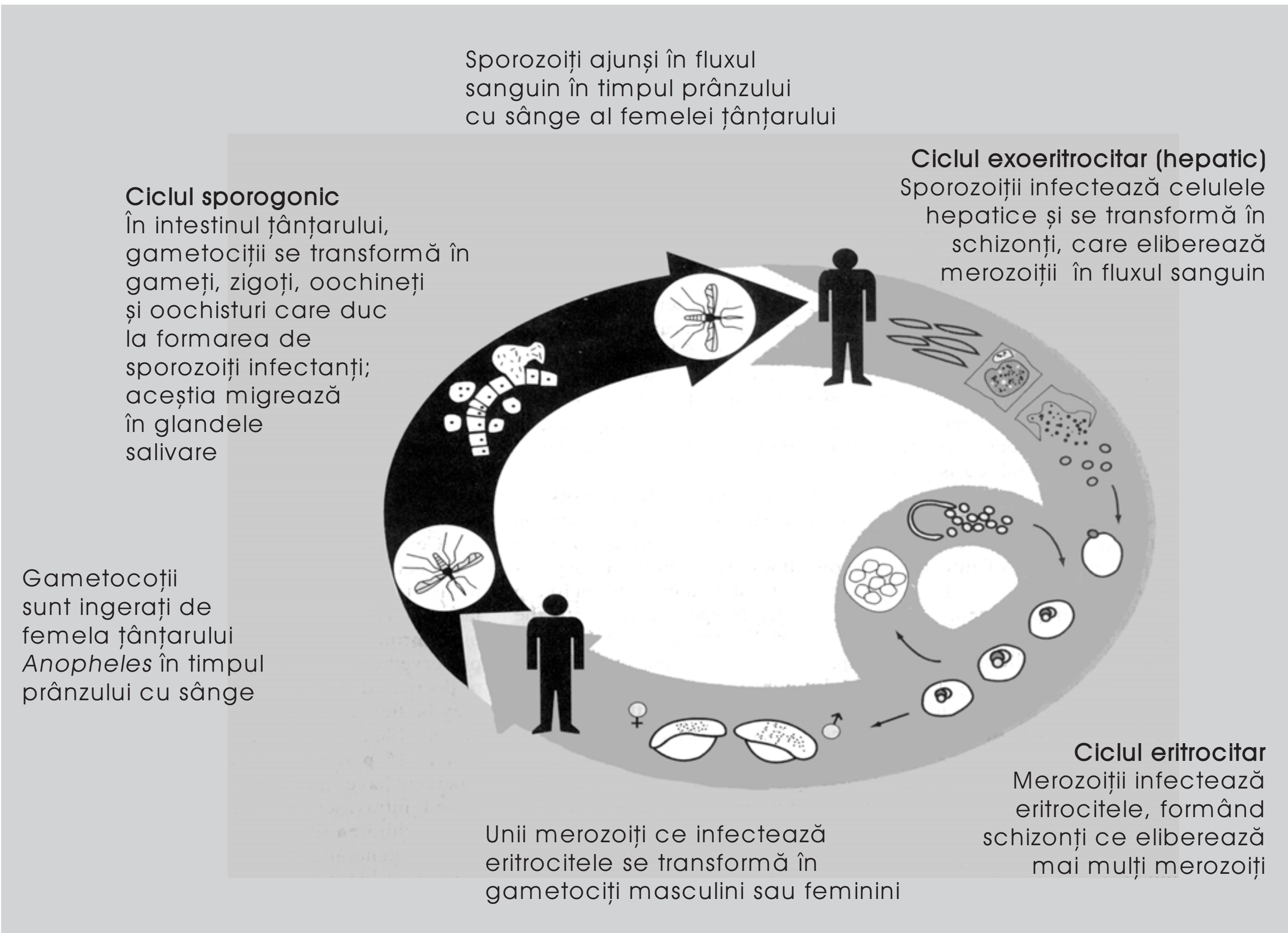


FIGURA 216-1 Ciclul de transmitere a malariei

EPIDEMIOLOGIE Malaria se întâlnește în majoritatea regiunilor tropicale ale lumii. *P. falciparum* predomină în Africa, Noua Guinee și Haiti, în timp ce *P. vivax* este mai frecvent în America Centrală și subcontinentul indian. Prevalența acestor două specii este aproximativ egală în America de Sud, estul Asiei și în Oceania. *P. malariae* este întâlnit în majoritatea zonelor endemice (în special în Africa sub-sahariană), dar este mai puțin frecvent. Infecția cu *P. ovale* este relativ neobișnuită în afara continentului african.

Epidemiologia malariei este complexă și poate varia chiar și în arii geografice restrânse. Endemicitatea a fost definită în funcție de prevalența splenomegaliei copiilor cu vârsta între 2-9 ani ca hipoendemicitate (< 10%), mezoendemicitate (11-50%), hiperendemicitate (51-75%) și holoendemicitate (> 75%). În ariile holo- și hiperendemice (cum ar fi majoritatea Africii tropicale și zonele de coastă ale Noii Guinee), unde transmiterea *P. falciparum* este intensă (până la o persoană înțepată de fiecare țânțar infectat, pe zi), persoanele sunt infectate de mai multe ori în cursul vieții. Aici morbiditatea și mortalitatea în timpul copilăriei sunt considerabile. Imunitatea împotriva bolii este dobândită greu, dar infecțiile cu malarie ale adulților sunt în mare parte asimptomatice. Această situație poartă denumirea de *transmitere stabilă*. În zonele în care transmiterea este redusă, eratică sau focală, imunitatea total protectoare nu este dobândită, o boală simptomatică putând surveni la orice vârstă. Această situație poartă denumirea de *transmitere instabilă*. Chiar și în zonele cu transmitere stabilă, variațiile sezoniere coincid cu înmulțirea țânțarilor în timpul sezonului ploios. Malaria se comportă ca o boală epidemică în anumite zone (cum ar fi nordul Indiei, Sri Lanka, Asia de Sud-Est, Etiopia, Africa de Sud și Madagascar). Epidemia poate apare când se produc modificări ale condițiilor de mediu, economice sau sociale, cum ar fi ploile abundente urmând după secetă sau situațiile când refugiații sau muncitorii migrează dintr-o regiune fără malarie în zone cu transmitere ridicată. Epidemiile pot determina o mortalitate considerabilă la toate vârstele.

Determinanții principali ai transmiterii malariei sunt tipul de înțepătură, longevitatea și densitatea vectorilor țânțari. În general, rata transmiterii malariei este direct proporțională cu densitatea vectorului, pătratul numărului zilnic de înțepături la om pentru un țânțar și puterea a zecea a probabilității ca țânțarul să supraviețuiască timp de 1 zi. Cu alte cuvinte, cei mai eficienți țânțari vectori sunt aceia (cum ar fi *Anopheles gambiae* în Africa de Vest) care apar în densitate mare, înțeapă frecvent omul și supraviețuiesc mult. Longevitatea țânțarului este deosebit de importantă, deoarece durata ciclului de viață a parazitului, care are loc în țânțar – de la ingestia gametocitului până la inocularea ulterioară – durează minim 7 zile (depinzând de temperatura ambientală); de aceea, pentru a transmite malaria, țânțarul trebuie să supraviețuiască mai mult de 7 zile. Rata inoculării entomologice, – numărul de înțepături de țânțari sporozoit–pozitive pe an – este cea mai frecventă evaluare a transmiterii malariei și variază de la < 1 în unele zone ale Americii Latine și Asiei Sud-estice la > 300 în zonele Africii tropicale.

MODIFICĂRILE ERITROCITELOR ÎN MALARIE După invazia unui eritrocit, parazitul în creștere consumă și degradează progresiv proteinele intracelulare, în principal hemoglobina; parazitul alterează, de asemenea, membrana hematiei prin modificarea proprietăților sale de transport, expunând antigenele de suprafață criptice și inserând proteinele noi derivate din parazit. Hematia devine neregulată ca formă, mai antigenică și mai puțin deformabilă.

În infecțiile cu *P. falciparum*, protuberanțele membranare apar la nivelul suprafeței eritrocitului la 24 de ore de la începerea ciclului asexuat. Aceste „cioturi“ exteriorizează o variantă antigenică specifică de specie, cu greutate moleculară mare, care este o proteină de adeziune ce mediază atașarea de receptorii endoteliului venelor și capilarelor – un fenomen denumit *citoaderență*. Astfel, eritrocitele infectate sunt sechestrate în interiorul vaselor sangvine. În același stadiu, hematiile infectate cu *P. falciparum* aderă de eritrocitele neinfectate pentru a forma rozete. Citoaderența și rozetarea se află în centrul patogenezei malariei cu falciparum. Aceste procese au ca rezultat sechestrarea agregatelor eritrocitare care conțin formele mature ale parazitului la nivelul organelor vitale (în special la nivelul creierului și al inimii), unde ele interferează cu fluxul microcirculator și cu metabolismul, permițând dezvoltarea parazitului la distanță de mecanismul principal de apărare al gazdei, prelucrarea și filtrarea splenică. În consecință, doar formele inelare mai tinere ale paraziților asexuați sunt întâlnite în malaria cu falciparum, parazitemia periferică subestimând numărul adevărat al paraziților din organism.

În celelalte trei forme „benigne“ de malarie, sechestrarea nu are loc și toate stadiile de dezvoltare ale parazitului sunt evidente în sângele periferic. În timp ce *P. vivax*, *P. ovale* și *P. malariae* prezintă o predilecție marcată fie pentru eritrocitele bătrâne, fie pentru reticulocite, și produc un nivel de parazitemie care arar depășește 2%, *P. falciparum* poate invada eritrocitele de orice vârstă și poate fi asociat cu valori foarte înalte ale parazitemiei.

RĂSPUNSUL GAZDEI Inițial, gazda răspunde la infecția cu plasmodii prin activarea mecanismelor de apărare nespecifice. Funcțiile imunologice și de filtrare ale splinei sunt crescute în malarie, cu îndepărtarea accelerată atât a eritrocitelor parazitate, cât și a celor neinfectate. Celu-

Tabelul 216-1

Caracteristici ale speciilor *Plasmodium* infectante pentru om

	Constatări pentru speciile indicate			
Caracteristică	***P. falciparum***	***P. vivax***	***P. ovale***	***P. malariae***
Durata fazei intrahepatice (zile)	5,5	8	9	15
Numărul de merozoiți eliberați pe hepatocit infectat	30.000	10.000	15.000	15.000
Durata ciclului eritrocitar (ore)	48	48	50	72
Preferința pentru eritrocite	Celule tinere (dar poate invada celule de orice vârstă)	Reticulocite	Reticulocite	Celule bătrâne
Morfologie	Frecvent doar forme inelare*; gametociți cu formă de banană	Forme inelare mari, neregulate și trofozoiți; eritrociți mari; granulații Schüffner	Eritrociți infectați, mari și ovali; granulații Schüffner	Frecvent forme de trofozoiți în bandă sau rectangulari
Culoarea pigmentului	Negru	Galben–maro	Maro închis	Maro–negru
Capacitatea de a determina recăderi	Nu	Da	Da	Nu

* Uneori parazitemia depășește 2% în cazul infecțiilor multiple a unui singur eritrocit.

lele parazitate care se sustrag îndepărtării splenice sunt distruse în momentul ruperii schizontului. Materialul eliberat induce activarea macrofagelor și eliberarea de citokine proinflamatorii derivate din celulele mononucleare, care produc febră și alte efecte patologice. Temperaturi de 40°C sau mai mari sunt schizontocide; în infecțiile netratate, asemenea temperaturi duc la sincronizarea ciclului parazitar și la apariția puseelor febrile regulate și a frisoanelor, care mai demult erau folosite pentru a caracteriza diversele tipuri de malarii (puseu febril terțiar, la fiecare 2 zile și cuart, la fiecare 3 zile). Aceste modele febrile regulate sunt rareori întâlnite la pacienții care primesc tratament antimalaric prompt și eficient.

Distribuția geografică a siclemiei, talasemiei și deficitului de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (G6PD) se aseamănă îndeaproape cu distribuția malariei, anterior introducerii măsurilor de control. Această corelare presupune că tulburările genetice pot conferi protecție în fața decesului cauzat de malaria cu falciparum, această protecție fiind confirmată în cazul heterozigoților cu hemoglobină A/S (modelul cu siclemie). Mecanismul prin care aceste afecțiuni protejează împotriva infecției plasmodice severe nu a fost clar elucidat, exceptând ovalocitoza malaeziană, în care eritrocitele rigide rezistă la invazia merozoiților, iar mediul electrolitic intraeritrocitar este ostil.

Răspunsul imun specific față de malarie controlează în cele din urmă infecția, iar prin expuneri repetate la un număr suficient de tulpini conferă protecție față de o parazitemie înaltă și față de boală, dar nu și față de infecție. Ca rezultat al acestui stadiu de infecție fără boală (premuniție), parazitemia asimptomatică este frecventă în rândul adulților și copiilor mai mari ce locuiesc în arii holo – și hiperendemice. Imunitatea este specifică atât pentru specia, cât și pentru tulpina de parazit malaric infectant. Sunt necesare atât imunitatea umorală cât și cea celulară, dar mecanismele pentru fiecare în parte sunt incomplet înțelese. Persoanele imune prezintă o creștere serică policlonală a IgM, IgG și a IgA, deși cea mai mare parte a acestor anticorpi nu se corelează cu protecția. Anticorpii față de o varietate de antigene parazitare probabil acționează concertat pentru a limita replicarea in vivo a parazitului. Transferul pasiv de IgG de la adulții imuni a fost demonstrat că reduce nivelul parazitemiei la copii, iar transferul pasiv de anticorpi materni contribuie la protecția relativă a copiilor față de malaria severă în primele luni de viață. Această imunitate complexă față de boală este pierdută când o persoană locuiește în afara unei zone endemice pentru câteva luni sau mai mult.

Factorii care întârzie dezvoltarea imunității celulare cuprind absența antigenelor majore de histocompatibilitate de pe suprafața eritrocitelor infectate, care împiedică recunoașterea directă a celulelor T, lipsa de răspuns imun față de antigenul specific al malariei și enorma diversitate a tulpinilor de malarie, împreună cu capacitatea lor de a exprima antigene variante imunodominante pe suprafața eritrocitului, care se modifică în decursul evoluției infecției. Diversitatea tulpinilor are, de asemenea, un impact asupra heterogenității răspunsului în anticorpi umorali. Paraziții pot persista în sânge luni de zile – sau, în cazul *P. malariae*, chiar ani de zile – în lipsa tratamentului. Din cauza răspunsului imun complex din malarie, a diversității mecanismelor de evaziune a paraziților și datorită lipsei unor mijloace eficiente pentru evaluarea in vitro a imunității clinice, nici un vaccin eficace nu este încă disponibil.

CARACTERISTICI CLINICE Primele simptome din malarie sunt nespecifice, cu stare de rău, cefalee, oboseală, disconfort abdominal și dureri musculare, urmate de febră și frisoane asemănătoare unei boli virale minore. În anumite cazuri, un puseu de cefalee, durere toracică, greață, vărsături, dureri abdominale, artralgii, mialgii sau diaree pot sugera alte afecțiuni. Deși cefaleea poate fi severă în malarie, nu există redoare de ceafă sau fotofobie asemănătoare cu cele din meningită. În timp ce mialgia poate fi pronunțată, de obicei nu este atât de severă ca în febra denga, iar musculatura nu este sensibilă ca în leptospiroză sau tifos. Greața, vărsăturile și hipotensiunea ortostatică sunt frecvente. Paroxismele malarice clasice, în care puseele febrile, frisoanele și rigorul apar la intervale regulate, sugerează infecția cu *P. vivax* și *P. ovale*. Febra este neregulată la debut (cea din malaria falciparum nu devine niciodată regulată); temperatura în cazul indivizilor neimuni și a copiilor crește adeseori la 40 °C, în asociere cu tahicardie și uneori cu delir. Deși convulsiile febrile infantile pot să apară în cazul oricărui tip de malarie, convulsiile generalizate sunt în mod specific asociate cu malaria falciparum și pot anunța dezvoltarea bolii cerebrale. Au fost descrise multe anomalii clinice în malaria acută, dar majoritatea pacienților cu infecții necomplicate prezintă puține semne fizice anormale altele decât febra, starea de rău general, anemia ușoară și (în unele cazuri) splină palpabilă. Splenomegalia este foarte frecventă în rândul indivizilor altfel sănătoși din zonele endemice pentru malarie și reflectă prezența infecțiilor repetate; totuși, la persoanele neimune cu malarie sunt necesare câteva zile pentru ca splina să devină palpabilă. Hepatomegalia ușoară este de asemenea comună, în special în rândul copiilor mici. Icterul ușor se poate dezvolta la pacienții cu malaria falciparum necomplicată și frecvent se remite după 1-3 săptămâni. Malaria nu se asociază cu un rash asemănător aceluia din septicemia meningococică, tifos, febra enterică, exantemele virale și reacțiile medicamentoase. Hemoragiile peteșiale cutanate sau la nivelul membranelor mucoase – caracteristice febrelor virale hemoragice și leptospirozei – apar doar arareori în cazul malariei falciparum severe.

Malaria severă cu falciparum *Malaria cerebrală* Coma este o trăsătură caracteristică și nefavorabilă a malariei severe cu falciparum fiind, în ciuda tratamentului, asociată cu o mortalitate de aproximativ 20% la adulți și 15% la copii. Grade mai puțin severe de obnubilare, delir sau comportament anormal trebuie de asemenea imediat remarcate, deoarece deteriorarea poate fi rapidă. Debutul comei poate fi progresiv sau brusc, după o convulsie.

Malaria cerebrală se manifestă ca o encefalopatie simetrică difuză; semnele neurologice focale sunt neobișnuite. Cu toate că se poate întâlni rezistența pasivă la flexia capului, semnele de iritație meningeală sunt absente. Ochii pot fi divergenți, iar reflexul grimasei este frecvent, alte reflexe primitive fiind de regulă absente. Reflexele corneene sunt menținute, cu excepția comei profunde. Tonusul muscular poate fi crescut sau scăzut. Reflexele tendinoase sunt variabile, iar reflexele plantare pot produce flexie sau extensie; reflexele abdominale și cremasteriene sunt absente. Poate surveni o postură flexoare sau extensoare. Aproximativ 15% dintre pacienți prezintă hemoragii retiniene. Mai puțin de 5% din pacienți prezintă hemoragie severă sau alte semne clinice de coagulare intravasculară diseminată. Anemia este, de asemenea, frecventă în rândul copiilor mici care locuiesc în zone cu transmitere stabilă. Convulsiile, de regulă generalizate și adeseori repetate, sunt frecvente la copiii cu malarie cerebrală. În timp ce adulții prezintă rar sechele neurologice, aproximativ 10% din copiii ce supraviețuiesc malariei cerebrale – în special aceia cu hipoglicemie, anemie severă, convulsii repetate și comă profundă – prezintă unele deficite neurologice reziduale când își recapătă cunoștința.

Hipoglicemia O complicație importantă și frecventă a malariei severe, hipoglicemia, este asociată cu un prognostic nefavorabil și este în mod particular problematică la copii și la femeile gravide. Hipoglicemia din malarie rezultă din insuficiența gluconeogenezei hepatice și a consumului crescut de glucoză din partea gazdei și a parazitului. Pentru a complica situația, chinina și chinidina, medicamentele de elecție pentru tratamentul malariei severe rezistente la clorochină, stimulează puternic secreția pancreatică de insulină; femeile gravide care primesc chinină sunt în special predispuse la hipoglicemie hiperinsulinemică. Diagnosticul clinic al hipoglicemiei severe

este dificil, deoarece semnele fizice obișnuite (transpirații, piloerecție, tahicardie) sunt absente, iar alterarea neurologică atribuită hipoglicemiei nu poate fi deosebită de cea a malariei în sine.

Acidoza lactică Acidoza lactică se asociază în mod obișnuit cu hipoglicemia în cazul pacienților cu malarie. Glicoliza anaerobă survine în țesuturile în care eritrocitele parazitate și sechestrate interferează cu fluxul microcirculației; producția de lactat de către paraziți, împreună cu eșecul ficatului în metabolizarea lactatului, produce acidoză lactică. Prognosticul acidozei lactice este rezervat; respirația acidotică, semn al unui prognostic nefavorabil în malaria severă, este frecvent urmată de insuficiență circulatorie, refractară la expansiunea volemică sau la tratamentul cu medicamente inotrope, sau de stop respirator.

Edemul pulmonar necardiogen Adulții cu malarie falciparum severă pot dezvolta edem pulmonar necardiogen chiar după câteva zile de terapie antimalarică. Patogeneza acestei variante a sindromului de detresă respiratorie a adultului este neclară. Mortalitatea este peste 80%. Această condiție poate fi agravată de administrarea exagerată de fluide intravenos.

Afectarea renală Afectarea renală este frecventă la adulții cu malarie severă dată de falciparum, dar rară în rândul copiiilor. Patogeneza nu este clară, dar poate fi corelată cu sechestrarea eritrocitelor parazitate, ce interferă cu fluxul microcirculației renale și cu metabolismul regional. Din punct de vedere clinic și patologic, insuficiența renală produsă de malarie se aseamănă cu necroza tubulară acută. Necroza corticală renală nu se produce niciodată. În faza inițială de hipercatabolism a insuficienței renale acute, mortalitatea este mare; la supraviețuitori, fluxul urinar se reinstalează după o perioadă medie de 4 zile și nivelul creatinei serice revine la normal, în medie, după 17 zile (vezi capitolul 270). Dializa crește considerabil probabilitatea de supraviețuire a pacientului.

Tulburări hematologice Anemia este produsă prin distrugerea accelerată și îndepărtarea eritrocitelor de către splină, în asociere cu o eritropoieză ineficientă. În cazul malariei severe la persoanele neimune și în zonele cu transmitere instabilă, anemia se poate dezvolta rapid și deseori este necesară transfuzia. În multe zone din Africa copiii pot dezvolta anemie severă, datorită infecțiilor malarice repetate. Aceasta este o consecință obișnuită a infecției continue, rezultând din tratamentul cu clorochină (sau alte medicamente) la care paraziții sunt rezistenți.

Anomaliile ușoare de coagulare sunt frecvente în malaria falciparum și trombocitopenia ușoară este obișnuită. Mai puțin de 5% din pacienții cu malarie cerebrală prezintă hemoragie importantă, cu dovezi de coagulare intravasculară diseminată. Hematemeza, probabil datorită ulcerațiilor de stress sau eroziunilor gastrice acute, poate, de asemenea, să apară.

Alte complicații Pneumonia de aspirație, consecutivă convulsiilor, este o cauză importantă de deces în malaria cerebrală. Malaria predispune la suprainfecții bacteriene, probabil prin efectul său asupra răspunsului imun. Infecțiile respiratorii și infecțiile de tract urinar induse de cateter sunt frecvente la pacienții care sunt inconștienți pentru mai mult de 3 zile. Septicemia spontană cu agenți gram-negativi apare ocazional în malaria severă, iar septicemia cu *Salmonella* a fost asociată cu infecția cu *P. falciparum* în zonele endemice.

Malaria în timpul sarcinii Malaria falciparum este o cauză importantă de moarte fetală. În zonele hiper – și holoendemice malaria la primigeste și secundigeste este asociată cu greutatea mică la naștere. În general, mamele infectate rămân asimptomatice în ciuda parazitării intense a placentei, datorată sechestrării eritrocitelor parazitate în microcirculația placentară.

În zonele cu transmitere instabilă, femeile gravide sunt predispuse la infecții severe și sunt deosebit de vulnerabile la dezvoltarea unor niveluri ridicate ale parazitemiei, la anemie, hipoglicemie și edem pulmonar acut. Detresa fătului, travaliul prematur, avortul spontan și nașterea de feți morți sunt frecvente. Malaria congenitală apare la mai puțin de 5% dintre nou născuții ale căror mame sunt infectate și este direct corelată cu densitatea parazitului în sângele matern și la nivelul placentei.

Malaria la copii Cea mai mare parte dintre cele 1-3 milioane de decese înregistrate în fiecare an în urma malariei cu falciparum o reprezintă copiii, în principal din Africa. Convulsiile, coma, hipoglicemia, acidoza metabolică și anemia severă sunt relativ frecvente în rândul copiilor cu malarie severă, în timp ce icterul sever, insuficiența renală acută și edemul pulmonar acut sunt neobișnuite. În general, copiii tolerează bine medicamentele antimalarice și răspund rapid la tratament.

Malaria posttransfuzională Malaria poate fi transmisă prin transfuzii de sânge, prin înțeparea cu ace ascuțite, prin împrumutarea acelor la cei care se droghează intravenos sau prin transplantul de organ. Perioada de incubație în această situație este deseori scurtă, deoarece nu există o dezvoltare preeritrocitară. Trăsăturile clinice și conduita terapeutică se aseamănă infecțiilor dobândite pe cale naturală, deși malaria cu falciparum are tendința de a fi în mod special severă la dependenții de droguri. Chimioterapia radicală cu primachină în infecțiile produse de *P. vivax* sau de *P. ovale* nu este necesară.

COMPLICAȚIILE CRONICE ALE MALARIEI Splenomegalia tropicală (splenomegalia malarică hiperreactivă) Infecțiile cronice sau repetate malarice produc hipergamaglobulinemie, anemie normocitară, normocromă și – în situații date – splenomegalie. Anumiți localnici din zonele endemice din Africa tropicală și Asia prezintă un răspuns imunologic anormal la infecții malarice repetate, care are ca rezultat o splenomegalie masivă, hepatomegalie și creșteri marcate ale nivelurilor serice de IgM și anticorpi malarici, limfocitoză sinusoidală hepatică și – în Africa – limfocitoză periferică(cu celule B). Acest sindrom a fost asociat cu producerea de anticorpi citotoxici IgM împotriva limfocitelor supresoare (CD8+), care duce la producerea neinhibată a IgM de către limfocitele B, cu formarea crioglobulinelor (agregate de IgM și complexe imune). Acest proces stimulează apoi hiperplazia reticuloendotelială și activitatea de clearance, producând în cele din urmă splenomegalie. Pacienții cu splenomegalie malarică hiperreactivă prezintă o formațiune abdominală sau o senzație de apăsare în abdomen cu dureri abdominale acute ocazionale, care sugerează perisplenită. Pacienții sunt de obicei anemici și prezintă un anumit grad de pancitopenie. În majoritatea cazurilor, paraziții de malarie nu pot fi găsiți în frotiul din sângele periferic. Pacienții cu splenomegalie malarică hiperreactivă sunt în particular vulnerabili la infecții respiratorii și cutanate și mor printr-un sepsis sever. Persoanele cu splenomegalie malarică hiperreactivă care locuiesc în zone endemice trebuie să primească chimioprofilaxie antimalarică; rezultatele sunt în general satisfăcătoare. În zonele neendemice este recomandat tratamentul. În unele cazuri refractare la terapie, se poate dezvolta limfoproliferarea clonală care poate evolua ulterior într-o afecțiune limfoproliferativă malignă.

Nefropatia malariei cuarte Infecțiile cronice sau repetate cu *P. malariae* pot produce leziunea glomerulilor renali prin complexe imune solubile, având ca rezultat sindromul nefrotic. Contribuie și alți factori neidentificați, deoarece doar o mică parte dintre persoanele infectate dezvoltă nefropatie. Aspectul histologic al glomerulilor este cel al glomerulonefritei focale sau segmentare, cu sciziunea membranei bazale a capilarelor. Depozitele subendoteliale dense sunt observate la microscopia electronică, iar imunofluorescența evidențiază depozite de complement și imunoglobuline; la copii, antigenele de *P. malariae* sunt deseori întâlnite în probele de țesut renal. Pacienții care prezintă în imunofluorescență depozite granulare grosolane la nivelul membranei bazale (predominant IgG3) și proteinurie

selectivă au un prognostic mai bun decât cei cu depozite granulare fine, predominant IgG2, și proteinurie neselectivă. Nefropatia cuartă nu răspunde de regulă nici la tratamentul cu antimalarice, nici la corticoterapie sau medicamente citotoxice.

Limfomul Burkitt și infecția cu virusul Epstein-Barr Este posibil ca imunosupresia determinată de malarie să provoace infecția cu virusuri ale limfoamelor. Limfomul Burkitt este puternic asociat cu virusul Epstein–Barr. Prevalența acestei tumori în copilărie este mare în zonele malarice ale Africii.

DIAGNOSTIC Evidențierea parazitului Diagnosticul malariei se bazează pe identificarea formelor asexuate ale parazitului în frotiurile din sângele periferic colorate cu colorația Romanovsky. Colorația Giemsa la un pH de 7,2 este preferabilă; pot fi folosite, de asemenea, colorațiile Wright, Field sau Leishmann. Frotiurile trebuie să fie examinate în picătură subțire și picătură groasă.

Frotiul în strat subțire trebuie rapid uscat la aer, fixat cu metanol anhidric și colorat. Eritrocitele din coada filmului subțire trebuie să fie examinate la microscop cu obiectivul de imersie. Nivelul parazitemiei este exprimat ca număr de eritrocite parazitate la 1000 de eritrocite, această valoare fiind apoi convertită în număr pe microlitru de sânge. Un test diagnostic simplu, sensibil și specific efectuat pe un stick care depistează proteina 2 bogată în histidină a *P. falciparum* în proba de sânge obținută prin înțeparea degetului a fost recent introdus, iar evaluările bazate pe analiza acidului nucleic sunt în curs de dezvoltare. Relația dintre parazitemie și prognostic este complexă; în general pacienții cu mai mult de 10^5 paraziți/μL prezintă un risc înalt de deces, dar pacienții neimuni pot deceda în prezența unui număr mai mic de paraziți. În malaria severă, prognosticul nefavorabil este indicat de preponderența paraziților de *P. falciparum* mai maturi (respectiv, mai mult de 20% de paraziți cu pigment vizibil) sau a schizonților circulanți în filmul de sânge periferic, sau prin prezența de pigment malaric fagocitat în mai mult de 5% din neutrofile.

Frotiul în picătură groasă trebuie să aibă o grosime uniformă. Frotiul trebuie uscat complet și colorat fără fixare. Pe măsură ce mai multe straturi de eritrocite se suprapun unul peste celălalt și sunt lizate în timpul procedurii de colorare, picătura groasă prezintă avantajul concentrării paraziților (de 20-40 de ori comparativ cu picătura subțire), crescând astfel sensibilitatea diagnosticului. Sunt numărați atât paraziții, cât și leucocitele, numărul paraziților pe unitatea de volum fiind calculat din valoarea leucocitozei totale. Trebuie numărate cel puțin 200 de leucocite. Interpretarea frotiului în picătură groasă necesită experiență, deoarece artefactele sunt frecvente. Înainte de interpretarea frotiului cu picătură groasă ca fiind negativ, trebuie examinate 100-200 de câmpuri în imersie uleioasă. Pigmentul malaric fagocitat poate fi uneori vizibil în interiorul monocitelor sanguine periferice sau în leucocitele polimorfonucleare și poate furniza un indiciu asupra unei infecții recente, dacă paraziții de malarie nu sunt observați. După epurarea paraziților, pigmentul malaric este adeseori evident timp de câteva zile în fagocitele sângelui periferic, aspiratele de măduvă osoasă sau frotiurile obținute după puncția intradermică. Colorarea paraziților cu orange acridine fluorescent permite diagnosticul mai rapid în cazurile în care nivelul parazitemiei este scăzut.

Date de laborator Anemia normocromă, normocitară reprezintă regula. Numărul de leucocite este, în general, scăzut sau normal, deși poate fi crescut în infecțiile foarte severe. Viteza de sedimentare a hematiilor, vâscozitatea plasmei și nivelul proteinei C reactive sunt crescute. Numărul de trombocite este frecvent redus la aproximativ 100.000/mm^3. În infecțiile severe, timpul de protrombină și timpul de tromboplastină parțială pot fi mărite, iar trombocitopenia poate fi severă. Nivelul antitrombinei III este scăzut chiar și în infecția ușoară. În malaria necomplicată, concentrațiile plasmatice ale electroliților, azotemia și nivelul creatininei sunt de obicei normale. În malaria severă, acidoza metabolică poate fi prezentă, cu concentrații plasmatice scăzute ale glucozei, sodiului, bicarbonatului, calciului, fosfatului și albuminei și cu niveluri plasmatice ridicate ale lactatului, ureei, creatininei, uraților, enzimelor musculare și hepatice și ale bilirubinei conjugate și neconjugate, iar examenul de urină este în general normal. Hipergamaglobulinemia este frecventă la pacienții imuni și semiimuni. La adulții și copiii cu malarie cerebrală, presiunea medie de deschidere la puncția lombară este de aproximativ 160 mm de LCR; LCR este frecvent normal sau cu un nivel ușor crescut de proteine totale [1 g/l (100 mg/dl)].

PROFILAXIE În cea mai mare parte a regiunilor tropicale, eradicarea malariei nu este posibilă, din cauza distribuției largi a sediilor de viață a speciilor de *Anopheles*, numărului mare de persoane infectate și programelor inadecvate de resurse, infrastructură și control. Unde este posibil, boala este limitată prin folosirea judicioasă a insecticidelor pentru uciderea vectorului țânțar, prin diagnosticul rapid și tratamentul adecvat al pacienților sau prin chimioprofilaxia categoriilor cu risc crescut. În ciuda investiției masive orientate spre dezvoltarea unui vaccin malaric, un vaccin sigur, eficace și de lungă durată este puțin probabil să devină disponibil în viitorul apropiat (vezi capitolul 122).

Protecția personală împotriva malariei Măsurile simple pentru reducerea frecvenței înțepăturilor de țânțar în zonele cu malarie pot fi eficiente. Acestea includ evitarea expunerii în momentele cele mai probabile de hrănire a țânțarilor (de obicei de la apus la răsărit), prin purtarea veșmintelor care acoperă pielea sau prin folosirea substanțelor care îndepărtează țânțarii. Folosirea plaselor pentru paturi, în special cele impregnate cu permetrin (un piretroid rezidual), reduce adesea incidența malariei și s-a arătat recent că reduce mortalitatea în estul și vestul Africii.

Chimioprofilaxia (vezi tabelul 216-2) Puține domenii terapeutice sunt la fel de controversate ca profilaxia antimalarică. Recomandările privind profilaxia depind de cunoștințele legate de modelul local al sensibilității plasmodice la medicamente și de probabilitatea dobândirii infecției malarice. Chimioprofilaxia nu este întotdeauna eficientă și malaria trebuie avută în vedere întotdeauna în diagnosticul diferențial al febrei la pacienții care au călătorit în zone endemice, chiar dacă aceștia au fost tratați cu medicamente profilactice antimalarice.

Toate femeile gravide cu risc trebuie să beneficieze de profilaxie. În plus, profilaxia antimalarică trebuie considerată la copiii cu vârsta între 3 luni și 4 ani în zonele în care malaria determină mortalitate infantilă mare. Totuși asemenea profilaxie poate să nu fie logistic posibilă în multe țări. Copiii născuți din mame neimune din zonele endemice (frecvent expatriați ce au migrat în aceste zone) trebuie să primească profilaxie chiar la naștere.

Călătorii trebuie să înceapă terapia antimalarică cu cel puțin o săptămână înainte de plecare, astfel încât reacțiile nedorite să poată fi detectate și pentru ca nivelurile sangvine terapeutice antimalarice să fie prezente atunci când este necesar. Profilaxia antimalarică va fi continuată timp de 4 săptămâni după ce turistul a părăsit zona endemică.

Meflochina a devenit agentul antimalaric de elecție pentru profilaxia antimalarică în majoritatea zonelor tropicale, deoarece este frecvent eficientă împotriva malariei falciparum multirezistentă la medicamente și este destul de bine tolerată. Greața, amețeala, dezorientarea, tulburări de somn și disforia sunt relativ frecvente. Aproximativ 1 din 10.000 de primitori dezvoltă o reacție neuropsihiatrică acută reversibilă, manifestată prin confuzie, psihoză, convulsii sau encefalopatie. În studiile recente din Africa, profilaxia cu meflochină s-a dovedit a fi eficientă și sigură în timpul sarcinii.

Administrarea zilnică de doxiciclină este o alternativă eficientă la meflochină, care exercită de asemenea o oarecare activitate profilactică cauzală (preeritrocitară). Este în general

Tabelul 216- 2

Profilaxia și autotratamentul malariei

Medicament	**Utilizare**	**Dozaj pentru adulți**	**Dozaj pentru copii**
Profilaxie			
Meflochină	Folosită în zonele în care a fost raportată malaria rezistentă la clorochină	228 mg bază (250 mg de sare) oral, o dată pe săptămână*	< 15 kg: 4,6 mg de bază / kg (5 mg de sare / kg) 15 – 19 kg: 1/4 de tabletă / săptămână 20 – 30 kg: 1/2 de tabletă / săptămână 31 – 45 kg: 3/4 de tabletă / săptămână > 45 kg: 1 tabletă / săptămână
Doxiciclină	Folosită ca alternativă la meflochină	100 mg oral, o dată pe zi	> 8 ani: 2 mg/kg pe zi, oral; doză maximă, 100 mg / zi
Clorochină	Folosită în zonele în care *nu* s-a raportat malaria rezistentă la clorochină	300 mg bază (500 mg sare) oral, o dată / săptămână	5 mg bază / kg (8,3 mg sare /kg) oral, o dată / săptămână; doza maximă, 300 mg bază
Proguanil (nu este disponibil în SUA)	Folosit simultan *cu* clorochina ca alternativă la meflochină sau doxiciclină	200 mg oral, o dată pe zi, în combinație cu clorochină săptămânal	< 2 ani: 50 mg /zi 2 – 6 ani: 100 mg / zi 7 – 10 ani: 150 mg / zi > 10 ani: 200 mg / zi
Primachină	Folosită pentru călători numai după testarea deficitului de G6PD; profilaxie postexpunere pentru recăderea de malarie	15 mg bază (26,3 mg sare) oral, o dată pe zi timp de 15 zile	0,3 mg bază / kg (0,5 mg sare / kg) oral, o dată pe zi, timp de 14 zile
Autotratament			
Pirimetamină–sulfadoxină†	În zonele cu malarie rezistentă la clorochină; trebuie transportat în timpul călătoriei de către persoanele care primesc meflochină sau doxiciclină	3 tablete (75 mg de pirimetamină și 1.500 mg de sulfadoxină) oral, doză unică	5 – 10 kg: 1/2 de tabletă 11 – 20 kg: 1 tabletă 21 – 30 kg: 1 1/2 tabletă 31 – 45 kg: 2 tablete > 45 kg: 3 tablete

* Tabletele produse în afara Statelor Unite pot conține 250 mg bază.
† Regimul este folosit doar pentru tratament.

bine tolerată, dar poate produce aftoză vulvovaginală, diaree și fotosensibilitate și nu poate fi folosită la copiii mai mici de 8 ani sau la femeile gravide. Studii recente arată că administrarea zilnică de primachină este eficientă pentru profilaxia malariei cu *P. falciparum* și *P. vivax*; sunt necesare studii viitoare pentru confirmare.

Clorochina rămâne medicamentul de elecție pentru profilaxia infecției cu *P. falciparum* sensibil la medicament și cu alte specii malarice umane (deși rezistența la clorochină în cazul *P. vivax* a fost recent raportată din zone ale Asiei de Est și ale Oceaniei). Acest agent este în general bine tolerat, deși unii pacienți nu sunt capabili să ia medicamentul, datorită disforiei, cefaleei sau – la pacienții cu pielea neagră – pruritului. (O infecție concomitentă filarială poate provoca sau agrava pruritul indus de clorochină.) Clorochina este considerată sigură în timpul sarcinii. În cazul administrării cronice mai mult de 5 ani, se poate dezvolta o retinopatie caracteristică în relație cu doza, dar această afecțiune este rară la dozele folosite pentru profilaxia antimalarică. Idiosincrazia și reacțiile alergice sunt de asemenea rare. Miopatia scheletică și cardiacă sunt rare și sunt mult mai probabile la dozele mari folosite în tratamentul artritei reumatoide. Reacțiile neuropsihiatrice și rash-urile cutanate sunt neobișnuite. Amodiachina, o aminochinolină înrudită, este asociată cu un risc mare de agranulocitoză (aproximativ 1:2.000) și nu este recomandată.

În trecut, inhibitorii de dihidrofolat reductază, pirimetamina și proguanil (cloroguanid), erau administrați în limite largi, dar tulpinile rezistente atât de *P. falciparum,* cât și de *P. vivax* au limitat folosirea lor. În timp ce chinolinele antimalarice, cum ar fi clorochina, acționează asupra stadiului eritrocitar al dezvoltării parazitului, inhibitorii de dihidrofolat reductază inhibă atât creșterea preeritrocitară în ficat, cât și dezvoltarea în țânțar. Proguanilul este sigur și bine tolerat, deși ulcerațiile bucale apar la 8% din persoanele ce folosesc acest medicament; este considerat cel mai sigur agent pentru profilaxia antimalarică în sarcină. Utilizarea profilactică a combinației de pirimetamină și sulfadoxină nu este recomandată datorită incidenței neacceptabile a toxicității severe, în special a dermatitelor exfoliative și a altor erupții cutanate, a agranulocitozei, hepatitei și eozinofiliei pulmonare. Combinația dintre pirimetamină și dapsonă (0,2/1,5 mg/kg săptămânal; maxim 25/200 mg) este a doua linie medicamentoasă disponibilă în unele țări și poate fi folosită în zone cu *P. falciparum* rezistent la clorochină. Această combinație este în general bine tolerată; totuși, rezistența este în creștere și dapsona poate determina methemoglobinemie și reacții alergice și (la doze mari) prezintă risc semnificativ pentru agranulocitoză.

Datorită creșterii răspândirii și intensității rezistenței plasmodiale la clorochină în Africa și alte zone ale lumii (figura 216-2), Centrele pentru Prevenția și Controlul Bolilor, care recomandă o doză săptămânală de meflochină la toți călătorii, mențin o informare actualizată înregistrată pe casetă 24 ore din 24, care poate fi accesată prin telefon (404–332–4555) și un serviciu de informare interactivă internațională pentru călătorii, care răspunde la fax (404–332–4565).

℞ TRATAMENT

Pacienților din regiunile cu malarie sau celor ce călătoresc în zonele respective și dezvoltă febră trebuie să li se efectueze rapid frotiuri de sânge pentru a confirma diagnosticul și pentru a identifica specia parazitului infectant. Pacienții cu malarie severă și cei care nu pot lua medicamente pe cale orală trebuie să primească tratament antimalaric parenteral. Dacă există vreun dubiu în legătură cu starea de rezistență la medicamente a microorganismului infectant, trebuie administrată chinină sau chinidină. Mai multe medicamente sunt disponibile pentru tratamentul oral, iar alegerea agentului terapeutic este în funcție de sensibilitatea probabilă a paraziților infectanți. În ciuda rapoartelor recente privind existența tulpinilor de *P. vivax* rezistent la clorochină din Oceania, clorochina rămâne tratamentul de elecție pentru malaria benignă umană. Caracteristicile diferiților agenți antimalarici sunt prezentate în tabelul 216-3 și regimurile medicamentoase aprobate de Administrația pentru Alimente și Medicamente din Statele Unite sunt detaliate în tabelul 216-4.

Malaria severă Gluconatul de chinidină antiaritmic este la fel de eficient ca și chinina și, cum este mai ușor disponibil, a înlocuit chinina în tratamentul malariei în Statele Unite. Administrarea chinidinei trebuie să fie atent monitorizată,

pentru a evita disritmiile și hipotensiunea. Nivelurile plasmatice totale peste 8 μg/ml, intervalul QT mai mare de 0,6 s sau lărgimea complexului QRS dincolo de 25% din linia de bază sunt indicații pentru perfuzia cu ritm lent. În cazul dezvoltării aritmiei sau hipotensiunii necorectabile prin perfuzii saline, tratamentul cu acest medicament trebuie oprit. Chinina este mai sigură decât chinidina și monitorizarea cardiovasculară nu este necesară, cu excepția situației în care pacientul are o boală cardiacă. În unele zone, medicamentele chineze derivate din artemisinin (artemeter și artesunat) au devenit tratamentul de primă linie pentru malaria severă. Acești agenți sunt rapid eficienți împotriva malariei cu falciparum multirezistent la medicamente și pare să fie sigur. Ei nu sunt disponibili în Statele Unite.

Malaria severă cu falciparum este o urgență medicală, necesitând îngrijire intensivă și tratament prompt. Pacientul trebuie cântărit și, dacă este comatos, trebuie plasat la pat și trebuie să i se administreze o doză parenterală unică de fenobarbital (5-20 mg/kg), pentru a preveni convulsiile. Evaluarea frecventă a stării pacientului este esențială. Medicamentele auxiliare, cum ar fi glucocorticoizii în doze mari, ureea, heparina și dextranul nu au valoare. Alegerea medicamentului antimalaric depinde de cunoașterea sensibilității predominante a *P. falciparum* la antimalarice. Dacă nu există nici un dubiu, trebuie administrată chinina sau chinidina. Deoarece clearance-ul sistemic și volumul aparent de distribuție ale acestor alcaloizi sunt reduse marcat, iar legarea de proteinele plasmatice este crescută în malaria severă, concentrațiile sangvine obținute cu o doză dată sunt înalte. Limita terapeutică optimă pentru chinină în malaria severă nu este cunoscută cu certitudine, dar concentrațiile plasmatice totale între 8 și 20 μg/ml sunt eficiente și nu determină toxicitate serioasă. Trebuie administrată o doză inițială de încărcare astfel încât concentrațiile terapeutice să fie atinse cât mai devreme posibil. Dacă pacientul se menține în stare gravă sau în insuficiență renală acută timp de mai mult de 2 zile, dozele de întreținere trebuie reduse cu 30-50%, pentru a preveni acumularea toxică a medicamentelor. Dozele inițiale nu trebuie niciodată scăzute. Dacă se administrează clorochină, scăderea dozei nu este necesară nici în insuficiența renală. Cu condiția să poată fi practicată în siguranță, exsanghinotransfuzia este indicată pentru pacienții cu nivel înalt al parazitemiei (> 15%) și disfuncție de organ vital. Exsanghinotransfuzia trebuie considerată la pacienții cu boală severă, cu un nivel al parazitemiei între 5 și 15%.

Când pacientul este inconștient, nivelul glicemiei trebuie măsurat la fiecare 4-6 ore și valorile sub 2,2 mmol/l (40 mg/dl) trebuie tratate prompt cu glucoză intravenos. Toți pacienții tratați cu chinină sau chinidină intravenos trebuie să primească perfuzie continuă cu glucoză 5 sau 10%. Numărul de paraziți și nivelul hematocritului trebuie măsurate la fiecare 6-12 ore. Anemia se dezvoltă rapid; dacă nivelul hematocritului scade sub 20%, atunci trebuie transfuzat lent sânge integral (preferabil proaspăt) sau concentrat celular, cu urmărirea atentă a stării circulatorii și utilizarea judicioasă a dozelor mici de diuretic, pentru a preveni supraîncărcarea lichidiană. Exsanghinotransfuzia trebuie insistent avută în vedere pentru pacienții cu un nivel înalt al parazitemiei (> 10%) și stare mentală alterată. Funcția renală trebuie controlată zilnic. Echilibrarea balanței lichidiene este dificilă în malaria severă, datorită liniei fine distinctive dintre suprahidratare (care conduce la edem pulmonar) și deshidratare (care contribuie la afectarea renală). Dacă este necesar, trebuie măsurată presiunea de închidere în artera pulmonară, iar aceasta trebuie menținută la un nivel scăzut – normal. Îndată ce pacientul poate fi hidratat per os, terapia orală trebuie să substituie tratamentul parenteral.

Malaria necomplicată Infecțiile determinate de *P. vivax*, *P. malariae, P. ovale* și tulpini de *P. falciparum* cunoscute ca sensibile trebuie tratate cu clorochină oral (25 mg bază/kg). În Africa, tulpinile rezistente la clorochină sunt în general sensibile la sulfadoxină – pirimetamină. Unde există rezistență, de asemenea, și la ultima combinație se va folosi fie chinina plus tetraciclină/doxiciclină, fie meflochina; tetraciclina și doxiciclina nu trebuie administrate femeilor gravide sau

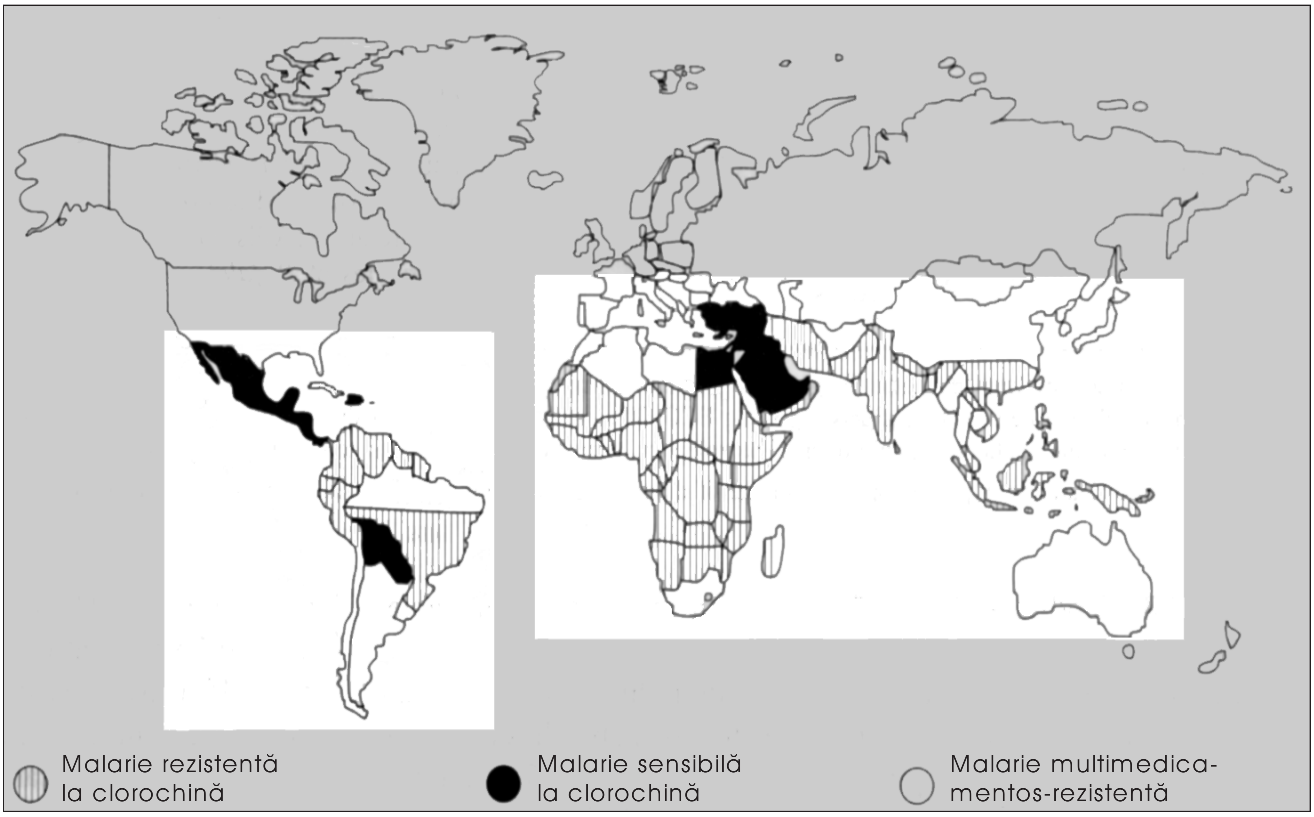


FIGURA 216-2 Distribuția malariei și a *Plasmodium falciparum* rezistent la medicamente, 1996.

Tabelul 216-3

Proprietățile medicamentelor antimalarice

Medicament(e)	Proprietăți farmacocinetice	Activitate antimalarică	Toxicitate minoră	Toxicitate majoră
Chinină, chinidină	Absorbție orală și intramusculară bună; *Cl* și *Vd* reduse, dar legare de proteinele plasmatice (în special de α1 acid glicoproteină) crescută (90%) în malarie; *t 1/2*: 16 ore în malarie, 11 ore la persoanele sănătoase	Acționează în special pe stadiu sanguin trofozoitic; omoară gametociții de *P. vivax, P. ovale* și *P. malariae*; nici o acțiune pe stadiile hepatice	*Frecvent*: Cinconism: tinitus, pierderea auzului pentru sunete înalte, greață, vărsături, disforie, hipotensiune posturală; ECG: alungirea intervalului QT *Rar*: Diaree, tulburări vizuale, rash-uri *Notă*: Gust amar	*Frecvent*: Hipoglicemie *Rar*: Hipotensiune, cecitate, surzenie, aritmii cardiace, trombocitopenie, hemoliză, sindrom hemolitic–anemic, hepatită colestatică, paralizii neuromusculare *Notă*: Chinidina este mai cardiotoxică
Clorochină	Absorbție orală bună, absorbție foarte rapidă im. și sc.; farmacocinetică complexă; *Cl* și *Vd* enorme (neafectate de malarie); profilul concentrației sangvine determinat de procesele de distribuție din malarie; *t 1/2*: 1 – 2 luni	Ca și chinina dar mai rapidă	*Frecvent*: Greață, disforie, prurit la pacienții cu pielea neagră, hipotensiune posturală *Rar*: Dificultăți de acomodare, rash *Notă*: Gust amar, bine tolerat	*Acut:* Șoc hipotensiv (parenteral), aritmii cardiace, reacții neuropsihiatrice *Cronic:* Retinopatie (doză cumulativă >100 g), miopatie scheletică și cardiacă
Meflochină	Absorbție orală adecvată; nu există preparat parenteral; *t1/2*: 14 – 20 de zile (mai scurte în malarie)	Ca pentru chinină	Greață, vertij, disforie, confuzie, insomnie, coșmaruri	Reacții neuropsihiatrice, convulsii, encefalopatie
Tetraciclină, doxiciclină*	Absorbție excelentă; *t1/2:* 8 ore pentru tetraciclină, 18 ore pentru doxiciclină	Slabă activitate antimalarică; nu trebuie folosite singure ca tratament	Intoleranță gastrointestinală, depunere în oasele în creștere și în dinți, fotosensibilitate, moniliază, hipertensiune intracraniană benignă	Insuficiență renală la pacienții cu funcție renală alterată (tetraciclină)
Halofantrină†	Absorbție înalt variabilă; *t1/2:* 1 – 3 zile (pentru metabolitul activ desbutil *t1/2:* 2 – 7 zile)	Ca și chinina dar mai rapidă	Diaree	Alungirea intervalului QT pe ECG, întârzierea conducerii AV, aritmii cardiace
Artemisinin și derivați (artemeter, artesunat)	Absorbție orală bună; absorbție variabilă im. a artemeterului; artesunatul și artemeterul sunt biotransformați în metabolitul activ dihidroartemisinin; toate medicamentele sunt rapid eliminate	Specificitate largă de stadiu și mai rapide decât alte medicamente; fără acțiune pe stadiile hepatice	Reducerea numărului de reticulocite, febră	Neurotoxicitate raportată la animale, dar fără dovezi la oameni
Pirimetamină	Absorbție orală bună, absorbție im. variabilă; *t1/2:* 4 zile	În cazul stadiilor sangvine, acționează în principal pe forme mature; profilaxie cauzală	Bine tolerată	Anemie megaloblastică, pancitopenie, infiltrare pulmonară
Proguanil (cloroguanid)	Absorbție orală bună; biotransformat în metabolitul activ cicloguanil; *t1/2:* 16 ore	Profilaxie cauzală; nu este folosit pentru tratament	Bine tolerat, cu ulcerații bucale și rară alopecie	Anemie megaloblastică în insuficiența renală
Primachină	Absorbție orală completă; compusul activ este necunoscut; *t1/2:* 7 ore	Cură radicală; oarecare activitate împotriva stadiului de infecție sangvină, folosit pentru eradicarea formelor exoeritrocitare (hepatice) de *P. vivax* și *P. ovale* și pentru prevenirea recăderilor; omoară gametociții de *P. falciparum*	Greață, vărsături, durere abdominală, hemoliză, methemoglobinemie	Hemoliză masivă la subiecții cu deficit sever de G6PD

* Tetraciclina și doxiciclina nu trebuie administrate la gravide sau copii cu vârsta < 8 ani

† Halofantrina nu trebuie folosită de pacienții cu interval QT lung pe ECG sau cu tulburări de conducere, cunoscute sau de aceia care folosesc medicamente ce pot afecta repolarizarea ventriculară – de exemplu, chinidină, chinină, meflochină, clorochină, neuroleptice, antidepresive triciclice, terfenadină sau astemizol

NOTĂ: *Cl* – clearance sistemic; *Vd* – volum total aparent de distribuție; im. – intramuscular; sc. – subcutanat; ECG – electrocardiogramă

copiilor cu vârsta sub 8 ani. Chinina orală este extrem de amară și obișnuit produce cinconism, un complex de simptome cuprinzând tinitusul, surzenie pentru tonurile înalte, greață, vărsături și disforie. Complianța este slabă pentru regimurile de 5-7 zile necesare pentru acest medicament. Meflochina poate fi administrată în doze de 25 mg/kg (15 mg/kg urmată după 8-12 ore de 10 mg/kg). Deși rezistența semnificativă la meflochină a fost documentată în Thailanda, Burma, Vietnam și Cambodgia, acest agent este în general eficient împotriva tulpinilor multirezistente de *P. falciparum*.

Pacienții trebuie monitorizați pentru vărsături timp de o oră după administrarea oricărui medicament antimalaric oral. Tratamentul simptomatic cu spălarea cu apă căldută și administrarea de acetaminofen scade febra și reduce astfel

tendința pacientului de a vărsa aceste medicamente. Reacțiile minore ale sistemului nervos central (greața, amețeala, tulburările de somn) sunt frecvente. Incidența reacțiilor neuropsihiatrice serioase la tratamentul cu meflochină este de aproximativ 1 la 1.000. Toate chinolinele antimalarice (clorochina, meflochina și chinina) exacerbează hipotensiunea ortostatică asociată cu malaria și sunt mai bine tolerate de către copii față de adulți. Femeile gravide, copiii mici, pacienții incapabili să tolereze terapia orală și subiecții neimuni (de ex., călătorii) cu suspiciune de malarie trebuie spitalizați. Dacă există orice dubiu privind identitatea speciei malarice infectante, trebuie administrat tratamentul pentru malaria cu falciparum. Un frotiu sangvin negativ nu exclude malaria; frotiurile în picătură groasă vor fi examinate după 1-2 zile pentru a exclude diagnosticul. La subiecții neimuni cu malarie se va practica zilnic numărarea de paraziți, până când frotiurile în picătură groasă indică eliminarea parazitului. Dacă nivelul parazitemiei nu scade sub 25% din valoarea de la spitalizare în 48 de ore, sau dacă parazitemia nu a fost înlăturată după 7 zile (și complianța este presupusă), este probabilă rezistența medicamentoasă și regimul trebuie schimbat. Chinina (sau chinidina) și tetraciclina trebuie rezervate infecțiilor multirezistente dar, dacă a fost contactată malaria cu falciparum dintr-o zonă cu sensibilitate cunoscută, atunci tratamentul cu clorochină, sulfadoxin – pirimetamină sau meflochină este preferabil, deoarece acești agenți sunt mai bine tolerați și mai simplu de administrat.

Primachina (0,3 mg bază/kg; 15 mg bază, doză la adult) trebuie administrată zilnic timp de 14 zile la pacienții cu infecții cu *P. vivax* sau *P. ovale*, după ce testele de laborator pentru deficitul de G6PD s-au dovedit negative. Doze de 22,5-30 mg sunt recomandate pentru infecțiile dobândite în Asia de Sud-Est și Oceania. Dacă pacientul prezintă o formă ușoară de deficit de G6PD, primachina poate fi administrată în doză de 0,6 mg bază/kg (maxim 45 mg) săptămânal, timp de 8 săptămâni.

COMPLICAȚII **Insuficiența renală acută** Dacă nivelul azotemiei sau al creatininei crește în ciuda rehidratării corespunzătoare, administrarea de lichide trebuie limitată pentru a preveni supraîncărcarea volemică. Indicațiile pentru dializă sunt aceleași ca cele pentru celelalte forme hipercatabolice ale insuficienței renale acute (vezi capitolul 270). Chiar cu dializă peritoneală adecvată, infecțiile bacteriene secundare sunt frecvente la tropice și sunt preferate hemodializa sau hemofiltrarea. Anumiți pacienți elimină cantități mici de urină, suficiente pentru a permite controlul echilibrului hidroelectrolitic și pot fi tratați conservator, în lipsa apariției altor indicații pentru dializă. De regulă, funcția renală se ameliorează în decurs de zile, dar recuperarea completă poate să dureze săptămâni.

Alte complicații Pacienților care prezintă sângerare spontană trebuie să li se administreze sânge proaspăt și vitamina K pe cale intravenoasă. Convulsiile trebuie tratate cu benzodiazepine intravenos sau rectal. Pneumonia de aspirație trebuie suspectată la orice pacient inconștient cu convulsii, în mod special dacă acesta prezintă hiperventilație persistentă. Trebuie administrați agenți antimicrobieni intravenos și oxigen și trebuie practicată toaleta pulmonară. Infecțiile sistemice cu *Salmonella* sunt frecvente la copiii africani cu malaria falciparum. Hipoglicemia sau septicemia cu agenți gram-negativi trebuie suspectată la orice pacient a cărui stare generală se deteriorează brusc fără nici o cauză evidentă în decursul tratamentului antimalaric.

BABESIOZA

Babesioza este o boală a animalelor dată de protozoare, fiind transmisă prin căpușe; oamenii se infectează accidental, dezvoltând inițial o boală febrilă nespecifică. Germenii *Babesia* pătrund în eritrocite și, din punct de vedere morfologic, sunt asemănători paraziților de malarie, punând astfel probleme diagnostice.

ETIOLOGIE ȘI CICLU NATURAL Din cele peste 100 de specii *Babesia*, *Babesia microti* și *Babesia divergens* produc cea mai mare parte a infecțiilor întâlnite la om. Vectorii

Tabelul 216-4

Dozele terapeutice recomandate pentru medicamentele antimalarice

Medicament	Malaria necomplicată (oral)	Malaria severă* (parenteral)
Clorochină	10 mg bază/kg urmată de 10 mg/kg la 24 de ore și 5 mg/kg la 48 de ore *sau* de 5 mg/kg la 12, 24 și 36 de ore (doză totală, 25 mg/kg); pentru *P. vivax* sau *P. ovale*, primachină (0,25 mg bază/kg/zi timp de 14 zile†) adăugată pentru cura radicală;	10 mg bază/kg prin perfuzie cu ritm constant timp de 8 ore, urmată de 15 mg/kg timp de 24 ore *sau* de 3,5 mg bază/kg im. sau sc. la fiecare 6 ore (doza totală, 25 mg/kg)
Sulfadoxină / pirimetamină	20/1 mg/kg doză unică (3 tablete pentru adulți);	–
Meflochină	Pentru semiimuni, 15 mg bază/kg ca doză unică; în zonele cu rezistență la meflochină sau pentru neimuni, 15 mg/kg urmată după 8 – 12 ore de o a doua doză de 10 mg/kg;	–
Chinină	10 mg sare/kg la fiecare 8 ore timp de 7 zile combinată cu tetraciclină‡ (4 mg/kg de 4 ori pe zi) sau doxiciclină (3 mg/kg o dată pe zi) timp de 7 zile	20 mg sare/kg în perfuzie iv. timp de 4 ore§ urmată de 10 mg/kg timp de 2 – 8 ore la fiecare 8 ore.
Gluconat de chinidină	–	10 mg bază/kg în perfuzie cu ritm constant timp de 1 – 2 ore, urmată de 0,02 mg/kg/min cu monitorizare ECG¶
Artesunat	În combinație cu 25 mg meflochină/kg, 10 – 12 mg/kg administrată în doze divizate timp de 3 – 5 zile (de ex., 4 mg/kg timp de 3 zile sau 4 mg/kg, urmată de 1,5 mg/kg/zi timp de 4 zile); dacă este folosit singur, aceeași doză divizată timp de 7 zile (de obicei 4 mg/kg inițial, urmată de 2 mg/kg în zilele 2 și 3, urmate de 1 mg/kg în zilele 4 – 7)	2,4 mg/kg iv. sau im., urmată de 1,2 mg/kg la 12 și 24 de ore și apoi zilnic
Artemeter	Același regim ca pentru artesunat	3,2 mg/kg im., urmată de 1,6 mg/kg/zi

* Tratamentul oral trebuie să substituie terapia parenterală pe măsură ce pacientul poate primi tablete per os.
† În Oceania și Asia de Sud-Est doza trebuie să fie de 0,33-0,5 mg bază/kg. Acest regim nu trebuie folosit la pacienții cu deficit sever de G6PD.
‡ Nici tetraciclina, nici doxiciclina nu trebuie administrate la femeile gravide sau la copiii cu vârsta < 8 ani.
§ Alternativ, perfuzia de 7 mg sare/kg timp de 30 de minute poate fi urmată de 10 mg sare/kg timp de 4 ore.
¶ Unii autori recomandă o doză mai scăzută de chinină intravenos: 6,2 mg bază/kg timp de 1-2 ore, urmată de 0,0125 mg/kg/min.
NOTĂ: În malaria severă, chinina și chinidina trebuie folosite dacă există orice dubiu legat de sensibilitatea tulpinii infectante la clorochină. im. – intramuscular; sc. – subcutanat; iv. – intravenos; ECG – electrocardiogramă.

sunt reprezentați de căpușele ixode (sau căpușele cu corp tare), în special *Ixodes dammini* (*Ixodes scapularis*) și *I. ricinus*. Căpușele ingeră *Babesia* în timpul hrănirii, iar paraziții se multiplică la nivelul peretelui intestinal al vectorului. Ulterior parazitul difuzează în glandele salivare ale căpușei; inocularea acestora la o gazdă vertebrată de către larvele, nimfele sau adulții de căpușe completează ciclul de transmitere. Reproducerea asexuată a *Babesiei* la nivelul eritrocitelor produce doi până la patru paraziți.

EPIDEMIOLOGIE În timp ce infecțiile cu *Babesia* la animalele sălbatice și domestice au o distribuție globală, majoritatea infecțiilor cu *B. microti* din Statele Unite se întâlnesc de-a lungul coastei de nord-est, cuprinzând Nantucket Island și Martha's Vineyard din Massachusetts, Long Island și Shelter Island din New York și teritoriile din vecinătate, inclusiv Connecticut. Au fost de asemenea raportate cazuri în Wisconsin. Izolatele de *Babesia* de la pacienții din statele Washington și California au fost caracterizate recent ca WA1, o categorie care este din punct de vedere genetic și antigenic distinctă de *B. microti*. O altă tulpină izolată din Missouri diferă de aceste izolate, sugerând că babesioza poate fi o „infecție prin înmugurire". Căpușa căprioarei, *I. dammini*, este vectorul asociat cu *B. microti*.

Transfuziile sunt o altă sursă pentru babesioză. În câteva cazuri asociate cu transfuzia, paraziții nu au fost decelați la donatori, dar analiza serologică a sângelui donatorilor pentru *Babesia* a fost pozitivă.

Infecțiile cu *B. divergens* au survenit în mod sporadic la pacienții anterior splenectomizați în mai multe țări din Europa. *I. ricinus* este probabil vectorul în aceste cazuri, reprezentând și calea de transmitere a acestui germen în rândul bovinelor. Persoanele infectate au fost predispuse la boală prin starea lor asplenică.

I. dammini parazitează rozătoarele în timpul stadiilor de larvă și nimfă și căprioarele în stadiul de adult; nimfele sunt abundente pe durata primăverii și verii și sunt gata să se hrănească de la oameni. În anumite regiuni endemice, seroprevalența populației umane poate depăși 2%, aceasta indicând faptul că infecția asimptomatică este mult mai frecventă decât se crede în general.

PREZENTARE CLINICĂ Perioada de incubație pentru *B. microti* este de aproximativ 1-4 săptămâni. Indivizii imunosupresați, splenectomizați și persoanele în vârstă prezintă formele cele mai severe de boală. Prezentarea clinică variază foarte mult; semnele și simptomele cuprind debutul progresiv, cu febră neregulată, frisoane, transpirații, dureri musculare și fatigabilitate. Poate surveni o hepatomegalie ușoară și o anemie hemolitică ușoară. Nivelul parazitemiei poate depăși 10%. Boala poate continua timp de săptămâni sau luni.

Pacienții infectați cu *B. divergens* prezintă o formă mai severă a bolii, cu debut rapid al frisoanelor, febră, greață, vărsături și anemie hemolitică, mergând până la icter, hemoglobinemie și insuficiență renală. Infecțiile cu *B. divergens* sunt deseori fatale.

DIAGNOSTIC Persoanelor febrile care locuiesc în regiunile endemice, indiferent dacă prezintă sau nu în antecedente expuneri la căpușe sau mușcături de căpușe, trebuie să li se efectueze frotiuri în strat subțire sau în picătură groasă colorate Giemsa, pentru decelarea paraziților intraeritrocitari de dimensiuni mici. *B. microti* apare ca un inel de dimensiuni mici, asemănător cu *P. falciparum*. Spre deosebire de infecțiile cu *Plasmodium*, cele cu *Babesia* nu determină producerea unui pigment în paraziți, nefiind produși schizonți sau gametociți. *B. microti* poate forma patru noi paraziți, atașați de citoplasmă prin filamente; aceste forme „tetrade" sunt rareori observate pe frotiurile sanguine de la om, dar reprezintă o caracteristică distinctivă. Analiza anticorpilor prin imunofluorescență indirectă este utilă pentru diagnosticul infecției cu *B. microti*, dar nu înlocuiește frotiul sanguin. Titrul anticorpilor serici crește la 2-4 săptămâni după debutul bolii și apoi scade spre 6-12 luni; pot surveni reacții încrucișate cu alte specii de *Babesia* și de *Plasmodium*. Aproximativ jumătate dintre pacienții infectați cu *B. microti* prezintă anticorpi față de *Borrelia burgdorferi*, agentul cauzal al bolii Lyme (capitolul 178); acest aspect variază cu zona geografică. Apar infecții mixte, deoarece ambii agenți cauzali sunt transmiși prin *I. dammini*. Inocularea intraperitoneală la hamsteri a sângelui pacienților cu babesioză a produs o parazitemie decelabilă în decurs de 2-4 săptămâni.

TRATAMENT

În lipsa tratamentului, infecțiile cu *B. microti* la pacienții cu splină intactă sunt în general autolimitate. Combinația dintre sulfatul de chinină (600 mg de sare p.o. de trei ori pe zi) și clindamicină (600 mg p.o. de trei ori pe zi sau 1,2 g parenteral de două ori pe zi), timp de 7-10 zile este eficientă în anumite cazuri, dar nu elimină paraziții. Doza pediatrică este de 20-40 mg/kg/zi pentru sulfatul de chinină și de 25 mg/kg/zi pentru clindamicină, ambele în trei doze administrate timp de 7-10 zile. Suspensia de atovaquonă (750 mg de 2 ori pe zi) plus azitromicină (500-1.000 mg/zi) pot fi eficiente când chinina și clindamicina eșuează. Indiferent dacă se instituie sau nu tratamentul, simptomele pot persista timp de mai multe luni, cu toate că nu există sechele permanente. Infecțiile mai severe, cu niveluri ridicate ale parazitemiei cu *B. microti* la pacienții splenectomizați au fost tratate cu succes prin exsanguinotransfuzie, adăugată terapiei cu chinină și clindamicină.

BIBLIOGRAFIE

Baird JK et al: Primaquine for prophylaxis against malaria among nonimmune transmigrants in Irian Jaya, Indonesia. Am J Trop Med Hyg 52:479, 1995

Boustani MR, Gelfand JA: Babesiosis. Clin Infect Dis 22:611, 1996

Breman JG, Steketee RW: Malaria, in *Maxcy-Rosenau-Last Public Health and Preventive Medicine,* 13th ed, JM Last, RB Wallace (eds). Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1992, pp 240-253

Centers For Disease Control And Prevention: *Health Information for International Travelers.* HHS publication no. (CDC) 96-8280. Washington, U.S. Department of Health and Human Services, 1996

Garnham PCC: Malaria parasites of man: Life cycles and morphology (excluding ultrastructure) in malaria, in *Principles and Practice of Malariology,* WH Wernsdorfer, I McGregor (eds). Edinburgh, Churchill Livingstone, 1988, pp 61-96

Herwaldt BL et al: Babesiosis in Wisconsin: A potentially fatal disease. Am J Trop Med Hyg 53:146, 1995

Kitchen SF: Symptomatology: General considerations and falciparum malaria, in *Malariology,* vol 2, MF Boyd (ed). Philadelphia, Saunders, 1949, pp 996-1016

Molineaux L, Gramiccia G: *The Garki Project. Research on the Epidemiology and Control of Malaria in the Sudan Savannah of West Africa.* Geneva, World Health Organization, 1980

Pasloske BL, Howard RJ: Malaria, the red cell and the endothelium. Annu Rev Med 45:283, 1994

Persing DH et al: Infection with a *Babesia*-like organism in northern California. N Engl J Med 332:298, 1995

Shanks GD: Malaria prevention and prophylaxis, in *Balliere's Clinical Infectious Diseases,* vol 2-2, G Pasvol (ed). London, Balliere Tindall, 1995, pp 331-349

Spitz S: Pathology of acute falciparum malaria. Milit Med 99:555, 1946

Steketee RW et al: Malaria treatment and prevention in pregnancy: The indications for use and adverse events associated with use of chloroquine or mefloquine. Am J Trop Med Hyg 55(Suppl 1):50, 1996

White NJ: The treatment of malaria. N Engl J Med 335:800, 1996

White NJ, Ho M: The pathophysiology of malaria. Adv Parasitol 31:84, 1992

World Health Organization, Division Of Control Of Tropical Diseases: Severe and complicated malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 84(Suppl 2):1, 1990

217 LEISHMANIOZA

Barbara L. Herwaldt

DEFINIȚIE Termenul de *leishmanioze* se referă, din punct de vedere colectiv, la variate sindroame clinice care sunt determinate de protozoarul, obligatoriu intracelular, al genului *Leishmania* (ordinul Kinetoplastida). Leishmanioza este endemică în diverse condiții ecologice la tropice și subtropice, variind de la deșerturi la pădurile ploioase și de la arii rurale la cele periurbane. În mod caracteristic este o zoonoză cu transmitere prin vector, cu rozătoare, mamifere mici și canine ca rezervor de gazde obișnuite și cu omul ca gazdă accidentală. La oameni, leishmaniozele viscerale, cutanate și mucoase rezultă din infecția macrofagelor sistemului monocit – fagocit de la nivelul pielii și, respectiv, de la nivelul mucoasei nazo-faringiene. Limita de vârstă a persoanelor infectate depinde de factori cum ar fi durata endemicității leishmaniozei în aria geografică specifică, comportamentul muștei de nisip (de ex., dacă speciile de muște de nisip sunt tipic intra – sau extradomiciliare) și de comportamentul și imunitatea gazdei. Provocările curente ale acestui aspect includ apariția de leishmanioze în noi arii geografice și la noi populații gazdă [de ex., leishmanioza viscerală în sudul Sudanului afectat de războiul civil și la persoanele infectate cu virusul imunodeficienței umane (HIV)] și necesitatea unor teste diagnostice rapide, aplicabile pe scară largă; a regimurilor de tratament orale eficiente, sigure, ieftine și pe termen scurt; a măsurilor de control eficiente și disponibile și a agenților imunoprofilactici.

ETIOLOGIE Leishmanioza viscerală este, în mod caracteristic, dar nu exclusiv, determinată de microorganismele din complexul *Leishmania donovani* (tabelul 217-1); leishmanioza cutanată a Lumii Vechi, de către *Leishmania tropica, Leishmania major* și *Leishmania aethiopica*; leishmanioza cutanată a Lumii Noi (sau americană), de către organismele complexului *Leishmania mexicana* și de speciile plasate acum frecvent în subgenul *Viannia (Leishmania braziliensis, Leishmania guyanensis, Leishmania panamensis* și *Leishmania peruviana*); și leishmanioza mucoasă, de unele organisme ale ultimului grup.

Deoarece toți paraziții leishmaniozici asociați cu boala la om sunt morfologic similari, identificarea și clasificarea lor poate fi dificilă. Informația privind factorii cum ar fi circumstanța de achiziție (epidemiologică și geografică) și manifestările clinice este valoroasă; totuși, această informație nu servește pentru a clasifica microorganismele taxonomic, deoarece acești factori sunt variabili. De aceea sunt necesare date despre caracteristicile intrinseci ale parazitului. În acest scop caracteristicile biochimice ale *Leishmania* au fost studiate prin tehnici cum ar fi analiza izoenzimatică, caracteristicile genetice prin metode incluzând hibridizarea ADN-ului kinetoplast și caracteristicile imunologice, prin abordări cum ar fi determinarea specifică a anticorpilor monoclonali și a serotipului factorului excretat.

CICLUL BIOLOGIC Leishmanioza este transmisă prin înțepătura femelei flebotomice a muștei de nisip [genul *Phlebotomus* (Lumea Veche) sau *Lutzomyia* (Lumea Nouă)]. Pe măsură ce muștele de nisip încearcă să se hrănească, ele regurgitează stadiul promastigotic flagelat al parazitului în pielea gazdelor mamifere. Saliva muștei de nisip *Lutzomyia longipalpis*, care transmite infecția cu *Leishmania chagasi*, conține un peptid producător de eritem (maxadilan), care poate accentua infecțiozitatea promastigoților și poate influența evoluția infecției. Promastigoții se atașează de receptorii macrofagelor, sunt fagocitați și se transformă în interiorul fagolizozomilor în stadiul amastigot neflagelat, care se multiplică prin diviziune binară. După ruperea macrofagelor infectate, amastigoții sunt fagocitați de alte macrofage. Dacă sunt ingerați de muștele de nisip care se hrănesc, amastigoții se transformă înapoi în promastigoți, care necesită cel puțin 7 zile pentru a deveni infecțioși.

IMUNOLOGIE Progresele în înțelegerea imunologiei leishmaniozei au făcut din această boală parazitară paradigma pentru studiile subseturilor de celule T și a citokinelor care guvernează rezistența și susceptibilitatea față de patogenii intracelulari. Paradigma este cel mai bine demonstrată în cazul leishmaniozei murine. La șoarecele embrionat, natura răspunsului celular T determină prognosticul infecției cu *L. major*: celulele T helper tip 1 (Th1), care produc interferonul γ și interleukina (IL)2, sunt implicate în imunitatea

Tabelul 217-1

Speciile majore de *Leishmania* care determină boală la oameni

Specii*	Sindrom clinic†	Distribuție geografică
SUBGENUL *LEISHMANIA*		
Complexul *L. donovani*		
L. donovani	LV (LDPK, LCLN)	China, subcontinentul indian, Asia de Sud-Vest, Etiopia, Kenya, Sudan; posibil sporadică în Africa sub-sahariană
L. infantum	LV (LCLV)	China, Asia Centrală și de Sud-Vest, Orientul Mijlociu, Europa de Sud, Africa de Nord, Etiopia, Sudan; sporadic în Africa sub-sahariană
L. chagasi	LV (LCLN)	America Centrală și de Sud
Complexul *L. mexicana*		
L. mexicana	LCLN (LCD)	Texas, Mexic, America Centrală și de Sud
L. amazonensis	LCLN (LM, LCD, LV)	Panama și America de Sud
L. tropica	LCLV (LV)‡	Asia Centrală, India, Asia de Sud-Vest, Orientul Mijlociu, Turcia, Grecia, Africa de Nord, Etiopia, Kenya, Namibia
L. major	LCLV§	Asia Centrală, India, Asia de Sud-Vest, Orientul Mijlociu, Turcia, Africa de Nord, regiunea Sahel din Africa nord-centrală, Etiopia, Sudan, Kenya
L. aethiopia	LCLV (LCD)	Etiopia, Kenya
SUBGENUL *VIANNIA*		
L. (V.) braziliensis	LCLN (LM)	America Centrală și de Sud
L. (V.) guyanensis	LCLN (LM)	America de Sud
L. (V.) panamensis	LCLN (LM)	America Centrală, Venezuela, Columbia, Ecuador, Peru
L. (V.) peruviana	LCLN¶	Peru (văile vestice ale Anzilor)

* Alte specii pe lângă acestea listate aici au fost raportate ca infectând oamenii. Taxonomia pentru speciile de *Leishmania* nu a fost finalizată.
† Abrevieri: LV, leishmanioza viscerală; LDPK, leishmanioza dermică post Kala-azar; LCLV, leishmanioza cutanată a Lumii Vechi; LCLN, leishmanioza cutanată a Lumii Noi (americană); LCD, leishmanioza cutanată difuză; LM, leishmanioza mucoasă. Sindroamele clinice mai rar asociate cu variatele specii sunt prezentate în paranteze.
‡ *L. tropica* determină, de asemenea, leishmanioza recidivantă și leishmanioza viscerotropă.
§ Organismele *L. major*-like determină și leishmanioza cutanată a Lumii Noi.
¶ Sindromul leishmaniozei cutanate determinat de aceste specii este numit *uta*.

mediată celular și în rezistență (fenotipul de vindecare), în timp ce celulele T helper tip 2 (Th2), care produc IL-4, IL-5 și IL-10, conferă susceptibilitatea (fenotipul de îmbolnăvire).

Nu toate aspectele leishmaniozei la șoarece, a cărui susceptibilitate la infecția leishmaniozică este determinată genetic, se aplică la infecția umană, pentru care determinanții genetici rămân să fie identificați. Totuși, un principiu important este acela că vindecarea și rezistența față de noi reinfecții sunt asociate cu un număr mare de celule Th1 specifice pentru *Leishmania*, cu producția de interferon γ și cu activarea macrofagelor pentru a distruge amastigoții intracelulari. În timp ce IL-12 promovează dezvoltarea răspunsurilor în Th1, factori cum ar fi IL-4 și factorul ß de transformare a creșterii (leishmanioza murină), și IL-10 (leishmanioza viscerală umană) suprimă dezvoltarea lor. În macrofagele murine, oxizii de azot mediază distrugerea intracelulară care se desfășoară prin mecanisme neoxidative.

DIAGNOSTIC Diagnosticul definitiv al leishmaniozei necesită evidențierea parazitului. Pentru a identifica amastigoții prin examen la microscopul optic, specimenul obținut de la nivelul unui sediu infectat (de ex., picătură subțire, secțiune histologică) trebuie colorat cu colorația Giemsa sau altă colorație Romanovsky și presupușii amastigoți (cu diametrul de 2-4 µm) trebuie examinați sub imersie uleioasă, pentru prezența nucleilor și a kinetoplastului cu formă de tijă; acesta din urmă este o structură mitocondrială specializată, care conține ADN extracelular. Alte obiective ale confirmării parazitologice includ cultura în vitro (de ex., pe mediul Novy-MacNeal-Nicolle), inocularea la animale (de ex., hamsteri aurii, șoarecele BALB/c) și utilizarea tehnicilor moleculare (de ex., reacția de polimerizare în lanț). Paraziții pot fi identificați la nivel de specie prin analiza izoenzimelor promastigoților în cultură sau prin utilizarea anticorpilor monoclonali sau a sondelor ADN.

Metodele imunologice indirecte pentru diagnostic includ evaluările serologice (de ex., testarea anticorpilor prin imunofluorescență indirectă) și testele pentru imunitatea specifică pentru *Leishmania*, mediată celular (de ex., examinarea pielii pentru reacțiile de hipersensibilitate tip tardiv). Utilitatea unor astfel de metode depinde de sindromul clinic (vezi, de exemplu, secțiunea despre diagnosticul leishmaniozei viscerale). Totuși, testele serologice tradiționale nu pot distinge clar între infecția în antecedente și infecția curentă și nu a fost aprobat nici un test cu preparat cutanat pentru utilizare în Statele Unite.

TRATAMENT

Timp de zeci de ani de zile, componentul pentavalent antimonic (Sb^v) al stibogluconatului sodic (Pentostam; Wellcome Foundation, Marea Britanie; 100 mg de Sb^v/ml) și meglumin antimonat-ul (Glucantime; Rhône Poulenc, Franța; 85 mg de Sb^v/ml) au fost terapiile de elecție pentru leishmanioză. Centrul pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) din Atlanta pune la dispoziția medicilor din Statele Unite stibogluconatul de sodiu prin intermediul CDC Drug Service (404-639-3670), pentru un protocol de cercetare a unui nou medicament. În general, CDC recomandă o doză zilnică parenterală (fie intravenos, fie intramuscular) de 20 mg de Sb^v/kg, cu o durată a terapiei de 20 de zile consecutive pentru leishmanioza cutanată și de 28 de zile consecutive pentru leishmanioza viscerală și mucoasă. Regimurile alternative de Sb^v (de ex., durate mai lungi sau mai scurte) pot avea un merit în anumite circumstanțe. Toxicitatea (manifestată, de exemplu, ca mialgie, artralgie, astenie, hepatotoxicitate, pancreatită chimică sau anomalii electrocardiografice) devine mai accentuată pe măsură ce durata tratamentului crește dar, de obicei, nu limitează terapia și este reversibilă.

Amfotericina B și pentamidina reprezintă alternativele tradiționale parentale la Sb^v dar, în general, sunt considerate mai toxice. Amfotericina produce reacții ca febră, frisoane, hipotensiune, nefrotoxicitate, hipopotasemie și anemie, în timp ce pentamidina poate determina hipotensiune, hipoglicemie, diabet, vărsături și durere la sediul injectării. Mulți alți agenți au fost propuși ca alternative sau adjuvanți la Sb^v, adeseori pe bazele unor date suboptimale; chiar rezultatele unor studii clinice bine dirijate pot să nu fie generalizate pentru tratamentul pacienților în alte situații, în special pacienții infectați cu alte specii sau tulpini leishmaniale. Chiar în absența unui consens legat de oportunitatea, momentul și modul de utilizare a altor agenți, este important să se analizeze dacă boala pacientului poate avea ca rezultat o morbiditate semnificativă sau decesul, necesitând, de aceea, tratament prompt cu un regim care este, de obicei, foarte eficient.

PROFILAXIE ȘI CONTROL În mod caracteristic, transmiterea speciilor de *Leishmania*, este focală, cu „puncte fierbinți" locale. Acest model se datorează în parte caracteristicilor muștelor de nisip, al căror zbor este nezgomotos și limitat în viteză; datorită distanței scurte de zbor, ele rămân frecvent la câteva sute de metri de locul lor de dezvoltare. Trăiesc în locuri întunecoase, umede și pot fi găsite habitaturi variind de la deșerturi la păduri tropicale; muștele peridomestice populează deșeurile sau anvelopele de pe lângă clădiri.

Măsurile profilactice personale includ evitarea activităților în exterior când muștele de nisip sunt cel mai active (amurg spre răsărit); utilizarea de bariere mecanice, cum ar fi ecranele și perdelele de pat, care țin la distanță muștele de nisip; acestea având o dimensiune de aproximativ o treime din cea a țânțarilor; purtarea de haine de protecție; și aplicarea de insecticide pe pielea expusă. Impregnarea hainelor, perdelelor de pat și ecranelor cu permetrin poate fi de asemenea utilă, ca și pulverizarea locuințelor cu insecticid cu acțiune reziduală. Strategiile de vaccinare sunt în curs de investigare. Tratamentul cazurilor umane este o măsură de control eficientă doar acolo unde oamenii sunt rezervoarele primare de infecție. Controlul vectorilor și eliminarea gazdelor rezervor (de ex., câinii domestici) pot fi utile în anumite condiții – de exemplu, acolo unde transmiterea este intra – sau peridomiciliară.

LEISHMANIOZA VISCERALĂ Leishmanioza viscerală, care a fost raportată în 47 de țări și continuă să fie epidemică în estul Indiei, a apărut în noi zone geografice (de ex., în sudul Sudanului, unde au fost afectate persoane de toate vârstele), în noi condiții (de ex., în zonele suburbane din nord-estul Braziliei, unde majoritatea cazurilor au apărut la copiii cu vârsta sub 10 ani) și la noi populații gazdă (de ex., persoanele infectate cu HIV). Speciile leishmanice cauzale sunt, în mod caracteristic, specii ale complexului *L. donovani* (tabelul 217-1); *Leishmania amazonensis* în America Latină și *L. tropica* în Lumea Veche pot cauza, de asemenea, infecție viscerală. Microorganismele pot fi transmise nu numai prin muște, dar și congenital și parenteral (de ex., prin transfuzie sangvină sau folosirea multiplă a acelor). Infecția debutează în macrofagele de la nivelul sediului inoculării (de ex., în macrofagele dermice de la nivelul înțepăturii muștei) și diseminează prin intermediul sistemului monocit – fagocit, în contextul anergiei specifice (respectiv, la antigenele leishmaniozice) și nespecifice (de ex., față de tuberculină).

Manifestări Infecția viscerală poate rămâne subclinică sau poate deveni simptomatică, cu o evoluție acută, subacută sau cronică. În unele situații, numărul infecțiilor inaparente depășește cu mult numărul infecțiilor clinic aparente; malnutriția este un factor de risc pentru dezvoltarea bolii. Perioada de incubație variază frecvent de la săptămâni la luni, dar poate fi și mai lungă, de ani. În timp ce termenul de *leishmanioză viscerală* acoperă un spectru larg de severitate și manifestări, termenul *kala-azar* (indianul pentru „febra neagră", indicând faptul că pielea poate deveni cenușie) evocă, de obicei, imaginea

clasică a unor pacienți profund cașectici, febrili, care sunt masiv parazitați și au o boală care amenință viața. Splenomegalia (cu splină cel mai adesea moale și nedureroasă) este, în mod caracteristic, mai impresionantă decât hepatomegalia, și splina poate fi, de fapt, mult mărită; atât splenomegalia, cât și hepatomegalia din leishmanioza viscerală rezultă prin hiperplazia reticuloendotelială. Limfadenopatia este frecventă în unele arii geografice, inclusiv Sudan.

Semnele anormale de laborator asociate cu boala avansată includ pancitopenia – anemie, leucopenie (neutropenie, eozinopenie marcată, limfocitoză și monocitoză relative) și trombocitopenie – ca și hipergamaglobulinemie (implicând mai ales IgG, rezultate din activarea policlonală a celulei B) și hipoalbuminemie. Cauzele anemiei pot fi reprezentate de infiltrarea măduvei osoase, hipersplenism, hemoliză autoimună și hemoragie.

Unii pacienți dezvoltă leishmanioză cutanată post-kala-azar. Acest sindrom este manifestat prin leziuni cutanate (incluzând macule, papule, noduli și pete pigmentate sau depigmentate) care, în mod caracteristic, predomină la nivelul feței. Aceste leziuni se pot dezvolta în timpul tratamentului sau la câteva luni după tratament (de ex., în Africa de Est) sau la ani după tratament (de ex., în India). Infecția viscerală poate recidiva. Persoanele cu leziuni cutanate persistente pot servi ca rezervoare de infecție.

Așa numita *leishmanioză viscerotropă* determinată de *L. tropica*, care tipic este dermotropă, a fost recunoscută în rândul soldaților americani care au participat la operațiunea „Furtună în Deșert" din Golful Persic. Persoanele afectate au avut încărcări parazitare ușoare și fie au fost asimptomatici, fie au avut simptome nespecifice ca astenie, febră și probleme gastrointestinale.

Diagnostic Diagnosticul parazitologic al leishmaniei viscerale este stabilit prin evidențierea parazitului pe preparate colorate sau în culturi de țesuturi din aspiratul bronșic sau din probe de biopsie (de ex., splină, ficat, măduvă osoasă sau ganglion limfatic). Diagnosticul este și mai exact pentru aspiratul splenic (și anume, mai mare de 98% pentru aspiratele splenice, față de sub 90% pentru alte specimene), dar această procedură poate produce hemoragie. Pacienții care prezintă kala-azar tipică poartă o încărcătură parazitară relativ masivă, dezvoltă titruri înalte de anticorpi anti-*Leishmania* (utili din punct de vedere diagnostic, dar neprotectori) și prezintă imunitate mediată celular, specifică pentru *Leishmania*, nedetectabilă (cu reactivitate la testul cutanat cu leishmanină, ca și cu răspunsuri de proliferare limfocitară și de interferon γ la antigenele leishmaniale apărând doar după însănătoșire). În contrast, leishmanioza viscerotropă poate fi dificil de diagnosticat, datorită încărcăturii parazitare mici și a răspunsului minim în anticorpi.

Diagnosticul diferențial al leishmaniozei viscerale include alte boli infecțioase tropicale care determină febră sau visceromegalie (de ex., febra tifoidă, miliara tuberculoasă, bruceloza, malaria cu sindromul tropical splenomegalic și schistosomiaza) și boli cum ar fi leucemia și limfomul. Leishmanioza cutanată post-kala-azar trebuie diferențiată de sifilis, pian și lepră.

℞ TRATAMENT

Deoarece cazurile clasice de kala-azar sunt, în general, fatale dacă nu sunt tratate adecvat, o terapie cât mai eficientă este esențială, ca și monitorizarea atentă pentru hemoragie și stări infecțioase intercurente, cum ar fi pneumonia și diareea. În general, utilizarea agentului pentavalent antimonial (respectiv, 20 mg de Sb^V/kg, administrat intravenos sau intramuscular, o dată pe zi, timp de 28 de zile consecutive) constituie încă terapia de primă linie. Totuși, factorii asociați parazitului, cum ar fi rezistența primară aparentă la medicament și caracteristicile gazdei, cum ar fi coinfecția cu HIV, pot complica tratamentul, astfel încât poate fi indicată administrarea prelungită de Sb^V sau folosirea unui agent alternativ sau adjuvant (vezi mai jos).

În mod caracteristic, pacientul se simte mai bine și devine afebril în timpul primei săptămâni de tratament. Semnele de laborator anormale și splenomegalia se ameliorează în timpul terapiei, dar poate dura săptămâni sau luni pentru a se remite; reapariția eozinofilelor în formula leucocitară este un semn favorabil. Cel mai bun indiciu al vindecării definitive este lipsa recăderii clinice timp de cel puțin 6 luni de supraveghere. Repetarea probelor tisulare este indicată dacă starea pacientului este incertă. Rezultatele probelor tisulare repetate trebuie interpretate cu precauție: persistența unor paraziți nu este în mod obligatoriu un indice de prognostic nefavorabil, în timp ce aparenta absență a paraziților nu oferă certitudinea că pacientul nu va prezenta recădere. Posibilitatea coinfecției cu HIV trebuie avută în vedere, dacă pacientul nu răspunde la terapie sau prezintă recăderi repetate.

În India, unde neresponsivitatea la terapia cu Sb^V devine din ce în ce mai problematică, amfotericina B (0,5-1mg/kg, pe zi sau la 2 zile, administrată intravenos, într-o doză totală de 7-20 mg/kg) s-a dovedit o alternativă foarte eficientă, deși potențial toxică. Pentamidina (2-4 mg/kg/zi sau la 2 zile, administrată intravenos sau intramuscular, cel puțin 15 doze) este destul de eficientă, dar poate necesita administrarea în regimuri prelungite care sunt asociate cu toxicitate. Formulele de amfotericină B lipozomală se pot dovedi foarte eficiente și mai puțin toxice: lipozomii transferă pasiv amfotericina B din rinichi către organele bogate în macrofage.

Au fost propuși variați agenți parenterali ca adjuvanți pentru a accelera sau a ameliora răspunsul la terapia cu Sb^V. Aminoglicozidul aminozidină (12-15 mg/kg/zi, intravenos sau intramuscular), care este echivalentul chimic al paromomicinei, este un adjuvant eficient, dar nu este disponibil în Statele Unite. Citokin-imunoterapia cu injectarea subcutanată de interferon γ recombinat sau cu factor stimulator al coloniei granulocit – macrofag, fiecare activând macrofagele, se dovedește promițătoare ca o măsură de ajutor. Agenții orali, alopurinol și ketoconazol, au fost folosiți ca medicație auxiliară dar, datorită variabilității mari a rezultatelor obținute, utilizarea lor nu este, în general, recomandată.

Leishmanioza viscerală la persoanele infectate cu HIV Leishmanioza viscerală devine o importantă infecție oportunistă în rândul persoanelor infectate cu HIV-1, în zonele geografice în care ambele infecții sunt endemice. La această dată, majoritatea coinfecțiilor au fost raportate din sudul Europei, unde *Leishmania infantum* este endemică și leishmaniaza viscerală nu mai o boală exclusivă a copiilor mici. La pacienții infectați cu HIV, chiar și tulpinile leishmaniale relativ nevirulente pot disemina către viscere. Leishmanioza clinică la pacienții cu infecție HIV poate reprezenta o infecție nou dobândită sau reactivată; majoritatea pacienților cu coinfecție care prezintă leishmanioză evidentă clinic prezintă mai puțin de 200 de limfocite CD4 pe µl. Este necesară o mai bună înțelegere a interacțiunii acestor două infecții.

Diagnosticul de leishmanioză viscerală trebuie considerat la pacienții infectați cu HIV care au călătorit cândva în zone endemice pentru leishmanioză și care au manifestări ca febră neexplicată, visceromegalie, anemie sau pancitopenie. Pacienții coinfectați pot dezvolta manifestări neobișnuite de leishmanioză viscerală, în parte datorită localizării atipice a parazitului (de ex., în tractul gastrointestinal).

Sensibilitatea diagnostică a metodelor serologice clasice este mai scăzută la pacienții coinfectați decât la pacienții imunocompetenți (aproximativ 50% față de > 90%). Pe de altă parte, diagnosticul parazitologic prin metode neinvazive este mai ușor în cazul pacienților coinfectați; paraziții sunt mai frecvent evidențiați în monocitele sângelui circulant ale acestor pacienți și sensibilitățile sunt de aproximativ 50%

pentru frotiul de sânge periferic colorat Giemsa și de 70-75% pentru preparatele centrifugate colorate sau cultivate. Metodele invazive ale diagnosticului parazitologic (de ex., examenul microscopic sau cultura aspiratului de măduvă osoasă) sunt, caracteristic, înalt sensibile, în special la pacienții anterior netratați, care frecvent prezintă o încărcare parazitară masivă.

Pacienții coinfectați pot răspunde, inițial, favorabil la terapia antileishmaniozică, deși cu manifestări de toxicitate mai importante față de cele apărute la persoanele imunocompetente. Totuși, pacienții coinfectați prezintă, în mod obișnuit, o evoluție cronică sau cu recăderi, aparent indiferent de regimurile medicamentoase utilizate pentru terapia de inducție și supresie. Sunt imperios necesare studii clinice comparative ale regimurilor medicamentoase potențial utile.

LEISHMANIOZA CUTANATĂ Leishmanioza cutanată, care a fost raportată în 61 de țări, a fost clasificată tradițional ca leishmanioză a Lumii Noi (Americană) sau a Lumii Vechi. Numele locale pentru boala Lumii Noi includ *ulcer chiclero*, *pian bois* (*pianul de pădure*) și *uta*; cele pentru boala Lumii Vechi includ: *ulcerul oriental*, *bouton d'Orient*, *ulcerul de Aleppo* și *ulcerul de Baghdad*. În cele două Americi, zona endemică pentru leishmanioză se extinde din sudul Texasului în nordul Argentinei; în multe regiuni afectate, majoritatea cazurilor apar la bărbații care au fost expuși ocupațional la mediul de pădure. Agenții etiologici tipici sunt cei ai complexului *L. mexicana* și ai grupului *Viannia* (tabelul 217-1), dar sunt reprezentați și de microorganismele similare *L. major* și *L. chagasi*. Leishmanioza cutanată a Lumii Vechi este determinată de *L. tropica, L. major* și *L. aethiopica*, ca și de *L. infantum* și *L. donovani*.

Manifestări clinice Deși perioada de incubație pentru boala clinic evidentă variază, în mod caracteristic, de la săptămâni la luni, traumatismul local poate activa infecția latentă. Prima manifestare clinică este, frecvent, o papulă la nivelul sediului înțepăturii muștei de nisip, dar uneori este limfadenopatia regională (uneori bubonică), ca în cazul infecției cu *L. (V). braziliensis*. Majoritatea leziunilor cutanate evoluează de la papulă la nodul, apoi ulcerație cu o depresiune centrală (care poate avea un diametru de câțiva centimetri), înconjurată de o margine indurată, reliefată; unele leziuni persistă sub formă de noduli sau plăci. Sunt prezente în mod variabil leziuni primare multiple, leziuni satelite, adenopatia regională, noduli subcutanați asemănători celor sporotricozici, leziuni dureroase sau pruritul și infecțiile bacteriene secundare. Speciile infectante, localizarea leziunii și răspunsul imun al gazdei sunt determinanți majori ai manifestărilor clinice și ai cronicizării leziunilor netratate. De exemplu, în Lumea Nouă, leziunile determinate de *L. mexica* tind să fie mai mici și mai puțin cronice decât cele cauzate de *L. (V.) braziliensis*; în Lumea Veche, *L. major* tinde să determine leziuni exsudative „umede", care sunt mai puțin cronice față de cele „uscate", cu cruste centrale, care sunt cauzate de *L. tropica*. Rezoluția spontană a leziunilor, care poate necesita săptămâni, luni sau chiar ani, nu exclude reactivarea sau reinfecția.

Extremitățile pluriparazitare și oligoparazitare ale spectrului leishmaniozei cutanate sunt reprezentate respectiv de sindroame rare de leishmanioze cutanate difuze (LCD) și de leishmaniozele recidivante, fiecare fiind în mod notoriu dificil de tratat. LCD, determinată de *L. aetiopica* (Lumea Veche) sau de complexul *L. mexicana* (Lumea Nouă) apare în contextul anergiei specifice pentru *Leishmania* și se manifestă prin leziuni cutanate cronice, neulcerative; la examenul histopatologic al probelor din aceste leziuni sunt evidențiați paraziți din abundență, dar puține limfocite. Leishmanioza recidivantă, o variantă hiperergică cu puțini paraziți, este frecvent determinată de *L. tropica* și se manifestă prin leziuni cronice izolate la nivelul pomeților, care se extind lent în ciuda vindecării centrale.

Diagnostic Scuamele cutanate ale leziunilor ulcerative debridate sunt utile pentru examenul histologic, aspiratele leziunilor cutanate și din ganglionii limfatici, pentru cultura in vitro, iar probele biopsice, atât pentru examinare, cât și pentru cultură. Deși examenul secțiunilor histologice și probelor biopsice pot ajuta la excluderea altor diagnostice, amastigoții apar mai mari și mai ușor de recunoscut pe frotiurile în strat subțire, colorate Giemsa (de ex., frotiuri din scuamele cutanate, preparatele prin atingere ale probelor biopsice). Pe măsură ce leziunile îmbătrânesc, amastigoții devin mai puțini și confirmarea parazitologică, mai dificilă.

Testarea serologică este o metodă nespecifică pentru diagnosticul leishmaniozei cutanate; titrurile de anticorpi sunt cel mult minim crescute, cu excepția pacienților care prezintă LCD. În contrast, reactivitatea la testul cutanat cu leishmanină este de obicei evidentă sau se dezvoltă la persoane care prezintă leishmanioză cutanată simplă sau recidivantă, dar nu și la cei cu LCD.

Leishmanioza cutanată este frecvent confundată cu ulcerele tropicale, traumatice și de stază venoasă, reacțiile de corp străin, înțepături suprainfectate de insecte, impetigo, infecții fungice (de ex., sporotrichoză), infecții micobacteriene și alte boli (de ex., sarcoidoză, neoplasme). LCD și leishmanioza recidivantă trebuie diferențiate de lepra lepromatoasă și, respectiv, lupusul vulgaris.

TRATAMENT

Când se decide dacă și cum să se trateze leishmanioza cutanată, trebuie avută în vedere posibilitatea diseminării mucoase, precum și localizarea leziunii (implicații cosmetice), numărul, dimensiunea, evoluția și cronicizarea. Când o eficiență optimă este importantă, se recomandă terapia Sb^V. În general, regimul cu 20 mg de Sb^V/kg (intravenos sau intramuscular) trebuie administrat o dată pe zi, timp de 20 de zile consecutive; dozele zilnice mai mici sau o durată mai scurtă pot fi eficiente în unele situații. Răspunsul clinic începe cu aplatizarea leziunii și continuă după sfârșitul terapiei, în timp ce recăderea se manifestă prin reactivarea clinică la nivelul periferiei leziunii.

Un studiu din Columbia a evidențiat că pentamidina (3 mg/kg intramuscular, la fiecare 2 zile, în total patru doze) este o alternativă parenterală eficientă la Sb^V. Agenții orali care sunt curent disponibili – cei mai notabili fiind imidazolii, ketoconazol (doze la adult, 600 mg/zi, timp de 28 de zile) și itraconazol (doză la adult, 200 mg de 2 ori pe zi, timp de 28 de zile), precum și allopurinolul și dapsona – sunt probabil cel mult moderat activi și sunt eficienți doar împotriva câtorva specii/tulpini de leishmania. Imunoterapia adjuvantă rămâne doar experimentală, dar poate fi utilă în LCD.

În afară de cazul când este folosită cu rol secundar, terapia locală sau topică trebuie considerată doar pentru tratamentul infecției care nu are potențial pentru diseminare (de ex., leziunile relativ benigne determinate de *L. mexicana* sau *L. major*). Exemplele de abordări locale includ aplicarea de unguente care conțin paromomicină și clorură de metilbenzetoniu (nelicențiat în Statele Unite), administrarea intralezională de Sb^V (utilizare neaprobată de CDC), terapia prin căldură și crioterapia. Biopsia de excizie ridică un risc substanțial de recădere și nu este recomandată.

LEISHMANIOZA MUCOASĂ Infecția leishmaniozică a mucoasei nazobucofaringiene este relativ rară, dar este o complicație metastatică potențial desfigurantă a leishmaniozei cutanate. Afectarea mucoasei apare în ciuda imunității antileishmaniale mediată celular și cel mai frecvent este determinată de microorganisme ale grupului *Viannia* [în mod caracteristic *L. (V). braziliensis*, dar, de asemenea, *L. (V). panamensis* și *L. (V) guyanensis*]. Deși afectarea mucoasă devine, de obicei, clinic evidentă în timp de câțiva ani după vindecarea leziunilor cutanate inițiale, leziunile cutanate și mucoase pot exista simultan

sau poate apare după zeci de ani distanță. În mod caracteristic, leziunile cutanate inițiale, în aceste cazuri, au fost netratate sau au fost tratate inadecvat.

Afectarea mucoasă, în general, este manifestată în primul rând prin persistența unor simptome neobișnuite (de ex., epistaxis), cu eritem și edem al mucoasei nazale, și apoi prin distrucție progresivă, ulcerativă, nazobucofaringiană. Datele de laborator de susținere (de ex., un test serologic pozitiv) sunt utile, dar pauperitatea de amastigoți face dificilă confirmarea parazitologică. Diagnosticul diferențial include sarcoidoza, neoplasmele, granuloamele mediane, rinoscleromul, paracoccidioidomicoza, histoplasmoza, sifilisul și pianul terțiar.

Terapia cu antimoniu pentavalent (20 mg de Sb^V/kg/zi administrat intravenos sau intramuscular, timp de 28 de zile) este moderat eficientă în cazul afectării mucoase ușoare, în timp ce boala avansată poate să nu răspundă la asemenea terapie sau poate recidiva în mod repetat. Terapia cu amfotericină B este cea mai bună alternativă curentă. Pacienții care dezvoltă semne de afectare respiratorie în timpul terapiei pot beneficia de tratament steroidian concomitent.

BIBLIOGRAFIE

BERMAN JD: Human leishmaniasis: Clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. Clin Infect Dis 24:684, 1997

DAVIDSON RN et al: Liposomal amphotericin B (AmBisome) in Mediterranean visceral leishmaniasis: A multi-centre trial. Q J Med 87:75, 1994

GRIMALDI G, TESH RB: Leishmaniases of the New World: Current concepts and implications for future research. Clin Microbiol Rev 6:230, 1993

HERWALDT BL, BERMAN JD: Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. Am J Trop Med Hyg 46:296, 1992

HERWALDT BL, BERMAN JD et al: The natural history of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. J Infect Dis 165:518, 1992

HERWALDT BL, BERMAN JD et al: American cutaneous leishmaniasis in U.S. travelers. Ann Intern Med 118:779, 1993

HO JL et al: Cytokines in the treatment of leishmaniasis: From studies of immunopathology to patient therapy. Biotherapy 7:223, 1994

KALTER DC: Laboratory tests for the diagnosis and evaluation of leishmaniasis. Dermatol Clin 12:37, 1994

MAGILL AJ: Epidemiology of the leishmaniases. Dermatol Clin 13:505, 1995

MAGILL AJ et al: Visceral infection caused by *Leishmania tropica* in veterans of Operation Desert Storm. N Engl J Med 328:1383, 1993

PEARSON RD, DE QUEIROZ SOUSA A: Clinical spectrum of leishmaniasis. Clin Infect Dis 22:1, 1996

ROSENTHAL E et al: Visceral leishmaniasis and HIV-1 co-infection in southern France. Trans R Soc Trop Med Hyg 89:159, 1995

SEAMAN J et al: Epidemic visceral leishmaniasis in southern Sudan: Treatment of severely debilitated patients under wartime conditions and with limited resources. Ann Intern Med 124:664, 1996

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Control of the leishmaniases. Technical Report Series 793. Geneva, World Health Organization, 1990

218 TRIPANOSOMIAZA

Louis V. Kirchhoff

BOALA CHAGAS

DEFINIȚIE Boala Chagas, sau tripanosomiaza americană, este o zoonoză produsă de parazitul protozoar *Trypanosoma cruzi*. Boala Chagas acută este în general o boală febrilă ușoară, fiind rezultatul infecției inițiale cu microorganismul. După rezoluția spontană a bolii acute, majoritatea pacienților infectați rămân pe parcursul vieții în faza nedeterminată a bolii Chagas cronice, care este caracterizată prin parazitemie subpatentă, nivel ridicat de anticorpi anti-*T. cruzi* și lipsa simptomelor. La un număr mic de indivizi infectați cronic se dezvoltă leziuni

cardiace și gastrointestinale, care pot determina o morbiditate semnificativă și chiar deces.

CICLUL BIOLOGIC ȘI TRANSMITEREA *T. cruzi* este transmisă în rândul gazdelor mamifere de către insectele triatome hematofage sau de către ploșnița reduviide. Insectele se infectează prin sucțiunea sângelui de la animalele sau oamenii care prezintă paraziți circulanți. Microorganismele ingerate se multiplică în intestinul ploșnițelor, iar formele infectante sunt descărcate împreună cu excrementele în momentul prânzului de sânge ulterior. Transmiterea la a doua gazdă vertebrată are loc când leziunile cutanate, mucoase sau conjunctivale sunt contaminate cu excrementele conținând paraziți infectanți ai ploșniței. *T. cruzi* poate fi de asemenea transmisă prin transfuzii de sânge provenite de la persoane infectate, așa cum e posibilă și apariția infecțiilor congenitale.

ANATOMIE PATOLOGICĂ Leziunea inflamatorie indurată denumită *chagom* apare deseori la locul de intrare al parazitului. Modificările histologice locale cuprind prezența paraziților intracelulari în leucocitele și celulele din țesutul subcutanat, edem interstițial, infiltrat limfocitar și hiperplazie reactivă a ganglionilor limfatici adiacenți. După diseminare pe cale limfatică și sanguină, țesuturile musculare, inclusiv miocardul, pot fi sever parazitate. Pseudochisturile caracteristice, observate în secțiunile din țesuturile infectate, sunt agregate intracelulare de paraziți aflați în diviziune.

Patogeneza bolii Chagas cronice este puțin înțeleasă. Cordul este organul cel mai frecvent afectat, iar modificările cuprind mărirea biventriculară, subțierea pereților ventriculari, anevrisme apicale și trombi murali. Infiltratul limfocitar diseminat, fibroza interstițială difuză și atrofia celulelor miocardice sunt deseori prezente, dar paraziții sunt decelați rareori în țesutul miocardic. Interesarea sistemului de conducere afectează cel mai frecvent ramura dreaptă și stângă anterioară a fasciculului His. În boala Chagas cronică a tractului gastrointestinal (megaboala), esofagul și colonul pot prezenta grade variate de dilatare. La examenul microscopic se observă leziuni inflamatorii focale cu infiltrație limfocitară, iar numărul neuronilor din plexul mienteric poate fi marcat redus.

EPIDEMIOLOGIE *T. cruzi* este întâlnită doar în cele două Americi. Animalele sălbatice și domestice care adăpostesc *T. cruzi* și ploșnițele infectate sunt distribuite sporadic din sudul Statelor Unite până în sudul Argentinei. Oamenii intervin în ciclul de transmitere atunci când vectorii infectați se cuibăresc în casele primitive făcute din lemn, chirpici sau piatră, întâlnite frecvent în mare parte din America Latină. Prin urmare, infecția omului cu *T. cruzi* este o problemă de sănătate în zonele rurale sărace din America Centrală și de Sud. Majoritatea infecțiilor noi cu *T. cruzi* din mediul rural apar la copii, dar incidența nu este cunoscută deoarece majoritatea rămân nediagnosticate. De asemenea, în zonele urbane sunt anual infectate prin transfuzii de sânge mii de persoane. În prezent se estimează la 16-18 milioane numărul persoanelor infectate cronic cu *T. cruzi*, dintre care mai mult de o treime locuiesc în Brazilia. Boala Chagas cronică este o cauză importantă de morbiditate și mortalitate în multe țări latino-americane, inclusiv în Mexic, deoarece numeroase persoane infectate cronic pot în cele din urmă să dezvolte leziuni cardiace sau afecțiuni gastrointestinale.

Boala Chagas acută este rară în Statele Unite. Au fost descrise patru cazuri de transmitere autohtonă, și recent au survenit trei cazuri prin transfuzii sanguine. În plus, între 1971-1992 au fost raportate la Centrul pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) șapte infecții dobândite din laborator și nouă cazuri importate de boală Chagas acută. În contrast, prevalența infecțiilor cronice cu *T. cruzi* a crescut considerabil în Statele Unite în ultimii ani. Începând cu a doua jumătate a anilor 1970, un număr enorm de persoane din America Centrală au emigrat în Statele Unite. Într-un studiu realizat

la Washington, D.C., 5% din emigranţii din Salvador şi Nicaragua au fost descoperiţi cu infecţii cronice cu *T. cruzi*. Estimările bazate pe ultimul studiu şi pe un număr mic de studii efectuate în SUA în băncile de sânge apreciază că numărul total de emigranţi infectaţi care locuiesc în prezent în Statele Unite depăşeşte 50.000. Prezenţa acestor purtători de *T. cruzi* ridică un risc semnificativ pentru transmiterea prin transfuzii sanguine, după cum s-a dovedit prin apariţia a trei cazuri asociate transfuziilor deja amintite.

EVOLUŢIE CLINICĂ Primele semne ale bolii Chagas acute apar la cel puţin o săptămână după invazia parazitară. Atunci când microorganismul a intrat printr-o leziune cutanată, poate apărea o zonă tumefiată, eritematoasă şi indurată – chagomul – cu limfadenopatie locală. Semnul Romaña, caracteristic pentru boala Chagas acută, este edemul nedureros unilateral al ţesuturilor palpebrale şi perioculare, atunci când poarta de intrare este la nivelul conjunctivei. Aceste semne locale iniţiale sunt urmate de o stare de rău, febră, anorexie şi edemul feţei şi al extremităţilor inferioare. Poate apărea o limfadenopatie generalizată şi o hepatosplenomegalie uşoară. Miocardita severă se dezvoltă rareori, majoritatea deceselor din boala Chagas acută fiind datorate insuficienţei cardiace. Semnele neurologice nu sunt frecvente, dar a fost raportată prezenţa meningoencefalitei. Simptomele acute se remit spontan, teoretic la toţi pacienţii, care după aceea intră în faza asimptomatică sau nedeterminată a infecţiei cronice cu *T. cruzi*.

Simptomatologia bolii Chagas cronice devine evidentă după ani sau zeci de ani de la infecţia iniţială. Cordul este frecvent interesat, iar simptomele sunt produse de tulburări de ritm, cardiomiopatie sau tromboembolism. Blocul de ramură dreaptă este tulburarea electrocardiografică cea mai frecventă, dar sunt întâlnite frecvent şi alte tipuri de bloc atrioventricular, extrasistole ventriculare şi tahicardii sau bradiaritmii. Cardiomiopatia are deseori ca rezultat o insuficienţă cardiacă dreaptă sau biventriculară. Embolizarea cerebrală sau a altor regiuni prin trombi murali poate de asemenea surveni. Pacienţii cu megaesofag suferă de disfagie, odinofagie, dureri toracice şi regurgitaţii. Aspiraţia poate surveni în special în timpul somnului, fiind frecvente episoadele repetate de pneumonie de aspiraţie. Pierderea ponderală, caşexia şi infecţiile pulmonare pot duce la deces. Pacienţii cu megacolon acuză dureri abdominale şi constipaţie cronică, iar megacolonul într-un stadiu avansat poate produce ocluzie, perforaţie, septicemie şi deces.

DIAGNOSTIC Diagnosticul bolii Chagas necesită decelarea paraziţilor. Examenul microscopic al sângelui anticoagulat proaspăt sau al preparatului din leziunile tegumentare este cea mai simplă cale de a pune în evidenţă microorganismele mobile. Paraziţii pot fi, de asemenea, puşi în evidenţă în frotiurile în strat subţire sau în picătură groasă colorate Giemsa. Atunci când încercările repetate de a pune în evidenţă microorganismul eşuează, trebuie realizată inocularea la şoarece şi hemocultura pe medii speciale. În ultimă instanţă, trebuie încercat xenodiagnosticul. Prin această tehnică, li se permite ploşniţelor reduviide neinfectate să se hrănească cu sângele pacientului. La aproximativ 30 de zile după prânzul de sânge, conţinutul intestinal al ploşniţei este examinat pentru paraziţi. Când este efectuată corespunzător, metoda este pozitivă virtual la toţi pacienţii cu boală Chagas acută şi la aproximativ jumătate din persoanele cu infecţii cronice. Deoarece tratamentul precoce al bolii Chagas acute este extrem de important, totuşi, decizia începerii tratamentului anti-*T. cruzi* la un pacient la care preparatele proaspete şi frotiurile sunt negative trebuie efectuată pe baze clinice şi epidemiologice înainte ca rezultatele acestor metode indirecte să devină disponibile. Analizele serologice au o utilitate limitată în diagnosticarea bolii Chagas acute.

Diagnosticul bolii Chagas cronice se realizează prin decelarea anticorpilor care se leagă de antigenele *T. cruzi*. Identificarea parazitului nu are o importanţă foarte mare. Diverse analize serologice foarte sensibile sunt folosite pentru decelarea anticorpilor anti-*T. cruzi* pe tot cuprinsul Americii Latine, acestea incluzând fixarea complementului, imunofluorescenţa şi testele imunoenzimatice (ELISA). Totuşi, o problemă persistentă în cazul acestor analize convenţionale este prezenţa reacţiilor fals pozitive, în special cu serurile pacienţilor cu alte boli parazitare sau autoimune. Din acest motiv, este în general recomandat ca pozitivitatea printr-o metodă să fie confirmată de alte două metode, şi pentru fiecare test să existe seruri pozitive şi negative de referinţă, bine caracterizate. A fost descrisă o metodă foarte sensibilă şi specifică pentru detectarea anticorpilor anti-*T. cruzi*, care foloseşte imunoprecipitarea antigenelor de *T. cruzi* marcate radioactiv şi electroforeza [metode aprobate de Amendamentul pentru Îmbunătăţirea Laboratorului Clinic (CLIA) şi disponibile în laboratorul autorului]. Au apărut analizele serologice care folosesc proteine de *T. cruzi* obţinute prin recombinare folosite ca antigene ţintă, cum ar fi analizele bazate pe amplificarea prin reacţia de polimerizare în lanţ a secvenţelor ADN-ului *T. cruzi*, dar acestea nu sunt încă disponibile pentru uzul general.

℞ TRATAMENT

Tratamentul bolii Chagas nu este satisfăcător. Nifurtimoxul este singura substanţă activă împotriva *T. cruzi* disponibilă în Statele Unite. În boala Chagas acută, nifurtimoxul reduce semnificativ durata simptomelor şi parazitemia şi scade mortalitatea. Cu toate acestea, capacitatea sa de a eradica paraziţii este limitată. Studii limitate au arătat că doar aproximativ 50% din infecţiile acute sunt vindecate parazitologic printr-o cură totală de tratament. În ciuda limitărilor sale, tratamentul cu nifurtimox trebuie iniţiat cât mai precoce posibil în boala Chagas acută. Mai mult, în cazul accidentelor de laborator, în care infecţia cu *T. cruzi* este foarte probabilă, terapia cu nifurtimox trebuie iniţiată fără a aştepta indicaţiile clinice sau parazitologice ale infecţiei.

Nu a fost stabilită utilitatea nifurtimoxului în faza nedeterminată sau simptomatică a bolii Chagas cronice. Nu există nici o dovadă care să arate că pacienţii în fază nedeterminată sunt mai puţin predispuşi la a dezvolta boala simptomatică după tratamentul cu nifurtimox şi, în plus, nu a fost demonstrat vreun efect asupra bolii cronice simptomatice. Mai mult, xenodiagnosticele efectuate după tratament sunt de asemenea pozitive la o mare parte dintre pacienţii infectaţi cronic cărora li s-a administrat acest tratament. Prin urmare, nu există indicaţii pentru folosirea nifurtimoxului în tratamentul persoanelor cu infecţii cronice cu *T. cruzi*.

Reacţiile adverse frecvente ale nifurtimoxului cuprind durerile abdominale, anorexia, greaţa, vărsăturile şi pierderea ponderală. Simptomele neurologice pot include agitaţia, dezorientarea, insomnia, fasciculaţiile, paresteziile, polinevritele şi atacurile epileptice. Aceste simptome dispar de obicei prin reducerea dozei sau la întreruperea tratamentului. Doza recomandată pentru adulţi este de 8-10 mg/kg pe zi. Doza pentru adolescenţi este de 12,5-15 mg/kg pe zi, iar pentru copiii între 1 şi 10 ani, doza este de 15-20 mg/kg pe zi. Medicamentul trebuie administrat oral, divizat în patru doze pe zi, iar tratamentul trebuie continuat timp de 90-120 de zile. Nifurtimoxul este disponibil la Serviciul pentru Medicamente, CDC, Atlanta, Georgia (număr de telefon, 770-639-3670).

Benznidazolul este a doua substanţă folosită în tratamentul bolii Chagas. Eficacitatea sa este asemănătoare celei a nifurtimoxului, iar efectele adverse cuprind neuropatia periferică, rash-ul şi granulocitopenia. Doza orală recomandată este de 5 mg/kg pe zi, timp de 60 zile. Benznidazolul este folosit pe scară largă în America Latină, dar nu este disponibil în Statele Unite. La o întâlnire recentă, multe autorităţi braziliene în boala Chagas au subliniat că ei vor trata pacienţii în

faza nedeterminată a bolii cu benznidazol. Totuşi, nu s-a dovedit că un asemenea tratament reduce probabilitatea de boală simptomatică. Nici una din aceste autorităţi nu a preferat folosirea medicamentului pentru tratamentul bolii Chagas cronice simptomatice.

Studii recente au arătat că alopurinolul nu este util pentru tratamentul infecţiei cronice cu *T. cruzi*. Studiile pe şoarece au evidenţiat că interferonul γ recombinant scade durata şi severitatea infecţiei acute cu *T. cruzi*; totuşi, utilitatea sa la persoanele cu boală Chagas acută nu a fost evaluată sistematic.

Pacienţii care dezvoltă boală cardiacă şi/sau gastrointestinală în asociere cu infecţia *T. cruzi* trebuie îndrumaţi spre un specialist pentru evaluarea ulterioară şi tratament.

PROFILAXIE Deoarece tratamentul medicamentos nu este satisfăcător şi nu sunt disponibile vaccinuri, controlul transmiterii *T. cruzi* în ţările endemice trebuie să depindă de reducerea insectelor vectoare din domiciliu, prin folosirea spray-urilor insecticide şi ameliorarea condiţiilor de locuit. În plus, în ariile endemice este necesară lărgirea şi îmbunătăţirea programelor de screening al sângelui donatorilor pentru prezenţa *T. cruzi*, pentru a reduce transmiterea prin transfuzii. Turiştii care călătoresc în zonele endemice trebuie să evite dormitul în casele părăginite din afara regiunilor urbane. Plasele de ţânţari şi substanţele care alungă insectele furnizează protecţie suplimentară.

În Statele Unite, nu trebuie acceptate donaţiile de sânge de la emigranţii din regiunile în care boala Chagas este endemică, decât dacă analizele serologice indică faptul că donatorul nu este infectat cu *T. cruzi*. Mai mult, tuturor emigranţilor din zonele endemice trebuie să li se efectueze un screening serologic pentru infecţia parazitară. Identificarea persoanelor din această categorie este importantă nu numai pentru prevenirea transmiterii prin transfuzii de sânge, ci şi pentru informarea medicilor care îngrijesc aceşti pacienţi, în scopul monitorizării diagnostice corespunzătoare şi al tratamentului suportiv, atunci când sunt indicate. Personalul de laborator trebuie să poarte mănuşi şi ochelari de protecţie în timp ce lucrează cu *T. cruzi* şi vectorii infectaţi. Pacienţilor cu cardiopatii chagasice în faze terminale nu trebuie să li se efectueze transplant cardiac, deoarece imunosupresia necesară după intervenţia chirurgicală duce deseori la reactivarea infecţiei cu *T. cruzi*, cu consecinţe serioase şi chiar cu deces.

BOALA SOMNULUI

DEFINIŢIE Boala somnului sau tripanosomiaza africană este produsă de protozoarul flagelat aparţinând complexului *Trypanosoma brucei*, fiind transmisă la om de musca tse-tse. La pacienţii netrataţi, tripanosomele produc iniţial o boală febrilă, care este urmată după luni şi ani de o afectare neurologică progresivă şi deces.

PARAZIŢII ŞI TRANSMITEREA ACESTORA Formele de boală a somnului din Africa de Est (*rhodesiense*) şi din Africa de Vest (*gambiense*) sunt determinate de două subspecii de tripanosome, *T. brucei rhodesiense* şi, respectiv, *T. brucei gambiense*. Aceste subspecii nu pot fi diferenţiate din punct de vedere morfologic, dar produc boli care din punct de vedere epidemiologic şi clinic sunt distincte. Paraziţii sunt transmişi de către muştele tse-tse hematofage din genul *Glossina*. Insectele devin infectate prin ingestia sângelui de la gazdele mamifere infectate. După mai multe cicluri de multiplicare în intestinul vectorului, paraziţii migrează în glandele salivare, transmiterea având loc prin inocularea acestora cu ocazia prânzului sanguin ulterior. Tripanosomele injectate se multiplică în sânge şi în alte spaţii extracelulare, reuşind, prin variaţie antigenică, să eludeze mecanismele imune de distrugere ale gazdelor mamifere pentru intervale de timp îndelungate, prin acest proces producându-se modificarea periodică a structurii antigenice a glicoproteinelor de suprafaţă.

PATOGENIE ŞI ANATOMIE PATOLOGICĂ La aproximativ o săptămână poate să apară o leziune inflamatorie autolimitată (şancru tripanosomal) la locul înţepăturii muştei tse-tse infectante. Ulterior se dezvoltă o boală febrilă sistemică pe măsură ce paraziţii sunt diseminaţi în circulaţia limfatică şi sanguină. Tripanosomiaza africană fără interesarea sistemului nervos central poartă în general denumirea de *stadiul I de boală*. În această etapă apare limfadenopatie diseminată şi splenomegalie, reflectând proliferarea marcată limfocitară şi histiocitară şi invadarea celulelor morulare, care sunt plasmocite ce pot fi implicate în producerea de IgM. La nivelul ganglionilor limfatici şi al splinei se poate dezvolta o endarterită cu infiltraţie perivasculară, atât limfocitară, cât şi parazitară. Miocardita se dezvoltă frecvent la pacienţii cu boală în stadiul I, în special în infecţiile cu *T. b. rhodesiense*.

Manifestările hematologice care însoţesc stadiul I al tripanosomiazei cuprind o leucocitoză moderată, trombocitopenie şi anemie. O caracteristică constantă este prezenţa nivelurilor ridicate de imunoglobuline, constând în principal din IgM policlonale, deseori fiind decelaţi anticorpii heterofili, anticorpi anti-ADN şi factorul reumatoid. Niveluri ridicate de complexe antigen-anticorp pot avea un rol în lezarea tisulară şi în permeabilitatea vasculară care facilitează diseminarea paraziţilor.

Stadiul II al tripanosomiazei implică invazia SNC. Prezenţa tripanosomelor este însoţită de un bogat infiltrat de mononucleare. Modificările lichidului cefalorahidian includ creşterea presiunii, creşterea concentraţiei totale a proteinelor şi pleiocitoza. De asemenea, tripanosomele sunt frecvent prezente în LCR.

EPIDEMIOLOGIE Tripanosomele care produc boala somnului sunt întâlnite doar în Africa. Anual sunt raportate aproximativ 20.000 de cazuri noi, dar cu siguranţă acest număr reprezintă o subestimare a incidenţei reale. Oamenii sunt singurul rezervor de *T. b. gambiense*, iar infecţiile survin în focare distribuite pe arii întinse în pădurile tropicale ploioase din Africa Centrală şi de Vest. Tripanosomiaza gambiense este în principal o problemă a populaţiilor din zonele rurale, turiştii fiind rareori infectaţi. Speciile de antilope care tolerează tripanosomele din savana şi pădurile din regiunile din Africa Centrală şi de Est sunt rezervorul principal al *T. b. rhodesiense*. Pot fi infectate şi bovinele, dar în general acestea mor din cauza parazitului. Oamenii se infectează cu *T. b. rhodesiense* numai accidental, deoarece cea mai mare parte a riscului îl reprezintă posibilitatea contactului cu musca ţeţe care se hrăneşte din animalele sălbatice. Astfel, boala este un pericol de natură ocupaţională pentru persoanele care lucrează în zonele cu animale şi vectori infectanţi. În plus, rareori apar infecţii cu *T. b. rhodesiense* la vizitatorii din parcurile sălbatice din Africa de Est. În ultimele două decade, au fost raportate la CDC 16 cazuri de tripanosomiază importată, majoritatea produse de *T. b. rhodesiense*.

EVOLUŢIE CLINICĂ Un şancru dureros dat de tripanosome apare la anumiţi pacienţi la locul de inoculare a parazitului. Diseminarea hematogenă şi limfatică (stadiul I al bolii) este marcată prin debutul febrei şi, în mod tipic, puseuri febrile înalte pe durata mai multor zile, separate de perioade afebrile. Limfadenopatia este marcată în tripanosomiaza cu *T. b. gambiense*. Ganglionii sunt nedureroşi, de consistenţă elastică, mobili şi discreţi. Ganglionii cervicali sunt deseori vizibili, iar mărirea volumului ganglionilor din triunghiul cervical posterior sau semnul Winterbottom este o caracteristică clasică. Pruritul este frecvent, deseori fiind întâlnit un rash circinat. Semnele inconstante cuprind starea de rău, cefaleea, artralgiile, pierderea ponderală, edemul, hepatosplenomegalia şi tahicardia.

Invazia SNC (stadiul II al bolii) este caracterizată prin dezvoltarea manifestărilor neurologice variabile, însoţite de modificări progresive în LCR. Se dezvoltă un tablou de indiferenţă progresivă şi somnolenţă în timpul zilei (de unde

denumirea de „boală a somnului“), uneori alternând cu agitație și insomnie în cursul nopții. O privire apatică însoțește pierderea spontaneității, iar vorbirea poate deveni întreruptă și nedeslușită. Semnele extrapiramidale pot cuprinde mișcări coreiforme, tremurături și fasciculații. Ataxia este frecventă, pacientul părând că are boală Parkinson, cu un mers târșit, hipertonie și tremor. În faza finală, afectarea neurologică progresivă duce la comă și deces.

Diferența cea mai izbitoare între tripanosomiaza din vestul Africii și cea din estul Africii este aceea că cea din urmă are tendința de a avea o evoluție mult mai acută. În mod tipic, la turiști, semnele sistemice ale infecției, cum ar fi febra, starea de rău și cefaleea, pot apărea înaintea sfârșitului călătoriei sau curând după întoarcerea lor acasă. Tahicardia persistentă, fără legătură cu febra, este frecventă în fazele inițiale ale evoluției tripanosomiazei cu *T. b. rhodesiense*, iar decesul poate surveni înaintea dezvoltării bolii SNC, în urma aritmiilor și insuficienței cardiace congestive. În general, tripanosomiaza est africană duce la deces în decurs de săptămâni sau luni, deseori fără o distincție clară între stadiile hemolimfatice și de interesare a SNC.

DIAGNOSTIC Diagnosticul definitiv al tripanosomiazei africane necesită decelarea parazitului. Dacă șancrul este prezent, acesta trebuie exprimat, lichidul fiind examinat direct prin microscopie optică pentru tripanosomele foarte mobile. Lichidul trebuie, de asemenea, fixat și colorat cu Giemsa. Materialul obținut prin puncția aspirativă a ganglionilor limfatici realizată în fazele inițiale ale bolii trebuie examinat în mod asemănător. Examinarea preparatelor proaspete și a frotiurilor în strat subțire și în picătură groasă, colorate cu Giemsa, din eșantioane sanguine seriate, este de asemenea folositoare. Dacă paraziții nu sunt puși în evidență prin aceste metode, trebuie examinat preparatul centrifugat din 10-15 ml de sânge tratat cu anticoagulant sau din sedimentul obținut prin centrifugarea diluției din 25-50 ml de sânge trecut prin coloana de dietilamino-etil-celuloză. Tripanosomele pot fi de asemenea întâlnite în aspiratul de la nivel medular, aspiratul putând fi inoculat într-un mediu lichid de cultură, la fel ca și sângele, preparatul centrifugat, aspiratele ganglionare și LCR. În cele din urmă, infecția cu *T. b. rhodesiense* poate fi decelată prin inocularea la șoarece sau la șobolani a acestor prelevate, având ca rezultat parazitemii evidente într-o săptămână sau două. Aceasta este o metodă foarte sensibilă pentru decelarea *T. b. rhodesiense*, dar, din nefericire, din cauza specificității gazdei, *T. b. gambiense* nu poate fi detectată prin această tehnică.

Examinarea LCR este obligatorie la toți pacienții suspecți de tripanosomiază africană. Creșterea celularității în LCR este prima modificare decelabilă, creșterea presiunii de deschidere și a nivelurilor proteinelor totale și a IgM dezvoltându-se mai târziu. Tripanosomele pot fi întâlnite în sedimentul LCR centrifugat. O modificare a LCR la un pacient la care s-au identificat tripanosome în prelevate din alte zone va fi considerată patognomonică pentru interesarea SNC, trebuind astfel să se administreze tratament specific pentru boala SNC.

Sunt disponibile diverse analize serologice pentru a ajuta în diagnosticul tripanosomiazei africane, dar sensibilitatea și specificitatea variabilă a acestora impun ca deciziile terapeutice să fie bazate pe evidențierea parazitului. Aceste analize sunt valoroase în studii epidemiologice.

Rx TRATAMENT

Medicamentele utilizate în mod tradițional pentru tratamentul tripanosomiazei africane sunt suramina, pentamidina și compușii organici cu arseniu. Recent, la această listă s-a adăugat și eflornitina (difluorometilornitina), care a fost aprobată de Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA) din Statele Unite în noiembrie 1990, pentru tratamentul tripanosomiazei vest-africane. În Statele Unite aceste medicamente pot fi obținute de la CDC. Tratamentul tripanosomiazei africane trebuie individualizat în funcție de germenul infectant (*T. b. gambiense* sau *T. b. rhodesiense*), prezența sau absența bolii SNC, reacțiile adverse și, rareori, rezistența medicamentoasă. Alegerea medicamentelor pentru tratamentul tripanosomiazelor africane este rezumată în cele ce urmează.

Stadiul I (LCR normal) al tripanosomiazei vest-africane (*T. b. gambiense*) trebuie tratat fie cu suramină, fie cu eflornitină. Pentamidina poate fi folosită ca medicament alternativ. Stadiul II al tripanosomiazei vest-africane (LCR modificat) trebuie tratată cu eflornitină.

Stadiul I al tripanosomiazei est-africane (*T. b. rhodesiense*) trebuie tratat cu suramină, pentamidina putând fi folosită ca medicament alternativ. Deoarece suramina și pentamidina nu au o bună penetrabilitate la nivelul SNC și eflornitina are o eficacitate variabilă împotriva *T. b. rhodesiense*, stadiul II al tripanosomiazei est-africane trebuie tratat cu melarsoprol, iar pacienții care nu tolerează acest medicament trebuie tratați cu triparsamid plus suramină.

Suramina este foarte eficientă în stadiul I al bolii, dar poate avea reacții adverse importante și trebuie administrată sub atenta supraveghere a unui medic. Pentru a testa hipersensibilitatea, trebuie administrată o doză intravenoasă de 100-200 mg. Doza pentru adulți este de 1 g intravenos în zilele 1, 3, 7, 14 și 21. Regimul terapeutic pentru copii este de 20 mg/kg greutate (doza maximă este 1 g) intravenos în zilele 1, 3, 7, 14 și 21. Medicamentul este administrat prin perfuzia intravenoasă lentă a unei soluții apoase de 10%, proaspăt preparate. Aproximativ 1 din 20.000 de pacienți prezintă o reacție medicamentoasă imediată, severă și potențial fatală, care constă din greață, vărsături, șoc și convulsii. Reacții mai puțin severe cuprind febra, fotofobia, pruritul, artralgiile și erupțiile cutanate. Afectarea renală este cel mai important efect advers al suraminei. Deseori apare o proteinurie tranzitorie în cursul tratamentului. Trebuie efectuate analize urinare înaintea fiecărei doze, iar medicamentul trebuie întrerupt în cazul creșterii proteinuriei sau prezenței eritrocitelor sau cilindrilor urinari în sediment. Suramina nu trebuie folosită la pacienții cu insuficiență renală.

Eflornitina este foarte eficientă în tratamentul ambelor stadii ale tripanosomiazei vest africane. În experimentele clinice aprobate de FDA, aceasta a vindecat peste 90% din 600 de pacienți aflați în stadiul II. Schema de tratament recomandată este de 400 mg/kg pe zi intravenos divizate în patru doze, timp de 2 săptămâni. Aceasta trebuie urmată de tratamentul oral cu 300 mg/kg pe zi, timp de 3-4 săptămâni. Efectele adverse cuprind diareea, anemia, trombocitopenia, atacurile epileptice și pierderea auzului. Nu s-a stabilit eficacitatea eflornitinei în infecțiile cu *T. b. rhodesiense*. Dozele crescute și durata îndelungată a tratamentului reprezintă dezavantaje în folosirea eflornitinei pe scară largă.

Pentamidina este medicamentul alternativ la pacienții cu tripanosomiază africană aflați în stadiul I, dar trebuie avut în vedere că anumite infecții cu *T. b. rhodesiense* nu răspund la acest medicament. Doza atât pentru adulți, cât și pentru copii este de 4 mg/kg pe zi, intramuscular sau intravenos, timp de 10 zile. Reacții adverse imediate și frecvente includ greața, vărsăturile, tahicardia și hipotensiunea. Aceste reacții sunt de obicei tranzitorii și nu justifică încetarea tratamentului. Alte reacții adverse cuprind nefrotoxicitatea, modificarea testelor funcționale hepatice, neutropenia, rash-urile, hipoglicemia și abcesele sterile.

Compusul arsenical melarsoprol este medicamentul de elecție pentru tratamentul tripanosomiazei est-africane cu interesarea SNC. Melarsoprolul vindecă ambele stadii ale bolii, fiind astfel indicat în tratamentul stadiului I al pacienților la care suramina și/sau pentamidina nu au dat rezultate sau nu au fost tolerate. Totuși melarsoprolul nu trebuie niciodată

să fie prima alegere medicamentoasă pentru stadiul I al bolii, din cauza toxicității sale relativ ridicate. La adulți, medicamentul trebuie administrat în trei cure, de 3 zile fiecare. Doza este de 2-3,6 mg/kg pe zi, intravenos, în trei doze divizate, timp de 3 zile, urmate la 1 săptămână de 3,6 mg/kg pe zi, de asemenea în trei doze divizate, timp de 3 zile. Ultima cură este repetată după 10-21 zile. La pacienții debilitați s-a recomandat 2-4 zile de tratament cu suramină înaintea începerii tratamentului cu melarsoprol, cu o doză inițială de 18 mg a acestuia din urmă, urmată de creșteri progresive până la doza standard. La copii, trebuie administrată o doză totală de 18-25 mg/kg în decurs de o lună. Doza inițială de 0,36 mg/kg pe cale intravenoasă trebuie crescută treptat până la un maxim de 3,6 mg/kg, la intervale de 1-5 zile, totalizând 9-10 doze.

Melarsoprolul este foarte toxic și trebuie administrat cu mare atenție. Incidența encefalopatiei reactive a fost observată până la 18% în anumite studii. Manifestările clinice ale encefalopatiei reactive includ febra ridicată, cefaleea, tremorul, tulburarea vorbirii, atacurile epileptice și chiar coma și moartea. Melarsoprolul trebuie întrerupt la primele semne ale encefalopatiei, dar poate fi reluat cu atenție, în doze mai mici, la câteva zile după remiterea semnelor. Extravazarea substanței medicamentoase are ca rezultat reacții locale intense. Pot surveni vărsături, dureri abdominale, nefrotoxicitate și lezarea miocardului.

Tratamentul pacienților aflați în stadiul II al bolii est-africane care nu pot tolera melarsoprolul este problematic. O abordare posibilă este combinația dintre compusul cu arseniu triparsamidă și suramină, dar eficacitatea este limitată, deoarece suramina nu are penetrabilitate la nivelul SNC, iar triparsamida este mai puțin eficientă împotriva *T. b. rhodesiense* decât față de *T. b. gambiense*. Doza de triparsamidă este de 30 mg/kg (maxim 2 g) într-o doză intravenoasă unică, la fiecare 5 zile, totalizând 12 doze, iar doza de suramină este de 10 mg/kg la fiecare 5 zile, totalizând de asemenea 12 injecții. Triparsamida poate produce encefalopatie, febră, vărsături, dureri abdominale, rash, tinitus și diverse simptome oculare. Alternativ, se poate administra eflornitină, după cum s-a descris anterior, la pacienții care nu pot tolera melarsoprolul, dar, după cum s-a menționat, eficacitatea sa împotriva *T. b. rhodesiense* este variabilă.

PROFILAXIE În Africa, tripanosomiazele reprezintă probleme complexe de sănătate publică și epizootice. S-au realizat progrese considerabile în anumite regiuni prin intermediul programelor de control axate pe eradicarea vectorilor și tratamentul medicamentos al persoanelor infectate, dar nu există un consens privind cele mai bune modalități de rezolvare a problemei în ansamblu. Oamenii pot reduce riscul îmbolnăvirii cu tripanosomiază prin evitarea regiunilor despre care se cunoaște că adăpostesc insecte infectate, prin folosirea veșmintelor protectoare și prin folosirea substanțelor care alungă insectele. Nu este recomandată chimioprofilaxia, iar pentru prevenirea transmiterii paraziților nu este disponibil nici un vaccin.

BIBLIOGRAFIE

BOALA CHAGAS

Bocchi EA: Long-term follow-up after heart transplantation in Chagas' disease. Transplant Proc 25:1329, 1993
Hagar JM, Rahimtoola SH: Chagas' heart disease in the United States. N Engl J Med 325:763, 1991
Kirchhoff LV: Is *Trypanosoma cruzi* a new threat to our blood supply? Ann Intern Med 111:773, 1989
Kirchhoff LV: American trypanosomiasis (Chagas' disease): A persistent problem in Latin America now affects the United States. N Engl J Med 329:639, 1993
Kirchhoff LV et al: American trypanosomiasis (Chagas' disease) in Central American immigrants. Am J Med 82:915, 1987
Kirchhoff LV et al: Increased specificity of serodiagnosis of Chagas' disease by detection of antibody to the 72- and 90-kilodalton glycoproteins of *Trypanosoma cruzi*. J Infect Dis 155:561, 1987
Kirchhoff LV: American trypanosomiasis (Chagas' disease). Gastroenterol Clin North Am 25:517, 1996
Ochs DE et al: Postmortem diagnosis of autochthonous acute chagasic myocarditis by PCR amplification of a species-specific DNA sequence of *Trypanosoma cruzi*. Am J Trop Med Hyg 54:526, 1996
Salazar Schettino PM et al: Chagas disease in Mexico. Parasitol Today 4:348, 1988
Schmunis GA: *Trypanosoma cruzi*, the etiologic agent of Chagas' disease: Status in the blood supply in endemic and nonendemic countries. Transfusion 31:547, 1991

BOALA SOMNULUI

Bryan RT et al: African trypanosomiasis in American travelers: A 20 year review, in *International Travel Medicine*, R Steffen (ed). Berlin, Springer-Verlag, 1990
Jordan AM: *Trypanosomiasis Control and African Rural Development*. London, Longman, 1986
Milord F et al: Efficacy and toxicity of eflornithine for treatment of *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. Trans R Soc Trop Med Hyg 87:652, 1992
Pepin J, Milord F: The treatment of African trypanosomiasis. Adv Parasitol 33:1, 1994
Poltera AA: Pathology of human African trypanosomiasis with reference to experimental African trypanosomiasis and infections of the central nervous system. Br Med Bull 41:169, 1985
Vanhamme L, Pays E: Control of gene expression in trypanosomes. Microbiol Rev 59:223, 1995
Vickerman K: Developmental cycles and biology of pathogenic trypanosomes. Br Med Bull 41:105, 1985

219

Lloyd H. Kasper

INFECȚIA CU *TOXOPLASMA*

DEFINIȚIE Toxoplasmoza este boala produsă de infecția cu *Toxoplasma gondii*, parazit obligatoriu intracelular. Infecția acută cu *Toxoplasma* dobândită după naștere este de obicei asimptomatică, dar frecvent determină persistența chisturilor în țesuturile gazdei. Atât toxoplasmoza acută cât și cea cronică sunt situații în care parazitul este responsabil de dezvoltarea bolii clinic evidentă, incluzând limfadenopatia, encefalitele, miocarditele și pneumoniile. Toxoplasmoza congenitală este o infecție a nou născuților, care se produce prin trecerea transplacentară a parazitului de la mama infectată la făt. De obicei, acești sugari sunt asimptomatici la naștere, dar manifestă mai târziu o gamă largă de semne și simptome, incluzând corioretinita, strabismul, epilepsia și retardul psihomotor.

ETIOLOGIE *T. gondii* este un coccidian intracelular, care infectează atât păsări cât și mamifere. Ciclul biologic al *T. gondii* prezintă două stadii distincte: stadiul felin și nonfelin. În stadiul nonfelin, chisturile tisulare care conțin bradizoiți sau oochiste sporulate sunt înghițite de o gazdă intermediară (de ex., om, șoarece, oaie sau porc). Chistul este rapid digerat de către secreția gastrică pH-acidă. Bradizoiții sau sporozoiții sunt eliberați, intră în epiteliul intestinului subțire și se transformă în tahizoiți cu diviziune rapidă. Tahizoiții sunt capabili să infecteze și să se replice în toate celulele mamifere, cu excepția eritrocitelor. Odată atașat de celula gazdă, parazitul penetrează celula și formează o vacuolă parazitoforă în interiorul căreia se divide. Replicarea parazitului continuă până când numărul paraziților din celulă atinge masa critică și celula se rupe, eliberând paraziți care infectează celulele din jur.

Ca urmare a acestui proces, organul infectat va prezenta în curând semne citopatologice. Majoritatea tahizoiților sunt eliminați cu ajutorul răspunsului imun mediat umoral și celular al gazdei. Chisturile tisulare conținând mulți bradizoiți se dezvoltă la 7-10 zile după infecția tahizoitică sistemică. Acești chiști tisulari apar într-o varietate de organe ale gazdei, dar se găsesc în special la nivelul sistemului nervos central (SNC)

și musculaturii, unde ei pot supraviețui pe toată durata vieții gazdei. Dezvoltarea acestui stadiu cronic completează segmentul nonfelin al ciclului de viață. Infecția activă la gazda imunocompromisă se datorează cel mai probabil eliberării spontane de paraziți închistați, care suferă o transformare rapidă în tahizoiți la nivelul SNC.

Principalul stadiu biologic al parazitului se desfășoară la pisică (gazda definitivă) și la animalele pe care le vânează aceasta. Ciclul biologic sexuat al parazitului este definit prin formarea oochisturilor și are loc în gazda felină. Acest ciclu enteroepitelial începe prin ingestia chisturilor tisulare cu bradizoiți și culminează, după câteva stadii intermediare, cu producerea gameților. Fuziunea gameților produce un zigot, care se acoperă de un perete rigid și este apoi excretat în materiile fecale, sub formă de oochist nesporulat. După 2-3 zile de expunere la aer la temperatura mediului înconjurător, oochisturile neinfecțioase sporulează, producând opt noi sporozoiți. Oochistul sporulat poate fi ingerat de o gazdă intermediară, cum ar fi o persoană care curăță lada cu nisip a pisicii, porcul care scurmă în ogradă sau, poate, un șoarece. Aceasta este o gazdă intermediară care completează ciclul biologic al parazitului.

EPIDEMIOLOGIE *T. gondii* poate infecta o gamă largă de mamifere și păsări. Seroprevalența sa este în funcție de populația locală și de vârsta acesteia. În general căldura și condițiile climatice aride sunt asociate cu o prevalență redusă a infecției. În Statele Unite și în cele mai multe țări europene, prevalența seroconversiei crește cu vârsta și cu expunerea. De exemplu, în Statele Unite 5-30% dintre persoanele între 10-19 ani și 10-67% dintre cele trecute de 50 de ani prezintă serologie pozitivă pentru o expunere anterioară. Creșterea seroprevalenței este de aproximativ 1% pe an. În America Centrală, Franța, Turcia și Brazilia, seroprevalența este mult mai crescută, atingând 90% la adulții cu vârsta în jur de 40 de ani.

TRANSMITEREA ORALĂ La om, principala sursă de transmitere a infecției cu *T. gondii* rămâne neclară. Transmiterea este în principal orală și poate apărea prin ingestia fie a oochisturilor sporulate de pe solul contaminat, fie a bradizoiților din carnea insuficient preparată termic. În timpul infecției acute, felina poate excreta până la 100 milioane paraziți pe zi. Aceste oochisturi, care conțin sporoziți, foarte stabile, sunt foarte infecțioase, putând rămâne viabile pe sol timp de mai mulți ani. Persoanele infectate în timpul unei epidemii dovedite a se datora infecției transmise prin oochisturi dezvoltă anticorpi specifici de stadiu, anti-oochist/sporozoit.

Copiii și adulții pot dobândi de asemenea infecția de la chisturile tisulare care conțin bradizoiți. Ingestia unui singur chist este suficientă pentru a determina infecția la om. Carnea insuficient preparată sau insuficient congelată este o sursă importantă de infecție în țările dezvoltate. În Statele Unite, la 10-20% în cazul cărnii de miel și la 25-35% în cazul produselor din carne de porc s-au evidențiat chisturi care conțin bradizoiți. Incidența la carnea de vită este mult scăzută și poate fi de sub 1%. Ingestia directă a chisturilor cu bradizoiți din aceste diverse produse de carne vor duce la infecția acută.

În plus față de transmiterea orală, există – cu o incidență scăzută – și transmiterea directă a parazitului prin sânge sau prin transplantul de organe. Paraziții viabili pot fi cultivați din sângele refrigerat, necoagulat, acesta putând fi o sursă de infecție pentru persoanele care primesc transfuzii de sânge. De asemenea, infecția cu *T. gondii* a fost raportată în cazul transplantelor de rinichi și cord, la persoane neinfectate înaintea transplantării.

TRANSMITEREA TRANSPLACENTARĂ Aproximativ o treime din femeile infectate cu *T. gondii* în timpul sarcinii transmit parazitul la făt; restul dau naștere la nou-născuți normali, neinfectați. Dintre diverșii factori care pot determina afectarea fetală, vârsta gestațională la momentul infecției este cea mai importantă. Există date care susțin rolul infecției materne reactivate în producerea bolii congenitale. Astfel, femeile care sunt seropozitive înaintea sarcinii sunt de regulă protejate împotriva infecției acute și nu vor da naștere unor copii infectați congenital.

Următoarele indicații generale pot fi utilizate pentru a evalua infecția congenitală. În principiu, nu există riscuri pentru mamele infectate cu 6 luni sau mai mult înaintea concepției. Dacă infecția apare la mai puțin de 6 luni înaintea concepției, probabilitatea infecției transplacentare este invers proporțională cu intervalul dintre infecție și momentul concepției. Dacă infecția apare în primul trimestru al sarcinii, incidența infecției transplacentare este cea mai scăzută (aproximativ 15%), dar boala nou născutului este mai severă. Dacă infecția apare în cursul celui de-al treilea trimestru, incidența infecției transplacentare este cea mai ridicată (65%), dar copiii sunt de obicei asimptomatici la naștere. Totuși, date recente sugerează că acești copii, care au fost infectați și sunt normali la naștere, pot avea o incidență crescută a dificultăților de învățare și a sechelelor neurologice cronice, comparativ cu copiii neinfectați. Doar un număr mic de femei infectate cu *T. gondii* (20%) prezintă manifestări clinice ale infecției. Adesea, diagnosticul este stabilit inițial prin teste serologice de rutină, efectuate după naștere, care evidențiază anticorpi specifici.

PATOGENIE După ingestia de către gazdă fie a chisturilor tisulare care conțin bradizoiți, fie a oochisturilor care conțin sporozoiți, paraziții sunt eliberați din chisturi printr-un proces de digestie. Bradizoiții, rezistenți la efectul pepsinei, invadează rapid și se multiplică în interiorul tractului gastrointestinal al gazdei. În interiorul enterocitelor, parazitul suferă o transformare morfologică, dând naștere tahizoiților invazivi. Acești tahizoiți sunt capabili să inducă imunitatea secretorie a gazdei, evidențiată prin creșterea nivelului IgA specifice pentru parazit. Acești paraziți diseminează în diverse organe, în special în țesutul limfatic, mușchii striați, miocard, retină, placentă și (cel mai frecvent), în SNC. În aceste organe parazitul infectează celulele-gazdă, se replică și invadează celulele adiacente. În acest mod, moartea celulară și necroza focală înconjurată de un răspuns inflamator acut devin caracteristicile infecției.

La gazda normală, imunocompetentă, atât răspunsul imun umoral, cât și cel celular sunt importante în controlul infecției. Tahizoiții sunt sechestrați printr-o varietate de mecanisme imunologice, incluzând inducerea de anticorpi antiparazitari, activarea macrofagelor, producerea de interferon-γ (IFN-γ) și stimularea celulelor T citotoxice ale fenotipului CD8+. Aceste limfocite T antigen-specifice sunt capabile să distrugă atât paraziții extracelulari, cât și celulele țintă infectate cu paraziți. Odată ce tahizoiții sunt eliminați în faza acută a infecției, încep să apară chisturi tisulare conținând bradizoiți, de obicei la nivelul SNC și al retinei. Un număr de factori imunologici, printre care nivelurile modificate de anticorpi la nivelul SNC, IFN-γ și limfocitele T CD4+ și CD8+, au fost implicați în modularea răspunsului imun la gazda normală.

La gazdele imunocompromise sau la făt, factorii imuni necesari controlului propagării infecției cu tahizoiți sunt absenți. Acest status imun alterat duce la evoluția distrugerii focale, care conduce la insuficiența organelor (respectiv encefalită necrozantă, pneumonie și miocardită).

Persistența infecției la gazda normală, sub formă de chisturi ce conțin bradizoiți, este frecventă. Această infecție de lungă durată rămâne de obicei subclinică. Deși bradizoiții se află într-o fază de latență metabolică, la nivelul SNC are loc degenerarea și ruptura chisturilor. Acest proces degenerativ, cu dezvoltarea unor noi chisturi cu bradizoiți, este cea mai probabilă sursă a titrurilor de anticorpi persistente la gazda normală. Degenerarea acestor chisturi este cea mai probabilă sursă a recrudescenței infecției la indivizii imunocompromiși.

ANATOMIE PATOLOGICĂ Moartea celulară și necroza focală datorate replicării tahizoiților provoacă apariția unui

intens răspuns inflamator mononuclear, în orice țesut sau orice tip de celulă infectată. În aceste leziuni inflamatorii, tahizoiții pot fi rareori evidențiați prin colorații histopatologice obișnuite. Totuși, imunofluorescența cu anticorpi specifici față de antigenul parazitului poate evidenția parazitul sau poate indica prezența antigenului. În contrast cu acest proces inflamator cauzat de tahizoiți, chisturile conținând bradizoiți produc inflamație doar în primele stadii ale dezvoltării, probabil ca răspuns la prezența antigenelor tahizoiților. Odată ce chistul ajunge la maturitate, procesul inflamator nu mai poate fi detectat și chisturile rămân imunologic inactive la nivelul țesutului cerebral, până la ruptura acestora.

Ganglioni limfatici În timpul infecției acute, biopsia ganglionilor limfatici evidențiază elemente caracteristice, cuprinzând hiperplazia foliculară și aglomerările neregulate de macrofage tisulare cu citoplasmă eozinofilică. Granuloamele sunt rareori observate în aceste preparate. Deși tahizoiții nu sunt de obicei vizibili, prezența lor poate fi dovedită atât prin subinoculări de țesut infectat la șoareci, care vor dezvolta boala, cât și prin reacția de polimerizare în lanț (PCR). Amplificarea prin PCR a fragmentelor de ADN reprezentând antigenele p30 (SAG-1) sau p22 (SAG-2) s-a dovedit o metodă eficientă și sensibilă pentru stabilirea infecției cu tahizoiți a țesutului ganglionar.

Globi oculari La nivelul ochiului, infiltratele cu monocite, limfocite și plasmocite produc leziuni uni- sau multifocale. Leziunile granulomatoase și corioretinita pot fi observate în camera posterioară, consecutiv retinitei acute necrozante. Alte complicații oculare includ iridociclita, cataracta și glaucomul.

Sistem nervos central În timpul afectării SNC, se poate observa atât o meningoencefalită focală cât și una difuză, cu punerea în evidență a necrozei și a nodulilor microgliali. Encefalita necrozantă la pacienții fără SIDA este caracterizată prin leziuni difuze, mici, cu dispoziție perivasculară, în arii contigue. La indivizii cu SIDA, pot fi prezente, în plus față de monocite, limfocite și plasmocite și leucocite polimorfonucleare. Chisturile conținând bradizoiți sunt frecvent întâlnite în continuarea marginilor țesutului necrotic. Experimental, la șoareci a fost detectat ADN parazitar prin amplificarea PCR, în asociere cu reactivarea toxoplasmozei SNC.

Plămâni Dintre pacienții cu SIDA decedați în urma toxoplasmozei, 40-70% prezintă afectarea cordului și a plămânului. Pneumonia interstițială poate apărea la nou născuți și la pacienții imunocompromiși. S-a observat îngroșarea și edemațierea septurilor alveolare, infiltrate cu mononucleare și plasmocite. Această inflamație se poate extinde la peretele endotelial. În membrana alveolară au fost observate chisturi conținând tahizoiți și bradizoiți. Poate apărea și o bronhopneumonie supraadăugată, cauzată de alți agenți microbieni.

Cord La pacienții cu SIDA decedați în urma toxoplasmozei, se pot observa chisturi și aglomerări de paraziți în țesutul muscular cardiac. Necroza focală înconjurată de celule inflamatorii este asociată cu necroza hialină și cu distrugerea celulelor miocardice. Pericardita este asociată cu toxoplasmoza la unii pacienți.

Alte sedii Modificările anatomopatologice din timpul infecției diseminate sunt similare celor descrise pentru ganglionii limfatici, globul ocular și SNC. La pacienții cu SIDA, afectarea mușchilor striați, a pancreasului, a stomacului și a rinichiului constă în necroză, invazia celulelor inflamatorii, rareori fiind observați tahizoiți la colorațiile obișnuite. Leziunile necrotice întinse pot produce distrucție tisulară directă. În plus, au fost raportate efecte secundare ale infecției acute ale acestor organe, incluzând pancreatita, miozita și glomerulonefrita.

RĂSPUNSUL IMUN AL GAZDEI La gazda normală, infecția acută cu *Toxoplasma* provoacă o cascadă de răspunsuri imune protectoare. *Toxoplasma* pătrunde în gazdă la nivelul mucoasei intestinale și declanșează producerea de anticorpi IgA. Acest izotip, care constituie mai mult de 80% din anticorpii de la nivelul mucoasei, s-a dovedit recent a fi un modulator potențial important al protecției și un indicator al infecției. Titrurile serice ale IgA față de p30 (SAG-1) s-au dovedit a fi utile ca markeri serici umani ai toxoplasmozei congenitale și acute. IgA din laptele mamelor cu infecție acută prezintă un titru ridicat de anticorpi anti-*T. gondii*, capabil să blocheze infecția în enterocite in vitro. Principalul antigen parazitar detectat de IgA din laptele matern este p30. La șoarece, secrețiile intestinale de IgA antiparazitar sunt crescute și sunt asociate cu inducerea celulelor T mucoase.

Dacă parazitul eludează răspunsul mucos secretor al gazdei, se declanșează atât imunitatea umorală cât și cea celulară. *T. gondii* induce rapid niveluri serice decelabile, atât ale anticorpilor IgM cât și IgG. La sugarii cu toxoplasmoză congenitală se poate întâlni o gamapatie monoclonală a clasei IgG. Nivelurile IgM pot fi crescute la nou născutul cu infecție congenitală. Anticorpii policlonali IgG apăruți ca răspuns la infecție distrug paraziții in vitro în prezența complementului seric și stau la baza testului de culoare Sabin-Feldman. Totuși, imunitatea mediată celular este principalul răspuns protector declanșat de parazit în timpul infecției gazdei. Macrofagele sunt activate consecutiv fagocitozei paraziților opsonizați cu anticorpi. Această activare poate fi urmată de moartea parazitului, atât prin procese oxigeno-dependente, cât și oxigeno-independente. Studii recente demonstrează faptul că dacă parazitul nu este fagocitat și pătrunde în macrofage prin penetrare activă, el continuă să se replice. În plus, celulele T sunt activate de o varietate de antigene parazitare. Aceste antigene sunt fie membranare, fie citoplasmatice. Răspunsul celulelor T CD4+ și CD8+ este antigen-specific și stimulează în continuare producția unei diversități de limfokine importante, care măresc repertoriul limfocitelor T și natural killer (NK). IFNγ este un factor important în declanșarea răspunsului imun al gazdei împotriva infecției cu *Toxoplasma*. Au fost izolate de la persoanele seropozitive celule T care exprimă atât T_{H1} (asociat cu producția de IFNγ), cât și T_{H2} [asociat cu producția de interleukină (IL) 4]. Celulele CD8+ par să fie critice pentru imunitatea gazdei. La oameni, alterarea prelungită a subpopulațiilor de celule T este asociată cu infecția cu *T. gondii*. Atât pacienții asimptomatici, cât și cei cu infecție activă pot prezenta o diminuare a raportului dintre limfocitele CD4+ și CD8+. Această modificare poate fi corelată cu sindromul bolii, dar nu este neapărat asociată cu prognosticul ei. Clonele de celule T umane cu fenotipurile CD4+ și CD8+ sunt citolitice față de macrofagele infectate cu paraziți. Aceste clone de celule T produc citokine care sunt „microbiostatice“. IL-12 și, probabil, IL-7 și IL-15, par să fie importante în timpul infecției acute, suprareglând producția de IFNγ. Studii recente sugerează că efectul IFNγ poate fi paradoxal, cu stimularea subreglării răspunsului gazdei.

La pacienții cu SIDA, atât răspunsul umoral cât și cel celular față de *T. gondii* sunt modificate. Deși se crede că infecția la pacienții cu SIDA este o recidivă, determinarea titrurilor de anticorpi nu este utilă în stabilirea reactivării. Din cauza depleției severe a limfocitelor T CD4+, foarte frecvent nu se observă o creștere a titrurilor de anticorpi în timpul exacerbării infecției. Celulele T ale pacienților cu SIDA, cu reactivare a toxoplasmozei, sunt incapabile să secrete atât IFNγ, cât și IL-2. Această modificare în producția acestor citokine imune critice contribuie la persistența infecției. Infecția cu *Toxoplasma* apare de obicei tardiv în evoluția SIDA, când pierderea mecanismelor imune dependente de limfocitele T, și mai ales de celulele de tip CD8+, devine cea mai accentuată.

MANIFESTĂRI CLINICE La persoanele cu sistem imun intact, toxoplasmoza acută este de obicei asimptomatică și autolimitată. Această situație poate trece neobservată la 80-90% dintre adulții și copiii cu infecție dobândită. Caracterul asimptomatic al acestei afecțiuni face dificil diagnosticul la mamele

infectate în timpul sarcinii. În contrast, gama variată de manifestări clinice observate la copiii infectați congenital include complicații neurologice severe, cum ar fi hidrocefalia, microcefalia, retardarea mintală și corioretinita. Dacă infecția prenatală este severă, poate apărea insuficiența mai multor organe, urmată de moartea intrauterină a fătului. La copii și adulți, infecția cronică poate persista pe tot parcursul vieții, cu consecințe minore la gazda imunocompetentă.

Toxoplasmoza la persoanele imunocompetente Cea mai frecventă manifestare a toxoplasmozei acute este limfadenopatia cervicală. Ganglionii pot fi unici sau multipli și sunt de obicei nedureroși, mici și au o consistență variabilă. Limfadenopatia mai poate fi găsită de asemenea în zonele suboccipitale, supraclaviculare, inghinale și mediastinale. Limfadenopatia generalizată apare la 20-30% dintre pacienții simptomatici. Dintre pacienții cu limfadenopatie, 20-40% prezintă, de asemenea, cefalee, stare generală alterată, fatigabilitate și febră (de obicei sub 40^0C). Un număr mai mic de pacienți simptomatici prezintă mialgie, angină, durere abdominală, exantem maculopapular, meningoencefalită și confuzie. Complicațiile, rar asociate cu infecția la gazda normală, includ pneumonia, miocardita, encefalopatia, pericardita și polimiozita. Simptomele asociate cu infecția acută cedează de obicei în câteva săptămâni, cu toate că limfadenopatia poate persista timp de câteva luni. Într-o epidemie recentă, toxoplasmoza a fost corect diagnosticată doar la 3 din 25 de pacienți care au consultat medicul. Dacă această boală ar fi inclusă în diagnosticul diferențial, analizele uzuale de laborator și screening-ul serologic ar trebui efectuate înaintea biopsiei ganglionare.

De regulă, analizele de laborator uzuale nu sunt modificate, exceptând o limfocitoză minimă, creșteri ale VSH și o creștere nesemnificativă a transaminazelor hepatice. Analiza lichidului cefalorahidian (LCR) la pacienții care prezintă encefalopatie sau meningoencefalită arată o creștere a presiunii intracraniene, pleiocitoză mononucleară (10-50 celule/ml), o ușoară creștere a proteinorahiei și uneori o creștere a nivelului gamaglobulinelor. Amplificarea prin PCR a secvențelor țintă ale ADN-ului toxoplasmic poate fi benefică. La indivizii cu infecții cronice, LCR este normal.

Infecția oculară Se estimează că infecția cu *T. gondii* este cauza a 35% din totalul cazurilor de corioretinită din Statele Unite și Europa. Se crede că cele mai multe afecțiuni oculare sunt de origine congenitală, existând o incidență foarte scăzută a infecțiilor dobândite. Persoanele cu SIDA pot dezvolta de asemenea o corioretinită debilitantă. S-a putut observa o varietate a manifestărilor oculare, incluzând vedere neclară, scotoame, fotofobie și durere oculară. Interesarea maculei poate produce o pierdere a vederii centrale, iar nistagmusul este secundar fixării slabe. Interesarea mușchilor extraoculari poate determina defecte de convergență și strabism. La nou născuții la care se suspectează o toxoplasmoză congenitală, trebuie efectuat examenul oftalmologic. Pe măsură ce inflamația se reduce, vederea se îmbunătățește, dar episoadele periodice de corioretinită, care provoacă distrugerea progresivă a țesutului retinian și conduc la glaucom, sunt frecvente.

Examenul oftalmologic va evidenția leziuni alb-gălbui, pete asemănătoare bumbacului, cu margini hiperemice greu de distins. Odată cu vârsta leziunilor, plăcile albe cu margini distincte și puncte negre la nivelul pigmentului retinian devin mult mai evidente. Leziunile sunt localizate de obicei lângă polul posterior al retinei; ele pot fi unice sau, mai frecvent, multiple. Leziunile congenitale pot fi unilaterale sau bilaterale și prezintă o degenerare corioretiniană masivă, cu fibroză întinsă. În jurul acestor zone afectate retina este normal vascularizată și are un aspect normal. La pacienții cu SIDA, leziunile retiniene sunt adesea întinse, cu necroza difuză a retinei, evidențiindu-se atât tahizoiți liberi, cât și chisturi care conțin bradizoiți.

Infecția persoanelor imunodeprimate Pacienții cu SIDA și cei care urmează terapie imunosupresivă pentru afecțiuni limfoproliferative prezintă cel mai mare risc pentru a dezvolta toxoplasmoza acută. Această predilecție poate fi datorată atât reactivării infecției latente, cât și dobândirii infecției dintr-o sursă exogenă, precum sângele și organele transplantate. La pacienții cu SIDA, se crede că mai mult de 95% din cazurile de encefalită dată de *Toxoplasma* sunt datorate reactivării infecției. În cele mai multe din aceste cazuri, encefalita se dezvoltă atunci când numărul celulelor CD4+ scade sub 100/µl. Dacă nu este tratată, boala poate fi rapid fatală la acești indivizi imunodeprimați. Astfel, diagnosticul corect și inițierea unei terapii corespunzătoare sunt necesare pentru a preveni infecția fulminantă.

Toxoplasmoza este o infecție oportunistă majoră a SNC la persoanele cu SIDA. Cu toate că frecvența infecției este în legătură cu localizarea geografică, aceasta nu este corelată cu severitatea bolii la gazda imunocompromisă. Persoanele cu SIDA care sunt seropozitive pentru *T. gondii* prezintă un risc foarte crescut de a dezvolta encefalită. În Statele Unite, aproximativ 15-40% din adulții cu SIDA au infecție latentă cu acest parazit, aproximativ o treime dintre aceștia dezvoltând encefalită cu *Toxoplasma*.

Semnele și simptomele toxoplasmozei acute la pacienții imunodeprimați sunt în principal la nivelul SNC. Peste 50% dintre pacienții cu manifestări clinice au afectare cerebrală. Examenul clinic în momentul prezentării la medic poate evidenția disfuncții focale sau generalizate. Aceste constatări includ encefalopatie, meningoencefalită și formațiuni lezionale. Pacienții pot prezenta modificarea statusului mental (75%), febră (10-72%), crize epileptice (33%), cefalee (56%) și semne neurologice de focar (60%), incluzând deficite motorii, paralizii de nervi cranieni, tulburări de motricitate, dismetrie, pierderea câmpului vizual și afazie. Pacienții care se prezintă cu disfuncție corticală difuză vor dezvolta o boală neurologică focală, odată cu progresia infecției. Această alterare se datorează nu numai encefalitei necrozante produse de invazia directă a parazitului, ci și efectelor secundare reprezentate de vasculită, edem și hemoragie. Debutul infecției poate varia de la unul insidios, care se întinde timp de câteva săptămâni, până la o stare confuzională acută, cu deficite focale fulminante, incluzând hemipareza, hemiplegia, defectele de câmp vizual, cefaleea localizată și atacurile epileptice.

Cu toate că leziunile la nivelul SNC pot fi localizate oriunde, ariile cele mai afectate par a fi trunchiul cerebral, ganglionii bazali, glanda pituitară și joncțiunea corticomedulară. Afectarea trunchiului cerebral va da naștere unor disfuncții neurologice variate, cuprinzând paralizii de nervi cranieni, dismetrie și ataxie. Afectarea ganglionilor bazali poate determina hidrocefalie, mișcări coreiforme și coreoatetoză. Deoarece *Toxoplasma* produce de obicei encefalită, afectarea meningeală este neobișnuită, analiza LCR neevidențiind modificări sau putând arăta o ușoară creștere a numărului de celule și a proteinorahiei – dar nu și a glicorahiei.

Toxoplasmoza cerebrală trebuie să fie diferențiată de alte infecții oportuniste și de tumorile de la nivelul SNC, de care sunt afectați bolnavii cu SIDA. Diagnosticul diferențial cuprinde encefalita dată de herpex simplex, meningita criptococică, leucoencefalopatia multifocală progresivă și limfomul primar al SNC. Afectarea glandei pituitare poate da naștere unui panhipopituitarism și unei hiponatremii datorate secreției inadecvate de vasopresină (hormon antidiuretic). Complexul demenței din SIDA se manifestă prin alterarea cognitivă, pierderea atenției și alterarea memoriei. Biopsia cerebrală la pacienții care au fost tratați pentru encefalită dată de *Toxoplasma*, dar care continuă să prezinte disfuncții neurologice, adesea nu identifică parazitul.

Autopsiile efectuate la pacienții infectați cu *Toxoplasma* au demonstrat afectarea organică multiplă, cu sau fără afectarea SNC. Organele infectate includ plămânii, tractul digestiv, pancreasul, pielea, globii oculari, cordul și ficatul. Poate apărea

pneumonia dată de *Toxoplasma*, care poate fi confundată cu pneumonia cauzată de *Pneumocystis carinii*. Afectarea respiratorie este evidențiată de obicei prin dispnee, febră, tuse uscată, progresând rapid către insuficiență respiratorie acută cu hemoptizie, acidoză metabolică, hipotensiune și, mai rar, coagulare intravasculară diseminată. Studii histopatologice au demonstrat existența necrozei și a infiltratului celular mixt. Prezența parazitului este un indicator util în diagnostic, dar acesta poate fi găsit și în țesutul sănătos. Infecția miocardică este de cele mai multe ori asimptomatică. Totuși, infecția cordului poate fi asociată cu tamponada cardiacă sau cu insuficiența biventriculară. Toxoplasmoza oculară, după cum s-a arătat anterior, poate apărea și fără encefalită concomitentă. Această infecție trebuie să fie diferențiată de corioretinita cauzată de citomegalovirus, care de obicei are un caracter hemoragic mai accentuat. Corioretinita toxoplasmică poate constitui prodromul dezvoltării encefalitei.

Un diagnostic clinic prezumtiv de encefalită toxoplasmică la pacienții cu SIDA este bazat pe starea clinică a pacientului, antecedentele de expunere evidențiate prin serologie pozitivă și evaluarea radiologică. Când sunt utilizate aceste criterii, valoarea predictivă este de 80%. Mai mult de 97% din pacienții cu SIDA și toxoplasmoză au anticorpi IgG serici antiparazitari. Anticorpii serici IgM nu sunt de obicei decelabili. Pot fi prezenți și anticorpi intratecali față de *T. gondii*. Evaluarea neuroradiologică trebuie să includă scanarea cerebrală prin tomografie computerizată (TC) cu dublu contrast. Prin această explorare pot fi identificate leziuni (sub 2 cm) cu contrast crescut, unice și frecvent multiple. Rezonanța magnetică nucleară (RMN) evidențiază de obicei leziuni multiple și reprezintă o evaluare mult mai sensibilă a eficacității tratamentului față de TC. Este de patru ori mai probabil ca pacienții cu limfom primar al SNC să prezinte leziuni unice la RMN, față de cei cu encefalită toxoplasmică. Pentru precizarea diagnosticului, este folosită frecvent proba terapeutică cu medicație antitoxoplasmică. Studii recente au arătat că tratamentul encefalitei probabil produsă de *Toxoplasma* cu pirimetamină-clindamicină are ca rezultat o ameliorare clinică semnificativă la mai mult de 50% din pacienți, din ziua a treia. În ziua a șaptea, peste 90% dintre pacienții tratați cu succes prezintă ameliorări. Dimpotrivă, dacă pacienții nu răspund la tratament sau au un limfom, semnele și simptomele clinice se agravează în ziua a șaptea. Prin urmare, la pacienții din această categorie este necesară efectuarea unei biopsii cerebrale, cu sau fără schimbarea tratamentului. Această procedură poate fi realizată în prezent prin metode stereotactice sub ghidaj TC, care pot reduce posibilele complicații. Biopsia cerebrală pentru prezența *T. gondii* identifică parazitul la 50-75% dintre cazuri. Studii mai recente arată că amplificarea prin PCR a genelor țintă crește semnificativ sensibilitatea detectării parazitului.

Toxoplasmoza congenitală Între 400 și 4.000 de nou născuți în fiecare an în Statele Unite sunt afectați de toxoplasmoza congenitală. Infecția placentei conduce la infecția hematogenă a fătului. După cum s-a stabilit deja, proporția de feți care sunt infectați crește, dar severitatea clinică a infecției scade pe măsură ce sarcina evoluează. Persistența parazitului poate determina, în cele din urmă, reactivarea și afectarea ulterioară, după zeci de ani mai târziu. Factorii asociați cu invalidități relativ severe includ diagnosticarea tardivă și întârzierea inițierii terapiei, hipoxia neonatală și hipoglicemia, afectarea vizuală pronunțată, hidrocefalia necorectată și creșterea presiunii intracraniene. Dacă sunt tratați adecvat, peste 70% din copii prezintă semne de creștere, neurologice și oftalmologice normale la evaluările ulterioare. Tratamentul timp de 1 an cu pirimetamină și sulfonamidă este tolerat, cu toxicitate minimă (vezi mai jos).

DIAGNOSTIC **Țesuturi și lichide ale organismului** Diagnosticul toxoplasmozei acute poate fi făcut prin izolarea parazitului, atât din sânge, cât și din alte umori ale organismului, după subinocularea intraperitoneală a acestora la șoareci. Șoarecii trebuie examinați pentru evidențierea prezenței microorganismului în lichidul peritoneal la 6-10 zile după infecție. Dacă nu au fost găsiți paraziți în lichidul peritoneal al șoarecelui, după 4-6 săptămâni de la inoculare acestora li se vor măsura titrul anticorpilor serici anti-*Toxoplasma*. Izolarea *T. gondii* din umorile organismului reflectă infecția acută, în timp ce izolarea din biopsia tisulară este un indicator doar al prezenței chisturilor tisulare, și nu trebuie să fie greșit interpretată ca toxoplasmoză acută. Parazitemia persistentă la pacienții cu infecție latentă, asimptomatici, este rară. Examenul histologic al ganglionilor limfatici poate sugera modificările caracteristice descrise anterior. Evidențierea tahizoiților în ganglionii limfatici va stabili diagnosticul de toxoplasmoză acută. Ca și în cazul subinoculării la șoarece, evidențierea chisturilor care conțin bradizoiți în prelevările histologice confirmă doar o infecție anterioară cu *T. gondii*, dar nu pune diagnosticul de infecție acută.

Serologie Procedeele precedente au o mare valoare diagnostică, dar sunt limitate datorită dificultății atât a creșterii paraziților in vivo, cât și a identificării tahizoiților prin metode histochimice. Diagnosticul serologic a devenit o metodă de rutină. Sunt disponibile comercial diverse analize serologice care pot fi utilizate pentru determinarea anticorpilor față *T. gondii*. Cititorul este îndrumat să consulte excelenta analiză a lui Remington și McLeod referitoare la diversele analize serologice disponibile în prezent.

Diagnosticul infecției acute cu *T. gondii* poate fi stabilit prin determinarea simultană a anticorpilor IgG și IgM față de *Toxoplasma*. Prezența IgA circulante favorizează diagnosticul infecției acute. Testul de culoare Sabin-Feldman, decelarea anticorpilor prin examenul cu imunofluorescență indirectă (IFI) și testul imunoenzimatic (ELISA), toate determină în mod satisfăcător prezența anticorpilor circulanți IgG față de *Toxoplasma*. Titrurile pozitive de IgG (peste 1:10) pot fi detectate la 2-3 săptămâni din momentul infecției. De obicei, titrurile prezintă o valoare maximă la 6-8 săptămâni și descresc lent la un nou nivel de bază, care rămâne ridicat toată viața. Pentru a stabili momentul infecției, pe lângă titrul IgG, este necesară obținerea asociată a titrului seric al IgM. Metodele disponibile curent pentru această determinare sunt decelarea IgM prin ELISA în dublu sandwich și determinarea IgM prin absorbție imună (IgM-ISAGA – immunosorbent assay). Ambele metode sunt specifice, sensibile și evită rezultatele fals pozitive asociate cu factorul reumatoid și anticorpii antinucleari. ELISA-IgA în dublu sandwich este mai sensibilă ca ELISA-IgM pentru decelarea infecției congenitale la făt și la nou născut.

Adultul sau copilul imunocompetent Pentru pacientul care prezintă doar limfadenopatie, un titru IgM pozitiv este un indicator al infecției acute și o indicație de tratament, dacă acesta este justificat clinic (vezi „Tratamentul“ mai jos). Titrul IgM seric trebuie determinat din nou după 3 săptămâni. O creștere a titrului IgG, fără creșterea titrului IgM, sugerează că infecția este prezentă, dar că aceasta nu este acută. Dacă există o creștere la limită atât a IgG, cât și a IgM, titrurile trebuie determinate din nou la 3-4 săptămâni.

Toxoplasmoza oculară Datorită caracterului congenital al acestei infecții, titrul seric nu poate fi corelat cu prezența leziunilor active ale fundului de ochi. În general, dacă există un titru pozitiv de IgG (măsurat în serurile nediluate dacă este necesar) și leziuni tipice, diagnosticul este stabilit. Dacă leziunile sunt atipice și titrul este slab pozitiv, diagnosticul este prezumtiv.

Gazda imunodeprimată După cum s-a arătat mai sus, la pacienții cu SIDA, prezența IgG și a modificărilor radiologice corespunzătoare toxoplasmozei reprezintă fundamente pentru un diagnostic prezumtiv. Încercările de a evalua creșterea titrului de IgG, sau de a determina dacă IgM este prezentă nu sunt productive. Proba serologică a infecției precede întotdeauna,

virtual, encefalita dată de *Toxoplasma*. De aceea este importantă determinarea nivelului anticorpilor la toți pacienții infectați cu HIV. Titrurile anticorpilor pot varia de la negative, la valori de 1:1024 la pacienții cu SIDA și encefalită dată de *Toxoplasma*. Mai puțin de 3% dintre pacienți nu au anticorpi anti-*Toxoplasma* evidențiabili în momentul diagnosticului. Determinarea titrului anticorpilor intratecali poate fi utilă în identificarea infecției anterioare. Amplificarea prin PCR a materialului genetic al parazitului din LCR se poate dovedi benefică în viitor.

Pacienții cu encefalită toxoplasmică vor avea modificări focale sau multifocale, evidențiabile prin TC sau RMN. Aceste date nu sunt patognomonice pentru infecția cu *Toxoplasma*, deoarece 40% dintre limfoamele SNC sunt multifocale și 50% prezintă creșterea perilezională a contrastului. Leziunile observate la TC sunt multiple, localizate în ambele emisfere, cu afectarea mai frecventă a ganglionilor bazali și a joncțiunii corticomedulare. O scintigrafie TC poate subestima gradul inflamației în timpul bolii precoce. Creșterea contrastului TC prin administrarea unei doze duble poate mări sensibilitatea diagnosticului. Rata rezultatelor fals negative pentru TC și RMN este de aproximativ 10%. Descoperirea unei singure leziuni la RMN crește suspiciunea de limfom primar și este un argument pentru efectuarea unei biopsii cerebrale. RMN trebuie efectuată chiar dacă la TC se evidențiază doar o singură leziune. TC și RMN sunt importante pentru aprecierea răspunsului la tratament. Ca și în alte afecțiuni, imaginea radiologică poate rămâne în urma răspunsului clinic. Remiterea leziunilor poate dura de la 3 săptămâni la 6 luni. Unii pacienți pot prezenta o ameliorare clinică în prezența unor semne radiologice care se agravează.

Diagnosticul prezumtiv de encefalită cu *Toxoplasma* trebuie să determine inițierea promptă a terapiei. Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea alterărilor neurologice în primele 7 zile. După această perioadă, succesul terapeutic trebuie să aibă ca rezultat stabilizarea sau ameliorarea stării clinice. După 3 săptămâni, examenele radiologice trebuie să arate ameliorarea. Dacă au fost administrați glucocorticoizi, în momentul întreruperii tratamentului trebuie repetate examenele radiologice, pentru a determina dacă s-a produs o exacerbare a bolii. Dacă starea clinică a pacientului se înrăutățește, trebuie avută serios în vedere efectuarea unei biopsii.

Diagnosticul infecției congenitale Motivul de îngrijorare când o femeie gravidă prezintă o dovadă de infecție recentă cu *T. gondii* este, desigur, dacă fătul este infectat. PCR a lichidului amniotic pentru a detecta prezența genei B1 a parazitului a înlocuit examinarea sângelui fetal. Totuși, testul definitiv pentru infecția congenitală este inocularea de țesut placentar sau de sânge sau LCR al nou-născutului la șoarecele susceptibil. Diagnosticul serologic este bazat atât pe persistența anticorpilor IgG, cât și pe titrul pozitiv al IgM, determinat după o săptămână de la naștere (pentru a exclude posibilitatea scurgerii transplacentare). Determinarea titrului de IgG trebuie să fie repetată la fiecare 2 luni. O creștere a titrului IgM care se menține după prima săptămână este un indicator al infecției acute. Totuși, până la 25% din nou-născuții infectați pot fi seronegativi și prezintă examen clinic de retină normal. De aceea, evaluări ale ochiului și creierului, cu examinare oftalmologică, evaluarea LCR și studiile radiologice sunt importante în stabilirea diagnosticului.

Rx TRATAMENT

Persoanele imunocompetente, adulți sau copii mai mari, care au doar limfadenopatie, nu necesită terapie specifică, cu excepția celor care prezintă simptome persistente și severe. Pacienții cu toxoplasmoză oculară trebuie să fie tratați timp de o lună cu pirimetamină plus fie sulfadiazină, fie clindamicină. Un procent mare din pacienții cu corioretinită prezintă o ameliorare clinică.

Pacienții cu SIDA trebuie tratați pentru toxoplasmoza acută. Protocoalele terapeutice curente sunt orientate spre metabolismul folatului, sinteza proteinelor sau sinteza de acizi nucleici de la nivelul parazitului. Pirimetamina și trimetoprimul inhibă enzima dihidrofolat-reductaza. Inhibitorii sintezei proteice, cuprinzând clindamicina, clortetraciclina și azitromicina, s-a dovedit că au efect asupra creșterii parazitului. Inhibitorii sintezei purinice, cum ar fi arprinocidul, se pot dovedi importanți. Atovaquona, care blochează recuperarea pirimidinei, a demonstrat activitate împotriva *T. gondii* și *P. carinii*.

La pacienții imunocompromiși, toxoplasmoza este rapid fatală în lipsa tratamentului. Cheia de boltă pentru tratamentul encefalitei date de *Toxoplasma* este terapia combinată. Pirimetamina și sulfadiazina, administrate împreună, blochează metabolismul acidului folic și reduc cu succes încărcarea parazitară. Leucovorinul (calciu folat) este administrat complementar, pentru prevenirea toxicității medulare asociată pirimetaminei. Atât pirimetamina, cât și sulfadiazina traversează bariera hematoencefalică. Consecința majoră a terapiei duale este incidența crescută a toxicității asociate (40%). Rash-ul poate apărea în primele 3 săptămâni la până la 20% din pacienți, dar nu necesită întreruperea tratamentului cu această combinație. Alte complicații includ efecte hematologice, cristalurie, hematurie, calculi renali radiotransparenți și nefrotoxicitate. În timpul terapiei, nivelurile serice ale acestor medicamente pot fi neregulate, dar astfel de fluctuații nu au fost corelate cu aceste complicații posibile.

Schema terapeutică uzuală include pirimetamina în doză de încărcare 200 mg, urmată de 50-75 mg/zi, plus sulfadiazină 4-6 g/zi, în patru doze divizate. În plus, este necesară administrarea de leucovorin, 10-15 mg/zi, timp de 6 săptămâni. Acești agenți sunt activi doar pentru stadiul de tahizoit al parazitului. Astfel, după ce pacienții termină cura inițială (4-6 săptămâni sau până la ameliorarea radiologică), ei trebuie să primească tratament supresiv, pe toată durata vieții, cu pirimetamină (25-50 mg/zi) și sulfadiazină (2-4 g/zi). Dacă sulfadiazina nu poate fi tolerată, poate fi utilizată o combinație de pirimetamină (75 mg/zi) plus clindamicină (450 mg x 3 pe zi). Este posibil ca pirimetamina (50-75 mg/zi) să fie suficientă în terapia supresivă cronică. Nou născuții infectați congenital au fost tratați cu pirimetamină oral (0,5-1 mg/kg) și sulfadiazină (100 mg/kg) timp de un an. În plus, terapia cu spiramicină (100 mg/kg/zi) și prednison (1 mg/kg/zi) s-a dovedit a fi eficace pentru infecția congenitală.

Au fost stabilite și regimuri terapeutice alternative, datorită toxicității asociate tratamentului antimicrobian de lungă durată, necesar la multe persoane infectate cu *T. gondii*. Dapsona (diamino-difenil-sulfona), cu timpul său de înjumătățire mai lung și cu toxicitatea sa mai scăzută, este o alternativă eficientă la sulfadiazină. Totuși, spiramicina, care a fost utilizată în Europa pentru a trata femeile însărcinate, reduce transmiterea transplacentară. Spiramicina este ineficientă pentru profilaxia primară la pacienții cu SIDA. Clindamicina este bine absorbită în tractul digestiv și atinge un nivel seric maxim la 1-2 ore după administrare. Combinația de pirimetamină oral (25-75 mg/zi) și clindamicină administrată intravenos (1200-4800 mg/zi) este eficientă în tratamentul pacienților cu SIDA, care prezintă encefalită dată de *Toxoplasma*. Efectele toxice ale clindamicinei includ greața, vărsăturile, neutropenia, rash-ul și colita pseudomembranoasă. Alte macrolide care au fost evaluate cuprind roxitromicina, claritromicina și azitromicina. O combinație de pirimetamină și claritromicină pare să fie eficace. Dovezile sugerează că macrolidele nu sunt benefice ca tratament unic. Atovaquona (750 mg de 3-4 ori pe zi) este un agent opțional pentru tratamentul persoanelor care nu tolerează alți agenți. Pentru tratarea edemului cerebral se pot folosi glucocorticoizi, dar eficiența lor nu este încă stabilită. Este dificil să se evalueze beneficiul glucocorticoizilor, atunci când sunt administrați în asociere cu medicația anti-*Toxoplasma*. Anticonvulsivantele

sunt uneori necesare pentru tratamentul atacurilor de epilepsie, dar trebuie acordată atenție interacțiunii potențiale dintre sulfadiazină și fenitoină. Un regim cu trimetoprim – sulfametoxazol sau dapsonă plus pirimetamină cu leucovorin poate preveni dezvoltarea encefalitei cu *Toxoplasma* la pacienții infectați cu HIV care sunt seropozitivi pentru *T. gondii,* după ce numărul lor de limfocite T CD4 scade la 100/μl.

PROFILAXIE Infecția primară cu *Toxoplasma* poate fi redusă prin evitarea consumului de carne insuficient preparată termic și a contactului cu materiale contaminate cu oochisturi (de exemplu cutia cu nisip a pisicii). Carnea trebuie să fie gătită la cel puțin 60^0C sau congelată pentru a ucide chisturile. Mâinile trebuie foarte bine spălate după lucrul în grădină și toate fructele și legumele trebuie de asemenea spălate. Sângele destinat transfuziilor la persoanele imunodeprimate seronegative trebuie să fie testat pentru anticorpi anti-*T. gondii*. Deși screening-ul serologic nu se efectuează uzual, femeile seronegative ar trebui testate de mai multe ori în timpul sarcinii pentru evidențierea infecției, dacă au fost expuse unor condiții de mediu care prezintă riscul infecției cu *T. gondii*. Persoanele HIV-pozitive trebuie să adopte toate aceste măsuri preventive.

BIBLIOGRAFIE

CHANNON JY, KASPER LH: *Toxoplasma gondii*-induced immune suppression by human peripheral blood monocytes: Role of gamma interferon. Infect Immun 64:1181, 1996

FADUL CE et al: Survival of immunoglobulin G-opsonized *Toxoplasma gondii* in nonadherent human monocytes. Infect Immun 63:4290, 1995

KASPER LH, BOOTHROYD JC: *T. gondii* and toxoplasmosis, in *Immunology and Molecular Biology of Parasitic Infections*, 3d ed, KS Warren, N Agabian (eds). Oxford, Blackwell Scientific, 1993

LUFT BJ, REMINGTON JS: Toxoplasmic encephalitis in AIDS. Clin Infect Dis 15:211, 1992

MCAULEY J et al: Early and longitudinal evaluations of treated infants and children with congenital toxoplasmosis. Clin Infect Dis 18:38, 1994

PODZAMCZER D et al: Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of *Pneumocystis* pneumonia and toxoplasmosis in patients infected with HIV. Ann Intern Med 122:755, 1995

Prophylaxis for *Toxoplasma* encephalitis. Infect Dis Alert 11:164, 1992

REMINGTON JS et al: Toxoplasmosis, in *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 4th ed, JS REMINGTON, JO Klein (eds). Philadelphia, Saunders, 1994

REMINGTON JS, MCLEOD R: Toxoplasmosis, in *Infectious Diseases in Medicine and Surgery*, J Bartlett et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1992

RICHARDS FO JR et al: Preventing toxoplasmic encephalitis in persons infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 19:S49, 1995

WONG S-Y et al: AIDS-associated toxoplasmosis, in *The Medical Management of AIDS*, 4th ed, MA Sande, PA Volberding (eds). Philadelphia, Saunders, 1994

220

Theodore E. Nash. Peter F. Weller

INFECȚII INTESTINALE CU PROTOZOARE ȘI TRICOMONAZA

INFECȚII CU PROTOZOARE

GIARDIOZA *Giardia lamblia* este un protozoar universal care populează intestinul subțire al omului și al altor mamifere. Giardioza este una dintre cele mai răspândite boli parazitare de pe glob, producând o maladie intestinală atât endemică, cât și epidemică, precum și diaree.

Ciclul biologic și epidemiologie Infecția apare ca urmare a ingestiei chisturilor rezistente din mediul exterior, care se dechistează în intestinul subțire pentru a elimina trofozoiți, care se multiplică prin diviziune binară, uneori în număr extrem de mare. *Giardia* rămâne un patogen al intestinului subțire proximal, fără diseminare hematogenă. Trofozoiții rămân liberi în interiorul lumenului sau sunt atașați de epiteliul mucoasei prin intermediul unui disc ventral aspirativ. În prezența unor condiții nefavorabile, trofozoiții formează un chist distinct morfologic, acesta fiind stadiul sub care parazitul este de obicei găsit în materiile fecale. Trofozoiții pot fi prezenți sau chiar preponderenți în scaunele apoase sau neformate, dar responsabilă de transmiterea infecției este forma rezistentă de chist, care supraviețuiește în afara organismului. Chisturile nu tolerează căldura, lipsa apei sau stagnarea prelungită în materiile fecale, dar rămân viabile timp de luni de zile în apa proaspătă și rece. Numărul chisturilor excretate variază mult, putându-se apropia de 10^7 chisturi pe gramul de materii fecale.

Infecțiile cu *Giardia* sunt obișnuite atât în țările dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare. Ingestia chiar și a unui număr mic de chisturi, mai mic de 10 este suficient pentru a produce infecția la om. Deoarece chisturile sunt infecțioase în momentul eliminării și puțin după aceea, transmiterea interumană apare în condițiile unei igiene sanitare precare. Giardioza, ca infecție simptomatică sau asimptomatică, este prevalentă în special în creșe sau centrele de îngrijire; transmiterea interumană poate apărea și în alte condiții de instituționalizare, cu igienă sanitară deficitară, și în rândul homosexualilor. Poate apărea și transmiterea pe cale alimentară în cazul contaminării alimentelor cu chisturi de *Giardia* după gătire sau preparare. Transmiterea hidrică explică infecțiile episodice, apărute în cazul călătorilor și a persoanelor din tabere, și epidemiile masive din metropole. Apele de suprafață, de la pârâurile de munte până la marile rezervoare de apă din orașe, sunt expuse riscului de contaminare cu chisturi de *Giardia* de natură fecală; astfel de contaminări pot surveni, de asemenea, în sistemele de canalizare mai vechi sau defecte ca urmare a contaminării încrucișate prin scurgeri de la conductele cu ape reziduale. Eficiența transmiterii prin apă este sporită de doza infectantă scăzută în cazul *Giardia*, de supraviețuirea prelungită a chisturilor în apa rece și de rezistența chisturilor la metodele de clorinare obișnuite, adecvate doar pentru controlul bacteriilor. Distrugerea chisturilor viabile din apă se poate face prin fierbere sau prin filtrare. În Statele Unite, *Giardia* este cel mai frecvent agent identificat în gastroenteritele din epidemiile hidrice, iar studii transversale pe populații selecționate arată prevalențe variind de la câteva zeci de procente la 50 de procente sau mai mult. În țările în curs de dezvoltare, infecțiile pot fi extrem de frecvente, cu rate cumulative ale infecției de aproape 100% în jurul vârstei de 2 ani și prevalențe de 20-30% sau mai mari la adulți.

Importanța rezervoarelor animale ca surse de infecții pentru om este neclară. Paraziți de *Giardia* similari din punct de vedere morfologic cu cei de la oameni sunt găsiți în număr mare la mamifere, inclusiv la castorii din rezervoarele implicate în epidemii, câini, pisici și rumegătoare. Deși gradul înalt de heterogenitate a izolatelor observată la om este compatibil cu infecțiile având originea în diferite surse animale, animalele nu au fost direct identificate ca surse ale infecției umane.

Giardioza, ca și criptosporidioza, creează o problemă economică importantă, deoarece pentru a preveni epidemiile hidrice sunt necesare sisteme de purificare a apei prin filtrare. Trebuie avute în vedere de asemenea și costurile epidemiilor care afectează comunități mari și costurile legate de evaluarea și tratamentul infecțiilor endemice. În Statele Unite, giardioza duce la aproximativ același număr de spitalizări ca și shigeloza.

Fiziopatologie Motivele pentru care unii pacienţi infectaţi, dar nu toţi, dezvoltă manifestări clinice şi mecanismele prin care *Giardia* determină alterări funcţionale ale intestinului subţire sunt în mare măsură necunoscute. Deşi trofozoiţii aderă la epiteliu, ei nu determină leziuni distructive locale sau invazive. Dezvoltarea intoleranţei la lactoză şi malabsorbţia semnificativă, care apare la un număr mic de adulţi sau copii infectaţi, sunt expresia clinică a pierderii activităţii enzimatice de la nivelul marginii în perie a vilozităţilor. În majoritatea infecţiilor, morfologia intestinului subţire rămâne nemodificată, dar în puţine cazuri, de obicei la pacienţii simptomatici cu infecţie cronică, aspectele histopatologice (incluzând vilozităţile aplatizate) şi manifestările clinice se aseamănă cu cele din sprue tropical şi din enteropatia glutenică. Patogenia diareei din giardioză este necunoscută.

Evoluţia naturală a infecţiei cu *Giardia* nu este bine definită şi variază foarte mult. Infecţiile pot fi superficiale, tranzitorii, recurente sau cronice. Atât factorii care ţin de parazit, cât şi factorii care ţin de gazdă sunt importanţi în determinarea evoluţiei infecţiei şi a bolii. Atât răspunsul celular, cât şi răspunsul umoral se dezvoltă în infecţiile umane, dar rolul lor precis în controlul infecţiei şi/sau al bolii este necunoscut. Datorită faptului că pacienţii cu hipogamaglobulinemie suferă frecvent infecţii prelungite, severe, care răspund slab la tratamentul chimioterapic, răspunsurile umorale par să fie importante. Susceptibilitatea mai mare a tinerilor comparativ cu bătrânii, sau a persoanelor recent expuse comparativ cu populaţiile cu expunere cronică, sugerează de asemenea faptul că se dezvoltă cel puţin o imunitate parţial protectivă. Deşi nu au fost încă identificate tulpini ale parazitului care să fie sigur nepatogene, diferitele izolate de *Giardia* variază din punct de vedere biochimic şi biologic. Diferenţele biochimice marcate între unele izolate ar putea ajuta la explicarea evoluţiei diferite a infecţiei, observate la oameni şi animale infectate experimental. Trofozoiţii prezintă în structura suprafeţei o serie de proteine înrudite, bogate în cisteină, care suferă variaţii antigenice de suprafaţă şi pot contribui la infecţiile prelungite şi/sau repetate.

Manifestări clinice Manifestările bolii în giardioză variază de la lipsa simptomelor, până la diaree fulminantă şi malabsorbţie. Majoritatea persoanelor infectate sunt asimptomatice, dar în epidemii proporţia cazurilor simptomatice poate fi mai crescută. Simptomele se pot dezvolta acut sau progresiv. La cei cu giardioză acută, simptomele apar după o perioadă de incubaţie de 1-3 săptămâni (minimum 5-6 zile). Simptomatologia precoce predominantă include diaree, durere abdominală, meteorism, eructaţie, flatulenţă, greaţă şi vărsături. Diareea apare în mod obişnuit, iar manifestări ale afectării tractului digestiv superior, precum greaţa, vărsăturile, meteorismul şi durerea abdominală pot predomina. Durata giardiozei acute este de obicei mai mare de o săptămână, deşi adeseori diareea cedează. Cei cu giardioză cronică pot sau nu să prezinte în antecedente episoade acute de giardioză simptomatică. Diareea nu este neapărat predominantă, fiind însă prezente în prim plan flatulenţa accentuată, scaunele apoase, eructaţii cu miros sulfuros şi uneori pierdere ponderală. Simptomatologia poate fi continuă sau episodică, putând persista ani de zile. Persoanele care prezintă o simptomatologie relativ uşoară timp îndelungat recunosc doar retrospectiv existenţa disconfortului lor. Prezenţa febrei, a sângelui şi/sau a mucusului în scaun, ca şi alte semne şi simptome de colită nu apar în mod uzual, în acest caz trebuind suspectată o altă boală sau o afecţiune concomitentă. Simptomele tind să fie intermitente, recurente, supărătoare, cronice şi în mod treptat debilitante, comparativ cu simptomele invalidante sistemice acute asociate infecţiilor bacteriene enterice multiple. Datorită suferinţei mai puţin marcate şi a predilecţiei pentru infecţiile cronice, pacienţii se prezintă la medic târziu; totuşi, boala poate fi şi severă, manifestându-se prin malabsorbţie, pierdere ponderală, întârzierea creşterii, deshidratare şi, rareori, chiar deces. S-au descris şi câteva manifestări extraintestinale, precum urticaria, uveita anterioară şi artrita, dar nu este clar dacă acestea sunt produse de giardioză sau de afecţiuni concomitente.

Giardioza poate ameninţa viaţa la pacienţii cu hipogamaglobulinemie şi este, în mod caracteristic, dificil de tratat şi eradicat. Infecţia cu *Giardia* poate complica o altă boală intestinală preexistentă, cum ar fi fibroza chistică. Cu toate că *Giardia* este unul dintre patogenii care pot produce o afectare enterică, la cei cu SIDA, nici evoluţia infecţiei, nici răspunsul la tratament nu diferă faţă de pacienţii fără SIDA.

Diagnostic Diagnosticul este stabilit prin identificarea chisturilor în materiile fecale sau a trofozoiţilor în scaun ori în intestinul subţire. Chisturile sunt ovale, au dimensiuni cuprinse între 8-12 μm x 7-10 μm şi conţin în mod caracteristic patru nuclei. Trofozoiţii sunt piriformi, convecşi la partea dorsală şi aplatizaţi, cu doi nuclei şi patru perechi de flageli. Diagnosticul este câteodată dificil de stabilit. Trebuie folosită atât examinarea directă a scaunului proaspăt sau corespunzător conservat, cât şi metodele de concentrare. Deoarece eliminarea chisturilor variază şi poate fi uneori nedetectabilă, pentru a decela parazitul pot fi necesare examene coproparazitologice repetate, examinarea prelevatelor de lichid duodenal şi biopsia intestinului subţire. Testele pentru detectarea antigenelor parazitare în scaun, în prezent disponibile comercial, sunt la fel de sensibile şi specifice ca şi examinările microscopice de calitate, fiind mai uşor de executat. Toate aceste metode pot produce rareori rezultate fals-negative.

Rx TRATAMENT

Tratamentele cu metronidazol (250 mg x 3 pe zi, timp de 5 zile) au o rată de vindecare mai mare de 80%; cele cu furazolidon (100 mg de 4 ori pe zi timp de 7-10 zile) au o rată oarecum mai mică. Ultimul agent este frecvent utilizat pentru a trata copiii, deoarece este disponibil ca sirop buvabil care nu este amar. Quinacrina, primul medicament eficient pentru tratamentul giardiozei, nu mai este disponibil.

Pacienţii la care cura iniţială de tratament nu reuşeşte vindecarea, pot fi trataţi din nou cu o cură mai lungă. Aproape toţi pacienţii răspund la tratament şi sunt vindecaţi, cu toate că unii pacienţi cu giardioză cronică prezintă o dispariţie întârziată a simptomatologiei chiar după eradicarea parazitului. Pentru pacienţii care rămân infectaţi după cure terapeutice repetate trebuie să se aibe în vedere o posibilă reinfecţie de la membrii familiei, contacţi intimi şi surse din mediul înconjurător, ca şi prezenţa unei hipogamaglobulinemii. În cazurile refractare la mai multe cure de tratament, terapia prelungită cu metronidazol (750 mg x 3 pe zi timp de 21 zile) a avut succes. Tinidazolul, nedisponibil în Statele Unite, este considerat mult mai eficient decât metronidazolul sau quinacrina. Deseori, copiii care frecventează creşele cu îngrijire zilnică infectează întreaga familie, în această situaţie fiind necesar pentru prevenirea reinfecţiei tratamentul tuturor membrilor infectaţi ai familiei, inclusiv al purtătorilor asimptomatici. Paromomicina, un aminoglicozid oral care nu este bine absorbit, poate fi utilizată la femeile însărcinate simptomatice, deşi nu există experienţă suficientă pentru a aprecia cât de frecvent acest agent elimină infecţia sau ameliorează simptomele.

Profilaxie Cu toate că *Giardia* este foarte infecţioasă, boala poate fi prevenită prin evitarea consumului de alimente şi lichide contaminate. Prepararea adecvată a hranei şi fierberea sau filtrarea apei care ar putea fi contaminată previn infecţia.

CRIPTOSPORIDIOZA Parazitul coccidian *Cryptosporidium* a fost recunoscut în ultimul deceniu ca o cauză a bolii diareice la om, la persoanele imunocompetente, dar în special la persoanele cu SIDA sau alte forme de imunodeficienţă.

Ciclul biologic și epidemiologie Infecția se produce prin consumul de oochisturi, care se dechistează pentru a elibera sporozoiți, care la rândul lor pătrund și infectează celulele epiteliului intestinal. Dezvoltarea ulterioară are loc atât prin ciclul asexuat, cât și prin ciclul sexuat, care produc formele capabile de infectare a altor celule epiteliale și de formare a oochisturilor, care sunt eliminate în scaun. Speciile de *Cryptosporidium* infectează unele animale, putând fi transmise de la animalele infectate la om. Oochisturile eliminate în fecale sunt infecțioase, astfel încât transmiterea interumană are loc în centrele de îngrijire zilnică, în rândul personalului de curățenie și al personalului medical. Ca și giardioza, transmiterea hidrică este cauza infecțiilor la călători și a epidemiilor cu sursă comună. Oochisturile sunt destul de rezistente și nu sunt distruse prin clorinarea obișnuită a apei.

Fiziopatologie Celulele epiteliale intestinale adăpostesc parazitul într-o vacuolă intracelulară, modalitățile prin care este provocată diareea secretorie fiind necunoscute. La biopsie nu se observă nici o modificare anatomopatologică caracteristică. Distribuția infecției poate fi parcelară la nivelul sediului principal al infecției, adică în intestinul subțire. La unii pacienți, *Cryptosporidium* a fost găsit în faringe, stomac și în intestinul gros, fiind prelevat și din tractul respirator, cu toate că patogenicitatea infecției pentru epiteliul respirator uman nu a fost dovedită. Afectarea tractului biliar poate produce stenoză papilară, colangită sclerozantă sau colecistită.

Manifestări clinice Infecțiile asimptomatice se pot întâlni atât la gazda imunocompetentă, cât și la imunodeprimați. La gazda imunocompetentă, simptomele apar după o perioadă de incubație de aproximativ o săptămână și constau în principal din diaree apoasă, nesanguinolentă, uneori în asociere cu dureri abdominale, greață, anorexie, febră sau pierdere ponderală. La acești bolnavi, boala se remite de regulă după 1-2 săptămâni, în timp ce la gazdele imunodeprimate, și mai ales la cei cu SIDA, diareea poate fi cronică, persistentă și deosebit de profuză, ducând la depleții hidroelectrolitice clinic semnificative. Volumul scaunelor poate fi cuprins între 1 și 25 l/zi. Pierderea ponderală, emacierea și durerile abdominale pot fi severe. Interesarea tractului biliar se poate manifesta sub forma unei dureri în epigastru sau în hipocondrul drept.

Diagnostic De obicei, evaluarea începe cu examenul coproparazitologic pentru evidențierea oochisturilor, cu diametrul de 4-5 μm și care sunt mai mici decât stadiile fecale ale majorității celorlalți paraziți. Decelarea este sporită prin examinarea scaunului (obținut din mai multe zile) prin mai multe tehnici de colorare, incluzând variante modificate ale colorației pentru germeni acid-alcoolo-rezistenți, colorațiile directe imunofluorescente și evaluările imunoenzimatice. Dacă este eliminat un număr redus de oochisturi, prin metoda de flotație în sucroză Sheather se concentrează oochisturile pentru examinare. Criptosporidiile se pot, de asemenea, identifica prin microscopie optică sau electronică, pe suprafețele apicale ale epiteliului intestinului subțire și, mai puțin frecvent, ale intestinului gros, obținute prin biopsie.

Rx TRATAMENT

Până în prezent, nu a fost identificat nici un agent chimioterapeutic eficient împotriva *Cryptosporidium,* deși paromomicina (500-750 mg de 4 ori pe zi) poate fi parțial eficientă la unii pacienți infectați cu HIV. Tratamentul constă în măsuri suportive, tratament cu echilibrare hidroelectrolitică și în administrarea de agenți antidiareici. Obstrucția tractului biliar poate necesita papilotomie sau amplasarea unui tub în T. Prevenirea necesită minimalizarea expunerii la oochisturile infectante din materiile fecale umane sau animale.

ISOSPORIOZA *Isospora belli* este un parazit coccidian care determină boală intestinală la om. Infecțiile sunt dobândite prin consumul oochisturilor, după care parazitul invadează celulele epiteliului intestinal și urmează atât ciclul de dezvoltare sexuat, cât și cel asexuat. Oochisturile eliminate în scaun nu sunt imediat infecțioase, fiind necesară maturarea ulterioară a acestora. Cu toate că *I. belli* infectează multe animale, se cunoaște încă foarte puțin despre epidemiologia și prevalența acestui parazit la om. El pare să fie mai frecvent în țările tropicale și subtropicale. Infecțiile acute pot debuta brusc cu febră, dureri abdominale și diaree apoasă nesanguinolentă și pot dura săptămâni sau luni de zile. La pacienții cu SIDA sau cu alte deficiențe imunologice, adesea infecțiile nu sunt autolimitate, semănând mai degrabă cu criptosporidioza, cu diaree apoasă profuză și cronică. Eozinofilia, care nu este prezentă în alte infecții enterice produse de protozoare, poate fi prezentă. De obicei, diagnosticul se pune prin decelarea în scaun a oochisturilor de dimensiuni mari (~25 μm în diametru), care se colorează prin metode modificate ca pentru germenii acid-alcoolo-rezistenți. Eliminarea oochisturilor poate fi redusă și intermitentă; de aceea, dacă examinările repetate ale materiilor fecale nu sunt relevante, pot fi necesare probe de conținut duodenal obținute prin aspirație, efectuarea testului firului (Enterotest) sau examinarea prin microscopie electronică a probelor biopsice din intestinul subțire.

Spre deosebire de criptosporidioză, isosporioza răspunde la chimioterapie. Trimetoprim-sulfametoxazolul (160/800 mg x 4 pe zi, timp de 10 zile și apoi x 2 pe zi, timp de 3 săptămâni) s-a dovedit eficient; pentru cei care nu tolerează sulfonamidele, poate fi utilizată pirimetamina (50-75 mg pe zi). La cei cu SIDA apar recăderi, necesitând menținerea tratamentului cu trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg de 3 ori pe săptămână) sau combinația de sulfadoxină (500 mg) și pirimetamină (25 mg), o dată pe săptămână.

CICLOSPORIOZA Paraziții coccidieni ai genului *Cyclospora* au fost identificați ca organisme cauzale ale bolii diareice anterior atribuită algei bleu-verde sau formelor *Cyanobacteria*–like. Acest parazit este universal distribuit: boala datorată *Cyclospora Cayetanensis* a fost raportată în Statele Unite, Asia, Africa, America Latină și Europa. Epidemiologia acestui parazit nu a fost încă deplin definită, dar transmiterea prin apă a fost recunoscută ca o modalitate de achiziție a sa. Perioada de incubație poate fi scurtă, o zi sau două. Tabloul complet al bolii atribuite *Cyclospora* nu a fost încă delimitat. Unii pacienți pot prezenta infecția fără simptome, dar mulți pacienți cu ciclosporidioză prezintă diaree, simptome de tip gripal și flatulență sau eructații. Boala poate fi autolimitată, se poate acutiza sau remite, sau (în multe cazuri) poate cauza diaree prelungită, anorexie și simptome gastrointestinale superioare, cu fatigabilitate accentuată și pierdere ponderală în unele situații. Boala diareică poate persista mai mult de o lună. *Cyclospora* poate produce o boală enterică la pacienții infectați cu HIV, deși cu o frecvență necunoscută.

Parazitul este evidențiabil în celulele epiteliale ale intestinului subțire în probele biopsice și produce diaree secretorie, printr-o modalitate necunoscută. Absența sângelui în scaun și a leucocitelor în scaun indică faptul că boala determinată de *Cyclospora* nu este cauzată de distrucția mucoasei intestinului subțire. Diagnosticul poate fi stabilit prin evidențierea oochisturilor sferice de 8-10 μm în materiile fecale. Aceste oochisturi refractile sunt acid-alcoolo-rezistente, în mod variabil, și sunt fluorescente când sunt privite la microscopul cu lumină ultravioletă. Ciclosporidioza trebuie avută în vedere în diagnosticul diferențial al diareei prelungite, cu sau fără istoric de călătorie a pacientului în alte țări.

Ciclosporioza este tratată eficient cu trimetoprim-sulfamethoxazol (160/800 mg de 2 ori pe zi, timp de 7 zile). Pacienții infectați cu HIV, totuși, pot prezenta recăderi după un asemenea tratament și, astfel, pot necesita terapie de întreținere supresivă pe termen lung.

MICROSPORIDIOZA Microsporidia este un protozoar ce formează spori, cu parazitism intracelular obligatoriu, despre care se știe că infectează multe animale. Recent au fost recunoscute drept cauză a bolii la om, și în special ca patogeni oportuniști la persoanele cu SIDA. Microsporidile sunt membrii ai unei încrengături distincte, Microspora, care conține o mulțime de genuri și sute de specii. Variatele microsporii sunt diferențiate prin ciclurile lor biologice de dezvoltare, caracteristicile ultrastructurale și (mai recent) prin taxonomia moleculară bazată pe ARN-ul ribozomal. Ciclurile biologice complexe ale microorganismelor au ca rezultat producția de spori infecțioși. În mod curent sunt recunoscute șase genuri ale microsporidiei – *Encephalitozoon, Pleistophora, Nosema, Vittaforma, Septata* și *Enterocytozoon* – ca și cauze ale bolii umane; al șaptelea gen – *Microsporidium*, care include microorganisme cu un statut taxonomic incert – determină, de asemenea, boală la oameni. Deși unele microsporidii sunt, probabil, o cauză frecventă de infecții autolimitate sau asimptomatice la pacienții imunocompetenți, se cunosc puține despre modul de dobândire a microsporidiozei.

Microsporidioza este mai frecventă la pacienții cu SIDA, mai puțin frecventă la pacienții cu alte tipuri de imunodeficiențe și rară la gazdele imunocompetente. La pacienții cu SIDA, infecțiile cu *Enterocytozoon bieneusi* și *Encephalitozoon* (anterior *Septata*) *intestinalis* sunt recunoscute tot mai des drept cauză de diaree cronică și emaciere; aceste infecții sunt demonstrate la 10- 40% din pacienții cu diaree cronică. Ambele microorganisme au fost evidențiate în tractul biliar al pacienților cu colecistită. *E. intestinalis* poate, de asemenea, să disemineze și să provoace febră, diaree, sinuzită, colangită și bronșiolită. La pacienții cu SIDA, *Encephalitozoon hellem* a determinat keratoconjunctivită superficială, ca și sinuzită, boală de tract respirator și infecție diseminată. Miozita determinată de *Pleistophora* a fost evidențiată la doi pacienți. *Nosema, Vittaforma* și *Microsporidium* au determinat keratită stromală asociată cu traumatismele la pacienții imunocompetenți.

Microsporidiile sunt germeni mici, gram-pozitivi ce formează spori maturi, având dimensiuni de 0,5-2 μm x 1-4 μm. Diagnosticul infecțiilor cu microsporidii la nivel tisular a necesitat adesea examen prin microscopie electronică, deși sporii intracelulari pot fi vizualizați la microscopul optic cu ajutorul colorațiilor cu hematoxilin-eozină, Giemsa sau colorații Gram tisulare. Pentru diagnosticul microsporidiozei intestinale, dezvoltarea recentă a colorațiilor cromotrope bazate pe colorația 2R și Uvitex 2B, sau pe colorația fluorescentă calcofluor permite decelarea sporilor pe frotiurile din materiile fecale sau din aspiratele duodenale. Tratamentul specific al infecțiilor cu microsporidii rămâne să fie stabilit. În cazul keratoconjunctivitei superficiale determinată de *E. hellem*, terapia topică cu suspensie de fumagilin s-a dovedit promițătoare (vezi capitolul 213). În cazul infecției enterice cu *E. bieneusi* și *E. intestinalis* la pacienții infectați cu HIV, terapia cu albendazol poate fi eficientă (vezi capitolul 213).

ALTE PROTOZOARE INTESTINALE **Balantidioza** *Balantidium coli* este un protozoar ciliat de dimensiuni mari, care poate produce un spectru larg de afecțiuni intestinale asemănătoare amoebiazei. Parazitul este larg răspândit în lume. Deoarece parazitul infectează porcii, la om cazurile sunt mai frecvente acolo unde se cresc porci; în țările musulmane rozătoarele pot fi purtători importanți. Transmiterea chisturilor infectante se poate produce prin contact interuman și pe cale hidrică, dar multe cazuri sunt recunoscute ca fiind datorate ingestiei de chisturi provenite din materiile fecale ale porcilor, afecțiunea putând fi asociată cu sacrificările animaliere, cu folosirea dejectelor porcine ca îngrășământ sau cu accidentele în care materiile fecale ale porcilor contaminează rezervoarele de apă.

Chisturile ingerate eliberează trofozoiții, care colonizează și se multiplică la nivelul intestinului gros. Mulți pacienți rămân asimptomatici, dar unii vor prezenta diaree intermitentă și persistentă, iar alții pot dezvolta o dizenterie fulminantă. La pacienții simptomatici, modificările anatomopatologice de la nivelul intestinului, atât microscopice cât și macroscopice, sunt similare cu cele din amoebiază, cu invadarea mucoasei în grade variate, necroză focală și ulcerații. Balantidioza, spre deosebire de amoebiază, nu diseminează hematogen spre alte organe. Diagnosticul este realizat de regulă prin decelarea stadiului de trofozoiți în scaun sau în prelevările de țesut colonic. Tetraciclina (500 mg x 4 pe zi timp de 10 zile) este un tratament eficient.

Infecția cu *Blastocystis hominis* *Blastocystis hominis*, despre care mult timp s-a crezut că este o levură nepatogenă, este considerat de unii a fi un protozoar capabil să producă afecțiuni intestinale, deși taxonomia sa și patogenicitatea rămân domenii încă neclare. Anumiți pacienți la care s-a identificat eliminarea de *B. hominis* în scaun rămân asimptomatici, în timp ce alții prezintă diaree și simptome intestinale asociate. Din rândul celor asimptomatici, la unii pacienți, dar nu la toți, o evaluare minuțioasă poate decela bacterii, virusuri sau protozoare ca fiind cauze posibile de diaree. Datorită incertitudinii asupra patogenicității *B. hominis* și datorită faptului că tratamentul în cazul *Blastocystis* nu este nici specific, nici constant eficient, pacienții cu simptome intestinale accentuate trebuie să fie examinați pentru determinarea altor etiologii infecțioase ale diareei. Dacă simptomele diareice asociate cu *Blastocystis* sunt evidente, se poate folosi terapia fie cu metronidazol (750 mg x 3 pe zi, timp de 10 zile), fie cu iodochinol (650 mg x 3 pe zi, timp de 20 zile).

Infecția cu *Dientamoeba fragilis* *Dientamoeba fragilis* este singurul protozoar intestinal care prezintă stadiul de trofozoit fără a avea un stadiu chistic. Nu se cunoaște modalitatea prin care trofozoiții supraviețuiesc pentru a transmite infecția, dar prevalența crescută a *D. fragilis* la persoanele cu oxiuroză ridică întrebarea dacă ouăle sau larvele de *Enterobius* nu pot facilita transmiterea *D. fragilis*. Dacă simptomele sunt prezente și se datorează *D. fragilis*, acestea sunt în general ușoare și cuprind diareea intermitentă, durerile abdominale și anorexia. Diagnosticul este realizat prin evidențierea trofozoiților în scaun, labilitatea acestor forme fiind motivul pentru care în probele din materiile fecale conservate imediat după recoltare sunt evidențiați trofozoiți în număr mai mare. Rata eliminării prin scaun variază, astfel încât examinarea mai multor probe recoltate o dată la două zile crește posibilitatea decelării. Tratamentul poate fi realizat cu iodochinol (650 mg x 3 pe zi, timp de 20 zile), paromomicină (25-30 mg/kg pe zi în 3 doze, timp de 7 zile) sau tetraciclină (500 mg x 4 pe zi, timp de 10 zile).

Sarcosporidioza Variate specii de *Sarcocystis* – paraziți coccidieni – sunt larg răspândite, fiind agenții cauzali ai infecțiilor la numeroase animale. Acești paraziți au un ciclu de dezvoltare care presupune obligatoriu existența a două gazde. Reproducerea sexuată are loc în intestin și determină eliberarea în materiile fecale a sporochisturilor. Multiplicarea asexuată duce la dezvoltarea chisturilor musculare. Oamenii pot dezvolta infecții intestinale – deși, aparent rar – prin ingestia chisturilor din stadiul muscular prezente în carnea de porc sau de vită insuficient preparată termic. Nu este definit întregul spectru al afecțiunilor intestinale, dar poate rezulta o boală diareică, sporochisturile fiind găsite în scaun. Pe de altă parte, ingestia sporochisturilor din materiile fecale poate duce la apariția chisturilor musculare, întâlnite la om în mușchii striați și în miocard. Unii pacienți au acuzat dureri și tumefacții musculare, dar frecvența și natura simptomelor date de afectarea musculară nu sunt clare, aceste chisturi – cu dimensiuni cuprinse între 100-325 μm – fiind de asemenea găsite și accidental la prelevatele musculare. Infecțiile în stadiul muscular nu determină diseminarea în interiorul organismului uman infectat. Tratamentul specific în cazul infecției cu *Sarcocystis*, atât a celei intestinale cât și a stadiului muscular, nu există.

TRICOMONAZA

Diferite specii de *Trichomonas* pot fi găsite în cavitatea bucală, asociate peridontitelor, și ocazional în tractul digestiv. *Trichomonas vaginalis*, unul dintre cele mai răspândite protozoare din Statele Unite, este un patogen al tractului urogenital și reprezintă o cauză majoră a vaginitei simptomatice.

Ciclul biologic și epidemiologie *T. vaginalis* este un parazit piriform, cu motilitate activă, măsoară aproximativ 10 pe 7 µm, se înmulțește prin fuziune binară și populează, la femeie, tractul genital inferior, iar la bărbați, uretra și prostata. În Statele Unite este responsabil de aproximativ 3 milioane de infecții pe an la femei. Deși parazitul poate supraviețui timp de câteva ore în mediu umed și poate fi dobândit prin contact direct, transmiterea venerică interumană este practic cauza tuturor cazurile de tricomonază. Boala apare cu preponderență la persoanele cu parteneri sexuali multipli sau cu alte boli transmise pe cale sexuală.

Manifestări clinice Majoritatea bărbaților sunt asimptomatici, deși unii pot prezenta uretrită și, rareori, epididimită sau prostatită. Spre deosebire de bărbați, infecția care se dezvoltă la femei, după o perioadă de incubație de 5-28 zile, este în general simptomatică și se manifestă prin scurgeri vaginale deseori de culoare galbenă, urât mirositoare, eritem vulvar și prurit, disurie, polakiurie (la 30-50%) și dispareunie. Totuși, aceste manifestări nu deosebesc clar tricomonaza de alte vaginite infecțioase.

Diagnostic Detectarea la microscop a tricomonadelor mobile din preparatele proaspete obținute din secrețiile vaginale sau prostatice a fost metoda convențională de diagnostic, dar, cu toate că un astfel de examen microscopic are avantajul furnizării unui diagnostic imediat, sensibilitatea detectării *T. vaginalis* este de numai 50-60% pentru examinările de rutină ale secrețiilor vaginale. Decelarea anticorpilor prin imunofluorescență directă este mai sensibilă (70-90%) decât examinarea preparatelor proaspete. *T. vaginalis* poate fi recoltată de la nivelul uretrei, atât la bărbat cât și la femeie, și este detectabilă la bărbați după masajul prostatic. Cultivarea parazitului este cea mai sensibilă metodă de detecție, dar nu este o metodă care să ofere rezultate imediate, necesitând 3-7 zile.

Rx TRATAMENT

Metronidazolul este medicamentul de bază și poate fi administrat fie în doză unică de 2 g, fie 250 mg x 3 pe zi, timp de 7 zile. Este important ca toți partenerii sexuali să fie tratați concomitent pentru prevenirea reinfecției, în special de la bărbații asimptomatici. În timpul sarcinii, terapiile alternative nu sunt ușor disponibile, deși utilizarea supozitoarelor vaginale de 100 mg clotrimazol în timpul nopții, timp de 2 săptămâni, poate vindeca unele infecții la femeia gravidă. Deși reinfecția explică cel mai adesea eșecul aparent al tratamentului, au fost întâlnite și tulpini de *T. vaginalis* cu rezistență crescută la metronidazol. Tratarea cu succes a acestor infecții rezistente a fost obținută prin administrarea metronidazolului în doze orale mai mari, în doze parenterale, sau în doze concomitente orale și vaginale.

BIBLIOGRAFIE

GENERALITĂȚI

KAPPUS KD et al: Intestinal parasitism in the United States: Update on a continuing problem. Am J Trop Med Hyg 50:705, 1994

MANNHEIMER SB, SOAVE R: Protozoal infections in patients with AIDS. Cryptosporidiosis, isosporiasis, cyclosporiasis, and microsporidiosis. Infect Dis Clin North Am 8:483, 1994

GIARDIOZA

LENGERICH EJ et al: Severe giardiasis in the United States. Clin Infect Dis 18:760, 1994

OVERTURF GD: Endemic giardiasis in the United States – role of the daycare center. Clin Infect Dis 18:764, 1994

THOMPSON RCA et al: *Giardia: From Molecules to Disease*. Wallingford, UK, CAB International, 1994

CRIPTOSPORIDIOZA

DUPONT HL et al: The infectivity of *Cryptosporidium parvum* in healthy volunteers. N Engl J Med 332:855, 1995

GOODGAME RW et al: Intestinal function and injury in acquired immunodeficiency syndrome-related cryptosporidiosis. Gastroenterology 108:1075, 1995

WHITE AC JR et al: Paromomycin for cryptosporidiosis in AIDS: A prospective, double-blind trial. J Infect Dis 170:419, 1994

CICLOSPORIOZA

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Outbreaks of *Cyclospora cayetanensis* – United States, 1996. Morb Mort Week Rep 45:549, 1996

HOGE CW et al: Placebo-controlled trial of co-trimoxazole for cyclospora infections among travellers and foreign residents in Nepal. Lancet 345:691, 1995

HUANG P et al: The first reported outbreak of diarrheal illness associated with *Cyclospora* in the United States. Ann Intern Med 123:409, 1995

PAPE JW et al: *Cyclospora* infection in adults infected with HIV. Clinical manifestations, treatment, and prophylaxis. Ann Intern Med 121:654, 1994

MICROSPORIDIOZA

MOLINA JM et al: Disseminated microsporidiosis due to *Septata intestinalis* in patients with AIDS: Clinical features and response to albendazole therapy. J Infect Dis 171:245, 1995

WEBER R, BRYAN RT: Microsporidial infections in immunodeficient and immunocompetent patients. Clin Infect Dis 19:517, 1994

WEBER R, BRYAN RT et al: Human microsporidial infections. Clin Microbiol Rev 7:426, 1994

WEISS LM: ... And now microsporidiosis. Ann Intern Med 123:954, 1995

ALTE PROTOZOARE INTESTINALE

PREISS U et al: On the clinical importance of *Dientamoeba fragilis* infections in childhood. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol 35:27, 1991

TRICOMONAZA

HEINE P, MCGREGOR JA: *Trichomonas vaginalis:* A reemerging pathogen. Clin Obstet Gynecol 36:137, 1993

KRIEGER JN: Trichomoniasis in men: Old issues and new data. Sex Transm Dis 22:83, 1995

SECȚIUNEA 18

INFECȚII CU HELMINȚI

221 TRICHINOZA ȘI INFECȚII CU ALTE NEMATODE TISULARE

Leo X. Liu, Peter F. Weller

Nematodele sunt viermi cilindrici, simetrici, alungiți, constituind unul dintre cele mai cuprinzătoare tipuri ale regnului animal. Cele mai multe specii de nematode trăiesc liber în natură, dar unele au evoluat, devenind paraziți ai plantelor și animalelor, inclusiv ai omului. Nematodele parazitare de importanță medicală pot fi clasificate, în linii mari, în nematode intestinale și nematode tisulare, dar acest sistem de clasificare nu este precis. Acest capitol cuprinde trichinoza, larva migrans oculară și viscerală, larva migrans cutanată, angiostrongiloidoza cerebrală și gnatostomioza. Toate acestea sunt zoonoze produse

prin expunerile accidentale la nematodele infecțioase. Simptomele clinice sunt în mare parte datorate stadiilor larvare invazive, care (cu excepția *Trichinella*) nu ajung la maturitate în gazda umană.

TRICHINOZA Trichinoza se dezvoltă după ingestia cărnii de porc infectate sau a cărnii animalelor carnivore care conține chisturi de *Trichinella spiralis*. Multe infecții sunt ușoare sau asimptomatice, dar infecțiile masive pot produce enterită severă, edem periorbital, miozită și (în cazuri rare) deces.

Ciclul biologic și epidemiologie Actualmente sunt recunoscute cinci specii de *Trichinella* ca etiologie a infecției la oameni. Două specii sunt universal distribuite: *Trichinella spiralis*, care se găsește la o mare varietate de animale carnivore și omnivore și *Trichinella pseudospiralis*, care este evidențiată la mamifere și păsări. *Trichinella nativa* este prezentă în regiunile arctice și infectează urșii; *Trichinella nelsoni* este evidențiată în Africa ecuatorială, unde este frecventă în rândul prădătorilor felini și a curățătorilor cum ar fi hienele și porcii de tufiș; *Trichinella bitovi* este găsită în zonele temperate ale Europei și Asiei de Vest la carnivore, dar nu și la porcii domestici.

După consumul de carne trichinozică de către gazdă, larvele închistate sunt eliberate prin digestia acidă și pepsinică. Larva invadează mucoasa intestinului subțire și se maturează rapid în viermi adulți. După aproximativ o săptămână, viermii femeli eliberează noi larve, care migrează prin intermediul circulației către musculatura striată. Larvele tuturor speciilor, cu excepția *T. pseudospiralis*, se închistează apoi prin inducerea unei transformări radicale în arhitectura celulei musculare. Deși răspunsurile imune ale gazdei pot ajuta la eliminarea viermilor adulți, ele au un efect scăzut asupra larvelor cu sediul în musculatură.

Cele mai multe trichinoze la om apar în urma ingestiei produselor din carne de porc infectată, și astfel se pot manifesta în aproape orice loc unde se consumă carne de porc domestic sau sălbatic. Trichinoza la om poate fi dobândită și de la carnea altor animale – carnea de câine în zone din Asia și Africa, carnea de cal în Italia sau Franța, carnea de urs sau morsă în regiunile nordice. Deși bovinele (fiind ierbivore) nu sunt în mod normal gazde pentru *Trichinella*, și carnea de vită a fost implicată în apariția unor epidemii, când a fost contaminată sau amestecată cu carne de porc infectată. Legile care nu permit hrănirea porcilor cu resturi animaliere nepreparate termic au redus destul de mult transmiterea bolii în Statele Unite. Aproximativ 50-100 de cazuri de trichinoză sunt raportate anual în Statele Unite, dar cele mai multe cazuri ușoare rămân probabil nediagnosticate. Recentele focare din America s-au datorat obiceiurilor culinare etnice cu prepararea termică insuficientă a cărnii de porc, consumului cârnaților cumpărați sau preparați în casă, al cărnii de mistreț și al cărnii de morsă.

Patogenie și caractere clinice Simptomele clinice ale trichinozei apar datorită valurilor succesive de invazie intestinală a parazitului, migrării larvare și închistării musculare. Majoritatea infecțiilor ușoare (sub 10 larve pe gramul de masă musculară) sunt asimptomatice, în timp ce infecțiile grave (peste 50 larve pe gram) pot pune viața în pericol. Invazia intestinului de către un număr mare de paraziți provoacă, ocazional, diaree în timpul primei săptămâni după infecție. Durerea abdominală, constipația, greața și vărsăturile pot fi, de asemenea, accentuate. Diareea prelungită și fulminantă a fost observată în trichinoza din zonele arctice, probabil reflectând un răspuns la infecția repetată.

Simptomele datorate migrării larvare și invaziei musculare încep să apară în a doua săptămână după infecție. Larvele de *Trichinella* care migrează provoacă o reacție marcată de hipersensibilitate locală și sistemică, cu febră și eozinofilie. Edemul facial și periorbital apare adeseori, ca și hemoragiile subconjunctivale, retiniene și la nivelul patului unghial (hemoragii „în așchie"). Câteodată sunt prezente un rash maculopapular, cefalee, tuse, dispnee sau disfagie. Și miocardita, cu tahiaritmii sau insuficiență cardiacă – și, mai puțin frecvent, encefalită sau pneumonie – se poate dezvolta, fiind cauza cea mai frecventă a decesului în trichinoză.

După debutul închistării larvare în mușchi, la aproximativ 2-3 săptămâni după infecție, apar simptome de miozită cu mialgii, edem și slăbiciune musculară, care se suprapun de obicei cu reacțiile inflamatorii determinate de larvele care migrează. Cel mai frecvent sunt afectați mușchii extrinseci oculari, maseterii, mușchii gâtului, bicepșii, mușchii spinali inferiori și diafragmul. Atingând un maxim după 3 săptămâni de la infecție, simptomele scad trepat în intensitate în timpul unei convalescențe prelungite.

Examene de laborator și diagnostic Eozinofilia sanguină se dezvoltă la mai mult de 90% din pacienții cu trichinoză simptomatică și poate atinge un nivel mai mare de 50% între a doua și a patra săptămână de la infecție. Nivelurile serice ale IgE și ale enzimelor musculare, inclusiv al creatin fosfokinazei, lactat dehidrogenazei și aspartat aminotransferazei sunt crescute la majoritatea pacienților simptomatici. Pacienții trebuie să fie minuțios anchetați în privința consumului de carne de porc și de animale sălbatice și cu privire la alte persoane care au consumat din aceeași carne. Un diagnostic clinic prezumtiv poate fi bazat pe febră, eozinofilie, edem periorbital și mialgii după un consum de alimente suspecte. O creștere a titrurilor anticorpilor specifici antiparazitari (determinată în urma testului de floculare cu bentonită), care nu apare de obicei până după a treia săptămână a infecției, confirmă diagnosticul. Diagnosticul definitiv necesită biopsia chirurgicală a minimum un gram de mușchi afectat; cea mai mare aglomerare de germeni este prezentă în vecinătatea inserțiilor tendinoase. Țesutul muscular proaspăt trebuie să fie presat între două plăci de sticlă și examinat microscopic, deoarece numai secționarea histopatologică de rutină singură nu poate certifica lipsa larvelor.

℞ TRATAMENT

Antihelminticele curente sunt ineficiente față de larvele de *Trichinella* din mușchi. Din fericire, pacienții cu infecții mai ușoare se însănătoșesc fără complicații prin repaus la pat, antipiretice și analgetice. Glucocorticoizii de tipul prednisonului (1 mg/kg zilnic timp de 5 zile) sunt utili pentru miozita severă și miocardită. Mebendazolul, la fel ca tiabendazolul, pare să fie activ față stadiile enterice ale parazitului, eficacitatea sa împotriva larvelor închistate nefiind însă demonstrată.

Profilaxie Larvele pot fi distruse prin prepararea culinară a cărnii de porc, până când culoarea acesteia nu mai este rozată, sau prin congelare la -15^{0}C timp de 3 săptămâni. Totuși, larvele arctice de *T. nativa* din carnea de urs sau morsă sunt însă mult mai rezistente și pot rămâne viabile în ciuda congelării.

LARVA MIGRANS VISCERALĂ ȘI OCULARĂ Larva migrans viscerală este un sindrom produs de nematode care parazitează în mod normal specii de gazde neumane. La om, larvele de nematode nu se dezvoltă în viermi adulți, ci migrează prin țesuturile gazdei, declanșând o inflamație eozinofilică. Forma cea mai frecventă a larvei migrans viscerale este toxocaroza produsă de larvele ascaridului canin *Toxocara canis* și, mai rar, de larvele ascaridului felin *Toxocara cati*. Cazuri rare de meningoencefalită eozinofilică au fost produse de ascaridul ratonului *Baylisascaris procyonis*.

Ciclul biologic și epidemiologie *T. canis* este un vierme cilindric larg răspândit la câinii de pe tot globul. Ingestia ouălor infectante de către câini este urmată de eliberarea larvelor de *Toxocara*, care penetrează peretele intestinal și migrează intravascular în ficatul, musculatura și alte țesuturi ale câinelui, la nivelul cărora majoritatea rămân într-o stare inertă de dezvoltare. În timpul sarcinii, unele larve reîncep migrarea în cățea și infectează cățeii prenatal (prin transmitere transplacentară) sau după naștere (prin intermediul alăptării). De aceea, la cățelele în lactație și la căței, larva se reîntoarce în tractul

intestinal și se dezvoltă în viermi adulți care produc ouă ce sunt eliberate prin fecale. Omul dobândește toxocaroza în principal prin ingestia particulelor de sol contaminat cu materiile fecale ale puilor de câine care conțin ouă infectante de *T. canis*. Larva migrans visceralis este mai frecventă în rândul copiilor care au obiceiul să mănânce cu mâinile murdare, dar majoritatea infecțiilor cu *Toxocara* sunt subclinice. Ratele raportate pentru seropozitivitatea față de *Toxocara* se înscriu între 2% la populația americană neselecționată și 20% în rândul copiilor de grădiniță din Statele Unite și din Anglia.

Patogenie și caracteristici clinice Cel mai frecvent, boala clinică afectează copiii de vârstă preșcolară. După ce omul ingeră ouăle de *Toxocara*, larvele se cuibăresc și penetrează mucoasa intestinală pentru a fi transportate prin sistemul circulator spre diverse organe și țesuturi. Larvele invadează ficatul, plămânii, sistemul nervos central și alte regiuni, eliberând produși toxici și provocând răspunsuri granulomatoase eozinofilice locale intense. Gravitatea bolii clinice depinde de numărul larvelor și de distribuția tisulară, de reinfecție și răspunsurile imune ale gazdei. Majoritatea infecțiilor ușoare sunt asimptomatice și pot fi manifeste doar prin eozinofilie sanguină. Simptomele caracteristice ale larvei migrans visceralis cuprind febra, starea de rău, anorexia și pierderea ponderală, tusea, wheezing-ul și rash-urile. Hepatosplenomegalia este frecventă. Aceste trăsături sunt deseori însoțite de o eozinofilie periferică extraordinară, ce poate atinge 90%. Rareori, pot apărea convulsii sau tulburări de comportament. Decesele – rare – provocate de această boală sunt datorate interesării neurologice severe, pneumoniei sau implicării miocardului.

Diagnostic Pe lângă eozinofilia marcată, sunt deseori evidente leucocitoza și hipergamaglobulinemia. Infiltratele pulmonare tranzitorii de pe radiografiile toracice sunt întâlnite la aproximativ jumătate dintre pacienții cu simptome de pneumonită. Diagnosticul clinic poate fi confirmat prin test ELISA pentru anticorpii toxocarici. Examinarea materiilor fecale, deși importantă pentru evaluarea eozinofiliei neexplicate, nu are nici o valoare în toxocaroză, deoarece la om larvele nu se dezvoltă până la stadii adulte capabile să producă ouă.

Formele oculare ale sindromului de larva migrans apar atunci când larvele de *Toxocara* invadează ochiul. O formațiune granulomatoasă eozinofilică, mai frecvent la nivelul polului posterior al retinei, se dezvoltă în jurul larvei captive. Leziunea retiniană poate mima retinoblastomul; diagnosticarea greșită a acestuia din urmă poate duce la enucleare inutilă. Spectrul manifestărilor la nivel ocular cuprinde și endoftalmita, uveita și corioretinita. Tulburările vizuale unilaterale, strabismul și durerea oculară sunt simptomele de prezentare cele mai frecvente. Spre deosebire de larva migrans viscerală, toxocaroza oculară se dezvoltă la copiii mai mari sau la adulții tineri fără antecedente de pica; acești pacienți prezintă rareori eozinofilie sau manifestări viscerale.

Rx TRATAMENT

Marea majoritate a infecțiilor cu *Toxocara* sunt autolimitante și se rezolvă fără terapie specifică. La pacienții cu afectare severă miocardică, a sistemului nervos central sau pulmonară, glucocorticoizii pot fi utilizați pentru a reduce complicațiile inflamatorii. Medicamentele antihelmintice disponibile, incluzând dietil carbamazina, mebendazolul și albendazolul, nu s-au dovedit, convingător, a modifica evoluția larvei migrans. Măsurile de control includ interzicerea depozitării excrementelor de câine în parcuri publice și terenuri de joacă, deparazitarea câinilor și prevenirea sindromului pica la copii. Tratamentul bolii oculare este nesatisfăcător și rolul glucocorticoizilor și al medicamentelor antihelmintice în conduita terapeutică este controversat.

LARVA MIGRANS CUTANATĂ Larva migrans cutanată („erupția migratorie") este o erupție cutanată serpiginoasă produsă prin migrarea larvelor viermilor cu cârlig, de obicei viermele cu cârlig al câinelui și pisicii, *Ancylostoma braziliense*. Aceste larve eclozează din ouăle eliminate în materiile fecale ale câinilor și pisicilor și se maturează pe sol. Oamenii se infectează prin contactul pielii cu solul zonelor frecventate de câini sau de pisici, cum sunt locurile de dedesubtul verandelor sau cele cu vegetație pitică. Larva migrans cutanată este în mod special răspândită în rândul copiilor și în zonele cu climat cald și umed, inclusiv în sud-estul Statelor Unite.

După ce larvele penetrează pielea, se formează leziuni eritematoase de-a lungul traiectelor sinuoase ale larvelor, care migrează la nivelul joncțiunii dermo-epidermice, înaintând cu câțiva centimetri pe zi. Aceste leziuni, intens pruriginoase, pot să apară în orice parte a corpului și sunt în număr mare dacă pacientul a stat întins pe pământ. Mai târziu se pot forma vezicule și bule. Larvele viermilor cu cârlig ai animalelor nu se maturează la om și, în lipsa tratamentului, acestea mor după câteva săptămâni, cu rezoluția leziunilor cutanate. Diagnosticul este imediat pus pe baza datelor clinice, biopsia cutanată doar rareori reușind recoltarea de material parazitar. Simptomele pot fi ameliorate de către administrarea orală a tiabendazolului (25 mg/kg x 2 pe zi) sau topică (soluții apoase 10% sau suspensii în gel uleios) timp de 2-5 zile, de către ivermectin (150 – 200 μg/kg doză unică) sau de către albendazol (200 mg de 2 ori pe zi, timp de 2 zile).

INFECȚIA CU *ANGIOSTRONGYLUS CANTONENSIS*

Angiostrongylus cantonensis, viermele pulmonar al șobolanului, este cea mai frecventă cauză de meningită eozinofilică la om.

Ciclul biologic și epidemiologie Această infecție se produce în principal în Asia de Sud-est și în bazinul Pacificului. Larvele de *A. cantonensis*, produse de formele adulte ale viermilor de la nivelul plămânului șobolanului, migrează în tractul digestiv și sunt eliminate o dată cu materiile fecale. Acestea devin larve infectante în melcii de pământ și în târâtoare. Omul dobândește infecția prin ingerarea moluștelor crude infectate, a legumelor contaminate cu noroiul moluștelor sau crabilor, a crevețiilor de apă dulce și a anumitor pești marini, care la rândul lor au ingerat moluște infectate. Apoi larvele migrează în creier.

Patogenie și caracteristici clinice La nivelul sistemului nervos central, paraziții mor în cele din urmă, dar nu înaintea inițierii consecințelor patologice, care în infecțiile severe pot avea ca rezultat sechele neurologice permanente sau decesul. Larvele migratoare produc leziuni proteolitice, inflamație eozinofilică locală marcată și hemoragie, cu necroză consecutivă și formare de granuloame în jurul viermilor muribunzi. Simptomele clinice se dezvoltă în 2-35 zile de la ingestia larvelor. De obicei, pacienții prezintă o cefalee insidioasă sau bruscă, frontală, occipitală sau bitemporală, foarte intensă. Redoarea cefei, greața, vărsăturile și parestezille sunt de asemenea frecvente. Febra și paraliziile nervilor cranieni și ale nervilor extraoculari, convulsiile, paralizia și letargia sunt rare.

Examene de laborator Examinarea lichidului cefalorahidian este obligatorie în cazurile suspectate și evidențiază de obicei o presiune de deschidere crescută, un număr de leucocite de 150-2000 celule/mm^3, și o pleiocitoză eozinofilică de peste 20%. Proteinorahia este de obicei ridicată, iar glicorahia normală. Larvele mobile de *A. cantonensis* sunt rareori întâlnite în lichidul cefalorahidian. Eozinofilia sanguină periferică poate fi moderată. Diagnosticul este în general bazat pe manifestările clinice ale meningitei eozinofilice, împreună cu un istoric epidemiologic compatibil.

Rx TRATAMENT

Chimioterapia specifică nu s-a demonstrat a fi benefică în angiostrongiloză, în parte deoarece agenții larvicizi pot

exacerba leziunile inflamatorii de la nivelul creierului. Conduita terapeutică constă din măsuri suportive, incluzând administrarea de analgetice, sedative și – în cazurile severe – glucocorticoizi. La majoritatea pacienților, angiostrongiloza cerebrală are de fapt o evoluție autolimitată, iar vindecarea este completă. Infecția poate fi prevenită prin prepararea culinară corespunzătoare a melcilor, crabilor și creveților și prin inspectarea legumelor pentru infestări produse de moluște. Alte cauze parazitare ale meningitei eozinofilice în regiunile endemice pot cuprinde gnatostomiaza, paragonimiaza, schistosomiaza și neurocisticercoza.

GNATOSTOMIAZA Infecția țesuturilor umane cu larve de *Gnathostoma spinigerum* pot produce meningoencefalită eozinofilică, tumefacții cutanate migratorii sau formațiuni invazive la nivelul ochiului și organelor viscerale.

Ciclul biologic și epidemiologie Gnatostomiaza umană este endemică în Asia de Sud-est și în regiuni ale Chinei și Japoniei. În natură, forma matură a viermilor adulți parazitează tractul digestiv al câinilor și pisicilor. Larvele stadiului inițial eclozează din ouăle eliminate în apă și sunt ingerate de specii de *Cyclops* (purici de apă). Larvele stadiului terțiar se dezvoltă în țesuturile mai multor specii de animale (inclusiv pești, broaște, țipari, șerpi, pui de găină și rațe) care au mâncat fie un ciclop infectat, fie o altă gazdă intermediară secundară infectată. În mod tipic, omul dobândește infecția prin consumul cărnii crude sau insuficient preparate de pește sau de pui. Felurile de mâncare cu pește crud, *somfak* în Thailanda și *sashimi* în Japonia, stau la baza majorității cazurilor de gnatostomiază la om. Anumite cazuri în Thailanda urmează după aplicarea de cataplasme cu carne de broască sau de pește.

Patogenie și caractere clinice Simptomele clinice sunt produse de migrarea aberantă a unei singure larve în țesuturile cutanate, viscerale, nervoase sau oculare. După invazie, migrarea larvară poate produce inflamație locală cu durere, tuse sau hematurie, însoțite de febră și eozinofilie. Tumefacții dureroase, pruriginoase și migratorii se pot dezvolta la nivelul pielii, în special la extremitățile distale sau în regiunea periorbitală. Tumefacțiile cutanate durează de obicei aproximativ o săptămână, dar deseori reapar, intermitent, după mai mulți ani. Invazia larvară a ochiului poate provoca un răspuns inflamator care poate periclita vederea. În cele din urmă, invazia sistemului nervos central are ca rezultat o meningită eozinofilică cu meningoencefalită, o complicație serioasă datorată migrării ascendente a larvelor pe un traiect nervos mare. Pacienții prezintă în mod caracteristic dureri radiculare agonizante și parestezii la nivelul trunchiului sau al unui membru, urmate la scurt timp de paraplegie. Afectarea cerebrală, cu hemoragii focale și distrucții tisulare, este deseori fatală.

Diagnostic și tratament Tumefacțiile migratorii cutanate cu eozinofilie periferică marcată, susținute de o localizare geografică și de antecedente privind regimul alimentar edificatoare, constituie în general o bază adecvată pentru diagnosticul clinic al gnatostomiazei. Totuși pacienții pot să prezinte și afectare oculară sau cerebrospinală, fără tumefacții cutanate în antecedente. În această ultimă situație, pleiocitoza eozinofilică va fi doveditoare (de obicei împreună cu lichidul cefalorahidian hemoragic sau xantocromic), dar viermii aproape niciodată nu vor fi puși în evidență la nivelul lichidului cefalorahidian. Îndepărtarea chirurgicală a parazitului din țesutul subcutanat sau ocular, deși rareori posibilă, este atât diagnostică cât și terapeutică. Albendazolul (400 – 800 mg pe zi, timp de 21 de zile) poate fi util. În prezent, afectarea cerebrospinală este tratată prin măsuri suportive și deseori printr-o cură de glucocorticoizi. Gnatostomiaza poate fi prevenită prin prepararea culinară corespunzătoare a cărnii de pește și de pui în zonele endemice.

BIBLIOGRAFIE

Andrews JR et al: *Trichinella pseudospiralis* in humans: Description of a case and its treatment. Trans R Soc Trop Med Hyg 88:200, 1994

Davies HD et al: Creeping eruption. A review of clinical presentation and management of 60 cases presenting to a tropical disease unit. Arch Dermatol 129:588, 1993

Gillespie SH et al: The spectrum of ocular toxocariasis. Eye 7:415, 1993

Glickman LT, Magnaval JF: Zoonotic roundworm infections. Infect Dis Clin North Am 7:717, 1993

Hotez PJ: Visceral and ocular larva migrans. Semin Neurol 13:175, 1993

Jelinek T et al: Cutaneous larva migrans in travelers: Synopsis of histories, symptoms, and treatment of 98 patients. Clin Infect Dis 19:1062, 1994

Landry SM et al: Trichinosis: Common source outbreak related to commercial pork. South Med J 85:428, 1992

Lewis JM, Maizels RM (eds): *Toxocara and Toxocariasis: Clinical, Epidemiological, and Molecular Perspectives.* London, Institute of Biology, 1993

Liu LX, Weller PF: Antiparasitic drugs. N Engl J Med 334:1178, 1996

MacLean JD et al: Epidemiologic and serologic definition of primary and secondary trichinosis in the Arctic. J Infect Dis 165:908, 1992

Magnaval JF: Comparative efficacy of diethylcarbamazine and mebendazole for the treatment of human toxocariasis. Parasitology 110:529, 1995

Murrell KD, Bruschi F: Clinical trichinellosis. Prog Clin Parasitol 4:117, 1994

Weller PF, Liu LX: Eosinophilic meningitis. Semin Neurol 13:161, 1993

222 NEMATODE INTESTINALE

Leo X. Liu, Peter F. Weller

Peste 1 miliard de oameni de pe tot cuprinsul globului sunt infectați cu una sau mai multe specii de nematode intestinale. Tabelul 222-1 rezumă caracteristicile clinice și biologice ale principalelor nematode intestinale. Acești paraziți sunt mai frecvenți în regiunile cu sanitație fecală precară, în special în țările în curs de dezvoltare de la tropice și subtropice, dar și în Statele Unite. Deși nematodele nu determină de obicei infecții fatale, ele contribuie la malnutriție și la diminuarea capacității de muncă. Omul poate fi ocazional infectat și cu paraziți din clasa nematodelor care în mod obișnuit infectează animalele; aceste infecții zoonotice includ tricostrongiliaza, anisakiaza, capilariaza și angiostrongiliaza abdominală.

Nematodele intestinale sunt viermi cilindrici, cu o lungime care variază de la 1 mm la câțiva centimetri – la maturitate (vezi tabelul 222-1). Ciclurile biologice de viață sunt complexe și extrem de variate; unele specii, inclusiv *Strongyloides stercoralis* și *Enterobius vermicularis*, pot fi transmise direct de la o persoană la alta, în timp ce altele, cum sunt *Ascaris lumbricoides, Necator americanus* și *Ancylostoma duodenale*, necesită o fază de dezvoltare la sol. Deoarece majoritatea paraziților helmintici nu se autoreproduc, pentru o încărcătură mare de viermi adulți sunt necesare expuneri repetate la parazit în stadiul său infecțios, de larvă sau ou. Prin urmare, boala clinică, spre deosebire de infecția asimptomatică, necesită în general o ședere prelungită într-o regiune endemică. Eozinofilia și nivelurile ridicate ale IgE serice sunt caracteristice multor infecții helmintice; atunci când nu pot fi explicate altfel, acestea trebuie să determine suspectarea unei helmintiaze oculte. O imunitate protectoare semnificativă la nematodele intestinale nu pare să se dezvolte, dar nici mecanismele de salvare imună a parazitului și răspunsurile imune ale gazdei la aceste infecții nu au fost elucidate în detaliu.

ASCARIDOZA *Ascaris lumbricoides* este cel mai mare parazit intestinal nematod la om, atingând până la 40 cm în lungime. Se estimează că sunt infectați 1 miliard de oameni.

Cei mai mulți indivizi infectați au o încărcătură mică de viermi și sunt asimptomatici. Boala clinică apare ca urmare a hipersensibilității pulmonare și a complicațiilor intestinale.

Ciclul biologic Viermii adulți trăiesc în lumenul intestinului subțire. Femelele mature de *Ascaris* sunt extrem de fecunde, fiecare producând până la 240.000 de ouă pe zi, care sunt eliminate o dată cu materiile fecale. Ouăle de ascarid, care au o rezistență remarcabilă la factorii de mediu, devin infectante după câteva săptămâni de maturare pe sol și pot rămâne infectante timp de ani de zile. După ce ouăle infectante sunt înghițite – prin transmitere fecal-orală – larvele eclozate în intestin invadează mucoasa, migrează pe cale circulatorie în plămâni, penetrează alveolele, ajung apoi în arborele bronșic și se întorc prin înghițire în intestinul subțire, unde se dezvoltă până la stadiul de viermi adulți. Între infecția inițială și producerea de ouă se scurg aproximativ 2-3 luni. Viermii adulți trăiesc circa 1-2 ani.

Epidemiologie *Ascaris* este larg răspândit în zonele cu climă tropicală și subtropicală, incluzând zonele rurale din sud-estul Statelor Unite. Transmiterea se produce în mod tipic prin intermediul solului contaminat cu fecale, datorită atât lipsei instalațiilor sanitare, cât și utilizării îngrășămintelor umane la fertilizarea solului. Datorită tendinței lor de a duce fecalele de la mână la gură, copiii mici din regiunile rurale sărace sunt cei mai afectați. Infecția în afara ariilor endemice, deși nu este obișnuită, poate apărea prin intermediul ouălor transportate pe legume.

Caracteristici clinice În timpul fazei pulmonare a migrării larvare, după aproximativ 9-12 zile de la ingestia ouălor, pacienții pot dezvolta o tuse iritativă, neproductivă și disconfort substernal sub formă de arsură, agravat de tuse sau inspir profund. Dispneea și sputa cu striații sanguinolente sunt mai puțin frecvente. Febra este de obicei prezentă și poate depăși 38,5^{0}C. Eozinofilia apare în timpul acestei faze simptomatice și scade lent în câteva săptămâni. Pe radiografia toracică apar semne de pneumonie eozinofilică (sindromul Loeffler), cu infiltrate rotunde sau ovalare, cu dimensiuni de la câțiva milimetri la mai mulți centimetri. Aceste infiltrate pot fi tranzitorii și intermitente, dispărând după câteva săptămâni. În locurile unde există o transmitere sezonieră a parazitului, *Ascaris* poate determina pneumonii sezoniere cu eozinofilie la gazde anterior infectate și sensibilizate.

În infecțiile stabilite, viermii adulți din interiorul intestinului subțire nu determină de obicei apariția simptomelor. În infecțiile masive, mai ales la copii, un bolus mare de viermi agregați poate produce durere și ocluzia intestinului subțire, care poate fi complicată cu perforare, invaginare sau volvulus. Viermii solitari pot cauza boala atunci când migrează în locuri ectopice. Un vierme mare poate intra și obstrucționa arborele biliar, producând colică biliară, colecistită, colangită, pancreatită și, rar, abcese intrahepatice. Migrarea ascendentă a unui vierme adult în esofag poate provoca tuse și eliminarea orală a viermelui. În zonele cu endemie crescută, ascaridoza intestinală și biliară poate fi alături de apendicita acută și litiaza biliară una din cauzele abdomenului acut chirurgical.

Examene de laborator Cele mai multe cazuri de ascaridoză pot fi diagnosticate prin detectarea microscopică a ouălor mamelonate caracteristice de *Ascaris* (65 pe 45 μm) în eșantioane din materii fecale. Uneori, pacienții se prezintă după eliminarea unui vierme adult – identificabil prin mărimea lui mare și suprafața netedă, de culoare crem – în materiile fecale sau,

Tabelul 222-1

Principalii paraziți intestinali umani din clasa nematodelor

	Nematodul parazitar				
Caracteristică	***Ascaris lumbricoides*** **(vierme cilindric)**	***Necator americanus Ancylostoma duodenale*** **(vierme cârlig)**	***Strongyloides stercoralis***	***Trichuris trichiura*** **(viermele bici)**	***Enterobius vermicularis*** **(oxiur)**
Prevalența globală la oameni (milioane)	1000	900	50	500	300
Regiuni endemice	Pe tot globul	Zone tropicale și subtropicale	Zone tropicale și subtropicale	Pe tot globul	Pe tot globul
Stadiu infecțios	Ou	Larvă filariformă	Larva filarifomă	Ou	Ou
Cale de transmitere	Orală	Percutană	Percutană sau autoinfecție	Orală	Orală
Localizare digestivă a viermilor	Lumen jejunal	Mucoasa jejunală	Mucoasa intestinului subțire	Mucoasa cecului, colonului	Cec, apendice
Dimensiunea viermelui adult	15-40 cm	7-12 mm	2 mm	30-50 mm	8-13 mm (femela)
Pasaj pulmonar al larvelor	Da	Da	Da	Nu	Nu
Incubație* (zile)	60-75	40-100	17-28	70-90	35-45
Longevitate	1an	*N. americanus*: 2-5 ani *A. duodenale*: 6-8 ani	Decade (datorită autoinfecției	5 ani	2 luni
Fecunditate (ouă/zi/vierme)	240.000	*N. americanus*: 4.000-10.000 *A. duodenale*: 10.000-25.000	5.000-10.000	3.000-7.000	2.000
Simptome principale	Rareori ocluzie intestinală sau obstrucție biliară	Anemie feriprivă în infecțiile masive	Simptome digestive; malabsorbție sau septicemie în hiperinfecție	Simptome digestive, anemie	Prurit perianal
Stadiu diagnostic	Ouă în scaun	Ouă în scaun proaspăt, larve în scaun vechi	Larve în scaun sau aspirat duodenal; în spută în hiperinfecție	Ouă în scaun	Ouă din regiunea perianală pe banda de acetat de celuloză
Tratament	Mebendazol Albendazol† Pirantel-pamoat Citrat de piperazină	Mebendazol Pirantel-pamoat Albendazol†	Tiabendazol Albendazol† Ivermectin	Mebendazol Albendazol†	Mebendazol Pirantel-pamoat Albendazol†

* Timpul scurs de la infecție până la producerea ouălor de către femela matură
† Nu a fost aprobat de Food and Drug Administration

rar, prin cavitatea bucală sau prin nas. Precoce, în timpul fazei de migrare transpulmonară, când apare pneumonia eozinofilică, larvele pot fi găsite în spută sau în aspiratul gastric înainte ca ouăle diagnostice să apară în scaun. Eozinofilia, marcată în timpul acestui stadiu precoce, scade de obicei până la niveluri minime în infecția stabilizată. Viermii adulți mari pot fi vizualizați, adesea întâmplător, la examinarea cu substanță de contrast a tractului digestiv. O radiografie abdominală simplă poate evidenția conglomeratele de ascarizi în ansele pline cu gaz ale intestinului la pacienții cu ocluzie intestinală. Viermii din canalele pancreato-biliare pot fi detectați prin ecografie și colangiopancreatografie retrogradă endoscopică; ultima metodă a fost de asemenea utilizată pentru extragerea viermilor *Ascaris* din tractul biliar.

℞ TRATAMENT

Ascaridoza trebuie întotdeauna tratată pentru prevenirea eventualelor complicații grave. Mebendazolul sau albendazolul (care nu este încă aprobat de Administrația pentru Alimente și Medicamente – FDA) sunt eficiente. Acești derivați benzimidazolici sunt contraindicați în sarcină și în infecțiile masive, când pot provoca migrarea ectopică. Pirantel-pamoatul și citratul de piperazină nu prezintă riscuri în sarcină. Diareea și durerea abdominală ușoară sunt efecte secundare – rare – ale acestor substanțe. Ocluzia intestinală parțială poate fi rezolvată prin aspirare nasogastrică, administrare de lichide intravenoase și instilații cu piperazină printr-o sondă nasogastrică, dar ocluzia completă și complicațiile sale severe necesită intervenția chirurgicală imediată.

VIERMII CU CÂRLIG O pătrime din populația lumii este infectată cu una dintre cele două specii de viermi cu cârlig, *Ancylostoma duodenale* și *Necator americanus*. Cele mai multe persoane infectate sunt asimptomatice. Boala apare în condiții de încărcare parazitară masivă, durată prelungită a infecției și aport deficitar de fier, determinând anemie ferriprivă și uneori hipoproteinemie.

Ciclul biologic Viermii cu cârlig adulți, care au aproape 1 cm lungime, utilizează dinți bucali *(Ancylostoma)* sau lame tăioase *(Necator)* pentru a se fixa pe mucoasa intestinului subțire, aspirând sânge (0,2 ml pe zi pentru fiecare vierme adult *Ancylostoma*) și lichid interstițial. Viermii cu cârlig adulți produc mii de ouă pe zi. Ouăle sunt depozitate odată cu fecalele pe sol, unde larvele rabditiforme eclozează și se transformă în decurs de 1 săptămână în larve filariforme infectante. Larvele infectante penetrează tegumentul și ajung pe cale sanguină la nivel pulmonar. Acolo invadează alveolele și urcă prin căile respiratorii, fiind apoi înghițite și ajungând astfel în intestinul subțire. Timpul scurs de la invazia cutanată până la apariția ouălor în materiile fecale durează aproximativ 6-8 săptămâni, dar poate fi mai lung pentru *A. duodenale*. Larvele de *A. duodenale*, odată înghițite, pot supraviețui și se dezvoltă direct în mucoasa intestinală. Viermii cu cârlig adulți pot supraviețui timp de un deceniu, dar de obicei trăiesc circa 6-8 ani în cazul *A. duodenale* și 2-5 ani în cazul *N. americanus*.

Epidemiologie *A. duodenale* este răspândit în sudul Europei, Africa de Nord și nordul Asiei, iar *N. americanus* în emisfera vestică și Africa ecuatorială. Cele două specii apar simultan în multe regiuni tropicale, în principal în Asia de Sud-Est. În multe zone, copiii mai mari sunt cel mai frecvent și mai grav infectați cu viermi cu cârlig. În zonele rurale în care pământul este fertilizat cu materii fecale umane și adulții care lucrează pământul pot fi masiv infectați.

Caracteristici clinice Cele mai multe infecții cu viermi cu cârlig sunt asimptomatice. Larvele infectante pot provoca o dermatită maculopapulară pruriginoasă („mâncărimea solului“) la locul de penetrare în piele și tracturi sinuoase prin migrare subcutanată (similar cu larva migrans cutanată) la gazdele sensibilizate în prealabil. Migrarea larvelor la plămâni poate determina uneori o pneumonie tranzitorie ușoară, puțin frecventă față de cea determinată de *Ascaris*. În faza intestinală precoce, persoanele infectate pot prezenta durere epigastrică (adesea cu accentuare postprandială), diaree inflamatorie sau alte simptome abdominale, însoțite de eozinofilie. Consecința principală a infecției cronice cu viermi cu cârlig este deficitul de fier. Simptomele sunt minime dacă aportul de fier este adecvat, dar indivizii subnutriți dezvoltă simptome ale anemiei feriprive și ale hipoproteinemiei progresive, care includ slăbiciunea musculară, dispnee și depigmentare cutanată. Infecțiile intercurente pot accelera insuficiența cardiacă francă. Modificările la nivelul mucoasei intestinale sunt minime, iar malabsorbția este rară.

Examene de laborator Diagnosticul este stabilit prin evidențierea în materiile fecale a ouălor caracteristice ovalare de 40 pe 60 μm. Procedeele de concentrare a materiilor fecale pot fi necesare pentru detectarea infecțiilor ușoare. Ouăle celor două specii nu se pot diferenția. Dacă proba de scaun nu este examinată proaspăt, ouăle pot ecloza eliminând larvele rabditiforme, care trebuie deosebite de cele ale *Strongyloides stercoralis*. Pentru boala determinată de viermii cu cârlig este caracteristică anemia hipocromă, microcitară, ocazional cu eozinofilie sau hipoalbuminemie.

℞ TRATAMENT

Eradicarea parazitului poate fi realizată cu câteva medicamente antihelmintice, sigure și de înaltă eficiență, care cuprind mebendazolul și pirantel-pamoatul (vezi capitolul 214). Anemia feriprivă ușoară poate fi tratată doar cu fier pe cale orală. Boala severă dată de viermii cu cârlig, cu pierderi proteice și malabsorbție, necesită suport nutrițional și aport oral de fier, alături de tratamentul antiparazitar.

Ancylostoma caninum Acest parazit, vierme cu cârlig canin, a fost identificat drept cauză a enteritelor eozinofilice umane, în special în nord-estul Australiei. În această infecție zoonotică, viermii cu cârlig adulți se atașează de intestinul subțire (unde pot fi vizualizați prin endoscopie) și determină durere abdominală și eozinofilie locală intensă. Tratamentul cu mebendazol (100 mg de 2 ori pe zi, timp de 3 zile) este eficient.

STRONGILOIDOZA *Strongyloides stercoralis* se distinge prin capacitatea sa – neobișnuită printre helminți – de a se înmulți în gazda umană, permițând în acest fel întreținerea ciclurilor de autoinfecție datorate producției interne a larvelor infectante. Strongiloidoza poate astfel persista zeci de ani fără expunerea continuă la larve infectante exogene. La gazdele imunodeprimate, un număr mare de larve invazive de *Strongyloides* pot disemina în tot organismul și pot fi fatale.

Ciclul biologic În afară de ciclul parazitar de dezvoltare, *Strongyloides* poate urma și un ciclu de dezvoltare liberă în sol, care facilitează supraviețuirea parazitului în absența gazdelor mamifere. Larvele rabditiforme eliminate în fecale se pot transforma în larve filariforme, atât direct cât și după o fază de dezvoltare liberă în natură. Omul dobândește strongiloidoza ca urmare a contactului cu solul contaminat cu fecale, când larvele filariforme penetrează pielea sau mucoasele. Apoi larvele sunt transportate pe cale sanguină la plămâni, unde invadează spațiile alveolare; ele pătrund apoi în arborele bronșic, ajung în căile respiratorii superioare și sunt înghițite, ajungând astfel în intestinul subțire. Acolo larvele se maturizează, devenind viermi adulți, care penetrează mucoasa intestinului subțire proximal. Femela adultă de dimensiuni mici (2 mm lungime) se înmulțește prin partenogeneză; mascul adult parazit nu există. Ouăle eclozează local, în interiorul mucoasei intestinale,

eliberând larvele rabditiforme, care migrează în lumen și sunt eliminate împreună cu materiile fecale pe sol. Larvele rabditiforme din intestin se pot dezvolta și direct în larve filariforme, care penetrează peretele colonic sau pielea perianală și pătrund în circulație, reluând migrarea și realizând astfel continua reinfecție internă. Această autoinfecție ciclică permite strongiloidozei să persiste zeci de ani după ce gazda a părăsit regiunea endemică.

Epidemiologie *S. stercoralis* este răspândit sporadic la tropice, în regiuni umede, în special în Asia de Sud-Est, Africa sub-sahariană și Brazilia. În Statele Unite este endemic în partea de sud și este întâlnit la persoanele internate în instituțiile de boli cronice care au o igienă deficitară, la emigranți și la veterani de război, care au trăit în zone endemice din străinătate.

Caracteristici clinice În strongiloidoza necomplicată, mulți pacienți sunt asimptomatici sau prezintă simptome abdominale și/sau cutanate ușoare. Urticaria recurentă, afectând adesea fesele și pumnii, este cea mai frecventă manifestare cutanată. Larvele migratoare pot declanșa o erupție serpiginoasă patognomonică, *larva currens* („larva fugace“), o leziune pruriginoasă, reliefată, eritematoasă, care avansează cu viteză de până la 10 cm pe oră în decursul migrării larvare. Paraziții adulți pătrund în mucoasa duodenojejunală și pot produce durere abdominală, de obicei medioepigastrică, care mimează durerea din ulcerul peptic, cu deosebirea că este agravată de ingestia de alimente. Pot să apară greața, diareea, hemoragiile digestive, colita cronică ușoară și pierderea ponderală. Simptomele pulmonare sunt rare în strongiloidoza necomplicată. Eozinofilia este frecventă, cu niveluri variabile în timp.

Ciclul autoinfecției întreținute a strongiloidozei este în mod normal limitat de factori necunoscuți ce țin de sistemul imun al gazdei. Abolirea imunității gazdei ca urmare a terapiei imunosupresive, a afecțiunilor maligne concomitente sau a malnutriției determină hiperinfecția cu *Strongiloides*, cu generarea unui mare număr de larve filariforme. Poate să se accentueze colita, enterita sau malabsorbția. În strongiloidoza diseminată, larvele pot invada nu numai țesuturile digestive și plămânii, ci și sistemul nervos central, peritoneul, ficatul și rinichii. Mai mult, se poate dezvolta și o bacteriemie datorită florei intestinale ce penetrează barierele distruse ale mucoasei. Septicemia, pneumonia sau meningita cu germeni gram-negativi pot complica sau domina evoluția clinică. Eozinofilia este adesea absentă la pacienții sever infectați. Strongiloidoza diseminată, în special la pacienții care nu sunt suspectați de strongiloidoză și cărora li se administrează medicamente imunosupresive, poate fi fatală. Strongiloidoza este o complicație frecventă a infecției cu HTLV-1, dar strongiloidoza diseminată apare rar la pacienții infectați cu HIV.

Diagnostic În strongiloidoza necomplicată, evidențierea larvelor rabditiforme în scaun este diagnostică. Ouăle nu sunt aproape niciodată detectate, deoarece ele eclozează în intestin. Larvele rabditiforme au lungimea de 200-250 μm, prezintă o cavitate bucală scurtă, care le deosebește de alte larve rabditiforme ale viermilor cu cârlig. Un singur examen coproparazitologic poate detecta doar aproximativ o treime din infecțiile necomplicate în care au fost eliminate puține larve. Examinările repetate sau metoda de concentrare Baermann ameliorează sensibilitatea diagnosticului pe baza examenului coproparazitologic. Dacă examenul coproparazitar este negativ, *Strongyloides* poate fi detectat în probele de conținut duodenojejunal obținute prin aspirație, biopsie sau prin metoda Enterotest. Un test ELISA pentru anticorpi față de antigenele excretate și secretate de *Strongyloides* este o metodă sensibilă pentru diagnosticarea infecțiilor necomplicate. În strongiloidoza diseminată, larvele filariforme (cu o lungime de 550 μm) trebuie căutate la examenul coproparazitologic și în eșantioanele obținute din alte zone de localizare potențială a larvelor migratoare, incluzând sputa, lichidul de lavaj bronhoalveolar sau lichidul de drenaj chirurgical.

Rx TRATAMENT

Chiar în stadiul asimptomatic, strongiloidoza trebuie să fie tratată, datorită posibilității de producere a unei hiperinfecții fatale. Tiabendazolul (25 mg/kg x 2 pe zi) este în general administrat timp de 2 zile, dar în strongiloidoza diseminată administrarea trebuie prelungită până la 5-7 zile sau până când parazitul este eliminat. Efectele secundare obișnuite ale tiabendazolului includ greață, vărsături, diaree, amețeli și tulburări neuropsihice. Deoarece tiabendazolul are eficiență variabilă, examenul coproparazitologic și eozinofilia, ca și simptomele clinice, trebuie să fie monitorizate după tratament. Albendazolul și ivermectina sunt promițători pentru tratamentul bolii intestinale, dar până în prezent doar tiabendazolul s-a demonstrat a fi eficient în strongiloidoza diseminată.

Strongyloides fülleborni Această specie rară, care a fost semnalată în Africa și Papua Noua Guinee, se presupune că se transmite pe cale interumană și prin laptele matern. *Strongyloides fülleborni* eliberează în scaun saci membranari plini cu ouă. Cel mai frecvent afectați sunt sugarii și copiii mici, care prezintă distensie abdominală, detresă respiratorie, vărsături și diaree.

TRICOCEFALOZA Cele mai multe infecții cu viermele bici, *Trichuris trichiura*, sunt asimptomatice, dar infecțiile masive pot produce simptome digestive. Ca și alți helminți care se transmit prin sol, viermele bici este distribuit global la tropice și subtropice și apare cel mai frecvent la copiii săraci.

Ciclul biologic O secțiune posterioară îngroșată și o porțiune anterioară efilată conferă acestui parazit forma caracteristică, asemănătoare unui bici. Viermii adulți populează colonul și cecul, cu porțiunile anterioare filiforme pătrunzând în mucoasa superficială. Miile de ouă depuse zilnic de femela adultă se elimină prin fecale și se maturizează pe sol. După ingestie, ouăle infecțioase eclozează în duoden, eliminând larvele care se maturizează înaintea migrării în intestinul gros. Ciclul complet durează aproape 3 luni, iar viermii adulți pot trăi timp de câțiva ani.

Caracteristici clinice Reacțiile tisulare la viermii bici sunt ușoare. Majoritatea indivizilor infectați nu prezintă simptome și nici eozinofilie. Infecțiile masive pot determina durere abdominală, anorexie și diaree sanguinolentă sau mucoasă, asemănătoare bolii inflamatorii a intestinului. Prolapsul rectal poate apărea datorită infecțiilor masive la copii, care adesea suferă de malnutriție și alte boli diareice. Încărcarea parazitară moderat masivă contribuie și la întârzierea creșterii.

Diagnostic și tratament Ouăle viermilor bici, având formă caracteristică de lămâie, cu dimensiuni de 50 pe 20 μm, sunt rapid detectate la examenul coproparazitologic. Viermii adulți, care măsoară 3-5 cm lungime, pot fi uneori văzuți la sigmoidoscopie. Mebendazolul este lipsit de riscuri și eficient pentru tratament (vezi capitolul 214).

ENTEROBIAZA (OXIURAZA) *Enterobius vermicularis* este mai frecvent în țările temperate decât la tropice. Peste 40 de milioane de americani, în special copii școlari, se estimează că sunt infectați cu oxiuri.

Ciclul de viață și epidemiologie Viermele adult *Enterobius* măsoară aproximativ 1 cm lungime și trăiește în lumenul intestinal. Femela purtătoare de ouă migrează în timpul nopții în regiunea perianală și elimină până la 10.000 de ouă imature. Ouăle devin infectante în decurs de câteva ore și sunt transmise prin pasaj de la mână la gură. Larvele eclozează și se maturizează complet la nivelul intestinului. Acest ciclu de viață durează aproape 1 lună, iar viermii adulți supraviețuiesc timp de aproape 2 luni. Autoinfecția apare prin grataj perianal și transportul ouălor infectante de pe mâini, sau de sub unghii, la gură. Dată fiind transmiterea interumană extrem de facilă, oxiuraza este obișnuită printre membrii familiei și persoanele instituționalizate.

Caracteristici clinice Majoritatea infecțiilor cu oxiuri sunt asimptomatice. Pruritul perianal este simptomul principal. Gratajul este adesea mai intens noaptea – datorită migrării nocturne a femelei – și poate produce excoriații și suprainfecție bacteriană. Infecțiile masive pot produce dureri abdominale și pierdere ponderală. Rareori oxiurii pot invada tractul genital feminin, producând vulvovaginite și granuloame pelvice sau peritoneale. Eozinofilia sau nivelurile serice crescute ale IgE sunt rare.

Diagnostic Întrucât ouăle de oxiuri nu sunt de obicei eliminate în intestin, diagnosticul nu poate fi făcut prin evidențierea ouălor în fecale. În schimb, depozitarea acestora în regiunea perianală este detectată prin aplicarea – dimineața – a unei benzi curate de acetat de celuloză în regiunea perianală. După transferarea benzii pe o lamă de microscop, examinarea cu un obiectiv de magnitudine scăzută va evidenția ouăle ovalare caracteristice ale oxiurului (55 pe 25 μm).

Rx TRATAMENT

Toate persoanele afectate trebuie tratate cu o doză de mebendazol sau pirantel-pamoat, repetată după 10-14 zile (vezi capitolul 214). Tratarea persoanelor ce locuiesc în aceași casă este de asemenea recomandată, pentru a elimina rezervoarele asimptomatice de reinfecție.

TRICOSTRONGILOZA Speciile de *Trichostrongylus,* care sunt în mod normal paraziți ai animalelor erbivore, pot infecta accidental omul, în special în Asia și Africa. Acest parazit a fost denumit *pseudo-vierme cu cârlig*, datorită similarităților din ciclul biologic și morfologia ouălor. Oamenii dobândesc infecția prin ingerarea accidentală a larvelor de *Trichostrongylus* de pe legumele cu frunze contaminate. Larvele nu migrează la om, dar se maturează direct în intestinul subțire, devenind viermi adulți. Acești viermi ingeră mult mai puțin sânge decât viermii cu cârlig; majoritatea persoanelor infectate sunt asimptomatice, dar infecțiile masive pot produce anemie ușoară și eozinofilie. Ouăle de *Trichostrongylus*, evidențiate la examenul coproparazitologic, seamănă cu cele ale viermilor cu cârlig, dar sunt mai mari (85 pe 115 μm). Tratamentul se realizează cu mebendazol (vezi capitolul 214).

ANISAKIAZA Anisakiaza este o infecție digestivă produsă prin ingestia accidentală a peștilor de apă sărată cruzi, care conțin larve de nematode aparținând familiei Anisakidae. Incidența anisakiazei în Statele Unite a crescut, ca rezultat al popularității sporite a meniurilor cuprinzând pește crud. Majoritatea cazurilor apar în Japonia, Olanda și Chile, unde peștele crud sub formă de sushi, heringi în saramură și, respectiv, seviche, constituie produse culinare tradiționale. Nematodele din familia Anisakidae parazitează multe animale marine, cum sunt balenele, delfinii și focile. În parcurgerea ciclului de viață parazitar complex afectând lanțul trofic marin, larvele infecțioase migrează în musculatura diverșilor pești. Atât *Anisakis simplex*, cât și *Pseudoterranova decipiens* au fost implicate în anisakiaza umană, dar un sindrom gastric identic poate fi produs de larvele roșii ale paraziților eustrongylides ale păsărilor mâncătoare de pești. Când omul consumă pește crud infectat, larvele vii pot fi expectorate în interval de 48 de ore. Larvele pot însă și să penetreze imediat mucoasa stomacului. În interval de câteva ore urmează o durere violentă în abdomenul superior, însoțită de greață și uneori vărsături, mimând un abdomen acut. Diagnosticul poate fi stabilit prin vizualizare directă la endoscopia superioară, evidențierea viermelui prin examen radiografic cu substanță de contrast sau prin examenul histopatologic al țesutului extras. Pentru cei experimentați este preferată prima tehnică, deoarece extracția prin tehnica endoscopică a larvei localizate în intestin este curativă. Larvele pot, de asemenea, să ajungă la intestinul subțire, unde penetrează mucoasa și provoacă un răspuns granulomatos eozinofilic puternic. Simptomele pot apărea la 1-2 săptămâni după ingerarea cărnii infectate, cu durere abdominală intermitentă, diaree, greață și febră asemănătoare bolii Crohn. Diagnosticul poate fi sugerat prin studii baritate și confirmat prin rezecția curativă chirurgicală a granulomului, la nivelul căruia este localizat viermele. Ouăle de anisakid nu sunt prezente în scaun, pentru că larvele nu se maturizează la om. Larvele de anisakid din peștele de apă sărată sunt omorâte prin preparare termică la 60°C, congelare la -20°C timp de 3 zile sau congelare comercială, dar nu și prin sărare, marinare sau afumare la rece a peștelui.

CAPILARIOZA Capilarioza intestinală este produsă prin ingestia peștelui crud infectat cu *Capillaria philippinensis*. Autoinfecția ulterioară poate duce la un sindrom sever cașectizant. Boala apare în Filipine și Tailanda, ocazional și în alte regiuni din Asia. Ciclul natural al *C. philippinensis* afectează peștele din apa dulce sau sălcie. După ce omul mănâncă pește crud, larvele ajung în intestin și se maturizează în viermi adulți, care produc direct larve invazive, ce produc inflamația intestinală și distrugerea vililor. Capilarioza are un debut insidios, cu durere abdominală nespecifică și diaree apoasă. Dacă nu este tratată, autoinfecția progresivă poate duce la enteropatie cu pierdere de proteine și malabsorbție severă, ducând până la deces datorită cașexiei, insuficienței cardiace sau suprainfecției. Diagnosticul este stabilit prin identificarea ouălor caracteristice în formă de arahidă (20 pe 40 μm) la examenul coproparazitologic. Pacienții în stare gravă necesită spitalizare și terapie suportivă, în plus față de tratamentul antihelmintic – prelungit – cu mebendazol sau albendazol (vezi capitolul 214).

ANGIOSTRONGILOZA ABDOMINALĂ Angiostrongiloza abdominală este întâlnită în America Latină și Africa. Parazitul zoonotic *Angiostrongylus costaricensis* produce ileocolită eozinofilică ca urmare a ingestiei de vegetale contaminate. *A. costaricensis* parazitează în mod normal șobolanul alb și alte rozătoare, având drept gazde intermediare limacșii și melcii. Omul se infectează prin ingerarea accidentală a larvelor infectante din secreția moluștelor depozitată pe fructe sau legume; copiii sunt expuși celui mai mare risc. Larvele penetrează peretele intestinal și migrează în artera mezenterică, unde se dezvoltă, devenind viermi adulți. Ouăle depozitate în peretele intestinal provoacă o reacție granulomatoasă eozinofilică intensă, iar viermii adulți pot produce arterită mezenterică, tromboză sau infarct intestinal franc. Simptomele pot mima apendicita, incluzând durere și sensibilitate abdominală, febră, vărsături și o masă tumorală palpabilă în fosa iliacă dreaptă. Leucocitoza și eozinofilia sunt pronunțate. Clisma baritată poate releva defecte de umplere ileocecală, dar diagnosticul definitiv este de obicei stabilit pe cale chirurgicală, cu rezecția intestinală parțială. Examenul anatomopatologic arată un perete intestinal îngroșat, cu granuloame eozinofilice, înconjurând ouăle de *Angiostrongylus*. În cazurile nechirurgicale, diagnosticul se stabilește doar pe baza semnelor clinice, deoarece larvele și ouăle nu pot fi detectate în materiile fecale. Terapia medicamentoasă pentru angiostrongilioză nu este satisfăcătoare. Îngrijirea atentă și rezecția chirurgicală în caz de simptome severe sunt elementele principale ale tratamentului.

BIBLIOGRAFIE

ASH LR, ORIHEL TC: *Atlas of Human Parasitology*, 3d ed. Chicago, ASCP Press, 1990

COOPER ES, BUNDY DAP: Trichuris is not trivial. Parasitol Today 4:301, 1988

CROESE J et al: Human enteric infection with canine hookworms. Ann Intern Med 120:369, 1994

CROSS JH: Intestinal capillariasis. Clin Microbiol Rev 5:120, 1992

DUARTE Z et al: Abdominal angiostrongyliasis in Nicaragua: A clinico-pathological study on a series of 12 case reports. Ann Parasitol Hum Comp 66:259, 1991

GENTA RM et al: Strongyloidiasis in US veterans of the Vietnam and other wars. JAMA 258:49, 1987

GYORKOS TW et al: Intestinal parasite infection in the Kampuchean refugee population 6 years after resettlement in Canada. J Infect Dis 166:413, 1992
HAQUE AK et al: Pathogenesis of human strongyloidiasis: Autopsy and quantitative parasitological analysis. Mod Pathol 7:276, 1994
HOTEZ PJ, PRITCHARD DI: Hookworm infection. Sci Am 272:68, 1995
KHUROO MS et al: Hepatobiliary and pancreatic ascariasis in India. Lancet 335:1503, 1990
LIU LX, WELLER PF: Strongyloidiasis and other intestinal nematode infections. Infect Dis Clin North Am 7:655, 1993
OCHOA B: Surgical complications of ascariasis. World J Surg 15:222, 1991
SCHAD GA, WARREN KS (eds): *Hookworm Disease: Current Status and New Directions*. London, Taylor and Francis, 1990
SCHANTZ PM: The dangers of eating raw fish. N Engl J Med 320:1143, 1989 [Editorial]

223

Thomas B. Nutman, Peter F. Weller

FILARIOZA ȘI INFECȚII ÎNRUDITE (LOIÁZA, ONCOCERCOZA ȘI DRACUNCULIAZA)

Filariile sunt nematode ce se localizează în țesutul subcutanat și în vasele limfatice. Opt specii de filarii infectează omul (tabelul 223-1); dintre acestea, patru – *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Onchocerca volvulus* și *Loa loa* – sunt responsabile de cele mai grave infecții. Se estimează că filariile, care infectează aproximativ 140 de milioane de persoane în toată lumea, sunt transmise prin anumite specii de țânțari sau alte artropode și prezintă un ciclu de viață complex, care include stadiul infectant larvar, realizat la nivelul insectelor, și stadiul de vierme adult, izolat fie din limfaticele, fie din țesutul subcutanat al omului. Microfilariile rezultate din adulți, care, în funcție de specie, au 200-250 μm lungime și 5-7 μm lățime, pot fi învelite sau nu într-o teacă și pot migra în sânge sau prin piele (vezi tabelul 223-1). Pentru a realiza ciclul de viață, microfilariile sunt ingerate de vectorul artropod, unde în 1-2 săptămâni se dezvoltă larvele infectante. Viermii adulți trăiesc mulți ani, în timp ce microfilariile supraviețuiesc între 3 și 36 de luni.

De obicei, infecția apare doar după expuneri repetate și prelungite la larvele infectante. Deoarece manifestările clinice ale filariozei se dezvoltă relativ lent, aceste infecții trebuie considerate boli cronice, cu posibile efecte debilitante pe termen lung. Din punctul de vedere al naturii, severității și apariției în timp a manifestărilor clinice, pacienții cu filarioză născuți în zone endemice și la care expunerea este prezentă tot timpul vieții pot prezenta forme de boală semnificativ diferite față de călători sau persoanele recent mutate în aceleași regiuni. În mod caracteristic, boala este mult mai acută și mai intensă la persoanele nou expuse decât la nativii din zonele endemice.

FILARIOZA LIMFATICĂ

Filarioza limfatică este produsă de *W. bancrofti, B. malayi* sau *B. timori*. Parazitul adult filariform este localizat atât în canalele limfatice, cât și în ganglioni, unde pot rămâne viabili pentru mai mult de două decenii.

EPIDEMIOLOGIE *W. bancrofti*, cea mai răspândită filarie umană, afectează aproximativ 80 de milioane de oameni și se găsește în zonele tropicale și subtropicale, incluzând Asia, insulele din Pacific, Africa, zone din America de Sud și bazinul Caraibian. Omul este singura gazdă definitivă a parazitului. În general, formele subperiodice sunt întâlnite doar în insulele Pacificului; în alte zone, *W. bancrofti* are periodicitate nocturnă. (Formele de microfilarii cu periodicitate nocturnă sunt puține la număr în sângele periferic pe timpul zilei, dar numărul lor crește noaptea, în timp ce formele subperiodice de microfilarii sunt prezente în sângele periferic tot timpul, atingând un nivel maxim după-amiaza.) Vectorii naturali sunt țânțarii *Culex fatigans* în mediul urban, iar în mediul rural, țânțarii anofeli sau aedieni.

Filarioza brugiană produsă de *B. malayi* apare în principal în China, India, Indonezia, Coreea, Japonia, Malaiezia și Filipine. *B. malayi* are de asemenea două forme, distincte prin periodicitatea microfilaremiei. Forma nocturnă, care este cea mai frecventă, apare în zonele cu câmpuri de orez de pe coaste, în timp ce formele subperiodice sunt întâlnite în păduri. *B. malayi* infectează în mod natural atât pisicile, cât și gazdele umane. *B. timori* există doar în două insule din Indonezia.

ANATOMIE PATOLOGICĂ Principalele modificări anatomopatologice rezultă din lezarea inflamatorie a vaselor limfatice, produsă de viermele adult, și nu de microfilarii. Viermii adulți trăiesc în limfaticele aferente sau în sinusurile ganglionilor limfatici și produc dilatația și îngroșarea pereților vaselor limfatice. Plasmocitele, eozinofilele și macrofagele infiltrează vasele infectate și țesuturile din jur, cu proliferarea țesutului endotelial și conjunctiv, ducând la sinuozități ale vaselor limfatice și la alterarea valvelor limfatice, care devin incompetente. Limfedemul și modificările de stază cronică cu edem ferm sau dur se dezvoltă în tegumentul supraiacent. Aceste consecințe ale filariozei se datorează atât efectelor directe ale parazitului, cât și răspunsului imun al gazdei față de parazit. Acest răspuns imun se presupune că determină procese granulomatoase și proliferative, care precedă obstrucția limfatică. Se crede că atâta timp cât viermele rămâne viabil, vasul rămâne accesibil, iar moartea parazitului duce la accentuarea reacției granulomatoase și fibrozante. Rezultă astfel obstrucția limfatică și, în ciuda preluării sarcinii de către vasele colaterale, compromiterea funcției limfatice.

CARACTERISTICI CLINICE Manifestările obișnuite ale filariozei limfatice sunt reprezentate de microfilaremia asimptomatică, hidrocel, inflamația și obstrucția limfatică. Microfilaremia asimptomatică este prezentă la majoritatea persoanelor infectate, clinic sănătoase. Bărbații afectați prezintă frecvent afectarea scrotului, în special datorită prezenței viermilor adulți în limfaticele cordonului spermatic. Se pot dezvolta hidrocele și, în stadii avansate, ele pot evolua spre elefantiazis scrotal. Limfangita acută și limfadenita cu febră înaltă („febra filarială“) sunt adeseori acompaniate de frisoane puternice și edem local tranzitor. Episoadele pot recidiva periodic și, de obicei, se remit spontan după 7-10 zile. Limfangita se dezvoltă caracteristic într-un mod descendent sau retrograd, extinzându-se periferic de la nivelul ganglionului, unde se presupune a fi localizat parazitul. Ganglionii limfatici regionali sunt adesea măriți, iar canalul limfatic poate deveni în întregime indurat și inflamat. Concomitent se pot dezvolta tromboze locale. În filarioza brugiană, de-a lungul traiectului limfatic se pot forma abcese locale care se pot rupe. Limfadenita și limfangita pot apărea atât la extremitățile superioare, cât și la cele inferioare – în filariozele bancroftiană și brugiană – dar implicarea limfatică genitală se dezvoltă aproape exclusiv în infecția cu *W. bancrofti*. Afectarea genitală se poate manifesta prin funiculită, epididimită și durere și sensibilitate scrotală.

Dacă afectarea limfatică evoluează spre obstrucție limfatică, pot apărea modificări permanente, asociate cu elefantiazis. Edemul deprimabil precoce este urmat de edemul dur. Odată cu îngroșarea țesuturilor subcutanate apare hiperkeratoza, fisurarea pielii și modificările hiperplazice. Este obișnuită suprainfectarea bacteriană a țesuturilor slab vascularizate. În filarioza bancroftiană pot apărea limfedemul scrotal. Dacă limfaticele retroperitoneale se obstruează, creșterea presiunii duce la ruperea limfaticelor renale și la apariția chiluriei, care este de obicei intermitentă și apare predominant dimineața.

Manifestările clinice ale filariozei sunt diferite la călătorii sau la persoanele aflate în tranzit, care au intrat recent într-o zonă endemică. De obicei, după 3-6 luni de la muşcăturile produse de un număr suficient de vectori infectanţi, la persoanele recent expuse pot apărea inflamaţii limfatice sau scrotale acute, cu sau fără urticarie şi angioedem localizat. Limfadenita epitrohleară, axilară, femurală sau inghinală este adesea urmată de limfangita cu evoluţie retrogradă. Atacurile acute au durată scurtă şi, spre deosebire de febra filarială de la pacienţii născuţi în zonele endemice, nu sunt însoţite de febră. Prin expuneri prelungite la ţânţarii infectaţi, aceste episoade acute, dacă nu sunt tratate, devin şi mai severe şi conduc spre inflamaţia şi obstrucţia permanentă a limfaticelor.

DIAGNOSTIC Diagnosticul definitiv poate fi stabilit doar prin identificarea parazitului şi, din acest motiv, este dificil. Viermii adulţi, localizaţi în vasele limfatice şi în ganglioni, sunt în mare măsură inaccesibili. Microfilariile pot fi găsite în sânge, în lichidul din hidrocel, sau – ocazional – în alte lichide. Aceste lichide umorale pot fi examinate microscopic, atât direct, cât şi – cu o mai mare sensibilitate – după concentrarea parazitului prin trecerea lichidului printr-un filtru de policarbonat cilindric cu pori (mărimea porilor de 3 μm) sau prin centrifugarea fluidului fixat cu formalină 2% (tehnica de concentrare Knott). Momentul recoltării sângelui este critic şi trebuie să se bazeze pe periodicitatea microfilariei în zona endemică implicată. Multe persoane infectate nu prezintă microfilaremie, aşa că la aceşti pacienţi diagnosticul definitiv poate fi dificil de stabilit; în unele situaţii, diagnosticul trebuie stabilit pe baza manifestărilor clinice. Episoadele acute ale filariozei limfatice trebuie diferenţiate de tromboflebită, infecţii şi traumatisme. Limfangita cu evoluţie retrogradă este o trăsătură clinică caracteristică, care ajută la diferenţierea limfangitei filariale de limfangitele bacteriene, cu evoluţie tipică ascendentă. Limfedemul filarial cronic trebuie deosebit de limfedemul malign, de cicatricele postoperatorii, de traumatisme, de afecţiunile edematoase cronice şi de malformaţiile congenitale ale sistemului limfatic.

Eozinofilia, creşterea nivelului IgE seric şi a concentraţiei anticorpilor antifilarici susţin diagnosticul de filarioză limfatică. Pot exista totuşi reacţii încrucişate între antigenul filaric şi antigenele altor helminţi, inclusiv obişnuiţii viermi cilindrici intestinali, astfel încât interpretarea testelor serologice poate fi dificilă. În plus, rezidenţii din zonele endemice pot deveni sensibili la antigenele filarice, fără a avea infecţie filarică manifestă, prin expunerea la ţânţarii infectaţi.

Testele pentru antigenele circulante ale *W. bancrofti* permit diagnosticul infecţiei microfilaremice şi a infecţiei criptice (amicrofilaremică). Reacţia de polimerizare în lanţ bazată pe analiza ADN-ului *W. bancrofti* şi *B. malayi* în sânge a fost, de asemenea, perfecţionată.

Evaluarea funcţiei limfatice prin limfoscintigrafie poate furniza informaţii utile în cazurile de filarioză limfatică. Procedura implică injectarea intradermică sau subcutanată de albumină marcată cu ^{99}Tc sau dextran marcat cu ^{99}Tc (deşi acesta din urmă nu este aprobat de FDA) şi efectuarea ulterioară de secvenţe imagistice cu o cameră gamma. La bărbaţii cu filarioză limfatică suspectată, examinarea scrotului prin ecografie poate evidenţia ganglionii sau dilataţiile limfatice. Utilizarea transductorilor cu frecvenţă înaltă (7,5 – 10 MHz) şi a tehnicilor Doppler poate evidenţia paraziţii mobili în limfaticele scrotale.

Rx TRATAMENT

În prezent, tratamentul filariozei limfatice este limitat la dietilcarbamazină (DEC), 6 mg/kg pe zi, administrat atât în doză unică, cât şi fracţionată, timp de 2-3 săptămâni. Această schemă terapeutică elimină microfilariile din sânge şi are un efect limitat, dar cert, asupra parazitului adult. Dacă în cele din urmă câţiva paraziţi vor supravieţui, aşa cum se întâmplă adesea, microfilaremia şi semnele clinice pot reapărea la câteva luni după terapie. Există câteva dovezi care arată că administrarea în mai multe cure a DEC sau administrarea continuă a unor doze mici de DEC poate produce vindecarea. Ivermectina, medicament activ în oncocercoză, a fost probat în terapia filariozei limfatice; în doză unică (neaprobată de FDA) pare să fie la fel de eficace ca DEC în ceea ce priveşte eliminarea microfilariilor. Efectele adverse ale tratamentului cu DEC sau cu ivermectină includ febra, frisoanele, artralgiile, cefaleea, greaţa şi vărsăturile. Atât apariţia, cât şi severitatea acestor reacţii sunt legate direct de numărul microfilariilor din sânge şi reflectă o reacţie acută faţă de antigenele eliberate prin moartea paraziţilor. Pentru evitarea acestor efecte adverse fie se va administra o doză iniţial mică de DEC, ce se va mări progresiv în câteva zile până la doza maximă, fie se vor administra – preventiv – glucocorticoizi.

Tabelul 223-1

Caracteristici ale filariilor

Microorganism	Periodicitate	Distribuţie	Vector	Localizarea adultului	Localizarea microfilariei	Înveliş
Wuchereria bancrofti	Nocturnă	Cosmopolită, În principal India, China, Indonezia	*Culex* (ţânţari) *Anopheles* (ţânţari) *Aedes* (ţânţari)	Limfatice	Sânge	+
	Subperiodică	Pacificul de Est	*Aedes* (ţânţari)	Limfatice	Sânge	+
Brugia malayi	Nocturnă	Asia de Sud-Est, Indonezia, India	*Mansonia, Anopheles* (ţânţari)	Limfatice	Sânge	+
	Subperiodică	Indonezia, Asia de Sud-Est	*Coquilletidia* (ţânţari) *Mansonia* (ţânţari)	Limfatice	Sânge	+
Brugia timori	Nocturnă	Indonezia	*Anopheles* (ţânţari)	Limfatice	Sânge	+
Loa loa	Diurnă	Africa Centrală şi de Vest	*Chrysops* (muştele căprioarelor)	Subcutanată	Sânge	+
Onchocerca volvulus	Nici una	America de Sud şi Centrală, Africa	*Simulium* (muşte negre)	Subcutanată	Piele, ochi	–
Mansonella ozzardi	Nici una	America de Sud şi Centrală	*Culicoides* (musculiţe)	Nedeterminată	Sânge	–
		Insulele Caraibe	*Simulium* (muşte negre)			
Mansonella perstans	Nici una	America de Sud şi Centrală, Africa	*Culicoides* (musculiţe)	Cavităţi naturale ale corpului, mezenter, perirenal	Sânge	–
Mansonella streptocerca	Nici una	Africa de Vest şi Centrală	*Culicoides* (musculiţe)	Subcutanată	Piele	–

Tratamentul obstrucției limfatice cronice este dificil, dar poate da rezultate. Ridicarea membrului infectat și menținerea în această poziție, folosirea ciorapilor elastici și igiena locală elimină unele simptome asociate. Decompresiunea chirurgicală prin șuntări limfovenoase vine în ajutorul membrelor sever afectate. Hidrocelul poate fi drenat sau tratat chirurgical. Tratamentul chiluriei filariozice este nesatisfăcător; nici intervenția chirurgicală, nici scleroza limfaticelor infectate nu este eficace.

PROFILAXIE De obicei evitarea înțepăturii de țânțar nu este posibilă pentru rezidenții din zonele endemice, dar vizitatorii trebuie să folosească insecticide și plase de țânțari. DEC poate opri dezvoltarea larvelor și este util și ca agent profilactic, cu toate că schema terapeutică optimă pentru profilaxie nu a putut fi stabilită. Tratamentul în masă cu DEC duce la scăderea nivelului microfilariilor într-o comunitate, putând întrerupe transmiterea prin vectori în rândul oamenilor.

EOZINOFILIA PULMONARĂ TROPICALĂ

Eozinofilia pulmonară tropicală (EPT) este un sindrom distinct, care apare la unele persoane infectate cu specii de filarii limfatice. Acest sindrom afectează bărbații și femeile în proporție de 4:1, adesea în timpul celei de-a treia decade de viață. Majoritatea cazurilor au fost înregistrate în India, Pakistan, Sri Lanka, Brazilia și Asia de Sud-Est.

CARACTERISTICI CLINICE Caracteristicile principale includ antecedentele de rezidență într-o regiune endemică pentru filarii, tusea paroxistică cu wheezing, care apare de obicei noaptea (și este legată probabil de periodicitatea nocturnă a microfilariilor), pierderea ponderală, subfebrilitatea, adenopatia și eozinofilia sanguină pronunțată (peste 3000/μl). Radiografia toracică poate fi normală, dar în general arată o accentuare a desenului bronhovascular; în câmpurile pulmonare mijlocii și inferioare pot fi prezente leziuni difuze miliare sau opacități de dimensiuni mici. Jumătate din testele funcționale pulmonare arată anomalii obstructive, iar în cele mai multe apar anomaliile restrictive. Nivelul IgE seric total (10.000-100.000 ng/ml) și titrul anticorpilor antifilarici sunt în mod caracteristic crescute.

ANATOMIE PATOLOGICĂ În EPT are loc o îndepărtare rapidă a microfilariilor și antigenelor parazitare din torentul sanguin, cu migrarea acestora la nivelul plămânilor, simptomele clinice rezultând din reacțiile alergice și inflamatorii provocate de paraziții îndepărtați. La unii subiecți, microfilariile sechestrate în alte organe reticuloendoteliale pot produce hepatomegalie, splenomegalie sau limfadenopatie. Este adesea prezent un infiltrat intraalveolar marcat, bogat în eozinofile. Dacă tratamentul nu a avut succes, fibroza interstițială poate duce la lezare pulmonară progresivă.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL EPT trebuie să fie diferențiată de astm, sindrom Löffler, aspergiloza bronhopulmonară alergică, granulomatoza alergică cu angeită (sindrom Churg-Strauss), vasculitele sistemice (mai ales periarterita nodoasă și granulomatoza Wegener), pneumonia eozinofilică cronică și sindromul hipereozinofilic idiopatic. În plus față de istoricul legat de expunerea geografică la filarii, alte caracteristici utile pentru diferențierea EPT includ wheezing exclusiv nocturn, nivel de anticorpi antifilarici foarte crescut și un răspuns inițial rapid la tratamentul cu DEC.

Rx TRATAMENT

DEC este folosit în doză de 4-6 mg/kg pe zi, timp de 14 zile. De obicei, rezoluția simptomelor apare în 3-7 zile după inițierea terapiei. Recurența, care apare la aproximativ 12-25% din indivizi (uneori după ani de zile), necesită reluarea tratamentului.

ONCOCERCOZA

Oncocercoza („cecitatea riverană“) este cauzată de nematodul filarial *Onchocerca volvulus*, care afectează circa 13 milioane de persoane. Majoritatea persoanelor infectate cu *O. volvulus* locuiesc în regiunea ecuatorială africană, extinzându-se de la coasta atlantică la coasta Mării Roșii. Aproximativ 70.000 de persoane sunt infectate în Guatemala și Mexic, cu mici focare în Venezuela, Columbia, Brazilia, Ecuador, Yemen și Arabia Saudită. Oncocercoza reprezintă a doua cauză de cecitate de etiologie infecțioasă în lume.

ETIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE Infecția la oameni începe prin depunerea larvelor infectante în tegument prin înțepătura unei muște negre infectate. Din larvele infectante rezultă adulții, care sunt găsiți tipic în nodulii subcutanați. După o perioadă de 7 luni până la 3 ani de la momentul infectării, femela purtătoare eliberează microfilariile, care migrează din nodul și, străbătând țesuturile, se concentrează în derm. Infecția este transmisă altei persoane atunci când musca femelă ingeră microfilarii din pielea gazdei, microfilarii care devin apoi larve infectante. Dimensiunile femelei și ale masculului adult de *O. volvulus* sunt de aproximativ 40-60 cm, respectiv, 3-6 cm lungime. Durata de viață a adultului poate ajunge până la 18 ani, cu o medie de aproximativ 9 ani. Deoarece musca vectoare își are habitatul de-a lungul cursurilor râurilor repezi și torentelor de apă, restrângându-și zborul pe o arie de câțiva kilometri în cadrul acestei zone, atât înțepătura cât și transmiterea bolii sunt extrem de intense în aceste locuri.

ANATOMIE PATOLOGICĂ Oncocercoza afectează în primul rând pielea, ochii și ganglionii limfatici. Spre deosebire de filariile limfatice, leziunile din oncocercoză sunt provocate de microfilarii, și nu de adulți. În piele modificările inflamatorii sunt moderate sau cronice și se pot finaliza cu pierderea elasticității fibrelor, atrofie și fibroză. Nodulii subcutanați, numiți oncocercomata, sunt formați în primul rând din țesuturi fibroase ce înconjoară viermele adult, adesea cu un inel periferic de celule inflamatorii. La nivelul ochiului, neovascularizația și cicatrizarea corneei duc la opacități corneene și orbire. Inflamația din camera anterioară și posterioară a globului ocular poate conduce frecvent la uveită anterioară, corioretinită și atrofie optică. Opacitățile punctiforme sunt datorate unei reacții inflamatorii ce înconjoară microfilariile moarte sau pe cale de distrugere; multe alte manifestări ale oncocercozei sunt încă neclare.

CARACTERISTICI CLINICE **Tegumentele** Pruritul și erupția sunt cele mai frecvente manifestări ale oncocercozei. Pruritul poate fi extrem de supărător; rash-ul este în mod caracteristic o erupție papulară care este mai degrabă generalizată decât localizată la o anumită zonă a corpului. Infecția de lungă durată are ca rezultat ridarea exagerată și prematură a pielii, pierderea elasticității fibrelor și atrofia epidermului, ceea ce poate duce la hipotonicitatea pielii în exces și la hipo- sau hiperpigmentare. Dermatita eczematiformă localizată poate determina modificări hiperkerotozice, pigmentare și descuamări. Asemenea leziuni sunt deseori observate la nivelul extremităților inferioare, dar pot avea și o distribuție mult mai extinsă.

Oncocercomata Acești noduli subcutanați, care pot fi palpabili și/sau vizibili, conțin viermele adult. La pacienții africani, sunt localizați la nivelul coccisului și sacrului, la nivelul trohanterului femural, al crestei iliace antero-laterale și al altor proeminențe osoase. La pacienții latino-americani, nodulii subcutanați se găsesc preferențial în partea superioară a corpului, în particular la nivelul capului, gâtului și umerilor. Nodulii au dimensiuni variabile și – în mod caracteristic – sunt fermi și nu sunt dureroși. Se apreciază că pentru fiecare nodul palpabil există alți patru noduli nepalpabili profunzi.

Țesutul ocular Diminuarea acuității vizuale este cea mai gravă complicație a oncocercozei și afectează de obicei doar acele persoane cu infecție moderată sau masivă. Leziunile pot fi prezente în orice zonă a globului ocular. Cea mai obișnuită modificare precoce este conjunctivita cu fotofobie. La nivelul corneei, keratita punctiformă – reacție inflamatorie acută ce înconjoară microfilariile muribunde și manifestată sub forma unor opacități asemănătoare „fulgilor de zăpadă“ – este frecvent întâlnită la persoanele mai tinere și se remite fără complicații aparente. Keratita sclerozantă apare la aproximativ 5% din persoanele infectate cu tulpini din savană și la 1% din cei infectați cu tulpini din pădure, reprezentând cauza principală a orbirii prin oncocercoză din Africa. Uveita anterioară și iridociclita apar la circa 5% din persoanele infectate din Africa. În America Latină, complicațiile regiunii uveale anterioare (deformările pupilare) pot cauza glaucom secundar. Leziunile corioretiniene caracteristice se dezvoltă ca rezultat al atrofiei și hiperpigmentației epiteliului pigmentar retinian și coriopapilar. Pot apărea îngustarea câmpului vizual și atrofie optică francă.

Ganglioni limfatici Este frecvent întâlnită o adenopatie ușoară până la moderată, mai ales în regiunea femurală și inghinală, unde mărirea ganglionilor depinde de gravitație („regiune inghinală spânzurată“) și poate predispune la formarea herniilor inghinale și femurale.

Manifestări sistemice La pacienții cu infecții masive poate apărea cașexia, cu pierdere de țesut adipos și de masă musculară. Rata mortalității crește de trei-patru ori în rândul adulților care orbesc.

DIAGNOSTIC Diagnosticul de certitudine depinde de identificarea viermelui adult într-un nodul cutanat excizat sau, mult mai obișnuit, pe identificarea microfilariilor într-un fragment de piele. Fragmentele de piele se obțin cel mai bine printr-o prelevare sclero-corneală care recoltează probe de țesut cutanat fără sânge, ce se întind până imediat sub epiderm, fie prin ciupire, fie prin ridicarea pielii cu un ac și excizia unui fragment mic (1-3 mm), cu un scalpel steril. Țesutul biopsiat este incubat într-un mediu de cultură tisular sau în soluție salină, pe o lamă de sticlă sau într-o placă de microtitrare plată. După o incubație de 2-4 ore (în infecțiile ușoare se lasă la incubat peste noapte) se examinează microscopic larvele migrate din fragmentul cutanat.

TRATAMENT

Obiectivele majore ale terapiei sunt acelea de prevenire a apariției leziunilor ireversibile și de ameliorare a simptomelor. Excizia chirurgicală a nodulilor este recomandată atunci când aceștia sunt localizați la nivelul capului, datorită proximității viermilor adulți – producători de microfilarii – față de globul ocular, dar chimioterapia rămâne pe primul loc în cadrul tratamentului. Ivermectina, o lactonă macrociclică semisintetică, activă față de microfilarii, este medicamentul de elecție în oncocercoză. Se administrează oral în doză unică de 150 μg/kg, anual sau la șase luni. Reacțiile adverse în urma tratamentului sunt foarte reduse sau chiar pot lipsi la cei mai mulți pacienți. Pruritul, edemul cutanat și/sau rash-ul maculopapular apar aproximativ la 1-10% din cei tratați. Tratamentul este contraindicat la gravide, femei care alăptează, în afecțiunile sistemului nervos central care pot favoriza penetrarea ivermectinei în SNC (de exemplu meningita) și la copiii sub 5 ani. Deși tratamentul cu ivermectină duce la o marcată reducere a densității microfilariilor, efectele acestuia durează doar 6 luni. Suramina, un agent macrofilaricid eficient, dar potențial toxic, este recomandat doar dacă este necesară cura totală. Datorită nefrotoxicității medicamentului, funcția renală trebuie monitorizată îndeaproape în timpul tratamentului.

PROFILAXIE Controlul vectorilor a fost util în zonele înalt endemice, cu locuri de reproducere ale vectorului accesibile pulverizării de insecticide, dar majoritatea zonelor endemice pentru oncocercoză nu se pretează la acest tip de control. În timp ce persoanele care muncesc în zonele infestate cu muște pot micșora numărul de înțepături prin purtarea echipamentelor de protecție, această măsură nu este posibilă pentru marea majoritate a locuitorilor din focarele endemice. Nu a fost găsit nici un medicament care să prevină infecția cu *O. volvulus*.

LOIAZA

ETIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE Loiaza este produsă de *Loa loa* (viermele ocular african), prezent în pădurile umede ale Africii Centrale și de Vest. Paraziții adulți (femela având 50-70 mm lungime și 0,5 mm lățime, iar masculul, 25-35 mm lungime și 0,25 mm lățime) trăiesc în țesutul subcutanat; microfilariile circulă în sânge cu o periodicitate diurnă ce prezintă un vârf între ora 12:00 la amiază și ora 2:00 pm.

CARACTERISTICI CLINICE Manifestările la persoanele native din zonele endemice pot diferi de cele prezente la rezidenții temporari sau la călători. În rândul populației indigene, loiaza este adesea o infecție asimptomatică cu microfilaremie. Infecția poate fi recunoscută doar după migrarea subconjunctivală a viermelui adult (așa-numitul vierme ocular), sau se poate manifesta ca tumefacții episodice Calabar, angioedem localizat cu caracter trecător și eritem la nivelul extremităților, și – mai rar – în alte părți ale corpului. Nefropatia, encefalopatia și cardiomiopatia sunt rare. La cei care nu locuiesc în zonele endemice predomină simptomele alergice. Episoadele de edem Calabar tind să fie mult mai frecvente și mai debilitante; microfilaremia este rară, iar creșterea eozinofiliei și a nivelurilor anticorpilor antifilarici este caracteristică.

ANATOMIE PATOLOGICĂ Patogenia manifestărilor clinice este foarte puțin cunoscută. Se crede că edemul Calabar este dat de o reacție de hipersensibilitate față de viermele adult.

DIAGNOSTIC Diagnosticul de certitudine necesită detectarea microfilariilor în sângele periferic sau izolarea viermelui adult de la nivelul ochiului ori în urma unei biopsii subcutanate pe locul unei tumefacții dezvoltate după tratament. În practică, diagnosticul se bazează adesea pe anamneză și prezentarea clinică, pe eozinofilia sanguină, pe creșterea nivelurilor anticorpilor antifilarici, mai ales la călătorii în regiunile endemice, care de obicei au nivel scăzut al filariilor. Alte rezultate clinice la cei din urmă includ hipergamaglobulinemia, creșterea nivelului IgE seric, creșterea numărului de leucocite și eozinofile.

TRATAMENT

DEC (8-10 mg/kg pe zi, timp de 21 zile) este eficace atât asupra paraziților adulți, cât și asupra microfilariilor de *Loa loa*, dar frecvent sunt necesare cure multiple înainte de remisiunea completă a bolii. În cazul unei microfilaremii masive, în cursul tratamentului pot apărea diferite reacții alergice sau inflamatorii, ca și implicarea SNC, cu comă și encefalită. Infecțiile masive necesită un tratament inițial cu doze mici de DEC (0,5 mg/kg pe zi) și glucocorticoizi (40 - 60 mg de prednison pe zi). Dacă nu apar efecte adverse ca urmare a tratamentului antifilaric, prednisonul poate fi rapid redus, iar doza de DEC se mărește gradat cu 4-8 mg/kg pe zi.

Albendazolul și ivermectina (deși neaprobate de FDA) s-au dovedit eficiente în reducerea încărcăturii microfilariale. DEC (300 mg săptămânal) reprezintă un regim profilactic eficient pentru loiază.

STREPTOCERCOZA

Mansonella streptocerca se găsește în principal în regiunea pădurilor tropicale din Africa, din Ghana până în Zair, și se transmite prin înțepătura unei musculițe. Manifestările clinice

majore implică pielea și cuprind pruritul, rash-ul papular și modificările pigmentare. Multe persoane infectate prezintă adenopatie inghinală, dar, cu toate acestea, majoritatea sunt asimptomatice. Diagnosticul se stabilește prin detectarea microfilariilor caracteristice în fragmentele de piele. DEC (6 mg/kg pe zi, în doze divizate, timp de 14-21 de zile) este eficient, putând distruge atât adulții, cât și microfilariile. Ca și în oncocercoză, urticaria, artralgiile, mialgiile, cefaleea și disconfortul abdominal pot însoți tratamentul.

INFECȚIA CU *MANSONELLA PERSTANS*

Mansonella perstans are o răspândire ce cuprinde centrul Africii și nord-estul Americii de Sud și este transmisă de o musculiță. Viermele adult se localizează în cavitățile seroase – pericard, pleură și peritoneu – dar și în mezenter și în țesutul perirenal și retroperitoneal. Circulația microfilariilor în sânge nu prezintă periodicitate. Trăsăturile clinice și anatomopatologice sunt slab definite. Cei mai mulți pacienți par să fie asimptomatici, dar manifestările clinice pot cuprinde un angioedem fugace cu prurit la nivelul brațelor, feței și al altor părți ale corpului (analog edemului Calabar din loiază), febră, cefalee, artralgii și dureri în hipocondrul drept. Ocazional, pot apărea hepatita și pericardita. Diagnosticul se bazează pe demonstrarea prezenței microfilariilor în sânge sau în revărsatele seroase. Filarioza produsă de *M. perstans* se asociază adesea cu eozinofilie sanguină periferică și cu creșteri ale anticorpilor antifilarici. Deși DEC (8-10 mg/kg pe zi, timp de 21 zile) este medicamentul standard, există puține dovezi că aceasta ar fi eficientă. Dacă se obține vindecarea, simptomele și eozinofilia dispar. Acest lucru necesită de obicei cure multiple. De asemenea, s-a observat că și mebendazolul (100 mg x 2 pe zi, timp de 30 zile) este eficient.

INFECȚIA CU *MANSONELLA OZZARDI*

Mansonella ozardi prezintă o arie de răspândire restrânsă la zona Americii Centrale și de Sud și la anumite insule caraibiene. Viermii adulți sunt rareori evidențiați la om. Microfilariile circulă în sânge fără o periodicitate anume. Deși mulți consideră acest nematod nepatogen, în infecția cu *M. ozzardi* au fost descrise cefalee, dureri articulare, febră, simptome pulmonare, adenopatie, hepatomegalie, prurit și eozinofilie. Diagnosticul se stabilește prin descoperirea microfilariilor în sângele periferic. Nici un medicament nu s-a dovedit a fi eficient; ivermectina a fost eficientă într-un singur caz raportat.

DRACUNCULIAZA

ETIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE Dracunculiaza, produsă de *Dracunculus medinensis*, este o infecție parazitară a cărei incidență a scăzut dramatic datorită eforturilor globale de eradicare. Estimările curente sugerează că există doar 100.000 de cazuri distribuite în lume, majoritatea în Sudan și Africa de Vest (în mod special Nigeria și Niger). Infecția la oameni este dobândită prin ingestia apei conținând larve infectante care provin din *Cyclops*, un crustaceu cu rol de gazdă intermediară. Larvele traversează peretele gastric sau intestinal, se maturizează și se împerechează. Masculul adult probabil moare; femela de *Dracunculus* se dezvoltă în decurs un an și migrează în țesuturile subcutanate, de obicei la nivelul extremității inferioare. Pe măsură ce femela subțire de *Dracunculus*, cu o lungime între 300 cm și 1 m, se apropie de piele, se formează o veziculă care se sparge în decurs de câteva zile, producând ulcerații. Când vezicula se deschide, un număr mare de larve rabditiforme mobile sunt eliminate în apa stătătoare; ingerarea de către ciclopi finalizează ciclul de viață.

CARACTERISTICI CLINICE Manifestările clinice lipsesc sau sunt reduse până aproape de momentul formării veziculelor, când are loc debutul febrei, al simptomelor alergice generalizate, incluzând edemul periorbital, wheezingul și urticaria. Apariția parazitului la nivel cutanat se asociază cu durere locală și edem. Când vezicula se rupe (de obicei ca rezultat al imersiei), viermele adult elimină un fluid bogat în larve, această eliminare fiind asociată cu diminuarea simptomelor. Ulcerația superficială care înconjoară parazitul adult ce se elimină se vindecă în decurs de câteva săptămâni sau luni. Aceste ulcere se pot infecta secundar, rezultând celulita, inflamația locală, abcesul sau (mai puțin obișnuit) tetanosul. Uneori, parazitul adult nu se elimină, ci se încapsulează și se calcifică.

DIAGNOSTIC Diagnosticul se bazează pe constatarea modificărilor apărute o dată cu eliminarea parazitului adult.

Rx TRATAMENT

Extracția gradată a parazitului prin rularea lui cu câțiva centimetri pe zi, pe o baghetă, rămâne metoda cea mai obișnuită și cea mai eficientă. Paraziții pot fi excizați chirurgical. Tiabendazolul (25 mg/kg x 2 pe zi, timp de 3 zile) sau metronidazolul (250 mg x 3 pe zi, timp de 10 zile) pot diminua simptomele, dar nu au nici o acțiune dovedită împotriva parazitului.

PROFILAXIE Profilaxia, care rămâne singura măsură viabilă de control, depinde de aprovizionarea cu apă potabilă.

INFECȚII FILARIALE ZOONOTICE

Dirofilariile afectează în primul rând câinii, pisicile și ratonii, iar paraziții *Brugia* afectează mamifere mici și, accidental, oamenii. Deoarece omul nu este o gazdă normală, paraziții nu se dezvoltă niciodată complet. Infecția dirofilarică pulmonară determinată de *Dirofilaria immitis*, care parazitează inima câinelui, produce la om un nodul pulmonar solitar. Durerea toracică, hemoptizia sau tusea sunt rare. Infecția cu *D. repens* (de la câini) sau *D. tenuis* (de la ratoni) poate produce la om noduli subcutanați locali. Infecția zoonotică cu *Brugia* poate produce izolat mărirea ganglionilor limfatici. În mod obișnuit, eozinofilia și anticorpii antifilarici nu sunt crescuți. Excizia biopsică se folosește atât în scop diagnostic cât și curativ; aceste infecții nu răspund de obicei la chimioterapie.

BIBLIOGRAFIE

Adolph PE et al: Diagnosis and treatment of *Acanthocheilonema perstans* filariasis. Am J Trop Med Hyg 11:76, 1962

Amaral F et al: Live adult worms detected by ultrasonography in human bancroftian filariasis. Am J Trop Med Hyg 50:753, 1994

Centers For Disease Control And Prevention: Progress toward global eradication of dracunculiasis. Morb Mort Week Rep 44:875, 1995

Eberhard ML, Lammie PJ: Laboratory diagnosis of filariasis. Clin Lab Med 11:977, 1991

Freedman DO et al: Lymphoscintigraphic analysis of lymphatic abnormalities in symptomatic and asymptomatic human filariasis. J Infect Dis 170:927, 1994

Klion AD et al: Loiasis in endemic and non-endemic populations: Immunologically mediated differences in clinical presentation. J Infect Dis 163:1318, 1991

Marinkelle CJ, German E: Mansonelliasis in the Comisaria del Vaupes of Colombia. Trop Geogr Med 22:101, 1970

Meyers WM et al: Human streptocerciasis: A clinicopathologic study of 40 Africans (Zairians) including identification of the adult filaria. Am J Trop Med Hyg 21:528, 1972

Ottesen EA: Filarial infections. Infect Dis Clin North Am 7:619, 1993

Ottesen EA, Nutman TB: Tropical pulmonary eosinophilia. Annu Rev Med 43:417, 1992

Ro JY et al: Pulmonary dirofilariasis: The great imitator of primary or metastatic lung tumor. A clinicopathologic analysis of seven cases and a review of the literature. Hum Pathol 20:69, 1989

WHO Expert Committee On Filariasis: Lymphatic filariasis: Diagnosis and pathogenesis. Bull WHO 71(2):135, 1993

WHO Expert Committee On Onchocerciasis: Onchocerciasis and its control: Fourth report. Technical Report Series No. 852, Geneva, WHO, 1995

224 *Theodore E. Nash*

SCHISTOSOMIAZA ȘI ALTE INFECȚII CU TREMATODE

Trematodele (viermi plați) care infectează de obicei omul trăiesc în intestin, tractul biliar, plămâni și în venulele intestinului sau ale tractului urogenital. Cu excepția schistosomelor intestinale, care produc un tip caracteristic de fibroză hepatică, boala este limitată în principal la organele în care sunt localizați paraziții. Fiziopatologia bolii diferă în funcție de specia de trematode. Schistosomiaza este cea mai bine înțeleasă, iar câțiva factori importanți în dezvoltarea bolii datorate acestei infecții par să fie comuni cu cei ai infecțiilor produse de alte trematode. În regiunile endemice, mari grupuri populaționale sunt infectate, dar asimptomatice; boala clinică este de cele mai multe ori limitată la persoanele masiv infectate. Sindroamele distincte acute sau cronice pot fi ușor recunoscute, iar modificările anatomopatologice sunt previzibile în timp. Eozinofilia și febra sunt manifestări obișnuite în boala acută. Deoarece mulți din acești paraziți au rute complicate de migrare și/sau sunt prost adaptați la supraviețuirea în gazda umană, infecțiile cu localizări ectopice sunt o importantă cauză a morbidității.

CICLUL BIOLOGIC ȘI EPIDEMIOLOGIE Infecțiile la om sunt determinate doar de trematodele digenetice, adică cele care se înmulțesc sexuat – producând ouă în gazdele definitive mamifere – și asexuat – în melci. După ce ouăle ajung în apă, ele eclozează imediat sau se maturizează înainte de a elibera *miracidium*, care înoată liber în apă și caută o gazdă intermediară potrivită (melc) sau este ingerată de către melc. După mai multe cicluri de multiplicare în melc sunt eliminați *cercarii*, care înoată liber și, în funcție de specie, (1) infectează gazda definitivă, (2) caută a doua gazdă intermediară – care poate fi pește sau crustaceu – sau (3) se închistează pe plante. Cercarii închistați sau *metacercarii* reprezintă o formă dormantă, relativ rezistentă, care infectează gazda consecutiv ingestiei. Cu excepția schistosomelor, majoritatea trematodelor sunt paraziți plați, foliacei, cu o lungime ce variază de la 1 mm la 7 cm. Prezintă două organe de prindere numite *ventuze* și nu au o cavitate corporală. Intestinul este de obicei lipsit de anus, hrana digerată fiind regurgitată prin orificiul bucal. Suprafața trematodelor este acoperită cu un sincițiu de celule sau tegument, prin care sunt absorbite substanțele nutritive.

Schistosomele diferă de alte trematode care infectează omul printr-o serie de caracteristici importante. Majoritatea trematodelor sunt hermafrodite, dar la schistosome sexele sunt separate, realizarea ciclului sexuat necesitând prezența viermilor mascul și femelă. Schistosomele adulte se găsesc în circulație, pe când alte trematode rezidă în ficat, plămân sau intestin. În schistosomiază omul este infectat de către cercarii liberi din apă, care invadează pielea; în alte infecții cu trematode omul se infectează după ingestie. Ouăle trematodelor hermafrodite posedă un opercul caracteristic sau o structură asemănătoare unui căpăcel. Morfologia ouălor de schistosoma diferă de cea a altor ouă de trematode, după cum este descris mai jos.

Un număr mare de trematode pot infecta omul. Cu excepția unor specii de schistosome, majoritatea trematodelor au drept gazdă definitivă animale domestice sau sălbatice, omul fiind infectat accidental. În situații cu endemie crescută sau în circumstanțe avantajoase, omul este capabil să mențină ciclul de viață al trematodelor în absența gazdelor definitive obișnuite. Unele infecții sunt rare sau apar la populații din arii geografice restrânse, în timp ce altele afectează un număr mare de persoane, pe arii extinse, sau produc sindroame ușor de recunoscut.

DIAGNOSTIC O anamneză consistentă este importantă pentru determinarea diagnosticului de infecție trematodică. Pot fi infectate persoane din arii endemice, călători care sunt expuși la apă dulce sau la ingerarea de pește insuficient preparat, crustacee sau vegetație potențial contaminată, sau alte persoane care ingeră vegetale obținute local, dar potențial contaminate, cum ar fi măcrișul de mare sau peștele insuficient preparat termic, afumat sau pus la saramură. Eozinofilia este obișnuită în infecțiile acute invazive cu trematode. Diagnosticul definitiv este stabilit prin evidențierea ouălor în scaun sau spută ori prin biopsia țesuturilor afectate. Sunt disponibile teste serologice pentru schistosomiază, fascioloză și paragonimiază; un test pozitiv este indicator al infecției. Testele serologice pentru alte infecții cu trematode pot fi disponibile în ariile endemice sau în laboratoarele de cercetare.

℞ TRATAMENT

Deoarece boala evidentă este asociată în special cu infecția trematodică masivă, unul din obiectivele terapiei este cel de reducere a cantității de paraziți sub nivelul asociat cu boala. Acest obiectiv este, în mod special, pertinent în tratamentul și profilaxia bolii în grupuri populaționale mari. Un număr de studii asupra schistosomiazei și infecției hepatice cu trematode au arătat că tratamentul scade, de fapt, intensitatea infecției (care este în mod grosier reflectată prin numărul de ouă excretate) și determină scăderea marcată a prevalenței bolii. Ocazional, un număr mic de paraziți poate determina o boală gravă, fie prin localizarea în sedii strategice la nivelul țesuturilor care sunt în mod normal afectate (de ex., ureterul pentru *Schistosoma haematobium*), fie prin localizarea ectopică (de ex., SNC pentru *Schistoma* și *Paragonimus*). Deoarece aceste complicații par să nu fie asociate cu intensitatea infecției, eliminarea fiecărui parazit este un obiectiv justificat. Fiziopatologia altor complicații, cum ar fi cancerul vezical în cazul infecțiilor cu *S. haematobium* și colangiocarcinomul în infecțiile hepatice cu trematode, este incertă; tocmai de aceea eradicarea completă a infecției este necesară. Pe scurt, obiectivele tratamentului depind de persoana sau populația implicată și de riscurile aferente bolii.

Praziquantelul este medicamentul de elecție pentru tratamentul marei majorități a infecțiilor cu trematode, cu excepția fasciolozei. Deși mai puțin costisitoare, alte terapii disponibile sunt neconvenabile, prezintă multiple reacții adverse sau sunt experimentale. Eficacitatea tratamentului este evaluată, în cele mai multe situații, prin dispariția ouălor viabile și/sau prin ameliorarea parametrilor clinici relevanți. Evaluarea trebuie efectuată după ce a trecut suficient timp, pentru ca ouăle să fie eliminate din țesuturi sau excretate și după ce viermii afectați, care nu au fost distruși, au avut șansa de a se reface, dar înainte ca reinfecția să apară. Nivelul scăzut de infecție reziduală nu este neobișnuit; asemenea pacienți pot fi retratați, dacă este necesar.

SCHISTOSOMIAZA

Trei specii principale de schistosome, *Schistosoma mansoni, Schistosoma haematobium* și *Schistosoma japonicum*, și un număr de specii mai puțin prevalente ale genului *Schistosoma* infectează omul. Atât adulții de *S. mansoni*, cât și de *S. japonicum* se regăsesc în venulele intestinului, manifestările clinice principale ale infecțiilor cu acești paraziți fiind hepatice. *S. mansoni* este întâlnit în regiuni din America de Sud (Brazilia, Venezuela și Surinam), câteva dintre insulele Caraibe, Africa și Orientul Mijlociu, pe când infecțiile cu *S. japonicum* apar în Orientul Îndepărtat, în special în China și Filipine. Adulți de *S. haematobium* sunt găsiți mai ales în venulele tractului urinar și produc în principal leziuni ale ureterelor și ale vezicii urinare. Infecțiile cu aceste specii apar în Africa și în Orientul Mijlociu. De mai mică importanță sunt *S.*

mekongi, un parazit înrudit cu *S. japonicum*, întâlnit de-a lungul râului Mekong, în Indochina, și *S. intercalatum*, întâlnit în anumite regiuni din centrul Africii de Vest. În întreaga lume, 200 de milioane de persoane sunt probabil infectate, infecția în comunități fiind obișnuită. Majoritatea persoanelor infectate prezintă însă puține semne și simptome, doar o minoritate dezvoltând o afecțiune semnificativă.

CICLUL BIOLOGIC Speciile de schistosome care infectează omul au aceleași elemente principale ale ciclului de viață, dar sunt unice prin manifestările clinice și anatomopatologice pe care le determină. Diferențe importante se referă la perioada dinaintea începerii depunerii de ouă (perioada infraclinică), localizarea viermilor adulți, numărul de ouă produse de fiecare pereche de viermi, răspunsul gazdei și eventual evoluția ouălor. Morfologia paraziților și tipul de moluscă servind drept gazdă intermediară sunt de asemenea diferite.

Omul se infectează după contactul cu apa care conține parazitul în stadiu infectant, numit *cercar*, care este o formă microscopică a schistosomei, având o coadă bifidă utilizată pentru înot și un cap. Cercarii penetrează tegumentul intact cu ajutorul enzimelor secretate și la nivelul pielii se transformă în *schistosomule*, sau schistosome în dezvoltare. După 2-3 zile, schistosomulele migrează în plămâni și apoi în vena portă, probabil pe cale intravasculară. În vena portă schistosomele femelă și mascul în curs de maturare se acuplează și migrează în venulele mezenterului, ale vezicii urinare sau ale ureterelor, în funcție de specia de schistosome, și încep să depună ouă. Intervalul de timp consumat pentru migrare și maturare diferă. *S. mansoni* și *S. japonicum* încep să depună ouă la aproximativ 4-5 săptămâni după infecție, în timp ce pentru *S. haematobium*, depunerea ouălor începe după 2-3 luni. Viermii adulți au aproape 1-2 cm în lungime și migrează în vasele sanguine, fără a declanșa o reacție inflamatorie locală. Viermii adulți nu se multiplică la om, iar terapia imunosupresivă nu are ca rezultat creșterea numărului de viermi.

Odată eliberate, ouăle fie sunt reținute în țesuturi la locul depozitării, fie străbat drumul înapoi, ajungând cel mai frecvent în ficat, pe calea sistemului venos port în cazul schistosomelor intestinale. Ouăle sunt depozitate în principal în vezica urinară și uretere în cazul *S. haematobium*. O parte dintre ouăle mature de schistosome sunt împinse în lumenul intestinal, vezica urinară sau uretere; după contactul cu apa, eclozează, eliberând un miracidium. Acest stadiu ciliat, care înoată liber în apă, caută un vector intermediar adecvat din categoria melcilor și pătrunde în țesuturile moi ale acestei gazde. După 1-2 luni, în funcție de specie, miracidium se transformă în sporocist primar și apoi secundar, care după dezvoltarea ulterioară începe să elimine cercari în apa din jurul său. Mii de cercari pot fi eliminați zilnic de la fiecare melc infectat. Așadar, un miracidium produce mulți cercari, acest lucru amplificând numărul paraziților infectanți și riscul infecției. Cercarii sunt cel mai infecțioși imediat după eliminare și sunt viabili mai puțin de 48 de ore, astfel că apa stocată 48 de ore previne expunerea și infecția.

Spre deosebire de majoritatea trematodelor, sexele sunt separate la schistosome, dar acest lucru este evident doar în stadiu de adult. Ouăle sunt depuse numai când masculii și femelele infectează aceeași persoană.

FIZIOPATOLOGIE Mai mulți factori determină manifestările bolii. Printre aceștia se numără durata și intensitatea infecției, localizarea depozitelor de ouă, fondul genetic al gazdei, infecții concomitente și alți factori încă nedefiniți.

La persoanele din zone endemice, infecția inițială trece neobservată. Există mai multe explicații posibile pentru lipsa simptomelor, incluzând vârsta la expunerea inițială, modalitatea de expunere, transferul de antigene, anticorpi și de anticorpi anti-idiotip de la mamă la făt. În contrast, la vizitatorii în regiuni endemice, infecția inițială cu schistosome are de obicei ca rezultat o boală febrilă acută (febra Katayama sau schistosomiaza acută), care este cel mai probabil o manifestare a răspunsului imun față de schistosomele în dezvoltare sau față de ouă. Există o puternică reacție de hipersensibilitate, care apoi va fi modulată. Aceste persoane au niveluri crescute ale eozinofiliei și ale complexelor imune și reacționează puternic la antigenele schistosomelor, după cum se evidențiază prin testul de blastogeneză limfocitară. În ciuda infecției în desfășurare, simptomele se ameliorează, la fel ca și răspunsurile blastogenice față de antigenele schistosomelor, dar nu față de antigene neînrudite, cum sunt proteine purificate derivate din tuberculină. Răspunsul granulomatos exsudativ din faza acută față de ouăle de schistosome este, de asemenea, modulat.

Un factor major în determinarea dezvoltării bolii la om este încărcarea helmintică a gazdei, care determină numărul de ouă produse. Răspunsul inflamator și fibros la aceste ouă este responsabil pentru cea mai mare parte a morbidității și mortalității asociate cu schistosomiaza. Factorii care limitează supraviețuirea parazitului vor limita și dezvoltarea bolii. La animalele de experiență există imunitate. Și la om se presupune că apare o imunitate protectoare față de infecția cu schistosome, datorită faptului că ratele reinfecțiilor la indivizii tratați în prealabil sunt reduse la populația adultă, în condițiile unui contact similar cu apa contaminată. În primele câteva zile după infecție, schistosomulele sunt relativ susceptibile la atacul imun. Mai multe sisteme care folosesc anticorpi și/sau eozinofile, neutrofile, macrofage și complement, au fost utilizate pentru a distruge schistosomulele in vitro. Dar, când schistosomulele se maturizează, devin refractare la aceste răspunsuri imune. În plus, schistosomele își acoperă tegumentul cu proteine ale gazdei și astfel nu mai sunt recunoscute de către gazdă. Un număr de anticorpi care blochează efectul de distrugere poate avea, de asemenea, ca rezultat supraviețuirea de lungă durată a paraziților. Antigenele schistosomulelor și ale adulților au fost definite în speranța dezvoltării vaccinurilor; în infecțiile provocate, administrarea anticorpilor monoclonali murinici față de unele din aceste antigene a redus încărcătura parazitară cu aproape 50%. De asemenea a fost raportat succesul vaccinării cu anticorpi anti-idiotip.

Ouăle de schistosoma induc un răspuns granulomatos, care este cel mai bine înțeles în infecțiile cu *S. mansoni*. Gazda devine sensibilizată la proteinele din ouă prin mecanisme mediate de celulele T, care induc formarea granuloamelor mai voluminoase. Totuși, chiar dacă infecția este continuă, granulomul scade în mărime. Mecanismele implicate în inducția granuloamelor, sensibilitatea imună care determină mărirea dimensiunii granulomului și modularea imună care conduce la scăderea dimensiunii granulomului, reprezintă zone de interes majore. Studiile sugerează că răspunsul granulomatos la ouăle de *S. mansoni* sunt dependente de T_H2. Administrarea de interleukină 12 – un stimulator puternic al răspunsului în T_H1 șisupresor al răspunsului T_H2 – în același timp în care are loc sensibilizarea ouălelor, reduce semnificativ formarea granulomului și a fibrozei ulterioare induse de acestea, după infecția de provocare, prin substituirea răspunsului obișnuit, predominant al T_H2, față de ouăle *S. mansoni*, cu un răspuns T_H1. Această abordare oferă promisiunea de a controla manifestările bolii prin prevenirea răspunsului potențial periculos inflamator și a celui fibrotic, față de ouă. Factorii serici, cum ar fi rețeaua anti-idiotipică, modulează de asemenea răspunsurile imune. Reglarea granuloamelor provocate de ouăle de *S. japonicum* diferă de cea a granuloamelor determinate de ouăle de *S. mansoni*.

Atât factorii eliberați de ouă, cât și de granuloame, vor induce proliferarea fibroblastică in vitro. Răspunsul celular precoce, indus de granulom, este urmat de fibroză in vivo; totuși, la oameni, fibroza hepatică presupune, probabil, mai mult decât o simplă fuziune a granuloamelor fibroase. După ani de infecție continuă, unele persoane infectate masiv dezvoltă leziuni fibrotice finale, în special fibroză portală (fibroza

Symmers); varicele esofagiene și splenomegalia se dezvoltă, adeseori, în urma infecțiilor cu *S. mansoni*, *S. japonicum* și *S. mekongi*, iar fibroza ureterelor și a vezicii urinare urmează, frecvent, infecțiilor cu *S. haematobium*. După dezvoltarea fibrozei portale, ouăle sunt șuntate spre plămâni prin venele colaterale porto-sistemice, având ca rezultat cordul pulmonar la aproximativ 15% din pacienții cu fibroză Symmers. Complexele imune șuntate în circulația sistemică determină glomerulonefrită.

S-au evidențiat factori genetici ai gazdei care influențează dezvoltarea fibrozei Symmer, deși nu este general acceptat că aceștia sunt atât de importanți. Schistosomele, chiar aparținând aceleiași specii, sunt de asemenea diverse din punct de vedere genetic, după cum este arătat prin analiza cu endonucleaze restrictive, dar efectul acestui lucru asupra bolii la oameni este necunoscut.

SINDROAME CLINICE (vezi tabelul 224-1) **Schistosomiaza acută** Schistosomiaza acută, sau febra Katayama, apare consecutiv expunerii inițiale și infecției cu *S. mansoni* și *S. japonicum*. Aceasta urmează rareori infecției cu *S. haematobium*. Schistosomiaza acută este rareori recunoscută în populațiile endemice și prin urmare este semnalată în principal la vizitatorii în ariile endemice. Imediat după expunere, pacienții acuză frecvent prurit tranzitor intens. La 2-6 săptămâni sau mai mult după expunere, pacientul poate acuza diverse simptome, incluzând febră, frisoane, cefalee, urticarie sau angioedem, slăbiciune musculară, pierdere ponderală, tuse neproductivă, durere abdominală și diaree. Câteodată simptomele cedează, dar revin cu intensitate crescută aproximativ în momentul începerii depunerii ouălor. Aceste simptome diminuează treptat, dar se pot menține timp de 2-3 luni. Alte persoane nou infectate pot fi asimptomatice sau pot prezenta doar simptome minime. La aceste persoane diagnosticul este stabilit doar după evaluarea ulterioară, direcționată de rezultate sugestive ale analizelor de laborator sau de istoric de expuneri în antecedente. Simptome mai severe apar în infecții mai masive, dar și infecțiile reduse pot produce o afecțiune gravă. Leziunile sistemului nervos central pot apărea în timpul schistosomiazei acute. Diagnosticul schistosomiazei acute este sugerat prin manifestările clinice și prin prezența eozinofiliei, care uneori este mai mare de 50%. Leucocitoza, complexele imune crescute și creșterea imunoglobulinelor IgM, IgG și IgE sunt întâlnite frecvent. Deși s-a sugerat că aceste complexe imune au un rol în fiziopatologia schistosomiazei acute, glomerulonefrita și vasculita nu sunt prezente. Diagnosticul specific poate fi stabilit, chiar înaintea depunerii de ouă, prin decelarea anticorpilor față de antigenele intestinale ale schistosomelor adulte sau, după eliminarea de ouă (5-6 săptămâni de la expunere), prin testări serologice adecvate sau prin evidențierea ouălor în scaun ori în biopsia rectală. Din punct de vedere clinic, schistosomiaza acută este frecvent diagnosticată greșit ca febră tifoidă dar, de fapt, poate fi confundată cu orice boală febrilă prelungită. Deși acești pacienți par să tolereze bine chimioterapia, este neclar dacă terapia scurtează evoluția bolii sau ameliorează simptomele. Glucocorticoizii pot fi utili, dar acest lucru nu s-a demonstrat pe studii controlate.

Tabelul 224-1

Manifestări clinice ale schistosomiazelor produse de diverse specii* de *Schistosoma*

Manifestare clinică	*S. mansoni*	*S. japonicum*	*S. haematobium*
Schistosomiază toxemică acută	+	+	+
Schistosomiază asimptomatică cronică	+	+	+
Schistosomiază hepatosplenică	+	+	0
Cord pulmonar	+	+	±
Glomerulonefrită (semnificativă clinic)	+	+	0†
Polipoză colonică	+	+	±
Leziuni ectopice			
Cerebrale	±	+	±
Medulare	+	±	+
Cutanate	+	+	+
Cistită cronică și uretrită	0	0	+
Formațiuni tumorale, vezică urinară și uretere	0	0	+
Cancer de vezică urinară	0	0	+
Asociere cu *Salmonella*	+	+	+
Febră prelungită	+	+	+
Stadiu de purtător urinar	?	?	+
Pruritul înotătorului‡	+	+	+

* + = complicații recunoscute produse de infecția cu această specie; ± = constatări mult mai puțin evidente la indivizii infectați cu această specie; 0 = absența complicațiilor la infecțiile produse de această specie.
† Cu excepția asocierii cu infecții date de *Salmonella*.
‡ De obicei de la schistosome care nu infectează oamenii.

Fibroza hepatică Cea mai importantă complicație a schistosomiazei intestinale este dezvoltarea unei fibroze periportale sau a fibrozei Symmer și hipertensiunea portală (schistosomiaza hepatosplenică). Această manifestare patognomonică apare în infecțiile date de *S. mansoni*, *S. japonicum* și *S. mekongi*, dar a fost cel mai bine studiată în infecțiile cu *S. mansoni*, în care se dezvoltă în mod normal după 10-15 ani de expunere prelungită și infecție. Ficatul poate fi mărit, dar în multe cazuri este mic, dur și nodular, iar lobul stâng este în mod tipic proeminent. Examenul macroscopic evidențiază benzi de fibroză de mărimea unui deget (fibroză asemănătoare „rădăcinii de trestie") care înconjoară căile portale mari. Traiectele venoase portale sunt înlocuite cu țesut fibros, câteodată ajungând la blocaj presinusoidal, hipertensiune portală, splenomegalie și varice esofagiene sau gastrice. Presiunea intrahepatică este normală. Funcția hepatică este de obicei bine păstrată, iar pacienții se prezintă în general cu hematemeză și/sau semne și simptome ale splenomegaliei. Ascita, coma hepatică, edemul, steluțele vasculare, ginecomastia și alte semne de insuficiență hepatică apar mai puțin frecvent ca în ciroza alcoolică sau postnecrotică. În ciuda episoadelor repetate de hematemeză, pacienții se pot simți destul de bine.

În trecut diagnosticul fibrozei periportale necesita o biopsie hepatică în pană; prelevările biopsice realizate cu ajutorul acelor sunt frecvent inadecvate. Ecografia hepatică arată modificări caracteristice. Benzile de fibroză apar ca arii ecogene dense, înconjurând vena portă și tributarele ei. Studii care compară biopsiile hepatice în pană și examinarea ecografică arată că ultima tehnică are o specificitate și sensibilitate de 100%. Ecografia trebuie să înlocuiască biopsiile invazive ca metodă de elecție pentru diagnosticarea schistosomiazei hepatice.

Examinarea ecografică a populației infectate cu *S. mansoni* în Sudan a arătat o prevalență mult mai crescută a fibrozei periportale față de ce s-a putut determina prin examen fizic. Jumătate din pacienții studiați nu prezentau splenomegalie palpabilă și majoritatea nu aveau antecedente de hematemeză. Tratamentul a avut ca rezultat regresia fibrozei periportale la unii pacienți.

Pacienții cu fibroză periportală pot să nu aibă ouă de schistosome în materiile fecale, datorită tratamentului prealabil și/sau resturi de viermi adulți fără reinfecție ulterioară. Întrucât infecțiile cu schistosome sunt practic universale la multe populații, simpla prezență de ouă de schistosome în materiile fecale nu stabilește diagnosticul de fibroză periportală schistosomiazică; pot fi prezente și alte boli hepatice. Nu este clar

dacă există un oarecare beneficiu prin procedee de șuntare sau splenectomie, deși aceste tehnici sunt frecvent folosite. Mortalitatea pacienților cu fibroză portală nu a fost bine studiată, dar într-un grup a fost de 8,2% după 3,6 ani.

Glomerulonefrita și hipertensiunea pulmonară Aceste două complicații apar aproape exclusiv la pacienții cu fibroză periportală și hipertensiune portală. Hipertensiunea pulmonară pare să fie datorată obliterării arteriolelor pulmonare prin inflamațiile granulomatoase induse de ouăle de *Schistosoma*, care au fost șuntate și produc embolii. Aceasta apare cel mai frecvent la infecțiile cu *S. mansoni* și *S. japonicum*, dar e prezentă și în cazul *S. haematobium*. Asocierea glomerulonefritei cu schistosomiaza a fost semnalată și la oamenii și la animalele infectate experimental. Această complicație se manifestă clinic prin proteinurie și/sau insuficiență renală. Anticorpi specifici anti-schistosomici și antigene au fost detectate în glomerulii pacienților infectați.

Alte complicații Depozite focale dense de ouă de *S. mansoni* în colon (și, mai puțin frecvent, de *S. haematobium* și probabil de *S. japonicum*) provoacă un răspuns granulomatos exsudativ, având ca rezultat formarea de polipi inflamatori. Histologic, aceștia conțin aglomerări de ouă, celule inflamatorii și fibroză. Manifestarea clinică principală este diareea sanguinolentă, câteodată însoțită de enteropatie cu pierderi proteice și de anemie. Acest tip de afectare a intestinului este recunoscut în principal în Egipt și Sudan. Simptomele digestive nu sunt mai frecvente la cei mai mulți pacienți infectați cronic față de populațiile de control, deși unele studii au demonstrat că prezența sângelui în scaun este mai frecventă. Formațiunile granulomatoase care interesează peretele intestinal pot mima carcinomul intestinului subțire. Afectarea sistemului nervos central de către *S. mansoni* și *S. haematobium* se manifestă predilect la nivelul măduvei spinării, encefalul fiind afectat mai frecvent în infecțiile cu *S. japonicum*. O incidență crescută a afectării cerebrale și/sau a măduvei spinării a fost notată la vizitatorii străini infectați cu *S. haematobium* prin contactul cu apa lacului Malawi din sud-estul Asiei.

Pacienții infectați cu cele trei specii majore de schistosome și ulterior infectați cu *Salmonella* pot dezvolta o boală febrilă intermitentă și prelungită. În infecțiile cu *S. haematobium*, excreția prelungită a salmonelelor în urină este frecventă. De multe ori, doar tratamentul prelungit al infecției cu *Salmonella* nu este eficient și de aceea este necesară chimioterapie specifică antischistosomală. *Salmonella* poate fi protejată de răspunsul imun al gazdei prin localizarea în intestin a schistosomelor sau prin aderarea la suprafața acestora.

SCHISTOSOMA MANSONI **Epidemiologie și manifestări** *S. mansoni* este întâlnit în America de Sud, în anumite insule din arhipelagul caraibean, în Africa și în Orientul Mijlociu. Perioada infraclinică este de aproximativ 4-5 săptămâni. Gazdele intermediare sunt reprezentate de diferite specii ale genului *Biomphalaria*.

Cu toate că infecția este frecventă și uneori universală în regiunile endemice, dezvoltarea bolii este relativ rară și depinde de un număr de factori care includ durata și intensitatea infecției. La populațiile endemice, infecția cronică este obișnuită, de multe ori durând zeci de ani, iar manifestările bolii se dezvoltă într-o manieră predictibilă. De cele mai multe ori, infecția inițială a persoanelor care trăiesc în regiunile endemice trece neobservată. La populațiile endemice, în decursul primei decade de viața, intensitatea infecției, cuantificată în funcție de numărul de ouă eliminate în materiile fecale, crește, iar în cazul comunităților cu endemie ridicată, ratele prevalenței se apropie deseori de 100%. În acest interval de timp, dacă sunt prezente câteva simptome, doar puține sau nici unul sunt atribuite schistosomiazei. Ficatul, în special lobul stâng crește progresiv în volum și consistența acestuia este fermă. Între 10-15 ani, anumite persoane cu o infecție masivă dezvoltă splenomegalie, care reflectă în parte prezența fibrozei portale și a hipertensiunii portale. Aproximativ în aceeași perioadă, numărul ouălor eliminate în materiile fecale se reduce și există dovezi care sugerează că factorii imuni, precum și diminuarea contactului cu apa sunt responsabile de aceasta. În decursul următoarelor trei decade de viață, persoanele cu fibroză portală și hipertensiune pot prezenta episoade repetate de hematemeză secundară varicelor esofagiene sau simptome secundare splenomegaliei masive. Frecvent, din cauza chimioterapiei anterioare, expunerii diminuate sau creșterii imunității gazdei, pacienții cu fibroză portală ajunsă în stadiu final nu mai elimină ouă. Schistosomele adulte pot supraviețui în gazda umană timp de 20 ani sau mai mult, dar de obicei trăiesc 5-8 ani. Prognosticul și posibilitatea remiterii complicațiilor infecției consecutiv tratamentului corespunzător depinde de stadiul infecției. După chimioterapie, se poate înregistra o anumită regresie a fibrozei portale, așa cum reiese din examenul ecografic, dar la majoritatea persoanelor cu fibroză periportală și manifestări clinice nu se observă regresia. Glomerulonefrita și cordul pulmonar secundar schistosomiazei se întâlnește doar la pacienții cu fibroză portală. Interesarea sistemului nervos central poate surveni în oricare stadiu al infecției, fără a depinde de intensitatea infecției.

Diagnostic Diagnosticul infecției cu *S. mansoni* se stabilește prin identificarea ouălor în materiile fecale sau în țesuturi. Ouăle au dimesiuni de 114-175 μm în lungime și 45-68 μm în lățime și prezintă un pinten lateral proeminent. În cazul infecțiilor ușoare, cu mai puțin de 50 ouă pe gramul de materii fecale, evidențierea ouălor din scaun poate necesita tehnici prin care se recoltează cantități mari din scaun. Chiar și în infecțiile ușoare, ouăle pot fi decelate în produsele obținute prin biopsii rectale, fiind cel mai bine identificate prin zdrobirea unei mici cantități de țesut între două lame de sticlă, căutând ouăle la microscop.

În diagnosticul schistosomiazei au fost utilizate multe analize serologice. Testele nu sunt standardizate, specificitatea și sensibilitatea acestora fiind diferite. Cele mai multe teste curente au o sensibilitate de peste 90%, pozitivitatea unui test serologic indicând o infecție prezentă sau anterioară. Un test de imunofluorescență pentru a decela prezența anticor-

Tabelul 224-2

Tratamentul schistosomiazei

Specii	Medicament	Doză totală* (mg/kg corp)	Schemă terapeutică
S. haematobium	Praziquantel	40	Doză unică sau două doze de 20 mg/kg
	Metrifonat†	22,5-30	Doză unică de 7,5-10 mg/kg administrat o dată la două săptămâni x 3
S. mansoni			
Cele două Americi și Caraibe	Oxamniquină	15	Doză unică orală în timpul mesei
	Praziquantel	40	Doză unică sau dublă de 20 mg/kg la interval de 4 ore, în timpul mesei
Africa și Orientul Mijlociu	Oxamniquină	60	15 mg/kg de două ori pe zi, timp de 2 zile, în timpul mesei
	Praziquantel	40	Doză unică sau dublă de 20 mg/kg la interval de 4 ore, în timpul mesei
S. japonicum sau *S. mekongi*	Praziquantel	60	20 mg/kg la fiecare 4 ore, în timpul mesei

* Toate medicamentele recomandate se administrează oral.
† Disponibil de la Parasitic Diseases Division, Centers for Infectious Diseases, Centers for Disease Control, Atlanta, GA 30333.

pilor față de antigenele intestinale ale parazitului folosind secțiuni din schistosomele adulte a fost extrem de util în identificarea persoanelor recent infectate sau a celor cu schistosomiază acută. Recent, s-au dezvoltat analize pentru decelarea antigenelor, acestea părând a fi utile în diagnosticarea infecțiilor și în stabilirea răspunsului la tratament.

TRATAMENT

Deoarece medicamentele folosite pentru tratamentul schistosomiazei sunt relativ sigure și eficiente, majoritatea persoanelor cu infecții active trebuie să fie tratate. Pacienții cu infecții active prezintă ouă viabile, care pot fi identificate la microscop (de către un parazitolog cu experiență) prin prezența celulelor în flacără ori prin capacitatea ouălor de a ecloza în contact cu apa. În trecut, datorită toxicității regimurilor terapeutice mai vechi, chimioterapia era administrată doar persoanelor infectate relativ masiv, care prezentau o mai mare probabilitate de a dezvolta boala decât cei mai puțin intens infectați. Totuși, chiar în infecțiile ușoare, există riscul de apariție a complicațiilor datorită localizării ectopice a ouălelor de schistosome (de ex., în măduva spinării). Relativ puține ouă pot fi excretate în schistosomiază și de aceea detecția lor poate să nu fie ușoară. Infecția poate fi sugerată de un rezultat pozitiv la testul serologic. Deoarece tratamentul persoanelor infectate ușor cu praziquantel este asociat cu puține semne și simptome, asemenea tratament poate fi indicat dacă infecția activă este probabilă sau nu poate fi exclusă cu precizie. Eficacitatea tratamentului este evaluată prin stoparea excreției de ouă după 2-3 luni. Unele tipuri de teste serologice redevin negative după tratament, dar aceste teste sunt dificil de executat din punct de vedere tehnic, și, în general, nu sunt disponibile. Succesul terapeutic este asociat cu reducerea visceromegaliei și a fibrozei periportale și/sau a inflamației la unii pacienți. Acești pacienți sunt persoane tinere cu afectare mai puțin severă.

Deși sunt disponibile mai multe medicamente pentru tratamentul infecției cu *S. mansoni*, praziquantelul și oxamniquina sunt medicamentele de elecție (tabelul 224-2). Ambele medicamente au eficacitate și siguranță egală în cazul *S. mansoni* din Caraibe și din America de Sud. Deoarece anumite tulpini de *S. mansoni* din Africa sunt relativ rezistente la oxamniquină, praziquantelul este medicamentul cel mai bun. Ambele medicamente pot fi folosite la pacienții cu fibroză portală. Efectele adverse ale praziquantelului și ale oxamniquinei sunt frecvente, dar acestea sunt tranzitorii și ușoare. Din experiența autorului, multe din efectele secundare supărătoare asociate cu tratamentul cu praziquantel sunt rezultatul răspunsului gazdei față de paraziții sau ouăle lezate. Deoarece viermii habitează mai ales la nivelul intestinului, aceste efecte adverse sunt în special intestinale și includ durere abdominală, letargie, diaree și febră. În contrast, utilizarea aceluiași medicament în tratamentul cisticercozei, în care viermii se localizează frecvent la nivelul SNC, determină simptome asociate encefalului. Efectele adverse ale oxamniquinei includ amețeala, fatigabilitatea, greața și vărsăturile, manifestările neuropsihice și, rareori, convulsiile.

SCHISTOSOMA JAPONICUM **Epidemiologie și manifestări clinice** *S. japonicum* este întâlnit în sud-estul Asiei și reprezintă o problemă de sănătate importantă în regiuni ale Chinei și în Filipine. Gazdele intermediare sunt melcii amfibieni din genul *Oncomelania*. În afara oamenilor, numeroase animale, cum ar fi bovinele și bivolul indian, sunt infectate în mod natural, servind ca rezervoare de infecție. Perioada prepatentă este de aproximativ 4 săptămâni.

Evoluția și manifestările clinice ale infecției cu *S. japonicum* sunt asemănătoare celor din infecția cu *S. mansoni*, dar epidemiologia și manifestările bolii nu sunt la fel de bine studiate. Infecțiile experimentale sunt mai virulente decât cele cu *S. mansoni*, probabil din cauză că fiecare parazit de *S. japonicum* produce de 10 ori mai multe ouă comparativ cu *S. mansoni*. Granuloamele conțin ciorchini de ouă, sunt mai mari și frecvent prezintă necroză centrală. La fel ca în cazul infecțiilor cu *S. mansoni*, fibroza periportală este manifestarea clinică majoră. Celelalte sindroame clinice descrise la *S. mansoni* apar de asemenea ca și complicații ale infecției cu *S. japonicum*. Totuși, există câteva diferențe notabile în privința manifestărilor bolii, în special în privința afectării sistemului nervos central (SNC). În schistosomiazele acute asociate infecțiilor cu *S. japonicum*, aproximativ 2-3% dintre pacienți prezintă simptome și semne ale afectării SNC care mimează encefalita acută sau un proces neurologic focal. Tomografia computerizată pune în evidență leziuni multiple, cu contrast crescut. În infecțiile cronice, pacienții pot prezenta leziuni cerebrale focale, asemănătoare tumorilor cerebrale. Aceste leziuni conțin mase de ouă și granuloame. Studii necontrolate sugerează eficacitatea tratamentului cu medicamente antischistosomiale și a corticoterapiei.

Diagnostic Principiile de diagnostic sunt asemănătoare celor din cazul infecției cu *S. mansoni*, fiind necesară demonstrarea ouălor tipice în materiile fecale sau în țesuturile persoanelor infectate. Ouăle sunt ovalare, cu dimensiuni de 70-100 μm pe 50-65 μm și prezintă un pinten vestigial. Ouăle bătrâne, calcificate sau moarte, sunt în mod obișnuit reținute în țesuturi perioade îndelungate de timp și nu indică prezența infecției active. Computer tomografia evidențiază un model caracteristic al ouălor calcificate în ficat și intestin.

TRATAMENT

Tratamentul trebuie efectuat pentru majoritatea persoanelor infectate. Singurul tratament sigur și eficient în cazul infecțiilor cu *S. japonicum* este praziquantelul (vezi tabelul 224-2).

SCHISTOSOMA MEKONGI *S. mekongi* este întâlnită în regiunea râului Mekong în Indochina (Laos, Cambodgia și Tailanda). Gazda intermediară este melcul acvatic *Tricula aperta*. Ouăle seamănă cu cele ale *S. japonicum*, dar sunt puțin mai mici, sferice, de aproximativ 56 pe 64 μm. Câinii și ființele umane sunt în mod frecvent infectați în mod natural. Perioada infraclinică este de aproximativ 5 săptămâni. Manifestările bolii par să fie similare cu cele ale infecției cu *S. japonicum*, dar nu sunt pe deplin documentate. Tratamentul cu praziquantel este eficient în cazul acestei infecții (vezi tabelul 224-3).

SCHISTOSOMA HAEMATOBIUM **Epidemiologie și manifestări clinice** Infecțiile cu *S. haematobium* sunt întâlnite în regiuni întinse din Africa și Orientul Mijlociu. Gazdele intermediare aparțin genului *Bulinus*. Perioada infraclinică este de 2-3 luni. Infecția naturală este în principal limitată la ființele umane.

La fel ca în cazul infecțiilor cu *S. mansoni*, prevalența și intensitatea infecției cu *S. haematobium* în regiunile endemice crește până la vârsta de 10-15 ani. După aceea, intensitatea scade foarte mult, în timp ce rata prevalenței se reduce moderat. Ca urmare a predilecției parazitului pentru venele tractului urinar, semnele și simptomele infecției cu *S. haematobium* rezultă din afectarea ureterelor și a vezicii urinare. Spre deosebire de perioada asimptomatică care urmează infecției inițiale cu schistosome intestinale, la 2-3 luni după aceea disuria și hematuria sunt frecvent întâlnite. Aceste manifestări pot continua pe toată durata infecției active. Inițial, ouăle declanșează un răspuns inflamator și granulomatos intens, care poate produce obstrucție anatomică și/sau funcțională, hidroureter și hidronefroză și formațiuni tumorale la nivelul vezicii urinare sau a ureterelor. Cistoscopia poate pune în evidență mase friabile care se întind la nivelul vezicii urinare, ulcerații, peteșii și granuloame. Aceste leziuni timpurii sunt reversibile după

chimioterapia antischistosomală. Ouăle sunt eliminate în urină și de regulă sunt ușor evidențiabile. Odată cu evoluția infecției, componenta inflamatorie diminuează, posibil datorită unui efect modulator al răspunsului imun al gazdei, iar fibroza se accentuează, cel mai probabil datorită acumulării mai multor leziuni vechi și unor leziuni noi. Mai târziu, majoritatea leziunilor sunt alcătuite din mase de ouă moarte și calcificate în țesut fibros. Atunci când concentrația ouălor calcificate în țesuturi este destul de mare, devine evidentă opacifierea radiologică a regiunilor afectate ale tractului urinar. Leziunile fibroase care duc la apariția hidroureterului și a hidronefrozei nu se remit sub tratament antischistosomal. Insuficiența renală apare la un număr surprinzător de mic din rândul persoanelor infectate.

Fibroza portală și glomerulonefrita clinic semnificativă nu reprezintă complicații ale acestei infecții, dar trecerea ouălor în plămâni poate duce la hipertensiune pulmonară. Eliminarea urinară prelungită de *Salmonella* și bacteriemiile intermitente sunt bine documentate. Se pare că nu există o frecvență crescută a infecțiilor de tract urinar cu alte bacterii dacă nu există explorări instrumentate a tractului urinar; totuși, acestea odată stabilite, sunt dificil de eradicat. Infecția SNC interesează de cele mai multe ori măduva spinării, la fel ca în cazul infecțiilor cu *S. mansoni*. Cu toate că ouăle de *S. haematobium* sunt frecvent decelate în număr mic în materiile fecale și sunt găsite în prelevatele prin biopsii rectale, polipoza intestinală este rară. În anumite regiuni geografice, se pare că neoplasmul scuamos al vezicii urinare este asociat infecției cu *S. haematobium*, aceeasta reprezentând o cauză semnificativă de morbiditate și mortalitate.

Diagnostic Diagnosticul infecției cu *S. haematobium* este stabilit prin evidențierea ouălor caracteristice în țesuturi sau urină. Acestea au dimensiuni de 112-170 μm pe 40-70 μm, prezintă un pinten terminal proeminent și sunt ușor de pus în evidență în urină. Spre mijlocul zilei este eliminat un număr crescut de ouă, iar examinarea microscopică a prelevatelor urinare centrifugate colectate în această perioadă evidențiază frecvent ouăle. În infecțiile ușoare este necesară uneori examinarea unor cantități crescute de urină. Hematuria microscopică sau macroscopică este frecventă la populațiile endemice, iar prezența acesteia trebuie întotdeauna să sugereze diagnosticul la persoanele expuse. Se pot decela anticorpii față de *S. haematobium* folosind preparate antigenice din *S. mansoni*. Examinările ecografice pun în evidență modificarea anatomică a tractului urogenital.

℞ TRATAMENT

Persoanele infectate trebuie tratate. Ouăle moarte și calcificate sunt frecvente în țesuturi, fiind deseori observate în prelevările urinare, și trebuie diferențiate de ouăle viabile. Cu toate că în tratamentul infecției cu *S. haematobium* au fost folosite diverse medicamente, praziquantelul este tratamentul de elecție (vezi tabelul 224-2). Metrifonatul este un agent oral sigur, care de asemenea este eficient. Principalul său avantaj este costul scăzut, iar principalul dezavantaj este acela că, pentru a vindeca infecția, acesta trebuie administrat în trei doze la distanță de 2 săptămâni.

SCHISTOSOMA INTERCALATUM Infecția cu *S. intercalatum* este limitată la regiuni din vestul Africii. Ouăle cu dimensiuni de 140-240 μm pe 50-85 μm sunt găsite în scaun și prezintă un pinten terminal. Puține simptome sunt atribuite acestei infecții și nu au fost raportate cazuri cu fibroză portală. Tratamentul cu praziquantel este eficient.

DERMATITA SCHISTOSOMICĂ (PRURITUL ÎNOTĂTORULUI) Atunci când cercarii penetrează tegumentul, pot produce o reacție cunoscută sub denumirea de *dermatita schistosomică*. Simptomele apar de cele mai multe ori după penetrarea schistosomelor non-umane ale păsărilor și animalelor. La persoanele neexpuse anterior, invazia inițială produce un prurit tranzitor și rareori urticarie, urmată de dezvoltarea maculelor în decurs de 24 de ore și a papulelor după 24 de ore. Consecutiv expunerilor repetate, semnele și simptomele se accentuează dramatic și apar mai repede. În decurs de 24 de ore se dezvoltă papule pruriginoase și eritematoase de dimesiuni mari și, mai rar, vezicule. Leziunile sunt și mai intense la 2-3 zile după expunere și diminuează după câteva zile. Aceste leziuni reprezintă o reacție de hipersensibilitate întârziată față de schistosomele invadante. Schistosomele non-umane nu se dezvoltă în totalitate în gazda umană, semnele și simptomele fiind limitate la tegument. O dermatită asemănătoare poate apărea, de asemenea, după infecția cu schistosome umane.

Dermatita produsă de schistosome apare după expunerea la apă dulce în multe regiuni ale globului, dar este deosebit de frecventă în partea vestică și central-nordică a Statelor Unite. A fost de asemenea descrisă o dermatită după expunerea la apă de mare (mâncărimea căutătorilor de scoici).

Tratamentul este simptomatic. Deoarece cercarii necesită un anumit interval de timp (15 min sau mai puțin) pentru a invada tegumentul, îndepărtarea rapidă a picăturilor care conțin cercari după contactul cu apa va diminua expunerea. Limitarea numărului melcilor, care sunt gazde intermediare în regiunile frecventate, poate reprezenta o măsură de control eficientă.

CONTROLUL SCHISTOSOMIAZELOR Teoretic, infecțiile date de schistosome pot fi controlate prin diverse metode, dar aplicarea acestora a avut un succes parțial. Măsurile de educație sanitară simple și eficiente, cum ar fi eliminarea urinării și defecării nediscriminatorii, sunt dificil de implementat în ariile endemice. Eliminarea moluștelor, care sunt gazde intermediare, poate fi realizată prin folosirea molusticidelor sau prin distrugerea habitatului melcilor. Ambele metode necesită alocare de resurse și personal uman, care deseori nu sunt disponibile. A fost încercată chimioterapia în masă a populației, fiind necesare tratamente repetate în funcție de gradul reinfecției. Unii susțin tratarea persoanelor predispuse să dezvolte o boală gravă (de exemplu cei care prezintă infecții masive). Metodele folosite vor fi în funcție de natura regiunii endemice și de resursele disponibile.

ALTE TREMATODE

TREMATODE CU LOCALIZARE ÎN CĂILE BILIARE, *CLONORCHIS SINENSIS*, *OPISTHORCHIS VIVERRINI* ȘI *OPISTHORCHIS FELINEUS* Aceste trematode, strâns înrudite, afectează în mod obișnuit sistemul biliar uman, prezintă cicluri de viață și căi de infectare similare, par să aibă manifestări ale bolii și fiziopatologie asemănătoare și produc ouă asemănătoare între ele. Acești paraziți sunt responsabili de apariția de semne și simptome de obstrucție a tractului biliar sau a ductelor pancreatice și de creșterea riscului de apariție a colangiocarcinomului. *C. sinensis* este endemic în China, Taiwan, Coreea, Japonia și Vietnam; *O. viverrini* se găsește în Laos și Tailanda, iar *O. felineus* în părți ale Europei de Est și ale fostei U.R.S.S.

Ciclul biologic Oamenii se infectează după ingestia metacercariilor prezenți în peștele insuficient preparat, pus la saramură sau afumat. Metacercarul este eliminat din chist în intestinul subțire și migrează prin ampula Vater în ductele biliare, unde se maturizează în 3-4 săptămâni. Paraziții au dimensiuni de 7-20 mm lungime pe 1,5-3 mm lățime (în funcție de specie) și pot trăi între 20 și 25 de ani (*C. sinensis*).

Fiziopatologie Manifestările bolii (descrise în special pentru *O. viverrini* și *C. sinensis*) depind de durata infecției, de încărcarea și localizarea paraziților. Trematodele sunt localizate în sistemul biliar, de obicei în ductele biliare mici și mijlocii, dar uneori pot fi găsite și în căile biliare mai

mari, ca şi în vezica biliară. Nu invadează parenchimul hepatic, iar cele mai multe din manifestările bolii sunt efecte directe sau indirecte ale prezenţei trematodelor adulte în căile biliare. Prezenţa lor conduce la hiperplazie adenomatoasă şi la inflamaţii periductale de grade variabile, urmate de fibroză periductală. Dilatarea difuză sau localizată a căilor biliare se datorează frecvent obstrucţiei parazitare, calculilor sau stricturilor. Resturi de paraziţi au fost găsite în calculii biliari. Numărul persoanelor bolnave într-o populaţie dată creşte cu încărcarea parazitară (mii de paraziţi în infecţiile masive), iar manifestările le includ pe cele notate mai sus, ca şi dilatarea vezicii biliare, colelitiază, colecistită şi colangiocarcinom. Ultimul este găsit cu o frecvenţă mult mai mare în zonele endemice pentru *O. viverrini* şi *C. sinensis* şi reprezintă o cauză importantă de mortalitate. În infecţiile masive, paraziţii sunt găsiţi de asemenea în ductele pancreatice şi pot fi asociaţi cu pancreatita.

Manifestări clinice Infecţiile acute sunt rareori recunoscute şi sunt caracterizate prin febră, eozinofilie şi hepatomegalie. În zonele endemice, aproape întreaga populaţie poate fi infectată; totuşi cei mai mulţi sunt slab infectaţi sau asimptomatici. Persoanele cu infecţii mai masive au acuze organice imprecise şi simptome asociate cu colelitiaza şi pancreatita. Ficatul poate fi mărit şi sensibil. Colangita ascendentă este o complicaţie gravă. Colangiocarcinomul se asociază de obicei cu obstrucţie proximală şi cu dilataţie ulterioară masivă a canalelor biliare. Ecografia relevă grade variate de dilataţie periferică a căilor biliare, fără obstrucţie proximală. Calculii biliari şi paraziţii pot fi de asemenea vizualizaţi ecografic. Colangiopancreatografia endoscopică evidenţiază în majoritatea cazurilor dilatarea ductelor, proliferare, neregularităţi şi obstruarea ramurilor terminale. Paraziţii adulţi sunt vizualizaţi sub forma unor defecte multiple de umplere.

Diagnostic şi tratament Diagnosticul se stabileşte pe semnele prezentării clinice şi pe detectarea ouălor caracteristice în materiile fecale sau bilă. Paraziţii pot fi vizualizaţi printr-o serie de tehnici şi sunt frecvent observaţi în momentul intervenţiei chirurgicale. Ouăle sunt ovoidale şi au dimensiunea de 30 pe 12 μm. La capătul mic, un opercul, un fel de căpăcel, pare să se sprijine pe o margine care iese puţin în afara suprafeţei oului. Celălalt capăt este mai larg şi are o proeminenţă mediană. Ouăle de *C. sinensis* şi cele de *O. viverrini* sunt dificil de diferenţiat, dar cele de *O. felineus* sunt oarecum mai lungi şi mai subţiri. Tratamentul de elecţie se face cu praziquantel, 25 mg/kg x 3 pe zi, timp de o zi.

TREMATODE CU LOCALIZARE PULMONARĂ, *PARAGONIMUS WESTERMANI* ŞI ALTE SPECII ÎNRUDITE Au fost descrise peste 30 de specii de *Paragonimus*, unele dintre acestea infectând omul. Trematodele adulte sunt localizate în special în plămân, dar sunt relativ frecvente şi localizările ectopice. *P. westermani*, răspândit în Orientul Îndepărtat, determină cel mai frecvent infecţia la om. Alte infecţii sunt date de *P. skrjabini (szechuanensis)* (China), *P. heterotrema* (Asia de Sud-Est), *P. philippinensis* (Filipine), *P. mexicanus* (America Centrală şi zone din America de Sud), *P. africanus* (Nigeria şi Camerun) şi *P. uterobilateralis* (Nigeria şi alte zone din Africa de Vest). *P. kellicotti* este indigen în Statele Unite, dar a fost rar raportat la oameni.

Ciclul biologic Oamenii se infectează în primul rând consumând crabi sau raci insuficient preparaţi sau puşi în saramură. Metacercarii excistează în duoden şi în decurs de o oră trec prin peretele intestinal, ajungând în cavitatea peritoneală. După 3-6 ore, migrează în peretele abdominal şi apoi, prin diafragm, ajung în pleură şi în ţesutul pulmonar, unde se încapsulează, de obicei câte doi sau câte trei. Cu toate că parazitul atinge dezvoltarea completă în 65-90 zile, simptomele pot apărea mai devreme. Ouăle sunt răspândite în jurul viermelui şi, o dată cu ruperea conţinutului chistului încapsulat în bronhiole, acestea sunt eliminate în spută sau înghiţite şi regăsite în scaun. Adulţii au dimensiuni de 7,5-12 mm pe 4-6 mm pe 3,5-5 mm şi pot trăi 20 de ani.

Fiziopatologie Boala este produsă prin inflamaţia şi fibroza provocate de paraziţi în plămâni sau în localizările ectopice. Manifestările depind de durata şi probabil de intensitatea infecţiei, chiar dacă această din urmă asociere nu este bine documentată. Paraziţii şi ouăle provoacă iniţial un răspuns inflamator acut format mai ales din eozinofile, urmat de formarea unei capsule fibroase. În parenchimul pulmonar, ruperea chiştilor duce la eliminarea de sânge, ouă şi exsudat inflamator în bronhiole. Leziunile pleurei bazale produc empiem eozinofilic, care este confundat clinic cu tuberculoza. Leziunile din infecţiile de lungă durată arată creşterea răspunsului fibros, reducerea celui inflamator şi eventuale calcificări. Paraziţii sunt găsiţi adesea în localizări anormale, incluzând pleura, peretele abdominal, viscerele şi creierul, unde provoacă inflamaţii şi fibroză. Implicarea creierului este o complicaţie gravă. Deşi paragonimiaza se asociază frecvent cu infecţii bacteriene grave, o relaţie directă nu a fost demonstrată. Leziunile ectopice ale peretelui abdominal şi ale ficatului sunt însuşiri caracteristice pentru infecţia cu *P. skrjabini*.

Manifestări clinice Apar atât manifestări acute, cât şi cronice. Boala acută este rareori raportată, dar poate include febră, hepatosplenomegalie, tuse, eozinofilie, revărsat pleural, anomalii pulmonare, pneumotorax, precum şi semne şi simptome legate de localizările ectopice. În infecţia cronică se constată frecvent tuse, expectoraţie ruginie sau pigmentată şi hemoptizie. Mai puţin frecvent apar dispneea, durerile toracice, febra şi simptomele generale. Rezultatele radiografiilor toracice sunt variate, dar nu pun diagnosticul şi adesea sunt confundate cu cele din tuberculoză. Cele mai obişnuite sunt infiltratele localizate sau multisegmentare, de obicei slab definite, dar sunt prezente şi modificări nodulare, chistice, cavitare sau inelare. Alte constatări includ revărsatul pleural, empiemul, îngroşarea pleurală şi calcificările lezionale. Spre deosebire de tuberculoză, leziunile apicale nu predomină, cavităţile sunt netede şi neregulate, iar infiltratele sunt mai puţin definite. Deşi infiltrarea pulmonară izolată pare a produce o mortalitate redusă, localizările ectopice dau o morbiditate şi o mortalitate semnificativă. Într-o singură serie, 30,7% şi 8,4% din pacienţii internaţi aveau leziuni ectopice, respectiv cerebrale. Atât forma acută, cât şi cea cronică a implicării cerebrale sunt recunoscute, prima asociată cu debutul brusc al simptomelor neurologice, de obicei în prezenţa bolii pulmonare, iar ultima asociată mai ales cu convulsii şi deficite cronice. În neuroparagonimiază sunt caracteristice radiologic calcificările numite bule de săpun.

Diagnostic şi tratament Diagnosticul este stabilit prin detectarea ouălor caracteristice în scaun sau spută. Ouăle sunt galben-brune, neembrionate, şi măsoară între 80-118 μm pe 48-60 μm. Tehnicile de concentrare pot fi utile pentru detectarea ouălor la pacienţii cu infecţii uşoare. Testele serologice sunt disponibile şi pot fi utile mai ales la pacienţii cu infecţii uşoare sau la cei cu leziuni ectopice suspectate. În infecţiile acute, ouăle pot să nu fie detectate mai înainte de 2-3 luni de la infectare. Praziquantelul este medicamentul de elecţie, în doză de 25 mg/kg x 3 pe zi, timp de 2 zile. Bitionolul este de asemenea eficient, dar mult mai toxic.

TREMATODE CU LOCALIZARE HEPATICĂ: *FASCIOLA HEPATICA* Oamenii sunt infectaţi accidental cu acest parazit al oilor, bovinelor şi al altor rumegătoare. Manifestările acute sunt o combinaţie de semne şi simptome sistemice, alături de manifestări ce pot fi atribuite direct invaziei hepatice. Boala cronică are multe trăsături care nu pot fi diferenţiate de cele produse de alte trematode hepatice.

Ciclul biologic Rumegătoarele se infectează prin ingerarea metacercarilor închistaţi pe vegetaţia acvatică. În infecţiile umane este implicat de obicei măcrişul de baltă. Metacercarii părăsesc chistul în duoden, trec prin intestin şi pătrund în peritoneu, invadează ficatul prin capsula Glisson şi se locali-

zează în cele din urmă în căile biliare. La oameni, parazitul necesită cel puțin 3 sau 4 luni pentru a se matura, dar ouăle pot să nu fie detectate în scaun. Adulții sunt relativ mari, măsurând 30 pe 13 mm. Pe glob infecția apare în zonele de creștere a oilor și bovinelor, cuprinzând Europa, Australia și alte țări dezvoltate. Infecția dobândită endogen este rară în partea continentală a Statelor Unite, dar poate apărea în Puerto Rico.

Fiziopatologie Severitatea infecției depinde de intensitatea și durata infecției și de răspunsul gazdei. Manifestările timpurii sunt datorate migrării paraziților prin țesuturi. La suprafața ficatului se observă hemoragii punctiforme, traiecte și noduli care reprezintă punctele de intrare, rutele de migrare și respectiv ariile de abcese eozinofilice încapsulate. De asemenea, pot apărea reacții granuloamatoase în jurul ouălor. În infecțiile cronice, viermii sunt localizați în sistemul biliar, iar modificările anatomice cauzate de aceștia sunt similare în general cu cele ale altor trematode hepatice. Totuși, obstrucția intermitentă a pasajelor biliare este mai obișnuită în fasciolozã și conduce la icter periodic.

Caracteristici clinice Febra, hepatomegalia și/sau durerea abdominală și eozinofilia sunt însușiri caracteristice ale fasciolozei acute, care de obicei începe în 2 sau 3 luni de la ingestie. Sunt de asemenea frecvente greața, diareea, tusea și urticaria. Creșterea valorilor testelor funcționale hepatice este inconstantă, anemia este prezentă în mod obișnuit, iar viteza de sedimentare a hematiilor este de obicei crescută. Netratată, afecțiunea durează luni și ani, dar manifestările se schimbă, și cu timpul seamănă tot mai mult cu cele ale altor trematode hepatice, cuprinzând obstrucția intermitentă, îngroșarea veziculei și a canalului biliar, colecistita, litiaza și dezvoltarea stricturilor. De asemenea, localizările ectopice sunt relativ obișnuite și conduc la semne specifice pentru țesutul invadat. Spre deosebire de alte trematode hepatice, nu există o asociere evidentă a *F. hepatica* cu colangiocarcinomul. Deoarece uneori expunerea este de lungă durată, manifestările acute și cronice pot apărea în același timp. Tomografia computerizată arată la nivelul ficatului multiple leziuni hipodense, neregulate; ecografia nu reușește să detecteze aceste leziuni, dar este utilă pentru depistarea modificărilor anatomopatologice ale canalului biliar.

Diagnostic Prezența febrei, a eozinofiliei și a hepatomegaliei sau a suferinței hepatice, într-un cadru clinic adecvat, poate sugera diagnosticul. Diagnosticul de certitudine este stabilit prin detectarea ouălor în fecale sau cu ajutorul testelor serologice. Absența ouălor în fecale se datorează manifestărilor clinice ce apar precoce, incapacității parazitului de a pătrunde în sistemul biliar, localizărilor ectopice sau nivelului scăzut de ouă excretate. De aceea, trebuie folosite tehnicile de concentrare a scaunului. Ouăle de *F. hepatica* din fecale sunt imature, măsoară între 130-150 μm pe 90 μm și nu pot fi diferențiate de cele ale *Fasciolopsis buski*.

TRATAMENT

Deși activ în alte infecții produse de trematode, praziquantelul nu pare să fie foarte eficient în infecția cu *F. hepatica*, tratamentul de elecție făcându-se cu bitionol, 30-50 mg/kg în zile alternative, pentru 10-15 doze. Experimental, infecția a fost tratată cu succes folosind triclabendazol și albendazol.

TREMATODE CU LOCALIZARE INTESTINALĂ

Fasciolopsis buski Unul dintre cei mai mari paraziți care infectează omul este *F. buski*, care măsoară 20-70 mm pe 8-20 mm pe 0,5-3 mm și este localizat în intestinul subțire și uneori în colon sau pilor. Geografic, este limitată la Orientul Îndepărtat. Adulții se atașează de epiteliul intestinal și produc ulcerații și inflamații localizate. Infecțiile ușoare sunt în general asimptomatice, dar persoanele infectate masiv acuză diaree, febră, dureri abdominale și pot dezvolta ascită, anasarcă și ocluzie intestinală. Fiziopatologia infecției cu *F. buski* nu a fost bine studiată. Diagnosticul este stabilit prin detectarea ouălor (care nu se deosebesc de cele ale *F. hepatica*) în fecale. Tratamentul de elecție se face cu praziquantel, 25 mg/kg x 3 pe zi, de 3 ori pe zi, pentru o zi.

Heterophyes heterophyes* și *Metagonimus yokogawai Ambii sunt paraziți cu localizare intestinală, de dimensiuni mici (aproximativ 1 mm), a căror manifestare clinică majoră este diareea. Omul dobândește infecția după consumarea de pește de apă dulce insuficient preparat termic. *H. heterophyes* și *M. yokogawai* se întâlnesc în Orientul Îndepărtat, dar primul este de asemenea obișnuit în Delta Nilului, fiind prezent și în alte zone din Orientul Mijlociu. Viermii sunt atașați de mucoasa intestinală și uneori pătrund în aceasta, provocând un răspuns inflamator. Ouăle de *H. heterophyes* au fost găsite în cord și în alte organe, determinând miocardite semnificative clinic. Diagnosticul este stabilit prin decelarea ouălor în fecale. Ouăle ambelor specii sunt identice și seamănă cu cele ale *C. sinensis* și ale altor paraziți înrudiți. Praziquantelul este medicamentul de elecție, 25 mg mg/kg x 3 pe zi, o singură zi.

Nanophyetus salmincola Acest mic trematod cu localizare în intestinul subțire a infectat în ultimul timp oameni din nord-vestul Pacificului. Era cunoscut înainte ca infectând oameni din estul Siberiei. Infecția apare după consumul de pește insuficient preparat termic, afumat sau crud, de obicei somon sau păstrăv. Simptomatologia variază de la portajul asimptomatic, până la diaree apoasă, dureri abdominale, meteorism sau alte acuze digestive. Eozinofilia este prezentă la majoritatea cazurilor, dar nu este generală. Ouăle neembrionate (64-97 μm pe 34-55 μm) apar în fecale după o săptămână, dar sunt excretate în număr mic, așa că detectarea lor necesită tehnici de concentrare. Tratamentul de elecție se face cu praziquantel, 20 mg/kg x 3 pe zi, o singură zi.

BIBLIOGRAFIE

Cheever AW: Infection versus disease and hypersensitivity versus immunity. Am J Pathol 142:699, 1993

Dragana J, Sher A: Initiation and regulation of CD4+ T-cell function in host-parasite models. Chem Immunol 63:51, 1996

Elkins DB et al: A high frequency of hepatobiliary disease and suspected cholangiocarcinoma associated with heavy *Opisthorchis viverrini* infection in a small community in northeast Thailand. Trans R Soc Trop Med Hyg 84:715, 1990

Fritsche TR et al: Praziquantel for treatment of human *Nanophyetus salmincola (Troglotrema salmincola)* infection. J Infect Dis 160:896, 1989

Gutierrez Y: *Diagnostic Pathology of Parasitic Infections with Clinical Correlations*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1990

Hagan P: Reinfection, exposure and immunity in human schistosomiasis. Parasitol Today 8:12, 1992

Homeida M: Diagnosis of pathologically confirmed Symmers' periportal fibrosis by ultrasonography: A prospective blinded study. Am J Trop Med Hyg 39:86, 1988

Homeida M et al: Morbidity associated with *Schistosoma mansoni* infection as determined by ultrasound: A study in Gezira, Sudan. Am J Trop Med Hyg 39:196, 1988

Homeida M et al: Association of the therapeutic activity of praziquantel with the reversal of Symmers' fibrosis induced by *Schistosoma mansoni*. Am J Trop Med Hyg 45:360, 1991

Nash TE et al: Schistosome infections in humans: Perspective and recent findings. Ann Intern Med 97:740, 1982

Saad AMA et al: Oesophageal varices in region of the Sudan endemic for *Schistosoma mansoni*. Br J Surg 78:1252, 1991

Singh TS et al: Pulmonary paragonimiasis: Clinical features, diagnosis and treatment of 39 cases in Manipur. Trans R Soc Trop Med Hyg 80:967, 1986

Sithithaworn P et al: Quantitative post-mortem study of *Opisthorchis viverrini* in man in northeast Thailand. Trans R Soc Trop Med Hyg 85:765, 1991

Takeyama N et al: Computed tomography findings of hepatic lesions in human fascioliasis: Report of two cases. Am J Gastroenterol 81:1078, 1986

WYNN TA: An IL-12-based vaccination method for preventing fibrosis induced by schistosome infection. Nature 376:594, 1995

YOKOGAWA M: Epidemiology and control of paragonimiasis, in *Parasitic Diseases*, EM Sasa (ed). Tokyo, International Medical Foundation of Japan, 1974, pp 137-149

225

Thomas B. Nutman, Peter F. Weller

CESTODE

Cestodele sau teniile sunt viermi plați segmentați. Adulții trăiesc în tractul digestiv, dar larvele pot fi găsite aproape în orice organ. Infecțiile omului cu tenii pot fi grupate în două categorii clinice majore. Pentru o categorie, oamenii sunt gazdele definitive, iar formele adulte ale teniilor trăiesc în tractul digestiv (*Taenia saginata*, *Diphyllobothrium*, *Hymenolepis* și *Dipylidium caninum*). Pentru a doua categorie, oamenii sunt gazde intermediare, formele larvare ale paraziților fiind prezente în țesuturi. Bolile din această categorie cuprind echinococoza, sparganoza și coenuroza. Pentru *Taenia solium*, omul poate fi atât gazdă definitivă, cât și gazdă intermediară.

Paraziții în formă de panglică se atașează de mucoasa intestinală prin intermediul unor ventuze de sucțiune sau șanțuri localizate la nivelul capului (scolex). După scolex se află un gât scurt și îngust, din care se formează proglote (sau segmente). Odată cu maturarea fiecărei proglote, aceasta este deplasată posterior față de gât, prin apariția segmentelor noi, mai puțin mature. Lanțul realizat prin elongația progresivă a proglotelor atașate, denumit *strobilă*, constituie cea mai mare parte a viermelui plat și poate conține peste 1000 de proglote, putând atinge câțiva metri în lungime. Pe măsură ce proglotele devin gestante, se eliberează ouă. Deoarece ouăle diverselor specii de *Taenia* sunt morfologic identice, singura bază pentru identificarea diagnostică a speciilor este morfologia scolexului și a proglotelor. Majoritatea teniilor omului necesită cel puțin o gazdă intermediară pentru dezvoltarea larvară. După ingestia de către o gazdă intermediară, oul se transformă într-o oncosferă larvară, capabilă de a penetra mucoasa intestinală. Oncosfera migrează în țesuturi și se dezvoltă într-o formă închistată denumită *cisticerc* (cu scolex unic), *coenurus* (cu scolecși multipli) sau *hidatidă* (un chist cu mai multe chisturi fiice, fiecare conținând mai mulți scolecși). Ingestia de către gazda definitivă a țesuturile care conțin chisturi face posibilă dezvoltarea teniei din scolex.

INFECȚIA PRODUSĂ DE *TAENIA SAGINATA* Viermele plat al bovinelor, *Taenia saginata*, este întâlnit în toate țările în care se consumă carne de bovine crudă, insuficient preparată termic, fiind mai prevalentă în țările din Africa sub-sahariană și din Orientul Mijlociu.

Etiologie și patogenie Omul este singura gazdă definitivă a stadiului adult al *T. saginata*. Acesta este un vierme plat, cu o lungime de 3-8 metri, care poate fi întâlnit în jejunul superior și are un scolex cu patru ventuze proeminente și 1000-2000 de proglote. Uterul fiecărui segment gestant are 15-30 ramificații (spre deosebire de *T. solium*, care are 8-12 ramificații). Ouăle nu pot fi deosebite de cele ale *T. solium*, fiecare măsurând 30-40 μm și prezentând un înveliș extern striat, gros și maroniu ce adăpostește un embrion complet dezvoltat. Ouăle depozitate pe vegetație pot trăi timp de luni sau ani, până la ingestia acestora de către bovine sau alte erbivore. După ingestie, embrionul este eliberat, invadează peretele intestinal și este transportat în mușchii striați (predominant în regiunile posterioare ale membrelor, în diafragm și limbă), unde acesta se transformă într-un cisticerc. Prin ingestia cărnii de vită crude sau insuficient preparate termic, această formă poate infecta omul. După ingestia cisticercului, viermele adult se dezvoltă în aproximativ 2 luni.

Manifestări clinice Cel mai frecvent, pacienții devin conștienți de infecție prin observarea eliminării proglotelor în materiile lor fecale, putând apărea senzații de disconfort perianal atunci când proglotele sunt eliminate. De obicei, în infecția cu *T. saginata* apar dureri abdominale minime sau moderate, disconfort, greață, modificări ale apetitului, slăbiciune și pierdere ponderală.

Diagnostic Diagnosticul este stabilit prin evidențierea ouălor sau proglotelor în scaun la 3 luni după infecție. Ouăle pot fi de asemenea frecvente în regiunea perianală, astfel încât, dacă proglotele sau ouăle nu sunt găsite în scaun, regiunea perianală trebuie examinată folosind o baghetă cu o bandă de celofan, la fel ca pentru infecția cu oxiuri. Distincția dintre infecția cu *T. saginata* și *T. solium* necesită examinarea proglotelor mature sau a scolexului. Analizele serologice nu sunt utile din punct de vedere diagnostic. Se poate întâlni eozinofilie și creșteri ale IgE serice.

Rx TRATAMENT

O singură doză de praziquantel (5-10 mg/kg), este un tratament foarte eficient.

PROFILAXIE Principalele mijloace pentru prevenirea infecției cu tenia bovină presupune prepararea culinară corespunzătoare a cărnii de vită; temperaturi mai ridicate de 56°C timp de cinci minute realizează distrugerea cisticercilor. Refrigerarea sau sărarea pe perioade îndelungate sau congelarea la -10°C timp de 9 zile, de asemenea, distruge cisticercii din carnea de vită. Măsurile preventive generale cuprind inspecția cărnii de vită și măsuri igienice adecvate (în privința depozitării adecvate a materiilor fecale ale oamenilor).

INFECȚIA PRODUSĂ DE *TAENIA SOLIUM* ȘI CISTICERCOZĂ La om, viermele plat al porcului, *Taenia solium*, poate produce două forme distincte de infecție: infecția intestinală cu forma adultă a viermelui și infecția tisulară (cisticercoză) cu formele larvare. Oamenii sunt singura gazdă definitivă pentru *T. solium*, porcul fiind gazda intermediară obișnuită, cu toate că și pisicile, câinii sau oile pot adăposti formele larvare. *T. solium* este răspândită pe tot globul, dar are prevalență mai mare în Mexic, Africa, sud-estul Asiei, Europa de Est și America de Sud. Cisticercoza se întâlnește și la popoarele industrializate, fiind în mare măsură rezultatul emigrării persoanelor infectate din regiunile endemice.

Etiologie și patogenie Forma adultă a teniei se găsește în general în jejunul superior, iar scolexul său globulos se atașează prin cele patru ventuze și două coroane de cârlige. Deseori este prezent un singur vierme adult, dar acesta poate trăi până la 25 de ani. Tenia atinge de obicei 3 m în lungime și poate avea până la 1000 de proglote, fiecare dintre acestea producând până la 50.000 de ouă. În general, grupuri de câte 3-5 proglote sunt eliberate și eliminate prin materiile fecale, iar ouăle acestor proglote sunt infectante atât pentru om, cât și pentru animale. Ouăle supraviețuiesc în mediul înconjurător timp de câteva luni. După ingestia de către gazda intermediară, ouăle embrionează, penetrează peretele intestinal și sunt transportate în diverse țesuturi, cu o predilecție pentru mușchii striați ai gâtului, limbii și trunchiului. În decurs de 60-90 de zile, se dezvoltă stadiul larvar închistat. Acești cisticerci pot supraviețui perioade îndelungate. La om, infecția intestinală cu acest parazit se produce prin consumul cărnii de porc cu cisticerci și insuficient preparată termic. Cisticercoza se produce în urma ingestiei ouălor de *T. solium*, de obicei din alimentele contaminate cu materii fecale. Autoinfecția poate surveni la persoanele cu igienă precară, care elimină ouă de *T. solium* și ulterior ingeră ouăle provenite din propriile materii fecale, dar există și posibilitatea refluxului ouălor din intestin în stomac.

Manifestări clinice Infecțiile intestinale cu *T. solium* pot fi asimptomatice. Există rare acuze, ca disconfort epigastric, greață, senzație de foame, pierdere ponderală și diaree. Eliminarea în materiile fecale a proglotelor poate fi observată de către pacienți.

În cisticercoză, manifestările clinice sunt total diferite. Deoarece cisticercii pot fi găsiți oriunde în organism (cel mai frecvent la nivelul creierului și al mușchiul striat), localizarea și dimensiunea cisticercilor determină simptomatologia. Manifestările cisticercozei reflectă două procese distincte: răspunsul inflamator local indus de către parazit și efectul local al leziunii ce ocupă spațiu. Manifestările neurologice sunt cea mai obișnuită prezentare. Când inflamația înconjoară leziunile, atacurile epileptice și deficitele neurologice focale sunt frecvente, putând de asemenea fi întâlnită hidrocefalia comunicantă și necomunicantă și meningita. Convulsiile generalizate, focale sau jacksoniene apar la majoritatea cazurilor. Semnele presiunii intracraniene crescute, incluzând cefaleea, greața, vărsăturile, modificări ale vederii, amețeala, ataxia și confuzia, sunt deseori prezente. La pacienții cu hidrocefalie poate apărea edemul papilar și alterarea statusului mental. O formă neobișnuită de cisticercoză este forma racemozică, care constă din ciorchini (asemănători celor de strugure) de membrane larvare proliferante. În mod caracteristic, această formă se întâlnește la baza creierului sau în spațiul subarahnoidian, producând meningită și arahnoidită cronică. Hidrocefalia comunicantă sau necomunicantă se dezvoltă frecvent. Prezentarea clinică a neurocisticercozei depinde prin urmare de numărul, forma și localizarea cisticercilor, de extensia răspunsurilor inflamatorii asociate chisturilor și de durata bolii.

Diagnostic Diagnosticul infecției intestinale cu *T. solium* este stabilit prin evidențierea ouălor sau a proglotelor, la fel ca în cazul infecției cu *T. saginata*. În cazul cisticercozei, diagnosticul definitiv necesită examinarea cisticercului din țesutul interesat, dar deseori diagnosticul se bazează pe prezentarea clinică și pe rezultatele compatibile ale examenelor radiologice, în special TC (tomografia computerizată) și RMN (rezonanță magnetică nucleară), și cele ale analizelor serologice.

În cazul interesării țesuturilor moi, radiografiile simple pot pune în evidență leziuni multiple, calcificate, „în boabe de orez". În cazul cisticercozei cerebrale, studiile TC demonstrează leziuni parenchimatoase, variabile ca număr și dimensiuni, care sunt fie chisturi, fie formațiuni solide, și care pot prezenta o creștere a contrastului. Pe studiile TC, unele sau mai multe leziuni pot apărea calcificate, astfel încât calcificările multiple punctiforme sunt frecvente în neurocisticercoză. Dilatația ventriculară poate fi demonstrabilă, dar evidențierea prin TC a leziunilor chistice multiple, calcificate sau necalcificate, este foarte sugestivă pentru cisticercoza cerebrală. RMN decelează structurile chistice pe imaginile preluate în T_1 și T_2, precum și țesuturile perichistice cu intensitate crescută, în special pe imaginile preluate în T_2. Folosirea contrastului cu gadolinium crește sensibilitatea examenelor RMN. Deoarece TC este mai sensibilă în identificarea leziunilor calcificate, iar RMN este mai fidelă în identificarea leziunilor chistice de dimensiuni mici, ambele tehnici sunt utile în evaluarea neurocisticercozei.

Majoritatea pacienților cu cisticercoză cerebrală prezintă o pleiocitoză a lichidului cefalorahidian (LCR), cu predominanța mononuclearelor. Glicorahia este deseori scăzută, iar proteinorahia este crescută. Analizele serologice din LCR și ser sunt utile în stabilirea diagnosticului. Au fost utilizate diverse analize serologice, dar multe au fost complicate de reactivitatea încrucișată între alte cestode, infecții cu filarii și echinococoză. Totuși, o tehnică de imunoabsorbție a îmbunătățit specificitatea la 98%, cu o sensibilitate care atinge 91%. Dar, chiar și cu această tehnică, pacienții cu leziuni unice intracraniene de tipul neurocisticercozei pot rămâne seronegativi.

Rx TRATAMENT

Infecția intestinală dată de *T. solium* este tratată cu praziquantel, după cum s-a menționat la infecția cu *T. saginata*. În cazul praziquantelului există însă riscul provocării unui răspuns inflamator la nivelul sistemului nervos central, în cazul prezenței concomitente a cisticercozei criptice.

Tratamentul cisticercozei poate implica chimioterapia, tratamentul chirurgical și tratamentul medicamentos de susținere. Pacienții asimptomatici cu leziuni calcificate nervoase sau în țesuturile moi nu necesită în general nici un tratament. În cazul pacienților simptomatici cu neurocisticercoză sunt eficiente atât praziquantelul (50 mg/kg pe zi în trei doze, timp de 15 zile) cât și albendazolul (15 mg/kg pe zi în trei doze, timp de 8 - 28 zile). Deoarece ambele substanțe provoacă răspunsuri inflamatorii în jurul cisticercilor pe cale de distrugere, pacienții cărora li se administrează aceste medicamente trebuie spitalizați, administrându-li-se doze ridicate de glucocorticoizi în timpul tratamentului. Eficacitatea tratamentului poate fi monitorizată prin metode imagistice radiologice, fiind așteptată diminuarea dimensiunii leziunilor active în decurs de 3-6 luni. În cazul leziunilor oculare și spinale, inflamația indusă de medicamente poate produce o afectare ireversibilă. Prin urmare, aceste leziuni, la fel ca și cele de la nivelul ventriculilor, sunt cel mai bine tratate prin rezecție chirurgicală. Obstrucția ventriculară poate necesita ventriculostomie sau șuntare ventriculoperitoneală. Nu toate deficitele neurologice se remit în urma tratamentului, iar unii pacienți pot necesita tratament anticonvulsivant continuu.

PROFILAXIE Prevenirea cisticercozei constă în minimalizarea șanselor de a ingera ouă de natură fecală printr-o igienă personală bună, îmbunătățirea condițiilor de depozitare a materiilor fecale și tratarea și profilaxia infecțiilor intestinale ale omului. Măsurile de profilaxie pentru infecția intestinală cu *T. Solium* constau în aplicarea, la porc, a precauțiilor similare celor descrise mai sus pentru vite privind infecția cu *T. Saginata*.

ECHINOCOCOZA Echinococoza este o infecție a omului produsă de stadiile larvare ale *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis* sau *Echinococcus vogeli*. *E. granulosus*, care produce leziuni chistice uniloculare, este prevalent în zone în care există creșteri animaliere în asociere cu câini. Această speciei de tenie este întâlnită în Australia, Argentina, Chile, Africa, estul Europei, Orientul Mijlociu și în bazinul mediteranean, în special în Liban și Grecia. *E. multilocularis*, care produce leziuni alveolare multiloculare, local invazive, este întâlnit în regiunile subarctice și arctice, inclusiv în Canada, Statele Unite, în nordul Europei și în Asia. *E. vogeli*, care produce boala hidatică polichistică, este întâlnită doar în America Centrală și de Sud. La fel ca în cazul altor infecții date de cestode, speciile de echinococcus prezintă atât gazde intermediare, cât și gazde definitive. Gazdele definitive sunt câinii, care elimină ouăle în materiile fecale. Atunci când gazdele intermediare – oile, bovinele, oamenii, caprele, cămilele și caii în cazul *E. granulosus*, șoarecii și alte rozătoare pentru *E. multilocularis* – ingeră ouăle, în organismul acestor gazde se dezvoltă chisturi. Atunci când un câine ingeră carne de vită sau de oaie conținând chisturi, ciclul biologic este finalizat.

Etiologie Forma adultă a viermelui *E. granulosus*, de dimensiuni mici, cu o lungime de 5 mm, care conține doar trei proglote (una imatură, una matură și una gestantă), populează jejunul câinilor, având o durată de viață de 5-20 luni. Segmentul gestant se scindează pentru a elibera ouăle, morfologic identice cu ouăle de *Taenia* și extrem de dure. După ce oamenii ingeră ouăle, embrionii sunt eliberați din ouă, penetrează mucoasa intestinală, intră în circulația portală, fiind transportate în

diverse organe, cel mai frecvent la nivelul ficatului și în plămâni. Larvele se dezvoltă în chisturi hidatice uniloculare pline cu lichid, alcătuite dintr-o membrană externă și un strat germinal intern. Chisturile fiice se dezvoltă din versantul intern al stratului germinal, sub forma unor structuri chistice germinante denumite *vezicule proligere*. În interiorul veziculei proligere se dezvoltă un număr mare de noi larve, denumite *scolecși*. Chistul se mărește lent, în decurs de ani.

Ciclul biologic al *E. multilocularis* este asemănător, cu excepția faptului că gazda intermediară este reprezentată de rozătoarele mici. Totuși chistul de *E. multilocularis* este destul de diferit, prin aceea că forma larvară rămâne în faza proliferativă, chistul hidatic fiind întotdeauna multilocular, iar veziculele, prin extensia periferică a proceselor din stratul germinal, invadează progresiv țesutul gazdei.

Manifestări clinice Chistul hidatic, ale cărui dimensiuni cresc lent, rămâne în general asimptomatic, până când dimensiunile sale crescute sau efectul său de ocupare a spațiului poate provoca simptome din partea organului interesat. Interesarea ficatului și a plămânului este cea mai frecventă. Deoarece deseori sunt necesari 5-20 de ani pentru ca dimensiunile chisturilor să crească suficient pentru a produce simptome, chisturile pot fi descoperite din întâmplare la un examen de rutină radiologic sau ecografic.

Pacienții simptomatici cu echinococoză hepatică prezintă de cele mai multe ori dureri abdominale sau o formațiune palpabilă în cadranul superior drept. Compresia tractului biliar sau scurgerea lichidului din chist în arborele biliar poate mima litiaza biliară recurentă, obstrucția biliară putând avea ca rezultat apariția icterului. Ruptura sau scurgerea episodică dintr-un chist hidatic poate produce febră, prurit, urticarie, eozinofilie sau un episod anafilactic fatal. Chisturile hidatice pulmonare se pot rupe în arborele bronșic sau în cavitate peritoneală și produc tuse, durere toracică sau hemoptizie. Ruptura chisturilor hidatice și împrăștierea numeroșilor scolecși infectanți duce la diseminarea multifocală a noi elemente formatoare de chisturi; aceasta poate avea loc spontan sau în timpul intervenției chirurgicale, în special atunci când un chist nu este recunoscut a avea o etiologie echinococică. Chisturile pot interesa orice organ, iar alte prezentări sunt datorate implicării oaselor (invazia cavității medulare, cu eroziune osoasă lentă producând fracturi patologice), sistemului nervos central (leziuni ocupatoare de spațiu) și inimii (defecte de conducere, pericardită).

Chisturile de *E. multilocularis* se prezintă în mod caracteristic ca tumori hepatice cu creștere lentă și cu distrugerea progresivă a ficatului și extindere în structurile vitale. Frecvent, pacienții acuză dureri epigastrice și în cadranul superior, putând fi prezent icterul obstructiv. Un număr mic de pacienți prezintă leziuni metastatice la nivelul plămânului și în creier.

Diagnostic Studiile imagistice radiologice și înrudite sunt importante în detectarea și evaluarea chisturilor hidatice. Radiografiile simple evidențiază chisturile pulmonare, de obicei sub forma unor mase rotunde și neregulate cu densitate neuniformă, dar pot fi trecute cu vederea chisturile din alte organe, exceptând cazul în care peretele chistului este calcificat, așa cum se întâmplă în ficat. Examenul TC și ecografic pune în evidență chisturi bine definite, cu un perete îngroșat sau subțire. Dacă chisturile mai vechi conțin un strat de nisip hidatic bogat în scolecși acumulați, aceste metode imagistice pot decela acest strat lichidian cu densitate variabilă, însă elementul patognomonic, dacă poate fi demonstrat, este vizualizarea chisturilor fiice în interiorul chistului de dimensiuni mai mari. Această constatare, la fel ca și calcificările în coajă de ou sau murale pe TC, indică infecția cu *E. granulosus* și ajută la diferențierea chisturilor de carcinoame, de abcesele hepatice bacteriene sau amoebiene sau de hemangioame. În cazul chisturilor alveolare hidatice, TC evidențiază formațiuni solide indistincte, cu necroză centrală și cu calcificări în formă de plăci.

Diagnosticul specific trebuie realizat prin examinarea lichidului aspirat în vederea evidențierii cârligelor scolecșilor, dar aspirația în scop diagnostic nu este recomandată în mod normal, din cauza riscului scurgerii lichidului hidatic, fie cu diseminarea infecției, fie cu producerea unor reacții anafilactice. Totuși, în anumite centre a fost realizată cu succes aspirația în scop diagnostic a chisturilor hidatice sub ghidaj TC. Se crede că pretratamentul cu albendazol (cură de 1 lună) minimalizează complicațiile posibile ale biopsiei. Analizele serologice pot fi utile, cu toate că un rezultat negativ nu exclude diagnosticul echinococozei. În timp ce, comparativ cu chisturile pulmonare, chisturile hepatice induc mult mai probabil răspunsuri imune umorale, până la 50% dintre indivizii infectați pot avea analize serologice negative. Decelarea anticorpilor față de un antigen hidatic specific prin imunoabsorbție are cel mai ridicat grad de specificitate, cu toate că se pot întâlni rezultate fals pozitive în cisticercoză.

Rx TRATAMENT

Tratamentul echinococozei se face în funcție de dimensiunile, localizarea și manifestările clinice ale chisturilor, ținând seama de starea globală de sănătate a pacientului. Atunci când este posibilă, intervenția chirurgicală, prin excizia chisturilor de *E. granulosus* sau prin rezecția țesutului care conține chisturile de *E. multilocularis*, este metoda definitivă principală de tratament. Riscurile intervenției chirurgicale rezultate din scurgerea lichidului cuprind anafilaxia și diseminarea veziculelor fiice infectante. Acesta din urmă a fost minimalizat prin instilarea soluțiilor care distrug scolecșii din veziculele fiice, cum ar fi soluția salină hipertonă sau etanolul. Acestea pot produce hipernatremie, intoxicație etanolică sau, rar, colangită sclerozantă. Albendazolul, care are activitate antiechinococicică, poate fi administrat ca adjuvant în perioada perioperatorie și poate fi util în tratamentul medicamentos al echinococozei. În timp ce albendazolul și-a dovedit eficiența, rolul exact al chimioterapiei, combinată potențial cu drenajul percutan, rămâne să fie stabilit. Ca tratament medicamentos, albendazolul administrat în doze de 400 mg de două ori pe zi, timp de 12 săptămâni, este cel mai eficace în cazurile cu chisturi hepatice și/sau pulmonare, deși pot fi necesare cure multiple. Răspunsul la tratament este cel mai bine evaluat prin examinarea repetată a chisturilor prin TC sau RMN, cu o atenție deosebită asupra dimensiunii și a consistenței chistului.

Profilaxie În regiunile endemice, echinococoza poate fi prevenită prin tratamentul cu praziquantel al câinilor infectați, prin interzicerea accesului acestora în apropierea abatoarelor și prin evitarea consumului resturilor animalelor infectate. Reducerea numărului de câini vagabonzi ajută la diminuarea prevalenței infecției la om.

INFECȚIA CU *HYMENOLEPIS NANA* *Hymenolepis nana* (tenia pitică) este cea mai frecventă dintre toate infecțiile cu cestode. *H. nana* este endemică atât în zonele temperate ale globului, cât și în regiunile tropicale. Infecția este răspândită prin contaminare fecală/orală și este frecventă la copiii instituționalizați.

Etiologie și patogenie *H. nana* este singurul cestod uman care nu necesită o gazdă intermediară. Atât fazele larvare, cât și faza adultă au loc în organismul uman. Forma adultă a viermelui, cea mai mică tenie care parazitează omul, are aproximativ 2 cm lungime, fiind întâlnit în ileonul proximal. Proglotele, care sunt destul de mici și rareori observate în scaun, eliberează ouă sferice cu diametru de 30-44 μm, fiecare conținând o oncosferă cu șase cârlige. Ouăle sunt imediat infectante și nu pot supraviețui în mediul exterior mai mult de 10 zile. Infecția cu *H. nana* poate fi de asemenea dobândită

prin ingestia insectelor (în special ingestia viermilor larvari și a puricilor larvari) infectate cu acest parazit. Atunci când ouăle sunt ingerate de o gazdă nouă, oncosfera este eliberată și penetrează vilozitățile intestinale, devenind o larvă cisticercoidă. Larvele migrează înapoi în lumenul intestinal, se atașează de mucoasă și se maturează în decurs de 10-12 zile în formele adulte ale viermelui. De asemenea, ouăle pot ecloza înaintea eliminării acestora prin scaun, producând autoinfecția internă cu viermi intestinali în cantități crescute. Cu toate că durata vieții adultului de *H. nana* este doar de aproximativ 4-10 săptămâni, ciclul autoinfecției perpetuează infecția.

Manifestări clinice Infecția cu *H. nana*, chiar și cu numeroși viermi intestinali, este de obicei asimptomatică. Atunci când infecția este intensă, poate apărea anorexie, durere abdominală și diaree.

Diagnostic Infecția este diagnostică prin punerea în evidență a ouălor în materiile fecale.

℞ TRATAMENT

Praziquantelul (25 mg/kg doză unică) este tratamentul de elecție, deoarece acesta acționează atât asupra viermilor adulți, cât și asupra cisticercoizilor din vilozitățile intestinale.

PROFILAXIE Igiena personală bună și ameliorarea sanitației pot eradica boala. Epidemiile au fost controlate prin folosirea chimioterapiei în masă, cuplate cu îmbunătățirea igienei.

INFECȚIA CU *HYMENOLEPIS DIMINUTA* *Hymenolepis diminuta*, un cestod al rozătoarelor, infectează uneori copiii mici care ingeră viermi în faza adultă din alimente – cereale insuficient preparate termic, contaminate de către purici sau alte insecte în care se produce dezvoltarea stadiilor larvare. Infecția este de obicei asimptomatică, fiind diagnosticată prin punerea în evidență a ouălor în materiile fecale. Niclosamida sau praziquantelul realizează vindecarea majorității bolnavilor.

INFECȚIA CU *DIPHYLLOBOTHRIUM LATUM* *Diphyllobothrium latum* și celelalte specii de *Diphyllobothrium* pot fi întâlnite în lacurile, râurile și deltele din emisfera nordică, Africa Centrală și Chile.

Etiologie și patogenie Forma adultă a viermelui, cel mai lung cestod, atinge lungimi de până la 25 metri. Acesta se atașează de mucoasa ileală, și rareori de cea jejunală, prin intermediul ventuzelor sale localizate pe scolexul alungit. Viermele adult are 3000-4000 de proglote, care eliberează aproximativ 1 milion de ouă zilnic în materiile fecale. Dacă un ou ajunge în apă, acesta eclozează și eliberează embrioni liber plutitori, care pot fi înghițiți de crustaceii de apă dulce de dimensiuni mici (specii de *Cyclops* sau *Diaptomus*). După ce crustaceul infectat, care conține un procercoid dezvoltat, este înghițit de un pește, larva migrează în țesuturile musculare ale peștelui și se transformă într-o larvă plerocercoidă sau sparganǎ. Oamenii dobândesc infecția prin ingestia peștelui crud infectat. În decurs de 3-5 săptămâni, parazitul se maturează în intestinul omului, devenind adult.

Manifestări clinice Majoritatea infecțiilor cu *D. latum* sunt asimptomatice, cu toate că se pot întâlni manifestări precum disconfort abdominal tranzitor, diaree, vărsături, fatigabilitate și pierdere ponderală. Ocazional, infecția produce durere abdominală acută și ocluzie intestinală; în cazuri rare, colangita sau colecistita pot fi produse de către proglotele migrante. Deoarece tenia absoarbe mari cantități de vitamină B12, interferând cu absorbția ileală a acesteia, poate apărea un deficit de vitamină B12. Până la 2% dintre pacienții infectați, în special vârstnicii, au o anemie megaloblastică asemănătoare anemiei pernicioase și pot prezenta sechele neurologice ale deficitului de vitamină B12.

Diagnostic Diagnosticul este stabilit imediat prin decelarea în scaun a ouălor cu aspect caracteristic, acestea având o singură cuticulă cu un opercul la un capăt și un pinten la celălalt. Poate fi prezentă o eozinofilie moderată.

℞ TRATAMENT

Praziquantelul (5-10 mg/kg doză unică) este foarte eficient. Vitamina B12 trebuie administrată pe cale parenterală, dacă deficitul de B12 este manifest.

PROFILAXIE Infecția poate fi prevenită prin prepararea termică a cărnii de pește la 54° C timp de 5 minute sau prin congelare la -18° C timp de 24 ore. În saramură, ouăle din pește sunt distruse la concentrații saline ridicate, după perioade îndelungate de timp.

INFECȚIA CU *DIPYLIDIUM CANINUM* *Dipylidium caninum* este un vierme lat obișnuit întâlnit la câței și pisici, putând accidental infecta oamenii. Câinii, pisicile și uneori oamenii sunt infectați prin ingestia puricilor care adăpostesc cisticercoizii. Copiii sunt mai predispuși la infecție decât adulții. Majoritatea infecțiilor sunt asimptomatice, dar pot surveni dureri abdominale, diaree, prurit anal, urticarie și eozinofilie. Diagnosticul este realizat prin decelarea proglotelor în scaun. Tratamentul cu praziquantel sau cu niclosamidă este același ca pentru infecția cu *D. latum*. Profilaxia necesită tratamentul antihelmintic și controlul infestării cu purici al câinilor și pisicilor de casă.

SPARGANOZA Oamenii pot să fie infectați cu sparganum sau larvele plerocercoide ale unui vierme lat difilobotrid din genul *Spirometra*. Infecția poate fi dobândită prin consumul apei care conține ciclopi infectați, prin ingestia de șerpi, păsări sau alte mamifere infectate sau prin aplicarea cărnii infectate ca prișnițe. Viermele migrează lent în țesuturi și infecția se prezintă obișnuit ca o tumefacție subcutanată. Țesuturile periorbitale pot fi interesate, sparganoza oculară putând distruge ochiul. Excizia chirurgicală este folosită în tratamentul sparganozei localizate.

COENUROZA Aceasta este o infecție rară la om, dată de formele larvare (coenurus) ale teniei câinelui, *Taenia multiceps*, care produce o leziune chistică ocupatoare de spațiu. La fel ca în cisticercoză, interesarea sistemului nervos central și a țesutului subcutanat este cea mai frecventă. Atât diagnosticul definitiv, cât și tratamentul necesită excizia chirurgicală a leziunii. Agenții chimioterapici nu sunt în general eficienți.

BIBLIOGRAFIE

Botero D et al: Taeniasis and cysticercosis. Infect Dis Clin North Am 7:683, 1993

Flisser A: Taeniasis and cysticercosis due to *Taenia solium*. Prog Clin Parasitol 4:77, 1994

Gil-Grande LA et al: Randomised controlled trial of efficacy of albendazole in intra-abdominal hydatid disease. Lancet 342:1269, 1993

Kammerer WS, Schantz PM: Echinococcal disease. Infect Dis Clin North Am 7:605, 1993

Schaefer JW, Khan MY: Echinococcosis (hydatid disease): Lessons from experience with 59 patients. Rev Infect Dis 13:243, 1991

Schantz PM, Kramer HJ: Larval cestode infections: Cysticercosis and echinococcosis. Curr Opin Infect Dis 8:342, 1995

Scharf D: Neurocysticercosis: Two hundred thirty eight cases from a California hospital. Arch Neurol 46:77, 1989

PARTEA A OPTA

TULBURĂRI ALE SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

SECȚIUNEA 1

DIAGNOZA

226 *Eugene Braunwald*

EVALUAREA PACIENTULUI CU BOALĂ CARDIACĂ

Simptomele produse de boala cardiacă sunt cel mai frecvent rezultatul ischemiei miocardice, al tulburării contracției și/sau relaxării miocardului, al prezenței unui obstacol în calea fluxului sanguin sau al unor tulburări de ritm sau conducere. Ischemia se manifestă cel mai frecvent ca disconfort toracic, în timp ce scăderea capacității de pompă a inimii duce în mod obișnuit la slăbiciune și oboseală sau, când aceasta este severă, la apariția cianozei, hipotensiunii, sincopei și la creșterea presiunii intravasculare în spatele ventriculului insuficient; aceasta din urmă duce la acumularea anormală a sângelui, care la rândul ei produce dispnee, ortopnee și edeme sistemice sau pulmonare. Obstacolul în calea fluxului sanguin, așa cum se întâmplă în stenozele valvulare, poate produce simptome asemănătoare celor din insuficiența cardiacă congestivă. Aritmiile cardiace apar cel mai adesea brusc, iar semnele și simptomele produse – palpitații, dispnee, angină, hipotensiune și sincopă – apar și dispar la fel de rapid cum au apărut.

Un principiu esențial în evaluarea unui pacient cu o posibilă boală cardiacă este acela că funcția miocardică sau coronariană, normale în repaus, pot deveni insuficiente în timpul efortului. Astfel, o anamneză de durere precordială și/sau dispnee care apar numai la efort este caracteristică pentru boala cardiacă, în vreme ce apariția acestor simptome în repaus și dispariția lor la efort este rareori observată la pacienții cu boală cardiacă organică.

De asemenea, pacienții cu boli cardiovasculare pot fi asimptomatici atât în repaus cât și la efort, dar pot prezenta semne patologice la examenul obiectiv, cum ar fi prezența unui suflu, creșterea tensiunii arteriale sistemice sau anomalii ale electrocardiogramei (ECG) sau ale siluetei cardiace pe radiografia toracică. Pacienții pot prezenta ischemie silențioasă în timpul unui test de efort sau la monitorizarea ambulatorie a ECG.

Bolile inimii și ale sistemului circulator sunt atât de frecvente, iar populația este atât de obișnuită cu principalele simptome ale acestor boli, încât pacienții, și uneori chiar și doctorii atribuie în mod eronat multe acuze noncardiace unor boli cardiace organice. Teama larg răspândită față de boala de inimă, asociată profundelor implicații emoționale privind funcția acestui organ, duce frecvent la apariția unor simptome ce mimează boli cardiace organice la persoane cu un sistem cardiovascular normal. La acești pacienți, separarea semnelor și simptomelor datorate direct bolii cardiace organice de cele indirect legate de aceasta reprezintă o problemă dificilă.

Dispneea, una dintre manifestările principale ale scăderii rezervei cardiace, apare nu numai în bolile inimii, ci și în diverse alte situații: afecțiuni pulmonare, obezitate marcată, anxietate (capitolul 32). De asemenea, durerea toracică poate avea multiple alte cauze în afara ischemiei miocardice (capitolul 13). O examinare clinică atentă poate preciza dacă boala cardiacă este responsabilă sau nu de apariția acestor simptome. Testele neinvazive – ECG de repaus și de efort (capitolul 228), ecocardiografia, radiografia toracică și tehnicile imagistice – furnizează de obicei importante date suplimentare, care permit o interpretare corectă a simptomelor; multe examinări invazive speciale (cateterismul și angiografia; capitolul 229) sunt uneori necesare.

DIAGNOSTIC Conform New York Heart Association elementele unui diagnostic complet de boală cardiacă includ:

1. *Etiologia de bază*. Boala este de cauză congenitală, infecțioasă, hipertensivă sau ischemică?
2. *Anomaliile anatomice*. Ce cavități ale inimii sunt interesate? Care valve sunt afectate? Este pericardul implicat? S-a produs un infarct miocardic?
3. *Tulburările fiziologice*. Sunt prezente tulburări de ritm? Există semne de insuficiență cardiacă congestivă sau de ischemie miocardică?
4. *Gradul incapacității funcționale*. Cât de intens trebuie să fie efortul fizic pentru a produce simptome? Acesta din urmă trebuie evaluat în funcție de intensitatea tratamentului urmat.

Un exemplu poate ilustra importanța stabilirii unui diagnostic complet. Identificarea ischemiei miocardice drept cauză a durerii toracice la efort are o mare importanță clinică. Totuși, recunoașterea ischemiei este insuficientă în stabilirea strategiei terapeutice sau a prognosticului dacă nu sunt identificate anomaliile anatomice responsabile de ischemia miocardică, ca de exemplu ateroscleroza coronariană sau stenoza aortică, și dacă nu se apreciază contribuția altor tulburări fiziologice, cum ar fi anemia severă, tireotoxicoza sau tahicardia supraventriculară, ca factori de dezechilibru dintre aportul și cererea de oxigen a miocardului. În multe situații gradul disfuncției miocardice reprezintă factorul determinant în alegerea strategiei terapeutice medicale sau chirurgicale.

De cele mai multe ori, stabilirea unui diagnostic cardiac corect și complet necesită utilizarea a 6 metode diferite de examinare: (1) anamneza, (2) examenul fizic (capitolul 227), (3) electrocardiograma (capitolul 228), (4) radiografia toracică, (5) tehnici imagistice neinvazive (ecocardiogramă, examenul cu radioizotopi și alte tehnici imagistice neinvazive) uneori (6) examinări invazive speciale, ca de ex. cateterism cardiac, angiocardiografie, coronarografie (capitolul 229). Pentru o mai mare eficiență, rezultatele obținute prin cele 6 metode trebuie analizate independent, ținând în același timp cont de informațiile obținute prin alte metode. Numai în acest fel se poate evita omiterea unor amănunte importante. De exemplu, electrocardiograma trebuie efectuată la orice pacient la care se suspectează o boală cardiacă. Ea poate furniza cheia stabilirii unui diagnostic corect; de exemplu descoperirea unei tulburări de conducere atrioventriculare ușoare la un pacient cu sincopă inexplicabilă, chiar dacă toate celelalte metode de examinare nu au evidențiat date patologice, poate sugera diagnosticul de asistolă drept cauză a sincopei. Pe de altă parte, ECG poate furniza date esențiale pentru confirmarea diagnosticului când este interpretată în corelație cu rezultatele obținute prin celelalte metode. Astfel, descoperirea unei uruituri diastolice la apex poate atrage atenția asupra undelor P, iar identificarea unei hipertrofii atriale stângi pe ECG întărește suspiciunea că uruitura este cauzată de o stenoză mitrală. Diagnosticul poate fi confirmat echocardiografic, o metodă ce poate de asemenea stabili severitatea obstrucției și efectele sale asupra funcției cardiace.

Antecedente heredocolaterale În anamneza pacientului cu boală cardiovasculară cunoscută sau suspectată, o atenție deosebită trebuie acordată antecedentelor heredocolaterale. Agregarea familială este obișnuită în multe forme de boală cardiacă. Transmiterea genetică poate fi prezentă, ca în cardio-

miopatia hipertrofică (capitolul 239), sindromul Marfan (capitolul 348) și moartea subită asociată sindromului de QT prelungit (capitolul 231). La pacienții cu HTA esențială sau ateroscleroză coronariană, componenta genetică poate fi mai puțin evidentă, dar rămâne totuși de o mare importanță. Agregarea familială a bolilor cardiovasculare poate surveni nu numai pe un suport genetic, ci și ca urmare a unor obiceiuri familiale alimentare și de viață, cum ar fi consumul excesiv de sare sau calorii și fumatul.

Evaluarea deficitului funcțional În aprecierea severității deficitului funcțional la pacientul cu boală cardiacă este de ajutor evaluarea cu cât mai mare precizie a nivelului de efort, precum și a ritmului cu care acesta poate fi realizat, fără ca simptomele să apară. Astfel, apariția dispneei după urcatul în fugă a două etaje indică un deficit funcțional mult mai mic decât apariția dispneei după câțiva pași pe teren plat. De asemenea, trebuie avut în vedere gradul de antrenament fizic al pacientului în timpul și în afara orelor de servici. Apariția dispneei după urcarea a două etaje la un maratonist poate fi de mult mai mare importanță decât dispneea după un etaj la o persoană sedentară. Similar, anamneza trebuie să includă date amănunțite cu privire la regimul terapeutic al pacientului. De exemplu, persistența sau apariția edemelor, dispneei și a altor manifestări de insuficiență cardiacă la un pacient care respectă riguros dieta hiposodată și care primește doze optime de diuretice sunt semne mult mai grave față de apariția unor manifestări similare de insuficiență cardiacă în absența acestor măsuri terapeutice. Pentru a aprecia gradul de accentuare a simptomelor, și deci al severității bolii de bază, poate fi utilă notarea activităților importante, dacă ele există, pe care pacientul le putea realiza în anul anterior, dar pe care nu le mai poate îndeplini în prezent.

Electrocardiograma Deși ECG este indispensabilă la orice examinare cardiovasculară, ea permite rareori stabilirea unui diagnostic specific, cu excepția identificării multor cazuri de infarct miocardic acut și a tulburărilor de ritm. În absența altor date patologice, modificările ECG nu trebuie supraapreciate. Traseele ECG prezintă variații largi în cadrul normalului și pot fi influențate semnificativ de mulți factori noncardiaci, cum ar fi vârsta, tipul constituțional și concentrațiile sanguine ale electroliților.

Istoria naturală a bolii Trebuie apreciat istoricul natural al bolii cardiovasculare. Bolile cardiovasculare au adesea un debut brusc, cum se întâmplă la pacienți anterior asimptomatici cu ateroscleroză coronariană extinsă care suferă un infarct miocardic acut sau la pacienți asimptomatici cu cardiomiopatie hipertrofică a cărei primă manifestare clinică este sincopa sau chiar moartea subită. Totuși, în ambele situații, medicul poate să identifice pacienții cu risc de apariție a acestor complicații cu mult timp înainte de producerea lor și să recomande adeseori măsuri ce previn apariția lor. De exemplu, pacientul cu infarct miocardic acut prezintă probabil de mulți ani factori de risc pentru ateroscleroză. Recunoașterea și eliminarea sau reducerea lor ar fi putut întârzia sau chiar preveni infarctul. Similar, pacientul cu cardiomiopatie hipertrofică are probabil o formă familială a bolii și o atentă anamneză a membrilor familiei ar fi putut duce la recomandarea unei examinări ecocardiografice și, astfel, la identificarea bolii cu mult timp înaintea manifestărilor acute.

CAPCANE ÎN MEDICINA CARDIOVASCULARĂ Apariția de noi subspecialități în cadrul medicinei interne, precum și perfecționarea tehnicilor de diagnosticare în cardiologie pot duce la o serie de consecințe nedorite, cum ar fi:

1. Nerecunoașterea de către medicii de *alte specialități* a manifestărilor cardiace din cadrul bolilor sistemice. Exemple de astfel de boli sistemice sunt: (a) sindrom Down (asociat cu defect de balonizare endocardică); (b) anomalii ale oaselor extremităților superioare (asociate cu defect septal atrial în sindromul Holt-Oram); (c) distrofii musculare (asociate cu cardiomiopatie); (d) hemocromatoza și glicogenoze (asociate cu infiltrate miocardice și cardiomiopatie restrictivă); (e) surditate congenitală (asociată cu alungirea intervalului QT și aritmii severe); (f) boala Raynaud (asociată cu hipertensiune pulmonară primitivă și spasm coronarian); (g) boli de țesut conjunctiv, cum ar fi sindromul Marfan, sindromul Ehlers-Danlos și sindromul Hurler și alte anomalii în metabolismul mucopolizaharidelor (dilatarea aortei, prolaps de valvă mitrală, diverse anomalii arteriale); (h) acromegalie (HTA, ateroscleroză coronariană accelerată, tulburări de conducere, cardiomiopatie); (i) hipertiroidism (insuficiență cardiacă, fibrilație atrială); (j) hipotiroidism (lichid pericardic, boală coronariană); (k) artrită reumatoidă (pericardită, boală valvulară aortică); (l) sclerodermie (cord pulmonar, fibroză miocardică, pericardită); (m) lupus eritematos sistemic (valvulită, miocardită, pericardită); (n) sarcoidoză (aritmie, cardiomiopatie); și (o) dermatită exfoliativă (insuficiență cardiacă cu debit crescut). Pacienții cu aceste afecțiuni sau cu alte boli sistemice necesită o atentă examinare clinică și paraclinică neinvazivă a aparatului cardiovascular pentru a aprecia implicarea cardiovasculară în cadrul bolii generale.
2. Nerecunoașterea de către cardiolog a unei boli sistemice subiacente, cum ar fi cele enumerate mai sus, la pacienți cu afecțiuni cardiace. Bolnavii cunoscuți sau bănuiți a avea o boală cardiacă necesită o evaluare generală detaliată și o căutare a frecventelor manifestări *noncardiace* ale bolilor sistemice cu interesare cardiacă. De exemplu, endocardita infecțioasă trebuie avută în vedere la un pacient cu o afecțiune cardiacă valvulară sau congenitală cunoscută și care prezintă febră, anemie sau albuminurie. O anomalie cardiovasculară poate fi elementul cheie de recunoaștere a unei boli sistemice. Astfel, la o persoană în vârstă, apariția inexplicabilă a unei fibrilații atriale poate fi un prim indicator al diagnosticului de tireotoxicoză.
3. Suprautilizarea și supraevaluarea testelor de laborator, în special a tehnicilor invazive de examinare a sistemului cardiovascular. Cateterismul cardiac drept și stâng, angiografia selectivă și coronarografia (capitolul 229) oferă informații precise pentru diagnostic în multe situații. De exemplu, acestea ajută la stabilirea unui diagnostic anatomic precis și la determinarea consecințelor fiziologice ale anomaliilor la pacienți cu durere toracică de cauză neclară, la care se suspectează cardiopatie ischemică și în aprecierea semnificației hemodinamice a anomaliilor valvulare la pacienți cu boală cardiacă reumatismală necesitând tratament chirurgical. Deși acestor examene specializate li se acordă o mare importanță, trebuie subliniat faptul că ele servesc la *completarea* examenului clinic atent și a tehnicilor noninvazive și nu la *înlocuirea* acestora. Există tendința de a efectua mai întâi o coronarografie la pacienți cu durere toracică bănuiți a avea cardiopatie ischemică, în locul unei anamneze atente și amănunțite; deși coronarografia poate stabili dacă arterele coronare sunt sau nu obturate, adesea rezultatul nu dă un răspuns clar la întrebarea dacă durerea toracică a pacientului este în mod cert datorată aterosclerozei coronariene. Cateterismul cardiac stâng este de asemenea mult prea des efectuat pentru stabilirea indicației chirurgicale în bolile valvulare, chiar înaintea unui tratament medical.

În ciuda importanței mari a acestor examene invazive, nu trebuie ignorat faptul că ele presupun anumite riscuri minore pentru pacienți, produc disconfortul pacientului și au un cost ridicat, și determină uzura echipamentelor medicale. În concluzie, acestea nu trebuie efectuate pentru a „vâna“ un diagnostic sau pentru a demonstra pacientului și familiei că „se face totul“, ci numai dacă, după o detaliată examinare clinică și paraclinică noninvazivă, s-a ajuns la concluzia că explorarea invazivă va aduce date noi, care vor ajuta sau reorienta atitudinea terapeutică.

TRATAMENT

După precizarea diagnosticului complet, o serie de opţiuni terapeutice sunt la îndemână. Vor fi folosite câteva exemple pentru a prezenta unele din principiile de tratament cardiovascular.

1. Dacă nu există dovezi că pacientul suferă de o boală cardiacă, acest lucru trebuie comunicat pacientului şi *nu* este necesară rechemarea acestuia, la diverse intervale, pentru examinări repetate. Dacă nu există nici un semn sau simptom de boală, această atenţie continuă poate trezi pacientului anxietate şi o fixaţie asupra bolilor de inimă.
2. Dacă nu există dovezi pentru o boală cardiovasculară, dar pacientul prezintă unul sau mai mulţi factori de risc pentru boala cardiacă ischemică (capitolul 242), i se va propune un plan pentru reducerea acestor factori şi va fi reexaminat la anumite intervale de timp, pentru a stabili dacă există complianţă la tratament şi dacă factorii de risc au fost reduşi.
3. Pacienţii cu boli valvulare anatomic severe, asimptomatici sau uşor simptomatici vor fi evaluaţi periodic la fiecare 6-12 luni prin examen clinic şi paraclinic noninvaziv. În acest fel, pot fi depistate primele semne de deteriorare a funcţiei ventriculare, ceea ce poate însemna că pacienţii potriviţi trebuie exploraţi prin cateterism cardiac şi operaţi înainte de apariţia unor simptome severe, a alterărilor ireversibile ale miocardului sau a unui risc chirurgical mult crescut (capitolul 237).
4. Este foarte potrivit să se stabilească criterii clare de alegere a unui anume tip de tratament (medical, angioplastie sau revascularizare chirurgicală) la pacienţii cu cardiopatie ischemică (capitolul 244). Revascularizarea mecanică reprezintă un progres terapeutic major în această formă de boală cardiacă, considerată a fi cea mai obişnuită, dar chirurgia a devenit o modalitate de rezolvare a acestor cazuri poate prea larg întrebuinţată în S.U.A.; simpla prezenţă a anginei pectorale şi/sau existenţa unei stenoze coronariene critice, determinată prin angiografie coronariană, nu ar trebui să determine hotărârea de a trata pacientul chirurgical sau prin angioplastie. Aceste forme de tratament chirurgical trebuie rezervate pacienţilor cu cardiopatie ischemică, la care s-a demonstrat că aceste tratamente sunt superioare celui medical.

BIBLIOGRAFIE

Braunwald E (ed): *Heart Disease*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 1997

Christie LG, Conti CR: Systematic approach to the evaluation of angina-like chest pain. Am Heart J 102:897, 1981

Constant J: *Bedside Cardiology*, 4th ed. Boston, Little, Brown, 1993

The Criteria Committee Of The New York Heart Association: *Nomenclature and Criteria for Diagnosis*, 9th ed. Boston, Little, Brown, 1994

Hurst JW: *Cardiovascular Diagnosis: The Initial Examination*. St. Louis, Mosby, 1993

Marriott HJL: *Bedside Cardiac Diagnosis*. Philadelphia, Lippincott, 1993

Schmitt BP et al: The diagnostic usefulness of the history of the patient with dyspnea. J Gen Intern Med 1:386, 1986

Sutton GC: Symptoms of heart disease, in *Diseases of the Heart*, DG Julian (ed). London, Balliere Tindall, 1989, pp 89-99

227

Robert A. O'Rourke, Eugene Braunwald

EXAMENUL FIZIC AL APARATULUI CARDIOVASCULAR

Examinarea fizică atentă reprezintă o metodă puţin costisitoare în evaluarea aparatului cardiovascular şi aduce, adesea, informaţii importante pentru alegerea celor mai potrivite teste paraclinice. În primul rând, trebuie evaluat aspectul fizic general. Pacientul poate avea un aspect obosit în cazul unui debit cardiac scăzut cronic; frecvenţa respiratorie poate fi rapidă, indicând congestie venoasă pulmonară. Cianoza centrală, adesea asociată cu degete hipocratice, indică prezenţa unui şunt cardiac dreapta-stânga sau extracardiac sau o oxigenare insuficientă a sângelui în plămâni. Cianoza extremităţilor, tegumentele distale reci şi transpiraţia abundentă sunt determinate de vasoconstricţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă (capitolul 36). Semnele extravasculare pot avea o importanţă la fel de mare. De exemplu, diagnosticul de endocardită infecţioasă este foarte probabil la pacienţii cu peteşii, noduli Osler şi leziuni Janeway (capitolul 126).

Tensiunea arterială trebuie măsurată la ambele braţe atât în clinostalism, cât şi în ortostatism; frecvenţa cardiacă trebuie măsurată timp de 30 sec. Hipotensiunea ortostatică şi tahicardia pot indica reducerea volumului sanguin, în timp ce tahicardia în repaus sugerează prezenţa insuficienţei cardiace severe.

Examinarea atentă a fundului de ochi este esenţială (capitolul 246), iar vasele retinei pot evidenţia prezenţa hipertensiunii sistemice, a arteriosclerozei sau a embolismului. Acesta din urmă poate proveni de la plăcile aterosclerotice ale arterelor mari (de exemplu, carotida), sau poate fi o complicaţie a unei valvulopatii (de exemplu, endocardita).

Palparea pulsului arterial periferic la extremităţile superioare şi inferioare este necesară pentru a aprecia dacă irigaţia sanguină este adecvată şi pentru a detecta prezenţa leziunilor arteriale ocluzive. De asemenea, este importantă examinarea ambelor picioare, pentru a detecta prezenţa edemelor, a varicelor sau a tromboflebitei (capitolul 248). Examenul aparatului cardiovascular include evaluarea atentă atât a pulsului carotidian, cât şi a pulsului venos jugular, ca şi palparea regiunii precordiale şi auscultaţia cordului.

PULSUL ARTERIAL Pulsul arterial aortic central se exprimă printr-o undă cu ascensiune rapidă spre un vârf rotunjit (figura 227-1). Unda anacrotă, prezentă pe porţiunea ascendentă a undei pulsului, apare chiar înaintea atingerii presiunii maxime a fluxului aortic. Panta descendentă, mai puţin abruptă, prezintă o deflexiune ascuţită, sincronă cu închiderea valvelor aortice, denumită *incizură*. Pe măsură ce unda pulsatilă se transmite în periferie, panta ascendentă iniţială devine mai abruptă, unda anacrotă devine mai ştearsă, iar incizura este înlocuită de o crestătură dicrotă, mai puţin ascuţită. Palparea pulsului arterial periferic (de exemplu, radial) oferă adesea mai puţine informaţii decât examinarea pulsului central (de exemplu, carotidian) în ceea ce priveşte alterarea ejecţiei ventriculului stâng sau funcţionalitatea valvelor aortice. Oricum, anumite observaţii, cum ar fi un puls hiperkinetic în insuficienţa aortică sau pulsul alternant, sunt mai evidente la arterele periferice (figura 227-2). Examinarea pulsului carotidian se face mai bine cu muşchiul sternocleidomastoidian relaxat şi cu capul uşor rotit spre examinator. În cazul palpării pulsului brahial, examinatorul poate susţine cotul relaxat al pacientului cu mâna dreaptă în timp ce comprimă pulsul brahial cu policele. Tehnica obişnuită de palpare a pulsului este prin comprimarea arterei cu policele sau indexul, până la perceperea pulsaţiei maxime. Examinatorul va aplica grade variate de compresie a arterei, în timp ce se concentrează asupra fazelor separate ale undei pulsului. Această metodă, denumită *trisecţie*, este utilă în aprecierea pantei ascendente, a vârfului sistolic şi a pantei diastolice a pulsului arterial. La majoritatea persoanelor normale nu se palpează o undă dicrotă.

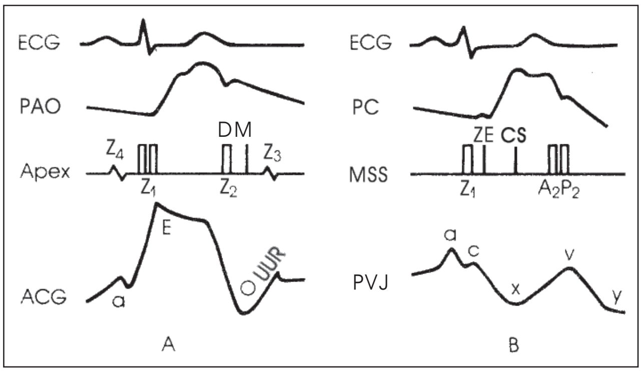


FIGURA 227-1 *A*. Reprezentarea schematică a ECG, presiunea pulsului aortic (PAO), fonocardiograma înregistrată la apex și apexcardiograma (ACG). Pe fonocardiogramă Z_1, Z_2, Z_3 și Z_4 reprezintă zgomotele cordului; DM reprezintă deschiderea valvei mitrale, coincizând cu punctul O pe apexcardiogramă; Z_3 coincide cu partea terminală a undei de umplere rapidă (UUR) de pe ACG, în timp ce Z_4 este coincident cu unda *a* pe ACG. *B*. Înregistrarea simultană a ECG, puls carotidian indirect (PC), fonocardiogramă pe marginea stângă a sternului (MSS) și pulsul venos jugular indirect (PVJ). ZE, zgomot de ejecție; CS, clic sistolic.

Un puls mic, slab, *pulsus parvus*, se întâlnește frecvent dacă există diminuarea volumului bătaie al ventriculului stâng, presiune mică a pulsului și creșterea rezistenței vasculare periferice (figura 227-2). Un puls *hipokinetic* poate fi datorat hipovolemiei, insuficienței ventriculului stâng, unei pericardite constrictive sau stenozei mitrale. În stenoza valvei aortice, pulsul prezintă o întârziere a vârfului sistolic, *pulsus tardus*, ca rezultat al obstrucției ejecției ventriculului stâng. În contrast, un puls amplu, săltăreț (*hiperkinetic*), se asociază de obicei cu creșterea volumului bătaie al ventriculului stâng, creșterea presiunii pulsului și scăderea rezistenței vasculare periferice. Acest aspect apare în mod caracteristic la pacienți cu volum-bătaie crescut, ca în blocul atrio-ventricular complet, cu circulație hiperkinetică datorată anxietății, anemiei, efortului sau febrei sau la pacienți cu deviere rapidă a sângelui din sistemul arterial (canal arterial persistent, fistulă arterio-venoasă periferică). Pacienții cu insuficiență mitrală sau defect septal ventricular pot avea, de asemenea, un puls amplu, deoarece ejecția puternică a ventriculului stâng produce o creștere rapidă a pulsului arterial, chiar dacă durata sistolei și volumul-bătaie sunt diminuate. În insuficiența aortică, pulsul arterial cu ascensiune rapidă, săltăreț, este rezultatul creșterii volumului-bătaie al ventriculului stâng și al creșterii vitezei de ejecție a VS.

Pulsul bisferens, care prezintă două vârfuri sistolice, este caracteristic insuficienței aortice (cu sau fără stenoză de însoțire) și cardiomiopatiei hipertrofice (capitolul 239). În ultimul caz, panta ascendentă a pulsului urcă rapid și cu forță până la primul vârf sistolic („unda de percuție"). Urmează un scurt declin al presiunii, datorită reducerii bruște a vitezei de ejecție a ventriculului stâng la mijlocul sistolei, când apare obstrucția severă. Apoi apare adesea o undă pozitivă, mai mică și mult mai lentă, ascendentă („unda de flux"), produsă de ejecția ventriculului stâng ce continuă și de undele reflectate din periferie. *Pulsul dicrot* are două unde palpabile, una în sistolă și alta în diastolă. El se întâlnește mai frecvent la pacienții cu un volum-bătaie foarte scăzut, în special în cardiomiopatia dilatativă.

Pulsul alternant se referă la variații regulate de amplitudine a pulsului, în ciuda unui ritm regulat (figura 227-2). El se datorează unei variații în forța contractilă a ventriculului stâng și de obicei denotă o severă afectare a funcției ventriculului stâng, apărând în mod obișnuit la pacienții care au și un al treilea zgomot cardiac bine perceptibil. Pulsul alternant mai poate apărea în timpul sau după o tahicardie paroxistică, sau pentru câteva bătăi care urmează unei extrasistole la pacienți fără boală cardiacă. În *pulsus bigeminus* există de asemenea o modificare regulată a amplitudinii pulsului, dar aceasta este cauzată de contracția ventriculară prematură ce urmează fiecărei bătăi regulate. *Pulsul paradoxal* este o accentuare a reducerii TA sistolice însoțind reducerea amplitudinii pulsului arterial care apare în mod normal în inspir. La pacienții cu tamponadă pericardică (capitolul 240), obstrucția căilor respiratorii sau obstrucția venei cave superioare, scăderea tensiunii arteriale sistolice depășește frecvent valoarea normală de 10 mmHg, iar pulsul periferic poate să dispară complet în timpul inspirului.

Palparea simultană a pulsului radial și femural, care sunt în mod normal coincidente, este importantă pentru a exclude o coarctație de aortă, situație în care pulsul femural este mai slab și întârziat (capitolul 235).

PULSUL VENOS JUGULAR (PVJ) Principalele două obiective ale examinării venelor gâtului sunt inspecția formei undelor și estimarea presiunii venoase centrale (PVC). La cei mai mulți pacienți se poate utiliza observarea venei jugulare interne drepte pentru ambele scopuri. În mod obișnuit, pulsațiile maxime ale venei jugulare interne se observă când trunchiul pacientului este înclinat la cel mult 30°. La pacienții cu PVC crescută este necesară, uneori, ridicarea trunchiului chiar până la 90°. Pulsațiile venei jugulare interne se vizualizează cel mai bine când mușchii gâtului sunt relaxați și lumina cade tangențial pe tegumentele supraiacente. Palparea concomitentă a arterei carotide stângi este de mare ajutor în a stabili care pulsații sunt venoase și care este relația pulsului venos cu ciclul cardiac.

Pulsul venos jugular normal reflectă modificările fazice de presiune de la nivelul atriului drept și constă în două sau uneori trei unde pozitive și două unde negative (figura 227-1). Unda pozitivă presistolică *a* este produsă prin distensia venoasă datorată contracției atriului drept și este unda principală a pulsului venos jugular, în special în inspir. O undă *a* amplă sugerează că atriul drept se contractă împotriva unei rezistențe crescute (figura 227-3), așa cum se întâmplă în stenoza tricuspidiană sau, mai frecvent, în cazurile de rezistență crescută la umplerea ventriculului drept (hipertensiune pulmonară sau stenoză pulmonară). De asemenea, unde *a* ample apar în timpul tulburărilor de ritm, ori de câte ori atriul drept se contractă, în timp ce valva tricuspidă este închisă de sistola ventriculului drept. Astfel de unde *a* apar în mod regulat (ca în ritmul joncțional) sau neregulat (ca în disociația atrio-ventriculară din tahicardia ventriculară sau din blocul atrioventricular complet). Unda *a* este absentă la pacienții cu fibrilație atrială,

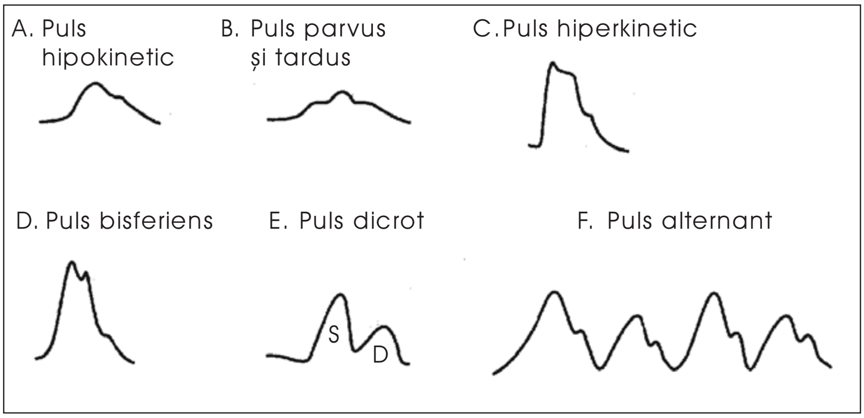


FIGURA 227-2 Reprezentarea schematică a undelor pulsului arterial care apar în diferite situații hemodinamice, în timpul unor reacții fiziologice sau a unor boli cardiace. S, sistolă; D, diastolă. (*Modificată cu permisiune după RA O'Rourke, în JW Hurst et al, eds. The Heart, 7th ed, New York, McGraw-Hill, 1990*)

iar la pacienții cu bloc atrioventricular grad I se remarcă o întârziere a undei *a* față de pulsul carotidian.

Unda *c* observată frecvent la pulsul venos jugular este o undă pozitivă, produsă de bombarea valvei tricuspide în atriul drept în timpul sistolei izovolumetrice a ventriculului drept, precum și de impactul pulsațiilor arterei carotide asupra venei jugulare adiacente. Unda descendentă *x* este produsă de relaxarea atrială și coborârea valvei tricuspide în timpul sistolei ventriculare. La pacienții cu pericardită constrictivă (figura 227-3) se observă frecvent o undă *x* amplă în timpul sistolei, dar în cazurile cu dilatare a ventriculului drept aceasta diminuă și adesea este inversată, ca în insuficiența tricuspidiană. Unda pozitivă *v* ce apare în telesistolă rezultă prin creșterea volumului de sânge în atriul drept în timpul sistolei ventriculare, când valva tricuspidă este închisă. În cazul regurgitării tricuspidiene unda *v* este mai proeminentă; când regurgitarea tricuspidiană devine severă, combinația dintre unda *v* proeminentă și dispariția undei *x* descendente duce la formarea unei mari unde pozitive sistolice unice. După vârful undei *v* presiunea din atriul drept scade datorită coborârii valvei tricuspide pe măsură ce presiunea din ventriculul drept se reduce până la deschiderea acestora (figura 227-3).

Această undă descendentă negativă *y* este produsă în principal de deschiderea valvei tricuspide și de pătrunderea rapidă a fluxului sanguin în ventriculul drept. O undă descendentă *y* rapidă, adâncă în protodiastolă, se întâlnește în insuficiența tricuspidiană severă. Pulsul venos caracterizat printr-o undă *y* adâncă, cu o pantă descendentă abruptă, cu o revenire rapidă la linia de bază, se întâlnește în pericardita constrictivă sau insuficiența severă de cord drept și PVC crescută. O pantă descendentă lentă a undei *y* a PVJ sugerează prezența unui obstacol la umplerea ventriculului drept, așa cum se întâlnește în stenoza tricuspidiană sau în mixomul atrial drept.

Pentru o apreciere cât mai exactă a PVC se folosește vena jugulară internă dreaptă, luând ca punct de referință unghiul sternal pentru că la majoritatea pacienților centrul atriului drept se situează la aproximativ 5 cm sub unghiul sternal, indiferent de poziția corpului. Pacientul se examinează la un grad de înclinație a trunchiului optim pentru vizualizarea pulsațiilor venoase. Distanța dintre vârful coloanei venoase pulsatile și unghiul sternal, măsurată pe verticală, este determinată fiind în general mai mică de 3 cm (3 cm + 5 cm = 8 cm sânge). Cea mai frecventă cauză de creștere a PVC este creșterea presiunii diastolice în ventriculul drept. La pacienții bănuiți a avea insuficiență ventriculară dreaptă, care prezintă o PVC normală în repaus, poate fi util testul refluxului hepato-jugular. Palma examinatorului se aplică ferm pe abdomen timp de 10 secunde sau mai mult. În mod normal, PVC nu se modifică semnificativ, dar în cazurile de insuficiență a cordului drept se produce o creștere a PVC. Un test hepato-jugular se consideră pozitiv dacă după 10 secunde de compresie abdominală se produce o creștere a PVC urmată de o scădere rapidă de cel puțin 4 cm, la oprirea compresiei. Cea mai obișnuită cauză a unui test pozitiv o reprezintă insuficiența cardiacă dreaptă, secundară creșterii presiunii de umplere a cordului stâng. Compresia abdominală poate evidenția de asemenea o curbă a pulsului venojugular tipică pentru o insuficiență tricuspidiană, dacă, în condiții de repaus, aspectul pulsului venos a fost normal. Semnul Kussmaul, o creștere în inspir a PVC în locul scăderii normale, este cel mai frecvent întâlnit în situațiile cu insuficiență severă de cord drept; de asemenea, este frecvent întâlnit la pacienți cu pericardită sau infarct de ventricul drept.

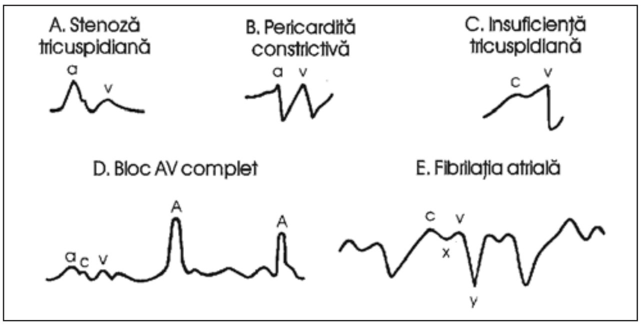


FIGURA 227-3 Tipuri anormale de unde ale pulsului venos jugular, la pacienți cu boli cardiace și/sau aritmii. Vezi textul. (*Modificat după RA O'Rourke, in JW Hurst et al, eds. The Heart, 7th ed, New York, McGraw-Hill, 1990*).

PALPAREA ZONEI PRECORDIALE Localizarea, amplitudinea, durata și direcția pulsației cordului sunt cel mai bine apreciate cu ajutorul extremităților degetelor. Șocul apexian normal se găsește pe linia medioclaviculară sau medial de aceasta, în spațiul IV sau V intercostal stâng, și este un impuls precoce în sistolă, pe o suprafață de maxim 3 cm în diametru. El este datorat în special reculului cardiac ce însoțește ejecția și se examinează cu pacientul în decubit dorsal și în decubit lateral stâng. Hipertrofia de ventricul stâng duce la mărirea amplitudinii, duratei și, adesea, a mărimii șocului apexian. Acesta poate fi deplasat lateral și inferior în spațiul VI sau VII intercostal, mai ales la pacienții cu încărcare de volum a ventriculului stâng, așa cum se întâmplă în insuficiența aortică sau la cei cu cardiomiopatie dilatativă.

Alte caractere anormale ale șocului apexian includ pulsația presistolică a ventriculului stâng, adesea însoțită de prezența zgomotului 4 la pacienții cu suprasolicitare de presiune a ventriculului stâng, sau ischemie/infarct miocardic și o pulsație rapidă protodiastolică însoțită adesea de zgomotul 3 la pacienții cu insuficiență ventriculară stângă sau insuficiență mitrală (figura 227-1). Pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică prezintă frecvent un dublu impuls sistolic apical palpabil.

Hipertrofia ventriculară dreaptă generează frecvent o pulsație sistolică susținută pe marginea stângă a sternului, în zona inferioară, care pornește în protosistolă și este concomitentă cu șocul apexian.

Pacienții cu dissinergii ale ventriculului stâng, datorate bolii cardiace ischemice sau altor boli miocardice difuze, de altă etiologie, pot prezenta pulsații precordiale anormale în timpul sistolei. Asemenea pulsații apar frecvent la pacienții cu un infarct miocardic recent și pot fi evidențiate la unii pacienți numai în timpul crizelor anginoase. Acestea se palpează în mod obișnuit în zona precordială stângă centrală cu 1 sau 2 spații intercostale deasupra și/sau cu 1-2 cm medial de șocul apexian. Apariția unei pulsații sistolice în regiunea apexului este dificil de diferențiat de pulsația unui ventricul stâng hipertrofiat.

Pacienții cu insuficiență mitrală severă au frecvent pulsații pe marginea stângă a sternului. Acestea survin tardiv față de șocul apexian, sunt sincrone cu unda *v* pe curba de presiune din atriul stâng și se datorează deplasării anterioare a ventriculului drept de către atriul stâng dilatat și pulsatil. Un impuls asemănător se poate palpa pe partea dreaptă a sternului la unii pacienții cu insuficiență tricuspidiană severă și atriu drept gigant. Pulsația articulației sternoclaviculare drepte poate indica un arc aortic drept sau o dilatație anevrismală a aortei ascendente. Pulsațiile arterei pulmonare sunt adesea vizibile și palpabile în spațiul II intercostal stâng. În timp ce la copii sau la adulți tineri slabi sunt normale, în cazul celorlalți, de regulă, aceste pulsații sugerează hipertensiune pulmonară, creșterea fluxului sanguin în circulația pulmonară sau o dilatare poststenotică a arterei pulmonare.

Suflurile cardiace pot fi însoțite de *freamăte*, vibrații de joasă frecvență ce pot fi percepute prin palpare. Un suflu sistolic de insuficiență mitrală poate fi palpat la apex. În cazul unei stenoze aortice, freamătul traversează palma examinatorului plasată în zona precordială, spre partea dreaptă a gâtului, în timp ce freamătul unei stenoze pulmonare iradiază mai frecvent spre partea stângă a gâtului. Freamătul unui defect

septal ventricular se situează de obicei în spațiile III-IV intercostal pe marginea stângă a sternului.

Percuția trebuie efectuată la fiecare pacient pentru a identifica poziția normală sau anormală a cordului, stomacului și ficatului. La pacienții cu situs normal cardiac, percuția aduce puține date suplimentare față de o inspecție și palpare atent efectuate în identificarea măririi cordului.

AUSCULTAȚIA CORDULUI

Pentru a obține maximum de informații prin auscultația cordului, examinatorul trebuie să rețină câteva principii: (1) Auscultația trebuie efectuată într-o cameră liniștită, evitând zgomotele. (2) Pentru o auscultație optimă, atenția examinatorului trebuie concentrată asupra acelei părți a ciclului cardiac în care evenimentul sonor poate apărea. (3) Auscultația să se efectueze concomitent cu palparea pulsului carotidian, a șocului apexian sau a pulsului venos jugular, pentru a plasa corect în sistolă sau diastolă zgomotele sau suflurile identificate. (4) Anumite teste fiziologice și/sau farmacologice (tabelul 227-1) sunt adesea necesare pentru aprecierea semnificației unui suflu sau zgomot cardiac.

ZGOMOTELE CORDULUI Principalele componente ale zgomotelor cordului sunt vibrațiile asociate cu rapide accelerări sau decelerări ale fluxului sanguin în interiorul aparatului cardiovascular. Studiile care au folosit concomitent

Tabelul 227-1

Efectele intervențiilor fiziologice și farmacologice asupra intensității suflurilor și zgomotelor cordului*

Respirație Suflurile sistolice datorate insuficienței tricuspidiene sau trecerii fluxului sanguin pulmonar printr-o valvă normală sau stenozată și suflurile diastolice din stenoza tricuspidiană sau insuficiența pulmonară se accentuează în inspir, ca și Z_3 și Z_4 drepte. Suflurile și zgomotele cordului stâng sunt intense de obicei în timpul expirului.

Manevra Valsalva Majoritatea suflurilor scad în durată și intensitate, exceptând suflul sistolic din CMH, care se accentuează, și suflul sistolic din prolapsul de valvă mitrală, care devine mai prelungit și adesea mai intens. După întreruperea manevrei, suflurile cordului drept revin la intensitatea inițială mai rapid decât suflurile cordului stâng.

Postextrasistole ventriculare sau fibrilație atrială Suflurile produse de valvele semilunare normale sau stenozate se accentuează în timpul ciclului cardiac ce urmează unei extrasistole ventriculare sau în ciclul ce urmează unui ciclul lung în fibrilație atrială. Prin contrast, suflurile sistolice produse de valvele AV insuficiente fie nu se modifică, fie scad în intensitate (disfuncție de mușchi papilari), fie se scurtează (prolaps de valvă mitrală – PVM).

Modificări de poziție *În ortostatism*, majoritatea suflurilor scad în intensitate, cu două excepții: suflul din CMH, care se accentuează, și cel din PVM care se alungește și se intensifică. În poziția *ghemuit* majoritatea suflurilor se accentuează, iar cele din CMH și PVM diminuă sau chiar dispar. Ridicarea pasivă a membrelor inferioare produce de obicei același rezultat

Efort Suflurile produse de trecerea fluxului sanguin prin valvele normale sau stenozate (de exemplu stenoză pulmonară, stenoză mitrală) devin mai intense atât în timpul efortului izotonic cât și a celui izometric submaximal (exercițiul de închidere și deschidere a pumnului – „handgrips"). Suflurile din insuficiența mitrală, defectul septal ventricular și insuficiența aortică se accentuează în exercițiile izometrice submaximale. Totuși, suflul din CMH scade adesea în intensitate la efort izometric maxim. Zgomotele Z_3 și Z_4 stângi se accentuează la efort, mai ales în boala cardiacă ischemică.

Teste farmacologice În timpul hipotensiunii relative inițiale, care urmează administrării de nitrit de amil pe cale inhalatorie, suflurile din insuficiență mitrală, DSV și insuficiența aortică scad în intensitate, în timp ce suflul de stenoză aortică și arterioscleroză aortică se accentuează. De asemenea, suflurile din stenoza mitrală și leziuni ale cordului drept se intensifică în faza posttahicardică tardivă. Răspunsul suflului din PVM este adesea bifazic (mai slab inițial și apoi mai puternic). Fenilefrina cu efect vasoconstrictor arterial induce efecte opuse.

Ocluzia arterială tranzitorie Compresia externă temporară la ambele brațe, prin umflarea unor manșete bilaterale cu > 20 mmHg decât TA sistolică crește intensitatea suflurilor din insuficința mitrală, DSV și insuficiența aortică, nu și a suflurilor de alte cauze.

* CMH = cardiomiopatie hipertrofică; PVM = prolaps de valvă mitrală; DSV = defect septal ventricular.

înregistrări fonocardiografice și ecocardiografice arată că zgomotele 1 și 2 ale cordului sunt produse în principal de închiderea valvelor atrioventriculare (AV) și semilunare și de evenimentele ce însoțesc închiderea acestora. Intensitatea *zgomotului întâi al cordului* (Z_1) este influențată de (1) poziția foițelor valvei mitrale la debutul sistolei ventriculare, (2) viteza de creștere a presiunii în ventriculul stâng (VS), (3) prezența sau absența unei boli organice a valvei mitrale și (4) cantitatea de țesut, aer sau fluid situat între cord și stetoscop. Z_1 este mai intens dacă diastola este scurtată prin tahicardie, dacă fluxul atrioventricular este crescut – în stări cu debit cardiac mărit – sau prelungit – în stenoza mitrală – sau în cazul în care contracția atrială o precede pe cea ventriculară printr-un interval foarte scurt, reflectat de un interval PR scurt. Un Z_1 întărit în stenoza mitrală arată de obicei că valva este flexibilă și că ea rămâne deschisă la debutul contracției izovolumetrice datorită unei presiuni crescute în atriul stâng (AS). Scăderea în intensitate a Z_1 se poate datora unei transmiteri slabe a sunetului prin peretele toracic, unei creșteri lente a presiunii în VS, unui interval PR lung, sau unei închideri imperfecte a valvei mitrale, ca în insuficiența mitrală. Z_1 este de asemenea slab când valva mitrală anterioară este imobilă datorită rigidizării și calcificării ei în cadrul stenozei mitrale.

Dedublarea celor două componente ale Z_1 cu 10 până la 30 ms reprezintă un fenomen normal (figura 227-1). Prima componentă a Z_1 este atribuită închiderii valvei mitrale, iar a doua componentă, închiderii valvei tricuspide. Dedublarea largă a Z_1 apare frecvent în blocul de ramură dreaptă și este produsă de întârzierea ejecției VD. Dedublarea paradoxală a Z_1, cu apariția componentei mitrale după cea tricuspidiană, poate apărea la pacienți cu stenoză mitrală severă, mixom de AS sau bloc major de ramură stângă.

Dedublarea Z_2 în cele două componente distincte, aortică (A_2) și pulmonară (P_2), se produce în mod normal în inspir, când crește fluxul sanguin în VD, ducând la creșterea volumului bătaie și la alungirea perioadei de ejecție cu întârzierea închiderii valvei pulmonare. Componenta P_2 coincide cu incizura curbei de presiune din artera pulmonară, separată de traseul de presiune din VD printr-un interval numit și „timp preferat". Valoarea absolută a acestui interval exprimă rezistența pulmonară la curgerea sanguină și impedanța, elemente caracteristice patului vascular pulmonar. Acest interval se prelungește, iar dedublarea fiziologică a Z_2 se accentuează în cazurile cu suprasolicitare de volum a VD și cu un pat vascular pulmonar distensibil. Pacienții cu o rezistență vasculară pulmonară crescută prezintă o reducere marcată a intervalului, iar dedublarea Z_2 este strânsă. Dedublarea persistentă în expir, auzită cel mai bine în zona pulmonară sau pe marginea stângă a sternului, este anormală la pacientul aflat în poziție ridicată. O astfel de dedublare poate fi datorată mai multor cauze: întârzierea activării VD (bloc de ramură dreaptă); extrasistole ventriculare din VS; pacemaker al VS; alungirea contracției VD cu suprasolicitarea la presiune a VD (embolism pulmonar sau stenoză pulmonară); întârzierea închiderii valvei pulmonare, datorită supraîncărcării de volum a VD asociată cu insuficiența VD sau scăderea impedanței patului vascular pulmonar și un interval prelungit (defect septal atrial).

În HTP, P_2 este de intensitate crescută, iar dedublarea Z_2 poate fi redusă, normală sau crescută, depinzând de cauza HTP, de rezistența vasculară pulmonară și de prezența sau absența decompensării VD. Închiderea precoce a valvelor aortice, cum se întâmplă în insuficiența mitrală sau în DSV, poate produce și o dedublare persistentă în expir. Aceasta mai poate apărea și în pericardita constrictivă. La pacienții cu DSA, umplerea AD se face în anumite proporții din AS și din venele cave, proporții care variază în timpul ciclului respirator, în așa fel încât umplerea AD rămâne relativ constantă.

Prin urmare, volumul și durata ejecției VD nu cresc semnificativ în inspir, iar dedublarea Z_2 este foarte puțin crescută în inspir. Acest fenomen denumit *dedublare fixă* a zgomotului 2 al cordului are o mare valoare diagnostică.

Întârzierea închiderii valvelor aortice, producând inversarea secvenței A_2-P_2, duce la așa-numita dedublare paradoxală (inversată) a Z_2. În acest caz, dedublarea este maximă în expir și scade în inspir odată cu întârzierea fiziologică în închiderea valvei pulmonare. Cele mai obișnuite cauze ale dedublării paradoxale a Z_2 sunt blocul de ramură stângă și întârzierea activării ventriculului stâng în cazul unei extrasistole ventriculare din VD. Alungirea mecanică a sistolei VS, ducând la dedublarea paradoxală a Z_2, poate surveni de asemenea în obstrucția severă a tractului de golire al VS, șunt aorto-pulmonar mare, hipertensiune sistolică și boală cardiacă ischemică sau cardiomiopatie cu insuficiența VS. În mod normal P_2 este un zgomot mai slab decât A_2 în spațiul II intercostal stâng; un P_2 mai accentuat decât A_2 în această arie sugerează HTP, cu excepția pacienților cu DSA.

Zgomotul 3 (Z_3) este un zgomot de tonalitate joasă produs la nivel ventricular la 0,14-0,16 secunde după A_2, la sfârșitul perioadei de umplere rapidă ventriculară. Zgomotul este frecvent la copiii normali și la pacienții cu stări de debit cardiac crescut. Totuși, la pacienții peste 40 de ani, prezența unui Z_3 sugerează de obicei o afectare a funcției ventriculare, regurgitare AV sau alte condiții care cresc viteza sau volumul de umplere ventriculară. Zgomotul 3 stâng se ascultă cel mai bine cu pâlnia stetoscopului la vârful cordului, în timpul expirului, cu pacientul în decubit lateral stâng. Zgomotul 3 drept se ascultă cel mai bine pe marginea stângă a sternului sau imediat sub apendicele xifoid și de obicei este accentuat în inspir. Adesea el este însoțit de un suflu sistolic de insuficiență tricuspidiană funcțională. Z_3 poate adesea să dispară după compensarea insuficienței cardiace.

Un zgomot 3 de tonalitate crescută față de normal (clecment pericardic), mai precoce (la 0,10-0,12 secunde după A_2), poate apărea adesea la pacienți cu pericardită constrictivă (capitolul 240); prezența acestuia depinde de efectul restrictiv al pericardului aderent, care oprește brusc umplerea diastolică.

Clacmentul de deschidere (CD) este un zgomot scurt, pocnit, în protodiastolă, datorat stenozării valvelor AV, cel mai frecvent stenozei mitrale. Se ascultă cel mai bine pe marginea stângă a porțiunii inferioare a sternului, iradiind spre baza cordului. Intervalul A_2-CDM (clacment de deschidere al mitralei) este invers proporțional cu mărimea presiunii medii din AS și variază între 0,04 și 0,12 s. CDM poate fi adesea confundat cu P_2 când auscultația se face în spațiul II intercostal. Totuși, o atentă auscultație relevă ambele componente ale Z_2 urmate de CDM. CDT (clacmentul de deschidere al tricuspidei) din stenoza tricuspidiană apare mai tardiv în diastolă decât CDM și este frecvent întâlnit la pacienții cu boală mitrală severă.

Zgomotul 4 (Z_4) este un zgomot grav, presistolic, produs în ventricul în timpul umplerii ventriculare; el se asociază cu o contracție atrială eficientă și se aude cel mai bine cu pâlnia stetoscopului. Acest zgomot este absent la pacienții cu fibrilație atrială. Z_4 apare odată cu scăderea complianței ventriculare și creșterea rezistenței la umplere a ventriculului și este adesea întâlnit la pacienții cu HTA sistemică, stenoză aortică, CMH, boală cardiacă ischemică și insuficiență mitrală acută. Majoritatea pacienților cu IMA și ritm sinusal prezintă Z_4. Zgomotul 4 se asociază adesea cu prezența unei pulsații presistolice a VS, vizibilă și palpabilă la apex. Se ascultă cu maximum de intensitate la apexul VS, cu pacientul în decubit lateral stâng și se accentuează la un efort mic, izotonic sau izometric, cu pacientul în clinostatism. Z_4 drept apare la pacienții cu hipertrofie ventriculară dreaptă, secundară stenozei pulmonare sau HTP și se asociază frecvent cu prezența unei unde *a* ample, presistolice pe jugulogramă.

Z_4 însoțește frecvent tulburările de conducere AV, chiar în absența oricărei boli cardiace decelabile clinic. Incidența Z_4 crește cu vârsta. Prezența Z_4 la un adult care nu prezintă nici un semn de boală cardiacă este controversată ca interpretare.

Clicul de ejecție este un zgomot ascuțit, de tonalitate înaltă, apărând precoce în sistolă, foarte aproape de Z_1. Clicurile de ejecție se întâlnesc în stenozele valvelor semilunare în condițiile asocierii cu dilatările de aortă sau arteră pulmonară. Clicul de ejecție aortic se ascultă de obicei cel mai bine la nivelul apexului VS și în spațiul II intercostal drept; clicul de ejecție pulmonar are intensitate maximă pe marginea stângă a porțiunii superioare a sternului. Acesta din urmă se aude mai bine în timpul expirului, spre deosebire de cele mai multe evenimente acustice ale cordului drept.

Clicuri nonejecționale sau *mezosistolice*, asociate sau nu cu un suflu telesistolic, indică adesea prolapsul uneia sau ambelor foițe ale valvei mitrale (capitolul 237). De asemenea, ele pot fi produse de prolapsul de valvă tricuspidă. Aceste zgomote sunt produse probabil prin întinderea cordajelor cu lungimi inegale ale uneia sau ambelor valve AV și se aud bine pe marginea inferioară stângă a sternului și la apexul VS. Clicurile sistolice pot fi unice sau multiple, putând să apară în orice parte a sistolei dar, de obicei, mai tardiv decât clicurile de ejecție.

SUFLURILE CARDIACE Suflurile cardiace apar ca urmare a fluxului sanguin turbulent, care pune în vibrație structurile cardiace, marile vase, având ca rezultat formarea de vârtejuri și goluri (formare de „bule", ca rezultat al scăderii bruște de presiune).

Intensitatea suflurilor a fost gradată de la I la VI. În timp ce suflul de grad I este atât de slab, încât se aude numai cu o maximă concentrare, suflul de grad IV se asociază de obicei cu prezența freamătului, iar cel de grad VI se aude chiar fără stetoscop. Configurația unui suflu poate fi crescendo, descrescendo, crescendo-descrescendo (în diamant) sau în platou. Momentul exact al apariției și dispariției unui suflu depinde de apariția și dispariția unui gradient presional între două camere ale cordului și de localizarea suflului în ciclul cardiac (sistolă sau diastolă) (figura 227-4).

Localizarea zonei de auscultație maximă a suflului și direcției de iradiere a acestuia pot fi utile în identificarea structurii cardiace care produce acest suflu. De exemplu, suflul de stenoză

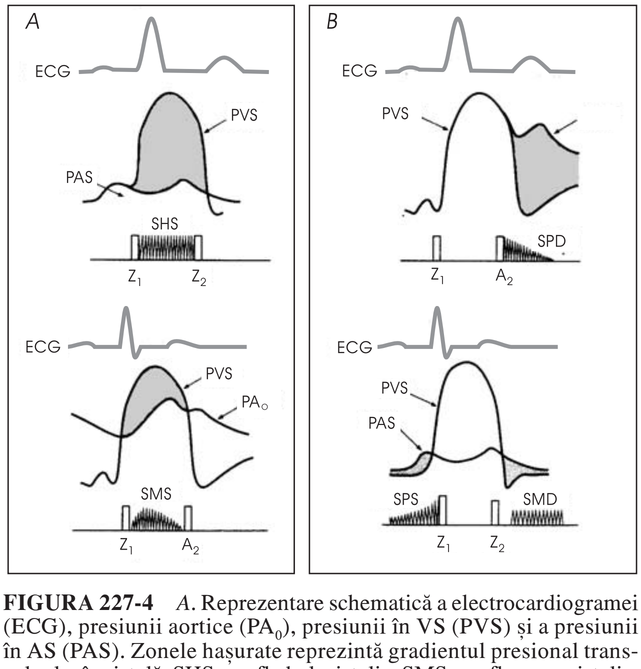


FIGURA 227-4 *A.* Reprezentare schematică a electrocardiogramei (ECG), presiunii aortice (PA_0), presiunii în VS (PVS) și a presiunii în AS (PAS). Zonele hașurate reprezintă gradientul presional transvalvular în sistolă. SHS = suflu holosistolic; SMS = suflu mezosistolic. *B.* Reprezentare grafică a ECG, PA_0, PVS și PAS cu zone hașurate indicând gradientul presional transvalvular în diastolă. SPD = suflu protodiastolic; SPS = suflu presistolic; SMD = suflu mezodiastolic.

aortică valvulară are de obicei intensitatea maximă în spațiul II intercostal drept și iradiază pe arterele carotide. Suflul de insuficiență mitrală se ascultă cel mai adesea cu maxim de intensitate la apex. El poate iradia pe marginea stângă a sternului, spre baza cordului, în cazul în care foița posterioară este interesată, predominant, sau spre axilă și spate, atunci când foița anterioară este mai sever afectată. În ultima situație, jetul regurgitant este direcționat spre peretele posterior al AS.

Adesea este foarte dificilă clasificarea unui suflu cardiac pe baza debutului, a configurației, localizării, iradierii, tonalității sau intensității sale. Totuși, originea și semnificația sa pot fi stabilite corect observând cum se modifică elementele caracteristice ale suflului în timpul diverselor manevre care modifică parametri hemodinamici cardiaci (tabelul 227-1).

Accentuarea unui suflu în inspir (manevră care crește întoarcerea venoasă) arată că originea suflului este la nivelul părții drepte a circulației; accentuarea în expir are o semnificație mai redusă. Expirul prelungit cu glota închisă (manevra Valsalva) reduce în intensitate majoritatea suflurilor prin scăderea umplerii atât a VD cât și a VS (scăderea presarcinii). Suflul sistolic din *cardiomiopatia hipertrofică* și suflul telesistolic din *prolapsul de valvă mitrală* fac excepție de la această regulă și se pot accentua în mod paradoxal în timpul manevrei Valsalva. Suflurile produse prin trecerea fluxului sanguin printr-o valvă semilunară normală sau stenozată cresc în intensitate în ciclul ce urmează unei extrasistole ventriculare sau unui interval RR lung în fibrilația atrială. Spre deosebire de acestea, suflurile de insuficiență valvulară atrioventriculară sau din DSV nu se modifică semnificativ în timpul bătăii ce urmează unei diastole prelungite. Ortostatismul, care reduce volumul VS, accentuează suflul din CMH și ocazional pe cel din PVM. Poziția ghemuit, prin creșterea întoarcerii venoase și a rezistenței arteriale sistemice, deci a postsarcinii ventriculare, accentuează în intensitate majoritatea suflurilor, cu excepția celor din cardiomiopatia hipertrofică și regurgitarea mitrală datorată prolapsului de valvă mitrală, care adesea scad în intensitate. Efortul izometric submaximal, prin creșterea presiunii arteriale sistemice și a frecvenței cardiace, accentuează suflul de insuficiență mitrală, insuficiență aortică și stenoză mitrală și scade de obicei intensitatea suflului de stenoză aortică sau CMH. Unele manevre farmacologice, cum ar fi inhalarea de nitrit de amil, care scade presiunea arterială sistemică și crește fluxul sanguin, crește în intensitate suflurile din stenozele valvulare și scade în intensitate suflurile din insuficiența aortică și insuficiența mitrală (tabelul 227-1). Obstrucția arterială temporară, prin umflarea unor manșete la ambele brațe cu o presiune cu 20 mmHg (2,66 kPa) mai mare decât tensiunea arterială sistolică timp de 5 secunde, duce la intensificarea suflurilor de regurgitare ale cordului stâng; metoda poate fi aplicată la aproape toți pacienții și nu necesită administrarea de medicamente.

Suflurile sistolice *Suflurile holosistolice (pansistolice)* sunt produse de trecerea fluxului sanguin între două cavități între care există, pe toată durata sistolei, o diferență de presiune importantă, așa cum ar fi între ventriculul stâng și fie atriul stâng, fie ventriculul drept (figura 227-4). Gradientul presional apare la debutul contracției și durează până când relaxarea este aproape completă. În consecință, suflurile holosistolice încep înaintea ejecției aortice, iar în zona de auscultație maximă încep cu Z_1 și se termină după Z_2. Sufluri holosistolice se întâlnesc în insuficiența mitrală sau tricuspidiană, DSV și, în anumite circumstanțe, în șunturile aorto-pulmonare. Deși suflul tipic de insuficiență mitrală de tonalitate înaltă se întinde de obicei pe toată durata sistolei, forma sa poate fi variabilă. Suflurile pansistolice din insuficiența mitrală și DSV se accentuează la efort și scad în intensitate prin inhalarea de nitrit de amil, care scade presiunea sistolică a VS. Suflul de insuficiență tricuspidiană asociată hipertensiunii pulmonare este holosistolic și adesea se accentuează în inspir. Nu toți pacienții cu insuficiență mitrală sau insuficiență tricuspidiană sau DSV au sufluri holosistolice (capitolul 237). Adesea, jetul mic de regurgitație valvulară, detectat prin metoda Doppler color, nu se însoțește de un suflu perceptibil în ciuda unei ascultații atente. Aceste jeturi regurgitante de obicei nu au semnificație patologică.

Suflurile mezosistolice, denumite și *sufluri sistolice de ejecție*, cu formă crescendo-descrescendo, se produc la ejecția sângelui prin tractul de golire aortic sau pulmonar (figura 227-4). Suflul debutează imediat după Z_1, când presiunea ventriculară crește suficient pentru a deschide valvele semilunare. Pe măsură ce ejecția crește, suflul se accentuează, iar când ejecția scade, suflul diminuează în intensitate. Suflul se termină înainte ca presiunea ventriculară să scadă atât de mult, încât să permită închiderea valvelor aortice sau pulmonare. În prezența unor valve semilunare normale, creșterea vitezei fluxului sanguin, așa cum se întâmplă în stările cu debit cardiac crescut, ejecția sângelui într-un vas dilatat situat după valvă sau transmisia exagerată a sunetelor printr-un perete toracic subțire pot fi responsabile de producerea acestor sufluri. Majoritatea suflurilor funcționale, benigne, sunt mezosistolice și își au originea în tractul de ieșire al pulmonarei. Stenozele valvulare sau subvalvulare ale ambilor ventriculi pot genera, de asemenea, sufluri mezosistolice, a căror intensitate se corelează cu fluxul sanguin.

Suflul din stenoza aortică reprezintă prototipul suflului mezosistolic al cordului stâng. Localizarea și iradierea suflului sunt influențate de direcția jetului cu viteză mare de la nivelul rădăcinii aortei. În *stenoza aortică valvulară*, suflul este de obicei maximal în spațiul II intercostal drept, cu iradiere spre gât. În *stenoza aortică supravalvulară*, suflul poate fi mai intens, chiar de tonalitate mai înaltă, cu o iradiere dominantă spre artera carotidă dreaptă. În CMH, suflul mezosistolic își are originea în interiorul cavității VS și are maximum pe marginea stângă a porțiunii inferioare a sternului și la apex, cu o iradiere relativ redusă spre carotide. Când valva aortică este imobilă (calcificată), componenta A_2 a Z_2 poate fi slabă sau chiar imperceptibilă, așa încât lungimea și configurația suflului sunt greu de determinat. Suflurile mezosistolice apar, de asemenea, la pacienții cu insuficiență mitrală sau, mai rar, la cei cu insuficiență tricuspidiană prin disfuncție de mușchi papilar. Astfel de sufluri de insuficiență mitrală sunt adesea confundate cu cele aortice, mai ales la vârstnici.

Vârsta pacientului și aria de intensitate maximă a suflurilor mezosistolice ajută la stabilirea semnificației lor. Astfel, un suflu mezosistolic slab sau de intensitate medie, care se percepe numai în aria pulmonară, la un tânăr cu torace subțire și flux sanguin cu velocitate crescută, nu are de obicei nici o semnificație clinică, în vreme ce un suflu mai intens în aria aortei poate indica o stenoză aortică congenitală. La vârstnici, suflurile la pulmonară sunt rare, în timp ce suflurile aortice sunt frecvente și pot fi datorate dilatării aortei, stenozei aortice valvulare severe sau unor deformări nestenozante (scleroza) ale valvelor aortice. Suflurile mezosistolice aortice și pulmonare se accentuează după inhalarea de nitrit de amil și în timpul ciclului cardiac ce urmează unei extrasistole ventriculare, în vreme ce suflul de insuficiență mitrală rămâne neschimbat sau diminuă. Suflurile sistolice aortice scad în intensitate la creșterea impedanței aortice, cum ar fi după administrarea intravenoasă de fenilefrină. Ecografia cardiacă sau cateterismul cardiac pot fi necesare în diferențierea unui suflu funcțional intens de un suflu datorat unei stenoze congenitale sau dobândite a valvelor semilunare.

Suflurile protosistolice încep odată cu Z_1 și se termină în mezosistolă. În *DSV larg cu hipertensiune pulmonară*, șuntul de la sfârșitul sistolei devine mic sau chiar lipsește, astfel încât rezultă un suflu protosistolic. Un suflu asemănător poate apărea într-un *DSV mic, muscular*, prin oprirea sunetului în telesistolă. Un suflu protosistolic este o caracteristică a *insuficienței tricuspidiene în absența HTP*. Acest tip de leziune se

întâlnește în sindromul de dependență la droguri cu endocardită infecțioasă, la care unda *v* amplă de regurgitare în atriul drept atinge nivelul presiunii normale din ventriculul drept la sfârșitul sistolei, limitând întinderea suflului la protosistolă. La pacienții cu regurgitare mitrală acută într-un atriu stâng necompliant și undă *v* amplă se evidențiază un suflu intens protosistolic, care diminuă în intensitate pe măsură ce gradientul de presiune dintre VS și AS scade în telesistolă (capitolul 237).

Suflurile telesistolice sunt de intensitate slabă sau moderată, sufluri apicale de tonalitate înaltă care debutează după instalarea ejecției și nu maschează nici unul dintre zgomotele cordului. Aceste sufluri sunt corelate probabil cu disfuncția mușchilor papilari din infarctul sau ischemia acestor mușchi, sau prin alterarea geometriei lor într-un ventricul stâng dilatat. Ele pot apărea numai în timpul crizei anginoase și sunt obișnuite la pacienții cu infarct sau cu afectare miocardică difuză. Suflurile telesistolice precedate de clicuri mezosistolice se întâlnesc în insuficiența mitrală telesistolică din prolapsul de valvă mitrală (capitolul 237).

Suflurile diastolice *Suflurile protodiastolice* (figura 227-4) încep concomitent sau imediat după Z_2, îndată ce presiunea intraventriculară devine mai mică decât cea din aortă sau artera pulmonară. Suflurile de tonalitate înaltă de insuficiență aortică sau insuficiență pulmonară datorată HTP sunt de regulă de tip descrescendo, deoarece se produce o scădere progresivă a volumului sau vitezei regurgitării în timpul diastolei. Suflurile slabe, ascuțite, de insuficiență aortică se aud cu dificultate dacă nu sunt căutate intenționat, prin aplicarea fermă a stetoscopului de-a lungul marginii stângi a sternului, în porțiunea sa mijlocie, cu pacientul în poziție șezând, aplecat înainte și cu respirația oprită în expir maxim. Suflul diastolic de insuficiență aortică este accentuat de o creștere bruscă a presiunii arteriale, așa cum se întâmplă în timpul eforturilor izometrice submaximale; el diminuă în cazul scăderii presiunii arteriale prin inhalarea nitritului de amil. Suflul diastolic din insuficiența pulmonară congenitală fără HTP este de tonalitate joasă spre medie. Debutul acestui suflu este mai tardiv, deoarece la începutul închiderii valvei pulmonare fluxul regurgitat este minim, gradientul presional care generează regurgitarea fiind neglijabil în acel moment.

Suflurile mezodiastolice provin de obicei de la valvele atrioventriculare (figura 227-4), debutând la începutul umplerii ventriculare, și sunt datorate disproporției dintre mărimea orificiului valvular și viteza fluxului sanguin. Astfel de sufluri pot fi uneori intense (grad III), în ciuda unei stenoze valvulare atrioventriculare largi, situație în care există un flux sanguin normal sau crescut. Suflul poate fi slab sau chiar absent în ciuda unei stenoze severe, atunci când debitul cardiac este mult redus. În cazul unei stenoze strânse, suflul diastolic se prelungește, durata suflului fiind un indicator mai bun al severității stenozei, decât intensitatea acestuia.

Suflul mezodiasistolic de stenoză mitrală cu tonalitate joasă apare în mod caracteristic după clacmentul de deschidere a mitralei. El trebuie căutat plasând pâlnia stetoscopului la apex, cu pacientul în decubit lateral stâng. Adesea, suflul de stenoză mitrală apare numai la apexul VS și poate crește în intensitate în timpul unui efort ușor sau prin inhalarea de nitrit de amil. În stenoza tricuspidiană, suflul mezodiastolic se localizează într-o arie relativ limitată de-a lungul marginii inferioare stângi a sternului și se accentuează în inspir.

Suflurile mezodiastolice pot apărea la valva mitrală în defectul septal ventricular, persistența de canal arterial sau insuficiența mitrală, și la valva tricuspidă în defectul septal atrial sau insuficiența tricuspidiană. Aceste sufluri se datorează fluxului crescut transmitral/tricuspidian, debutează de obicei după un Z_3 și apar în șunturile mari stânga-dreapta sau în insuficiențele valvulare atrioventriculare severe. Uneori poate fi ascultat un suflu slab mezodiastolic la pacienții cu reumatism articular acut (suflu Carey-Coombs). Acesta a fost atribuit inflamației cuspelor mitrale sau unui flux sanguin crescut în atriul stâng, consecință a insuficienței mitrale.

În insuficiența mitrală acută severă, presiunea diastolică în ventriculul stâng poate depăși presiunea în atriul stâng, ducând la apariția unui suflu mezodiastolic ce exprimă o „insuficiență mitrală diastolică". În insuficiența aortică cronică severă suflul este de cele mai multe ori prezent, fie mezodiastolic, fie presistolic (suflul Austin Flint). Acest suflu pare că își are originea la nivelul valvei mitrale anterioare, atunci când fluxul sanguin intră în ventriculul stâng simultan din aortă și atriul stâng.

Suflurile presistolice debutează în timpul perioadei de umplere ventriculară care urmează contracției atriale și, prin urmare, apar în ritm sinusal. Sunt datorate de obicei stenozării valvelor atrioventriculare și au aceleși caracter uruitor ca și suflurile mezodiastolice, dar sunt de obicei crescendo, atingând maximum de intensitate odată cu Z_1. Suflul presistolic corespunde prezenței unui gradient atrioventricular, care poate fi minim până în momentul contracției atriului drept sau atriului stâng. La pacienții cu stenoză tricuspidiană și ritm sinusal, suflul presistolic este un element mai caracteristic decât suflul mezodiastolic. *Mixomul atrial* drept sau stâng poate produce ocazional atât sufluri mezodiastolice cât și presistolice, care sunt asemănătoare cu cele din stenoză mitrală sau stenoză tricuspidă.

Suflurile continue încep în sistolă, au maximum lângă Z_2 și cuprind o parte sau toată diastola. Aceste sufluri rezultă ca urmare a unei comunicări permanente între zone de presiune crescută și zone de presiune scăzută, care persistă la sfârșitul sistolei și începutul diastolei. *Persistența canalului arterial* produce un suflu continuu atât timp cât presiunea în artera pulmonară este mai mică decât cea din aortă. Suflul se intensifică prin creșterea presiunii arteriale sistemice și diminuă prin inhalare de nitrit de amil. Odată cu apariția HTP componenta diastolică a suflului poate să dispară, acesta rămânând prezent doar în sistolă. Prezența unui suflu continuu în defectele aorto-pulmonare septale este neobișnuită, deoarece această malformație se asociază cu HTP severă. Unele anastomoze chirurgicale, de tip subclavie-artera pulmonară, duc la sufluri asemănătoare cu cel din persistența de canal arterial.

Suflurile continue pot apărea în *fistulele arteriovenoase sistemice* sau *coronariene*, congenitale sau dobândite, originea anormală a arterei coronare stângi din artera pulmonară și comunicări între *sinusul Valsalva* și *cordul drept*. De asemenea, ele pot apărea la pacienți cu un mic defect septal atrial, dar cu presiune crescută în atriul stâng. Suflul din *fistula arteriovenoasă pulmonară* poate fi continuu, dar de obicei este doar sistolic. Pot apărea sufluri continue și în cazurile de perturbare a fluxului sanguin normal în arterele sistemice (de exemplu renale) sau pulmonare îngustate, când persistă diferențe marcate de presiune între cele două părți ale segmentului îngustat. Suflurile continue pot fi întâlnite în zona spatelui în *coarctația de aortă*; *embolismul pulmonar* poate produce sufluri continue la nivelul vaselor parțial ocluzionate.

În arterele nestenozate se pot produce sufluri continue datorită trecerii rapide a sângelui printr-un vas cu traiect sinuos. Astfel de sufluri apar în mod caracteristic în circulația arterială bronșică colaterală, la pacienții cianotici cu obstacol sever la nivelul tractului de ieșire al pulmonarei. „Suflul mamar", un suflu inocent auzit la nivelul sânilor gravidelor de ultim trimestru și imediat postpartum, poate fi sistolic sau continuu. Murmurul venos cervical este un suflu continuu decelabil de obicei în porțiunea medială a fosei supraclaviculare drepte, la pacienții aflați în poziție ortostatică. Murmurul este mai intens în timpul diastolei și poate fi oprit dintr-o dată prin comprimarea digitală a venei jugulare interne ipsilaterale. Transmiterea unui murmur venos mai intens în zonele subclaviculare poate duce la un diagnostic eronat de canal arterial persistent.

Frecătura pericardică, care poate avea trei componente – presistolică, sistolică și protodiastolică, poate fi confundată cu un suflu sau un zgomot extracardiac, mai ales când se aude doar în sistolă. Frecătura se apreciază mai bine la pacientul în poziție ortostatică și înclinat în față și poate fi accentuată în inspir.

BIBLIOGRAFIE

CRAWFORD MH: *Examination of the Heart*, Part 2: *Inspection and Palpation of Venous and Arterial Pulses*. Chicago, American Heart Association, 1990

EILEN SD et al: Accuracy of precordial palpation for detecting increased left ventricular volume. Ann Intern Med 99:628, 1983

EWY GA: The abdominojugular test: Technique and hemodynamic correlates. Ann Intern Med 109:456, 1988

GREWE K et al: Differentiation of cardiac murmurs by auscultation. Curr Probl Cardiol 13(10):699, 1988

LEMBO NJ et al: Bedside diagnosis of systolic murmurs. N Engl J Med 318:1572, 1988

PERLOFF JK (ed): *Physical Examination of the Heart and Circulation*, 2d ed. Philadelphia, Saunders, 1990

PERLOFF JK: Physical examination of the heart and circulation, in *Heart Disease*, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, pp 15-52

—, BRAUNWALD E: Physical examination of the heart and circulation, in *Heart Disease*, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, pp 15-52

SHAVER JA: Cardiac auscultation: A cost-effective diagnostic skill. Curr Probl Cardiol 20(7):441, 1995

228 *Ary L. Goldberger*

ELECTROCARDIOGRAFIA

Electrocardiograma (ECG sau EKG) este o înregistrare grafică a potențialelor electrice generate de cord. Semnalele sunt detectate de niște electrozi metalici plasați la extremități și pe toracele pacientului și sunt apoi amplificate și înregistrate de către electrocardiograf. *Electrozii* ECG înregistrează *diferențe* instantanee de potențial.

Utilitatea clinică a ECG rezultă din aceea că ea este o metodă ușor de aplicat, neinvazivă, ieftină. Pe lângă detectarea aritmiilor, a tulburărilor de conducere și a ischemiei miocardice, ECG poate evidenția și alte situații patologice, cum ar fi tulburări metabolice amenințătoare de viață (de exemplu, hiperkaliemia) sau sindromul de QT prelungit, cu mare risc de moarte subită. Folosirea tratamentului trombolitic sau a angioplastiei în faza precoce a infarctului miocardic acut (capitolul 243) a concentrat atenția în mod special asupra sensibilității și specificității semnelor ECG în detectarea ischemiei miocardice.

ELECTROFIZIOLOGIE (vezi capitolul 230 și 231) Depolarizarea structurilor cordului reprezintă evenimentul care inițiază contracția acestuia. Curenții electrici care se răspândesc la nivelul inimii sunt produși de trei componente: celulele pacemaker ale inimii, țesutul specific de conducere și mușchiul propriu-zis. Electrocardiograma înregistrează numai depolarizarea (stimularea) și repolarizarea (revenirea) generată în miocardul atrial și ventricular. În condiții de repaus, celulele miocardice sunt *polarizate*, adică prezintă o încărcare electrică la suprafață, datorită diferențelor transmembranare de concentrație a ionilor. Acest potențial, măsurat la nivelul membranei celulelor atriale și ventriculare, este de aproximativ 90 mV, sarcinile negative fiind distribuite dominant în interiorul celulei. Stimularea acestor celule peste potențialul prag duce la o depolarizare rapidă a membranei, cu inversarea polarității. Acest proces de depolarizare se transmite ca o undă la nivelul atriilor și ventriculilor. Repolarizarea reprezintă revenirea fibrelor miocardice la potențialul de repaus.

Stimulii pentru depolarizare, la nivelul cordului normal, își au originea în *nodulul sinusal* sau *sinoatrial* (SA), o aglomerare de celule *pacemaker* care se descarcă spontan, adică prezintă *automatism* (figura 228-1). Prima fază a activării electrice cardiace o reprezintă transmiterea la atriul drept și atriul stâng a undei de depolarizare, urmată de contracția atrială. În continuare, impulsul stimulează celulele pacemaker și țesutul specializat de conducere din nodulul atrioventricular (AV) și fasciculul His; împreună, aceste două regiuni constituie joncțiunea AV. Fasciculul His se bifurcă în două ramuri principale, dreaptă și stângă, care transmit rapid unda de depolarizare la miocardul ventriculului stâng și drept pe calea fibrelor Purkinje. Ramura stângă se bifurcă într-un fascicul anterior și un fascicul posterior. Unda de depolarizare se răspândește apoi prin peretele ventricular, de la endocard la epicard, declanșând contracția ventriculului.

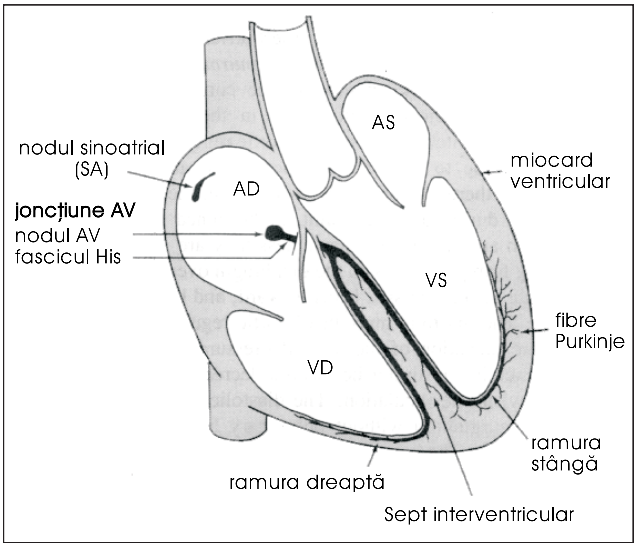


FIGURA 228-1 Reprezentarea schematică a sistemului cardiac de conducere.

Depolarizarea și repolarizarea cordului pot fi reprezentate vectorial. *Vectorcardiograma*, care măsoară și arată aceste potențiale instantanee, nu se mai folosește în practică. Oricum, principiile generale ale analizei vectoriale rămân de importanță fundamentală pentru înțelegerea formării undelor normale și patologice ale ECG. Analiza vectorială ilustrează un concept fundamental în electrocardiografie și anume că ECG înregistrează potențialele electrice însumate spațial și temporal transmise la suprafața corpului de la nivelul multiplelor fibre miocardice. Acest principiu explică limitele ECG, atât în ce privește *sensibilitatea* (activitatea anumitor zone ale cordului poate rămâne ascunsă sau de amplitudine prea mică pentru a fi înregistrată), cât și *specificitatea* (aceeași sumă vectorială poate rezulta fie din adunarea, fie din scăderea forțelor cu direcție opusă).

UNDELE ȘI INTERVALELE ECG Undele ECG sunt notate cu litere, începând cu unda P, care reprezintă depolarizarea atrială (figura 228-2). Complexul QRS reprezintă depolarizarea ventriculară; complexul ST-T-U (segmentul ST, unda T și unda U) reprezintă repolarizarea ventriculară. Punctul J este joncțiunea dintre sfârșitul complexului QRS și începutul segmentului ST. Repolarizarea atrială are de obicei o amplitudine prea mică pentru a putea fi înregistrată, dar uneori poate fi detectată, cum ar fi în pericarditele acute și în infarctul atrial.

Complexul de unde QRS-T pe ECG de suprafață (extracelulară) corespunde în general diferitelor faze ale înregistrării simultane a *potențialelor de acțiune* culese intracelular, din fibrele miocardice izolate (figura 228-3) (vezi și capitolul 230). Ascensiunea rapidă (faza 0) a potențialului de acțiune corespunde debutului QRS. Platoul (faza 2) corespunde segmentului izoelectric ST, iar repolarizarea activă (faza 3) corespunde

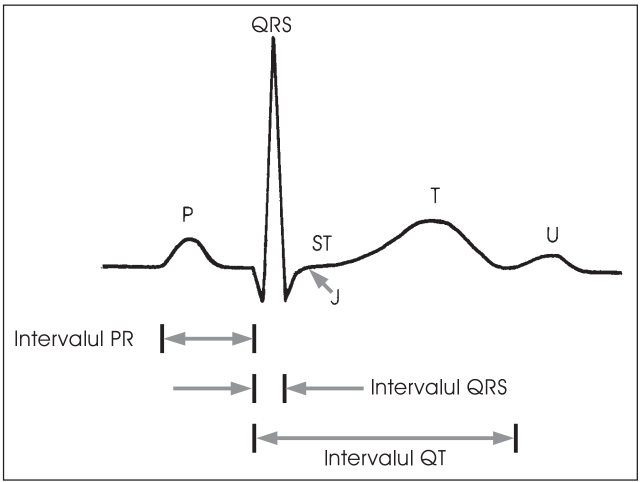


FIGURA 228-2 Principalele unde și intervale ECG. Lipsește R-R, adică timpul dintre două complexe QRS consecutive.

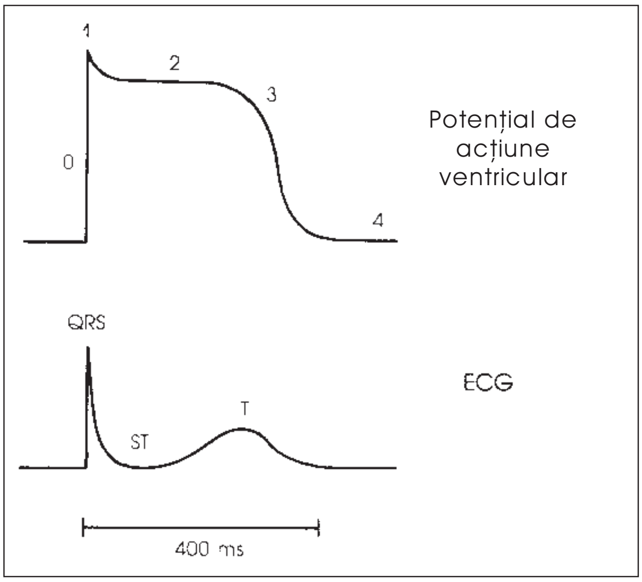


FIGURA 228-3 Ciclul QRS-T corespunde diferitelor faze ale potențialului de acțiune ventricular cum este descris în Cap. 230.

undei T. Factorii care scad panta fazei 0 prin împiedicarea influxului de Na^+ (de exemplu, chinidină, procainamidă sau hiperkalemie) duc la creșterea duratei QRS. Condițiile care alungesc faza a 2-a (amiodarona, hipocalcemia) cresc intervalul QT. Scurtarea repolarizării ventriculare (faza a 2-a) prin digitală sau hipercalcemie scurtează segmentul ST.

În mod obișnuit, electrocardiograma se înregistrează grafic pe o hârtie specială, divizată în căsuțe de 1 mm^2 (figura 228-4). Deoarece viteza uzuală de derulare a hârtiei este de 25 mm/sec, distanța dintre două linii subțiri pe orizontală este de 0,04 s (40 ms), iar dintre două linii groase de 0,20 s (200 ms). Pe verticală se poate măsura amplitudinea unor unde sau deflexiuni (etalonarea standard 1 mV = 10 mm; criteriile de voltaj pentru hipertrofie, menționate în cele ce urmează, sunt exprimate în mm). Pe ECG există patru intervale principale: R-R, PR, QRS și QT (figura 228-2). Frecvența inimii (numărul de bătăi/min) poate fi rapid calculată cu ajutorul intervalului R-R împărțind numărul de intervale mari de timp (0,20 s) cuprinse între două unde R consecutive la 300 sau numărul de intervale mici de timp (0,04 s) la 1500. Intervalul PR (normal 120-200 ms) măsoară timpul dintre depolarizarea atrială și cea ventriculară, care include întârzierea fiziologică de la nivelul joncțiunii AV. Intervalul QRS (normal 100 ms sau mai puțin), exprimă durata depolarizării ventriculare. Intervalul QT include atât durata depolarizării cât și a repolarizării ventriculare și variază invers proporțional cu frecvența cardiacă. Intervalul QT „corectat" sau QT_C poate fi calculat din formula $QT\sqrt{R-R}$ și, în mod normal, este mai mic sau egal cu 0,44 s.

Complexul QRS este împărțit în unde sau deflexiuni specifice. Dacă deflexiunea inițială a QRS într-o anumită derivație este negativă, ea este denumită *undă Q*; prima deflexiune pozitivă este denumită *unda R*. O deflexiune negativă după unda R se numește *unda S*. Următoarele unde pozitive sau negative sunt notate cu R', respectiv S'. Când undele respective sunt de amplitudine mică, sunt notate cu litere mici (qrs). Un complex QRS în întregime negativ se denumește *unda QS*.

DERIVAȚIILE ECG Cele 12 derivații ECG convenționale înregistrează diferențe de potențial între electrozii plasați pe suprafața corpului. Aceste derivații se împart în două grupe: 6 derivații ale extremităților (membrelor) și 6 derivații toracice (precordiale). Derivațiile membrelor înregistrează potențialele transmise *în plan frontal* (figura 228-5A), iar derivațiile toracice înregistrează potențialele transmise *în plan orizontal* (figura 228-5B). Cele 6 derivații ale membrelor se împart mai departe în 3 derivații *bipolare* (I, II și III) și trei derivații *unipolare* (aVR, aVL și aVF). Fiecare derivație bipolară înregistrează diferența de potențial dintre electrozi plasați la două extremități: derivația I = voltajul braț stâng – braț drept, derivația II = picior stâng – braț drept și derivația III = picior stâng – braț stâng. Derivațiile unipolare măsoară voltajul (V) într-un anumit loc, în raport cu un electrod (numit *electrod central terminal* sau *indiferent*) care are potențial 0. Astfel, aVR = braț drept, aVL = braț stâng și aVF = picior stâng. Litera mică *a* indică faptul că aceste potențiale unipolare sunt amplificate cu 50%. Electrodul de pe piciorul drept funcționează ca împământare. Orientarea spațială și polaritatea celor 6 derivații ale planului frontal sunt reprezentate pe o diagramă hexaxială (figura 228-6).

Cele 6 derivații toracice (figura 228-7) sunt înregistrări unipolare, obținute cu electrozi plasați în următoarele poziții: derivația V_1, spațiul IV intercostal, imediat la dreapta sternului; derivația V_2, spațiul IV intercostal, imediat la stînga sternului; derivația V_3, la jumătatea distanței dintre V_2 și V_4; derivația

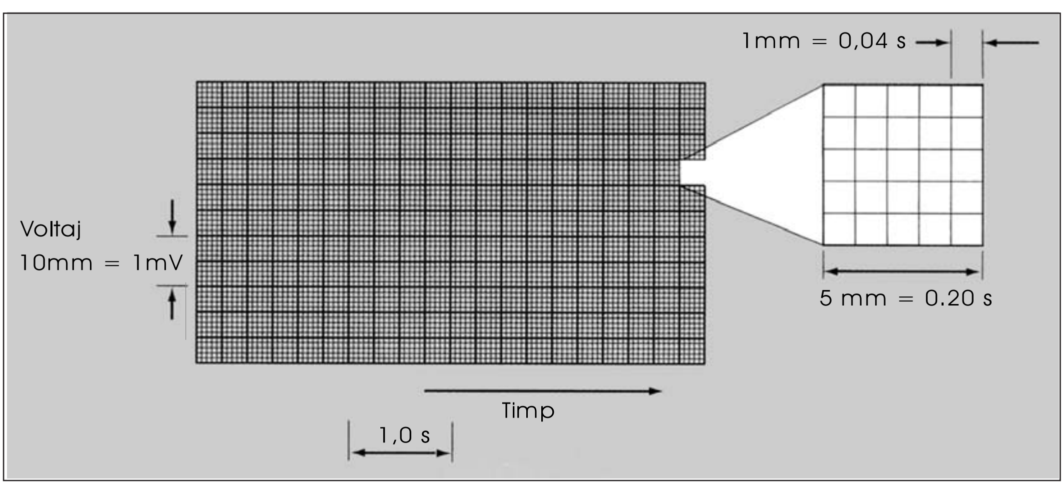


FIGURA 228-4 Pe hârtia de înregistrare ECG se poate măsura timpul dintre evenimentele electrice ale cordului pe orizontală, și amplitudinea lor (voltajul) pe axa verticală.

V_4, spațiul V intercostal pe linia medioclaviculară; derivația V_5, același nivel ca V_4, pe linia axilară anterioară și derivația V_6, același nivel ca V_4 și V_5, pe linia medioaxilară.

Împreună, derivațiile planului frontal și orizontal realizează o reprezentare tridimensională a activității electrice cardiace. Fiecare derivație poate fi asemănată cu o cameră de luat vederi care „privește" dintr-un unghi diferit la aceleași evenimente – depolarizarea și repolarizarea atrială și ventriculară – din diferite orientări spațiale. Cele 12 derivații ECG convenționale pot fi suplimentate cu unele derivații adiționale, în anumite situații. De exemplu, derivațiile precordiale drepte V_3R, V_4R etc. sunt utile în detectarea ischemiei acute a ventriculului drept. Derivațiile esofagiene pot evidenția activitatea atrială ce nu se vizualizează pe ECG de suprafață. Unitățile de telemetrie la patul bolnavului sau monitorizarea ECG (Holter) în ambulator folosesc de obicei una sau două derivații modificate. → ***Electrocardiografia intracardiacă și testarea electrofiziologică sunt discutate în capitolele 230 și 231.***

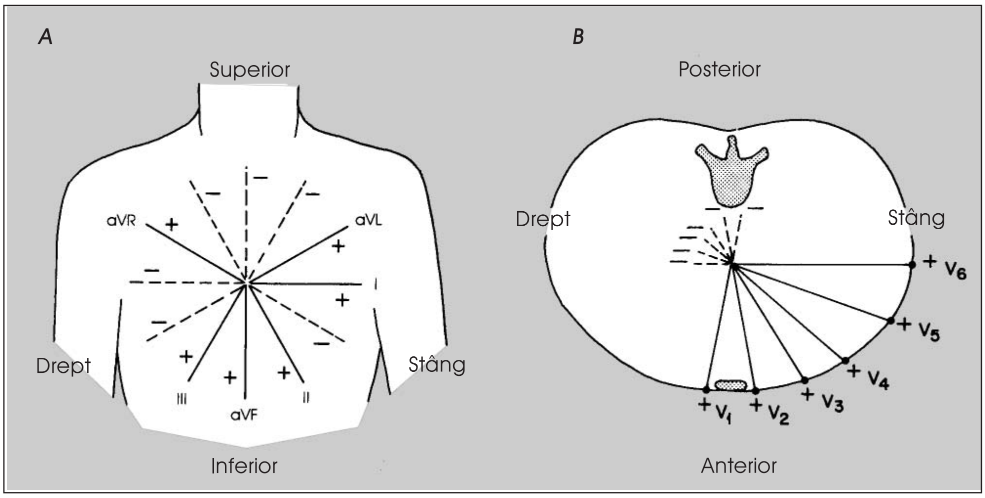


FIGURA 228-5 Cele 6 derivații ale planului frontal *(A)* și cele 6 derivații ale planului orizontal *(B)* oferă reprezentare tridimensională a activității electrice cardiace.

Derivațiile ECG sunt configurate în așa fel încât o deflexiune va fi înregistrată pozitiv dacă unda de depolarizare se deplasează spre polul pozitiv al derivației și negativ dacă unda de depolarizare se deplasează spre polul negativ. Dacă vectorul mediu al depolarizării este orientat în unghi drept față de axa unei derivații date, se va înregistra o mică deflexiune bifazică (egal pozitivă și negativă).

ALCĂTUIREA ELECTROCARDIOGRAMEI NORMALE

UNDA P Vectorul depolarizării atriale normale este orientat în jos, anterior și spre stânga subiectului, reflectând modul în care unda de depolarizare, pornită din nodul sinusal, se răspândește în atriul drept și atriul stâng. Deoarece vectorul se orientează spre polul pozitiv al derivației II și spre polul negativ al derivației aVR, unda P normală va fi pozitivă în D II și negativă în aVR. Activarea atriilor de către un pacemaker ectopic, situat în porțiunea inferioară a atriilor sau în regiunea joncțiunii AV, va produce unde P retrograde (negative în D II, pozitive în aVR).

COMPLEXUL QRS Depolarizarea ventriculară normală se exprimă printr-un front de undă rapid, cu răspândire continuă. Acest proces complex poate fi împărțit în două faze secvențiale, majore, fiecare fază putând fi reprezentată printr-un vector mediu (figura 228-8). Prima fază reprezintă depolarizarea septului interventricular, de la stânga la dreapta (vector 1). A doua fază rezultă din depolarizarea simultană a masei principale a ventriculului drept și stâng și este în mod normal dominată de activarea VS, mai masiv, astfel încât vectorul 2 apare orientat spre stânga și posterior. În consecință, o derivație dreaptă precordială (V_1) va înregistra acest proces de depolarizare bifazică printr-o mică deflexiune pozitivă (unda r septală), urmată de o deflexiune negativă mai mare (unda S). O derivație precordială stângă, de exemplu, V_6, va înregistra aceeași secvență ca o mică deflexiune negativă (unda q septală), urmată de o undă pozitivă relativ înaltă (unda R). Derivațiile intermediare arată o undă R cu amplitudine crescătoare (progresia normală a undei R) și o undă S cu amplitudine progresiv descrescătoare în derivațiile precordiale, de la dreapta la stânga. Derivația

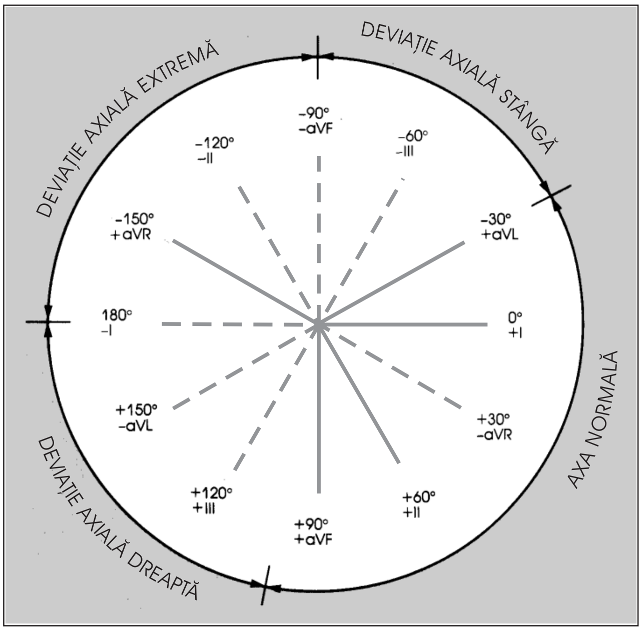


FIGURA 228-6 Derivațiile planului frontal sunt reprezentate printr-o diagramă hexaxială. Fiecare derivație ECG are o orientare spațială specifică și o anumită polaritate. Polul pozitiv al fiecărei derivații (*linia continuă*) și polul negativ (*linia punctată*) sunt reprezentate prin poziția lui relativă față de poziția electrodului pozitiv al derivației I (0°). Folosind această imagine, se poate măsura axa medie electrică a complexului QRS.

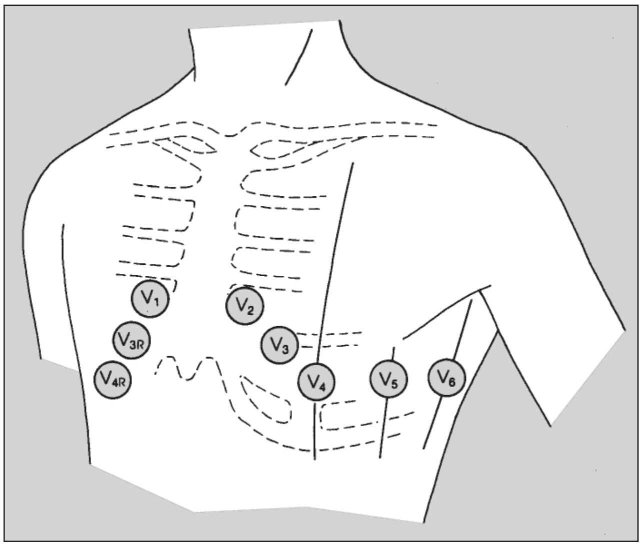


FIGURA 228-7 Derivațiile planului orizontal (toracice sau precordiale) se obțin prin plasarea electrozilor în pozițiile indicate.

în care unda R și S au amplitudine aproximativ egală se numește *zona de tranziție* (de obicei V_3 sau V_4) (figura 228-9).

Caracterul QRS în derivațiile membrelor poate varia considerabil de la un subiect normal la altul, depinzând de *axa electrică* a QRS, care exprimă orientarea vectorului mediu al QRS, cu referire la cele șase derivații frontale plane. În mod normal, axa QRS variază între -30^{o} și $+100^{o}$ (figura 228-6). O axă electrică mai negativă de -30^{o} se notează ca *deviere axială stângă*, în vreme ce o axă mai pozitivă de $+100^{o}$ se denumește *deviere axială dreaptă*. Devierea axială stângă poate apărea ca o variantă de normal, dar cel mai adesea se asociază cu hipertrofie ventriculară stângă, hemibloc anterior stâng sau infarct miocardic inferior. Devierea axială dreaptă poate apărea ca o variantă de normal (mai ales la copii și tineri), poate fi falsă în cazul inversării electrozilor la brațe sau în situații cum ar fi supraîncărcarea ventriculului drept (acută sau cronică), infarct de perete lateral al ventriculului stâng, dextrocardie, pneumotorax stâng sau hemibloc posterior stâng.

UNDA T ȘI UNDA U În mod normal, vectorul mediu al undei T este orientat strict concordant cu vectorul mediu QRS. De vreme ce depolarizarea și repolarizarea sunt procese electrice opuse, această concordanță normală a vectorilor QRS și T sugerează că repolarizarea se desfășoară în mod normal în direcția inversă depolarizării (de la epicard spre endocard sau de la apex la bază). Unda U normală este o mică deflexiune rotunjită (≤1 mm) ce urmează undei T, având de obicei aceeași polaritate ca unda T. Creșterea anormală a amplitudinii undei U se întâlnește cel mai frecvent în cazul administrării unor medicamente (chinidină, procainamidă, disopiramidă) sau hipokalemiei. Prezența undelor U foarte ample este un marker al riscului crescut de *torsadă a vârfurilor,* o formă de tahicardie ventriculară (capitolul 231). Inversarea undelor U în derivațiile precordiale este anormală și poate fi semn de ischemie.

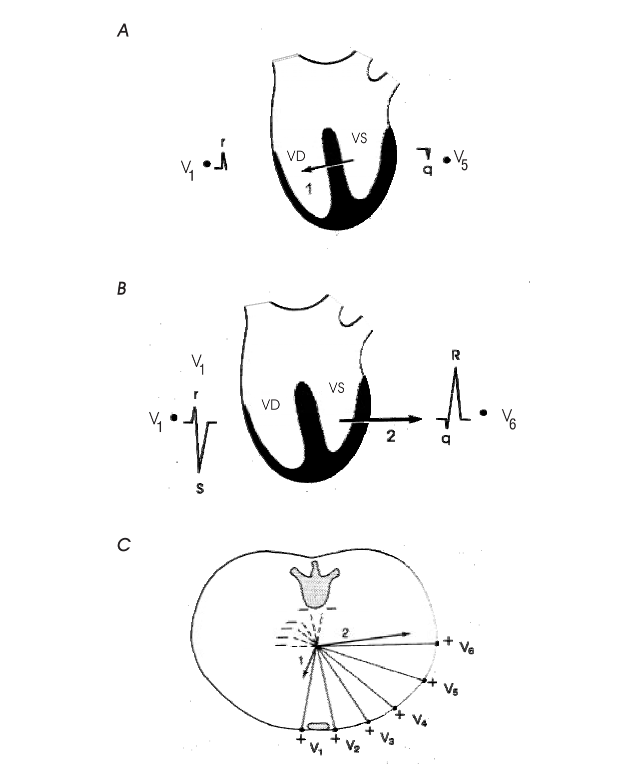


FIGURA 228-8 Depolarizarea ventriculară poate fi împărțită în două faze principale, fiecare reprezentată printr-un vector. *A.* Prima fază (*săgeata 1*) arată depolarizarea septului interventricular, începând de pe partea stângă spre cea dreaptă. Acest proces este reprezentat printr-o mică undă r „septală“ în V_1 și printr-o mică undă q septală în V_6. *B.* Depolarizarea simultană a ventriculului stâng (VS) și a ventriculului drept (VD) reprezintă faza a II-a. Vectorul 2 este orientat spre stânga și spre posterior, reflectând predominanța electrică a VS. *C.* Vectorii (*săgeți*) reprezentând aceste două faze sunt arătate în raport cu derivațiile planului orizontal. (*După Goldberger și Goldberger*).

PRINCIPALELE MODIFICĂRI PATOLOGICE ALE ECG

DILATAREA ȘI HIPERTROFIA CORDULUI Supraîncărcarea atrială dreaptă (acută sau cronică) poate duce la creșterea amplitudinii undei P (≥2,5 mm) (figura 228-10). Supraîncărcarea atriului stâng duce la o undă P bifazică în V_1, cu o componentă negativă largă sau o undă P largă (≥120 ms), adesea croșetată, în una sau mai multe derivații ale membrelor (figura 228-10). Aceleași modificări ale undei P pot apărea și în cazul tulburărilor de conducere intraatriale stângi, în absența unei dilatări obiective a AS, denumite cu un termen general *anomalii atriale stângi*.

Hipertrofia ventriculară dreaptă (HVD) datorată unei suprasolicitări de presiune (de exemplu, stenoză valvulară pulmonară, HTP) se caracterizează printr-o undă R relativ înaltă în V_1 (R ≥ S), de obicei însoțită de deviere axială dreaptă (figura 228-11); pot apărea aspecte qR în V_1 sau V_3R. Subdenivelarea ST și inversarea undei T în derivațiile precordiale drepte și mijlocii sunt adesea prezente. Acest aspect, denumit „forțare ventriculară“, este atribuit tulburărilor de repolarizare ale mușchiului hipertrofiat. HVD datorată defectului septal atrial tip ostium secundum, însoțit de suprasolicitare de volum a ventriculului drept, se asociază de obicei cu un bloc de ramură dreaptă complet sau incomplet, cu axa QRS la dreapta.

Cordul pulmonar acut datorat embolismului pulmonar (capitolul 261) poate fi însoțit de un traseu ECG normal sau cu variate modificări. Tahicardia sinusală este cea mai frecventă tulburare de ritm, deși pot apărea și alte tahiaritmii cum ar fi fibrilația atrială sau flutterul atrial. Axa QRS poate devia uneori, la dreapta odată cu apariția modelului $S_1Q_3T_3$ (unda S amplă în D I, undă Q în D III și inversarea undei T în D III). Dilatarea acută a VD mai poate fi însoțită de o slabă creștere progresivă a undei R și inversarea undelor T în V_1-V_4 („forțare“ ventriculară dreaptă) simulând infarctul acut anterior. Se poate produce o tulburare de conducere în VD.

Cordul pulmonar cronic datorat bolilor pulmonare obstructive (capitolul 238) nu produce aspectul ECG clasic de HVD descris mai sus. În locul undelor R ample în precordialele drepte, boala pulmonară cronică se asociază cu unde R mici în precordialele drepte și medii (progresie slabă a undelor R), datorate parțial coborârii diafragmului și a cordului. Complexele hipovoltate se întâlnesc în mod obișnuit datorită plămânilor hiperaerați.

Au fost propuse o serie de criterii de voltaj pentru *hipertrofia ventriculară stângă* (figura 228-11), bazate pe prezența undelor R înalte în precordialele stângi și a undelor S adânci în precordialele drepte (de exemplu, $SV_1 + RV_5$ sau $RV_6 \geq 35$ mm; sau RV_5 sau $RV_6 \geq 25$ mm). Tulburările de repolarizare (subdenivelarea ST și inversarea undei T) pot apărea în derivațiile cu unde R ample (aspect de „forțare“ a VS). Oricum, unde R înalte în precordiale pot apărea ca o variantă de normal, mai ales la atleți sau la subiecți cu torace subțire. Hipertrofia ventriculară stângă poate duce la creșterea amplitudinii undelor R în derivațiile membrelor (de exemplu, RaVL ≥ 11-13 mm, RaVF ≥ 20 mm; $R_1 + S_{III} \geq 25$ mm), cu sau fără creșterea voltajului în precordiale. Prezența modificărilor atriale stângi crește probabilitatea existenței hipertrofiei ventriculare stângi subiacente, în cazul unor criterii de voltaj la limită. Hipertrofia ventriculară stângă progresează de obicei spre bloc de ramură stângă, complet sau incomplet. Sensibilitatea criteriilor de voltaj convenționale pentru decelarea HVS este scăzută la obezi și femei. Aspectul de HVS pe ECG reprezintă un marker principal, noninvaziv al riscului crescut de morbiditate și mortalitate cardiovasculară, incluzând

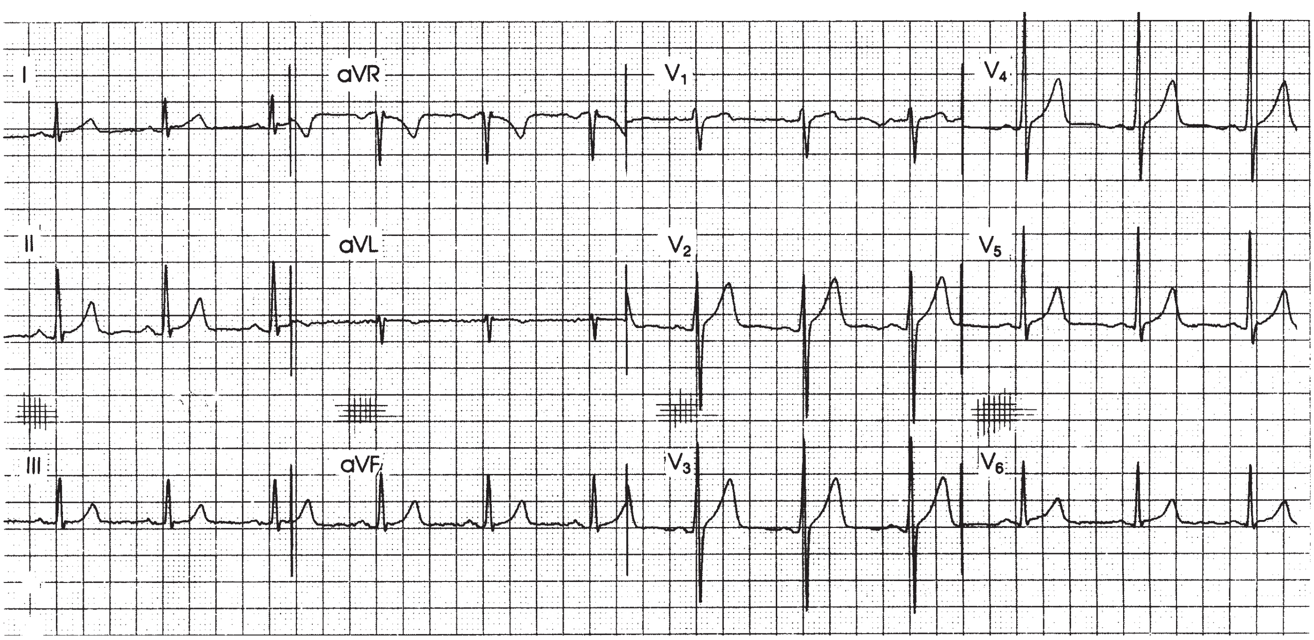


FIGURA 228-9 ECG normal la un subiect sănătos. Ritm sinusal cu o frecvență de 75 de bătăi pe minut. Intervalul PR = 0,16 s. Intervalul (durată) QRS = 0,08 s; Intervalul QT = 0,36 s. Axa QRS este la aproximativ +70°. Derivațiile precordiale arată creșterea progresivă a undei R normale, cu zonă de tranziție (unda R = unda S) în V_3.

moartea subită cardiacă. Oricum, datorită diagnosticelor fals pozitive și fals negative, ECG are o utilitate limitată în identificarea dilatării atriale sau ventriculare. Informații mult mai precise se obțin prin ecografie cardiacă.

BLOCURILE DE RAMURĂ Alterarea intrinsecă a conducerii, fie pe ramura dreaptă, fie pe cea stângă (tulburări de conducere intraventriculară) duce la alungirea duratei QRS. În cazul blocurilor complete de ramură, durata intervalului QRS $\geq$ 120 ms; în cazul blocurilor incomplete, durata intervalului QRS este cuprinsă între 100-120 ms. Vectorul QRS este orientat de obicei în direcția miocardului cu depolarizare întârziată (figura 228-12). Astfel, în cazul blocului de ramură dreaptă (BRD), vectorul terminal al QRS se orientează anterior și spre dreapta (tipic, rSR' în V_1 și qRS în V_6). Blocul de ramură stângă (BRS) modifică atât faza inițială, cât și pe cea tardivă a depolarizării ventriculare. Vectorul principal al QRS se orientează spre stânga și posterior. În plus, activarea inițială normală a septului interventricular, de la stânga la dreapta, este modificată, astfel încât această depolarizare septală se produce de la dreapta la stânga. În consecință, BRS generează complexe largi, predominant negative (QS) în V_1 și complexe în totalitate pozitive (R) în V_6. Un aspect identic cu cel din BRS, precedat de un vârf ascuțit, este întâlnit în majoritatea cazurilor cu activitate de pacemaker în VD, datorită întârzierii în activarea VS.

Blocurile de ramură pot surveni în diverse situații. BRD este mai frecvent întâlnit decât BRS la subiecți fără boală cardiacă organică. BRD apare, de asemenea, în boli cardiace congenitale (de exemplu defect septal atrial) sau dobândite (boli vasculare, ischemice). BRS este adesea un indicator al uneia din următoarele patru condiții patologice: cardiopatie ischemică, hipertensiune arterială veche, boală aortică valvulară severă sau cardiomiopatie. Blocurile de ramură pot fi permanente sau intermitente. Ele pot fi dependente de frecvență; de exemplu, pot apărea când frecvența cardiacă depășește o valoare critică.

Blocurile de ramură și tulburările de depolarizare secundare pacemaker-ului artificial nu duc doar la modificări ale complexului QRS, ci și ale repolarizării, apărând *tulburări secundare de repolarizare* (ST-T). În blocurile de ramură, unda T este în opoziție cu partea terminală a QRS (figura 228-12). Această discordanță vectorială QRS-T este produsă de modificarea secvenței repolarizării, care apare secundar afectării depolarizării. Spre deosebire de tulburările secundare de repolarizare, cele *primare* sunt independente de modificările QRS, fiind de fapt corelate cu tulburări ale proprietăților electrice ale fibrelor miocardice propriu-zise (de exemplu, durata potențialului de acțiune sau potențialul de repaus al membranei), și nu cu schimbările în secvența repolarizării. Ischemia, tulburările electrolitice și medicamente precum digitala produc astfel de tulburări primare ale ST-T. Tulburările primare și secundare ale undelor T pot coexista. De exemplu, inversarea undelor T în precordialele drepte cu BRS sau în precordialele stângi cu BRD poate fi un important marker al ischemiei sau al altor tulburări.

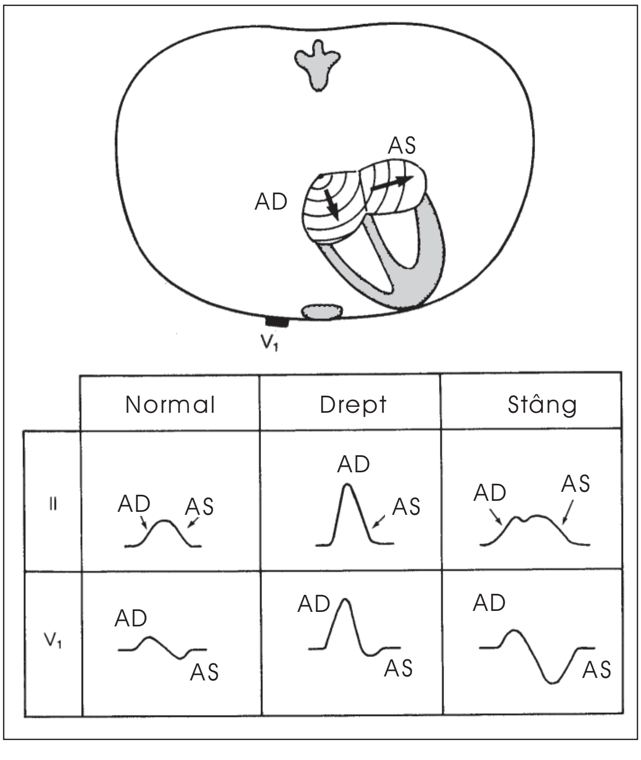


FIGURA 228-10 Hipertrofia atrială dreaptă (AD) duce la unde P înalte, ascuțite, în derivațiile membrelor sau precordiale. Anomalii ale atriului stâng (AS) pot genera unde P largi, croșetate, în derivațiile membrelor și unde P bifazice în V_1, cu o componentă negativă amplă, reprezentând depolarizarea întârziată a AS. (*După MK Park, WG Guntheroth, How to Read Pediatric ECGs, 2d ed, St. Louis, Mosby-Year Book, 1987.*)

Blocurile parțiale („hemiblocurile") ale ramurii stângi (blocuri de fascicul anterior sau posterior), în general nu prelungesc semnificativ durata QRS, dar în schimb se asociază cu devieri ale axei QRS în plan frontal (la stânga, respectiv la dreapta). Pot exista combinații mai complexe de blocuri fasciculare și de ramură, cu interesarea ramificațiilor trunchiurilor drept și stâng. Exemple de *blocuri bifasciculare* includ: BRD și bloc fascicular posterior stâng, BRD și bloc fascicular anterior stâng și bloc complet de ramură stângă. Blocul bifascicular cronic la persoane asimptomatice se asociază cu un risc relativ mic de trecere în bloc atrioventricular de grad înalt. Spre deosebire de acestea, blocurile bifasciculare nou instalate, în cadrul infarctului miocardic acut anterior, au un risc mult mai mare de trecere în bloc AV complet. Blocul de ramură alternant, BRD cu BRS, este un semn de *boală trifasciculară*. Totuși, prezența unui interval PR alungit și a blocului bifascicular nu semnifică neapărat o interesare trifasciculară, deoarece această combinație se poate produce în cazul bolii de nodul atrioventricular cu bloc bifascicular. Alungirea conducerii intraventriculare poate fi produsă și de factori extrinseci (toxici) care încetinesc conducerea ventriculară, în mod particular hiperkalemia sau unele medicamente (antiaritmice de tip I, antidepresivele triciclice, fenotiazinele).

Alungirea duratei QRS nu înseamnă neapărat o întârziere a conducerii, ea putând fi datorată unei *preexcitații* ventriculare prin căile accesorii, ca în sindromul Wolff-Parkinson-White (WPW) (figura 231-10) și variantele înrudite. Triada de diagnostic a sindromului WPW constă în prezența unui complex QRS larg, asociat cu un interval PR scurt și ridicarea primei părți a QRS (unda delta), aceasta fiind datorată activării pe cale aberantă a miocardului ventricular. Prezența fasciculelor accesorii predispune la tahiaritmii supraventriculare prin reintrare (capitolul 231).

ISCHEMIA ȘI INFARCTUL DE MIOCARD (vezi și capitolul 243) Electrocardiograma reprezintă un element fundamental în diagnosticul bolii cardiace ischemice, acute sau cronice. Datele ECG depind de o serie de factori cheie: natura – reversibil (de exemplu ischemia) sau ireversibil (de exemplu infarct), durata (acut sau cronic), întinderea (transmural sau subendocardic) și localizarea procesului (anterior sau inferoposterior), ca și de prezența unor tulburări, cum ar fi hipertrofia ventriculară sau anomaliile de conducere.

Ischemia exercită influențe complexe asupra proprietăților electrice ale celulelor miocardice, dependente de durata ei. Ischemia acută severă scade potențialul de repaus al membranei și scurtează durata potențialului de acțiune. Aceste modificări creează un gradient de voltaj între zonele normale și cele ischemice. În consecință, se produc curenți electrici între aceste zone. Acești așa-numiți curenți de leziune sunt reprezentați pe ECG de suprafață de devierea segmentului ST (figura 228-13). Dacă ischemia acută este *transmurală*, vectorul ST este deviat de obicei în direcția epicardului, ducând la supradenivelare de ST și, uneori, în stadiile precoce ale ischemiei, la apariția unor unde T înalte, pozitive, denumite unde T hiperacute ale zonei ischemice. Când ischemia afectează zona *subendocardică*, vectorul ST se orientează în mod specific spre subendocard și spre cavitatea ventriculară, astfel încât derivațiile precordiale arată subdenivelarea segmentului ST (cu supradenivelare ST în aVR). Amplitudinea acestor deviații acute ischemice ale segmentului ST poate fi influențată de mulți factori. Supradenivelarea importantă de ST sau subdenivelarea în multiple derivații indică de obicei o ischemie foarte severă. Dispariția completă și promptă a supradenivelării de ST după administrarea terapiei trombolitice reprezintă un marker relativ specific, deși nu sensibil, al succesului reperfuziei.

Derivațiile ECG sunt de mare ajutor în localizarea zonelor de ischemie cu undă Q, față de cele non-Q. De exemplu, ischemia acută a peretelui anterior, producând infarct cu undă Q, este reflectată de supradenivelarea segmentului ST sau creșterea pozitivității undelor T (figura 228-14) în una sau mai multe derivații precordiale (V_1-V_6) și D_I, aVL. Ischemia

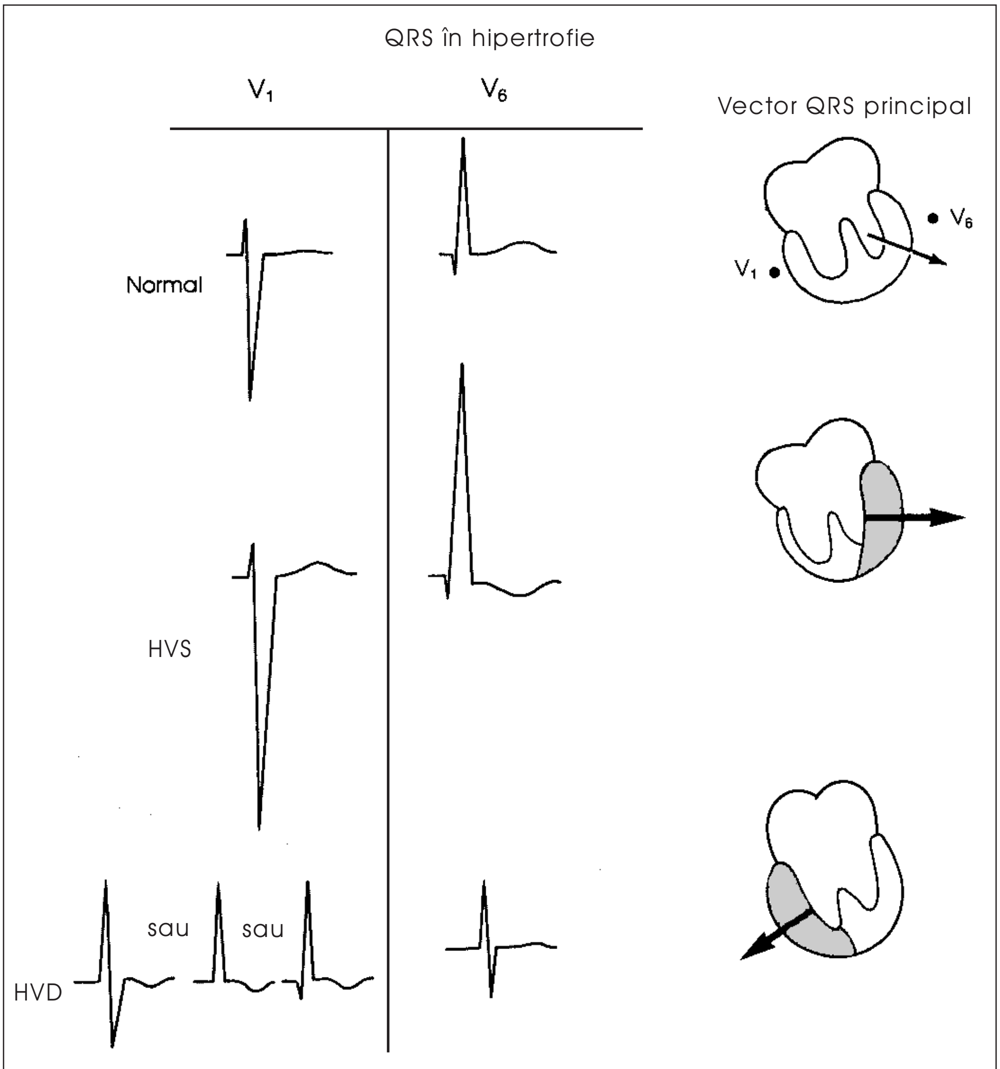


FIGURA 228-11 Hipertrofia ventriculului stâng (HVS) duce la creșterea amplitudinii forțelor electrice orientate spre stânga și posterior. În plus, modificări anormale ale repolarizării pot produce subdenivelarea segmentului ST și inversarea undei T în derivațiile cu unde R înalte. Hipertrofia ventriculului drept (HVD) poate înclina spre dreapta vectorul QRS; acest efect se asociază de obicei cu un complex R, RS sau qR în V_1. Unde T inversate pot apărea în derivațiile precordiale drepte (caracter de „forțare").

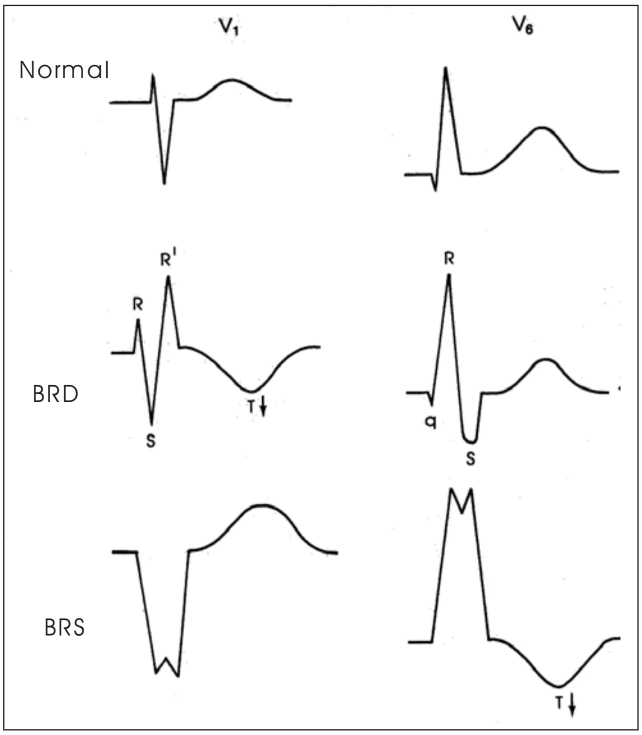


FIGURA 228-12 Comparație între aspectul QRS-T tipic de bloc de ramură dreaptă (BRD) și bloc de ramură stângă (BRS) și aspectul normal în V_1 și V_6. Inversiunea secundară a undei T (*săgeată*) în derivațiile cu complex rSR' și BRD și în derivațiile cu o undă R largă și BRS.

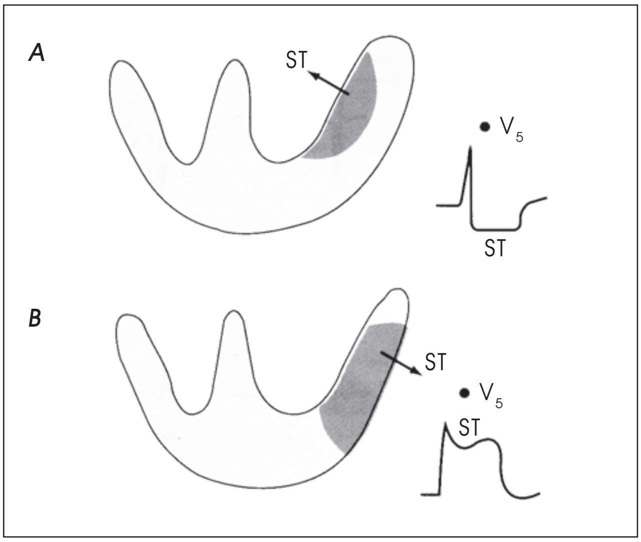


FIGURA 228-13 Ischemia acută produce un curent de leziune. Când ischemia este predominant subendocardică (*A*), vectorul ST rezultant va fi orientat spre zona subendocardică a ventriculului afectat și spre cavitatea ventriculară. Derivațiile supraiacente vor înregistra astfel o subdenivelare de ST. Când ischemia interesează partea externă a miocardului ventricular (*B*) (leziune transmurală sau epicardică), vectorul ST va fi direcționat în exterior. Derivațiile supraiacente vor înregistra supradenivelare ST.

anteroseptală produce aceste modificări în V_1- V_3, ischemia apicală sau laterală în V_4- V_6. Ischemia peretelui inferior produce modificări în D_{II}, D_{III} și aVF. Ischemia peretelui posterior poate fi recunoscută indirect, prin subdenivelarea segmentului ST *în oglindă* în V_1- V_3. Subdenivelări în oglindă importante ale segmentului ST pot apărea în aceste derivații și în anumite infarcte inferioare, în special la cele cu extindere pe peretele posterior sau lateral. Ischemia ventriculului drept produce de obicei supradenivelarea ST în derivațiile precordiale drepte (figura 228-7). Atunci când supradenivelarea segmentului ST apare ca prim semn al unui infarct miocardic acut, ea este urmată în mod specific de inversiunea undelor T și, adesea, de apariția undelor Q în aceleași derivații într-un interval de timp de ore-zile (inversarea undelor T, cauzată de o ischemie evolutivă sau cronică, se corelează cu prelungirea repolarizării și se asociază frecvent cu alungirea QT). Ischemia transmurală reversibilă, datorată de exemplu spasmului coronarian (angina Prinzmetal sau variantă), poate produce supradenivelări de ST tranzitorii, fără apariția undelor Q. În funcție de durata și severitatea spasmului, supradenivelarea ST se poate reduce complet în câteva minute sau poate fi urmată de apariția undelor T negative persistente de la câteva ore până la câteva zile. Pacienții care prezintă dureri toracice de natură ischemică și au unde T negative adânci în mai multe derivații precordiale (de exemplu V_1- V_4), cu sau fără creștere enzimatică, au de obicei stenoze severe ale sistemului coronarian anterior descendent stâng (figura 228-15). Spre deosebire de aceștia, pacienții a căror ECG de bază arată unde T negative pot prezenta o normalizare a acestora (pseudonormalizare) în timpul perioadelor de ischemie acută transmurală.

În cazul infarctului miocardic, procesul de depolarizare (QRS) suferă modificări care însoțesc adesea tulburările de repolarizare (ST-T). Necroza unei cantități suficiente de țesut miocardic poate duce la scăderea amplitudinii undei R sau chiar la apariția undelor Q patologice în derivațiile anterioare sau inferioare (figura 228-16). În trecut, undele Q patologice erau considerate ca markeri ai infarctului miocardic transmural, în timp ce infarctele subendocardice se considera că nu produc unde Q. Totuși, studii comparative între ECG și anatomia patologică au arătat că infarctele transmurale pot să nu prezinte unde Q pe ECG, iar cele subendocardice (nontransmurale) pot prezenta uneori unde Q. În consecință, clasificarea cea mai corectă a infarctelor ar fi în „infarcte cu undă Q" și „infarcte non-Q". Principalele modificări ECG acute în sindroamele cardiace ischemice sunt prezentate schematic în figura 228-17. În cazul unui infarct miocardic posterior sau lateral, pierderea forțelor de depolarizare poate produce o creștere în oglindă a amplitudinii undelor R în V_1 și V_2, fără apariția undelor Q în nici una dintre derivațiile convenționale. Infarctul atrial se poate asocia cu devieri ale segmentului PR, datorate unui curent de leziune atrial, modificări ale morfologiei undei P

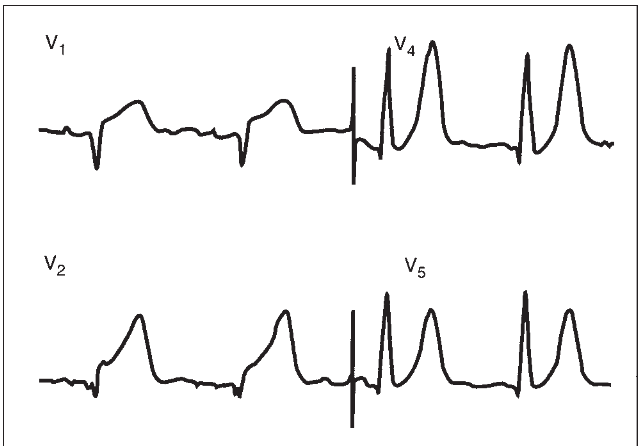


FIGURA 228-14 Faza hiperacută a unui infarct miocardic (IM) anteroseptal. De remarcat undele T ample, pozitive (V_2- V_3), asociate cu supradenivelarea segmentului ST și unde Q (V_1- V_3).

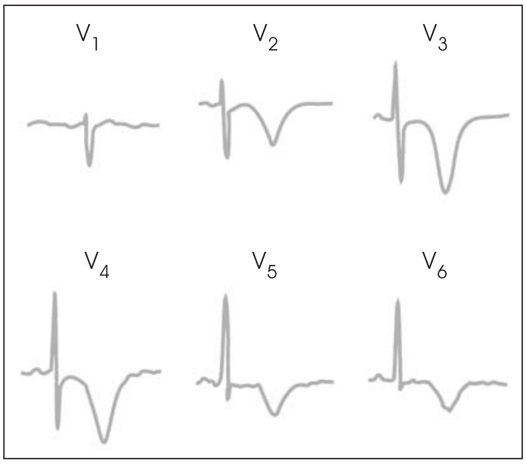


FIGURA 228-15 Ischemia severă a peretelui anterior (cu sau fără infarct) poate genera unde T negative ample în derivațiile precordiale. Acest aspect se asociază de obicei cu o stenozare severă a arterei coronare descendente anterioare stângi.

sau aritmii atriale. Aceste modificări ECG por persista sau pot să dispară progresiv în săptămânile și lunile care urmează infarctului. Normalizarea completă a ECG după un infarct miocardic cu undă Q este neobișnuită, dar se poate produce mai ales după infarctele mici. Persistența supradenivelării ST la câteva săptămâni sau mai mult de la producerea unui infarct miocardic cu undă Q se corelează de obicei cu importante modificări de cinetică ale peretelui (akinezie sau diskinezie), și nu neapărat cu constituirea unui anevrism ventricular propriu-zis.

Modificările ECG datorate ischemiei se pot produce spontan sau pot fi provocate de diverse protocoale de efort (electrocardiografia de stres) (capitolul 244). La pacienții cu boală cardiacă ischemică severă, testul de efort induce adesea semne de ischemie subendocardiacă (subdenivelare ST orizontală sau oblic descendentă în multiple derivații). Supradenivelarea ST în timpul efortului se întâlnește cel mai adesea după un infarct miocardic cu undă Q. Această tulburare de repolarizare nu indică în mod necesar o ischemie activă, dar se corelează foarte strâns cu prezența unor tulburări de cinetică a peretelui ventricular. Totuși, la pacienții *fără* un infarct miocardic în antecedente prezența supradenivelării ST tranzitorii la proba de efort este un semn puternic de ischemie transmurală.

ECG este limitată, atât ca sensibilitate cât și ca specificitate, în diagnosticarea bolii cardiace ischemice. Deși un singur traseu ECG normal nu exclude prezența ischemiei sau chiar a infarctului acut, o ECG normală *în cursul* evoluției unui infarct miocardic acut este cu totul neobișnuită. În consecință, durerea toracică prelungită fără modificări ECG trebuie să se orienteze spre căutarea atentă a altor cauze de durere toracică (vezi capitolul 13). Mai mult, modificările ECG ale ischemiei acute sau evolutive pot fi adesea mascate de prezența unui bloc de ramură stângă, pacemaker ventricular sau sindrom WPW. Pe de altă parte, clinicianul poate supralicita diagnosticul de ischemie sau infarct pe baza supra- sau subdenivelării ST, a inversării undelor T, a undelor T ample pozitive sau undelor Q care *nu* sunt de natură ischemică (aspecte ECG de preinfarct). De exemplu, supradenivelarea segmentului ST simulând ischemia se poate întâlni în pericarditele acute (figura 228-18), în miocardite sau ca o variantă de normal (sindrom de „repolarizare" precoce). Undele T ample, pozitive, nu înseamnă întotdeauna ischemie hiperacută, ci pot apărea ca o variantă de normal sau în hiperkalemie, leziuni cerebrovasculare sau suprasolicitate de volum a VS prin insuficiență aortică sau insuficiență mitrală, ca și alte cauze. Supradenivelarea segmentului ST și unde T înalte, pozitive, se întâlnesc în mod obișnuit în V_1- V_2 în blocul de ramură stângă sau HVS, în absența ischemiei. Diagnosticul diferențial al undelor Q (tabelul 228-1) include diverse variante fiziologice sau posturale, hipertrofia ventriculară, leziunile miocardice noncoronariene acute sau cronice, cardioniopatia hipertrofică și tulburări de conducere ventriculară. Digitala, hipertrofia ventriculară, hipokalemia și o varietate de alți factori pot produce subdenivelarea segmentului ST, mimând ischemia subendocardică. Inversarea undelor T ample poate apărea în hipertrofie ventriculară, cardiomiopatii, miocardite și leziuni cerebrovasculare (în special hemoragie intracraniană; figura 228-19), printre multe alte afecțiuni.

FACTORI METABOLICI ȘI EFECTELE MEDICAMENTELOR O serie de factori metabolici și medicamentoși

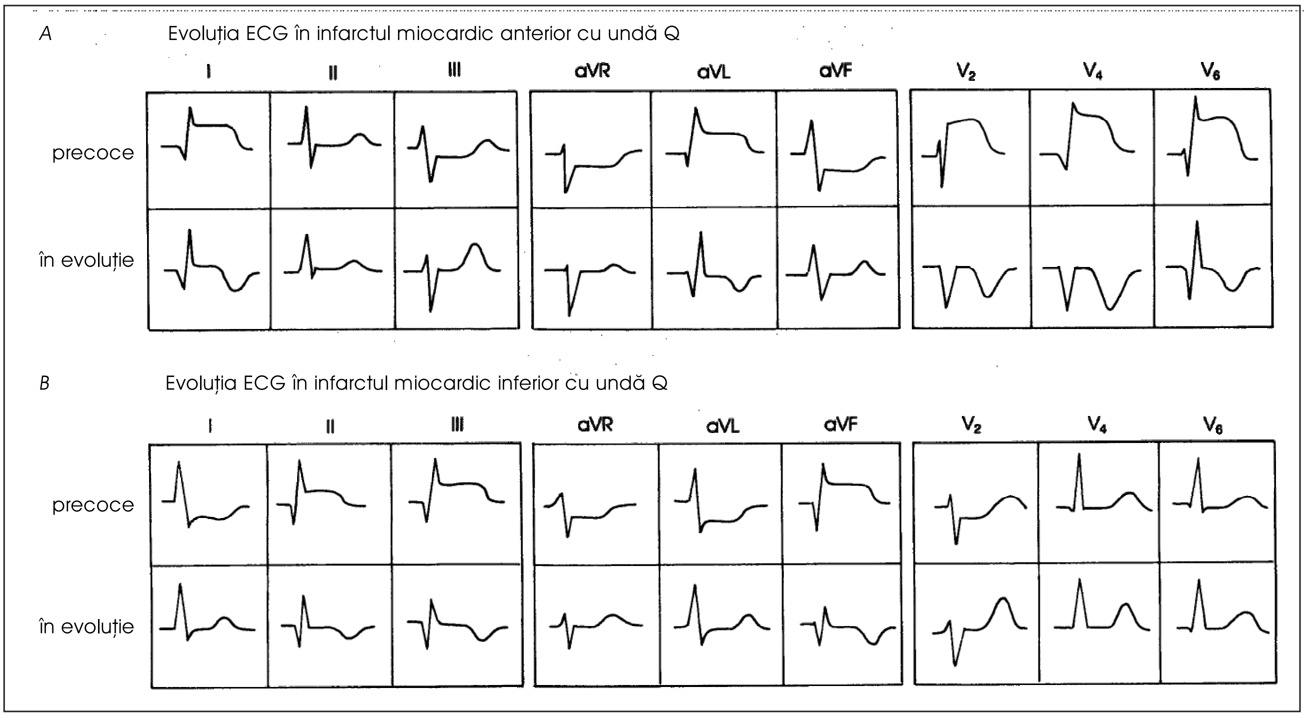


FIGURA 228-16 Secvența modificărilor depolarizării și repolarizării în (*A*) infarct miocardic acut anterior cu undă Q și (*B*) infarct miocardic acut inferior cu undă Q. În infarctele anterioare, supradenivelarea ST în DI, aVL și în derivațiile precordiale, se poate însoți de subdenivelări în oglindă în DII,DIII și aVF. Infarctele acute inferioare (sau posterioare) se pot asocia cu subdenivelări ST în oglindă, în derivațiile V_1-V_3 (*După Goldberger și Goldberger*).

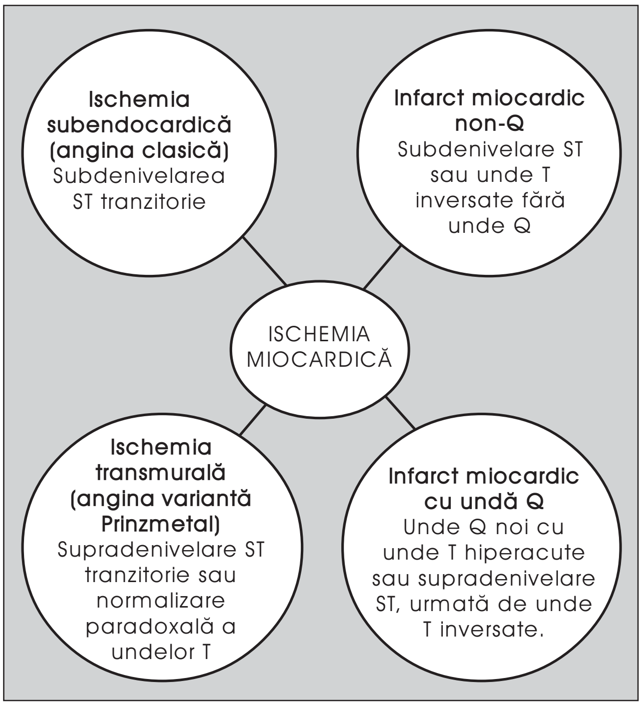


FIGURA 228-17 Variabilitatea aspectelor ECG în ischemia miocardică. ECG poate fi, de asemenea, normală sau cu modificări nespecifice. În plus, aceste clasificări nu sunt reciproc exclusive. De exemplu, un infarct miocardic non-Q poate evolua spre un infarct miocardic cu undă Q, supradenivelarea ST poate fi urmată de un infarct miocardic non-Q sau subdenivelarea ST cu unde T negative poate fi urmată de un infarct miocardic cu unde Q (*După Goldberger*).

pot modifica ECG și, în mod special, pot produce modificări ale repolarizării (ST-T-U) și uneori alungirea QRS. Anumite tulburări electrolitice amenințătoare de viață pot fi diagnosticate inițial pe ECG și monitorizate astfel. *Hiperkaliemia* produce o secvență de modificări, începând de obicei cu îngustarea și tendința la ascuțire (formă de cort) a undelor T. Creșterea suplimentară a K^+ extracelular duce la tulburări de conducere atrioventriculară, scăderea amplitudinii undelor P și lărgirea intervalului QRS. Hiperkaliemia severă poate produce stop cardiac prin generarea unor unde de depolarizare de tip sinusoidal lent („unde sinusoidale"), urmate de asistolie. *Hipokaliemia* (figura 228-19) alungește repolarizarea ventriculară, adesea cu apariția unor unde U ample. Alungirea intervalului QT (figura 228-19) se întâlnește frecvent și ca efect al unor medicamente ce cresc durata potențialului de acțiune ventricular: antiaritmicele din clasa IA și medicamentele înrudite (chinidină, disopiramida, procainamida, antidepresivele triciclice, fenotiazinele) și antiaritmicele din clasa III (amiodaronă, sotalol). Alungirea marcată a QT, uneori cu unde T negative adânci și largi, poate apărea în hemoragiile intracraniene, în special în hemoragia subarahnoidiană (aspect de „undă T în AVC") (figura 228-19). *Hipotermia* sistemică (figura 228-19) produce și ea alungirea repolarizării, de obicei cu o supradenivelare convexă caracteristică a punctului J (unda Osborn). *Hipocalcemia* alungește în mod specific intervalul QT (porțiunea ST), în timp ce *hipercalcemia* îl scurtează (figura 228-20). Glicozidele digitalice scurtează, de asemenea, intervalul QT, cu apariția unei „excavații" caracteristice la nivelul complexului ST-T (*efect digitalic*).

Mulți alți factori se asociază cu modificări EKG, în special cu modificări ale repolarizării ventriculare. Aplatizarea undelor T, negativarea minimă a undelor T sau ușoara subdenivelare a segmentului ST („modificări ST-T nespecifice") pot apărea într-o serie de tulburări electrolitice și acidobazice, în diverse procese infecțioase, tulburări ale SNC sau endocrine, diverse medicamente, ischemie, hipoxie și, teoretic, în orice tip de tulburări cardiopulmonare. În timp ce discretele modificări ST-T pot fi markeri ai ischemiei, modificările tranzitorii, nespecifice ale repolarizării pot apărea și postprandial sau la trecerea în ortostatism, în hiperventilație sau la efort, la indivizii sănătoși.

ALTERNANȚA ELECTRICĂ Alternanța electrică, adică modificarea bătaie-cu-bătaie, în mod alternativ, a uneia sau mai multor componente ale semnalului ECG, este un tip obișnuit de răspuns cardiovascular nonliniar la o diversitate de perturbații. De exemplu, alternanța electrică completă (P-QRS-T) cu tahicardie sinusală este un semn relativ specific de pericardită lichidiană asociată adesea cu tamponadă cardiacă. Mecanismul are legătură cu mișcarea de balans a cordului în lichidul pericardic, cu o frecvență egală cu jumătate din frecvența cardiacă. Modificările segmentului ST-T sunt semne ale instabilității electrice a cordului și pot precede fibrilația ventriculară.

INTERPRETAREA CLINICĂ A ECG Interpretarea corectă a electrocardiogramei necesită un studiu atent și complet. Interpretarea trebuie întotdeauna făcută în contextul vârstei pacientului, al sexului acestuia și al stării clinice. De exemplu, inversarea undelor T în derivațiile V_1-V_3 reprezintă cu mai

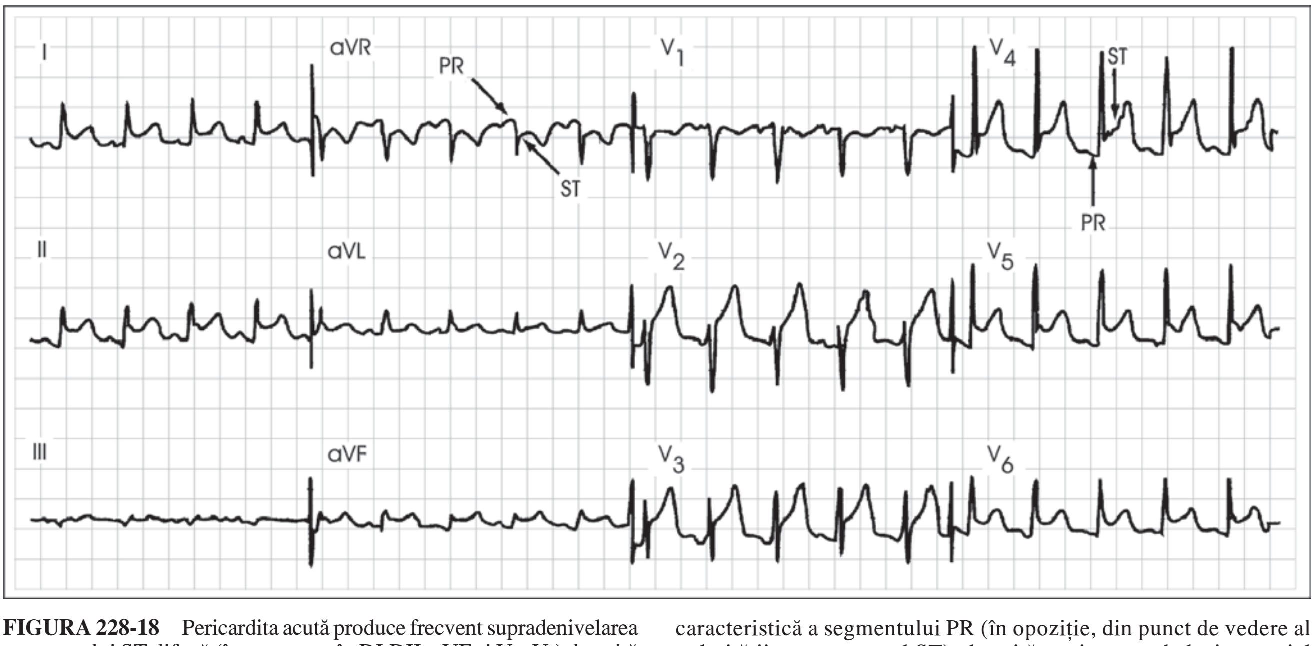


FIGURA 228-18 Pericardita acută produce frecvent supradenivelarea segmentului ST difuză (în acest caz, în DI,DII, aVF și V_2- V_6) datorită unui curent de leziune ventricular. De observat, de asemenea, deviația caracteristică a segmentului PR (în opoziție, din punct de vedere al polarității, cu segmentul ST), datorită unui curent de leziune atrial simultan.

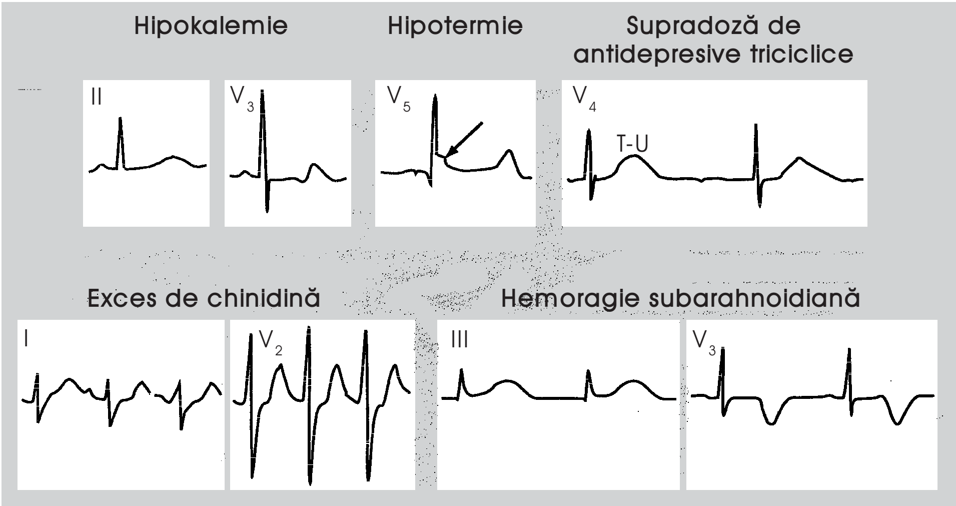


FIGURA 228-19 O serie de tulburări metabolice, efecte medicamentoase și alți factori pot alungi repolarizarea ventriculară, cu alungirea QT sau unde U ample. Alungirea repolarizării, datorată în special hipokalemiei sau agenților farmacologici, indică susceptibilitatea crescută la torsada vârfurilor, o formă de tahicardie ventriculară. Hipotermia se asociază cu o „cocoașă“ convexă, caracteristică, a punctului J (unda Osborn, *săgeată*). De observat alungirea QRS și a QT, precum și tahicardia sinusală în supradozarea antidepresivelor triciclice.

mare probabilitate o variantă de normal în cazul unei femei tinere, sănătoase (aspectul de „unde T juvenile persistente“) decât dacă aceleași date apar la un bărbat în vârstă, cu durere toracică. De asemenea, probabilitatea ca subdenivelarea segmentului ST în timpul testului de efort să reprezinte ischemia miocardică trebuie privită în lumina posibilității existenței unei boli coronariene (capitolul 3).

Multe din greșelile de interpretare a ECG se fac prin omisiune, de aceea este de dorit ca interpretarea acesteia să se facă sistematic. La orice ECG trebuie analizate cu atenție următoarele 14 puncte: (1) standardizarea (etalonarea) și datele tehnice (incluzând plasarea electrozilor și prezența artefactelor), (2) frecvența cardiacă, (3) ritmul, (4) intervalul PR, (5) intervalul QRS, (6) intervalul QT, (7) unda P, (8) voltajul QRS, (9) axa electrică medie a QRS, (10) progresia undelor R în precordiale, (11) prezența undelor Q patologice, (12) segmentul ST, (13) undele T și (14) undele U.

Interpretarea va fi formulată numai după analizarea tuturor acestor puncte. Atunci când este cazul, trebuie menționate date clinice importante sau alte concluzii. De exemplu, repolarizarea prelungită ventriculară cu unde U ample trebuie să sugereze hipokalemie sau toxicitate medicamentoasă (chinidină sau procainamidă) (vezi figura 228-19). Combinația dintre dilatarea atrială stângă și semne de hipertrofie ventriculară dreaptă sugerează stenoza mitrală. Hipovoltajul și tahicardia sinusală sugerează posibilitatea tamponadei pericardice sau boală pulmonară obstructivă cronică. Tahicardia sinusală cu QRS sau QT (U) alungit sugerează supradozaj de antidepresive triciclice (figura 228-19). Comparația cu trasee ECG mai vechi este esențială. → ***Diagnosticul și tratamentul aritmiilor cardiace și tulburărilor de conducere sunt discutate în capitolele 230 și 231.***

ELECTROCARDIOGRAFIA COMPUTERIZATĂ Utilizarea sistemului electrocardiografiei computerizate a devenit din ce în ce mai răspândit. Sistemele digitale realizează depozitarea convenabilă și selectarea imediată a mii de înregistrări ECG. În ultimii ani, programele de analiză ECG pe computer au devenit din ce în ce mai performante. Oricum, în ciuda acestor progrese, interpretarea ECG efectuată de computer prezintă limite importante. Acestea apar mai ales în interpretarea aritmiilor și a tulburărilor complexe. În concluzie, interpretarea computerizată (incluzând măsurarea intervalelor de bază) nu trebuie acceptată fără o examinare atentă făcută de clinician.

Tabelul 228-1

Diagnosticul diferențial al undelor Q (exemple selectate)

Factori fiziologici sau de postură
1. Varianta normală cu unde q „septale“
2. Varianta normală cu unde Q în V_1- V_2, aVL, DIII și aVF
3. Pneumotorax stâng sau dextrocardie; dispariția progresiei undelor R în lateral

Infiltrație miocardică sau leziuni miocardice
1. Procese acute: ischemie sau infarct miocardic, miocardite, hiperkalemie
2. Procese cronice: infarct miocardic, cardiomiopatie idiopatică, miocardite, amiloidoză, tumoră, sarcoidoză, sclerodermie, boala Chagas, chist echinococcus.

Dilatație/hipertrofie ventriculară
1. Ventricul stâng (dispariția progresiei undelor R*)
2. Ventriculul drept (progresie inversată a undelor R† sau dispariția progresiei undelor R, în special în boala pulmonară obstructivă cronică)
3. Cardiomiopatie hipertrofică (poate mima infarctul anterior, inferior, posterior sau lateral)

Tulburări de conducere
1. BRS (dispariția progresiei undelor R*)
2. WPW

* Unde R absente sau mici în precordialele drepte și medii
† Scădere progresivă a amplitudinii undei R de la V_1 spre precordialele medii sau laterale
SURSĂ: După Goldberger.

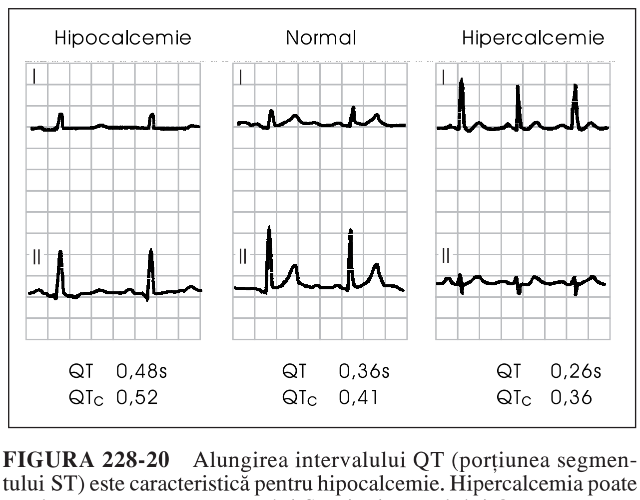


FIGURA 228-20 Alungirea intervalului QT (porțiunea segmentului ST) este caracteristică pentru hipocalcemie. Hipercalcemia poate produce scurtarea segmentului ST și a intervalului QT.

BIBLIOGRAFIE

FISCH C: Electrocardiography and vectorcardiography, in *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, pp 108-152

GOLDBERGER AL: *Myocardial Infarction: Electrocardiographic Differential Diagnosis*, 4th ed. St. Louis, Mosby-Year Book, 1991

—, GOLDBERGER E: *Clinical Electrocardiography*: *A Simplified Approach*, 5th ed. St. Louis, Mosby-Year Book, 1994

MACFARLAND PW, LAWRIE TDV: *Comprehensive Electrocardiography: Theory and Practice in Health and Disease*. New York, Pergamon Press, 1989

MIRVIS DM: *Electrocardiography: A Physiologic Approach*. St. Louis, Mosby-Year Book, 1993

229 Donald S. Baim, William Grossman

CATETERISMUL CARDIAC ȘI ANGIOGRAFIA CA METODE DE DIAGNOSTIC

Cateterismul cardiac și angiografia reprezintă etalonul de aur în evaluarea atât a anatomiei, cât și a fiziologiei cordului și vaselor. Dezvoltat inițial pe animale de laborator, cateterismul cardiac a fost aplicat prima oară la om în 1929 de către Werner Forssmann, care la vârsta de 25 ani și-a efectuat singur un cateterism cardiac drept. Principalul scop al lui Forssmann era să dezvolte o tehnică terapeutică de administrare a medicamentelor direct la nivelul inimii. Valențele diagnostice ale tehnicii lui Forssmann au fost descoperite de alții, în special de André Cournand și Dickinson Richards în New York, care au împărțit premiul Nobel cu Forssmann în 1956 pentru descoperirea cateterismului cardiac. În prezent, cateterismul cardiac și angiografia sunt aplicate în peste 1 milion de cazuri în scopuri de diagnostic, intervenții terapeutice sau ambele. Acest capitol prezintă cateterismul cardiac ca metodă de diagnostic.

INDICAȚII ȘI CONTRAINDICAȚII Cateterismul cardiac se recomandă atunci când este necesară confirmarea unei stări patologice suspectate clinic, pentru definirea severității ei din punct de vedere anatomic și fiziologic, și pentru a stabili dacă sunt asociate și alte elemente importante. Indicația devine evidentă atunci când un pacient prezintă simptome severe sau amplificarea simptomelor de disfuncție cardiacă sau atunci când datele obiective (cum sunt testul de efort și echocardiografia) sugerează că este iminentă o deteriorare rapidă, un infarct miocardic sau alte evenimente.

Deși în prezent există discuții asupra necesității cateterismului cardiac la toți pacienții cu indicație de intervenție chirurgicală pe cord, cateterismul cardiac și coronarografia rămân singurele tehnici capabile să descrie anatomia coronarelor cu suficientă precizie pentru luarea unor decizii de chirurgie coronariană sau de angioplastie cu balon. În cazul pacienților cu alte forme de boală cardiacă (de exemplu, cardiomiopatie dilatativă, valvulopatii), cateterismul cardiac poate aduce date de hemodinamică, esențiale în stabilirea unui tratament medical precum și în evaluarea prognosticului. În anumite situații, deciziile privind tratamentul chirurgical se pot lua chiar fără cateterism sau angiografie – de exemplu, copiii cu leziuni congenitale simple (persistență de canal arterial, defect septal atrial), la care un diagnostic precis se poate face prin examen clinic și tehnici noninvazive, în special echocardiografie.

Contraindicațiile relative ale cateterismului cardiac sunt enumerate în tabelul 229-1.

O contraindicație relativă importantă a cateterismului o reprezintă un istoric de *reacții alergice* la substanțe de contrast, care pot merge de la urticarie până la șoc anafilactic, și care necesită un pretratament adecvat. În general, se administrează glucocorticoizi (prednison 20-40 mg la 6 ore), antihistaminice (de exemplu, difenhidramina 25 mg la fiecare 6 ore) și antagoniști ai receptorilor H-2 (cimetidină 300 mg la 6 ore), începând cu 18-24 ore înaintea procedurii. O alternativă o reprezintă folosirea noilor agenți de contrast anionici, cu risc mai redus de reacții alergice. În ciuda acestor precauții, ocazional pot apărea reacții anafilactice în timpul injectării acestor substanțe; în aceste situații se recomandă a se administra epinefrină intravenos.

COMPLICAȚII ALE CATETERISMULUI CARDIAC Deoarece cateterismul cardiac este o metodă invazivă, pot apărea unele complicații ca: deces, infarct miocardic, probleme vasculare locale, accident vascular cerebral, perforația cordului sau a marilor vase. În tabelul 229-2 sunt enumerate unele situații particulare, care se însoțesc de risc crescut de moarte la cateterismul cardiac.

TEHNICI

Cateterismul cardiac se efectuează cu pacientul conștient, dar sedat (pe nemâncate). Sedativele folosite sunt diazepamul (Valium 5-10 mg oral) și difenhidramina (Benadryl 25-50 mg oral). Nu este necesară profilaxia cu antibiotice. Dacă pacientul a primit tratament anticoagulant cronic cu warfarină, acest medicament trebuie întrerupt cu cel puțin 48 ore înaintea procedurii, iar timpul de protrombină să fie mai mic de 18 s pentru ca investigația să se desfășoare în siguranță. Deși cateterismul cardiac este efectuat doar la pacienții internați, în practica curentă majoritatea investigațiilor suplimentare speciale se fac la pacientul în ambulatoriu.

Tehnica presupune fie denudarea arterei și venei (de obicei artera brahială și o venă din fosa antecubitală), fie cateterizarea percutană (de obicei artera și vena femurală). Cu toate că oricare tehnică poate fi aplicată pentru cateterismul cordului drept și/sau stâng asociat cu coronografie, multe proceduri (de exemplu, balon de contrapulsație intraaortic, valvuloplastie mitrală, aterectomie coronariană) necesită abordarea pe cale femurală. În cazul unei proceduri care se poate realiza prin oricare abord, tehnica brahială este avantajoasă la pacienții cu boli vasculare periferice, incluzând aorta abdominală și arterele iliace sau femurale, sau când se bănuiește o tromboză a venelor femurale sau iliace sau a venei cave inferioare. Avantajele abordului femural percutan sunt: nu sunt necesare arteriotomia și refacerea arterială; procedura se poate repeta la același pacient după un timp; infecția și trombofeblita la locul puncției sunt rare și nu rămân cicatrice. În prezent, mai mult de 85% din cateterismele cardiace se realizează prin abord femural.

CATETERISMUL CORDULUI DREPT Acesta este cel mai frecvent efectuat sub control fluoroscopic, utilizând un cateter cu balon de flotație introdus printr-o venă adecvată (femurală, brahială, subclavie sau jugulara internă) în vena cavă superioară, unde se măsoară concentrația în oxigen. Apoi cateterul este poziționat în atriul drept, unde se măsoară presiunea. Se umflă balonul cu aer sau dioxid de carbon și este împins secvențial în ventriculul drept, artera pulmonară și bifurcația acesteia. În fiecare poziție se măsoară presiunea, apoi se dezumflă balonul pentru monitorizarea presiunii în artera pulmonară și recoltarea de probe de sânge. Folosind un cateter cu balon cu rezistență termovariabilă, se poate măsura debitul cardiac prin injectarea unei soluții saline reci și cu un mic computer (tehnica termodiluției). Compararea saturației în oxigen în venele cave, superioară și inferioară, cavitățile cordului drept și artera pulmonară permite identificarea șunturilor stânga-dreapta la nivel atrial, ventricular sau al arterei pulmonare, care se manifestă ca o creștere („accelerare“) a saturației în oxigen a sângelui aflat în aceste compartimente.

Tabelul 229-1

Contraindicațiile relative ale cateterismului cardiac și angiografiei

Iritabilitate ventriculară ce nu poate fi controlată: crește riscul de tahicardie ventriculară și fibrilație ventriculară în timpul cateterismului
Toxicitate digitalică sau hipokalemie necorectată
Hipertensiune necorectată: predispune la ischemie miocardică și/sau insuficiență cardiacă în timpul angiografiei
Boli febrile intercurente
Insuficiență cardiacă decompensată: în special edem pulmonar acut, exceptând cazul în care cateterismul se poate face cu pacientul în poziție șezând
Status post-anticoagulare: timp de protrombină > 18 sec
Alergie severă la agenți de contrast radiografici
Insuficiență renală severă și/sau anurie; se poate efectua dacă pacientul va fi dializat pentru îndepărtarea substanței de contrast

Tabelul 229-2

Particularități ale pacienților asociate cu mortalitate crescută prin cateterism cardiac

Vârsta: copii (< 1 lună) și vârstnici (> 80 ani) au un risc crescut de deces în timpul cateterismului cardiac. Femeile vârstnice par să aibă un risc mai mare decât bărbații vârstnici.
Clasa funcțională: mortalitatea la pacienții aflați în clasa a IV-a este de 10 ori mai mare decât la pacienții din clasele I-II.
Severitatea stenozelor coronariene: mortalitatea la pacienții cu leziune pe artera coronară stângă este de 10 ori mai mare decât la pacienții cu stenoze pe un singur vas sau pe două vase.
Valvulopatie: mai ales când aceasta este severă și asociată și cu leziuni coronariene, prezintă risc de moarte în timpul cateterismului mai mare decât la pacienții doar cu boală coronariană.
Disfuncția ventriculului stâng: mortalitatea pacienților cu fracția de ejecție < 30% a ventriculului stâng este de 10 ori mai mare decât a pacienților cu fracția de ejecție ≥ 50%.
Boli noncardiace severe: pacienții cu insuficiență renală, diabet zaharat insulinodependent, boli severe cerebrovasculare și/sau vasculare periferice, insuficiența pulmonară severă au o incidență crescută a deceselor și a altor complicații majore în timpul cateterismului.

Așa cum va fi discutat mai jos, măsurătorile conținutului în oxigen al sângelui din artera pulmonară și aortă precum și a consumului de oxigen permit calcularea debitului cardiac pe baza principiului Fick, ca o alternativă la metoda termodiluției.

Operatorul experimentat va fi alertat de anomaliile în direcția de deplasare a cateterului la trecerea prin cordul drept, ceea ce poate oferi unele informații asupra prezenței unor boli cardiace congenitale. De exemplu, cateterul poate trece direct din atriul drept în atriul stâng printr-un defect septal atrial, poate intra printr-o venă pulmonară aberantă în atriul drept, sau poate trece din artera pulmonară direct în aortă printr-un canal arterial persistent.

CATETERISMUL CORDULUI STÂNG În cazul *abordului brahial* pentru efectuarea cateterismului stâng, se realizează o incizie în fosa antecubitală dreaptă (sau stângă), cu evidențierea arterei brahiale. Se practică o arteriotomie și se introduce un cateter adecvat (de exemplu, cateter Sones) până în aortă, sub control fluoroscopic, unde se măsoară presiunea și se înregistrează curba de presiune. În continuare, cateterul este împins retrograd prin valvele aortice în ventriculul stâng, unde se măsoară presiunea. Dacă s-a plasat un cateter și în cordul drept, atunci se pot face măsurători și înregistrări simultane ale presiunilor în cordul stâng, cordul drept și artera periferică și măsurarea debitului cardiac, fie prin metoda termodiluției, fie pe baza principiului Fick. Aceste măsurători permit aprecierea gradientelor de presiune de la nivelul valvelor mitrale și aortice, iar prin împingerea cateterului înapoi, spre dreapta, de la nivelul valvelor pulmonare și tricuspide. Măsurările simultane ale presiunilor și debitului cardiac oferă date pentru calcularea rezistențelor vasculare sistemice și pulmonare.

În cazul *abordului femural percutan* pentru efectuarea cateterismului stâng, se puncționează artera femurală dreaptă (sau stângă) cu un ac Seldinger, se introduce un ghid-J cu cap curb până în aorta abdominală sub control fluoroscopic și apoi se introduce intraarterial o teacă cu robinet. Se introduce un cateter (de exemplu, cateter „pigtail") prin teacă până în aorta descendentă, moment în care se scoate ghidul și se aspiră sângele prin cateter și apoi se spală cu ser fiziologic. Sub control fluoroscopic și monitorizarea presiunii, cateterul se împinge în aorta ascendentă, unde se măsoară presiunea, simultan cu măsurarea presiunii arteriale periferice. Celelalte etape ale procedurii sunt identice cu cele enumerate în cazul abordului brahial.

O metodă suplimentară de cateterism stâng este *abordul transseptal*. Această tehnică nu este folosită în prezent în mod curent fiind rezervată unor probleme speciale de diagnostic sau tratament (în special valvuloplastia mitrală); presupune o puncționare controlată a septului interarterial dinspre atriul drept cu un ac lung din oțel și introducerea unui cateter de teflon sau a unei teci peste ac în atriul stâng și trecerea acestuia printre valvele mitrale în ventriculul stâng. Rareori este necesară cateterizarea cordului stâng direct prin peretele toracic, prin *puncționarea ventriculului stâng* cu un ac introdus la nivelul apexului.

ANGIOGRAFIA CARDIACĂ

Angiografia cardiacă presupune injectarea unei substanțe de contrast radioopace pe bază de iod într-o anumită cavitate a cordului sau într-un vas, fie manual, fie cu seringa automată. Substanțele de contrast utilizate în prezent sunt clasificate, în funcție de osmolaritatea lor, în substanțe hiperosmolare și substanțe hipoosmolare. Cele hipoosmolare (incluzând substanțele de contrast anionice și dimerul ionic ioxaglat) au un efect depresor mai mic asupra miocardului și produc mai puține efecte secundare (hipotensiune, greață, bradicardie sau senzație de căldură intensă după injectare) decât substanțele hiperosmolare. Ele sunt semnificativ mai scumpe decât agenții ionici hiperosmolari tradiționali, astfel încât nu sunt folosite de rutină la pacienții cu risc scăzut al complicațiilor la administrarea substanțelor de contrast hiperosmolare, mai puțin costisitoare.

CORONAROGRAFIA Această procedură obișnuită presupune o injectare selectivă în arterele coronare a unei substanțe de contrast radioopace. Poziționarea vârfului cateterului în artera coronară dreaptă sau stângă se efectuează sub control fluoroscopic, iar injectarea substanței de contrast se efectuează manual, în timpul înregistrării imaginilor radiografice. Fiecare arteră coronară este vizualizată de obicei din mai multe incidențe, care permit evaluarea severității stenozelor și minimizarea suprapunerii cu vasele adiacente. Pe lângă detectarea stenozelor coronariene, coronarografia este utilă în identificarea anomaliilor congenitale ale circulației coronariene, fistulelor coronaro-venoase și permeabilității grefelor arterelor coronare. În figurile 229-1 până la 229-3 sunt prezentate exemple de anatomie coronariană normală și anormală.

VENTRICULOGRAFIA STÂNGĂ Injectarea de substanță de contrast direct în cavitatea ventriculului stâng este o importantă secvență a cateterismului cardiac stâng și oferă informații importante pentru stabilirea diagnosticului. De obicei se injectează automat 30-45 ml de substanță radiografică în cavitatea ventriculului stâng, cu o viteză de injectare de 10-12 ml/s. Evaluarea angiografică a siluetei ventriculului stâng în telediastolă și telesistolă permite calcularea volumelor ventriculare stângi și a fracției de ejecție ca și aprecierea anomaliilor cineticii parietale regionale. Ventriculul stâng normal expulzează la fiecare bătaie 50-80% din volumul său telediastolic; astfel, *fracția* sa *de ejecție* este de 0,50-0,80. La adulți, valorile normale ale volumelor ventriculului stâng sunt: volumul telediastolic, 72 ± 15 ml/m^2 (mediu ± abaterea standard), volumul telesistolic, 20 ± 8 ml/m^2. Anomaliile regionale de cinetică parietală sunt prezentate în figura 229-4 și includ diminuarea motilității unui segment de miocard T (*hipokinezie*), absența mișcării unui segment de miocard (*akinezie*) și expansiunea sistolică paradoxală a unui segment de miocard (*diskinezie*).

Ventriculografia stângă se realizează de obicei în incidența oblică anterioară dreaptă, care permite aprecierea valvelor mitrală și aortică. Regurgitarea mitrală se vizualizează cu ușurință prin apariția substanței de contrast în atriul stâng în timpul sistolei ventriculului stâng. Severitatea ei poate fi estimată calitativ folosind o scală de la 1+ (regurgitare ușoară; substanța de contrast se evacuează la fiecare bătaie și nu opacifiază niciodată în totalitate atriul stâng) până la 4+ (regurgitare severă; opacifierea completă a atriului stâng se produce la o

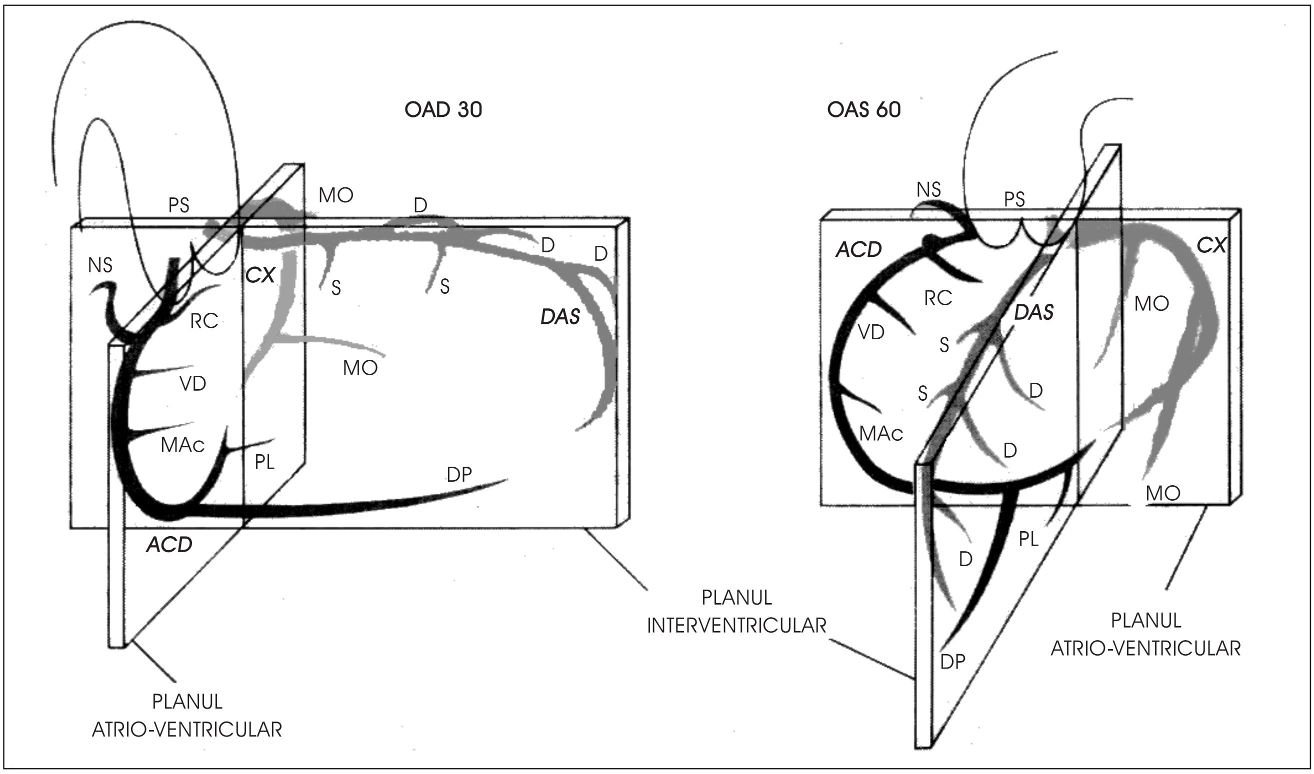


FIGURA 229-1 Reprezentarea anatomiei coronariene în raport cu planul interventricular și cel valvular atrioventricular. Ramurile coronare sunt notate astfel: PS (trunchiul principal stâng), DAS (artera descendentă anterioară stânga), D (diagonală), S (septală), CX (circumflexa), MO (marginala obtuză), ACD (artera coronară dreaptă), RC (ramura conului), NS (nodul sinusal), MAc (marginala acută), DP (descendenta posterioară), PL (posterolaterala ventriculului stâng), OAD (oblic anterior drept), OAS (oblic anterior stâng). (*După DS Baim, W Grossman, în Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention, 5th ed, DS Baim, W Grossman (eds), Baltimore, Williams&Wilkins, 1996, cu permisiune.*)

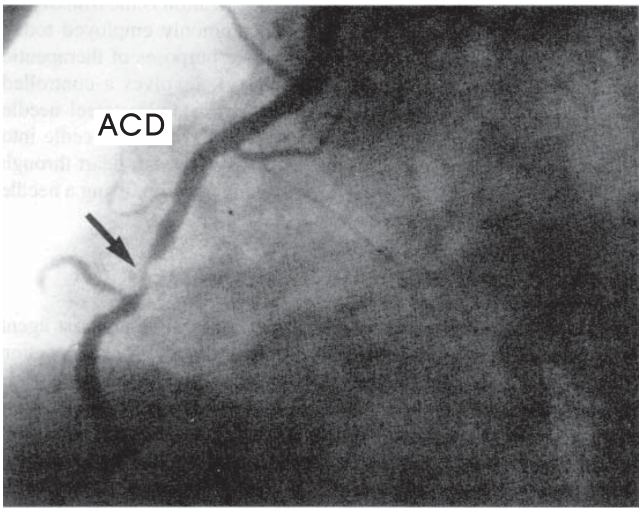


FIGURA 229-2 Angiograma coronariană care arată artera coronară dreaptă (ACD) cu o stenoză severă (95%) în porțiunea sa mijlocie (*săgeata*).

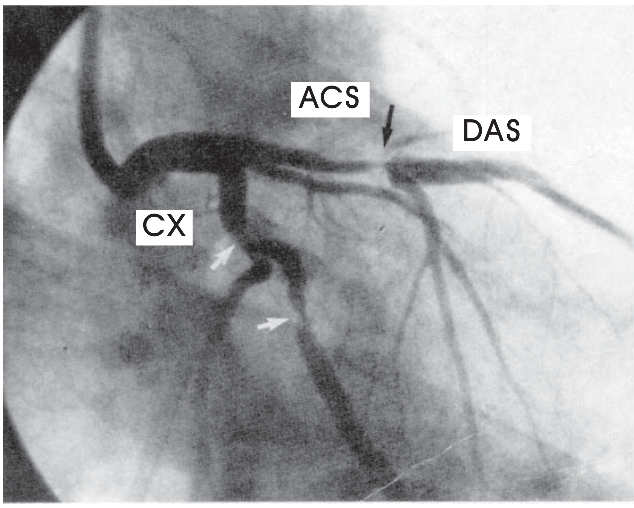


FIGURA 229-3 Angiogramă coronariană a arterei coronare stângi (ACS) cu o stenoză strânsă în porțiunea proximală a descendentei anterioare stângi (DAS) (*săgeata neagră*), imediat înaintea emergenței unei ramuri septale groase. Artera circumflexă (CX) prezintă două stenoze mai puțin severe (*săgeți albe*).

singură bătaie și substanța de contrast reflueaza în venele pulmonare). *Fracția de regurgitare* poate fi calculată prin determinarea volumului-bătaie total al ventriculului stâng (volumul telediastolic minus volumul telesistolic al ventriculului stâng), scăzând volumul ejectat în aortă (determinat prin metoda Fick sau a termodiluției) și raportându-l la volumul-bătaie total al ventriculului stâng. Etiologia regurgitării mitrale, cum ar fi degenerarea mixomatoasă a valvelor mitrale sau ruptura de cordaje, poate fi uneori identificată la cineangiografia ventriculară stângă. Stenozele mitrală și aortică pot fi suspectate când viteza și a amplitudinea de deschidere a foițelor valvulare sunt reduse. Alte semne sunt creșterea grosimii foițelor valvulare mitrale și aortice, precum și prezența și extinderea calcificărilor. Oricum, aceste date nu sunt utile de obicei în aprecierea *severi-tății* stenozelor.

Ventriculografia stângă efectuată în incidență oblică anterioară stângă permite depistarea comunicărilor anormale, cum ar fi defectul septal ventricular (capitolul 235). În majoritatea cazurilor obișnuite de cardiomiopatie hipertrofică (capitolul 239) (stenoza subaortică hipertrofică idiopatică, SSHI), ventriculografia stângă în această incidență arată mișcarea anterioară a foiței anterioare a valvei mitrale în timpul sistolei și protruzia septului interventricular în cavitatea ventriculului stâng, în special în zona subaortică. În timpul ventriculografiei stângi, pot fi bine vizualizați trombii murali în cavitatea ventriculului stâng. Ei apar mai ales la nivelul apexului VS.

AORTOGRAFIA Injectarea rapidă de substanță de contrast în aorta ascendentă permite detectarea unor anomalii

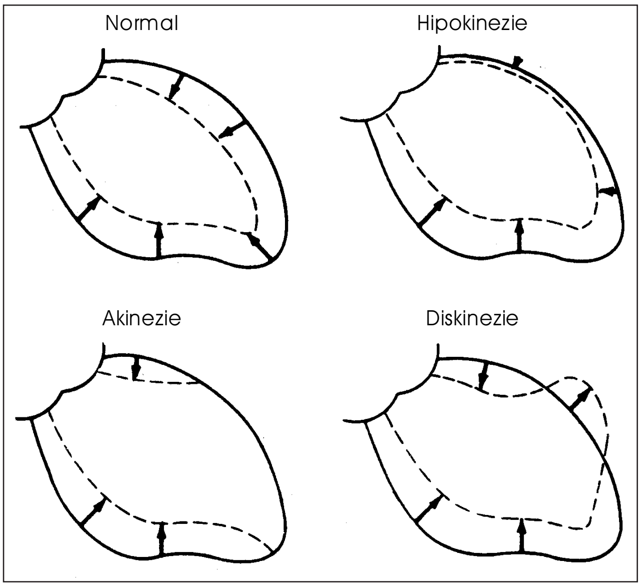


FIGURA 229-4 Reprezentare prin diagrame a siluetei ventriculului stâng în telediastolă (*linie continuă*) şi în telesistolă (*linie punctată*), cu diferite tipuri de tulburări regionale de cinetică a peretelui, la pacienţi cu boală coronariană. Mişcarea peretelui normal este simetrică; un pacient cu *hipokinezie* prezintă o reducere a contracţiei vizibilă anterior şi la apex; un pacient cu *akinezie* prezintă lipsa de mişcare a peretelui, vizibilă aici în zona anteroapicală; pacientul cu *diskinezie* prezintă o expansiune paradoxală a unei mici porţiuni a peretelui anterior în sistolă.

ale aortei şi valvelor aortice. Ea permite depistarea şi evaluarea calitativă a severităţii regurgitării aortice, folosind o scală de la 1+ la 4+, ca la regurgitarea mitrală. Pot fi vizualizate comunicări anormale între aortă şi cordul drept, cum ar fi canalul arterial persistent sau ruptura anevrismului de sinus Valsalva. Aortografia permite identificarea anevrismului aortic şi a disecţiei de aortă (capitolul 247) şi poate vizualiza faldul intimal în lumenul aortic.

MĂSURAREA PRESIUNILOR

Presiunile din interiorul cavităţilor cardiace şi al marilor vase se măsoară de rutină în timpul cateterismului cardiac şi aduc informaţii importante privind funcţia miocardului ventricular şi a valvelor. Valorile normale ale presiunilor măsurate la cateterism sunt prezentate în tabelul 229-3.

Măsurătorile simultane de presiune în ventriculul stâng, aortă şi atriul stâng (sau poziţia blocată în capilarul pulmonar) permit evaluarea funcţională a valvelor mitrale şi aortice. Aşa cum se poate vedea în figura 229-5, presiunile în ventriculul stâng şi aortă sunt egale în sistolă, în timp ce presiunile din atriul stâng (capilară pulmonară blocată) şi ventriculul stâng sunt egale în diastolă, la cordul normal. Prezenţa unui gradient de presiune între ventriculul stâng şi aortă în timpul sistolei se poate datora unei obstrucţii la nivelul valvelor aortice (de exemplu, *stenoză aortică calcificată*) sau la nivel subaortic (*cardiomiopatie hipertrofică obstructivă*). Prezenţa unui gradient între atriul stâng (capilarul pulmonar) şi ventriculul stâng în diastolă indică în general stenoză mitrală, deşi el poate apărea şi în alte situaţii rare, cum ar fi cord triatriat şi mixomul atrial stâng. În figura 229-6 este exemplificată prezenţa unui mare gradient presional diastolic la un pacient cu stenoză mitrală. În figura 229-7 se vede cum unda *v* amplă a curbei de presiune blocată din capilarul pulmonar creşte semnificativ în timpul unui efort fizic mic, la un pacient cu regurgitare mitrală semnificativă. *Regurgitarea aortică* severă produce o lărgire a curbei de presiune aortică cu echilibrarea presiunilor în aortă şi ventriculul stâng în diastolă (figura 229-8). Curbele de presiune din cordul drept prezintă modificări specifice în prezenţa valvulopatiile tricuspidiene sau pulmonare. În cazul pacienţilor cu *regurgitare tricuspidiană* severă, curba de presiune din atriul drept se aseamănă mult cu cea din ventriculul drept. Presiunea medie atrială deaptă şi cea telediastolică din ventriculul drept sunt crescute în regurgitarea tricuspidiană. În *stenoza tricuspidiană* există un gradient presional diastolic între atriul drept şi ventriculul drept.

Modificări caracteristice ale presiunilor diastolice din atriul drept şi ventriculul drept apar la pacienţii cu *tamponadă cardiacă* sau *constricţie pericardică*. În ambele situaţii se observă o egalizare a presiunilor diastolice din ventriculul drept şi ventriculul stâng. Totuşi, în pericardita constrictivă, aproape întreaga umplere ventriculară are loc imediat după deschiderea mitralei şi a tricuspidei; după această perioadă de umplere rapidă, volumul ventricular nu mai poate creşte, datorită constricţiei pericardice. Această anomalie produce o creştere bruscă a presiunii protodiastolice ventriculare, urmată de o zonă de platou, aşa numitul semn al „rădăcinii pătrate“ (figura 229-9). Spre deosebire de această situaţie, în tamponadă există o egalizare a presiunilor diastolice, cu o creştere gradată în diastolă.

Insuficienţa cardiacă congestivă, datorată disfuncţiei contractile a miocardului, se asociază cu modificări caracteristice ale curbelor de presiune ventriculare la cateterism. Atât creşterea presiunii în perioada izovolumică cât şi scăderea acesteia nu sunt atât de rapide ca în cazul unui cord normal. Reducerea pantelor de scădere şi creştere a presiunii se asociază cu scurtarea perioadei de ejecţie, ducând la aspectul triunghiular al curbei de presiune a ventriculului stâng (figura 229-10). De asemenea, scăderea presiunii nu se face până la zero, astfel încât presiunea telediastolică a ventriculului stâng poate fi crescută. Aceste date hemodinamice, corelate cu creşterea volumului telesistolic ventricular, reprezintă un semn de reducere a funcţiei contractile a miocardului ventricular stâng.

MĂSURAREA FLUXULUI

Fluxul sanguin sistemic şi pulmonar poate fi măsurat fie prin metoda Fick, fie prin metoda termodiluţiei. În cazul unui cord normal, aceste debite sunt egale şi sunt denumite debit cardiac. Tehnici specializate au făcut posibilă măsurarea fluxului sanguin coronarian (cu cateter sau ghid metalic cu senzor

Tabelul 229-3

Valorile normale ale parametrilor hemodinamici	
Presiuni (mmHg)	
Arteriale sistemice	
sistolică maximă/telediastolică	100-140/60-90
medie	70-105
Ventricul stâng	
sistolică maximă/telediastolică	100-140/3-12
Atriu stâng (capilară pulmonară blocată)	
medie	2-10
unda *a*	3-15
unda *v*	3-15
Artera pulmonară	
sistolică maximă/telediastolică	15-30/4-12
medie	9-18
Ventricul drept	
diastolică maximă/telediastolică	15-30/2-8
Atriu drept	
medie	2-8
unda *a*	2-10
unda *v*	2-10
Rezistenţe [(dyn•s/cm^5]	
rezistenţa vasculară sistemică	700-1600
rezistenţa vasculară pulmonară	20-130
Indexul cardiac [(l/min)/m^2]	2,6-4,2
Indexul consumului de oxigen [(l/min)/m^2]	110-150
Gradientul arteriovenos în oxigen (ml/l)	30-50

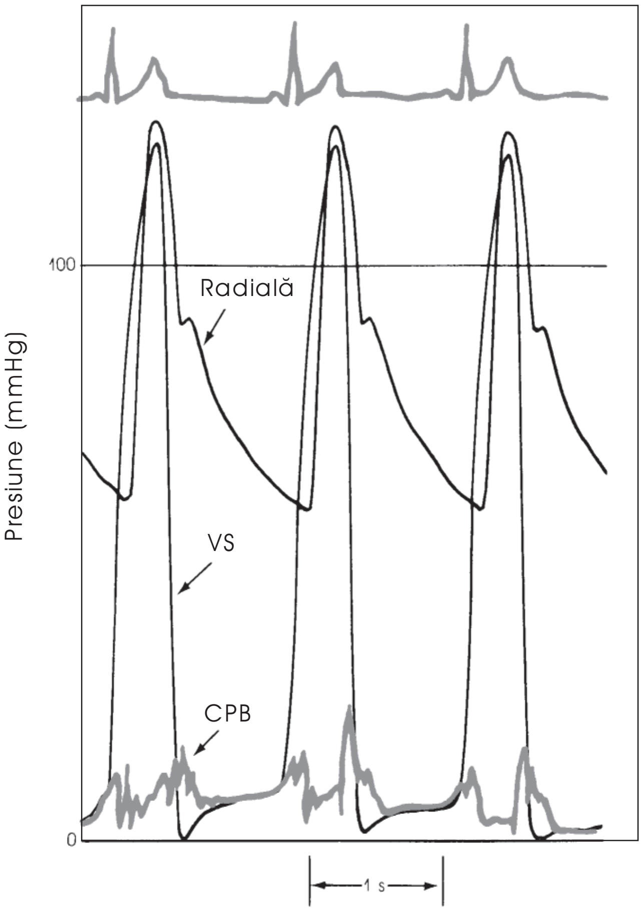


FIGURA 229-5 Curbele de presiune din ventriculul stâng (VS), artera radială și capilară pulmonară blocată (CPB) la un pacient cu funcție cardiovasculară normală. De notat absența gradientului de presiune dintre ventriculul stâng (VS) și artera radială în sistolă și între VS și CPB în diastolă.

Doppler la vârf), al sinusului coronar (tehnica termodiluției), renal, cerebral și femural.

În mod obișnuit, debitul cardiac se măsoară prin metoda termodiluției, dar metoda etalon pe baza căreia se realizează calibrarea celorlalte metode, rămâne metoda directă Fick (cu oxigen). În această metodă se măsoară simultan consumul de O_2 și gradientul arteriovenos de oxigen la nivelul plămânilor. Principiul lui Fick stipulează că:

$$Q\ (\text{l/min}) = \frac{\text{consum } O_2\ (\text{ml/min})}{\text{gradientul arteriovenos în } O_2\ (\text{ml/l})}$$

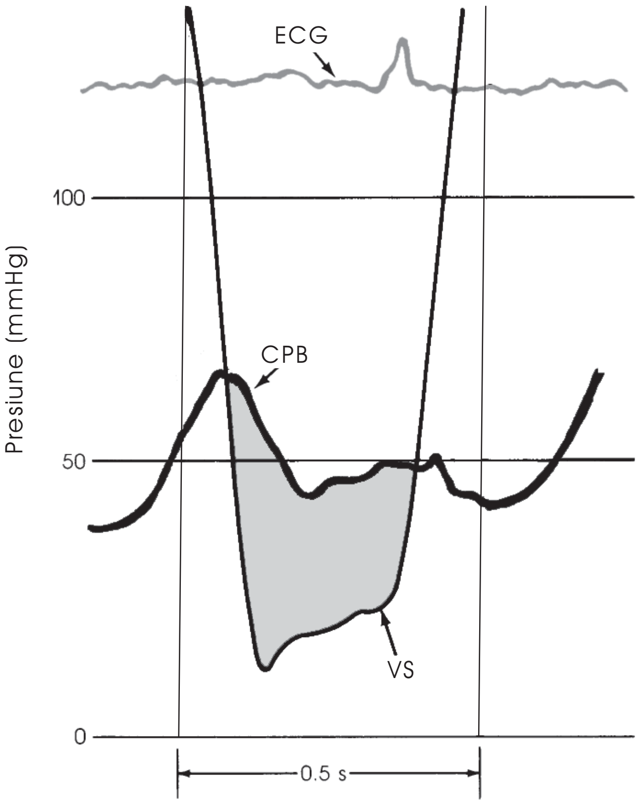


FIGURA 229-6 Curba de presiune capilară pulmonară blocată (CPB) și ventriculul stâng (VS) la o femeie de 40 de ani cu stenoză mitrală. Această pacientă asociază și hipertensiune sistemică și creșterea semnificativă a presiunii diastolice a VS. (*După BA Carabello, W Grossman, în Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention, 5th ed, DS Baim, W Grossman (eds), Baltimore, Williams&Wilkins, 1996, cu permisiune.*)

Pentru a se compara indivizi cu greutate și suprafață corporală diferite, consumul de O_2 și debitul cardiac (Q) se împart la suprafața corporală. Valorile normale ale consumului de O_2 și ale debitului cardiac sunt date în tabelul 229-3. Debitul cardiac se calculează împărțind consumul de O_2 la gradientul arteriovenos de O_2 de la nivel pulmonar (conținutul de O_2 estimativ la nivelul venelor pulmonare față de arterele pulmonare); aceasta realizează o măsurare a *fluxului sanguin pulmonar*

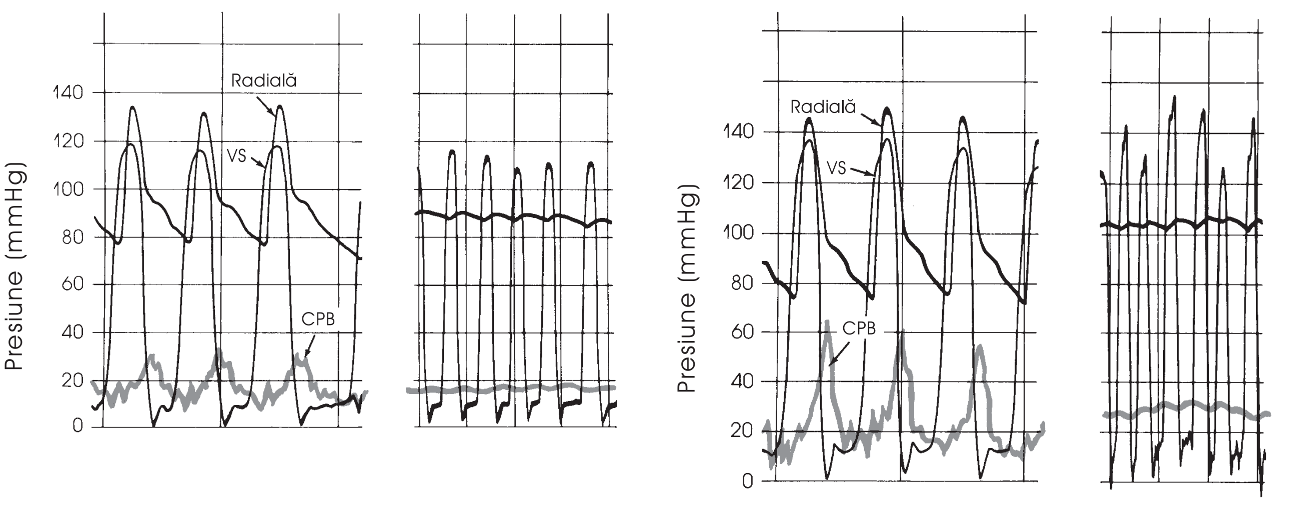


FIGURA 229-7 Date hemodinamice în condiții de repaus și la efort la un pacient cu regurgitare mitrală. Curbele de presiune din ventriculul stâng (VS), presiunea capilară pulmonară blocată (CPB) și artera radială sunt prezentate înaintea efortului (*stânga*) și în timpul celor 6 minute de exercițiu la bicicletă (*dreapta*). Presiunea medie CPB și unda *v* cresc semnificativ la efort. (*După BH Lorell, W Grossman, in Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention, 5th ed, W Grossman, DS Baim (eds), Baltimore, Williams&Wilkins, 1996, cu permisiune.*)

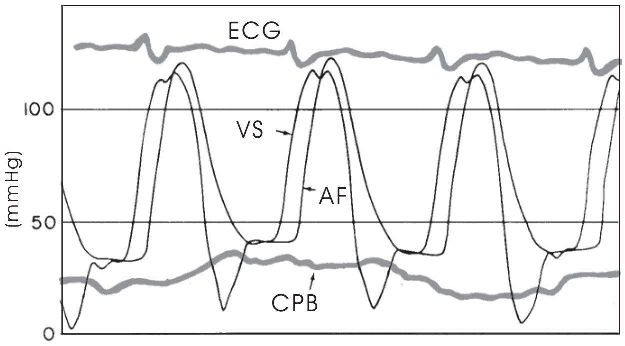


FIGURA 229-8 Regurgitare aortică severă. În diastolă, presiunile din ventriculul stâng (VS) și aortă sau artera femurală (AF) se echilibrează. De asemenea, presiunea diastolică din VS depășește presiunea capilară pulmonară blocată (CPB) în protodiastolă, indicând închiderea precoce a valvei mitrale (o trăsătură caracteristică regurgitării aortice severe). (*După W Grossman, in Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention, 5th ed, DS Baim, W Grossman (eds), Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, cu permisiune.*)

(Q_p). În cazul pacienților cu șunturi stânga-dreapta la nivel atrial, ventricular sau al arterei pulmonare, debitul sanguin pulmonar îl depășește pe cel sistemic. În aceste cazuri, debitul sistemic (Q_S) se calculează împărțind consumul de O_2 la gradientul arteriovenos sistemic de O_2. Cel din urmă se calculează din conținutul în O_2 al sângelui arterial sistemic minus conținutul în O_2 al sângelui amestecat venos, folosind sânge din cavitatea imediat proximală nivelului șuntului. Metoda Fick este și mai utilă când debitul cardiac este scăzut și gradientul arterio-venos de O_2 este mare.

Pentru măsurarea debitului cardiac prin metoda termodiluției se folosește un cateter cu balon care are plasată la vârf o rezistență termovariabilă. Cateterul este plasat cu vârful în artera pulmonară. Se injectează soluție rece de glucoză sau ser fiziologic prin cateterul plasat în vena cavă sau în atriul drept, iar schimbarea de temperatură este monitorizată și integrată matematic de rezistența termoreglabilă. Această integrală este invers proporțională cu viteza fluxului sanguin prin rezistența

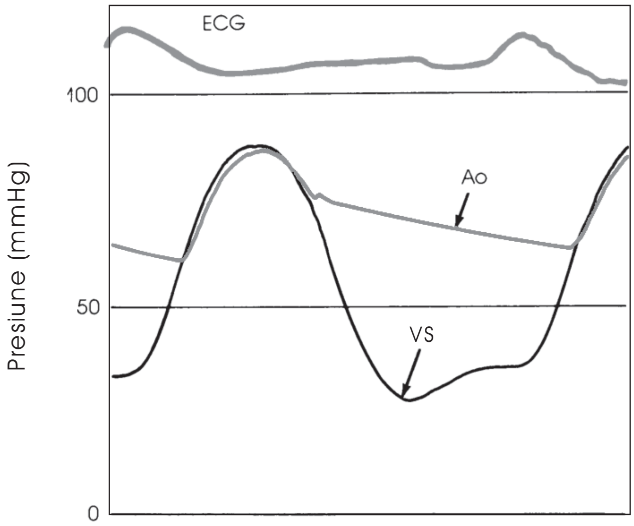


FIGURA 229-10 Presiunea în ventriculul stâng (VS) și în aortă (Ao) la un pacient cu o formă avansată de cardiomiopatie dilatativă. De notat că reducerea vitezei de creștere și descreștere a presiunii în VS (alterarea contractilității și a relaxării) duce la un aspect triunghiular al curbei. De asemenea, valoarea minimă a presiunii diastolice a VS este mult crescută, sugerând creșterea volumului telesistolic și scăderea fracției de ejecție a VS. (*După W Grossman, in Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention, 5th ed, DS Baim, W Grossman (eds), Baltimore, Williams&Wilkins, 1996, cu permisiune.*)

termoreglabilă, și dacă se măsoară temperatura soluției injectate și a sângelui arterial pulmonar, se poate calcula debitul cardiac (de fapt debitul pulmonar). Spre deosebire de metoda Fick, metoda termodiluției este mai puțin sigură când debitul cardiac este scăzut.

Ariile valvulare și rezistențele Folosind măsurători simultane de presiune și flux, se pot estima rezistențele la trecerea fluxului sanguin prin valvele cardiace, ca și prin patul vascular pulmonar și sistemic. Aria valvulară se calculează folosind formula lui Gorlin:

$$A = \frac{debit}{K\sqrt{\Delta P}}$$

în care A = aria orificiului valvular (cm^2), *debit* este debitul

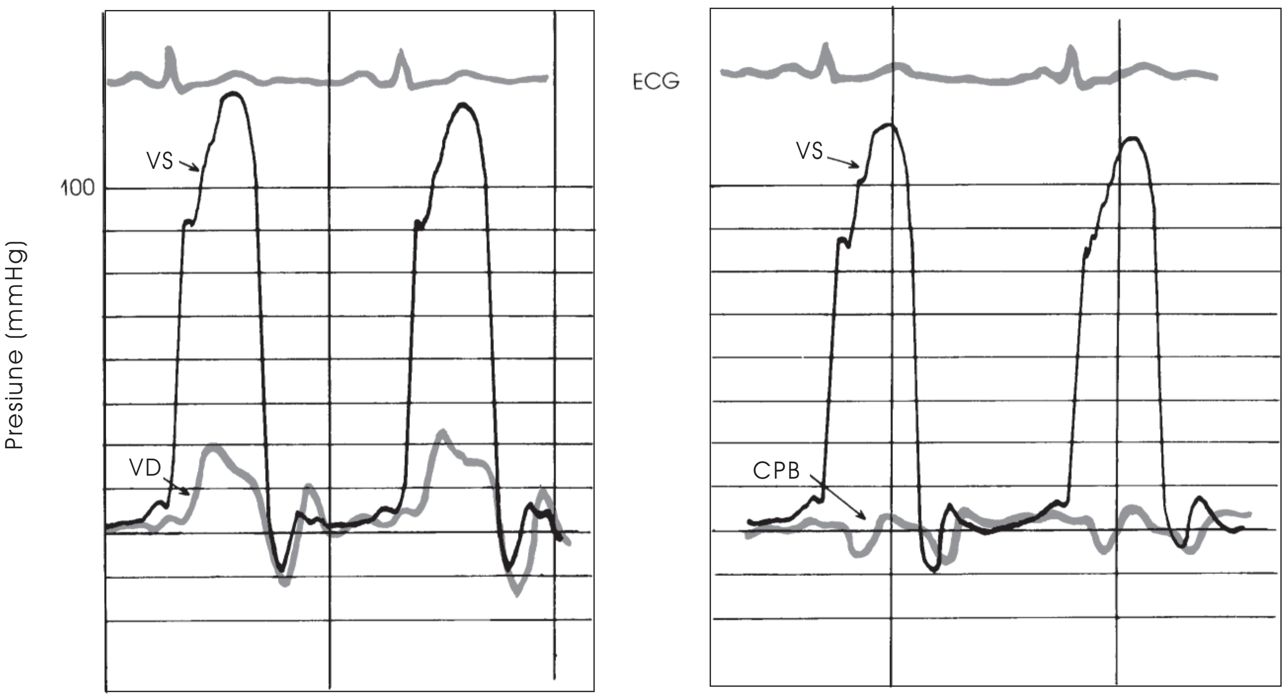


FIGURA 229-9 Curbe de presiune din ventriculul stâng (VS), ventriculul drept (VD) și capilară pulmonară blocată (CPB) la un pacient cu pericardită constrictivă severă. De notat aspectul de tip dip-platou în diastolă („semnul rădăcinii pătrate“) al presiunii diastolice în ventriculul stâng și drept (*stânga*). Presiunea în capilarul pulmonar (*dreapta*) arată adâncituri ale curbei protosistolice și protodiastolice.

sanguin (ml/s) prin valvele stenotice, ΔP = gradientul mediu de presiune (mmHg), în perioada debitului sanguin, iar K este o constantă (44,3 pentru valva aortică și 37,7 pentru valva mitrală).

Rezistența la flux a patului vascular sistemic se calculează din:

$$RVS = 80(PMA–PAD)/DS$$

în care RVS-rezistența vasculară sistemică [(dyn•s)/cm^5], PMA și PAD reprezintă presiunea medie aortică și din atriul drept, 80 este o constantă de transformare în unități metrice și DS este debitul sistemic (l/min).

Rezistența la flux a patului vascular pulmonar se calculează din:

$$RVP = 80(AP–CPB \text{ sau } AS)/DP$$

în care RVP este rezistența vasculară pulmonară [(dyn•s)/cm^5]; AP, CPB și AS sunt presiunile medii (mmHg) în artera pulmonară, capilară pulmonară blocată și atriul stâng; DP

este debitul pulmonar (l/min). Valorile normale ale rezistențelor vasculare pulmonare și sistemice sunt date în tabelul 229-3.

BIBLIOGRAFIE

BAIM DS, GROSSMAN W (eds): *Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996
DAVIDSON CJ et al: Cardiac catheterization, in *Heart Disease*, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, p 177
GODLEWSKI KJ et al: Interpretation of cardiac pathophysiology from pressure waveform analysis: Acute aortic insufficiency. Cathet Cardiovasc Diagn 28:244, 1993
JOHNSON LW, KRONE R: Cardiac catheterization 1991: A report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). Cathet Cardiovasc Diagn 28:219, 1993
KERN MJ et al: Interpretation of cardiac pathophysiology from pressure waveform analysis: Simultaneous left and right ventricular pressure measurements. Cathet Cardiovasc Diagn 28:51, 1993

SECȚIUNEA 2

TULBURĂRI DE RITM

Mark E. Josephson, Peter Zimetbaum, Francis E. Marchlinski, Alfred E. Buxton

230 BRADIARITMIILE: ANOMALII ALE FUNCȚIEI NODULULUI SINUSAL ȘI TULBURĂRI DE CONDUCERE ATRIOVENTRICULARE

ANATOMIA SISTEMULUI DE CONDUCERE În condiții normale, funcția de pacemaker a inimii se bazează pe activitatea nodulului sinoatrial (SA), care se află situat la joncțiunea dintre atriul drept și vena cavă superioară. Nodulul SA are o lungime de aproximativ 1,5 cm și o grosime de 2-3 mm și este irigat de artera nodulului sinusal, ramură din artera coronară dreaptă (în 60% din cazuri) sau din artera circumflexă stângă (40%). După ce impulsul iese din nodulul sinusal și țesutul perinodal, el traversează atriul, ajungând la nivelul nodulului atrioventricular (AV). Irigarea nodulului AV provine din artera coronară descendentă posterioară (90%). Nodul AV se situează la baza septului interatrial imediat deasupra inelului tricuspidian și anterior de sinusul coronar. Proprietățiile electrofiziologice ale nodulului AV constau în conducerea lentă, responsabilă de întârzierea normală a impulsului la nivel AV, întârziere exprimată de intervalul PR.

Fasciculul His ia naștere din nodulul AV, traversează scheletul fibros al inimii și are o direcție spre anterior, traversând porțiunea membranoasă a septului interventricular. El are o dublă irigație, provenind din artera nodulului AV și o ramură din artera coronară descendentă anterioară. Ramificarea fasciculului His (distal) dă naștere la un număr mare de fibre, cu traiect pe marginea stângă a septului intraventricular, formând ramura stângă și o ramură mai subțire, cu traiect pe fața dreaptă a septului, numită ramura dreaptă. Arborizația celor două ramuri constituie rețeaua distală His-Purkinje, care se extinde în cele din urmă la endocardul celor doi ventriculi.

Nodulul sinusal, atriul și nodulul AV sunt influențate în mod semnificativ de sistemul nervos autonom. Influențele vagale scad automatismul nodulului sinusal, încetinesc conducerea și alungesc perioada refractară a țesutului din jurul nodulului sinusal; alungesc conducerea la nivelul nodulului AV și perioada refractară a acestuia; reduc în mod neomogen perioada refractară a țesutului atrial și încetinesc conducerea atrială. Simpaticul produce un efect opus.

PRINCIPII DE ELECTROFIZIOLOGIE

În condiții de repaus, în interiorul majorității celulelor cardiace, cu excepția celor din nodulul sinusal și nodulul AV, există un potențial electric negativ de aproximativ –80 până la –90 mV, în raport cu un electrod de referință plasat la exteriorul celulei. Potențialul de repaus al membranei este determinat, în principal, de distribuția ionilor de potasiu de o parte și de alta a membranei. Activarea celulelor cardiace produce o mișcare a ionilor prin membrană, ducând la o depolarizare tranzitorie, denumită *potențial de acțiune*. Tipurile de ioni responsabili de producerea potențialului de acțiune variază în funcție de tipul țesutului cardiac și, de aceea, configurația potențialului de acțiune este unică pentru fiecare țesut al cordului (figura 230-1).

Potențialul de acțiune al sistemului His-Purkinje și al miocardului ventricular are cinci faze (figura 230-2). Depolarizarea rapidă (faza 0) este în principal determinată de un influx al ionilor de sodiu în interiorul celulei, urmat de un influx secundar de calciu (mai lent) care produce un curent lent spre interior. Etapa de repolarizare a potențialului de acțiune (fazele 1-3) se bazează pe ieșirea din celulă a ionilor de potasiu. Faza a 4-a este cea de potențial membranar de repaus.

Bradiaritmiile rezultă ca urmare a unor tulburări fie în formarea impulsului (automatism), fie ale conducerii. *Automatismul*, observat în mod normal la nivelul nodulului sinusal, al fibrelor specializate ale sistemului His-Purkinje și al unor fibre atriale specializate, este proprietatea celulelor cardiace de a se depolariza spontan în timpul fazei a 4-a a potențialului de acțiune, ducând la producerea unui impuls. Pentru a apare automatismul, potențialul de repaus al membranei trebuie să scadă spontan până la atingerea potențialului prag, generând un răspuns după legea tot-sau-nimic. Componenții ionici care produc depolarizarea diastolică spontană și curentul spre interior par să fie sodiul sau calciul. Viteza de *conducere*, adică de propagare a impulsului prin țesuturile cardiace, depinde de

mărimea influxului ionic, fiind direct proporțională cu panta și amplitudinea fazei 0 a potențialului de acțiune. Cu cât potențialul de prag se situează spre valori pozitive și cu cât panta depolarizării este mai lentă, cu atât este mai lentă panta fazei 0 a potențialului de acțiune, iar viteza de conducere este mai mică. Anumite afecțiuni sau medicamente pot scădea panta fazei 0, indiferent de valoarea potențialului de membrană. Proprietățile pasive ale membranei (de exemplu rezistența intracelulară și cuplările intracelulare) pot de asemenea afecta propagarea impulsului. Propagarea este mai rapidă prin fibrele orientate paralel decât în cele orientate transversal, proprietate denumită *conducere anizotropă*.

Refractaritatea este o proprietate a celulelor cardiace care definește perioada de recuperare de care celula are nevoie pentru a se reface după ce a fost anterior descărcată, înainte de a fi reexcitată de un stimul. *Perioada refractară absolută* este definită ca acea porțiune a potențialului de acțiune în timpul căreia nici un stimul, indiferent de intensitatea sa, nu poate produce un alt răspuns. *Perioada refractară efectivă* este acea parte a potențialului de acțiune în timpul căreia aplicarea unui stimul produce numai răspuns local, nepropagat. *Perioada refractară relativă* se întinde de la sfârșitul perioadei refractare efective până în momentul în care celula este complet repolarizată. În timpul acestei perioade, un stimul mai intens decât valoarea prag poate provoca un răspuns, propagat mai lent decât normal. La nivelul sistemului His-Purkinje sau al miocitelor ventriculare, excitabilitatea se reface la sfârșitul potențialului de acțiune, iar răspunsurile evocate au caractere asemănătoare răspunsurilor normale, spontane. La nivelul nodulului AV recuperarea excitabilității este completă după refacerea potențialului de acțiune.

ÎNREGISTRĂRI INTRACARDIACE ALE SISTEMULUI SPECIALIZAT DE CONDUCERE Se pot realiza înregistrări ale diferitelor segmente ale sistemului de conducere, incluzând fasciculul His, cu ajutorul electrozilor cateter. Pentru a obține o înregistrare de la nivelul fasciculului His, electrodul cateter va fi plasat la nivelul valvei tricuspide (figura 230-3). Intervalul dintre depolarizarea atrială și depolarizarea fasciculului His se numește *interval AH* (normal = 60-125 ms) și reprezintă o metodă indirectă de măsurare a timpului de conducere a nodulului AV. Intervalul curpins între începutul deflexiunii fasciculului His și debutul activării ventriculare măsurat fie pe ECG de suprafață, fie pe electrocardiograma ventriculară intracavitară, se numește *intervalul HV* (normal de 35-55 ms) și reprezintă timpul de conducere prin sistemul His-Purkinje. Electrozii cateter pot fi plasați la nivelul nodulului sinusal, pentru a înregistra activitatea atriului drept. Activitatea atriului stâng poate fi înregistrată direct, printr-un cateter ce traversează foramen ovale persistent, sau indirect, printr-un cateter plasat în sinusul coronar. Secvența de activare atrială poate fi cartografiată și pot fi evidențiate zonele cu tulburări de conducere intra- și interatriale.

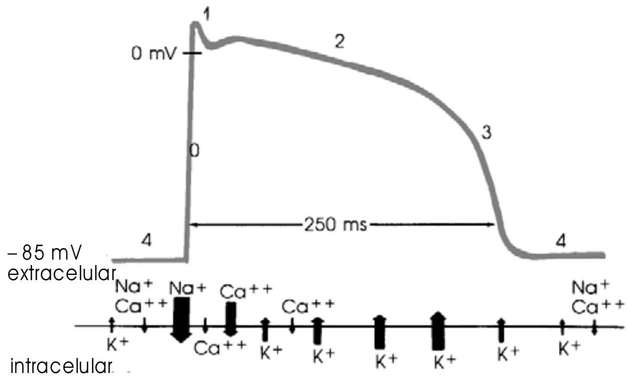


FIGURA 230-2 Reprezentare schematică a potențialului de acțiune al ventriculului normal cu precizarea fluxurilor ionice ca direcție și intensitate și perioada necesară curentului ionic pentru a declanșa potențialul de acțiune. Direcția și mărimea săgeții indică dacă fluxul este direcționat spre interior sau spre exterior precum și intensitatea curentului generat de ionul notat la baza săgeții. Săgeata orizontală corespunde duratei potențialului de acțiune (vezi textul). Cele cinci faze ale potențialului de acțiune sunt indicate cu numere plasate de-a lungul traseului. (*După Ten Eick et al, Progress in Cardiovascular Diseases 24(2):157, 1981; cu permisiune.*)

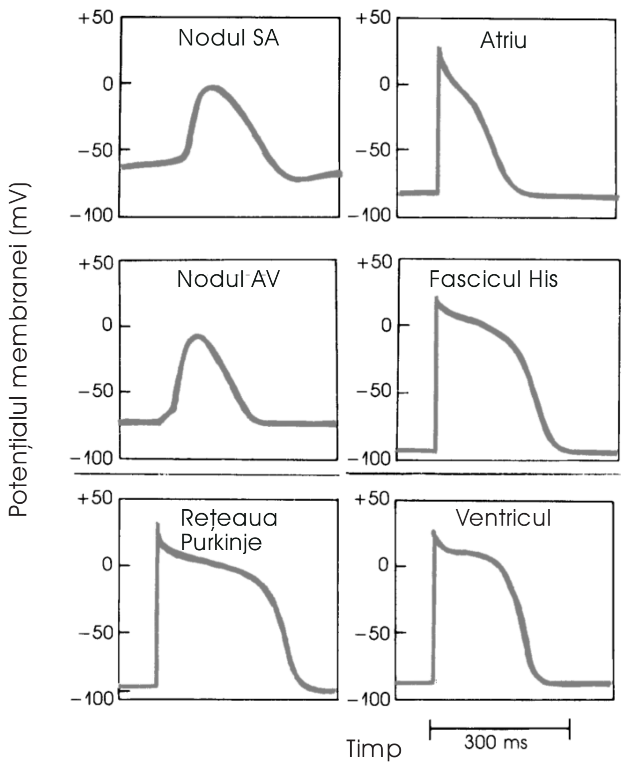


FIGURA 230-1 Configurația potențialului de acțiune în diferite regiuni ale cordului la mamifere. (*După AM Katz, Physiology of the Heart, New York, Raven, 1977.*)

DISFUNCȚIA NODULULUI SINUSAL

Nodulul sinusal este, în condiții normale, pacemaker-ul dominant al cordului, deoarece viteza sa de depolarizare este cea mai mare dintre toate celulele cardiace cu automatism. El răspunde la modificări ale tonusului sistemului nervos autonom, ceea ce explică accelerarea frecvenței cardiace în timpul efortului și încetinirea acesteia la repaus sau în somn. Creșterea frecvenței ritmului sinusal rezultă, în mod normal, ca urmare a creșterii tonusului simpatic, care acționează prin intermediul receptorilor beta-adrenergici și/sau a descreșterii tonusului parasimpatic, care acționează prin intermediul receptorilor muscarinici. Încetinirea ritmului cardiac se datorează, în mod normal, modificărilor opuse ale acestor sisteme. La adulți, frecvența sinusală în condiții bazale este de 60-100 bătăi pe minut. Se definește ca bradicardie sinusală o frecvență sinusală mai mică de 60 bătăi pe minut, iar tahicardie sinusală, o frecvență mai mare de 100 bătăi pe minut. Oricum, există mari variații printre subiecți, frecvențele sinusale mai mici de 60 bătăi pe minut neînsemnând neapărat o situație patologică. De exemplu, atleții antrenați prezintă adesea, în repaus, o frecvență sinusală mai mică de 50 bătăi pe minut, datorită tonusului vagal crescut. Vârstnicii au, de asemenea, bradicardie sinusală în repaus.

ETIOLOGIE Disfuncția de nodul sinusal se întâlnește adesea la vârstnici, ca fenomen izolat. Deși întreruperea irigației nodulului sinusal poate duce la disfuncția acestuia, totuși corelația dintre obstrucția arterei nodulului sinusal și evidențierea clinică a disfuncției nodului sinusal este rară. O serie de afecțiuni

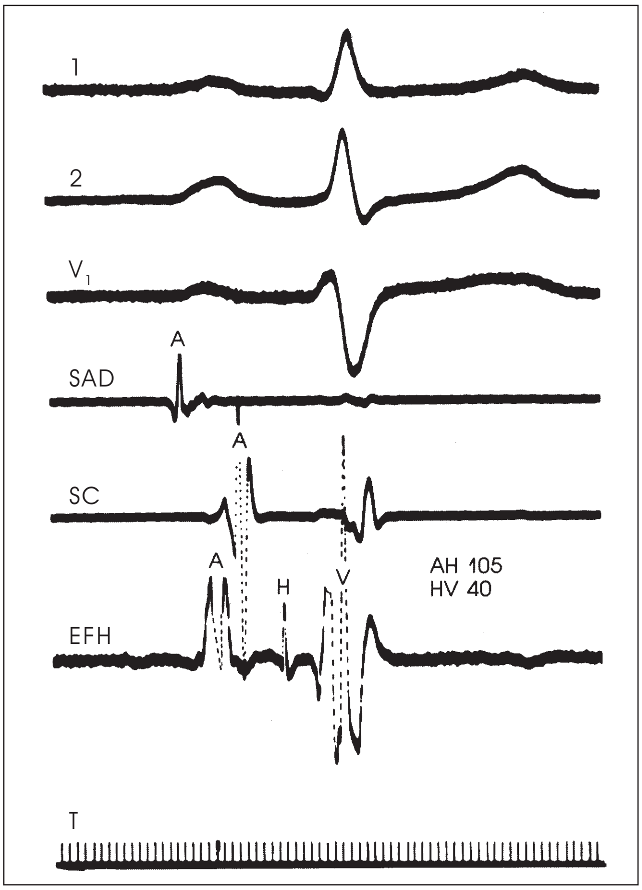


FIGURA 230-3 Înregistrări intracardiace normale. Derivațiile ECG DI, DII și V_1 sunt prezentate împreună cu electrocardiograma intracavitară înregistrată în porțiunea superioară a atriului drept (SAD), atriul stâng prin sinusul coronar (SC) și joncțiunea AV, pentru a înregistra electrograma fasciculului His (EFH). T = timp, A = activare atrială; H = activare a fasciculului HIS; V = activare ventriculară. Activarea atrială începe în atriul drept superior și se răspândește inferior spre septul interatrial, așa cum înregistrează EFH, și spre atriul stâng, așa cum înregistrează SC. Intervale AH și HV reprezintă timpi de conducere nodală, respectiv prin rețeaua His-Purkinje. Liniile verticale = 0,10 s. (*După ME Josephson, SF Seides, Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations. Philadelphia, Lea & Febiger, 1979.*)

se asociază cu disfuncția nodulului sinusal, cum ar fi amiloidoza la vârstnici sau alte boli asociate, cu infiltrarea miocardul atrial. Bradicardia sinusală se asociază cu hipotiroidismul, bolile hepatice avansate, hipotermia, febra tifoidă și bruceloza; ea survine în timpul episoadelor de hipervagotonie (sincopa vasovagală), hipoxie severă, hipercapnie, acidemie și hipertensiune acută. Totuși, în marea majoritate a cazurilor de boală a nodului sinusal nu se poate evidenția o cauză specifică.

MANIFESTĂRI Chiar dacă bradicardia sinusală marcată (≤ 50 bătăi pe minut) poate produce oboseală și alte simptome datorate unui debit cardiac inadecvat, cel mai frecvent disfuncția nodului sinusal se manifestă prin amețeli, presincope sau sincope. Aceste simptome apar de obicei ca urmare a unor pauze sinusale paroxistice prelungite, cauzate de incapacitatea nodulului sinusal de a genera impulsuri (oprire sinusală) sau de blocarea transmiterii acestor impulsuri la țesutul atrial înconjurător (bloc de ieșire sinusal). În ambele situații, manifestarea electrocardiografică este o perioadă prelungită (> 3 s) de asistolie atrială. La unii pacienți, disfuncția de nodul sinusal se însoțește de tulburări de conducere AV. Concomitent cu absența activității atriale, pacemaker-ii mai jos situați nu reușesc să intervină în timpul pauzei sinusale, rezultând perioade de asistolie ventriculară și sincope. Ocazional, disfuncția de nodul sinusal se poate manifesta printr-o accelerare inadecvată a ritmului sinusal ca răspuns la stres, cum ar fi efortul sau febra. La unii pacienți, manifestările apar la administrarea unor medicamente cu acțiune asupra cordului, ca: glicozide tonicardiace, beta-blocante, verapamil, chinidină sau alte medicamente antiaritmice. Aceste medicamente care nu provoacă disfuncția de nod sinusal la subiecții normali, pot scoate în evidență această afecțiune la indivizii susceptibili.

Sindromul sinusului bolnav se referă la o combinație de simptome (amețeli, confuzie, oboseală, sincope și insuficiență cardiacă congestivă) cauzate de disfuncția nodulului sinusal și se manifestă prin bradicardie sinusală severă, bloc sinoatrial sau oprire sinusală. Uneori este dificil de demonstrat că aceste simptome sunt cauzate de o disfuncție a nodulului sinusal, deoarece ele sunt nespecifice iar manifestările electrocardiografice sunt de multe ori intermitente.

Tahiaritmiile atriale, cum ar fi fibrilația atrială, flutter-ul atrial sau tahicardia atrială se pot însoți de disfuncția nodulului sinusal. *Sindromul bradicardie-tahicardie* se referă la o aritmie atrială paroxistică, urmată după oprire de pauze sinusale lungi (figura 230-4), sau la o aritmie în care există perioade alternative de tahiaritmie și bradiartimie. Sincopele sau presincopele se produc deoarece nodulul sinusal este incapabil să-și reia funcția de automatism după întreruperea tahiaritmiei atriale.

DIAGNOSTIC *Blocul sinoatrial de ieșire de grad I* înseamnă o alungire a timpului de conducere de la un nodulul sinusal la țesutul atrial înconjurător. El nu poate fi diagnosticat pe ECG de suprafață și necesită înregistrări intracardiace invazive (vezi mai jos). *Blocul sinoatrial de ieșire de grad II* înseamnă o blocare intermitentă a unui impuls sinusal în trecerea sa spre țesutul atrial; se manifestă prin absența intermitentă a undelor P (figura 230-5). *Blocul sinoatrial de ieșire de grad III* sau *complet* se caracterizează prin absența activității atriale sau prin apariția unui pacemaker atrial ectopic. Pe ECG standard el nu poate fi diferențiat de oprirea sinusală, doar înregistrarea intracardiacă directă a activității nodului sinusal permite distincția lor. *Sindromul bradicardie-tahicardie* se manifestă pe ECG standard sub forma tahiaritmiilor (vezi figura 230-4). De cele mai multe ori, este vorba de flutter atrial sau fibrilație atrială, deși orice tahicardie în timpul căreia sunt activate atriile poate supresa prin suprastimulare nodul sinusal ducând la apariția manifestărilor clinice ale acestui sindrom.

Cea mai importantă etapă în diagnostic o constituie corelarea simptomelor cu înregistrările ECG care indică disfuncția nodului sinusal. Monitorizarea Holter ambulatorie rămâne esențială în evaluarea funcției nodului sinusal, dar multe episoade sincopale survin paroxistic și imprevizibil, astfel că una sau mai multe monitorizări Holter de 24 h nu reușesc întotdeauna să înregistreze un episod simptomatic. Adesea este utilă urmărirea răspunsului cardiac la compresia sinusului carotidian și la „denervare" farmacologică. Compresia sinusului carotidian este utilă în mod special la pacienții la care amețelile sau sincopele paroxistice pot apărea în cadrul unui sindrom de hipersensibilitate a sinusului carotidian (vezi capitolul 20). La acești pacienți, răspunsul poate fi dramatic, cu pauze sinusale mai mari de 5 secunde. În mod normal, masajul unilateral al sinusului carotidian timp de 5 secunde duce la pauze sinusale ≤ 3 secunde. Totuși, la vârstnici, aceste pauze depășesc frecvent 3 secunde și nu reprezintă neapărat un test diagnostic semnificativ. La toți pacienții este important să se realizeze corelația dintre simptome și datele de ECG. Alte teste noninvazive ale funcției nodului sinusal sunt utilizarea agenților farmacologici, pentru a aprecia influența simpaticului și a parasimpaticului asupra activității nodulului sinusal. Se pot aplica unele manevre fiziologice sau farmacologice (singure sau în combinație), cu efect vagomimetic (manevra Valsalva sau hipertensiunea indusă cu fenilefrină), vagolitic (atropina), simpatomimetic (isoprotenerol sau hipotensiune indusă cu nitroprusiat) sau simpatolitic (blocanți beta-adrenergici). Aceste studii încearcă să aprecieze răspunsul nodulului sinusal la stimularea sau inhibiția autonomă, caracterizând astfel statusul reglării

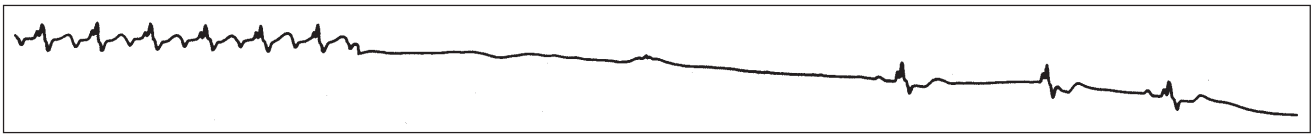


FIGURA 230-4 Sindromul tahicardie-bradicardie. Traseu ECG în derivația DII, prezentând momentul de oprire spontană a unei tahicardii supraventriculare urmată de o pauză de 5,6 s până la reluarea activității nodulului sinusal. Pacientul a fost asimptomatic în timpul tahicardiei supraventriculare, dar pauza sinusală a fost resimțită de acesta ca o amețeală intensă.

autonome a nodulului sinusal. Anomalii ale controlului autonom al nodulului sinusal apar în special la pacienții la care bradicardia sinusală asimptotică este dovedită.

Frecvența cardiacă intrinsecă Reprezintă o manifestare a activității primare a nodulului sinusal, iar determinarea ei necesită o blocare chimică a influențelor sistemului nervos autonom asupra cordului cu o combinație de atropină și β-blocant. Valorile normale ale frecvenței cardiace intrinseci (în bătăi pe minut) se obține din formula 118,1 – (0,57 x vârsta). Utilizarea blocadei autonome poate împărți pacienții cu bradicardie sinusală asimptomatică în două grupuri: un prim grup, cu disfuncție primitivă de nod sinusal (frecvență cardiacă intrinsecă joasă) și al doilea grup, cu dezechilibru autonom (frecvență cardiacă intrinsecă normală). Blocada autonomă este utilă mai ales în asociere cu teste invazive de evaluare a funcției nodulului sinusal (vezi tabelul 230-1). Blocada autonomă poate încetini conducerea la pacienții cu boală intrinsecă a țesutului de conducere și trebuie încercată doar în condiții de monitorizare și de tratare rapidă a eventualelor aritmii.

Timpul de recuperare a nodulului sinusal Acest timp se măsoară urmărind răspunsul nodulului sinusal la stimulare atrială rapidă (figura 230-6). La oprirea stimulării atriale se produce o pauză înainte de reluarea spontană a ritmului sinusal, numită *timp de recuperare a nodulului sinusal (TRNS)*. Atunci când TRNS este prelungit, el mimează pauza sinusală prelungită întâlnită în sindromul bradicardie-tahicardie, după oprirea tahiaritmiei atriale (vezi figura 230-4). Timpul de recuperare a nodulului sinusal este în mod normal corectat de ritmul sinusal spontan și este în mod normal mai mic de 550 ms. La pacienții cu disfuncție de nodul sinusal simptomatică se observă de multe ori alungirea timpului de recuperare a nodulului sinusal. Pacienții cu frecvență cardiacă intrinsecă scăzută prezintă de obicei TRNS anormal, în timp ce la cei cu frecvență intrinsecă cardiacă normală, timpii de recuperare sunt normali.

Timpul de conducere sino-atrial Măsurarea timpului de conducere a impulsului de la nodulul sinusal la atriu permite diferențierea tulburărilor de conducere sinoatriale de tulburările de formare a impulsului la nivelul nodulului sinusal. Timpul de conducere reprezintă jumătate din diferența dintre pauza care urmează la întreruperea unei scurte perioade de stimulare (pacing) și lungimea ciclului sinusal. Electrograma nodulului sinusal poate fi înregistrată direct cu ajutorul unui electrod cateter plasat în imediata apropiere a nodulului sinusal și se poate realiza o măsurătoare directă a conducerii sino-atriale.

EVALUARE Studiul electrofiziologic al disfuncției nodulului sinusal trebuie efectuat la pacienții cu simptome evocatoare și la care nu există o documentare electrocardiografică a aritmiei responsabilă de aceste simptome, chiar după monitorizare Holter prelungită. Pacienții asimptomatici cu bradicardie sinusală *nu* necesită testare electrofiziologică, deoarece oricum nu se va indica nici un tratament. În mod similar, pacienții simptomatici cu înregistrări ECG care arată asistolie, bloc sinoatrial, oprire sinusală sau sindrom bradicardie-tahicardie nu necesită testare electrofiziologică pentru stabilirea diagnosticului. Oricum, în cazul pacienților simptomatici, dar fără o aritmie documentată, evaluarea electrofiziologică a funcției nodului sinusal poate aduce informații utile pentru alegerea tratamentului adecvat.

Rezultatele testelor privitoare la funcția nodului sinusal trebuie interpretate cu grijă. Disfuncția nodului sinusal coexistă frecvent cu alte tulburări, cum ar fi cele ale conducerii atrioventriculare, care pot provoca simptome cum ar fi sincopele. Evaluarea electrofiziologică a pacienților cu sincope de cauză neprecizată nu trebuie să se termine odată cu demonstrarea disfuncției nodului sinusal sau cu demonstrarea hipersensibilității sinusului carotidian. În schimb, este necesar un studiu electrofiziologic complet, incluzând înregistrări la nivelul fasciculului His și stimulări programate atriale și ventriculare (vezi capitolul 231), studii care ar putea descoperi anomaliile electrofiziologice asociate răspunzătoare de producerea acestor simptome.

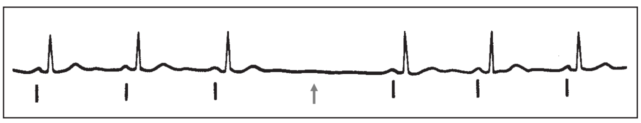


FIGURA 230-5 Bloc sinoatrial de ieșire de grad II. ECG de suprafață arată absența bruscă a unei unde P pe un traseu cu ritm sinusal. Anterior pauzei, ritmul sinusal este regulat. Durata acestei pauze este egală cu de două ori lungimea unui ciclu sinusal. Săgeata indică locul undei P care lipsește. Blocul de ieșire SA poate fi 2:1 (ca în figură) sau mai lung, cum apare în Fig. 230-6.

TRATAMENT

Cardiostimularea permanentă prin pacemaker (vezi pag. 1389) reprezintă tratamentul principal al pacienților cu disfuncție simptomatică de nod sinusal. Pacienții cu episoade intermitente de bradicardie sau de oprire sinusală și cei cu forma cardioinhibitorie a sindromului de sinus carotidian hipersensibil beneficiază cel mai mult de implantarea unui pacemaker ventricular permanent. Acest dispozitiv este foarte eficient, relativ ieftin și suficient în prevenirea simptomelor date de episoadele bradicardice. Pacienții

Tabelul 230-1

Evaluarea electrofiziologică a sistemului de conducere

EVALUAREA NODULULUI SINUSAL

1. Timpul de recuperare a nodului sinusal (TRSN): Durata timpului necesar nodului sinusal pentru recuperare după supresia prin suprastimulare. TRSN este corectat, pentru un ritm sinusal mediu, la o valoare bazală. Valoarea normală este < 550 ms.
2. Timpul de conducere sinoatrială: Măsurat de la răspunsul nodului sinusal la depolarizările atriale premature stimulate sau prin înregistrarea directă pe o electrogramă a nodului sinusal. Valoarea normală este de 45-125 ms.
3. Frecvența cardiacă intrinsecă (FCI): Frecvența cardiacă măsurată după blocada autonomă cu atropină (0,5-2 mg i.v.) și propranolol (1-4 μg/min iv.). FCI normală este calculată după formula:

   FC = 118,1 – (0,57 x vârsta)

   O valoare anormal de mică sugerează disfuncția nodului sinusal.

EVALUAREA CONDUCERII ATRIOVENTRICULARE

1. Timpii de activare atrială: Măsurarea timpilor de conducere intraatrială. Alungirea timpilor de activare poate fi asociată cu flutterul sau fibrilația atrială.
2. Măsurarea intervalelor AH și HV: Alungirea intervalului AH (> 125 ms) sau alungirea intervalului HV (> 55 ms) poate ajuta la localizarea locului întârzierii.
3. Creșterea stimulării actuale: Pentru a determina lungimea ciclului la care apare blocul în nodul AV și/sau sistemul His-Purkinje. Blocul subfasciculul His la un ritm < 150 bătăi pe minut anunță apariția blocului infra His.

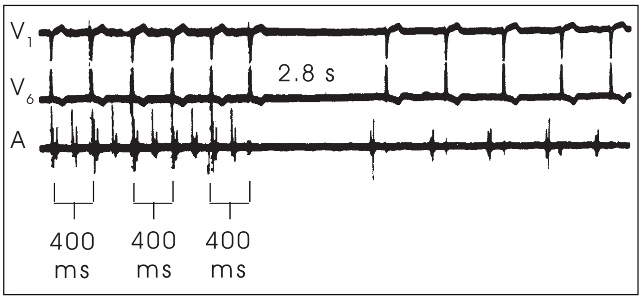


FIGURA 230-6 Exemplu de calculare a timpului de recuperare a nodulului sinusal la un pacient cu boală de nodul sinusal simptomatică. Întreruperea stimulării atriale la 150 bătăi pe minut (lungimea unui ciclu 400 ms) duce la o pauză sinusală prelungită (2,8 s). Sunt prezentate derivațiile V_1 și V_6, precum și înregistrările intracardiace la nivelul atriului drept superior (A) care arată rata stimulării atriale.

cu bradicardie sinusală cronică simptomatică sau cu episoade frecvente și prelungite de disfuncție a nodului sinusal au indicație de cardiostimulare bicamerală, care păstrează secvența normală AV de activare. Deși, cel puțin teoretic, un pacemaker atrial ar trebui să fie adecvat pacienților cu disfuncție a nodului sinusal, asocierea frecventă a disfuncțiilor din alte zone ale sistemului de conducere ce însoțesc boala de nodul sinusal impune utilizarea unui pacemaker capabil de stimulare ventriculară. Studii recente sugerează că stimularea secvențială atrioventriculară poate fi utilă și în prevenirea fibrilației atriale din cadrul sindromului bradicardie-tahicardie.

TULBURĂRI DE CONDUCERE AV

Țesutul specializat de conducere asigură în mod normal conducerea sincronă a fiecărui impuls sinusal, de la atrii la ventriculi. Tulburările de conducere a impulsului sinusal la ventriculi pot anunța instalarea unui bloc cardiac care, la rândul său, poate duce la sincope sau la oprirea cordului. În vederea evaluării semnificației clinice a tulburărilor de conducere, medicul trebuie să precizeze: (1) sediul tulburării de conducere, (2) riscul de evoluție spre bloc total și (3) existența unui ritm de scăpare distal de localizarea blocului, care să fie electrofiziologic și hemodinamic stabil. Acest ultim punct este probabil cel mai important, deoarece frecvența și stabilitatea ritmului de scăpare decid natura simptomelor care însoțesc blocul. Ritmul de scăpare ce apare în cazul blocului nodal AV se află de obicei la nivelul fasciculului His care are în general o frecvență stabilă de 40-60 bătăi pe minut asociindu-se cu un complex QRS cu durată normală (în absența tulburărilor de conducere intraventriculare preexistente). Spre deosebire de acesta, ritmul de scăpare cu sediul distal în sistemul His-Purkinje prezintă o frecvență intrinsecă scăzută (25-45 bătăi pe minut), complexe QRS largi cu durată prelungită și are o mare instabilitate. Deși alungirea duratei complexelor QRS apare invariabil când există un ritm de scăpare cu sediu distal în sistemul His-Purkinje, complexe QRS largi pot coexista, de asemenea, cu blocul AV nodal și un ritm al fasciculului His. Astfel, doar morfologia complexelor QRS nu poate fi suficientă pentru identificarea localizării blocului.

ETIOLOGIE Nodul AV este inervat simpatic și parasimpatic, fiind astfel sensibil la variațiile de tonus ale sistemului nervos autonom. Prelungirea cronică a conducerii AV nodale se poate întâlni la atleții bine antrenați, care prezintă hipervagotonie de repaus. O serie de afecțiuni pot influența, de asemenea, conducerea AV nodală. Se includ aici procese acute, cum ar fi infarctul miocardic acut (în special cel inferior), spasmul coronarian (de obicei la nivelul coroanei drepte), intoxicația digitalică, excesul de beta-blocanți sau de blocanți ai canalelor de calciu, infecții acute ca miocarditele virale, febra reumatică acută, mononucleoza infecțioasă și diferite afecțiuni, ca boala Lyme, sarcoidoza, amiloidoza și neoplasmele, în mod particular mezoteliomul cardiac. Blocul AV nodal poate fi și congenital.

Două boli degenerative afectează țesutul specializat de conducere și produc bloc AV, de obicei asociat cu bloc de ramură (vezi capitolul 228). *Boala Lev* constă într-o calcificare și sclerozare a scheletului cardiac fibros, interesând frecvent valvele aortică și mitrală, nucleul fibros central și zona mijlocie a septului ventricular. *Boala Lenegre* pare să fie o afecțiune primară sclerodegenerativă a țesutului de conducere propriu-zis, fără interesarea miocardului sau a scheletului fibros al cordului. Aceste două afecțiuni sunt probabil cele mai obișnuite cauze de bloc AV cronic izolat la adulți. Hipertensiunea și stenoza aortică și/sau mitrală sunt boli specifice care accelerează degenerarea sistemului de conducere sau exercită un efect direct de calcificare și fibrozare a acestuia.

Blocul AV de grad I, denumit mai exact *conducere AV prelungită,* se caracterizează printr-un interval PR > 0,20 s. Deoarece intervalul PR este determinat de activarea atrii – nodul AV – rețea His-Purkinje, întârzierea la oricare nivel poate produce prelungirea intervalului. În prezența unui complex QRS cu durată normală, prelungirea intervalului PR peste 0,24 s este aproape invariabil produsă de întârzierea impulsului la nivelul nodului AV. Dacă durata QRS este prelungită, întârzierea poate fi produsă la oricare dintre nivelurile enumerate mai sus. Prelungirea conducerii la nivelul sistemului His-Purkinje se însoțește întotdeauna de prelungirea duratei complexului QRS, alături de prelungirea intervalului PR. Totuși, locul precis al întârzierii poate fi stabilit numai prin înregistrări intracardiace.

Blocul AV de grad II (bloc AV intermitent) constă în lipsa de transmitere la ventriculi a unora dintre impulsurile atriale. Blocul AV de grad II tip Mobitz I (blocul AV tip Wenckebach) se caracterizează prin alungirea progresivă a intervalului PR, până la blocarea unui impuls atrial (figura 230-7*A*). Pauza care urmează este mai mică decât o pauză compensatorie

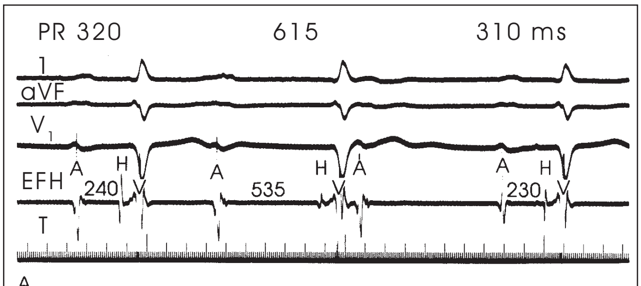


FIGURA 230-7 *A.* Bloc AV de grad II tip Mobitz I. Înregistrările intracardiace arată prelungirea intervalului PR (320, 615 ms) localizată la nivelul nodulului AV (AH = 240, respectiv 535 ms). EFH = electrograma fasciculului His; A = atriu; H = His; V = ventricul; T = gradații ale duratei = 100 ms. (*După ME Josephson, SF Seides, Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations, Philadelphia, Lea & Febiger, 1979.*) *B.* Bloc AV de grad II tip Mobitz II. Înregistrările intracardiace localizează blocul sub nivelul fasciculului His.

(mai mică decât două intervale sinusale normale), iar intervalul PR al primului impuls condus este mai scurt decât cel al ultimului impuls condus anterior de unda P blocată. Acest tip de bloc este aproape întotdeauna localizat la nivelul nodului AV și se asociază cu un complex QRS cu durată normală. El este întâlnit mai ales ca o anomalie tranzitorie în infarctul miocardic inferior sau în intoxicația medicamentoasă cu digitală, cu beta-blocante și, ocazional, cu blocanți ai canalelor de calciu. Acest tip de bloc poate fi întâlnit, de asemenea, la subiecții normali cu tonus vagal crescut. Deși blocul AV de gradul II tip Mobitz I poate progresa spre bloc total, acest fenomen este neobișnuit, exceptând localizările inferioare ale unui infarct miocardic acut. Chiar și atunci, blocul este de obicei bine tolerat, pentru că pacemaker-ul de scăpare se situează în zona proximală a fasciculului His și produce un ritm stabil. În consecință, apariția blocului AV de gradul II tip Mobitz I necesită rar un tratament agresiv. Atitudinea terapeutică depinde de răspunsul ventricular și de simptomatologia pacientului. Dacă frecvența ventriculară este adecvată, iar pacientul este asimptomatic, observarea tulburării de conducere este suficientă.

Blocul AV de grad II tip Mobitz II constă în blocarea bruscă, neașteptată a unor unde P fără modificări anterioare ale intervalului PR (figura 230-7*B*). El se datorează în general afectării sistemului His-Purkinje și se asociază adesea cu alungirea duratei complexului QRS. Este foarte importantă recunoașterea acestui tip de bloc, datorită trecerii sale frecvente în bloc total, cu un ritm de scăpare instabil, lent și rar. În această situație este necesară implantarea unui pacemaker. Blocul AV tip Mobitz II poate apare în infarctul anteroseptal sau în bolile primare sau secundare, sclerodegenerative sau calcifiante ale scheletului fibros al inimii. Blocul AV de grad înalt – cum mai este denumit – conține două sau mai multe unde P consecutive blocate, dar conducerea intermitentă poate fi demonstrată. Blocul apare de obicei în sistemul His-Purkinje, dar poate fi prezent, de asemenea, un bloc simultan în nodul AV. Indiferent de locul de origine a ritmului de scăpare, în cazul în care frecvența este joasă și pacientul este simptomatic, se impune cardiostimularea.

Blocul AV de grad III constă în lipsa totală de transmitere a impulsurilor atriale spre ventriculi. Dacă complexul QRS al ritmului de scăpare are durată normală, apare la o frecvență de 40-55 bătăi pe minut și crește la atropină sau la efort, blocul AV nodal este probabil. Blocul AV complet congenital este de obicei localizat la nivelul nodului AV (figura 230-8). În cazul în care sediul blocului este la nivelul fasciculului His, ritmul de scăpare este de obicei mai puțin influențat de atropină sau de efort. Dacă complexul QRS al ritmului de scăpare este larg și se însoțește de o frecvență ≤ 40 bătăi pe minut, sediul blocului este de obicei la nivelul sau distal de fasciculul His, iar pacientul necesită implantarea unui pacemaker pentru că în această situație ritmul de scăpare este instabil. La unii pacienți cu bloc infrahisian se poate întâlni conducerea retrogradă ventriculo-atrială. În aceste cazuri, implantarea unui pacemaker ventricular simplu poate duce la apariția „sindromului de pacemaker“ (vezi mai jos). Pacemaker-ele bicamerale elimină această problemă.

DISOCIAȚIA ATRIOVENTRICULARĂ Disociația AV se produce atunci când atriile și ventriculii sunt comandați de doi centrii complet separați și poate să apară în absența unei tulburări primare de conducere, când este prezent blocul AV total. Disociația AV fără bloc AV poate apărea în două situații: prima situație constă în apariția unui ritm joncțional de scăpare, ca răspuns la o bradicardie sinusală severă. Când ritmul sinusal și cel de scăpare au frecvențe similare și undele P apar chiar înaintea, în interiorul sau după complexele QRS, aceasta se numește *disociație AV izoritmică*. Tratamentul uzual constă în îndepărtarea cauzelor care produc bradicardia sinusală (de ex. întreruperea administrării digitalei, a beta-blocantelor sau a blocantelor canalelor de calciu), în accelerarea stimulării nodului sinusal prin substanțe vagolitice sau în implantarea unui pacemaker dacă ritmul de scăpare este rar, producând simptome clinice. A doua situație de apariție a disociației AV este reprezentată de intensificarea activității centrilor inferiori nodului sinusal (joncționali sau ventriculari) care concurează cu ritmul sinusal normal și pe care, adesea, îl depășesc. Aceasta se numește *disociație AV prin interferență* datorită transmiterii retrograde, la nodul AV, a impulsurilor generate de pacemaker-ul inferior, rapid, făcându-l astfel refractar la transmiterea impulsuri sinusale normale. Astfel, conducerea anterogradă blocată reprezintă un răspuns fiziologic în această circumstanță. Disociația AV prin interferență apare de obicei în timpul tahicardiei ventriculare, a ritmurilor joncționale sau ventriculare accelerate din intoxicația digitalică, infarct sau ischemie miocardică sau procese iritative locale după intervenții chirurgicale pe cord. Ritmul accelerat va fi tratat fie cu antiaritmice (vezi capitolul 231), evitându-se medicamentele ce pot provoca aceste aritmii, fie prin corecția ischemiei miocardice sau a tulburărilor metabolice.

ÎNREGISTRĂRILE ELECTROCARDIOGRAFICE INTRACARDIACE CA METODE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT Principala decizie terapeutică la pacienții cu tulburări ale conducerii AV este necesitatea de a implanta sau nu un pacemaker permanent și există o serie de circumstanțe în care electrocardiografia fasciculului His poate fi o metodă de diagnostic utilă pe care să se bazeze această decizie. Pacienții *simptomatici* cu bloc AV grad II sau III au indicație de cardiostimulare permanentă, fără a mai fi necesar un studiu electrofiziologic. Totuși, înregistrările electrocardiografice intracardiace pot fi utile la cel puțin trei grupe de pacienți:

1. *Pacienți cu sincope și bloc de ramură sau bloc bifascicular, fără documentație de bloc AV.* În aceste cazuri demonstrarea unei tulburări de conducere marcate, sub nivelul fasciculului His, de ex. un interval HV prelungit (> 100 ms), constituie de obicei indicația de cardiostimulare permanentă. Studiul electrofiziologic complet, incluzând stimularea programată atrială și ventriculară, este indicat cu scopul identificării altor cauze cardiace de sincopă. Deoarece incidența blocului AV semnificativ la pacienții *asimptomatici* cu bloc bifascicular este mică, studiul electrofiziologic sau cardiostimularea permanentă sunt mult prea costisitoare. La acești pacienți supravegherea medicală pare măsura cea mai rezonabilă.
2. *Pacienți cu conducere atrioventriculară 2:1.* Înregistrările intracardiace sunt necesare pentru a preciza sediul tulburării de conducere, deoarece semnele tipice ale blocului AV tip Mobitz I sau Mobitz II pe ECG de suprafață nu pot fi diferențiate pe un traseu cu conducere AV 2:1. Înregistrările intracardiace pot arăta că blocul AV are sediul la nivel nodal, intra- sau infrahisian sau că există blocaje combinate. Electrocardiograma de suprafață poate sugera prezența unei leziuni infrahisiene în prezența blocului de ramură alternant asociat cu modificări ale intervalului PR. Înregistrările intracardiace la acești pacienți confirmă aproape întotdeauna sediul blocului la nivelul sistemului His-Purkinje. Creșterea gradului blocului după efort sau după administrarea de

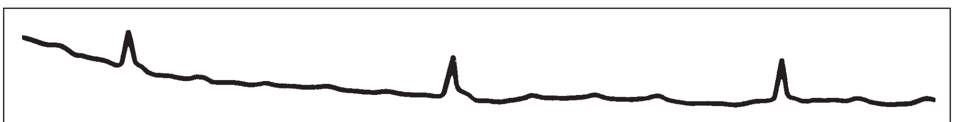


FIGURA 230-8 BAV de grad III. Bloc AV total cu complexe QRS înguste. În acest caz blocul este localizat în nodul AV.

atropină sugerează un bloc intra- sau infra-hisian. Identificarea unui bloc infrahisian sau intrahisian la pacienți asimptomatici cu bloc AV de grad II indică implantarea unui pacemaker datorită probabilităților foarte mari de apariție a unui bloc AV de grad înalt și a sincopelor.

3. *Pacienți asimptomatici cu bloc BAV de grad III*. În aceste cazuri, scopul studiului electrofiziologic este de a evalua stabilitatea ritmului joncțional de scăpare. Cardiostimularea este indicată atunci când ritmul de scăpare de la nivelul fasciculului His este instabil, cu un răspuns inadecvat la efort, atropină sau izoproterenol, sau cu un timp lung de recuperare după pacing ventricular.

℞ TRATAMENT

Terapia farmacologică Tratamentul farmacologic este rezervat de obicei situațiilor acute. Atropina (0,5-2 mg iv.) și izoproterenolul (1-4 μg/min iv.) sunt utile pentru creșterea frecvenței cardiace și ameliorarea simptomelor la pacienții cu bradicardie sinusală sau bloc AV cu sediul la nivelul nodului AV. Aceste substanțe au un efect nesemnificativ asupra centrilor mai jos situați. În cazul pacienților cu sincopă neurovasculară, s-a sugerat faptul că beta-blocantele și disopiramida constituie modalități farmacologice de deprimare a funcției ventriculului stâng și de diminuare a reflexelor legate de mecanoreceptori. De asemenea, mineralocorticoizii, efedrina și teofilina pot fi utile la unii pacienți. Din păcate, nu există studii controlate asupra acestor modalități terapeutice. Cercetări viitoare pentru clarificarea diferitelor mecanisme la diferite grupuri de pacienți ne vor permite să folosim agenții farmacologici mult mai adecvat. Cel mai bun tratament pe termen lung al bradiartimiilor este cardiostimularea.

Pacemakere Surse externe de energie pot fi utilizate pentru a stimula cordul, atunci când anumite tulburări în formarea și/sau conducerea impulsurilor duc la bradiartimii simptomatice. Stimulii pot fi aplicați la nivelul atriilor și/sau ventriculilor. Indicațiile de cardiostimulare sunt prezetate în tabelul 230-2.

CARDIOSTIMULAREA TEMPORARĂ Această metodă se aplică de obicei pentru a stabiliza pacientul înaintea cardiostimulării permanente, sau atunci când bradicardia se instalează brusc printr-o cauză care poate fi reversibilă, cum ar fi ischemia sau toxicitatea medicametoasă. Stimularea temporară se realizează de obicei prin plasarea transvenoasă a unui electrod-cateter la nivelul apexului ventriculului drept, conectat la un generator extern. Această metodă prezintă un risc scăzut de perforare a cordului, de infecție la locul de inserție și de tromboembolism; riscul de apariție a ultimelor două complicații crește semnificativ dacă cateterul este menținut mai mult de 48 h. Apariția unui sistem extern de cardiostimulare transtoracică poate înlocui stimularea transvenoasă la unii pacienți selectați. Totuși, eșecul ocazional de a captura ventriculii și disconfortul important legat de necesitatea utilizării unui curent de intensitate mai mare pentru stimularea ventriculară transtoracică eficientă fac ca această metodă să nu fie utilizată de rutină.

CARDIOSTIMULAREA PERMANENTĂ Acest tip de stimulare se aplică în tratamentul bradicardiilor simptomatice permanente sau intermitente, nelegate de un factor precipitant autolimitant sau în tratamentul blocurilor AV de grad II sau III infranodale documentate. Pacemakerul permanent se introduce, de obicei, prin vena subclavie sau cefalică și se poziționează la nivelul auriculului drept, în cazul stimulării atriale și la apexul ventriculului drept, în cazul stimulării ventriculare. Sonda se conectează apoi la generatorul de puls care se plasează la nivelul unui buzunar subcutanat plasat în zona subclaviculară. Electrozii epicardici se aplică în următoarele situații: (1) când nu se poate realiza acces transvenos, (2) când toracele este deja deschis, de exemplu în timpul unei operații pe cord și (3) când nu se poate realiza o plasare endocardiacă adecvată a sondei. Majoritatea generatoarelor sunt dotate cu baterie pe bază de litiu. Dutata de viață a unui generator depinde de: (1) intensitatea impulsului necesar pentru stimulare, (2) stimularea permanentă sau intermitentă necesară și (3) numărul de camere stimulate. Ea poate depăși 10 ani în cazul unui stimulator ventricular simplu, tip demand.

CODIFICAREA PACEMAKERELOR A fost instituit un cod de trei până la 5 litere pentru a descrie tipul și funcția unui pacemaker (tabelul 230-3). Prima literă arată cavitatea stimulată și se notează cu *V* pentru ventricul, cu *A* pentru atriu și cu *D* pentru stimulare bicamerală (atât atrială, cât și ventriculară). A doua literă arată cavitatea la nivelul căreia se realizează detectarea activității electrice și se notează tot cu *A*, *V* și *D*. În plus, notația *O* se folosește când descărcarea pacemaker-ului nu depinde de detectarea unei activități electrice. Cea de a treia literă arată răspunsul la un semnal electric detectat. Litera *O* reprezintă absența răspunsului la un semnal electric bazal, de obicei legată de lipsa funcției de detectare asociată, *I* reprezintă inhibiția funcției stimulului, *T* reprezintă declanșarea (trigger) funcției stimulului și *D* indică un răspuns dublu, de ex. activitatea spontană atrială și ventriculară inhibă stimulul atrial și ventricular și activitatea atrială declanșează un răspuns ventricular. Cea de a patra și a cincea literă (adițională) a codului indică dacă stimulatorul este programabil și dacă are frecvență adaptativă (a patra) sau dacă este pevăzut cu funcții antitahicardice speciale (de ex. stimulare antitahicardică – *T* și aplicarea unor șocuri cu energie înaltă sau joasă). La a patra literă, *M* reprezintă multiprogramabilitatea și *R* reprezintă frecvența „fiziologică“ de răspuns a stimulatorului. Așa cum rezultă din codurile descrise, VVIR standard (pacemaker ventricular permanent) se traduce prin faptul că stimularea se produce la nivelul ventriculului, cardiostimulatorul sesizează activitatea ventriculară spontană, este inhibat de aceasta și prezintă alură adaptativă, în timp ce stimulatorul DDDR este capabil de detectare și stimulare, atât la nivelul atriului, cât și la nivelul ventriculului și prezintă un răspuns dublu față de activitatea spontană atrială și ventriculară detectată, așa cum este descris mai sus (figura 230-9). Ambele tipuri de pacemakere au alură adaptativă (*R*). Pacemakerele „fiziologice“ prezintă senzori (pentru activitatea musculară, frecvența respiratorie, temperatură, saturație în O_2, interval QT etc.) care permit stimulatorului să-și crească frecvența în funcție de cererea fiziologică, de exemplu, la efort. Aceste pacemakere sunt esențiale atunci când există incompetență cronotropică și este necesară o creștere a frecvenței cardiace pentru a obține unele performanțe fizice. Studiile au demonstrat că aceste pacemakere „fiziologice“ ameliorează toleranța la efort și simptomatologia pacienților, într-o mai mare măsură decât pacemakerele cu frecvență fixă.

Alegerea celui mai potrivit tip de pacemaker și a modului de stimulare depinde de situația clinică și de tipul de bradiaritmie care se tratează. Cele mai frecvent utilizate tipuri sunt DDD și VVI. Stimulatorul de tip DDD realizează un pacing secvențiale, ideal pentru pacienții relativ tineri și activi care au o funcție normală a nodului sinusal sau o disfuncție intermitentă și bloc AV avansat persistent sau intermitent. Modul DDD permite detectarea activității atriale fiziologice și stimularea ventriculară, cu ameliorarea toleranței la efort. Sincronizarea AV și pacingul bicameral pot fi utile pacienților cu rezerve hemodinamice limitate, dependente de contribuția contracției atriale la realizarea debitului cardiac, precum și la pacienții care dezvoltă sindromul de pacemaker (vezi mai jos) ca răspuns la stimularea ventriculară permanentă.

Tabelul 230-2 Indicații de cardiostimulare permanentă*

Bloc AV DOBÂNDIT LA ADULȚI

Clasa I

1. Bloc cardiac complet, permanent sau intermitent, cu sediul la orice nivel anatomic, asociat cu oricare din următoarele complicații:
 a. Bradicardie simptomatică. În prezența blocului atrioventricular complet, se presupune că simptomele sunt determinate de acesta, în lipsa altor cauze dovedite.
 b. Insuficiență cardiacă congestivă.
 c. Ritmuri ectopice și alte situații medicale care necesită administrarea unor medicamente care scad automatismul centrilor de scăpare, ducând la bradicardie simptomatică.
 d. Perioade documentate de asistolie ≥ 3 s sau orice alt ritm de scăpare cu frecvențe < 40 bătăi pe minut, la pacienți asimptomatici.
 e. Stări confuzionale care dispar după cardiostimulare temporară.
 f. Post ablație a joncțiunii AV, distrofie miotonică.

2. Bloc AV gradul II permanent sau intermitent, indiferent de tipul sau sediul blocului, cu bradicardie simptomatică.

3. Fibrilație atrială, flutter atrial sau cazuri rare de tahicardie supraventriculară cu bloc cardiac complet sau bloc cardiac de grad înalt, bradicardie și oricare dintre condițiile descrise la punctul *a*. Bradicardia trebuie să fie indusă de digitală sau alte medicamente ce afectează conducerea AV.

Clasa a II-a

1. Bloc cardiac complet asimptomatic, permanent sau intermitent, la orice nivel anatomic, cu frecvență ventriculară de 40 bătăi pe minut, sau mai rapidă

2. Bloc AV grad II tip II asimptomatic, permanent sau intermitent

3. Bloc AV grad II tip I asimptomatic, cu sediul blocului la nivel intra- sau infrahisian.

Clasa a III-a

1. Bloc AV grad I

2. Bloc AV grad II tip I asimptomatic la nivel suprahisian (nodul AV)

Bloc AV POSTINFARCT MIOCARDIC

Clasa I

1. Bloc AV grad II avansat, persistent sau bloc cardiac complet apărut după un infarct miocardic acut cu bloc în sistemul His-Purkinje (bloc de ramură bilateral).

2. Bloc AV avansat tranzitor și asociat cu bloc de ramură.

Clasa a II-a

1. Bloc avansat, persistent cu sediu la nivelul nodului AV.

Clasa a III-a

1. Tulburări de conducere AV tranzitorii, fără defecte de conducere intraventriculare.

2. Bloc AV tranzitor în prezența hemiblocului anterior stâng izolat.

3. Hemibloc anterior stâng dobândit în absența blocului AV.

4. Bloc AV grad I persistent în prezența unui bloc de ramură nedemonstrat anterior.

BLOCUL BIFASCICULAR ȘI TRIFASCICULAR

Clasa I

1. Bloc bifascicular cu bloc cardiac complet intermitent, asociat cu bradicardie simptomatică.

2. Bloc bi- sau trifascicular cu bloc AV grad II tip II intermitent fără simptome ce pot fi atribuite blocului.

Clasa a II-a

1. Bloc bi- sau trifascicular cu sincope, fără dovadă că sunt datorate unui bloc cardiac complet, dar fără identificarea altor cauze posibile de sincope.

2. Interval HV mult alungit (> 100 ms)

3. Bloc infrahisian indus prin pacing

Clasa a III-a

1. Bloc fascicular fără bloc AV sau asimptomatic.

2. Bloc fascicular cu bloc AV grad I sau asimptomatic.

BOALA DE NOD SINUSAL

Clasa I

1. Boală de nod sinusal cu bradicardie simptomatică demonstrată. La unii pacienți aceasta survine ca o consecință a tratamentului pe termen lung (esențial) cu anumite medicamente, în anumite doze, dar pentru care nu există alternative acceptabile.

Clasa a II-a

1. Boală de nod sinusal, apărând spontan sau ca urmare a unui tratament medicamentos de necesitate, cu frecvența cardiacă < 40 bătăi pe minut, dar fără o corelație clară între simptome și bradicardia actuală.

Clasa a III-a

1. Boala de nod sinusal la pacienți asimptomatici, incluzându-i pe cei la care bradicardia sinusală (frecvență cardiacă < 40 bătăi pe minut) este o consecință a medicației pe termen lung.

2. Boala de nod sinusal la pacienți la care s-a dovedit în mod clar că simptomatologia sugestivă pentru bradicardie nu se asociază cu ritmuri cardiace rare.

SINDROMUL DE HIPERSENSIBILITATE A SINUSULUI CAROTIDIAN ȘI SINDROMUL NEUROVASCULAR

Clasa I

1. Sincope recurente asociate cu manifestări clare, spontane, provocate de stimularea sinusului carotidian; minima presiune asupra sinusului carotidian induce perioade de asistolie de peste 3 secunde, în absența oricărui tratament care deprimă nodulul sinusal sau scade conducerea de AV.

Clasa a II-a

1. Sincope recurente, fără dovada clară de provocare, dar cu răspuns cardioinhibitor hipersenzitiv.

2. Sincope cu bradicardie la mișcarea de ridicare a capului, cu sau fără isoproterenol sau alte manevre de provocare și la care plasarea unui pacemaker temporar și repetarea testului de provocare pot stabili beneficiul pacientului de la un pacemaker permanent.

Clasa a III-a

1. Apariția unui răspuns intens cardioinhibitor la masajul sinusului carotidian, în absența simptomelor.

2. Simptome vagale, cum ar fi amețeala, senzația de cap gol sau ambele, asociate cu un răspuns cardioinhibitor intens la stimularea sinusului carotidian.

3. Sincope recurente, senzație de cap gol sau amețeli în absența unui răspuns cardioinhibitor.

* Clasa I: Acord unanim că un pacemaker permanent trebuie implantat. Clasa a II-a: Divergență de opinii cu privire la necesitatea implantului. Clasa a III-a: Acord unanim că pacemakerul nu este necesar.

SURSA: LS Dreifes et al, cu permisiune.

Stimulatorul de tip DDDR este indicat când există incompetență cronotropică la pacienții ce necesită sincronizare AV. Stimularea DDD este contraindicată pacienților cu flutter sau fibrilație atrială cronică datorită apariției unui ritm rapid și neregulat al stimulatorului ventricular la limita superioară a frecvenței. În unele cazuri acesta va produce o frecvență ventriculară mult mai rapidă decât frecvența proprie în absența stimulatorului. Pacemakerele DDD se pot transforma automat sau prin programare în tip VVI. Aproape toate aceste pacemakere sunt în prezent combinate cu forme care asigură responsivitatea în funcție de ritm, astfel încât, atunci când aparatul funcționează în modul VVI, va răspunde și la solicitările fiziologice permanente (VVIR).

Insuficiența cronotropică (de ex. incapacitatea sinusului de a-și crește frecvența) reprezintă o contraindicație pentru pacemakerul DDD, având în vedere că acest tip va acționa ca un pacemaker cu frecvență fixă programat la o frecvență joasă. În aceste situații, este indicat un pacemaker cu alură adaptativă sau „fiziologică“ (VVIR sau DDDR). În cazul pacienților cu boală de nod sinusal sau cu fibrilație atrială cronică, este necesară implantarea unui pacemaker cu alură adaptativă ghidat de un senzor. Așa cum s-a menționat mai sus, aceste pacemakere își ajustează automat frecvența de stimulare ventriculară în funcție de indicațiile date de senzori. Modul DDD poate fi, de asemenea, contraindicat la pacienții cu conducere ventriculo-atrială persistentă sau intermitentă, care pot dezvolta tahicardii mediate de pacemaker (vezi mai jos).

PROGRAMABILITATEA PACEMAKERELOR Această proprietate permite modificarea funcției pacemakerului după implantare în funcție de necesitățile clinice. Programarea se realizează prin aplicarea capului programatorului deasupra generatorului de puls și efectuarea modificărilor dorite ale parametrilor programabili (vezi tabelul 230-3). Un sistem de radiofrecvență permite de obicei comunicarea programului stimulatorului. Pentru detectarea și tratarea disfuncționalităților pacemakerelor sunt necesare tehnici sofisticate.

Tabelul 230-3

Codul generic al pacemakerelor NSAPE/BPEG

	I	II	III	IV	V
Poziția/Categoria	**Camera stimulată**	**Camera de detectare**	**Răspunsul la detectare**	**Programabilitatea, Rata modulării**	**Funcția antitahiaritmică**
	O = Nici una	O = Nici una	O = Nici unul	O = Nici una	O = Nici una
	A = Atriu	A = Atriu	T = Acțiune declanșată prin trigger	P = programabil simplu	P = pacing (stimulare antitahiaritmică)
	V = Ventricul	V = Ventricul	I = Acțiune inhibată	M = Multiprogramabil	Ș = Șoc
	D = Duală (A + V)	D = Duală (A + V)	D = Duală (T + I)	C = Comunicant	D = Duală (P + S)
				R = Rata modulării	
Funcția desemnată de producător	S = Singură (A sau V)	S = (A sau V)			

SURSA: Zipes DP: Cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices, in *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 5th ed, E. Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, pp 705-741.

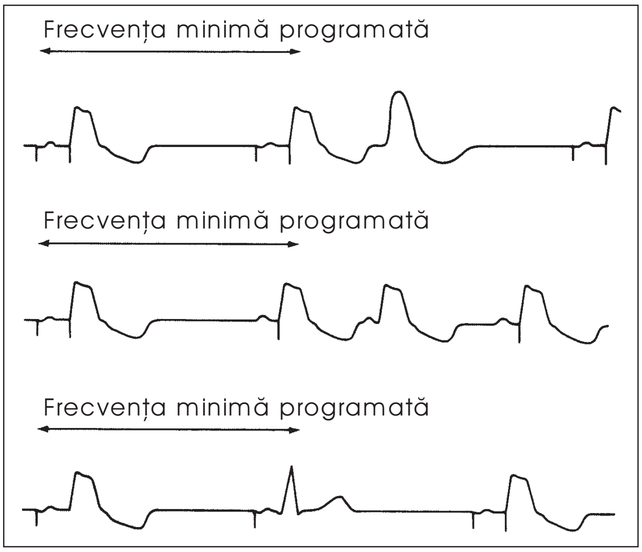


FIGURA 230-9 Funcționarea normală a unui pacemaker DDD. Cele trei imagini prezintă derivația DII, cu o viteză de 50 mm/s. Frecvența minimă programată este de 55 bătăi/min. (*Sus*) Pacing secvențial AV cu un interval AV de 160 ms pentru primele două complexe. Este sesizată o EV, după care stimularea se reia (*Mijloc*). Prima bătaie este stimulată AV, dar apariția undelor P sinusale și a EA declanșează un complex ventricular stimulat cu un PR de 120 ms. (*Jos*) După primul complex stimulat AV, un complex stimulat atrial este condus la ventriculi cu un PR de 120 ms, inhibând pacemakerul ventricular.

COMPLICAȚII Efectele adverse ale cardiostimulării permanente se asociază de obicei cu incompetența sau proasta funcționare a pacemakerului. Aceste probleme sunt de obicei secundare supra- sau subdetectării, stimulării cu energie prea slabă și/sau deplasării sau fracturii de electrod. De asemenea, pot interveni alte două probleme importante. *Sindromul de pacemaker* se manifestă prin oboseală, amețeli, sincope și pulsații neplăcute în zona gâtului și a toracelui și pot fi însoțite de efecte adverse hemodinamice. Elementele fiziopatologice care duc la apariția acestui sindrom sunt: (1) pierderea contribuției atriale la sistola ventriculară; (2) reflexe vasodepresoare inițiate de undele *a* ample produse de contracțiile atriale ce au loc împotriva valvelor tricuspide închise și care se obsevă la pulsul venos jugular (capitolul 227) și (3) regurgitare venoasă pulmonară și sistemică datorată contracțiilor atriale împotriva valvelor atrioventriculare închise. Simptomele ce apar în cadrul acestui sindrom pot fi prevenite prin menținerea sincronismului AV prin stimulare bicamerală sau, în cazul unui pacemaker demand ventricular, prin programarea acestuia la o frecvență de scăpare cu 15-20 bătăi pe minut, sub nivelul frecvenței de stimulare (de ex. histerezis). În acest fel, activitatea sinusală și deci contracția atrială se va suprapune cu o mai mică proabilitate peste activarea și contracția ventriculară. A doua problemă majoră specifică pacemakerelor bicamerale este *tahicardia mediată de pacemaker*. În această situație, depolarizarea atrială retrogradă, rezultată dintr-o depolarizare ventriculară prematură sau dintr-un complex ventricular stimulat, este sesizată și duce la declanșarea subsecventă a stimulării ventriculare. Aceasta la rândul său poate repeta fenomenul de conducere ventriculo-atrială, ducând astfel la tahicardie (se formează un cerc vicios). Fenomenul poate fi corectat prin reprogramarea perioadei refractare atriale.

BIBLIOGRAFIE

BAROLD SS, ZIPES DP: Cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices, in *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine,* 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, p 705

BAROLD SS, ZIPES DP et al: Electrocardiography of contemporary DDD pacemakers. Basic concepts: Upper rate response, retrograde ventriculoatrial conduction and differential diagnosis of pacemaker tachycardias, in *Electrical Therapy for Cardiac Arrhythmias: Pacing, Antitachycardia Devices, Catheter Ablation*, S Saksena, N Goldschlager (eds). Philadelphia, Saunders, 1990, p 225

BERNSTEIN AD et al: The NASPE/BPEG generic pacemaker code for antibradyarrhythmias and adaptive-rate pacing and antitachyarrhythmia devices. PACE 10:794, 1987

DREIFUS LS et al: Guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmic devices: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Pacemaker Implantation). J Am Coll Cardiol 18:1, 1991

ELLENBOGEN KA et al: New insights into pacemaker syndrome gained from hemodynamic, humoral and vascular responses during ventriculo-atrial pacing. Am J Cardiol 65(1):53, 1990

HUANG SK et al: Carotid sinus hypersensitivity in patients with unexplained syncope: Clinical, electrophysiologic and long-term follow-up observations. Am Heart J 116:989, 1988

JOSEPHSON ME: *Clinical Electrophysiology*, 2d ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1993, chaps 4, 5, 6, 13

MENDES LA, DAVIDOFF R: Cardiogenic seizure with bradyarrhythmia: Documentation of the mechanism during asytole. Am Heart J 125:1786, 1993

MICHAELSON M, JANZON A: Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. Circulation 92:442, 1995

REINOLD SL et al: Risk factors for the development of recurrent atrial fibrillation: Role of pacing and clinical variables. Am Heart J 129:1127, 1995

SRA JS et al: Comparison of cardiac pacing with drug therapy in the treatment of neurocardiogenic (vasovagal) syncope with bradycardia or asytole. N Engl J Med 328:1085, 1993

WALLER BF et al: Anatomy, histology and pathology of the cardiac conduction system: Part II. Clin Cardiol 16:347, 1993

231

Mark E. Josephson, Peter Zimetbaum, Alfred E. Buxton, Francis E. Marchlinski

TAHIARITMIILE

MECANISMELE TAHIARITMIILOR

Tahiaritmiile pot fi împărțite în tahiaritmii produse prin tulburări de formare a impulsurilor și tahiaritmii prin tulburări de conducere a impulsurilor. Tulburările de propagare (fenomenul de reintrare) a impulsurilor sunt în general considerate cel mai frecvent mecanism de producere a tahiaritmiilor paroxistice susținute. Condițiile necesare pentru realizarea circuitului de reintrare sunt: (1) neomogenitatea electrofiziologică (de ex. diferențe ale conductibilității și/sau ale perioadelor refractare) la nivelul a două sau mai multe regiuni ale cordului legate între ele pentru a forma un circuit potențial închis, (2) existența blocului unidirecțional al unei căi, (3) existența conducerii lente pe o cale alternativă, permițând căii inițial bocate să-și refacă excitabilitatea și (4) reexcitarea căii inițial blocate, ducând la închiderea circuitului de activare (figura 231-1). Circulația repetată a impulsului la nivelul acestui circuit poate produce o tahiaritmie susținută. Nu este esențială existența unor obstacole anatomice care să se situeze la baza circuitelor de reintrare și care să genereze un centru inexcitabil în jurul căruia să circule impulsul. Aritmiile prin reintrare pot fi inițiate și oprite prin stimuli prematuri sau prin stimulare rapidă. Răspunsul acestor aritmii la stimulare permite diferențierea lor de aritmiile declanșate prin activitate trigger.

Tulburările în formarea impulsului pot fi împărțite în tahiaritmii produse prin creșterea automatismului și tahiaritmii produse prin activitate declanșată. Pe lângă nodul sinusal, există fibre înzestrate cu proprietatea de automatism la nivelul atriilor, nodului AV și fibrelor Purkinje (vezi capitolul 230). Celulele miocardice nu posedă în mod normal această proprietate. Creșterea automatismului normal al fibrelor înzestrate cu această calitate de pacemaker sau apariția unui automatism anormal datorat depolarizărilor parțiale ale membranelor în stare de repaus, se poate produce în diferite stări fiziopatologice, cum ar fi: (1) creșterea catecolaminelor endogene sau exogene, (2) tulburări electrolitice (de ex. hiperkalemia), (3) hipoxia sau ischemia, (4) efecte mecanice (de ex. alungirea fibrelor) și (5) medicamente (de ex. digitală). Tahicardia cauzată de o tulburare a automatismului nu poate fi indusă sau oprită prin stimulare.

Ritmurile datorate activităților declanșate (triggered) sunt evenimente care nu se produc spontan, ci necesită o schimbare a frecvenței cardiace ca trigger. Activitatea declanșată poate fi produsă de postdepolarizările precoce, care survin în timpul fazelor 2 și 3 ale potențialului de acțiune sau de postdepolarizările tardive care apar după sfârșitul fazei a 3-a a potențialului de acțiune (figura 230-2). Activitatea declanșată a fost observată la nivelul atriilor, a ventriculilor și a rețelei His-Purkinje în condiții cum ar fi creșterea concentrației locale de catecolamine, hiperkalemie, hipercalcemie și intoxicație digitalică (postdepolarizările tardive) sau în timpul bradicardiei, hipokalemiei sau altor condiții care alungesc durata potențialului de acțiune (postdepolarizări precoce). Toate aceste condiții duc la o acumulare a calciului intracelular. Prin creșterea amplitudinii postdepolarizărilor pragul de depolarizare poate fi atins, cu apariția unei activități repetitive. Rolul exact al activității declanșate în producerea aritmiilor spontane nu este cunoscut, dar se consideră că unele tahiaritmii cum ar fi cele asociate intoxicației digitalice, ritmul idioventricular accelerat din infarctul miocardic acut și/sau din reperfuzie și tahicardia ventriculară (TV) indusă de efort pot fi produse de activitatea declanșată de tip postdepolarizare tardivă. Torsada vârfurilor (TV polimorfă asociată cu interval QT lung) poate fi produsă de o activitate declanșată de tip postdepolarizare precoce.

Studiile electrofiziologice, de ex. înregistrările intracardiace și stimularea programată, au lărgit înțelegerea mecanismelor tahiaritmiilor. Pe lângă ajutorul dat în diagnosticarea aritmiilor, aceste tehnici sunt utile în alegerea celei mai adecvate terapii deoarece permit medicului să observe consecințele hemodinamice și simptomatice ale aritmiei în prezența sau absența tratamentului. Studiile electrofiziologice ale tahicardiei necesită plasarea intracardiacă a unor multiplii electrozi cateter în ariile cardiace critice. Acești electrozi trebuie să fie capabili atât să stimuleze, cât și să înregistreze diverse activități din diferite zone de la nivelul atriilor și/sau ventriculilor.

EXTRASISTOLELE

EXTRASISTOLELE ATRIALE (EA) Extrasistolele atriale se întâlnesc la mai mult de 60% dintre adulții normali care au fost monitorizați Holter 24 de ore. EA sunt de obicei asimptomatice și benigne, deși uneori ele pot fi percepute de pacienți ca palpitații. La pacienții susceptibili, ele pot iniția o tahicardie paroxistică supraventriculară. EA pot proveni din orice zonă a atriilor și sunt identificate pe ECG ca unde P precoce, cu o morfologie diferită de cea a P-ului sinusal (figura 231-2*A*). Dacă aceste EA apar tardiv în ciclul cardiac, ele pot fi transmise la ventriculi, în timp ce EA precoce găsesc sistemul de conducere AV în perioada refractară relativă, ducând la o întârziere a conducerii lor, manifestată printr-un interval PR alungit care urmează unei unde P premature (figura 231-2*A*). EA foarte precoce pot fi blocate la nivelul nodului AV, atunci când această structură este surprinsă de EA în perioada sa refractară efectivă. Indiferent dacă sunt conduse sau nu, EA sunt de obicei urmate de o pauză până la reluarea activității nodulului sinusal. De obicei, o EA intră și iese din nodul sinusal astfel încât suma intervalelor PP pre- și postextrasistolic este mai mică decât suma a două intervale PP ale ritmului sinusal (figura 231-2*A*). În acest caz, se spune că pauza postextrasistolică este necompensatorie. Complexul QRS care urmează EA este de cele mai multe ori normal, deși EA precoce pot fi urmate de complexe QRS conduse aberant, atunci când impulsul prematur ajunge în perioada refractară relativă a sistemului His-Purkinje.

Majoritatea EA sunt asimptomatice și nu necesită tratament. Atunci când EA produc palpitații sau declanșează tahicardii paroxistice supraventriculare (vezi mai jos), este utilă aplicarea unui tatament. Este necesară identificarea și eliminarea factorilor precipitanți cum ar fi alcoolul, fumatul, stimulantele adrenergice și, în absența lor, se recomandă o ușoară sedare sau chiar utilizarea unui beta-blocant.

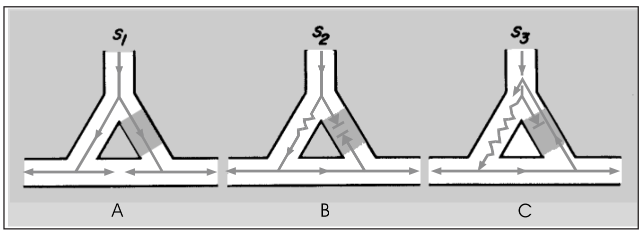


FIGURA 231-1 Schema reintrării. Ramificarea în Y a sistemului Purkinje către mușchiul ventricular este prezentată în imaginile *A*-*C*. Brațul drept (*zona hașurată*) al sistemului Purkinje are o perioadă refractară mai lungă decât cel stâng. *A*. În timpul unei stimulării cu frecvență joasă (S_1) conducerea se desfășoară normal prin fibrele celor două ramuri, conducând la întâlnirea impulsurilor la nivelul miocardului ventricular. *B*. Un stimul prematur (S_2) duce la blocarea ramurii drepte și la conducere lentă prin cea stângă. Impulsul este condus prin ventricul și tinde să reintre prin locul inițial al blocului, dar nu reușește deoarece acest loc se află încă în perioada refractară. *C*. Un stimul mai precoce (S_3) duce din nou la blocaj pe dreapta. Conducerea lentă prin fibrele ramului stâng oferă timp suficient pentru ca sediul inițial al blocului să recupereze încărcarea ionică și să permită impulsului să circule prin el, producând un circuit de reintrare.

EXTRASISTOLELE JONCȚIONALE (EJ) Se consideră că locul de origine al acestora este fasciculul His, deoarece nodul AV normal in vivo nu posedă automatism. EJ sunt mai puțin frecvente decât EA sau EV și se asociază mai frecvent cu diverse boli cardiace sau cu intoxicația digitalică. EJ pot fi conduse atât anterograd la ventriculi, cât și retrograd la atrii sau, rareori, nu pot fi conduse în nici o direcție. EJ se recunosc pe ECG ca niște complexe QRS normale neprecedate de o undă P. Undele P retrograde (negative în DII, DIII, aVF) pot fi observate după complexele QRS.

Deși frecvent asimptomatice, EJ pot produce palpitații și pot provoca unde *a* ample pe jugulogramă, resimțite de pacient ca pulsații neplăcute în zona gâtului. Atunci când sunt simptomatice, EJ vor fi tratate la fel ca EA.

EXTRASISTOLELE VENTRICULARE (EV) EV sunt unele dintre cele mai frecvente tulburări de ritm și pot surveni la subiecții cu sau fără o boală cardiacă. Peste 60% dintre bărbații adulți prezintă EV la monitorizarea Holter de 24 ore. Ele nu influențează mortalitatea și morbiditatea la subiecții fără boli cardiace. EV pot apărea la 80% dintre pacienții cu un infarct miocardic în antecedente, și în această situație, dacă EV sunt frecvente (> 10/oră) și/sau complexe (cuplete), se asociază cu creșterea mortalității. Oricum, mortalitatea de cauză cardiacă la acești pacienți se asociază de obicei cu alterarea semnificativă a funcției ventriculare. Deși extrasistolia ventriculară frecventă și complexă reprezintă un factor de risc independent, ea nu este la fel de importantă ca factor de risc, cum este alterarea funcției ventriculare. Mai mult, deși se consideră că tahicardia ventriculară și/sau fibrilația ventriculară pot fi cauzele morții subite la acești pacienți, acest fapt nu ne permite totuși să stabilim o relație cauză-efect între EV și tahicardia sau fibrilația ventriculară amenințătoare pentru viață. EV foarte precoce (cu fenomen R pe T) sunt considerate de unii a crește riscul de apariție a morții subite. Deși acest fenomen a fost observat în timpul ischemiei miocardice acute și în cazurile cu interval QT prelungit, de cele mai multe ori episoadele de tahicardie sau fibrilație venticulară sunt precipitate de EV, care survin după unda T a bătăii precedente.

EV sunt recunoscute pe ECG datorită complexelor QRS largi (de obicei > 0,14 s), cu aspect bizar, neprecedate de o undă P (figura 231-3*A*). EV pot surveni la un interval relativ fix față de bătaia sinusală precedentă (de ex. EV cu cuplaj fix). Atunci când acest interval este variabil, iar intervalele dintre EV au un multiplu comun, această aritmie este denumită *parasistolie ventriculară* (figura 231-4). În această situație, EV reprezintă manifestarea unui focar protejat de automatism ventricular anormal. Deoarece acest focar nu poate fi penetrat de un impuls sinusal, el nu poate fi descărcat de acesta, iar intervalele interectopice rămân relativ fixe (≤ 120 ms variația lungimii medii a ciclului RR).

EV pot fi izolate, dar poate să apară bigeminism, atunci când fiecare bătaie sinusală e urmată de o EV, trigeminism, atunci când două bătăi sinusale sunt urmate de o EV, quadrigeminism etc. Două EV consecutive se numesc *cuplate* sau *pereche*, iar trei sau mai multe EV consecutive definesc o *tahicardie ventriculară*, dacă frecvența acesteia este mai mare de 100 bătăi pe minut. EV pot avea aceeași morfologie (monomorfe sau uniforme) sau morfologii diferite (polimorfe sau multiforme) (figura 231-3*C*).

Majoritatea EV nu au conducere retrogradă spre atrii cu descărcarea nodului sinusal. În această situație, se produce o pauză postextrasistolică compensatorie, adică intervalul dintre bătăile sinusale conduse care încadrează EV este egal cu două intervale RR sinusale. EV pot prezenta conducere retrogradă spre atrii, producând unde P negative în DII, DIII, aVF. Această activare trială retrogradă poate descărca nodul sinusal, pauza postextrasistolică ce rezultă fiind mai mică decât cea compensatorie. În multe situații, EV nu sunt asociate cu conducere retrogradă ventriculoatrială (VA) deoarece aceasta poate fi blocată la nivelul nodului AV. Acest lucru face ca nodul AV să fie refractar pentru impulsul sinusal următor, pe care îl conduce încetinit (interval PR prelungit) sau blochează următoarea undă P sinusală. Acest interval PR alungit exprimă existența conducerii retrograde ascunse a unui impuls ventricular la nivelul nodului AV. EV care nu prezintă conducere retrogradă ascunsă și nu influențează impulsul sinusal următor se numește *EV interpolată*.

EV produc palpitații sau pulsații la nivelul gâtului datorate undelor *a* ample sau creșterii forței de contracție a ventriculului, datorată potențării postextrasistolice. Pacienții cu EV frecvente sau bigeminism pot rareori să prezinte sincope sau senzații de cap gol, deoarece EV nu realizează un volumbătaie suficient, astfel încât debitul cardiac suferă o reducere, uneori, la jumătate.

Rx TRATAMENT

În lipsa unei afecțiuni cardiace, EV izolate, asimptomatice, nu necesită tratament, indiferent de frecvența și configurația lor. Atunci când devin simptomatice, este necesară administrarea unui sedativ care combate anxietatea pacientului, iar dacă această măsură este ineficientă, se recomandă administrarea unui agent antiaritmic. Beta-blocantele pot fi utile în tratamentul EV care survin în principal în timpul zilei,

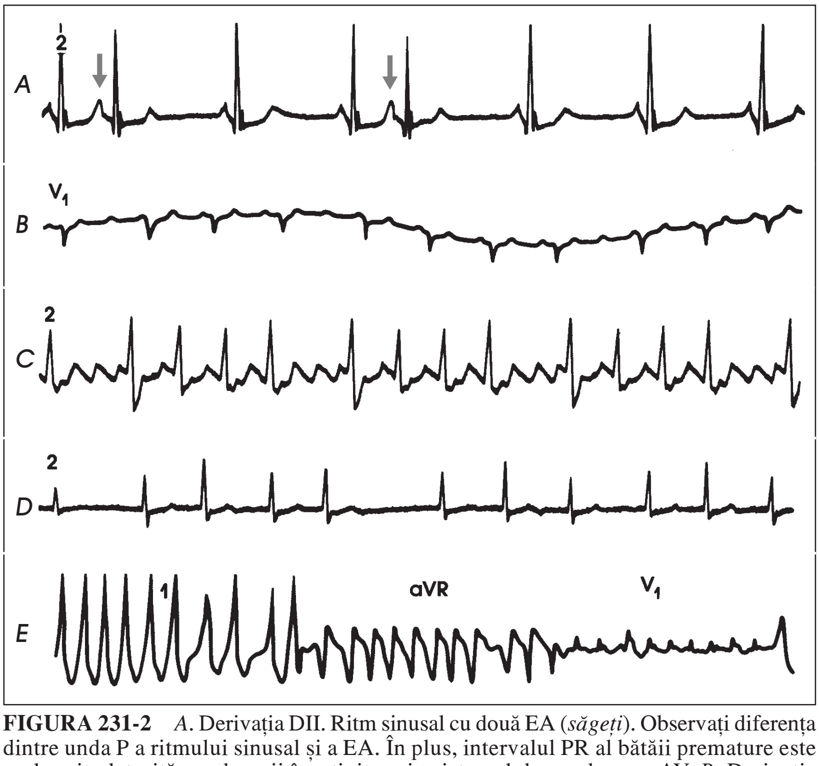


FIGURA 231-2 *A*. Derivația DII. Ritm sinusal cu două EA (*săgeți*). Observați diferența dintre unda P a ritmului sinusal și a EA. În plus, intervalul PR al bătăii premature este prelungit, datorită conducerii încetinite prin sistemul de conducere AV. *B*. Derivația V_1. Tahicardie atrială cu variate grade de bloc AV, specifică pentru intoxicația digitalică. *C*. Derivația DII. Flutter atrial. Observați undele de flutter caracteristice, în formă de dinți de fierăstrău, mai bine vizibile în derivațiile inferioare. Sunt prezente diverse grade de BAV. *D*. Derivația DII. Fibrilație atrială. Observați neregularitatea liniei izoelectrice fără activitatea atrială prezentă. Răspunsul ventricular este aleator – neregulat. *E*. Derivația DI, aVR și V_1. FA la un pacient cu sindrom WPW. Observați răspunsul ventricular extrem de rapid, neregulat, cu complexe QRS largi bizare.

în situații stresante sau în unele condiții specifice, cum ar fi prolapsul de valvă mitrală și tireotoxicoza. Agenții aritmici de clasa I pot fi utilizați dacă beta-blocantele nu sunt suficiente. În cazul pacienților cu diverse boli cardiace, EV frecvente se asociază cu un risc crescut de moarte cardiacă subită și nesubită și mulți clinicieni încearcă să reducă frecvența EV, în încercarea de a reduce acest risc. Oricum, nu a putut fi stabilită o relație de tip cauză-efect între EV și evenimentele fatale. Capacitatea terapiei farmacologice antiaritmice de a reduce riscul morții subite la pacienții cu EV frecvente (≥ 6/min.), urmăriți prin monitorizare ECG continuă, a fost testată în studiul CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial). Acest studiu a comparat mortalitatea la pacienții cu EV tratate cu unul din următorii agenți antiaritmici encainide, flecainide, moricizine, față de cei tratați cu alte medicamente „eficiente“ sau cu placebo. După o perioadă de urmărire de 2 ani, studiul a fost întrerupt datorită observației că atât moartea subită, cât și mortalitatea generală au fost semnificativ mai crescută la grupul de pacienți tratați cu antiaritmice. Acest studiu a arătat că la pacienții având caracteristicile grupului studiat, abolirea EV prin tratament antiaritmic nu reprezintă un marker al reducerii riscului de moarte subită postinfarct miocardic și, de fapt, poate crește mortalitatea. Studiile în curs evaluează capacitatea unor metode mai avansate, cum ar fi studiul electrofiziologic, de a reduce frecvența morții subite la pacienții cu risc crescut, în special la cei cu fracția de ejecție a ventriculului stâng ≤ 40% și tahicardii ventriculare nesusținute (≥ 3 EV consecutive).

Agenții antiaritmici pot produce, de asemenea, aritmii letale ca cele pentru prevenirea cărora au fost prescrise (efect proaritmic). În concluzie, tratamentul EV care apar în bolile cardiace cronice poate avea ca rezultat o folosire inadecvată și un cost crescut al îngrijirii medicale, fără o eficiență dovedită și cu posibile efecte adverse la mulți pacienți. Incidența crescută a efectelor adverse și exacerbarea frecventă a tulburărilor de ritm provocată de toți agenții antiaritmici impun atenta monitorizare a pacienților tratați cu aceste medicamente.

În infarctul miocardic acut, incidența maximă a fibrilației ventriculare primare se situează în primele 24 h (vezi capitolul 243). Tratamentul temporar profilactic cu lidocaină sau procainamidă a fost recomandat formal tuturor pacienților cu infarct miocardic acut, indiferent de prezența sau tipul EV. Oricum, demonstrarea toxicității și a ineficienței medicamentelor în îmbunătățirea supraviețuirii totale a făcut ca majoritatea practicienilor să recomande administrarea profilactică a lidocainei doar la pacienții tineri cu infarct complicat, acolo unde poate fi obținut un raport cost-beneficiu favorabil. Alte studii au arătat, de asemenea, utilitatea administrării intravenoase a beta-blocanților în reducerea riscului de fibrilație ventriculară primară.

TAHICARDIILE

Prin termenul de *tahicardie* se definește o tulburare de ritm în care apar trei sau mai multe complexe având o frecvență mai mare de 100 bătăi pe minut; aceste aritmii apar mai frecvent în cadrul bolilor organice decât la pacienții cu cord normal. Tahicardiile paroxistice care sunt inițiate printr-o EA sau EV sunt considerate a avea mecanisme de reintrare, cu excepția unor tahiaritmii induse de digitală, care sunt probabil produse prin activitate declanșată (vezi mai jos).

Dacă pacientul este stabil hemodinamic, trebuie încercată identificarea mecanismului și a originii tahicardiei, ceea ce permite alegerea tratamentului adecvat. Informațiile pe care le furnizează ECG includ: (1) prezența, frecvența, morfologia și regularitatea undelor P și a complexelor QRS, (2) relația dintre activitatea atrială și cea ventriculară, (3) compararea morfologiei complexelor QRS din timpul ritmului sinusal cu cea din timpul tahicardiei și (4) răspunsul la compresia sinusului carotidian sau la alte manevre vagale. Inițial, este utilă compararea electrocardiogramei cu 12 derivații din timpul tahicardiei cu cea din timpul ritmului sinusal. Pentru înregistrarea activității atriale pot fi utilizați electrozi situați la capătul

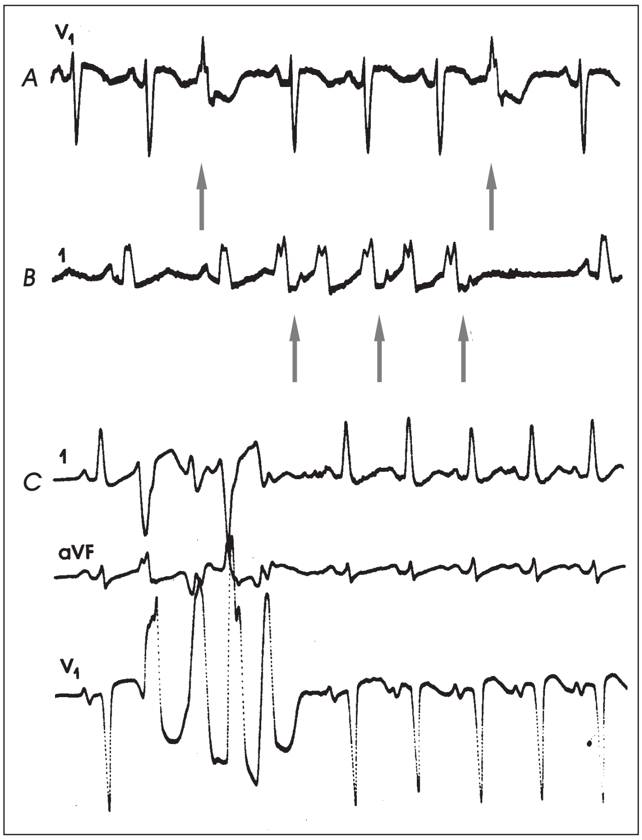


FIGURA 231-3 *A.* EV izolate. Apariția EV pe fondul ritmului sinusal (*săgeți*). Observați aspectul bizar al complexului QRS, diferit de cel din timpul ritmului sinusal. EV nu sunt precedate de unde P. Durata complexului QRS din EV este de aproximativ 160 ms. Pauza postextrasistolică este compensatorie, bătaia sinusală după EV survenind la timp. *B.* O fază de TV nesusținută, cu 5 complexe cu morfologie uniformă. Deși conducerea intraventriculară în timpul ritmului sinusal este ușor prelungită, în timpul fazei de TV durata QRS este și mai mare. Observați că în timpul TV există o conducere 2:1 ventriculoatrială. Undele P retrograde sunt indicate prin săgeți. *C.* Înregistrări simultane ale deviațiilor DI, aVF și V_1. Este înregistrată o fază de TV nesusținută polimorfă, formată din 4 complexe. Nici un complex QRS consecutiv nu seamănă cu celălalt. TV polimorfă nu se asociază cu interval QT prelungit, în acest caz.



FIGURA 231-4 Parasistolie ventriculară. În condițiile unor cicluri sinusale cu lungimi variabile în timpul efortului, intervalele interectopice rămân constante la 1620-1640 ms. Intervalele de cuplaj dintre complexele ritmului sinusal și cele ale EV variază între 510 și 310 ms.

unui cateter flexibil introduși în esofag, în spatele atriului stâng.

Observarea pulsului venos jugular poate oferi date despre prezența activității atriale și relația ei cu ectopia ventriculară. Undele *a* ample, intermitente sugerează disociația AV, în timp ce unde *a* persistente sugerează conducere AV 1:1. Se pot vedea undele de flutter sau nu se poate identifica nici un semn de activitate atrială, așa cum se întâmplă în flutter-ul sau, respectiv, fiblilația atrială. Pulsul arterial poate sugera disociație AV sau fibrilație atrială, prezentând variații de amplitudine. Zgomotul 1 de intensitate variabilă la un ritm regulat sugerează, de asemenea, disociație AV sau fibrilație atrială.

Compresia sinusului carotidian trebuie efectuată numai în timp ce pacientul este monitorizat electrocardiografic, având la dispoziție trusa de resuscitare pentru cazurile rare în care apare asistolie și/sau fibrilație ventriculară asociate acestei manevre. Masajul sinusului carotidian nu trebuie efectuat la pacienți cu sufluri pe carotide. Pacientul va sta culcat cu gâtul în extensie. Masajul sinusurilor carotidiene se efectuează pe rând aplicând ferm o presiune digitală imediat sub unghiul mandibulei, timp de peste 5 s. Alte manevre vagale alternative includ manevra Valsalva, imersia feței în apă rece și administrarea de 5-10 mg edrofonium.

TAHICARDIA SINUSALĂ La adult, se consideră tahicardie sinusală când frecvența ritmului sinusal este mai mare de 100 bătăi pe minut; tahicardia sinusală depășește rareori 200 bătăi pe minut și nu este o aritmie primară; ea reprezintă un răspuns fiziologic la o varietate de factori, cum ar fi febra, depleția volumică, anxietatea, efortul, tireotoxicoza, hipoxemia, hipotensiunea sau insuficiența cardiacă congestivă. Tahicardia sinusală are un debut și un sfârșit progresiv. ECG demonstrează prezența undelor P cu morfologie sinusală în fața fiecărui complex QRS. Compresia sinusului carotidian produce de obicei o ușoară rărire, urmată de o revenire gradată la frecvența anterioară. Acest fapt vine în contrast cu răspunsul tahicardiei paroxistice supraventriculare la aceeași manevră, care produce o ușoară rărire și o oprire bruscă a tahicardiei.

℞ **TRATAMENT**

Tahicardia sinusală nu se tratează ca o aritmie primară, de vreme ce ea reprezintă aproape întotdeauna un răspuns fiziologic al cordului. Tratamentul trebuie adresat bolii primare. Acest lucru poate însemna administrarea digitalei și/sau a unui diuretic în cazul insuficienței cardiace și de oxigen în cazul hipoxemiei, tratamentul specific al tireotoxicozei, refacere volemică, aspirină în cazul febrei sau tranchilizante în cazul emoțiilor.

FIBRILAȚIA ATRIALĂ (FA) Această tulburare de ritm frecventă poate surveni paroxistic sau în formă persistentă. Poate apărea la subiecți normali, în special în timpul stresului emoțional sau postoperator, după efort sau în intoxicația alcoolică acută. Ea poate apărea la pacienții cu boli cardiace sau pulmonare, care prezintă hipoxie acută, hipercapnie, tulburări metabolice sau hemodinamice. FA persistentă apare de obicei la pacienții cu boli cardiovasculare, cel mai frecvent boală cardiacă reumatismală, boli nonreumatismale ale valvei mitrale, cardiopatie hipertensivă, boli pulmonare cronice, defect septal atrial și o serie de alte anomalii cardiace. FA poate fi prima manifestare a unei tireotoxicoze. Așa-numita FA izolată, care apare la pacienții fără o boală cardiacă de fond, este considerată a reprezenta faza de tahicardie a unui sindrom tahicardie-bradicardie (vezi pag. 1385).

Morbiditatea asociată cu FA depinde de (1) frecvența ventriculară excesiv crescută care, la rândul ei, poate duce la hipotensiune, congestie pulmonară sau angină pectorală la pacienți susceptibili, (2) pauza care urmează întreruperii FA și care poate produce o sincopă, (3) emboliile sistemice care apar mai frecvent la pacienții cu boli cardiace reumatismale, (4) pierderea contribuției contracției atriale la debitul cardiac, ce poate duce la oboseală și (5) anxietate secundară palpitațiilor. La pacienții cu disfuncție cardiacă severă, în special la cei cu ventriculi hipertrofici, necomplianți, combinația dintre pierderea contribuției atriale la umplerea ventriculară și scurtarea perioadei de umplere datorită frecvenței ventriculare rapide în FA poate produce instabilitate hemodinamică importantă ce duce la hipotensiune, sincopă sau insuficiență cardiacă. La pacienții cu stenoză mitrală, la care timpul de umplere ventriculară este critic, instalarea FA cu frecvență ventriculară rapidă poate precipita edemul pulmonar acut (vezi capitolul 237). FA poate determina și cardiomiopatie asociată frecvenței cardiace rapide, persistente.

FA se caracterizează printr-o activitate atrială dezorganizată, cu absența undelor P pe ECG de suprafață (figura 231-2*D*). Activitatea atrială se înscrie ca o linie izoelectrică ondulată sau prin unde atriale mai evidente, cu amplitudine variabilă și frecvență variind între 350-600 bătăi pe minut. Răspunsul ventricular este aleator neregulat. Acest fapt rezultă ca urmare a numeroaselor impulsuri atriale care penetrează nodul AV făcându-l parțial refractar la impulsurile următoare. Acest efect al impulsurilor atriale neconduse de a influența răspunsul la impulsurile atriale ce urmează se numește *conducere ascunsă*. În consecință, răspunsul ventricular este relativ redus față de frecvența atrială reală. FA poate trece în flutter atrial, în special ca răspuns la medicamentele antiaritmice, cum ar fi chinidina sau flecainida. Dacă FA trece în flutter atrial, care are o frecvență atrială mai mică, efectul conducerii ascunse scade și astfel se poate produce o paradoxală creștere a frecvenței ventriculare. Principalul factor care determină frecvența răspunsului ventricular este perioada refractară funcțională a nodului AV sau cea mai rapidă frecvență de stimulare, la care poate fi observată conducerea 1:1 prin nodul AV.

Dacă în prezența FA ritmul ventricular devine regulat și lent (30-60 bătăi pe minut), acest fapt sugerează că s-a instalat un bloc complet, iar dacă ritmul ventricular devine regulat și rapid ($\geq$ 100 bătăi pe minut) trebuie suspectată o tahicardie joncțională sau ventriculară. Intoxicația digitalică este cauza cea mai frecventă în ambele situații.

Pacienții cu FA prezintă o dispariție a undelor *a* ale pulsului venos jugular și presiune variabilă a pulsului carotidian. Zgomotul 1 este, de obicei, de intensitate variabilă. La examenul ecocardiografic, atriul stâng este frecvent mărit, iar la pacienții la care diametrul acestuia depășește 4,5 cm, poate să nu fie posibilă conversia FA în ritm sinusal și menținerea acestuia pe termen lung, în ciuda tratamentului.

℞ **TRATAMENT**

În FA acută trebuie căutați factorii precipitanți, cum ar fi febra, pneumonia, intoxicația alcoolică, tireotoxicoza, embolismul pulmonar, insuficiența cardiacă congestivă sau pericardita. Dacă un astfel de factor este prezent, se face în primul rând tratamentul acestuia. În situațiile în care starea clinică a pacientului este sever alterată, tratamentul de elecție este cardioversia electrică. În absența unei alterări cardiovasculare severe, obiectivul terapeutic inițial constă în rărirea alurii ventriculare. Aceasta se poate realiza rapid folosind beta-blocante și/sau antagoniștii canalelor de calciu. Ambele au un efect de alungire a perioadei refractare a nodului AV, încetinind astfel conducerea AV. Beta-blocantele pot fi de elecție în stările cu niveluri crescute de catecolamine sau cu tonusul sistemului nervos simpatic crescut. Preparatele digitalice sunt mai puțin eficiente, acționează mai lent și

Tabelul 231-1

Clasificarea medicamentelor antiaritmice

Clasa I Medicamente care reduc viteza maximă în faza de depolarizare (V_{max}), prin intermediul blocării influxului de Na^+ în țesuturi, cu răspuns rapid al potențialelor de acțiune

A ↓ V_{max} la toate valorile frecvenței cardiace și ↑ durata potențialului de acțiune, de exemplu chinidina, procainamidă, disopiramidă

B Efect scăzut la frecvențe mici asupra V_{max}, în țesut cardiac normal; ↓ V_{max} în celulele parțial depolarizate cu răspuns rapid al potențialelor de acțiune.
Efecte crescute la frecvențe mai înalte.
Nici o modificare sau ↓ durata potențialului de acțiune, de exemplu lidocaină, fenitoină, tocainidă, mexiletină

C ↓ V_{max} la frecvențe normale în țesuturi normale.
Efect minim în timpul potențialului de acțiune; de exemplu flecainidă, propafenonă, moricizină.

Clasa II Agenți cu acțiune antisimpatică, de exemplu, propranolol sau alți agenți blocanți beta-adrenergici: ↓ automatismul nodului SA, ↑ perioada refractară a nodului AV și ↓ viteza de conducere la nivelul nodului AV.

Clasa III Agenți care prelungesc durata potențialului de acțiune în țesuturi cu răspuns rapid al potențialelor de acțiune, de exemplu bretilium, amiodaronă, sotalol

Clasa IV Agenți blocanți ai canalelor (lente) de calciu: ↓ viteza de conducere și ↑ perioada refractară în țesuturi, cu răspuns lent al potențialelor de acțiune, de exemplu, verapamil, diltiazem

Medicamente care nu pot fi clasificate în această schemă:
Digitala
Adenozina

au toxicitate mai mare. Conversia la ritmul sinusal poate fi apoi realizată folosind agenți antiaritmici chinidin-like (clasa IA) sau flecainidă sau alți agenți din clasa IC (tabelul 231-1). Creșterea perioadei refractare a nodului AV înainte de conversie este importantă, deoarece medicamentele enumerate mai sus prezintă efect vagolitic și capacitatea de a transforma FA în flutter atrial ce poate masca conducerea ascunsă, ducând în final la creșterea excesivă a frecvenței ventriculare. Beta blocantele sunt în mod special utile în acest scop. În cazul nereușitei conversiei medicamentoase după 24 de ore este recomandată cardioversia electrică; în general este necesară o energie de 100-200 W·s. La pacienții cu FA instalată de 48 până la 72 de ore sau mai mult tratamentul anticoagulant trebuie început cu cel puțin 2 săptămâni înainte și continuat 2 săptămâni după tentativa de cardioversie farmacologică sau electrică. Anticoagulantele par să reducă incidența emboliilor sistemice postcardioversie. Unii indică folosirea ecocardiografiei transesofagiene. În absența trombului, poate fi făcută cardioversia și tratamentul anticoagulant poate fi început imediat. FA cronică are o probabilitate mică de conversie în ritm sinusal și de menținere a acestuia la pacienții cu boli cardiace reumatismale cu evoluție îndelungată și/sau atrii mult dilatate. De asemenea, pacienții cu FA izolată au șanse mai mici de a fi readuși și menținuți în ritm sinusal.

În cazul în care FA nu poate fi convertită în ritm sinusal, scopul tratamentului este de a controla răspunsul ventricular. Acest lucru poate fi realizat cu digitală, beta-blocante sau blocanți ai canalelor de calciu, singuri sau în asociere. În cazul unor pacienți, răspunsul ventricular nu poate fi controlat numai pe cale farmacologică. La acești pacienți se practică ablația nodului AV prin cateter de radiofrecvență ce produce bloc cardiac complet, urmată de implantarea unui pacemaker permanent. Ablația chirurgicală sau prin cateter cu curent continuu a joncțiunii AV este rareori necesară pentru obținerea blocajului AV.

Restabilirea ritmului sinusal fie electric, fie farmacologic, poate fi urmată de administrarea unui tratament de prevenire a recurențelor cu chinidină sau agenți înrudiți, precum și antiaritmice din grupa IC (de exemplu flecainidă) sau amiodaronă. Dacă tentativa de cardioversie nu a reușit sau FA are mare probabilitate de a reveni, este probabil mai înțelept ca pacientul să rămână în FA, controlând alura ventriculară cu blocanți ai canalelor de calciu, beta-blocanți sau digitală. De asemenea, acești pacienți necesită tratament anticoagulant cronic, mai ales în cazul unei boli cardiace organice, având în vedere riscul permanent al emboliilor sistemice. O serie de studii recente demonstrează definitiv că incidența emboliilor la pacienții cu FA, în absența unei boli cardiace valvulare, scade prin tratament anticoagulant cronic cu agenți asemănători warfarinei. Aspirina poate fi și ea eficientă în acest scop, dar studiile în acest sens sunt mai reduse.

FLUTTERUL ATRIAL Această tulburare de ritm survine mai frecvent la pacienții cu boli cardiace organice. Flutterul poate fi paroxistic, situație în care este precipitat de obicei de unii factori cum ar fi pericardita sau insuficiența respiratorie acută sau poate fi persistent. Flutterul atrial (ca și FA) este foarte frecvent întâlnit în prima săptămână după operațiile pe cord deschis. Flutterul atrial are de obicei o viață mai scurtă decât FA deși, ocazional, el poate persista luni și chiar ani. Cel mai adesea, atunci când se menține mai mult de o săptămână, se produce trecerea în FA. Emboliile sistemice sunt mai rare în flutterul atrial decât în cazul FA.

Flutterul atrial se caracterizează printr-o activitate atrială cu frecvența între 250-350 bătăi pe minut. În mod caracteristic, frecvența ventriculară este jumătate din cea atrială, de aproximativ 150 bătăi pe minut. Rărirea frecvenței atriale la mai puțin de 220 bătăi pe minut cu ajutorul unui antiaritmic, cum ar fi chinidina, care are și efect vagolitic, poate duce la creșterea bruscă a frecvenței ventriculare datorită unei conduceri AV 1:1. Clasic, undele de flutter apar pe ECG sub forma unor dinți de fierăstrău regulați reprezentând activitatea atrială, fiind mai ample în derivațiile inferioare (figura 231-2*C*). În cazul în care răspunsul ventricular este regulat și nu este un submultiplu al frecvenței atriale, înseamnă că s-a instalat un bloc AV complet care poate exprima intoxicația digitalică. Cartografierea stimulării sugerează că flutterul atrial este o formă de reintrare atrială localizată la nivelul atriului drept.

Rx TRATAMENT

Cel mai eficient tratament al flutter-ului atrial este cardioversia electrică, cu energie mică (25-50 W·s), sub o sedare ușoară. Se folosesc des energiile înalte (100-200 W·s) deoarece se consideră că pot produce mai rar *fibrilație atrială*, ce apare frecvent după folosirea energiilor joase. Pacienții care dezvoltă flutter atrial după operațiile pe cord deschis sau flutter recurent la debutul infarctului miocardic acut, mai ales dacă se aflau în tratament cu digitală, pot fi tratați prin stimulare atrială (folosind sonde de stimulare temporară implantate în timpul operației sau sonde de stimulare intraatriale introduse pe cale venoasă) la o frecvență de 115-130% din frecvența undelor de flutter, metodă care poate realiza de obicei conversia flutterului atrial în ritm sinusal. Stimularea atrială poate transforma, de asemenea, flutterul atrial în FA, ceea ce permite un control mai ușor al alurii ventriculare. Dacă situația clinică a pacientului nu necesită o conversie imediată a flutterului atrial, se va aplica inițial un tratament de scădere a alurii ventriculare prin blocarea nodului AV cu beta-blocanți, blocanți ai canalelor de calciu sau digitală. Digitala este cea mai puțin eficientă și poate uneori converti flutterul atrial în FA. După încetinirea conducerii impulsului prin nodul AV folosind oricare dintre aceste medicamente se poate încerca conversia flutterului la ritm sinusal folosind agenți de clasa I (A sau C) sau amiodaronă. Se administrează doze crescânde de medicament ales până la trecerea în ritm sinusal sau până la apariția efectelor secundare.

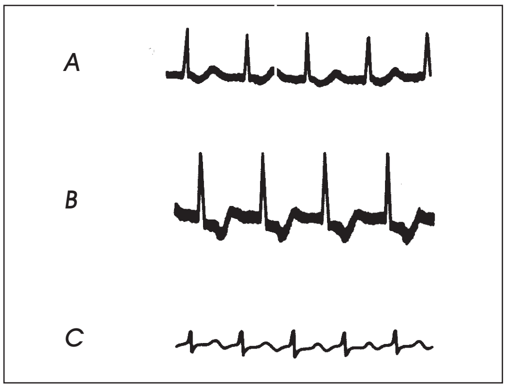


FIGURA 231-5 Exemple de TPSV prin reintrare. *A*. Reintrare AV nodală. Nu se vizualizează unde P. *B*. Reintrare AV cu fascicul accesor ascuns. Unde P retrograde suprapuse undelor T. *C*. Reintrare intraatrială. Undele P preced complexele QRS.

Chinidina, medicamentele asemănătoare chinidinei, flecainida, propafenona și amiodarona (tabelul 231-2) pot fi utile în prevenirea recurențelor flutterului atrial și FA.

TAHICARDIILE PAROXISTICE SUPRAVENTRICULARE (TPSV) În majoritatea cazurilor, existența diferențelor funcționale în conducerea și refractibilitatea nodului AV sau prezența unui fascicul AV accesor reprezintă substratul producerii TPSV (denumită anterior *tahicardie paroxistică atrială*). Studiile electrofiziologice au demonstrat că mecanismul ce stă la baza majorității TPSV este reintrarea (figura 231-5). Reintrarea a fost localizată la nivelul nodului sinusal, atriului, nodului AV sau există un macrocircuit cu conducere anterogradă prin nodul AV și retrogradă printr-o cale accesorie. O astfel de cale accesorie poate conduce și în sens anterograd, în acest caz fiind prezent sindromul Wolff-Parkinson-White (WPW). Atunci când calea accesorie se manifestă numai prin conducere retrogradă este denumită *cale accesorie ascunsă* (figura 231-5*B*). În aceste cazuri, aspectul complexului QRS în timpul ritmului sinusal este normal. În absența sindromului WPW, reintrarea în nodul AV sau printr-o cale AV accesorie ascunsă reprezintă mecanismul de producere a peste 90% din TPSV.

TAHICARDIA PRIN REINTRARE ÎN NODUL AV Nu există o predispoziție legată de vârstă sau de o anumită afecțiune în producerea acestei tahicardii, cea mai frecventă cauză de tahicardie supraventriculară. Totuși, ea a fost mai frecvent observată la femei. Se prezintă ca o tahicardie cu complexe QRS înguste, cu un ritm regulat, cu o frecvență variind între 120 și 250 bătăi pe minut. EA care inițiază aritmia se asociază aproape întotdeauna cu un interval PR prelungit. Undele P retrograde pot fi absente, incluse în complexul QRS sau apar ca distorsiuni ale părții terminale a complexului QRS (figura 231-5*A*).

TPSV prin reintrare în nodul AV (figura 231-6) poate fi inițiată și oprită prin extrasistole atriale. Debutul tahicardiei se asociază aproape întotdeauna cu alungirea intervalului PR datorat întârzierii marcate a conducerii în nodul AV (alungirea intervalului AH) care urmează unei EA care este critică pentru producerea aritmiei. Alungirea bruscă a intervalului AH concordă cu teoria celor două căi de la nivelul nodulului AV: (1) o cale beta (rapidă), cu conducere rapidă și perioadă refractară lungă, și (2) o cale alfa (lentă), cu conducere lentă și perioadă refractară scurtă. În timpul ritmului sinusal se manifestă numai conducerea pe cale rapidă, rezultând un interval

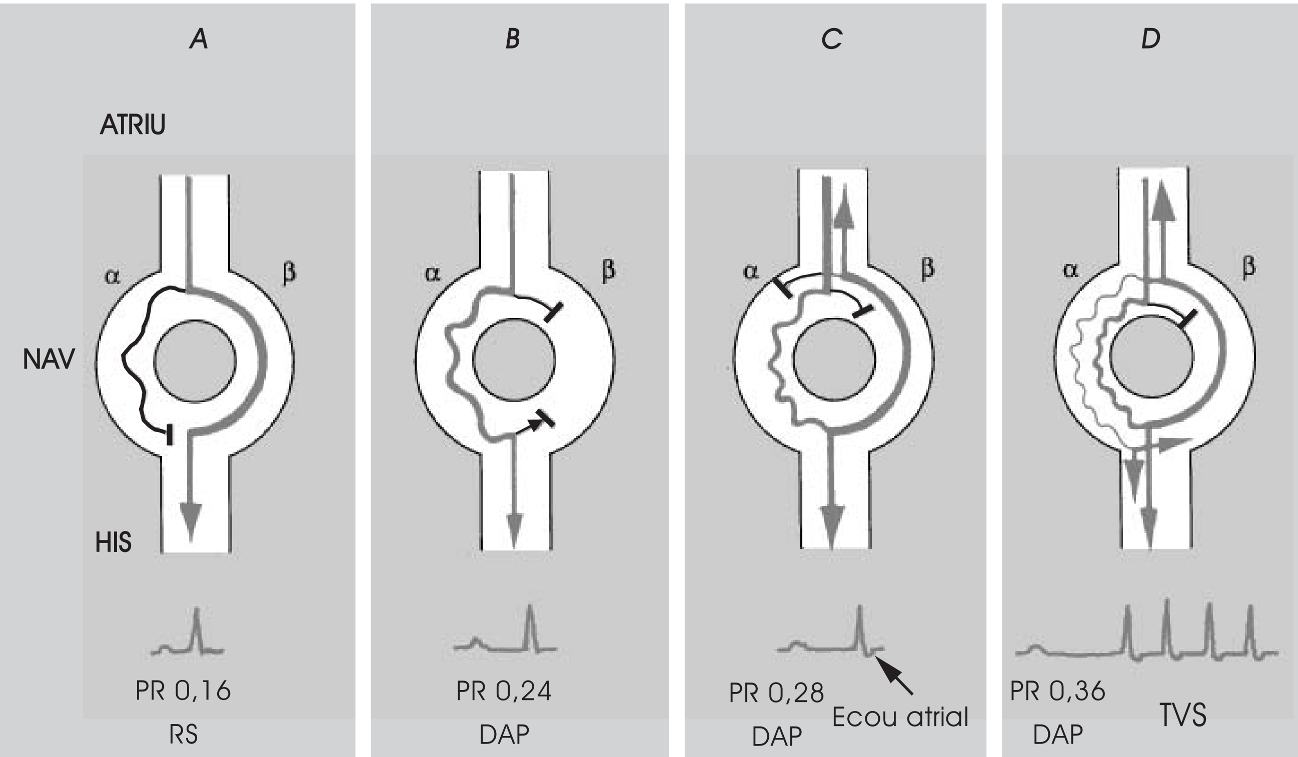


FIGURA 231-6 Mecanismul reintrării nodale AV; sunt prezentate schematic atriul, nodul AV (NAV) și fasciculul His. Nodul AV este disociat longitudinal în două căi, cu proprietăți funcționale diferite. Calea alfa conduce relativ lent, în timp ce calea beta conduce rapid (vezi textul). În fiecare imagine a acestei diagrame, liniile groase indică trecerea impulsului prin nodul AV vizibilă pe ECG de suprafață, în timp ce liniile subțiri arată conducerea ascunsă care nu apare pe ECG de suprafață. *A*. În timpul ritmului sinusal (RS) impulsul de la atriul este condus spre ventricul prin ambele căi. Oricum numai conducerea rapidă (beta) este manifestată pe ECG de suprafață, producând un interval PR normal de 0,16 sec. *B*. O depolarizare atrială prematură (DAP) blochează calea beta. Impulsul este condus prin calea alfa la fasciculul His și la ventriculi cu un interval PR de 0,24 sec. Datorită faptului că impulsul este prematur, conducerea prin calea alfa este și mai lentă decât ar fi fost în timpul ritmului sinusal. *C*. Un impuls atrial mai precoce se blochează la nivelul căii beta, conducând cu întârziere pe calea alfa și producând un interval PR de 0,28 sec. Impulsul este condus retrograd prin calea beta, producând un ecou atrial unic. Reintrarea susținută este prevenită de blocul subiacent al căii alfa. *D*. Un impuls atrial și mai precoce se blochează inițial în calea beta, conducând prin calea alfa cu întârziere marcată și determinând un interval PR de 0,36 sec. Conducerea retrogradă se produce prin calea beta, cu formarea circuitului de reintrare și cu apariția unei tahicardii susținute (TVS). (*După Josephson.*)

Tabelul 231-2

Medicamente folosite în tratamentul tahiaritmiilor cardiace

Medicament	Nod sinusal	Atriu și ventricul		Sistemul His-Purkinje	Căi aberante AV
EFECTE ELECTROFIZIOLOGICE					
Digoxin și alți glicozizi cardiaci	FM; în boala nodului sinusal poate provoca bloc sinusal de ieșire sau oprire	Controversat	↑ PRE, ↓ viteza de conducere, datorată acțiunii medicamentului și efectelor vagomimetice	FM	FM sau ↓ PRE
Adenozină	↓ automatismul	Atriu: ↓ PRE Ventricul: nu are efect	↓ viteza de conducere		
Chinidina (clasa IA)	FM; poate supresa nodul sinusal dacă există boala nodului sinusal	↑ PRE; ↓ viteza de conducere	↓ sau FM în PRE; FM în viteza de conducere	↓ automatismul; ↓ viteza de conducere; ↑ PRE	↑ PRE poate aboli toate conducerile
Procainamida (clasa IA)	FM	↑ PRE; ↓ viteza de conducere	↓ sau FM în PRE; ↓ sau FM în viteza de conducere	↓ automatismul; ↓ viteza de conducere; ↑ PRE	↑ PRE poate aboli conducerea
Disopiramidă (clasa IIA)	FM	↑ PRE; ↓ viteza de conducere	↓ sau FM în PRE; FM în viteza de conducere	↓ automatismul; ↑ PRE; ↓ viteza de conducere	↑ PRE poate aboli conducerea
Lidocaină (clasa IB)	FM	FM în PRE	FM sau ↓ în PRE	FM sau ↓ în PRE	FM, ↓ sau ↑ în PRE
Fenitoin (clasa IB)	FM	FM în PRE	FM sau ↓ în PRE; FM sau ↑ în viteza de conducere	↓ în PRE; ↓ automatismul	
Tocainida (clasa IB)	FM	FM	FM	FM; ↓ automatismul	↑ PRE
Mexiletin (clasa IB)	FM; în stările cu boală de nod sinusal poate provoca oprirea sinusală	FM	Efecte variabile și inconsistente asupra conducerii și perioadei refractare	↑ PRE; FM sau ↓ viteza de conducere	
Flecainidă (clasa IC)	FM; în stări cu boală de nod sinusal poate produce bloc sinusal de ieșire sau oprire	↓ viteza de conducere; ↑ PRE	↓ viteza de conducere; ↑ PRE	↓ viteza de conducere	↓ viteza de conducere; ↑ PRE; poate aboli toate conducerile
Propafenonă (clasa IC) (de asemenea, beta-blocant)	Fără efect semnificativ	↓ viteza de conducere; ↑ PRE	↓ viteza de conducere; ↑ PRE	↓ viteza de conducere; ↑ PRE	↑ PRE
Moricizina (clasa IC)	Fără efect semnificativ	Atriu: FM în PRE; ↓ viteza de conducere; Ventricul: ușoară creștere în PRE; ↓ viteza de conducere	↓ viteza de conducere	↓ viteza de conducere	
Propranolol, atenolol, metoprolol (clasa II)	↓ rata sinusală; ↑ timpul de recuperare a nodului sinusal	FM	↑ PRE; ↓ viteza de conducere	FM	FM
Bretilium (clasa III)	Creștere inițială a ritmului sinusal, urmată de descreștere	↑ PRE	FM	FM	
Amiodaronă (clasa III)	↓ frecvența sinusală	↑ PRE	↑ PRE; ↓ viteza de conducere	↑ PRE; ↓ viteza de conducere	↑ PRE
Sotalol (clasa III) (de asemenea, beta-blocant)	↓ frecvența sinusală	↑ PRE	↑ PRE; ↓ viteza de conducere	↑ PRE	↑ PRE
Verapamil, diltiazem (clasa IV)	↓ frecvența sinusală	FM	↑ PRE; ↓ viteza de conducere	FM	FM

NOTĂ: FM = fără modificări; ↑ = creștere; ↓ = descreștere; PRE = perioadă refractară efectivă; FA = fibrilație atrială; TV = tahicardie ventriculară; AV = atrioventricular; FV = fibrilație ventriculară; TSV = tahicardie supraventriculară; EV = extrasistole ventriculare; ICC = insuficiență cardiacă congestivă.

Tabelul 231-2

Medicamente folosite în tratamentul tahiaritmiilor cardiace *(continuare)*

Indicații	Efecte secundare și toxicitate
EFECTE CLINICE	
Încetinirea frecvenței ventriculare în timpul fibrilației atriale, flutter-ului și a altor tahicardii atriale, în absența preexcitației; încetinirea, întreruperea și/sau prevenirea tahicardiilor supraventriculare, datorate reintrării AV nodala și reintrării AV utilizând căile de scurtcircuitare; poate întrerupe sau preveni tahicardiile prin reintrare intraatrială; ineficient în prevenirea tahicardiilor atriale prin automatism	Tahicardii atriale, tahicardii ventriculare, bloc nodal AV, ritmuri joncționale accelerate, depolarizare prematură atrială și ventriculară, TV, FV, anorexie, greață, vărsături, accelerarea frecvenței ventriculare în timpul FA sau flutterului, în prezența preexcitației, care poate cauza FV
Întreruperea bruscă a TSV regulate prin reintrare, care implică nodul AV	Oprire atrială tranzitorie, după întreruperea TSV; hipotensiune tranzitorie
Extrasistole atriale și ventriculare; tahiaritmii atriale și ventriculare; toate tipurile de TSV; controlul frecvenței ventriculare în stările cu preexcitație și FA, flutter	
La fel ca și chinidina	Anorexie, greață, vărsături, diaree, cinconism, tinitus, confuzie, modificări auditive și vizuale; trombocitopenie, anemie hemolitică, rash, interacțiuni medicamentoase, creșterea nivelurilor de digoxină; fenitoina și fenobarbitalul scad nivelurile de chinidină; alungire QT, asociată cu TV polimorfică (torsada vârfurilor); conversia accelerării nesusținute în accelerare susținută; a răspunsului ventricular la fibrilație sau flutter atrial
La fel ca și chinidina	Anorexie, greață, confuzii, halucinații, agranulocitoză și sindrom lupus eritematos-like; alungirea QT asociată cu TV polimorfică (torsada vârfurilor); creștere marcată a ratei metabolice primare (NAPA); foarte probabil cauzează TV polimorfică; conversia TV nesusținute în TV susținută; accelerarea răspunsului ventricular la flutter sau fibrilație atrială
La fel ca și chinidina	Acțiuni anticolinergice, incluzând uscăciunea gurii, încețoșarea vederii, retenție urinară, nesiguranță, constipație, glaucom de unghi închis, insuficiență cardiacă congestivă, mai ales la pacienții cu funcție ventriculară anormală, și alungirea QT asociată cu TV polimorfică (torsada vârfurilor)
TV sau FV, mai ales în cursul ischemiei acute și a infarctului miocardic	Amețeli, parestezii, confuzie, delir, atac de apoplexie, comă; poate depresa nodul sinusal la pacienții cu boală de nod sinusal subiacentă; poate supresa focarele de scăpare la pacienții cu bloc cardiac complet; insuficiența cardiacă congestivă sau boala hepatică cresc riscul efectelor secundare
Tahiaritmii induse de digitală; ocazional eficient în tahiaritmiile ventriculare neinduse de digitală, singur sau în combinație cu alți agenți antiaritmici; TV polimorfică asociată cu alungirea QT	Hipertrofie gingivală, rash, discrazii sanguine, nistagmus, ataxie, stupor, comă, sindrom de lupus eritematos, hiperplazia nodulilor limfatici, neuropatie periferică, hipocalcemie, hiperglicemie, flebite și hipotensiune în cursul administrării iv.
TV, FV, extrasistole ventriculare frecvente	Ataxie, tremor, parestezii, senzație de cap gol, greață, rash, sindrom de lupus eritematos, fibroză pulmonară, supresia măduvei spinării; poate exacerba insuficiența cardiacă la pacienții cu disfuncție ventriculară
Tahiaritmii atriale și ventriculare refractare; TSV datorate reintrării la nivelul nodulului AV și fasciculelor accesorii AV	Greață, vărsături, ataxie, tremor, tulburări de mers, rash
Tahiaritmii atriale și ventriculare refractare; TSV datorate reintrării la nivelul nodulului AV și fasciculelor accesorii la nivel AV	TV refractară polimorfică, fără alungirea QT, dacă doza este crescută prea rapid sau la pacienții cu sistem de conducere anormal; blocare sinusală la pacienții cu funcționare normală a nodulului sinusal; greață, amețeli, vedere încețoșată; poate precipita insuficiența cardiacă la pacienții cu disfuncție ventriculară
Tahiaritmii atriale, inclusiv FA, TSV (nu este aprobat de FDA pentru tratamentul acestor aritmii), tahicardie ventriculară	Poate exacerba aritmiile (crește frecvența, convertește tahicardia nesusținută în tahicardie susținută); acțiunea inotrop negativă poate agrava insuficiența cardiacă congestivă; acțiunea beta-blocantă poate agrava astmul bronșic, blocul AV, senzația de încețoșare a vederii, amețeala, paresteziile, tulburările gustative
Scade frecvența ventriculară în timpul FA, flutterului atrial și al altor tahicardii atriale, în absența preexcitației; TSV datorate reintrării la nivelul nodulului AV, prin intermediul fasciculelor accesorii; aritmii induse de efort; aritmii care apar în prezența hipertiroidismului; TV polimorfe asociate cu sindrom de QT lung congenital	Bradicardie sinusală, bloc nodal AV, insuficiență cardiacă congestivă, bronhospasm, simptome mascate de hipoglicemie
Tahiaritmii atriale și ventriculare (nu este aprobat de FDA pentru tratamentul aritmiilor atriale)	Poate exacerba tahicardia ventriculară; amețeli, greață
FV și TV refractare, în special cele determinate de ischemia acută	Inițial, hipertensiune tranzitorie; ulterior, hipotensiune ortostatică; efectele hipotensoare pot fi prevenite prin medicamente triciclice; greață, vărsături
Tahiaritmii atriale și ventriculare; TSV refractară, datorată reintrării la nivelul nodului AV și reintrării prin intermediul fasciculelor accesorii; nu este aprobat de FDA pentru aritmiile atriale; extrasistole și tahiaritmii atriale și ventriculare (nu este încă aprobat de FDA)	Bradicardie sinusală marcată, bloc cardiac total; administrarea iv. poate provoca hipotensiune; alungirea intervalului QT asociat cu TV polimorfice; niveluri crescute de T_4, hipo- și hipertiroidism; neuropatie periferică; miopatie proximală; fibroză pulmonară; creșterea enzimelor hepatice; hepatită; decolorare gri-albăstruie a pielii; microdepozite corneene; creșterea nivelurilor de digoxină; posibilitatea administrării anticoagulantelor orale; exacerbarea ICC, TV polimorfe asociate cu alungirea intervalului QT
Încetinirea frecvenței ventriculare în timpul FA, flutter-ului atrial și a altor tahicardii atriale în absența preexcitației: TSV datorate reintrării la nivelul nodului AV, reintrării prin intermediul fasciculelor accesorii; tahicardie ventriculară stângă idiopatică	Bradicardie sinusală, blocaj la nivel AV, insuficiență cardiacă congestivă, constipație, edeme periferice, interacțiunii medicamentoase

PR normal (vezi figura 231-6). Extrastimulii atriali cu un interval de cuplaj critic sunt blocați pe calea beta datorită perioadei lor refractare mai lungi și sunt conduși lent pe cale alfa. În cazul când conducerea pe calea alfa este suficient de lentă pentru a permite căii beta să iasă din perioada refractară prealabilă, va urma un singur ecou atrial sau o tahicardie susținută. Susținerea reintrării în nodul AV necesită existența unui echilibru critic între viteza de conducere și perioadele refractare din interiorul nodului AV. Activarea atrială retrogradă și cea ventriculară anterogradă se produc simultan, explicând de ce undele P pot să nu fie vizibile pe ECG de suprafață.

Caractere clinice Reintrarea AV nodală poate produce palpitații, sincope și insuficiență cardiacă, în funcție de frecvența și durata aritmiei și de prezența și severitatea bolii cardiace de fond. Hipotensiunea și sincopa se pot produce prin dispariția bruscă a contribuției atriale la umplerea ventriculară, acest lucru putând duce și la o importantă creștere a presiunii atriale, la edem pulmonar acut și la scăderea umplerii ventriculare. Contracțiile atriale simultane cu cele ventriculare pot produce unde *a* ample cu fiecare bătaie a inimii.

℞ TRATAMENT

Manevrele vagale la pacienții fără hipotensiune, mai ales compresia sinusului carotidian, pot întrerupe aritmia în 80% din cazuri. În cazurile cu hipotensiune, creșterea presiunii prin administrarea intravenoasă prudentă de fenilefrină, cu creșteri progresive de 0,1 mg, poate opri singură aritmia sau în asociere cu compresia sinusului carotidian. Dacă aceste manevre sunt ineficiente, medicamentele de elecție sunt: verapamil (2,5-10 mg intravenos) sau adenozină (6-12 mg intravenos). Noi preferăm utilizarea adenozinei care are un timp de înjumătățire foarte scurt, scăzând posibilitatea apariției efectelor secundare. Beta-blocantele pot fi utilizate pentru rărirea sau oprirea tahicardiei, dar ele reprezintă o a doua alegere terapeutică. Glicozizii digitalici își instalează efectul mai lent și de aceea *nu* sunt indicați în terapie de urgență. În cazul în care acest tratament este fără succes sau când tahicardia are caracter recurent, se recomandă stimularea prin pacemaker temporar, atrial sau ventricular, inserat pe cale endovenoasă. Totuși, cardioversia electrică trebuie avută în vedere în cazurile în care tahicardia provoacă ischemie severă și/sau hipotensiune.

Reintrarea AV nodală poate fi prevenită de obicei prin administrarea medicamentelor ce acționează primar pe calea lentă anterogradă (cum ar fi digitala, beta-blocanții sau blocanții canalelor de calciu), sau pe calea rapidă (clasa IA sau IC; vezi tabelul 231-2). Noi recomandăm ca primă terapie digitala, beta-blocanții sau blocanții canalelor de calciu deoarece raportul risc/beneficiu asociat tratamentului cu astfel de medicamente este mai favorabil pacientului, decât în cazul administrării agenților antiaritmici din clasa IA sau IC. Medicamentele capabile să prevină recurențele împiedică inducerea aritmiei prin stimulare programată. Această tehnică utilizează un cateter pacemaker temporar, conectat la un stimulator fiziologic cu alură variabilă și care poate realiza stimulare cu unul sau mai mulți stimuli prematuri, precis programați în timp. Pacienții simptomatici care necesită tratament cronic pot beneficia de modificarea funcției nodului AV cu ajutorul unui cateter de radiofrecvență. Pe baza acestei metode se pot întrerupe peste 90% din reintrările AV nodale, metoda dovedindu-se sigură cu toate că există un risc de 1-5% de producere a unui bloc AV, care necesită implantarea unui pacemaker permanent.

TAHICARDIA PRIN REINTRARE AV TPSV prin reintrare AV include în circuitul de reintrare un fascicul atrioventricular accesor ascuns. În acest fel, impulsul circulă anterograd de la atrii, prin nodul AV și sistemul His-Purkinje, spre ventriculi și apoi retrograd printr-un fascicul accesor (ascuns) înapoi la atrii. Pacienții cu aceste tulburări au același tip de TPSV ca și pacienții cu sindrom WPW (vezi mai jos), dar fasciculul accesor nu poate conduce în sens anterograd în timpul ritmului sinusal sau în timpul altor tahiaritmii atriale.

Tahicardia prin reintrare AV poate fi inițiată și terminată printr-o EA sau EV. Inițierea TPSV de către o EV este virtual diagnostică pentru reintrarea AV. Alternanța complexelor QRS survine la aproximativ o treime din aceste tahicardii. Undele P apar de obicei după complexele QRS deoarece în timpul reintrării AV activarea atrială trebuie să urmeze celei ventriculare (vezi figura 231-5*B*).

Harta activării atriale are o mare valoare în evaluarea originii acestei tahicardii. Majoritatea fasciculelor accesorii ascunse sunt situate pe partea stângă. Prin urmare, în timpul TPSV sau a stimulării ventriculare, secvența activării inițiale se înregistrează în atriul stâng, de obicei prin intermediul unui cateter plasat în sinusul coronar (figura 231-7). Această activare atrială excentrică este net deosebită de secvența activării normale retrograde în care activarea inițială a atriilor are loc în zona joncțiunii AV. Capacitatea stimulului ventricular de a fi condus la atrii într-un moment în care fasciculul His se găsește în perioada refractară și oprirea tahicardiei printr-un stimul ventricular care nu ajunge la atrii, are valoare de diagnostic pentru conducerea retrogradă printr-un fascicul accesor ascuns.

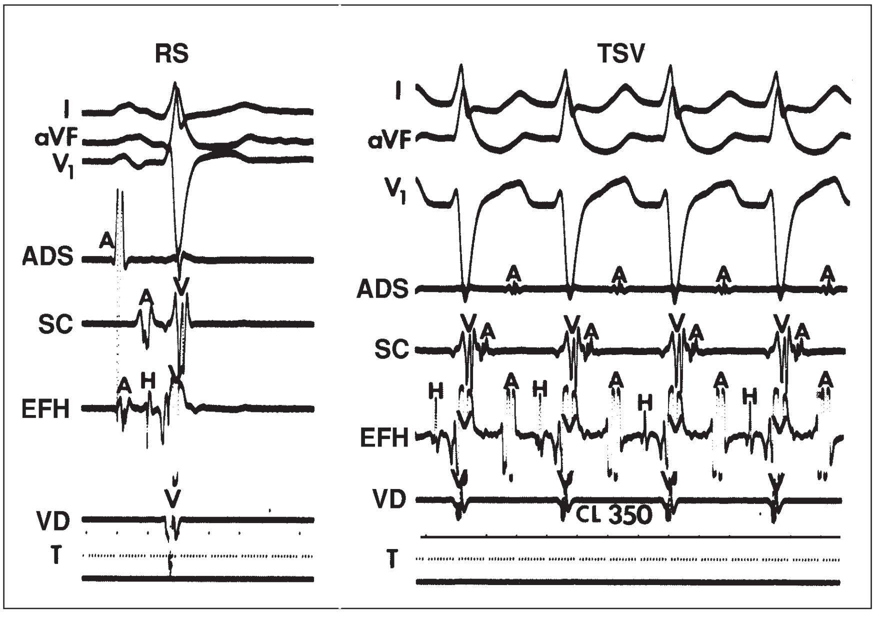


FIGURA 231-7 Înregistrări intracardiace în timpul unei tahicardii supraventriculare folosind un fascicul accesor AV stâng. Sunt prezentate înregistrări intracardiace în timpul ritmului sinusal (RS) și al tahicardiei supraventriculare (TSV). Sunt prezentate derivațiile DI, aVF și V_1 împreună cu electrograme ale atriului drept superior (ADS), sinusului coronar (SC), fasciculului His (EFH) și ventriculului drept (VD). În timpul RS, complexul QRS și intervalele AV și HV sunt normale. În timpul TSV, secvența de activare atrială retrogradă este anormală. Locul cel mai precoce activat de la nivel atrial este în SC, urmat de activarea FH și ADS. Această secvență de activare pune diagnosticul de conducere retrogradă ventriculo-atrială printr-un fascicul accesor AV stâng. [*De la ME Josephson, în Update IV, Harrison's Principles of Internal Medicine, KJ Isselbacher et al (eds), New York, McGraw-Hill, 1983; cu permisiune*]

TRATAMENT

Tratamentul este asemănător cu cel al tahicardiei prin reintrare AV nodală. Deși se pot administra diverși agenți farmacologici, pacienții care necesită tratament cronic sunt considerați candidați pentru ablația prin radiofrecvență a fasciculului accesor. Această metodă necesită un studiu electrofiziologic amănunțit, pentru a exclude alte aritmii ce pot fi responsabile de simptomele pacientului și pentru a localiza fasciculul (fasciculele) accesorii. Eficacitatea acestei proceduri depășește 90%, cu riscuri minime. În puținele cazuri în care ablația prin cateter nu reușește, se poate folosi ablația chirurgicală sau tratamentul medicamentos.

TAHICARDIA PRIN REINTRARE ÎN NODUL SINUSAL ȘI ALTE TAHICARDII ATRIALE Reintrarea în zona nodului sinusal sau în interiorul atriilor este inițiată în mod invariabil de o EA. Aceste aritmii sunt mai rare decât reintrarea AV sau AV nodală și sunt mai frecvent întâlnite în contextul unor boli cardiace organice. În timpul reintrării sinonodale, morfologia undelor P este identică cu cea din timpul ritmului sinusal, dar intervalul PR este alungit. Acest fapt vine în contrast cu tendința de scurtare a intervalului PR din timpul tahicardiei sinusale. În cazul reintrării intraatriale, configurația undelor P diferă de cea din timpul ritmului sinusal, iar intervalul PR este prelungit (figura 231-5*C*).

TRATAMENT

Aritmiile prin reintrare sinonodală sau intraatrială se tratează la fel cu celelalte TPSV-uri prin reintrare, cu deosebirea că ablațiile prin radiofrecvență sunt mai puțin eficiente, deoarece pot exista mai multe focare.

TAHICARDII ATRIALE FĂRĂ REINTRARE Aceste tahicardii pot fi manifestarea intoxicației digitalice sau se pot asocia cu boli grave pulmonare sau cardiace, hipokaliemie sau cu administrarea teofilinei sau a medicamentelor adrenergice. În această ultimă situație, apare de obicei o tahicardie atrială multifocală (TAM) (figura 231-8), care este frecventă în special după administrarea teofilinei. TAM se definește prin prezența a trei sau mai multe unde P consecutive, cu morfologii diferite și cu o frecvență mai mare de 100 bătăi pe minut. TAM are de obicei un răspuns ventricular neregulat, datorită conducerii AV variabile. Există o incidență crescută a fibrilației atriale (50-70%) la pacienții cu TAM. Tratamentul se adresează în primul rând bolii de fond. Aritmiile induse de digitală sunt cauzate de activitatea declanșată și/sau de creșterea automatismului. În astfel de tahicardii atriale cu bloc AV, secundare intoxicației digitale (vezi figura 231-2*B*), frecvența atrială este rareori mai mare de 180 bătăi pe minut și există un bloc AV tipic 2:1. Aritmiile atriale precipitate de digitală se tratează de obicei prin întreruperea administrării acestui medicament.

Tahicardiile atriale prin automatism, care nu sunt induse de digitală, sunt greu de oprit și în aceste situații obiectivul principal al terapiei este controlul frecvenței ventriculare, fie cu ajutorul medicamentelor care influențează nodul AV cum ar fi digitala, beta-blocantele sau blocanții canalelor de calciu, fie prin tehnicile de ablație. Ablația prin cateter și cea chirurgicală au fost aplicate pentru eradicarea focarului ectopic sau pentru crearea unui bloc cardiac care să permită controlul frecvenței ventriculare.

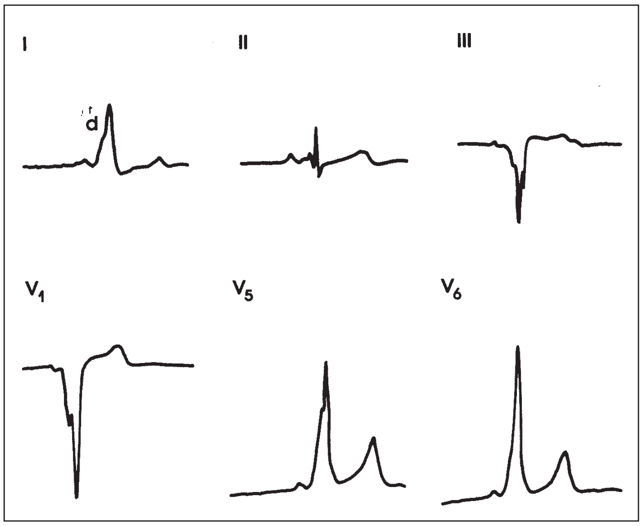


FIGURA 231-9 ECG în sindromul WPW. Se observă un interval PR scurt (0,11 s), un complex QRS larg (0,12 s) și o porțiune ascendentă neregulată a QRS, produsă de activarea ventriculară precoce dată de calea accesorie (unda delta, d în DI). Undele delta negative în V_1 indică localizarea în dreapta a acestei căi. Observați undele Q (unde delta negative) în DIII, mimând infarctul miocardic.

SINDROMUL DE PREEXCITAȚIE (WPW) Cel mai frecvent întâlnit tip de preexcitație ventriculară este cel cu fascicule accesorii atrioventriculare. Aceste căi sunt alcătuite din mănunchiuri de fibre musculare de tip atrial care pot apărea aproape oriunde în jurul inelului AV. Termenul *de sindrom Wolff-Parkinson-White* (*WPW*) se referă la pacienții cu preexcitație pe traseele ECG și tahicardii paroxistice. Prezența acestei căi se asociază cu unele anomalii congenitale dintre care cea mai importantă este anomalia Ebstein.

Căile accesorii atrioventriculare care conduc în sens anterograd se evidențiază pe ECG prin interval PR scurt (< 0,12 s), porțiunea inițială ascendentă a complexului QRS cu aspect caracteristic numită unda delta și un complex QRS larg. Acest aspect rezultă prin fuzionarea undelor de activare ventriculară care circulă atât prin sistemul nod AV-rețea His-Purkinje, cât și prin fasciculul accesor (figura 231-9). Contribuția relativă a fiecărui sistem de activare determină gradul de preexcitare.

În timpul TPSV din WPW, impulsul este de obicei condus anterograd pe calea AV normală și retrograd pe calea accesorie. Elementele caracteristice sunt identice cu cele descrise anterior (pag. 1397). Rareori (aproximativ 5%), tahicardiile care apar la pacienții cu WPW sunt conduse anterograd pe cale accesorie și retrograd pe cale atrioventriculară normală. Această variantă duce la o tahicardie cu complexe QRS largi, în care ventriculii sunt activați în totalitate pe calea accesorie. Flutter-ul atrial și FA sunt, de asemenea, frecvent întâlnite la pacienții cu sindrom WPW. Răspunsul ventricular în flutterul atrial sau fibrilația atrială poate fi neobișnuit de rapid (vezi figura 231-2*E*) putând duce la o fibrilație ventriculară (FV), deoarece calea

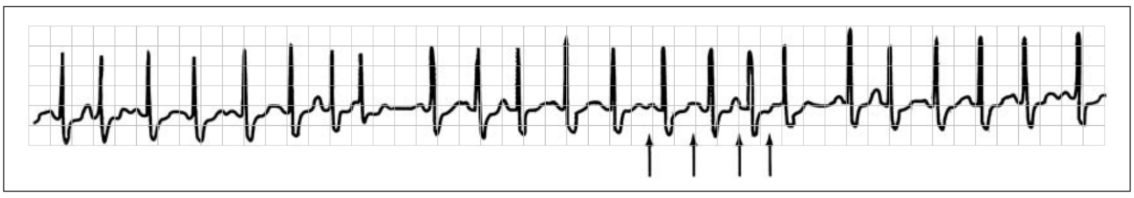


FIGURA 231-8 Tahicardie atrială multifocală. În derivația DI se înregistrează o astfel de aritmie definită prin ≥ 3 unde P consecutive cu morfologii diferite și frecvență > 100 bătăi pe minut (*săgeți*).

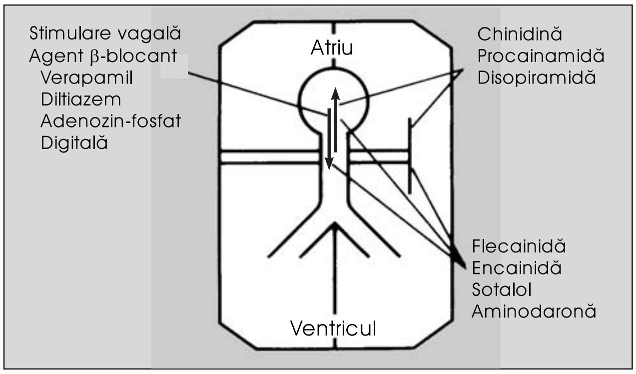


FIGURA 231-10 Locul de acțiune al agenților antiaritmici în sindromul WPW. Atriul, ventriculul, conducerea anterogradă prin nodul AV (↓), conducerea retrogradă prin nodul AV (↑) și fasciculul accesor. Medicamentele care influențează conducerea AV nodală anterogradă sunt prezentate în partea stângă. Tipul IA de antiartimice din dreapta sus influențează conducerea retrogradă prin nodul și conducerea anterogradă prin fasciculul accesor. Medicamentele din dreapta jos influențează ambele conduceri.

accesorie nu prezintă proprietatea de conducere descrescândă a nodului AV.

Obiectivele evaluării electrofiziologice la pacienții suspectați de WPW sunt (1) confirmarea diagnosticului, (2) localizarea căilor accesorii și determinarea numărului acestor căi, (3) demonstrarea rolului căilor accesorii în producerea aritmiei, (4) evaluarea riscului de apariție a unor ritmuri rapide, amenințătoare de viață, în timpul flutter-ului atrial sau al FA și (5) evaluarea opțiunilor terapeutice.

℞ TRATAMENT

Terapia farmacologică are scopul de a modifica proprietățile electrofiziologice (cum ar fi refractaritatea sau viteza de conducere) ale uneia sau mai multor părți ale circuitului de reintrare. Aceasta se realizează frecvent cu ajutorul unor agenți cum ar fi beta-blocantele sau blocanții canalelor de calciu, care încetinesc conducerea și scad refractaritatea nodului AV sau agenți cum ar fi chinidina sau flecainida care încetinesc conducerea și cresc refractaritatea în special a căii accesorii. Unele droguri pot avea efecte la mai multe niveluri ale circuitului (figura 231-10).

Tratamentul de urgență al episoadelor de TPSV la pacienții cu sindrom WPW este similar cu cel al TPSV la pacienții cu fascicule accesorii ascunse.

La pacienții cu sindrom WPW și FA trebuie efectuată cardioversia electrică, dacă apar ritmuri ventriculare rapide, amenințătoare de viață. Ca alternativă, administrarea lidocainei (3-5 mg/kg) sau a procainamidei (15 mg/kg) pe cale intravenoasă mai mult de 15-20 min duce de obicei la rărirea alurii ventriculare. Administrarea de digitală sau verapamil intravenos trebuie făcută cu extremă prudență la pacienții cu sindrom WPW și FA deoarece aceste medicamente pot scurta perioada refractară a căii accesorii și pot crește frecvența ventriculară, determinând astfel creșterea riscului de fibrilație ventriculară. Tratamentul cronic pe cale orală cu verapamil nu prezintă acest risc. Beta-blocantele nu sunt utile în asociere cu medicamentele menționate mai sus, în scopul reducerii răspunsului ventricular în timpul FA, când conducerea impulsurilor spre ventriculi are loc pe cale accesorie. Deși stimularea prin pacemaker atrial sau ventricular poate adesea opri episodul de TPSV la pacienții cu sindrom WPW, această metodă poate induce FA. Din acest motiv, cardiostimularea permanentă trebuie descurajată.

În timp ce ablația chirurgicală a fasciculelor accesorii oferă o rezolvare definitivă a crizelor de tahicardie supraventriculară (TSV) și de FA asociate TSV, introducerea tehnicii de ablație prin cateter de radiofrecvență a eliminat practic tehnicile chirurgicale. Ablația prin cateter a căilor accesorii este posibilă în peste 90% din cazuri și prezintă tratamentul de elecție la pacienții cu aritmia simptomatică. Această metodă este mai sigură, mai ieftină și la fel de eficientă ca și metoda chirurgicală. Aceasta din urmă poate fi indicată pacienților la care ablația prin cateter eșuează.

TAHICARDIA JONCȚIONALĂ NEPAROXISTICĂ (TJN) Această tulburare de ritm apare de obicei în condiții de creștere a automatismului sau de activitate declanșată la nivelul joncțiunii AV și este cel mai frecvent dată de intoxicația digitalică, infarct miocardic de perete inferior, miocardită, exces de catecolamine endogene și exogene, reumatism articular acut sau chirurgie valvulară.

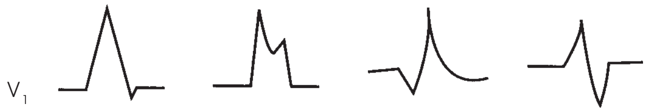
Debutul acestei tahicardii este de obicei gradat, cu o perioadă de „încălzire“ înaintea stabilizării ritmului, cu o frecvență cuprinsă între 70-150 bătăi pe minut, frecvențele mai rapide fiind de obicei asociate cu intoxicația digitalică. TJN se recunoaște pe ECG printr-un complex QRS identic cu cel din timpul ritmului sinusal. Frecvența poate fi influențată de tonusul nervos vegetativ și poate fi crescută de catecolamine, agenți vagolitici sau efort și poate fi ușor încetinită prin compresia

Tabelul 231-3

Tahicardia cu complexe largi

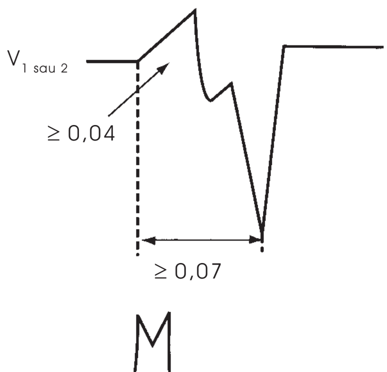
CRITERII ECG CE SUGEREAZĂ TAHICARDIA VENTRICULARĂ

1. Disociația AV
2. Durata QRS: > 0,14 s cu aspect de BRD
   > 0,16 s cu aspect de BRS
3. Axa QRS: deviație axială la stânga cu aspect de BRD
   deviație axială extremă stângă (axă nord-vest) cu aspect de BRS
4. Concordanța complexelor QRS în derivațiile precordiale
5. Aspectul morfologic al complexelor QRS
   BRD: complex mono- sau bifazic în V_1
   RS (*doar în deviația axială stângă*) sau QS în V_6





BRS: undă R largă în V_1 sau $V_2 \geq 0{,}04$ s
durata de la debutul QRS până la vârful undei S în V_1 sau $V_2 \geq 0{,}07$ s
panta descendentă a undei S crestată în V_1 sau V_2
undă Q în V_6





sinusului carotidian. Dacă TJN apare în contextul intoxicației digitalice, ea se asociază de obicei cu bloc AV și/sau disociație AV. Conducerea retrogradă apare mai frecvent imediat postchirurgie cardiacă, datorită accentuării tonusului simpatic.

TRATAMENT

Tratamentul se adresează direct eliminării factorilor etiologici. Oprirea administrării de digitală este obligatorie, deoarece intoxicația digitalică este cauza cea mai frecventă a acestei aritmii. Apariția altor manifestări severe de intoxicație digitalică, cum ar fi excitabilitatea crescută ventriculară sau atrială, impune necesitatea unui tratament cu lidocaină sau beta-blocante și uneori administrarea anticorpilor antidigitală (fragmente Fab). Cardioversia acestui ritm este contraindicată, în mod special în intoxicația digitalică. În cazurile cu conducere AV normală, stimularea atrială poate capta și depăși focarul joncțional, restabilind sincronizarea atrioventriculară necesară maximizării debitului cardiac. TJN nu este de obicei o tulburare de ritm cronică, recurentă și concentrarea atenției medicului asupra factorilor precipitanți acuți poate rezolva adesea tahicardia.

TAHICARDIA VENTRICULARĂ (TV) *TV susținută* se definește ca acea tahicardie ventriculară care durează mai mult de 30 s sau care necesită oprire, datorită colapsului hemodinamic. TV apare în general în cadrul diferitelor boli cardiace organice, cel mai frecvent în boala cardiacă ischemică cronică asociată cu un infarct miocardic în antecedente. TV susținută se poate întâlni și în cardiomiopatii nonischemice, în tulburări metabolice, intoxicații medicamentoase sau în sindrom QT prelungit și, ocazional, poate apărea în absența unei boli cardiace sau a altor factori predispozanți. TV nesusținută (trei bătăi în 30 s) apare de asemenea în cadrul bolilor cardiace, dar poate apare și la pacienții fără o boală cardiacă, chiar mai frecvent decât TV susținută. În timp ce TV nesusținută nu produce de obicei simptome, TV susținută este aproape întotdeauna simptomatică, asociindu-se frecvent cu tulburări severe hemodinamice și/sau apariția ischemiei miocardice. Existența unui substrat anatomic bazal, în afara ischemiei acute, reprezintă de cele mai multe ori cauza majorității episoadelor recurente de TV susținută, uniformă. Ischemia acută pare să joace un rol redus în geneza TV susținute, uniforme la pacienții cu infarct miocardic vechi, dar poate avea un rol în degenerarea TV stabile în fibrilație ventriculară (FV) sau în inițierea unei TV polimorfe. Majoritatea episoadelor de fibrilație ventriculară încep cu TV.

Diagnosticul ECG de TV este sugerat de o tahicardie cu frecvență de peste 100 bătăi pe minut, cu complexe QRS largi. Configurația QRS în timpul oricărui episod de TV poate fi uniformă (monomorfă) (figura 231-3*B*) sau poate varia de la o bătaie la alta (polimorfă) (figura 231-3*C*). *Tahicardia bidirecțională* se referă la o TV care prezintă alternanța amplitudinii și axei complexului QRS. Tipic, acesta apare ca un complex QRS cu aspect de BRD cu axa electrică deviată la stânga (superior) sau la dreapta (inferior). Deși ritmul este aparent regulat, pot exista mici neregularități. Activitatea atrială poate fi disociată de cea ventriculară sau atriile pot fi depolarizate retrograd. Debutul tahicardiei este în general brusc, dar poate fi gradat în TV neparoxistice. TV paroxistică este de obicei inițiată de o EV.

Diagnosticul diferențial între tahicardia supraventriculară cu conducere aberantă și TV este important, deoarece implicațiile clinice și tratamentul celor două aritmii sunt complet diferite. Cel mai important indicator clinic al TV este prezența unei boli cardiace organice. Observarea unei unde *a* intermitente și o variație a zgomotului I cardiac sugerează o disociație AV și au rol de diagnostic pentru TV. În majoritatea cazurilor, diagnosticul poate fi și trebuie stabilit prin examinarea atentă a ECG cu 12 derivații. Manevrele farmacologice, cum ar fi administrarea intravenoasă de verapamil sau adenozină, pot fi riscante și trebuie evitate. De mare utilitate este și compararea traseului ECG cu 12 derivații din timpul tahicardiei cu cel din timpul ritmului sinusal. Dacă traseele cu ritm sinusal demonstrează aceleași caracteristici morfologice ca cele din timpul tahicardiei, se stabilește diagnosticul de TPSV cu conducere aberantă. Dacă pe traseele cu ritm sinusal apare un aspect ECG de infarct miocardic acut, acesta sugerează posibilitatea prezenței unui substrat anatomic necesar pentru TV. Caracteristicile ECG cu 12 derivații din timpul tahicardiei care sugerează originea ventriculară a aritmiei sunt: (1) complex QRS > 0,14 s în absența tratamentului antiaritmic, (2) disociația AV (cu sau fără fuziunea și captura bătăilor) sau conducere retrogradă variabilă (figura 231-11), (3) axa QRS orientată superior în prezența unui aspect de BRD major, (4) concordanța aspectului QRS în toate derivațiile precordiale (de exemplu, complexele sunt toate pozitive sau toate negative) și (5) alte aspecte (morfologia) ale complexului QRS cu durată prelungită care nu pot fi încadrate nici în aspectul de BRD major, nici în cel de BRS major. (Vezi tabelul 231-3 pentru o prezentare mai detaliată a criteriilor ECG care sugerează diagnosticul de TV și nu de TSV în cazul tahicardiilor cu complexe QRS largi.) Existența unei tahicardii cu complexe largi, bizare, cu ritm foarte neregulat sugerează o FA cu conducere pe o cale AV accesorie (vezi figura 231-2*E*). În mod similar, prezența unor complexe QRS > 0,20 s este neobișnuită pentru o TV în absența tratamentului antiaritmic, fiind mult mai caracteristică pentru un sindrom de preexcitație. Verapamilul administrat intravenos oprește cele mai recalcitrante TSV care interesează joncțiunea AV, dar este rareori eficient în TV. Datorită acestei proprietăți, verapamilul a fost utilizat pentru a diferenția TSV cu conducere aberantă de TV. Totuși, această manevră este extrem de riscantă, deoarece verapamilul administrat intravenos produce frecvent stop cardiac la pacienții cu TV.

Reproducerea TV susținute uniforme a fost posibilă la peste 95% din pacienții cu această tulburare de ritm, folosind stimularea programată. La majoritatea pacienților, TV este

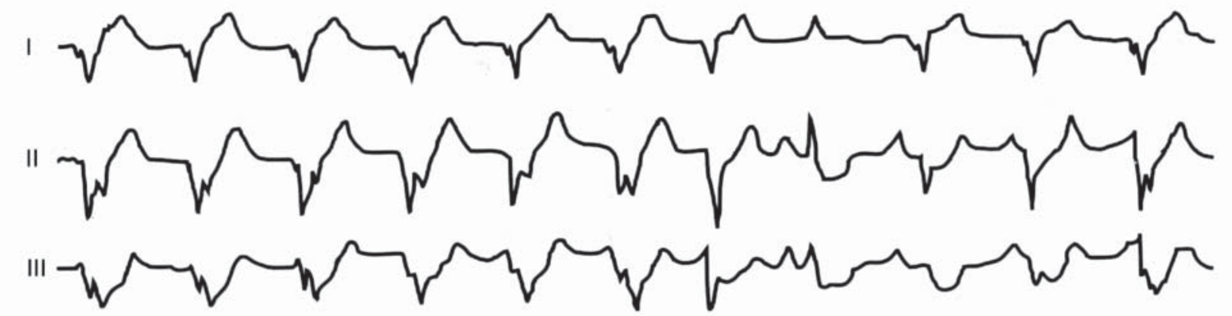


FIGURA 231-11 TV cu disociație AV. Undele P sunt disociate de complexele largi ale ritmului de bază și determină fuziune și captura bătăilor (complexele 7 și 8).

inițiată cu ajutorul unui stimul ventricular precoce, urmat, de regulă, de apariția unei TV susținute monomorfe, cu aceeași morfologie ca și aritmia spontană. Semnificația clinică a TV polimorfe inițiate prin stimularea programată nu este clară, deoarece aplicarea unor stimulări mai agresive (de exemplu, utilizarea a 3 sau 4 extrastimuli) poate induce TV polimorfă sau chiar FV, la unii subiecți normali și la pacienți care nu au avut niciodată tulburări de ritm manifeste clinic.

TV susținută uniformă poate fi oprită prin stimulare programată sau prin stimulare prin pacemaker rapid, în cel puțin 75% din cazuri; restul necesită cardioversie. Capacitatea de a iniția și de a opri o TV susținută uniformă permite evaluarea eficienței terapiei farmacologice și electrice a acestei aritmii.

Testele ce reproduc sistarea TV prin stimulare programată sunt utile în evaluarea eficienței pe termen lung a pacemakerilor antitahicardici în timpul episoadelor paroxistice ale aritmiei. Din păcate, stimularea rapidă, cea mai eficientă formă de tratament, poate accelera tahicardia și/sau poate produce FV. De aceea, stimularea antitahicardică este o terapie viabilă doar dacă stimulatorul are și proprietăți de defibrilator.

Trăsături clinice Simptomele produse de TV depind de frecvența ventriculară, durata tahicardiei, prezența și amploarea bolii cardiace de fond. Dacă tahicardia este rapidă și se asociază cu disfuncții miocardice severe și boală cerebrovasculară, apariția hipotensiunii și a sincopei este frecventă. Totuși, stabilitatea hemodinamică nu exclude diagnosticul de TV. Pierderea contribuției atriale la umplerea ventriculară, frecvența cardiacă și secvența anormală de activare ventriculară sunt factori importanți ce duc la scăderea debitului cardiac în timpul TV.

Prognosticul TV depinde de boala cardiacă de fond. Apariția TV susținute în primele 6 săptămâni de la debutul unui infarct miocardic acut are un prognostic sever, mortalitatea la 1 an fiind de 75%. Pacienții cu TV nesusținută apărută după un infarct miocardic au un risc de deces de 3 ori mai mare față de un grup comparabil de pacienți fără această aritmie. Totuși, nu a fost stabilită o relație de tip cauză-efect între TV nesusținută și moartea subită. Pacienții fără boală cardiacă dar care prezintă TV uniformă au un prognostic bun și un risc extrem de mic de moarte subită.

Rx TRATAMENT

Înaintea începerii tratamentului trebuie făcută o evaluare a raportului risc-beneficiu la fiecare tip de TV. Acest lucru este important, deoarece agenții antiaritmici pot produce sau chiar exacerba aritmia pentru prevenirea căreia sunt administrați. În general, pacienții cu TV dar fără o boală cardiacă organică au o evoluție benignă; acești pacienți cu TV nesusținute, asimptomatice, nu necesită tratament, deoarece acesta nu va influența prognosticul. Excepție fac pacienții cu sindrom de QT prelungit congenital. Acești pacienți au TV polimorfe recurente și o mortalitate crescută prin moarte subită dacă nu sunt tratați. Pacienții cu TV susținută în absența unei boli cardiace necesită de obicei tratament deoarece aritmia produce diverse simptome. Aceste TV pot răspunde la beta-blocante, verapamil sau agenți din clasa IA sau IC sau clasa III. În cazul pacienților cu TV și boală cardiacă organică este necesară aplicarea promptă a cardioversiei electrice (vezi mai jos), dacă sunt prezente tulburări hemodinamice severe sau dacă se evidențiază semne de ischemie, insuficiență cardiacă congestivă sau hipoperfuzie cerebrală. Dacă pacienții cu boală cardiacă organică tolerează bine TV, se poate încerca un tratament medicamentos. Procainamida este probabil cel mai eficient agent în tratamentul de urgență. Fie că oprește sau nu tahicardia, acest medicament rărește frecvența ventriculară aproape întotdeauna. Dacă pacientul este stabil, iar tratamentul medicamentos nu a dus la oprirea tahicardiei, se poate încerca oprirea tahicardiei prin suprastimulare cu ajutorul unui cateter plasat la apexul ventriculului drept pe cale endovenoasă.

Stimularea programată reprezintă probabil cea mai eficientă metodă de alegere a antiaritmicului cel mai potrivit pentru prevenirea TV susținute, recurente. După ce se demonstrează că TV poate fi reprodusă în absența tratamentului antiaritmic, se studiază efectul diferitelor antiaritmice și se selectează agentul antiaritmic care previne inițierea tahicardiei; prevenirea cu succes a aritmiei pe termen lung se poate obține la 90% din pacienți. Nivelurile antiaritmicului, demonstrate a avea eficiență în laborator, trebuie menținute în mod cronic. Din păcate prevenirea TV inductibile se estimează la aproximativ 50% din cazuri. Folosirea monitorizării Holter pentru a ghida tratamentul, deși susținută de unii, e puțin valoroasă.

Stimularea antitahicardică a fost folosită ca o metodă de oprire a tahicardiei care a fost oprită în mod reproductibil prin stimulare în laboratorul de electrofiziologie. Dispozitivele pentru stimularea automată antitahicardică nu se folosesc singure, deoarece stimularea în timpul TV poate accelera tahicardia, convertind o tahicardie stabilă într-una instabilă și poate produce o afectare hemodinamică severă. Totuși, dispozitivele care realizează o combinație între stimularea antitahicardică și defibrilatorul implantabil automat (DIA) (vezi mai jos) asigură o soluție „de rezervă“ în eliminarea aritmiilor instabile.

Introducerea cateterelor endocardice și a cartografierii intracardiace au dus la elaborarea unor tehnici chirurgicale de tratare a TV. Cartografierea activării permite identificarea locului de origine al aritmiei. În centrele experimentate în cartografiere, intervențiile chirurgicale efectuate pentru eradicarea TV au fost eficiente la majoritatea pacienților. Deși majoritatea pacienților cu TV și boală cardiacă ischemică aveau tulburări severe ale funcției ventriculului stâng și boală coronariană multivasculară, mortalitatea operatorie a fost între 8 și 15%. Postoperator, mai mult de 90% dintre supraviețuitori au fost controlați fie fără tratament (două treimi), fie cu tratament antiaritmic (o treime), care a fost ineficient în controlarea acestor ritmuri anterior operației.

Tipuri specifice de TV *Torsada vârfurilor* (figura 231-12) este o TV caracterizată printr-un aspect polimorf al complexelor

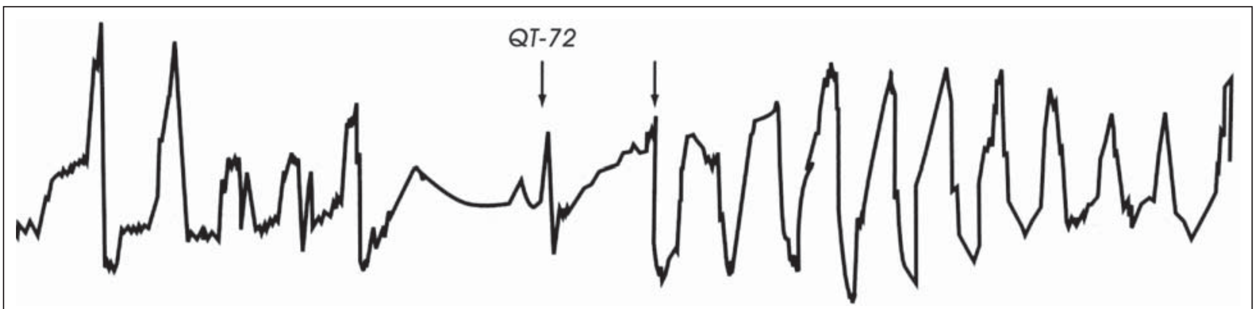


FIGURA 231-12 Torsada vârfurilor. TV polimorfă este asociată cu o pauză și intervalul QT este de 0,72 s.

QRS, care variază în amplitudine și în lungimea ciclului, creând aspectul unor oscilații în jurul liniei de bază. Acest ritm este, prin definiție, asociat cu alungirea intervalului QT. Aceasta din urmă poate apărea în tulburări electrolitice (mai ales hipokalemie și hipomagnezemie), după tratament cu diverse antiaritmice (în special chinidina), fenotiazine, antidepresive triciclice, diete proteice lichide, afecțiuni intracraniene și bradiaritmii, mai ales bloc AV grad III. De asemenea, QT prelungit poate fi idiopatic, congenital sau dobândit.

Caracteristica ECG este o TV polimorfă, precedată de o alungire marcată a intervalului QT, adesea peste 0,60 s. Acești pacienți au adesea frecvente episoade de TV nesusținută polimorfă asociată cu sincope recurente, dar pot prezenta fibrilație ventriculară și moarte subită.

Tratamentul trebuie orientat spre înlăturarea factorilor precipitanți, de ex. corectarea tulburărilor metabolice și eliminarea medicamentelor care alungesc intervalul QT. Suprastimularea atrială sau ventriculară și administrarea magneziului s-au dovedit, de asemenea, utile în oprirea și prevenirea aritmiei, la cei la care torsada vârfurilor a fost indusă de medicamente. În cazul pacienților cu sindrom QT prelungit congenital, beta-blocantele reprezintă tratamentul principal; de asemenea, pot fi utili unii agenți care scurtează intervalul QT (de exemplu, fenitoina). Simpatectomia cervicotoracală a fost propusă ca o modalitate de tratament în sindromul QT prelungit congenital, dar adesea ea nu s-a dovedit eficientă ca unică metodă terapeutică. Deseori este necesară stimularea cu pacemaker în combinație cu β-blocantele și simpatectomia.

TV polimorfe asociate cu intervale QT normale, la pacienți cu boală cardiacă ischemică și care sunt inițiate de o EV cu fenomen „R pe T", sunt probabil produse prin reintrare, iar tratamentul lor este complet diferit. Ele realizează o falsă impresie de torsadă a vârfurilor. În aceste situații agenții de clasa I sau III pot fi cea mai eficientă formă de tratament și trebuie administrați în doză antiaritmică maximă. Totuși, aceste tulburări de ritm pot rezulta și ca urmare a unor episoade acute, severe de ischemie și răspund numai la rezolvarea ischemiei, de obicei prin revascularizație.

Ritmul idioventricular accelerat Această aritmie, denumită și *TV lentă*, prezintă o frecvență între 60-120 bătăi pe minut și apare de obicei în cadrul infarctului miocardic acut, adesea în timpul reperfuziei. Poate apărea de asemenea după operații pe cord, la pacienții cu cardiomiopatie, febră reumatică sau intoxicație digitalică, ca și la unii subiecți fără dovada existenței unei boli cardiace. Aritmia este de obicei tranzitorie și rareori produce simptome sau tulburări hemodinamice semnificative.

Tratamentul este rareori necesar și trebuie luat în considerație numai dacă apar simptome datorate afectării hemodinamice, cel mai frecvent prin disociație AV. În majoritatea cazurilor atropina poate accelera rata nodului sinusal, care depășește ritmul ventricular.

FLUTTER-UL VENTRICULAR ȘI FIBRILAȚIA VENTRICULARĂ (FV) (vezi figura 231-13; vezi și capitolul 39) Aceste aritmii apar mai frecvent la pacienții cu boală cardiacă ischemică. De asemenea, pot surveni după administrarea unor medicamente antiaritmice, în special cele ce alungesc intervalul QT și produc torsada vârfurilor (vezi mai sus), la pacienți cu hipoxie sau ischemie severă și la cei cu WPW care dezvoltă FA cu răspuns ventricular foarte rapid (vezi pag. 1401). Electrocutările pot cauza frecvent stop cardiac prin FV. Debutul acestor aritmii este urmat rapid de pierderea conștienței și de moarte, dacă nu sunt tratate. Episoadele de stop cardiac surprinse în timpul monitorizării Holter au arătat că aproximativ 3/4 din morțile subite sunt datorate TV sau FV.

La pacienții cu FV nonischemică, instalarea aritmiei începe de obicei cu un scurt traseu de TV rapidă inițiată de o EV relativ tardivă. Totuși, în cazul pacienților cu infarct sau ischemie miocardică acută, FV este de obicei precipitată de o singură EV precoce, care cade pe unda T în faza vulnerabilă, ducând la o TV rapidă care degenerează în FV (vezi figura 231-13).

Contextul clinic în care apare FV este important. Majoritatea pacienților cu FV primară în primele 48 ore de la debutul unui infarct acut au un prognostic bun pe termen lung, cu o foarte mică rată de recurență sau de moarte subită cardiacă. Mortalitatea pe termen scurt poate fi totuși ușor crescută. Spre deosebire de acești pacienți, cei cu FV în afara perioadei de debut a infarctului miocardic acut au o rata de recurență de 20-30% în următorul an (vezi capitolul 39).

Flutter-ul ventricular apare de obicei ca o undă sinusoidală cu o frecvență de 150-300 bătăi pe minut. Aceste oscilații fac imposibilă descrierea unei morfologii specifice a aritmiei și, în unele cazuri, deosebirea ei de o TV rapidă. FV se recunoaște prin ondulații neregulate, grosolane, cu amplitudini, contururi și frecvențe neregulate (vezi figura 231-13). Studiile electrofiziologice au demonstrat că deși aspectul FV pe ECG de suprafață este aparent grosier, de obicei aritmia debutează cu o secvență rapidă repetitivă de TV care în final generează multiple microcircuite de reintrare.

Studiile electrofiziologice s-au dovedit utile la pacienții care au supraviețuit unui stop cardiac. Stimularea programată a arătat că la aproximativ 70% dintre acești pacienți se poate induce în mod reproductibil o TV susținută. Tratamentul este prezentat în capitolul 39.

Rx TRATAMENT

Tratamentul farmacologic antiaritmic Înaintea instituirii unui tratament antiaritmic este necesară corectarea unor factori agravanți cum ar fi: tulburări metabolice tranzitorii, insuficiență cardiacă congestivă, ischemie acută miocardică. În unele cazuri, această corecție poate fi suficientă pentru controlul aritmiei. De asemenea, trebuie avut în vedere rolul potențial al antiaritmicelor în exacerbarea sau producerea tulburărilor de ritm. Trebuie să recunoaștem că în prezent nu cunoaștem complet efectele agenților antiaritmici asupra debutului spontan al tahiaritmiilor. În unele cazuri, ele pot facilita debutul aritmiilor.

Antiaritmicele se folosesc în principal în trei situații: (1) pentru oprirea unei aritmii acute, (2) cu scop de prevenire a recurenței unei aritmii și (3) pentru prevenirea aritmiilor amenințătoare pentru viață în cazul pacienților cu risc crescut de apariție a acestor aritmii, dar la care nu au apărut niciodată. (Tratamentul de urgență al tahiaritmiilor este rezumat în tabelul 231-4.)

Majoritatea antiaritmicelor disponibile au un raport toxicitate/efect terapeutic scăzut; toate pot prezenta efect proaritmic și deci pot accentua tulburările de ritm existente. Concentrațiile serice ale majorității antiaritmicelor de uz curent pot fi deter-

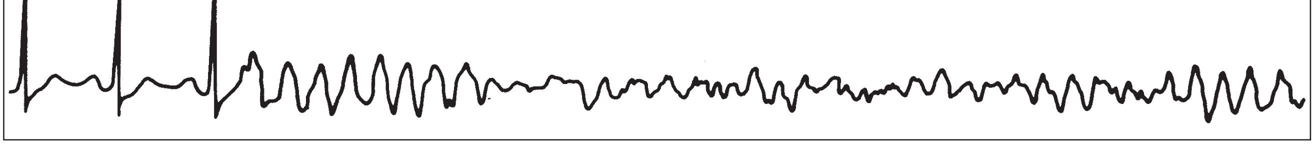


FIGURA 231-13 Fibrilație ventriculară. În cazul unui pacient cu boală coronariană, FV este inițiată printr-o EV care produce o TV rapidă polimorfă ce degenerează rapid în FV (observați ondulațiile liniei de bază, care nu permit distincția între sistolă și diastolă)

minate. Standardele pentru nivelurile terapeutice și cele toxice oferă doar o orientare grosolană în alegerea dozelor optime pentru fiecare pacient în parte. Nivelul terapeutic al unui antiaritmic la un pacient dat reprezintă acea concentrație la care se obține efectul antiaritmic dorit, iar nivelul toxic pentru fiecare pacient reprezintă concentrația la care apar efectele adverse. Deoarece multe efecte sunt direct proporționale cu concentrația medicamentului, se recomandă menținerea celor mai scăzute concentrații la care se manifestă efectul antiaritmic.

În vederea stabilirii nivelului terapeutic pentru un pacient, este necesară aprecierea eficienței medicamentului prin comparație cu un standard. În cazul unui pacient cu o tulburare de ritm continuă, administrarea medicației antiaritmice se face în mod empiric până la oprirea aritmiei. Identificarea unui factor precipitant repetabil, cum ar fi efortul, permite efectuarea unor testări repetate ale medicamentului în timpul unei astfel de manevre de provocare. Din păcate, majoritatea aritmiilor sunt sporadice și imprevizibile, fără a se putea identifica factori precipitanți. În aceste cazuri, evaluarea eficacității antiaritmicelor poate dura luni de zile, dacă aceasta se bazează pe observarea recurențelor spontane după fiecare medicament antiaritmic. Acest tip de evaluare a eficacității medicamentului poate fi aplicat în cazul aritmiilor care nu amenință viața pacientului și este nepotrivit în cazul aritmiilor care compromit echilibrul hemodinamic sau care produc sincope sau stop cardiac. În aceste situații se folosesc două metode de evaluare a eficacității medicamentelor antiaritmice. Prima constă în monitorizarea ECG continuă, înainte și după administrarea antiaritmicului și se folosește pentru a determina efectul pe care îl are fiecare medicament asupra ectopiei spontane atriale sau ventriculare. Metoda presupune că mecanismul responsabil de producerea unor aritmii susținute este același cu cel care produce depolarizări premature izolate (ceea ce poate fi adevărat sau nu) și deci eradicarea aritmiilor izolate duce și la prevenirea aritmiilor susținute. Această metodă are o serie de limitări. În primul rând, pacienții prezintă mari variații spontane ale frecvenței extrasistolelor, fapt care poate mima un efect antiarimic. În al doilea rând, 25-30% dintre pacienții cu aritmii ventriculare susținute, cum ar fi TV sau FV, prezintă rareori ectopie spontană. În ultimul rând, mulți pacienți prezintă o discordanță între efectul antiaritmicelor asupra ectopiei spontană și efectul acelorași agenți asupra aritmiilor susținute.

O metodă alternativă de apreciere a eficienței medicamentelor antiaritmice este stimularea programată. Numeroase studii au demonstrat că majoritatea tahiaritmiilor clinice supraventriculare și ventriculare pot fi inițiate în mod reproductibil și oprite în condiții de siguranță cu ajutorul acestei tehnici. Inițial, studiile se efectuează în condiții bazale, în absența tratamentului antiaritmic (figura 231-14). Dacă aritmia clinică a pacientului poate fi inițiată, atunci se poate aprecia eficiența diferitelor antiaritmice în prevenirea reinducerii aritmiei, fie după administrarea prealabilă a medicamentului pe cale intravenoasă, fie după câteva zile de încărcare pe cale orală, necesare pentru atingerea concentrației serice eficiente. Aplicarea acestei metode presupune că (1) aritmia indusă și cea spontană sunt identice și (2) prevenirea inducerii aritmiei se corelează cu prevenirea tahicardiilor recurente spontane în condițiile administrării aceluiași antiaritmic. Tehnica a fost validată la pacienți cu diverse tahicardii paroxistice supraventriculare prin reintrare, TV și FV. Metoda este sigură dacă este realizată cu grijă pentru pacient, complicațiile posibile fiind aceleași cu ale oricărui cateterism intravascular. Interpretarea corectă a rezultatelor stimulării programate depinde de corelarea aritmiei spontane a pacien-

Tabelul 231-4

Tratamentul farmacologic de urgență al tahiaritmiilor

Aritmie	Medicament
Tahiaritmii atriale (inclusiv FA și flutter atrial) la pacienți fără sindrom de preexcitație	Tratament inițial: verapamil, diltiazem sau agenți beta-blocanți pentru a controla răspunsul ventricular, apoi procainamida sau chinidina
Tahiaritmii atriale (inclusiv FA și flutterul atrial) la pacienți cu sindrom de preexcitație	Procainamidă
TSV cu frecvență regulată și QRS îngust	Adenozină
	Verapamil
TV susținută monomorfă	Procainamidă Lidocaină

NOTĂ: FA = fibrilație atrială; TSV = tahicardie supraventriculară; TV = tahicardie ventriculară.

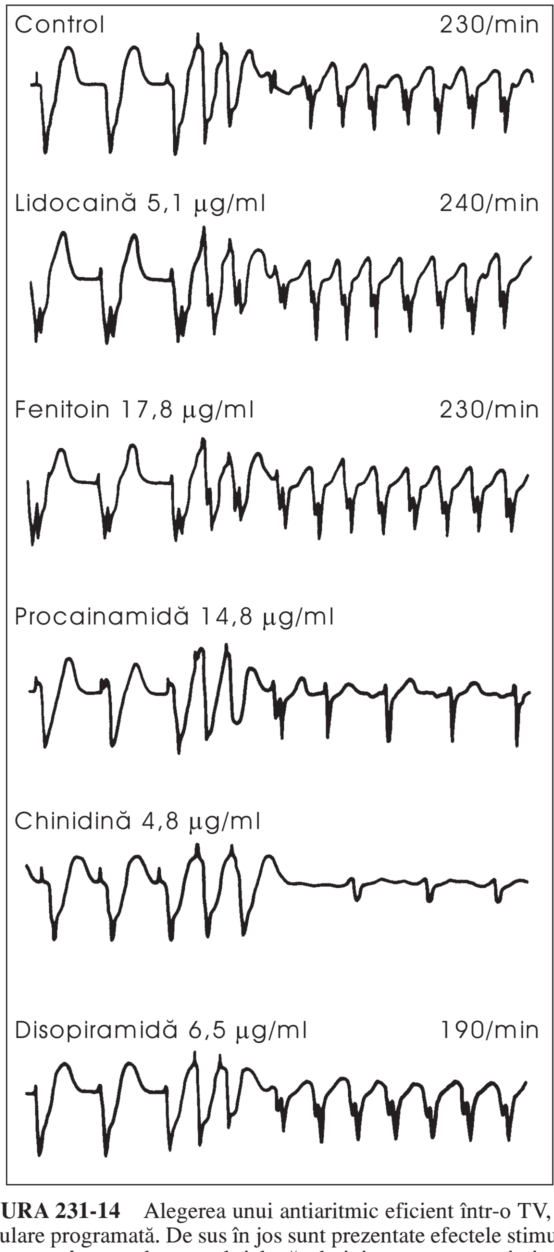


FIGURA 231-14 Alegerea unui antiaritmic eficient într-o TV, prin stimulare programată. De sus în jos sunt prezentate efectele stimulării programate în stare de control și după administrarea unor antiaritmice. În timpul stării de control doi stimuli extraventriculari inițiază o TV cu 230 bătăi pe minut. Lidocaina, fenitoinul și disopiramida, având concentrațiile plasmatice prezentate, nu pot preveni inducerea tahicardiei. Atât procainamida, cât și chinidina, la concentrațiile plasmatice menționate, previn inițierea tahicardiei susținute. Administrarea orală cronică a chinidinei a dus la prevenirea efectivă a recăderii acestei aritmii. (*După JA Kastor et al, N Engl J Med 304:1004, 1981; reprodus cu permisiune.*)

tului cu cea indusă în laborator, privind frecvența și morfologia undelor, pentru a fi siguri că aritmia indusă în laborator este aceeași aritmie care apare spontan și provoacă simptome.

CLASIFICAREA MEDICAMENTELOR ANTIARITMICE Au fost propuse mai multe clasificări ale medicamentelor antiaritmice, dar cea mai frecvent folosită este o modificare a celei propuse de Vaughan și Williams (vezi tabelul 231-1). Această clasificare se bazează pe capacitatea antiaritmicelor de a modifica la nivelul celulei miocardice (1) curenții ionici excitatori (Na^+ sau Ca^{2+}), (2) durata potențialului de acțiune și (3) automatismul (faza a 4-a a depolarizării). Aceste efecte ale medicamentelor asupra celulelor cardiace izolate explică unele din proprietățile antiaritmicelor. Astfel, scăderea fluxurilor excitatorii prin antiaritmicele din clasa I și clasa IV, duce la încetinirea vitezei de conducere și întreruperea aritmiilor prin blocarea conducerii în ariile de excitabilitate marginală, unde viteza de conducere este deja mică. Clasa III de antiaritmice își exercită efectul prin creșterea refractarității datorită prelungirii duratei potențialului de acțiune. Totuși, clasificarea prezintă o serie de limitări. Efectele electrofiziologice ale acestor medicamente in vivo pot fi diferite de efectele asupra celulelor izolate. De asemenea, nu sunt luate în considerație efectele asupra frecvenței cardiace și asupra geometriei fibrelor miocardice. Nu toate medicamentele (de exemplu, adenozina) sunt incluse în această clasificare. În sfârșit, unele antiaritmice (de exemplu, amiodarona), prezintă proprietăți ale mai multor clase. Utilizările și acțiunile antiaritmicelor disponibile în mod obișnuit sunt prezentate în tabelele 231-2 și 231-5.

Terapia electrică a tahiaritmiilor *PACEMAKERE* Stimularea cardiacă prin pacemaker poate fi folosită cu scopul opririi aritmiilor și, în unele cazuri selectate, cu scopul prevenirii aritmiilor recurente supraventriculare și ventriculare. Deoarece multe tahiaritmii par să se datoreze unui mecanism de reintrare caracterizat printr-un circuit traversat de impulsuri, aplicarea unui stimul programat poate penetra și depolariza precoce o parte a circuitului, făcându-l astfel refractar pentru impulsul următor și întrerupând circuitul. Terapia prin pacemaker a tulburărilor de ritm este în general rezervată acelor pacienți care prezintă aritmii refractare la tratamentul farmacologic și care se mențin stabili hemodinamic în timpul tahicardiei.

Tabelul 231-5

Doza, timpul de înjumătățire plasmatic ($t_{1/2}$) după administrarea orală și calea de metabolizare a medicamentelor folosite în tratamentul aritmiilor

Medicament	Mod de administrare	$t_{1/2}$ (oral), h	Cale de metabolizare
Digoxin	0,25-1,5 mg iv. 0,75-1,5 mg po. doza de încărcare pentru 12-24 h Doza de întreținere: 0,23-0,50 mg/zi	36	Renală
Propranolol	0,5-1 mg/min iv., până la doza totală de 0,15-0,2 mg/kg 10-200 mg po.la 6 h	3-6	Hepatică
Esmolol	Doza de încărcare de 500 μg/kg/min iv. pentru 1 minut urmată de doza de întreținere de 50 μg/kg/min pentru 4 min; dacă efectul este inadecvat se repetă doza de încărcare urmată de doza de întreținere de 100 μg/kg/min până la doza maximă de întreținere de 200 μg/kg/min.. $t_{1/2}$iv. = 9 min.	NA	
Metoprolol	Doza de încărcare de 5-10 mg iv. în 5 min pentru 3 doze, apoi 3 mg în 6 ore 25-100 mg po. de două ori pe zi	3-4	
Verapamil	2,5-10 mg iv. în 1-2 min, până la doza totală de 0,15 mg/kg 80-120 mg po. la 6-8 h	3-8	Hepatică
Diltiazem	Doza de încărcare de 0,25 mg/kg iv. în 2 min; dacă răspunsul este inadecvat se repetă după 15 min cu 0,35 mg în 2 min. Doza de întreținere este de 10-15 mg/h 180-360 mg po. o dată pe zi sau divizat	NA	
Chinidină	20 mg/min iv., până la doza totală de 10-15 mg/kg 200-400 mg po. la 6 h	5-9	Hepatică 80% Renală 20%
Procainamidă	40-50 mg/min iv., până la doza totală de 10-20 mg/kg 500-1000 mg po. la 4 h	3-5	Hepatică 50% Renală 50%
Disopiramidă	100-300 mg po. la 6-8 h	8-9	Renală 50% Hepatică 50%
Lidocaină	20-50 mg/min iv., până la doza totală de 5 mg/kg doză de încărcare, urmată de 1-4 mg/kg	1-2	Hepatică 100%
Fenitoin	20 mg/min iv., până la doza totală de 1000 mg 1000 mg, po. doză de încărcare pentru 24h Doză de întreținere: 100-400 mg/zi	18-36	Hepatică
Tocainidă	400-600 mg po. la 8-12 h	10-17	Hepatică-renală
Bretilium	1-2 (mg/kg)/min iv., până la doza totală de 5-10 mg/kg Doza de întreținere: 0,5-2 mg/min	8-14	Renală
Amiodaronă	5-10 mg/kg iv. 800-1400 mg/zi po. doză de încărcare, timp de 1-2 săptămâni Doză de întreținere, 100-600 mg/zi	Necunoscută	Necunoscută
Moricizină	200-400 mg po. la 8h	2-6	Hepatică
Propafenonă	450-900 mg po. la 8 h	5-8	Hepatică
Sotalol	80-160 mg po. la 12 ore pentru FA; până la 320 mg la 12 ore pentru aritmii ventriculare. Doza se ajustează în funcție de clearance-ul creatininei	10-20	Renală 90%
Adenozină	în bolus iv: 6-12 mg	< 10 s	
Mexiletină	100-300 mg po. la 6-8 h	9-12	Hepatică 100%
Flecainidă	se începe cu 50-100 mg po. de două ori pe zi; se crește treptat doza, dar nu mai mult de 50 mg și nu mai frecvent decât o dată la 4 zile, până la maxim 400 mg/zi	7-23	Hepatică 75% Renală 25%

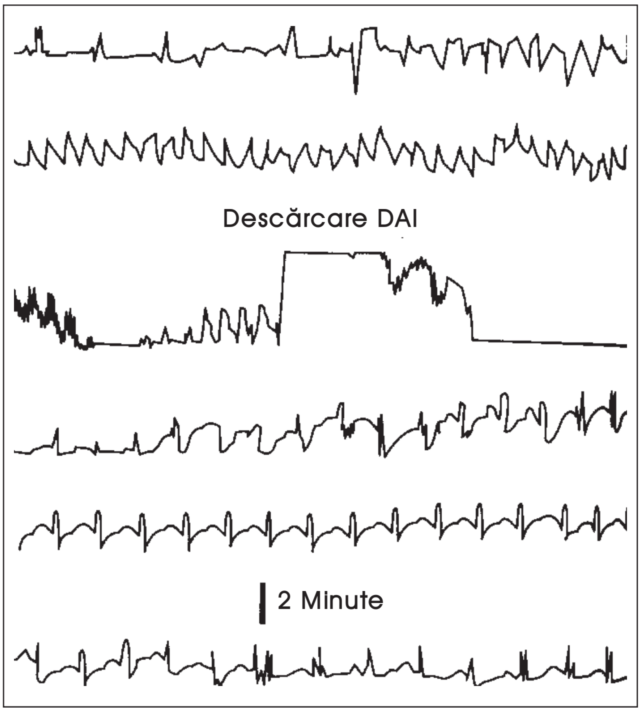


FIGURA 231-15 Defibrilatoare implantabile cu funcționare normală. Se prezintă un traseu de monitorizare continuă Holter. Sus se observă producerea unei tahicardii rapide polimorfe. Defibrilatorul automat implantabil (DAI) sesizează ritmul și trimite un șoc care restabilește ritmul sinusal.

Toate formele de stimulare prin pacemaker necesită evaluări repetate ale eficienței și capacității lor de a opri aritmia, cu ajutorul testelor electrofiziologice efectuate înaintea implantării unui astfel de dispozitiv.

Tipul de stimulator și modalitatea selectată de oprire a aritmiei depind de (1) frecvența tahicardiei (frecvențele peste 160 bătăi pe minut sunt rareori oprite de un singur stimul prematur), (2) tipul aritmiei (flutterul atrial și TV sunt rareori oprite prin extrastimuli unici) și (3) tratamentul concomitent farmacologic.

Deoarece multe tahicardii nu pot fi oprite printr-un singur stimul prematur, s-au dezvoltat pacemakere care permit introducerea mai multor extrastimuli (pacing în rafală). În prezent, pacemakerele antitahicardice sunt folosite aproape exclusiv pentru aritmii ventriculare datorită succesului tratamentului de ablație prin radiofrecvență folosit în aritmiile supraventriculare.

Stimularea prin pacemaker cardiac a fost folosită, de asemenea, pentru prevenirea tahiaritmiilor ventriculare. TV polimorfă asociată cu interval QT prelungit și bradicardie (torsada vârfurilor, pag. 1405) răspunde cel mai bine la acest tratament. Stimularea atriilor și/sau a ventriculilor la frecvențe cuprinse între 90 și 120 bătăi pe minut pare să mărească omogenitatea refacerii electrice și să reducă mult propensiunea spre recurență a aritmiilor.

Pacemakerele pot avea o sursă proprie sau pot fi alimentate extern, de la o sursă de radiofrecvență. Pacemakerele cu sursă proprie pot funcționa automat [adică au încorporat un program (cirucuit) de recunoaștere a aritmiei] sau pot fi activate cu un magnet extern. Principalul avantaj al sistemului automat este acela că nu este necesar ca pacientul să sesizeze tulburarea de ritm în vederea opririi acesteia. Avantajele sistemului activat extern includ (1) scăderea riscului de administrare a unui tratament care nu este necesar, datorită unor greșeli de detectare și (2) posibilitatea de a începe monitorizarea din momentul tentativei de oprire a aritmiei. Acest tip de monitorizare este adesea util, dacă se aplică stimularea prin pacemaker ca metodă de oprire a TV, în ciuda riscului de accelerare a aritmiei prin stimulare.

Folosirea limitată a terapiei prin stimulare este datorată în principal următorilor factori: (1) modificarea caracteristicilor aritmiei în timp, așa încât stimularea programată nu mai reușește să oprească tahicardia, (2) risc de accelerare a tahicardiei cu apariția FA în cazul stimulării atriale și cu apariția TV și FV în cazul stimulării ventriculare și (3) recunoașterea greșită a tahiaritmiilor supraventriculare ca tahicardii ventriculare, ducând la aplicarea unei terapii eronate care poate iniția TV sau FV. Pacemakerele de viitor care vor putea realiza cardioversia și defibrilarea vor duce la creșterea utilizării pacing-ului în tratamentul aritmiilor (vezi mai jos).

CARDIOVERSIA ȘI DEFIBRILAREA Cardioversia și defibrilarea electrică rămân cele mai sigure metode de oprire a aritmiilor. Prin depolarizarea completă sau cel puțin a unei întinse porțiuni a miocardului excitabil într-o manieră omogenă, șocul electric poate întrerupe aritmiile prin reintrare. Cardioversia externă se efectuează de rutină cu ajutorul a două padele cu diametrul de 12 cm aplicate ferm pe peretele toracic, una pe partea dreaptă a sternului la nivelul coastei a 2-a și cealaltă pe linia axilară anterioară stângă în spațiul V intercostal. Dacă pacientul este conștient, se va administra un barbituric cu acțiune scurtă ce acționează ca un anestezic sau un medicament cu efect amnezic, cum ar fi diazepamul sau medazolamul, pentru a evita disconfortul pacientului. De asemenea, este necesară prezența unei persoane capabile să intubeze la nevoie.

Energia se aplică sincron cu complexul QRS în cazul tuturor aritmiilor, cu excepția flutterului și a fibrilației ventriculare, deoarece șocurile asincrone pot produce FV. Cantitatea de energie aplicată variază în funcție de tipul tahicardiei care este tratată. Cu excepția FA, tahicardiile supraventriculare pot fi oprite frecvent cu energii cuprinse între 25-50 W.s, în timp ce FA necesită ≥ 100 W.s. Pentru

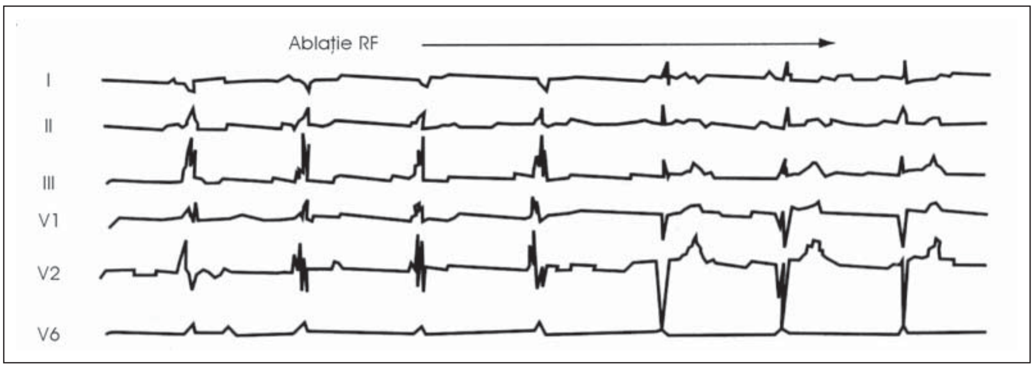


FIGURA 231-16 Ablația prin radiofrecvență în sindromul WPW. Sunt prezentate derivațiile DI, DII, DIII, V_1, V_2 și V_6. Preexcitația este vizibilă la nivelul ultimelor 4 complexe. Calea accesorie este situată lateral stânga. După cel de-al treilea complex se aplică energia de radiofrecvență. Începând cu cel de-al doilea complex, preexcitația dispare prin distrugerea fasciculului accesor.

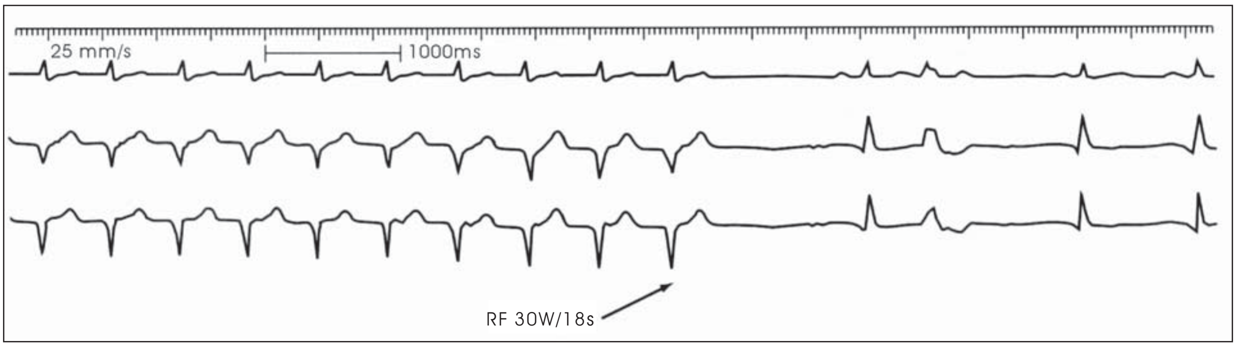


FIGURA 231-17 Ablație prin radiofrecvență a unei TV idiopatice la un pacient cu un infarct în antecedente. Sunt prezentate derivațiile DI, DII și DIII. TV cu BRD și deviație axială stângă observată la un pacient cu un infarct inferior în antecedente. Curentul de radiofrecvență (RF) aplicat la locul indicat prin săgeată a oprit TV.

oprirea TV se vor aplica șocuri ≥ 100 W.s. Deși, energiile mici, de 25 W.s. pot fi folosite cu succes, ele prezintă, de asemenea, un risc crescut de producere a FV sau a FA. În cazul FV se va aplica un prim șoc electric de minim 200 W.s, iar dacă acest șoc inițial este fără succes, toate șocurile următoare vor fi cu energia maximă pe care defibrilatorul o poate furniza (320-400 W.s).

Indicația de cardioversie depinde de starea clinică și de condiția generală a pacientului. Orice tahicardie (cu excepția tahicardiei sinusale) care produce hipotensiune, ischemie miocardică sau insuficiență cardiacă, impune oprirea promptă prin cardioversie externă. De asemenea, o altă indicație de cardioversie electrică o reprezintă tulburările de ritm care nu pot fi oprite prin tratament farmacologic. Bradicardia tranzitorie și extrasistolia supraventriculară și ventriculară sunt obișnuite după șocul electric și nu necesită de obicei tratament antiaritmic.

DEFIBRILATORUL AUTOMAT IMPLANTABIL Aceste dispozitive au fost create cu scopul de a identifica prompt și de a opri aritmiile ventriculare amenințătoare pentru viață. Ele pot declanșa șocuri între < 1 W.s și 40 W.s, în funcție de programare. Dispozitivele mai noi sunt dotate cu posibilități de pacing antitahicardic, așa încât TV poate fi identificată și oprită fără șoc electric dureros. Aceste dispozitive aplică șocuri cu energie înaltă în cazurile de TV cu hipotensiune, accelerare a TV sau nereușita opririi TV, după un timp programat (vezi figura 231-15). Aceste dispozitive pot fi acum implantate transvenos, iar unele dintre ele sunt atât de mici încât se pot implanta într-o manieră similară pacemakerelor. Experimentele clinice care au testat funcționarea acestor dispozitive la pacienții cu aritmii ventriculare refractare la tratamentul farmacologic au demonstrat că procentul de supraviețuire în episodul de moarte subită la 1 an este de 92-100%. În prezent, implantarea acestor dispozitive trebuie avută în vedere la pacienții cu TV care nu este tolerată hemodinamic. Sunt de asemenea indicate pacienților cu stop cardiac a căror aritmie este refractară la tratamentul farmacologic și unde nu se poate monitoriza eficiența acestuia.

Cea mai frecventă problemă a acestor defibrilatoare este riscul de declanșare neadecvată a șocului electric în absența unei aritmii ventriculare susținute. Alte probleme posibile sunt creșterea pragului de defibrilare și scăderea frecvenței tahicardiei sub nivelul de închidere a defibrilatorului, ca răspuns la multe medicamente antiaritmice. Pacemakerul ventricular permanent poate interfera cu abilitatea defibrilatorului de a sesiza FV. Această problemă poate fi evitată prin folosirea unui sistem de stimulare bipolar. Trăsăturile diagnostice ale dispozitivelor noi , „toate într-unul", permit identificarea cauzei probabile a descărcării electrice a dispozitivului (de ex. FA, TSV, conducere întreruptă) și ajustarea tratamentului farmacologic sau reprogramarea aparatului pentru evitarea unor astfel de șocuri electrice nepotrivite. Aceste dispozitive noi au capacitatea de a verifica încă o dată, înaintea aplicării șocului electric, prezența tahicardiei și astfel previn aplicarea șocului electric în cazul aritmiilor care se opresc de la sine. În plus, numărul de candidați potriviți pentru implantare va crește, deoarece noile dispozitive au capacitatea de a aplica șocuri electrice în cazul aritmiilor care nu duc la pierdere de cunoștință.

TERAPIA PRIN ABLAȚIE A ARITMIILOR Metodele de cartografiere bazate pe cateter au asigurat o abordare nonoperativă în identificarea și tratamentul unor variate aritmii. De fapt, această tehnică reprezintă acum tratamentul de elecție în cazul pacienților simptomatici cu (1) fascicul accesor ascuns sau manifest (WPW), (2) tahicardie supraventriculară prin reintrare AV nodală, (3) flutter atrial tipic și (4) răspunsuri ventriculare la aritmiile atriale (cel mai frecvent FA) puțin controlate. Ablația cu succes a căilor accesorii și modificările nodului AV cu ajutorul energiei de radiofrecvență au o rată mare de reușită, sunt ieftine și reprezintă tratamentul de elecție al aritmiilor recurente (figura 231-16). Producerea blocului AV prin implantarea unui pacemaker este metoda de elecție la pacienții cu fibrilație atrială și răspuns ventricular slab controlat. TV idiopatice (figura 231-17) asociate cu boala coronariană este, de asemenea, candidată la ablație, dar rezultatele sunt oarecum mai puțin satisfăcătoare.

Tratamentul chirurgical este acum reconsiderat în cazurile cu TV susținută asociată bolii coronariene când intervenția chirurgicală este necesară pentru bypass-ul coronarian și/sau anevrismectomie sau când TV este asociată cu malformații structurale specifice (de ex. anevrism idiopatic al ventriculului stâng, tetralogie Fallot). Poate fi indicat și în situații mai puțin obișnuite de eșec al ablației prin cateter pentru TSV asociate cu căile accesorii.

BIBLIOGRAFIE

ALMENDRAL J et al: The importance of antitachycardia pacing for patients presenting with ventricular tachycardia. Pacing Clin Electrophysiol 16:535, 1993

BAROLD SS, ZIPES DP: Cardiac pacemakers and antiarrhythmic devices, in *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine,* 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, pp 705-741

BRUGADA J et al: The complexity of mechanisms in ventricular tachycardia. Pacing Clin Electrophysiol 16:680, 1993

CALKINS H et al: Diagnosis and cure of the Wolff-Parkinson-White syndrome or paroxysmal supraventricular tachycardias during a single electrophysiologic test. N Engl J Med 324:1612, 1991

COX JL: Surgical management of cardiac arrhythmias, in *Cardiac Pacing and Electrophysiology,* N El-Sherif, P Samet (eds). Philadelphia, Saunders, 1991, p 436

DREIFUS LS: Guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmic devices: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Pacemaker Implantation). J Am Coll Cardiol 18:1, 1991

ECHT DS et al: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). N Engl J Med 324:781, 1991

GUARDIAN MULTICENTER INVESTIGATORS GROUP: Long term multicenter experience with a second-generation implantable pacemaker-defibrillator in patients with malignant ventricular tachyarrhythmias. J Am Coll Cardiol 19:490, 1992

Guiraudon GM et al: Surgery for atrial flutter, atrial fibrillation, and atrial tachycardia, in *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside,* DP Zipes, J Jalife (eds). Philadelphia, Saunders, 1990, p 915
Jackman WM et al: Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current. N Engl J Med 324:1605, 1991
Josephson ME: *Clinical Cardiac Electrophysiology,* 2d ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993
Kadish A, Goldberger J: Ablative therapy for atrioventricular nodal reentry arrhythmias. Prog Cardiovasc Dis 37:273, 1995
Kim YH et al: Nonpharmacologic therapies in patients with ventricular tachyarrhythmias. Catheter ablation and ventricular tachycardia surgery. Cardiol Clin 11:85, 1993
Kutalek SP, Dreifus LS: Implantable cardioverter-defibrillators. Adv Intern Med 38:421, 1993
Plumb VJ: Catheter ablation of the accessory pathways of Wolff-Parkinson-White syndrome and its variants. Prog Cardiovasc Dis 37:295, 1995
Pritchett ELC: Management of atrial fibrillation. N Engl J Med 326:1264, 1991
Roden DM: Treatment of cardiovascular diseases: Arrhythmias, in *Clinical Pharmacology: Basic Principles in Therapeutics,* KL Melmon et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1992, pp 151-185
Wyse DG: Pharmacologic therapy in patients with ventricular tachyarrhythmias. Cardiol Clin 11:65, 1993
Zipes DP: Specific arrhythmias: Diagnosis and treatment, in *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine,* 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, p 640-704
Zipes DP: Genesis of cardiac arrhythmias: Electrophysiological considerations, in *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine,* 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, p 548-592
Zipes DP: Management of cardiac arrhythmias: Pharmacological, electrical, and surgical techniques, in *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine,* 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, p 593-639

SECȚIUNEA 3

BOLILE INIMII

232 *Eugene Braunwald*

FUNCȚIA NORMALĂ ȘI ANORMALĂ A MIOCARDULUI

BAZELE CELULARE ALE CONTRACȚIEI CARDIACE

Miocardul este alcătuit din celule musculare striate (fibre), cu diametrul de 10-15 µm și lungime de 30-60 µm (figura 232-1*A*). Fiecare fibră conține multiple benzi (miofibrile) dispuse în lungul fibrei și care, la rândul lor, sunt compuse din structuri repetitive, numite sarcomere. Citoplasma dintre miofibrile conține ceilalți constituenți celulari (figura 232-1*B*), cum ar fi un nucleu unic, plasat central, numeroase mitocondrii și un sistem de membrane intracelular, reticulul sarcoplasmic.

Sarcomerul, unitatea anatomică și funcțională a contracției, este delimitat de două linii întunecate adiacente, liniile Z (figura 232-1*C*). Distanța dintre două linii Z variază în funcție de gradul contracției sau de întinderea mușchiului și este cuprinsă între 1,6-2,2 µm. La examenul microscopic, fibrele miocardice au un aspect striat, datorită alternanței benzilor clare cu benzile întunecate ale sarcomerelor. În centrul sarcomerului există o bandă întunecată de lățime constantă (1,5 µm), banda A, care este flancată de două benzi clare, benzile I, de lățime variabilă. Sarcomerul mușchiului cardiac, ca și cel al mușchiului scheletic, este alcătuit din două seturi de miofilamente ce se întrepătrund (figura 232-1*D*). Filamentele groase, compuse în principal din proteina miozină, traversează și sunt limitate de benzile A. Ele au un diametru de aproximativ 10 nm (100 Å), cu capetele fusiforme și o lungime de 1,5-1,6 nm. Filamentele subțiri, alcătuite în principal din actină, se întind de la linia Z, prin banda I, până la banda A. Ele au un diametru de aproximativ 5 nm (50 Å) și o lungime de 1 nm. Există astfel o suprapunere de filamente groase și subțiri numai în interiorul benzii A, în vreme ce banda I conține numai filamente subțiri (figura 232-1*C*). Cu ajutorul microscopului electronic, pot fi evidențiate punți între filamentele groase și cele subțiri la nivelul benzilor A.

PROCESUL DE CONTRACȚIE Modelul contracției „prin alunecare“ a mușchiului se bazează pe observația că lungimea filamentelor subțiri și a celor groase rămâne constantă, atât în timpul contracției, cât și al relaxării. Odată cu procesul de activare, au loc repetate interacțiuni la nivelul punților dintre filamentele de actină și miozină, filamentele de actină fiind împinse în banda A. În acest proces, banda A rămâne de lățime constantă, în timp ce banda I devine mai îngustă, iar liniile Z mai apropiate între ele.

Molecula de miozină este alcătuită dintr-o proteină complexă, asimetrică, cu o greutate moleculară de aproximativ 500.000; ea prezintă o porțiune lineară în lungime de aproximativ 150 nm (1500 Å), cu o zonă globuloasă la capăt. Această porțiune globuloasă a miozinei conține locul de acțiune al adenozin-trifosfatazei (ATP-aza) și de formare a punților dintre actină și miozină. Segmentele liniare ale moleculei de miozină sunt dispuse ordonat în alcătuirea miofilamentelor groase care sunt formate din 300 molecule de miozină dispuse longitudinal, lăsând în exterior porțiunile globuloase, astfel încât acestea pot interacționa cu actina, ducând la scurtarea mușchiului (figura 232-2). *Actina* are o greutate moleculară de 47.000. Filamentele subțiri sunt compuse din două lanțuri de molecule de actină formând un dublu helix, înfășurate unul în jurul celuilalt pe o moleculă mai mare, tropomiozina, care reprezintă un fel de „coloană vertebrală“ pentru filamentele subțiri. Un grup al acestor proteine reglatoare, troponinele C, I și T sunt așezate la intervale regulate pe aceste filamente (figura 232-3). Spre deosebire de miozină, actina nu prezintă activitate enzimatică intrinsecă, dar are capacitatea de a se combina în mod reversibil cu miozina în prezența ATP și Mg^{2+}, care activează ATP-aza miozinei. În mușchiul relaxat această interacție este inhibată de tropomiozină. *Titina* este o proteină miofibrilară mare și flexibilă care leagă miozina de linia Z. Se consideră că întinderea ei contribuie la elasticitatea inimii.

În timpul activării miocitelor Ca^{2+} se atașează de troponina C, ducând la o modificare conformațională a tropomiozinei, care, la rândul ei, permite expunerea locurilor de legare ale actinei. Interacțiunea repetată între capetele miozinei și filamentele de actină este denumită *ciclul punților de legătură*, care determină alunecarea actinei de-a lungul filamentelor de miozină, ducând în cele din urmă la scurtarea mușchiului și/sau la dezvoltarea tensiunii. Scindarea ATP-ului duce apoi la disocierea punților de legătură dintre actină și miozină. În prezența ATP-ului (figura 232-2), legăturile dintre actină și miozină se formează și se desfac ciclic în funcție de nivelul Ca^{2+}; legăturile se desfac când concentrația Ca^{2+} scade sub un anumit nivel critic, iar complexul troponină-tropomiozină previne încă o dată formarea punților de legătură dintre filamentele de actină și cele de miozină. Ionul de calciu este principalul

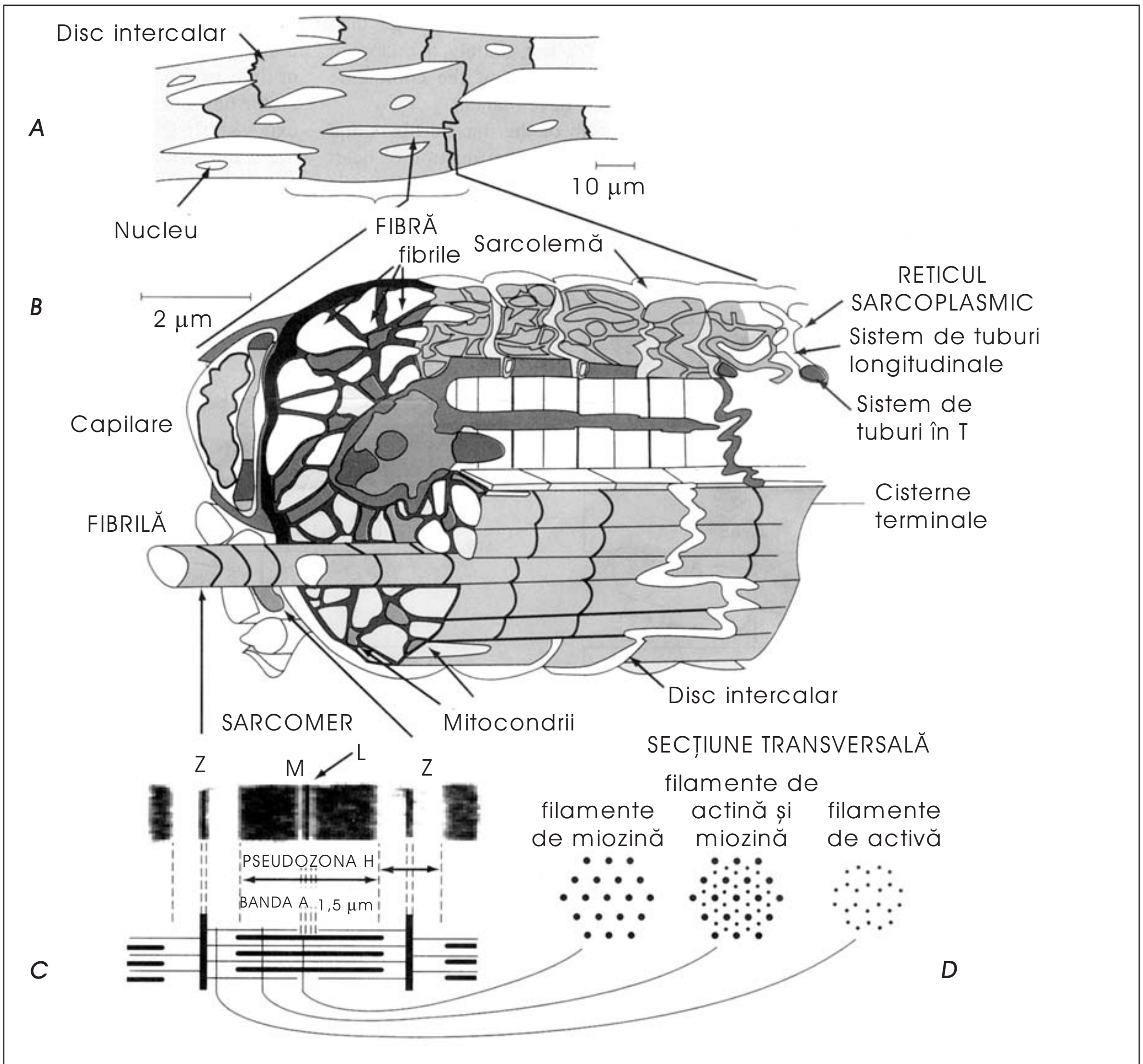


FIGURA 232-1 Structura microscopică a mușchiului inimii. *A*. Aspectul miocardului la microscopia optică. Se evidențiază ramificarea fibrelor. Fiecare fibră sau celulă conține un nucleu localizat central. *B*. Celula miocardiacă, imagine după aspectul la microscopie electronică. Fiecare celulă este alcătuită din multiple fibrile dispuse paralel. Fiecare fibrilă este compusă din multiple sarcomere, legate în serie (N, nucleu). *C*. Sarcomerele dintr-o miofibrilă cu reprezentarea în diagramă a miofilamentelor. Filamentele groase (1,5 µm lungime, alcătuite din miozină) formează banda A, iar filamentele subțiri (1 µm lungime, alcătuite în principal din actină) se extind de la nivelul liniei Z, prin banda I, până în banda A. Întrepătrunderea filamentelor groase și subțiri apare numai în banda A. *D*. Secțiuni transversale la nivelul sarcomerului arată o dispunere specifică în formă de grătar a miofilamentelor. În centrul sarcomerului se găsesc numai filamente groase de miozină, dispuse hexagonal. În porțiunile periferice ale benzii A se găsesc atât filamente groase cât și filamente subțiri, de actină, fiecare filament gros fiind înconjurat de șase filamente subțiri. În banda I se găsesc numai filamente subțiri. (*După Braunwald E et, Mecanismele de contracție ale inimii normale și insuficiente, Boston, Little Brown, 1968*)

mediator al inotropismului cardiac; majoritatea medicamentelor inotrop pozitive, incluzând glicozidele digitalice, agoniștii beta-adrenergici și inhibitorii fosfodiesterazei, acționează prin creșterea concentrației de Ca^{2+} din vecinătatea miofilamentelor. AMP-ul ciclic crește fosforilarea troponinei I, o proteină care accelerează relaxarea cardiacă.

Reticulul sarcoplasmic (figura 232-1B) este un sistem complex de canale anastomotice intracelulare care îmbracă miofibrilele. Acesta este mai puțin abundent în miocard decât în mușchiul scheletic. Tuburile longitudinale sunt dispuse în contact cu suprafața sarcomerelor, dar nu în continuitate directă cu exteriorul celulei. Totuși, în strânsă legătură cu reticulul sarcoplasmic, atât structural cât și funcțional, sunt tuburile transversale sau sistemul T, alcătuite din invaginații ale sarcolemei cu aspect de tuburi, care se extind în fibrele miocardice de-a lungul liniilor Z, adică la capetele sarcomerelor.

ACTIVAREA CORDULUI În condiții de repaus, celula cardiacă este polarizată; în interior prezintă o sarcină negativă față de exterior, cu un potențial transmembranar de -80 la -100 mV (capitolul 230). Sarcolema, care este impermeabilă pentru Na^+ în repaus, conține o pompă Na^+/K^+ care consumă ATP și are rolul de a scoate Na^+ din celulă; această pompă joacă un rol critic în stabilirea potențialului de repaus. Astfel, în interiorul celulei, K^+ este în concentrație mare iar Na^+ în concentrație mică, iar la exteriorul celulei nivelul concentrațiilor este inversat. În același timp, nivelul Ca^{2+} extracelular depășește cu mult pe cel intracelular în condiții de repaus.

În timpul fazei de platou a potențialului de acțiune (faza 2), se produce un curent lent spre interiorul celulei în principal de ioni de Ca^{2+} (figura 232-4), deși cantitatea absolută de Ca^{2+} care traversează suprafața membranei este relativ mică și pare improbabil ca prin ea însăși să pună în activitate întregul aparat contractil. Curentul de depolarizare se extinde nu numai pe suprafața celulei, ci și adânc în interiorul acesteia, prin intermediul sistemului ramificat T; acest curent declanșează eliberarea unor mari cantități de Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmic, proces denumit *eliberarea regenerativă* a Ca^{2+}. Această creștere a Ca^{2+} intracelular este un pas cheie în inițierea contracției.

Ca^{2+} eliberat din reticulul sarcoplasmic difuzează spre sarcomere și, așa cum a fost descris, se combină cu troponina C. Reprimând acest inhibitor al contracției, Ca^{2+} activează miofila-

mentele care produc contracția. În timpul repolarizării, reticulul sarcoplasmic captează Ca^{2+} împotriva gradientului de concentrație. Acest proces este deci un proces activ, consumator de energie, care duce la scăderea concentrației de Ca^{2+} în vecinătatea miofibrilelor, la un nivel care inhibă interacțiunea actină-miozină responsabilă de contracție și determină în acest fel relaxarea. Deci, membrana celulară, tuburile T transversale și reticulul sarcoplasmic, având capacitatea de a transmite potențialul de acțiune, de a elibera și recapta Ca^{2+}, par să joace un rol fundamental în secvența ritmică relaxare-contracție a mușchiului inimii.

ATP-ul format prin oxidarea substratului este sursa principală de energie pentru aproape toată activitatea mecanică de contracție realizată de celula miocardică. Fosfații de înaltă energie stocați sub formă de ATP sunt în echilibru cu cei depozitați sub formă de creatin-fosfat. Activitatea ATP-azei miozinei impune ritmul de formare și desfacere a punților de actină-miozină și, în consecință, viteza de contracție a mușchiului.

ROLUL LUNGIMII MUȘCHIULUI În cazul tuturor mușchilor striați, incluzând mușchiul cardic, forța de contracție depinde de lungimea inițială a mușchiului: lungimea sarcomerelor care se asociază cu contracția cea mai puternică este de aproximativ 2,2 µm. La această lungime, cele două seturi de miofilamente ale sarcomerului sunt astfel situate încât au cea mai mare suprafață de interacțiune. Lungimea sarcomerului pare să regleze și extensia procesului de activare în sistemul contractil, adică sensibilitatea la Ca^{2+}. În concordanță cu acest concept denumit *activare dependentă de lungime*, sensibilitatea la Ca^{2+} a miofilamentului este cea mai mare la o lungime a sarcomerului de aproximativ 2,2 µm. Când lungimea sarcomerului crește la 3,65 µm, filamentele subțiri sunt complet retrase din banda A și astfel nu se poate produce nici o tensionare. În mod similar, când sarcomerele sunt mai scurte de 2,0 mm, filamentele subțiri se suprapun trecând unele peste altele, reducându-și astfel sensibilitatea situsurilor contractile pentru Ca^{2+}, cât și capacitatea de dezvoltare a forței de contracție.

Relația dintre lungimea inițială a fibrelor musculare și producerea forței este de primă importanță în funcționarea mușchiului cardiac. Aceasta formează baza legii lui Frank-Starling (legea inimii a lui Starling), care stipulează că, între anumite limite, forța contracției ventriculare depinde de lungimea telediastolică a mușchiului cardiac, care este, la rândul ei, dependentă de volumul ventricular telediastolic.

ACTIVITATEA MECANICĂ A MIOCARDULUI

CURBA FORȚĂ-VITEZĂ DE SCURTARE Activitatea mecanică a întregii musculaturi poate fi exprimată în două moduri: scurtarea mușchiului și dezvoltarea tensiunii intramusculare. Hill a demonstrat, în cazul mușchiului scheletic, că viteza de scurtare este invers proporțională cu mărimea tensiunii dezvoltate, expresie a așa-numitei relații forță-viteză de scurtare, recunoscută în prezent ca o proprietate fundamentală a mușchiului. În cuvinte mai simple, cu cât este mai mare greutatea pe care mușchiul trebuie s-o ridice, cu atât viteza de scurtare este mai mică și invers. Relația forță-viteză de scurtare se aplică și mușchiului cardiac. Totuși, există unele diferențe între mușchiul scheletic și cel cardiac. Fibrele mușchiului scheletic prezintă o singură curbă forță-viteză de scurtare, cu aspect fix, adică la orice lungime dată a mușchiului, forța și viteza păstrează întotdeauna între ele aceeași relație. Activitatea contractilă a mușchiului scheletic este controlată atât prin variații ale frecvenței impulsurilor nervoase, care stimulează mușchiul și, prin urmare, numărul de contracții ale fiecărei fibre pe unitatea de timp, cât și prin recrutatea de fibre musculare adiționale, adică unități motorii, în vreme ce proprietățile contractile ale fibrei individuale, exprimate prin curba forță-viteză de scurtare, rămân constante. Deși lungimea în repaus a mușchiului influențează și ea caracteristicile contracției, această variabilă rămâne totuși fixă in vivo datorită inserțiilor scheletice ale mușchilor scheletici. Spre deosebire de această situație, numărul de celule cardiace, și deci numărul de miofibrile și sarcomere care se activează în timpul contracției, este constant. Totuși, activitatea contractilă a miocardului poate fi prompt modificată în condiții fiziologice, prin schimbări ale lungimii de repaus a fibrelor și ale inotropismului, adică ale contractilității, ambele elemente ducând la modificarea aspectului curbei forță-viteză de contracție. Contractilitatea

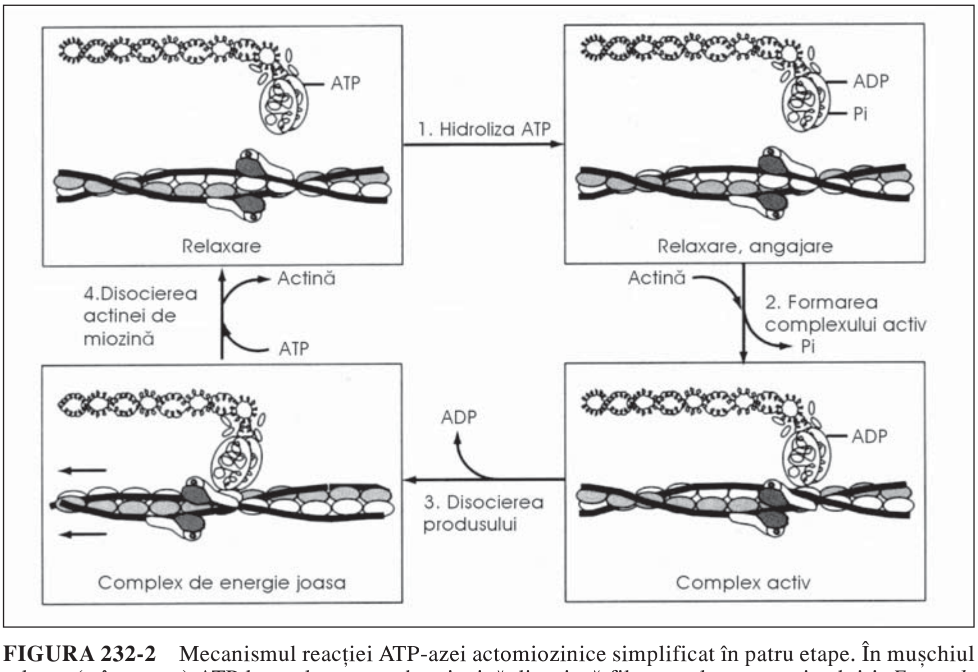


FIGURA 232-2 Mecanismul reacției ATP-azei actomiozinice simplificat în patru etape. În mușchiul relaxat (stânga sus) ATP legat de puntea de miozină disociază filamentele groase și subțiri. *Etapa 1*: Hidroliza ATP-ului legat de miozină prin așezarea ATP-azei pe capătul miozinei transferă energia chimică a nucleotidei spre puntea activată (dreapta sus). Când concentrația de Ca^{2+} citozalic este scăzută, ca în mușchiul relaxat, reacția nu poate să înceapă deoarece tropomiozina și complexul de troponină de pe filamentele subțiri nu permit locurilor active de pe actină să interacționeze cu punțile. De aceea, chiar dacă punțile sunt activate, ele nu pot să interacționeze cu actina. *Etapa a 2-a*: Când legarea Ca^{2+} de troponina C a expus locurile active de pe filamentele subțiri, actina interacționează cu punțile de miozină pentru a forma un complex activ (dreapta jos) în care energia derivată din ATP este reținută în puntea legată de actină, a cărei orientare nu s-a schimbat încă. *Etapa a 3-a*: Mușchiul se contractă când ADP-ul se disociază de punte; această etapă duce la formarea unui complex rigid de energie scăzută (stânga jos) în care energia chimică derivată din hidroliza ATP-ului a fost consumată pentru efectuarea unei munci mecanice (mișcarea de „vâslire" a punții). *Etapa a 4-a*: Mușchiul se reîntoarce la starea de repaus și ciclul se sfârșește când o nouă moleculă de ATP se leagă de complexul rigid și disociază puntea de filamentul subțire. Ciclul continuă până când calciul este disociat de troponina C din filamentele subțiri, ceea ce conduce la starea de repaus cu puntea în stare activată [*După AM Katz, în WS Colucci (ed), Insuficiența cardiacă: Funcția și disfuncția cardiacă, în Atlas al bolilor cardiace, vol. 4, E. Braumwald (serie ed.) Philadelphia, Medicina curentă, 1995*]

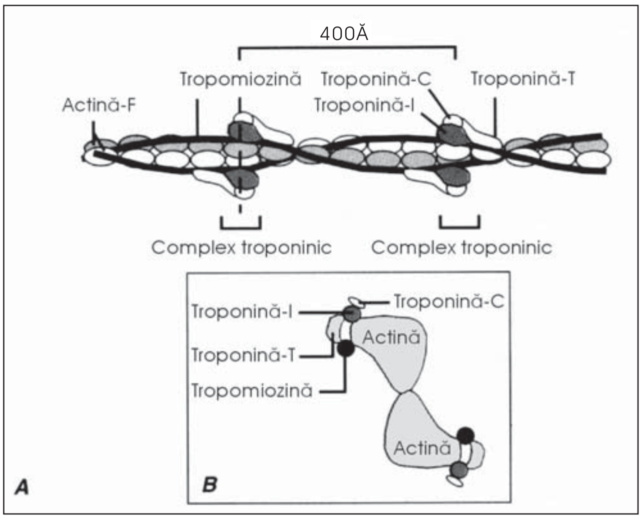


FIGURA 232-3 Structura filamentului subțire. *A*. „Coloana vertebrală“ a filamentului subțire, văzut în secțiune longitudinală, este actina-F, care conține două lanțuri de monomeri de actină (gri și alb). Complexele de troponină, fiecare alcătuit din câte o moleculă de troponină C, troponină I și troponină T, sunt distribuite la intervale de aproximativ 400Å de-a lungul filamentului subțire. Moleculele alungite de tropomiozină (solide) sunt așezate între cele două filamente de actină. *B*. O secțiune transversală prin filamentul subțire la nivelul la care sunt localizate complexele de troponină, arată legăturile dintre actină, tropomiozină și cele 3 componente ale complexului de troponină. Puterea legăturii dintre troponina I și actină variază în funcție de legarea sau nu a Ca^{2+} de troponina C. [*După AM Katz: Molecular and cellular basis of contraction, in WS Colucci (ed): Heart Failure: Cardiac Function and Bysfunction, in E Braunwald (series ed): Atlas of Heart Diseases, vol. 4. Philadelphia, Current Medicine 1995, p. 1.5. Adaptat după Katz. Cu permisiunea editorului.*]

este afectată de multe influențe neurohormonale, cea mai importantă fiind cea a sistemului nervos adrenergic, care operează prin intermediul norepinefrinei.

Mușchiul cardiac prezintă o relație de proporționalitate inversă între forța împotriva căreia se contractă, adică postsarcina, și mărimea și viteza de scurtare. Curba forță-viteză de scurtare, obținută în mușchiul cardiac izolat, exprimă această relație inversă și poate fi folosită în descrierea performanței miocardului.

EJECȚIA ȘI UMPLEREA VENTRICULARĂ

Analiza activității de pompă a inimii a fost centrată în mod clasic pe relația dintre volumul telediastolic al ventriculului (care este corelat cu lungimea fibrei musculare) și volumul-bătaie (relația Frank-Starling). Presiunea telediastolică, sau presiunea „de umplere“ a ventriculului este folosită uneori ca un înlocuitor al volumului telediastolic. În preparatele cord-pulmon, volumul-bătaie înte anumite limite este direct proporțional cu lungimea diastolică a fibrelor (presarcină) și invers proporțional cu rezistența arterială (postsarcină), cordul insuficient furnizând un volum-bătaie mai mic decât normalul, în condițiile unui volum telediastolic normal sau crescut. Relația dintre presiunea telediastolică ventriculară și lucrul mecanic al ventriculului corespunzător (curba funcțională ventriculară), oferă o definire utilă a nivelului contractilității sau inotropismului ventricular. O creștere a contractilității ventriculare se asociază cu o deplasare a curbei funcționale ventriculare în sus și la stânga [un lucru mecanic mai mare la orice nivel al presiunii telediastolice ventriculare (sau a volumului), sau o presiune telediastolică mai scăzută la orice nivel al lucrului mecanic], în timp ce scăderea contractilității deplasează această curbă în jos și la dreapta.

În timpul stimulării adrenergice a miocardului prin efort fizic, se produce o schimbare relativ mică a volumului telediastolic ventricular, în timp ce debitul cardiac, viteza fluxului aortic, lucrul mecanic și viteza de creștere a presiunii ventriculare sunt crescute, uneori foarte mult, reflectând o creștere a contractilității miocardului.

Influența importantă a neurotransmițătorului adrenergic, noreprinefina (capitolul 70), asupra proprietăților mecanice ale miocardului, este cunoscută de mult timp. Stimularea directă a terminațiilor nervoase adrenergice ale cordului crește funcția ventriculară, ca o consecință a eliberării de norepinefrină din terminațiile nervoase adrenergice ale inimii. Norepinefrina activează receptorii beta ai miocardului și prin aceasta crește concentrația de AMP ciclic (vezi figura 232-9, pagina 1418). Acesta, la rândul său, determină o contracție mai rapidă, mai puternică, prin fosforilarea canalelor de Ca^{2+} din sarcolema miocardului, crescând astfel influxul de Ca^{2+} în miocite care, la rândul său, acționează asupra aparatului contractil, așa cum este descris la pag. 1410. Efectele adrenergice sunt evidențiate prin tahicardie, scăderea dimensiunilor cordului, creșterea vitezei de ejecție și creșterea vitezei de producere a tensiunii intraventriculare.

EVALUAREA PERFORMANȚEI CARDIACE O serie de tehnici sunt utile în prezent pentru identificarea unei performanțe cardiace reduse la pacienți. În condiții de repaus, debitul cardiac și volumul bătaie pot fi scăzute, dar uneori aceste variabile se situează în limite normale, chiar și în prezența unei insuficiențe cardiace. Un indice mai sensibil este fracția de ejecție, adică raportul dintre volumul bătaie și volumul telediastolic (valoarea normală = 67 ± 8%), care poate fi estimată prin angiografie cu substanță radioopacă sau cu radioizotopi sau prin ecocardiografie și care este adesea scăzută, în cazul unei insuficiențe cardiace sistolice, chiar dacă volumul bătaie este normal. Pe de altă parte, detectarea unor volume telediastolice ventriculare anormal de ridicate (valoarea normală = 70 ± 20 ml/m^2), în prezența unui volum bătaie normal sau presupus a fi normal, semnifică o deteriorare a funcției sistolice a ventriculului stâng. O limită a valorii fracției de ejecție, a debitului cardiac și a volumului ventricular în evaluarea funcției cardiace este aceea că aceste variabile sunt puternic influențate de condițiile de umplere ventriculară. Astfel, o fracție de ejecție scăzută și un debit cardiac scăzut se pot observa la pacienții cu o funcție ventriculară normală, dar cu o presarcină scăzută, așa cum se întâmplă în stările de hipovolemie sau cu o postsarcină mărită, așa cum se întâmplă în creșterile bruște ale presiunii arteriale.

Relația volum-presiune telediastolică a ventriculului stâng este utilă în mod particular în evaluarea performanței ventriculare, deoarece ea este independentă atât de presarcină, cât și de postsarcină. La orice nivel de contractilitate miocardică, volumul telesistolic al ventriculului stâng variază invers proporțional cu presiunea telesistolică; odată cu scăderea contractilității, volumul telesistolic crește (la orice nivel al presiunii telesistolice). Tehnicile noninvazive, în mod special ecocardiografia și angiografia nucleară, au o mare valoare în evaluarea clinică a funcției miocardice. Ele oferă măsurători ale volumului telesistolic (sau dimensiunea telesistolică) care pot fi corelate cu presiunea arterială sistolică determinată, de asemenea, prin metode noninvazive. În plus, ele oferă măsurători convenabile ale fracției de ejecție și a ratei de scurtare și permit măsurarea umplerii ventriculare (vezi mai jos).

Efortul fizic O metodă utilă de evaluare a performanței ventriculare presupune măsurarea modificărilor circulatorii care apar în timpul efortului fizic. Astfel, performanța ventriculului stâng poate fi precis estimată prin măsurarea presiunii telediastolice a ventriculului stâng, a debitului cardiac și a consumului total de O_2 în repaus și la efort. La persoanele cu funcție cardiacă normală, debitul cardiac crește cu mai mult de 500 ml/min la fiecare 100 ml O_2 consumat. Presiunea

telediastolică a ventriculului stâng în repaus este mai mică de 12 mmHg, crește ușor, rămâne neschimbată sau scade ușor în timpul efortului, în timp ce volumul bătaie crește de obicei, mai ales atunci când efortul fizic este efectuat în ortostatism. Ventriculul stâng insuficient se caracterizează pe de altă parte printr-o creștere a presiunii telediastolice în timpul efortului, până la valori ce depășesc 12 mmHg, însoțită de un volum bătaie fie nemodificat, fie scăzut și de o creștere subnormală a debitului cardiac față de creșterea consumului de O_2. Performanța, în ansamblu, a sistemului cardiopulmonar în eliberarea oxigenului necesar metabolismului tisular poate fi estimată prin măsurarea consumului maximal de O_2 realizat în timpul testului de efort (covor rulant) ($Vmax_{O2}$). Valorile normale trec peste 20 ml/min/kg corp, în timp ce valorile sub 10 ml/min/kg corp reprezintă o deteriorare severă a funcției miocardice, observată de obicei la pacienții cu insuficiență cardiacă gravă și cu prognostic rezervat.

Valoarea potențială a testelor de stress pentru evaluarea performanței ventriculului stâng este subliniată de faptul că variațiile normale ale presiunii telediastolice a ventriculului stâng, ale indexului cardiac și ale lucrului mecanic ventricular în condiții de repaus se fac între limite largi, care adesea se suprapun peste cele ale pacienților cu disfuncție ventriculară. Răspunsul la stress poate fi util nu numai în detectarea unei funcții miocardice alterate, dar și în evaluarea cantitativă a acesteia.

Performanța diastolică Această variabilă importantă este relevată cel mai bine de măsurarea continuă a vitezei fluxului prin valva mitrală folosind ecocardiografie Doppler. În mod normal, viteza fluxului este mai rapidă în protodiastolă decât în timpul sistolei atriale; într-o relaxare alterată, rata umplerii protodiastolice descrește, în timp ce rata umplerii presistolice crește. În cazul unei alternări severe a umplerii, modelul este „pseudonormalizat" și umplerea ventriculară timpurie devine mai rapidă, în timp ce presiunea din atriul stâng, în amonte de ventriculul stâng rigid, crește (figura 232-5).

MECANISMELE DE CONTROL ALE PERFORMANȚEI ȘI DEBITULUI CARDIAC

Mărimea scurtării mușchiului cardiac la mamifere și, în consecință, volumul bătaie al ventriculului normal, depinde de trei factori: (1) lungimea mușchiului la începutul contracției, adică presarcina; (2) inotropismul mușchiului, adică relația forță-viteză-lungime; și (3) tensiunea pe care mușchiul este solicitat să o producă în timpul contracției, adică postsarcina. Frecvența cardiacă influențează debitul cardiac la fiecare volum bătaie, atâta timp cât ceilalți factori rămân constanți. Umplerea ventriculară este influențată de gradul și viteza de relaxare miocardică, care, la rândul ei, este determinată de viteza cu

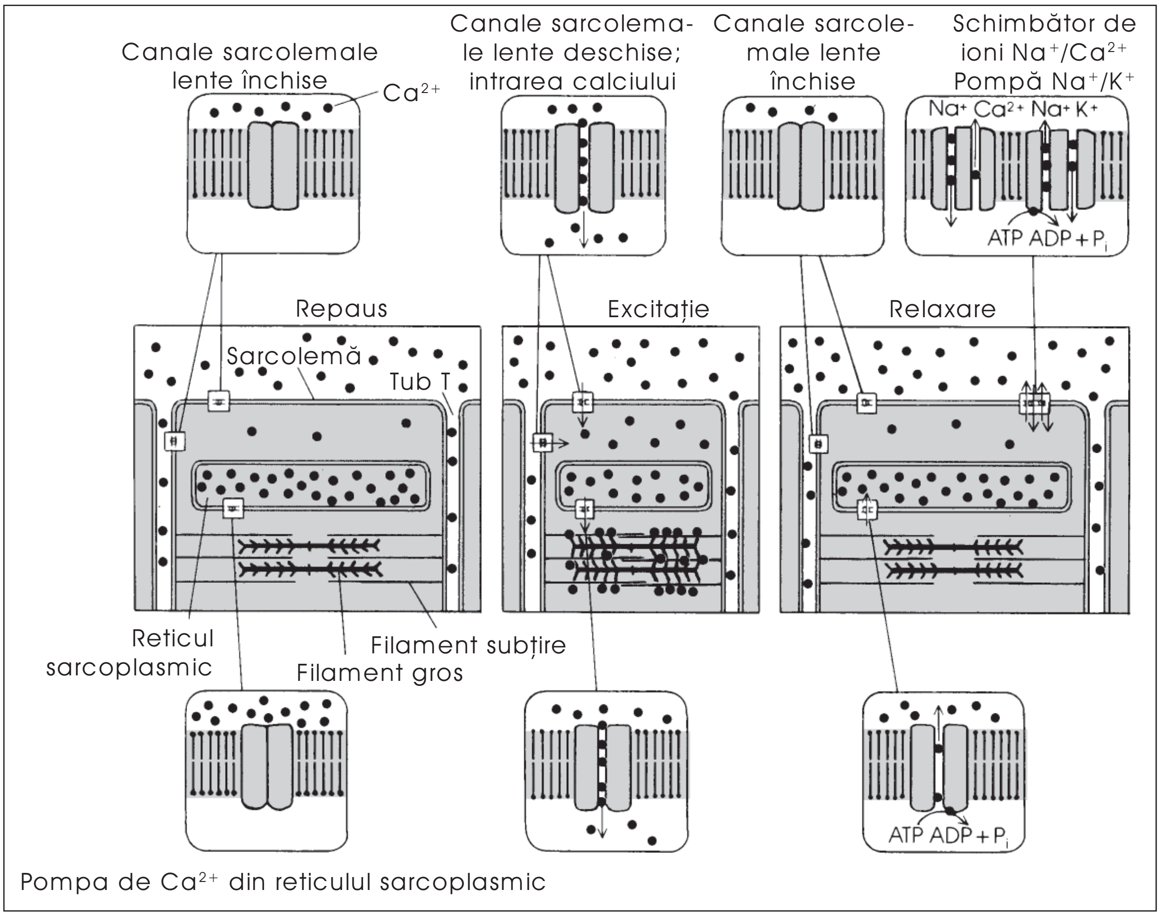


FIGURA 232-4 Fluxurile de calciu care activează contracția sunt reprezentate jos, iar cele care determină relaxarea, sus. Așa cum sunt reprezentate în mușchiul cardiac în repaus, canalele de calciu ale sarcolemei sunt închise; calciul intracelular este depozitat în reticulul sarcoplasmic. Apariția undei de excitație depolarizează membrana, iar canalele de sodiu (nu sunt prezentate) și cele de calciu din sarcolemă se deschid, permițând un influx rapid de sodiu și calciu. Se crede că pătrunderea Ca^{2+} favorizează eliberarea Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmic, care inițiază contracția. Captarea Ca^{2+} de reticulul sarcoplasmic cu ajutorul unei pompe de Ca^{2+} ATP-dependentă este esențială pentru relaxarea mușchiului cardiac. Contracția este activată în principal de fluxurile pasive ale Ca^{2+} prin reticulul sarcoplasmic. Spre deosebire de aceasta, în timpul diastolei, calciul trebuie scos din citosol pentru a realiza relaxarea. De asemenea, energia trebuie cheltuită tot în timpul diastolei, pentru restabilirea gradientelor transmembranare de calciu și sodiu de-a lungul sarcolemei, producând curenți ionici de depolarizare care generează potențialul de acțiune. Transportul sodiului se realizează cu ajutorul pompei de sodiu din sarcolemă (Na^+, K^+-ATPaza), care folosește ATP pentru a scoate Na^+ din celulă, în schimb cu K^+. Gradientul de sodiu astfel rezultat este în mare parte responsabil de transportul activ al calciului în afara celulei în timpul relaxării, prin schimbul sodiu-calciu. (*Reproducere cu permisiunea AM Katz, VE Smith, Hosp Prac, 19(1):69, 1984. Ilustrație de Bunji Tagawa.*)

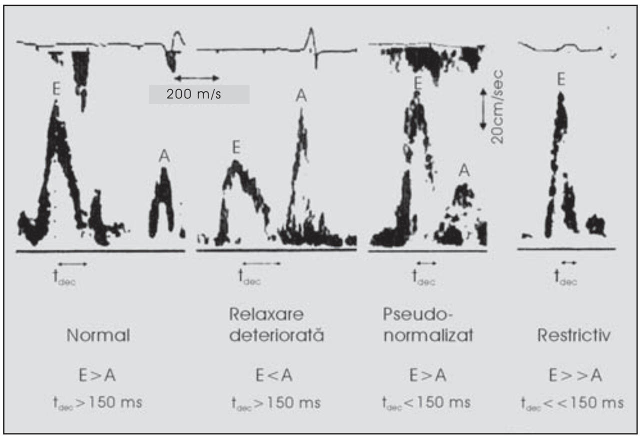


FIGURA 232-5 Modelele umplerii ventriculului stâng prin înregistrarea Doppler a vitezelor fluxului mitral. În modelul normal există o undă mare E și o undă mică A. Există trei modele anormale de umplere mitrală reprezentând o alterare progresivă a performanței diastolice a ventriculului stâng. Într-o „relaxare deteriorată“ unde E este mai mică decât unda A. În modelul „pseudonormalizat“ unde E este mai mare decât unda A. În modelul de umplere „restrictiv“ E este mult mai mare decât A cu un foarte scurt t_{dec} (*După Little și Braunwald*)

care se face captarea Ca^{2+} în reticulul sarcoplasmic; acest proces poate fi accelerat de stimuli inotrop pozitivi și încetinit de ischemie. Umplerea poate fi stânjenită de rigiditatea peretelui ventricular, care poate fi crescută în hipertrofia ventriculară sau în procese infiltrative miocardice, sau printr-o limitare extrinsecă (de exemplu, compresie pericardică).

VOLUMUL TELEDIASTOLIC VENTRICULAR (PRESARCINA) La orice nivel al inotropismului și postsarcinii performanța miocardului este profund influențată de lungimea telediastolică a fibrelor ventriculare și astfel, de volumul ventricular diastolic, ca urmare a intervenției mecanismului Frank-Starling. Principalii determinanți majori ai presarcinii la o persoană sănătoasă sunt:

Volumul sanguin total Scăderea sa, așa cum se întâmplă în hemoragii sau deshidratare, duce la scăderea întoarcerii venoase (capitolul 38) și a volumului ventricular telediastolic (presarcina) ca și a performanței ventriculare, reflectată de volumul bătaie și lucrul mecanic ventricular.

Distribuția volumului sanguin În condițiile unui volum sanguin total dat, volumul ventricular telediastolic este influențat de distribuția sângelui între compartimentele intra- și extratoracic. Această distribuție este la rândul ei influențată de:

1. *Poziția corpului*. Forțele gravitaționale tind să deplaseze sângele în zonele declive. Astfel, poziția ridicat crește volumul sanguin extratoracic pe seama scăderii celui intratoracic, ceea ce ușurează munca inimii.
2. *Presiunea intratoracică*. În mod normal, presiunea medie intratoracică este negativă, factor ce acționează în favoarea creșterii volumului sanguin toracic și a volumului telediastolic ventricular, crescând întoarcerea sângelui către inimă, în special în timpul inspirului, când presiunea devine mai negativă. Creșterea presiunii intratoracice, așa cum se întâmplă, în timpul manevrei Valsalva sau în accesele prelungite de tuse sau în ventilația cu presiune pozitivă, tinde să împiedice întoarcerea sângelui venos la inimă, să scadă volumul sanguin intratoracic și, în final, să reducă volumul bătaie și lucrul mecanic ventricular.
3. *Presiunea intrapericardică*. Când această presiune este crescută, așa cum se întâmplă în tamponada pericardică (capitolul 240), se produce o limitare a umplerii ventriculare și, în consecință, o reducere a volumului distolic ventricular, care determină o scădere a volumului bătaie și a lucrului mecanic ventricular.
4. *Tonusul venos*. Sistemul venos nu este doar un simplu sistem pasiv de conducte între patul capilar și atriul drept. Musculatura netedă din pereții venelor și venulelor răspunde la o varietate de stimuli neurali și umorali. Venoconstricția se produce în timpul efortului muscular, al respirației profunde, în condiții de teamă, de hipotensiune severă, tinzând să scadă volumul sanguin extratoracic și să-l crească pe cel intratoracic și intraventricular și astfel să mărească performanța ventriculară.
5. *Activitatea de pompă a mușchilor scheletici*. În timpul efortului muscular, contracția mușchilor scheletici pompează sângele din patul venos și, cu ajutorul valvelor venoase, îl distribuie central, crescând astfel volumul sanguin toracic, volumul telediastolic ventricular și lucrul mecanic ventricular.

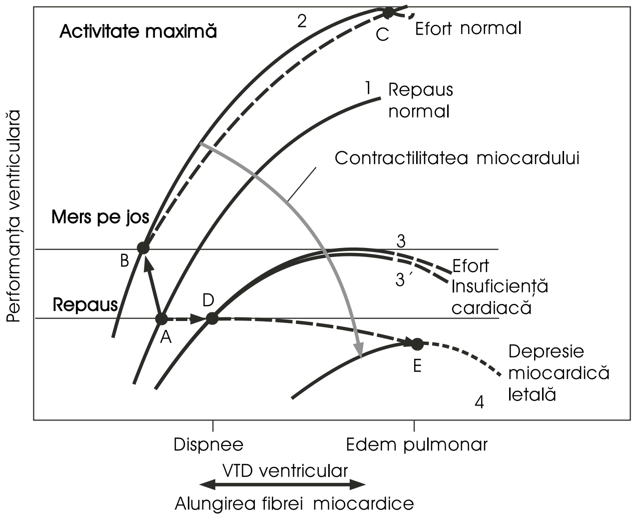


FIGURA 232-6 Diagrama prezintă interrelațiile dintre influențele asupra volumului telediastolic ventricular (VTD) prin alungirea fibrelor miocardului și contractilitatea acestuia. Nivelurile VTD care se asociază cu presiuni de umplere ce duc la dispnee și edem pulmonar sunt prezentate pe abscisă. Nivelurile performanței ventriculare necesare subiectului în repaus, în timpul mersului și în timpul activității maxime sunt reprezentate pe ordonată. Liniile întrerupte reprezintă porțiunile descendente ale curbelor performanței ventriculare, care se întâlnesc rareori în timpul vieții și care arată nivelul performanței ventriculare în condițiile creșterii volumului telediastolic la valori foarte ridicate. Vezi aplicațiile din text. (*După Brawnwald E, ed, Mechanisms of Contraction of the Normal and Failing Heart, Boston, Little Brown, 1968.*)

Contracția atrială Contracția atrială puternică și corespunzător sincronizată cu cea ventriculară crește umplerea ventriculară și volumul telediastolic. Contribuția atriului la umplerea ventriculară, așa numita „lovitură atrială“ are o mare importanță la pacienții cu hipertrofie ventriculară concentrică, la care pierderea sistolei atriale (ca în fibrilația atrială) duce la reducerea presiunii și volumului ventricular telediastolic, în final ajungându-se la scăderea performanței miocardice. Contribuția atrială la umplerea ventriculară poate fi de asemenea redusă în disociația atrioventriculară, în prelungirea sau scurtarea intervalului PR, precum și în scăderea inotropismului atrial.

INOTROPISMUL (CONTRACTILITATEA MIOCARDULUI) O serie de factori determină nivelul performanței ventriculare, în condițiile unui volum ventricular telediastolic dat, respectiv poziția curbei funcționale ventriculare (figura 232-6). Acești factori operează prin modificarea relației forță-viteză de scurtare miocardică. În final, multe dintre aceste influențe acționează prin modificarea concentrației Ca^{2+} din vecinătatea miofilamentelor, care, la rândul său, declanșează ciclul punților de legătură (pag. 1410).

Activitatea nervoasă adrenergică (vezi și capitolul 70) Cantitatea de norepinefrină eliberată de terminațiile nervoase adrenergice ale cordului este determinată de circulația impulsurilor la nivelul nervilor adrenergici, modificări ale frecvenței acestor impulsuri nervoase duc la modificări ale cantității

de norepinefrină eliberată, care acționează asupra receptorilor beta-adrenergici ai miocardului. Acesta este cel mai important mecanism cu acțiune imediată asupra contractilității miocardului, în condiții fiziologice.

Catecolaminele circulante (vezi și capitolul 70) Medulosuprarenala, atunci când este stimulată de impulsuri pe calea nervilor adrenergici, eliberează catecolamine, care cresc inotropismul și frecvența contracțiilor cardiace.

Relația forță-frecvență Poziția curbei forță-viteză de scurtare a miocardului este influențată de frecvența și ritmul contracției cordului; de exemplu, extrasistolele ventriculare pot produce fenomenul de potențare postextrasistolică, probabil prin creșterea numărului de ioni de Ca^{2+} care pătrund în celula cardiacă. Contractilitatea unei inimi normale (dar nu a unei inimi insuficiente) este mărită printr-o creștere a frecvenței.

Administrarea exogenă de agenți inotropi Isoproterenolul, dopamina, dobutamina și alți agenți simpatomimetici, glicozizii tonicardiaci, calciul, amrinonă, milrinonă și alți inhibitori ai fosfodiesterazei, toți sunt în măsură să îmbunătățească relația forță-viteză de scurtare și pot fi astfel utilizați, pentru creșterea performanței ventriculare.

Depresorii fiziologici Printre aceștia se includ hipoxia miocardică severă, ischemia și acidoza. Acționând singuri sau în combinație, acești factori exercită un efect depresor asupra curbei forță-viteză de scurtare a miocardului, scad munca ventriculului stâng, la orice nivel dat al volumului ventricular telediastolic.

Depresoarele farmacologice Sunt incluse aici procainamida, disopiramida, antagoniști ai canalelor de calciu cum ar fi verapamilul, beta-blocantele și doze mari de barbiturice, alcool și anestezice generale, ca și multe alte droguri.

Pierderea de miocite Atunci când o porțiune suficient de mare din miocardul ventricular devine nefuncțională sau necrotică, așa cum se întâmplă tranzitor în timpul ischemiei (capitolul 244) și permanent în infarctul miocardic (capitolul 243), performanța ventriculară globală scade la orice nivel dat al volumului telediastolic. Moartea celulară programată (apoptoza) poate determina pierdere difuză de miocite, care, atunci când este suficient de întinsă poate să deterioreze funcția ventriculară și să producă insuficiență cardiacă.

Depresia miocardică intrinsecă Deși mecanismele fundamentale, responsabile de scăderea contractilității miocardice în majoritatea cazurilor de insuficiență cardiacă cronică congestivă secundară unei suprasarcini ventriculare prelungite sau unei cardiopatii rămân neelucidate (pag. 1419), se pare că în această situație, inotropismul fiecărei unități a miocardului viabil este scăzut și de aceea nivelul performanței ventriculare este redus, la orice presarcină sau postsarcină ventriculară.

POSTSARCINA VENTRICULARĂ Volumul bătaie este dependent de gradul scurtării fibrelor ventriculare. În cazul unui cord normal, ca și în cazul mușchiului cardiac izolat, gradul (și viteza) scurtării fibrelor musculare ventriculare, la orice nivel dat al lungimii diastolice a fibrelor (presarcina) și inotropismul miocardului sunt invers proporționale cu postsarcina, adică sarcina care se opune scurtării. În cordul normal postsarcina poate fi definită ca tensiunea sau stressul dezvoltat în peretele ventricular în timpul ejecției. Prin urmare, postsarcina este determinată de nivelul presiunii aortice, ca și de volumul și grosimea cavității ventriculare. Legea lui Laplace arată că tensiunea fibrei miocardice depinde de produsul dintre presiunea intracavitară ventriculară și raza ventriculului împărțit la grosimea peretelui. De aceea, la orice nivel dat al presiunii aortice, postsarcina unui ventricul stâng dilatat având pereți de grosime normală este mai mare decât cea a unui ventricul de dimensiune normală. Invers, la același nivel al presiunii aortice și a volumului diastolic ventricular, postsarcina unui ventricul cu pereți groși este mai mică decât cea a unui ventricul cu pereți subțiri. Presiunea aortică este determinată de rezistența vasculară periferică, de carcateristicile fizice ale patului arterial și de volumul de sânge conținut la debutul ejecției.

Rolul important al postsarcinii în reglarea cardiovasculară este prezentat în figura 232-7. Așa cum a fost notat, creșterea atât a presarcinii, cât și a contractilității duce la creșterea scurtării fibrelor miocardice, în timp ce creșterea postsarcinii duce la scăderea ei. Gradul scurtării fibrelor miocardice și mărimea ventriculului stâng sunt factori determinanți ai volumului bătaie. Presiunea arterială este dată de produsul dintre debitul cardiac și rezistența vasculară sistemică, în timp ce postsarcina depinde de volumul ventriculului stâng, de grosimea peretelui și de presiunea arterială. De exemplu, o creștere a presiunii arteriale indusă de vasoconstricție, crește postsarcina care se opune scurtării fibrelor miocardice, reducând volumul bătaie. Aceste efecte tind să restabilească nivelul inițial al presiunii arteriale.

Când funcția ventriculului stâng este afectată și cavitatea se dilată, postsarcina ventriculului stâng crește și devine elementul cel mai important în determinarea performanței cardiace. Creșterea postsarcinii poate fi rezultatul influențelor nervoase și hormonale, ce apar ca răspuns la scăderea debitului cardiac. Această postsarcină crescută poate reduce debitul cardiac în continuare, în timp ce necesarul de oxigen al miocardului crește. Tratamentul cu vasodilatatoare (capitolul 233) duce la un efect opus, prin reducerea postsarcinii debitul cardiac crește.

Toate aceste influențe enumerate mai sus ce acționează asupra performanței cardiace interacționează într-o manieră complexă pentru menținerea debitului cardiac la un nivel corespunzător necesităților tisulare, iar interferarea unora dintre aceste mecanisme la persoane normale poate să nu influențeze debitul cardiac. De exemplu, o reducere moderată a volumului sanguin *sau* pierderea contracției atriale poate fi suportată de obicei fără o reducere a debitului cardiac în repaus. Alți factori, cum ar fi creșterea frecvenței impulsurilor în nervii adrenergici ai inimii și o creștere a frecvenței cardiace vor duce, în cazul indivizilor normali, la o creștere a contractilității și la susținerea debitului cardiac, având rol de mecanisme compensatorii. Presarcina, care depinde la rândul ei de volumul sanguin disponibil pentru umplerea cordului, în mai mare măsură decât de inotropismul miocardului sau de postsarcină, limitează debitul cardiac la individul normal. O ameliorare a contractilității miocardului sau reducerea postsarcinii cu nitroprusiat determină o creștere redusă a debitului cardiac la subiecții normali. Pe de altă parte, în prezența

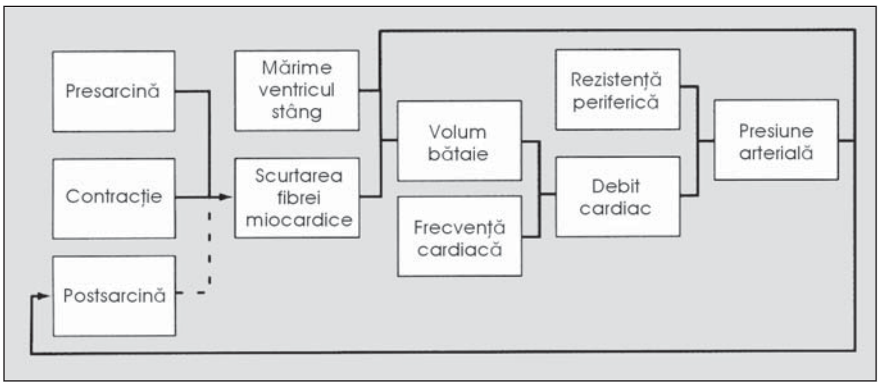


FIGURA 232-7 Schema interacțiunilor diverselor elemente care intervin în reglarea activității cardiace. Liniile groase arată un efect favorizant, liniile punctate un efect inhibitor. (*După E Braunwald, N Engl J Med 290:1124-1129, 1420-1425, 1974*)

insuficienței cardiace congestive, debitul cardiac este de obicei limitat de contractilitatea redusă a miocardului, iar administarea unui medicament inotrop pozitiv și/sau reducerea postsarcinii duc la creșterea debitului cardiac (capitolul 233).

EFORTUL FIZIC Modificările hemodinamice care apar în mod normal în timpul efortului fizic efectuat în ortostatism, sunt complexe (figura 232-6). Hiperventilația, acțiunea de pompă a mușchilor aflați în travaliu și venoconstricția din timpul exercițiului duc toate la creșterea întoarcerii venoase și astfel a umplerii ventriculare și a presarcinii. Creșterea impulsurilor adrenergice de la nivelul terminațiilor nervoase ale miocardului, creșterea concentrației catecolaminelor circulante și tahicardia care apar în timpul efortului, măresc simultan contractilitatea miocardului (figura 232-6, curbele 1 și 2) și duc la o creștere a lucrului mecanic și a volumului bătaie, fără modificarea sau chiar cu scăderea presiunii și a volumului telediastolic (figura 232-6, punctele A și B). În timpul efortului fizic se produce vasodilatație, care tinde să contrabalanseze creșterea marcată a presiunii arteriale care survine ca urmare a creșterii debitului cardiac, la valori de 5 ori mai mari în timpul efortului maximal. În acest fel, se poate ajunge la un debit cardiac mult crescut în timpul unui efort fizic, la o presiune arterială doar moderat crescută față de repaus.

INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

Deși insuficiența cardiacă este descrisă cu ușurință ca un sindrom clinic, caracterizat prin simptome și semne fizice bine cunoscute (capitolul 233), o definire fiziologică sau biochimică exactă este mult mai greu de făcut. Din punct de vedere clinic, insuficiența cardiacă poate fi definită ca acea stare în care o *anomalie a funcției cardiace duce la incapacitatea inimii de a pompa sângele la o rată care să satisfacă cerințele metabolismului tisular, și/sau realizează aceasta doar ca urmare a unui volum ventricular diastolic anormal crescut*. În insuficiența cardiacă pot fi prezentate tulburări în timpul sistolei și/sau diastolei (figura 232-8). În cazul așa-numitei *insuficiențe cardiace sistolice* (pag. 1417), reducerea inotropismului duce la contracții slabe în sistolă și astfel, la scăderea volumului-bătaie, umplere ventriculară inadecvată, dilatare a cordului și, adesea, la creșterea presiunii ventriculare diastolice. Prototipul insuficienței cardiace de tip sistolic este cardiomiopatia dilatativă idiopatică (capitolul 239).

În cazul *insuficienței cardiace diastolice* (pag. 1421) principala tulburare se referă la deteriorarea relaxării ventriculare și a umplerii ventriculului, ceea ce conduce la o creștere a presiunii diastolice ventriculare, pentru orice volum diastolic dat. Alterarea relaxării poate fi funcțională și tranzitorie, cum ar fi în timpul unei ischemii, în timp ce umplerea defectuoasă poate fi cauzată de îngroșarea și rigidizarea peretelui ventricular (figura 232-5). Situațiile tipice în care apare insuficiența diastolică sunt cardiomiopatia restrictivă secundară proceselor infiltrative, cum ar fi amiloidoza sau hemocromatoza, ca și cardiomiopatia hipertrofică (capitolul 239). Hipertrofia concentrică asociată cu hipertensiunea cronică poate de asemenea să deterioreze umplerea ventriculară, dar rareori cauzează insuficiență cardiacă. La mulți pacienți care prezintă atât hipertrofia, cât și dilatația cordului, coexistă cele două tipuri de insuficiență cardiacă, sistolică și diastolică; cei doi ventriculi prezintă modificări atât ale umplerii, cât și ale evacuării sângelui. Poate apărea dilatare cardiacă, dar relația presiune-volum la nivelul ventriculului este schimbată, crescând presiunea diastolică ventriculară la orice volum dat.

Cu toate că un defect al contractilității miocardice caracterizează insuficiența cardiacă de tip sistolic, această tulburare poate apărea ca urmare a unei boli primare a mușchiului inimii, ca în cardiomiopatii, sau poate fi secundară unei încărcări cronice excesive a cordului, ca în hipertensiune sau valvulopatii. În boala cardiacă ischemică, insuficiența cardiacă de tip sistolic rezultă prin reducerea cantității de miocite normale contractile (secundară infarctului miocardic) sau prin pierderea tranzitorie a funcției într-un miocard cu tulburări reversibile.

Este foarte importantă distincția dintre insuficiența cardiacă și (1) stările de insuficiență circulatorie în care funcția miocardului nu este modificată, așa cum se întâmplă în tamponadă cardiacă sau în șocul hemoragic; (2) situații cu congestie circulatorie datorată unei retenții anormale de sare și apă, dar fără o afectare serioasă a funcției cardiace ca în glomerulonefrita acută; și (3) situații în care miocardul normal suferă o suprasolicitare acută printr-o sarcină care îi depășește capacitatea, cum ar fi în hipertensiunea paroxistică sau ruptura unei cuspe valvulare, secundară unei endocardite infecțioase.

MECANISME ADAPTATIVE O serie de mecanisme intervin pentru a ajuta inima să facă față unei sarcini hemodinamice crescute, de volum sau de presiune, sau unei pierderi de substanță miocardică. Aceste mecanisme adaptative includ: (1) mecanismul Frank-Starling, care intervine printr-o creștere a presarcinii (pag. 1412); (2) dezvoltarea hipertrofiei miocardului, care readuce valoarea tensiunii din peretele ventricular la valori normale; (3) redistribuția unui debit cardiac subnormal, prin reducerea fluxului sanguin din teritoriul subcutanat, al musculaturii scheletice și al rinichilor, cu menținerea fluxului sanguin în organele vitale, cum ar fi creierul și cordul; și (4) modificări neuroumorale, care

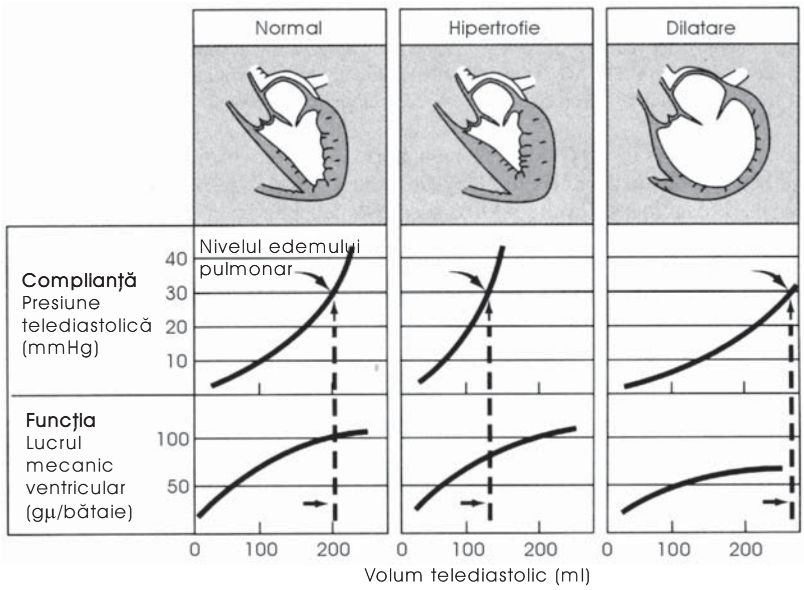


FIGURA 232-8 Relația dintre volumul telediastolic ventricular și (1) presiunea telediastolică (*sus*) exprimând *complianța* ventriculului stâng, adică proprietățile sale *diastolice*; și (2) lucrul mecanic ventricular (*jos*), exprimând funcția sistolică ventriculară. Ventriculul stâng normal (*stânga*) atinge o presiune telediastolică de 30 mm Hg (nivel de apariție a edemului pulmonar) atunci când volumul său telediastolic crește la 200 ml. Ventriculul stâng hipertrofiat concentric (*centru*) prezintă o funcție sistolică normală, relația dintre volumul telediastolic al ventriculului stâng și lucrul mecanic efectuat fiind neschimbată, dar se notează o insuficiență ventriculară de tip diastolic prin aceea că presiunea telediastolică atinge nivelul de edem pulmonar (30 mmHg) la un volum telediastolic mai mic decât normalul (130 ml). Ventriculul dilatat (*dreapta*) prezintă insuficiență de tip sistolic prin aceea că lucrul mecanic maxim și volumul-bătaie sunt scăzute la orice nivel al volumului telediastolic. Ventriculul stâng prezintă o complianță diastolică crescută, adică o distensibilitate mai mare în cazul unui volum telediastolic mai mare (280 ml) decât cel necesar pentru a produce edem pulmonar (*Reproducere cu permisiunea R Gorlin, Prim Cardiol 6:84, 1980*).

tind să mențină presiunea arterială și sunt discutate la pag. 1416 și în capitolul 70.

Contractilitatea miocardului animalelor de experiență aflate în insuficiență cardiacă se dovedește a fi redusă, imediat ce se aplică o sarcină de presiune. Formarea unor noi miofibrile (hipertrofie compensatorie) restabilește adesea contractilitatea, dar dacă solicitarea se prelungește pentru o perioadă îndelungată, se produce din nou o reducere a contractilității miocardului. Miocitele izolate din ventriculul stâng al pacienților cu insuficiență cardiacă secundară unei cardiomiopatii dilatative prezintă scurtare redusă.

Ventriculul insuficient poate realiza un volum bătaie normal sau aproape normal, în ciuda unei considerabile reduceri a contractilității prin creșterea presarcinii (volum telediastolic), adică prin intervenția mecanismului Frank-Starling. Așa cum a fost subliniat anterior (pag. 1412), o creștere a volumului inițial al ventriculului se corelează cu o alungire a sarcomerelor, proces care crește numărul de locuri de interacțiune între filamentele de actină și miozină și crește sensibilitatea lor la Ca^{2+}.

TULBURĂRI BIOCHIMICE ÎN CORDUL INSUFICIENT Nu există în prezent o teorie unică asupra substratului biochimic al insuficienței cardiace. Formele obișnuite de insuficiență cardiacă cu debit cardiac scăzut secundare aterosclerozei coronariene, hipertensiunii, cardiomiopatiilor și unor valvulopatii și leziuni congenitale se caracterizează printr-o reducere absolută sau relativă a lucrului mecanic produs de cord, deși consumul de oxigen al miocardului rămâne normal sau este ușor scăzut. În consecință, raportul dintre lucrul mecanic efectuat și energia consumată, exprimând randamentul miocardului, este adesea scăzut.

Tulburări ale metabolismului energetic Atunci când insuficiența cardiacă survine în condițiile unei ischemii acute sau cronice, ea poate fi atribuită scăderii rezervelor energetice ale miocardului. Totuși, în unele forme de insuficiență cardiacă experimentală sau clinică fără ischemie, rezervele energetice ale miocardului, sub forma creatinfosfatului, sunt scăzute, la fel ca și activitatea creatinkinazei necesară „navetei“ fosfatului macroenergetic între creatinfosfat și adenozindifosfat sugerând faptul că în aceste situații poate fi incriminată reducerea rezervelor energetice ale miocardului.

Tulburări ale proteinelor reglatoare Există dovezi clare că în insuficiența cardiacă cronică se produc modificări ale proteinelor reglatoare. Aceste modificări includ o reducere a activității ATP-azei miozinei, care ar putea fi cauzată de o alterare în exprimarea troponinei T și/sau a kinazei 2 din banda luminoasă a miozinei, două proteine care ar putea fi responsabile pentru scăderea ratei de interacțiune dintre miofilamentele de miozină și actină.

Anomalii ale procesului de cuplare excitație-contracție Există dovezi substanțiale în favoarea teoriei care susține că în majoritatea formelor de insuficiență cardiacă, eliberarea Ca^{2+} pentru situsurile contractile este scăzută, reducând astfel performanța cardiacă. Totuși, bazele moleculare ale acestui proces, precum și structurile subcelulare implicate, respectiv

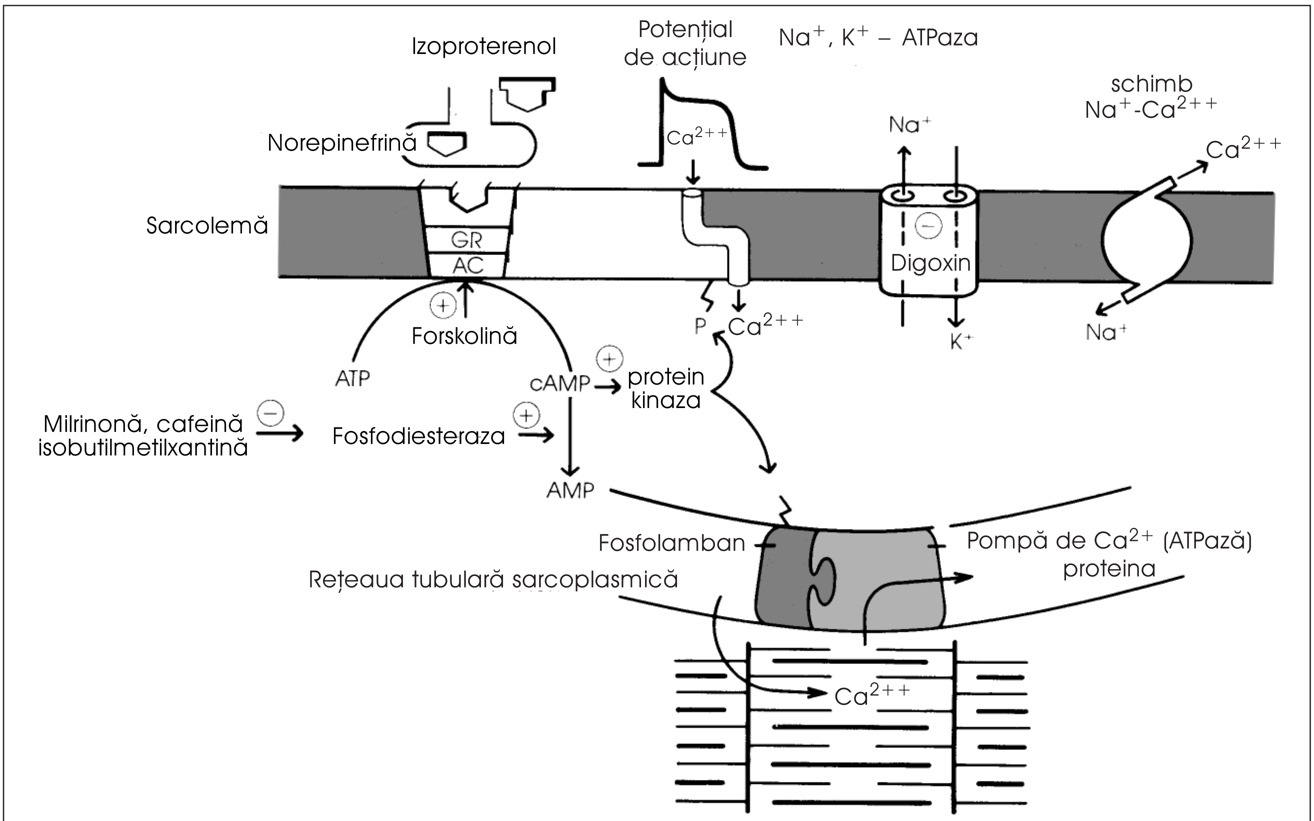


FIGURA 232-9 Reprezentare schematică a factorilor ce influențează concentrația de Ca^{2+} intramiocardică și cuplarea excitație-contracție. Potențialul de acțiune produce un influx celular de Na^+ și un eflux de K^+ (nereprezentat) precum și un influx de Ca^{2+} (reprezentat). Schimbul Na^+-Ca^{2+} depinde de gradientele de concentrație și nu necesită ATP. Nu este reprezentată pompa sarcolemală de Ca^{2+} care este consumatoare de energie și care scoate Ca^{2+} din celulă. Izoproterenolul și norepinefrina, ultima reprezentată intraneuronal, stimulează receptorii beta-adrenergici din exteriorul sarcolemei. Beta-receptorul se cuplează cu proteinele G (nucleotide guaninice reglatorii de legare) (GR), care la rândul lor activează adenilatciclaza (AC). Aceasta catalizează producerea de AMPc din ATP. AC poate fi direct stimulată, prin administrarea de forskolină, care șuntează atât beta-receptorul cât și proteinele G. AMPc activează proteinkinaza care accelerează fosforilarea canalelor de Ca^{2+}, crescând influxul transsarcolemal de Ca^{2+}. Proteinkinaza activată fosforilează și fosfolambanul, care, sub formă fosforilată, crește captarea Ca^{2+} de către rețeaua tubulară sarcoplasmică. Fosfodiesteraza catalizează procesul de reducere a AMPc la AMP, în timp ce milrinona, cafeina și isobutilmetilxantina inhibă fosfodiesteraza, ducând astfel la o creștere a concentrației de AMPc. Digoxinul inhibă Na^+-K^+ ATP-aza din sarcolemă, inhibând ieșirea Na^+ și intrarea K^+ în celulă. În consecință, concentrația Na^+ intracelular scade, iar schimbul Na^+-Ca^{2+} se reduce, crescând astfel concentrația Ca^{2+} intracelular; P = fosforilarea. (*După Feidman AMD et al: Circulation 75:331, 1987, cu permisiunea American Heart Association, Inc.*)

sarcolema, tubulii T și/sau reticulul sarcoplasmic, urmează a fi elucidate în viitor. Există totuși dovezi ale reducerii ARN-ului mesager al proteinelor reglatoare ale deplasărilor de Ca^{2+}, incluzând canalele de Ca^{2+} sarcolemale, ca și canalele de eliberare a Ca^{2+} și pompele de captare a Ca^{2+}, care joacă roluri critice în mișcarea Ca^{2+} între reticulul sarcoplasmic și citoplasmă și respectiv invers. O exprimare alterată a genelor care codifică aceste proteine poate să perturbe atât contracția cât și relaxarea miocardului, contribuind astfel la apariția insuficienței cardiace diastolice. În plus, o scădere a Ca^{2+} eliberat din reticulul sarcoplasmic spre miofilamente poate produce insuficiența cardiacă de tip sistolic.

ADAPTAREA NEUROUMORALĂ Scăderea performanței cardiace antrenează o serie de mecanisme adaptative neuroumorale, care pot fi comparate cu o sabie cu dublu tăiș. Deși aceste mecanisme sunt utile pentru menținerea presiunii arteriale de perfuzie, în condițiile scăderii debitului cardiac, ele produc creșterea sarcinii hemodinamice și a necesarului de oxigen al ventriculului insuficient.

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron Acest sistem se activează în condițiile scăderii debitului cardiac (capitolul 332). Concentrațiile angiotensinei II circulante și a aldosteronului sunt crescute, angiotensina II contribuind la producerea unei vasoconstricții puternice, iar aldosteronul la retenția de sare și apă. Pacienții aflați în insuficiență cardiacă cronică prezintă de obicei o ameliorare prin blocarea acestui sistem, prin inhibitori ai enzimei de conversie, blocanți ai receptorilor angiotensinei II și antagoniști ai aldosteronului (capitolul 233).

Sistemul nervos simpatic În circulația pacienților cu insuficiență cardiacă s-au pus în evidență concentrații crescute de norepinefrină, ceea ce sugerează că activitatea sistemului nervos adrenergic este intensă; prognosticul pacienților este invers proporțional cu concentrația sanguină de norepinefrină. Această creștere a activității nervoase simpatice reprezintă un ajutor dat contractilității ventriculilor în insuficiență cardiacă congestivă. Insuficiența cardiacă se accentuează când se administrează doze mari de beta-blocante. Totuși, stimularea simpatică cronică în insuficiența cardiacă poate să crească postsarcina printr-o creștere a rezistenței vasculare și să cauzeze aritmii și implicit deteriorarea în continuare a stării miocardului. Această deteriorare poate fi prevenită prin administrarea treptată, în doze progresiv crescute, a beta-blocantelor (pag. 1430).

Densitatea receptorilor adrenergici și concentrația norepinefrinei cardiace (NE) sunt scăzute în insuficiență cardiacă cronică severă. Aceste modificări se însoțesc de o reducere a activității adenilatciclazei, care scade concentrația intracelulară de AMPc. Acesta, la rândul său, scade activarea proteinkinazei, fosforilarea canalelor de Ca^{2+}, transportul transsarcolemal al Ca^{2+}, ca și procesul de fosforilare a fosfolambanului, o proteină din reticulul sarcoplasmic, fapt care duce la reducerea captării Ca^{2+} (figura 232-9). Modificări ale proteinelor G (guanine reglatorii) care realizează cuplarea beta-receptorilor cu adenilatciclaza (responsabilă de producerea de AMPc) pot apărea, de asemenea, în insuficiență cardiacă, cu o activitate crescută a subunității inhibitoare.

În finalul acestei analize, putem menționa că tulburarea fundamentală în insuficiență cardiacă rezidă în diminuarea raportului forță-viteză de scurtare și a curbei lungime-tensiune activă, care reflectă reducerea contractilității miocardului (figura 232-6, curbele 1-3). În multe cazuri, debitul cardiac și lucrul mecanic ventricular se situează în limite normale în repaus, fiind menținute astfel numai prin creșterea volumului telediastolic ventricular și deci, prin alungirea telediastolică a fibrelor miocardice, într-un cuvânt prin intervenția mecanismului Frank-Starling (figura 232-6, punctele A-D). Creșterea presarcinii ventriculului stâng este asociată cu o creștere a presiunii în capilarul pulmonar, cu apariția dispneei la pacienții cu insuficiență cardiacă. Ameliorarea contractilității, care apare în mod normal la efort prin creșterea activității adrenergice, este un proces atenuat sau chiar absent la pacienții cu insuficiență cardiacă severă, ca urmare a depleției de NE și a mecanismului de „downregulation“ a receptorilor beta cardiaci (figura 232-6, curbele 3 și 3'). Factorii care tind să mărească umplerea ventriculară în timpul efortului la subiecți normali împing funcționalitatea miocardului insuficient în porțiunea aplatizată a curbei lungime-tensiune activă; deși ventriculul stâng poate avea o performanță mai bună, acest fapt survine cu prețul unei creșteri anormale a volumului și presiunii telediastolice ventriculare și deci, și a presiunii din capilarul pulmonar. Această creștere presională intensifică dispneea, jucând un rol important în limitarea intensității efortului pe care pacientul îl poate realiza. Insuficiența ventriculului stâng devine fatală dacă aplatizarea curbei lungime-tensiune activă (figura 232-6, curba 4) atinge un punct la care performanța cardiacă nu mai poate satisface necesitățile tisulare nici în condiții de repaus, și/sau presiunea telediastolică a ventriculului stâng și cea din capilarul pulmonar sunt mult crescute, ducând la apariția edemului pulmonar (figura 232-6, punctul E).

BIBLIOGRAFIE

Anversa P et al: Myocyte death in heart failure. Curr Opin Cardiol 11:245, 1996

Arai M et al: Sarcoplasmic reticulum gene expression in cardiac hypertrophy and heart failure. Circ Res 74:555, 1994

Colucci WS (ed): *Heart Failure: Cardiac Function and Dysfunction*, in *Atlas of Heart Diseases*, vol 4, E Braunwald (series ed). Philadelphia, Current Medicine, 1995

Colucci WS, Braunwald E: Pathophysiology of heart failure, in *Heart Disease*, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, pp 394-420

Forbes MS, Sperelakis N: Ultrastructure of mammalian cardiac muscle, in *Physiology and Pathophysiology of the Heart*, 3d ed, N Sperelakis (ed). Boston, Kluwer Academic, 1995, pp 1-35

Hein S et al: Altered expression of titin and contractile proteins in failing human myocardium. J Mol Cell Biol 26:1291, 1994

Katz AM: Heart failure, in *Physiology of the Heart*, 2d ed. New York, Raven Press, 1992, pp 638-668

Little WC, Braunwald E: Assessment of cardiac function, in *Heart Disease*, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, pp 421-444

Opie LH: Mechanisms of cardiac contraction and relaxation, in *Heart Disease*, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, pp 360-393

Reeves JP: Cardiac sodium-calcium exchange system, in *Physiology and Pathophysiology of the Heart*, 3d ed, N Sperelakis (ed). Boston, Kluwer Academic, 1995, pp 309-318

Schwartz K, Mercadier J-J: Molecular and cellular biology of heart failure. Curr Opin Cardiol 11:227, 1996

Solaro RJ et al: Regulatory proteins and diastolic relaxation, in *Diastolic Relaxation of the Heart*, BH Lorell, W Grossman (eds). Boston, Kluwer Academic, 1994, pp 43-53

Wolff MR et al: Rate of tension development in cardiac muscle varies with level of activator calcium. Circ Res 76:154, 1995

233

Eugene Braunwald

INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Insuficiența cardiacă este acea stare fiziopatologică în care o anomalie a funcției *cardiace*, este responsabilă pentru incapacitatea cordului de a pompa sângele într-un ritm satisfăcător pentru necesitățile tisulare *și/sau* capacitatea cordului insuficient de a face față necesităților cu prețul unui volum diastolic anormal crescut. Insuficiența cardiacă este frecvent, dar nu întotdeauna, cauzată de o tulburare a contractilității miocardului, situație în care termenul cel mai potrivit ar fi de *insuficiență miocardică*. Aceasta poate apărea ca urmare a unei afectări primare a mușchiului cardiac, ca în cardiomiopatii

și miocarditele virale (capitolul 239). Insuficiența miocardică poate rezulta și ca urmare a unor anomalii extramiocardice, cum ar fi ateroscleroza coronariană care duce la ischemie miocardică și infarct, la fel ca și anomaliile valvulare, în care suferința mușchiului cardiac apare ca urmare a unei suprasolicitări hemodinamice de lungă durată, impusă de anomalia valvulară și/sau de procesul reumatic (capitolul 236).

Alți pacienți cu insuficiență cardiacă pot prezenta, totuși, un sindrom clinic similar, dar fără modificări decelabile ale funcției *miocardice*. Unii dintre acești pacienți prezintă o solicitare mecanică bruscă a cordului normal care depășește capacitatea miocardului, așa cum se întâmplă în crizele hipertensive acute, ruptura unei cuspe aortice sau embolia pulmonară masivă. Insuficiența cardiacă, în condițiile unei funcții miocardice normale, poate apărea și în situații cronice în care se produce o reducere a umplerii ventriculare datorată unei anomalii mecanice cum ar fi stenoza tricuspidiană și/sau mitrală, pericardita constrictivă fără interesarea miocardului, fibroza endocardiacă și unele forme de cardiomiopatie hipertrofică. În cazul multor pacienți cu insuficiență cardiacă, în special în cazul celor cu valvulopatii sau cu boli cardiace congenitale, există o asociere între alterarea funcției miocardului și anomalii mecanice.

Insuficiența cardiacă trebuie diferențiată de (1) stări de congestie circulatorie, secundară unei retenții anormale de sare și apă, dar în care nu există tulburări ale funcției cardiace propriu-zise (ultimul sindrom, denumit *stare congestivă*, poate rezulta prin retenția anormală de săruri și apă în condițiile unei insuficiențe renale, sau prin administrarea parenterală de fluide și electroliți în exces) și (2) cauze noncardiace de debit cardiac inadecvat, incluzând aici șocul prin hipovolemie și redistribuția volumului sanguin (capitolul 38).

Ventriculii se adaptează unei solicitări hemodinamice cronice crescute prin hipertrofiere. În cazul solicitărilor de volum, în care ventriculul trebuie să ejecteze un volum crescut de sânge timp îndelungat, așa cum se întâmplă în regurgitările valvulare, se produce o *hipertrofie excentrică*, adică dilatarea cavității cu creșterea masei musculare, astfel încât raportul dintre grosimea peretelui și diametrul cavității ventriculare rămâne relativ constant. În cazul solicitărilor cronice de presiune, ca în stenoza aortică valvulară sau în hipertensiunea netratată, se produce o *hipertrofie concentrică*, în care raportul dintre grosimea peretelui și diametrul cavității ventriculare crește. În ambele situații poate exista un status stabil hiperfuncțional timp de mulți ani, dar în final se produce deteriorarea funcției miocardice și apariția insuficienței cardiace. Insuficiența cardiacă reprezintă o problemă majoră de sănătate publică în țările industrializate. Se remarcă faptul că insuficiența cardiacă este singura afecțiune cardiacă ale cărei prevalență și incidență cresc. În S.U.A., insuficiența cardiacă este responsabilă pentru aproape 1 milion de spitalizări și 40000 de decese anual. Deoarece insuficiența cardiacă este mai des întâlnită la vârstnici, prevalența ei continuă să crească odată cu creșterea speranței de viață.

CAUZELE INSUFICIENȚEI CARDIACE

În evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă, o mare importanță prezintă nu numai identificarea *etiologiei* insuficienței cardiace cât și a *factorilor precipitanți* ai acesteia. Anomaliile cardiace produse de o leziune congenitală sau dobândită, așa cum ar fi stenoza aortică valvulară, pot exista mulți ani fără a produce nici un simptom clinic. Adesea, totuși, manifestările clinice ale insuficienței cardiace apar pentru prima dată cu ocazia unor solicitări acute care supun miocardul, încărcat excesiv în mod cronic, unei sarcini suplimentare. Cordul poate fi compensat, dar cu rezerve adiționale scăzute, sarcina adițională impusă de un factor precipitant ducând la deteriorarea suplimentară a funcției cardiace. Identificarea acestor factori precipitanți are o mare importanță, îndepărtarea lor promptă putând salva viața pacientului. În absența unei boli cardiace de bază, acești factori nu pot duce prin ei înșiși la insuficiență cardiacă.

FACTORI PRECIPITANȚI

1. *Infecțiile*. Pacienții cu congestie vasculară pulmonară sunt mai susceptibili la infecții pulmonare; orice infecție poate precipita insuficiența cardiacă. Apariția febrei, a tahicardiei și a hipoxemiei, precum și creșterea necesităților metabolice aduc o solicitare suplimentară pentru miocardul supraîncărcat, dar compensat al unui pacient cu boală cardiacă cronică.

2. *Anemia*. Necesitățile în oxigen ale țesuturilor pot fi acoperite, în prezența anemiei, numai printr-o creștere a debitului cardiac (capitolul 59). Deși o astfel de creștere a debitului cardiac poate fi ușor realizată de un cord normal, un cord afectat de o boală, suprasolicitat hemodinamic dar altfel compensat, poate fi incapabil de a crește suficient volumul sângelui trimis spre periferie. În acest fel, combinația dintre anemie și o afecțiune cardiacă anterior, compensată, poate duce la o eliberare inadecvată de oxigen spre țesuturi și poate precipita decompensarea cardiacă.

3. *Tireotoxicoza și sarcina*. Ca și în cazul anemiei și febrei, prezența tireotoxicozei și a sarcinii duce la o creștere a necesităților tisulare, fiind necesară o creștere a debitului cardiac. Apariția sau accentuarea semnelor de insuficiență cardiacă pot constitui primele manifestări ale hipertiroidismului la un pacient cu o boală cardiacă latentă, anterior compensată (capitolul 331). În mod similar, se pot produce decompensări cardiace pentru prima dată în timpul sarcinii la femei cu valvulopatii reumatismale, iar compensarea se poate obține postpartum.

4. *Aritmiile*. Aritmiile reprezintă unul dintre cei mai frecvenți factori precipitanți ai insuficienței cardiace în cazul pacienților cu afecțiune cardiacă compensată. Acestea au un efect negativ din mai multe motive: (a) Tahiaritmiile reduc perioada de umplere ventriculară. În cazul pacienților cu boală cardiacă ischemică, tahiaritmiile induc și disfuncții miocardice de natură ischemică; (b) Disociația dintre contracția atrială și cea ventriculară, caracteristică multor aritmii, duce la pierderea pompei atriale, crescând astfel presiunea intraatrială; (c) În orice aritmie asociată cu tulburări de conducere intraventriculară, performanța ventriculară se reduce și mai mult ca urmare a pierderii sincronizării normale a contracțiilor ventriculare; (d) Bradicardia severă asociată cu blocul atrioventricular complet sau alte bradiaritmii severe scad debitul cardiac, în afară de cazul în care volumul bătaie crește compensator; acest răspuns compensator nu se produce în cazul unor disfuncții miocardice severe, chiar în absența insuficienței cardiace.

5. *Miocardita reumatismală sau de alte etiologii*. Reumatismul articular acut precum și alte procese inflamatorii sau infecțioase care afectează miocardul pot diminua funcția acestuia la pacienții cu sau fără boală cardiacă preexistentă (capitolul 236 și 239).

6. *Endocardita infecțioasă*. Lezarea suplimentară a valvelor, anemia, febra și miocardita, care apar frecvent într-o endocardită infecțioasă, pot precipita, singure sau împreună, insuficiența cardiacă (capitolul 126).

7. *Efortul fizic, dieta, lichidele, factorii de mediu și excesele emoționale*. Creșterea aportului alimentar de sodiu, administrarea inconstantă a medicației de susținere cardiacă, transfuziile de sânge, efortul fizic exagerat, mediul exagerat de umed și călduros și emoțiile pot precipita insuficiența cardiacă la pacienți cu boli cardiace anterior compensate.

8. *Hipertensiunea arterială sistemică*. Creșterile bruște ale tensiunii arteriale, care pot surveni uneori în hipertensiunea arterială secundară renală sau prin administrarea discontinuă a medicației antihipertensive, pot duce la decompensare cardiacă (capitolul 246).

9. *Infarctul miocardic.* Apariția unui infarct miocardic acut, uneori fără manifestări clinice, la un pacient cu boală cardiacă ischemică cronică compensată poate deprecia suplimentar funcția ventriculară, precipitând insuficiența cardiacă (capitolul 243).

10. *Embolismul pulmonar.* Pacienții care nu desfășoară activitate fizică și care prezintă debit cardiac scăzut au un risc crescut de formare a trombilor în venele membrelor inferioare sau ale pelvisului. Embolia pulmonară duce la o creștere suplimentară a presiunii arteriale pulmonare, care produce sau intensifică la rândul ei insuficiența cardiacă. În prezența congestiei vasculare pulmonare, embolii pot produce infarcte pulmonare (capitolul 261).

Căutarea sistematică a acestor factori precipitanți trebuie făcută la orice pacient care prezintă pentru prima dată semne de insuficiență cardiacă sau se află într-o nouă perioadă de decompensare, mai ales dacă aceasta este refractară la metodele clasice de tratament. Atunci când este identificat factorul precipitant, acesta trebuie tratat chiar mai intensiv decât boala cardiacă de bază. În acest mod, prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă la care au putut fi identificați, tratați și eliminați factorii precipitanți este mai bun decât prognosticul pacienților a căror boală cardiacă de bază a avansat până în stadiul de apariție a insuficienței cardiace.

FORME DE INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

Sunt descrise mai multe forme de insuficiență cardiacă, cum ar fi insuficiența cardiacă *sistolică* sau *diastolică*, cu *debit crescut* sau *scăzut*, *acută* sau *cronică*, insuficiența cardiacă *dreaptă* sau *stângă* și *anterogradă* sau *retrogradă*. Aceste forme sunt utile mai ales în clinică, în special în stadiile incipiente ale bolii; ulterior, pe măsură ce insuficiența cardiacă cronică avansează, diferențierile dintre aceste forme se șterg.

INSUFICIENȚA CARDIACĂ DE TIP SISTOLIC SAU DIASTOLIC Diferența dintre cele două tipuri de insuficiență cardiacă, descrise la pag. 1417 și în figura 232-8, este legată de faptul că principala anomalie este incapacitatea ventriculului de a se contracta normal și de a ejecta o cantitate suficientă de sânge (insuficiență de tip sistolic) sau incapacitatea de a se relaxa și umple normal (insuficiență de tip diastolic). Principalele manifestări clinice ale insuficienței cardiace sistolice sunt consecința unui debit cardiac scăzut, cu apariția oboselii, a senzației de slăbiciune, scăderea toleranței la efort și alte simptome legate de hipoperfuzie, în timp ce manifestările clinice din insuficiența de tip diastolic sunt datorate în principal creșterii presiunii de umplere. În multe cazuri, mai ales la pacienții care prezintă *atât* hipertrofie *cât și* dilatație ventriculară, tulburări ale contractilității coexistă cu tulburările de relaxare.

Insuficiența cardiacă de tip diastolic poate fi produsă de o creștere a rezistenței la umplerea ventriculară precum și de o scădere a capacității diastolice a ventriculului (pericardita constrictivă, cardiomiopatiile restrictivă, hipertrofică și hipertensivă), de tulburarea procesului de relaxare ventriculară (ischemie acută miocardică, cardiomiopatie hipertrofică) și de fibroza și infiltrarea miocardului (cardiomiopatia dilatativă, ischemică cronică și restrictivă).

INSUFICIENȚA CARDIACĂ CU DEBIT CRESCUT SAU SCĂZUT Este util să clasificăm pacienții cu insuficiență cardiacă în cei cu debit cardiac scăzut, adică *insuficiență cardiacă cu debit scăzut*, și cei care au un debit cardiac crescut, adică *insuficiență cardiacă cu debit crescut*. Prima apare secundar bolii cardiace ischemice, hipertensiunii, cardiomiopatiei dilatative, valvulopatiilor și bolilor pericardului, în timp ce a doua apare la pacienți cu insuficiență cardiacă și hipertiroidism, anemie, sarcină, fistule arteriovenoase, beri-beri și boala Paget. În practică, totuși, cele două forme de insuficiență cardiacă nu pot fi întotdeauna separate. Debitul cardiac variază în mod normal între limite destul de largi – 2,2-3,5 (l/min)/m^2 – și mulți pacienți cu o așa-zisă insuficiență cardiacă cu debit scăzut pot avea un debit cardiac în limite normale, în condiții de repaus (chiar dacă mai scăzut decât fusese anterior), dar care crește insuficient la efort. Pe de altă parte, în cazul pacienților cu o așa-zisă insuficiență cardiacă cu debit crescut este posibil ca debitul cardiac să nu depășească limita superioară a normalului (deși acesta este mai crescut față de valoarea măsurată înaintea apariției insuficienței cardiace) ci, mai degrabă, debitul cardiac poate să scadă sub limita superioară a normalului. Indiferent de nivelul *absolut* al debitului cardiac, insuficiența cardiacă trebuie totuși diagnosticată atunci când manifestările clinice caracteristice, descrise mai jos, se asociază cu o aplatizare a curbei volum telediastolic ventricular-performanță cardiacă (vezi figura 232-6).

O componentă fiziologică esențială a insuficienței cardiace *sistolice* (pag. 1417) este furnizarea unei cantități inadecvate de oxigen necesară metabolismului tisular. În absența șunturilor periferice sanguine, lipsa unui aport adecvat de oxigen la țesuturi se reflectă printr-un gradient de oxigen între sângele arterial și cel venos anormal mărit (35-50 ml/l în condiții bazale). În forme ușoare de boală, această diferență nu apare în condiții de repaus, ci doar la efort sau în alte situații cu metabolism crescut. La pacienții cu stări de debit cardiac crescut, cum ar fi în prezența fistulelor arterio venoase sau în tireotoxicoză, gradientul arterio-venos este normal sau scăzut. Saturația în oxigen a sângelui venos este crescută prin amestecarea sângelui provenit din metabolismul tisular și se poate presupune că eliberarea de oxigen la nivel tisular chiar și la acești pacienți este scăzută, în ciuda unei saturații în oxigen normale sau chiar crescute a sângelui venos. Atunci când insuficiența cardiacă apare la acești pacienți gradientul arterio-venos de oxigen, indiferent de valoarea absolută, depășește totuși nivelul existent înaintea apariției insuficienței cardiace. În consecință, debitul cardiac, deși normal sau crescut, este mai mic decât cel anterior apariției insuficienței cardiace.

Mecanismele responsabile de apariția insuficienței cardiace la pacienți cu debit cardiac inițial crescut sunt complexe și depind de procesul patologic de bază. În majoritatea acestor cazuri, cordul este nevoit să pompeze cantități anormal de mari de sânge pentru a realiza un aport normal de oxigen pentru metabolismul țesuturilor. Această solicitare a miocardului prin flux crescut se aseamănă cu cea din regurgitările valvulare cronice. În plus, tireotoxicoza și beri-beri pot de asemenea altera în mod direct metabolismul cardiac, iar anemia severă poate afecta funcția miocardică prin anoxie, mai ales dacă există și o boală arterială distructivă.

INSUFICIENȚA CARDIACĂ ACUTĂ SAU CRONICĂ Prototipul insuficienței cardiace acute este reprezentat de un pacient cu o stare generală bună care suferă brusc un infarct miocardic întins sau o ruptură a unei valve. Insuficiența cardiacă cronică se întâlnește în mod caracteristic la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă sau cu valvulopatii multiple, la care boala apare și progresează lent. Insuficiența cardiacă acută este de obicei în mare parte sistolică, iar reducerea bruscă a debitului cardiac duce la hipotensiune sistemică fără edeme periferice. În insuficiența cardiacă cronică, presiunea arterială este menținută la valori normale mult timp în evoluția bolii, dar se produc adesea edeme periferice. În ciuda acestor diferențe clinice evidente, nu se poate face o distincție fundamentală înte cele două tipuri de insuficiență cardiacă, acută și cronică. De exemplu, eforturile deosebite pentru prevenirea expansiunii volumului sanguin cu ajutorul restricției de sare și administrării de diuretice vor întârzia apariția dispneei la efort și a edemelor la pacienții cu valvulopatii cronice (deci maschează manifestările clinice ale insuficienței cardiace cronice) până când un episod acut, cum ar fi o tulburare de ritm sau o infecție, precipită insuficiența cardiacă. În absența eforturilor intense de reducere a volumului sanguin, acești pacienți ar fi considerați ca având

insuficiență cardiacă cronică, chiar dacă boala lor miocardică de bază nu este prea avansată.

INSUFICIENȚA CARDIACĂ STÂNGĂ SAU DREAPTĂ Multe dintre manifestările clinice ale insuficienței cardiace se produc prin acumularea în exces a fluidelor în spatele unuia sau a ambilor ventriculi (capitolele 32 și 37). Aceste fluide se acumulează de obicei în amonte de acea cavitate cardiacă afectată inițial. De exemplu, la pacienții la care ventriculul stâng este suprasolicitat mecanic (de exemplu, stenoza aortică) sau slăbit (de exemplu, după infarct miocardic), apariția dispneei și a ortopneei prin congestia plămânilor exprimă o *insuficiență cardiacă stângă*. Atunci când procesul patologic afectează inițial ventriculul drept (de exemplu, stenoză valvulară pulmonară sau hipertensiune pulmonară secundară trombembolismului pulmonar), unele simptome produse de congestia pulmonară, cum ar fi ortopneea sau dispneea paroxistică nocturnă, sunt mai puțin obișnuite, mult mai evidente fiind edemele periferice, hepatomegalia de stază și distensia venoasă sistemică, manifestări clinice ale *insuficienței cardiace drepte*. Totuși, dacă insuficiența cardiacă există de mai multe luni sau ani, o astfel de acumulare de fluide în spatele unui ventricul insuficient poate să nu mai existe. De exemplu, pacienții cu valvulopatii aortice vechi sau hipertensiune sistemică pot prezenta tardiv în evoluția bolii lor edeme ale gleznelor, hepatomegalie de stază și distensie venoasă sistemică, chiar dacă solicitarea hemodinamică anormală inițială a fost a ventriculului stâng. Acest fapt se produce pe de o parte datorită hipertensiunii pulmonare secundare și a insuficienței cardiace drepte care rezultă, iar pe de altă parte datorită retenției de apă și sare caracteristică tuturor formelor de insuficiență cardiacă (capitolul 37). Fasciculele musculare care alcătuiesc cei doi ventriculi sunt continue și cei doi ventriculi au un perete comun, septul interventricular. De asemenea, o serie de modificări biochimice care apar în insuficiența cardiacă și care pot fi responsabile de afectarea funcției miocardului (capitolul 232), cum ar fi depleția de norepinefrină și alterarea activității ATP-aziei miozinei, sunt comune *ambilor* ventriculi, indiferent ce cavitate a fost solicitată hemodinamic inițial.

INSUFICIENȚA CARDIACĂ RETROGRADĂ SAU ANTEROGRADĂ Mult timp a existat o controversă asupra mecanismelor care stau la baza manifestărilor clinice din insuficiența cardiacă. Conceptul de *insuficiență cardiacă retrogradă* susține ideea că în insuficiența cardiacă unul dintre ventriculi își reduce capacitatea de a ejecta sângele sau nu se poate umple normal. În consecință, presiunea la nivelul atriului și a sistemului venos situat în spatele ventriculului insuficient crește, iar retenția de apă și sare survine ca urmare a creșterii presiunii sistemice venoase și capilare cu transsudarea fluidelor în spațiul interstițial (capitolul 37). Spre deosebire de cea retrogradă, în cazul *insuficienței cardiace anterograde* ipoteza susține că manifestările clinice apar ca urmare a debitului sanguin insuficient în sistemul arterial. În conformitate cu acest concept, retenția de apă și sare este o consecință a scăderii perfuziei renale și a reabsorbției excesive de sodiu în tubul contort proximal, precum și a unei reabsorbții tubulare distale crescute prin activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

Este greu de făcut o distincție clară între cele două tipuri de insuficiență cardiacă retrogradă și anterogradă (ca în insuficiența cardiacă stângă și cea dreaptă), deoarece ambele mecanisme par să intervină în grade variate la majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă. Totuși, modul de debut al insuficienței cardiace influențează adesea manifestările clinice. De exemplu, necrozarea acută a unei importante porțiuni din ventriculul stâng ca în cazul unui infarct miocardic poate duce la moartea pacientului prin edem pulmonar acut, manifestare a insuficienței cardiace retrograde, deși se produce în același timp o scădere bruscă a volumului bătaie și a tensiunii arteriale (ambele manifestări ale insuficienței cardiace anterograde). În cazul în care pacientul supraviețuiește acestor injurii acute, pot apare o serie de manifestări clinice produse de scăderea cronică a debitului cardiac, cuprinzând și retenția anormală de fluide la nivelul patului vascular sistemic. În mod similar, în cazul embolismului pulmonar masiv ventriculul drept se poate dilata, iar presiunea venoasă sistemică poate crește la valori mari (insuficiență cardiacă retrogradă) sau se poate instala o stare de șoc, secundară scăderii dramatice a debitului cardiac (insuficiență cardiacă anterogradă), apariția edemelor periferice produse de retenția de sare și apă fiind de obicei precedată de o perioadă de câteva zile de debit cardiac scăzut.

REDISTRIBUȚIA DEBITULUI CARDIAC Redistribuția debitului cardiac reprezintă un important mecanism compensator în condițiile unui debit cardiac scăzut. Acest fenomen devine evident atunci când pacientul cu insuficiență cardiacă face un efort, dar pe măsură ce insuficiența cardiacă progresează redistribuția debitului cardiac se realizează și în condiții de repaus. Fluxul sanguin este distribuit în așa fel încât aportul de oxigen la organele vitale, cum ar fi creierul și miocardul, să fie menținut la valori normale sau aproape normale, în timp ce teritorii mai puțin importante, cum ar fi tegumentele, musculatura și viscerele primesc un aport de oxigen mai scăzut. Vasoconstricția mediată de către sistemul nervos adrenergic este în mare parte responsabilă de această redistribuție care, la rândul ei, poate fi responsabilă de multe din manifestările clinice ale insuficienței cardiace, cum ar fi acumularea fluidelor (scăderea irigației renale), subfebrilitatea (scăderea irigației tegumentare) și oboseala (scăderea irigației musculaturii).

RETENȚIA HIDROSALINĂ (vezi și capitolul 37)

Reducerea volumului sanguin pompat de ventriculul stâng în patul vascular sistemic conduce la un complex de reacții adaptative, având ca rezultat final acumularea anormală de fluide. Pe de altă parte, multe dintre manifestările clinice neplăcute ale insuficienței cardiace sunt secundare acestei retenții exagerate a fluidelor; pe de altă parte, această acumulare anormală de fluide și creșterea volumului sanguin care o însoțește reprezintă de asemenea un important mecanism compensator, care încearcă să mențină debitul cardiac la valori normale și prin aceasta perfuzia organelor vitale. Cu excepția etapei terminale a insuficienței cardiace, funcția ventriculară se exprimă printr-o curbă ușor ascendentă inițial, ulterior aplatizată (figura 232-6), iar creșterea volumului și a presiunii telediastolice ventriculare caracteristică insuficienței cardiace trebuie privită ca un mecanism util în menținerea debitului cardiac redus, cu prețul congestiei venoase pulmonare și/sau sistemice.

Insuficiența cardiacă congestivă se caracterizează și printr-o serie de mecanisme adaptative neuroumorale. Activarea sistemului nervos adrenergic a fost prezentată la pagina 1419; de asemenea, se produce o activare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron și o creștere a eliberării hormonului antidiuretic. Aceste influențe cresc rezistența vasculară sistemică, accentuează retenția hidrosalină și eliminarea de potasiu. Aceste efecte sunt contracarate, la un nivel mai redus, de activitatea peptidului natriuretic atrial care apare de asemenea în insuficiența cardiacă congestivă. Pacienții cu insuficiență cardiacă severă pot prezenta o capacitate redusă de excreție a apei, ceea ce duce la o hiponatremie de diluție. În prezența insuficienței cardiace, umplerea efectivă a patului arterial sistemic este redusă, ceea ce generează modificările renale și hormonale menționate mai sus.

Creșterea presiunii venoase sistemice și tulburarea funcției renale și suprarenale, caracteristice insuficienței cardiace, diferă ca importanță în producerea edemelor la diferiți pacienți cu insuficiență cardiacă. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron este mai intens activat în insuficiența cardiacă acută, această activitate scăzând pe măsură ce insuficiența cardiacă se cronicizează. În cazul pacienților cu boală valvulară tricuspidiană

sau cu pericardită constrictivă, creşterea presiunii venoase şi transsudarea fluidelor la nivel capilar pare să aibă rolul principal în formarea edemelor. Pe de altă parte, edeme masive pot apărea şi la pacienţii cu boală cardiacă ischemică sau hipertensivă, la care presiunea venoasă sistemică este în limite normale sau uşor crescută. La aceşti pacienţi, retenţia hidrosalină se datorează probabil în principal redistribuţiei debitului cardiac şi reducerii simultane a perfuziei renale, ca şi activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Indiferent de mecanismele implicate în retenţia hidrosalină, pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică congestivă care nu au primit tratament prezintă creşterea volumului sanguin total, a fluidului interstiţial şi a cantităţii de sodiu din organism. Aceste anomalii se reduc după compensarea clinică, realizată prin tratament.

MANIFESTĂRILE CLINICE ALE INSUFICIENŢEI CARDIACE

Dispneea Această jenă respiratorie, care se produce ca urmare a creşterii efortului de a respira, este cel mai frecvent simptom al insuficienţei cardiace (capitolul 32). Iniţial, dispneea apare numai la efort, situaţie în care ea poate reprezenta doar o agravare a lipsei de aer ce apare în mod normal în aceste condiţii. Pe măsură ce insuficienţa cardiacă avansează, dispneea apare totuşi la eforturi din ce în ce mai mici. În cele din urmă apare dispneea de repaus. Principala diferenţă dintre dispneea la efort a persoanelor normale şi cea a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă este gradul de efort necesar pentru a induce simptomul. Dispneea cardiacă se observă cel mai frecvent la pacienţii cu presiune crescută în venele şi capilarele pulmonare. Aceşti pacienţi au de obicei vasele pulmonare angorjate şi prezintă edem pulmonar interstiţial care poate fi evidenţiat la examenul radiologic. Această situaţie conduce la reducerea complianţei pulmonare şi consecutiv la creşterea lucrului mecanic al muşchilor respiratori. Activarea receptorilor pulmonari duce la apariţia unei respiraţii rapide şi superficiale ce caracterizează dispneea cardiacă. Consumul de oxigen realizat de respiraţie este crescut prin munca excesivă a muşchilor respiratori. Acesta este asociat cu o reducere a aportului de oxigen la nivelul muşchilor respiratori datorată scăderii debitului cardiac, ceea ce duce la o oboseală a muşchilor respiratori şi la apariţia senzaţiei de respiraţie scurtă.

Ortopneea Dispneea care apare în poziţie de decubit este de obicei o manifestare a insuficienţei cardiace cu apariţie mai tardivă decât dispneea de efort. Ortopneea apare datorită redistribuţiei sângelui de la nivelul abdomenului şi membrelor inferioare spre torace, cu creşterea presiunii hidrostatice în capilarul pulmonar, precum şi datorită ascensionării diafragmului care apare în clinostatism. Pacienţii cu ortopnee dorm noaptea pe mai multe perne şi se trezesc adesea cu senzaţia de lipsă de aer sau datorită tusei (aşa numita tuse nocturnă) în cazul în care alunecă de pe perne. Senzaţia de lipsă de aer dispare de obicei la trecerea în poziţie şezând, deoarece această poziţie scade întoarcerea venoasă şi presiunea capilară pulmonară, mulţi dintre pacienţi relatând că respiraţia se uşurează când stau şezând în faţa unei ferestre deschise. Pe măsură ce insuficienţa cardiacă avansează, ortopneea poate deveni atât de severă încât pacientul nu se mai poate culca şi îşi petrece întreaga noapte în poziţie şezând. Pe de altă parte, la unii pacienţi cu insuficienţă ventriculară stângă severă cu evoluţie îndelungată, simptomele de congestie pulmonară pot diminua odată cu apariţia insuficienţei ventriculului drept.

Dispneea paroxistică (nocturnă) Acest termen se referă la apariţia unor crize severe de dispnee şi tuse care provoacă anxietate, ce survin de obicei noaptea şi trezesc pacientul din somn. În timp ce ortopneea dispare la simpla trecere din poziţie culcat în poziţie şezând cu picioarele atârnând la marginea patului, în cazul pacienţilor cu dispnee paroxistică nocturnă, tusea şi wheezingul persistă chiar şi în această poziţie. Depresia centrului respirator în timpul somnului poate reduce ventilaţia suficient pentru a scădea presiunea oxigenului în sângele arterial, în special la pacienţii cu edem pulmonar şi complianţă pulmonară redusă. În plus, funcţia ventriculară poate fi deprimată suplimentar în timpul nopţii datorită stimulării adrenergice reduse a miocardului. *Astmul cardiac* se aseamănă cu dispneea paroxistică nocturnă şi tusea nocturnă şi se caracterizează prin prezenţa wheezing-ului, secundar unui bronhospasm, mai accentuat noaptea. *Edemul pulmonar acut* (capitolul 32) este o formă severă de astm cardiac datorată creşterii marcate a presiunii în capilarul pulmonar cu apariţia edemului alveolar, asociată cu o dispnee extrem de intensă, cu raluri în ambele câmpuri pulmonare şi cu transsudarea şi expectorarea unui fluid amestecat cu sânge. Dacă nu este tratat prompt, edemul pulmonar acut poate fi fatal.

Respiraţia Cheyne-Stokes Cunoscută şi sub denumirea de *respiraţie periodică* sau *ciclică*, respiraţia Cheyne-Stokes se caracterizează prin diminuarea sensibilităţii centrului respirator la Pc_{O2} arterial. Există o fază de apnee, în timpul căreia Po_2 arterial scade, iar Pco_2 arterial creşte. Aceste modificări ale gazelor în sângele arterial stimulează centrul respirator deprimat, ducând la hiperventilaţie şi hipocapnie, urmată de apnee. Respiraţia Cheyne-Stokes apare în special la pacienţii cu ateroscleroză cerebrală sau alte leziuni cerebrale, dar alungirea timpului de circulaţie plămân-creier care apare în cadrul insuficienţei cardiace în special la pacienţii cu hipertensiune, boală coronariană şi boală vasculară cerebrală asociată, pare să favorizeze de asemenea apariţia acestui tip de dispnee.

Oboseala, slăbiciunea şi simptomele digestive Aceste simptome nespecifice, dar obişnuite în cadrul insuficienţei cardiace, sunt determinate de scăderea perfuziei musculaturii scheletice. Capacitatea de efort este redusă datorită incapacităţii inimii insuficiente de a-şi creşte debitul şi de a asigura aportul de oxigen la muşchii scheletici în activitate. Anorexia şi greaţa, asociate cu durerile abdominale şi senzaţia de plenitudine abdominală apar frecvent şi par a fi determinate de ficatul de stază şi de congestia sistemului venos portal.

Simptome cerebrale În stadiul de insuficienţă cardiacă severă, mai ales la vârstnici care asociază arterioscleroză cerebrală, scăderea perfuziei cerebrale şi hipoxemia arterială, pot apare tulburări ale statusului mental, exprimate prin confuzie, concentrare dificilă, tulburări de memorie, cefalee, insomnie şi anxietate. *Nicturia* este frecventă în insuficienţa cardiacă şi poate contribui la producerea insomniei.

EXAMEN CLINIC OBIECTIV (vezi şi capitolul 227) În cazurile de insuficienţă cardiacă moderată, pacientul se pare că nu prezintă acuze în condiţiile de repaus, cu excepţia disconfortului atunci când stă întins la orizontală mai mult de câteva minute. Dacă insuficienţa cardiacă este mai severă poate apărea o diminuare a amplitudinii pulsului periferic, ca expresie a scăderii volumului bătaie şi, ocazional, tensiunea arterială diastolică este crescută ca o consecinţă a vasoconstricţiei generalizate. În insuficienţa cardiacă acută hipotensiunea poate fi semnul dominant. De asemenea, poate apărea cianoza buzelor şi a unghiilor, tahicardie sinusală, iar pacientul preferă poziţia şezând. *Presiunea venoasă sistemică* este adesea anormal crescută în insuficienţa cardiacă şi poate fi recunoscută observând gradul de distensie al venelor jugulare. În stadiile iniţiale ale insuficienţei cardiace, presiunea venoasă poate fi normală în repaus, dar poate creşte anormal în timpul şi imediat după un efort, ca şi în cazul aplicării unei presiuni constante la nivelul abdomenului (reflux hepatojugular pozitiv).

Zgomotele cardiace 3 şi 4 pot fi adesea auzite, dar nu sunt specifice insuficienţei cardiace şi poate apărea *pulsus alternans*, adică un ritm regulat, dar în care există alternanţa de contracţii slabe şi contracţii puternice ale cordului şi prin urmare alternanţa forţei impulsurilor periferice. Pulsus alternans, un semn de insuficienţă cardiacă severă, poate fi detectat cu

ajutorul sfingomanometrului și în cazuri mai severe prin palpare; el survine frecvent după o extrasistolă și se observă cel mai adesea la pacienții cu cardiomiopatii, boală cardiacă ischemică sau cardiopatie hipertensivă.

Ralurile pulmonare Ralurile crepitante, umede, apărând în inspir, și submatitatea bazelor plămânilor la percuție sunt semne obișnuite la pacienții cu insuficiență cardiacă și presiune venoasă și capilară pulmonară crescută. În cazul pacienților cu edem pulmonar, ralurile pot ocupa ambele câmpuri pulmonare; apar frecvent raluri ronflante și sibilante, care pot fi însoțite de wheezing expirator. Aceste raluri pot apărea totuși și în alte situații, în afara insuficienței ventriculare stângi. Unii pacienți cu insuficiență cardiacă veche nu prezintă raluri pulmonare datorită creșterii drenajului limfatic al fluidului alveolar.

Edemele cardiace (vezi capitolul 37) Edemele periferice de tip cardiac sunt de obicei declive, simetrice la membrele inferioare, mai ales în zonele pretibiale și la nivelul gleznelor la pacienții din ambulator, la care edemele sunt mai evidente seara, și mai exprimate în regiunea sacrată la pacienții aflați în repaus la pat. Edemele brațelor și feței care lasă godeu apar rareori și numai în stadiile tardive ale insuficienței cardiace.

Hidrotoraxul și ascita Acumularea de lichid pleural din insuficiența cardiacă congestivă apare ca urmare a creșterii presiunii capilare pulmonare și a transsudării de lichid în cavitatea pleurală. Datorită faptului că venele pleurale drenează *atât* în venele sistemice *cât* și în venele pulmonare, hidrotoraxul survine mai ales când există o presiune crescută în ambele sisteme venoase, dar poate apărea și în cazul unei presiuni mult crescute, fie în vene sistemice, fie în cele pulmonare. Hidrotoraxul apare mai frecvent în cavitatea pleurală dreaptă decât în cea stângă. Apariția *ascitei* este tot o consecință a transsudării, ca urmare a creșterii presiunii în venele hepatice și în venele ce drenează peritoneul (capitolul 46). Ascita masivă apare cel mai frecvent la pacienții cu valvulopatii tricuspidiene și pericardită constrictivă.

Hepatomegalia de stază Prezența unui ficat mărit, sensibil la palpare, pulsatil însoțește hipertensiunea venoasă sistemică și apare nu numai în situațiile în care apare și ascita, dar și în forme mai blânde de insuficiență cardiacă indiferent de etiologie. În condițiile unei hepatomegalii persistente, severe, așa cum se întâmplă la pacienții cu valvulopatii tricuspidiene sau pericardită cronică constrictivă, poate apărea și o mărire a splinei, adică splenomegalie congestivă.

Icterul Icterul este un semn ce apare tardiv în evoluția insuficienței cardiace congestive și se asociază cu creșterea nivelului sanguin atât al bilirubinei directe cât și indirecte; el este rezultatul alterării funcției hepatice, secundară stazei hepatice prelungite și hipoxiei hepatocitului, asociată cu atrofia lobulară centrală. Concentrațiile sanguine ale transaminazelor sunt adesea crescute. În cazul în care congestia hepatică se produce rapid, icterul poate fi sever și enzimele foarte mult crescute.

Cașexia cardiacă În insuficiența cardiacă cronică severă se produce o importantă scădere ponderală, mergând până la cașexie, prin: (1) creșterea concentrației sanguine a factorului de necroză tumorală; (2) creșterea ratei metabolismului datorită, în parte, travaliului crescut al mușchilor respiratori, creșterii necesarului de oxigen al cordului hipertrofiat și/sau disconfortului asociat insuficienței cardiace severe; (3) anorexia, greața și vărsăturile de cauză centrală, produse prin intoxicație digitalică sau apărând ca urmare a hepatomegaliei de stază și a distensiei abdominale; (4) tulburarea absorbției intestinale datorată congestiei venelor intestinale; și (5) rareori, enteropatii cu pierdere de proteine, care apar la pacienții cu o formă particulară de insuficiență cardiacă dreaptă severă.

Alte manifestări Ca urmare a reducerii fluxului sanguin periferic extremitățile devin reci, palide și diaforetice. Debitul urinar este scăzut, urina conține albumină și are un indice de înaltă gravitate și o concentrație scăzută de sodiu. În plus, se poate produce o azotemie prerenală. Impotența sexuală și depresia sunt comune la pacienții cu insuficiență cardiacă severă cu evoluție lungă.

Tabelul 233-1

Criteriile Framingham pentru diagnosticarea insuficienței cardiace congestive*

CRITERII MAJORE
Dispneea paroxistică nocturnă
Dilatarea venelor gâtului
Raluri
Cardiomegalie
Edem pulmonar acut
Galop (Z_3)
Presiune venoasă crescută (>16 cm H_2O)
Reflux hepatojugular prezent
CRITERII MINORE
Edeme periferice
Tuse nocturnă
Dispnee de efort
Hepatomegalie
Pleurezie
Capacitate vitală redusă la 1/3 din normal
Tahicardie (≥ 120 b/min)
MAJORE SAU MINORE
Scădere în greutate ≥ 4,5 kg pe parcursul a 5 zile de tratament

* Pentru stabilirea diagnosticului clinic de insuficiență cardiacă congestivă pe baza acestor criterii sunt necesare cel puțin un criteriu major și două criterii minore.

SURSA: KKL Ho et al., Circulation 88:107, 1993

EXAMENUL RADIOLOGIC Pacienții cu insuficiență cardiacă și presiune vasculară pulmonară crescută prezintă în mod obișnuit, pe lângă dilatarea anumitor cavități ale cordului caracteristică leziunii responsabile pentru insuficiența cardiacă, și o distensie a venelor pulmonare și o redistribuție spre vârfuri a circulației venoase pulmonare. Se poate evidenția de asemenea prezența lichidului pleural asociat cu cel interlobar.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Diagnosticul de insuficiență cardiacă congestivă poate fi stabilit prin identificarea unor asocieri dintre manifestările clinice descrise mai sus și unele semne obiective, caracteristice uneia dintre formele etiologice de boală cardiacă. În tabelul 233-1 sunt prezentate criteriile Framingham necesare stabilirii diagnosticului de insuficiență cardiacă. Deoarece insuficiența cardiacă cronică se asociază adesea cu mărirea cordului, existența unui cord de dimensiuni normale pune sub semnul întrebării, dar nu exclude diagnosticul de insuficiență cardiacă. Ecocardiografia bidimensională este în mod special utilă în măsurarea dimensiunilor cavităților cordului. Insuficiența cardiacă poate fi greu diferențiată de o boală pulmonară, diagnosticul diferențial fiind prezentat în capitolul 32. Embolismul pulmonar prezintă de asemenea multe dintre manifestările insuficienței cardiace, dar prezența hemoptiziilor, a durerii toracice de tip pleural, mărirea ventriculului drept și alterarea specifică a raportului dintre ventilație și perfuzie sugerează acest diagnostic (vezi capitolul 261).

Edemele maleolare pot fi datorate bolii varicoase, edemelor premenstruale sau gravitaționale (capitolul 37), dar acești pacienți nu prezintă hipertensiune venoasă jugulară în repaus sau la compresia adomenului. Edemele de cauză renală pot fi ușor diagnosticate în prezența unor teste funcționale renale și urinare ce arată suferința renală și nu se însoțesc decât rareori de creșterea presiunii venoase. Mărirea ficatului și apariția ascitei se întâlnesc și la pacienții cu ciroză hepatică și pot fi de asemenea diferențiate de insuficiența cardiacă prin presiunea venoasă normală și refluxul hepatojugular absent.

TRATAMENT

Tratamentul insuficienței cardiace poate fi împărțit logic în trei componente: (1) îndepărtarea factorilor precipitanți, (2) corectarea bolii de bază și (3) controlul stării de insuficiență cardiacă congestivă. Primele două sunt prezentate în alte capitole, împreună cu afecțiunile patologice specifice și complicațiile lor. Un exemplu îl constituie tratamentul pneumoniei pneumococice și al insuficienței cardiace acute (îndepărtarea factorului precipitant), urmat de valvulotomie mitrală (corectarea bolii de bază) la un pacient cu stenoză mitrală. În multe situații, tratamentul chirurgical poate corecta sau cel puțin ameliora boala de bază. A treia componentă a tratamentului insuficienței cardiace, respectiv controlul stării de insuficiență cardiacă congestivă, poate fi la rândul ei divizată în trei părți: (1) reducerea încărcării cardiace, atât a presarcinii cât și a postsarcinii, (2) controlul retenției excesive de apă și sare și (3) creșterea contractilității miocardului. Intensitatea cu care trebuie aplicate aceste măsuri la fiecare pacient în parte depinde de severitatea insuficienței cardiace. Urmând un tratament eficient, recurența manifestărilor clinice ale insuficienței cardiace poate fi prevenită adesea prin aplicarea continuă a acelor măsuri care au fost eficiente inițial.

Deși nu se poate enunța o regulă simplă de tratament a tuturor pacienților cu insuficiență cardiacă din cauza etiologiei diverse, particularităților hemodinamice, manifestărilor clinice și severității insuficienței cardiace, în cazul tratării insuficienței cardiace congestive cronice administrarea unui inhibitor al enzimei de conversie (de exemplu lisinopril 10 mg/zi) a întârziat dezvoltarea insuficienței cardiace, cu condiția unei terapii precoce la pacienții chiar asimptomatici care prezintă dilatare și/sau hipertrofie cardiacă. Apoi, pe măsura apariției simptomelor se recomandă unele măsuri simple, cum ar fi reducerea moderată a activității și a aportului de sodiu (fig. 233-1). Dacă aceste măsuri și administrarea ICE se dovedesc insuficiente, se va aplica un tratament bazat pe o combinație de medicamente - un diuretic, un vasodilatator și de obicei un glicozid digitalic. Etapa următoare se bazează pe o restricție mai severă a aportului de sare și pe administrarea unor doze crescute de diuretice de ansă, uneori asociate cu alte diuretice. Dacă insuficiență cardiacă persistă se impune spitalizarea pacientului, reducerea severă a consumului de sare, repausul la pat, precum și administrarea intravenoasă a vasodilatatoarelor și a agenților inotrop pozitivi. La unii pacienți, ordinea aplicării acestor măsuri terapeutice poate să nu fie respectată.

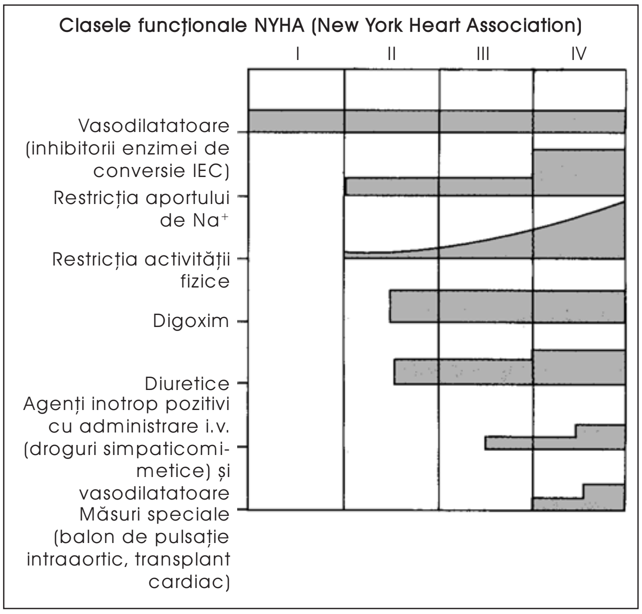


FIGURA 233-1 Vedere de ansamblu a tratamentului insuficienței cardiace. [*După RA Kelly, TW Smith: Tratamentul insuficienței cardiace stabile: Digitala și diureticele în insuficiența cardiacă: Funcția și disfuncția cardiacă, în WS Colucci (ed), Atlas de boli cardiace, vol. 4, E Braunwald (serii ed), Philadelphia, Current Medicine, 1995*].

Reducerea lucrului mecanic al inimii Realizarea acestui obiectiv presupune reducerea activității fizice, repausul emoțional și scăderea postsarcinii. Reducerea ușoară a activității fizice, în formele medii ale insuficienței cardiace și repausul la pat sau în fotoliu, în formele severe, reprezintă elemente esențiale în tratamentul insuficienței cardiace. Mesele trebuie să fie mici cantitativ și mai dese și trebuie depus orice efort pentru combaterea anxietății pacientului; de folos sunt uneori medicamente cum ar fi diazepamul (2-5 mg x 3/zi) timp de câteva zile. Repausul fizic și emoțional tinde să scadă tensiunea arterială și solicitarea miocardului prin diminuarea cerințelor de debit cardiac. Aceste influențe acționează împreună pentru diminuarea necesității de redistribuție a debitului cardiac și la mulți pacienți, mai ales la cei cu forme ușoare de insuficiență cardiacă, simplul repaus la pat și o sedare ușoară induc o diureză efectivă.

Repausul trebuie menținut 1-2 săptămâni la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă certă și trebuie continuat timp de câteva zile după ce starea pacientului s-a stabilizat. Riscul flebotrombozelor și al embolismului pulmonar, asociat cu repausul la pat, poate fi redus prin tratament anticoagulant, mișcări ale membrelor inferioare și ciorapi elastici. Repausul *absolut* la pat este rareori necesar sau oportun, pacientul fiind sfătuit să stea în fotoliu și să meargă la toaletă, restrângerea și a acestor activități fiind necesară numai în formele extreme de insuficiență cardiacă. Sedativele puternice vor fi evitate, dar tranchilizante în doze mici pot fi utile pentru calmarea pacienților anxioși, mai ales în primele zile de tratament și pentru inducerea somnului atât de necesar. Pacienții cu insuficiență cardiacă cronică sever moderată, care aplică repausul periodic la pat, de exemplu în week-end, pot continua unele activități profesionale profitabile. După ameliorarea insuficienței cardiace, activitatea pe care o efectuează pacientul trebuie reevaluată și adesea sarcinile sale de natură profesională, socială și/sau familială trebuie reduse. Odihna intermitentă din timpul zilei (de exemplu o oră de somn sau repaus după masa de prânz), precum și evitarea eforturilor intense sunt adesea utile odată cu instalarea stării de compensare hemodinamică. De asemenea, scăderea ponderală prin reducerea aportului caloric la pacienții obezi cu insuficiență cardiacă reduce de asemenea lucrul mecanic al inimii și reprezintă o componentă de bază a programului terapeutic. Tratamentul cu vasodilatatoare (pag. 1427) poate fi considerat o modalitate de scădere a lucrului mecanic al inimii. S-a dovedit că vasodilatatoarele nu numai că ameliorează insuficiența cardiacă, ci și încetinesc apariția ei la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă.

Controlul excesului de fluide Multe dintre manifestările clinice ale insuficienței cardiace apar ca urmare a hipervolemiei și a expansiunii volumului lichidului interstițial. Atunci când retenția lichidiană datorată insuficienței cardiace devine evidentă clinic, cel mai adesea sub forma edemelor, expansiunea considerabilă a spațiului extracelular s-a produs deja și insuficiența cardiacă, în mod obișnuit, este deja avansată. Dispneea de efort și ortopneea pot fi datorate deplasării fluidelor din patul vascular sistemic spre cel pulmonar. Măsurile terapeutice de reducere a volumului fluidului extracelular se bazează, în principal, pe reducerea capitalului de sodiu al organismului, în timp ce restricția aportului de lichide este mai puțin importantă. Se poate realiza un bilanț negativ al sodiului prin reducerea sa din alimentație și creșterea excreției urinare a acestui ion cu ajutorul diureticelor. În formele severe de insuficiență cardiacă este folosită evacuarea

mecanică a colecţiilor lichidiene extracelulare prin toracocenteză, paracenteză şi, rareori, prin ultrafiltrare.

REGIMUL ALIMENTAR În cazul pacienţilor cu forme blânde de insuficienţă cardiacă, se poate obţine o ameliorare semnificativă a simptomelor doar prin reducerea ingestiei de sodiu, mai ales în asociere cu perioadele de repaus fizic. La pacienţii cu forme mai severe de insuficienţă cardiacă, aportul de sodiu trebuie controlat mai riguros şi trebuie folosite şi alte măsuri terapeutice, cum ar fi tratamentul diuretic, vasodilatator şi tonicardiac. Este necesară menţinerea cel puţin a unei diete moderat hiposodate, chiar şi după compensarea unei crize de insuficienţă cardiacă, în cazurile în care boala de bază nu a fost corectată. O alimentaţie normală conţine aproximativ 6 până la 10 g de clorură de sodiu; acest aport poate fi redus la jumătate numai prin excluderea alimentelor cu conţinut mare de sare şi evitând adăugarea de sare în alimente, în timpul meselor. Reducerea ingestiei obişnuite de sare la aproximativ un sfert faţă de normal se poate realiza dacă nu se adaugă sare în timpul preparării alimentelor. În cazul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă severă, la care portul zilnic de sare din alimentaţie trebuie redus la 500 mg-1000 mg, se vor exclude unele alimente ca laptele, brânza, pâinea, cerealele, conservele de legume şi supe, anumite cărnuri mai sărate, unele legume proaspete cum ar fi spanacul, ţelina şi sfecla. Sunt permise o mare varietate de fructe proaspete, legume verzi, produse de patiserie fără sare şi lapte desodat, precum şi substituenţi ai sării, dar o astfel de dietă lipsită de gust este greu de ţinut pe o durată lungă. Nu este necesară o restricţie de apă decât în forme extrem de severe de insuficienţă cardiacă congestivă. Târziu în evoluţia insuficienţei cardiace se poate produce hiponatremie de diluţie, la pacienţii cu tulburări în excreţia apei datorate uneori unei secreţii crescute de hormon antidiuretic. În aceste cazuri este necesară o reducere a aportului atât de sare cât şi de apă.

De asemenea trebuie acordată atenţie conţinutului caloric al alimentaţiei. Se impune o restricţie calorică în cazul pacienţilor obezi cu insuficienţă cardiacă. Pe de altă parte, în cazul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă severă şi caşexie cardiacă, trebuie încercată menţinerea aportului nutritiv şi evitarea deficienţelor calorice şi vitaminice; pot fi folosite suplimente nutritive.

DIURETICELE Există în prezent o largă varietate de diuretice (tabelul 246-4, pag. 1531), cu eficienţă certă mai ales la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară. Totuşi, în formele mai severe de insuficienţă cardiacă, alegerea diureticului este mai dificilă, fiind necesară o atenţie suplimentară la tulburările electrolitice existente. Excesul de diuretice trebuie evitat, deoarece hipovolemia rezultată poate reduce debitul cardiac, interferă cu funcţia renală şi produce letargie şi slăbiciune marcată. În cele ce urmează este prezentată o listă a diureticelor celor mai larg folosite:

1. *Diureticele tiazidice*. Aceste medicamente sunt folosite pe scară largă în practica clinică datorită eficienţei lor în administrare orală. În cazul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică medie sau moderată, administrarea continuă a unui diuretic tiazidic poate înlocui sau diminua nevoia pentru o dietă hiposodată strictă, deşi consumarea alimentelor sărate şi folosirea sării la masă trebuie în continuare evitate. Tiazidele se absorb bine din tubul digestiv; clorotiazida şi hidroclorotiazida ating efectul maxim în 4 ore, iar diureza persistă aproximativ 12 ore. Diureticele tiazidice scad reabsorbţia sodiului şi a clorului în prima jumătate a tubului contort distal şi în porţiunea corticală ascendentă a ansei Henle, iar apa se elimină odată cu sarea nereabsorbită. Tiazidele nu cresc clearenceul apei libere şi chiar îl scad în unele situaţii, susţinând ipoteza că aceste medicamente inhibă selectiv reabsorbţia clorurii de sodiu în segmentul cortical distal de diluţie, într-un loc unde urina este în mod normal diluată (capitolul 269). Acest fapt duce la excreţia unei urini hipertone şi poate contribui la producerea hiponatremiei de diluţie. Ca o consecinţă a creşterii cantităţii de sodiu eliberat la nivelul nefronului distal, schimbul de ioni sodiu-potasiu este crescut şi rezultă eliminarea de potasiu. Spre deosebire de diureticele de ansă, care cresc excreţia de calciu, tiazidele au un efect opus. Aceste medicamente sunt eficiente şi utile în tratamentul insuficienţei cardiace atât timp cât rata filtrării glomerulare depăşeşte valoarea de aproximativ 50% faţă de normal.

Clorotiazida se administrază în doze de până la 500 mg la 6 ore. Există mulţi alţi derivaţi ai acestei substanţe, care diferă în principal ca dozaj şi durată de acţiune, oferind astfel prea puţine avantaje faţă de compusul de bază, cu excepţia clorthalidonei care poate fi administrată o dată pe zi. Hipopotasemia şi alcaloza metabolică (aceasta datorată secreţiei crescute de H^+, ca un substituent pentru depozitele intracelulare reduse de potasiu şi creşterii reabsorbţiei HCO_3^- în tubul proximal când există o depleţie relativă a volumului fluidului extracelular) reprezintă principalele efecte adverse metabolice care apar în cazul administrării pe termen lung a tiazidelor, a metolazonei şi a diureticelor de ansă. Hipopotasemia poate potenţa sever pericolele intoxicaţiei digitalice, poate induce starea de slăbiciune, mergând până la letargie; poate fi prevenită prin suplimentarea orală de clorură de potasiu. Totuşi, această soluţie nu este suficientă şi poate fi riscantă la pacienţii cu insuficienţă renală. Prin urmare, pentru a preveni depleţia de potasiu la pacienţii care primesc diuretice tiazidice, se recomandă scheme de administrare intermitentă, cum ar fi oprirea diureticului din trei în trei zile şi asocierea unui diuretic care economiseşte potasiul, cum ar fi spironolactona sau triamterenul. Alte efecte adverse ale tiazidelor sunt hiperuricemia, ca urmare a scăderii excreţiei acidului uric, şi hiperglicemia care rareori poate precipita coma hiperosmolară la diabeticii trataţi insuficient. Au fost raportate şi alte manifestări adverse, cum ar fi rash-ul cutanat, trombocitopenia şi granulocitopenia.

2. *Metolazona*. Această substanţă, derivat de quinetazonă, acţionează la acelaşi nivel ca şi tiazidele şi cu o potenţă similară, în plus fiind eficientă în cazurile cu insuficienţă renală moderată. Doza uzuală este de 5 până la 10 mg/zi.

3. *Furosemidul, bumetanida, acidul etacrinic, piretanida şi torsemida*. Aceste diuretice de „ansă“ au o acţiune asemănătoare, dar diferă din punct de vedere al structurilor chimice. Sunt diuretice foarte puternice care inhibă în mod reversibil reabsorbţia de sodiu, potasiu şi clor în porţiunea ascendentă, subţire a ansei Henle, posibil prin blocarea sistemului de cotransport de la nivelul membranei luminale. Ele pot induce vasodilataţie corticală renală şi pot duce la formarea urinei într-o cantitate de până la 1/4 din filtratul glomerular. În timp ce alte diuretice îşi pierd efectul pe măsură ce volumul sanguin revine la normal, diureticele de ansă rămân eficiente în ciuda eliminării lichidelor extracelulare în exces. Principalele reacţii adverse ale acestor substanţe se datorează efectului lor diuretic puternic, care poate produce în cazuri rare scăderea volumului plasmatic, colaps circulator, scăderea irigării renale şi a filtrării glomerulare şi apariţia azotemiei prerenale. Alcaloza metabolică se datorează excreţiei urinare crescute de ioni de clor, hidrogen şi potasiu. Hipopotasemia (vezi comentariile de la tiazide de mai sus) şi hiponatremia, ocazional hiperuricemia şi hiperglicemia, pot surveni uneori, ca în cazul diureticelor tiazidice. Reabsorbţia apei libere este scăzută.

Toate cele cinci medicamente se absorb cu uşurinţă pe cale orală şi se excretă prin bilă şi urină. Sunt, de obicei, eficace în administrare orală şi intravenoasă. Uneori senzaţii de slăbiciune, greaţă, ameţeală pot complica administrarea diureticelor de ansă; administrarea acidului etacrinic a fost

asociată cu surditate tranzitorie sau chiar permanentă, ca și cu rash cutanat și granulocitopenie.

Aceste diuretice foarte puternice sunt utile în toate formele de insuficiență cardiacă, în special în formele refractare și în edemul pulmonar acut. S-a dovedit că aceste diuretice sunt eficiente la pacienții cu hipoalbuminemie, hiponatremie, hipocloremie, hipokalemie și cu scăderea filtrării glomerulare, ele putând induce o diureză la pacienții la care diureticele tiazidice și antagoniștii aldosteronului, singuri sau în combinație, sunt ineficienți.

La pacienții cu insuficiență cardiacă refractară acțiunea diureticelor de ansă poate fi potențată de administrarea intravenoasă și de asocierea altor diuretice, cum ar fi tiazidele, inhibitorii anhidrazei carbonice, diureticele osmotice și cele care economisesc potasiul – spironolactona, triamterenul și amiloridul. Acești ultimi agenți acționează la nivelul tubilor colectori corticali, au o acțiune relativ slabă și de aceea sunt rareori utilizați singuri. Totuși, capacitatea lor de a economisi potasiul îi face extrem de utili în asociație cu diureticele kaliuretice mai potente, cu diureticele de ansă și cu tiazidele. Acești agenți se împart în două clase, așa cum este notat mai jos.

4. *Antagoniști ai aldosteronului.* 17-Spironolactonele se aseamănă din punct de vedere structural cu aldosteronul și acționează la nivelul jumătății distale a tubului contort și în porțiunea corticală a ductului colector, printr-un mecanism de inhibiție competitivă a aldosteronului, blocând în acest fel schimbul sodiului, atât cu potasiul cât și cu hidrogenul la nivelul tubilor distali și al ductelor colectoare. Aceste substanțe induc o diureză bogată în sodiu și, spre deosebire de tiazide, acidul etacrinic și furosemid, produc retenție de potasiu. Deși hiperaldosteronismul secundar apare la unii pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă, spironolactona acționează eficient chiar și la pacienții cu concentrații serice normale de aldosteron. Aldactona A se poate administra în doză de 25 până la 100 mg de 3-4 ori/zi, pe cale orală. Efectul maxim se observă abia după aproximativ 4 zile de administrare. Spironolactonele devin mai eficiente când sunt administrate în combinație cu tiazidele și/sau diureticele de ansă. Efectul opus al acestor medicamente asupra potasiului seric și urinar face posibilă o eliminare a sodiului fără hiper- sau hipokalemie, dacă se realizează o asociere între spironolactonă și unul dintre celelalte diuretice. De asemenea, pentru că spironolactona, triamterenul și amiloridul acționează la nivelul tubului distal, sunt în mod special mai eficiente atunci când sunt asociate cu diuretice care acționează mai proximal.

Spironolactona, triamterenul și amiloridul nu trebuiesc administrate singure la pacienții cu hiperkalemie, insuficiență renală sau hiponatremie. Efectele adverse raportate au fost greața, disconfortul epigastric, stări confuzionale, somnolență, ginecomastie și erupții eritematoase.

5. *Triamterenul și amiloridul.* Aceste două medicamente au un efect renal similar cu cel al spironolactonei, blocând reabsorbția sodiului și inhibând secundar secreția potasiului la nivelul tubilor distali. Totuși, mecanismul lor de acțiune este diferit de cel al spironolactonei, deoarece ele sunt active și la animalele adrenalectomizate și acțiunea lor nu depinde de prezența aldosteronului. Doza eficientă de triamteren este de 100 mg de 1-2 ori/zi și cea de amilorid este de 5 mg/zi. Ca efecte adverse se cunosc: greață, vărsături, diaree, cefalee, granulocitopenie, eozinofilie și rash cutanat. Atât triamterenul, cât și amiloridul, diureticul cu care nu se înrudește din punct de vedere clinic, au un efect diuretic slab, asemănător aldactonei A, dar sunt utili în prevenirea hipokalemiei indusă de tiazide, furosemid și acid etacrinic. O serie de preparate farmaceutice cu efect diuretic conțin în aceeași capsulă un tiazidic și triamteren sau amilorid. Ele sunt utile pacienților care prezintă hipokalemie datorată diureticelor tiazidice, dar nu sunt folositoare celor cu insuficiență renală și/sau hiperkalemie.

Când se face o *alegere a diureticelor*, tiazidele și metolazona în administrare orală sunt diureticele de elecție în tratamentul edemelor cardiace cronice ușoare sau moderate la pacienții fără hiperglicemie, hiperuricemie sau hipokalemie. Spironolactonele, triamterenul și amiloridul nu sunt diuretice puternice atunci când sunt administrate singure, dar pot potența acțiunea altor diuretice, în special tiazidele și diureticele de ansă. Totuși, spironolactona poate fi eficientă la pacienții cu insuficiență cardiacă și hiperaldosteronism secundar sever. Acidul etacrinic, bumetanida și furosemidul, administrate singure sau în asociere cu spironolactona sau triamterenul, reprezintă medicația diuretică de elecție la pacienții cu insuficiență cardiacă severă, refractară la tratamentul cu alte diuretice. În formele de severitate extremă este necesară o asociere de diuretice formată dintr-un tiazid, un diuretic de ansă și un diuretic care economisește potasiul.

Terapia cu vasodilatatoare Mulți pacienți cu insuficiență cardiacă prezintă o postsarcină crescută a ventriculului stâng, ca o consecință a mai multor influențe neuroumorale ce duc la vasoconstricție periferică. Aceste influențe includ, așa cum s-a menționat anterior, creșterea activității sistemului nervos adrenergic, creșterea nivelului catecolaminelor circulante, activarea sistemului renină-angiotensină și, probabil, creșterea nivelului sanguin al hormonului antidiuretic. În insuficiența cardiacă sistolică, pe lângă vasonstricția periferică are loc o creștere a volumului telediastolic și a celui telesistolic ventricular. În conformitate cu legea lui Laplace, care stabilește o relație între tensiunea intraparietală miocardică și produsul dintre presiunea intraventriculară și raza ventriculului (ambele fiind crescute în insuficiența cardiacă), impedanța aortică – adică forța care se opune ejecției ventriculului stâng sau postsarcina – crește. Vasoconstricția este în general considerată a fi un mecanism compensator util, care asigură un flux sanguin în organele vitale în condițiile hipovolemiei și a

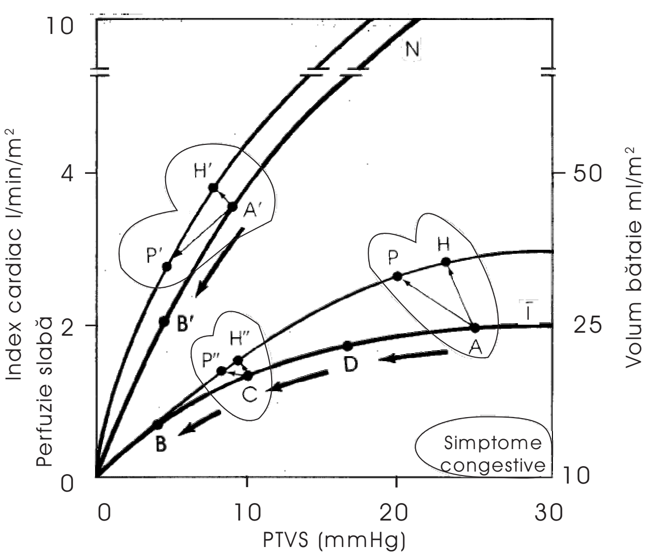


FIGURA 233-2 Efectele diverselor vasodilatatoare asupra relației dintre presiunea telediastolică a ventriculului stâng (PTVS) și indexul cardiac sau volumul bătaie la cordul normal (N) și insuficient (I). H reprezintă hidralazina sau orice alt arteriodilatator. El produce doar o creștere minimă a indexului cardiac la subiecții normali (A´ → H´) sau la pacienții cu insuficiență cardiacă cu PTVS normală (C → H´´). În contrast, crește debitul cardiac la pacienții cu insuficiență cardiacă și PTVS crescută (A → H). P reprezintă un vasodilatator echilibrat, cum ar fi nitroprusiatul de sodiu, sau un inhibitor al enzimei de conversie. El reduce presiunea de umplere la toți pacienții, crește debitul cardiac la pacienții cu insuficiență cardiacă și PTVS crescută (A → P), scade debitul cardiac la subiecții normali (A´ → P´) și are un efect slab asupra debitului cardiac la pacienții cu insuficiență cardiacă și presiuni normale de umplere (C → P´´). (*Cu permisiune, după TW Smith et al.*)

multor forme de șoc asociate cu scăderea debitului cardiac total (capitolul 38). Totuși, în prezența unei funcții cardiace alterate creșterea postsarcinii duce la o diminuare suplimentară a debitului cardiac.

Postsarcina este un determinant major al funcției cardiace, așa cum este prezentat în figura 232-7 (pag. 1416). Când funcția cardiacă este normală, o creștere moderată a postsarcinii nu duce la scăderea semnificativă a volumului bătaie, deoarece creșterea volumului telediastolic al ventriculului stâng care rezultă, adică presarcina, poate fi ușor tolerată. Totuși, când funcția miocardului este alterată, o astfel de creștere a presarcinii, indusă de o mărire a postsarcinii, poate duce la valori ale presiunii telediastolice ventriculare și presiunii capilare pulmonare mult crescute, care pot produce congestia pulmonară severă sau chiar edem pulmonar. La mulți pacienți cu insuficiență cardiacă, ventriculul operează deja în porțiunea de platou a curbei Frank-Starling (figura 232-6, pag. 1415) și orice creștere suplimentară a impedanței aortice (postsarcina) produce scăderea volumului bătaie. Dimpotrivă, dacă o ușoară scădere a postsarcinii nu va avea nici un efect asupra volumului bătaie la subiecții normali, în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă aceasta tinde să normalizeze parametrii hemodinamici prin creșterea volumului bătaie și scăderea presiunii de umplere ventriculară.

Scăderea prin mijloace farmacologice a impedanței ejecției ventriculului stâng cu ajutorul vasodilatatoarelor reprezintă un important ajutor în tratamentul insuficienței cardiace. Acest tratament poate fi în mod particular util, dar este în mod cert limitat la pacienții cu insuficiență cardiacă acută sistolică, produsă de un infarct miocardic (capitolul 243), regurgitare valvulară (capitolul 237), rezistență vasculară sistemică crescută și/sau presiune arterială crescută și dilatație cardiacă marcată. Scăderea postsarcinii cu ajutorul diverselor vasodilatatoare, reduce presiunea telediastolică ventriculară stângă, volumul și consumul de oxigen, în timp ce se produce creșterea volumului bătaie și a debitului cardiac, determinând doar o ușoară scădere a presiunii aortice. Vasodilatatoarele sunt, desigur, contraindicate la pacienții cu hipotensiune.

Pacienții cu insuficiență cardiacă acută și cronică datorată cardiopatiei ischemice, cardiomiopatiilor sau regurgitărilor valvulare care primesc tratament cu vasodilatatoare prezintă o creștere a debitului cardiac, presiunea capilară pulmonară scade, iar semnele și simptomele de insuficiență cardiacă se reduc, ajungându-se la o nouă stare de echilibru având un debit cardiac mai mare și o postsarcină mai mică fără sau numai cu o scădere ușoară a presiunii arteriale (figura 233-2). În plus, scăderea presiunii telediastolice ventriculare stângi ridicate ameliorează perfuzia în straturile subendocardice și prin aceasta îmbunătățește contracția miocardului.

Terapia cu vasodilatatoare este utilă în tratamentul tuturor formelor de insuficiență cardiacă sistolică, de la formele ușoare-cronice la cele severe-acute. Vasodilatatoarele *nu* sunt folositoare în tratamentul insuficienței cardiace diastolice izolate.

Există o serie de diferențe în ceea ce privește efectele hemodinamice, locul și durata de acțiune, modul de administrare a diverselor vasodilatatoare de care dispunem (tabelul 246-4, pag. 1531). Unele vasodilatatoare, cum ar fi hidralazina, minoxidilul și alfa-blocantele adrenergice, ca prazosinul, acționează predominant asupra arterelor și duc în primul rând la creșterea volumului bătaie; altele, cum ar fi nitroglicerina și izosorbid dinitratul, acționează aproape numai la nivelul venelor. Acestea din urmă permit o acumulare a sângelui în patul venos și duc în special la scăderea presiunii de umplere ventriculară. Inhibitorii enzimei de conversie, prazosinul și nitroprusiatul de sodiu sunt „vasodilatatoare echilibrate“, adică au efect atât asupra patului vascular arterial, cât și asupra celui venos. Unii agenți, cum ar fi nitroprusiatul de sodiu, necesită administrare în perfuzie intravenoasă continuă; nitroglicerina necesită administrarea sub forma plasturilor sau intravenos, atunci când se dorește un efect prelungit; izosorbid dinitratul are eficiența maximă în administrare sublinguală.

Vasodilatatorul ideal necesar în tratamentul insuficienței cardiace *acute* trebuie să aibă un efect rapid și o durată scurtă de acțiune în administrare intravenoasă; nitroprusiatul de sodiu (0,1-0,3 μg/kg corp/min) prezintă aceste proprietăți, dar utilizarea sa necesită o atentă monitorizare a presiunii arteriale și dacă este posibil a presiunii capilare pulmonare, într-o unitate de terapie intensivă. Pentru tratarea insuficienței cardiace congestive cronice, vasodilatatorul trebuie să fie eficient în administrare orală, iar durata sa de acțiune să fie de minim 6 ore. Inhibitorii enzimei de conversie (de exemplu, captopril 10-50 mg x 3/zi) satisfac aceste cerințe și reprezintă probabil, la ora actuală, cele mai utile și larg întrebuințate vasodilatatoare. Se recomandă începerea tratamentului cu doze foarte mici, mai ales la pacienții care primesc diuretice, pentru evitarea hipotensiunii, urmând să se crească dozele progresiv.

Vasodilatatoarele sunt potente și eficiente în ameliorarea rapidă a parametrilor hemodinamici perturbați ai insuficienței cardiace, dar există dovezi ale unui efect benefic pe termen lung la fel de important. Studiile efectuate asupra efectelor inhibitorilor enzimei de conversie au demonstrat eficiența pe termen lung a acestor agenți asupra ameliorării pe termen lung a simptomelor de insuficiență cardiacă și a creșterii toleranței la efort. De reținut este faptul că aceste medicamente, și mai puțin combinația lor cu hidralazina și izosorbid dinitratul, pot crește durata de supraviețuire a pacienților cu insuficiență cardiacă. Administrarea inhibitorilor enzimei de conversie duce la prevenirea sau întârzierea instalării insuficienței cardiace la pacienții cu disfuncții ale ventriculului stâng, dar fără insuficiență, și reduce mortalitatea pe termen lung la astfel de pacienți cu infarct miocardic acut, atunci când administrarea lor începe la scurt timp de la debutul infarctului miocardic acut. Vasodilatatoarele cu acțiune directă, cum ar fi hidralazina sau minoxidul, pot fi utile atunci când sunt asociate inhibitorilor enzimei de conversie la pacienții la care terapia cu acești inhibitori nu a dat rezultate.

Creșterea contractilității miocardice – digitala Ameliorarea contractilității miocardice, cu ajutorul glicozidelor este utilă în controlul insuficienței cardiace.

Digoxinul, care are un timp de înjumătățire de 1,6 zile, este filtrat glomerular și secretat la nivelul tubilor renali; 85% este excretat prin urină. Raportul dintre clearence-ul digoxinului și cel al creatininei endogene este de 0,8, iar procentul din cantitatea totală de digoxin din organism, care este eliminat zilnic poate fi calculat: (14 ± 0,2) x clearence-ul creatininei în ml/min. Reducerea semnificativă a ratei de filtrare glomerulare duce la scăderea eliminării digoxinului și, prin urmare, apare o prelungire a efectelor digoxinului, acesta putând să se acumuleze până la concentrații toxice, dacă este administrat la pacienții cu insuficiență renală. Administrarea majorității diureticelor nu modifică semnificativ secreția digoxinului, dar spironolactona poate inhiba secreția tubulară de digoxin, ducând la acumularea semnificativă a acestuia. La pacienții cu funcție renală normală se atinge un platou al concentrației plasmatice și tisulare după 5 zile de administrare zilnică, fără o doză de încărcare (vezi figura 68-2).

MECANISM DE ACȚIUNE Cel mai important efect al digitalei asupra mușchiului cardiac este de deplasare ascendentă a curbei forță-viteză de scurtare (capitolul 232). Acest efect inotrop pozitiv se manifestă la cordul normal, la cordul hipertrofic compensat și la cel insuficient. În absența insuficienței cardiace, totuși, când debitul cardiac nu este limitat de contractilitatea cardiacă, tonicardiacele digitalice nu produc creșterea debitului cardiac.

Se pare că procesul cel mai probabil implicat în producerea efectului inotrop pozitiv al glicozidelor digitalice este cuplarea excitației cu contracția (pag. 1411), la nivelul membranei și intracelular. Aceste medicamente inhibă fluxul transmembranar de sodiu și potasiu, prin inhibarea enzimei monovalent-cationice de transport, ATP-aza Na^+-K^+ dependentă. Această enzimă este situată la nivelul sarcolemei și pare că reprezintă receptorul glicozidelor cardioactive a căror acțiune determină creșterea concentrației de sodiu intracelular; acest fapt, la rândul său, duce la creșterea concentrației de calciu intracelular prin activarea unui mecanism de schimb Na^+-Ca^{2+}. Creșterea conținutului de calciu la nivelul miocardului duce la creșterea eliberării acestuia către miofilamente în timpul excitației și astfel produce un răspuns inotrop pozitiv.

Glicozidele cardiace produc de asemenea modificări ale proprietăților electrice atât ale celulelor contractile, cât și ale celulelor cu proprietăți speciale de automatism, determinând în acest fel creșterea automatismului și a activității electrice ectopice. Viteza de conducere a influxului este încetinită, ceea ce favorizează apariția circuitelor de reintrare. Cunoscând aceste efecte electrofiziologice ale glicozidelor digitalice se pot explica aritmiile ce apar în intoxicația digitalică, adică aritmiile ventriculare și fibrilația ventriculară.

De asemenea, glicozidele tonicardiace prelungesc *perioada refractară* efectivă a nodulului atrioventricular, în mare parte prin efect vagal crescut. Aceste date explică reducerea frecvenței ventriculare produsă de digitală în fibrilația atrială și flutterul atrial.

Digitala reduce frecvența sinusală de obicei numai în prezența insuficienței cardiace, fenomen datorat în parte unui efect asupra sistemului nervos central cu scăderea consecutivă a activității simpatice și creșterea acțiunii vagale.

În plus, glicozidele digitalice prezintă și efecte vasculare periferice, ducând la vasoconstricție venoasă și arterială la subiecții normali și vasodilatație reflexă la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă prin diminuarea activității constrictoare simpatice.

APLICAȚII ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ Digitala este utilă mai ales la pacienții cu insuficiență cardiacă și fibrilație sau flutter atrial cu alură ventriculară rapidă, care beneficiază atât prin reducerea frecvenței ventriculare, cât și prin efectul inotrop pozitiv. Deși digitala nu ameliorează supraviețuirea la pacienții cu ritm sinusal și insuficiență ventriculară stângă sistolică, ea reduce nevoia de spitalizare pentru insuficiență cardiacă la astfel de pacienți. Prin stimularea moderată a contractilității miocardului, digitala îmbunătățește golirea ventriculară, ce crește debitul cardiac și fracția de ejecție, induce diureza și scade presiunea crescută diastolică și volumul diastolic, precum și volumul telesistolic al ventriculului insuficient, ducând la ameliorarea simptomelor produse de congestia vasculară pulmonară și de presiunea venoasă sistemică crescută. Digitala este mult mai benefică la pacienții la care contractilitatea ventriculară este alterată prin boală cardiacă ischemică cronică sau atunci când cordul este suprasolicitat printr-o sarcină de presiune sau volum în cadrul hipertensiunii arteriale, a unei boli valvulare sau congenitale cardiace. Utilitatea ei este relativ redusă în majoritatea formelor de cardiomiopatii, miocardite, boală beri-beri cu insuficiență cardiacă, stenoză mitrală, tireotoxicoză (toate în ritm sinusal), pericardita cronică constrictivă (capitolul 240) și în orice formă de insuficiență cardiacă diastolică (pag. 1421).

INTOXICAȚIA DIGITALICĂ Intoxicația cu digitală este o complicație serioasă, chiar fatală uneori. Doza letală pentru majoritatea glicozidelor este de aproximativ 5-10 ori mai mare decât doza minimă terapeutică și numai de două ori mai mare decât doza care induce manifestări minime de toxicitate. Vârsta avansată, infarctul miocardic acut sau ischemia, hipoxia, depleția de magneziu, insuficiența renală, hipercalcemia, cardioversia electrică și hipotiroidismul pot reduce toleranța pacienților la digitală. Cel mai frecvent factor precipitant al intoxicației digitalice este totuși depleția depozitelor de potasiu, care apare frecvent la pacienții cu insuficiență cardiacă ca urmare a terapiei cu diuretice și a hiperaldosteronismului secundar. Deoarece un pacient nu trebuie să primească doza maximă tolerată de digitală pentru a obține un efect benefic, chiar și doze mici asigură într-o anumită măsură efectele terapeutice; această observație trebuie avută în vedere mai ales la pacienții predispuși la toxicitate, așa cum sunt vârstnicii.

Anorexia, greața și vărsăturile, care sunt printre primele semne de intoxicație digitalică sunt datorate stimulării directe a centrilor medulari. Cele mai frecvente tulburări de ritm cardiac produse de digitală sunt extrasistolia ventriculară, bigeminismul, tahicardia ventriculară și, rareori, fibrilația ventriculară. Se pot produce blocuri atrioventriculare de diverse grade. Tahicardia atrială nonparoxistică cu bloc atrioventricular variabil este o tulburare caracteristică intoxicației digitalice. De asemenea, pot apărea aritmii sinusale, bloc sinoatrial, oprire sinusală, tahicardie joncțională atrioventriculară și tahicardia polifocală ventriculară. Intoxicația digitalică cronică se poate instala insidios și se caracterizează prin exacerbarea insuficienței cardiace, scădere ponderală, cașexie, nevralgii, ginecomastie, vedere colorată în galben și delir.

Administrarea chinidinei, verapamilului, amiodaronei și propafenonei la pacienții digitalizați duce la creșterea concentrației plasmatice a digitalei prin scăderea atât a eliminării renale și extrarenale cât și prin reducerea volumului său de distribuție. Aceste medicamente cresc riscul de intoxicație digitalică și doza de digitală trebuie redusă la jumătate la pacienții care primesc această medicație. Concentrația sanguină a digitalei și electrocardiograma trebuie atent urmărite la pacienții digitalizați care primesc aceste medicamente.

Prin metode de radioimunofluorescență pentru digoxin se poate corela nivelul plasmatic al glicozidelor cu prezența toxicității. Pacienții care primesc dozele standard de întreținere de digoxin (0,125-0,375 mg zilnic) la care sunt absente semnele de intoxicație, prezintă concentrații serice de aproximativ 1-1,5 ng/ml. În prezența semnelor de intoxicație, nivelurile serice sunt adesea mai mari de 2 ng/ml. Deoarece o serie de factori, alții decât concentrația serică, pot determina intoxicația digitalică și deoarece există o graniță îngustă între concentrațiile serice ale glicozidelor la pacienții cu și fără toxicitate, aceste nivele nu pot fi utilizate ca indicator unic al dozajului digitalic. Totuși, corelarea lor cu datele clinice și electrocardiografice aduce informații utile pentru evaluarea clinică a intoxicației digitalice. În plus, aceste dozări pot preciza la un pacient cu anamneză dificilă dacă acesta a primit de fapt digitală sau nu.

Tratamentul intoxicației digitalice Când tahiaritmiile sunt produse de intoxicația digitalică este indicată întreruperea digitalei și administrarea de potasiu, fenitoin, beta-blocante sau xilină. Potasiul trebuie administrat cu prudență și de preferat pe cale orală, atunci când există hipokalemie. *Administrarea potasiului este contraindicată în prezența blocul atrioventricular sau a hiperkalemiei.* Xilina este eficientă în tratamentul tahiaritmiilor ventriculare induse de digitală, în absența blocului atrioventricular preexistent. Un pacemaker cardiac poate fi necesar în blocul atrioventricular indus de digitală. Conversia electrică poate fi salvatoare în fibrilația ventriculară indusă de digitală, dar este de obicei ineficientă în tratamentul altor tahiaritmii produse de intoxicația digitalică. Chinidina și procainamida au o valoare redusă în tratamentul intoxicației digitalice. Fragmentele Fab ale anticorpilor antidigitală intacți purificați pot avea un efect salvator aproape egal cu tratamentul formelor severe de intoxicație.

Aminele simpatomimetice (vezi și capitolul 70) Sunt cunoscute cinci amine simpatomimetice cu efect asupra

receptorilor beta-adrenergici, care ameliorează contractilitatea miocardului în variate forme de insuficiență cardiacă – norepinefrina, epinefrina, isoproterenolul (isoprenalina), dopamina și dobutamina (tabelul 70-1). Ultimele două par a fi cele mai eficiente în tratamentul insuficienței cardiace; ele trebuie administrate în perfuzie intravenoasă constantă și sunt utile la pacienții cu insuficiență cardiacă refractară, în special la cei cu o componentă reversibilă, așa cum sunt cazurile de intervenții chirurgicale pe cord și unele infarcte miocardice asociate cu șoc sau edem pulmonar. Chiar dacă aceste medicamente pot ameliora condițiile hemodinamice în aceste situații, nu există dovezi clare de prelungire a duratei de viață a pacienților. Administrarea lor trebuie însoțită de o continuă și atentă monitorizare a electrocardiogramei, a presiunii arteriale și a presiunii capilare pulmonare, atunci când este posibil.

DOPAMINA Acest precursor natural al norepinefrinei, prezintă o serie de efecte care îl fac util în tratamentul diverselor stări de hipotensiune și insuficiență cardiacă congestivă. Dozele foarte mici de 1-2 mg/kg/min produc vasodilatație renală și mezenterică prin stimularea receptorilor specifici dopaminergici, ducând la creșterea fluxului sanguin renal și mezenteric și la creșterea excreției de sodiu. La doze de 2-10 μg/kg/min, dopamina stimulează beta-receptorii miocardici, inducând o ușoară tahicardie, în timp ce la doze mai mari, stimulează și receptorii alfa-adrenergici, cu creșterea presiunii arteriale.

DOBUTAMINA Această catecolamină sintetică acționează asupra receptorilor $beta_1$, $beta_2$ și alfa. Ea exercită un efect inotrop pozitiv puternic, are doar un efect cardioaccelerator slab și scade rezistența vasculară periferică, dar, întrucât crește simultan debitul cardiac, efectul asupra presiunii arteriale sistemice este nesemnificativ. Dobutamina, administrată în perfuzie continuă cu 2,5-10 (μg/kg)/min, este utilă în tratamentul insuficienței cardiace acute fără hipotensiune. Ca și celelalte amine simpatomimetice, dobutamina poate fi extrem de utilă în tratamentul pacienților care necesită un suport inotrop pe termen relativ scurt, de până la o săptămână, în formele reversibile, așa cum se întâmplă în depresiile cardiace care apar uneori după operațiile pe cord deschis sau la pacienții cu insuficiență cardiacă acută, care sunt pregătiți pentru intervenție chirurgicală, incluzând și transplantul cardiac. Printre efectele adverse se menționează tahicardia sinusală, tahiaritmiile și hipertensiunea.

O problemă majoră la toate simpatomimetice este scăderea responsivității, aparent datorată mecanismului de „downregulation“ al receptorilor adrenergici, fenomen evident după 8 ore de administrare continuă. Această problemă poate fi rezolvată prin tratament intermitent.

AMRINONA ȘI MILRINONA Aceste bipiridine sunt agenți noncatecolaminici, nonglicozidici, care au atât un efect inotrop pozitiv, cât și unul vasodilatator prin inhibiția fosfodiesterazei specifice. Sunt disponibile numai în administrarea intravenoasă; prin efectul simultan de stimulare a contrației cardiace și dilatare a patului vascular sistemic, corectează anomaliile hemodinamice majore din insuficiența cardiacă severă.

ANTICOAGULANTELE Pacienții cu insuficiență cardiacă avansată prezintă un risc crescut de embolie pulmonară secundară trombozei venoase și de embolie sistemică secundară trombozei intracardiace. Pacienții cu insuficiență cardiacă și factorii de risc adiționali, cum sunt fibrilația atrială, tromboza venoasă și embolia pulmonară sau sistemică, trebuie să primească heparină urmată de warfarină.

BLOCANȚII BETA-ADRENERGICI În timp ce doze mari de blocanți ai receptorilor beta-adrenergici pot intensifica insuficiența cardiacă, administrarea gradată a unor doze de medicamente, cum ar fi metoprolol, carvedilol și bucindolol, ameliorează simptomele de insuficiență cardiacă, iar la unii pacienți îmbunătățește funcția ventriculară stângă și toleranța la efort, întârziind evoluția insuficienței cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă moderat severă (clasele II și III) administrarea de 5 mg x 2/zi metoprolol, doză care apoi este crescută treptat pe parcursul a 6 săptămâni până la 50-75 mg x 2/zi, poate fi benefică.[1]

Tabelul 233-2

Managementul disfuncției diastolice

Reducerea stării congestive	
	Restricție de sare, diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie (IEC)
	Dializă sau plasmafereză
Menținerea contracției atriale	
	Cardioversie electrică sau farmacologică
	Pacing atrioventricular secvențial
Prevenirea tahicardiei și promovarea bradicardiei	
	Beta-blocante, blocanți ai canalelor de calciu
	Ablație prin radiofrecvență și pacing
Tratarea și prevenirea ischemiei miocardice	
	Nitrați, beta-blocante, blocanți ai canalelor de calciu
	By-pass, angioplastie
Controlul hipertensiunii și promovarea regresiei hipertrofiei	
	Agenți antihipertensivi
Atenuarea activării neurohormonale	
	Beta-blocante, IEC
Prevenirea fibrozei și promovarea regresiei fibrozei	
	IEC, sprionolactona
	Agenți antiischemici
Îmbunătățirea relaxării ventriculare	
	Agoniști beta-adrenergici
	Descărcare sistolică
	Tratarea ischemiei
	Blocanți ai canalelor de calciu (în cardiomiopatia hipertrofică)

SURSĂ: WH Gaasch et al, Management of left ventricular distolic dysfunction in Cardiovascular Therapeutics, TW Smith(ed), Philadelphia, Saunders, 1996

Insuficiența cardiacă diastolică Scopul principal în tratamentul acestei forme de insuficiență cardiacă este acela de a elimina sau de a reduce cauzele disfuncției diastolice, cum ar fi hipertrofia ventriculară, fibroza sau ischemia. Al doilea scop este acela de a reduce congestia venoasă pulmonară și/sau sistemică, o consecință majoră a disfuncției diastolice (tabelul 233-2).

Tratamentul aritmiilor Extrasistolele ventriculare și episoadele de tahicardie ventriculară asimptomatică sunt manifestări obișnuite în insuficiența cardiacă. Moartea subită, datorată se pare fibrilației ventriculare, este responsabilă pentru jumătate din decesele apărute în aceste condiții. (Restul se datorează insuficienței pompei cardiace). Tratamentul aritmiilor trebuie să înceapă cu corectarea tulburărilor electrolitice și acido-bazice (capitolele 49 și 50), în special hipokolemia indusă de diuretice, ca și intoxicația digitalică (pagina 1429). Tratamentul cu antiaritmicele din clasa I, cum sunt chinidina, procainamida sau flecainida (capitolul 231) este plin de riscuri deoarece aceste medicamente sunt proaritmice la pacienții cu insuficiență cardiacă. Amiodarona (pagina 1429), pe de altă parte, este bine tolerată, fiind medicamentul de elecție pentru pacienții cu fibrilație atrială și tahiaritmie simptomatică, ca și pentru cei cu tahiaritmii ventriculare asimptomatice prelungite. La pacienții resuscitați din moarte subită, defibrilatorul automatic implantabil poate preveni moartea subită datorată bradiaritmiilor. Nu este încă clar dacă aceste dispozitive schimbă total mortalitatea sau doar felul decesului la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată.

Insuficiența cardiacă refractară Insuficiența cardiacă este considerată refractară atunci când răspunsul la terapia clasică este inadecvat. Înainte de a considera că această condiție reflectă depresia avansată, probabil preterminală,

[1] Blocanții receptorilor beta-adrenergici nu au fost acceptați pentru tratamentul insuficienței cardiace în momentul redactării acestui tratat.

a miocardului, este necesară examinarea atentă a următoarelor posibilități: (1) există o cauză de bază, ignorată a bolii cardiace, care ar putea fi îndepărtată prin tratament specific medical sau chirurgical, cum ar fi stenoza aortică sau mitrală silențioase, endocardita infecțioasă, hipertensiunea sau tireotoxicoza, (2) unul sau mai mulți factori precipitanți ai insuficienței cardiace, cum ar fi infecții pulmonare sau ale tractului urinar, embolia pulmonară recurentă, hipoxemia arterială, anemia sau tulburările de ritm și (3) complicații ale unei terapii excesive, cum ar fi intoxicația digitalică, hipovolemia sau tulburările electrolitice.

Recunoașterea și tratarea corespunzătoare a complicațiilor mai sus menționate sunt în măsură să facă pacientul din nou responsiv la tratament. Probabil că cea mai frecventă complicație rezultă prin administrarea în exces a diureticelor. Când sunt administrate prea rapid, aceste medicamente pot produce brusc o stare de hipovolemie, înainte ca fluidele de la nivelul edemelor să poată fi mobilizate pentru a completa pierderea de volum a capitalului sanguin, rezultatul fiind o stare asemănătoare cu șocul, cu semne de hipoperfuzie sistemică în prezența edemelor. Excesul cronic de diuretice poate înlocui riscul de edem pulmonar și neplăcerile produse de edemele periferice cu o stare persistentă de debit cardiac scăzut asociat cu slăbiciune, letargie, azotemie prerenală și, uneori, cașexie cardiacă. Renunțarea temporară la restricția de sare și reducerea tratamentului diuretic pot depăși această situație, dar, odată cu agravarea insuficienței cardiace în curând va reapărea riscul congestiei pulmonare, situație care este la fel de inacceptabilă.

Hiponatremia este o manifestare tardivă a insuficienței cardiace refractare. Ea poate fi de asemenea o complicație a diureticelor în exces, care scad rata filtrării glomerulare și reduc eliminarea de NaCl de la nivelul segmentelor de diluție în tubii distali. Hiponatremia poate rezulta și ca urmare a stimulilor nonosmotici, datorați secreției continue de hormon antidiuretic. Tratamentul presupune ameliorarea statusului cardiovascular dacă este posibil (necesită uneori administrarea aminelor simpatomimetice, cum ar fi dopamina și dobutamina), ca și întreruperea temporară a terapiei cu diuretice, asociată cu restricția ingestiei de apă. Soluțiile saline hipertone sunt indicate foarte rar deoarece capitalul total de sodiu al organismului este de obicei crescut, nu scăzut, în insuficiența cardiacă.

Administrarea intravenoasă a unui vasodilatator, cum ar fi nitroprusiatul de sodiu în asociere cu o amină simpatomimetică – dopamina sau dobutamina – adesea reușește, printr-un efect aditiv, să crească debitul cardiac și să scadă presiunea de umplere ventriculară. Administrarea intravenoasă a amrinonei și milrinonei asociată uneori cu un inhibitor al enzimei de conversie poate fi utilă de asemenea în tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă refractară.

În cazul pacienților internați cu insuficiență cardiacă refractară, terapia ghidată de măsurători hemodinamice cu ajutorul cateterului cu balon flotant (Swan-Gantz) poate fi benefică. Scopul administrării diureticelor, a vasodilatatoarelor și a agenților inotropi este obținerea unei presiuni capilare pulmonare de 15-18 mmHg, a unei presiuni atriale drepte de 5-8 mmHg, a unui index cardiac > 2,2(l/min)/m^2 și a unei rezistențe vasculare sistemice de 800-1200 dyne x s x cm^{-5}. Odată acești parametrii atinși, pacientului îi poate fi schimbată terapia intravenoasă cu cea orală.

TRANSPLANTUL CARDIAC În cazul în care pacientul cu insuficiență cardiacă nu răspunde la tratamentul mai sus menționat, se află în clasa IV NYHA (New York Heart Association) și se apreciază că supraviețuirea sa nu va depăși 1 an, se va lua în discuție posibilitatea transplantului cardiac (vezi capitolul 234).

Tratamentul edemului pulmonar acut Edemul pulmonar acut secundar insuficienței ventriculului stâng sau stenozei mitrale a fost prezentat în capitolul 32. El reprezintă o situație amenințătoare de viață și trebuie considerat o urgență medicală.

Ca și în multe alte cazuri de insuficiență cardiacă cronică, în tratamentul edemului pulmonar trebuie acordată o mare atenție identificării și îndepărtării factorilor precipitanți, cum ar fi aritmiile și infecțiile. Totuși, având în vedere natura acută a problemei, sunt necesare o serie de măsuri terapeutice nespecifice, suplimentare. Se recomandă plasarea unui cateter Swan-Ganz pentru înregistrarea presiunii vasculare pulmonare, precum și măsurarea directă intraarterială a presiunii sistemice, dacă aceste măsuri nu întârzie prea mult aplicarea tatamentului. Primele 6 măsuri din lista de mai jos se aplică de obicei simultan.

1. Administrarea intravenoasă repetată de morfină, după necesități, în doze de 2 până la 5 mg. Acest medicament reduce anxietatea, scade vasoconstricția adrenergică asupra patului vascular arteriolar și venos și prin aceasta ajută la întreruperea unui cerc vicios. Dacă survine depresia respiratorie, se va administra Naloxonă.
2. Se va administra oxigen 100%, deoarece fluidul alveolar împiedică difuzia oxigenului, ducând la hipoxemie arterială. Se recomandă administrarea acestuia cu presiune pozitivă. Această măsură crește presiunea intraalveolară și reduce astfel transsudarea fluidului din capilarele alveolare, împiedicând întoarcerea venoasă în torace, reducând astfel presiunea în capilarul pulmonar.
3. Pacientul va fi menținut în poziție șezând, cu picioarele atârnând la marginea patului, dacă este posibil, ceea ce va scădea întoarcerea venoasă.
4. Se vor administra intravenos diuretice de ansă, cum ar fi furosemidul sau acidul etacrinic (40-100 mg) sau bumetanida (1 mg), care vor crește rapid diureza, reducând volumul sanguin circulant și scăzând astfel edemul pulmonar. În plus, furosemidul administrat intravenos are și un efect venodilatator, de reducere a întoarcerii venoase și de diminuare a edemului pulmonar, chiar înainte de începerea diurezei.
5. Scăderea postsarcinii se realizează prin administrarea intravenoasă a nitroprusiatului de sodiu, 20-30 µg/min, la pacienții cu tensiune arterială sistolică peste 100 mmHg.
6. Suportul inotropic va fi asigurat de dopamină sau dobutamină, așa cum este descris la pagina 1430. Pacienților cu insuficiență cardiacă sistolică care nu primesc digitală, trebuie să li se administreze 1,0 mg digoxină intravenos.
7. Uneori aminofilina (teofilin-etilendiamină) administrată în doze de 240-480 mg intravenos este utilă în reducerea bronhoconstricției, în creșterea fluxului sanguin renal

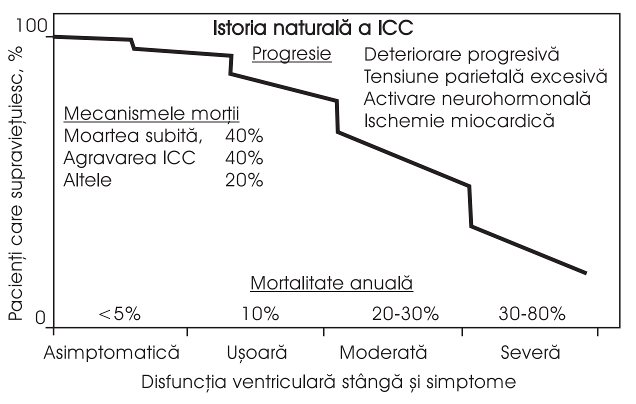


FIGURA 233-3 Istoria naturală a insuficienței cardiace congestive (ICC). Odată ce disfuncția sistolică ventriculară stângă se instalează, ea progresează de obicei fără un prognostic sigur. În timp ce disfuncția ventriculară progresează și simptomele se înmulțesc, rata mortalității crește și procesul devine inexorabil. Pierderea de miocite și fibroza devin ireversibile. O măsură preventivă eficientă trebuie introdusă înaintea instalării sau devreme în cursul disfuncției progresive a ventriculului stâng. (*Cu permisiune autorilor BM Massie și NH Shah.*)

și a excreției de sodiu, precum și în creșterea contractilității miocardice.
8. Dacă măsurile mai sus menționate nu sunt suficiente, se vor aplica garouri la extremități.

După ce au fost instituite aceste măsuri terapeutice de urgență, iar factorii precipitanți au fost tratați, este obligatorie diagnosticarea bolii cardiace de bază responsabilă pentru edemul pulmonar, dacă aceasta nu este deja cunoscută. După stabilizarea condiției pacientului se va stabili o strategie terapeutică pe termen lung, de prevenire a altor episoade de edem pulmonar, eventual tratament chirurgical.

PROGNOSTIC

Prognosticul în insuficiența cardiacă depinde în primul rând de natura bolii cardiace de bază și de prezența sau absența factorilor precipitanți care pot fi tratați. Atunci când acești factori pot fi identificați și îndepărtați, prognosticul imediat este mult mai bun decât în situația în care insuficiența cardiacă survine fără o cauză precipitantă evidentă. În ultima situație supraviețuirea este de 6 luni până la 4 ani, depinzând de severitatea insuficienței cardiace (figura 233-3). De asemenea, prognosticul pe termen lung al insuficienței cardiace este mai bun dacă boala cardiacă de bază poate fi tratată. Prognosticul poate fi estimat și în funcție de răspunsul la tratament. Dacă se obține o ameliorare clinică doar cu o restricție moderată a sării din alimentație și cu mici doze de diuretic, prognosticul este mult mai bun decât dacă sunt necesare în plus diuretice și vasodilatatoare administrate intensiv. Alți factori asociați cu un prognostic nefavorabil în insuficiența cardiacă sunt: fracție de ejecție mult scăzută (<25%), reducerea absorbției maximale de O_2 [<15 (ml/kg)/min], incapacitatea de a merge pe plan orizontal în pas normal mai mult de 3 minute, scăderea concentrației sanguine a sodiului (<133 mEq/l), scăderea concentrației sanguine a potasiului (<3 mEq/l), creșterea peptidului atrial natriuretic circulant și a concentrației de norepinefrină, ca și extrasistolele ventriculare frecvente la monitorizarea Holter. O mare parte din pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă mor subit, probabil prin fibrilație ventriculară. Din păcate, nu există dovezi că această complicație poate fi prevenită prin administrarea agenților antiaritmici.

BIBLIOGRAFIE

CODY RJ: Optimising ACE inhibitor therapy of congestive heart failure. Clin Pharmacokinet 24:59, 1993
COLUCCI WS (ed): *Heart Failure: Cardiac Function and Dysfunction*, in *Atlas of Heart Diseases*, vol 4, E Braunwald (series ed). Philadelphia, Current Medicine, 1995
COLUCCI WS et al: Clinical aspects of heart failure, in *Heart Disease*, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1996, pp 445-470
FRANCIS GS et al: Neurohumoral activation in preclinical heart failure. Remodeling and the potential for intervention. Circulation 87 (Suppl 5):IV90, 1993
GRODEN DL: Vasodilator therapy for congestive heart failure. Lessons from mortality trials. Arch Intern Med 153:445, 1993
KANNEL WB: Epidemiologic aspects of heart failure, in *Heart Failure: Current Concepts and Management*, Cardiology Clinics Series 7/1, KT Weber (ed). Philadelphia, Saunders, 1989
KELLY RA, SMITH TW: Pharmacological treatment of heart failure, in *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1996, pp 809-838
KUBO SH, COHN JN: Long-term treatment of the ambulatory patient with heart failure, in *Cardiovascular Therapeutics*, TW Smith (ed). Philadelphia, Saunders, 1996, pp 210-231
MASSIE BM, SHAH NH: The heart failure epidemic: Magnitude of the problem and potential mitigating approaches. Curr Opin Cardiol 11:221, 1996
SLATTON ML, EICHORN EJ: β-blocker therapy for heart failure. Curr Opin Cardiol 11:263, 1996
SMITH TW et al: Management of heart failure, in *Heart Disease*, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, pp 492-514
SOLVD INVESTIGATORS: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 325:293, 1991
STEVENSON LW, COLUCCI WS: Management of patients hospitalized with heart failure, in Cardiovascular Therapeutics, TW Smith (ed). Philadelphia, Saunders, 1996, pp 199-209
SWEDBERG K: Reduction in mortality by pharmacological therapy in congestive heart failure. Circulation 87 (Suppl 5):IV126, 1993
WILCOX CS: Diuretics, in *The Kidney*, 5th ed, BM Brenner, FC Rector Jr (eds). Philadelphia, Saunders, 1996, pp 2299-2330

234 TRANSPLANTUL CARDIAC

John S. Schroeder

Transplantul cardiac cu alogrefă ortotopică de la cadavru, folosit ca tratament al bolii cardiace în stadiu terminal, a ajuns la a treizecea aniversare la data de 7 decembrie 1997. În acea zi, în anul 1967, Dr. Christian Barnard a realizat primul transplant cardiac la om încununat de succes, urmat la scurt timp de Dr. Norman Shumway și Dr. Richard Lower la Universitatea Stanford. Existența problemelor legate de imunosupresie a făcut ca, după o etapă inițială de entuziasm, această metodă să fie rar aplicată până în 1980 când a fost introdusă în practică ciclosporina. A urmat o creștere rapidă a numărului de transplante în întreaga lume, realizându-se aproximativ 2500 de transplante pe an, cu creșteri limitate doar de rezerva donatorilor. Ratele curente de supraviețuire la 1 an și la 5 ani de 95% și, respectiv, 70% indică faptul că această metodă este tratamentul de elecție al pacienților cu boli cardiace ajunse în stadii terminale și a căror speranță de viață este mai mică de 6-12 luni.

INDICAȚII ȘI SELECȚIA CANDIDAȚILOR LA TRANSPLANT Numărul limitat de donatori și costul relativ ridicat al transplantului cardiac au făcut ca această metodă să fie rezervată acelor pacienți care au șanse mari de a supraviețui și de a duce o viață normală ulterior transplantului. Conform datelor din ghidurile curente, se estimează că numărul de potențiali donatori în S.U.A. este doar de 2000 pe an pentru un lot de cel puțin 20.000 de candidați pe an. Se fac încercări de a crește deschiderea spre donație atât a medicilor cât și a publicului. Candidații optimi pentru această intervenție sunt acei pacienți capabili să revină la o viață funcțională după înlocuirea cordului (tabelul 234-1). Acest lucru presupune ca pacientul să fie o persoană cu funcții mentale normale, compliant la tratamentul medical, care nu suferă afectări severe, în stadii terminale ale altor organe datorate insuficienței cardiace și nu au alte boli sistemice ca diabetul zaharat sever, boli vasculare de colagen sau nu sunt HIV-pozitivi. Hipertensiunea pulmonară de lungă durată sau embolia pulmonară recurentă și infarctul pot produce hipertensiune pulmonară ireversibilă, ce duce la deces intraoperator. O serie de centre de transplant au inițiat transplantul cardiac la nou-născuți cu ventricul stâng hipoplazic, dar experiența în ceea ce privește supraviețuirea pe termen lung este încă foarte limitată.

Alegerea momentului de realizare a transplantului cardiac poate fi dificilă și necesită stabilirea incapacității curente a pacientului, stabilizarea condiției pacientului și aprecierea posibilității de supraviețuire în următoarele 6-12 luni. În general, o fracție de ejecție a ventriculului stâng mai mică de 15-20% și prezența aritmiilor ventriculare severe indică o rată de supraviețuire la 1 an de 50% sau mai puțin. Estimarea prognosticului rămâne încă foarte mult sub semnul întrebării. Un consum maximal de oxigen în timpul efortului (Vo_2 maximal) < 10 ml O_2/kg/min indică de obicei șanse mici de supraviețuire timp de 1 an și constituie un criteriu de candidatură la transplant în unele programe. Valori ale Vo_2 maximal cuprinse între 10-14 ml O_2/kg/min sunt într-o categorie limită, valori >14

Tabelul 234-1

Indicații și contraindicații ale transplantului cardiac

INDICAȚII

1. Boală cardiacă în stadiu terminal care limitează prognosticul de supraviețuire mai mult de 2 ani sau limitează sever calitatea zilnică a vieții în ciuda unei terapii optime medicale și altei terapii chirurgicale
2. Nici un criteriu de excludere secundar
3. Profil psihosocial potrivit și sistem de ajutor social
4. Vârstă fiziologică/cronologică potrivită

CRITERII DE EXCLUDERE

1. Proces infecțios activ
2. Infarct pulmonar recent
3. Diabet insulino-dependent cu evidența afectării structurilor sinaptice neuroreceptoare sau neuroefectoare
4. Hipertensiune pulmonară ireversibilă [rezistența pulmonară vasculară (RPV), care răspunde slab la nitroprusiat cu RPV>2 sau presiunea pulmonară sistolică >50 mmHg la doza de vârf sau la presiunea arterială medie de 65-70 mmHg]
5. Prezența anticorpilor citotoxici circulanți
6. Prezența bolii ulceroase peptice active
7. Malignitate activă sau recentă
8. Prezența unei boli pulmonare obstructive cronice severe sau a bronșitei cronice
9. Abuz de droguri sau alcool
10. Prezența unei boli periferice sau cerebrovasculare
11. Alte boli sistemice care ar periclita reabilitarea posttransplant

prezicând de obicei supraviețuirea sigură de 1 până la 2 ani. Deoarece indicațiile de transplant cardiac, ca modalitate de tratament a insuficienței cardiace, sunt în creștere, fără o creștere corespunzătoare a numărului de donatori disponibili, s-a ajuns la perioade de așteptare prelungite de 2 ani sau chiar mai mult. Acest timp prelungit impune o îngrijire medicală mai riguroasă a pacientului aflat în așteptarea transplantului, cu monitorizarea electroliților, statusului fluidic și a stării generale de bine. Terapia agresivă a insuficienței cardiace congestive cu doze mari de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și beta-blocanți, precum și monitorizarea meticuloasă a electroliților serici și a funcției renale au dus la stabilizarea și, de multe ori, la îmbunătățirea statusului funcțional al pacienților care așteaptă un donator. Aceasta a condus la hotărârea ca 30-40% din pacienții de pe liste să fie puși „în așteptare“ datorită statusului lor ameliorat. Dacă acești pacienți își pot menține starea lor îmbunătățită sau aceasta ulterior se va deteriora, rămâne de văzut. Spitalizări repetate pot fi necesare. Pacienții pot deveni dependenți de dopamină sau dobutamină pentru menținerea unui debit cardiac adecvat. Această dependență face ca pacientul să devină o prioritate maximă („status I“) în vederea transplantului.

Pe lângă metodele farmacologice de menținere în viață a pacientului până la realizarea transplantului se folosesc uneori și tehnici de natură mecanică, atunci când terapia farmacologică nu mai este eficientă. Se folosesc curent trei tehnici de natură mecanică. Primul procedeu este balonul de contrapulsație intraaortic care poate mări debitul cardiac cu 15-20%. A doua metodă este un dispozitiv de asistare a ventriculului stâng (DAVS), care golește sângele din ventriculul stâng printr-un tub plasat în apex și îl pompează în aorta abdominală printr-un dispozitiv acționat electric. Acest sistem este foarte eficient și a fost folosit timp de câteva luni, cu transplant ulterior reușit. Limitele sunt impuse de insuficiența ventriculului drept și/sau rezistența vasculară pulmonară crescută, deoarece DAVS nu „descarcă“ ventriculul drept. Probleme bine cunoscute rămân infecțiile la care se adaugă formarea de trombi în interiorul dispozitivului. În final, înlocuirea mecanică completă a inimii este de asemenea aplicată în unele centre de transplant. Această înlocuire completă înlătură problema insuficienței ventriculare drepte, dar este limitată de complexitatea mare a dispozitivului, care poate duce la formarea de trombi și la embolii sistemice.

Pacienții care au fost asistați mecanic *și* primesc un cord de la un donator au, conform statisticii, aceeași durată de supraviețuire la 1 an ca și pacienții care sunt transplantați direct.

Nu s-au făcut în general studii de compatibilitate tisulară între donator și primitor din cauza dificultăților în obținerea unei potriviri perfecte și a lipsei de corelare dintre compatibilitate și rezultat. Mărimea, compatibilitatea ABO, limfocitele cu antigenitate încrucișată negativă și evitarea transplantării de la un donor citomegalovirus (CMV)-pozitiv la un primitor citomegalovirus (CMV)-negativ sunt mult mai importante.

PROCEDEU OPERATOR Chirurgul scoate cordul bolnav dar lasă pe loc peretele posterior al atriului drept și venele cave superioară și inferioară. De asemenea, se lasă pe loc peretele posterior al atriului stâng și venele pulmonare intacte. În continuare se scoate în întregime inima de la donator, prin incizarea peretelui posterior al atriului drept și stâng, care permite suturarea ulterioară a marginilor atriului stâng al donatorului cu cele ale primitorului și a marginilor atriului drept al donatorului cu cele ale primitorului, cu anastomoza pentru trunchiul aortei și arterei pulmonare.

IMUNOSUPRESIA ȘI REJETUL DE TRANSPLANT Controlul reacției de respingere prin evitarea efectelor adverse secundare ale terapiei imunosupresive rămâne esențial în realizarea cu succes a transplantului. Reacția de respingere constă în apariția de infiltrate perivasculare cu limfocite T killer care migrează în miocard și produc necroze celulare dacă nu sunt oprite. Deoarece debutul reacției de respingere poate fi insidios este importantă depistarea sa înainte de apariția necrozelor celulare. Monitorizarea de tip imunologic a limfocitelor T activate din sângele periferic oferă modalitatea de depistare a rejetului, dar nu oferă date suficiente pentru inițierea tratamentului antirejet. În consecință, sunt necesare repetate biopsii endomiocardice ventriculare drepte transvenoase percutane pe calea venei jugulare interne drepte în vederea evaluării histologice a stării de imunosupresie și a procesului de respingere.

O schemă larg folosită pentru gradarea stadiilor reacției de respingere este următoarea: reacția de respingere nu poate fi eliminată, reacția de respingere ușoară precoce, moderată și severă. Precoce după transplant se prevelează biopsii la fiecare 1-2 săptămâni, mărind ulterior gradat intervalele în funcție de evoluția pacientului și de procesul de respingere. Alungirea timpului de relaxare izovolumetrică, măsurat ecocardiografic, poate fi de asemenea un semn precoce de respingere.

Regimurile terapiei imunosupresive sunt variabile dar includ de obicei o triplă terapie cu ciclosporină, azatioprină și prednison. Pot fi administrate de asemenea cure profilactice cu anticorpi monoclonali OKT3 sau globuline antitimocitare la scurt timp de la transplant. Urmărirea atentă a efectelor adverse ale acestor agenți este foarte importantă pentru că ele includ nefrotoxicitatea, depresia medulară și infecțiile oportuniste.

EVOLUȚIE ȘI COMPLICAȚII IMEDIATE Evoluția cu totul necomplicată postoperator este foarte rar întâlnită la pacienții cu transplant cardiac. În perioada imediat postoperatorie cea mai gravă complicație amenințătoare de viață este insuficiența cardiacă dreaptă datorată bolii vasculare pulmonare. În primele 2-3 săptămâni postoperator pacientul rămâne internat pentru urmărirea foarte atentă a apariției reacției de respingere și a infecțiilor, pentru efectuarea biopsiilor mendomiocardice percutane transvenoase și pentru ajustarea tratamentului imunosupresiv. În următoarele 4-6 săptămâni se întâlnesc frecvent complicații infecțioase, bacteriene, virale și cu protozoare. Un program de transplant plin de succes necesită metode extrem de sofisticate și agresive de diagnosticare și tratare a acestor infecții care survin la pacienți cu imunodepresie. De obicei pacienții își pot relua activitatea cam la o săptămână postoperator, în funcție de gradul de cașexie

preoperatorie și la 2-3 săptămâni pot fi externați, dacă nu survin complicații majore.

Costul mediu al primului an de tratament se estimează a fi între 100.000 $ și 150.000 $, în funcție de numărul de spitalizări necesare și de biopsii cardiace, iar uneori poate fi mai ridicat. Tratamentul imunosupresiv anual costă între 5.000 și 10.000 $ în plus față de cheltuielile cu celelalte măsuri medicale de supraveghere a complicațiilor și a reacției de respingere.

FIZIOLOGIE Datorită faptului că inima transplantată este denervată, funcționarea acesteia diferă de cea a cordului inervat atât la efort cât și în repaus. Electrocardiograma unui primitor arată prezența a două unde P; unda P a inimii primitorului reflectă nodul sinusal rezidual și pereții posteriori ai atriului nativ rămas, dar ea apare disociată de complexele QRS, deoarece impulsul de depolarizare nu traversează linia de sutură. Deși nu controlează frecvența cardiacă a donatorului, nodul sinusal al primitorului rămâne inervat și sub influența sistemului nervos autonom. Nodul sinusal al donatorului comandă frecvența cordului transplantat. Undă P a cordului transplantat prezintă un interval PR regulat, reflectând conducerea la ventriculi. Deoarece nodul sinusal principal este denervat, el menține o frecvență cardiacă de 100-110 bătăi pe minut, iar creșterea frecvenței depinde de modificările agenților cu efect cronotrop care perfuzează nodul sinusal. Tardiv în evoluția postoperatorie pot să apară reinervări parțiale la unii pacienți. Acest fapt se manifestă în principal prin apariția unor simptome asemănătoare anginei pectorale la pacienții transplantați care prezentau un proces accelerat de ateroscleroză a grefei (vezi mai jos).

Răspunsul ventricular la efortul izometric și izotonic a fost intens studiat. Răspunsul inițial la efort este dependent de mecanismul Frank-Starling și de modificările volumului ventricular și ale presiunii de umplere. Pe măsură ce efortul se desfășoară și se eliberează în circulație catecolaminele cu efectul lor pozitiv inotrop și cronotrop, debitul cardiac începe să crească. Cordul transplantat poate realiza 70% din debitul cardiac maxim corespunzător vârstei sale, ceea ce este suficient pentru activitățile obișnuite.

EVOLUȚIE ȘI COMPLICAȚII TARDIVE Deși reacția de respingere diminuează parțial în timp, administrarea medicației imunosupresive este încă necesară, chiar și în doze mai mici, pe toată durata vieții pacientului, dar aceasta constituie un risc. Complicațiile infecțioase și reacțiile neașteptate de respingere continuă să se producă, făcând astfel necesară o permanentă supraveghere și monitorizare. Biopsiile miocardice de rutină se efectuează la intervale de 3 luni pentru a monitoriza reacția de respingere precoce nebănuită. În primul an după transplant predomină reacția acută de respingere și infecțiile. Reacția de respingere cronică (de exemplu, boala vasculară coronariană accelerată) devine cea mai importantă cauză de deces după primul an. Procesul patologic constă într-o hiperplazie fibrointimală care inițial poate rămâne nedescoperită prin angiografie coronariană, ducând ulterior la modificări difuze aterosclerotice. Factorii de risc pentru apariția acestei afecțiuni pot include episoade repetate de respingere și niveluri serice crescute ale lipidelor. Infecțiile cu CMV (virusul citomegalic) au fost de asemenea asociate cu frecvența mai mare a acestei boli. Angina este rară, pacienții pot prezenta moarte subită și infarct miocardic silențios. Acest proces vascular accelerat difuz afectează coronarele atât în porțiunea lor proximală cât și distală, astfel încât metodele clasice, cum ar fi angioplastia sau bypass-ul coronarian, sunt în general inutile, dar uneori pline de succes.

O serie de experimente insuficient controlate privind efectul tratamentului cu anticoagulante, aspirină și imunosupresie cu ciclosporină au arătat că acestea reduc nesemnificativ incidența bolii vasculare a cordului transplantat; 40-50% dintre pacienți prezintă la arteriografie semne de apariție a acestei afecțiuni la 5 ani de la transplant. Retransplantul a fost aplicat în unele cazuri cu ateroscleroză severă a grefei, dar această metodă este limitată de lipsa de donatori și de supraviețuirea redusă a pacienților după cel de-al 2-lea transplant. S-a raportat faptul că diltiazemul reduce apariția și întinderea acestui proces vascular accelerat dacă este administrat din momentul realizării transplantului. Recent s-a raportat faptul că pravastatinul nu scade numai nivelul lipidelor ci are și un efect benefic asupra reacției de respingere, asupra supraviețuirii de 1 an și asupra incidenței vasculopatiei coronariene. Acest mecanism este sub observație.

Ca urmare a terapiei pe termen lung cu glucocorticoizi, pe lângă efectele adverse cunoscute, pacienții cu imunosupresie au un risc crescut de neoplazii. Frecvent poate apărea un tip mai puțin obișnuit de limfom cu localizări extraganglionare legat de infecții anterioare cu virusul Epstein-Barr. Acest limfom poate fi policlonal sau monoclonal, este asociat cu imunosupresia excesivă și poate răspunde la o simplă reducere a dozelor de ciclosporină și la administarea de aciclovir fără a necesita chimio- și radioterapie agresivă. Multe dintre aceste limfoame dispar complet și nu mai apar ulterior.

TRANSPLANTUL CORD-PULMON

Pacienții cu boli cardiace congenitale și sindrom Eisenmenger (capitolul 235) sau cu hipertensiune pulmonară primitivă (capitolul 260) au indicație de transplant de cord-pulmon. Tehnica chirurgicală este similară celei de transplant cardiac cu excepția faptului că atașarea venelor pulmonare de atriul stâng se lasă pe loc și este necesară o anastomoză traheală. Perioada postoperatorie este mai complexă deoarece plămânul poate prezenta reacții de respingere separate de cord, fiind necesare repetate biopsii prin bronhoscopie când se suspectează o reacție de respingere. Tratamentul imunosupresiv este asemănător cu cel pentru transplantul cardiac cu excepția faptului că glucocorticoizii vor fi evitați în primele 1-2 săptămâni pentru a permite vindecarea anastomozei traheale. Supraviețuirea pe termen lung a fost în trecut limitată de bronșiolita obliterativă datorită unui proces de respingere cronic neidentificat; rata de supraviețuire la 1 an a ajuns aproximativ la 60% și la 2 ani la 50% și pare să crească. Transplantul de cord-pulmon a fost practicat și în cazurile de hipertensiune pulmonară primitivă, dar mai recent s-a acumulat experiență privind transplantul unui singur plămân la acești pacienți, cu rezultate satisfăcătoare, folosindu-se astfel, într-un mod mai eficient, un număr mic de donatori. Transplantul unui plămân se aplică din ce în ce mai frecvent pacienților cu emfizem avansat. Transplantul ambilor plămâni a devenit tratamentul de elecție la pacienții cu fibroză chistică. → ***Pentru discuții suplimentare vezi capitolul 267.***

BIBLIOGRAFIE

CAREY NR: Diagnostic criteria of chronic rejetion in transplanted hearts. Transplant Proc 25:2026, 1993

GAO S-Z et al: Progressive coronary luminal narrowing after cardiac transplantation. Circulation 82(Suppl IV):IV-269, 1990

GRATTAN MT et al: Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. JAMA 261:3561, 1989

HALLE AA 3RD et al: Coronary angioplasty, atherectomy and bypass surgery in cardiac transplant recipients. Int J Cardiol 49:119, 1995

KOBASHIGAWA JA et al: Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. N Engl J Med 333:621, 1995

REEDY JE et al: Bridge to heart transplantation: Importance of patient selection. J Heart Transplant 9:475, 1990

REITZ B: Heart and heart-lung transplantation, in E Braunwald (ed). *Heart Disease*, 5th ed, Philadelphia, Saunders, 1997, p 515

SCHROEDER JS et al: A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart-transplant recipients. N Engl J Med 328:30, 1993

TANIO JW, EISEN HJ: Medical aspects of cardiac transplantation. Hosp Pract 28:61, 1993

235 *William F. Friedman, John S. Child*

CARDIOPATII CONGENITALE LA ADULT

Cardiopatia congenitală complică aproximativ 1% din totalul nașterilor cu feți vii. Un număr important de sugari afectați ajung la maturitate datorită tratamentului medical și/sau chirurgical reușit sau deoarece alterarea produsă în fiziologia cardiovasculară este bine tolerată.

ETIOLOGIE ȘI PREVENIRE Malformațiile cardiovasculare congenitale sunt în general rezultatul dezvoltării embrionare aberante a unor structuri normale sau al evoluției insuficiente a unei asemenea structuri după un prim stadiu al dezvoltării embrionare sau fetale. Malformațiile sunt determinate de cauze multifactoriale complexe genetice și de mediu. Aberațiile cromozomiale identificate și mutațiile unei singure gene explică mai puțin de 10% din totalul malformațiilor cardiace (tabelul 235-1).

Prezența unei malformații cardiace, ca o componentă a sistemului multiplu implicat în sindroamele Down, Turner și trisomiile 13-15 (D_1) și 17-18 (E), poate fi anticipată în sarcini întâmplătoare prin descoperirea cromozomilor anormali în celulele fetale obținute din lichidul amniotic sau prin biopsia vilozităților coriale. Identificarea în aceste celule a anomaliilor enzimatice caracteristice sindromului Hurler, homocistinuriei sau glicogenozei tip II poate permite de asemenea anticiparea bolii cardiace.

FIZIOPATOLOGIE Modificările anatomice și funcționale ale cordului și circulației, determinate de oricare leziune cardiovasculară congenitală specifică, nu rămân neschimbate, ele progresând din viața prenatală spre vârsta adultă. Astfel, malformațiile care sunt benigne sau scapă descoperirii în copilărie pot deveni semnificative clinic la adult. De exemplu, valva aortică bicuspidă congenitală, funcțional normală, se poate îngroșa și calcifica cu timpul determinând stenoză aortică semnificativă; sau șuntul stânga-dreapta bine tolerat al unui defect septal atrial poate să nu determine decompensare cardiacă cu sau fără hipertensiune pulmonară, până în deceniul al patrulea sau al cincilea.

Hipertensiunea pulmonară Aceasta însoțește obișnuit multe leziuni cardiace congenitale și starea patului vascular pulmonar este adesea principalul determinant al manifestărilor clinice, evoluției și posibilității de reparare chirurgicală. Hipertensiunea arterială pulmonară este produsă de creșterea fluxului sanguin pulmonar și/sau a rezistenței vasculare pulmonare, ultima fiind determinată uneori de o creștere a tonusului vascular, dar cel mai des datorându-se modificărilor structurale obstructive, obliterative ale patului vascular pulmonar. Deoarece boala pulmonară vasculară obstructivă poate fi factorul determinant în aprecierea oportunității operației, este important să cuantificăm și să comparăm fluxurile și rezistențele pulmonare cu cele sistemice la pacienții cu hipertensiune pulmonară severă. Cauzele bolii pulmonare vasculare obstructive nu se cunosc, deși au fost implicate fluxul sanguin pulmonar crescut, presiunea sanguină arterială pulmonară crescută, presiunea venoasă pulmonară crescută, poliglobulia, hipoxemia sistemică, acidoza și circulația bronșică. Denumirea de *sindrom Eisenmenger* este aplicată pacienților cu o comunicare largă între cele două circulații la nivelurile aortopulmonar, ventricular sau atrial și cu șunturi bidirecționale sau predominant dreapta-stânga datorate rezistenței crescute și hipertensiunii pulmonare obstructive. Nici un tratament specific nu s-a dovedit benefic pentru boala pulmonară vasculară obstructivă, deși transplantul unui singur plămân și repararea defectului intracardiac sau transplantul complet cord-plămân sunt promițătoare (vezi capitolele 234 și 267).

Eritrocitoza Hipoxia cronică din cardiopatia congenitală cianogenă conduce la *eritrocitoză* determinată de producția crescută de eritropoietină (vezi capitolul 36). Termenul utilizat în mod obișnuit de *poliglobulie* este un termen incorect, deoarece numărul leucocitelor este normal și numărul trombocitelor este normal spre scăzut. Pacienții cianotici cu eritrocitoză pot avea hematocrit compensat sau decompensat. Eritrocitoza compensată, cu echilibru hematocrit-saturație în fier, determină rareori simptome de hipervâscozitate la hematocrit sub 65% și uneori la hematocrit de 70% sau mai mult. Flebotomia terapeutică este rareori necesară în eritrocitoza compensată. În schimb, pacienții cu eritrocitoză decompensată nu reușesc să stabilească echilibrul, având hematocritul instabil, în creștere, și simptome recurente de hipervâscozitate. Flebotomia terapeutică, o sabie cu două tăișuri, permite ameliorarea temporară a simptomelor, dar poate provoaca instabilitatea hematocritului și poate avea ca rezultat depleția de fier. Simptomele deficienței de fier nu se pot deosebi de obicei de cele ale hipervâscozității; simptomele progresive după flebotomia recurentă sunt determinate de obicei de depleția de fier cu microcitoză hipocromă. Depleția de fier conduce la un număr mai mare de hematii mici (microcite), hipocrome, care sunt mai puțin capabile de a transporta oxigenul și mai puțin deformabile în microcirculație. Datorită faptului că aceste microcite au o deformabilitate redusă la nivelul microcirculației și datorită numărului mai mare al acestora raportat la volumul plasmatic, vâscozitatea este mai mare decât în cazul unui hematocrit echivalent cu celule mai puține, mai mari, saturate cu fier, deformabile. Astfel, eritrocitoza cu depleție de fier determină apariția de simptome tot mai accentuate, datorate furnizării reduse de oxigen către țesuturi.

Hemostaza este anormală în boala cardiacă congenitală cianogenă, în parte datorită volumului sanguin crescut și capilarelor congestionate, anomaliilor funcției plachetare și sensibilității la aspirină sau antiinflamatoare nesteroidiene și anomaliilor sistemului de coagulare extrinsec și intrinsec. Contraceptivelele orale sunt contraindicate femeilor cu cianoză, datorită riscului crescut de tromboză vasculară.

Riscul de accident vascular cerebral este maxim la copiii sub vârsta de 4 ani cu cardiopatie congenitală cianogenă și deficit de fier, adesea cu deshidratare, ca o cauză agravantă. Dimpotrivă, adulții cu cardiopatie congenitală cianogenă nu par să prezinte risc crescut pentru accident vascular cerebral, dacă nu se practică flebotomii excesive, nejudicioase sau utilizare incorectă a aspirinei sau a anticoagulantelor.

Simptomele de hipervâscozitate pot apărea la orice pacient cianotic cu eritrocitoză dacă deshidratarea determină o reducere a volumului plasmatic. Flebotomia, atunci când este impusă de simptomele de hipervâscozitate care nu sunt determinate de deshidratare sau deficiență de fier, constă într-o simplă extragere a 500 ml sânge în peste 45 minute, cu înlocuire izovolumetrică cu soluție salină izotonă (dextroză 5% dacă există insuficință cardiacă congestivă). Flebotomia acută fără înlocuirea volumului este contraindicată. În eritrocitoza decompensată prin depleție de fier, saturarea cu fier ameliorează simptomele datorate acestei deficiențe, dar trebuie realizată progresiv pentru a evita o creștere excesivă, bruscă a hematocritului și hipervâscozitatea consecutivă.

SARCINA Modificările fiziologice în timpul gestației normale (vezi capitolul 7) pot crea simptome și semne fizice care pot fi atribuite eronat unei boli cardiace. Dispneea datorată progesteronului și diafragmului ascensionat, asociată cu edemele periferice și oboseala, poate fi atribuită greșit insuficienței cardiace. Pulsațiile venoase jugulare devin în mod normal mai evidente după a 20-a săptămână. Ascensionarea diafragmului poate cauza raluri bazale (care dispar la o respirație adâncă). Ambii ventriculi sunt mai ușor palpabili datorită creșterii normale a volumelor ventriculare și a ridicării diafragmului. Zgomotul 3 cardiac, relativ frecvent la femeile tinere

Tabelul 235-1

Sindroame cu afectare cardiovasculară asociată

Sindrom	Manifestări cardiovasculare majore	Anomalii extracardiace majore
EREDITARE ȘI POSIBIL EREDITARE		
Ellis-van Creveld	Atriu unic sau defect septal atrial	Nanism condrodistrofic, displazia unghiilor, polidactilie
TAR (trombocitopenie – absența radiusului)	Defect septal atrial, tetralogie Fallot	Aplazia sau hipoplazia radiusului, trombocitopenie
Holt-Oram	Defect septal atrial (obișnuit și alte defecte)	Anomalie a scheletului membrului superior, hipoplazia claviculelor
Kartagener	Dextrocardie	Situs inversus, sinuzită, bronșiectazie
Laurence-Moon-Biedl	Defecte variate	Pigmentare a retinei, obezitate, polidactilie
Noonan	Displazia valvei pulmonare, cardiomiopatie (de obicei hipertrofică)	Gât palmat, pectus excavatum, criptorhidie
Scleroză tuberoasă	Rabdomiom, cardiomiopatie	Facomatoză, leziuni osoase, leziuni cutanate de tip hamartom
Sindrom al pistruilor multipli (leopard)	Stenoză pulmonară	Nevi bazocelulari, facies larg, anomalii ale coastelor, surditate
Rubenstein-Taybi	Canal arterial persistent (altele)	Police și degete de la picioare mari, maxilar hipoplazic, fante palpebrale oblice
Surditate familială	Aritmii, moarte subită	Surditate neurosenzorială
Osler-Rendu-Weber	Fistule arteriovenoase (plămân, ficat, mucoase)	Telangectazii multiple
Apert	Defect septal ventricular	Craniosinostoză, hipoplazia mijlocului feței, sindactilie
Crouzon	Duct arterial permeabil, coarctiația aortei	Ptoză, craniosinostoză, hipoplazia maxilarului
Cardiomiopatie hipertrofică	Hipertrofie septală asimetrică	Istoric familial de moarte subită
Incontinentia pigmenti	Canal arterial persistent	Leziuni cutanate pigmentate neregulat, alopecie parcelară, hipodonție
Alagille (displazia arteriohepatică)	Stenoză pulmonară periferică, stenoză pulmonară	Hipoplazia canalelor biliare, anomalii vertebrale, frunte proeminentă, enoftalmie
DiGeorge	Arc aortic întrerupt, tetralogie Fallot, trunchi arterial	Hipoplazia sau aplazia timusului, aplazia sau hipoplazia paratiroidelor, anomalii otice
Ataxia Friedreich	Cardiomiopatie și tulburări de conducere	Ataxie, defect de vorbire, degenerare a fasciculelor spinale posterioare
Distrofie musculară	Cardiomiopatie	Pseudohipertrofia mușchilor moletului, hipotonia mușchilor trunchiului și proximali ai membrelor
Fibroză chistică	Cord pulmonar	Insuficiență pancreatică, malabsorbție, boală pulmonară cronică
Anemie cu siclemie	Cardiomiopatie, insuficiență mitrală	Hemoglobină SS
Conradi-Hünermann	Defect septal ventricular, canal arterial persistent	Scurtatea asimetrică a membrelor, mineralizare precoce pătată, pori cutanați largi
Cockayne	Ateroscleroză accelerată	Nanism cașectic, anomalii ale pigmenților retinieni, dermatită fotosensibilă
Progeria	Ateroscleroză accelerată	Îmbătrânire prematură, alopecie, atrofie a grăsimii subcutanate, hipoplazie scheletală
BOLILE ȚESUTULUI CONJUNCTIV		
Cutis laxa	Stenoză pulmonară perferică	Fragmentări generalizate ale fibrelor elastice, elasticitate cutanată diminuată, hernii
Ehlers-Danlos	Dilatare și ruptură arterială, insuficiență mitrală	Articulații hiperlaxe, piele foarte elastică și friabilă
Marfan	Dilatare aortică, incompetență aortică și mitrală	Habitus gracil, arahnodactilie cu hiperlaxitate, subluxație de cristalin
Osteogenesis imperfecta	Insuficiență aortică	Oase fragile, sclere albastre
Pseudoxanthoma elasicum	Boală arterială periferică și coronariană	Degenerarea fibrelor elastice din piele, striuri angioide retiniene
ERORI ÎNNĂSCUTE DE METABOLISM		
Boala Pompe	Glicogenoză a cordului	Deficit de maltază acidă, slăbiciune musculară
Homocistinuria	Dilatare arterială aortică și pulmonară, tromboză intravasculară	Deficit de cistationin-sintetază, subluxația cristalinului, osteoporoză
Mucopolizaharidoze: Hurler, Hunter	Boală multivalvulară, boală coronariană și a arterelor mari, cardiomiopatie	Hurler: Deficiență a α-L-iduronidază, opacifiere corneană, trăsături grosolane, retardare mentală și a creșterii Hunter: deficiență de sulfoiduronid-sulfatază, facies grotesc, cornee clară, retardare mentală și a creșterii
Morquio, Scheie, Maroteaux-Lamy	Insuficiență aortică	Morquio: Deficiență de *N*-acetilhexozamin-sulfat-sulfatază, cornee mată, inteligență normală, modificări osoase severe afectând vertebrele și epifizele

Tabelul 235-1

Sindroame cu afectare cardiovasculară asociată *(Continuare)*

Sindrom	Manifestări cardiovasculare majore	Anomalii extracardiace majore
		Scheie: deficiență de α-L-iduronidază, cornee opacă, inteligență normală, facies neobișnuit Maroteaux-Lamy: Deficiență de arilsulfatază B, cornee mată, modificări osoase, inteligență normală
ANOMALII CROMOZOMIALE		
Trisomia 21 (Sindromul Down)	Defect al stratului endocardic, defect septal atrial sau ventricular, tetralogie Fallot	Hipotonie, hiperlaxitate articulară, facies mongoloid, retard mental
Trisomia 13 (D)	Defect septal ventricular, canal arterial persistent, ventricul drept cu dublă ieșire	Ventricul cerebral unic pe linia mediană cu defecte ale mijlocului feței, polidactilie, modificări ale unghiilor, retard mental
Trisomia 18 (E)	Displazie polivalvulară congenitală, defect septal ventricular, canal arterial persistent	Mână ca o gheară, stern scurt, suprapunerea falangelor distale ale degetelor de la mâini, retard mental
Cri-du-chat (deleția brațului scurt al cromozomului 5)	Defect septal ventricular	Țipăt de pisică, microcefalie, fante palpebrale oblice orientate antimongoloid, retard mental
XO (Turner)	Coarctație de aortă, valvă aortică bicuspidă	Femeie scundă, torace larg, limfedem, gât palmat
XXXY și XXXXX	Canal arterial persistent	XXXY: Hipodezvoltare genitală, retard mental, sinostoză radio-ulnară XXXXX: mâini mici, încurbarea celor cinci degete, retard mental
BOLI SPORADICE		
Asocierea VATER	Defect septal ventricular	Anomalii vertebrale, atrezie anală, fistulă traheo-esofagiană, anomalii ale radiusului și renale
Asocierea CHARGE	Tetralogia Fallot (obișnuit și alte defecte)	Colobom, atrezia coanală, retard mental și al creșterii, anomalii genitale și otice
Williams	Stenoză aortică supravalvulară, stenoză pulmonară periferică	Retard mental, facies „elfin“, personalitate expansivă, voce răgușită
Cornelia de Lange	Defect septal ventricular	Micromelie, synophrys, retard mental și al creșterii
Shprintzen (velocardiofacial)	Defect septal ventricular, tetralogie Fallot, arc aortic drept	Palatoschizis, nas proeminent, mâini subțiri, incapacitate de a învăța
QT prelungit (Jervell și Lange-Nielson, Romano-Ward)	Interval QT prelungit, aritmii ventriculare	Istoric familial de moarte subită, surditate congenitală (nu în Romano-Ward)
BOLI TERATOGENE		
Rubeola	Canal arterial persistent, stenoză valvulară și/sau arterială pulmonară, defect septal atrial	Cataractă, surditate, microcefalie
Induse de alcool	Defect septal ventricular (alte defecte)	Microcefalie, retard mental și al creșterii, fante palpebrale scurte, depresiunea infranazală netedă, buză superioară subțire
Induse de fenitoină	Stenoză pulmonară, stenoză aortică, coarctație, canal arterial persistent	Hipertelorism, retard mental și al creșterii, falange scurte, buză superioară arcuită
Induse de thalidomidă	Variate	Focomelie
Induse de litiu	Anomalie Ebstein, atrezie tricuspidiană	Nici una

normale care nu sunt gravide, crește ca frecvență și intensitate la gravide datorită frecvenței cardiace crescute și a volumului fluxului sanguin prin valvele mitrală și tricuspidă. Suflurile mezosistolice în tractul de ejecție al pulmonarei și suflurile sistolice supraclaviculare sunt determinate de debitul cardiac crescut. Murmurele venoase și suflurile mamare sunt obișnuite în sarcină.

Aceste modificări circulatorii normale pot dăuna rezervei cardiace a femeii. Mama are un risc crescut dacă prezintă o leziune cardiovasculară asociată cu boală vasculară pulmonară și hipertensiune pulmonară (de exemplu, fiziologia lui Eisenmenger sau stenoza mitrală) sau obstrucția tractului de ejecție a ventriculului stâng (de exemplu, stenoza aortică), existând de asemenea riscul decesului în cazul oricărei alte malformații care poate duce la insuficiență cardiacă sau la aritmii importante din punct de vedere hemodinamic (tabelul 235-2). Femeile cu coarctația aortei sau cu sindrom Marfan prezintă riscul disecției de aortă. Pacientele cu boală cardiacă cianogenă, hipertensiune pulmonară sau cu sindrom Marfan nu trebuie să rămână gravide; cele cu leziuni corectabile trebuie sfătuite asupra riscului unei sarcini cu o malformație necorectată, în contrast cu corectarea acesteia și o sarcină mai târzie. Efectul sarcinii, la pacientele care au fost operate depinde de rezultatul intervenției reparatorii, incluzând prezența și severitatea reziduurilor, a sechelelor sau complicațiilor. Contracepția este un subiect important pentru aceste paciente. Ligatura trompelor uterine trebuie luată în considerație pentru acele paciente cu contraindicații stricte în privința sarcinii.

ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ (vezi și capitolul 126) Profilaxia antimicrobiană de rutină este recomandată tuturor pacienților cu cardiopatie congenitală și majorității pacienților după repararea chirurgicală a leziunii, dar trebuie remarcat faptul că profilaxia cu antibiotice nu este întotdeauna eficientă. Totuși, ea este recomandată pentru toate intervențiile stomatologice, pentru chirurgia gastrointestinală și genitourinară și pentru metodele diagnostice, cum ar fi rectosigmoidoscopia și cistoscopia. Profilul clinic și bacteriologic al endocarditei infecțioase la pacienții cu cardiopatie congenitală s-a modificat

odată cu apariția chirurgiei intracardiace și a dispozitivelor protetice. Două cauze majore care predispun la endocardită infecțioasă sunt un substrat cardiovascular susceptibil și o sursă de bacteriemie. Profilaxia include atât măsuri chimioterapeutice (antimicrobiene), cât și nonchimioterapeutice (igienice). Este necesară îngrijirea meticuloasă a dinților și a pielii.

EFORTUL Recomandarea practicării sportului și a efortului fizic este guvernată de natura efortului și de tipul și severitatea leziunii cardiovasculare congenitale. Pacienții cu leziuni caracterizate prin obstrucție în calea ejecției ventriculului stâng, dacă este mai mult decât ușoară spre moderată, sau cu boală vasculară pulmonară riscă sincope sau chiar moarte subită. În tetralogia Fallot scăderea rezistenței vasculare sistemice indusă de efortul izotonic, relativ la obstrucția ejecției ventriculului drept, amplifică șuntul dreapta-stânga, accentuează hipoxia și determină o accentuare a dispneei subiective datorată răspunsului centrului respirator la modificările gazelor sanguine și pH-ului.

ASIGURAREA MEDICALĂ ȘI CAPACITATEA DE MUNCĂ Cei mai mulți pacienți cu cardiopatie congenitală trebuie să plătească ratele de asigurare de viață semnificativ mai mult decât ratele standard, ținându-se seama că anomalia lor îi plasează într-o categorie pe care companiile au considerat-o ca fiind acceptabilă pentru asigurare. Există în prezent puține informații statistice privind supraviețuirea după adolescență în cazul celor mai multe leziuni cardiace care au fost tratate chirurgical. În consecință, este adesea dificil de convins o companie de asigurări să ofere o asigurare la un preț rezonabil acelor pacienți al căror prognostic pe termen lung este destul de bun.

Încadrarea în muncă este afectată de capacitatea fizică a pacientului raportată la tipul de muncă luat în considerare. Există discriminări la angajare deoarece adesea patronul ezită să accepte responsabilitățile legate de asigurarea de sănătate. În plus, admiterea în anumite profesii este guvernată de normele de siguranță publică, de exemplu piloți, șoferi de autobuz.

DEFECTE CARDIACE SPECIFICE

Tabelul 235-3 ilustrează o clasificare a anomaliilor cardiace care identifică categoriile generale de prezentare clinică, consecințele funcționale și situsul de origine a defectelor congenitale.

Încadrarea în clasificare a defectului (defectelor) unui anumit pacient necesită un răspuns la un număr de întrebări esențiale. Este pacientul cianotic sau nu? Este fluxul sanguin arterial pulmonar crescut sau nu? Malformația este localizată în cordul stâng sau drept? Care este ventriculul dominant? Este prezentă sau nu hipertensiunea pulmonară? Având informațiile de mai sus ca punct de plecare, utilizarea tehnicilor diagnostice mai fine, cum ar fi ecocardiografia transtoracică (precordială) și transesofagiană, tehnica Doppler, rezonanța magnetică nucleară și/sau studiul hemodinamic și angiocardiografia, conduce la o evaluare precisă anatomică și funcțională.

BOLI CARDIACE CONGENITALE NECIANOGENE CU ȘUNT STÂNGA-DREAPTA

DEFECTUL SEPTAL ATRIAL Este o anomalie cardiacă obișnuit identificată la adulți, care se întâlnește mai frecvent la femei. Defectul de tip *sinus venos* se localizează în porțiunea superioară a septului atrial lângă intrarea venei cave superioare și este asociat frecvent cu deschiderea anormală a venelor pulmonare ale plămânului drept la nivelul joncțiunii dintre vena cavă superioară și atriul drept. Anomaliile tip *ostium primum* sunt o formă de defect septal atrioventricular în care acesta este situat imediat adiacent valvelor atrioventriculare, ce pot fi, oricare, deformate și incompetente. Defectele tip

Tabelul 235-2

Toleranța sarcinii la pacientele cu diferite malformații cardiace congenitale

Bine tolerată	Efect intermediar	Prost tolerată
NYHA clasa I	NYHA clasele II-III	NYHA clasa IV
Șunturi stânga-dreaptă fără HTP	Transpoziția corectată a arterelor mari	Șunt dreapta-stânga, boală cardiacă cianogenă necorectată
Regurgitare valvulară aortică sau mitrală (ușoară-moderată)	Reparații Fontan	HTP și/sau boală vasculară pulmonară (de exemplu „HTP primară“ din sindromul Eisenmenger
Regurgitare pulmonară sau tricuspidiană (la presiune joasă, chiar severă)	Stenoză aortică sau mitrală (moderată)	Stenoză aortică sau mitrală (severă)
Stenoză pulmonară (ușoară-moderată)	Anomalia Ebstein	Stenoză pulmonară (severă)
Tetralogia Fallot bine corectată		Sindromul Marfan sau contracția aortei

NOTĂ: NYHA, New York Heart Association = Asociația de cardiologie din New York; HTP = Hipertensiune pulmonară

ostium primum se întâlnesc obișnuit la pacienții cu sindrom Down, deși defectele septale atrioventriculare mai complexe, cu o valvă atrioventriculară comună și un defect posterior al porțiunii bazale a septului interventricular, sunt mai caracteristice acestui defect cromozomial. Cel mai comun defect septal atrial interesează fosa ovalis, este localizat în porțiunea mijlocie a septului și este de tip *ostium secundum*. Acest tip de defect nu trebuie confundat cu un *foramen ovale permeabil*. Închiderea anatomică a foramenului ovale urmează de obicei închiderii lui funcționale curând după naștere, dar persistența unei permeabilități reziduale este o variantă a normalului; defectul septal atrial indică o deficiență reală a septului atrial și implică unele caracteristici funcționale și anatomice.

Amploarea șuntului stânga-dreapta printr-un defect septal atrial depinde de dimensiunea defectului, de caracteristicile diastolice ale ambelor ventricule și de impedanța relativă în circulațiile pulmonară și sistemică. Șuntul stînga-dreapta determină supraîncărcare diastolică a ventriculului drept și flux sanguin pulmonar crescut.

Pacienții cu defect septal atrial sunt de obicei asimptomatici în tinerețe, deși poate exista o oarecare subdezvoltare fizică și o tendință crescută la infecții respiratorii; la mulți pacienți mai vârstnici apar simptomele cardiorespiratorii. După deceniul al patrulea de viață un număr semnificativ de pacienți dezvoltă aritmii atriale, hipertensiune arterială pulmonară, șunturi sanguine – bidirecțional și apoi dreapta-stânga – și insuficiență cardiacă. Pacienții expuși la o hipoxie cronică exogenă datorată altitudinii înalte tind să dezvolte hipertensiune pulmonară la vârste mai tinere. La unii pacienți mai vârstnici șuntul stânga-dreapta prin defect septal crește pe măsură ce hipertensiunea sistemică progresivă și/sau boala coronariană determină complianță redusă a ventriculului stâng.

Examen fizic De obicei, examenul fizic evidențiază o pulsație cardiacă proeminentă a ventriculului drept și pulsație palpabilă a arterei pulmonare. Zgomotul I este normal sau disociat, cu accentuarea zgomotului de închidere a valvei tricuspide. Fluxul crescut prin valva pulmonară este responsabil pentru un suflu mezosistolic de ejecție pulmonară. Zgomotul II este larg disociat și relativ fix în raport cu respirația. Un suflu huruit mezodiastolic, cu intensitate maximă în al patrulea spațiu intercostal și de-a lungul marginii parasternale stângi, reflectă fluxul crescut prin valva tricuspidă. La pacienții cu defecte tip ostium primum, un freamăt apical și un suflu

holosistolic indică insuficiența mitrală sau tricuspidiană asociată sau un defect septal ventricular.

Semnele fizice se accentuează atunci când o creștere a rezistenței vasculare pulmonare determină diminuarea șuntului stânga-dreapta. Ambele sufluri, pulmonar și tricuspidian, scad în intensitate, componenta pulmonară a zgomotului II și zgomotul sistolic de ejecție se accentuează, cele două componente ale zgomotului II se pot suprapune și apare un suflu diastolic de insuficiență pulmonară. Cianoza și hipocratismul însoțesc dezvoltarea șuntului dreapta-stânga.

La adulții cu fibrilație atrială și defect septal atrial, semnele fizice pot fi confundate cu semnele de stenoză mitrală cu hipertensiune pulmonară deoarece suflul determinat de fluxul tricuspidian și zgomotul II disociat larg pot fi în mod greșit interpretate ca reprezentând suflul diastolic de stenoză mitrală și, respectiv, „clacmentul de deschidere“ al mitralei.

Electrocardiograma De obicei, la pacienții cu un defect de tip ostium secundum ECG evidențiază deviație axială dreaptă și aspect rSr’ în deviațiile precordiale drepte, reprezentând activarea întârziată a porțiunii posterobazale a septului ventricular și mărirea tractului de ejecție al ventriculului drept. Un pacemaker ectopic atrial sau un bloc cardiac de gradul I se întâlnesc uneori la pacienții cu defecte de tip sinus venos. La pacienții cu un defect de tip ostium primum tulburarea de conducere ventriculară dreaptă este în mod caracteristic însoțită de deviație axială stângă și de orientarea superioară și rotația în sens antiorar a complexului QRS în plan frontal. Grade variate de hipertrofie ventriculară dreaptă și atrială dreaptă se pot întâlni în fiecare tip de defect, în funcție de valoarea presiunii din artera pulmonară. *Radiografiile toracice* evidențiază mărirea atriului și ventriculului drept, dilatarea arterei pulmonare și a ramurilor ei și desen vascular pulmonar accentuat.

Ecocardiograma Aceasta evidențiază dilatarea arterei pulmonare și a ventriculului drept și mișcarea sistolică anterioară (paradoxală) sau orizontală a septului interventricular dacă este prezentă o supraîncărcare volumetrică semnificativă a ventriculului drept. Defectul poate fi vizualizat direct prin ferestrele ecocardiografice subcostală, parasternală dreaptă sau apicală. În cele mai multe instituții, ecocardiografia bidimensională completată cu examen Doppler convențional sau color, a înlocuit cateterismul cardiac ca test de confirmare a defectului septal atrial. Ecocardiografia transesofagiană este indicată dacă ecocardiograma transtoracică este neconcludentă, cum este adesea cazul defectelor de tip sinus venos. Cateterismul cardiac este necesar dacă datele clinice sunt inconsistente, dacă sunt suspectate hipertensiune pulmonară semnificativă sau malformații asociate sau dacă este posibilă existența bolii coronariene.

℞ TRATAMENT

Repararea chirurgicală, ideală la copiii între 3 și 6 ani, ar trebui recomandată tuturor pacienților cu defecte septale atriale necomplicate la care există șunt semnificativ stânga-dreapta, adică un raport flux pulmonar/flux sistemic depășind aproximativ 2,0:1,0. Rezultate excelente pot fi anticipate cu risc scăzut chiar la pacienți peste 40 de ani în absența hipertensiunii pulmonare. Defectul este închis de obicei cu un petec de pericard sau de material protetic la pacientul cu bypass cardiopulmonar. La pacienții cu defecte tip ostium primum valvele fisurate, deformate și incompetente necesită adesea corectare. Ecocardiografia transesofagiană intraoperatorie este utilizată pentru a monitoriza rezultatele chirurgicale ale refacerii valvei mitrale. Operația nu ar trebui realizată la pacienții cu defecte mici și șunturi stânga-dreapta nesemnificative sau la cei cu boală pulmonară vasculară severă fără un șunt stânga-dreapta semnificativ.

Pacienții cu defect septal atrial de tip sinus venos sau de tip ostium secundum rareori decedează înainte de deceniul al cincilea de viață. În timpul deceniilor al cincilea și al șaselea incidența simptomelor progresive crește substanțial, determinând adesea invaliditate severă. Tratamentul medical ar trebui să includă tratamentul prompt al infecțiilor tractului respirator, medicația antiaritmică pentru fibrilația atrială sau tahicardia supraventriculară și măsurile uzuale pentru hipertensiune, boală coronariană sau insuficiență cardiacă (vezi capitolul 233), dacă aceste complicații apar. Riscul de endocardită infecțioasă este destul de redus dacă defectul nu se complică cu insuficiență valvulară sau dacă nu a fost reparat recent cu un petec (vezi capitolul 126).

DEFECTUL SEPTAL VENTRICULAR Defectele septului ventricular apar de obicei ca defecte izolate și ca unul din componentele unei combinații de anomalii. Deschiderea este de obicei unică și situată în porțiunea membranoasă a septului. Tulburarea funcțională depinde în principal de dimensiunea defectului și de starea patului vascular pulmonar, mai degrabă decât de localizarea defectului. De obicei, numai defectele de dimensiuni mici sau moderate sunt observate pentru prima oară la maturitate, în timp ce marea majoritate a pacienților cu defecte largi, izolate, ajung la tratament medical și adesea chirurgical în fragedă copilărie.

În istoria naturală a defectului septal ventricular există un spectru larg de modalități de evoluție, pornind de la închiderea spontană și până la insuficiența cardiacă congestivă și deces în primele luni de viață. În cadrul acestui spectru este posibilă dezvoltarea obstrucției vasculare pulmonare, obstrucției în calea ejecției ventriculului drept, insuficienței aortice și endocarditei infecțioase. Închiderea spontană este mai obișnuită la pacienții născuți cu un defect septal ventricular mic și se produce devreme în copilărie la cei mai mulți pacienți.

Pacienții cu defecte septale ventriculare largi și hipertensiune pulmonară sunt cei care prezintă cel mai mare risc de dezvoltare a obstrucției vasculare pulmonare. Astfel, defectele largi ar trebui corectate chirurgical în copilărie, atunci când boala vasculară pulmonară este încă reversibilă sau nu este încă dezvoltată. La pacienții cu obstrucție vasculară pulmonară severă (sindrom Eisenmenger) simptomele la adult constau în dispnee de efort, durere toracică, sincopă și hemoptizie. Șuntul dreapta-stânga determină cianoză, hipocratism și eritrocitoză. Pentru toți pacienții, valoarea până la care crește rezistența vasculară pulmonară înainte de operație este un factor critic ce determină prognosticul. Dacă rezistența vasculară pulmonară reprezintă o treime sau mai puțin din valoarea celei sistemice, atunci postoperator nu întâlnim de obicei evoluția bolii vasculare pulmonare. Totuși, dacă preoperator există o creștere moderată până la severă a rezistenței vasculare pulmonare, postoperator poate exista în mod obișnuit fie o evoluție a bolii vasculare pulmonare, fie nici o modificare.

Obstrucția în calea de ejecție a ventriculului drept se dezvoltă la aproximativ 5-10% din pacienții care se prezintă în mica copilărie cu un șunt stânga-dreapta moderat sau mare. Cu timpul, pe măsură ce obstrucția subvalvulară în calea ejecției ventriculului drept progresează, aspectele întâlnite la acești pacienți încep să semene mai îndeaproape cu cele ale tetralogiei Fallot cianogene.

La aproximativ 5% din pacienți, incompetența valvei aortice este determinată de țesutul valvular insuficient sau de prolapsul cuspei prin defectul interventricular; apoi, insuficiența aortică complică și de obicei domină evoluția clinică.

De obicei, *ecocardiografia* bidimensională cu examen Doppler convențional sau color poate defini numărul și localizarea defectelor în septul ventricular și poate depista anomaliile asociate. Studiul hemodinamic și angiografic poate fi realizat pentru a evalua starea patului vascular pulmonar și a clarifica detalii ale structurii anatomice alterate.

TRATAMENT

Intervenția chirurgicală nu este recomandată pacienților cu presiuni arteriale pulmonare normale și șunturi mici (raporturi flux pulmonar/flux sistemic mai mici de 1,5-2,0:1,0). Corecția chirurgicală este indicată atunci când există un șunt stânga-dreapta moderat spre larg cu un raport flux pulmonar/flux sistemic ce depășește 1,5:1,0 sau 2,0:1,0, în absența unor niveluri prohibitiv de înalte ale rezistenței vasculare pulmonare.

CANALUL ARTERIAL PERSISTENT Canalul arterial este un vas care leagă bifurcația arterei pulmonare de aortă imediat distal de artera subclavie stângă. Canalul vascular normal este deschis la făt, dar se închide imediat după naștere. Fluxul prin canal este determinat de raporturile presiunilor și, respectiv, rezistențelor din circulațiile sistemică și pulmonară, precum și de aria secțiunii transversale și de lungimea canalului. La cei mai mulți adulți cu această anomalie, presiunile pulmonare sunt normale, dar un anumit gradient și un șunt dinspre aortă către artera pulmonară persistă pe parcursul ciclului cardiac, determinând un freamăt caracteristic și un suflu continuu „de mașinărie“ cu o întărire tardiv în sistolă, parasternal stâng superior. La adulții care s-au născut cu un șunt stânga-dreapta mare prin canalul arterial se dezvoltă de obicei obstrucție vasculară pulmonară (sindrom Eisenmenger) cu hipertensiune pulmonară, șunt dreapta-stânga și cianoză. Boala vasculară pulmonară severă determină inversarea fluxului prin canal, sângele neoxigenat este șuntat spre aorta descendentă și degetele de la picioare, dar nu și cele de la mâini, devin cianotice și hipocratice, aspect denumită *cianoză diferențiată*. Cauzele decesului la adulții cu canal arterial persistent sunt insuficiența cardiacă și endocardita infecțioasă; uneori, obstrucția vasculară pulmonară severă poate determina dilatare anevrismală, calcificare și ruptură a canalului.

Tabelul 235-3

Clasificarea bolilor cardiace congenitale

NECIANOGENE CU ȘUNT STÂNGA-DREAPTA

I. Șunt la nivel atrial:
  A. Defect septal atrial
    1. Ostium primum
    2. Ostium secundum
    3. Sinus venos
  B. Defect septal atrial cu stenoză mitrală (sindrom Lutembacher)
  C. Intoarcerea venoasă pulmonară parțial anormală
II. Șunt la nivel ventricular:
  A. Defect septal ventricular
    1. Sept de admisie
    2. Sept muscular
    3. Sept perimembranos
    4. Sept infundibular
  B. Defect septal ventricular cu insuficiență aortică
  C. Defect septal ventricular cu șunt ventricul stâng-atriu drept
III. Șunt între rădăcina aortei și cord drept:
  A. Anevrism de sinus Valsalva rupt
  B. Fistulă coronariană arteriovenoasă
  C. Origine anormală a arterei coronare stângi din trunchiul pulmonar
IV. Șunt la nivel aortopulmonar:
  A. Fereastră aortopulmonară
  B. Canal arterial persistent
V. Șunturi la niveluri multiple:
  A. Canal atrioventricular complet comun
  B. Defect septal ventricular cu defect septal atrial
  C. Defect septal ventricular cu persistența canalului arterial.

NECIANOGENE FĂRĂ ȘUNT

I. Malformații ale cordului stâng:
  A. Obstrucții congenitale în calea influxului atriului stâng
    1. Stenoza venelor pulmonare
    2. Stenoză mitrală
    3. Cor triatriatum
  B. Regurgitare mitrală
    1. Septală atrioventriculară (stratul endocardic)
    2. Transpoziția congenitală corectată a marilor vase
    3. Originea anormală a arterei coronare stângi din trunchiul pulmonar
    4. Diverse (orificiu dublu al valvei mitrale, perforații congenitale, comisuri suplimentare cu inserția anormală a cordajelor, cordaje scurte sau absente congenital, foiță posterioară fisurată, valvă mitrală tip parașută etc.)
  C. Fibroelastoza endocardică dilatativă primară
  D. Stenoză aortică
    1. Subvalvulară distinctă
    2. Valvulară
    3. Supravalvulară
  E. Insuficiență aortică valvulară
  F. Coarctație aortică
II. Malformații ale cordului drept:
  A. Anomalia Ebstein necianogenă a valvei tricuspide
  B. Stenoză pulmonară
    1. Subinfundibulară
    2. Infundibulară
    3. Valvulară
    4. Supravalvulară (stenoza arterei pulmonare și a ramurilor ei)
  C. Insuficiență pulmonară valvulară congenitală
  D. Dilatația idiopatică a trunchiului pulmonar

CIANOGENE

I. Flux pulmonar crescut:
  A. Transpoziția completă a arterelor mari
  B. Dublă ieșire a ventriculului drept de tip Taussig-Bing
  C. Trunchi arterial
  D. Intoarcere venoasă pulmonară anormală totală
  E. Ventricul unic fără stenoză pulmonară
  F. Atriu comun
  G. Tetralogia Fallot cu atrezie pulmonară și flux arterial colateral crescut
  H. Atrezie tricuspidiană cu defect septal ventricular larg și fără stenoză pulmonară
  I. Cord stâng hipoplazic (atrezie aortică, atrezie mitrală)
II. Flux pulmonar normal sau scăzut:
  A. Atrezia tricuspidiană
  B. Boală Ebstein cu șunt atrial dreapta-stânga
  C. Atrezia pulmonarei cu sept ventricular intact
  D. Stenoza sau atrezia pulmonarei cu defect septal ventricular (tetralogia Fallot)
  E. Stenoză pulmonară cu șunt dreapta-stânga
  F. Transpoziția completă a arterelor mari cu stenoză pulmonară
  G. Dublă ieșire a ventriculului drept cu stenoză pulmonară
  H. Ventricul unic cu stenoză pulmonară
  I. Fistulă arteriovenoasă pulmonară
  J. Comunicare venă cavă-atriu stâng

ALTELE

I. Transpoziția corectată congenital a marilor artere
II. Malpoziții cardiace
III. Bloc cardiac complet congenital

SURSĂ: Modificat după JK Perloff, *The Clinical Recognition of Congenital Heart Desease*, Philadelphia, Saunders, 1991.

TRATAMENT

În absența bolii vasculare pulmonare severe și a șuntului stânga-dreapta predominant, canalul persistent ar trebui ligaturat sau divizat chirurgical. Închiderea prin transcatater este experimentală, folosindu-se spirale, butoni, piese pentru acoperirea găurilor și „umbrele". Operația ar trebui amânată pentru câteva luni la pacienții tratați cu succes pentru endocardită infecțioasă, deoarece canalul poate rămâne întrucâtva edematos și friabil.

ȘUNTURI ÎNTRE RĂDĂCINA AORTEI ȘI CORDUL DREPT Cele trei cauze mai obișnuite ale șunturilor între rădăcina aortei și cordul drept sunt anevrismul congenital al unui sinus aortic Valsalva cu fistulă, fistula arteriovenoasă coronariană și originea anormală a arterei coronare stângi din trunchiul pulmonar. *Anevrismul unui sinus aortic Valsalva* constă într-o separare sau lipsă a fuzionării dintre media aortei și inelul fibros al valvei aortice. De obicei ruptura se produce în deceniul al treilea sau al patrulea de viață; cel mai adesea fistula aortocardiacă este între cuspa coronară dreaptă și ventriculul drept, dar uneori, atunci când este implicată cuspa necoronariană, fistula se deschide în atriul drept. Ruptura bruscă determină durere toracică, puls săltăreț, un suflu continuu accentuat în diastolă și supraîncărcarea de volum a cordului. Diagnosticul este confirmat prin ecocardiografie bidimensională și Doppler; cateterismul cardiac cuantifică șuntul stânga-dreapta și aortografia toracică vizualizează fistula. Tratamentul medical este dictat de prezența insuficienței cardiace, aritmiei sau endocarditei. În timpul operației anevrismul este închis și amputat și peretele aortic este reunit cu cordul fie prin sutură directă, fie printr-o proteză.

Fistula arteriovenoasă coronariană, o anomalie neobișnuită, constă într-o comunicare între o arteră coronară și una din camerele cardiace, de obicei sinusul coronarian, atriul drept sau ventriculul drept. De obicei, șuntul este de mică amploare și fluxul sanguin miocardic nu este compromis. Complicațiile posibile sunt: endocardita infecțioasă, formare de trombi cu ocluzie sau embolizare distală, ruptura unei fistule anevrismale și, rareori, hipertensiune pulmonară și insuficiență cardiacă congestivă. Un suflu intens, superficial, continuu pe marginea inferioară și medie a sternului impune de obicei o evaluare suplimentară a pacienților asimptomatici. Ecocardiografia Doppler evidențiază localizarea fistulei; dacă locul de origine este proximal acesta poate fi detectat prin ecocardiografie bidimensională. Aortografia toracică retrogradă sau arteriografia coronariană permit identificarea dimensiunii și a caracteristicilor anatomice ale traiectului fistulos, care poate fi închis prin sutură obliterativă.

A treia anomalie care determină un șunt între rădăcina aortei și cordul drept este reprezentată de *originea anormală a arterei coronare stângi din artera pulmonară*. Infarctul și fibroza miocardică conduc obișnuit la deces în decursul primului an, deși până la 20% din pacienți supraviețuiesc până la adolescență și după, fără corecție chirurgicală. Diagnosticul este susținut de semnele electrocardiografice ale unui infarct miocardic anterolateral. Tratamentul chirurgical al adulților constă în bypass-ul arterei coronare cu o grefă din artera mamară internă sau grefă de arteră coronară folosind vena safenă.

BOLI CARDIACE CONGENITALE NECIANOGENE FĂRĂ ȘUNT

STENOZA AORTICĂ CONGENITALĂ Malformațiile care produc obstrucție în calea ejecției ventriculului stâng includ: stenoza aortică valvulară congenitală, stenoza subaortică distinctă, stenoza aortică supravalvulară și cardiomiopatia hipertrofică obstructivă (capitolul 239).

Stenoza aortică valvulară Această malformație se întâlnește de 3-4 ori mai frecvent la bărbați decât la femei. Valva aortică bicuspidă congenitală, care nu este neaparat stenozantă, este una din cele mai obișnuite malformațiile congenitale ale cordului, deși poate rămâne nedepistată în copilărie. Deoarece valvele bicuspide pot deveni stenozante cu timpul sau pot fi sediul endocarditei infecțioase, la adulți leziunea poate fi dificil de diferențiat de stenoza aortică reumatismală dobândită sau de cea degenerativă calcificată.

Dinamica fluxului sanguin asociată cu o valvă aortică deformată congenital, rigidă, conduce obișnuit la îngroșarea cuspidelor și, mai târziu în cursul vieții, la calcificare. Obstrucția semnificativă hemodinamic determină hipertrofie concentrică a peretelui ventricular stâng și dilatarea aortei ascendente.

→ *Manifestările clinice și anomaliile hemodinamice sunt discutate în capitolul 237*

TRATAMENT

Tratamentul medical al stenozei aortice valvulare congenitale include profilaxia endocarditei infecțioase și, la pacienții cu rezervă cardiacă diminuată, administrarea de digitală și diuretice, cu restricție de sodiu în perioada preoperatorie. Dacă este prezentă o stenoză aortică severă, activitatea fizică intensă ar trebui evitată chiar și atunci când pacientul este asimptomatic și participarea la întreceri sportive ar trebui restrânsă la pacienții cu grade mai ușoare de obstrucție. Înlocuirea valvei aortice este indicată la adulții cu obstrucție severă, cu o suprafață a orificiului aortic mai mică de 1,0 cm^2 și cu simptome secundare disfuncției ventriculare stângi sau ischemiei miocardice sau cu semne hemodinamice ale disfuncției ventriculului stâng. Valvuloplastia aortică cu balon (capitolul 245) este adesea utilă în cazul copiilor, adolescenților sau adulților tineri asimptomatici cu stenoză aortică critică fără calcificare valvulară sau modificări similare. Dacă intervenția chirurgicală este contraindicată la pacienții mai vârstnici datorită unei probleme medicale agravante cum ar fi neoplazia, insuficiența renală sau hepatică, atunci valvuloplastia cu balon poate produce o îmbunătățire pe termen scurt. Poate servi ca o punte de trecere spre înlocuirea valvei aortice la pacienții cu insuficiență cardiacă severă.

Stenoza subaortică Cea mai obișnuită formă de stenoză subaortică este cea *hipertrofică idiopatică*, denumită și *cardiomiopatie hipertrofică*, care este prezentă la naștere la aproximativ o treime din pacienți și este prezentată în capitolul 239. Dimpotrivă, atât clinic cât și funcțional, forma *discretă* de stenoză subaortică seamănă cu stenoza aortică valvulară. De obicei, leziunea constă într-un diafragm membranos sau inel fibros înconjurând tractul de ejecție al ventriculului stâng, imediat sub baza valvei aortice. Ecocardiografia demonstrează obstrucția subaortică; studiile Doppler evidențiază turbulență proximal de valva aortică și de asemenea descoperă și cuantifică gradientul presional și severitatea insuficienței aortice. Tratamentul constă în excizia membranei sau crestei fibroase.

Stenoza aortică supravalvulară Această anomalie constă într-o îngustare localizată sau difuză a aortei ascendente plasată chiar deasupra orificiilor arterelor coronare, la marginea superioară a sinusului Valsalva. Spre deosebire de alte forme de stenoză aortică arterele coronare sunt supuse presiunilor crescute care există în ventriculul stâng și sunt adesea dilatate și sinuoase.

COARCTAȚIA DE AORTĂ Îngustarea sau constricția lumenului aortei se poate localiza oriunde de-a lungul lungimii ei, dar cel mai obișnuit distal de originea arterei subclaviculare stângi, lângă inserția ligamentului arterial. Coarctația se întâlnește la aproximativ 7% din pacienții cu cardiopatie congenitală, este de două ori mai frecventă la bărbați decât

la femei și apare frecvent la pacienții cu disgenezie gonadică. Manifestările clinice depind de localizarea și extensia obstrucției, precum și de prezența anomaliilor cardiace asociate, cel mai obișnuit o valvă aortică bicuspidă. Dilatarea arterială anevrismală a poligonului lui Willis determină un risc mare de ruptură bruscă și deces.

Cei mai mulți copii și adulți tineri cu coarctație izolată, distinctă, sunt asimptomatici. Pot prezenta cefalee, epistaxis, extremități reci, claudicație la efort și de obicei atenția este îndreptată spre sistemul cardiovascular atunci când la examenul fizic sunt descoperite un suflu cardiac sau hipertensiune la membrele superioare și pulsații absente, marcat diminuate sau întârziate la arterele femurale. Vasele colaterale dilatate și pulsatile pot fi palpate anterior în spațiile intercostale, în axilă sau posterior în regiunea interscapulară. Membrele superioare și toracele pot fi mai dezvoltate decât membrele inferioare. Un suflu mezosistolic la nivelul toracelui anterior, posterior și al proceselor spinoase poate deveni continuu dacă lumenul este stenozat suficient pentru a determina o viteză mare a fluxului prin leziune pe tot parcursul ciclului cardiac. Sufluri sistolice suplimentare și continue la nivelul peretelui toracic lateral pot reflecta fluxul crescut prin vasele colaterale dilatate și sinuoase. Electrocardiograma evidențiază de obicei hipertrofie ventriculară stângă. Radiografiile pot evidenția, la nivelul extemității superioare a mediastinului stâng, o arteră subclavie stângă dilatată și o aortă ascendentă dilatată. Incizura aortei la nivelul coarctației și dilatarea pre- și poststenotică (semnul „3“) de-a lungul umbrei paramediastinale stângii sunt aproape patognomonice. Eroziunile costale, un important semn radiografic, sunt datorate eroziunii produse de vasele colaterale dilatate. Ecocardiografia bidimensională prin secțiuni para- sau suprasternale identifică localizarea și lungimea coarctației, în timp ce studiile Doppler înregistrează și cuantifică gradientul presional. Ecocardiografia transesofagiană și rezonanța magnetică nucleară sau angiografia digitală permit vizualizarea lungimii și severității obstrucției și arterele colaterale asociate. La adulți cateterismul cardiac este indicat în principal pentru a evalua arterele coronare.

Complicațiile principale sunt determinate de hipertensiunea severă și includ dezvoltarea anevrismelor și a hemoragiei cerebrale, ruptura aortei, insuficiență ventriculară stângă și endocardită infecțioasă.

Rx TRATAMENT

Acesta este de obicei chirurgical; rezecția și anastomoza termino-terminală sau angioplastia cu clapă subclaviculară sunt realizate obișnuit, deși poate fi necesară utilizarea unui grefon tubular, petec sau conduct de bypass dacă segmentul stenozat este lung. Postoperator, hipertensiunea sistemică, în absența coarctației reziduale, pare a fi legată de durata hipertensiunii preoperatorii. Reapariția coarctației postchirurgical poate fi tratată cu succes prin dilatare percutană cu balon.

STENOZA PULMONARĂ CU SEPT VENTRICULAR INTACT Obstrucția în calea ejecției ventriculului drept poate fi localizată la nivel supravalvular, valvular sau subvalvular sau poate apărea ca o combinație a acestor localizări. Stenozele cu localizări multiple ale arterelor pulmonare periferice sunt o particularitate a *embriopatiei rubeolice* și se pot întâlni împreună cu forme, atât familiale, cât și sporadice, de stenoză aortică supravalvulară. Stenoza pulmonară valvulară este cea mai obișnuită formă de obstrucție izolată a ventriculului drept.

Severitatea leziunii obstructive, mai degrabă decât localizarea stenozării, este cel mai important factor determinant al evoluției clinice. În prezența unui debit cardiac normal, un vârf al gradientului presional transvalvular sistolic între 50 și 80 mmHg este considerat a reprezenta stenoză moderată; nivelurile sub și peste acest interval sunt clasificate ca stenoză ușoară și respectiv severă. Pacienții cu stenoză pulmonară ușoară sunt în general asimptomatici și severitatea obstrucției evoluează puțin sau deloc cu vârsta. La pacienții cu stenoză mai importantă severitatea poate crește cu timpul. Simptomele variază cu gradul obstrucției. Fatigabilitatea, dispneea, insuficiența ventriculară dreaptă și sincopa pot limita activitatea pacienților mai vârstnici, la care obstrucția moderată sau severă poate împiedica o creștere a debitului cardiac la efort. La pacienții cu obstrucție severă, presiunea sistolică din ventriculul drept o poate depăși pe cea din ventriculul stâng deoarece septul ventricular este intact. Ejecția ventriculului drept este prelungită în stenoza moderată sau severă și zgomotul de închidere a valvei pulmonare este întârziat și de intensitate scăzută. Hipertrofia ventriculară dreaptă diminuă complianța acestei camere și este necesară o contracție atrială dreptă puternică pentru a mări umplerea ventriculară dreaptă. Un zgomot IV cardiac, unde *a* proeminente ale pulsului venos jugular și, uneori, pulsații presistolice ale ficatului reflectă contracția atrială viguroasă. Diagnosticul clinic este susținut de un suflu sistolic de ejecție aspru și întărit parasternal drept și de un freamăt pe marginea stângă superioară a sternului, precedat caracteristic de un zgomot sistolic de ejecție, dacă obstrucția este valvulară. Suflul holosistolic descrescendo de insuficiență tricuspidiană poate însoți stenoza pulmonară severă, în special în prezența insuficienței cardiace congestive. De obicei, cianoza reflectă șuntul dreapta-stânga printr-un foramen ovale permeabil sau printr-un defect septal atrial. La pacienții cu stenoză supravalvulară sau a arterelor pulmonare periferice suflul este sistolic sau continuu și este cel mai bine auscultat în zona stenozei, cu iradiere spre câmpurile pulmonare periferice.

Electrocardiograma poate fi utilă în evaluarea gradului de obstrucție a ventriculului drept. În cazurile ușoare electrocardiograma este adesea normală, în timp ce stenozele moderate și severe sunt asociate cu deviație axială dreaptă și hipertrofie ventriculară dreaptă. Un pattern de forțare ventriculară, precum și unde P înalte în derivațiile DII și V_1 indicând mărirea atriului drept, sunt asociate cu stenoză severă. În stenoza pulmonară ușoară sau moderată, radiografia toracică evidențiază adesea un cord de dimensiune normală și vascularizație normală a plămânilor. În prezența stenozei valvulare, dilatarea poststenotică a trunchiului pulmonar și a arterei pulmonare stângi poate fi evidentă. În obstrucția severă și insuficiența ventriculară dreaptă consecutivă, mărirea atriului și ventriculului drept este, în general, prezentă. Vascularizația pulmonară poate fi redusă în stenoza severă, insuficiența ventriculară dreaptă și/sau șuntul dreapta-stânga la nivel atrial. *Ecocardiografia* bidimensională vizualizează morfologia valvei pulmonare; gradientul presional în tractul de ejecție poate fi estimat prin ultrasonografie Doppler.

Rx TRATAMENT

Tehnica valvuloplastiei cu balon (capitolul 229) este de obicei eficientă. Ameliorarea obstrucției moderate și severe prin chirurgie directă poate fi realizată cu un risc scăzut. Stenozele multiple ale arterelor pulmonare periferice sunt de obicei inoperabile, dar stenozarea unei singure ramuri sau la bifurcația trunchiului pulmonar principal poate fi corectată.

BOLI CARDIACE CONGENITALE CIANOGENE CU FLUX PULMONAR CRESCUT

TRANSPOZIȚIA COMPLETĂ A MARILOR ARTERE În această malformație aorta pleacă din ventriculul drept, la dreapta și anterior de artera pulmonară, care se desprinde din ventriculul stîng (figura 235-1, *imaginea din stânga*).

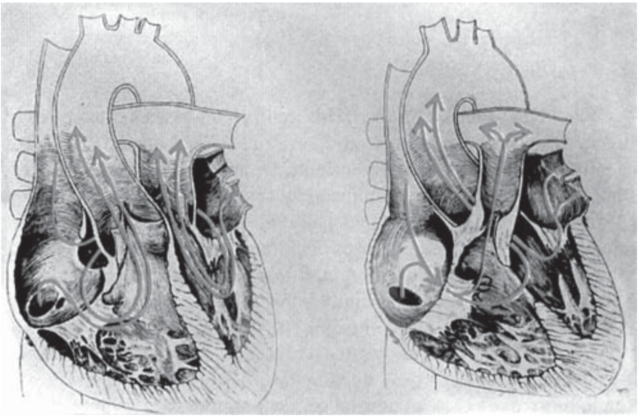


FIGURA 235-1 Transpoziția completă a marilor artere este prezentată în imaginea din stânga. Aorta pleacă din ventriculul drept și artera pulmonară din ventriculul stâng. Singurul amestec între cele două circulații are loc prin foramenul ovale persitent. În imaginea din dreapta, desenul tetralogiei Fallot ilustrează cele mai importante două caracteristici anatomice, un defect septal ventricular larg și obstrucția în tractul de ejecție al ventriculului drept. Un șunt dreapta-stânga este arătat prin septul ventricular.

Aceasta determină două circulații separate și paralele și trebuie să existe o oarecare comunicare între cele două circulații după naștere, pentru a permite supraviețuirea. Cei mai mulți pacienți prezintă o comunicare interatrială, două treimi prezintă un canal arterial persistent și aproximativ o treime un defect septal asociat. Transpoziția este mai frecventă la bărbați și explică aproximativ 10% din bolile cardiace cianogene.

Evoluția este determinată de gradul hipoxiei tisulare, de capacitatea fiecărui ventricul de a executa o muncă crescută în prezența unei oxigenări coronariene reduse, de natura anomaliilor cardiovasculare asociate și de starea patului vascular pulmonar. Obstrucția vasculară pulmonară se dezvoltă până la vârsta de 1-2 ani la pacienții care prezintă un defect septal ventricular larg asociat sau un canal arterial persistent larg, în absența obstrucției în calea ejecției ventriculului stîng.

Rx TRATAMENT

Cateterismul cardiac cu balon sau lamă sau crearea chirurgicală sau lărgirea unei comunicări interatriale la nou-născuți este cel mai simplu procedeu de împiedicare a amestecării accentuate a sîngelui venos sistemic și pulmonar. Anastomozele între circulația sistemică și artera pulmonară pot fi indicate la pacientul cu obstrucție severă a ejecției ventriculului stîng și flux sanguin pulmonar diminuat. Remedierea intracardiacă poate fi realizată prin rearanjarea întoarcerilor venoase, astfel încât sângele venos sistemic să fie direcționat către valva mitrală și, de acolo, către ventriculul stâng și artera pulmonară, în timp ce sângele venos pulmonar este îndreptat prin valva tricuspidă și ventriculul drept către aortă (operație Mustard sau Senning). De preferat să se corecteze această malformație la copilul mic, prin transpoziția ambelor artere coronare către artera posterioară și secțiunea transversală, contrapoziționarea și anastomoza aortei și arterelor pulmonare (operația de comutare a arterelor). Pentru acei pacienți cu un defect septal ventricular la care este necesar să șuntăm o cale de ejecție a ventriculului stâng sever obstrucționat, operația corectoare folosește un perete ventricular intracardiac și inserarea unui tub protetic extracardiac pentru a înlocui artera pulmonară (procedeul Rastelli).

VENTRICUL UNIC Această denumire se aplică unei familii de leziuni complexe cu ambele valve atrioventriculare sau o valvă atrioventriculară comună deschizându-se către o cameră ventriculară unică. Anomaliile asociate includ relații de poziționare anormale ale marilor artere, stenoză pulmonară valvulară sau subvalvulară și stenoză subaortică.

Supraviețuirea până la vârsta adultă depinde de un flux sanguin pulmonar relativ normal și de o funcție ventriculară bună. Modificările procedeului Fontan sunt în general aplicate acestor pacienți prin crearea unei (unor) căi de la venele sistemice la arterele pulmonare.

BOLI CARDIACE CONGENITALE CIANOGENE CU FLUX PULMONAR SCĂZUT

ATREZIA TRICUSPIDIANĂ În această malformație sunt prezente atrezia valvei tricuspide, o comunicare intreatrială și, frecvent, hipoplazia ventriculului drept și a arterei pulmonare. De obicei, tabloul clinic este dominat de cianoză severă, determinată de amestecul obligatoriu al sângelui venos sistemic și pulmonar în ventriculul stâng. Caracteristic, electrocardiograma evidențiază mărirea atriului drept, deviație axială stângă și hipertrofie ventriculară stângă.

Septostomia atrială și operațiile paleative de creștere a fluxului pulmonar, adesea prin anastomoză între o arteră sau venă sistemică și o arteră pulmonară, pot permite supraviețuirea până în deceniul al doilea sau al treilea de viață. O conexiune atriopulmonară Fontan poate permite apoi corecția funcțională la acei pacienți cu rezistență la presiune normală sau scăzută în artera pulmonară și funcție bună a ventriculului stâng.

ANOMALIA EBSTEIN În această anomalie caracterizată printr-o deplasare inferioară a valvei tricuspide în interiorul ventriculului drept datorită atașării anormale a foițelor tricuspidiene, țesutul valvei tricuspide Ebstein este displazic și determină insuficiență tricuspidiană. Orificiul tricuspidian anormal situat determină o porțiune „atrializată“ a ventriculului drept situată între inelul atrioventricular și originea valvei, care se continuă cu camera atrială dreaptă. Adesea ventriculul drept este hipoplazic. Deși manifestările clinice sunt variabile, unii pacienți atrag atenția inițial datorită cianozei progresive prin șunt dreapta-stânga la nivel atrial sau simptomelor determinate de insuficiența tricuspidiană și disfuncția ventriculului drept sau datorită tahiaritmiilor atriale paroxistice. Semnele diagnostice pe ecocardiografia bidimensională includ relația de poziționare anormală dintre valvele tricuspidă și mitrală cu deplasarea apicală a foiței tricuspide septale. Insuficiența tricuspidiană este depistată și cuantificată prin examen Doppler. Abordarea chirurgicală include înlocuirea cu o proteză a valvei tricuspide atunci când foițele sunt epuizate sau repararea valvei native.

TETRALOGIA FALLOT Cele 4 componente ale tetralogiei Fallot sunt: defect septal ventricular, obstrucție în calea de ejecție a ventriculului drept, aortă călare (încălecată) pe defectul septal ventricular și hipertrofie ventriculară dreaptă (figura 235-1, imaginea din dreapta).

Severitatea obstrucției în calea ejecției ventriculului drept determină manifestările clinice. Severitatea hipoplaziei căii de ejecție a ventriculului drept variază de la ușoară la completă (atrezia pulmonarei). Stenoza valvei pulmonare și obstrucția arterială pulmonară supravalvulară și periferică pot coexista; rareori, artera pulmonară lipsește unilateral (de obicei stânga). Un arc aortic și o aortă descendentă la dreapta se întâlnesc la aproximativ 25% din pacienții cu tetralogie.

Relația dintre rezistențele în calea fluxului sanguin care trece din ventriculi către aortă și către vasele pulmonare joacă un rol major în determinarea tabloului hemodinamic și clinic. Astfel, severitatea obstrucției în calea ejecției ventriculului drept este de importanță fundamentală. Atunci când obstrucția este severă, fluxul sanguin pulmonar este mult redus și un volum mare de sânge venos sistemic desaturat este șuntat dinspre dreapta spre stânga prin defectul septal ventricular. Se întâlnesc cianoză severă și eritrocitoză, precum și simptomele și sechelele hipoxiei sistemice, care sunt importante. La mulți sugari și copii obstrucția este ușoară dar progresivă.

În mod obișnuit, *electrocardiograma* evidențiază hipertrofie ventriculară dreaptă și, mai rar, hipertrofie atrială dreaptă. În mod caracteristic, examenul radiologic descoperă un cord de dimensiune normală, în formă de sabot (*coeur en sabot*) cu proeminența ventriculului drept și o concavitate în regiunea butonului pulmonar. Desenul vascular pulmonar este caracteristic diminuat și arcul și butonul aortic se pot situa pe partea dreaptă. Ecocardiografia bidimensională, prin ferestrele parasternale sau subcostale, evidențiază malaliniamentul defectului septal ventricular și stenoza subpulmonară. Angiocardiografia selectivă cu injectarea substanței de contrast în ventriculul drept furnizează detalii despre anatomia căii de ejecție a ventriculului drept, a inelului și valvei pulmonare, și despre calibrul ramurilor principale ale arterei pulmonare; arteriografia coronariană identifică anatomia și traiectul arterelor coronare.

℞ TRATAMENT

Factorii care pot complica tratamentul pacienților cu tetralogie Fallot includ: endocardita infecțioasă, embolia paradoxală, eritrocitoza excesivă, tulburări de coagulare și infarctul sau abcesul cerebral. Operația corectoare este recomandată la un moment dat pentru aproape toți pacienții cu această anomalie. Corecția reușită duce la evitarea obstrucției infundibulare progresive, a retardului creșterii și a complicațiilor datorate hipoxiei și eritrocitozei excesive. Dimensiunea arterelor pulmonare, mai degrabă decât vârsta sau talia sugarului sau a copilului, este cel mai important factor determinant în stabilirea candidaților la intervenția reparatorie primară. Hipoplazia pronunțată a arterelor pulmonare este o contraindicație relativă pentru un procedeu chirurgical corector precoce. Atunci când aceasta este prezentă se realizează o operație paleativă, cum ar fi crearea unui șunt arteră sistemică – arteră pulmonară și de obicei aceasta este urmată de corectare completă, care poate fi practicată cu un risc mai scăzut mai târziu în copilărie.

ALTE FORME DE BOLI CARDIACE CONGENITALE

TRANSPOZIȚIA CORECTATĂ CONGENITAL În această malformație cele două anomalii anatomice fundamentale sunt transpoziția aortei ascendente și trunchiului pulmonarei și inversarea ventriculilor. Acest aranjament face ca sângele venos sistemic neoxigenat să treacă din atriul drept prin valva mitrală către ventriculul stâng și apoi în trunchiul pulmonar, în timp ce sângele venos pulmonar arterializat trece din atriul stâng prin valva tricuspidă, către ventriculul drept și apoi în aortă. Astfel, circulația este corectată funcțional. Simptomatologia clinică, evoluția și prognosticul pacienților cu transpoziție corectată congenital variază în funcție de natura și severitatea oricărei anomalii intracardiace. Anomaliile de tip Ebstein ale valvei atrioventriculare tricuspide stângi, defectul septal ventricular, obstrucția ejecției ventriculului venos și blocul cardiac congenital sunt adesea asociate cu transpoziția corectată. Diagnosticul malformației și leziunilor asociate poate fi stabilit adesea prin ecocardiografie bidimensională și examen Doppler.

MALPOZIȚIILE CORDULUI Anomaliile de poziție se referă la situațiile în care apexul cardiac este în partea dreaptă a toracelui (dextrocardia) sau pe linia mediană (mezocardia), sau în care există o localizare normală a cordului în partea stângă a toracelui, dar cu poziție anormală a viscerelor (levocardia izolată). Cunoașterea poziției organelor abdominale și a modelului de ramificare a bronhiilor principale este importantă pentru clasificarea acestor malpoziții. Atunci când dextrocardia apare *fără* situs inversus, când *situsul visceral este nedeterminat* sau dacă este prezentă *levocardia izolată*, există de obicei anomalii cardiace asociate, multiple, adesea complexe. Dimpotrivă, dextrocardia în oglindă este observată de obicei cu situs inversus complet, care se întâlnește cel mai frecvent la indivizii al căror cord este, de altfel, normal.

Tabelul 235-4

Complicații posibile tardiv postoperator
Șunturi reziduale
Obstrucție reziduală a ejecției ventriculare
Anomalii valvulare reziduale
Hipertensiune arterială sistemică
Obstrucție vasculară pulmonară
Aritmii și tulburări de conducere
Disfuncție miocardică
Malfuncția valvei protetice
Obstrucția conductului proteic
Endocardită infecțioasă

CARDIOPATIA CONGENITALĂ CORECTATĂ CHIRURGICAL

Datorită progreselor enorme realizate în ultimii 20 ani în tehnicile chirurgicale cardiovasculare, un mare număr de supraviețuitori pe termen lung ai operațiilor corectoare practicate în perioada de sugar și în copilărie au atins vârsta adultă. Acești pacienți sunt adesea o problemă datorită diversității de reziduuri și sechele anatomice, hemodinamice și electrofiziologice ale intervențiilor chirurgicale pe cord.

Îngrijirea adecvată a supraviețuitorului operației pentru cardiopatie congenitală necesită ca medicul clinician să înțeleagă detaliile malformației înainte de operație, să acorde o atenție deosebită detaliilor procedeului operator și să recunoască reziduul postoperator (condiții lăsate total sau parțial necorectate), sechelele (stări produse de intervenția chirurgicală) și complicațiile care pot fi determinate de operație. Cu excepția ligaturii și diviziunii unui canal arterial persistent necomplicat, aproape toate celelalte intervenții chirurgicale corectoare ale unei anomalii lasă în urmă sau provoacă unele anomalii ale cordului și circulației care pot fi de importanță minoră până la severă. Ecocardiografia transesofagiană intraoperatorie este de folos pentru depistarea leziunilor nesuspectate anterior, monitorizarea reparării și verificarea unui rezultat satisfăcător sau indicarea reparării suplimentare. Astfel, chiar cu rezultate care sunt considerate clinic bune până la excelente, este recomandată supravegherea postoperatorie continuă pe termen lung.

Tabelul 235-4 prezintă categoriile de probleme postoperatorii întâlnite în mod obișnuit tardiv. Intervențiile cardiace interesând în special atriile, cum ar fi închiderea defectului septal atrial, repararea întoarcerii venoase pulmonare total sau parțial anormală sau corecțiile prin comutare venoasă ale transpoziției complete a marilor artere (operațiile Mustard sau Senning) pot fi urmate după ani de zile de disfuncția nodului sinusal sau a nodului atrioventricular sau de aritmii atriale. De asemenea, chirurgia intraventriculară poate determina consecințe electrofiziologice ce includ blocul cardiac complet, necesitând inserția unui pacemaker pentru a evita moartea subită. În plus, probleme valvulare pot apărea tardiv după intervenția cardiacă inițială. Un exemplu este stenoza progresivă a unei valve aortice bicuspide, inițial neobstructivă, la pacientul la care s-a practicat repararea coarctației de aortă. Aceste valve aortice pot fi, de asemenea, sediul endocarditei infecțioase. După corectarea defectului septal atrial tip ostim primum, valva mitrală fisurată poate deveni progresiv incompetentă. De asemenea, insuficiența tricuspidiană postoperatorie poate fi progresivă la pacientul cu tetralogie Fallot, dacă obstrucția în cale ejecției ventriculului drept nu a fost ameliorată corespunzător cu ocazia intervenției chirurgicale inițiale. La mulți pacienți cu boală cardiacă congenitală modificată chirurgical ameliorarea necorespunzătoare a unei leziuni obstructive, a unei leziuni regurgitante reziduale sau a unui șunt rezidual vor provoca sau grăbi apariția semnelor

și simptomelor clinice de disfuncție miocardică. În ciuda unei reparări hemodinamice bune, mulți pacienți cu un ventricul drept subaortic vor dezvolta o decompensare ventriculară dreaptă și semne de „insuficiență cardiacă stângă“. La mulți pacienți, în special la cei care au fost cianotici mulți ani înainte de operație, o compromitere preexistentă a performanței ventriculare este datorată malformației originale de bază.

O ultimă categorie de probleme postoperatorii implică utilizarea valvelor, petecelor sau conductelor protetice în repararea chirurgicală. Riscurile speciale ale acestor bolnavi includ endocardita infecțioasă, formarea de trombi, degenerarea și calcificarea prematură a materialelor protetice. Există mulți pacienți la care sunt necesare conducte extracardiace pentru a corecta funcțional circulația și adesea pentru a transporta sângele de la atriul drept sau ventriculul drept spre plămâni. Aceste conducte pot dezvolta obstrucție intraluminală și dacă ele includ o valvă protetică, aceasta poate prezenta calcificare progresivă și îngroșare.

BIBLIOGRAFIE

Child JS: Echo-Doppler and color-flow imaging in congenital heart disease. Cardiol Clin 8:289, 1990

Child JS, Marelli AJ: The application of transesophageal echocardiography in the adult with congenital heart disease, in *Transesophageal Echocardiography*, G Maurer (ed). New York, McGraw-Hill, 1994, pp159-188

Dajani AS et al: Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations of the American Heart Association. JAMA 264:2919, 1990

Friedman WF: Congenital heart disease in infancy and childhood, in *Heart Disease*, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, pp 877-962

Graham TP Jr et al: Task Force 1: Congenital heart disease. 26th Bethesda Conference: Recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. J Am Coll Cardiol 24:845, 1994

Hirsch R et al: Diagnosis in adolescents and adults with congenital heart disease. Prospective assessment of individual and combined roles of magnetic resonance imaging and transesophageal echocardiography. Circulation 90:2937, 1994

Konstantinides S et al: A comparison of surgical and medical therapy for atrial septal defect in adults. N Engl J Med 333:469, 1995

Perloff JK: Congenital heart disease and pregnancy. Clin Cardiol 17:579, 1994

Perloff JK, Child JS: *Congenital Heart Disease in Adults*. Philadelphia, Saunders, 1991

236

Edward L. Kaplan

REUMATISMUL ARTICULAR ACUT

La sfârșitul secolului douăzeci, reumatismul articular acut este mult mai puțin frecvent decât în urmă cu 50 de ani. În SUA, la sfârșitul anilor 1940, pacienții cu reumatism articular acut și cardiopatie reumatismală reprezentau mai mult de jumătate din copiii de vârstă școlară cu afecțiuni cardiovasculare. În cursul celui de-al II-lea război mondial erau peste 20.000 de cazuri de reumatism articular acut numai în cadrul marinei din Statele Unite. În țările industrializate ale lumii, incidența reumatismului articular acut a scăzut remarcabil, boala devenind rară. Totuși, în multe țări în curs de dezvoltare, reprezentând aproximativ două treimi din populația lumii, infecțiile streptococice, reumatismul articular acut și cardiopatia reumatismală rămân probleme de sănătate publică foarte importante. Importanța problemei în aceste țări este actualmente similară celei din America de Nord de acum 50 de ani.

Scăderea incidenței reumatismului articular acut și prevalența joasă a cardiopatiei reumatismale în țările industrializate a determinat mai mulți medici și autorități de sănătate publică să concluzioneze incorect că aceste condiții nu mai reprezintă o problemă. Totuși, începând din anii 80 epidemii întinse de reumatism articular acut atât la adulții cât și la copiii din America de Nord au confirmat capacitatea acestei boli potențial severe de a reapărea și de a determina probleme majore de sănătate publică. Nici agenții antimicrobieni, nici alte măsuri de sănătate publică nu au fost eficiente pe deplin în controlul reumatismului articular acut.

EPIDEMIOLOGIE Epidemiologia reumatismului articular acut este identică celei a infecțiilor cu streptococ de grup A ale tractului respirator superior (capitolul 143). Ca și în cazul infecțiilor streptococice ale faringelui, reumatismul articular acut apare cel mai frecvent la copii; vârful de incidență legată de vârstă este între 5 și 15 ani. Majoritatea atacurilor inițiale la adulți au loc la sfârșitul celei de-a doua și începutul celei de-a treia decade de viață. Rar, atacurile inițiale apar în a patra decadă, episoade recurente putându-se întâlni chiar și mai târziu; există atacuri documentate și în decadele a cincea și a șasea de viață.

Factorii de risc epidemiologici clasic asociați cu atacurile individuale și în special cu epidemiile de reumatism articular acut includ standardul scăzut de viață, în special aglomerația; boala este mai frecventă la populațiile cu standard social și economic scăzut. Totuși, epidemiile din Statele Unite de la sfârșitul anilor ’80 și începutul anilor ’90 nu s-au putut explica pe deplin prin acești factori. Marea epidemie din Utah de aproape 300 de cazuri pe o perioadă de 7 ani a afectat pacienți ce aparțineau familiilor clasei de mijloc cu acces ușor la îngrijirea medicală. Așadar, se poate concluziona că atât organismul însuși cât și gradul imunității individuale/comunitare la serotipurile prevalente în comunitățile afectate sunt factori de risc de importanță egală.

Unele studii au arătat că aproximativ 3% din indivizii netratați de faringită cu streptococ de grup A fac reumatism articular acut. Epidemiologia reumatismului articular acut este de asemenea influențată de serotipurile streptococului de grup A prezente în populație. Conceptul de „reumatogenicitate“ a tipurilor specifice este puternic bazat pe dovada epidemiologică a asocierii anumitor serotipuri cu reumatismul articular acut (serotipurile 5, 6, 18 etc.). Tipurile mucoide sau puternic încapsulate se asociază cu reumatismul articular acut.

PATOGENIE În urmă cu peste o jumătate de secol, studiile de început ale lui Lancefield au diferențiat streptococii beta-hemolitici în mai multe grupuri serologice. Aceasta a condus în final la asocierea între infecția cu germeni de grup A a orofaringelui (nu și a altor sedii) și dezvoltarea ulterioară a reumatismului articular acut. Totuși mecanismele responsabile de dezvoltarea reumatismului articular acut postinfecțios rămân neclare. Din punct de vedere istoric, înțelegerea patogeniei reumatismului articular acut a fost sistematizată în trei categorii: (1) infecții directe cu streptococi de grup A, (2) efect toxic al produșilor extracelulari ai streptococului asupra țesuturilor gazdei și (3) un răspuns imun anormal sau disfuncțional la unul sau mai mulți antigeni somatici sau extracelulari încă neidentificați produși de toți (sau probabil doar de unii) streptococii de grup A.

Există dovezi insuficiente pentru a susține infecția directă a cordului ca fiind evenimentul inițiator. În plus, deși se presupune că toxine ca streptolizina 0 și altele sunt responsabile de sechelele cardiace, nu există în momentul acesta date foarte convingătoare. Majoritatea eforturilor s-au concentrat asupra unui răspuns imun anormal al gazdei umane la unul sau mai multe antigene streptococice de tip A. Ipoteza „similitudinii antigenice“ dintre antigenele umane și cele bacteriene a fost studiată intensiv și a fost concentrată pe două interacțiuni. Prima este similitudinea dintre carbohidrații specifici de grup ai streptococilor de grup A și glicoproteinele valvelor cardiace; a doua implică similitudinea moleculară dintre membrana

celulară streptococică sau proteina M streptococică și sarcolema sau alte componente ale celulelor miocardice umane. Posibilitatea unei influențe genetice predispozante la unii indivizi, este una dintre cele mai obsedante și incomplet cunoscute eventualități care ar putea contribui la susceptibilitatea față de reumatismul articular acut. Niciodată nu s-au definit cu precizie factorii genetici care influențează rata atacurilor. Observațiile care au fost descrise susțin conceptul că sechelele nonsupurative după o infecție cu streptococi de grup A rezultă dintr-un răspuns imun anormal al gazdei umane. Astfel, s-au raportat diferențe în răspunsurile imune la antigenele streptococice extracelulare la pacienții cu reumatism articular acut având un marker unic de suprafață pe limfocitele non-T.

DIAGNOSTIC Nu există un test specific de laborator care să stabilească diagnosticul de reumatism articular acut. Prin urmare, diagnosticul este unul clinic care însă necesită dovezi de laborator microbiologice și imunologice. Datorită varietății de semne și simptome asociate cu sindromul reumatismului articular acut, Jones a propus în 1946 pentru prima oară criteriile care ajută clinicianul în standardizarea diagnosticului de reumatism articular acut. Modificarea cea mai recentă a *criteriilor Jones* a fost publicată în 1992, de Grupul special de lucru al Asociației Americane de Cardiologie (tabelul 236-1).

Sunt cinci criterii numite *majore* pentru că se găsesc cel mai frecvent la cei cu reumatism articular acut: cardită, poliartrită migratorie, coreea Sydenham, noduli subcutanați și eritemul marginat.

Cardita din reumatismul articular acut este o pancardită care implică pericardul, miocardul și endocardul. În majoritatea studiilor publicate, 40-60% dintre cei cu reumatism articular acut au manifestări de cardită, care este caracterizată prin una sau mai multe dintre următoarele semne: tahicardie sinusală, suflu de regurgitație mitrală, zgomot 3 de galop, frecătură pericardică și cardiomegalie. Introducerea ecocardiografiei a ajutat la identificarea modificărilor minime ale valvei mitrale, acestea fiind prezente la 20% dintre pacienții care nu au suflu cardiac audibil. Pot fi de asemenea prezente alungirea intervalului PR și manifestări de insuficiență cardiacă.

Vindecarea valvulitei reumatismale poate conduce la îngroșări fibroase și aderențe, determinând cele mai importante complicații ale reumatismului articular acut, ca de exemplu stenoze și/sau insuficiențe valvulare (capitolul 237) Valva mitrală este implicată cel mai frecvent, urmată de valva aortică. Chiar afectări valvulare minore pot determina susceptibilitatea la endocardite infețioase (capitolul 126). Deși pericardita reumatică poate cauza efuziune seroasă, depozite de fibrină și chiar calcificări pericardice, ea nu conduce la pericardită constrictivă.

Poliartrita migratorie este prezentă la cel mult 75% din cazuri, cel mai frecvent afectând gleznele, articulațiile pumnilor, genunchii și coatele la interval de câteva zile. De obicei nu afectează articulațiile mici ale mâinilor și picioarelor și rar implică articulația șoldului. Salicilații și antiinflamatoarele produc rezoluția promptă a simptomelor articulare și de aceea medicul *nu* trebuie să le prescrie până nu a apreciat dacă artrita este migratorie. Artrita din reumatismul articular acut este foarte dureroasă. Durerea poate fi controlată cu codeină sau analgezice similare până ce diagnosticul este stabilit. Trebuie înțeleasă diferența dintre artralgie (durere articulară) și artrită (durere articulară și tumefacție). Prea des artralgia este folosită (incorect) drept criteriu major.

Coreea Sydenham apare la mai puțin de 10% dintre pacienții cu reumatism articular acut. Perioada de latență între debutul infecției streptococice cauzatoare și debutul coreei Sydenham poate avea o durată de câteva luni. Deși diferă de alte manifestări, această afecțiune a sistemului nervos central este o parte din complexul reumatismului articular acut și trebuie tratată ca atare. Mulți pacienți care par a avea numai coree pot prezenta

Tabelul 236-1

Criteriile Jones pentru reumatismul articular acut, modificate în 1992

Criterii Majore	Criterii minore
Cardita	Clinice:
Poliartrită migratorie	Febră
Coreea Sydenham	Artralgie
Nodulii subcutanați	De laborator:
Eritemul marginat	Creșterea reactanților de fază acută
	Alungirea intervalului PR

plus

Dovezi ce susțin o infecție recentă cu streptococ de grup A (ex.: culturi pozitive din exudatul faringian sau testul rapid de detectare a antigenului pozitiv și/sau valori crescute sau mărirea în dinamică a titrului anticorpilor antistreptococici).

SURSĂ: Modified from the Special Writing Group of the American Heart Association.

câteva decade mai târziu indicii de valvulopatie reumatismală tipică. Nu există un test de laborator hotărâtor pentru stabilirea diagnosticului de coree Sydenham, diagnosticul fiind unul de excludere. Pacienților cu coree Sydenham trebuie să li se facă profilaxia secundară pentru prevenirea atacurilor recurente, chiar dacă ei nu par a avea cardiopatie reumatismală.

Nodulii subcutanați și *eritemul marginat* sunt manifestări majore rare, fiind de obicei prezente la mai puțin de 10% din cazuri. Nodulii subcutanați sunt găsiți pe suprafețe de extensie ale articulațiilor, cel mai frecvent la pacienții cu cardiopatie reumatismală îndelungată și sunt extrem de rar la pacienții aflați la primul atac. Eritemul marginat este o manifestare rară. Este o erupție maculară fugace cu margini rotunde, de obicei localizată pe trunchi.

Criteriile minore (tabelul 236-1) sunt nespecifice și pot fi prezente în multe alte condiții clinice.

Pentru a îndeplini criteriile Jones e nevoie fie de două criterii majore, fie de unul major plus două minore, *plus* dovada unei infecții streptococice în antecedente. Aceasta din urmă poate fi dovedită prin descoperirea germenului în cultură sau prin demonstrarea existenței răspunsului imun la unul dintre antigenele streptococice de grup A determinate în mod obișnuit (ex.: antistreptolizina O, antideoxiribonucleaza B, antihialuronidaza). Deoarece diagnosticul de acuratețe al reumatismului articular acut are implicații ulterioare medicale și financiare, clinicianul este obligat a evalua complet fiecare pacient până când suspiciunea diagnostică este confirmată sau exclusă. Se consideră că piodermiile cu streptococ de grup A *nu* predispun la reumatism articular acut.

Atât testele de laborator microbiologice cât și cele imunologice au rol important în confirmarea diagnosticului de reumatism articular acut. Trebuie încercată descoperirea microorganismului în exudatul faringian, deși streptococii de grup A pot fi decelați în tractul respirator superior doar la 25 – 40% din pacienți. Dacă este folosit un test rapid de detecție antigenică și acesta este negativ, trebuie făcută o cultură de control din exudatul faringian. Este utilă realizarea a două sau trei culturi din exudatul faringian atâta timp cât suspiciunea diagnostică există, dar înainte de inițierea antibioterapiei.

Cel puțin 80% din pacienții cu reumatism articular acut au creșterea titrului antistreptolizinei O la momentul prezentării. Procentul pacienților care au dovada unei infecții precedente cu streptococ de grup A este crescut la 95% dacă se fac încă două teste pentru anticorpii antistreptococici și anume anti-ADN-aza B sau testul antihialuronidază. Dacă titrul inițial crescut este convingător, posibilitatea de a demonstra o creștere a titrului de la faza acută spre convalescență este o cale mult mai sigură pentru documentarea unei infecții recente. Diagnosticul trebuie serios reconsiderat dacă se fac trei testări pentru anticorpi și nici unul nu face dovada unei infecții precedente.

TRATAMENT

Abordarea terapeutică a pacienților cu reumatism articular acut are două componente necesare: terapia antistreptococică și terapia manifestărilor clinice ale bolii. La momentul diagnosticului *toți* pacienții cu reumatism articular acut trebuie să fie tratați ca și cum au infecție cu streptococ de grup A chiar dacă germenul nu este descoperit în cultură. În afara procentului relativ mare de astfel de pacienți care pot avea exudat faringian negativ la momentul diagnosticului, unii pot avea numai câțiva germeni prezenți în exudatul faringian. Tratamentul antibiotic convențional trebuie început imediat: la adulți un tratament complet de 10 zile cu penicilină V (500 mg de două ori pe zi) sau cu eritromicină (250 mg de patru ori pe zi) la cei alergici la penicilină. Mulți aleg benzatinpenicilina G intramuscular (o singură injecție intramuscular de 1,2 milioane de unități) pentru tratamentul presupusei infecții streptococice; acesta este de asemenea rezervat profilaxiei primare în prevenirea recolonizării viitoare a tractului respirator superior. Benzatinpenicilina G intramuscular a fost raportată a avea ca rezultat și o creștere tranzitorie a vitezei de sedimentare a entrocitelor.

După terapia inițială antistreptococică, trebuie inițiată profilaxia secundară pentru a preveni colonizarea ulterioară a tractului respirator superior cu streptococi de grup A. Recomandările Asociației Americane de Cardiologie și ale Organizației Mondiale a Sănătății sunt pentru bezantinpenicilină G intramuscular 1,2 milioane unități la fiecare 4 săptămâni sau Penicilina V per oral (250 mg de două ori pe zi) sau Sulfadiazine (1 g pe zi). Studii recente au arătat că la indivizii cu risc înalt de recurență a reumatismului articular acut, bezantinpenicilina G intramuscular la interval de 3 săptămâni este mai eficientă în scăderea riscului de recurență. Prevenirea secundară nu trebuie întreruptă la pacienții cu cardiopatie reumatismală, la aceia cu istoric de atacuri multiple de reumatism articular acut sau la cei cu mai puțin de 10 ani de la atac.

Terapia medicală pentru manifestările reumatismului articular acut depinde de statusul clinic al pacientului. Pentru adulții cu artrita din reumatismul articular acut sunt foarte eficienți salicilații în doze ce ajung până la 2 g de 4 ori pe zi, apărând îmbunătățire clinică evidentă, adesea în mai puțin de 12 h. Dacă nu apare această îmbunătățire promptă trebuie reconsiderat diagnosticul inițial. Salicilații pot fi administrați pentru o perioadă de 4 – 6 săptămâni și apoi trebuie scăzuți treptat pentru a se preveni reboundul. Viteza de sedimentare a entrocitelor este o metodă pentru determinarea ratei de scădere a salicilaților. De obicei aceasta se face în cel puțin 2 săptămâni. Nu există date concludente care să susțină folosirea drogurilor antiinflamatoare nesteroidiene în reumatismul articular acut. Nu sunt indicații pentru a folosi glucocorticoizi doar pentru tratamentul artritei din reumatismul articular acut.

Majoritatea medicilor experimentați consideră că tratamentul cu glucocorticoizi are indicație la pacienții cu cardită severă însoțită de insuficiență cardiacă congestivă. Oricum, nici salicilații nici glucocorticoizii nu influențează apariția ulterioară a valvulopatiei. La adulți se poate începe cu prednison în doze maxime de 30 mg de patru ori pe zi în cazurile deosebit de severe și pe măsură ce starea pacientului se îmbunătățește se pot adăuga salicilați în timp ce doza de steroizi este scăzută treptat; aceasta poate necesita 4 – 6 săptămâni.

În prezența insuficienței cardiace congestive se indică tratamentul medical convențional (vezi capitolul 233). În trecut, pacienții cu reumatism articular acut erau ținuți în repaus complet la pat mai multe luni. Acesta nu este recomandabil decât dacă există un motiv deosebit cum ar fi cardita activă persistentă sau insuficiența cardiacă severă. Pacienții cu artrită încep să se simtă mai bine curând după ce este inițiată terapia antiinflamatoare. Ei pot să părăsească repausul la pat, dar nu trebuie să desfășoare o activitate completă până când semnele procesului inflamator nu s-au stins iar reactanții de fază acută nu au revenit la normal.

BIBLIOGRAFIE

Bisno AL et al: Streptococcal infections that fail to cause recurrences of rheumatic fever. J Infect Dis 136:278, 1977

Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association: Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: A statement for health professionals. Pediatrics 96:758, 1995

Dajani A: Rheumatic fever, in *Heart Disease*, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, pp 1769-1775

Kaplan EL: Global assessment of rheumatic fever and rheumatic heart disease at the close of the century. The influences and dynamics of population and pathogens: A failure to realize prevention? (The T. Duckett Jones Memorial Lecture.) Circulation 88:1964, 1993

Kaplan EL: The group A streptococcal upper respiratory tract carrier state: An enigma. J Pediatr 97:337, 1980

Lue HC et al: Long-term outcome of patients with rheumatic fever receinving benzathine penicillin G prophylaxis every three weeks versus every four weeks. J Pediatr 125:812, 1994

Markowitz M, Gordis L: *Rheumatic Fever*. Philadelphia, Saunders, 1972

Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association: Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones criteria, 1992 Update. JAMA 268:2069, 1992

Veasy GL et al: Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. J Pediatr 24:9, 1994

237 VALVULOPATII

Eugene Braunwald

Rolul examenului fizic în evaluarea pacienților cu valvulopatii este prezentat în capitolul 227, rolul electrocardiografiei în capitolul 228, al cateterismului cardiac și angiografiei în capitolul 229 și al valvuloplastiei cu balon în capitolul 245.

STENOZA MITRALĂ

ETIOLOGIE ȘI PATOGENIE Două treimi din totalul pacienților cu stenoză mitrală (SM) sunt femei. SM este de obicei de origine reumatismală; rareori ea este congenitală. SM pură sau predominantă se întâlnește la aproximativ 40% din totalul pacienților cu boală cardiacă reumatismală. Foițele valvulare sunt îngroșate difuz prin țesut fibros și/sau depuneri de calciu. Comisurile mitrale fuzionează, cordajele tendinoase fuzionează și se scurtează, cuspele valvulare devin rigide, aceste modificări conducând la îngustarea spre apex a valvelor în formă de pâlnie. Deși afectarea inițială a valvelor mitrale este reumatismală, modificările ulterioare pot constitui un proces nespecific, determinat de traumatizarea valvelor de către caracterul alterat al fluxului cauzat de deformarea inițială. Calcificarea valvelor mitrale stenozate imobilizează foițele și îngustează suplimentar orificiul. Formarea trombilor și embolizarea arterială pot avea ca punct de plecare însăși valvele calcificate.

FIZIOPATOLOGIE La adultul normal, orificiul valvei mitrale este de 4-6 cm^2. În prezența unei obstrucții semnificative, adică atunci când aria orificiului este mai mică de aproximativ 2 cm^2, sângele poate trece din atriul stâng în ventriculul stâng numai dacă este propulsat de un gradient presional atrioventricular stâng crescut anormal (figura 229-6), semnul hemo-

dinamic distinctiv al SM. Când deschiderea valvei mitrale este redusă până la 1 cm^2, este necesară o presiune atrială stângă de aproximativ 25 mmHg pentru a menține un debit cardiac normal. Presiunile pulmonare venoasă și capilară crescute scad complianța pulmonară determinând dispnee de efort. Primul acces de dispnee este de obicei precipitat de evenimente clinice care cresc fluxul sanguin prin orificiul mitral, ceea ce conduce la creșterea suplimentară a presiunii atriale stângi (vezi mai jos). Pentru a evalua severitatea obstrucției, este esențial să măsurăm atât gradientul presional transvalvular, cât și mărimea fluxului (capitolul 229). Aceasta din urmă depinde nu numai de debitul cardiac, dar și de frecvența cardiacă. O creștere a frecvenței cardiace scurtează proporțional diastola mai mult decât sistola și diminuă timpul disponibil pentru trecerea fluxului sanguin prin orificiul mitral. De aceea, la orice nivel dat al debitului cardiac, tahicardia augmentează gradientul transvalvular și crește suplimentar presiunea atrială stângă. (Considerații similare se aplică valvei tricuspide).

Presiunea diastolică ventriculară stângă este normală în SM izolată; coexistența bolii valvulare aortice, hipertensiunii sistemice, insuficienței mitrale (IM), cardiopatiei ischemice și, posibil, disfuncției reziduale induse de miocardita reumatismală este responsabilă uneori de creșteri ale presiunii diastolice din ventriculul stâng, care reflectă funcție ventriculară stângă deteriorată și/sau complianță ventriculară stângă redusă. Disfuncția ventriculară stângă, așa cum este reflectată de reducerea fracției de ejecție, se întâlnește la aproximativ o pătrime din pacienții cu SM cronică severă. Aceasta poate fi o consecință a scăderii cronice a presarcinii și a extinderii fibrozei de la valve către miocardul adiacent. În SM pură cu ritm sinusal, presiunile crescute atrială stângă și cea blocată în artera pulmonară determină o contracție atrială proeminentă (unda *a*) și o scădere progresivă a presiunii după deschiderea valvei mitrale (undă *y* descendentă). În SM severă și atunci când rezistența vasculară pulmonară este mărită semnificativ, presiunea în artera pulmonară este crescută chiar când pacientul se află în repaus, iar în cazurile extreme, ea poate să se apropie de presiunea arterială sistemică. Creșteri suplimentare ale presiunilor din atriul stâng, capilarele pulmonare și artera pulmonară pot apărea în timpul efortului. Când presiunea arterială pulmonară sistolică depășește aproximativ 50 mmHg la pacienții cu SM, sau la cei cu orice leziune afectând jumătatea stângă a cordului, postsarcina crescută a ventriculului drept împiedică golirea acestei camere, iar presiunea și volumul telediastolice ale ventriculului drept cresc de obicei.

Debitul cardiac Răspunsul hemodinamic pentru un anumit grad de obstrucție mitrală poate varia de la un debit cardiac normal în repaus și un gradient presional atrioventricular stâng mare, până la capătul opus al spectrului hemodinamic, respectiv un debit cardiac redus și un gradient presional transvalvular mic. La majoritatea pacienților cu SM moderată, debitul cardiac este normal sau aproape normal în repaus și crește sub normal în timpul efortului. La pacienții cu SM severă, în special la aceia la care rezistența vasculară pulmonară este foarte crescută, debitul cardiac este sub valoarea normală în repaus și poate crește insuficient sau chiar poate scădea în timpul activității. Debitul cardiac scăzut la pacienții cu SM este corelat în primul rând cu obstrucția orificiului mitral, dar poate fi determinat, de asemenea, de deteriorarea funcției oricărui ventricul.

Hipertensiunea pulmonară Aspectele clinice și hemodinamice ale SM sunt mult influențate de nivelul presiunii din artera pulmonară. Hipertensiunea pulmonară este determinată de: (1) transmiterea pasivă, retrogradă, a presiunii crescute din atriul stâng, (2) vasoconstricția arteriolară pulmonară, care este indusă probabil de presiunea crescută în atriul stâng și în venele pulmonare (hipertensiune pulmonară reactivă), (3) edemul interstițial în pereții vaselor pulmonare mici și (4) modificările organice obliterative ale patului vascular pulmonar. Hipertensiunea pulmonară severă rezultată conduce la insuficiență tricuspidiană și pulmonară precum și la insuficiență cardiacă dreaptă. Cu toate acestea, modificările patului vascular pulmonar pot fi, de asemenea, considerate ca exercitând un efect protector; rezistența precapilară crescută scade probabilitatea simptomelor de congestie pulmonară prin scăderea fluxului sanguin către patul capilar pulmonar în timpul efortului, care este apoi reținut în spatele valvei mitrale stenozante. Totuși, această protecție se realizează cu prețul unui debit cardiac scăzut.

SIMPTOME ȘI COMPLICAȚII În zonele temperate, perioada de latență dintre atacul inițial de cardită reumatismală (în situațiile din ce în ce mai rare în care se poate obține un istoric al acestuia) și dezvoltarea simptomelor induse de SM este în general de ordinul a două decenii; cei mai mulți pacienți încep să prezinte invaliditate în deceniul al patrulea. Studiile realizate înainte de dezvoltarea valvuloplastiei mitrale au arătat că, odată ce un pacient cu SM devine grav simptomatic, evoluția continuă a bolii către deces se produce de obicei în 2 până la 5 ani. În regiunile subdezvoltate economic, în special pe subcontinentul indian, în America Centrală și în Orientul Mijlociu, SM tinde să progreseze mai rapid și determină frecvent simptome severe înaintea vârstei de 20 ani. Pe de altă parte, SM lent progresivă la cei mai în vârstă este identificată cu frecvență crescută în Statele Unite și în Europa de Vest.

Când obstrucția valvulară este ușoară, multe din semnele fizice de SM pot fi prezente în absența oricăror simptome. Cu toate acestea, efortul fizic intens, emoțiile, febra, anemia severă, tahicardia paroxistică, contactul sexual, graviditatea și tireotoxicoza pot precipita creșteri ale presiunii capilare pulmonare și pot determina dispnee și tuse, chiar și la acei pacienți ale căror orificii mitrale sunt suficient de largi pentru a permite un flux sanguin normal, numai cu creșteri ușoare ale presiunii în atriul stâng. Pe măsură ce stenoza progresează, stresuri mai mici precipită dispneea și pacientul este nevoit să-și limiteze activitățile zilnice. Redistribuția sângelui din regiunile periferice ale corpului către plămâni, care apare la trecerea în clinostatism, conduce la ortopnee și dispnee paroxistică nocturnă. *Edemul pulmonar* se dezvoltă atunci când există o creștere a fluxului ce trebuie să treacă printr-un orificiu mitral sever îngustat. Atunci când SM moderat severă există de câtiva ani, *aritmiile atriale* – extrasistole, tahicardie paroxistică, flutter și fibrilație – se întâlnesc cu frecvență crescută. Ritmul ventricular rapid asociat cu fibrilația atrială netratată sau tratată inadecvat este frecvent responsabil de exacerbările acute ale dispneei. Dezvoltarea unei fibrilații atriale cronice marchează adesea un punct de cotitură în evoluția pacientului și este în general asociată cu accelerarea ritmului în care progresează simptomele.

Hemoptizia (capitolul 33) rezultă prin ruperea anastomozelor venoase pulmonare-bronșice, secundar hipertensiunii venoase pulmonare. Se întâlnește cel mai frecvent la pacienții care prezintă presiune atrială stângă crescută, *fără* creștere pronunțată a rezistenței vasculare pulmonare, și nu este aproape niciodată fatală. Hemoptizia adevărată trebuie diferențiată de sputa hemoptoică din edemul pulmonar, infarctul pulmonar și bronșită, trei afecțiuni care se întâlnesc cu frecvență crescută în prezența SM.

Pe măsură ce afecțiunea evoluează și rezistența vasculară pulmonară crește, sau atunci când se dezvoltă stenoza (ST) sau insuficiența tricuspidiană (IT), simptomele secundare congestiei pulmonare diminuă uneori, iar episoadele de edem pulmonar acut și hemoptizie se reduc ca frecvență și severitate. Creșterea rezistenței vasculare pulmonare mărește suplimentar presiunea sistolică din ventriculul drept, conducând la insuficiență ventriculară dreaptă, fatigabilitate, disconfort abdominal datorat congestiei hepatice și edeme.

Embolia pulmonară recurentă, uneori cu infarctizare (capitolul 261) este o cauză importantă de morbiditate și mortalitate tardiv în evoluția SM. *Infecțiile pulmonare*, cum ar fi bronșita,

bronhopneumonia și pneumonia lobară, complică de obicei SM netratată. *Endocardita infecțioasă* este rară în SM pură, dar nu este neobișnuită la pacienții cu combinație de stenoză și insuficiență mitrală. *Durerea toracică* se întâlnește la aproximativ 10% din pacienții cu SM severă; ea se poate datora hipertensiunii pulmonare sau ischemiei miocardice secundare aterosclerozei coronariene; deseori cauza ei nu poate fi descoperită.

Modificări pulmonare Pe lângă modificările anterior menționate ale patului vascular pulmonar, îngroșarea fibroasă a pereților alveolari și a capilarelor pulmonare apare obișnuit în SM. Capacitatea vitală, capacitatea pulmonară totală, capacitatea respiratorie maximă și capacitatea de difuziune a oxigenului per unitate ventilatorie sunt scăzute (capitolul 250), iar la pacienții cu SM severă, cea din urmă crește insuficient în timpul efortului. Complianța pulmonară scade în contiuare pe măsură ce presiunea capilară pulmonară crește la efort. La unii pacienți, rezistența căilor aeriene la fluxul de aer este anormal crescută. Aceste alterări ale mecanismelor pulmonare contribuie la o amplificare a travaliului respirator și generează dispneea. Capacitatea de difuzie poate fi scăzută, în particular la efort, ca rezultat al modificărilor structurale în suprafața de difuziune și scăderii volumului sanguin capilar pulmonar. Modificările din țesutul pulmonar sunt datorate, în parte, unei transsudări crescute a lichidului dinspre capilarele pulmonare spre spațiile interstițiale și alveolare. Ca în alte situații în care presiunea atrială stângă este crescută, fluxul sanguin pulmonar în ortostatism este deplasat dinspre segmentele bazale spre cele apicale pulmonare (capitolul 250). Capacitatea crescută a sistemului limfatic pulmonar de a drena lichidul în exces întârzie dezvoltarea edemului pulmonar.

Trombi și emboli *Trombii* se pot forma în atriul stâng, în special în urechiușa atrială mărită a paciențiilor cu SM. Dacă ei *embolizează*, aceasta se produce cel mai adesea în creier, rinichi, splină și membre. Emboliile se întâlnesc mult mai frecvent la pacienții cu fibrilație atrială sau ritm instabil, la pacienții mai vârstnici și la cei ce au debit cardiac scăzut; ele sunt observate atât la pacienții cu obstrucție relativ ușoară, cât și la cei cu obstrucție severă. Aceste embolii sistemice pot fi modalitatea de prezentare la pacienții cu SM ușoară, altfel asimptomatici. În timpul operației, trombii *nu* sunt descoperiți mai frecvent în atriul stâng al pacienților care au mai prezentat embolii, decât la cei fără această complicație, ceea ce indică că există de obicei un cheag format recent care migrează. Pacienții care au prezentat una sau mai multe embolii sistemice au o predilecție crescută pentru noi episoade de embolie. Rareori, un tromb mare pediculat sau un cheag mobil poate obstrua brusc orificiul mitral stenozat. Asemenea trombi care pot obstrua orificiul determină sincopă, angină și modificarea semnelor auscultatorii la schimbarea poziției, aspecte care seamănă cu cele produse de mixomul atrial stâng (capitolul 241).

EXAMEN FIZIC (vezi și capitolul 227) **Inspecția** La pacienții cu SM severă poate apărea un eritem malar și faciesul are un aspect ciupit și o culoare roșie-vânătă. La pacienții cu ritm sinusal care prezintă hipertensiune pulmonară severă sau stenoză tricuspidiană asociată, pulsul venos jugular evidențiază unde *a* proeminente, determinate de contracția viguroasă a atriului drept. Atunci când fibrilația atrială este prezentă, pulsul jugular evidențiază numai o singură expansiune în timpul sistolei (undă *c-v*). Presiunea arterială sistemică este de obicei normală sau ușor scăzută.

Palparea Un impuls ușor al ventriculului drept parasternal stâng semnifică un ventricul drept mărit. Zgomotul I poate fi palpat la pacienții cu foițe valvulare mobile. La pacienții cu hipertensiune pulmonară, zgomotul de închidere a sigmoidelor pulmonare poate fi palpat de obicei în spațiile intercostale stângi II și III, chiar la stânga sternului. Un freamăt diastolic este frecvent prezent la apex, în special dacă pacientul se află în decubit lateral stâng.

Auscultația Zgomotul I cardiac (Z_1) este, de regulă, întărit și ca un pocnet; întrucât valva mitrală nu se închide până în momentul când presiunea din ventriculul stâng atinge nivelul crescut al presiunii din atriul stâng, acest zgomot este adesea ușor întârziat pe fonocardiogramă, ceea ce determină un interval Q-Z_1 prelungit, mai ales la pacienții cu stenoză severă. La pacienții cu hipertensiune pulmonară, componenta pulmonară a zgomotului II (P_2) este adesea întărită, iar cele două componente ale zgomotului II sunt strâns legate. La pacienții cu hipertensiune pulmonară severă și dilatare marcată a arterei pulmonare se poate ausculta un clic sistolic de ejecție pulmonară. Clacmentul de deschidere a mitralei (CDM) este cel mai ușor auscultat în expir la apex sau imediat medial de acesta, dar poate fi de asemenea auscultat cu ușurință parasternal stâng sau la baza cordului. Obișnuit, acest zgomot se auscultă la 0,05-0,12 s după zgomotul de închidere a valvei aortice (A_2), adică el urmează lui P_2. Întrucât clacmentul de deschidere al mitralei apare atunci când presiunea din ventriculul stâng scade sub valoarea presiunii din atriul stâng, intervalul de timp dintre componenta A_2 și CDM variază invers proporțional cu severitatea SM. Intensitățile zgomotelor CDM și Z_1 se corelează cu mobilitatea foiței mitrale anterioare.

CDM este urmat imediat de uruitura diastolică, de tonalitate joasă, auscultată cel mai bine la apex, cu pacientul în decubit lateral stâng. Ea este accentuată de efortul practicat chiar înaintea auscultației și diminuată în timpul solicitării din manevra Valsalva. În general, durata uruiturii se corelează cu severitatea stenozei. La pacienții cu ritm sinusal, uruitura reapare adesea sau redevine accentuată în timpul sistolei atriale, pe măsură ce contracția atrială crește din nou viteza fluxului sanguin prin orificiul îngustat. Sufluri sistolice de intensitate mică (grad I sau II/VI) sunt obișnuit auscultate la apex și parasternal stâng la pacienți cu SM pură și nu semnifică neapărat prezența insuficienței mitrale. Hepatomegalia, edemul gambier, ascita și revărsatul pleural, în special în cavitatea pleurală dreaptă, se pot întîlni la pacienții cu SM și insuficiență ventriculară dreaptă.

Leziuni asociate În hipertensiunea pulmonară severă, un suflu pansistolic produs de insuficiența tricuspidiană funcțională poate fi auscultat parasternal stâng. În mod caracteristic, acest suflu este accentuat de inspir, diminuă în timpul expirului forțat (semnul lui Carvallo) sau în timpul manevrei Valsalva și nu trebuie confundat cu suflul pansistolic apical de insuficiență mitrală, întrucât tratamentul celor două leziuni valvulare este complet diferit.

La pacienții cu SM, recunoașterea insuficienței mitrale asociate este de o importanță clinică considerabilă. Un suflu presistolic și un zgomot I întărit pledează împotriva prezenței insuficienței mitrale severe asociate; atunci când zgomotul I și/sau CDM sunt de intensitate mică sau absente la un pacient cu boală valvulară mitrală care prezintă și un suflu sistolic apical, probabil că sunt prezente insuficiență mitrală semnificativă și/sau calcificare importantă a cuspidelor mitrale deformate. Un zgomot III la apex semnifică adesea o insuficiență mitrală severă; acest zgomot este de obicei mai puțin intens, de tonalitate joasă și apare după CDM. Uneori, la pacienții cu SM pură, semnele fizice pot sugera eronat insuficiența mitrală. Astfel, în prezența hipertensiunii pulmonare severe și a insuficienței ventriculare drepte, un zgomot III poate avea originea în ventriculul drept. Ventriculul drept mărit poate să rotească cordul în sens orar și să ocupe zona apexului, dând examinatorului impresia eronată de mărire a ventriculului stâng. În aceste circumstanțe, uruitura diastolică și celelalte semne auscultatorii ale SM devin mai puțin evidente sau pot chiar să dispară și să fie înlocuite de suflul sistolic de insuficiență tricuspidiană funcțională, care este confundat cu insuficiența mitrală. La un pacient cu SM, atunci când debitul cardiac este mult scăzut, semnele auscultatorii caracteristice, incluzînd

uruitura diastolică, pot să nu fie detectabile (SM mută), dar ele pot reapărea pe măsură ce compensarea este restabilită. De asemenea, stenoza tricuspidiană asociată tinde să mascheze multe din semnele fizice ale SM.

Suflul Graham Steell de insuficiență pulmonară, un suflu diastolic, șuierător, descrescendo, de tonalitate înaltă, parasternal stâng, este produs de dilatarea inelului valvei pulmonare și se întîlnește la pacienții cu boală valvulară mitrală și hipertensiune pulmonară severă. Acest suflu poate să nu fie diferențiabil față de suflul de insuficiență aortică (IA), mai des întâlnit, exceptând faptul că el este auscultat rareori în al doilea spațiu intercostal drept și poate să dispară în urma tratamentului chirurgical reușit al SM.

EXAMEN DE LABORATOR **Electrocardiograma** În SM cu ritm sinusal, unda P indică de obicei dilatația atriului stâng (capitolul 228). Ea poate deveni înaltă și ascuțită în derivația DII și bifazică în derivația V_1, atunci când hipertensiunea pulmonară severă sau stenoza tricuspidiană complică SM și apare dilatarea atriului drept. Complexul QRS poate fi normal chiar la pacienții cu SM importantă. Totuși, în hipertensiunea pulmonară severă se descoperă de obicei deviație axială dreaptă și hipertrofie ventriculară dreaptă. Atunci când hipertrofia ventriculară stângă este prezentă pe electrocardiogramă la pacienții cu SM, ea indică de obicei existența unei leziuni suplimentare, care determină o încărcare semnificativă a ventriculului stâng, cum ar fi insuficiența mitrală, boala valvulară aortică sau hipertensiunea.

Ecocardiograma Ecocardiograma este cea mai sensibilă și specifică metodă neinvazivă de diagnosticare a SM. Ecocardiografia Doppler color bidimensională transtoracică și ecocardiografia Doppler cu ultrasunete furnizează informații deosebit de utile, incluzând estimarea gradientului transvalvular și a dimensiunii orificiului mitral, prezența și severitatea insuficienței mitrale asociate, gradul limitării motilității valvulare, îngroșarea acestora și gradul de deformare a aparatului subvalvular. În plus, ecocardiografia permite o estimare a dimensiunii camerelor cardiace, a presiunii din artera pulmonară și poate indica prezența și severitatea insuficienței tricuspidiene și pulmonare asociate. Ecocardiografia transesofagiană furnizează o imagine superioară și trebuie făcută când imaginea transtoracică nu e adecvată pentru alegerea conduitei terapeutice.

Radiografia (capitolul 190) Primele modificări ce apar în SM sunt: contur stâng rectiliniu al siluetei cardiace, proeminența arterelor pulmonare principale, dilatarea venelor pulmonare lobare superioare și deplasarea spre posterior a esofagului de către atriul stâng dilatat. La pacienții cu SM largă sau moderată, cordul nu este mult mărit. Totuși, în SM severă toate camerele și vasele din amonte de orificiul îngustat sunt proeminente, incluzând cele două atrii, arterele și venele pulmonare, ventriculul drept și vena cavă superioară. Liniile Kerley B sunt linii orizontale subțiri, dense, opace, care se văd cel mai bine în câmpurile pulmonare inferioare și mijlocii și care se datorează măririi septurilor interlobulare și limfaticelor prin edem atunci când presiunea medie din atriul stâng în repaus depășește aproximativ 20 mmHg. La pacienții care au prezentat multiple hemoptizii, macrofagele încărcate cu hemosiderină ocupă spațiul aeric și, dacă ele devin confluente, conduc la formarea de noduli fini, difuzi, cel mai bine reprezentați în câmpurile pulmonare inferioare (hemosideroză pulmonară).

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Insuficiența mitrală semnificativă poate fi asociată cu un suflu diastolic important la apex, dar acest suflu începe puțin mai tîrziu decât la pacienții cu SM și există adesea dovada clară a dilatării ventriculului stâng. Un suflu holosistolic apical de cel puțin gradul III/VI ca intensitate, precum și un zgomot III ar trebui să ridice suspiciunea de insuficiență mitrală importantă asociată. Similar, suflul mezodiastolic apical asociat cu regurgitare aortică (suflul Austin Flint) poate fi confundat cu SM. Stenoza tricuspidiană, o leziune valvulară care se întâlnește foarte rar în absența SM, poate masca multe din aspectele clinice ale SM. Ecocardiografia este utilă în special pentru descoperirea SM la pacienții care prezintă sau sunt suspectați a prezenta alte leziuni valvulare și pentru definirea severității diferitelor leziuni.

Hipertensiunea pulmonară primitivă (capitolul 260) determină un număr de aspecte clinice și de laborator observate în SM. Se întâlnește cel mai frecvent la femeile tinere. CDM și uruitura diastolică sunt absente, iar presiunea capilară pulmonară blocată și presiunea din atriul stâng sunt normale, ca și dimensiunea atriului stâng pe ecocardiografie. *Defectul septal atrial* (capitolul 235) poate fi de asemenea confundat cu SM; în ambele situații există adesea dovezi clinice, electrocardiografice și radiografice ale măririi ventriculului drept și accentuării vascularizației pulmonare. Zgomotul Z_2 disociat larg din defectul septal atrial poate fi confundat cu clacmentul de deschidere al mitralei, iar suflul diastolic determinat de fluxul prin orificiul tricuspidian poate fi confundat cu suflul diastolic mitral. Cu toate acestea, absența măririi atriului stâng și a liniilor Kerley B, precum și demonstrarea unei disociații fixe a zgomotului Z_2 pledează pentru defectul septal atrial.

Mixomul atrial stâng (capitolul 241) poate împiedica golirea atriului stâng, determinând dispnee, un suflu diastolic și modificări hemodinamice asemănătoare celor din SM. Totuși, pacienții cu mixom atrial stâng prezintă adesea aspecte sugestive pentru o boală sistemică, cu scădere în greutate, febră, anemie, embolie sistemică și viteza de sedimentare a hematiilor și concentrație a IgG crescute. De obicei, nu se ascultă un CDM și, frecvent, semnele auscultatorii se modifică cu poziția corpului. Diagnosticul poate fi stabilit prin demonstrarea unei mase în atriul stâng, care produce ecouri caracteristice la ecocardiografia bidimensională.

CATETERISMUL CARDIAC ȘI ANGIOCARDIOGRAFIA Cateterismul jumătății stângi a cordului (capitolul 229) este extrem de util pentru a decide dacă valvulotomia este necesară la unii pacienți la care este dificil de estimat severitatea obstrucției prin teste noninvazive. Este de folos în evaluarea leziunilor asociate ca stenoza aortică (SAo) și regurgitația mitrală. Cateterismul și arteriografia coronariană nu sunt de obicei indispensabile pentru decizia privind intervenția chirurgicală la pacienții relativ tineri cu aspecte caracteristice de obstrucție severă la examenul clinic și ecocardiografie. În cazul bărbaților peste 45 de ani, al femeilor peste 55 de ani și în cazul pacienților mai tineri, angiografia coronariană este recomandabilă de obicei preoperator cu scopul de a depista pacienții cu obstrucție coronariană critică, cărora li se va practica bypass coronarian în momentul operației. Cateterismul și angiografia ventriculară stângă sunt de asemenea indicate la cei mai mulți pacienți care au suferit intervenții anterioare pe valva mitrală și care au dezvoltat din nou simptome severe; la asemenea pacienți, evaluarea clinică poate fi mai dificilă, iar studiile hemodinamice permit determinarea severității leziunii și planificarea inteligentă a procedurii chirurgicale.

Rx TRATAMENT

La adolescenții asimptomatici cu boală valvulară mitrală sunt importante profilaxia cu penicilină a infecțiilor cu streptococ beta-hemolitic (capitolul 236) și profilaxia endocarditei infecțioase (capitolul 126). La pacienții simptomatici, se obține o oarecare ameliorare de obicei prin restricția aportului de sodiu și diuretice orale în doze de întreținere. Glicozizii digitalici nu modifică hemodinamica și de obicei nu sunt utili pacienților cu stenoză pură și ritm sinusal, dar ei sunt necesari pentru rărirea ritmului ventricular la pacienții cu fibrilație atrială. La pacienții cu fibrilație atrială sau flutter, atunci când glicozizii cardiaci nu controlează suficient ritmul ventricular, pot fi adăugate doze mici de beta-blocante (de exemplu, atenolol 25-50 mg/zi). Hemoptizia

este tratată prin măsuri destinate să diminue presiunea venoasă pulmonară, incluzând repausul la pat, poziția șezând, restricția de sare și diureticele. Anticoagulantele vor fi administrate pentru cel puțin un an la pacienții cu SM care au prezentat embolii sistemice și/sau pulmonare, și continuu la cei cu fibrilație atrială.

La un pacient a cărui SM nu este suficient de severă pentru a autoriza tratamentul chirurgical sau valvuloplastia cu balon, dacă fibrilația atrială este de dată relativ recentă, este indicată restabilirea ritmului sinusal, farmacologic sau prin șoc electric sincronizat. De obicei, aceasta va fi realizată după 3 săptămâni de tratament cu anticoagulante. Conversia în ritm sinusal este rareori utilă la pacienții cu SM severă, în special la cei al căror atriu stâng este mult mărit sau a căror fibrilație atrială a fost prezentă pentru mai mult de un an, întrucât revenirea la fibrilația atrială este obișnuită.

Valvulotomia mitrală Dacă nu există o contraindicație specială, valvulotomia mitrală este indicată la pacientul simptomatic cu SM pură, a cărui orificiu eficient este mai mic de aproximativ 1,0 cm^2. De obicei, intervenția nu determină numai ameliorarea simptomatică și hemodinamică remarcabilă, ci și prelungirea supraviețuirii. În cazurile necomplicate, mortalitatea operatorie este mai mică de 2%. Cu toate acestea, nu există nici o dovadă că tratamentul chirurgical ameliorează prognosticul pacienților cu deteriorare funcțională ușoară sau absentă. De aceea, dacă nu a existat embolie sistemică recurentă, valvulotomia *nu* este recomandată la pacienții care sunt complet asimptomatici, indiferent de aspectele hemodinamice. Atunci când ameliorarea simptomatică după valvulotomie este neînsemnată, se poate concluziona că procedeul a fost ineficient, s-a produs insuficiență mitrală sau au fost prezente boală miocardiacă sau valvulară asociată. Recurența simptomelor la câțiva ani după ceea ce a părut a fi un rezultat inițial satisfăcător se datorează de obicei unei valvulotomii inadecvate, dar pot fi responsabile și alte leziuni valvulare, restenozarea valvei mitrale sau o combinație a acestor situații. Mai mult de jumătate din totalul pacienților supuși valvulotomiei mitrale necesită reintervenție în următorii 10 ani. La *pacienta gravidă* cu SM, dacă se constată congestie pulmonară în ciuda tratamentului medical intensiv, trebuie efectuat tratament chirurgical.

O intervenție pe cord deschis utilizând bypass-ul cardiopulmonar este de obicei preferabilă comisurotomiei pe cord închis. Pe lângă deschiderea comisurilor valvulare, sunt importante desfacerea oricărei fuzionări subvalvulare a mușchilor papilari și a cordajelor tendinoase, îndepărtarea trombilor atriali și îndepărtarea depozitelor mari de calciu, ameliorând astfel funcția valvulară. Valva poate fi înlocuită cu o proteză la pacienții la care este asociată insuficiență mitrală importantă, valva a fost sever deformată prin manipulări operatorii anterioare sau operația nu poate ameliora semnificativ funcția valvei. Întrucât mortalitatea intraoperatorie în cazul înlocurii valvei mitrale este încă de aproximativ 4% și există complicații pe termen lung ale înlocuirii valvulare, pacienții la care evaluarea preoperatorie sugerează posibilitatea necesității înlocuirii valvulare ar trebui operați numai dacă prezintă stenoză mitrală *critică*, adică un orificiu < 0,6 cm^2/m^2 suprafață corporală și sunt în clasa III NYHA, adică simptomatici la activitatea obișnuită, în ciuda tratamentului medical optim. Supraviețuirea totală la 10 ani după înlocuire valvulară este de aproximativ 65%. Prognosticul pe termen lung este mai prost la pacienții mai în vârstă și la cei cu invalidități pronunțate și scădere marcată a indexului cardiac preoperator

Valvuloplastia percutanată cu balon Este o alternativă la valvulotomia mitrală chirurgicală pentru pacienții cu stenoză mitrală reumatismală pură sau predominantă. Pacienții tineri, fără calcificări sau îngroșări valvulare extinse și fără deformare subvalvulară, sunt cei mai buni candidați pentru acest procedeu; în cazul lor, rezultatele se apropie de cele ale valvuloplastiei chirurgicale. Ea este folositoare în special la femeile gravide, dar poate fi utilizată de asemenea la pacienții mai vârstnici cu deformare valvulară severă și afecțiuni extracardiace grave, care au șanse operatorii scăzute (figura 245-7).

INSUFICIENȚA MITRALĂ

ETIOLOGIE La aproximativ o treime din cazuri, cauza insuficienței mitrale (IM) severe este boala cardiacă reumatismală cronică. Spre deosebire de SM, IM reumatismală se întâlnește mai frecvent la bărbați. Procesul reumatismal determină rigiditate, deformare și retracție a cuspelor valvulare, fuzionarea comisurilor, precum și scurtarea, contractarea și fuzionarea cordajelor tendinoase. De asemenea, IM poate apărea ca o anomalie congenitală (capitolul 235), cel mai obișnuit ca un defect al endocardului. IM poate apărea în cazul fibrozei unui mușchi papilar la pacienții cu infarct miocardic vindecat, precum și la pacienții cu infarct afectând inserția unui mușchi papilar. De asemenea, insuficiența tranzitorie poate apărea în timpul episoadelor de ischemie ce afectează un mușchi papilar sau miocardul adiacent și poate însoți crizele de angină pectorală. IM poate apărea în cazul dilatării marcate a ventriculului stâng de orice cauză, când dilatarea inelului mitral și deplasarea laterală a mușchilor papilari interferă cu coaptarea foițelor valvulare. În cardiopatia hipertrofică, foița anterioară a valvei mitrale este deplasată spre anterior în timpul sistolei, determinând regurgitare (capitolul 259). Calcificarea inelului mitral de cauză necunoscută, posibil degenerativă, care se întâlnește cel mai obișnuit la femeile în vârstă, poate fi de asemenea responsabilă de IM semnificativă. *Sindromul prolapsului de valvă mitrală* (vezi mai jos) este o altă cauză importantă de IM. IM *acută* poate apărea secundar unei endocardite infecțioase afectând valva sau cordajele tendinoase, în infarctul miocardic acut cu ruptura unui mușchi papilar sau a unuia din capetele lui, ca o consecință a traumatismului sau în urma rupturii aparent spontane a unui cordaj.

Indiferent de cauză, IM severă este adesea progresivă, deoarece mărirea atriului stâng tensionează foița mitrală posterioară îndepărtând-o de orificiul mitral și agravând astfel disfuncția valvulară. Similar, dilatarea ventriculului stâng mărește regurgitarea, care la rândul ei dilată suplimentar atriul și ventriculul stâng, producând ruptura cordajelor și determinând un cerc vicios; de aici și aforismul „insuficiența mitrală generează insuficiență mitrală".

FIZIOPATOLOGIE Rezistența la golirea ventriculului stâng este scăzută la pacienții cu IM. Ca o consecință, ventriculul stâng este decomprimat către atriul stâng în timpul ejecției și odată cu reducerea dimensiunii ventriculului stâng există o scădere rapidă a tensiunii ventriculare stângi, adică o reducere progresivă a postsarcinii ventriculului stâng. Compensarea inițială a IM acute constă într-o golire sistolică mai completă a ventriculului stâng. Cu toate acestea, volumul ventriculului stâng crește progresiv pe măsură ce severitatea regurgitării crește și funcția ventriculului stâng se deteriorează. Aceasta este adesea însoțită de un debit cardiac diminuat către aortă. Volumul regurgitat variază direct proporțional cu presiunea sistolică din ventriculul stâng și cu dimensiunea orificiului de regurgitare, ultimul fiind la rândul lui profund influențat de gradul de dilatare a ventriculului stâng.

De obicei, unda *v* de pe curba de presiune a atrului stâng este proeminentă.

În timpul protodiastolei, pe măsură ce atriul stâng dilatat se golește brusc, există un *y* foarte rapid descendent, atât timp cât nu există SM asociată (figura 229-7). În IM cronică există adesea o creștere a complianței ventriculului stâng; astfel, volumul ventricular poate fi mărit cu o creștere mică a presiunii telediastolice. Debitul cardiac eficient către aortă

scade de obicei la pacienții cu simptome severe. Un gradient scurt, protodiastolic poate apărea la pacienții cu insuficiență pură, ca un rezultat al fluxului sanguin rapid printr-un orificiu mitral de dimensiune normală.

Apariția promptă a substanței de contrast în atriul stâng, în urma injectării ei în ventriculul stâng semnifică prezența IM. Volumul regurgitant poate fi măsurat prin determinarea diferenței dintre volumul bătaie total al ventriculului stâng, estimat angiocardiografic și debitul sistolic eficient către aortă, determinat prin metoda Fick (capitolul 229). Calitativă, dar utilă din punct de vedere clinic, estimarea severității insuficienței se poate realiza prin ecocardiografia Doppler, spectral ecocardiografia Doppler color de flux și prin observarea pe cineangiogramă a gradului de opacifiere a atriului stâng, în urma injectării substanței de contrast în ventriculul stâng.

Complianța, adică relația presiune-volum a atriului stâng și a patului venos pulmonar influențează tabloul clinic. Pacienții cu *complianță normală sau redusă* prezintă de obicei IM *acută*, dilatare mică a atriului stâng, dar creștere marcată a presiunii atriale stângi, în special a undei *v*. Edemul pulmonar apare frecvent. Pacienții cu o *creștere marcată a complianței atriale stângi* sunt la capătul opus al spectrului, prezentând IM severă, veche, cronică, dilatare importantă a atriului stâng, iar presiunea atrială stângă și presiunea din artera pulmonară normale sau doar puțin crescute. Acești pacienți se plâng de obicei de oboseală accentuată și astenie secundare unui debit cardiac scăzut, în timp ce simptomele determinate de congestia pulmonară sunt mai puțin importante; fibrilația atrială este aproape întotdeauna prezentă. Cel mai obișnuit grup cuprinde pacienții ale căror aspecte clinice și hemodinamice sunt intermediare între cele ale celorlalte două grupe, aceștia având grade variate de dilatare a atriului stâng și creștere semnificativă a presiunii atriale stângi. Simptomele sunt secundare atât debitului cardiac scăzut cât și congestiei pulmonare.

SIMPTOME Fatigabilitatea, dispneea de efort și ortopneea sunt cele mai importante acuze ale pacienților cu IM severă cronică. Hemoptizia și emboliile sistemice se întâlnesc de asemenea dar mai rar în IM decât în SM. Insuficiența cardiacă dreaptă, cu congestie hepatică dureroasă, edem gambier, vene jugulare destinse, ascită și insuficiență tricuspidiană, poate fi observată la pacienții cu IM care prezintă asociat boală vasculară pulmonară și hipertensiune pulmonară importantă. La pacienții cu IM *acută* severă, insuficiența ventriculară stângă cu edem pulmonar acut și/sau colaps cardiovascular este întâlnită frecvent.

EXAMEN FIZIC Tensiunea arterială este de obicei normală, iar în IM severă pulsul arterial este adesea caracterizat printr-un vârf ascuțit. Pulsul venos jugular evidențiază unde *a* anormal de proeminente la pacienții cu ritm sinusal și hipertensiune pulmonară importantă, și unde *v* proeminente la cei cu insuficiență tricuspidiană severă de însoțire.

Palparea Un freamăt sistolic este adesea palpabil la apex, ventriculul stâng este hiperkinetic cu un impuls sistolic energic și o undă a umplerii rapide palpabilă, și șocul apexian este adesea deplasat lateral. Când atriul stâng este mult dilatat, el se poate extinde anterior și expansiunea lui poate fi palpată de-a lungul marginii sternale tardiv în timpul sistolei ventriculare, semănând cu mișcarea ventriculului drept. Combinația dintre retracția ventriculului stâng și expansiunea atriului stâng în timpul sistolei poate produce o mișcare caracteristică de balans al toracelui la fiecare ciclu cardiac. La pacienții cu hipertensiune pulmonară importantă, pot fi palpate un șoc ușor al ventriculului drept și mișcarea de închidere a valvei pulmonare.

Auscultația Zgomotul I cardiac este de obicei absent, diminuat sau acoperit de suflu sistolic; un zgomot de închidere a mitralei întărit este util pentru excluderea insuficienței severe. La pacienții cu IM severă, valva aortică se poate închide prematur, determinând dedublarea largă a zgomotului II. Un CDM indică SM asociată, dar nu exclude predominanța insuficienței. Un zgomot III (Z_3) de tonalitate joasă, apărut la 0,12-0,17 s după zgomotul de închidere a valvei aortice, adică la terminarea fazei de umplere rapidă a ventriculului stâng, este considerat a fi produs de tensionarea bruscă a mușchilor papilari, cordajelor tendinoase și foițelor valvulare și este un semn auscultator important de IM severă. Absența unui zgomot III (Z_3) arată că, dacă IM există, ea poate să nu fie severă. Z_3 poate fi urmat adesea după un interval scurt de un suflu diastolic scurt, uruit, chiar în absența SM. Un zgomot IV poate fi adesea auscultat la pacienții cu IM acută severă cu debut recent, care sunt în ritm sinusal. Un suflu presistolic nu se auscultă în mod obișnuit la pacienții cu IM pură și ritm sinusal, dar el este prezent atunci când este asociată SM importantă.

Un suflu sistolic de cel puțin gradul III/VI ca intensitate este cel mai caracteristic semn auscultator în IM severă. El este de obicei holosistolic (capitolul 227), dar poate fi descrescendo și poate înceta în telesistolă la pacienții cu IM acută severă atunci când unda *v* înaltă de pe curba presiunii atriale stângi diminuă gradientul presional ventriculo-atrial stâng telesistolic. În IM produsă de disfuncția mușchilor papilari sau de prolapsul valvei mitrale (PVM), suflul sistolic începe în mezosistolă (vezi mai jos). De obicei, suflul sistolic este cel mai intens la apex și iradiază în axilă. Cu toate acestea, la pacienții cu ruptură de cordaje tendinoase sau afectare predominantă a foiței mitrale posterioare, jetul regurgitant lovește peretele atriului stâng adiacent rădăcinii aortei și suflul sistolic se transmite către baza cordului, putând fi confundat cu suflul de stenoză aortică (SA). La pacienții cu ruptură de cordaje tendinoase suflul sistolic poate avea caracter de „țipăt de pescăruș“; la pacienții cu prolaps de valvă mitrală, suflul poate avea caracter muzical. Suflul sistolic de IM este intensificat de efortul izometric, dar este diminuat în timpul manevrei Valsalva.

EXAMEN DE LABORATOR **Electrocardiograma** La pacienții cu ritm sinusal există semne de dilatare a atriului stâng, dar poate exista și dilatarea atriului drept atunci când hipertensiunea pulmonară este severă. IM severă cronică, cu dilatarea atriului stâng este asociată, de obicei, cu fibrilația atrială. La mulți pacienți nu există semne electrocardiografice clare de dilatare a ambilor ventriculi. La alții, semnele de hipertrofie ventriculară stângă sunt prezente.

Ecocardiograma Ecocardiografia Doppler spectral și ecocardiografia Doppler color de flux sunt cele mai precise tehnici neinvazive pentru detectarea și estimarea IM. Atriul stâng este de obicei mărit și/sau prezintă pulsații ample; ventriculul stâng poate fi hiperkinetic. În cazul rupturii de cordaje tendinoase sau al valvei balante, se poate observa mișcarea grosolană, dezordonată a foițelor afectate. Pot fi identificate frecvent elemente care ajută la determinarea etiologiei IM. Acestea includ vegetații asociate cu endocardita infecțioasă, coaptarea incompletă a foițelor mitrale anterioară și posterioară, calcificarea inelului, precum și dilatarea, anevrismul sau diskinezia ventriculului stâng. Ecocardiograma la pacienții cu PVM este descrisă mai jos.

Radiografia Atriul stâng și ventriculul stâng sunt camerele dominante; în cazurile cronice, atriul stâng poate fi mult mărit și formează marginea dreaptă a siluetei cardiace. Uneori se observă congestie venoasă pulmonară, edem interstițial și linii Kerley B. La pacienții cu o combinație de IM și SM evoluând de mai multă vreme, se observă în mod obișnuit calcificarea importantă a foițelor mitrale. Se poate vizualiza calcificarea inelului mitral. Ventriculografia stângă de constrast este utilă pentru cuantificarea IM.

Rx TRATAMENT

Medical Tratamentul nechirurgical al IM este orientat către restrângerea acelor activității fizice care determină de obicei dispnee sau oboseală excesivă, reducerea aportului de sodiu și creșterea excreției de sodiu printr-o utilizare corespunzătoare

a diureticelor (capitolul 233). Vasodilatatoarele și glicozizii digitalici cresc debitul către aortă al ventriculului stâng insuficient. Nitroprusiatul (capitolul 233) sau nitroglicerina, administrate intravenos, sunt utile pentru a reduce postsarcina și astfel volumul fluxului regurgitant la pacienții stabilizați cu IM acută și/sau severă. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IEC) sunt utili în IM cronică, la fel și hidralazina. Pentru conversia fibrilației atriale în ritm sinusal se aplică aceleași considerații ca la pacienții cu SM. In stadiile avansate ale insuficienței cardiace, anticoagulantele și ciorapii elastici sunt utilizați pentru a diminua predispoziția la tromboză venoasă și embolie pulmonară.

Chirurgical Selectarea pacienților pentru tratamentul chirurgical trebuie să pună în balanță caracterul cronic, adesea lent progresiv al bolii, cu riscurile imediate și pe termen lung induse de reconstrucția sau înlocuirea valvei. Pacienții cu IM care sunt asimptomatici sau sunt simptomatici numai în timpul efortului intens nu sunt considerați a fi candidați pentru tratamentul chirurgical, întrucât starea lor se poate menține stabilă pentru mulți ani. Pe de altă parte, dacă nu sunt contraindicații, tratamentul chirurgical trebuie propus pacienților cu IM severă, ale căror limite de efort nu le permit să muncească program complet sau să efectueze activități casnice obișnuite în ciuda tratamentului medical optim. Chiar la pacienții cu simptome ușoare, tratamentul chirurgical este indicat atunci când disfuncția ventriculului stâng este progresivă, cu volumul telesistolic al ventriculului stâng (estimat angiografic) crescând peste 50 ml/m^2 și/sau dimensiunea telesistolică a cavității ecografic crescând peste 45 mm/m^2. La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, riscurile chirurgicale cresc mult, recuperarea funcției ventriculare stângi deteriorate este incompletă, iar supraviețuirea pe termen lung este redusă. Cu toate acestea, tratamentul conservator are puține de oferit acestor pacienți, de aceea tratamentul chirurgical poate fi indicat chiar într-un stadiu avansat al bolii și, uneori, ameliorarea clinică și hemodinamică după tratamentul chirurgical este spectaculoasă la pacienții cu boală avansată. Deși cei mai mulți pacienți care supraviețuiesc intervenției chirurgicale par să fie mult ameliorați, poate persista un grad de disfuncție miocardică.

Cateterismul inimii drepte și al celei stângi și angiocardiografia ventriculului stâng sunt indicate de obicei atunci când se intenționează un tratament chirurgical. Aceste studii sunt utile pentru confirmarea prezenței insuficienței severe și ajută la identificarea pacienților cu boală miocardică primitivă și IM funcțională, relativ ușoară, care nu beneficiază în mod obișnuit de intervenție chirurgicală. Studiile hemodinamice sunt de asemenea utile pentru descoperirea și evaluarea severității oricăror leziuni valvulare asociate, care pot să fie corectate în timpul operației sau care pot limita ameliorarea finală a pacientului dacă ele rămân netratate. Angiografia coronariană identifică pacienții care necesită concomitent revascularizare coronariană.

Tratamentul chirurgical al IM, în special al celei determinate de valve sever deformate, cu foițe valvulare scorojite, calcificate secundar RAA, necesită înlocuirea valvei cu o proteză, deși la o proporție crescândă de pacienți, în special la cei cu dilatare importantă a inelului, valvă balantă, PVM cordaje rupte sau endocardită infecțioasă, pot fi eficiente reconstrucția aparatului valvular mitral (valvuloplastie mitrală) și/sau anuloplastie mitrală. Reconstrucția valvulară ar trebui realizată oricând este posibil, întrucât riscul operator este de aproximativ jumătate (1-4%) față de cel asociat înlocuirii valvulare. De asemenea, reconstrucția protejează pacientul de reacțiile adverse pe termen lung ale înlocuirii valvulare (complicațiile tromboembolice și hemoragice, în cazul protezelor mecanice și insuficiența tardivă a valvelor necesitând înlocuirea repetată a acestora în cazul bioprotezelor). În plus, prin conservarea integrității mușchilor papilari și a aparatului subvalvular, valvuloplastia mitrală menține funcția ventriculului stâng.

PROLAPSUL VALVEI MITRALE

Prolapsul valvei mitrale (PVM), care mai este denumit și *sindrom clic-suflu sistolic, sindrom Barlow, sindrom de valvă flască* și *sindrom de balonizare a valvei mitrale*, este un sindrom clinic obișnuit, dar foarte variabil, determinat de procese patogenice diverse ale aparatului valvular mitral. Printre acestea se numără țesutul excesiv sau restant al foițelor mitrale, care este afectat frecvent de degenerare mixomatoasă și concentrația mult crescută de mucopolizaharid acid. Este o descoperire frecventă la pacienții cu defecte moștenite de țesut conjunctiv, inclusiv sindromul Marfan (capitolul 348), osteogeneza imperfecta și sindrom Ehler-Danlos. Totuși, la cei mai mulți pacienți cu PVM degenerarea mixomatoasă este limitată la foițele valvulare mitrale fără alte manifestări clinice ale bolii; foița posterioară este de obicei mai afectată decât cea anterioară și inelul valvei mitrale este adesea mult dilatat. La mulți pacienți, cordajele tendinoase alungite, restante determină sau contribuie la producerea regurgitării.

La majoritatea pacienților cu PVM, cauza este necunoscută, dar la unii din ei aceasta pare a fi o boală de colagen determinată genetic. A fost incriminată o scădere a producției de colagen de tip III, iar microscopia electronică a evidențiat fragmentarea fibrilelor de colagen. PVM poate fi asociat cu deformări ale scheletului toracic similare cu cele din sindromul Marfan, dar nu atât de severe, incluzând boltă palatină mult arcuată și deformări ale toracelui și coloanei vertebrale toracale. De asemenea, PVM poate apărea ca o sechelă a reumatismului articular acut, în boala cardiacă reumatismală cronică, după comisurotomia mitrală, în cardiopatia ischemică, în cardiomiopatii, precum și la 20% din pacienții cu defect septal atrial de tip ostium secundum.

PVM poate determina stres excesiv al mușchilor papilari care, la rândul lui, conduce la disfuncție și ischemie a mușchilor papilari și a miocardului ventricular subiacent; ruptura de cordaje tendinoase și dilatarea și calcificarea progresivă a inelului contribuie de asemenea la insuficiență valvulară, care induce apoi și mai mult stres asupra aparatului valvular mitral suferind, creându-se astfel un cerc vicios. Modificările electrocardiografice (vezi mai jos) și aritmiile ventriculare par să fie determinate de disfuncția ventriculară regională legată de stresul crescut indus asupra mușchilor papilari.

ASPECTE CLINICE PVM este mai frecvent la femei și a fost observat la o categorie largă de vârstă, dar cel mai obișnuit între 14 și 30 ani. La unii pacienți există o incidență familială crescută, sugerând o transmitere ereditară autosomal dominantă.

PVM cuprinde un spectru larg de grade de severitate, începând de la pacienții care prezintă numai clic și suflu sistolic, cu prolaps ușor al foiței posterioare a valvei mitrale, până la cei cu IM severă determinată de ruptura cordajelor și prolaps masiv al ambelor foițe. La mulți pacienți, această afecțiune evoluează de-a lungul anilor sau deceniilor.

Cei mai mulți pacienți sunt asimptomatici și rămân așa pentru tot restul vieții. Cu toate că IM severă este o complicație relativ neobișnuită a PVM, acesta din urmă a devenit cea mai frecventă cauză de IM izolată *severă* în S.U.A. Pacienții au prezentat aritmii, cel mai frecvent extrasistole ventriculare și tahicardie supraventriculară și ventriculară paroxistică; acestea pot determina palpitații, senzație de cap gol și sincope. Moartea subită este o complicație foarte rară. Mulți pacienți prezintă durere toracică dificil de evaluat. Ea este adesea iradiată substernal, puțin legată de efort și rareori seamănă cu angina pectorală tipică. Au fost constatate atacuri ischemice cerebrale tranzitorii secundare embolilor plecați din valva mitrală datorați erodării endoteliale. Endocardita infecțioasă se poate întâlni la pacienții cu IM asociată cu PVM.

Auscultația Cea mai importantă constatare este clicul mezo- sau telesistolic (nu de ejecție), care apare la 0,14 s sau mai mult după zgomotul I și este considerat a fi produs de tensionarea bruscă a cordajelor tendinoase subțiri, alungite, sau de foița mitrală prolabată, la momentul deschiderii maxime. Clicul sistolic poate fi multiplu și poate fi urmat de un suflu telesistolic crescendo-descrescendo, de tonalitate înaltă, uneori țiuitor sau de „claxon“, care este auscultat cel mai bine la apex. Clicul și suflul apar mai precoce în poziție ridicată, la manevra Valsalva sau la inhalarea de nitrit de amil, intervenții care scad volumul ventricular stâng, exagerând înclinația spre prolapsul foiței mitrale. Dimpotrivă, poziția pe vine și efortul izometric, care cresc volumul telediastolic al ventriculului stâng, diminuă tendința foițelor valvei mitrale de a prolaba și complexul clic-suflu este întârziat sau chiar poate să dispară. Unii pacienți prezintă clic mezosistolic fără suflu, alții prezintă suflu fără clic.

EXAMENE DE LABORATOR *Electrocardiograma* este cel mai adesea normală, dar poate evidenția unde T bifazice sau negative în derivațiile DII, DIII și aVF și uneori extrasistole supraventriculare sau ventriculare. *Ecocardiografia bidimensională* este utilă în mod particular pentru identificarea poziției anormale și a prolapsului foițelor valvei mitrale; o definiție ecocardiografică utilă a PVM este deplasarea sistolică (în secțiunea parasternală) a foițelor valvei mitrale în atriul stâng, cu coaptare superior față de planul inelului mitral. Îngroșarea foițelor valvei mitrale identifică un subgrup de pacienți cu risc mai mare de endocardită infecțioasă și de dezvoltare a IM severe. *Ecografia color* și *studiile Doppler* sunt utile pentru depistarea și evaluarea IM concomitente. În general, *angiocardiografia* evidențiază prolapsul foiței posterioare, uneori a ambelor foițe și, rareori, IM severă.

℞ TRATAMENT

Tratamentul pacienților cu PVM constă în calmarea pacientului asimptomatic fără IM severă sau aritmii, prevenirea endocarditei infecțioase prin profilaxie cu antibiotice la pacienții cu suflu sistolic și/sau aspecte ecocardiografice de îngroșare a foițelor valvei mitrale și ameliorarea durerii toracice atipice; beta-blocantele au fost considerate ca fiind utile în această privință, cu toate că utilizarea lor este empirică. Dacă tahiaritmiile sunt simptomatice, pot fi administrați agenți antiaritmici indicați prin studii electrofiziologice. Dacă pacientul prezintă IM severă simptomatică este indicată reconstrucția (sau, rareori, înlocuirea) valvei mitrale. Antiagregantele plachetare, cum ar fi aspirina, vor fi administrate la pacienții cu atacuri ischemice tranzitorii; dacă acestea nu sunt eficiente, vor fi utilizate anticoagulante.

STENOZA AORTICĂ

Stenoza aortică (SA) se întâlnește la aproximativ o pătrime din totalul pacienților cu afecțiune cardiacă valvulară cronică; aproximativ 80% din pacienții adulți cu SA valvulară simptomatică sunt bărbați.

ETIOLOGIE SA poate fi congenitală, secundară inflamației reumatismale a valvei aortice sau determinată de calcificarea degenerativă a cuspelor aortice de cauză necunoscută. *Valva afectată congenital* poate fi deja stenozată la naștere (vezi capitolul 235) și poate deveni progresiv mai fibroasă, calcificată și stenozantă. La alți pacienți, valva poate fi deformată congenital, de obicei bicuspidă, fără îngustare importantă a orificiului aortic în timpul copilăriei; arhitectura ei anormală face ca foițele să fie susceptibile la stresuri hemodinamice, altminteri obișnuite, care în final conduc la îngroșare, calcificare, creștere a rigidității valvulare și îngustare a orificiului aortic.

Endocardita reumatismală a foițelor aortice produce fuzionarea comisurilor, determinând uneori o valvă bicuspidă. Aceasta, la rândul ei, face ca foițele să fie mai susceptibile la traumatism și, în final, conduce la calcificare și îngustare suplimentară. Cu timpul, obstrucția ejecției ventriculului stâng determină disfuncție clinică severă; valva este de obicei o masă calcificată rigidă și examinarea atentă poate face dificil sau chiar imposibil de determinat etiologia procesului de bază. SA reumatismală este aproape întotdeauna asociată cu afectarea reumatismală a valvei mitrale. O etiologie reumatismală este susținută de un istoric de reumatism articular acut și de insuficiența aortică severă asociată.

SA calcificată idiopatică (cunoscută de asemenea ca SA senilă, sclerotică sau sclerocalcificată) se întâlnește cel mai adesea la vârstnici și poate fi asociată cu fibroza și fuzionarea cuspelor valvulare; procesul patologic este considerat a fi unul degenerativ – un fenomen „uzură și ruptură“. Această afecțiune poate determina multe din suflurile sistolice caracteristice ale SA. Cu toate acestea, obstrucția valvulară este de obicei relativ ușoară și de mică importanță hemodinamică; ea poate produce uneori obstrucție critică.

ALTE FORME DE OBSTRUCȚIE A EJECȚIEI VENTRICULULUI STÂNG În afară de SA valvulară, alte trei leziuni pot fi responsabile de obstrucția ejecției ventriculului stâng:

1. *Cardiomiopatia hipertrofică*. Această afecțiune este caracterizată prin hipertrofia marcată a ventriculului stâng, afectând în special septul interventricular al căii de ejecție a ventriculului stâng, și poate determina obstrucție subaortică, așa cum este descris în capitolul 239.
2. *SA subvalvulară congenitală discretă*. Această anomalie congenitală este produsă fie de un diafragm membranos, fie de o creastă fibroasă imediat sub valva aortică (capitolul 235).
3. *SA supravalvulară*. Această anomalie congenitală neobișnuită este produsă de îngustarea aortei ascendente sau de un diafragm fibros cu deschidere mică imediat deasupra valvei aortice (capitolul 235).

FIZIOPATOLOGIE Obstrucția ejecției ventriculului stâng determină un gradient sistolic de presiune între ventriculul stâng și aortă. Atunci când, experimental, obstrucția severă este produsă brusc, ventriculul stâng răspunde prin dilatare și reducere a volumului bătaie. Cu toate acestea, la unii pacienți obstrucția poate fi prezentă de la naștere și/sau se dezvoltă progresiv pe parcursul mai multor ani, iar debitul ventriculului stâng este menținut prin prezența hipertrofiei ventriculului stâng. Aceasta se comportă ca un mecanism compensator util deoarece ea reduce către normal tensiunea sistolică dezvoltată de fiecare segment al miocardului. Un gradient presional transvalvular mare între ventriculul stâng și aortă poate exista timp de mulți ani fără reducerea debitului cardiac, dilatarea ventriculului stâng sau dezvoltarea simptomatologiei; aceste modificări apar în cele din urmă.

Un gradient sistolic de presiune depășind 50 mmHg, plasat în calea unui debit cardiac normal sau a unui orificiu aortic eficace mai mic de aproximativ 0,5 cm^2/m^2 de suprafață corporală, adică mai mic de o treime din orificiul normal, este în general considerat a reprezenta obstrucția critică în calea ejecției ventriculului stâng. Curba presiunii din ventriculul stâng evidențiază un vârf rotunjit, pe măsură ce contracția acestei camere devine progresiv mai izometrică. Presiunea telediastolică crescută a ventriculului stâng, observată la mulți pacienți cu SA severă, nu semnifică în mod necesar prezența dilatării sau a insuficienței ventriculului stâng, dar poate reflecta complianța diminuată a peretelui hipertrofiat al ventriculului stâng.

O undă *a* largă pe curba de presiune atrială stângă este prezentă de obicei în SA severă. Dispariția contracției atriale viguroase, sincrone, așa cum se întâlnește în fibrilația atrială sau în disociația atrioventriculară, poate conduce la o agravare

rapidă a simptomatologiei. Deși debitul cardiac în repaus este între limitele normale la majoritatea pacienților cu SA severă, el poate să nu crească suficient în timpul efortului. Tardiv în cursul evoluției bolii, debitul cardiac și gradientul de presiune ventricul stâng-aortă scad, iar presiunea medie în atriul stâng, presiunea capilară pulmonară, presiunea arterială pulmonară și presiunea din ventriculul drept cresc.

Masa musculară ventriculară stângă hipertrofiată crește necesarul în oxigen al miocardului. În plus, chiar în absența unei boli coronariene obstructive, pot exista interferențe cu fluxul sanguin coronarian deoarece presiunea care comprimă arterele coronare depășește presiunea de perfuzie coronariană. Semne metabolice de ischemie miocardică pot fi demonstrate la pacienții cu SA, atât în prezența stenozării arterelor coronare, cât și în absența acestei afecțiuni.

O proporție importantă a pacienților cu SA reumatismală prezintă boală valvulară mitrală asociată. SA intensifică severitatea insuficienței mitrale prin creșterea presiunii ce propulsează sângele din ventriculul stâng în atriul stâng.

SIMPTOME SA are rareori importanță hemodinamică sau clinică atâta timp cât orificiul valvular stenozat este mai mare de o treime din normal, adică > 0,5 cm^2/m^2 la adulți. Datorită capacității ventriculului stâng hipertrofiat de a genera presiuni intraventriculare crescute necesare unui volum bătaie normal, chiar și SA critică poate exista timp de mulți ani fără apariția simptomatologiei.

Cei mai mulți pacienți cu SA pură sau predominantă prezintă obstrucție care se accentuează progresiv timp de ani de zile, dar nu devin simptomatici până în deceniile al cincilea-al șaptelea de viață. Dispneea de efort, angina pectorală și sincopa sunt cele trei simptome cardinale. Adesea există un istoric de progresiune insidioasă a fatigabilității și dispneei, asociat cu restrângerea gradată a activităților. *Dispneea* este determinată în principal de creșterea presiunii capilare pulmonare; aceasta din urmă este determinată de creșterile presiunilor telediastolice din atriul stâng și ventriculul stâng, secundar reducerii complianței și/sau dilatării ventriculare stângi. *Angina pectorală* se dezvoltă de obicei puțin mai târziu și reflectă un dezechilibru între necesitățile crescute de oxigen ale miocardului și disponibilitățile reduse de oxigen; primele sunt determinate de masa miocardică și presiunea intraventriculară crescute, în timp ce ultimele pot fi determinate de boala coronariană concomitentă, care nu este neobișnuită la pacienții cu SA, precum și de comprimarea vaselor coronariene de către miocardul hipertrofiat. Astfel, angina se poate întâlni în SA severă, chiar și în lipsa unei boli coronariene epicardice obstructive. *Sincopa de efort* poate fi determinată de o scădere a presiunii arteriale cauzată de vasodilatația din mușchii în activitate și vasoconstricția inadecvată din mușchii în repaus în condițiile unui debit cardiac fix, sau de o scădere bruscă a debitului cardiac determinată de o aritmie.

Întrucât debitul cardiac de repaus este de obicei bine conservat până târziu în cursul evoluției bolii, fatigabilitatea marcată, senzația de slăbiciune, cianoza periferică și alte manifestări clinice de debit cardiac scăzut nu sunt de obicei importante până când acest stadiu este atins. Ortopneea, dispneea paroxistică nocturnă și edemul pulmonar, adică simptome de insuficiență ventriculară stângă apar de asemenea numai în stadiile avansate ale bolii. Hipertensiunea pulmonară severă conducând la insuficiență ventriculară dreaptă și hipertensiunea venoasă sistemică, hepatomegalia, fibrilația atrială și insuficiența tricuspidiană sunt de obicei aspecte preterminale.

Când SA și SM coexistă, scăderea debitului cardiac indusă de SM reduce gradientul de presiune transaortic și astfel maschează multe din manifestările clinice de SA. Cateterismul inimii stângi este util pentru definirea importanței relative a fiecărei anomalii valvulare.

EXAMEN FIZIC Tensiunea arterială sistemică este de obicei în limite normale. Cu toate acestea, în stadiile tardive când volumul bătaie diminuă, tensiunea sistolică poate scădea

și presiunea pulsului se reduce. Hipertensiunea sistolică este neobișnuită la pacienții cu SA importantă și o presiune sistolică arterială bazală depășind 200 mmHg exclude practic stenoza severă a acestei valve. Pulsul arterial periferic palpat la artera carotidă sau brahială prezintă o curbă ascendentă lentă către un vârf tardiv, susținut (pulsus parvus et tardus).La bătrâni rigiditatea peretelui arterial poate masca acest semn fizic important. Un puls arterial sistolic dublu la palpare, așa-numitul puls bisferiens, exclude SA pură sau predominantă și semnifică insuficiență aortică predominantă. În stadiile tardive ale SA valvulare, când presiunea pulsului este redusă, amplitudinea pulsului poate fi atât de mică, încât incizura anacrotă a pulsului și întârzierea acestuia pot deveni dificil de apreciat. La mulți pacienți, unda *a* a pulsului venos jugular este accentuată. Aceasta se datorează distensibilității diminuate a cavității ventriculare drepte determinate de bombarea septului interventricular hipertrofiat.

Palparea Șocul apexian este de obicei dinamic și deplasat lateral, reflectând prezența hipertrofiei ventriculare stângi. Poate fi constatat un șoc apexian dublu, în special în poziția de decubit lateral stâng a pacientului; prima expansiune spre exterior se produce în timpul sistolei atriale și reflectă contribuția importantă adusă de contracția atrială la umplerea ventriculară, în timp ce a doua se produce în timpul sistolei ventriculare și de obicei este puternică și susținută în timpul ejecției. Ventriculul drept este palpabil atunci când în stadiile tardive se dezvoltă hipertensiunea pulmonară. În general, este prezent un freamăt sistolic la baza cordului în fosa suprasternală și de-a lungul arterelor carotide; uneori acesta se poate palpa numai în expir, pacientul stând aplecat în față. La pacienții care nu prezintă emfizem pulmonar important, perete toracic gros, deformare toracică sau insuficiență cardiacă, absența unui freamăt sistolic sugerează că stenoza aortică este relativ ușoară.

Auscultația Ritmul este în general regulat până în fazele tardive ale evoluției bolii; alteori, fibrilația atrială sugerează posibilitatea unei boli valvulare mitrale asociate. Un zgomot protosistolic de ejecție, de fapt zgomotul de deschidere a valvei aortice, se poate ausculta frecvent la copiii și adolescenții cu SA valvulară congenitală *necalcificată*. Acest zgomot dispare de obicei atunci când valva devine calcificată și rigidă. Zgomotul de închidere a valvei aortice poate fi de asemenea identificat, cel mai adesea la pacienții cu SA care prezintă valve flexibile, iar calcificarea diminuă, în mod asemănător, intensitatea acestui zgomot. Pe măsură ce SA avansează ca severitate, sistola ventriculului stâng se poate prelungi, astfel încât zgomotul de închidere a valvei aortice nu mai precede zgomotul de închidere a valvei pulmonare; cele două componente pot deveni sincrone sau închiderea valvei aortice poate chiar urma închiderii valvei pulmonare, determinând dedublarea paradoxală a zgomotului II (capitolul 227). Frecvent, zgomotul IV se poate ausculta la apex, reflectând prezența hipertrofiei ventriculare stângi și o presiune telediastolică crescută a ventriculului stâng; zgomotul III se întâlnește în general atunci când ventriculul stâng se dilată și devine insuficient.

Suflul de SA este în mod caracteristic un suflu sistolic de ejecție care începe la scurt timp după zgomotul I, crește în intensitate, atinge un vârf către mijlocul ejecției și se sfârșește imediat înaintea închiderii valvei aortice (capitolul 227). Acest suflu este de obicei de tonalitate joasă, aspru și rugos, cel mai intens la baza cordului, cel mai frecvent în spațiul II intercostal drept. El iradiază în fosa suprasternală și de-a lungul arterelor carotide. Uneori iradiază spre apex și poate fi confundat cu suflul sistolic de IM; totuși, acesta din urmă este de obicei holosistolic. La aproape toți pacienții cu obstrucție severă, suflul este cel puțin de gradul III-VI. La pacienții cu grade ușoare de obstrucție sau la cei cu stenoză severă și insuficiență cardiacă, la care volumul bătaie și debitul transvalvular sunt reduse, suflul poate fi relativ scurt și puțin intens.

EXAMEN DE LABORATOR **Electrocardiograma** Aceasta evidențiază hipertrofia ventriculară stângă la majoritatea pacienților cu SA severă (capitolul 228). În cazurile avansate devin evidente subdenivelarea segmentului ST și negativarea undei T („forțare" ventriculară stâng), în derivațiile standard DI și aVL și în derivațiile precordiale stângi. Cu toate acestea, nu există o corelație strânsă între electrocardiogramă și severitatea hemodinamică a obstrucției, iar absența semnelor electrocardiografice de hipertofie ventriculară stângă nu exclude obstrucția severă. Mărirea atriului stâng va sugera posibilitatea unei boli valvulare mitrale asociate.

Ecocardiograma Constatările cheie sunt hipertrofia ventriculară stângă, iar la pacienții cu calcificare valvulară, ecourile multiple, luminoase, groase, din interiorul rădăcinii aortei. Excentricitatea cuspelor valvei aortice este caracteristică valvelor bicuspide congenitale. Imaginile prin ecografie transesofagiană arată orificiul stenozat. Dilatarea ventriculului stâng și fracția de scurtare diminuată reflectă deteriorarea funcției ventriculului stâng. Gradientul transaortic valvular poate fi estimat prin ecocardiografie Doppler. Ecocardiografia este utilă în special pentru a identifica anomaliile valvulare, cum ar fi stenoza mitrală și insuficiența aortică, care însoțesc uneori SA și pentru a diferenția stenoza valvulară de cardiomiopatia hipertrofică obstructivă.

Radiografia Întrucât dezvoltarea hipertrofiei ventriculare stângi concentrice este răspunsul inițial la obstrucția în calea ejecției ventriculului stâng, radiografia toracică poate releva timp de mai mulți ani absența sau o creștere globală a cordului. Hipertrofia fără dilatare poate produce o oarecare rotunjire a apexului cardiac în proiecție frontală și deplasare mică posterioară în proiecție laterală; SA critică este asociată frecvent cu dilatarea poststenotică a aortei ascendente. De obicei, calcificarea aortică este ușor de evidențiat la examenul fluoroscopic, utilizând un întăritor de imagine, sau la ecocardiografie; *absența calcificării valvulare la un adult sugerează faptul că nu este prezentă SA valvulară severă*. În stadiile tardive ale bolii pe măsură ce ventriculul stâng se dilată, apar tot mai multe semne de mărire a ventriculului stâng, semne radiologice de congestie pulmonară, precum și de mărire a atriului stâng, arterei pulmonare și jumătății drepte a inimii.

Cateterismul și angiocardiografia Cateterismul jumătății stângi a cordului și arteriografia coronariană ar trebui să fie realizate în general la pacienții suspectați ca având SA severă, mai ales înainte ca o decizie finală privind tratamentul chirurgical să fie luată. Scopurile acestor investigații sunt: (1) determinarea severității obstrucției aortice, adesea estimată anterior prin ecocardiografia Doppler, (2) evaluarea stării funcționale a ventriculului stâng și (3) localizarea obstrucției ejecției ventriculului stâng. Aceste investigații sunt indicate în special la următorii pacienți:

1. Pacienți tineri asimptomatici cu SA congenitală necalcificată (capitolul 235), pentru a defini severitatea obstrucției ejecției ventriculului stâng, întrucât dacă există SA severă, operația (care de obicei nu necesită înlocuirea valvei aortice) sau valvuloplastia cu balon pot fi indicate la aceștia, chiar în absența simptomelor.
2. Pacienții la care se suspectează că obstrucția ejecției ventriculului stâng poate să nu fie la nivelul valvei aortice, ci mai curând în regiunile sub- sau supravalvulară.
3. Pacienții cu semne clinice de SA și simptome de ischemie miocardică, la care este suspectată boală coronariană asociată. Trebuie făcut un efort pentru a determina care din cele două afecțiuni, stenoza aortică sau ateroscleroza coronariană, este în primul rând responsabilă pentru simptome și, pe lângă cateterismul jumătății stângi a cordului, ar trebui efectuată arteriografia coronariană.
4. Pacienții cu afectare multivalvulară, la care rolul jucat de fiecare deformare valvulară trebuie definit înainte ca tratamentul chirurgical să fie planificat.

EVOLUȚIE Decesul la pacienții cu SA severă se întâlnește cel mai frecvent în deceniile al șaptelea și al optulea. La pacienții *netratați chirurgical*, pe baza datelor obținute la necropsie, speranța de viață după apariția variatelor simptome a fost precum urmează: angină pectorală, 3 ani; sincopă, 3 ani; dispnee, 2 ani; și insuficiență cardiacă congestivă, 1,5-2 ani. În plus, la peste 80% din pacienții care au decedat cu SA, simptomele au existat pe o perioadă mai mică de 4 ani. Insuficiența cardiacă congestivă a fost considerată drept cauză a decesului la jumătate până la două treimi din pacienți. Moartea subită, care se datorează probabil unei aritmii, se întâlnește la 10-20% din pacienții care decedează cu SA valvulară la o medie de vârstă de 60 de ani. Totuși, marea majoritate a morților subite apar la pacienții anterior simptomatici.

℞ **TRATAMENT**

Toți pacienții cu SA moderată sau severă necesită supraveghere periodică atentă. La pacienții cu SA *severă* activitatea fizică intensă ar trebui evitată chiar în stadiul asimptomatic. Glicozizii digitalici, restricția de sodiu și administrarea prudentă a diureticelor sunt indicate în tratamentul insuficienței cardiace congestive, dar trebuie să avem grijă să evităm depleția de volum. În timp ce nitroglicerina este utilă pentru ameliorarea anginei pectorale, tratamentul vasodilator pentru insuficiența cardiacă este de obicei de mică valoare și poate chiar înrăutăți starea.

Tratamentul chirurgical Cea mai importantă decizie în tratamentul SA privește oportunitatea tratamentului chirurgical, care la majoritatea adulților cu SA calcificată și obstrucție critică (orificiul aortic mai mic de 0,5 cm^2 / m^2 din suprafața corporală) constă în înlocuirea valvei. În cele mai multe situații, este prudent să amânăm intervenția chirurgicală la pacienții cu SA calcificată severă care sunt asimptomatici, întrucât evoluția lor viitoare este dificil de prezis și mulți dintre ei pot continua să fie asimptomatici ani de zile. Cu toate acestea, ei ar trebui urmăriți cu atenție prin examen clinic pentru a surprinde dezvoltarea simptomelor, prin ecocardiograme seriate pentru a evidenția deteriorarea funcției ventriculare stângi; intervenția chirurgicală este în general indicată la pacienții cu SA severă și disfuncție ventriculară stângă, chiar dacă ei sunt asimptomatici. La pacienții fără insuficiență cardiacă, riscul operator al înlocuirii valvei aortice este de aproximativ 4%.

Atunci când la adulții cu SA valvulară severă se dezvoltă angină pectorală, sincopă sau decompensare ventriculară stângă, prognosticul este foarte nefavorabil în ciuda tratamentului medical și poate fi îmbunătățit semnificativ prin înlocuirea valvei aortice. Riscul operator la acest grup de pacienți (aproximativ 7-10%) este totuși considerabil mai mic decât riscul implicat de tratamentul nechirurgical; în plus, ameliorarea simptomatică la unii supraviețuitori ai operației a fost remarcabilă. Există dovezi că regresia hipertrofiei ventriculare stângi poate apărea după îndepărtarea obstrucției.

Operația ar trebui realizată, dacă e posibil, înainte ca insuficiența ventriculară stângă francă să se dezvolte; în acest stadiu tardiv, riscul operator este înalt (15-20%) și semnele de boală miocardică pot persista, chiar și atunci când operația este reușită tehnic. În plus, supraviețuirea postoperatorie pe termen lung se corelează invers proporțional cu disfuncția ventriculară stângă preoperatorie. Ținând seama de prognosticul nefavorabil al unor asemenea pacienți atunci când ei sunt tratați medical, există de obicei puține opțiuni care să nu recomande tratamentul chirurgical imediat. La pacienții la care coexistă SA severă și boală coronariană, ameliorarea SA și revascularizarea miocardului prin măsuri de bypass aortocoronarian cu grefon pot conduce la ameliorarea clinică și hemodinamică remarcabilă.

Întrucât mulți pacienți cu SA calcificată sunt în vârstă, înainte să fie recomandată înlocuirea valvulară trebuie acordată

o atenție specială corectării funcțiilor hepatice, renale și pulmonare. Rata mortalității depinde într-o mare măsură de statusul clinic și hemodinamic preoperator al pacientului. Rata de supraviețuire la 10 ani a pacienților cu înlocuire a valvei aortice este de aproximativ 60%. Aproximativ 15% din bioprotezele valvulare prezintă insuficiență valvulară primară în 10 ani, necesitând reînlocuire, iar un procentaj aproximativ egal de pacienți cu proteze mecanice dezvoltă complicații hemoragice importante ca o consecință a tratamentului cu anticoagulante.

Valvuloplastia aortică percutanată cu balon Acest procedeu descris în capitolul 245, este o alternativă a chirurgiei la copiii și adulții tineri cu SA congenitală. Ea nu este în mod obișnuit folosită la pacienții în vârstă cu SA calcificată severă, datorită unei rate înalte de restenozare. Totuși, acest procedeu poate fi util la pacienții care sunt prea bolnavi sau prea tarați pentru a suporta intervenția chirurgicală, la pacienții cu stenoză aortică amenințătoare de viață și boală extracardiacă avansată, și ca o „punte către chirurgie" la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă severă.

INSUFICIENȚA AORTICĂ

ETIOLOGIE Aproximativ trei pătrimi din pacienții cu insuficiență aortică (IA) pură sau predominantă sunt bărbați; femeile reprezintă majoritatea printre pacienții cu IA care prezintă asociat boală valvulară mitrală. La aproximativ două treimi din pacienții cu IA boala este de origine reumatismală, RAA conducând la îngroșarea, deformarea și scurtarea fiecărei cuspe a valvei aortice, modificări care împiedică deschiderea lor adecvată în timpul sistolei și închiderea adecvată în timpul diastolei. O origine reumatismală este mai puțin obișnuită la pacienții cu IA izolată. IA acută poate fi de asemenea determinată de endocardita infecțioasă, care poate interesa o valvă afectată anterior de boala reumatismală, o valvă deformată congenital sau, rareori, o valvă aortică normală, și poate perfora sau eroda una sau mai multe dintre foițe. Pacienții cu stenoză subaortică membranoasă discretă dezvoltă adesea o îngroșare a foițelor valvei aortice care, la rândul ei, determină grade ușoare sau moderate de IA și face aceste valve susceptibile în special la endocardită. De asemenea, IA se poate întâlni la pacienții cu valve aortice bicuspide congenital. Prolapsul unei cuspe aortice, conducând la IA cronică progresivă, se întâlnește la aproximativ 15% din pacienții cu defect septal ventricular (capitolul 235). Fenestrările congenitale ale valvei aortice produc uneori IA moderată. Deși ruptura traumatică a valvei aortice este o cauză neobișnuită de IA acută, ea reprezintă cea mai frecventă leziune gravă observată la pacienții care supraviețuiesc plăgilor cardiace nepenetrante. La pacienții cu IA datorată bolii valvulare primare, dilatarea inelului aortic poate apărea secundar și intensifică regurgitarea.

IA, atât acută cât și cronică, poate fi datorată în totalitate dilatării aortice marcate, adică boală a rădăcinii aortei fără afectarea primară a foițelor valvulare; lărgirea inelului aortic și separarea foițelor aortice sunt responsabile de IA. Sifilisul și spondilita anchilopoietică pot fi asociate cu infiltrarea celulară și fibrozarea mediei aortei toracice, determinând dilatarea aortei, formarea anevrismului și regurgitare severă. În aortita sifilitică interesarea intimei poate îngusta ostiile coronariene, ceea ce poate conduce la ischemie miocardică. Medionecroza chistică a aortei ascendente, care poate fi asociată sau nu cu alte manifestări ale sindromului Marfan, dilatarea idiopatică a aortei, osteogeneza imperfecta și hipertensiunea severă, toate pot lărgi inelul aortic și conduc la IA progresivă. Uneori, IA este cauzată de disecția retrogradă a aortei implicând inelul aortic.

Coexistența SA semnificative hemodinamic cu IA exclude de obicei toate formele mai rare de IA deoarece ea se întâlnește aproape exclusiv la pacienții la care IA este de origine reumatismală sau congenitală.

FIZIOPATOLOGIE Debitul sistolic total ejectat de ventriculul stâng (adică suma dintre debitul sistolic eficace către aortă și volumul sanguin care regurgitează înapoi în ventriculul stâng) este crescut în IA. La pacienții cu IA larg deschisă (*liberă*), volumul regurgitant poate egala volumul bătaie eficace către aortă. Spre deosebire de IM, la care o fracțiune din volumul bătaie al ventriculului stâng trece în atriul stâng cu presiune scăzută, în IA întregul volum bătaie al ventriculului stâng este ejectat într-o zonă cu presiune înaltă, aorta. O creștere a volumului telediastolic al ventriculului stîng (presarcină crescută) constituie compensarea hemodinamică majoră în IA. Dilatarea ventriculului stâng permite acestei camere să ejecteze un volum bătaie mai mare fără să necesite o mărire a scurtării relative a fiecărei miofibrile. De aceea, poate exista IA severă cu un volum bătaie eficace către aortă și o fracție de ejecție normală – volum bătaie total (către aortă plus regurgitant)/volum telediastolic –, împreună cu presiunea și volumul telediastolice crescute ale ventriculului stâng. Cu toate acestea, conform acțiunii legii lui Laplace (care indică faptul că tensiunea parietală este produsul dintre presiunea intracavitară și raza ventriculului stâng), dilatarea ventriculului stâng crește tensiunea sistolică a ventriculului stâng, necesară pentru a dezvolta un nivel dat de presiune sistolică. Pe măsură ce funcția ventriculului stâng se deteriorează, volumul telediastolic crește, iar fracția de ejecție și volumul bătaie eficace către aortă scad. Deteriorarea funcției ventriculului stâng precede adesea dezvoltarea simptomelor. Îngroșarea considerabilă a peretelui ventriculului stâng se întâlnește de asemenea în IA cronică, iar la autopsie inimile acestor pacienți pot fi dintre cele mai mari întâlnite, uneori depășind 1000 g în greutate.

Gradientul de presiune invers, dinspre aortă spre ventriculul stîng, care este responsabil de regurgitarea aortică, diminuă progresiv în timpul diastolei, explicând caracterul descrescendo al suflului diastolic. Echilibrul între presiunile din aortă și din ventriculul stâng poate apărea către sfârșitul diastolei la pacienții cu IA severă, în special atunci când ritmul cardiac este lent și presiunea telediastolică a ventriculului stâng poate fi crescută, uneori până la niveluri extrem de înalte (peste 40 mmHg). Rareori, în IA acută severă presiunea din ventriculul stâng depășește presiunea din atriul stâng către sfârșitul diastolei (figura 229-8), și acest gradient presional inversat închide valva mitrală prematur sau determină IM diastolică.

La pacienții cu IA severă, debitul cardiac eficace către aortă este de obicei normal sau numai ușor redus în repaus, dar adesea el nu crește suficient în timpul efortului. Semnele precoce ale disfuncției ventriculului stâng includ reduceri ale fracției de scurtare sistolică și ale fracției de ejecție, determinate prin ecocardiografie sau angiografie radioizotopică sau de contrast. În stadiile avansate poate exista creșterea considerabilă a presiunilor din atriul stâng, artera pulmonară și ventriculul drept și diminuarea debitului cardiac către aortă în repaus.

Ischemia miocardică se poate întâlni la pacienții cu IA deoarece nevoile de oxigen ale miocardului sunt crescute atât prin dilatarea ventriculului stâng cât și prin tensiunea sistolică crescută a ventriculului stâng. Totuși, cea mai mare parte a fluxului sanguin coronarian se întâlnește în timpul diastolei, atunci când presiunea arterială este sub normal, reducând astfel presiunea de perfuzie coronariană. Combinația dintre necesarul crescut de oxigen și aportul redus poate determina ischemie miocardică.

ISTORIC Un istoric familial poate fi obținut frecvent de la pacienții cu IA asociată cu sindrom Marfan. Un istoric compatibil cu endocardita infecțioasă poate fi uneori obținut de la pacienții cu afectare reumatismală sau congenitală a valvei aortice, iar infecția precipită sau agravează serios

simptomele preexistente. Spondilita anchilopoietică este de obicei evidentă.

Pacienții cu IA severă pot rămâne asimptomatici timp de 10-15 ani.

În IA cronică severă, conștientizarea supărătoare a bătăilor cardiace, în special în clinostatism, poate fi o acuză precoce. Tahicardia sinusală în timpul efortului sau la emoții și extrasistolele ventriculare pot determina palpitații supărătoare, precum și cefalee pulsatilă. Aceste acuze pot persista cu mult timp înainte de dezvoltarea dispneei de efort, de obicei primul simptom al rezervei cardiace diminuate. Aceasta este urmată de ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă și transpirație excesivă. Durerea toracică se întâlnește frecvent chiar la pacienții mai tineri și nu este necesar să invocăm prezența bolii coronariene pentru a explica acest simptom la pacienții cu IA. Durerea anginoasă poate apărea în repaus și în timpul efortului. Angina nocturnă poate fi un simptom foarte supărător, și poate fi însoțită de transpirație intensă. Episoadele de angină pot fi prelungite și adesea nu răspund satisfăcător la nitroglicerină administrată sublingual. Tardiv în evoluția bolii pot apărea semne de retenție lichidiană, incluzând hepatomegalia congestivă, edemul gambier și ascita.

La pacienții cu IA acută severă, așa cum apare în traumatisme sau în endocardită infecțioasă, ventriculul stâng nu se poate dilata suficient pentru a menține volumul bătaie, iar presiunea diastolică a ventriculului stâng crește rapid, cu măriri asociate ale presiunilor din atriul stâng și din capilarele pulmonare. Edemul pulmonar și/sau șocul cardiogen pot apărea rapid.

EXAMEN FIZIC Chiar înainte de examinarea cordului pacientului cu IA autonomă, pot fi constatate trepidații ale întregului corp și mișcarea ritmică a capului cu fiecare sistolă, iar distensia bruscă și colapsul arterelor mai mari sunt vizibile cu ușurință. Examinarea ar trebui orientată spre depistarea condițiilor care predispun la IA, cum ar fi sindromul Marfan, spondilita anchilopoietică, și defectul septal ventricular.

Pulsul arterial Pentru IA autonomă sunt caracteristice un puls „ciocan de apă“, care se deprimă brusc pe măsură ce presiunea arterială scade rapid în timpul telesistolei și diastolei (pulsul Corrigan) și pulsațiile capilare, cu înroșirea și paloarea alternativă a pielii de la baza unghiei în timp ce este aplicată o presiune pe vârful unghiei (pulsul Quincke). Un zgomot bubuitor „împușcătură de pistol“ poate fi ascultat la arterele femurale (semnul Traube) și un suflu du-te-vino (semnul Duroziez) poate fi auscultat dacă artera femurală este comprimată ușor cu stetoscopul.

Presiunea pulsului arterial este lărgită, cu o creștere a presiunii sistolice uneori până la 300 mmHg și o scădere a presiunii diastolice. Măsurarea presiunii arteriale diastolice cu un sfigmomanometru poate fi complicată prin faptul că zgomotele sistolice sunt frecvent auzite cu manșeta complet dezumflată. Cu toate acestea, nivelul presiunii din manșetă în momentul scăderii intensității zgomotelor Korotkoff corespund în general destul de bine cu presiunea intraarterială diastolică reală. Severitatea IA nu se corelează totdeauna în mod direct cu presiunea pulsului arterial și regurgitarea severă poate exista la pacienții cu presiuni arteriale în jurul valorii de 140/60 mm Hg. Pe măsură ce boala progresează și presiunea telediastolică a ventriculului stâng crește semnificativ, presiunea arterială diastolică crește și ea întrucât presiunea diastolică din aortă nu poate să scadă sub presiunea telediastolică din ventriculul stâng.

Palparea Șocul apexian este amplu și deplasat lateral și inferior. Expansiunea sistolică și retracția diastolică a apexului sunt pronunțate și se deosebesc clar de impulsul sistolic susținut caracteristic SA severe. Se poate palpa frecvent un freamăt diastolic parasternal stâng și în fosa suprasternală poate fi palpat un freamăt sistolic intens care se transmite în sus de-a lungul arterelor carotide. Acest freamăt cu suflu sistolic de însoțire este determinat de fluxul sanguin mult crescut prin orificiul aortic și nu semnifică în mod necesar coexistența SA. La mulți pacienți cu IA pură sau cu SA combinată cu IA pulsul carotidian este de tip bisferiens, adică cu două unde sistolice separate printr-o depresiune.

Auscultația La pacienții cu IA severă, zgomotul de închidere a valvei aortice este de obicei diminuat sau absent. Un zgomot III și un zgomot sistolic de ejecție se întâlnesc în mod obișnuit și uneori poate fi auscultat un zgomot IV. Suflul de IA este în mod caracteristic un suflu diastolic descrescendo, aspirativ, de tonalitate înaltă, care se auscultă cel mai bine în spațiul III intercostal stâng. La pacienții cu regurgitare mai mică acest suflu este mai scurt, dar pe măsură ce severitatea crește suflul devine mai intens și mai lung, iar la pacienții cu IA autonomă el este de obicei holodiastolic. Atunci când suflul este slab, el poate fi auscultat cel mai bine cu membrana stetoscopului, cu pacientul în poziție șezând, aplecat înainte și în expir forțat. La pacienții la care IA este produsă de o boală valvulară primară, suflul diastolic este de obicei mai intens de-a lungul marginii stângi a sternului, decât a celei drepte. Cu toate acestea, atunci când suflul este auscultat cel mai bine de-a lungul marginii drepte a sternului, el sugerează că IA este determinată de dilatarea anevrismală a rădăcinii aortei. Suflurile diastolice muzicale, ca un „gângurit“, sugerează eversiunea unei cuspe aortice care vibrează în curentul regurgitant. Dacă nu este minoră, IA se însoțește de obicei de semne periferice cum ar fi o presiune a pulsului lărgită sau un puls care se prăbușește. Pe de altă parte, când este prezent suflul Graham-Steell de insuficiență pulmonară, există de obicei dovada clinică a hipertensiunii pulmonare severe, incluzând o componentă pulmonară intensă și palpabilă a zgomotului II.

Un suflu mezosistolic de ejecție poate fi frecvent auscultat în IA. El este perceput cel mai bine la baza cordului și iradiază de-a lungul vaselor carotide. Acest suflu poate fi destul de intens, fără să semnifice obstrucția organică; el este adesea de tonalitate mai înaltă, mai scurt și mai puțin rugos decît suflul sistolic de ejecție auscultat la pacienții cu SA predominantă. Un al treilea suflu, care se percepe frecvent la pacienții cu IA, este suflul Austin Flint, o uruitură mezodiastolică, de tonalitate joasă, puțin intensă. El este produs probabil de deplasarea foiței anterioare a valvei mitrale de către curentul aortic regurgitant, dar nu pare a fi asociat cu obstrucție mitrală semnificativă hemodinamic. Atât suflul Austin Flint, cât și uruitura diastolică din SM au maximum de intensitate la apex, dar suflul de SM este însoțit de obicei de un zgomot I intens și urmează imediat clacmentul de deschidere a valvei mitrale, în timp ce suflul Austin Flint este mai scurt ca durată decât suflul de SM; la pacienții cu ritm sinusal, acesta din urmă prezintă accentuare presistolică. Semnele auscultatorii ale IA sunt intensificate de eforturi izometrice cum ar fi strângerea extrem de intensă a mâinii, care augmentează rezistența sistemică, și reduse prin inhalarea nitritului de amil. Un suflu holosistolic șuierător la apex, care iradiază către axilă, poate fi de asemenea auscultat la pacienții cu IA care prezintă dilatare marcată a ventriculului stâng și IM funcțională.

În IA *acută* severă, creșterea presiunii telediastolice a ventriculului stâng poate conduce la închiderea prematură a valvei mitrale, cu un zgomot mezodiastolic asociat, un Z_1 de intensitate mică sau absent, cu o presiune a pulsului nu foarte crescută și un suflu diastolic scurt, de intensitate mică.

EXAMENE DE LABORATOR Electrocardiograma La pacienții cu IA ușoară pot să nu existe anomalii electrocardiografice, dar la cei cu IA cronică severă devin manifeste semnele electrocardiografice ale hipertrofiei ventriculare stângi (capitolul 228). Suplimentar, acești pacienți prezintă frecvent subdenivelări ale segmentelor ST și inversiuni ale undelor T în derivațiile DI, aVL, V_5 și V_6 (suprasolicitare a ventriculului stâng). Deviația axială stângă și/sau alungirea QRS denotă boală miocardică difuză, în general asociată cu fibroză parcelară și semnifică de obicei un prognostic nefavorabil.

Ecocardiograma Aceasta evidențiază excursia sistolică amplă a peretelui posterior al ventriculului stâng; amploarea și viteza mișcării peretelui sunt normale sau chiar peste normal, până când contractilitatea miocardului diminuă. O vibrație rapidă, cu frecvență înaltă a foiței mitrale anterioare, produsă prin impactul cu jetul aortic regurgitant, este o trăsătură caracteristică. Ecocardiograma este utilă de asemenea pentru determinarea cauzei IA, prin depistarea dilatării inelului aortic. Se pot observa îngroșarea valvei aortice și coaptarea insuficientă a foițelor. Ecocardiografia de flux Doppler color este foarte sensibilă în detectarea IA, iar ecocardiografia Doppler spectral este utilă pentru evaluarea severității acesteia. Ecocardiografia bidimensională seriată este valoroasă pentru evaluarea performanței ventriculului stâng și depistarea disfuncției progresive a miocardului.

Radiografia În IA cronică severă apexul este deplasat în jos și spre stânga în proiecția frontală și frecvent umbra cardiacă se extinde inferior de diafragmul stâng. Mărirea ventriculului stîng poate fi de asemenea evidentă pe proiecția oblică anterioară stângă și cea laterală, pe care ventriculul stâng apare deplasat posterior și se suprapune pe coloana vertebrală. La pacienții la care IA se datorează bolii valvulare primare, aorta ascendentă și butonul aortic pot fi moderat dilatate. Atunci când IA este determinată de afectarea primară a peretelui aortic, se poate observa dilatarea anevrismală a aortei, iar în incidența laterală aorta poate ocupa spațiul retrosternal.

Cateterismul cardiac și angiografia Aceste teste trebuie efectuate deoarece sunt de mare utilitate în decizia privind tratamentul chirurgical. Pe lângă furnizarea unei aprecieri fine a amplitudinii regurgitării și a statusului funcțional al ventriculului stâng, prin aceste metode se poate evalua starea patului arterial coronarian.

Rx TRATAMENT

Deși intervenția chirurgicală reprezintă tratamentul principal al insuficienței aortice și ar trebui realizată înainte de apariția insuficienței cardiace, aceasta din urmă răspunde inițial la tratamentul cu glicozizi digitalici, restricția de sare, diuretice și vasodilatatoare, în special inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Digitala poate fi indicată de asemenea la pacienții cu regurgitare severă și ventricul stâng dilatat, fără simptome de insuficiență ventriculară stângă francă. Aritmiile cardiace și infecțiile sunt puțin tolerate la pacienții cu IA autonomă și trebuie tratate prompt și energic. Cu toate că nitroglicerina și nitrații cu acțiune lungă nu sunt atât de eficienți pentru tratarea durerii anginoase ca la pacienții cu cardiopatie ischemică, ei au valoare de probă. Pacienții cu aortită sifilitică vor primi o cură completă de tratament cu penicilină (capitolul 174).

Chirurgie Decizia privind recomandarea și momentul optim al tratamentului chirurgical ar trebui să se bazeze pe două aspecte: (1) pacienții cu IA cronică nu devin de obicei simptomatici decât *după* apariția disfuncției miocardului și (2) tratamentul chirurgical adesea nu reface funcția normală a ventriculului stâng. De aceea, la pacienții cu IA severă, supravegherea clinică atentă și testarea noninvazivă prin ecocardiografie la intervale de aproximativ 6 luni sunt necesare dacă operația urmează a fi realizată în timp optim, adică după apariția disfuncției ventriculare stângi, dar înainte de dezvoltarea simptomelor severe. Operația poate fi amânată atâta timp cât pacientul rămâne asimptomatic *și* își menține funcția normală a ventriculului stâng. În general operația trebuie făcută chiar la pacienții asimptomatici cu disfuncție ventriculară stângă progresivă și o fracție de ejecție a ventriculului stâng < 50%, un volum telesistolic al ventriculului stâng > 55 ml/m^2 sau diametru telesistolic ventricular stâng > 55 mm.

Înlocuirea valvei aortice cu o proteză potrivită mecanică sau tisulară este necesară în general la pacienții cu IA reumatismală și la mulți pacienți cu alte forme de regurgitare. Rareori, atunci când o foiță a fost perforată într-un episod de endocardită infecțioasă sau smulsă din inserția ei pe inelul aortic, este posibilă repararea chirurgicală. Atunci când IA este determinată de dilatarea anevrismală a inelului și a aortei ascendente, mai curând decât de afectarea valvulară primară, este posibil să diminuăm regurgitarea prin îngustarea inelului sau prin excizia unei porțiuni a rădăcinii aortei, fără înlocuirea valvei. Cu toate acestea, de multe ori regurgitarea poate fi eliminată numai prin înlocuirea valvei aortice, excizia anevrismului responsabil de regurgitare și înlocuirea acestuia cu o grefă. Acest procedeu complicat presupune un risc mai mare decât simpla înlocuire a valvei aortice.

Ca și la pacienții cu alte anomalii valvulare, atât riscul operator al înlocuirii valvei aortice, cât și mortalitatea tardivă sunt în mare măsură dependente de stadiul bolii și de funcția miocardului la momentul operației; pacienții cu mărire importantă a cordului și disfuncție ventriculară stângă prelungită prezintă o mortalitate operatorie de aproximativ 10% și o mortalitate tardivă de aproximativ 5% pe an, în ciuda unei intervenții satisfăcătoare din punct de vedere tehnic. Cu toate acestea, datorită prognosticului nefavorabil sub tratament medical, chiar pacienții cu insuficiență ventriculară stângă ar trebui luați în considerare pentru intervenție chirurgicală.

INSUFICIENȚA AORTICĂ ACUTĂ Endocardita infecțioasă, disecția de aortă și traumatismul sunt cele mai frecvente cauze de IA acută severă. Întrucât ventriculul stâng nu a avut timp să se dilate, volumul bătaie scade și presiunea diastolică ventriculară crește mult; presiunea pulsului arterial nu este mult mărită, iar semnele fizice caracteristice IA cronice severe pot fi absente. Închiderea prematură a valvei mitrale apare frecvent și poate fi recunoscută prin ecocardiografie. Zgomotul I este de intensitate mică sau absent; suflul diastolic aortic este în mod caracteristic scurt. Pacienții prezintă congestie și edem pulmonar, precum și hipotensiune secundară debitului cardic scăzut. Regurgitarea acută severă necesită tratament chirurgical prompt, care poate salva viața bolnavului.

STENOZA TRICUSPIDIANĂ

Stenoza tricuspidiană (ST), o leziune valvulară relativ neobișnuită în America de Nord și Europa de Vest, este mai frecventă pe subcontinentul indian și în America Latină. Ea este de obicei de cauză reumatismală și apare mai frecvent la femei decât la bărbați. Nu se întâlnește ca leziune izolată, dar este observată frecvent în asociere cu SM. ST semnificativă hemodinamic se întâlnește la 5-10% din pacienții cu SM severă; ST reumatismală este obișnuit asociată cu un grad variabil de regurgitare.

FIZIOPATOLOGIE Un gradient diastolic de presiune între atriul și ventriculul drept poate fi înregistrat cu un cateter cardiac cu lumen dublu. El este crescut în timpul inspirului când fluxul sanguin transvalvular crește și este redus în timpul expirului. Un gradient diastolic de presiune *mediu*, care depășește 4 mmHg, este suficient pentru a ridica presiunea medie din atriul drept până la niveluri care conduc la congestie venoasă sistemică și se asociază cu ascită și edeme dacă nu a fost restrâns aportul de sodiu și nu s-au administrat diuretice. La pacienții cu ritm sinusal, unda *a* a atriului drept poate fi extrem de înaltă și chiar se poate apropia de nivelul presiunii sistolice din ventriculul drept. Debitul cardiac de repaus este de obicei destul de mic și crește insuficient în timpul efortului. Debitul cardiac scăzut este responsabil de presiunile sistolice normale sau ușor crescute din atriul stâng, artera pulmonară și ventriculul drept, în ciuda prezenței SM.

SIMPTOME Întrucât dezvoltarea SM o precede în general pe cea a ST, mulți pacienți prezintă inițial simptome de congestie

pulmonară. Ameliorarea acestora ar trebui să ridice suspiciunea apariției unei ST. Caracteristic, pacienții acuză dispnee relativ ușoară față de gradul existent de hepatomegalie, ascită și edem. Fatigabilitatea secundară unui debit cardiac scăzut și disconfortul determinat de edemul refractar, ascita și hepatomegalia marcată sunt prezente în mod obișnuit la pacienții cu ST și/sau regurgitare. La unii pacienți, ST poate fi suspectată pentru prima dată atunci când simptomele de insuficiență ventriculară dreaptă persistă după o valvulotomie mitrală adecvată.

EXAMEN FIZIC Întrucât ST se întâlnește de obicei în prezența altor suferințe valvulare evidente, diagnosticul poate fi omis dacă el nu e luat în mod special în considerare și nu e căutat. ST severă se asociază cu congestie hepatică importantă, adesea conducând la ciroză, icter, malnutriție severă, anasarcă și ascită. Sunt prezente hepatomegalia congestivă și, în cazul unei boli valvulare tricuspidiene severe, splenomegalia. Venele jugulare sunt destinse, iar la pacienții cu ritm sinusal pot exista unde *a* uriașe. Undele *v* sunt mai puțin proeminente; întrucât obstrucția tricuspidiană împiedică golirea atriului drept în timpul diastolei, există o undă *y* lent descendentă. La pacienții cu ritm sinusal pot exista de asemenea pulsații presistolice proeminente ale ficatului mărit.

Ventriculul drept și șocul închiderii valvei pulmonare nu sunt de obicei palpabile. Întradevăr, o undă *a* uriașă a pulsului venos jugular, fără dovada palpatorie a hipertensiunii pulmonare sau a măririi ventriculului drept, ar trebui să sugereze posibilitatea ST. La auscultație, zgomotul de închidere a pulmonarei nu este accentuat și, uneori, un CD a valvei tricuspide poate fi ascultat la aproximativ 0,06 s după închiderea valvei pulmonare. Suflul diastolic de ST prezintă multe din calitățile suflului diastolic de SM și, întrucât ST se întâlnește aproape întotdeauna în prezența SM, leziunea valvulară tricuspidiană, mai puțin frecventă, poate fi omisă. Cu toate acestea, suflul tricuspidian este de obicei cel mai bine auscultat de-a lungul marginii sternale inferioare stângi și la nivelul apendicelui xifoid, fiind cel mai intens în timpul presistolei la pacienții cu ritm sinusal. Suflul diastolic se reduce ca intensitate pe măsură ce stetoscopul este deplasat lateral, pentru a se intensifica sau a reapărea apoi la apex ca suflu mitral. Suflul se accentuează în timpul inspirului și diminuă în timpul expirului și în special în timpul manevrei Valsalva, când fluxul sanguin tricuspidian este redus. Acest semn este cel mai ușor de observat atunci când pacientul se află în ortostatism.

EXAMEN DE LABORATOR Semnele măririi atriului drept (capitolul 228) includ unde P înalte, ascuțite în derivația DII, precum și unde P proeminente, pozitive în derivația V_1. *Absența* semnelor electrocardiografice de hipertrofie ventriculară dreaptă la un pacient cu insuficiență cardiacă dreaptă, care este suspectat a avea SM, va sugera boala valvulară tricuspidiană asociată. Radiografia toracică la pacienții cu ST combinată cu SM evidențiază bombarea particulară a atriului drept și a venei cave superioare fără dilatare semnificativă a arterei pulmonare și cu mai puține semne de congestie vasculară pulmonară decât la pacienții cu SM izolată. La examen ecocardiografic, valva tricuspidă este de obicei îngroșată; gradientul transvalvular poate fi estimat prin ecocardiografie Doppler.

Rx TRATAMENT

Pacienții cu ST prezintă în general congestie venoasă sistemică importantă; restricția severă de sare și tratamentul diuretic sunt necesare în timpul perioadei preoperatorii. O asemenea perioadă pregătitoare poate diminua congestia hepatică, ameliorând astfel suficient funcția hepatică, astfel încât riscul operator este diminuat. Tratamentul chirurgical al valvei tricupide nu este indicat obișnuit în timpul chirurgiei valvei mitrale la cei cu ST *ușoară*. Pe de altă parte, trebuie făcută înlăturarea chirurgicală definitivă a ST, preferabil în timpul valvulotomiei mitrale la pacienții cu ST moderată sau severă cu gradientul presional diastolic mediu ce depășește aproximativ 5 mm Hg și cu aria orificiului tricuspidian mai mică de 1,5-2,0 cm^2. ST este aproape întotdeauna însoțită de insuficiență tricuspidiană semnificativă. Bypassul cardiopulmonar pe cord deschis poate permite îmbunătățirea substanțială a funcției valvei tricuspide. Dacă aceasta nu se poate realiza se poate înlocui valva tricuspidă cu o proteză, preferabil una biologică.

INSUFICIENȚA TRICUSPIDIANĂ

Cel mai frecvent IT este funcțională și secundară dilatației marcate a ventriculului drept și inelului tricuspidian. IT funcțională poate complica dilatația ventriculară dreaptă de orice cauză inclusiv infarctele inferioare care implică ventriculul drept și este frecvent întâlnită în stadiile avansate de insuficiență cardiacă datorată cardiopatiei reumatismale sau congenitale cu hipertensiune pulmonară severă ca în boala cardiacă ischemică, cardiomiopatia sau cordul pulmonar. Este în parte reversibilă dacă hipertensiunea pulmonară este înlăturată. Reumatismul articular acut poate produce IT organică frecvent asociată cu ST. Infarctizarea mușchilor papilari ai ventriculului drept, prolapsul de valvă tricuspidă, sindromul carcinoid, fibroza endomiocardică, endocardita infecțioasă și traumatismele pot de asemenea produce IT. Mai rar, IT poate apărea datorită deformării congenitale a valvelor tricuspide și se asociază cu defecte ale canalului atrioventricular ca și cu malformație Ebstein a valvei tricuspide (capitolul 235).

Ca și în cazul ST, trăsăturile clinice ale IT se datorează în principal congestiei venoase sistemice și scăderii debitului cardiac. Când debutează IT la pacienții cu hipertensiune pulmonară simptomele de congestie pulmonară diminuă, dar manifestările clinice de insuficiență cardiacă drepată sunt mai intense. Venele gâtului sunt destinse cu unde *v* proeminente, iar hepatomegalia marcată, ascita, efuziile pleurale, edemul, pulsațiile sistolice hepatice și refluxul hepatojugular sunt frecvente. Pulsațiile marcate ale ventriculului drept de-a lungul marginii stângi parasternale și un suflu de regurgitație holosistolic de-a lungul marginii inferioare stângi a sternului, care se intensifică în inspir și scade în expir sau la manevra Valsalva, sunt trăsături caracteristice; fibrilația atrială este de obicei prezentă.

Electrocardiograma arată de obicei modificări caracteristice ale leziunii responsabile de dilatarea ventriculului drept care conduce la IT. Examinarea roentgenografică arată de obicei mărirea atât a atriului cât și a ventriculului drept. Ecocardiografia poate fi de folos prin demonstrarea dilatației ventriculare drepte și a valvulei tricuspide balante sau prolapsului tricuspidian; diagnosticul de IT se poate face prin ecografie de flux color, iar severitatea este estimată prin examinare Doppler spectral. Cea din urmă este de asemenea utilă în estimarea presiunii din artera pulmonară.

La pacienții cu IT severă, debitul cardiac este de obicei foarte scăzut, iar presiunea în atriul drept poate să nu mai arate scăderea *x* în cursul protosistolei, dar poate fi proeminentă unda *c-v* cu o scădere rapidă *y*. Presiunile medii atrială dreaptă și telediastolică ventriculară dreaptă sunt de obicei crescute.

Rx TRATAMENT

IT izolată, fără hipertensiune pulmonară, ca cea care apare ca o consecință a endocarditei infecțioase sau traumatismelor este de obicei bine tolerată și nu necesită operație. Într-adevăr, chiar excizia totală a valvei tricuspide infectate este de obicei bine tolerată dacă presiunea în artera pulmonară este normală.

Tratamentul cauzei generatoare de insuficiență cardiacă reduce severitatea IT funcționale. La pacienții cu boală mitrală și IT datorată hipertensiunii pulmonare și dilatării marcate de ventricul drept, corecția eficientă chirurgicală a suferinței valvulare mitrale determină scăderea presiunilor vasculare pulmonare și scăderea gradată sau dispariția IT fără tratarea directă a valvei tricuspide. Totuși, recuperarea poate fi mai rapidă la pacienții cu IT severă secundară dacă în timp ce se face înlocuirea valvei mitrale se face și anuloplastie tricuspidiană (în general cu inserția unui inel de plastic) sau, în circumstanțe rare de valvulopatie tricuspidiană organică severă, se face înlocuirea de valvă tricuspidă. Tratamentul chirurgical al IT trebuie de asemenea făcut la pacienții cu IT sever secundară deformării valvei tricuspide datorată reumatismului articular acut, în particular la aceia *fără* hipertensiune pulmonară severă.

VALVULOPATIA PULMONARĂ

Valva pulmonară este afectată de reumatismul articular acut de departe mult mai puțin decât celelalte valve și este neobișnuit sediul endocarditelor infecțioase. Cea mai obișnuită modificare dobândită ce afectează valva pulonară este regurgitația secundară dilatației inelului valvular pulmonar ca o consecință a hipertensiunii pulmonare severe. Aceasta produce suflul diastolic de regurgitație Graham-Steel, de tonalitate înaltă, descrecendo, de-a lungul marginii stângi a sternului, suflu care este greu de diferențiat de mult mai frecventul suflu produs de IA. Este de obicei de importanță hemodinamică mare; într-adevăr înlocuirea chirurgicală sau distrucția valvei pulmonare de endocardita infecțioasă nu produce insuficiență cardiacă decât dacă există hipertensiune pulmonară importantă. *Sindromul carcinoid* produce stenoză și/sau insuficiență pulmonară. → **Stenoza pulmonară congenitală este discutată în capitolul 235**.

ÎNLOCUIREA VALVULARĂ

Rezultatele înlocuirii oricărei valve este dependentă în principal de (1) funcția miocardului pacientului și momentul operației; (2) capacitățile operatorii ale echipei chirurgicale și calitatea îngrijirii posteoperatorii; și (3) durabilitatea, caracteristicile hemodinamice și trombogenicitatea protezei. Creșterea mortalității operatorii este asociată cu gradul de disfuncție preoperatorie și hipertensiunea pulmonară. Complicațiile tardive ale înlocuirii oricărei valve, care din fericire scade în incidență, includ pierderi paravalvulare, tromboembolii, sângerarea datorită agenților anticoagulanți, disfuncții mecanice ale protezei și endocardita infecțioasă.

Considerațiile privitoare la alegerea între o bioproteză (tisulară) și o valvă mecanică artificială sunt similare în localizarea mitrală și aortică și în tratamentul leziunilor stenozante, regurgitante sau mixte. Toți pacienții care au suferit înlocuirea valvulară a oricărei valve cu o proteză mecanică trebuie menținuți permanent pe tratament anticoagulant. Avantajul principal al bioprotezelor față de protezele mecanice este scăderea complicațiilor tromboembolice și, exceptându-i pe cei cu fibrilație atrială, câteva instanțe le indică folosirea. Dezavantajul major al valvelor biologice este deteriorarea lor mecanică. Aceasta determină necesitatea de a înlocui proteza la 30% dintre pacienți în 10 ani și la 50% în 15 ani. Bioprotezele nu sunt folosite în mod obișnuit la pacienții mai tineri (< 35 ani) datorită deteriorării accelerate, dar sunt în mod particular folosite la bătrâni (> 70 ani), la care trebuie avută mai multă grijă în ceea ce privește anticoagularea cronică, decât în ceea ce privește durabilitatea valvei pe termen lung (> 15 ani). Aceste valve sunt de asemenea indicate femeilor care pot deveni gravide ca și celor la care anticoagularea este contraindicată. Homogrefele (allogrefele) valvulare aortice obținute de la cadavre și crioprezervate sunt alternative pentru bioproteze ca și autogrefa pulmonară transplantată în poziție aortică. La pacienții cu contraindicațiile menționate anterior, în particular la cei sub 65 ani, este de preferat o proteză mecanică. Mulți chirurgi aleg actualmente proteze St. Jude, o proteză cu dublu disc pentru înlocuirea atât a valvei mitrale, cât și a celei aortice datorită unor caracteristici hemodinamice mai bune și riscului de trombogenicitate mai mică.

BIBLIOGRAFIE

ANTUNES MJ, FRANCO CG: Advances in surgical treatment of acquired valve disease. Curr Opin Cardiol 11:139, 1996

BLOOMFIELD P et al: Twelve year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses. N Engl J Med 324:573, 1991

BRAUNWALD E: Valvular heart disease, in *Heart Disease*, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, pp 1007-1076

DAVID TE: Update on mitral valve repair. Ann Thorac Surg 59:1257, 1995

ENRIQUEZ-SARANO M et al: Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation: Multivariate analysis. Circulation 91:1022, 1995

FELDMAN T: Rheumatic heart disease. Curr Opin Cardiol 11:126, 1996

GAASCH WH, EISENHAUER AC: The management of mitral valve disease. Curr Opin Cardiol 11:114, 1996

GAASCH WH, EISENHAUER AC et al: Managing asymptomatic patients with chronic mitral regurgitation. Chest 108:842, 1995

GRAY RJ, HELFANT RH: Timing of surgery for valvular heart disease. Cardiovasc Clin 23:209, 1993

HESS OM et al: Diastolic dysfunction in aortic stenosis. Circulation 87(Suppl 5):IV73, 1993

KIRKLIN JW, BARRATT-BOYES BG: Part III. Acquired valvular heart disease, in *Cardiac Surgery*, 2d ed, JW Kirklin, BG Barratt-Boyes (eds). New York, Wiley, 1993, p 425

LINDROOS M et al: Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. Eur Heart J 15:865, 1994

RAHIMTOOLA S (ed): *Valvular Heart Disease*, in E Braunwald (series ed), *Atlas of Heart Diseases*, vol 11. Philadelphia, Current Medicine, 1996

REED D et al: Prediction of outcome after mitral valve replacement in patients with symptomatic chronic mitral regurgitation. Circulation 84:23, 1991

REYES VP et al: Percutaneous balloon valvuloplasty compared with open surgical commissurotomy for mitral stenosis. N Engl J Med 331:961, 1994

SLATE J et al: Comparison of cardiac catheterization and Doppler echocardiography in the decision to operate in aortic and mitral valve disease. J Am Coll Cardiol 17:1026, 1991

ZUPPIROLI A et al: Natural history of mitral valve prolapse. Am J Cardiol 75:1028, 1995

238

Eugene Braunwald

CORDUL PULMONAR*

DEFINIȚII *Cordul pulmonar* reprezintă mărirea ventriculului drept secundar afecțiunilor plămânului, toracelui sau circulației pulmonare. Este uneori însoțit de insuficiență ventriculară dreaptă cu creșterea presiunii transmurale telediastolice a ventriculului drept. Aproximativ 20% din internările pentru insuficiență cardiacă sunt reprezentate de insuficiența cardiacă dreaptă asociată cu cord pulmonar. Mai mult de jumătate din pacienții cu boli pulmonare obstructive cronice (BPOC) prezintă cord pulmonar și această afecțiune reprezintă între 5 și 10% din totalul bolilor cardiace la adult în Statele Unite. Cordul pulmonar reprezintă un procentaj mai mare

* Regretatul dr. John Butler a fost coautor la acest capitol în a 13-a ediție.

din totalul formelor de boală cardiacă în țări cum ar fi Marea Britanie, unde incidența bolii pulmonare obstructive este mai mare.

FUNCȚIA NORMALĂ A CIRCULAȚIEI PULMONARE

Circulația pulmonară este interpusă între ventriculul drept și cel stâng în scopul schimbului de gaze, eliminării particulelor și modificării chimice a sângelui, cum ar fi conversia angiotensinei I în angiotensină II. În mod normal, fluxul prin patul vascular pulmonar depinde nu numai de acțiunea de pompă a ventriculului drept, ci și de mișcările respiratorii și de contracția ventriculului stâng. Mișcarea respiratorie facilitează fluxul sanguin pulmonar prin aspirarea sângelui către torace în inspir; sângele este apoi propulsat anterograd de către presiunea pozitivă exercitată în expir acționând ca un sistem valvular cu sens unic.

Volumul bătaie al ventriculului drept, la fel ca și cel al ventriculului stâng, sunt reglate de presarcina, contractilitatea și postsarcina lui (capitolul 232). Întrucât ventriculul drept este un rezervor relativ subțire, compliant, modificările acute ale întoarcerii venoase (de exemplu, o creștere în inspir și scădere în expir) sunt corelate cu o modificare mică a presiunii transmurale a ventriculului drept. Cu toate acestea, capacitatea ventriculului drept de a-și crește presiunea sistolică este limitată. În mod normal, postsarcina ventriculului drept, care este îndeaproape legată de presiunea din artera pulmonară, este scăzută. Normal presiunea din artera pulmonară crește puțin atunci când sângele este deplasat către torace la începutul efortului, la trecerea în clinostatism sau în condiții de frig, anxietate sau durere. O presiune propulsoare de numai aproximativ 5 cmH_2O între artera pulmonară (15 cmH_2O) și atriul stâng (10 cmH_2O) propulsează în mod normal întreg debitul cardiac de aproximativ 5 l/min în repaus prin plămâni și numai o creștere modestă a presiunii este necesară pentru a conduce un flux de până la 25 l/min prin patul capilar pulmonar în timpul efortului.

Rezistența circulației pulmonare (*R*), adică rezistența vasculară pulmonară (pag. 1383), se calculează ca fiind presiunea propulsoare intravasculară (*PP*), adică presiunea din artera pulmonară minus presiunea venoasă pulmonară sau atrială stângă, împărțită la debitul sanguin pulmonar (*Q*). Calibrul unui vas distensibil depinde de presiunea lui transmurală. *R* crește atunci când vasele se colabează, se îngustează sau se alungesc sau atunci când vâscozitatea sângelui crește.

$$R = \frac{Kl\mu}{r^4}$$

unde K = constantă; l = lungime; r = raza; și μ = vâscozitatea. Nu există o singură valoare a lui *R* care descrie patul vascular pulmonar, deoarece relația dintre presiunea propulsoare și flux nu este lineară; *R* calculat scade cu creșterea fluxului sanguin pulmonar deoarece vasele pulmonare sunt destinse și vasele colabate sunt și ele recrutate (figura 238-1).

FIZIOPATOLOGIE În cordul pulmonar, severitatea gradului măririi ventriculului drept depinde de amploarea creșterii postsarcinii. Atunci când rezistența vasculară pulmonară este crescută și relativ fixă, ca în boala vasculară pulmonară sau boala pulmonară parenchimatoasă severă, o creștere a debitului cardiac, așa cum apare în efortul fizic, poate crește marcat presiunea din artera pulmonară. Postsarcina ventriculului drept poate fi mărită atunci când volumul pulmonar este mărit, ca în BPOC, datorită compresiei capilarelor alveolare și alungirii vaselor pulmonare. De asemenea, postsarcina ventriculului drept poate crește atunci când volumul pulmonar este redus în urma rezecției pulmonare extensive, precum și în bolile

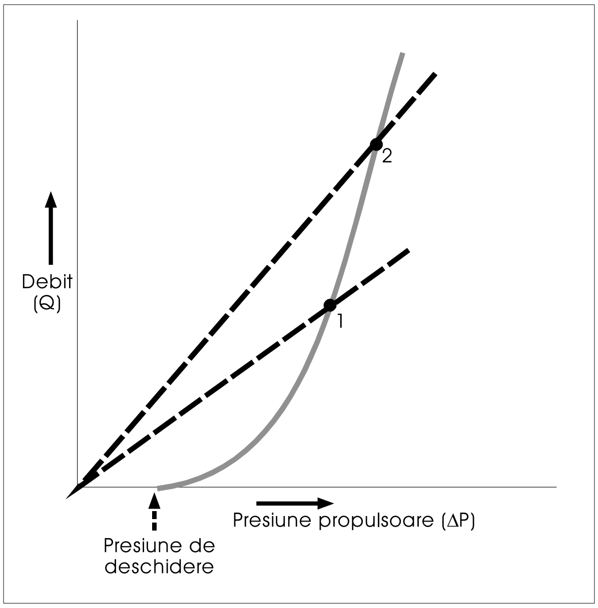


FIGURA 238-1 Relația dintre flux și presiunea propulsoare („rezistența vasculară“) în circulația pulmonară. De notat că punctul zero nu trece prin origine întrucât trebuie învinsă o presiune de deschidere înainte ca fluxul sanguin să înceapă să treacă. Astfel, rezistența vasculară calculată (valoarea inversă a relației debit-presiune, linii punctate) scade (1 → 2) pe măsură ce debitul crește. *(Modificat după R Graham et al, J. Appl Physiol 54:1277, 1983, cu permisiunea autorilor.)*

pulmonare restrictive în care vasele pulmonare sunt comprimate și distorsionate. Vasoconstricția pulmonară hipoxică cauzată de hipoxie sau acidoză, care sunt cauze importante de hipertensiune pulmonară, determină creșterea postsarcinii ventriculului drept. Vasoconstricția hipoxică din regiunile pulmonare afectate de boală dirijează fluxul sanguin către regiunile normal ventilate. Vasoconstricția hipoxică este datorată mai curând cauzelor alveolare decât celor intravasculare, hipoxia înrăutățindu-se datorită hipercapniei, datorată probabil acidozei asociate. Atunci când hipoxia cronică determină creșterea importantă a hematocritului, creșterea vâscozității sanguine poate amplifica hipertensiunea pulmonară. Vasoconstricția hipoxică pulmonară cronică poate produce boală vasculară pulmonară cu edem endotelial și hipertrofie a mediei (vezi mai jos).

Creșterea postsarcinii ventriculului drept responsabilă de cordul pulmonar este produsă în principal de boala vasculară sau parenchimatoasă pulmonară. Sindroamele principale și mecanismele lor fiziopatologice sunt rezumate în tabelul 238-1.

BOLI VASCULARE PULMONARE

În aceste afecțiuni postsarcina ventriculului drept este crescută ca o consecință a restricției fluxului sanguin pulmonar. În cordul pulmonar secundar bolii vasculare pulmonare, hipertensiunea pulmonară este de obicei mai severă decât în boala parenchimului pulmonar. Cordul pulmonar cronic secundar bolii vasculare pulmonare poate fi determinat de embolii pulmonare repetate, vasculită pulmonară, vasoconstricție pulmonară secundară altitudinii înalte, cardiopatii congenitale cu șunt stânga-dreapta (de exemplu defect septal atrial sau ventricular, persistența canalului arterial; capitolul 235) precum și de boală venoocluzivă pulmonară. Atunci când cauza rezistenței vasculare pulmonare crescute, responsabilă pentru cordul pulmonar, nu se cunoaște, afecțiunea este cunoscută ca *hipertensiune pulmonară primitivă* (capitolul 260).

CORDUL PULMONAR DATORAT EMBOLIEI PULMONARE Această afecțiune este asociată cu două sindroame distincte.

Cordul pulmonar acut S-a estimat că în Statele Unite aproximativ 50.000 de oameni decedează în fiecare an prin

embolie pulmonară (capitolul 261). Probabil jumătate decedează în prima oră prin insuficiență cardiacă dreaptă acută datorată emboliei masive sau multiple. O embolizare masivă duce brusc la o stare cu debit scăzut determinată de incapacitatea ventriculului drept de a genera presiunea necesară pentru a împinge sângele prin patul vascular pulmonar compromis în mod acut. De asemenea, scăderea debitului cardiac poate apărea datorită unei embolii moderate dacă circulația pulmonară a fost critic compromisă de către boala vasculară sau parenchimatoasă pulmonară anterioară. Ventriculul drept începe să devină insuficient atunci când presiunea sistolică depășește aproape valoarea sa dublă, aproximativ 40-45 mmHg. Insuficiența ventriculară dreaptă acută secundară emboliei pulmonare este sugerată de istoricul de debut brusc al dispneei severe și colaps cardiovascular la un pacient cu sau predispus la tromboză venoasă.

Manifestări clinice Debitul cardiac scăzut determină paloare, transpirație, hipotensiune și un puls rapid de amplitudine mică. Venele gâtului sunt destinse și adesea prezintă unde *v* proeminente de insuficiență tricuspidiană. Ficatul poate fi pulsatil, destins și moale. Un suflu sistolic de insuficiență tricuspidiană pe marginea stângă a sternului poate fi însoțit de un zgomot de galop presistolic (Z_4). Gazele sanguine arteriale evidențiază frecvent hipoxemie datorată dezechilibrului ventilație/perfuzie și o Pa_{CO_2} scăzută datorită hiperventilației.

TRATAMENT

Dacă debitul cardiac se menține adecvat pentru a susține pacientul în timpul primelor două sau trei ore critice, răspunsul litic natural de obicei determină fragmentarea cheagului astfel încât pacientul supraviețuiește. Deși s-a demonstrat că tratamentul cu agenți trombolitici lizează cheagul mai rapid decât heparina (capitolul 261), acest tratament este probabil indicat numai atunci când fluxul sanguin este redus critic și nu se îmbunătățește. În cordul pulmonar acut și în insuficiența ventriculară dreaptă datorată infarctului acut de ventricul drept, expansiunea volumului sangvin ajută la menținerea debitului cardiac. Când vasoconstricția pulmonară hipoxică contribuie la hipertensiunea pulmonară, inhalarea de O_2 100% poate ajuta la scăderea postsarcinii ventriculului drept.

Cordul pulmonar cronic secundar bolii vasculare pulmonare Spre deosebire de trombembolismul masiv acut, atunci când creșterea rezistenței vasculare pulmonare și dezvoltarea hipertrofiei ventriculare drepte sunt progresive, pot fi generate presiuni vasculare pulmonare mai mari, uneori chiar apropiate de nivelurile presiunii arteriale sistemice. Cordul pulmonar cronic poate fi produs de emboli recurenți de dimensiuni medii, care se lizează insuficient, dar se organizează și se recanalizează. Particule de medicamente administrate intravenos, paraziți sau țesut tumoral care embolizează abuziv patul vascular pulmonar pot produce de asemenea hipertensiune pulmonară persistentă. De asemenea, cordul pulmonar cronic poate fi produs de *hipertensiunea pulmonară primitivă* (capitolul 260) sau de orice vasculită cronică întinsă, cum se întâlnește în asocierea cu bolile vasculare de colagen care afectează patul vascular pulmonar, în special sindromul CREST (capitolul 314).

Manifestări clinice Dispneea este o trăsătură caracteristică a hipertensiunii pulmonare datorată bolii vasculare pulmonare. Ea poate fi intensă în timpul efortului ușor sau chiar în repaus și *nu* se ameliorează în ortostatism. O tuse neproductivă este un alt simptom frecvent. Poate apărea durere toracică anterioară, datorată dilatării acute a rădăcinii arterei pulmonare sau ischemiei ventriculare drepte. Creșterea presiunii venoase sistemice poate produce hepatomegalie și edem retromaleolar.

Pacienții cu hipertensiune pulmonară și cord pulmonar prezintă consecutiv adesea tahipnee care este evidentă atât în timpul efortului ușor, cât și în repaus, și poate chiar persista în timpul somnului. Uneori există cianoză datorată hipoxemiei arteriale și debitului cardiac scăzut. O pulsație a ventriculului drept poate fi palpată de-a lungul marginii stângi a sternului sau în epigastru și un clic de ejecție pulmonară, de tonalitate înaltă, poate fi auscultat parasternal stâng superior. A doua componentă (pulmonară) a zgomotului II este intensificată și poate fi palpată; pot fi prezente dedublarea fixă a zgomotului II și un galop protodiastolic ventricular drept (Z_3) care se intensifică în timpul inspirului. Un suflu sistolic de insuficiență tricuspidiană, care se amplifică în inspir (pag. 1460), se poate ausculta adesea; uneori este auscultat și un suflu diastolic de insuficiență pulmonară. Sunt evidente unde *a* (uneori și *v*) proeminente ale pulsului venos jugular. Apariția insuficienței ventriculare drepte este sugerată de o creștere a presiunii venoase, apariția unor unde *v* mai largi asociate cu o insuficiență tricuspidiană

Tabelul 238-1

Cordul pulmonar

Mecanisme	Răspunsuri	Caracteristici
BOLILE VASCULARE PULMONARE		
Emboli, mari sau multipli	Scădere a debitului datorită obstrucției acute	Cord pulmonar acut Distensia ventriculului drept Șoc
Emboli mici; vasculită; afectare pulmonară masivă (SDRA)	Hipertensiune pulmonară datorată hipoxiei întinse și obstrucției microvasculare	Cord pulmonar subacut Distensia ventriculului drept Dispnee și febră
Emboli medii și recurenți; hipertensiune pulmonară primitivă; dietă sau medicamente cu acțiune pe vase	Hipertensiune pulmonară datorată obstrucției vasculare Debit cardiac scăzut sau normal	Cord pulmonar cronic Hipertrofie cardiacă dreaptă Dispnee
BOLILE RESPIRATORII		
Obstructive		
Bronșită cronică și emfizem; astm cronic	Hipertensiune pulmonară datorată hipoxiei, alungire și pierdere a vaselor Bătăi cardiace asurzite datorită hiperinflației pulmonare Debit normal sau crescut	Cord pulmonar cronic „Blue bloater" sau „Pink puffer" (vezi cap. 258)
Restrictive		
1. Intrinseci: fibroză interstițială, rezecție pulmonară	Hipertensiune datorată hipoxiei, distorsiunii și pierderii vasculare Debit normal sau scăzut	Cord pulmonar cronic Dispnee Hiperventilație
2. Extrinseci: obezitate, mixedem, slăbiciune musculară, cifoscolioză, obstrucția căilor respiratorii superioare, scăderea controlului respirator, altitudine înaltă	Hipertensiune datorată hipoxiei alveolare Debit normal sau crescut	Cord pulmonar cronic Edem periferic Hipoventilație

NOTĂ: SDRA, sindromul de detresă respiratorie a adultului

mai severă, un reflux hepatojugular și un ritm de galop cu zgomote III și IV. Aceste semne fizice ale insuficienței ventriculare drepte pot dispare rapid atunci când presiunea din artera pulmonară este scăzută brusc prin ameliorarea hipoxemiei.

Hipocapnia datorată hiperventilației alveolare este o caracteristică importantă a hipertensiunii pulmonare cronice secundare bolii vasculare pulmonare. De obicei nu există modificări la spirometrie, dar raportul dintre spațiul mort și volumul curent poate fi mare, în special atunci când este prezentă obstrucția vaselor mari. Capacitatea de difuziune a plămânului este redusă atunci când o vasculită capilară și/sau pierdere de volum sanguin capilar este asociată cu boală vasculară pulmonară. Tipic, efortul produce o scădere marcată a Pa_{O_2}. La pacienții cu cord pulmonar cronic evaluarea capacității de efort poate fi un mod util de urmărire a modificărilor severității bolii vasculare pulmonare, deoarece capacitatea de efort este limitată de debitul cardiac și acesta la rândul lui de severitatea obstrucției vasculare pulmonare.

Examen de laborator La *examenul radiologic* trunchiul pulmonar și vasele hilare sunt mărite. Lărgirea hilului poate fi apreciată prin raportul dintre distanța dintre emergența primelor ramificări ale arterelor pulmonare principale drepte și stângi și diametrul transvers al toracelui; un raport > 0,36 sugerează hipertensiune pulmonară. Un alt indicator radiologic al hipertensiunii pulmonare este lărgirea umbrei arterei pulmonare drepte descendente de la o valoare normală de < 16 mm la > 20 mm. Studiul ventilației și perfuziei pulmonare și venografia sistemică evidențiind tromboză venoasă profundă sunt utile în confirmarea diagnosticului de boală vasculară pulmonară embolică. În prezența hipertensiunii pulmonare severe, electrocardiograma (ECG) evidențiază P pulmonar, deviație axială dreaptă și hipertrofie ventriculară dreaptă. (capitolul 228).

Ecocardiografia permite măsurarea îngroșării peretelui ventriculului drept și poate evidenția mărirea cavității ventriculare drepte în raport cu cavitatea ventriculară stângă. Septul interventricular poate fi deplasat spre cavitatea stângă. Presiunea sistolică a ventriculului drept poate fi estimată prin măsurarea valorii maxime a fluxului regurgitant tricuspidian și a fluxului regurgitant pulmonar prin ecocardiografie Doppler.

Rezonanța magnetică nucleară este utilă pentru măsurarea masei ventriculului drept, grosimii pereților, volumului cavității și fracției de ejecție.

Creșterea insuficientă la efort a fracției de ejecție a ventriculului drept (măsurată prin ventriculografie radioizotopică) pare a fi un bun indicator al hipertensiunii pulmonare și/sau disfuncției ventriculare drepte intrinseci. Scintigrafia de perfuzie miocardică cu taliu 201 sau Sesta-Mibi este de asemenea utilă pentru diagnosticarea cordului pulmonar, întrucât ventriculul drept hipertrofiat este vizualizat cu ajutorul acestor radioizotopi. (În mod normal nu apare imaginea ventriculului drept datorită preluării mult mai mari a radioizotopilor de către ventriculul stâng).

Cateterismul cardiac este necesar pentru măsurarea precisă a presiunilor vasculare pulmonare, determinarea rezistenței vasculare pulmonare și a răspunsului ei la oxigen și vasodilatatoare. Cateterismul este uneori indicat la pacienții cu cord pulmonar pentru a exclude bolile cardiace congenitale și ale cordului stâng, permițând realizarea angiografiei pulmonare pentru a confirma natura obstrucției vasculare pulmonare. Măsurarea presiunilor vasculare pulmonare și a fluxului ar trebui de asemenea realizată în timpul efortului pentru a căuta creșteri anormale ale presiunii sau răspunsuri slabe ale debitului cardiac.

Biopsia pulmonară poate fi utilă în demonstrarea vasculitei în unele tipuri de boală vasculară pulmonară, cum ar fi bolile vasculare de colagen, artrita reumatoidă și granulomatoza Wegener.

BOLILE PARENCHIMULUI PULMONAR

Cordul pulmonar poate fi produs prin boli pulmonare atât obstructive, cât și restrictive, mai frecvente fiind primele. În aceste afecțiuni există de obicei numai creșteri modeste ale presiunii din artera pulmonară. Dezvoltarea cordului pulmonar conferă un prognostic prost pacienților cu boală respiratorie; la pacienții cu cord pulmonar și insuficiență ventriculară dreaptă, supraviețuirea la 3 ani este de aproximativ 40%. Bolile respiratorii care produc cord pulmonar sunt de obicei asociate cu distorsiuni ale plămânului, ceea ce afectează poziția cordului, astfel încât semnele fizice cardiace sunt alterate.

BOALA PULMONARĂ CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ (vezi capitolul 258) Aceasta este cea mai obișnuită cauză de cord pulmonar cronic. Mărirea ventriculului drept este atribuită hipertensiunii pulmonare ușoare până la moderate, care este obișnuită în bronșita obstructivă severă și emfizem. Presiunea din artera pulmonară în sistolă este caracteristic cuprinsă între 40-50 mmHg, mult sub nivelurile sistemice care par a fi tolerate la pacienții cu cardiopatie congenitală și la cei cu hipertensiune pulmonară primitivă. Pacienții cu cord pulmonar datorat BPOC prezintă de obicei o formă avansată de boală cu $FEV_1 < 1,0$ l (capitolul 250) și $Pa_{O_2} \leq 60$ mmHg. Insuficiența ventriculară dreaptă secundară BPOC se întâlnește adesea atunci când există insuficiență respiratorie cronică acutizată cu accentuarea hipoxemiei.

Hipertensiunea pulmonară în BPOC este determinată de vasoconstricția pulmonară produsă de hipoxia alveolară, acidoză și hipercapnie; prin efectele mecanice ale volumului pulmonar crescut asupra vaselor pulmonare; prin pierderea vaselor mici ale patului vascular în regiunile de emfizem și distrucție pulmonară; și uneori prin debitul cardiac crescut și vâscozitatea sanguină crescută produsă de poliglobulia secundară hipoxiei. Dintre aceste cauze hipoxia este fără îndoială cea mai importantă. Presiunea din artera pulmonară crește suplimentar la efort și adesea scade acut la inspirarea de O_2 100%. Debitul cardiac tinde să fie mare în absența insuficienței cardiace, dacă sunt prezente hipoxia și hipercapnia. Datorită importanței vasoconstricției pulmonare hipoxice în producerea hipertensiunii pulmonare, pacienții „blue bloater“ cu hipoxie alveolară și hipercapnie, hipoventilați, suferă mai frecvent de hipertensiune pulmonară și consecutiv de cord pulmonar decât pacienții „pink puffer“ emfizematoși, fără hipoxie alveolară. Cardiopatia ischemică a cordului stâng este o asociere frecventă la pacienții cu cord pulmonar secundar BPOC, întrucât ei sunt de obicei fumători înrăiți, factor de risc pentru boala coronariană. Creșterea presiunii din artera pulmonară poate fi secundară, în parte, creșterii presiunii din atriul stâng determinată de disfuncția cordului stâng. Aproape jumătate din totalul pacienților care decedează cu cord pulmonar datorat BPOC prezintă de asemenea hipertrofie ventriculară stângă la necropsie.

Insuficiența ventriculară dreaptă complică adesea cordul pulmonar atunci când pacienții cu BPOC dezvoltă insuficiență ventilatorie cu hipoxie și hipercapnie. Atunci când există o rezistență crescută la fluxul aerian datorată amplificării obstrucției căilor aeriene, hipoxia și hipercapnia rezultate pot crește debitul cardiac prin efectul lor vasodilatator asupra patului arteriolar sistemic. Vasoconstricția pulmonară hipoxică este intensificată și pot apărea aritmii atât supraventriculare cât și ventriculare. Ficatul devine palpabil și moale la palpare deoarece este congestionat și deplasat inferior de către diafragmul coborât; poate fi prezent un reflux hepatojugular.

O exacerbare a obstrucției căilor aeriene crește presiunea intratoracică, care jenează întoarcerea venoasă, crește presiunea venoasă jugulară și poate produce edem periferic, chiar în absența insuficienței cardiace. Această creștere a presiunii venoase secundară obstrucției căilor aeriene nu este în mod necesar asociată cu o creștere a presiunii transmurale a ventriculului drept, semnul distinctiv al insuficienței ventriculare drepte. Hipertensiunea venoasă datorată obstrucției căilor aeriene scade, uneori foarte rapid, odată cu ameliorarea obstrucției.

Patologie În BPOC hipertrofia ventriculară dreaptă se accentuează progresiv. Arterele pulmonare principale sunt dilatate și arterele pulmonare musculare prezintă musculatură longitudinală proeminentă, fibroză și modificări elastice, care se continuă în arteriole, unde media devine muscularizată. Vasele mici și capilarele sunt distorsionate sau dispar în regiunile de hiperinflație pulmonară.

Manifestări clinice Sunt frecvent relatate antecedentele de tuse productivă și dispnee, posibil cu wheezing. Dificultățile respiratorii limitează capacitatea pacientului de a face față stresului minor de zi cu zi. Frecvent există în antecedente internări de urgență datorate infecțiilor respiratorii, uneori necesitând ventilație mecanică. La administrarea de oxigen poate apărea somnolență crescută sau alte simptome de hipercapnie, cum ar fi cefalee recurentă, confuzie și chiar vărsătură care, atunci când se combină cu edem papilar, (de asemenea datorat vasodilatației cerebrale) constituie sindromul „pseudo tumoră cerebrală". Hipoxia datorată hipoventilației este de obicei mai accentuată noaptea, în special atunci când sforăitul puternic conduce la apnee obstructivă (capitolul 264).

Examenul fizic Adesea există pete nicotinice pe degete, un semn revelator care reflectă mulți ani de fumat intens. În starea cu debit cardiac crescut indusă de hipoxie și hipercapnie pielea poate fi caldă și pulsul arterial amplu. Distensia toracelui datorată obstrucției căilor aeriene, ronchusurile și respirația șuierătoare determinate de bronșita cronică fac de obicei dificilă auscultația cardiacă. Pot fi auscultate un zgomot de galop protodiastolic drept (Z_3) și un suflu sistolic de insuficiență tricuspidiană. Semnele de insuficiență cardiacă dreaptă sunt, așa cum s-a prezentat mai devreme, dificil de separat de cele determinate de obstrucția severă a căilor aeriene. Cu toate acestea, o agravare bruscă a edemului periferic și creșterea presiunii venoase sistemice atunci când apare fibrilația atrială sau când survine infecția pulmonară sunt de obicei considerate a fi dovadă de insuficiență cardiacă. Aceasta poate fi confirmată prin prezența unui reflux hepatojugular pozitiv. Distincția este importantă întrucât pacienții pot supraviețui ani de zile cu presiune venoasă crescută și edem secundar obstrucției căilor aeriene, dar de obicei prezintă un prognostic prost după dezvoltarea insuficienței cardiace drepte.

Examene de laborator *Studiile funcției pulmonare* evidențiază obstrucție marcată a căilor aeriene cu hipoxemie și hipercapnie. Până la dezvoltarea insuficienței ventriculare drepte efortul este limitat mai curând prin disfuncția ventilatorie decât prin cea cardiacă. *Radiografia toracică* evidențiază hiperinflație, care face ca gradul de mărire a cordului drept să fie dificil de evaluat. Arterele pulmonare centrale sunt mari, dar vasele sunt îngustate și dispar la periferie, în special în regiunile pulmonare care prezintă emfizem marcat. ECG este relativ insensibilă în demonstrarea măririi cordului drept, deoarece plămânii sunt măriți, fiind slabi conductori electrici, și poziția toracelui în inspir este asociată cu o verticalizare a poziției cordului. Aritmiile, în special fibrilația atrială și tahicardia atrială multifocală, sunt obișnuit întâlnite.

Imaginea ecocardiografică este adesea dificil de obținut datorită aerului din plămânii destinși, dar ea poate evidenția o suprafață de secțiune crescută a cavității ventriculului drept și îngroșarea anormală a peretelui ventriculului drept. Scintigrafia miocardiacă de perfuzie evidențiază un raport captare ventriculară dreaptă/captare ventriculară stângă anormal de mare.

Cateterismul cordului drept poate fi realizat la pat cu un cateter cu lumene multiple, direcționat de flux, cu un balon la capăt, dotat cu termocupluri pentru măsurarea debitului cardiac prin termodiluție (capitolul 229). Presiunea blocată din artera pulmonară este de obicei normală la pacienții în repaus care prezintă cord pulmonar necomplicat. Cateterismul cardiac poate fi util pentru evaluarea severității hipertensiunii pulmonare și a răspunsului ei la administrarea de oxigen ca și a funcției ventriculului stâng. Măsurarea presiunilor în timpul testului la efort poate fi utilă, în special pentru aprecierea contribuției disfuncției cordului stâng la statusul clinic.

Rx TRATAMENT

În primul rând, tratamentul medical al bolii pulmonare acute și/sau cronice trebuie să fie optim (capitolele 258 și 230). Hipoxia alveolară va fi corectată prin îmbunătățirea ventilației alveolare prin înlăturarea obstrucției căilor aeriene și prin creșterea judicioasă a concentrației de O_2 inspirat. Terapia pe termen lung cu O_2 este utilă la pacienții cu BPOC severă și scade presiunea din artera pulmonară și rezistența vasculară pulmonară. Atunci când boala pulmonară se ameliorează și vasoconstricția pulmonară secundară hipoxiei alveolare și hipercapniei este corectată, tahipneea și semnele atribuite insuficienței cardiace drepte sunt atenuate. Bronhodilatatoarele și antibioticele reduc obstrucția căilor aeriene, iar diureticele înlătură edemul. Diureticele de ansă trebuie să fie utilizate cu atenție, întrucât ele pot produce o alcaloză metabolică și prin aceasta deprimarea respirației. Digitala va fi utilizată în prezența insuficienței ventriculare drepte evidente și flebotomia lentă va fi luată în considerare atunci când hematocritul depășește 55% - 60%.

BOLI PULMONARE RESTRICTIVE Cordul pulmonar, în variate boli pulmonare restrictive ce afectează plămânul (capitolul 259), este asociat frecvent cu obliterarea patului vascular pulmonar datorată disctrucției pulmonare și fibrozei. Tratamentul bolii determinante și tratarea insuficienței cardiace, cum s-a descris anterior, sunt indicate.

TULBURĂRI DE VENTILAȚIE O varietate de boli ale aparatului neuromuscular, diafragmului și peretelui toracic produc hipertensiune pulmonară și cord pulmonar secundare hipoxiei cronice și/sau compresiunii vaselor pulmonare. Disfuncțiile controlului ventilator, inclusiv sindromul de apnee în somn și obstrucția căilor aeriene superioare pot fi responsabile de hipoxia cronică și hipertensiunea pulmonară secundară, de cordul pulmonar și, când cel din urmă este sever, eventual chiar de insuficiența cardiacă dreaptă. Tratarea acestor pacienți include tratarea bolii determinante, cum s-a discutat în capitolele 263 și 264, inhalarea de oxigen și tratamentul insuficienței cardiace drepte cu diuretice și digoxin.

BIBLIOGRAFIE

Bradley TD, Phillipson EA: Central sleep apnea. Clin Chest Med 13:493, 1992
Ferguson GT, Cherniack RM: Management of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 328:1017, 1993
Jain D, Zaret BJ: Assessment of right ventricular function. Role of nuclear imaging techniques. Cardiol Clin 10:23, 1992
Klinger JR, Hill NS: Right ventricular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: Evaluation and management. Chest 99:715, 1991
Loh E: Cor pulmonale, in *Cardiopulmonary Diseases and Cardiac Tumors*, S Goldhaber (ed), in *Atlas of Heart Diseases*, vol 3, E Braunwald (series ed). Philadelphia, Current Medicine, 1995, pp 1.1-1.24
MacNee W: Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 150:833, 1994
Pattynama PMT et al: Early diagnosis of cor pulmonale with MR imaging of the right ventricle. Radiology 182:375, 1992
Salvaterra CG, Rubin LJ: Investigation and management of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 148:1414, 1993
Weitzenblum E et al: Benefit from long-term O_2 therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. Respiration 59(Suppl I):14, 1992
Weitzenblum E et al: Pulmonary hemodynamics in patients with chronic obstructuve pulmonary disease before and during an episode of peripheral edema. Chest 105:1377, 1994
Wiedemann HP, Matthay RA: Cor pulmonale, in *Heart Disease*, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, pp 1604-1625

239 CARDIOMIOPATII ȘI MIOCARDITE

Joshua Wynne, Eugene Braunwald

Cardiomiopatiile sunt boli care afectează primar miocardul și nu sunt rezultatul hipertensiunii sau al anomaliilor congenitale, valvulare, coronariene, arteriale sau pericardice*. Atunci când cardiomiopatiile sunt clasificate în funcție de etiologie, sunt recunoscute două forme fundamentale: (1) un tip primar, constând în boală miocardică de cauză necunoscută și (2) un tip secundar, constând în boală miocardică de cauză cunoscută sau asociată cu o boală afectând alte organe (tabelul 239-1). În clasificarea OMS (Organizația Mondială a Sănătății), *cardiomiopatia specifică* e folosită pentru a descrie boli miocardice asociate cu anumite boli cardiace sau sistemice; exemplele includ cardiomiopatia hipertensivă și metabolică. În multe cazuri nu este posibil să ajungem la un diagnostic etiologic specific și astfel adesea este mai de dorit să clasificăm cardiomiopatiile în funcție de diferențele existente în fiziopatologia și prezentarea lor clinică (tabelele 239-2 și 239-3).

CARDIOMIOPATIA DILATATIVĂ

Este afectată funcția de pompă sistolică a ventriculului stâng și/sau drept, conducând la mărirea cordului și producând adesea simptome de insuficiență cardiacă congestivă. Trombii murali sunt adesea prezenți, în special în vârful ventriculului stâng. Examenul histologic evidențiază zone întinse de fibroză interstițială și perivasculară. Pot fi prezente, dar nu marcate, necroza miocitară și infiltratul celular [prevalența acestei situații pare a fi în creștere]. Cu toate că în multe cazuri nu este o cauză aparentă, cardiomiopatia dilatativă este probabil rezultatul final al deteriorării miocardice produse de o varietate de agenți toxici, metabolici sau infecțioși. Cardiomiopatia dilatativă poate fi sechela tardivă a miocarditei virale acute, posibil mediată printr-un mecanism imunologic. Deși este cel mai obișnuit o boală a bărbaților de vârstă medie și mai frecventă la afro-americani, ea poate apărea la orice categorie de pacienți. O formă reversibilă de cardiomiopatie dilatativă poate fi găsită în asociere cu: alcoolism, graviditate, deficit de seleniu, hipofosfatemie, hipocalcemie, boală tiroidiană, cocaină și tahicardie cronică necontrolată. Aproximativ 20% dintre pacienți au forme familiale de boală. Boala este heterogenă din punct de vedere genetic; s-a dovedit că ea este transmisă autozomal dominant, autozomal recesiv și x-linkat. *Displazia ventriculară dreaptă* este o cardiomiopatie aparte caracterizată prin înlocuirea progresivă a peretelui ventriculului drept cu țesut adipos. Adesea asociată cu aritmii ventriculare, evoluția clinică este variabilă, dar moartea subită este o amenințare constantă.

MANIFESTĂRI CLINICE Simptomele de insuficiență congestivă stângă și dreaptă, manifestate prin dispnee de efort, oboseală, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă, edem periferic și palpitații, se dezvoltă progresiv la cei mai mulți pacienți. Unii pacienți prezintă dilatația ventriculului stâng timp de luni sau chiar ani înainte de a deveni simptomatici. Alții au simptome în perioada de covalescență a unei infecții virale. Deși durerea toracică vagă poate fi prezentă, angina pectorală tipică este neobișnuită și sugerează prezența bolii cardiace ischemice concomitente.

EXAMEN FIZIC Se constată grade variabile de mărire a cordului și aspecte de insuficiență cardiacă congestivă. La pacienții cu boală avansată, presiunea pulsului este mică și presiunea venoasă jugulară este crescută. Zgomotele cardiace III și IV sunt frecvente și pot apărea insuficiență mitrală sau tricuspidiană. Suflurile diastolice, calcificarea valvulară și hipertensiunea severă reduc probabilitatea de cardiomiopatie.

EXAMENE DE LABORATOR Radiografia toracică evidențiază mărirea siluetei cardiace datorită măririi ventriculului stâng, deși se întâlnește adesea cardiomegalia generalizată. Câmpurile pulmonare pot prezenta semne de hipertensiune venoasă pulmonară și edem interstițial sau alveolar. Electrocardiograma evidențiază adesea tahicardie sinusală sau fibrilație atrială, aritmii ventriculare, dilatarea atriului stâng, modificări difuze nespecifice ale ST-T și uneori tulburări de conducere intraventriculară. Ecocardiografia și ventriculografia radioizotopică evidențiază mărirea ventriculului stâng, cu pereți de grosime normală sau puțin îngroșați sau subțiați, și disfuncție sistolică (fracție de ejecție scăzută).

Cateterismul cardiac se face doar pentru a exclude boala cardiacă ischemică. Presiunile telediastolică ventriculară stângă, atrială stângă și capilară pulmonară de blocare sunt de obicei crescute; atunci când survine insuficiența cardiacă dreaptă, presiunea telediastolică a ventriculului drept, cea din atriul drept și cea venoasă centrală cresc de asemenea. Angiografia

Tabelul 239-1

Clasificarea etiologică a cardiomiopatiilor

AFECTARE MIOCARDICĂ PRIMARĂ

Idiopatică (D,R,H)
Familială (D,H)
Boală endomiocardică eozinofilică (R)
Fibroză endomiocardică (R)

AFECTARE MIOCARDICĂ SECUNDARĂ

Infecțioase (D)	Boli ale țesutului conjunctiv (D)
Miocardită virală	Lupus eritematos sistemic
Miocardită bacteriană	Poliarterită nodoasă
Miocardită fungică	Artrită reumatoidă
Miocardită cu protozoare	Scleroză sistemică progresivă
Miocardită cu metazoare	Dermatomiozită
Spirochetală	Boli infiltrative și granulomatoase (R,D)
Rickettsiană	Amiloidoză
Metabolice (D)	Sarcoidoză
Tezaurismoze familiale (D,R)	Neoplazii
Glicogenoze	Neuromusculare (D)
Mucopolizaharidoze	Distrofie musculară
Hemocomatoza	Distrofie miotonică
BoalaFabry	Ataxia Friedreich (H,D)
Carențiale (D)	Reacții toxice și de sensibilitate (D)
Electroliți	Alcool
Nutriționale	Radiații
	Medicamente
	Boală cardiacă peripartum (D)

NOTĂ: Manifestarea (manifestările) clinică principală a fiecărui grup etiologic este notată prin cardiomiopatie D (dilatativă), R (restrictivă) sau H (hipertrofică)

SURSĂ: Adaptat după raportul grupului WHO/ISFC de definire și clasificare a cardiomiopatiilor, 1980.

Tabelul 239-2

Clasificarea clinică a cardiomiopatiilor

1. Dilatativă: mărirea ventriculului stâng și/sau drept, funcție sistolică deteriorată, insuficiență cardiacă congestivă, aritmii, embolie
2. Restrictivă: cicatrice endomiocardică sau infiltrare miocardică determinând îngreunarea umplerii ventriculului stâng și/sau drept
3. Hipertrofică: hipertrofie ventriculară stângă disproporționată cu afectare tipică a septului mai mult decât a peretelui liber, cu sau fără un gradient de presiune sistolic intraventricular; de obicei a unei cavități nedilatate a ventriculului stâng.

* Fibroza miocardică difuză secundară cicatricilor miocardice multiple produse de îngustarea și ocluzia extinsă a arterelor coronare poate deteriora funcția ventriculului stâng și este frecvent cunoscută drept *cardiomiopatie ischemică*. Totuși, aceasta este o folosire colocvială a termenului și ar trebui evitată; termenul de *cardiomiopatie* ar trebui restrâns la o condiție care afectează *primar* mușchiul cardiac. În așa numita cardiomiopatie ischemică afectarea *primară* este la nivelul vaselor coronare.

evidențiază un ventricul stâng dilatat, difuz hipokinetic, adesea cu un grad de insuficiență mitrală; arterele coronare sunt normale, excluzând astfel așa-numita cardiomiopatie ischemică. Biopsia endomiocardică transvenoasă (capitolul 229) nu este de obicei necesară, dar poate fi utilă pentru a se exclude anumite afecțiuni ca infiltrarea miocardică cu amiloid.

Rx TRATAMENT

Cei mai mulți pacienți au o evoluție inexorabil nefavorabilă și majoritatea, în special cei peste 55 ani, decedează în 5 ani de la debutul simptomelor. La aproximativ un sfert dintre pacienți apare ameliorare spontană sau stabilizare. Decesul este datorat fie insuficienței cardiace congestive, fie tahi- sau bradiaritmiei ventriculare; moartea subită este o trăsătură constantă. Embolizarea sistemică este frecventă și, deși este o problemă controversată, toți pacienții fără contraindicații ar trebui să primească anticoagulante. Efortul fizic intens ar trebui interzis. Terapia standard a insuficienței cardiace cu restricție de sare, diuretice, digitală și vasodilatatoare poate produce o ameliorare a simptomelor. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și combinația hidralazină cu izosorbid dinitrat scade mortalitatea. Unii pacienți cu cardiomiopatie dilatativă care au semne bioptice de inflamație miocardică au fost tratați cu imunosupresive, dar fără dovada eficacității pe termen lung. Alții au fost tratați cu precauție cu doze progresiv crescute de blocante beta-adrenergice cu beneficiu clinic aparent. Datorită efectului lor proaritmic și altor efecte adverse, este mai bine ca agenții antiaritmici să fie evitați dacă nu sunt necesari pentru tratarea aritmiilor simptomatice sau severe. La pacienții care au aritmii maligne este folositoare implantarea unui defibrilator intern automatic. La pacienții cu boală avansată care sunt refractari la tratamentul medical trebuie luat în considerare transplantul cardiac (capitolul 196).

CARDIOMIOPATIA ALCOOLICĂ Indivizii care consumă mari cantități de alcool pot dezvolta după mulți ani un tablou clinic identic cu cel al cardiomiopatiei dilatative idiopatice; într-adevăr, în țările vestice cardiomiopatia alcoolică este forma majoră de cardiomiopatie dilatativă secundară. Întreruperea consumului de alcool înainte să se dezvolte insuficiența cardiacă severă poate opri progresia și chiar induce regresia acestei boli, spre deosebire de varianta idiopatică, care este caracterizată prin deteriorare progresivă. Alcoolicii cu insuficiență cardiacă avansată au un prognostic prost, în special dacă ei continuă să bea; mai puțin de un sfert supraviețuiesc 3 ani. Elementul cheie al tratamentului cardiomiopatiei alcoolice este abstinența totală și permanentă. Efectul toxic al alcoolului pe mușchiul striat se exercită în afară de cord și pe mușchii scheletici producând miopatie. O a doua manifestare a cardiotoxicității alcoolului poate fi descoperită la indivizii fără insuficiență cardiacă evidentă și constă în tahiaritmii supraventriculare sau ventriculare recurente. Așa-numitul *„sindrom al cordului de vacanță“* (holiday heart synndrome) apare caracteristic după un abuz de alcool; fibrilația atrială este observată cel mai frecvent, urmată de flutter atrial și depolarizări ventriculare premature. Alți pacienți dezvoltă hipertrofie ventriculară stângă, posibil legată de hipertensiunea sistemică concomitentă; ei se pot prezenta cu simptome de congestie pulmonară datorate rigidității anormale a ventriculului stâng în diastolă (complianță diminuată).

CARDIOMIOPATIA PERIPARTUM Dilatarea cordului și insuficiența cardiacă congestivă de cauză neexplicată se pot dezvolta în timpul ultimei luni de sarcină sau în primele 6 luni după naștere, majoritatea femeilor au simptome în luna premergătoare sau următoare delivrenței. Cauza acestei afecțiuni este necunoscută, dar la unele paciente biopsia endomiocardică a evidențiat semnele unei miocardite. Necropsia arată dilatarea cordului, adesea cu trombi murali, împreună cu modificări histologice de degenerare miocardică și fibroză. Tipic, cardiomiopatia peripartum apare la paciente multipare, negrese, peste 30 de ani, deși boala se poate întâlni la o mare varietate de paciente. Simptomele, semnele și tratamentul sunt similare cu cele ale pacientelor cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. Rata mortalității este variabilă, dar poate fi de până la 25-50%. La aceste paciente prognosticul pare să fie legat îndeaproape de revenirea la normal a dimensiunii cordului după primul episod de insuficiență cardiacă congestivă. Dacă aceasta se întâmplă, sarcinile următoare pot fi uneori bine tolerate; dacă însă cordul rămâne mărit, totuși sarcinile următoare produc frecvent deteriorare miocardică progresivă, în final conducând la insuficiență cardiacă congestivă refractară și deces. Cele care se recuperează vor fi încurajate să evite alte sarcini, în special dacă persistă cardiomegalia.

BOALA NEUROMUSCULARĂ (vezi și capitolul 383) În multe distrofii musculare apare afectare cardiacă. În *distrofia musculară progresivă Duchenne*, afectarea miocardică este cel mai frecvent indicată de un model electrocardiografic distinct și unic constând în unde R înalte în derivațiile precordiale drepte cu un raport R/S mai mare de 1,0, adesea asociate cu unde Q adânci în derivațiile membrelor și precordiale laterale. Aceste modificări electrocardiografice par să fie determinate de necroza transmurală selectivă a porțiunii posterobazale a ventriculului stâng și a mușchiului papilar asociat. Se întâlnesc frecvent variate aritmii supraventriculare și ventri-

Tabelul 239-3

Evaluarea de laborator a cardiomiopatiilor

	Dilatativă	Restrictivă	Hipertrofică
Radiografie toracică	Mărire moderată până la importantă a cordului Hipertensiune venoasă pulmonară	Mărire ușoară a cordului	Mărire ușoară până la moderată a cordului
Electrocardiogramă	Modificări ale segmentului ST și undei T	Voltaj scăzut, tulburări de conducere	Modificări ale segmentului ST și undei T Hipertrofie ventriculară stângă Unde Q anormale
Ecocardiografie	Dilatarea și disfuncția ventriculului stâng	Grosime crescută a peretelui ventriculului stâng Funcție sistolică normală sau ușor scăzută	Hipertrofie septală asimetrică (HSA) Mișcare sistolică anterioară (MSA) a valvei mitrale
Studii radioizotopice	Dilatarea și disfuncția ventriculului stâng (VGR)	Funcție sistolică normală sau ușor scăzută (VGR)	Funcție sistolică viguroasă (VGR) Defect de perfuzie (^{201}Tl)
Cateterism cardiac	Dilatarea și disfuncția ventriculului stâng Presiuni de umplere stângi și adesea drepte crescute Debit cardiac scăzut	Funcție sistolică normală sau ușor scăzută Presiuni de umplere stângi și drepte crescute	Funcție sistolică viguroasă Obstrucție dinamică în tractul de ejecție al ventriculului stâng Presiuni de umplere stângi și drepte crescute

NOTĂ: VGR = ventriculogramă radioizotopică; ^{201}Tl = taliu 201

culare. Insuficiența cardiacă congestivă rapid progresivă se poate dezvolta în ciuda perioadelor lungi de stabilitate circulatorie aparentă, în timpul cărora singurele modificări detectabile sunt cele electrocardiografice. *Distrofia miotonică* este caracterizată printr-o varietate de modificări electrocardiografice, în special tulburări ale formării și mai ales ale conducerii impulsului, dar alte semne clinice evidente de boală cardiacă sunt neobișnuite. Datorită anomaliilor de formare și conducere a impulsului, sincopa și moartea subită sunt riscuri majore; la anumiți pacienți, inserția unui pacemaker permanent poate fi eficientă. În *distrofia centurii membrelor* și *fascioscapulohumerală* afectarea cardiacă este neobișnuită și rareori severă. Afectarea cordului este obișnuită în *ataxia Friedreich* (manifestată prin modificări electrocardiografice sau ecocardiografice), jumătate din pacienți dezvoltând simptome cardiace. Electrocardiograma evidențiază cel mai obișnuit modificări ale segmentului ST și undei T. Ecocardiografia poate evidenția hipertrofia ventriculului stâng, cu hipertrofia fie simetrică, fie asimetrică a septului ventricular stâng comparativ cu peretele liber. Deși similară morfologic cu unele cazuri de cardiomiopatie hipertrofică, dezordinea celulară este absentă.

MEDICAMENTE O varietate de agenți farmacologici pot afecta acut miocardul, producând un model de inflamație (miocardită), sau pot conduce la afectare cronică de tipul observat în cardiomiopatia dilatativă idiopatică. Anumite medicamente produc numai modificări electrocardiografice, în timp ce altele pot precipita insuficiența cardiacă congestivă fulminantă și decesul. Derivații de antraciclină, în special *doxorubicina* (Adriamicină), sunt citostatice puternice care, atunci când sunt administrate în doze mari (mai mult de 550 mg/m^2 pentru doxorubicină) pot produce insuficiență cardiacă fatală. Incidența insuficienței cardiace este legată nu numai de doza de drog, ci și de prezența sau absența unor factori de risc (iradiere cardiacă, vârsta peste 70 ani, boală cardiacă preexistentă, hipertensiune, tratament cu ciclofosfamidă); la orice doză pacienții cu acești factori de risc prezintă o frecvență a dezvoltării insuficienței cardiace de 8-10 ori mai mare decât pacienții fără acești factori de risc. Ventriculografia radioizotopică și biopsia endocardică pot evidenția deteriorarea preclinică a funcției ventriculului stâng și permit ajustarea corespunzătoare a dozelor; astfel, monitorizând funcția ventriculului stâng, este adesea posibil să continuăm doxorubicina chiar la pacienții cu risc crescut de dezvoltare a insuficienței cardiace. Eforturile recente de a modifica dozajul prin administrarea mai lentă a medicamentului au redus suplimentar riscul de cardiotoxicitate.

Unii pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă, chiar cei cu afectare importantă a funcției ventriculului stâng, au prezentat recuperarea funcției cardiace prin tratament agresiv cu digitală, diuretice și vasodilatatoare. La alții, chiar la cei fără cardiotoxicitate inițială, este obișnuit întâlnită disfuncția contractilă asimptomatică tardivă. Copiii pot prezenta cu timpul scăderea hipertrofiei și masei miocardice, probabil datorită inhibării creșterii celulelor miocardice de către doxorubicină. Doze mari de *ciclofosfamidă* pot produce insuficiență cardiacă congestivă acută sau în timpul a 2 săptămâni de administrare; o trăsătură histopatologică caracteristică este edemul miocardic și necroza hemoragică. Rareori, pacienții tratați cu *5-fluorouracil* vor dezvolta durere toracică și modificări electrocardiografice de ischemie miocardică sau infarct. Modificările electrocardiografice și aritmiile pot fi rezultatul tratamentului cu antidepresive triciclice, fenotiazine, emetine, litiu și variați aerosoli. *Abuzul de cocaină* se asociază cu o varietate de complicații cardiace amenințătoare de viață, inclusiv moartea subită, miocardita, cardiomiopatia dilatativă și infarctul miocardic acut (ca rezultat al spasmului coronarian și/sau trombozei cu sau fără stenoză coronariană subiacentă). Nitrații și antagoniștii de calciu se folosesc de asemenea pentru a trata variate cardiotoxicități induse de cocaină; blocantele beta-adrenergice ar trebui evitate.

CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ

Această boală este caracterizată prin hipertrofia ventriculară stângă, în mod caracteristic a unei camere nedilatate, fără cauză evidentă, cum ar fi hipertensiunea sau stenoza aortică. Două trăsături ale bolii au atras cea mai mare atenție: (1) hipertrofia ventriculară stângă heterogenă (HVS), adesea cu hipertrofie preponderent a septului interventricular, rezultând hipertrofie asimetrică de sept (HAS) și (2) un gradient de presiune dinamic în calea ejecției ventriculului stâng, legat de o îngustare a zonei subaortice ca o consecință a apoziției în mezosistolă a foiței anterioare a valvei mitrale pe septul hipertrofiat, adică mișcarea sistolică anterioară a valvei mitrale (MSA). Studiile inițiale ale acestei boli au subliniat caracterele „obstructive" dinamice, ea fiind denumită *stenoză subaortică hipertrofică idiopatică* (SSHI), *cardiomiopatie hipertrofică obstructivă* (CMHO) și *stenoză subaortică musculară*. Cu toate acestea, a devenit clar că numai aproximativ un sfert din pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică prezintă un gradient în calea ejecției. Anomalia fiziopatologică omniprezentă nu este disfuncția sistolică, ci mai curând cea *diastolică* (capitolul 232), caracterizată prin rigiditatea crescută a mușchiului hipertrofiat, care este determinată în primul rând de o anomalie în transportul calciului urmată de supraîncărcarea intracelulară cu calciu. Aceasta determină presiuni de umplere diastolice crescute și este prezentă în ciuda unui ventricul stâng hiperdinamic.

Modelul de hipertrofie este distinctiv în cardiomiopatia hipertrofică și diferă de cel observat în hipertrofia secundară (ca în hipertensiune). Cei mai mulți pacienți prezintă variații regionale frapante ale gradului hipertrofiei în diferite porțiuni ale ventriculului stâng și majoritatea prezintă un sept ventricular a cărui grosime este disproporționat crescută atunci când este comparat cu peretele liber. Alți pacienți pot prezenta afectare disproporționată a apexului sau a peretelui liber al ventriculului stâng; 10% sau mai mulți dintre pacienți prezintă afectare concentrică a ventriculului. Cu toate acestea, toți prezintă un aranjament bizar și dezorganizat al celulelor musculare cardiace ale septului, cu dezorganizarea arhitecturii miofibrilare indiferent dacă este prezent sau nu un gradient presional sistolic intraventricular, împreună cu un grad variabil de fibroză miocardică și îngroșarea arterelor coronare intramurale mici.

Aproape jumătate din toate cazurile de cardiomiopatie hipertrofică are istoric familial compatibil cu transmitere autosomal dominantă. Aproximativ 40% dintre acestea sunt asociate cu mutații ale genei lanțului greu al beta miozinei miocardice de pe cromozomul 14, anumite mutații fiind asociate cu un prognostic mai sever. Aproximativ 15% au mutații ale genei troponinei cardiace T, 10% o mutație a proteinei L ce leagă miozina și aproape 5% o mutație a genei α tropomiozinei. Restul cazurilor familiale se leagă probabil de mutații ale altor gene. Studiile ecocardiografice au confirmat că aproape o treime din rudele de gradul întâi (adică părinți, frați și copii) ale pacienților cu cardiomiopatie hipertrofică familială prezintă semne de boală, deși la mulți din acești pacienți gradul de hipertrofie este mic, nu este prezent gradient presional în tractul de ejecție și simptomele nu sunt importante. Întrucât caracteristicile hipertrofice pot să nu fie evidente în copilărie și adesea apar prima oară în adolescență, o singură ecocardiogramă normală la un copil nu exclude în totalitate prezența bolii.

Spre deosebire de obstrucția produsă de un orificiu cu stenoză fixă, cum ar fi stenoza aortică valvulară, gradientul de presiune în cardiomiopatia hipertrofică, atunci când este prezent, este dinamic și se poate modifica între examinări și chiar de la o bătaie cardiacă la alta. Obstrucția pare să fie determinată de îngustarea suplimentară a căii de ejecție a unui ventricul stâng deja mic prin mișcarea sistolică anterioară

a valvei mitrale spre septul hipertrofiat. În timp ce MSA poate fi descoperită în multe alte afecţiuni în afara cardiomiopatiei hipertrofice, ea este *întotdeauna* observată atunci când obstrucţia este prezentă în cardiomiopatia hipertrofică. Trei mecanisme de bază sunt implicate în producerea gradientului de presiune dinamic: (1) hipercontractilitatea ventriculului stâng, (2) volumul ventricular (presarcină) scăzut şi (3) impedanţa şi presiunea (postsarcină) aortică scăzute. Intervenţiile care cresc contractilitatea miocardică, cum ar fi efortul, isoproterenolul sau glicozizii digitalici, şi cele care scad volumul ventricular, cum ar fi manevra Valsalva, ridicarea bruscă în ortostatism, nitroglicerina, nitritul de amil sau tahicardia, toate pot produce o amplificare a gradientului şi a suflului. Dimpotrivă, creşterea presiunii arteriale prin fenilefrină, poziţia ghemuit, strângerea prelungită cu mâna, amplificarea întoarcerii venoase prin ridicarea pasivă a membrelor inferioare şi expansiunea volumului sanguin, toate cresc volumul ventricular şi ameliorează gradientul şi suflul.

ASPECTE CLINICE Mulţi pacienţi cu cardiomiopatie hipertrofică sunt asimptomatici şi pot fi rude ale pacienţilor cu boală cunoscută. Din păcate, prima manifestare clinică a bolii poate fi moartea subită, întâlnită frecvent la copii şi adulţii tineri, adesea în timpul sau după efortul fizic. La pacienţii simptomatici, cea mai obişnuită acuză este dispneea, în mare parte datorată rigidităţii crescute a pereţilor ventriculului stâng, care stânjeneşte umplerea ventriculară şi determină creşterea presiunii diastolice a ventriculului stâng şi a atriului stâng. Alte simptome includ angina pectorală, astenia, sincopa şi lipotimia. Simptomele nu sunt legate de prezenţa sau severitatea unui gradient în tractul de ejecţie. Cei mai mulţi pacienţi cu gradiente prezintă un impuls precordial apical dublu sau triplu, un puls arterial carotidian crescând rapid şi un zgomot cardiac IV. Semnul distinctiv al cardiomiopatiei hipertrofice obstructive este un suflu sistolic, care este în mod caracteristic aspru, rombic, şi de obicei începe tardiv după zgomotul I, întrucât ejecţia nu este stânjenită la începutul sistolei. Suflul este auscultat cel mai bine pe marginea stângă inferioară a sternului precum şi la apex, unde este adesea mai mult holosistolic şi calitativ şuierător, fără îndoială datorat insuficienţei mitrale, care de obicei însoţeşte cardiomiopatia hipertrofică obstructivă.

EVALUARE PARACLINICĂ *Electrocardiograma* evidenţiază obişnuit hipertrofie ventriculară stângă şi unde Q largi, adânci, în mai multe derivaţii, care sugerează un infarct miocardic vechi. Mulţi pacienţi prezintă aritmii, atât atriale (tahicardie supraventriculară sau fibrilaţie atrială) cât şi ventriculare (tahicardie ventriculară), în timpul monitorizării în ambulator (Holter). *Radiografia toracică* poate fi normală, cu toate că o mărire uşoară până la moderată a siluetei cardiace este obişnuită. Metoda care susţine diagnosticul de cardiomiopatie hipertrofică este *ecocardiograma*, care evidenţiază hipertrofie ventriculară stângă, adesea cu septul mai gros de 1,3 ori sau mai mult decât peretele liber posterior al ventriculului stâng. Septul poate avea un aspect neobişnuit de sticlă mată, probabil legat de arhitectura lui celulară anormală şi de fibroza miocardică. MAS a valvei mitrale este întâlnită la pacienţii cu gradiente presionale. În cardiomiopatia hipertrofică în mod caracteristic cavitatea ventriculului stâng este mică, cu perete posterior hiperkinetic şi reducerea excursiei septului. O formă rară de cardiomiopatie hipertrofică, caracterizată prin hipertrofie apicală, este adesea asociată cu unde T negative gigante pe electrocardiogramă şi o cavitate a ventriculului stâng „în formă de pică pe angiografie; de obicei are o evoluţie clinică benignă. *Scintigrafia radioizotopică* cu taliu 201 evidenţiază frecvent defecte de perfuzie miocardică chiar la pacienţii asimptomatici.

Deşi nu este necesar cateterismul cardiac pentru diagnosticul cardiomiopatiei hipertrofice, cele două aspecte *hemodinamice* tipice sunt o presiune diastolică crescută a ventriculului stâng datorată complianţei ventriculare stângi diminuate şi, atunci când este prezentă obstrucţia, un gradient sistolic de presiune între corpul ventriculului stâng şi regiunea subaortică. Atunci când nu este prezent un gradient, el poate fi indus prin manevre, cum ar fi perfuzia de isoproterenol, inhalarea de nitrit de amil sau manevra Valsalva.

Rx TRATAMENT

Sportul de performanţă şi activităţile fizice intense ar trebui evitate. Blocantele beta-adrenergice sunt utilizate adesea şi pot ameliora într-o oarecare măsură simptomele de angină pectorală şi sincopă la o treime până la o jumătate din pacienţi. Gradientele presionale intraventriculare în repaus sunt de obicei nemodificate, deşi aceste medicamente pot limita creşterea gradientului care apare în timpul efortului. Nu se cunoaşte dacă blocantele beta-adrenergice oferă vreo protecţie împotriva morţii subite. Nu s-a stabilit dacă vreun agent antiaritmic este eficient în acest context. Cu toate acestea, amiodarona pare să fie eficientă în reducerea frecvenţei aritmiilor supraventriculare, precum şi a celor ventriculare cu risc vital. Verapamilul şi diltiazemul pot micşora rigiditatea ventriculului, scad presiunile diastolice crescute, cresc toleranţa la efort şi, în unele cazuri, scad severitatea gradientelor în tractul de ejecţie, deşi reacţiile adverse se întâlnesc la aproximativ un sfert din pacienţi. Disopiramida a fost utilizată la unii pacienţi pentru a scădea contractilitatea ventriculului stâng şi gradientul de ejecţie. Pacing-ul permanent bicameral a câştigat recent teren, deoarece el ameliorează simptomele şi scade gradientul de ejecţie la unii pacienţi cu simptome severe, posibil prin alterarea modelului contracţiei ventriculare. Infarctizarea septului interventricular prin injectarea de etanol în artera septală poate reduce de asemenea obstrucţia. Inserţia unui defibrilator automat implantabil trebuie luată în considerare la pacienţii ce supravieţuiesc stopului cardiac şi la cei cu risc crescut de tahiaritmii ventriculare. Miotomia/miectomia chirurgicală a septului hipertrofiat poate determina ameliorare simptomatică durabilă la aproape trei sferturi din pacienţii operaţi, dar mortalitatea de 3-5% limitează intervenţia la pacienţii sever simptomatici cu gradiente de presiune mari, care nu răspund la tratamentul medical. Efectul niciuneia dintre aceste terapii pe evoluţia naturală nu este clar. Cel mai bine este să se evite, dacă e posibil, digitala, diureticele, nitraţii şi agoniştii beta-adrenergici, în special la pacienţii cunoscuţi cu gradiente de presiune în calea ejecţiei ventriculului stâng.

PROGNOSTIC Istoria naturală a cardiomiopatiei hipertrofice este variabilă, deşi mulţi pacienţi prezintă o ameliorare sau stabilizare a simptomelor cu timpul. Fibrilaţia atrială este în general tardivă în cursul evoluţiei bolii; apariţia ei poate determina o accentuare a simptomelor, posibil datorită pierderii contribuţiei atriale la umplerea ventriculului hipertrofiat. Endocardita infecţioasă se întâlneşte la mai puţin de 10% din pacienţi şi profilaxia endocarditei este indicată, în special la pacienţii cu obstrucţie în repaus şi insuficienţă mitrală. Evoluţia cardiomiopatiei hipertrofice către dilatare şi disfuncţie a ventriculului stâng fără un gradient de ejecţie a fost constatată, dar este neobişnuită; cu toate acestea, la aproximativ 5-10% din pacienţi se constată cu timpul un grad de alterare a funcţiei sistolice a ventriculului stâng, subţiere a peretelui şi mărire a cavităţii. Cauza majoră de deces în cardiomiopatia hipertrofică este moartea subită, care poate apărea la pacienţi asimptomatici sau poate întrerupe o evoluţie altfel stabilă a unor pacienţi simptomatici. Factorii de predicţie ai morţii subite includ vârsta sub 30 ani, tahicardia ventriculară constatată la monitorizarea în ambulator, hipertrofia ventriculară importantă, sincopa (în special la copii), mutaţii genetice asociate cu risc crescut şi un istoric familial de moarte subită. Nu există o corelaţie între riscul de moarte subită şi severitatea simptomelor sau

prezența ori severitatea unui gradient de presiune în tractul de ejecție. Întrucât moartea subită apare adesea în timpul sau imediat după efortul fizic, efortul intens ar trebui evitat de către toți pacienții, indiferent de simptome. Probabil cele mai multe decese, în special cele care sunt subite, sunt datorate aritmiilor ventriculare.

CARDIOMIOPATIA RESTRICTIVĂ

Semnul distinctiv al cardiomiopatiei restrictive este funcția diastolică anormală (capitolul 232); pereții ventriculari sunt excesiv de rigizi și îngreunează umplerea ventriculară. Fibroza, hipertrofia sau infiltrarea miocardică determinate de o varietate de cauze sunt de obicei responsabile de cardiomiopatia restrictivă. Bolile infiltrative, care reprezintă cauze importante de cardiomiopatie restrictivă secundară, pot prezenta de asemenea o oarecare deteriorare a funcției sistolice. Afectarea miocardică din *amiloidoză* este o cauză obișnuită de cardiomiopatie restrictivă secundară, deși cardiomiopatia restrictivă se observă și în hemocromatoză, glicogenoze, fibroză endomiocardică, sarcoidoză, boală Fabry, eozinofilii, infiltrare neoplazică și fibroza miocardică de diverse cauze. În multe din aceste afecțiuni, în special cele cu afectare concomitentă substanțială a endocardului, obliterarea parțială a cavității ventriculare cu țesut fibros și trombus contribuie la creșterea anormală a rezistenței la umplerea ventriculară.

Incapacitatea ventriculului de a se umple limitează debitul cardiac și crește presiunea de umplere. De aceea, incapacitatea de efort și dispneea sunt de obicei simptomele cele mai proeminente. Ca un rezultat al presiunii venoase persistent crescute, acești pacienți prezintă obișnuit edem decliv, ascită și un ficat mărit, sensibil. Presiunea venoasă jugulară este crescută și nu scade în mod normal sau poate crește în inspir (semnul Kussmaul). Zgomotele cardiace pot fi estompate, iar zgomotele cardiace III și IV sunt obișnuite. Spre deosebire de pericardita constrictivă, cu care cardiomiopatiile restrictive se aseamănă, șocul apexian se palpează de obicei cu ușurință și insuficiența mitrală este mai frecventă. Electrocardiograma evidențiază voltaj scăzut, modificări nespecifice de ST și T și aritmii variate. Calcificarea pericardică pe radiografie, care ar putea sugera pericardită constrictivă, este absentă. Ecocardiografia evidențiază în mod caracteristic îngroșarea simetrică a pereților ventriculului stâng și volum ventricular și funcție sistolică normale sau ușor reduse. Înregistrările Doppler demonstrează umplere diastolică accentuată în prima parte a diastolei. Cateterismul cardiac evidențiază un debit cardiac scăzut, creșterea presiunilor telediastolice ale ventriculilor drept și stâng și o configurație pantă-și-platou a porțiunii diastolice a curbei presiunii ventriculare, semănând cu cea observată în pericardita constrictivă. La fel ca-n ultima condiție, pantele *x* și *y* ale presiunii pulsului atrial sunt proeminente, rezultând un pattern în „W".

Diferențierea de pericardita constrictivă poate fi dificilă (capitolele 229 și 240). Această diferențiere este importantă deoarece pericardita este potențial vindecabilă prin operație. Pentru diferențierea acestor două boli sunt utile biopsia endomiocardică transvenoasă a ventriculului drept (evidențiind infiltrare sau fibroză interstițială în cardiomiopatia restrictivă) și tomografia computerizată sau rezonanța mangnetică nucleară (demonstrând un pericard îngroșat în pericardita constrictivă). Tratamentul este de obicei dezamăgitor, exceptându-l pe cel din hemocromatoză (unde desferoxamina poate fi utilă în scăderea conținutului de fier miocardic).

FIBROZA ENDOMIOCARDICĂ Aceasta este o boală evolutivă de cauză necunoscută care se întâlnește cel mai obișnuit la copiii și adulții tineri care trăiesc în Africa tropicală și subtropicală, în special Uganda și Nigeria. Fibroza endomiocardică este o cauză frecventă de insuficiență cardiacă în Africa fiind responsabilă de până la un sfert din decesele datorate cardiopatiilor. Boala este caracterizată prin leziuni fibroase endocardice ale camerei de umplere a ventriculului drept sau stâng (sau ambele) și afectează adesea valvele atrioventriculare, producând insuficiență valvulară. Vârfurile ventriculilor pot fi obliterate de o masă de trombus și țesut fibros. Din multe puncte de vedere această boală se aseamănă cu boala endomiocardică eozinofilică (vezi mai jos), deși ele se întâlnesc în arii geografice și la grupe de vârstă destul de diferite și în general par a fi boli diferite.

Tabloul clinic depinde care ventricul și care valvă atrioventriculară prezintă afectare predominantă; afectarea cordului stâng determină simptome de congestie pulmonară, în timp ce boala localizată predominant în cordul drept prezintă aspectele unei cardiomiopatii restrictive. Tratamentul medical are adesea rezultate modeste și excizia chirurgicală a endocardului fibrozat și înlocuirea valvei atrioventriculare afectate au determinat ameliorare simptomatică substanțială la unii pacienți.

BOALA ENDOMIOCARDICĂ EOZINOFILICĂ Denumită de asemenea *endocardita Lœffler* și *endocardita fibroplastică*, această boală pare a fi o subcategorie a sindromului hipereozinofilic în care cordul este afectat predominant, afectarea cardiacă fiind un rezultat evident al efectelor toxice ale proteinelor eozinofilice. În mod caracteristic, endocardul fiecăruia sau ambilor ventriculi se îngroașă mult, cu afectarea miocardului subiacent. Trombi murali mari se pot dezvolta în fiecare ventricul, micșorând astfel dimensiunea cavității ventriculare și servind ca o sursă de emboli pulmonari și sistemici. Hepatosplenomegalia și infiltrarea eozinofilică localizată în alte organe sunt de obicei prezente. Tratamentul cu diuretice, agenți care scad postsarcina și tratamentul anticoagulant în asociere cu glucocorticoizii și medicamente citotoxice (hidroxiureea în special) par să fi îmbunătățit substanțial supraviețuirea. Tratamentul chirurgical, ca și pentru fibroza endomiocardică, poate fi util.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Afectarea cordului este cea mai frecventă cauză de deces în *amiloidoza primară* (capitolul 309), în timp ce afectarea cardiacă clinic semnificativă este neobișnuită în forma secundară. La pacienții mai vârstnici depozitele focale de amiloid (*amiloidoza cardiacă senilă*) sunt obișnuite și de obicei clinic nesemnificative. Aspirarea grăsimii abdominale sau biopsia de mucoasă rectală, gingivală, ficat, rinichi sau miocard permite punerea diagnosticului înaintea decesului în peste trei sferturi din cazuri. Cordul este ferm, cu caracteristici similare cauciucului, necompliant, și sunt observate patru modalități de prezentare clinică (singure sau în combinație): (1) disfuncție diastolică (cardiomiopatie restrictivă), (2) disfuncție sistolică, (3) aritmii și (4) hipotensiune ortostatică. Ecocardiograma bidimensională poate fi utilă în punerea diagnosticului de amiloidoză și poate evidenția un perete miocardic îngroșat cu un aspect „pestriț" particular.

Hemocromatoza (capitolul 342) este frecvent rezultatul transfuziilor multiple sau a unei hemoglobinopatii; forma familială (autosomal recesivă) trebuie suspectată dacă cardiomiopatia apare în prezența diabetului zaharat, cirozei hepatice și pigmentării cutanate accentuate. Diagnosticul poate confirmat de biopsia endocardică. Flebotomia poate fi într-o oarecare măsură benefică, dacă este realizată precoce în cursul evoluției bolii. Administrarea subcutanată continuă de desferoxamină poate scădea depozitele de fier ale organismului și determina o ameliorare clinică.

Sarcoidoza miocardică (capitolul 320) este în general asociată cu alte manifestări ale bolii sistemice și poate prezenta caractere restrictive precum și congestie, întrucât infiltrarea cordului de către granuloamele sarcoide nu determină numai o rigiditate crescută a miocardului, ci și funcție contractilă sistolică diminuată. Au fost observate o varietate de aritmii, incluzând blocul atrioventricular. O manifestare cardiacă comună a sarcoidozei sistemice este suprasolicitarea ventriculară dreaptă

datorată hipertensiunii arteriale pulmonare, ca rezultat al afectării parenchimului pulmonar. *Sindromul carcinoid* determină fibroză endocardică și stenoză și/sau regurgitație tricuspidiană și/sau valvulară pulmonară (capitolul 237).

MIOCARDITE

Miocardita, adică inflamația cardiacă, este cel mai frecvent rezultatul unui proces infecțios. Miocardita poate de asemenea fi rezultatul hipersensibilității la droguri sau poate fi cauzată de radiații, compuși chimici sau agenți fizici. Într-un număr necunoscut de cazuri, miocardita acută evoluează către cardiomiopatie dilatativă cronică. Deși aproape fiecare agent infecțios este capabil să producă miocardită (tabelul 239-1), în Statele Unite miocardita acută clinic semnificativă este determinată cel mai frecvent de virusuri, în special virusul coxsackie B. Manifestările clinice variază de la un stadiu asimptomatic, în care prezența miocarditei este dedusă numai prin constatarea anomaliilor electrocardiografice tranzitorii ST-T, până la stadiu fulminant cu aritmii, insuficiență cardiacă și deces. La unii pacienți miocardita simulează infarctul miocardic acut cu durere toracică, modificări electrocardiografice și niveluri serice crescute ale enzimelor miocardice.

Examenul fizic este de obicei normal deși cazurile mai severe pot prezenta un zgomot I asurzit, împreună cu un zgomot III și un suflu de insuficiență mitrală. O frecătură pericardică poate fi auscultată la pacienții cu pericardită asociată.

Deși miocardita virală este cel mai adesea autolimitată și fără sechele, afectarea severă poate fi recurentă și se poate ca miocardita virală acută să evolueze uneori către o formă cronică și spre cardiomiopatie dilatativă. Pacienții cu miocardită virală prezintă adesea în antecedentele imediate boală febrilă a căilor respiratorii superioare și o nazofaringită sau amigdalită virală pot fi evidente clinic. Izolarea virusului din materiile fecale, exsudate faringiene sau alte lichide biologice și modificările titrurilor de anticorpi specifici sunt utile clinic.

Studiile experimentale sugerează că efortul poate fi nociv în cazul pacienților cu miocardită și activitatea intensă ar trebui interzisă până când electrocardiograma revine la normal. Pacienții care dezvoltă insuficiență cardiacă congestivă răspund la măsurile uzuale (digitală, diuretice, restricție de sare), dar ei par să fie neobișnuit de sensibili la digitală. Aritmiile sunt obișnuite și uneori sunt dificil de controlat. Au fost constatate decese atribuite insuficienței cardiace, tahiaritmiilor și blocului cardiac și pare prudent să monitorizăm electrocardiograma la pacienții cu aritmii, în special în timpul bolii acute.

MIOCARDITA PRODUSĂ DE VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE (HIV) (vezi de asemenea capitolul 308) Mulți pacienți infectați HIV prezintă afectare cardiacă subclinică, incluzând revărsat pericardic, mărire a camerelor drepte ale cordului și neoplazie. Afectarea clinică evidentă este întâlnită la aproximativ 10% dintre pacienții HIV pozitivi, iar constatarea cea mai obișnuită este disfuncția ventriculului stâng, care în unele cazuri pare a fi datorată infiltrării miocardului de către virusul însuși. La alți pacienți cordul este afectat de variate infecții oportuniste frecvente în SIDA cum sunt toxoplasmoza ca și de metastazele cardiace în sarcomul Kaposi. Manifestările clinice ale afectării cardiace pot fi incorect atribuite problemelor extracardiace concomitente, cum ar fi pneumonia. Această confuzie este regretabilă, întrucât cardiomiopatia dilatativă din infecția HIV poate răspunde, cel puțin pentru scurt timp, la tratamentul standard cu digitală, diuretice și vasodilatatoare.

MIOCARDITA BACTERIANĂ Afectarea de cauză bacteriană a cordului este neobișnuită, dar atunci când se întâlnește, ea apare de obicei ca o complicație a endocarditei bacteriene (caracteristic datorată *Stafilococului auriu* și enterococilor). Abcesele miocardice se pot forma la nivelul inelelor valvulare și septului interventricular. *Miocardita difterică* se dezvoltă la peste un sfert din pacienții cu difterie, este una din cele mai serioase complicații și este cea mai obișnuită cauză de deces datorat difteriei (capitolul 144). Afectarea cordului este datorată eliberării unei toxine care inhibă sinteza proteinelor și determină un cord hipocontractil, flasc, dilatat; de asemenea, sistemul de conducere este frecvent afectat. Cardiomegalia și insuficiența cardiacă congestivă severă apar în mod caracteristic după prima săptămână de boală. Tratamentul prompt cu antitoxină este crucial; terapia cu antibiotice este de asemenea indicată, dar este mai puțin urgentă.

BOALA CHAGAS Boala Chagas produsă de un protozoar – *Trypanosoma cruzi* – și transmisă de o insectă vector (capitolul 218), determină o miocardită difuză care, în mod caracteristic, devine evidentă ani de zile după infecția inițială. Este una din cele mai obișnuite cauze de boală cardiacă întâlnită în America Centrală și de Sud; în regiunile rurale endemice poate fi afectată 20 până la 75% din populație. Un număr crescând de cazuri sunt descoperite în Statele Unite, pe măsură ce pacienții emigrează din zonele endemice. Deși numai aproximativ 1% din indivizii afectați prezintă boală acută, ce poate include miocardita acută, mai mult de o treime dezvoltă afectare miocardică cronică mulți ani mai târziu. Forma cronică este caracterizată prin dilatarea câtorva camere cardiace, fibroza și subțierea peretelui ventricular, formarea unui anevrism (în special la apexul ventriculului stâng) și trombi murali. Insuficiența cardiacă cronică progresivă este regula și este asociată cu reducerea supraviețuirii. Electrocardiograma este anormală la majoritatea pacienților cu afectare cardiacă și evidențiază în mod caracteristic bloc de ramură dreaptă și hemibloc anterior stâng, care pot evolua spre un bloc atrioventricular complet. *Ecocardiograma* poate evidenția un model unic de hipokinezie a peretelui posterior al ventriculului stâng și mișcare a septului relativ păstrată. Aritmiile ventriculare sunt obișnuite și sunt observate în special în timpul și după efort; amiodarona administrată oral pare a fi eficientă în special în tratarea tahiaritmiilor ventriculare. Cauza decesului este fie insuficiența cardiacă congestivă netratabilă, fie o aritmie, o minoritate a pacienților decedând datorită fenomenelor embolice. Tratamentul este orientat către ameliorarea insuficienței cardiace congestive și a aritmiilor; boala progresivă a sistemului de conducere și blocul cardiac pot necesita implantarea unui pacemaker. Anticoagularea (dacă e posibilă) poate reduce riscul de tromboembolism. Tratamentul medical este adesea nesatisfăcător sau indisponibil (în special în zonele rurale sărace), și o tactică mai promițătoare în ariile endemice a fost instituirea măsurilor de sănătate publică, în special utilizarea insecticidelor pentru a elimina vectorul.

MIOCARDITA CU CELULE GIGANTE Această miocardită rară de cauză necunoscută este caracterizată prin prezența celulelor gigante multinucleate în miocard. Ea produce de obicei insuficiență cardiacă congestivă cu evoluție rapid fatală și aritmie la adulții tineri și de vârstă mijlocie. La necropsie, trăsăturile distinctive includ mărirea cordului, trombi ventriculari, arii serpiginoase de necroză miocardică vizibile în mod evident în ambii ventriculi și dovada microscopică a prezenței celulelor gigante într-un infiltrat inflamator extins. Cauza miocarditei cu celule gigante rămâne necunoscută, deși ea se întâlnește în asociere cu timom, lupus eritematos sistemic și tireotoxicoză. Deși s-a folosit terapia cu glucocorticoizi, nici o terapie nu s-a dovedit a fi eficientă.

CARDITA LYME (vezi și capitolul 178) Boala Lyme este produsă de o spirochetă transmisă de căpușă și în Statele Unite este cea mai obișnuită în regiunile nord-estice, centrale superioare și pe Coasta Pacificului în timpul lunilor de vară. Aproximativ 10% din pacienți dezvoltă afectare cardiacă simptomatică, manifestările cele mai obișnuite fiind anomaliile

de conducere nodală atrioventriculară ca și consecințele lor, cum ar fi sincopa. Miopericardita concomitentă nu este neobișnuită și poate apărea disfuncția ușoară asimptomatică a ventriculului stâng. Ceftriaxona sau penicilina intravenos este utilizată în toate cazurile, cu excepția celor mai ușoare forme de cardită Lyme, în care se administrează amoxicilină sau doxiciclină oral. Este indicată spitalizarea și monitorizarea electrocardiografică la pacienții cu bloc atrioventricular de gradul doi sau trei. Un pacemaker temporar poate fi necesar pentru blocul cardiac simptomatic; utilitatea glucocorticoizilor în tratamentul blocului cardiac este incertă, dar ei sunt de obicei administrați.

BIBLIOGRAFIE

Anan R et al: Prognostic implications of novel beta cardiac myosin heavy chain gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. J Clin Invest 93:280, 1994

Cannon RO et al: Results of permanent dual-chamber pacing in symptomatic nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 73:571, 1994

Dec GW, Fuster V: Medical progress: Idiopathic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 331:1564, 1994

Hagar JM, Rahimtoola SH: Chagas' heart disease. Curr Probl Cardiol 20:827, 1995

Herskowitz A et al: Myocarditis and cardiotropic viral infection associated with severe left ventricular dysfunction in late-stage infection with human immunodeficiency virus. J Am Coll Cardiol 24:1025, 1994

Kasper EK et al: The causes of dilated cardiomyopathy: A clinicopathologic review of 673 consecutive patients. J Am Coll Cardiol 23:586, 1994

Kloner RA, Hale S: Unraveling the complex effects of cocaine on the heart. Circulation 87:1046, 1993

Kyle RA: Amyloidosis. Circulation 91:1269, 1995

Maron BJ et al: 26th Bethesda conference: Recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. Task Force 3: Hypertrophic cardiomyopathy, myocarditis and other myopericardial diseases and mitral valve prolapse. J Am Coll Cardiol 24:880, 1994

Mason JW et al: A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. N Engl J Med 333:269, 1995

McKenna WJ et al: Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. Br Heart J 71:215, 1994

Nakao S et al: An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. N Engl J Med 333:288, 1995

O'Connell JB et al: Treatment of end stage dilated cardiomyopathy. Br Heart J 72:S52, 1994

Richardson P et al: Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. Circulation 93:841, 1996

Robiolio PA et al: Carcinoid heart disease. Correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography. Circulation 92:790, 1995

Singh SN et al: Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. N Engl J Med 333:77, 1995

Stockins BA et al: Prognosis in patients with diphtheric myocarditis and bradyarrhythmias: Assessment of results of ventricular pacing. Br Heart J 72:190, 1994

Watkins H et al: Mutations in the genes for cardiac troponin T and α-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 332:1058, 1995

Wynne J, Braunwald E: The cardiomyopathies and myocarditides, in *Heart Disease*, 5th ed, E. Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, pp 1404-1463

240

Eugene Braunwald

AFECȚIUNI ALE PERICARDULUI

FUNCȚIILE NORMALE ALE PERICARDULUI Pericardul visceral este o membrană seroasă care este separată printr-o mică cantitate (15-50 ml) de lichid, un ultrafiltrat al plasmei, de un sac fibros, pericardul parietal. Pericardul împiedică dilatarea bruscă a camerelor cordului în timpul efortului și hipervolemiei. Ca urmare a dezvoltării unei presiuni intrapericardice negative în timpul ejecției, este facilitată umplerea atrială în timpul sistolei ventriculare. De asemenea, pericardul limitează poziția anatomică a cordului, reduce la minimum frecarea inimii față de structurile vecine, împiedică deplasarea cordului și răsucirea vaselor mari și probabil limitează răspândirea infecțiilor de la plămâni și cavitățile pleurale către cord. Cu toate acestea, absența totală a pericardului nu produce boală clinică evidentă. În defectele parțiale al pericardului pe partea stângă, trunchiul arterei pulmonare și atriul stâng pot bomba prin defect; foarte rar, hernierea și strangularea consecutivă a atriului stâng pot produce moartea subită.

PERICARDITA ACUTĂ

Pericardita acută, de departe cel mai obișnuit proces patologic care afectează pericardul, poate fi clasificată atât clinic cât și etiologic (tabelul 240-1). Durerea, frecătura pericardică, modificări electrocardiografice și revărsatul pericardic cu tamponadă cardiacă și puls paradoxal sunt manifestările principale ale multor forme de pericardită acută și vor fi luate în considerare înainte de a discuta formele cele mai obișnuite de boală.

Durerea toracică este un simptom important, dar nu întotdeauna prezent în formele variate de pericardită acută (capitolul 13); ea este prezentă de obicei în pericarditele infecțioase acute și în multe forme presupuse a fi legate de hipersensibilitate sau autoimunitate. Durerea este adesea absentă in pericardita tuberculoasă cu evoluție lentă, postiradiere, neoplazică sau uremică. Durerea din pericardită este adesea severă. Caracteristic ea este retrosternală și precordială stângă, iradiată posterior și pe marginea trapezului. Adesea, durerea este de tip pleural ca urmare a inflamației pleurale asociate, fiind resimțită ca o înțepătură și agravată de inspir, tuse și modificări ale poziției corpului, dar uneori este o durere constantă, cu caracter constrictiv, care iradiază fie într-un braț, fie în ambele brațe și se aseamănă cu cea din ischemia miocardică; astfel, confuzia cu infarctul miocardic este obișnuită. În mod caracteristic durerea pericardică poate fi totuși ameliorată prin poziția șezând aplecat înainte și este intensificată în decubit dorsal. Există frecvent o componentă pleurală cu agravarea durerii odată cu tusea sau inspirația adâncă. Diferențierea infarctului miocardic acut de pericardita acută devine chiar mai complicată atunci când în pericardita acută nivelurile serice ale transaminazelor și creatinkinazei cresc, posibil datorită afectării concomitente a epicardului. Totuși, creșterile acestor enzime, dacă ele se produc, sunt destul de modeste, dată fiind supradenivelarea segmentului ST în mai multe derivații în pericardită.

Frecătura pericardică este cel mai important semn fizic; ea poate avea până la trei componente pe ciclul cardiac și este de tonalitate înaltă, asemănător cu un scârțâit sau cu zgomotul produs prin zgârierea pielii, așa cum este descrisă în capitolul 227; ea poate fi uneori auscultată numai atunci când este aplicată cu diafragma stetoscopului o presiune fermă pe peretele toracic la nivelul marginii stângi inferioare a sternului. Ea este auscultată cel mai frecvent în timpul expirului cu pacientul în poziție șezând. Frecătura este adesea inconstantă și zgomotul intens asemănător cu frecarea unei piei proaspăt tăbăcite poate dispărea în câteva ore, putând reapărea în ziua următoare.

În pericardita acută fără revărsat masiv *electrocardiograma* evidențiază de obicei modificări secundare inflamației sub-

Tabelul 240-1

Clasificarea pericarditelor

CLASIFICAREA CLINICĂ

I. Pericardita acută (< 6 săptămâni)
  A. Fibrinoasă
  B. Lichidiană (seroasă sau hemoragică)
II. Pericardita subacută (6 săptămâni - 6 luni)
  A. Lichidiană-constrictivă
  B. Constrictivă
III. Pericardita cronică (> 6 luni)
  A. Constrictivă
  B. Lichidiană
  C. Adezivă (neconstrictivă)

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ

I. Pericardita infecțioasă
  A. Virală (virus coxsackie A și B, virus echo, virusul urlian, adenovirus, hepatitic, HIV)
  B. Piogenică (pneumococ, streptococ, stafilococ, *Neisseria*, *Legionella*)
  C. Tuberculoasă
  D. Micotică (histoplasmoză, coccidioidomicoză, *Candida*, blastomicoză)
  E. Alte infecții (sifilis, parazitoze)
II. Pericardita neinfecțioasă
  A. Infarctul miocardic acut
  B. Uremia
  C. Neoplazia
    1. Tumori primare (benigne sau maligne)
    2. Metastaze pericardice (cancer de sân, plămân, limfom, boală Hodgkin).
  D. Mixedemul
  E. Colesterol
  F. Chilopericardul
  G. Traumatisme
    1. Penetrante ale peretelui toracic
    2. Nepenetrante
  H. Disecție de aortă (ruptură în sacul pericardic)
  I. Postiradiere
  J. Febra familială mediteraneană
  K. Pericardita familială
    1. Nanism Mulibrey *
  L. Acută idiopatică
III. Pericardita probabil legată de hipersensibilitate sau autoimunitate
  A. Reumatismul articular acut
  B. Colagenoze (LES, poliartrita reumatoidă, sclerodermie, febra reumatică acută, granulomatoza Wegener)
  C. Indusă de medicamente (de exemplu: procainamidă, hidralazină, fenitoină, izoniazidă, doxorubicină)
  D. Post-injurie cardiacă
    1. Postinfarct miocardic (sindrom Dressler)
    2. Postpericardiotomie
    3. Posttraumatic

* Un sindrom autozomal recesiv caracterizat prin întârziere a creșterii, hipotonie musculară, hepatomegalie, modificări oculare, ventriculi cerebrali măriți, retardare mentală și pericardită constrictivă cronică.

epicardice acute (vezi figura 228-18, pagina 1375). Există supradenivelare a segmentelor ST în mai multe derivații, incluzând două sau trei derivații standard ale membrelor și V_2-V_6, cu subdenivelări reciproce numai în aVR și uneori V_1. De obicei nu există modificări semnificative ale complexelor QRS, cu excepția unei oarecare scăderi a voltajului la pacienții cu revărsate pericardice mari. După câteva zile segmentele ST revin la normal și numai atunci undele T devin negative. Dimpotrivă, în infarctul miocardic acut subdenivelarea reciprocă a segmentelor ST este de obicei mai proeminentă; se întâlnesc modificări QRS în special apariția undelor Q, precum și crestarea și scăderea amplitudinii undelor R; și negativarea undelor T apare de obicei cu ore *înainte* ca segmentele ST să devină izoelectrice. Electrocardiogramele secvențiale sunt utile pentru diferențierea pericarditei acute de infarctul miocardic acut. În acesta din urmă segmentele ST supradenivelate revin la normal în ore. Repolarizarea precoce este o variantă normală și de asemenea poate determina supradenivelarea segmentului ST în mai multe derivații, cel mai proeminent în derivațiile precordiale stângi. Totuși, în această condiție undele T sunt de obicei înalte și raportul ST/T este sub 0,25, dar el depășește această valoare în pericardita acută. Subdenivelarea segmentului PQ (sub segmentul TP) este de asemenea obișnuită și reflectă afectarea atrială. În prezența revărsatelor pericardice mari voltajul QRS este redus; extrasistolele atriale și fibrilația atrială sunt observate uneori.

REVĂRSATUL PERICARDIC De obicei asociat cu durere și/sau cu modificările electrocardiografice menționate anterior, caracteristice pericarditei, și cu o mărire a siluetei cardiace, revărsatul pericardic este important clinic în special atunci când el se dezvoltă într-un timp relativ scurt, întrucât el poate determina tamponadă cardiacă. Diferențierea față de mărirea cordului poate fi dificilă, dar zgomotele cardiace tind să devină asurzite; frecătura poate dispărea sau rămâne clar auscultabilă, și șocul apexian poate dispărea, dar uneori el rămâne palpabil, deși medial de marginea stângă a matității cardiace. Baza plămânului stâng poate fi comprimată de lichidul din pericard producând semnul Ewart, o zonă de matitate inferior de unghiul scapulei stângi. Radiografia toracică poate evidenția un aspect de „carafă" a siluetei cardiace, dar de asemenea poate fi normală sau aproape normală. Linii lucitoare de grăsime pericardică pot fi observate profund în interiorul umbrei cardiopericardice. Examenul fluoroscopic poate evidenția pulsațiile ventriculare diminuate.

Diagnosticul de revărsat pericardic Ecocardiografia este tehnica de laborator disponibilă cea mai eficientă în scop diagnostic, întrucât ea este sensibilă, specifică, simplă, inofensivă, neinvazivă și poate fi realizată la patul bolnavului. Prezența lichidului pericardic este înregistrată de ecocardiografia bidimensională transtoracică ca un spațiu relativ transsonic între pericardul posterior și epicardul ventriculului stâng la pacienții cu revărsate mici și un spațiu între ventriculul drept anterior și pericardul parietal chiar inferior de peretele toracic anterior la cei cu revărsate mari (figura 240-1). La pacienții cu revărsate mari cordul se poate mișca liber în interiorul sacului pericardic; atunci când este severă, amploarea acestei mișcări alternează și poate fi asociată cu alternanță electrică. De asemenea, ecocardiografia permite localizarea și estimarea cantității de lichid pericardic. Atunci când revărsatul pericardic produce tamponadă, în timpul inspirului diametrul ventriculului drept crește, în timp ce diametrul ventriculului stâng și deschiderea valvei mitrale scad. Adesea, cavitatea ventriculului drept este micșorată și există o mișcare către interior tardiv în diastolă (colaps) a peretelui liber al ventriculului drept și al atriului drept. Examenul Doppler evidențiază flux tricuspidian și pulmonar exagerat cu modificări reciproce ale fluxului mitral în timpul inspirului. Diagnosticul de revărsat lichidian pericardic sau îngroșare pericardică poate fi confirmat prin tomografie computerizată (TC)sau rezonanță magnetică nucleară (RMN); aceste tehnici pot fi superioare ecocardiografiei în depistarea revărsatelor pericardice închistate.

Pentru a extrage lichid pericardic în scopuri diagnostice și/sau terapeutice, un ac atașat la un electrod cu împământare adecvată este introdus în spațiul pericardic, de obicei printr-o abordare subxifoidiană și, dacă este posibil, sub control ecocardiografic. Presiunea intrapericardică ar trebui măsurată înainte ca lichidul să fie extras. Revărsatul pericardic aproape întotdeauna prezintă caracteristicile fizice ale unui exsudat. Lichidul hemoragic este de obicei datorat tuberculozei sau unei tumori, dar, de asemenea, poate fi observat în revărsatul din reumatismul articular, post-injurie cardiacă și post-infarct miocardic, în special după administrarea de anticoagulante și în pericardita uremică.

TAMPONADA CARDIACĂ Acumularea de lichid în pericard într-o cantitate suficientă pentru a obstrucționa sever

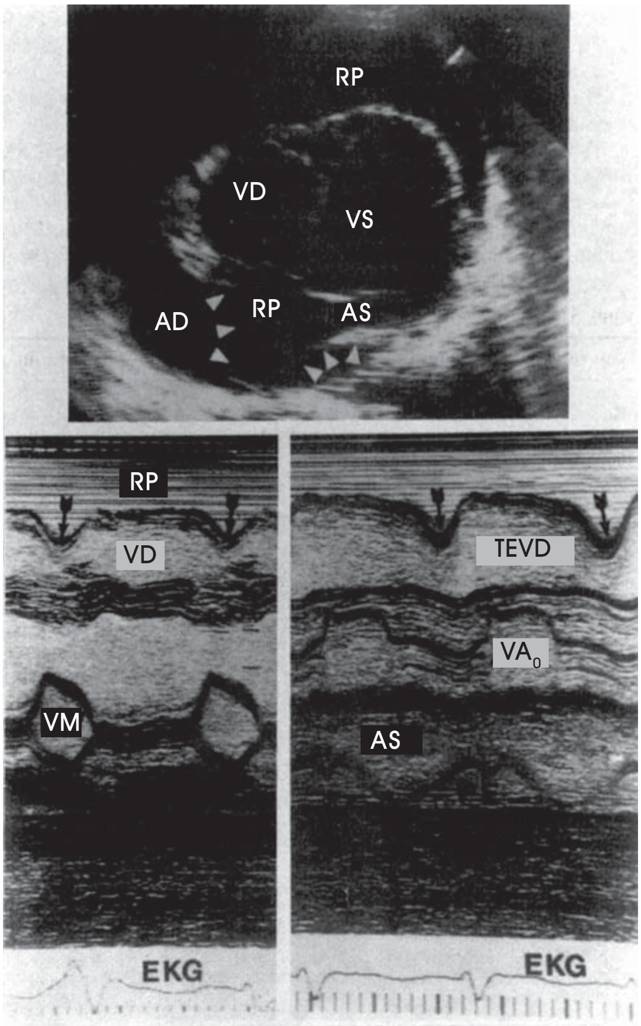


FIGURA 240-1 Ecocardiografie bidimensională *(imaginea superioară)* și în mod M (*imagine inferioară*) ale unui pacient cu revărsat pericardic malign și tamponadă cardiacă. Imaginea bidimensională arată revărsat lichidian pericardic masiv (RP) adiacent marginilor ventriculului drept (VD), atriului drept (AD) și ventriculului stâng (VS). Revărsatul este suficient de mare pentru că fluidul este prezent de asemenea sub atriul stâng (AS). Compresia sistolică (săgeți albe) a ambelor atrii stâng și drept este prezentată. Imaginea în mod M arată de asemenea compresie diastolică marcată (săgeți negre) a ventricului drept în cursul diastolei când valva mitrală (VM) este deschisă și compresia tractului de ejecție al ventricului drept (TEVD) în proto și mezodiastolă după închiderea valvei aortice (VAo). *(Din Lorell, cu permisiunea autorului).*

umplerea ventriculilor determină tamponadă cardiacă. Această complicație gravă poate fi fatală dacă nu este recunoscută și tratată prompt. Cele trei cauze principale de tamponadă sunt boala neoplazică, pericardita idiopatică și uremia, dar ea este determinată de asemenea de hemoragia în spațiul pericardic după operații pe cord, traumatisme (incluzând perforarea cordului în timpul procedurilor diagnostice) sau tuberculoză și hemopericard; acesta din urmă poate apărea atunci când un pacient cu orice formă de pericardită acută este tratat cu anticoagulante. Cele trei caracteristici principale ale tamponadei sunt creșterea presiunilor intracardiace, limitarea umplerii ventriculare și scăderea debitului cardiac. Volumul de lichid necesar pentru a produce această stare critică poate fi cel puțin de 200 ml atunci când lichidul se acumulează rapid și de peste 2000 ml în revărsatele care se dezvoltă lent, atunci când pericardul a avut posibilitatea de a se destinde și adapta la volumul crescând de lichid. De asemenea, volumul de lichid necesar pentru a produce tamponada variază direct proporțional cu grosimea miocardului ventricular și invers proporțional cu grosimea pericardului parietal.

Tabelul 240-2 enumeră aspectele care diferențiază tamponada cardiacă de pericardita constrictivă. Semnele clasice de scădere a presiunii arteriale, creștere a presiunii venoase și zgomote cardiace estompate sunt observate de obicei numai în tamponada acută severă, așa cum apare în traumatismul sau ruptura cardiacă. De asemenea, tamponada se poate dezvolta mai lent și manifestările clinice se aseamănă cu cele ale insuficienței cardiace, incluzând dispnee, ortopnee, congestie hepatică și hipertensiune venoasă jugulară. Este necesar un indice de mare suspiciune pentru tamponada cardiacă, întrucât în multe cazuri nu este evidentă nici o cauză clară de boală pericardică, și tamponada ar trebui avută în vedere la orice pacient cu hipotensiune și creșterea presiunii venoase jugulare cu o pantă *x* accentuată; spre deosebire de pericardita constrictivă, panta *y* este adesea diminuată sau absentă. Un semn Kussmaul pozitiv (vezi în continuare) este rar în tamponada cardiacă, la fel ca și un clic pericardic. Prezența lor sugerează că un proces în curs de organizare și constricția epicardică sunt prezente în asociere cu revărsatul. O mărire a matității cardiace în sens transversal, un puls paradoxal (vezi în continuare), câmpuri pulmonare relativ clare, pulsații diminuate ale siluetei cardiace la fluoroscopie, mărirea siluetei cardiace (în special în tamponada subacută sau cronică), reducerea amplitudinii complexelor QRS și *alternanțele electrice* ale undelor P, QRS și T vor ridica suspiciunea de tamponadă cardiacă.

Întrucât tratamentul imediat al tamponadei poate salva viața, ar trebui întreprinse măsuri prompte de stabilire a diagnosticului prin ecocardiografie. Presiunea din atriul drept este crescută cu accentuarea pantei *x*, dar nu și a pantei *y* (tabelul 240-2). Atunci când este măsurată, presiunea pericardică este de asemenea crescută și egală cu presiunea din atriul drept. Există o „egalizare“ a presiunilor, adică presiunea blocată din artera pulmonară este egală sau aproape egală cu presiunile diastolice din atriul drept, ventriculul drept și artera pulmonară. Semnul „rădăcinii pătrate“ pe curba presiunii ventriculare și *y* descendent accentuat pe curba presiunii venoase jugulare și a celei atriale sunt caracteristice pericarditei constrictive (vezi în continuare) și sunt rar prezente în tamponadă. Într-o urgență, pericardiocenteza poate fi realizată fără cateterism cardiac, dar preferabil când e posibil după confirmarea diagnosticului clinic prin ecocardiografie.

Pulsul paradoxal Acest important indiciu al prezenței tamponadei cardiace constă într-*o scădere mai mare decât normal (10 mmHg) a presiunii arteriale sistolice la sfârșitul inspirului*. Atunci când este sever, el poate fi depistat prin palparea pulsului arterial slab sau dispărut în timpul inspirului, dar de obicei este necesară măsurarea sfingmomanometrică a tensiunii arteriale în timpul respirației rare (figura 240-2).

Întrucât ambii ventriculi sunt cuprinși într-un înveliș strâmt incompresibil, adică sacul pericardic, în tamponada cardiacă mărirea în inspir a ventriculului drept comprimă și reduce substanțial volumul ventriculului stâng; bombarea spre stânga a septului interventricular micșorează suplimentar cavitatea ventriculului stâng pe măsură ce ventriculul drept se mărește în timpul inspirului. Astfel, în tamponada cardiacă creșterea normală în inspir a volumului ventriculului drept produce consecutiv o micșorare exagerată a volumului ventriculului stâng. De asemenea, suferința respiratorie crește fluctuațiile presiunii intratoracice, ceea ce exacerbează mecanismul descris anterior. Infarctul ventriculului drept (capitolul 243) se poate asemăna cu tamponada cardiacă prin hipotensiune, presiune venoasă jugulară crescută, o pantă *y* absentă la pulsul venos jugular și uneori puls paradoxal. Diferențierea dintre aceste două afecțiuni este prezentată în tabelul 240-2.

Pulsul paradoxal, un semn distinctiv al tamponadei cardiace, se întâlnește numai la aproximativ o treime din pacienții cu pericardită constrictivă. Este important să reținem că pulsul paradoxal nu este patognomonic bolii pericardice deoarece el poate fi observat și în variate forme de cardiomiopatie restrictivă (capitolul 239) și în unele cazuri de

șoc hipovolemic, boală obstructivă cronică a căilor aeriene și astm bronșic sever.

Tamponada cu presiune joasă este tamponada ușoară în care presiunea intrapericardică este crescută de la nivelurile ei puțin subatmosferice până la +5-+10 mmHg; în unele cazuri coexistă hipovolemia. Ca o consecință, presiunea venoasă centrală este normală sau numai puțin crescută, în timp ce tensiunea arterială nu este afectată. Pacienții sunt asimptomatici sau acuză ușoară slăbiciune și dispnee. Diagnosticul este susținut de ecocardiografie și manifestările atât hemodinamice cât și clinice se ameliorează după pericardiocenteză.

Rx TRATAMENT

Pacientul va fi urmărit frecvent pentru a surprinde dezvoltarea unui revărsat; dacă un revărsat moderat sau mare este deja prezent, pacientul va fi spitalizat și semnele de tamponadă trebuie urmărite cu atenție. În prezența unui revărsat, presiunile arterială și venoasă și frecvența cardiacă vor fi monitorizate continuu sau urmărite cu atenție și se vor realiza ecocardiograme seriate. Dacă apar semnele de tamponadă, pericardiocenteza trebuie realizată imediat, întrucât scăderea presiunii intrapericardice poate salva viața pacientului. Un cateter mic introdus peste acul inserat în cavitatea pericardică poate fi lăsat pe loc pentru a permite drenarea spațiului pericardic, dacă lichidul se acumulează din nou. Atunci când într-un revărsat mare este realizată o pericardiocenteză *diagnostică*, se va încerca extragerea a cât mai mult lichid posibil.

FORMA VIRALĂ SAU IDIOPATICĂ DE PERICARDITĂ ACUTĂ

Această boală este frecventă și poate fi confundată cu alte boli mai severe. În unele cazuri, un virus coxsackie A sau B sau virusul gripal, echovirusul tip 8, virusul urlian, virusul herpes simplex, virusul varicelo-zosterian sau un adenovirus au fost izolate din lichidul pericardic și/sau au fost observate creșteri corespunzătoare ale titrurilor de anticorpi virali; în multe cazuri, pericardita acută a fost întâlnită în asociere cu boli de cauză virală cunoscută și, posibil, a fost produsă de același agent. Obișnuit, există în antecedente o infecție a tractului respirator, dar la mulți pacienți o asemenea asociere nu este evidentă și izolarea virusului și studiile serologice sunt negative. Pericardita acută apare la pacienții infectați cu virusul imonodeficienței umane (HIV). Cel mai frecvent, o cauză virală nu poate fi stabilită, dar nici nu poate fi exclusă; de aceea termenul de *pericardită acută idiopatică* este adecvat.

Pericardita acută se întâlnește la toate vârstele, dar este mai frecventă la adulții tineri. Indiferent de factorul cauzal specific, manifestările clinice sunt similare. Pericardita este adesea asociată cu revărsate pleurale și pneumonită. Apariția febrei și a durerii precordiale aproape în același timp, adesea la 10-12 zile după o boală presupusă virală, constituie un aspect important pentru diferențierea pericarditei acute de infarctul miocardic, în care durerea precede febra. Simptomele constituționale sunt de obicei ușoare până la moderate, dar uneori simptomele inițiale sunt fulminante, temperatura crescând până la 40^{0}C. Evoluția bolii este obișnuit regresivă în câteva zile până la 4 săptămâni, dar una sau mai multe recurențe se întâlnesc la aproximativ o pătrime din pacienți. Deși acumularea unei mici cantități de lichid pericardic este obișnuită, tamponada este neobișnuită, iar pericardita constrictivă se dezvoltă rareori. O frecătură pericardică se poate ausculta adesea. Modificările segmentului ST pe electrocardiogramă sunt de obicei tranzitorii, dar undele T anormale pot persista pentru câțiva ani sau indefinit și pot fi o sursă de confuzie la persoanele fără un istoric clar de pericardită. Pleurita și pneumonita însoțesc frecvent pericardita. Viteza de sedimentare a hematiilor este crescută; granulocitoza urmată de limfocitoză este obișnuită.

Pericardita virală sau idiopatică este frecvent autolimitată și dispare într-o lună. Până la un sfert din pacienți au unul sau mai multe episoade de pericardită recurentă. Pericardita constrictivă (pag. 1477) este o complicație rară.

Tabelul 240-2

Aspecte care diferențiază pericardita constrictivă de afecțiuni clinice similare

Caracteristica	Tamponada	Pericardita constrictivă	Cardiomiopatia restrictivă	IMVD*
Clinic				
Puls paradoxal	Obișnuit	De obicei absent	Rar	Rar
Venele jugulare				
panta *y* accentuată	Absentă	De obicei prezentă	Rar	Rar
panta *x* accentuată	Prezentă	De obicei prezentă	Prezentă	Rar
Semnul Kussmaul	Absent	Prezent	Absent	Absent
Zgomotul III	Absent	Absent	Rar	Poate fi prezent
Clic pericardic	Absent	Adesea prezent	Absent	Absent
Electrocardiogramă				
Voltaj scăzut	Poate fi prezent	Poate fi prezent	Poate fi prezent	Absent
Alternanțe electrice	Pot fi prezente	Absente	Absente	Absente
Ecocardiografie				
Pericard îngroșat	Absent	Prezent	Absent	Absent
Calcificare pericardică	Absentă	Adesea prezentă	Absentă	Absentă
Revărsat pericardic	Prezent	Absent	Absent	Absent
Dimensiunea VD	De obicei mic	De obicei normal	De obicei normal	Mărit
Grosimea miocardului	Normală	Normală	De obicei crescută	Normală
Colapsul atriului drept și CDVD	Prezent	Absent	Absent	Absent
Creșterea umplerii protodiastolice și ↑ vitezei fluxului transmitral	Absentă	Prezentă	Prezentă	Poate fi prezentă
Variații respiratorii exagerate ale vitezei fluxului	Prezente	Prezente	Absente	Absente
TC/RMN				
Pericard îngroșat/ calcificat	Absent	Prezent	Absent	Absent
Cateterism cardiac				
Egalizarea presiunilor diastolice	De obicei prezentă	De obicei prezentă	De obicei absentă	Absentă sau prezentă
Biopsia cardiacă – utilă?	Nu	Nu	Uneori	Nu

* VD = ventricul drept; IMVD = infarct miocard de ventricul drept; CDVD = colaps diastolic al ventriculului drept.
SURSĂ: După GM Brockington et al, Cardial Clin 8:645, 1990.

TRATAMENT

Nu există un tratament specific, dar poate fi recomandat repausul la pat și tratamentul antiinflamator cu aspirină, dacă este necesar până la 900 mg de 4 ori pe zi. Dacă aspirina este ineficientă, un agent antiinflamator nesteroidian, cum ar fi indometacinul (25-75 mg de 4 ori pe zi) sau un glucocorticoid (de exemplu, prednison, 20-80 mg/zi) suprimă de obicei eficient manifestările clinice ale bolii acute și poate fi util la pacienții la care formele purulentă și tuberculoasă de pericardită au fost excluse. Anticoagulantele trebuie evitate. După ce pacientul a fost asimptomatic și afebril timp de aproximativ 1 săptămână, doza de agent antiinflamator este redusă progresiv. Atunci când recurențele sunt multiple, frecvente, invalidante și continuă după 2 ani, pericardectomia poate fi eficientă în suprimarea bolii.

SINDROMUL POST-LEZIUNE CARDIACĂ O formă acută de pericardită poate apărea într-o varietate de circumstanțe care prezintă o trăsătură comună: lezarea anterioară a miocardului, cu sânge în cavitatea pericardică. Sindromul a fost observat atunci când leziunea a fost indusă în cursul unei intervenții pe cord (sindromul postpericardiotomie). Se poate dezvolta după traumatismul cordului (capitolul 241), de exemplu plagă înjunghiată, contuzii după o lovitură nepenetrantă la nivelul toracelui sau perforarea cordului cu un cateter. Rar poate apare după infarct miocardic (Sindrom Dressler; capitolul 243)

Simptomul principal este durerea de pericardită acută, care de obicei se dezvoltă la 1-4 săptămâni după leziunea cardiacă, dar uneori apare numai după un interval de luni. Recurențele sunt obișnuite și pot apărea timp de 2 ani sau mai mult după injurie. Febra până la 40°C, pericardita, pleurita și pneumonita sunt aspecte importante, episodul acut al bolii ameliorându-se de obicei în 1 sau 2 săptămâni. Pericardita poate fi de tip fibrinos sau poate fi un revărsat pericardic, care este adesea serosanghinolent, rareori produce tamponadă și este însoțită de artralgii. De asemenea se pot constata leucocitoză, o creștere a vitezei de sedimentare și modificări electrocardiografice caracteristice pericarditei acute.

Mecanismele responsabile de acest sindrom nu au fost identificate, dar există o probabilitate ca ele să fie rezultatul unei reacții de hipersensibilitate în care antigenul provine din țesut miocardic și/sau pericardic lezat; denumirea sugestivă de *sindrom post-leziune cardiacă* propusă pentru acest grup de afecțiuni implică faptul că ele pot avea un mecanism patogenic comun. Autoanticorpii antimiocardici circulanți se întâlnesc frecvent, dar nu a fost definit precis rolul lor în acest sindrom. De asemenea, infecția virală poate juca un rol etiologic, întrucât anticorpii antivirali sunt adesea crescuți la pacienții care dezvoltă acest sindrom după chirurgia cardiacă.

Tabloul clinic al sindromului post-leziune cardiacă mimează pericardita acută virală sau idiopatică. Mai mult, este posibil ca recurențele care apar atât de frecvent în pericardita acută virală să nu fie întotdeauna determinate de o exacerbare a infecției inițiale (posibil virale), ci ca afectarea inițială să fi inițiat secvența de evenimente care culminează cu sindromul post-leziune cardiacă.

Adesea, nici un tratament nu este necesar în afară de aspirină și analgezice. Tratamentul revărsatului pericardic și al tamponadei a fost deja discutat. Atunci când boala este urmată de o serie de recurențe invalidante, tratamentul cu un agent antiinflamator nesteroidian sau un glucocorticoid este de obicei eficient.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Întrucât nu există un test specific pentru *pericardita acută idiopatică,* diagnosticul se stabilește prin eliminare. În consecință, toate celelalte afecțiuni care pot fi asociate cu pericardita fibrinoasă acută trebuie luate în considerare. Atunci când este asociată cu *infarctul miocardic acut*, pericardita fibrinoasă acută poate fi confundată cu pericardita acută virală sau idiopatică; această complicație a infarctului, descrisă în capitolul 243, este caracterizată prin apariția febrei, durerii și a unei frecături în primele 4 zile după dezvoltarea infarctului (a se diferenția de pericardita din sindromul Dressler, care este o formă de pericardită post-leziune cardiacă și care apare la o săptămână sau două după infarctul miocardic). Anomaliile electrocardiografice (cum ar fi apariția undelor Q, supradenivelări ale segmentelor ST în mai puține derivații, cu modificări în oglindă și modificări mai precoce ale undei T în infarctul miocardic), amploarea creșterilor enzimelor miocardice și tabloul clinic global sunt utile în diferențierea pericarditei de infarctul miocardic acut. O eroare obișnuită de diagnostic constă în considerarea pericarditei acute virale sau idiopatice ca infarct miocardic acut și invers.

Pericardita din sindromul post-leziune cardiacă este diferențiată de pericardita acută idiopatică în primul rând prin momentul apariției. Dacă ea apare în câteva săptămâni de la un infarct miocardic sau de la un traumatism toracic, suntem îndreptățiți să concluzionăm că cele două sunt probabil legate. Dacă infarctul a fost mut sau traumatismul toracic uitat, relația cu pericardita poate să nu fie recunoscută.

Este important să diferențiem *pericardita datorată bolii vasculare de colagen* de pericardita acută idiopatică. Cea mai importantă în diagnosticul diferențial este pericardita determinată de lupusul eritematos sistemic (capitolul 312). În această situație, adesea este prezentă durerea; uneori în LES pericardita apare ca un revărsat asimptomatic și rareori se dezvoltă tamponadă. Atunci când pericardita apare în absența altor semne ale vreunei boli de bază, diferențierea poate fi realizată prin descoperirea celulelor lupice sau a creșterii anticorpilor antinucleari. Pericardita acută poate complica infecțiile virale, piogene, micobacteriene și fungice

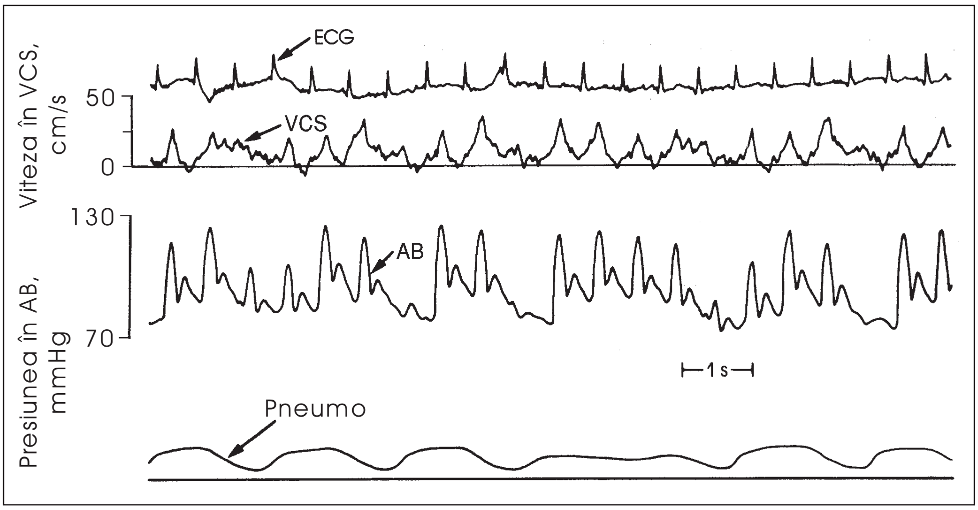


FIGURA 240-2 Înregistrarea simultană a electrocardiogramei (ECG), vitezei fluxului sanguin în vena cavă superioară (VCS), presiunii arteriale brahiale (AB) și pneumogramei (Pneumo) la un pacient cu compresia cordului și puls paradoxal. O incizură pe pneumogramă reflectă inspirul, atunci când viteza sângelui în VCS crește și presiunea arterială scade (puls paradoxal). Presiunea arterială este menținută pe parcursul apneei respiratorii.

care se întâlnesc în SIDA. Pericardita acută este o complicație rară a *artritei reumatoide, sclerodermiei* și *poliarteritei nodoase*, dar, din nou, alte semne ale acestor boli sunt de obicei evidente. De asemenea, revărsatul pericardic asimptomatic este frecvent în aceste afecțiuni. Este important să întrebăm fiecare pacient cu pericardită acută despre ingestia de procainamidă, hidralazină, izoniazidă, cromolyn și minoxidil, întrucât aceste medicamente pot determina acest sindrom.

Pericardita din *reumatismul articular acut* este în general asociată cu semne de pancardită severă și cu sufluri cardiace (capitolul 236). *Pericardita piogenă (purulentă)* este de obicei secundară intervențiilor chirurgicale cardiotoracice, tratamentului imunosupresiv, rupturii esofagului în sacul pericardic sau rupturii unui abces al inelului valvular la un pacient cu endocardită infecțioasă și cu septicemie complicând pericardita aseptică. Este însoțită de febră, frisoane, septicemie, și evidențierea unui focar infecțios în altă parte. *Pericardita tuberculoasă* (vezi capitolul 171) se poate prezenta ca o pericardită acută, asociată cu febră, scădere în greutate și alte manifestări clinice ale tuberculozei sistemice active; diagnosticul poate fi susținut de un test pozitiv la tuberculină și semne de tuberculoză pulmonară sau mediastinală. Bacilii tuberculoși pot fi cultivați din spațiul pericardic numai rareori, și poate fi necesară o biopsie pericardică cu examen bacteriologic și histologic. Alteori, pericardita tuberculoasă se poate prezenta ca un revărsat asimptomatic cronic, ca pericardită subacută efuziv-constrictivă (vezi în continuare) sau ca pericardită constrictivă cronică francă (vezi în continuare).

Pericardita uremică (capitolul 271) apare până la o treime din pacienții cu uremie cronică și este observată cel mai frecvent la pacienții hemodializați cronic. Ea poate fi fibrinoasă și este în general asociată cu un revărsat posibil hemoragic. Frecătura este obișnuită, dar durerea este de obicei absentă. Tratamentul constă de obicei într-un agent antiinflamator și intensificarea ședințelor de hemodializă. Uneori, se produce tamponadă și este necesară pericardiocenteza. Atunci când pericardita uremică este recurentă, persistentă sau foarte supărătoare, poate fi necesară pericardectomia. Pericardita *neoplazică* este determinată de extensia sau invazia tumorilor primare sau metastatice (cel mai obișnuit cancerul pulmonar și de sân, melanomul malign, limfomul și leucemia) către pericard; durerea, aritmiile atriale și tamponada sunt complicații care apar uneori. *Iradierea mediastinală* în cazul neoplasmelor poate determina pericardită acută și/sau pericardită cronică constrictivă după eradicarea tumorii. Cauzele neobișnuite de pericardită acută includ sifilisul, infecția fungică (histoplasmoza, blastomicoza, aspergiloza și candidoza) și infecțiile parazitare (amibiaza, toxoplasmoza, echinococoza, trichinoza).

REVĂRSATE PERICARDICE CRONICE Revărsatele pericardice cronice sunt uneori întâlnite la pacienții fără antecedente de pericardită acută. Pot determina ele însele câteva simptome și pot fi suspectate în urma descoperirii unei siluete cardiace mărite pe radiografia toracică.

Tuberculoza Aceasta este o cauză obișnuită de revărsat pericardic cronic, deși mai puțin în Statele Unite decât în alte părți ale lumii (capitolul 171). La un individ cu revărsat pericardic simptomele sunt adesea cele ale unei boli sistemice cronice. Este important să avem în vedere această afecțiune atunci când o persoană de vârstă medie sau în vârstă cu febră prezintă mărire evidentă a siluetei cardiace de cauză nedeterminată, cu sau fără creșterea presiunii venoase. Scăderea în greutate, febra și oboseala sunt uneori observate. În măsura în care tratamentul este destul de eficient, omiterea unui revărsat pericardic tuberculos poate avea consecințe serioase. E necesară o radiografie toracică pentru descoperirea tuberculozei pulmonare și cercetarea prezenței tuberculozei în alte organe; trebuie efectuate teste cutanate la tuberculină, repetate după câteva săptămâni și culturi și frotiuri din spălătura gastrică, lichidul pleural și lichidul pericardic. Dacă, în final, etiologia revărsatului pericardic cronic este încă necunoscută, ar trebui practicată o biopsie pericardică, preferabil printr-o toracotomie limitată. Dacă și după aceasta, dovada definitivă este încă absentă, dar biopsia evidențiază necroză cazeoasă, este justificată chimioterapia antituberculoasă (capitolul 171). Pericardiectomia ar trebui realizată cu scopul de a preveni dezvoltarea constricției dacă materialul bioptic evidențiază un pericard îngroșat.

Alte cauze de revărsat pericardic cronic *Mixedemul* poate fi responsabil de un revărsat pericardic care este uneori masiv, dar determină rareori tamponadă cardiacă. Silueta cardiacă este marcat mărită, fiind necesară o ecocardiogramă pentru a diferenția cardiomegalia de revărsatul pericardic. Diagnosticul de mixedem este frecvent omis. De aceea, este important să realizăm teste corespunzătoare pentru funcția tiroidiană (capitolul 331) precum și ecocardiografii la pacienții cu un contur cardiac mărit de cauză nedeterminată. *Pericardita colesterolică* produce revărsate pericardice mari cu un conținut crescut în colesterol, care poate induce un răspuns inflamator și pericardită constrictivă.

Neoplasmele, LES, artrita reumatoidă, infecțiile micotice, radioterapia, infecțiile piogene, anemia cronică severă și chilopericardul pot determina de asemenea revărsat pericardic cronic care ar trebui avut în vedere și căutat în mod special la asemenea pacienți.

Aspirarea și analiza lichidului pericardic sunt adesea utile pentru diagnostic. În infecții, microorganismul poate fi adesea identificat prin frotiu și culturi. Lichidul pericardic hemoragic este determinat cel mai adesea de un neoplasm, de tuberculoză, uremie sau fisura unui anevrism aortic prin care sângele se scurge lent.

PERICARDITA CONSTRICTIVĂ CRONICĂ

Această afecțiune apare atunci când vindecarea unei pericardite acute fibrinoase sau serofibrinoase ori a unui revărsat pericardic cronic este urmată de obliterarea cavității pericardice prin formarea de țesut de granulație. Acesta se retractă progresiv și formează o cicatrice fermă, încorsetând cordul și interferând cu umplerea ventriculilor. În unele rapoarte, un procentaj crescut din totalul cazurilor a fost de cauză tuberculoasă. În Statele Unite tuberculoza e acum o cauză rară. De asemenea, pericardita constrictivă cronică poate urma infecției purulente, traumatismului, intervenției chirurgicale cardiace de orice tip, iradierii mediastinului, histoplasmozei, neoplaziei (în special cancerului de sân și limfomului) și pericarditei acute virale sau idiopatice, artritei reumatoide, LES și insuficienței renale cronice cu uremie tratată prin dializă cronică. La mulți pacienți cauza bolii pericardice este nedeterminată și la aceștia un episod asimptomatic sau uitat de pericardită acută virală sau idiopatică poate să fi fost evenimentul declanșator. De asemenea, cordul poate fi strâns și comprimat de către tumori maligne sau cheaguri sanguine organizate în cavitatea pericardică.

Anomalia funcțională fundamentală la pacienții simptomatici cu pericardită constrictivă cronică, ca și la cei cu tamponadă cardiacă, este incapacitatea ventriculilor de a se umple corespunzător datorită limitărilor impuse de pericardul rigid, îngroșat sau de către lichidul pericardic în tensiune. Cu toate acestea, în pericardita constrictivă umplerea ventriculară nu este împiedicată la începutul diastolei, dar este redusă brusc atunci când este atinsă limita elastică a pericardului, în timp ce în tamponada cardiacă umplerea ventriculară este stânjenită pe tot parcursul diastolei. În pericardita constrictivă cronică volumul bătaie este scăzut și presiunile telediastolice ale ambilor ventriculi și presiunile medii din atrii, venele pulmonare și venele sistemice sunt toate crescute până la aproximativ aceleași niveluri. În ciuda acestor modificări hemodinamice, funcția miocardică poate fi în realitate normală sau numai puțin alterată; în schimb, ventriculii pot fi considerați ca fiind încărcați insuficient.

În pericardita constrictivă curba presiunii venoase centrale și a presiunii din atriul drept și stâng prezintă un aspect de M cu pantele *x* și *y* adânci; panta *y* (absentă sau diminuată în tamponada cardiacă) este cea mai pronunțată deflexiune și este întreruptă de o creștere rapidă a presiunii la începutul diastolei, atunci când umplerea ventriculară este stânjenită de către pericardul constrictiv. Aceste modificări caracteristice sunt transmise venelor jugulare, unde pot fi recunoscute prin inspecție. În pericardita constrictivă curbele presiunilor din ambii ventriculi evidențiază semnul caracteristic al „rădăcinii pătrate" în timpul diastolei. Aceste modificări hemodinamice, deși caracteristice, nu sunt patognomonice pericarditei constrictive, ci pot fi observate și în cardiomiopatii caracterizate prin restricția umplerii ventriculare, așa cum s-a discutat în capitolul 239.

ASPECTE CLINICE ȘI DE LABORATOR (vezi tabelul 240-2) Senzația de slăbiciune, oboseala, scăderea în greutate și anorexia sunt obișnuite. Pacientul adesea pare a fi bolnav cronic, cu diminuarea masei musculare scheletale și un abdomen proeminent. Dispneea, deși absentă sau ușoară în repaus, este adesea prezentă la efort, iar ortopneea este obișnuită cu toate că nu este severă. Totuși, crizele de insuficiență ventriculară stângă acută (edem pulmonar acut) nu apar practic niciodată. Venele jugulare sunt destinse și pot rămâne așa chiar după tratament diuretic intensiv și presiunea venoasă poate scădea insuficient în timpul inspirului (semnul Kussmaul). Presiunea pulsului este normală sau redusă. În aproximativ o treime din cazuri un puls paradoxal poate fi observat. Hepatomegalia congestivă este pronunțată și poate altera funcția hepatică; ascita este obișnuită și este de obicei mai pronunțată decât edemul decliv. La aproximativ jumătate din pacienți, cordul este normal ca dimensiune; dacă el este mărit, mărimea este rareori extremă. Impulsul apical este diminuat în intensitate, se retractă în sistolă și se deplasează spre exterior în diastolă. Zgomotele cardiace pot fi estompate; adesea este evident un zgomot III precoce, adică un clacment pericardic care apare la 0,09-0,12 s după închiderea valvei aortice și care coincide cu o scădere bruscă a umplerii ventriculare; suflurile sunt de obicei absente. Șocul apexian este prost definit. Datorită presiunii venoase înalte susținute splenomegalia congestivă poate face splina palpabilă. În absența endocarditei infecțioase sau a bolii valvulare tricuspidiene, splenomegalia la un pacient cu insuficiență cardiacă congestivă va ridica suspiciunea de pericardită constrictivă. Gastroenteropatia cu pierdere de proteine datorată afectării drenajului limfatic al intestinului subțire, precum și sindromul nefrotic sau proteinuria marcată sau hipoalbuminemia, pot complica pericardita constrictivă cronică.

Electrocardiograma evidențiază frecvent voltaj scăzut al complexului QRS și unde T aplatizate sau negative în mai multe derivații. P mitral poate fi prezent la pacienții cu ritm sinusal; fibrilația atrială este prezentă la aproximativ o treime din pacienți.

Congestia venoasă sistemică și/sau pulmonară este inițial rezultatul umplerii ventriculare alterate datorită acțiunii restrictive a pericardului rigid. Totuși, procesul de fibroză se poate extinde către miocard, determinând fibroză miocardică și atunci congestia venoasă poate fi datorată efectelor combinate ale leziunilor miocardice și pericardice. Afectarea umplerii diminuează munca cordului și aceasta poate determina atrofia miocardului. Ultima explică probabil apariția tardivă a rezultatelor benefice după tratamentul chirurgical observată la unii pacienți cu boală avansată.

În măsura în care semnele fizice obișnuite ale bolii cardiace (sufluri, mărirea cordului) pot fi discrete sau absente în pericardita constrictivă cronică, hepatomegalia și disfuncția hepatică asociată cu ascită netratabilă pot determina un diagnostic eronat de ciroză hepatică. Această eroare poate fi evitată dacă venele jugulare sunt inspectate cu atenție la toți pacienții cu ascită și hepatomegalie. *Dat fiind tabloul clinic asemănător cirozei hepatice, dar cu aspectul suplimentar al venelor jugulare destinse, calcificarea pericardului va trebui căutată cu atenție pe radiografia toracică și ecocardiografie, astfel putându-se descoperi această formă tratabilă și vindecabilă de boală cardiacă.* Calcificarea apare la numai aproximativ jumătate din acești pacienți, de obicei la cei cu constricție pericardică de lungă durată. Cei mai mulți pacienți cu pericardită constrictivă cronică prezintă îngroșare pericardică la examenul ecocardiografic și un pattern distinctiv al vitezei fluxului transvalvular la ecografia Doppler. Există o reducere a vitezei de flux în venele pulmonare și transmitral în cursul inspirului, cu modificări inverse apărute în expir. Cu toate acestea, ecocardiografia nu poate exclude definitiv diagnosticul. RMN și TC sunt mai precise decât ecocardiografia în stabilirea sau excluderea prezenței unui pericard îngroșat. Cu toate acestea, îngroșarea pericardică și chiar calcificarea pericardică nu sunt sinonime cu pericardita constrictivă, întrucât ele pot apărea fără umplere ventriculară sever alterată.

Congestia hepatică prelungită frecvent conduce la hipoalbuminemie, hiperbilirubinemie și alte teste ce arată alterarea funcției hepatocitare.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL Ca și cordul pulmonar (capitolul 238), pericardita constrictivă cronică poate fi asociată cu hipertensiune venoasă sistemică severă, dar cu congestie pulmonară ușoară; de obicei, cordul nu este mărit și poate exista o scădere importantă în inspir a presiunii arteriale. Totuși în cordul pulmonar, boala avansată a parenchimului pulmonar este de obicei evidentă și presiunea venoasă *scade* în timpul inspirului – adică semnul Kussmaul este negativ. *Stenoza tricuspidiană* (pag. 1459) poate de asemenea simula pericardita constrictivă cronică; hepatomegalia congestivă, splenomegalia, ascita și distensia venoasă pot fi la fel de pronunțate și manifestările de insuficiență cardiacă stângă pot să fie discrete. Cu toate acestea, în stenoza tricuspidiană suflul caracteristic, coexistența aproape întotdeauna a stenozei mitrale, absența unui puls paradoxal și absența la pulsul venos jugular a unei pante *y*, descendentă rapidă, adâncă urmată de o ascensiune rapidă (manifestat prin șocul diastolic la palpare și prin echivalentul său auscultator, clacmentul pericardic) facilitează diagnosticul clinic.

Deoarece pericardita constrictivă poate fi corectată chirurgical, este important, deși adesea dificil, să diferențiem pericardita constrictivă cronică de cardiomiopatia restrictivă (capitolul 239), care este caracterizată printr-o anomalie hemodinamică similară, adică restricția umplerii ventriculare. La mulți dintre pacienți peretele este îngroșat la examinarea ecografică.

Aspectele care susțin diagnosticul cardiomiopatiei restrictive sunt un șoc apexian bine definit, mărirea cordului și ortopnee pronunțată cu crize de insuficiență ventriculară stângă acută, hipertrofie ventriculară stângă, zgomote de galop (în locul unui clacment pericardic), bloc de ramură și, în unele cazuri, unde Q semnificative pe electrocardiogramă. La cateterism, pacienții cu pericardită constrictivă cronică prezintă de obicei o presiune medie atrială stângă sau arterială pulmonară blocată egală cu presiunea din atriul drept, ultima depășind adesea 15 mmHg, în ciuda tratamentului medical intensiv al insuficienței cardiace. În sistolă presiunea din artera pulmonară este adesea sub 50 mmHg și presiunea telediastolică din ventriculul drept ajunge adesea la o treime din presiunea sistolică. La pacienții cu cardiomiopatie restrictivă, presiunea din atriul stâng depășește de obicei pe cea din atriul drept cu mai mult de 5 mmHg, presiunea medie din atriul drept este adesea sub 15 mmHg după tratament intensiv cu diuretice, presiunea din artera pulmonară în sistolă depășește adesea 50 mmHg și presiunea telediastolică a ventriculului drept reprezintă de obicei mai puțin de o treime din presiunea sistolică, în timp ce debitul cardiac este mult diminuat. Volumele ambilor ventriculi

determinate prin angiografie sau ecocardiografie sunt, caracteristic, reduse sau normale în pericardita constrictivă, iar fracțiile de ejecție sunt normale sau aproape normale. De asemenea, volumul telediastolic al ventriculului stâng poate fi normal în unele cardiomiopatii, dar este frecvent crescut în altele în care fracția de ejecție este mult redusă; această ultimă constatare pledează puternic împotriva diagnosticului de pericardită constrictivă. În pericardita constrictivă cronică ecocardiografia evidențiază în mod caracteristic îngroșare a pericardului, adică un ecou distinct posterior către peretele ventriculului stâng și mișcarea paradoxală a septului. Peretele ventriculului stâng se mișcă brusc spre exterior la începutul diastolei și apoi rămâne plat. Diagnosticul definitiv de cardiomiopatie restrictivă, atunci când aceasta este datorată unei boli infiltrative cum ar fi amiloidoza, poate fi stabilit adesea prin biopsie endomiocardică. TC și RMN sunt foarte utile în diferențierea cardiomiopatiei restrictive de pericardita constrictivă cronică.

La un pacient care prezintă insuficiență congestivă, progresivă, invalidantă și neresponsivă și care manifestă oricare din semnele de boală cardiacă constrictivă, trebuie să efectuăm studiile clinice și de laborator cele mai detaliate pentru a descoperi sau exclude pericardita constrictivă, care este o afecțiune potențial curabilă. Pot fi necesare cateterismul cardiac, angiocardiografia selectivă, arteriografia coronariană, biopsia endomiocardică și RMN.

Pericardita constrictivă ocultă Pacienții cu această afecțiune pot prezenta oboseală inexplicabilă, dispnee și durere toracică. Nici o manifestare evidentă de boală pericardică nu este prezentă, dar după perfuzia rapidă a 1 l de soluție salină, se constată echilibrul diastolic dintre presiunile intracardiace atriale și ventriculare descoperit în pericardita constrictivă evidentă. Deși ameliorarea simptomatică poate urma pericardiectomiei, acest procedeu nu ar trebui realizat la persoanele asimptomatice.

Rx TRATAMENT

Rezecția pericardului este singurul tratament definitiv al pericarditei constrictive, dar restricția sodiului în dietă și diureticele sunt utile în timpul pregătirii preoperatorii. Beneficiile obținute prin decorticarea cordului sunt adesea frapante și ameliorarea, deși ușoară la început, este de obicei progresivă pe o perioadă de mai multe luni. Riscul acestei operații depinde de gradul în care procesul de calcificare penetrează miocardul, de severitatea atrofiei miocardice, de amploarea alterării secundare a funcției hepatice și/sau renale și de starea generală a pacientului. Mortalitatea operatorie este de 5-15%; pacienții cu boala cea mai severă și/sau avansată prezintă cel mai mare risc. De aceea, tratamentul chirurgical ar trebui realizat precoce în cursul evoluției.

Multe cazuri de pericardită constrictivă sunt de cauză tuberculoasă. Tratamentul antituberculos în timpul fazei de revărsat poate preveni dezvoltarea constricției și această terapie ar trebui administrată pre- și postoperator, dacă o cauză tuberculoasă este suspectată sau nu poate fi exclusă la un pacient cu pericardită constrictivă cronică (capitolul 171).

PERICARDITA EXSUDATIV-CONSTRICTIVĂ SUBACUTĂ Această formă de boală pericardică este caracterizată prin coexistența revărsatului pericardic în tensiune și a constricției cardiace realizată de pericardul îngroșat. Ea prezintă un număr de aspecte comune atât cu revărsatul pericardic (pag. 1477) care produce comprimarea cordului, cât și cu constricția pericardică. Poate fi produsă de tuberculoză, episoade multiple de pericardită idiopatică acută, radiații, pericardită traumatică, uremie și sclerodermie. Cordul este în general mărit și există un puls paradoxal și o pantă *x* accentuată (fără o pantă descendentă *y* accentuată) la pulsul presiunii atriale. După pericardiocenteză, aspectele hemodinamice se pot modifica de la cele ale tamponadei cardiace până la cele ale constricției pericardice, cu un semn al „rădăcinii pătrate“ pe curba presiunii ventriculare și o pantă descendentă *y* accentuată pe curba presiunii atriale și a celei venoase jugulare. Mai mult, presiunea intrapericardică și presiunea venoasă centrală pot scădea, dar nu până la normal. La mulți pacienți, afecțiunea evoluează către forma constrictivă cronică a bolii. Excizia largă a pericardului atât visceral, cât și parietal este de obicei eficientă.

ALTE AFECȚIUNI ALE PERICARDULUI

Chisturile pericardice apar ca deformări rotunjite sau lobulate ale siluetei cardiace, cel mai obișnuit la nivelul unghiului cardiofrenic drept. Ele nu determină simptome și importanța lor clinică majoră constă în posibilitatea de a fi confundate cu o tumoră, anevrism ventricular sau cardiomegalia masivă. *Tumorile* care afectează pericardul sunt cel mai obișnuit secundare unei neoplazii originare în sau invadând mediastinul, incluzând cancerul bronșic și de sân, limfomul și melanomul. Cea mai obișnuită tumoră malignă *primară* este mezoteliomul. Tabloul clinic obișnuit al tumorii pericardice maligne este un revărsat pericardic adesea hemoragic, care se dezvoltă insidios. Explorarea chirurgicală este necesară pentru a stabili un diagnostic de certitudine și pentru a realiza un tratament radical sau, mai frecvent, paliativ.

BIBLIOGRAFIE

Cujer B et al: Echocardiography in pericardial diseases, in *Marcus' Cardiac Imaging: A Companion to Braunwald's Heart Disease*, 2d ed, DJ Skorton et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1996, pp 404-419

Fowler NO: Tuberculous pericarditis. JAMA 266:99, 1991

Hancock EW: Subacute effusive-constrictive pericarditis. Circulation 43:183, 1971

Khan AH: The postcardiac injury syndromes. Clin Cardiol 15:67, 1992

Lorell B: Pericardial diseases, in *Heart Disease*, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, pp 1478-1534

Oh JK et al: Diagnostic role of Doppler echocardiography in constrictive pericarditis. J Am Coll Cardiol 23:154, 1994

Sagrista Sauleda J et al: Purulent pericarditis: Review of a 20-year experience in a general hospital. J Am Coll Cardiol 22:1661, 1993

Shabetai R: Treatment of pericardial disease, in *Cardiovascular Therapeutics: A Companion to Braunwald's Heart Disease*, TW Smith (ed). Philadelphia, Saunders, 1996, pp 742-750

Soler-Soler J: Massive chronic idiopathic pericardial effusion, in *Pericardial Disease: New Insights and Old Dilemmas*, J Soler-Soler et al (eds). Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Academic, 1990, pp 153-165

Stanford W, Thompson BH: Cardiac masses and pericardial disease: Imaging by electron-beam computed tomography, in *Marcus' Cardiac Imaging: A Companion to Braunwald's Heart Disease*, 2d ed, DJ Skorton et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1996, pp 863-870

Tirilomis T et al: Pericardiectomy for chronic constrictive pericarditis: Risks and outcome. Eur J Cardiothorac Surg 8:487, 1994

Vaitkus PT, Kussmaul WG: Constrictive versus restrictive cardiomyopathy: A reappraisal and update of diagnostic criteria. Am Heart J 122:1431, 1991

Vaitkus PT, Kussmaul WG et al: Treatment of malignant pericardial effusion. JAMA 272:59, 1994

241

Wilson S. Colucci, Eugene Braunwald

TUMORI CARDIACE, MANIFESTĂRI CARDIACE ÎN BOLILE SISTEMICE ȘI LEZIUNEA CARDIACĂ TRAUMATICĂ

TUMORILE CARDIACE

TUMORI PRIMARE Tumorile primare cardiace sunt rare și sunt frecvent clasificate ca „benigne“ histologic (tabelul 241-1). Oricum, atâta vreme cât toate tumorile cardiace au potențial de a genera complicații amenințătoare de viață și multe sunt actualmente curabile prin chirurgie, e important ca acestea să fie diagnosticate ori de câte ori e posibil. Aproximativ trei sferturi sunt *histologic* benigne, iar cele ce rămân sunt maligne în aproape toate cazurile sarcoame.

Prezentare clinică Tumorile cardiace pot prezenta o mare varietate de manifestări cardiace și extracardiace. Pot exista semne și simptome ale tuturor formelor mai obișnuite de boală cardiacă, incluzând durere toracică, sincopă, insuficiență cardiacă, sufluri, aritmii, tulburări de conducere și revărsat sau tamponadă pericardică. Semnele și simptomele specifice sunt foarte strâns legate de localizarea tumorii.

Mixomul Mixoamele sunt tipul cel mai frecvent de tumoră cardiacă primitivă la toate grupele de vârstă, explicând post-mortem o treime până la jumătate din totalul cazurilor și aproximativ trei sferturi din tumorile care sunt tratate chirurgical. Ele se întâlnesc la orice vârstă, fără a fi predominante la un sex. Deși marea majoritate a mixoamelor sunt sporadice, unele sunt familiale cu transmitere autosomal dominantă sau sunt parte a unui sindrom care implică un complex de anomalii incluzând pistruii sau nevii pigmentari, boala adreno-corticală nodulară primară cu sau fără sindrom Cushing, fibroadenoame mamare mixomatoase, tumori testiculare și/sau adenoame pituitare cu gigantism sau acromegalie. Anumite asocieri de aspecte au fost denumite *sindrom NAME* (nevi, mixom atrial, neurofibrom mixoid și efelide) sau *sindrom LAMB* (pistrui, mixom atrial și nevi albaștri). Aproximativ 7% din mixoamele cardiace sunt familiale sau componente ale *sindromului mixomatos* împreună cu anomaliile complexe descrise anterior.

Tabelul 241-1

Incidența relativă a tumorilor primitive cardiace

Tip	Procent
BENIGN	
Mixom	30,5
Lipom	10,5
Fibroelastom papilar	9,9
Rabdomiom	8,5
Fibrom	4,0
Hemangiom	3,5
Teratom	3,3
Mezoteliom al nodului AV	2,8
Alte tumori benigne	2,1
Total	75,1
MALIGN	
Sarcom	18,6
Limfom	1,6
Alte tumori maligne	4,7
Total	24,9

SURSĂ: După HA McAllister, J Fenoglio, in Atlas of Tumor Pathology, Washington, Armed Forces Institut of Pathology, 1978, fasc 15, 2d series.

Cei mai mulți specialiști consideră mixomul un neoplasm adevărat, în timp ce alții au sugerat că el este format prin organizarea unui tromb intracardiac atașat la endocard. Marea majoritate a mixoamelor sporadice sunt solitare și localizate în atrii, în special atriul stâng, unde apar la nivelul septului interatrial în vecinătatea fossei ovalis. De asemenea, mixoamele sporadice pot apărea în ventriculi sau pot prezenta localizări multiple. Spre deosebire de mixoamele sporadice, cele familiale sau sindromul tumoral mixomatos tind să apară la indivizi mai tineri, sunt mai des multiple ca localizare și prezintă mai frecvent recurențe postoperatorii, ceea ce reflectă probabil natura lor multicentrică (tabelul 241-2). Cele mai multe sunt pediculate, cu un pedicul fibrovascular și ajung în medie la 4-8 cm în diametru. Prezentarea clinică cea mai obișnuită se aseamănă cu cea din boala valvei mitrale, fie stenoză ca un rezultat al prolapsului tumorii prin orificiul mitral în timpul diastolei, fie insuficiență ca o consecință a lezării valvei prin traumatismul indus de tumoră. Mixoamele ventriculare pot determina obstrucția tractului de ejecție și astfel pot mima stenoza subaortică sau subpulmonară.

Simptomele și semnele mixoamelor atriale depind mult de poziția tumorii și apar intermitent și brusc, ca rezultat al modificărilor poziției tumorii în funcție de gravitație. La auscultație, un zgomot caracteristic de tonalitate joasă, denumit zgomot de umplere sau „tumor plop“ se poate ausculta în timpul proto- sau mezodiastolei și este considerat a fi determinat de oprirea brutală a tumorii atunci când lovește peretele ventricular. De asemenea, mixoamele se pot prezenta cu embolie periferică sau pulmonară sau oricare din următoarele semne și simptome extracardiace: febră, scădere în greutate, cașexie, disconfort general, artralgii, rash, hipocratism, fenomen Raynaud, hipergamaglobulinemie, anemie, poliglobulie, leucocitoză, VSH crescut, trombocitopenie sau trombocitoză. În mod nesurprinzător, mixoamele sunt frecvent diagnosticate eronat ca endocardită, colagenoză sau tumori extracardiace.

Ecocardiografia bidimensională este utilă în diagnosticul mixomului cardiac, determinarea locului de implantare și a dimensiunii tumorii, aspecte importante în planificarea exciziei chirurgicale. Tomografia computerizată și în special rezonanța magnetică nucleară pot furniza informații importante privind dimensiunea, forma și caracteristicile suprafeței tumorii. Deoarece mixoamele pot fi familiale, screening-ul ecocardiografic al rudelor de gradul întâi este indicat, în special dacă pacientul este tânăr și prezintă tumori multiple sau alte semne de sindrom mixomatos. Deși cateterismul cardiac și angiografia sunt adesea practicate înainte de intervenția chirurgicală, cateterismul camerei în care se află inserat pediculul tumorii este însoțit de riscul dislocării de emboli tumorali. În multe centre cateterismul nu mai este considerat obligatoriu dacă sunt disponibile informații adecvate obținute prin tehnici neinvazive și dacă alte boli cardiace (de exemplu, boala coronariană) nu sunt considerate ca fiind probabile.

Tabelul 241-2

Comparație între caracteristicile clinice ale mixomului sporadic și ale sindromului mixomatos

Caracteristică	Sporadic	Sindrom
Vârsta (ani) (interval)	56 (39-82)	25 (10-56)
Raport femei/bărbați	2,7:1	1,8:1
Pacienți (număr)	70	44
Mixoame cardiace (număr)	72	103
Distribuții ale mixoamelor (%)		
Atrial/ventricular	100/0	87/13
Unice/multiple	99/1	50/50
Biatrial	0	23
Recurent	0	18
Pistrui (%)	0	68
Tumori extracardiace (%)	0	57
Neoplasm endocrin (%)	0	30
Familial (%)	0	14

SURSĂ: HJ Vidailet et al. , Br Heart J 57:247, 1987

TRATAMENT
Excizia chirurgicală utilizând bypass-ul cardiopulmonar este indicată și este în general urmată de vindecare. Mixoamele reapar la aproximativ 12-22% din cazurile familiale și la aproape 1-2% din cazurile sporadice; recidiva tumorii este probabil datorată localizărilor multiple în prima situație și rezecției inadecvate în ultima situație.

Alte tumori benigne *Lipoamele* cardiace, deși relativ obișnuite, sunt de obicei descoperite accidental la necropsie și rareori determină simptome. Cu toate acestea, ele pot crește până la 15 cm și au simptome datorate interferenței mecanice cu funcția cordului, aritmii sau tulburări de conducere sau o anomalie a siluetei cardiace pe radiografia toracică. Similar, *fibroelastoamele papilare* sunt descoperite relativ frecvent la necropsie pe valvele cardiace sau endoteliul adiacent, dar rareori determină simptome clinice. Uneori, creșterea acestora poate determina interferență mecanică cu funcția valvulară. *Rabdomioamele* și *fibroamele*, cele mai frecvente tumori la sugari și copii, apar cel mai obișnuit în ventriculi și de aceea produc semne și simptome de obstrucție mecanică, care pot mima stenoza valvulară, insuficiența cardiacă congestivă, cardiomiopatia restrictivă sau hipertrofică și constricția pericardică. Rabdomioamele sunt probabil creșteri hamartomatoase, sunt multiple în aproape 90% din cazuri și pot fi asociate cu scleroză tuberoasă, adenoame sebacee și tumori renale benigne la aproximativ 30% din pacienți. Calcificarea unei tumori cardiace este intens sugestivă pentru fibrom, deși mixoamele și sarcoamele se pot de asemenea calcifica. *Hemangioamele* și *mezotelioamele* sunt în general tumori mici, cel mai adesea cu localizare intramiocardică și pot determina tulburări ale conducerii atrioventriculare și chiar moarte subită ca urmare a tendinței lor de a se localiza în regiunea nodulului AV.

Sarcoamele Sarcoamele cardiace pot fi de mai multe tipuri histologice, dar în general sunt caracterizate de o evoluție rapid nefavorabilă conducând la decesul pacientului în săptămâni sau luni de la momentul prezentării, ca urmare a compromiterii hemodinamicii, invaziei locale sau metastazelor la distanță. În mod obișnuit sarcoamele afectează partea dreaptă a cordului și datorită creșterii lor rapide apare de obicei invazia spațiului pericardic și obstrucția camerelor cardiace sau venelor cave. De asemenea, sarcoamele pot apărea în partea stângă a cordului și pot fi luate drept mixoame. La momentul prezentării, adesea, aceste tumori sunt prea extinse pentru a mai putea fi excizate chirurgical. Deși în unele studii s-a descris o ameliorare prin chirurgie, radioterapie și/sau chimioterapie, per ansamblu experiența în privința sarcoamelor cardiace este săracă. Singura excepție de la aceasta par a fi limfosarcoamele cardiace, care pot răspunde la o combinație de chimio- și radioterapie.

TUMORI CARDIACE METASTATICE Metastazele cardiace sunt de câteva ori mai frecvente decât tumorile primitive și, deoarece speranța de viață a pacienților cu forme variate de neoplazie este prelungită prin tratament mai eficient, este probabil că și frecvența metastazelor cardiace va crește. Deși metastazele cardiace apar în 1-20% din totalul tipurilor tumorale, incidența este în general crescută în melanomul malign și întrucâtva mai puțin crescută în leucemie și limfom. Ca număr absolut, metastazele cardiace sunt cele mai frecvente în carcinomul de sân și cel pulmonar, reflectând incidența mare a acestor cancere. Metastazele cardiace apar aproape întotdeauna în contextul unei boli primitive generalizate și cel mai adesea există tumoră fie primitivă, fie metastatică în altă parte în cavitatea toracică. Cu toate acestea, uneori o metastază cardiacă poate fi prezentarea inițială a unei tumori localizate în altă parte a corpului.

Metastazarea la nivelul cordului se face pe cale hematogenă, limfatică sau prin invazie directă. Metastazele cardiace sunt în general noduli mici, duri; se pot întâlni de asemenea infiltrări difuze, în special în sarcoame sau neoplazii hematologice. Pericardul este cel mai adesea afectat, urmat de afectarea miocardului oricărei camere și, rareori, de afectarea endocardului sau valvelor cardiace.

Metastazele cardiace determină manifestări clinice numai aproximativ 10% din timp și rareori pot cauza decesul. La cei mai mulți pacienți ele *nu* sunt cauza semnelor clinice de prezentare, dar apar în contextul unui neoplasm identificat anterior. Deși metastazele cardiace pot prezenta un număr mare de semne și simptome nespecifice, cele mai obișnuite sunt dispneea, semne de pericardită acută, tamponada cardiacă, o creștere rapidă a siluetei cardiace pe radiografia toracică, apariția unei tahiaritmii ectopice, bloc AV și insuficiență cardiacă congestivă. Ca și în cazul tumorilor cardiace primitive, prezentarea clinică este mai strâns legată de localizarea și dimensiunea tumorii decât de tipul ei histologic. Multe din aceste semne și simptome pot apărea de asemenea în miocardita, pericardita sau cardiomiopatia determinate de radioterapie sau chimioterapie.

Semnele electrocardiografice sunt complet nespecifice și pot include modificări ale ST-T, voltaj scăzut QRS, aritmii și tulburări de conducere. Pe radiografia toracică silueta cardiacă este cel mai adesea normală, dar poate evidenția un revărsat pericardic sau contur bizar. Ecocardiografia este utilă pentru diagnosticul revărsatului pericardic și vizualizarea metastazelor mai mari. Tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară și imagistica radioizotopică cu galiu sau taliu pot furniza date anatomice utile. Angiografia poate descrie leziuni discrete, iar pericardiocenteza poate permite un diagnostic citologic specific. Întrucât cei mai mulți pacienți cu metastaze cardiace prezintă boală generalizată, tratamentul constă în general în pericardiocenteză atunci când există compromitere hemodinamică și tratament adresat tumorii primitive. Îndepărtarea unui revărsat malign prin pericardiocenteză, cu sau fără instilare concomitentă a unui agent sclerozant (de exemplu tetraciclină), sau realizarea unei ferestre pericardice pentru drenarea în spațiul pleural pot ameliora simptomele și întârzia sau preveni reacumularea revărsatului.

EFECTELE CARDIACE ALE TERAPIEI CANCERULUI → ***Vezi capitolul 239.***

MANIFESTĂRI CARDIOVASCULARE ALE BOLILOR SISTEMICE

DIABETUL ZAHARAT (vezi capitolul 334) La pacienții cu diabet zaharat insulinodependent și non insulinodependent există o incidență crescută a aterosclerozei vaselor mari și a infarctului miocardic. Boala coronariană este cea mai comună cauză de deces la adulții cu diabet zaharat. Diabetul zaharat este factor de risc independent pentru boala coronariană, iar incidența bolii coronariene este legată de durata diabetului. La pacienții cu diabet zaharat, infarctele miocardice nu numai că apar mai frecvent dar tind să fie mai întinse și mai frecvent complicate cu insuficiență cardiacă, șoc și deces. Pacienții diabetici au mai curând o durere anormală sau absentă ca răspuns la ischemia miocardică, probabil ca urmare a disfuncției generalizate a sistemului nervos autonom. Monitorizarea electrocardiografică ambulatorie a arătat că până la 90% dintre episoadele de ischemie sunt silențioase la diabeticii cu boală coronariană; prezentarea ischemiei poate fi ca dispnee de efort sau episodică, edem pulmonar instantaneu, aritmii, bloc sau sincopă. Pentru că boala coronariană este mai frecventă la diabetici și frecvent nu este asociată cu simptome anginoase tipice, pragul pentru diagnostic poate fi scăzut, în special dacă durata bolii este crescută și există alți factori de risc pentru boala coronariană (de exemplu hipertensiune, fumat, hiperlipidemie). La astfel de pacienți trebuie făcută testarea la efort pentru a detecta ischemia și pentru a se determina necesitatea cateterizării cardiace și intervențiilor terapeutice.

De asemenea, pacienții diabetici pot prezenta disfuncție miocardică caracteristică unei cardiomiopatii restrictive în absența bolii arterelor coronare mari, cu relaxare anormală a miocardului

și evidențiată clinic prin presiuni de umplere crescute ale ventriculului stâng. Histologic, acești pacienți prezintă fibroză interstițială cu cantități crescute de colagen, glicoproteină, trigliceride și colesterol în interstițiul miocardic și în unele cazuri au fost observate în arterele intramurale mici îngroșări ale intimei, depozit de hialin și modificări inflamatorii. Pacienții diabetici prezintă un risc crescut de dezvoltare a insuficienței cardiace clinice, chiar și după corecția bolii coronariene, hipertensiunii și obezității, cardiomiopatia diabetică contribuind probabil la morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară excesivă a acestor pacienți. Există unele dovezi că tratamentul cu insulină determină o ameliorare a disfuncției miocardice.

MALNUTRIȚIA ȘI DEFICITUL DE TIAMINĂ (BERI BERI) **Malnutriția** (vezi capitolul 74) La pacienții al căror aport de proteine, calorii sau ambele este sever deficitar, cordul poate deveni subțiat, palid și flasc cu atrofie miofibrilară și edem interstițial. Presiunea sistolică și debitul cardiac sunt scăzute și presiunea pulsului se micșorează. Edemul generalizat este obișnuit și este datorat unei combinații de factori, incluzând presiunea oncotică scăzută a plasmei și disfuncția miocardică. Asemenea stări profunde de malnutriție, denumite *marasm* în cazul deficienței calorice sau *kwashiorkor* în cazul deficienței relative de proteine, sunt mai frecvente în țările subdezvoltate. Cu toate acestea, boala cardiacă nutrițională semnificativă poate apărea și în țările dezvoltate, în special la pacienți cu boli cronice cum ar fi SIDA, în semiînfometarea care apare în anorexia nervoasă, sau la pacienții cu insuficiență cardiacă severă la care hipoperfuzia gastrointestinală și congestia venoasă pot determina anorexie și malabsorbție. Chirurgia pe cord deschis implică un risc crescut la asemenea pacienți, care pot beneficia de supraalimentare intensivă preoperatorie. Factorii nutritivi și mineralele deficitare ar trebui înlocuite progresiv, întrucât expansiunea rapidă a spațiului intravascular poate solicita cordul slăbit, determinând insuficiență cardiacă congestivă evidentă.

Deficitul de tiamină (vezi capitolul 79) În multe cazuri, malnutriția este însoțită de deficit de tiamină, deși această hipovitaminoză poate apărea și în prezența unui aport proteic și caloric corespunzător, în special în Orientul Îndepărtat, unde orezul decorticat deficient în tiamină poate fi un component major al dietei. În țările vestice utilizarea larg răspândită a făinii îmbogățite cu tiamină limitează această boală în principal la alcoolici și vegetarienii convinși. Oricum există dovezi ale faptului că pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă au frecvent și deficit de tiamină, care poate fi cuantificat biochimic prin măsurarea efectului tiamin-pirofosfatului eritrocitar (TPPE). Un TPPE mare, care indică deficit de tiamină, s-a găsit la 20-90% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Baza deficitului de tiamină la acești pacienți pare a fi legată atât de scăderea aportului cât și de excreția urinară de tiamină indusă de diuretice. Administrarea acută de tiamină la acești pacienți crește fracția de ejecție a ventriculului stâng și excreția de sare și apă.

Clinic, există de obicei semne de malnutriție generalizată, neuropatie periferică, glosită și anemie. Sindromul cardiovascular caracteristic este cel al insuficienței cardiace cu debit crescut cu tahicardie, debit cardiac crescut și adesea presiuni de umplere crescute în jumătățile stângă și dreaptă ale cordului. Cauza majoră a stării de debit cardiac crescut este depresia vasomotorie, al cărei mecanism precis nu este înțeles, dar care determină o rezistență vasculară sistemică scăzută. Examenul cordului evidențiază o presiune a pulsului mare, tahicardie, un zgomot III și, frecvent, un suflu sistolic la apex. Electrocardiograma poate evidenția voltaj scăzut, un interval QT prelungit și anomalii ale undei T; radiografia toracică arată în general un cord mare cu semne de insuficiență cardiacă congestivă. Răspunsul la tiamină este adesea spectaculos, cu o creștere a rezistenței vasculare sistemice, scăderea debitului cardiac, dispariția congestiei pulmonare și reducerea dimensiunii cordului, care apare adesea în 12-48 h. Deși răspunsul la digitală și diuretice poate fi slab înainte de tratamentul cu tiamină, acești agenți pot fi importanți *după* administrarea de tiamină, întrucât ventriculul stâng poate să nu fie capabil să facă față suprasarcinii induse de revenirea tonusului vascular.

OBEZITATEA (vezi capitolul 75) Deși nu este definită ca o boală în sine, obezitatea severă, în special tipul android, este asociată cu o creștere a morbidității și mortalității cardiovasculare, datorate în parte hipertensiunii, intoleranței la glucoză și bolii coronariene aterosclerotice, prevalența tuturor acestora fiind mai mare la pacienții obezi. În plus, acești pacienți prezintă o anomalie distinctă a sistemului cardiovascular, caracterizată prin creșterea volumelor sanguine total și central, debitului cardiac și presiunii de umplere a ventriculului stâng. Se pare că debitul cardiac este crescut pentru a ajuta asigurarea nevoilor metabolice ale țesutului adipos în exces. Presiunea de umplere a ventriculului stâng este adesea la limita superioară a normalului și crește excesiv la efort. Ca urmare a suprasarcinii cronice de volum, se pot dezvolta hipertrofia cardiacă excentrică cu dilatarea cordului și funcție ventriculară anormală. În mod patologic există hipertrofie ventriculară stângă și în unele cazuri dreaptă și dilatare globală a cordului, care nu este datorată doar infiltrării grase a miocardului. Deși acești pacienți pot dezvolta congestie pulmonară, edem periferic și intoleranță la efort, aceste aspecte pot fi dificil de recunoscut la pacienții cu obezitate masivă. Scăderea în greutate este cea mai eficientă terapie și determină reducerea volumului sanguin și revenirea debitului cardiac către normal. Cu toate acestea, scăderea rapidă în greutate poate produce aritmii cardiace și moarte subită datorită dezechilibrului electrolitic. Digitala, restricția de sodiu și diureticele pot fi de asemenea utile. Această formă de boală cardiacă ar trebui diferențiată de sindromul Pickwick (capitolul 263), care poate prezinta câteva aspecte cardiovasculare comune celor două boli, dar, în plus, prezintă frecvent elemente de apnee centrală, hipoxemie, hipertensiune pulmonară și cord pulmonar.

BOALĂ TIROIDIANĂ (vezi capitolul 331) Hormonii tiroidieni exercită o mare influență asupra sistemului cardiovascular printr-un număr de mecanisme directe și indirecte și de aceea, în mod nesurprinzător, efectele cardiovasculare sunt importante atât în hipo- cât și în hipertiroidism. Hormonii tiroidieni determină creșterea metabolismului și a consumului de oxigen la nivelul întregului organism, ceea ce induce indirect o sarcină crescută asupra cordului. În plus, deși mecanismul exact nu a fost definit, hormonii tiroidieni exercită efecte directe introp, cronotrop și dromotrop, care sunt similare cu cele observate în stimularea adrenergică (de exemplu tahicardie, debit cardiac crescut). S-a dovedit că hormonii tiroidieni cresc sinteza de miozină și de Na^+-K^+ ATP-ază, precum și densitatea receptorilor beta-adrenergici miocardici.

Hipertiroidismul Pacienții pot prezenta palpitații, hipertensiune sistolică, oboseală sau, la pacienții cu boală cardiacă de bază, angină sau insuficiență cardiacă. Tahicardia sinusală este descoperită la aproximativ 40% din pacienți, iar fibrilația atrială la aproximativ 15%. Alte aspecte includ un șoc apexian puternic, o presiune a pulsului mărită, o creștere a intensității zgomotului I și a componentei pulmonare a zgomotului II și un zgomot III. O incidență crescută a prolapsului valvei mitrale a fost asociată cu hipertiroidismul și în unele cazuri poate exista un suflu mezosistolic auscultat cel mai bine parasternal stâng, cu sau fără un clic sistolic de ejecție. Un zgomot sistolic ca o zgârietură, *zgârietura Means-Lerman* poate fi auscultat uneori în spațiul intercostal II stâng în timpul expirului și este considerat a fi determinat de frecarea pericardului hiperdinamic de pleură. Pacienții mai vârstnici cu hipertiroidism, așa numitul hipertiroidism apatetic pot prezenta numai manifestări cardiovasculare de tireotoxicoză, cum ar fi fibrilația atrială, care poate fi rezistentă la tratament până când hipertiroidismul este controlat. Angina pectorală și insuficiența cardiacă congestivă sunt neobișnuite doar dacă nu coexistă ca boală cardiacă de bază și în multe cazuri se rezolvă prin tratamentul hipertiroidismului.

Hipotiroidismul Există o scădere a debitului cardiac, volumului bătaie, frecvenței cardiace, presiunii sanguine și presiunii pulsului. La aproximativ o treime din pacienți există un revărsat pericardic care numai rareori determină tamponadă. Permeabilitatea capilară crescută determină revărsate pleurale și pericardice. Alte semne clinice includ cardiomegalia, bradicardia, puls arterial slab și zgomote cardiace asurzite. Deși semnele și simptomele mixedemului pot sugera diagnosticul de insuficiență cardiacă congestivă, în absența altei boli cardiace insuficiența miocardică este neobișnuită. În general, electrocardiograma evidențiază bradicardie sinusală și voltaj scăzut și poate evidenția alungirea intervalului QT, voltaj scăzut al undei P, prelungirea timpului de conducere AV, tulburări de conducere intraventriculare și anomalii nespecifice ST-T. Radiografia toracică poate evidenția cardiomegalie, adesea cu un aspect de „carafă“, revărsate pleurale și, în unele cazuri, semne de insuficiență cardiacă congestivă. Patologic, cordul este palid, dilatat și flasc, adesea cu tumefierea miofibrilelor, pierderea striațiilor și fibroză interstițială.

Pacienții cu hipotiroidism prezintă frecvent creșteri ale colesterolului și trigliceridelor și boală coronariană aterosclerotică severă. Înaintea tratamentului cu hormoni tiroidieni, frecvent pacienții cu hipotiroidism nu prezintă angină pectorală, probabil datorită nevoilor metabolice scăzute induse de afecțiunea lor. Totuși, asemenea pacienți, în special când sunt mai în vârstă, sunt predispuși la angină și infarct miocardic în timpul administrării hormonilor tiroidieni, și aceasta ar trebui realizată întotdeauna cu mare grijă, începând cu doze foarte mici, care sunt crescute progresiv.

CARCINOIDUL MALIGN (vezi capitolul 95) Aceste tumori secretă o varietate de amine vasoactive (de exemplu serotonina), kinine, indoli și alte substanțe care sunt considerate a fi responsabile pentru diareea, eritemul facial și presiunea sanguină labilă observate la acești pacienți. Leziunile cardiace determinate de tumorile carcinoide gastrointestinale sunt aproape exclusiv în jumătatea dreaptă a cordului și apar numai atunci când există metastaze hepatice, ceea ce sugerează că substanța responsabilă de leziunile cardiace este inactivată în cursul pasajului hepatic și pulmonar. Leziuni similare se întâlnesc în jumătatea stângă a cordului atunci când există un șunt dreapta-stânga sau tumora este localizată în plămâni. Plăci fibroase sunt descoperite pe endoteliul camerelor cardiace, valvelor și vaselor mari. Aceste plăci, care determină distorsiunea valvelor cardiace, constau în celule musculare netede înconjurate de o stromă de mucopolizaharide acide și colagen, și probabil sunt produse de vindecarea leziunii endoteliale. Sindromul clinic este cel mai adesea acela de insuficiență tricuspidiană, stenoză pulmonară sau ambele. În unele cazuri se poate întâlni o stare de debit cardiac crescut, posibil ca urmare a unei scăderi a rezistenței vasculare sistemice, datorate unei substanțe vasoactive secretate de tumoră. Evoluția leziunilor cardiace nu pare a fi afectată de tratamentul cu antagoniști ai serotoninei, iar la unii pacienți sever simptomatici este indicată înlocuirea valvulară. La pacienții cu sindrom carcinoid se poate întâlni spasmul arterelor coronare, posibil datorat unei substanțe vasoactive circulante.

FEOCROMOCITOMUL (vezi capitolul 333) Pe lângă producerea hipertensiunii, care poate fi oscilantă sau susținută, nivelurile înalte de catecolamine circulante pot determina de asemenea afectare miocardică directă. Necroza miocardică focală și infiltrarea cu celule inflamatorii sunt observate la aproximativ 50% din pacienții care decedează datorită feocromocitomului și pot contribui la insuficiența ventriculară stângă clinic semnificativă și la apariția edemului pulmonar. Disfuncția ventriculară stângă și insuficiența cardiacă congestivă se remit după îndepărtarea tumorii. În plus, hipertensiunea determină hipertrofie ventriculară stângă.

ARTRITA REUMATOIDĂ ȘI BOLILE VASCULARE DE COLAGEN **Artrita reumatoidă** (vezi capitolul 313) La pacienții cu artrită reumatoidă poate exista inflamație a oricărei sau a tuturor tunicilor cordului. *Pericardita* este cea mai obișnuită cauză de boală clinic evidentă și poate fi descoperită prin ecocardiografie la 10-50% din totalul pacienților cu artrită reumatoidă, în special la cei cu noduli subcutanați. Cu toate acestea, numai o mică parte a acestor pacienți vor prezenta semne clinice de pericardită, care de obicei prezintă o evoluție benignă, dar uneori poate evolua spre tamponadă cardiacă sau pericardită constrictivă. Lichidul pericardic este în general un exsudat, cu concentrații scăzute ale complementului și glucozei și concentrații crescute ale colesterolului. Tratamentul este cel adresat artritei reumatoide și poate include glucocorticoizi. Pericardectomia este de obicei necesară în cazul tamponadei sau revărsatului persistent. *Arterita coronariană* cu inflamarea și edemul intimei este prezentă în aproximativ 20% din cazuri, dar numai rareori determină angină pectorală sau infarct miocardic. Valvele cardiace, cel mai adesea mitrala și aortica, pot fi afectate de inflamație și de formarea de granuloame, ceea ce în unele cazuri poate determina regurgitare semnificativă clinic datorită deformării valvei. Miocardita determină rareori disfuncție cardiacă.

Artropatiile seronegative Artropatiile seronegative (capitolul 317 și 325), spondilita anchilopoietică, sindromul Reiter, artrita psoriazică și artritele asociate cu colită ulceroasă și enterită regională pot fi însoțite de pancardită și aortită proximală; ultima poate determina insuficiență aortică și se poate extinde la inelul valvei mitrale anterioare și/sau nodul AV. Tulburările de conducere sunt comune, apărând până la o treime din pacienți; sunt mai frecvente la pacienții cu boală aortică și par a fi asociate cu existența antigenului HLA-B27. Atât insuficiența aortică cât și blocul AV sunt mai obișnuite la pacienții cu afectarea articulațiilor periferice și cu boală veche; pot fi necesare înlocuirea valvei aortice și plasarea unui pacemaker permanent. Până la o cincime din pacienții cu afectarea articulațiilor periferice și boală mai veche de 30 de ani prezintă insuficiență aortică semnificativă. Uneori, insuficiența aortică precede apariția artritei și de aceea, la bărbații tineri cu insuficiență aortică izolată, ar trebui avut în vedere diagnosticul de artrită seronegativă.

Lupusul eritematos sistemic (LES) (vezi capitolul 312) Pericardita este obișnuită, întâlnindu-se la aproximativ două treimi din pacienți, și în general urmează o evoluție benignă, rareori putând determina tamponadă sau constricție. *Leziunile endocardice* caracteristice LES, descrise de Libman și Sacks, constau în leziuni verucoase localizate cel mai adesea la unghiurile valvelor AV și pe suprafața ventriculară a valvei mitrale. Insuficiența valvulară importantă hemodinamic este rară. Pacienți cu sindromul antifosfolipidic par a prezenta o incidență mult crescută a afectării cardiovasculare incluzând afectării valvulare (în particular leziuni regurgitante), variate afectări trombotice (tromboze arteriale și venoase, trombocitopenia, accident vascular prematur), infarctul miocardic, hipertensiunea pulmonară și cardiomiopatia. În general, miocardita evoluează în paralel cu severitatea bolii și, deși frecvent constatată histologic, dacă nu este asociată cu hipertensiune determină rareori insuficiență cardiacă manifestă. Deși arterita coronarelor mari rareori poate determina ischemie miocardică, există totuși o frecvență crescută a aterosclerozei coronariene, care poate fi legată de hipertensiune sau de tratamentul cu glucocorticoizi.

TRAUMATISME CARDIACE

Lezarea cordului poate fi datorată atât traumatismelor penetrante, cât și celor nepenetrante. Cea mai frecventă cauză de *traumatism nepenetrant* este lovirea toracelui de volanul automobilului. Poate avea loc lezarea severă a cordului, chiar dacă nici un semn extern de traumatism toracic nu este evident. Deși cea mai obișnuită leziune este contuzia miocardică, orice structură a cordului poate fi afectată de traumatism. Dacă

aparatul valvular este rupt poate apărea un suflu cardiac intens produs de insuficiența valvulară, urmat de dezvoltarea insuficienței cardiace rapid evolutive.

Contuzia miocardică poate determina aritmii, bloc de ramură sau anomalii electrocardiografice asemănătoare celor din infarct și de aceea este important să avem în vedere traumatismul ca o cauză a modificărilor electrocardiografice altfel inexplicabile. Similar, contuzia miocardică poate produce imagini radioizotopice pozitive și alterare regională a funcției ventriculare, la fel ca cele întâlnite în infarctul miocardic (capitolul 243). La aproximativ 20% dintre pacienți apar creșteri ale nivelelor de creatinkinază serică fracțiunea MB (CKMB), dar pot exista creșteri fals pozitive ale CKMB în prezența injuriilor masive asociate cu creșteri marcate ale CK total. Revărsatul pericardic poate apărea după săptămâni sau chiar luni de la accident. În aceste cazuri, revărsatul pericardic este o manifestare a sindromului post-leziune cardiacă, care se aseamănă cu sindromul postpericardiotomie (capitolul 240). Cea mai serioasă consecință a traumatismului nepenetrant este ruptura fie a atriilor fie a ventriculilor. Deși în general este rapid fatal, s-a raportat supraviețuirea la 40% dintre cazurile care au reușit să ajungă la un centru specializat în traumatologie. Hemopericardul poate fi datorat lezării unui vas pericardic sau unei artere coronare.

Rx TRATAMENT

Insuficiența miocardică acută determinată de ruptura unei valve necesită de obicei corecție chirurgicală. Tratamentul unei contuzii miocardice necomplicate, cu sau fără infarct miocardic, este asemănător cu tratamentul pentru infarctul miocardic, cu excepția anticoagulării care este contraindicată; el trebuie să includă monitorizarea apariției complicațiilor cum ar fi aritmiile și ruptura cardiacă (capitolul 243). Hemoragia pericardică determină adesea pericardită constrictivă, care trebuie tratată prin decorticare.

Traumatismele penetrante ale cordului, produse de gloanțe sau răni de cuțit, determină de obicei deces imediat sau foarte rapid, datorită hemopericardului sau hemoragiei masive. Indiferent dacă traumatismul a fost penetrant sau nepenetrant, dacă există tamponadă cardiacă și/sau șoc va fi realizată imediat toracotomia. Pericardiocenteza poate fi utilă la pacienții cu tamponadă, dar de obicei numai ca o manevră de întreținere. Pacienții care au suferit traumatisme penetrante ale cordului ar trebui examinați cu atenție timp de câteva săptămâni după eveniment pentru a exclude un defect septal ventricular sau insuficiența mitrală, care pot să fi trecut neobservate în momentul intervenției chirurgicale de urgență. Totuși, până la jumătate din acești pacienți pot supraviețui dacă sunt resuscitați și/sau supraviețuiesc destul de mult timp, necesar pentru a ajunge într-un centru specializat de traumatologie. Pacientul supraviețuiește uneori evenimentului acut și se prezintă cu un suflu cardiac și insuficiență cardiacă congestivă. Poate fi suspectat un șunt stânga-dreapta datorat defectului septal ventricular traumatic, fistulei aorto-pulmonare sau fistulei arteriovenoase coronariene traumatice, care poate fi confirmat prin cateterism cardiac și angiocardiografie. Operația este indicată dacă sunt prezente anomalii semnificative hemodinamic sau dacă un corp străin, de exemplu un glonț, este reținut în cord.

Ruptura aortei este o consecință obișnuită a traumatismului toracic. Într-adevăr, ruperea aortei la nivelul istmului sau imediat deasupra valvei aortice este cea mai obișnuită leziune vasculară produsă de decelerație. Prezentarea clinică este similară cu cea din disecția aortei (capitolul 247). Tensiunea arterială și amplitudinea pulsului pot fi crescute la membrele superioare și scăzute la membrele inferioare; pe radiografia toracică poate apărea lărgirea mediastinului. Uneori, ruptura este limitată de adventicea aortei și astfel rezultă un anevrism fals, silențios, care poate fi descoperit după luni sau ani de la traumatism. Atunci când ruptura vaselor mari este datorată unui traumatism penetrant există de obicei hemotorax și, mai rar, hemopericard. Hematomul format poate comprima vasele mari și poate apărea astfel fistulă arteriovenoasă, care uneori determină insuficiență cardiacă congestivă cu debit mare.

BIBLIOGRAFIE

Coblyn JS, Weinblatt M: Rheumatic diseases and the heart, in *Heart Disease*, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, p 1776

Cohn PR, Braunwald E: Traumatic heart disease, in *Heart Disease*, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, p 1535

Colucci WS, Braunwald E: Primary tumors of the heart, in *Heart Disease*, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, p 394

Duflou J et al: Sudden death as a result of heart disease in morbid obesity. Am Heart J 130:306, 1995

Henderson VJ et al: Cardiac injuries: Analysis of an unselected series of 251 cases. J Trauma 36:341, 1994

Imperato-McGinley J et al: Reversibility of catecholamine-induced cardiomyopathy in a child with a pheochromocytoma. N Engl J Med 316:793, 1987

Koistinen MJ et al: Asymptomatic coronary artery disease in diabetes: Relation to common risk factors, lipoproteins, apoproteins and apo E polymorphism. Acta Diabetol 31:210, 1994

Ladenson PW: Recognition and management of cardiovascular disease related to thyroid dysfunction. Am J Med 88:638, 1990

O'Neill TW et al: The heart in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 51:705, 1992

Reynen K: Cardiac myxomas. N Engl J Med 333:1610, 1995

Robiolio PA: Carcinoid heart disease. Correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography. Circulation 92:790, 1995

Roldan C et al: Systemic lupus erythematosus valve disease by transesophageal echocardiography and the role of antiphospholipid antibodies. J Am Coll Cardiol 20:1127, 1992

Shahian DM et al: Etiology and management of chronic valve disease in antiphospholipid antibody syndrome and systemic lupus erythematosus. J Card Surg 10:133, 1995

Shimon I et al: Improved left ventricular function after thiamine supplementation in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy. Am J Med 98:485, 1995

Smith MK: Transesophageal echocardiography in the diagnosis of rupture of the aorta. N Engl J Med 332:356, 1995

Uusitupa MI et al: Diabetic heart muscle disease. Ann Med 22:377, 1990

SECȚIUNEA 4

BOLILE VASCULARE

242 ATEROSCLEROZA

Peter Libby

Ateroscleroza este cauza principală de moarte și invaliditate în țările dezvoltate. Numele, derivat din limba greacă, se referă la îngroșarea intimei arteriale (*sclerosis*, „indurare“) și acumularea de lipide (*athere*, „terci“) ce caracterizează leziunea tipică. În ciuda familiarizării noastre cu această boală, unele din aspectele sale fundamentale rămân insuficient cunoscute și înțelese. Deși mulți factori sistemici sau generali predispun la dezvoltarea sa, această boală afectează preferențial anumite regiuni ale circulației. Ateroscleroza produce manifestări

clinice distincte în funcție de patul circulator afectat și de caracteristicile leziunilor individuale care pot fi destul de heterogene. Ateroscleroza arterelor coronare produce de obicei angină pectorală și infarct miocardic (capitolul 243 și 244). Ateroscleroza arterelor ce irigă sistemul nervos central provoacă frecvent ischemie cerebrală tranzitorie și accidente vasculare cerebrale (capitolul 366). În circulația periferică ateroscleroza poate determina claudicație intermitentă și gangrenă și poate pune în pericol viabilitatea membrului (capitolul 248). Afectarea circulației splanhnice poate produce ischemie mezenterică și infarct intestinal. Ateroscleroza poate afecta rinichiul direct (de exemplu producând stenoză de arteră renală) și, în plus, rinichiul e sediul frecvent al bolii ateroembolice Ateroscleroza arterei renale poate, de asemenea, să contribuie la patogeneza hipertensiunii arteriale, aceasta din urmă fiind ea însăși factor de risc pentru dezvoltarea aterosclerozei (capitolul 277).

Chiar și într-un pat arterial determinat, ateroscleroza tinde să se dezvolte focal, îndeosebi în anumite regiuni predispuse, în timp ce menajează segmentele adiacente. De exemplu, în circulația coronariană, porțiunea proximală a coronarei descendente anterioare stângi are o predilecție deosebită pentru dezvoltarea bolii ocluzive aterosclerotice. De asemenea, ateroscleroza afectează preferențial porțiunile proximale ale arterelor renale și, în circulația cerebrală, bifurcația carotidelor. Alte artere, ca arterele mamare interne, rareori prezintă leziuni aterosclerotice, chiar dacă sunt în apropierea vaselor afectate în mod obișnuit și le sunt similare structural. Leziunile aterosclerotice se formează adesea la bifurcațile arterelor, care sunt regiuni cu flux sanguin turbulent, sugerând că factori locali de dinamică a fluidelor pot contribui la distribuția focală a leziunilor.

Ateroscleroza se dezvoltă focalizat atât în timp cât și în spațiu. Aterogeneza la om are loc tipic în decurs de mai mulți ani, de obicei multe decade. Oricum, creșterea plăcii aterosclerotice e mai degrabă discontinuă decât liniară, cu perioade de liniște relativă punctată de episoade de evoluție rapidă. După o perioadă de „liniște", în general prelungită, ateroscleroza poate deveni clinic manifestă. Expresiile clinice ale aterosclerozei pot fi cronice, ca în dezvoltarea anginei pectorale stabile induse de efort sau claudicația intermitentă predictibilă și reproductibilă. Invers, un eveniment clinic acut mult mai dramatic, precum infarctul miocardic sau un accident cerebrovascular poate fi prima manifestare a ateroscleroze. Alți indivizi nu vor avea niciodată manifestări clinice de boală arterială, chiar dacă prezența unei ateroscleroze sistemice e demonstrată postmortem. Recent, înțelegerea motivelor pentru care această boală poate fi stabilă, instabilă sau silențioasă clinic a evoluat, după cum va fi discutat mai jos.

Modul în care ateroscleroza afectează un segment arterial variază de asemenea, ca o trăsătură suplimentară a heterogenității și complexității acestei boli. Ateromul e de obicei definit ca o leziune stenotică producând limitarea fluxului sau ocluzie arterială. Totuși, ateroscleroza poate produce de asemenea ectazii și dezvoltarea bolii anevrismale cu creșterea calibrului lumenului. Această expresie a aterosclerozei apare frecvent la nivelul aortei, creând predispoziția la ruptură sau disecție mai degrabă decât la stenoză sau ocluzie.

Heterogenitatea acestei boli și diversitatea cauzelor ei, istoria naturală și manifestările clinice par dificil de explicat. Oricum, cercetările actuale furnizează principii fiziopatologice fundamentale pentru înțelegerea acestui proces multifactorial. Pentru a da o orientare în abordarea clinică a pacienților cu boală aterosclerotică, acest capitol va lua în considerare fazele formării, progresiei și complicării leziunilor. În mod special, capitolul va sublinia aspectele ce rezultă din biologia arterosclerozei ceea ce asigură înțelegerea profundă a patogeniei acesteia, cu referire la prevenirea sau limitarea aterosclerozei și la tratamentul vizând reducerea manifestărilor sale.

INIȚIEREA ATEROSCLEROZEI **Acumularea și modificarea lipoproteinelor** La adulții normali, intima arterelor conține celule musculare netede proprii învelite în matricea

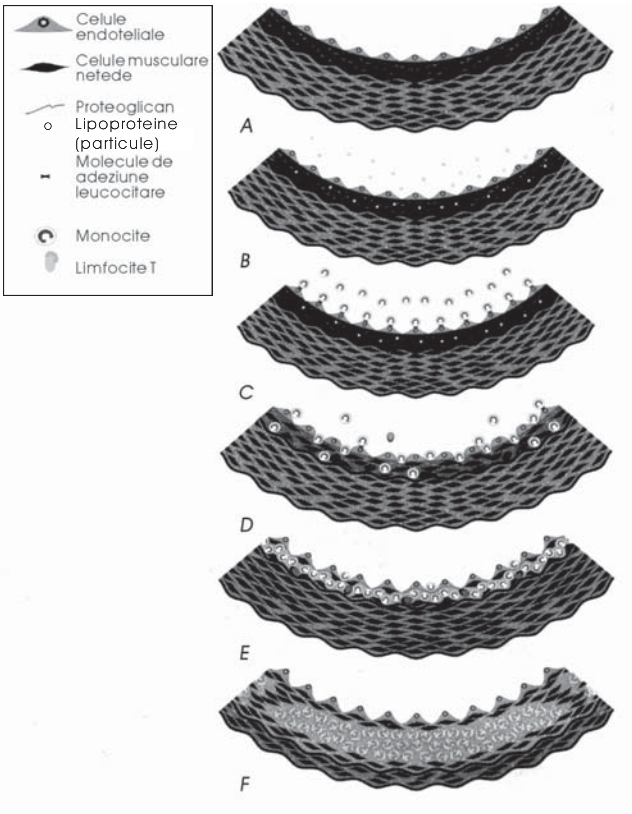


FIGURA 242-1 Formarea striurilor lipidice *A*. Arteră normală. Artera normală constă din trei straturi. Intima, mărginită de un monostrat de celule endoteliale în contact cu sângele, conține celule musculare netede învelite în matricea extracelulară. Lamina elastică internă formează marginea dintre intimă și tunica medie subiacentă. Media conține straturi de celule musculare netede înconjurate de matrice extracelulară bogată în colagen și elastină. Arterele elastice cum e aorta, conțin lamele concentrice de celule musculare netede intercalate între benzi dense de elastină. Arterele musculare au o mai slabă structurare a celulelor musculare netede dispensate în matrice. Lamina elastică externă formează marginea dintre medie și adventice. Adventicea conține nervi, unele celule mastocitare și reprezintă originea pentru vasa vasorum care furnizează sânge celor două treimi externe ale tunicii medii. *B*. Acumularea particulelor de lipoproteine. Particulele de lipoproteine se pot acumula în intima arterelor, mai ales când concetrația mediului e crescută datorită stărilor de hipercolesterolemie. Particulele de lipoproteine se leagă adesea de constituenți ai matricei extracelulare, în special proteoglicani. Sechestrarea în intimă separă lipoproteinele de anumiți antioxidanți plasmatici și poate favoriza modificarea lor oxidativă. Astfel de particule lipoproteice modificate pot declanșa un răspuns inflamator local care anunță următorii pași în formarea leziunii. *C*. Adeziunea leucocitelor. În hipercolesterolemie, adeziunea leucocitelor mononucleare la endoteliul luminal apare devreme. Expresia accentuată a diferitelor molecule de adeziune pentru leucocite declanșează, probabil, acest prim pas în recrutarea leucocitelor la locul leziunii arteriale în formare. *D*. Penetrarea leucocitelor. Odată aderate, unele leucocite migrează în intimă. Migrarea orientată a leucocitelor depinde probabil de factori chemotactici, cuprinzând atât particulele lipoproteice modificate cât și citokine chemotactice cum ar fi proteina chemotactică macrofagică 1 (MCP-1) produsă de celulele peretelui vascular ca răspuns la lipoproteinele modificate. *E*. Acumularea leucocitelor. Leucocitele cu sediul în striurile lipidice în evoluție se pot dispersa și pot etala expresia accentuată a receptorilor pentru lipoproteinele modificate (receptori epuratori). Aceste fagocite mononucleare absorb lipidele și se transformă în celule spumoase a căror citoplasmă e plină de picături de lipide. *F*. Formarea învelișului fibros și a miezului lipidic. Pe măsură ce striurile lipidice se dezvoltă spre o leziune aterosclerotică mai complicată, celulele musculare netede se acumulează în intima ce se extinde, iar cantitatea de matrice extracelulară crește. Învelișul fibros, format din matrice extracelulară elaborată de către celulele musculare netede din intimă învelesc în mod caracteristic un miez lipidic plin cu macrofage. Pe lângă diviziune, aceste celule ale miezului lipidic pot muri, eliberând conținutul lor lipidic în spațiul extracelular.

extracelulară și acoperite de un singur strat de celule endoteliale vasculare (figura 242-1*A*). Luate împreună, rezultatele experimentelor pe animale și studiul aterosclerozei umane sugerează că striurile lipidice reprezintă leziunea inițială a aterosclerozei. Formarea acestei leziuni precoce rezultă probabil din acumularea focală de lipoproteine în regiunea stratului intimal al arterei (figura 242-2*B*). Particulele de lipoproteine transportă lipide precum trigliceridele și colesterolul în asociere cu proteine și fosfolipide ce fac lipidele solubile în sânge. Particulele de lipoproteine cu densitate joasă (LDL) bogate în colesterol, sunt un exemplu de lipoproteine aterogenice (vezi capitolul 341). Acumularea particulelor de lipoproteine în intima arterială în timpul aterogenezei precoce poate să nu rezulte doar din simpla creștere a permeabilității sau neetanșeității endoteliului supraiacent. Mai degrabă, aceste lipoproteine se pot acumula în intima arterială deoarece se leagă de constituenții matricei extracelulare arteriale, care crește timpul de staționare în peretele arterial. Lipoproteinele care se acumulează în spațiul extracelular al intimei arteriale se leagă deseori de moleculele de proteoglicani ale matricei extracelulare arteriale. La locul formării leziunii, ponderea diferiților constituenți ai matricei poate varia în diferite moduri. De exemplu, din cele trei clase importante de proteoglicani, un exces relativ de molecule de heparan sulfat în raport cu keratan sulfat sau condroitin sulfat poate iniția retenția de particule de lipoproteine prin legarea lor și încetinirea ieșirii lor din leziunea în formare.

Particulele de lipoproteine din spațiul extracelular al intimei, mai ales cele legate de macromoleculele matricei pot suferi modificări chimice. Probele acumulate susțin rolul patogenic posibil al unor astfel de modificări în aterogeneză. Două tipuri de alterări sunt de importanță deosebită în legătură cu modul cum factorii de risc inițiază aterogeneza: oxidarea și glicozilarea neenzimatică. Lipoproteinele aflate în spațiul extracelular al intimei, izolate de antioxidanții plasmatici, pot fi în mod particular susceptibile la modificarea oxidativă. LDL modificate prin oxidare, în loc să fie chimic omogene, includ mai degrabă o mixtură variabilă și incomplet definită. Atât componentele lipidice cât și cele proteice ale acestor particule pot participa la procesele oxidative. Modificările lipidelor pot include formarea de hidroperoxizi, lisofosfolipide, oxisteroli și produși aldehidici de degradare a acizilor grași. Modificările componentelor apoproteice pot include atât rupturi ale lanțului principal al peptidei cât și cuplarea anumitor reziduuri de aminoacizi (exemplu tipic lanțul ce conține gruparea amino a lizinei) cu componente ale lipidelor oxidate (9-hidroxinonenol sau malondialdehidă). Dovezi semnificative susțin prezența unor astfel de entități chimice în leziunile aterosclerotice. La diabeticii cu hiperglicemie prelungită apare probabil glicozilarea (glycation) nonenzimatică a apolipoproteinelor și a altor proteine arteriale putând de asemenea să modifice în plus funcția acestor componente și capacitatea lor de a accelera aterogeneza. Foarte multe studii experimentale sugerează că atât lipoproteinele glicozilate și cele modificate oxidativ, cât și constituenții lipoproteici, pot contribui la multe din evenimentele celulare ulterioare pe parcursul dezvoltării leziunilor.

Recrutarea leucocitelor și formarea celulelor spumoase Recrutarea leucocitelor este cel de-al doilea pas în formarea striurilor lipidice (fig. 242-1*C*) Tipurile principale de globule albe găsite obișnuit în timpul dezvoltării ateromului sunt celulele liniei mononucleare – monocite și limfocite. Un număr de molecule de adeziune sau receptori pentru leucocite exprimați pe suprafața celulelor endoteliale arteriale participă probabil la atragerea leucocitelor la nivelul striului lipidic ce se formează. Moleculele de adeziune care prezintă un interes particular în această privință sunt reprezentate de molecule de adeziune ale celulelor vasculare 1 (VCAM-1) și molecule de adeziune intercelulare 1 (ICAM-1) (componente ale superfamiliei de

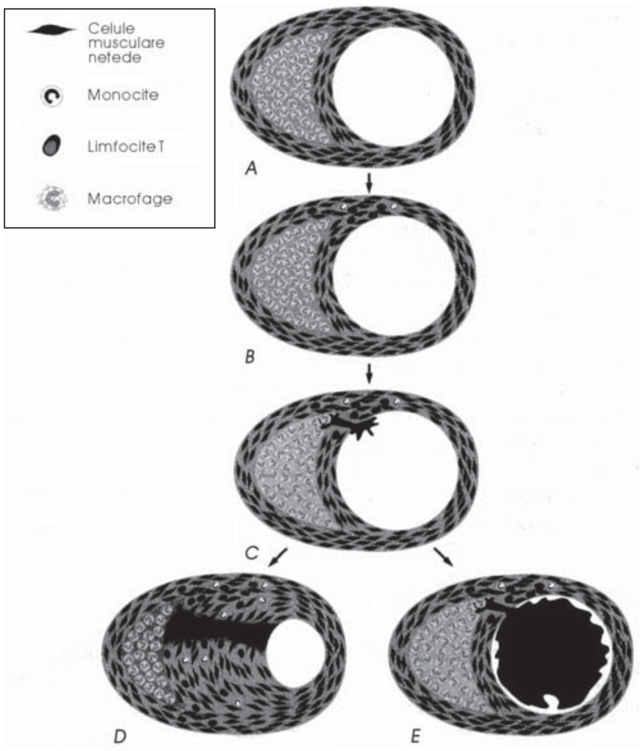


FIGURA 242-2 Ruptura plăcii, Tromboză, Vindecare. *A*. Remodelare arterială în timpul aterogenezei. În timpul primei părți a formării lor, ateroamele cresc adesea în direcție opusă lumenului, acesta nefiind afectat. Mărirea compensatorie a arterei în această fază justifică în parte posibilitatea de a subestima gradul de ateroscleroză în cursul coronarografiei. *B*. Inflamația focală caracterizează plăcile aterosclerotice instabile. Focare de inflamație apar adesea în ateroame. Analizele leziunilor care s-au rupt și au cauzat infarct miocardic fatal arată în mod caracteristic o infiltrație proeminentă cu macrofage și limfocite T. Atât leucocitele cât și celulele vasculare intrinseci din jurul punctelor de ruptură a plăcii prezintă markeri de activare inflamatorie. *C*. Ruptura învelișului fibros al plăcii produce tromboză. O lezare fizică a plăcii aterosclerotice (c) cauzează în mod obișnuit tromboză arterială permițând factorilor coagulanți plasmatici să ia contact cu colagenul trombogenic din matricea extracelulară arterială și factorii tisulari produși de celulele spumoase derivate din macrofage și aflate în miezul lipidic al leziunii. Locul de ruptură a plăcii servește astfel drept punct de plecare pentru formarea trombusului. Peretele arterial normal posedă câteva mecanisme fibrinolitice și antitrombotice care tind să se opună trombozei și să lizeze cheagul care începe să se formeze în situ. Astfel de molecule antitrombotice sau trombolitice includ trombomodulina, activatori de plasminogen tisulari și de tipul urokinazei, heparan sulfat proteoglicani, prostaciclină și oxid nitric. Aceste mecanisme pot prevala sau pot fi depășite, îngăduindu-i cheagului să se dezvolte (ca în cazul E). *D*. Vindecarea unui trombus mural duce la fibrozarea și progresia leziunii și îngustarea lumenului. Cazurile de tromboze în care trombusul este lizat sau se organizează în trombus mural fără a produce ocluzia vaselor pot fi silențioase clinic. Fibroza trombin-indusă și cicatrizarea ulterioară cauzează un răspuns fibroproliferativ care poate conduce la fibrozarea mai accentuată a leziunii respective. În mod deosebit, activarea locală a trombinei poate stimula proliferarea fibrelor musculare netede. Proteinele eliberate din trombocite, inclusiv factorii de creștere derivați din plachete și factorul de creștere transformator β pot de asemenea crește producția de colagen în celulele musculare netede și să le moduleze creșterea. Astfel cicatrizarea poate promova fibroza lezională și afectarea lumenului arterial. Interesant, o astfel de secvență de evenimente poate converti un aterom instabil cu un înveliș fibros subțire cu tendință la fisurare, într-o placă fibroasă mai stabilă cu un înveliș întărit. Angioplastia leziunilor coronariene instabile poate stabiliza aceste leziuni prin mecanisme similare. *E*. Fisurarea plăcii la nivelul căreia s-a format un trombus ocluziv extensiv, poate determina un infarct miocardic acut. Când într-o arteră coronară se formează un trombus persistent, ocluziv consecințele depind de gradul circulației colaterale existente. La un pacient cu boală cronică ocluzivă multivasculară există de obicei formate vase colaterale. În astfel de circumstanțe chiar o ocluzie arterială completă poate să nu producă infarct miocardic sau poate să producă un infarct miocardic surprinzător de mic sau un infarct non-Q. La pacientul cu o afecțiune mai puțin avansată la care nu sunt leziuni stenozante semnificative, ruptura bruscă a plăcii de aterom și ocluzia arterială produce de obicei infarct cu undă Q.

imunoglobuline) și P-selectina (aparținând unei familii distincte de receptori leucocitari cunoscuți sub numele de selectine). Lysofosfatidilcolina un constituent modificat oxidativ al LDL, poate crește exprimarea VCAM-1. Acest exemplu ilustrează cum acumularea de lipoproteine în intima arterei poate fi legată de recrutarea leucocitelor și de evenimentele ulterioare în formarea leziunii.

Forțele laminare de scurgere cum sunt cele prezente în majoritatea regiunilor arteriale normale pot supresa exprimarea moleculelor de adeziune leucocitare de tipul VCAM-1. În locurile în care se formează de obicei leziunile aterosclerotice (de ex. punctele de ramificație) există adesea turbulențe ale fluxului laminar. De asemenea, curgerea laminară a fluxului sangvin normal crește producția de oxid nitric (NO) a celulelor endoteliale. În afara binecunoscutelor sale proprietăți vasodilatatoare, această moleculă la nivelurile joase produse în mod normal de către endoteliul arterial, poate acționa ca autacoid antiinflamator local, limitând de exemplu exprimarea locală a VCAM-1. Astfel, endoteliul normal, secretând NO la un nivel constant scăzut, poate menține vasodilatația și împiedică adeziunea leucocitelor. Tulburările locale ale forțelor hemodinamice pot influența aceste mecanisme celulare de protecție împotriva inițierii leziunilor aterosclerotice și pot ajuta la explicarea distribuției focale a leziunilor aterosclerotice.

Odată aderate la suprafața celulelor endoteliale arteriale prin interacțiunea cu un receptor de tipul VCAM-1, monocitele și limfocitele penetrează stratul endotelial și se localizează în intimă (Fig 242-1*D*). La constituenții lipoproteinelor modificate se pot adăuga citokine (o clasă de mediatori proteici ai inflamației) care pot regla exprimarea moleculelor de adeziune implicate în recrutarea leucocitelor. De exemplu citokinele de tipul interleukinei 1 (IL 1) și factorul α de necroză tumorală (TNFα) induc sau cresc exprimarea VCAM-1 și ICAM-1 la nivelul celulelor endoteliale. Cum lipoproteinele modificate pot induce eliberarea de citokine din celulele peretelui vascular, această cale poate furniza o legătură suplimentară între acumularea și modificarea lipoproteinelor și recrutarea leucocitelor. Migrarea directă a leucocitelor în peretele arterial, poate de asemenea rezulta din acțiunile proteinelor modificate. De exemplu teste în vitro sugerează că LDL-ul oxidat promovează chemotactismul leucocitelor. De asemenea, lipoproteinele modificate oxidativ pot determina producerea de către celulele peretelui vascular a unor citokine chemotactice cum ar fi proteina 1 chemotactică pentru monocite (MCP-1).

Odată instalate în intimă, fagocitele mononucleare se diferențiază în macrofage, care în final devin celule spumoase încărcate cu lipide (fig. 242-1*E-F*). Transformarea fagocitelor mononucleare în celulele spumoase necesită absorbția de particule lipoproteice prin endocitoză mediată de receptori. S-ar putea presupune că binecunoscuții receptori pentru LDL ar media această absorbție. Totuși pacienții și animalele cărora le lipsesc receptorii efectori pentru LDL din considerente genetice (de ex. în hipercolesterolemia familială) au leziuni arteriale multiple și xantoame extraarteriale bogate în celule spumoase derivate din macrofage. De asemenea, colesterolul exogen inhibă exprimarea receptorilor pentru LDL astfel încât în condițiile hipercolesterolemiei nivelul acestor receptori scade. Alte tipuri de receptori care să medieze încărcarea cu lipide a celulelor spumoase includ receptorii macrofagici răspunzători de eliminarea „reziduurilor" care efectuează preferențial endocitoza lipoproteinelor modificate și alți receptori pentru LDL-ul oxidat sau pentru lipoproteinele beta cu densitate foarte mică (VLDL), un tip de lipoproteină al cărei nivel crește foarte mult în anumite stări hipercolesterolemice (vezi capitolul 341). Îmbibându-se cu lipide din spațiul extracelular, fagocitele mononucleare pot participa la epurarea lipoproteinelor care se acumulează în leziunile ce se dezvoltă. Unele macrofage încărcate lipidic pot părăsi peretele arterial, acționând în sensul curățirii lipidelor de la nivelul arterelor. Acumularea lipidelor, și de aici tendința de formare a unui aterom apar dacă în peretele arterial intră mai multe lipide decât ies via fagocite mononucleare sau alte căi. Astfel macrofagele pot juca un rol vital în balanța metabolismului lipidic din peretele arterial în timpul aterogenezei. Anumite celule spumoase sunt distruse pe măsură ce leziunea intimei se extinde, probabil prin apoptoză (moarte celulară programată) și/sau alte modalități. Moartea fagocitelor mononucleare conduce la formarea în înteriorul leziunii a unui *miez necrotic* bogat în lipide, un aspect caracteristic multor plăci aterosclerotice complicate. (fig. 242-1*F* și 242-2*A*).

Ca și celulele peretelui vascular, macrofagele care preiau lipoproteinele modificate pot produce citokine și factori de creștere care provoacă unele dintre evenimentele celulare ulterioare ce survin în leziunile ateromatoase complicate. Un număr de factori de creștere sau citokine elaborați de fagocitele mononucleare pot stimula proliferarea celulelor musculare netede și producția de matrice extracelulară care se acumulează în plăcile aterosclerotice. IL1 și TNFα sunt exemple de citokine care pot induce producția locală de factori de creștere incluzând factori de creștere derivați din plachete și factorul de creștere fibroblastic ce pot juca un rol în evoluția și complicarea plăcii. Alte citokine, în special interferonul γ rezultat din celulele T activate de la nivelul leziunilor, pot inhiba proliferarea de celule musculare netede și sinteza fibrelor interstițiale de colagen. Aceste exemple ilustrează cum aterogeneza depinde probabil de un echilibru complex între mediatorii care pot promova formarea leziunii și modalitățile de prevenire a acestei formări.

Factorii care modulează inițierea ateromului Elaborarea unor mici molecule de către fagocitele mononucleare activate și de către celulele peretelui vascular în leziunile ce se dezvoltă poate de asemenea modula aterogeneza. Leucocitele fagocitare (la fel ca și endoteliul vascular și celulele musculare netede) pot produce radicali liberi de oxigen dacă sunt stimulate corespunzător. Astfel de radicali liberi de oxigen pot modula creșterea celulelor musculare netede, pot activa expresia genelor inflamației via factorului nuclear kB al sistemului de control trasncripțional și pot anihila radicalii de oxid nitric, scăzând efectul NO. Totuși, macrofagele din leziune pot fi activate astfel încât să exprime forma inductibilă a enzimei care sintetizează NO cunoscută ca NO-sintetaza inductibilă. Această formă foarte activă a enzimei poate produce creșteri relativ mari, potențial citotoxice de radicali ai oxidului nitric. În timp ce concentrația joasă de NO- produs de NO sintetaza constitutivă din celulele endoteliale poate avea efecte benefice, nivelurile înalte produse de fagocitele activate pot fi dăunătoare.

Exportul prin fagocite poate fi un răspuns la supraîncărcarea lipidică locală în leziunea ce se dezvoltă. Alt mecanism – transportul în sens opus al colesterolului mediat de lipoproteinele cu densitate mare (HDL) – poate furniza o cale independentă pentru înlăturarea lipidelor din aterom. Multiple studii observaționale au stabilit o relație inversă, strânsă, între nivelul HDL-colesterolului și riscul accidentelor coronariene. Un nivel mai mare de HDL poate explica în parte de ce femeile în premenopauză au mai puțină ateroscleroză decât bărbații de aceeași vârstă. În diferite modele efectuate în vitro, HDL poate media îndepărtarea colesterolului din macrofagele încărcate lipidic. Un astfel de trasport invers al colesterolului poate apărea în timpul aterogenezei umane și poate ajuta la explicarea efectului protector împotriva formării leziunilor realizat de HDL.

Deși dovezi clare susțin tulburările lipoproteice ca factor de risc predispozant pentru formarea ateroamelor există și alte etiologii care pot contribui sau pot modula aterogeneza (tabelul 242-1). De exemplu hipertensiunea arterială este un factor de risc independent pentru accidentele coronariene. Sexul masculin și statusul postmenopauză, de asemenea cresc riscul dezvoltării afecțiunilor coronariene. Cum s-a menționat,

femeile în premenopauză au niveluri mai mari de HDL decât bărbații de aceeași vârstă. Cu toate acestea, un tablou lipoproteic favorabil contează numai parțial în protecția conferită de statusul premenopausal împotriva aterosclerozei. Încă puțin înțelese, acțiunile directe ale estrogenilor la nivelul peretelui arterial pot contribui la unele dintre aceste efecte favorabile. Studii despre posibilele efecte vasculoprotectoare ale estrogenilor și rolul terapiei substitutive cu estrogeni ca strategie antiaterogenică la femeile în postmenopauză sunt în creștere.

Diabetul zaharat accelerează aterogeneza. Adăugată la binecunoscutele complicații la nivel microvascular date de diabet, o boală la nivelul vaselor mari cum este ateroscleroza produce o creștere serioasă a mortalității în populația suferindă de diabet (vezi capitolul 334). Dislipidemiile asociate diabetului promovează puternic aterogeneza. În particular, constelația alcătuită din: rezistență la insulină, hipertrigliceridemie și niveluri scăzute de HDL, adesea acompaniată de adipozitate centrală și hipertensiune, care este frecventă în diabetul de tip II par să accelereze potențialul aterogenic. După cum s-a remarcat mai sus, hiperglicemia poate promova glicozilarea nonenzimatică a LDL. LDL-ul modificat în acest fel, ca și LDL-ul modificat oxidativ, pot semnala multe dintre evenimentele inițiale în aterogeneză. Alte lipoproteine precum particulele bogate în trigliceride sau lipoproteina (a), pot de asemenea contribui la accelerarea aterogenezei la indivizii diabetici.

Lipoproteina (a) [Lp(a); numită adesea „lipoproteina a mic” pentru a o distinge de apolipoproteina AI] asigură o potențială legătură între hemostază și lipidele sangvine. Particula de Lp(a) consistă dintr-o moleculă apoproteică (a) legată printr-o grupare sulfhidril de porțiunea apolipoproteică B a unei particule de LDL. Apoproteina (a) are similitudini structurale cu plasminogenul și poate inhiba fibrinoliza intrând în competiție cu plasminogenul. Alți factori de risc pentru ateroscleroză corelați cu coagularea sângelui includ niveluri ridicate de fibrinogen sau de inhibitor-1 al activatorului plasminogenului (PAI-1), un inhibitor al fibrinolizei. Studii multiple au stabilit o corelație între nivelurile plasmatice de fibrinogen și riscul coronarian. Sinteza fibrinogenului, un reactant de fază acută, crește în stările inflamatorii. Astfel, hiperfibrinogenemia la pacienții cu ateroscleroză constituită poate fi un fenomen secundar, dar poate contribui de asemenea la evoluția leziunilor și la riscul trombotic. Polimorfismul genei ce codifică PAI-1 se poate de asemenea corela cu manifestări de ateroscleroză. Un alt factor de risc nonlipidic pentru accidentele coronariene este nivelul crescut de homocisteină, ce poate acționa prin promovarea trombozei, deși fiziopatologia acestei asocieri e nesigură.

Relația între abuzul de tutun și ateroscleroză rămâne de asemenea puțin înțeleasă. Scăderea rapidă a riscului accidentelor cardiace care apare după oprirea fumatului de țigarete sugerează că tutunul poate determina tromboze sau alte evenimente ce afectează stabilitatea plăcii precum și evoluția leziunii aterosclerotice însăși. De exemplu, fumătorii de tutun au niveluri crescute de fibrinogen care, așa cum s-a arătat mai sus, este o variabilă asociată creșterii aterosclerozei și accidentelor cardiace acute. În alte situații, antecedentele patologice inflamatorii pot predispune la ateroscleroză. De exemplu panarterita provocată de boala Kawasaki în copilărie poate determina dezvoltarea leziunilor vasculare în arterele adultului (capitolul 319). Agenții infecțioși continuă să fie incriminați ca inițiatori sau potențiatori ai aterogenezei. Au fost invocați în acest context atât agenți patogeni virali cât și microbieni (ex: herpesvirusurile și *Chlamydia*). La unii pacienți, reacțiile imune sau autoimune pot contribui la aterogeneză. În forma accelerată de arteriopatie coronariană care afectează primitorii de transplant cardiac (capitolul 234), factorii imuni pot fi importanți în patogeneză. Rolul răspunsului imun și cel al bolilor infecțioase în ateroscleroza comună rămâne speculativ.

Defectele genetice cunoscute în metabolismul lipoproteinelor justifică numai o parte din riscul familial de boală arterială coronariană, astfel că foarte probabil intervin și alți factori genetici. Mecanismele susceptibilității pentru boală, implicând peretele arterial, ar putea fi responsabile pentru unele predispoziții genetice la ateroscleroză neexplicate prin tulburările lipoproteice. Aplicarea tehnicilor de genetică moleculară ar putea să ajute la identificarea unor noi polimorfisme legate de riscul coronarian și pot eventual arunca o lumină asupra unor noi mecanisme fiziopatologice.

EVOLUȚIA ȘI COMPLICAȚIILE ATEROMULUI

Implicarea celulelor musculare netede din peretele arterial Deși striurile lipidice preced în mod obișnuit dezvoltarea unei plăci aterosclerotice mai avansate, nu toate striurile lipidice evoluează către aterom. Ele apar și la populații care nu sunt predispuse la dezvoltarea ulterioară de leziuni (de ex: indigenii africani). Aceste observații ridică unele întrebări. De ce numai unele striuri lipidice evoluează către leziuni fibroase? Prin ce mecanisme evoluează aceste striuri lipidice în leziuni mai complexe? În timp ce acumularea de macrofage încărcate lipidic este caracteristica striurilor lipidice, acumularea de țesut fibros este tipică leziunilor aterosclerotice mai avansate. Celula musculară netedă sintetizează cea mai mare parte a matricei extracelulare din leziunea complexă aterosclerotică. Astfel, prezența celulelor musculare netede și elaborarea la nivelul lor a matricei extracelulare este probabil momentul critic de tranziție producând o leziune fibrolipidică în locul unei simple acumulări de celule încărcate lipidic, derivate din macrofage.

Cercetări recente au vizat mecanismele intime care ar putea activa migrarea celulelor musculare netede în interiorul leziunii intimale în evoluție, proliferarea acestor celule la nivelul leziunii și acumularea de matrice extracelulară. Citokinele și factorii de creștere acumulați ca urmare a acțiunii lipoproteinelor modificate sau a altor agenți atât de la nivelul peretelui vascular cât și din leucocitele infiltrate, pot modula funcțiile celulelor musculare netede. De exemplu, factorii plachetari de creștere elaborați de către celulele endoteliale activate pot stimula migrarea celulelor musculare netede. Acest mecanism ar putea induce migrarea la nivelul intimei a celulelor musculare netede rezidente în tunica medie (fig. 242-1F). Diferiți factori de creștere produși local pot stimula proliferarea atât a celulelor musculare netede rezidente în intimă cât și a celor migrate din tunica medie. Factorul de creștere transformator β, alături de alți mediatori, stimulează puternic producția colagenului interstițial de către celulele musculare netede. Acești mediatori pot proveni nu numai din celulele vasculare sau leucocitele din vecinătate (o cale paracrină), ci în anumite cazuri și din celulele care răspunde la acel factor (prin calea autocrină). În ansamblu, aceste alterări ale celulelor musculare netede, semnalate de acești mediatori locali, pot accelera transformarea striului lipidic într-o leziune mai bogată în celule musculare netede fibroase și matrice extracelulară.

Cercetările clasice despre ateroscleroză s-au concentrat pe proliferarea celulelor musculare netede. Totuși, aceste celule se divid într-un ritm mai degrabă lent, în leziunile aterosclerotice complicate. Estimări ale ratei de diviziune a celulelor musculare netede într-un timp dat în astfel de leziuni arată o rată a replicării lor sub 1%. Astfel de observații nu exclud exacerbări ale activității proliferative în anumite condiții de-a lungul evoluției unui aterom, probabil în asociere cu generarea locală de trombină datorită unei hemoragii microvasculare sau formării unui microtrombus la nivelul zonei de denudare endotelială localizată, după cum se va arăta mai jos. Pe de altă parte, moartea celulară a fost recunoscută ca o componentă a aterogenezei, încă de către Virchow pe la mijlocul secolului nouăsprezece. Într-adevăr, ateroamele complicate au adesea un caracter fibros primar, cu lipsa hipercelularității existentă în leziunile mai puțin avansate și chiar remarcându-se un număr redus de celule musculare netede. Această lipsă relativă a celulelor musculare netede

în ateroamele avansate ar putea rezulta din predominanța în final a mediatorilor citostatici de tipul factorului de creștere transformator β sau interferonului γ care pot inhiba proliferarea celulelor musculare netede. De asemenea, celulele musculare netede ca și macrofagele din leziunile aterosclerotice avansate pot suferi apoptoza. Unele dintre aceleași citokine care activează funcția aterogenică a celulelor peretelui vascular pot de asemenea să inițieze apoptoza în aceste celule.

Factorii care modulează avansarea și complicarea ateromului Alături de mediatorii produși la nivel local și de factorii de risc aterogenic clasici se mai adaugă stimuli legați de coagularea sangvină și de tromboză care contribuie probabil, la evoluția și complicarea ateromului. Dovezi recente sugerează că formarea striurilor lipidice începe în lipsa leziunilor de denudare francă a endoteliului sau de descuamare. Totuși, la nivelul striurilor lipidice avansate pot apărea fisuri microscopice ale endoteliului. Microtrombi bogați în trombocite se pot forma în astfel de zone de denudare endotelială limitată, datorită expunerii matricei intens trombogenice a membranei bazale subiacente. Trombocitele activate eliberează numeroși factori care pot iniția răspunsul fibrotic. Alături de factorul plachetar de creștere și de factorul de creștere transformator β se pot adăuga mediatori cu greutate moleculară mică precum serotonina, care pot de asemenea altera funcția musculaturii netede. Majoritatea microtrombilor se resorb probabil fără manifestări clinice printr-un proces de fibrinoliză locală, resorbție și reparare endotelială.

Pe măsură ce leziunile aterosclerotice avansează, se dezvoltă plexuri microvasculare abundente aflate în conexiune cu vasa vasorum arteriale. Aceste noi rețele microvasculare pot contribui la complicarea unei leziuni prin mai multe căi. Vasele acestor rețele furnizează o suprafață de contact foarte mare pentru trecerea leucocitelor și pot servi ca poartă prin care leucocitele pătrund și părăsesc ateromul format. Aceste microvase pot de asemenea constitui focare pentru hemoragiile din interiorul plăcii. Ca și neovasele formate în retina diabeticilor, microvasele din placă pot fi friabile și predispuse la a se rupe cu ușurință provocând hemoragii focale. O astfel de injurie vasculară va duce la tromboză în situ și la generarea de trombină din protrombină. Pe lângă rolul său în coagulare, trombina poate modula multe aspecte ale funcției celulelor vasculare; printre alte efecte ea poate stimula proliferarea celulelor musculare netede și eliberarea de către acestea a citokinelor ca si producția de factori de creștere cum ar fi factorii de creștere derivați din trombocite în vecinătatea celulelor endoteliale. Plăcile aterosclerotice conțin adesea fibrină și hemosiderină, indicii că episoadele hemoragice din interiorul plăcii reprezintă un element în complicarea acesteia.

Plăcile aterosclerotice stabilizate acumulează frecvent calciu. Proteine specializate în legarea calciului și asociate de obicei cu sistemul osos apar de asemenea în leziunile aterosclerotice. De exemplu, osteocalcina, osteopontina și proteine osoase morfogenetice se localizează în plăcile aterosclerotice. Practic, complicarea unei plăci aterosclerotice recapitulează multe aspecte ale formării oaselor.

Astfel, în timpul evoluției plăcii aterosclerotice există un echilibru complex între intrarea și ieșirea lipoproteinelor și leucocitelor, proliferarea și moartea celulară, producția de matrice extracelulară și remodelare, ca și între calcifiere și neovascularizație, echilibru ce contribuie la formarea leziunii. Impulsuri multiple și adesea competitive inițiază aceste evenimente celulare diferite. Există o creștere a recunoașterii legăturilor dintre factorii de risc aterogenic, comportamentul alterat al celulelor intrinseci din peretele vascular și infiltrarea leucocitelor care subliniază patogeneza complexă a acestor leziuni.

SINDROAMELE CLINICE ALE ATEROSCLEROZEI Leziunile aterosclerotice sunt ubicuitare în societățile occidentale. Majoritatea ateroamelor sunt asimptomatice și pot să nu producă niciodată manifestări clinice. Numeroși pacienți cu ateroscleroză difuză pot deceda datorită altor boli fără să fi avut vreodată vreo manifestare clinică semnificativă datorată aterosclerozei. Care este motivul acestei variabilități în expresia clinică a bolii aterosclerotice?

Remodelarea arterială în timpul formării ateromului reprezintă o trăsătură clinică importantă, dar adesea trecută cu vederea a evoluției leziunii. În timpul fazelor inițiale ale dezvoltării ateromului, placa crește de obicei în direcție opusă lumenului (abluminal). Vasele afectate de aterogeneză tind să crească în diametru, un tip de remodelare vasculară cunoscut sub denumirea de dilatare compensatorie. Abia când placa acoperă peste 40% din circumferința laminei elastice interne, începe să invadeze lumenul arterial. Astfel, în majoritatea timpului existenței sale, ateromul nu produce stenoze care ar putea limita fluxul sangvin.

Mai târziu în evoluția plăcii se formează de obicei stenoze ce determină scăderea fluxului sangvin. Multe astfel de plăci se manifestă prin sindroame stabile cum ar fi angină pectorală sau claudicație intermitentă la nivelul extremităților induse de necesități crescute de sânge. În circulația coronariană ca și la nivelul altor teritorii, chiar ocluzia completă datorată ateromului nu duce în mod invariabil la infarct. Stimulul hipoxic declanșat de accesele repetate de ischemie induce caracteristic formarea de vase colaterale în miocard, diminuând consecințele unei ocluzii acute a unei artere coronariene epicardice. Pe de altă parte, multe leziuni care produc sindroame aterosclerotice acute sau instabile, mai ales în circulația coronariană se pot datora plăcilor aterosclerotice nonstenozante ce nu reduc fluxul sangvin la nivelul lor. Astfel

Tabelul 242-1

Factorii de risc în ateroscleroză

Factor	Dovada cauzalității	Modificabil	Observații
Hipercolesterolemia	Certă	Da	
Nivel scăzut de HDL	Certă	Da	Variază invers cu nivelul plasmatic al trigliceridelor
Hipertensiunea	Certă	Da	
Sexul masculin	Certă	Nu	
Diabet zaharat	Certă	Posibil	Eficacitatea controlului strict al glicemiei nesigură
Istoric familial de boală coronariană precoce	Certă	Nu	Debut precoce înainte de 55 ani la rude de gradul I
Nivel înalt al lipoproteinei (a)	Certă	Slab	Distribuție asimetrică (vezi textul)
Fumatul de țigarete	Verosimilă	Da	
Status post – menopauză	Verosimilă	Posibil	Terapia de înlocuire estrogenică în curs de evaluare
Hiperfibrinogenemia	Verosimilă	Posibil	Poate fi scăzută de derivați de acid fibric
Hiperhomocisteinemia	Verosimilă	Da	Unii pacienți răspund la administrarea de folat
Sedentarismul	Verosimilă	Da	
Obezitatea	Verosimilă	Da	
Polimorfismul enzimei de conversie a angiotensinei	Discutabilă	Nu	La homozigoții cu mutații prin deleție se asociază infarctul miocardic

de leziuni pot determina numai neregularități luminale minime pe angiogramele obișnuite și adesea nu întrunesc criteriile tradiționale de „semnificativ“ impuse de arteriografie. Instabilitatea unor astfel de stenoze nonocluzive poate explica de ce infarctul miocardic este prima manifestare a bolii arterelor coronare în aproape o treime din cazuri și de ce acești pacienți nu au în antecedente angină pectorală, un sindrom cauzat de obicei de stenozele ce reduc fluxul sangvin.

Studii anatomopatologice permit o cunoaștere aprofundată a cauzelor microanatomice ce duc la instabilitatea plăcilor care nu dau o stenoză critică. Cauza este de obicei o eroziune superficială a endoteliului, o ruptură francă sau o fisură a plăcii care dă naștere unui trombus. Un astfel de trombus poate determina un episod de angină instabilă sau, dacă este ocluziv și relativ persistent, un infarct acut de miocard. (figura 242-2*E*) În cazul unui aterom carotidian, o ulcerație mai adâncă constituind punct de plecare pentru formarea trombilor plachetari poate fi la originea sindroamelor instabile care cauzează accidentele ischemice tranzitorii.

Ruptura învelișului fibros al plăcii permite factorilor de coagulare din sânge să ia contact cu factorul tisular intens trombogenic, o proteină procoagulantă exprimată de celulele spumoase derivate din macrofage aflate în miezul lipidic al plăcii. Dacă trombusul ce se va forma este nonocluziv sau tranzitor, episodul de lezare a plăcii poate fi asimptomatic sau poate determina simptome ischemice cum ar fi angorul de repaus (figura 242-2*C*). Trombii ocluzivi care persistă provoacă adesea infarct miocardic acut, mai ales în absența unei circulații colaterale bine dezvoltate care să supleeze teritoriul afectat. Episoadele repetitive de lezare și cicatrizare a plăcii reprezintă unul din mecanismele probabile prin care striurile lipidice pot evolua într-o leziune fibroasă mai complexă (figura 242-2*D*). Procesul de cicatrizare la nivelul arterelor, ca și în leziunile tegumentului, implică o nouă depunere de matrice extracelulară și fibroză.

Nu toate ateroamele au aceeași inclinație la ruptură. Studii despre patologia leziunilor cauzatoare de infarct miocardic acut au arătat câteva trăsături caracteristice. Aceste plăci tind să aibă un înveliș fibros subțire, un miez lipidic relativ mare și un conținut crescut de macrofage (figura 242-2*A*). Studiile morfometrice arată că macrofagele și limfocitele T predomină la locul unde placa s-a rupt (figura 242-2*B*) și aceste zone conțin relativ puține celule musculare netede. Celulele care se concentrează la locurile unde placa este ruptă dau naștere la markeri ai activării inflamatorii. Prezența antigenului de grefă sau a antigenului de histocompabilitate HLA-DR furnizează un reper convenabil al gradului de inflamație a celulelor din ateroame. Celulele de repaus în arterele normale exprimă rareori acest antigen de grefă. Totuși, macrofagele și celulele musculare netede aflate la locul de ruptură a plăcii ateromatoase din coronarele umane sunt cele care îl secretă. Astfel, prezența macrofagelor și a celulelor T pozitive pentru antigenul HLA-DR indică un răspuns inflamator evolutiv la nivelul locurilor de lezare a plăcii (figura 242-2*B*).

Mediatorii inflamației pot chiar regla procesele care guvernează integritatea învelișului fibros al plăcii și deci predispoziția acesteia la ruptură. De exemplu, interferonul γ, o citokină secretată de celulele derivate din limfocitele T prezente la nivelul plăcilor aterosclerotice și necesar pentru a induce HLA-DR prezent la locul rupturii, poate inhiba creșterea și sinteza de colagen a celulelor musculare netede. Citokinele deirvate din macrofagele activate cum ar fi TNFα și IL-1 care se adaugă interferonului γ secretat de celulele T pot provoca exprimarea unor proteinaze care pot degrada matricea extracelulară din învelișul fibros al plăcii. Astfel, mediatorii inflamației pot atât împiedica sinteza de colagen necesar pentru meținerea și reparația învelișului fibros cât și iniția degradarea macromoleculelor matricei extracelulare, procese care ar trebui să slăbească învelișul și să-i crească vulnerabilitatea la ruptură. În contrast, plăcile cu o matrice extracelulară densă și înveliș fibros relativ gros, fără un miez lipidic substanțial par în general rezistente la ruptură și fiind improbabil să provoace tromboză (figura 242-2*D*).

PREVENIREA ȘI TRATAMENTUL ATEROSCLEROZEI Prevenirea aterosclerozei reprezintă o provocare pe termen lung pentru toate serviciile specializate în îngrijirea sănătății și pentru politica de sănătate publică (tabelul 242-2). Atât practicienii pe cont propriu cât și organizațiile de promovare a sănătății ar trebui să aibă ca scop ajutarea pacienților să-și optimizeze profilul factorilor de risc cu mult mai înainte ca boala aterosclerotică să înceapă să se manifeste. Planul de îngrijire a sănătății pentru toți pacienții văzuți de un medic ar trebui să includă măsuri care să estimeze și să reducă riscul cardiovascular. Medicii trebuie să sfătuiască pacienții în ceea ce privește riscul asupra sănătății în cazul abuzului de tutun și să ofere asistență în ceea ce privește renunțarea la fumat. De asemenea, medicii ar trebui să sfătuiască toți pacienții cu privire la o dietă rațională și la exercițiile fizice necesare menținerii unei greutăți corporale ideale. Obezitatea, mai ales aspectul masculin de acumulare a grăsimii, centripet sau visceral, poate promova o dislipidemie aterogenică caracterizată prin nivele plasmatice crescute ale trigliceridelor, scăderea nivelului HDL și intoleranță la glucoză. Medicii ar trebui să-i încurajeze pe pacienți să-și asume responsabilitatea în ceea ce privește factorii de risc ce pot fi influențați. Sfătuirea conștiincioasă și educarea pacienților pot să întârzie sau să micșoreze necesitatea mijloacelor farmacologice.

Ca parte a unei strategii largi pentru limitarea aterosclerozei, ar trebui controlată hipertensiunea prin terapie medicamentoasă dacă este necesar (vezi capitolul 246). Majoritatea pacienților cu diabet zaharat mor datorită aterosclerozei și complicațiilor ei. Este încă nedemonstrat faptul că un control „strict“ al glicemiei poate încetini ateroscleroza și complicațiile ei la pacienții cu diabet insulino-dependent. Totuși, având în vedere dovada faptului că un control strict al unui nivel normal al glicemiei influențează favorabil dezvoltarea complicațiilor microvasculare în

Tabelul 242-2

Tratamentul farmacologic sau prevenirea aterosclerozei - exemplificări ale substratului evidențiat

Factor de risc	Tratament	Argumente pentru eficacitatea/limitarea terapiei
Nivel crescut de LDL	Statine	Previne evenimentele coronariene, AVC, scade mortalitatea în populațiile selectate
Nivel crescut de Lp (a)	Acid nicotinic	Poate crește mortalitatea noncardiacă
Nivel plasmatic crescut de trigliceride	Derivați de acid fibric	Poate crește mortalitatea noncardiacă
Nivel scăzut de HDL	Acid nicotinic	Eficace, dar nedovedit că ar scădea morbiditatea / mortalitatea
Hipertensiunea	Diuretice tiazidice	Meta-analize indică scăderea evenimentelor coronariene
Hiperglicemia	Insulină	Dovedit că reduce complicațiile microvasculare ale diabetului; nedovedit încă să limiteze boala macrovasculară
Hiperhomocisteinemia	Acid folic	Scade nivelul homocisteinei la unii indivizi; nu s-a semnalat influențarea aterosclerozei sau a manifestărilor sale
Nivel crescut de fibrinogen	Derivați de acid fibric	Pot crește mortalitatea noncardiacă

Tabelul 242-3

Decizii terapeutice raportate la nivelul LDL-colesterolului

Categoriile de pacienți	Nivelul LDL-colesterol mg/dl (mmol/l) Inițial	Ideal
TRATAMENTUL DIETETIC		
Fără BCI și cu mai puțin de 2 factori de risc	≥ 160 (4,1)	< 160 (4,1)
Fără BCI și cu 2 sau mai mulți factori de risc	≥ 130 (3,4)	< 130 (3,4)
Cu BCI	> 100 (2,6)	≤ 100 (2,6)
TRATAMENT MEDICAMENTOS		
Fără BCI și cu mai puțin de 2 factori de risc	≥ 190 (4,9)	< 160 (4,1)
Fără BCI și cu 2 sau mai mulți factori de risc	≥ 160 (4,1)	< 130 (3,4)
Cu BCI	≥ 130 (3,4)	≤ 100 (2,6)

PRESCURTĂRI: BCI = boală coronariană ischemică
SURSĂ: Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). JAMA 269:3015, 1993

diabet, apare justificată atenția specială acordată controlului nivelului glicemiei pentru toți acești pacienți.

Scăderea nivelurilor lipidelor Guideline-urile naționale actuale recomandă controlul nivelului colesterolului la toți pacienții adulți (tabelul 242-3). De asemenea, este recomandată obținerea unui profil lipidic sub dietă (incluzând colesterolul total, trigliceridele, LDL-colesterol și HDL-colesterol) la toți pacienții cu boală vasculară cunoscută precum și la aceia cu mai mulți factori de risc sau cu nivel ridicat al colesterolului total. Corectarea dietei inclusiv prin sfatul avizat al unui nutriționist ar trebui propusă tuturor pacienților cu hiperlipidemie așa cum a fost ea definită prin Proiectul Național de Educație în Tratamentul Hipercolesterolemiei la Adulți – Panel II. Un nivel „normal“ al colesterolului total nu va trebui luat ca motiv de liniștire la un individ la care nivelul HDL colesterol este sub 40 mg/dl sau care prezintă alți factori de risc pentru boala coronariană. Mulți pacienți cu ateroscleroză constituită intră în această categorie. Aceștia ar trebui în mod special încurajați să adopte un mod de viață rațional care să includă controlul dietei, exerciții fizice, cu scopul de a-și crește nivelele de HDL-colesterol. La toți pacienții cu nivelul HDL-colesterolului sub 40 mg/dl, medicul va trebui să cântărească atent administrarea oricărui medicament care are ca efect secundar potențial scăderea nivelului de HDL-colesterol. În particular, diureticele tiazidice și agenții blocanți beta-adrenergici pot afecta negativ profilul lipidic. Ambele clase de medicamente pot crește trigliceridele și scădea HDL-colesterolul, un aspect care trebuie avut în vedere la selecționarea lor pentru administrarea pe termen lung sau cu scopul de prevenție primară la pacienții care au hipertensiune, dar nu au încă ateroscleroză manifestă. Totuși, această precauție în ceea ce privește beta-blocanții nu trebuie să descurajeze medicul în a-i folosi în cazuri corect selectate – de exemplu la supraviețuitorii unui infarct acut de miocard. Multiple studii clinice bine concepute au stabilit eficacitatea acestor agenți în prevenirea morții de origine cardiacă consecutivă unui infarct miocardic (capitolul 243).

Rolul terapiei medicamentoase în reducerea manifestărilor aterosclerozei la pacienții asimptomatici cu boală vasculară manifestă este incomplet definit. La pacienții asimptomatici heterozigoți cu hipercolesterolemie familială folosirea medicamentelor care scad nivelul LDL reduce ateroscleroza atât la bărbați cât și la femei. Un studiu efectuat în Scoția de vest a stabilit recent că folosirea pravastatinei, un inhibitor de hidroxi metilglutaril – coenzimă A (HMG-CoA), pentru a scădea nivelul lipidelor reduce evenimentele cardiace și mortalitatea totală la un lot de pacienți care nu au avut infarct miocardic, dar care prezentau niveluri ale colesterolului peste 250 mg/dl și niveluri crescute de LDL.

Informații recente evidențiază de asemenea beneficiul terapiei medicamentoase la pacienții cu hipercolesterolemie și boală coronariană constituită. Studiul Scandinav de Supraviețuire cu Simvastatin a arătat o scădere a mortalității totale ca și a infarctelor miocardice, a morții de cauză cardiovasculară și a procedurilor de revascularizație chirurgicală sau prin angioplastie la pacienții cu infarct miocardic în antecedente tratați cu simvastatin, un inhibitor de HMG-CoA. Incidența accidentelor cerebro-vasculare de asemenea a scăzut în această cohortă tratată cu simvastatin. Nu s-a înregistrat creșterea mortalității noncardice, aducând certitudinea că excesul de mortalitate noncardiacă întâlnită la alte forme de terapie hipolipemiantă, nu apare în cazul folosirii inhibitorilor de HMG-CoA reductază folosiți în acet studiu. Mai mult, o metaanaliză a experienței în trialurile controlate clinic cu pravastatin arată o scădere a mortalității generale și a evenimentelor cardiovasculare. Chiar supraviețuitorilor unui infarct miocardic acut cu niveluri „medii“ de colesterol li s-a redus riscul de evenimente coronariene recurente când au primit inhibitor de HMG-CoA reductază, cum s-a arătat într-un trial recent cu tema Colesterolul și Episoadele Recurente (CARE). Astfel se pare că scăderea efectivă a nivelurilor de LDL prin tratament cu inhibitor de HMG-CoA reductază reduce morbiditatea cardiovasculară și mortalitatea totală la pacienții cunoscuți cu boală coronariană.

În mod curios, terapia hipolipemiantă nu pare să-și exercite efectele benefice asupra evenimentelor cardiovasculare prin producerea unei regresiuni marcate a leziunilor coronariene obstructive (tabelul 242-4). Studii monitorizate angiografic de scădere a lipemiei au arătat în cel mai bun caz reduceri modeste ale stenozelor arterelor coronare pe durata studiului, chiar dacă toate studiile au arătat o scădere remarcabilă a evenimentelor coronariene. Aceste beneficii pot în schimb proveni din stabilizarea leziunilor aterosclerotice. De exemplu, îmbunătățirea balanței colesterolului rezultată din reducerea nivelurilor lipidice poate duce la o scădere netă a lipidelor din leziunile aterosclerotice cu reducerea consecințelor proinflamatorii ale supraîncărcării lipidice discutate mai sus. Efectul benefic pe evenimentele cardiovasculare a scăderii LDL-ului produsă de tratamentul cu inhibitorii de HMG-CoA reductaza pare să necesite 6 luni până la 2 ani de tratament pentru a

Tabelul 242-4

Sinteza rezultatelor studiilor vizând scăderea lipidemiei

Studiul	Regimul de tratament	Regresiune %	Reducerea evenimentelor%
NHLBI	Dietă + colestipol	7	33
CLAS-1	Dietă + colestipol + niacin	16	25
POSCH	Bypass ileal parțial + colestipol	14	35
FATS	Lovastatin sau niacin + colestipol	39	80
CLAS-II	Dietă + colestipol + niacin	18	43
STARS	Dietă + colestipol	38	69
SCRIP	Dietă + rezină/niacină/ lovastatin/fibrat	21	50

SURSĂ: Adaptat după BG Brown et al: Lipid lowering and plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. Circulation 87:1781, 1993

apărea. Îmbunătățirea răspunsului vasomotor la vasodilatatoarele endotelial-dependente ar fi mult mai rapid, apărând în 6 luni sau mai puțin. Aceste observații sugerează că inhibitorii de HMG-CoA reductază pot acționa pe arterele indivizilor hipercolesterolemici prin două sau mai multe mecanisme. Efectul mai rapid de răspuns vasomotor endotelial-dependent ar putea implica o creștere a producției vasculare de oxid nitric sau o scădere în producția anionului superoxid, o moleculă care inactivează oxidul nitric, de către leucocitele lezionale sau celulele vasculare. Acest efect asupra endoteliului sau asupra celulelor periluminale urmează aceeași dinamică în timp ca și reducerea nivelurilor plasmatice de LDL-colesterol (săptămâni-luni). Reducerea evenimentelor cardiovasculare ar putea necesita îndepărtarea lipidelor și scăderea activării celulelor spumoase macrofage lezionale din straturile profunde ale leziunii, procese care pot necesita mai multe luni, justificând probabil începutul mai lent al efectului stabilizant al tratamentului cu inhibitori de HMG-CoA reductază.

Studii clinice efectuate pe scară largă aflate în desfășurare ar trebui să aducă dovezi cu privire la utilitatea unor noi căi posibile în terapia aterosclerotică. Tratamentele aflate în curs de evaluare includ suplimente cu vitamine antioxidante ca și tratamentul substitutiv cu estrogeni la femeile aflat în postmenopauză. Studii observaționale, mici trialuri clinice și evaluarea surogatelor pentru boală, ca și conceptele curente cu privire la biologia aterosclerozei sugerează că astfel de terapii s-ar putea dovedi benefice. Totuși, folosirea lor în general, în special de către indivizi cu risc scăzut, ar trebui să aștepte rezultatele unor studii prospective riguroase menite să definească dozele și grupele de pacienți adecvați și să evalueze posibilitatea unor efecte adverse sau nedorite.

Terapia cu estrogeni Cazul terapiei estrogenice ilustrează unele situații complexe întâlnite în formularea strategiilor terapeutice. La bărbați tratamentul cu doze crescute de estrogeni produce o creștere a mortalității, probabil datorită creșterii riscului tromboembolic. La femeile în postmenopauză, administrarea estrogenilor singuri sau combinați cu progesteron poate îmbunătăți variabilele biochimice asociate cu riscul de boală coronariană (scăzând nivelurile de LDL, crescând HDL și scăzând nivelul fibrinogenului). Studii observaționale la femei arată de asemenea că terapia substitutivă cu estrogeni are un efect benefic asupra evenimentelor cardiovasculare. Totuși, substituția estrogenică necontrabalansată (de ex. fără terapie simultană cu progesteron) exacerbează atipiile endometriale și modificările adenomatoase. Echilibrul între posibila creștere a riscului de cancer al sânului sau uterin și beneficiul cardiovascular al acelui tratament rămâne nesigur. Varietatea dozelor de estrogeni și formele de dozare, ca și includerea coterapiei cu progesteron complică proiectarea studiilor clinice controlate destinate monitorizării clinice, a evenimentelor cardiovasculare. Totuși, astfel de studii sunt în curs de desfășurare și rezultatele lor ar trebui să ușureze stabilirea unei strategii de sănătate publică în acest domeniu. Între timp, medicul practician trebuie să decidă dacă să recomande terapia de substituție estrogenică pe bazele evaluării echilibrului risc-beneficiu la fiecare pacient în funcție de profilul factorilor de risc coronarian, de cancer al sânului și în funcție de preferințele personale.

BIBLIOGRAFIE

Berliner J et al: Atherosclerosis: Basic mechanisms-oxidation, inflammation, and genetics. Circulation 91:2488-2496, 1995

Davies MJ: A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. Circulation 82:1138, 1990

Fuster V: Mechanisms leading to myocardial infaction: Insights from vascular biology. Circulation 90:2126, 1994

Libby P: The molecular bases of the acute coronary syndromes. Circulation 91:2844, 1995

Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. Nature 362:801, 1993

Steinberg D et al: Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med 320:915, 1989

243

Elliott M. Antmann, Eugene Braunwald

INFARCTUL MIOCARDIC ACUT

Infarctul miocardic este unul din cele mai frecvente diagnostice la pacienții spitalizați în țările industrializate. În Statele Unite se produc în fiecare an aproximativ 1,5 milioane de infarcte miocardice. Rata mortalității prin infarct acut este de aproximativ 30%, mai mult de jumătate din decese producându-se înainte ca individul afectat să ajungă la spital.Deși rata mortalității după spitalizare pentru infarct miocardic a scăzut cu aproximativ 30 de procente de-a lungul ultimelor două decade, aproximativ 1 din fiecare 25 de pacienți care supraviețuiesc la spitalizarea inițială moare în primul an după infarctul miocardic. Supraviețuirea este marcat redusă la pacienții vârstnici (peste vârsta de 65 de ani), a căror rată de mortalitate este de 20% la 1 lună și de 35% la 1 an după infarct.

FIZIOPATOLOGIE: ROLUL RUPTURII ACUTE A PLĂCII

Infarctul miocardic se produce în general când există o scădere bruscă a fluxului sanguin coronarian ca urmare a unei ocluzii trombotice a unei artere coronare stenozată anterior prin ateroscleroză. Stenozele de grad înalt ale arterei coronare, care se dezvoltă lent, nu precipită de obicei infarctul miocardic acut datorită dezvoltării unei bogate rețele colaterale de-a lungul timpului. În schimb, infarctul se instalează când un trombus al arterei coronare se dezvoltă rapid la nivelul sediului unei injurii vasculare. Această injurie este produsă sau facilitată de factori cum ar fi fumatul, hipertensiunea și depunerea de lipide. În majoritatea cazurilor, infarctul se produce atunci când o placă aterosclerotică se fisurează, se rupe sau se ulcerează, și atunci când condițiile (locale sau sistemice) favorizează trombogeneza, astfel încât un tromb mural se formează la nivelul sediului rupturii și conduce la ocluzia arterei coronare. Studiile histologice indică faptul că plăcile coronare predispuse la ruptură sunt acelea cu miezul bogat în lipide și cu capsula fibroasă subțire. După ce se formează un monostrat plachetar la nivelul sediului plăcii rupte, o varietate de agoniști (colagen, ADP, epinefrină, serotonină) promovează activarea plachetară. Datorită stimulării agoniste are loc producția și eliberarea de tromboxan A_2 (un compus capabil să inducă vasoconstricția), activarea plachetară suplimentară și rezistența potențială la tromboliză.

În plus față de generarea de tromboxan A_2, activarea plachetelor de către agoniști inițiază modificări conformaționale la nivelul receptorului glicoproteic IIb/IIIa. Odată ce este convertit la starea sa funcțională, acest receptor dezvoltă o afinitate înaltă pentru secvența arginină-glicină-acid aspartic (numită secvența RGD) de pe lanțul alfa al fibrinogenului, precum și pentru secvența dodecapeptid de pe lanțul gamma al fibrinogenului. Deoarece fibrinogenul este o moleculă multivalentă, el se poate lega simultan la două plachete diferite, având ca rezultat legătura încrucișată plachetară și agregarea.

Cascada coagulării este activată prin expunerea factorului tisular din celulele endoteliale lezate de la nivelul plăcii rupte. Factorii VII și X sunt activați, conducând în final la conversia protrombinei în trombină, care apoi transformă fibrinogenul în fibrină. Trombina în faza fluidă și cea limitată de cheag participă la o reacție de autoamplificare, conducând la activarea în continuare a cascadei coagulării. Artera coronară lezată

devine în final ocluzionată printr-un trombus ce conține agregate plachetare și depozite de fibrină.

În cazuri rare, infarctul se poate datora ocluziei arterei coronare determinată de embolii coronariene, anomalii congenitale, spasm coronarian și de o mare varietate de boli sistemice – în special inflamatorii. În cele din urmă, gradul lezării miocardice cauzată de ocluzia coronariană depinde de teritoriul irigat de vasul afectat, de faptul că vasul devine sau nu total ocluzionat, de factorii nativi care pot produce liza spontană precoce a trombusului ocluziv, de cantitatea de sânge asigurat de vasele colaterale către țesutul afectat și de cerința de oxigen a miocardului a cărui irigație sanguină a fost brusc limitată.

Pacienții cu risc crescut de a dezvolta infarct miocardic acut sunt aceia cu angină instabilă sau angină variantă Prinzmetal (capitolul 244) și aceia cu multipli factori de risc coronarian (capitolul 242). Condițiile medicale subiacente mai puțin frecvente care predispun pacienții la infarct includ hipercoagulabilitatea, bolile vasculare de colagen, abuzul de cocaină și trombii intracardiaci sau tumorile ce pot produce embolie coronariană.

PREZENTARE CLINICĂ

În aproximativ jumătate din cazuri un factor precipitant pare a fi prezent anterior infarctului miocardic, cum ar fi efortul fizic susținut, stresul emoțional și boli medicale sau chirurgicale. Infarctul miocardic poate debuta în orice moment al zilei sau nopții, dar frecvența este mai mare dimineața, în primele ore după trezire. Acest vârf circadian se poate datora combinației tonusului crescut simpatic și tendinței accentuate la tromboză între orele 6:00 A.M. și 12 ziua. *Durerea* este cea mai obișnuită acuză de prezentare a pacienților cu infarct miocardic. În unele cazuri, disconfortul poate fi destul de sever pentru a fi descris ca fiind cea mai intensă durere pe care pacientul a simțit-o vreodată. Durerea din infarctul miocardic este profundă și viscerală; adjectivele utilizate în mod obișnuit pentru a o descrie sunt: *greutate, constricție* și *zdrobire*, deși uneori este descrisă ca un junghi sau ca o arsură (capitolul 13). Ea are caracter similar cu disconfortul din angina pectorală, dar este de obicei mai severă și durează mai mult. Tipic durerea se localizează în regiunea centrală a toracelui și/sau epigastru și ocazional iradiază către brațe. Localizările mai puțin obișnuite ale iradierii sunt: abdomenul, spatele, mandibula și gâtul. Localizarea frecventă a durerii mai jos de xifoid și refuzul pacienților de a accepta că ei pot suferi un atac de cord sunt în primul rând responsabile de diagnosticul eronat de indigestie. Durerea din infarctul miocardic poate iradia superior până la regiunea occipitală, dar nu iradiază inferior de ombilic. Este adesea însoțită de slăbiciune, transpirație, greață, vărsături, anxietate și senzație de moarte iminentă. Disconfortul poate debuta când pacientul este în repaus. Atunci când durerea începe în timpul unui efort, ea nu se atenuează de obicei la încetarea activității spre deosebire de angina pectorală.

Deși durerea este cea mai obișnuită acuză la prezentare, ea nu este neapărat întotdeauna prezentă. Incidența infarctelor nedureroase este mai mare la pacienții cu diabet zaharat și ea crește cu vârsta. La vârstnici, infarctul miocardic se poate prezenta ca dispnee apărută brusc, care poate evolua spre edem pulmonar. Alte modalități de prezentare mai puțin obișnuite, cu sau fără durere, includ pierderea bruscă a conștienței, stare confuzională, senzație de slăbiciune profundă, apariția unei aritmii, semne de embolie periferică sau numai o scădere inexplicabilă a tensiunii arteriale. Durerea din infarctul miocardic poate simula durerea din pericardita acută (capitolul 240), embolia pulmonară (capitolul 261), disecția acută de aortă (capitolul 247) și costocondrita. Aceste afecțiuni ar trebui astfel luate în considerare în diagnosticul diferențial.

EXAMEN FIZIC Cei mai mulți pacienți sunt anxioși și neliniștiți, încercând fără succes să-și atenueze durerea mișcându-se în pat, schimbându-și poziția și întinzându-se. Paloarea asociată cu transpirație și extremități reci este frecventă. Combinația de durere toracică retrosternală ce persistă pentru mai mult de 30 minute și diaforeză sugerează cu tărie infarctul miocardic acut. Deși mulți pacienți au puls și presiune sanguină normale în prima oră a infarctului, aproximativ o pătrime din pacienții cu infarct anterior prezintă manifestări de hiperactivitate a sistemului nervos simpatic (tahicardie și/sau hipertensiune) și până la jumătate din cei cu infarct inferior prezintă semne de hiperactivitate parasimpatică (bradicardie și/sau hipotensiune).

Regiunea precordială este de obicei tăcută și șocul apexian poate fi dificil de palpat. La pacienții cu infarct al peretelui anterior, poate să apară o pulsație sistolică anormală, determinată de bombarea diskinetică a miocardului infarctizat în regiunea periapicală în primele zile ale bolii și care apoi poate să dispară. Alte semne fizice ale disfuncției ventriculare ce pot fi prezente sunt, în ordine descrescătoare a incidenței, zgomotul IV (Z_4) și zgomotul III (Z_3), intensitatea diminuată a zgomotelor cardiace și, în cazuri mai severe, dedublarea paradoxală a zgomotului II (capitolul 277). Un suflu sistolic apical tranzitor, datorat disfuncției aparatului valvular mitral, poate fi mezosistolic sau telesistolic. O frecătură pericardică este auscultată la mulți pacienți cu infarct miocardic transmural la un moment dat în cursul evoluției bolii, dacă ei sunt examinați frecvent. Amplitudinea pulsului carotidian este adesea diminuată, reflectând volumului bătaie scăzut. Distensia venelor jugulare cu arii pulmonare fără raluri trebuie să ridice suspiciunea de infarct al ventriculului drept. Creșterile temperaturii până la 38^0C pot fi observate în timpul primei săptămâni după infarctul miocardic acut; cu toate acestea, o temperatură peste 38^0 C va îndemna la căutarea altor cauze. Tensiunea arterială este variabilă; la cei mai mulți pacienți cu infarct transmural tensiunea sistolică scade cu aproximativ 10-15 mmHg față de valoarea anterioară instalării infarctului.

DATE DE LABORATOR

Testele de laborator cu valoare în confirmarea diagnosticului de infarct miocardic pot fi împărțite în patru grupe: (1) electrocardiograma (ECG), (2) markerii serici cardiaci, (3) imagistica cardiacă și (4)semne nespecifice de necroză și inflamație tisulară.

ELECTROCARDIOGRAMA *Semnele electrocardiografice* de infarct miocardic acut sunt descrise în capitolul 228. Infarctul transmural este adesea prezent dacă ECG evidențiază unde Q sau amputarea undelor R; infarctul nontransmural poate fi prezent dacă electrocardiograma evidențiază numai modificări tranzitorii ale segmentului ST și ale undei T. Totuși, corelațiile electrocardiografie-patologie sunt departe de perfecțiune și de aceea acum este folosită frecvent o nomenclatură mai rațională pentru desemnarea infarctului electrocardiografic, cu termenii *infarct cu undă Q* sau *infarct non-Q* în locul termenilor *infarct transmural* sau respectiv, *nontransmural*.

Ocluzia totală a arterei infarctizate produce supradenivelarea segmentului ST, și majoritatea acestor cazuri evoluează în final spre infarct miocardic cu undă Q. Un procent mic poate suferi doar un infarct miocardic non-Q. Când trombusul obstructiv este incomplet ocluziv, obstrucția este tranzitorie sau este prezentă o bogată rețea colaterală și nu se evidențiază supradenivelarea segmentului ST. Majoritatea acestor pacienți sunt diagnosticați ca având angină instabilă, sau, dacă este detectat un marker seric cardiac, ca având infarct miocardic non-Q. Un număr mic de pacienți care se prezintă inițial fără supradenivelarea segmentului ST pot dezvolta un infarct cu undă Q. Modalitățile de prezentare care constituie spectrul

ce variază de la angină instabilă către infarct miocardic non-Q, la infarct miocardic cu undă Q sunt denumite *sindroame coronariene acute* (figura 243-1).

MARKERII SERICI CARDIACI Anumite proteine, numite *markeri serici cardiaci*, sunt eliberate în sânge în cantități mari din musculatura cardiacă necrotizată după infarctul miocardic. Ritmul eliberării proteinelor specifice diferă în funcție de localizarea lor intracelulară și de greutatea moleculară, și în funcție de fluxul sanguin și limfatic local. Modelul temporal al eliberării de proteină este de impotanță diagnostică, dar strategiile contemporane de reperfuzie urgentă necesită luarea unei decizii (bazată în cea mai mare parte pe combinația semnelor clinice și ECG) înainte ca rezultatele testelor sanguine să se întoarcă de la laboratorul central. Teste rapide sanguine la pat pentru toată gama markerilor serici cardiaci sunt acum disponibile și pot facilita deciziile terapeutice, în special la pacienții cu electrocardiograme nediagnostice.

Creatinfosfokinaza (CK) crește în 4-8 h și în general revine la normal după 48-72 h. Un dezavantaj important al măsurării CK totale este lipsa de specificitate pentru infarctul miocardic, deoarece CK poate fi crescută în cazul traumatismelor musculaturii scheletice. De exemplu, o creștere de două-trei ori a CK totale poate urma unei injecții intramusculare. Această ambiguitate poate conduce la diagnosticul eronat de infarct miocardic la un pacient care a primit o injecție intramusculară cu narcotic pentru durere toracică de origine necardiacă. Alte surse potențiale de creștere a CK totale demne de menționat sunt (1) bolile musculare, incluzând distrofia musculară, miopatiile și polimiozitele; (2) cardioversia electrică; (3) cateterismul cardiac; (4) hipotiroidismul; (5) atacul vascular cerebral; (6) intervențiile chirurgicale; și (7) afectarea musculaturii scheletice secundară traumatismelor, convulsiilor și imobilizării prelungite.

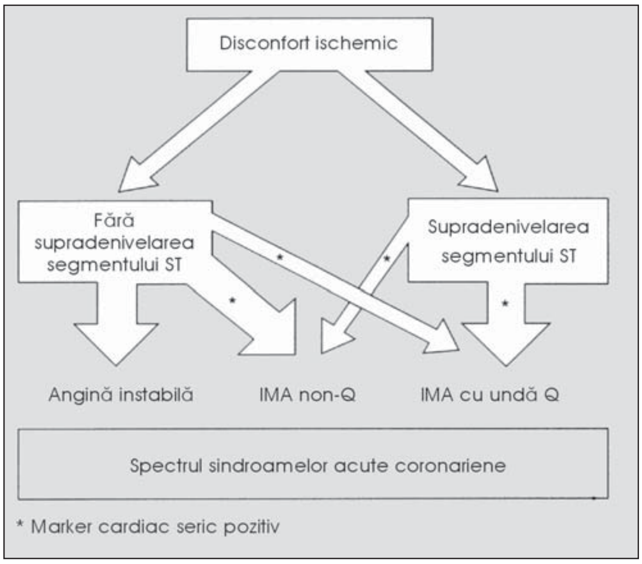


FIGURA 243-1 Sindroamele acute coronariene. Pacienții cu disconfort ischemic se pot prezenta cu sau fără supradenivelarea segmentului ST pe electrocardiogramă. Din grupul pacienților cu supradenivelarea segmentului ST, majoritatea (*săgeți largi*) dezvoltă în final un infarct miocardic acut (IMA) cu undă Q, în timp ce o minoritate (*săgeți mici*) dezvoltă IMA non-Q. Din grupul pacienților care se prezintă fără supradenivelarea segmentului ST, majoritatea (*săgeți largi*) sunt diagnosticate în cele din urmă ca având fie angină instabilă, fie IMA non-Q pe baza prezenței sau absenței unui marker cardiac cum ar fi CK-MB detectat în ser; un număr mic de asemenea pacienți dezvoltă în final un IMA cu undă Q. Condițiile clinice în spectrul variind de la angină instabilă către IMA non-Q la IMA cu undă Q se referă la sindroamele acute coronariene. [*Din EM Antman, E. Braunwald: Acute Myocardial Infarction, in Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, 5th ed, E. Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997.*]

Izoenzima MB a CK are un mare avantaj față de CK totală prin faptul că nu este prezentă în concentrații semnificative în țesutul extracardiac și de aceea este în mod considerabil mai specifică. Totuși, chirurgia cardiacă, miocarditele și cardioversia electrică determină deseori creșterea nivelurilor serice ale izoenzimei MB. Un raport (indice relativ) al nivelului CK-MB:activitatea CK $\geq$ 2,5% sugerează, nefiind diagnostic, mai degrabă sursa miocardică pentru creșterea CK-MB decât pe cea musculară. Acest raport este mai puțin util atunci când nivelul total de CK este crescut datorită unei injurii a musculaturii scheletice sau când nivelul total de CK este în limite normale, dar CK-MB este crescută.

Decât să încerce stabilirea diagnosticului de infarct miocardic pe baza unei singure măsurători a CK sau CK-MB, clinicienii ar trebui să evalueze o serie de măsurători obținute de-a lungul primelor 24 de ore. Eliberarea CK-MB de către musculatura schletică produce în mod tipic un model în „platou“, în timp ce infarctul miocardic produce o creștere a CK-MB care atinge un vârf la aproximativ 20 de ore după debutul ocluziei coronariene. Când este eliberată în circulație, forma miocardică a CK-MB (CK-MB2) este supusă acțiunii enzimei carboxipeptidază, care clivează un reziduu de lizină de la nivelul capătului carboxi pentru a produce o izoformă (CK-MB1) cu o mobilitate electroforetică diferită. Un raport CK-MB2:CK-MB1 de > 1,5 este înalt spcific pentru diagnosticul de infarct miocardic, în special după 4-6 ore de la producerea ocluziei coronariene.

Troponina T cardiac-specifică (cTnT) și *troponina I cardiac-specifică (cTnI)* prezintă două secvențe diferite de aminoacizi față de formele din musculatura scheletică ale acestor proteine. Această diferență a permis dezvoltarea unor teste cantitative pentru cTnT și cTnI folosind anticorpi monoclonali cu specificitate înaltă. Deoarece cTnT și cTnI nu sunt în mod normal detectabile în sângele indivizilor sănătoși, dar pot crește după infarctul miocardic la niveluri de peste 20 de ori mai mari decât valoarea de repaus (frecvent stabilită ușor deasupra nivelului de alarmă al probei), măsurarea cTnT sau cTnI este în mod considerabil de utilitate diagnostică. Acești markeri serici cardiaci noi sunt de valoare în mod special când există suspiciunea clinică fie de injurie a musculaturii scheletice, fie de mic infarct miocardic care poate fi sub limita detecției pentru măsurătorile CK și CK-MB. Nivelurile de cTnI pot rămâne crescute timp de 7-10 zile după infarctul miocardic și nivelurile de cTnT pot rămâne crescute pentru 10-14 zile. Astfel, măsurarea cTnT sau a cTnI este preferabilă evaluării lacatdehidrogenazei (LDH) și izoenzimelor sale la pacienții cu suspiciune de infarct miocardic care se prezintă la examenul medical după mai mult de 24-48 de ore de la debutul simptomelor.

Mioglobina este eliberată în sânge doar în câteva ore de la debutul infarctului miocardic. Deși mioglobina este unul din primii markeri serici cardiaci care crește peste nivelul normal după infarctul miocardic, ea este lipsită de specificitate și este rapid excretată în urină, astfel încât nivelurile sanguine revin la valoarea normală în 24 de ore de la debutul infarctului.

Multe centre clinice au început să folosească mai degrabă cTnT sau cTnI decât CK-MB ca marker seric cardiac de rutină pentru diagnosticul infarctului miocardic, deși fiecare din aceste analize rămâne clinic acceptabilă. Nu este financiar eficient să se măsoare și tropina cardiac-specifică și CK-MB în toate momentele de timp la fiecare pacient. Totuși, în cazul creșterii prelungite a troponinelor cardiac-specifice (> 1 săptămână), a episoadelor recurente de discomfort ischemic sau a suspiciunii de infarct miocardic recurent diagnosticul este mult mai ușor cu un marker seric cardiac care rămâne crescut în sânge timp mai scurt, cum ar fi CK-MB sau mioglobina.

În timp ce s-a acceptat multă vreme că nivelul *total* de proteine eliberate se corelează cu dimensiunea infarctului, *vârful* concentrației proteice se corelează doar puțin cu dimensiunea infarctului. Recanalizarea unei artere coronare ocluzionate (fie spontan, fie prin metode mecanice sau farmacologice) în primele ore de infarct miocardic va determina un vârf mai

precoce și mai înalt (la aproximativ 8-12 ore după reperfuzie) a markerilor serici cardiaci.

Creșteri caracteristice ale markerilor serici cardiaci apar teoretic la toți pacienții cu infarct miocardic clinic dovedit. Nivelurile de CK și CK-MB nu cresc de obicei în angina instabilă. Totuși, aproximativ o treime din pacienții care sunt considerați ca având angină instabilă pe baza absenței creșterii CK sau CK-MB au creșteri ale cTnT sau cTnI, indicând probabil prezența microinfarctului. Constatarea unui nivel crescut de troponină cardiac-specifică, chiar în prezența unor valori normale ale CK și CK-MB, este indicatoare de un prognostic nefavorabil și asemenea pacienți trebuie considerați ca prezentând infarct miocardic persistent și trebuie tratați așa cum este descris mai jos.

Reacția nespecifică la injuria miocardică este asociată cu leucocitoză polimorfonucleară, care apare în câteva ore de la debutul durerii, persistă timp de 3-7 zile și atinge adeseori niveluri de 12.000-15.000 de leucocite pe microlitru. Viteza de sedimentare a hematiilor crește mai ușor decât numărul de leucocite, atingând vârful în timpul primei săptămâni și rămânând uneori crescută timp de 1-2 săptămâni.

IMAGISTICĂ CARDIACĂ *Ecocardiografia bidimensională* este cea mai frecventă modalitate de imagistică folosită la pacienții cu infarct miocardic acut. Anomaliile de cinetică parietală sunt aproape general prezente. Chiar și atunci când nu se evidențiază nici o supradenivelare de segment ST, anomaliile de cinetică parietală depistate ecocardiografic pot fi observate. Deși infarctul acut nu poate fi diferențiat ecocardiografic de o cicatrice miocardică veche sau de ischemia acută severă, ușurința și siguranța procedurii fac din utilizarea ei o modalitate de screening. În condițiile departamentului de urgență, depistarea precoce a prezenței sau absenței modificărilor de cinetică parietală prin ecocardiografie poate ajuta deciziile terapeutice, cum ar fi administrarea sau nu a agenților trombolitici. Estimarea ecocardiografică a funcției ventriculului stâng este utilă din punct de vedere prognostic; evidențierea funcției reduse servește ca indicator pentru terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (vezi „Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei“, mai jos). Ecocardiografia poate identifica, de asemenea, prezența infarctului ventriculului drept, anevrismului ventricular, revărsatului pericardic și a trombusului ventriculului stâng. În plus, ecocardiografia Doppler este utilă în detecția și cuantificarea defectului septal ventricular și a regurgitării mitrale, două complicații serioase ale infarctului miocardic acut.

Câteva tehnici imagistice radioizotopice sunt disponibile pentru evaluarea pacienților cu suspiciune de infarct miocardic acut. Totuși, aceste modalități imagistice sunt mai puțin utilizate decât ecocardiografia deoarece ele sunt mai incomode și sunt lipsite de sensibilitate și specificitate în multe circumstanțe clinice. Imagistica perfuziei miocardice folosind taliu 201 sau technețiu 99 m sestamibi, care sunt distribuite proporțional cu fluxul sanguin miocardic și sunt concentrate de miocardul viabil, va releva un defect („zonă rece“) la majoritatea pacienților în timpul primelor ore după dezvoltarea unui infarct transmural. Totuși, deși examinarea perfuziei este extrem de *sensibilă*, ea nu poate distinge infarctele acute de cicatricile cronice și astfel nu este *specifică* pentru diagnosticul de infarct miocardic *acut*. Ventriculografia radioizotopică realizată cu hematii marcate cu ^{99m}Tc, demonstrează frecvent afectări ale cineticii parietale și scăderea fracției de ejecție ventriculare la pacienții cu infarct miocardic acut. Deși este importantă în evaluarea consecințelor hemodinamice ale infarctului și în ajutarea diagnosticului de infarct de ventricul drept atunci când fracția de ejecție a ventriculului drept este scăzută, această tehnică este de asemenea nespecifică, deoarece multe alte anomalii cardiace, altele decât infarctul miocardic, alterează ventriculograma radioizotopică.

TRATAMENT

ÎNGRIJIREA PRESPITALICEASCĂ Prognosticul infarctului miocardic acut este în mare măsură legat de apariția a două clase mari de complicații: (1) complicații electrice (aritmiile) și (2) dificultăți mecanice („insuficiența de pompă“). În afara spitalului cele mai multe decese prin infarct miocardic sunt determinate de fibrilația ventriculară cu apariție neprevăzută. Marea majoritate a deceselor datorate fibrilației ventriculare apar în primele 24 de ore de la debutul simptomelor și din acestea peste jumătate apar în timpul primei ore. De aceea, elementele majore ale îngrijirii prespitalicești a pacienților cu suspiciune de infarct miocardic acut includ (1) recunoașterea simptomelor de către pacient și adresabilitatea rapidă către îngrijire medicală; (2) desfășurarea rapidă a unei echipe medicale de urgență capabilă să execute manevre de resuscitare, inclusiv defibrilarea; și (3) transportul expeditiv al pacientului către o unitate spitalicească capabilă care prezintă un echipaj permanent de medici și asistente obișnuiți cu tratamentul aritmiilor, cu asigurarea avansată a suportului vital cardiac și cu inițierea promptă a terapiei de reperfuzie. Cea mai mare întârziere se produce de obicei nu în timpul transportului către spital, ci mai ales între debutul durerii și decizia pacientului de a apela la ajutor. Această întârziere poate fi mult redusă prin educarea publicului de către profesioniști în îngrijirea sănătății privind semnificația durerii toracice și importanța adresabilității precoce către îngrijirea medicală. Din ce în ce mai des, monitorizarea și tratamentul sunt asigurate de personal antrenat în ambulatoriu, scurtând astfel timpul dintre debutul infarctului și tratamentul adecvat.

TRATAMENTUL INIȚIAL ÎN DEPARTAMENTUL DE URGENȚĂ În departamentul de urgență, obiectivele tratamentului pacienților cu suspiciune de infarct miocardic acut includ controlul durerii cardiace, identificarea rapidă a pacienților care sunt candidați pentru terapia urgentă de reperfuzie, triajul pacienților cu risc scăzut către zone adecvate din spital și evitarea externării necorespunzătoare a pacienților cu infarct miocardic acut. Multe aspecte ale tratamentului infarctului miocardic acut sunt inițiate în departamentul de urgență și apoi continuate în timpul fazei de tratament intraspitalicesc.

Aspirina este acum considerată un element esențial în tratamentul pacienților cu suspiciune de infarct miocardic acut și este eficientă pentru întregul spectru de sindroame acute coronariene (figura 243-1). Inhibiția rapidă a ciclooxigenazei din trombocite urmată de reducerea nivelurilor de tromboxan A_2 este obținută în departamentul de urgență prin absorbția bucală a unei tablete mestecate de 160-325 mg. Această măsură trebuie urmată de administrarea zilnică orală de aspirină în doză de 160-325 mg.

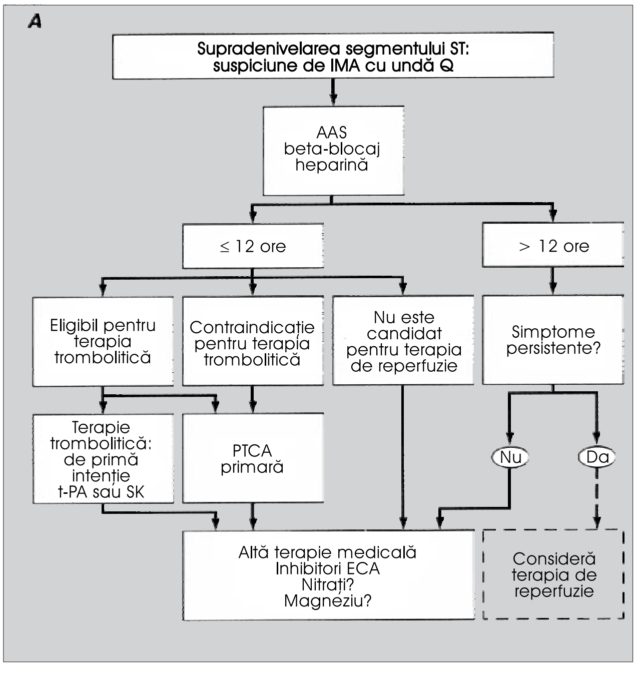
Deoarece pacienții cu infarct miocardic acut pot dezolta hipoxemie secundară anomaliilor de ventilație-perfuzie datorate insuficienței ventriculare stângi și afectării pulmonare intrinseci, a devenit o practică frecventă administrarea de *oxigen suplimentar*, datorită ideii că o creștere a presiunii oxigenului în aerul inspirat va proteja miocardul. La pacienții a căror saturație arterială în oxigen este normală, estimată prin pulsoximetrie sau măsurată într-o probă gazoasă de sânge arterial, oxigenul suplimentar are un beneficiu clinic limitat și de aceea nu este eficient financiar. Totuși, când hipoxemia este demonstrată, oxigenul trebuie administrat pe sondă nazală sau mască facială (2-4 l/min) în timpul primelor 6-12 ore după infarct; pacientul trebuie apoi reevaluat pentru a stabili dacă este necesară continuarea unui astfel de tratament.

CONTROLUL DURERII *Morfina* este un analgezic extrem de eficient pentru durerea asociată cu infarctul miocardic. Totuși, ea poate reduce constricția arteriolară și venoasă mediată simpatic și staza venoasă rezultată poate scădea debitul cardiac și presiunea arterială. Această complicație nu contraindică folosirea morfinei. Hipotensiunea sociată cu staza venoasă răspunde de obicei prompt la ridicarea picioarelor, dar la unii pacienți este necesară expansiunea volumică cu soluție salină intravenoasă. Pacientul poate prezenta diaforeză și greață,

dar aceste evenimente dispar de obicei și sunt înlocuite de o senzație de bine general asociată cu ameliorarea durerii. De asemenea, morfina are un efect vagotonic și poate cauza bradicardie sau grade avansate de bloc cardiac, în special la pacienții cu infarct posteroinferior. Aceste efecte adverse răspund în general la atropină (0,5 mg intravenos). Morfina este administrată de rutină în injecții intravenoase repetitive (la fiecare 5 minute) în doze mici (2-4 mg) și mai rar sub formă subcutanată în cantități mai mari, deoarece absorbția poate fi incertă în ultimul caz.

Înainte de administrarea morfinei, *nitroglicerina* sublingual poate fi administrată în condiții sigure la majoritatea pacienților cu infarct miocardic. Trebuie administrate până la trei doze de 0,4 mg la intervale de aproximativ 5 minute. În plus, față de diminuarea sau abolirea disconfortului toracic, nitroglicerina, odată considerată contraindicată în situația infarctului miocardic acut, poate fi capabilă atât de scăderea necesarului miocardic de oxigen (prin scăderea presarcinii), cât și de creșterea aportului miocardic de oxigen (prin dilatarea vaselor coronariene din apropierea infarctului sau a vaselor colaterale). Totuși, terapia cu nitrați trebuie evitată la pacienții care se prezintă cu presiune arterială sistolică scăzută (< 100 mm Hg) sau la cei la care există suspiciunea clinică de infarct de ventricul drept (infarct inferior pe electrocardiogramă, creșterea presiunii venelor jugulare, ascultație pulmonară normală și hipotensiune). Uneori apare o reacție idiosincrazică la nitrați, constând din hipotensiune bruscă marcată, dar care poate fi de obicei reversibilă prompt prin administrarea rapidă de atropină intravenos. La pacienții la care răspunsul inițial favorabil la nitroglicerină sublingual este urmat de revenirea durerii toracice, în special dacă este însoțită de alte semne de ischemie în derulare cum ar fi modificări în dinamica segmentului ST sau undei T, trebuie avută în vedere utilizarea intravenoasă a nitroglicerinei.

Beta-blocanții administrați intravenos sunt de asemenea utili în controlul durerii din infarctul miocardic acut. S-a demonstrat că aceste medicamente controlează într-un mod eficient durerea la unii pacienți, probabil prin diminuarea necesarului miocardic de oxigen și prin urmare a ischemiei. Mai important, există evidențe că beta-blocanții administrați intravenos pot reduce mortalitatea intraspitalicească în special la pacienții cu risc înalt (vezi „Blocanții receptorilor beta-adrenergici“, mai jos). Un regim frecvent folosit este metoprolol 5 mg la fiecare 2-5 minute pentru un total de trei doze, asigurându-se la pacient un puls mai mare de 60 de bătăi pe minut, o presiune sistolică mai mare de 100 mm Hg, un interval PR mai mic de 0,24 sec. și raluri care să nu fie mai sus situate decât 10 cm de la diafragm. După 15 minute de la utlima doză intravenoasă, este inițiat un regim oral cu 50 mg la fiecare 6 ore timp de 48 de ore urmat de 100 mg la fiecare 12 ore.



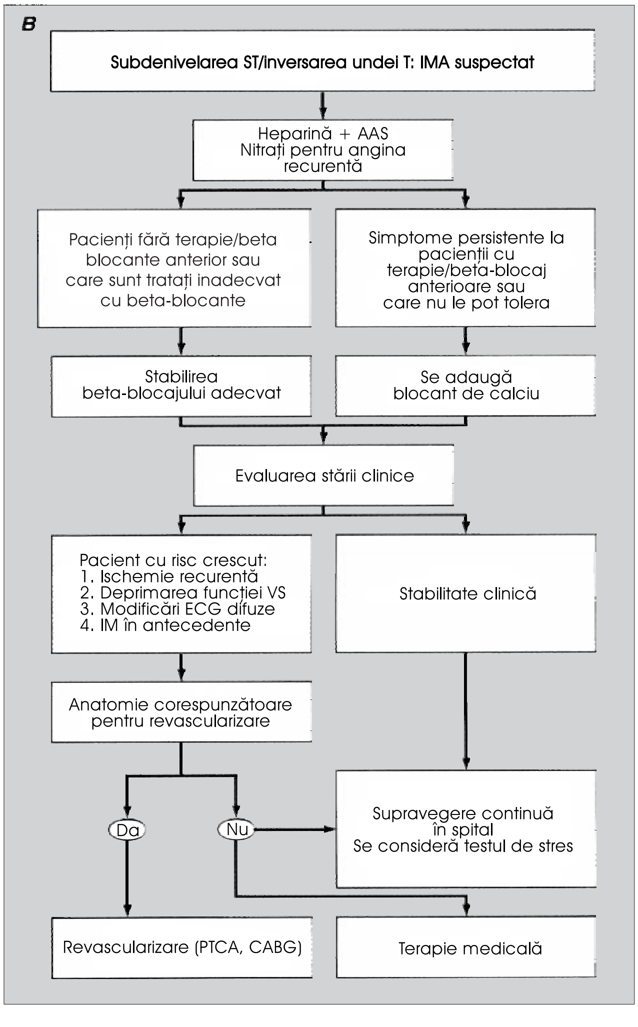


FIGURA 243-2 Strategii terapeutice pentru pacienții cu infarct miocardic. *A*. Toți pacienții cu suspiciune de infarct miocardic cu undă Q (respectiv, supradenivelarea segmentului ST pe ECG) trebuie să primească aspirină (AAS – acid acetil salicilic), beta-blocanți (în absența contraindicațiilor) și un antitrombinic [în special dacă este folosit activatorul tisular al plasminogenului (t-PA) pentru terapia trombolitică]. Heparina nu este probabil necesară la pacienții ce primesc streptokinază (SK). Pacienții tratați în 12 ore care sunt eligibili pentru terapia trombolitică trebuie să primească rapid fie t-PA, fie SK sau să candideze pentru angioplastie coronariană percutanată transluminală (PTCA). În mod rapid, PTCA primară este de asemenea considerată atunci când terapia litică este contraindicată. Paceienții tratați după 12 ore trebuie să primească terapia medicală inițială notată mai sus și, pe criterii individuale, pot fi candidați pentru inhibitori ECA (în special dacă funcția ventriculului stâng este afectată). Sunt necesare noi informații pentru a clarifica rolul magneziului. *B*. Toți pacienții fără supradenivelarea ST trebuie tratați cu un antitrombinic și aspirină. Nitrații trebuie administrați pentru episoadele recurente de angină. Trebuie apoi stabilită beta-blocarea adecvată; când acest lucru nu este posibil sau există contraindicații, poate fi luat în calcul un blocant de calciu. Pacienții cu risc înalt trebuie triați pentru cateterizare cardiacă cu planuri pentru revascularizație dacă sunt corespunzătoare clinic, în timp ce pacienții care sunt clinic stabili pot fi tratați mai conservator cu supravegherea continuă în spital și cu considerarea unui test de stress pentru orice ischemie miocardică provocabilă. (CABG, grefă de bypass coronarian; VS, ventricul stâng). [*Modificat după EM Antam: Overview of medical therapy, in RM Califf (ed): Acute Myocardial Infarction and Other Acute Ischemic Syndromes, in E Braunwald (Series ed): Atlas of Heart Diseases, vol. 8 Philadelphia, Current Medicine 1996*.]

Față de beta-blocante, *blocanții de calciu* sunt de valoare mică în condiția acută și există evidențe că ei pot fi asociați cu un risc crescut de mortalitate.

STRATEGII TERAPEUTICE (figura 243-2) Instrumentul principal pentru screening-ul pacienților și pentru efectuarea triajului deciziilor este electrocardiograma cu 12 derivații. Când este prezentă supradenivelarea segmentului ST de cel puțin 1 mm în cel puțin două derivații vecine, pacientul trebuie condiderat un candidat pentru *terapia de reperfuzie* (figura 243-2*A*). Dacă nu sunt prezente contraindicații (vezi „Contraindicații și complicații“, sub „Tromboliză“, mai jos), terapia trombolitică trebuie inițiată, ideal, în 30 de minute. Procesul de selecție al pacienților pentru tromboliză contra angioplastiei coronariene percutanate transluminale este discutat mai jos. Dacă electrocardiograma la prezentare evidențiază o nouă sau probabil o nouă subdenivelare a segmentului ST și/sau inversarea undei T, pacienții trebuie tratați ca și când ei suferă fie de angină instabilă, fie de infarct miocardic non-Q (o decizie de luat pe baza unor electrocardiograme seriate și a măsurătorilor markerilor serici cardiaci). În absența supradenivelării segmentului ST, tromboliza nu este de ajutor și dovezile existente sugerează că poate fi dăunătoare. Farmacoterapia pentru pacienții ce se prezintă fără supradenivelarea segmentului ST nu a fost la fel de intens studiată ca cea pentru pacienții care se prezintă cu supradenivelarea segmentului ST, dar practica actuală include în mod caracteristic măsuri de control a durerii cardiace (așa cum s-a prezentat mai sus), aspirina, perfuzia cu nitroglicerină și fie perfuzia de heparină nefracționată, fie administrarea subcutanată de preparate de heparină cu greutate moleculară mică. Alte recomandări terapeutice pentru pacienții fără supradenivelarea segmentului ST sunt subliniate în figura 243-2*B*.

LIMITAREA DIMENSIUNII INFARCTULUI Cantitatea de miocard ce devine necrotic datorită unei ocluzii a arterei coronare este determinată și de alți factori decât sediul ocluziei (figura 243-3). În timp ce zona centrală a infarctului

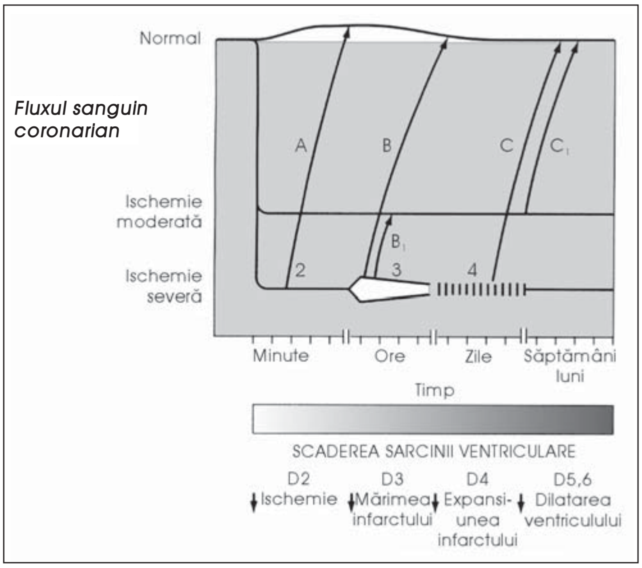


FIGURA 243-3 Manevre terapeutice în variate stadii de ischemie și infarct. Țesutul sever ischemiat (linia 2) poate fi reperfuzat rapid cu restaurarea fluxului sanguin coronarian către normal, limitând astfel infarctul miocardic (linia A). Țesutul ce a suferit infarctizarea (3) poate fi reperfuzat, determinând cruțarea țesutului miocardic (linia B) din jurul miezului central de miocard necrotic. Dacă se obține doar o ameliorare moderată a fluxului sanguin (B_1 = flux de grad TIMI 1 sau 2), miocardul poate rămâne necontractil, deși viabil, respectiv hibernant. După completarea infarctului (4), reperfuzia tardivă (linia C) poate fi încă utilă. reperfuzia mecanică a miocardului moderat ischemic (C_1) poate stabili contractilitatea miocardului hibernant la normal. Scăderea sarcinii ventriculare poate fi utilă în tot timpul perioadelor preinfarct și postinfarct. Scăderea sarcinii poate reduce ischemia (D_2), dimensiunea infarctului (D_3), expansiunea infarctului (D_4) și dilatarea ventriculului ($D_{5,6}$). (*După E Braunwald, MA Pfeffer, Am J Cardiol 68: 4D, 1991*).

conține țesut necrotic care este inevitabil pierdut, soarta miocardului ischemic înconjurător poate fi îmbunătățită prin restabilirea rapidă a perfuziei coronariene (figura 243-3, linia B), scăderea necesarului miocardic de oxigen, prevenirea acumulării de metaboliți toxici și blocarea impactului mediatorilor leziunilor de reperfuzie (de ex., supraîncărcarea cu calciu și radicali liberi derivați din oxigen). Deși până la o treime din pacienții cu infarct miocardic acut pot prezenta reperfuzie spontană la nivelul arterei coronare asociată cu infarctul, acum este posibil să se reducă dimensiunea infarctului prin accelerarea reperfuziei fie farmacologic (prin tromboliză), fie mecanic (prin angioplastie). Protecția miocardului ischemic prin menținerea unei balanțe optime a oxigenului miocardic prin intermediul controlului durerii, tratamentului insuficienței cardiace congestive și diminuarea tahicardiei și hipertensiunii extinde „fereastra“ de timp pentru salvarea miocardului prin strategii de reperfuzie.

Glucocorticoizii și agenții antiinflamatori nonsteroidieni, cu excepția aspirinei, trebuie evitați în condițiile infarctului miocardic acut. Ei pot altera vindecarea infarctului și pot crește riscul de ruptură miocardică, și utilizarea lor poate avea ca rezultat o cicatrice de infarct mai mare. În plus, ei pot crește rezistența vasculară coronariană, reducând astfel, potențial, fluxul spre miocardul ischemic.

TROMBOLIZA Agenții trombolitici: activatorul tisular al plasminogenului (tPA), streptokinaza și complexul activator streptokinază plasminogen anisoilat (APSAC) au fost aprobați de către Administrația Food and Drug (Administration) pentru utilizarea intravenoasă în cazul infarctului miocardic acut. Toate aceste medicamente acționează prin promovarea conversiei plasminogenului în plasmină, care ulterior lizează trombii de fibrină. Deși s-a pus accent pe stabilirea distincției între agenții fibrin-specifici, cum ar fi tPA, și agenții nonfibrin-specifici, cum ar fi streptokinaza, acum se recunoaște că aceste diferențe sunt doar relative, deoarece un grad de fibrinoliză sistemică apare și la tPA. Obiectivul principal al trombolizei este restabilirea promptă a permeabilității arterei coronare. Când este evaluat angiografic, fluxul în artera coronariană afectată este descris printr-o scală simplă calitativă numită sistemul de gradare TIMI: gradul 0 indică ocluzia completă a arterei asociate cu infarctul; gradul 1 indică o oarecare penetrație a substanței de contrast dincolo de punctul de obstrucție, dar fără perfuzie în patul coronarian distal; gradul 2 indică perfuzia întregului vas de infarct înspre patul distal, dar cu flux ce este întârziat în comparație cu cel al unei artere normale; și gradul 3 indică perfuzia totală a vasului de infarct cu flux normal. Comunicări mai vechi încadrau frecvent gradele TIMI 2 și 3 în categoria generală a *permeabilității*, dar actualmente se recunoaște că fluxul de grad 3 este obiectivul terapiei de reperfuzie, deoarece perfuzia totală a arterei coronare în relație cu infarctul conduce de departe la rezultatele cele mai bune în termenii de dimensiune a infarctului, menținerea funcției ventriculului stâng și reducerea mortalității pe termen scurt și lung.

Terapia trombolitică poate reduce riscul relativ de mortalitate intraspitaliească până la 50% când este administrată în prima oră de la debutul simptomelor de infarct miocardic și mare parte din acest beneficiu este menținut pentru unul sau mai mulți ani. Folosirea adecvată a terapiei trombolitice pare să reducă dimensiunea infarctului, să limiteze disfuncția ventriculului stâng și să reducă incidența complicațiilor serioase cum ar fi ruptura de sept, șocul cardiogen și aritmiile ventriculare maligne. Deoarece miocardul poate fi salvat doar înainte de a fi ireversibil afectat, momentul de aplicare a terapiei trombolitice este de importanță extremă pentru obținerea beneficiului maxim. În timp ce limita superioară de timp depinde de factorii specifici la pacienții individuali, este clar că „fiecare minut

contează" și că pacienții tratați în 1-3 ore de la debutul simptomelor beneficiază în general cel mai mult. Deși reducerea mortalității este mai modestă, beneficiul terapiei este prezent la mulți pacienți examinați după 3-6 ore după debutul infarctului și un oarecare beneficiu pare să fie posibil și la maxim 12 ore, în special dacă disconfortul toracic este încă prezent și persistă supradenivelarea segmentului ST în derivații electrocardiografice care încă nu demonstrează noi unde Q. În plus față de posibilitatea tratamentului precoce, factorii clinici care favorizează promovarea terapiei trombolitice includ afectarea peretelui anterior, infarct complicat hemodinamic și semne ECG difuze de afectare miocardică. În timp ce pacienții mai tineri (cu vârsta mai mică de 65 de ani) prezintă o reducere relativ mai mare a ratei mortalității decât pacienții vârstnici, rata mortalității absolute mai mari (15-20%) la pacienții vârstnici rezultă în reduceri absolute similare ale ratei mortalității (aproximativ 10 vieți salvate la 1.000 de pacienți tratați cu trombolitice).

Sunt acumulate date intrigante care indică că îmbunătățirea funcției ventriculare și reducerea mortalității pot fi de asemenea obținute prin *reperfuzie coronariană tardivă* (figura 243-3, linia C). Beneficiile reperfuziei tardive nu pot fi atribuite reducerii dimensiunii infarctului, dar par să rezulte din ameliorarea vindecării țesutului din zona de inafrct cu prevenirea expansiunii infarctului, creșterea fluxului colateral, îmbunătățirea performanței contractile miocardice și reducerea tendinței la instabilitate electrică. În plus, *miocardul hibernant* (respectiv, miocardul slab contractil dintr-o zonă ce este irigată de o arteră coronară stenozată asociată infarctului, cu perfuzie anterogradă redusă, capitolul 244) poate prezenta îmbunătățirea contracției în urma angioplastiei efectuată pentru creșterea fluxului sanguin coronarian (figura 243-3, linia C_1).

tPA este mai eficient decât streptokinaza în restabilirea perfuziei complete – respectiv, flux coronarian grad 3 TIMI – și are o limită mică în îmbunătățirea supraviețuirii, de asemenea. Regimul curent recomandat de tPA constă într-un bolus de 15 mg, urmat de 50 mg intravenos în primele 30 de minute, urmat de 35 mg în următoarele 60 de minute. Streptokinaza este administrată ca 1,5 milioane de unități intravenos într-o oră.

Contraindicații și complicații Contraindicațiile clare la folosirea agenților trombolitici includ un istoric de hemoragie cerebrovasculară în orice moment, un accident nehemoragic sau alt eveniment cerebrovascular în ultimul an, hipertensiunea marcată (o determinare de încredere a presiunii arteriale sistolice mai mare de 180 mmHg și/sau o presiune diastolică mai mare de 110 mmHg) în orice moment al prezentării acute, suspiciunea de disecție de aortă și hemoragiile interne active (exclusiv menstrele). În timp ce vârsta avansată este asociată cu creșterea complicațiilor hemoragice, beneficiul terapiei trombolitice la vârstnici pare să justifice utilizarea sa în majoritatea cazurilor, în special dacă nu sunt prezente alte contraindicații și cantitatea de miocard amenințată pare să fie substanțială.

Contraindicațiile relative la terapia trombolitică, care necesită evaluarea cu atenție a raportului risc:beneficiu, includ folosirea curentă de anticoagulante (INR > 2-3), o procedură invazivă sau chirurgicală recentă (în ultimele 2 săptămâni) sau resuscitare cardiopulmonară prelungită (> 10 minute), diateză hemoragică cunoscută, graviditatea, condiția oftalmică hemoragică (de ex., retinopatie diabetică hemoragică), boală ulceroasă peptică activă și istoric de hipertensiune severă care este în mod obișnuit controlată adecvat. Datorită riscului de reacție alergică, pacientul nu trebuie să primească streptokinază dacă acest agent a fost administrat în ultimele 5 zile până la 2 ani.

Reacțiile alergice la streptokinază apar în aproximativ 2% din cazuri. În timp ce un grad minor de hipotensiune apare la 4-10% din pacienți ce primesc acești agenți, hipotensiunea marcată apare, deși rar, în asociere cu reacțiile alergice severe.

Hemoragia este cea mai frecventă și potențial cea mai serioasă complicație. Deoarece episoadele hemoragice care necesită transfuzie sunt mai frecvente când pacienții necesită proceduri invazive, intervențiile venoase sau arteriale nenecesare trebuie evitate la pacienții ce primesc agenți trombolitici. Accidentul vascular hemoragic este cea mai serioasă complicație și apare în aproximativ 0,5-0,7% din cazuri. Această rată crește cu vârsta avansată, pacienții mai în vârstă de 70 de ani prezentând aproximativ o rată dublă de hemoragie intracraniană față de cei mai tineri de 65 de ani. Trialurile terapeutice pe scară largă au sugerat că rata hemoragiei intracraniene la tPA este ușor mai mare decât cea întâlnită la streptokinază.

Angiografia de rutină după tromboliză cu intenția de a executa angioplastia pe stenozele subiacente arterei coronare în vasul afectat nu este recomandată datorită ratelor mari de stenozare bruscă a arterei coronare asociată infarctului cu necesitatea bypass-ului chirurgical urgent al arterei coronare, precum și datorită tendinței imediate de creștere a ratei mortalității. În schimb, după terapia trombolitică cateterismul cardiac și angiografia coronariană trebuie efectuate dacă fie (1) există semne de insuficiență a reperfuziei (durere toracică persistentă și supradenivelarea segmentului ST peste 90 de minute), în care caz o *angioplastie de salvare* trebuie avută în vedere, fie (2) există reocluzia arterei coronare (resupradenivelarea segmentului ST și/sau durere toracică recurentă) sau se dezvoltă ischemia recurentă (cum ar fi angina recurentă în faza precoce de spitalizare sau un test de efort pozitiv înainte de externare), în care caz o *angioplastie selectivă* trebuie considerată. Bypass-ul chirurgical al arterei coronare trebuie rezervat pentru pacienții a căror anatomie coronariană nu este corespunzătoare pentru angioplastie, dar la care revascularizare pare să fie de ajutor datorită miocardului extins amenințat sau ischemiei recurente.

Angioplastia coronariană percutanată transluminală primară (vezi de asemenea capitolul 245) Angioplastia coronariană percutanată transluminală primară (PTCA) fără efectuarea trombolizei realizată pe criterii de urgență în primele ore de infarct este de asemenea eficientă în restabilirea perfuziei în infarctul miocardic acut. Are avantajul că poate fi aplicată la pacienții care prezintă contraindicații pentru terapia trombolitică, dar altfel ar fi considerați candidați corespunzători pentru reperfuzie. Pare să fie mai eficientă decât tromboliza în deschiderea arterelor coronare ocluzionate și, când este practicată de operatori experimentați în centre medicale speciale, se asociază cu un prognostic clinic mai bun pe termen scurt și lung. Se depun eforturi pentru a determina dacă avantajele PTCA primare raportate de eforturile de cercetare organizate pot fi aplicate de rutină în practica clinică. Totuși, această tehnică este costisitoare în termenii de personal și facilități și aplicabilitatea sa este serios limitată de considerente logistice.

Subgrupele de pacienți la care PTCA directă poate asigura un beneficiu special față de terapia trombolitică includ pacienții cu șoc cardiogen și alții aflați la risc înalt datorită vârstei avansate (> 70 de ani) sau compromiterii hemodinamice (presiunea arterială sistolică > 100 mmHg).

FAZA DE TRATAMENT SPITALICESC

UNITĂȚILE DE ÎNGRIJIRE CORONARIANĂ Aceste unități sunt echipate de obicei cu un sistem ce permite monitorizarea continuă a ritmului cardiac la *fiecare* pacient și monitorizarea hemodinamică la pacienții *selectați*. Sunt de asemenea disponibile defibrilatoare, ventilatoare, pacemakere transtoracice neinvazive și facilități pentru introducerea cateterelor pacing și a cateterelor cu balon la vârf direcționate după flux. De importanță egală este organizarea unei echipe înalt antrenate de surori care pot recunoaște aritmiile, pot ajusta dozele de medicamente antiaritmice, vasoactive și anticoagulante și pot executa resuscitare cardiacă, inclusiv șoc electric, atunci când este necesar.

Pacienții trebuie admiși într-o unitate de îngrijire coronariană precoce în cursul bolii lor când se așteaptă că ei vor obține un beneficiu din îngrijirea sofisticată și costisitoare asigurată (de ex., ajustarea vitezei de perfuzare a nitroglicerinei intravenoase, monitorizarea hemodinamică și inițierea reducerii postsarcinii pentru insuficiența ventriculară stângă). Disponibilitatea monitorizării electrocardiografice și a personalului antrenat în afara unităților de îngrijire coronariană a făcut posibilă internarea pacienților cu risc scăzut (de ex., aceia fără compromitere hemodinamică și fără aritmii active) în „unități intermediare de îngrijire".

Durata staționării în unitatea de îngrijire coronariană este dictată de necesitatea continuă de îngrijire intensivă. Dacă un infarct miocardic este exclus (ideal în 8-12 ore) și simptomele sunt controlate cu terapie orală, pacienții pot fi transferați din unitatea de îngrijire coronariană. De asemenea, pacienții care prezintă infarct miocardic confirmat, dar care sunt considerați a fi la risc scăzut (fără infarct în antecedente și fără disconfort toracic persistent, insuficiență cardiacă congestivă, hipotensiune sau aritmii cardiace) pot fi transferați în siguranță din unitatea de îngrijire coronariană în 24-36 de ore.

Activitatea Factorii care cresc munca inimii în timpul primelor ore ale infarctului pot mări dimensiunea infarctului. De aceea, pacienții cu infarct acut trebuie ținuți în repus la pat în timpul primelor 12 ore. Totuși, în absența complicațiilor pacienții trebuie încurajați, sub supraveghere, să se rezume la poziția șezândă cu picoarele atârnând la marginea patului și la statul pe un scaun în timpul primelor 24 de ore. Această practică este atât fiziologic benefică, cât și determină de obicei reducerea presiunii capilare pulmonare blocate. Cu asigurarea că hipotensiunea nu apare, în cea de a treia zi pacientul se poate plimba prin camera sa cu creșterea duratei și frecvenței plimbărilor și poate face duș sau să se spele la chiuvetă. În jurul zilei 4-5 după infarct, pacienții trebuie să-și intensifice plimbările progresiv, până la un obiectiv de 600 de pași de cel puțin trei ori pe zi.

Dieta Datorită riscului de emeză și aspirație precoce după infarct, pacienții trebuie să primească fie deloc, fie doar lichide limpezi pe cale bucală în timpul primelor 4-12 de ore. Dieta specifică unității de îngrijire coronariană trebuie să asigure 30% sau mai puțin din totalul caloriilor ca grăsimi și să aibă un conținut în colesterol de ≤ 300 mg pe zi. Carbohidrații complecși trebuie să asigure până la 50-55% din totalul caloriilor. Prânzurile trebuie să fie de obicei în cantități mari, iar meniul trebuie să fie îmbogățit cu alimente care sunt bogate în potasiu, magneziu și fibre, dar sărace în sodiu. Diabetul zaharat și hipertrigliceridemia vor fi abordate prin restricția dulciurilor concentrate în dietă.

Tranzitul intestinal Repausul la pat și efectul narcoticelor utilizate pentru atenuarea durerii determină adesea constipație. Se recomandă mai degrabă o oală de noapte la marginea patului decât o ploscă, o dietă bogată ca volum și utilizarea de rutină a preparatelor ce reduc consistența materiilor fecale, cum ar fi dioctil-sulfosuccinatul de sodiu (200 mg/zi). Dacă pacientul rămâne constipat în ciuda acestor măsuri, poate fi utilizat un laxativ. În ciuda opiniei anterioare, la pacienții cu infarct miocardic acut se poate practica fără riscuri un tușeu rectal blând.

Sedarea Pentru a suporta perioada de inactivitate impusă, cei mai mulți pacienți necesită sedare cu tranchilizante în timpul spitalizării. De obicei este eficientă administrarea a 5 mg diazepam, 15-30 mg oxazepam sau 0,5-2 mg lorazepam, de 3-4 ori pe zi. O doză suplimentară din oricare din medicamentele de mai sus poate fi administrată noaptea pentru a asigura un somn adecvat. Această problemă este importantă în special în timpul primelor câteva zile petrecute în unitatea de îngrijire a coronarienilor, unde atmosfera de veghe de 24 h poate interfera cu somnul pacientului. Totuși, sedarea nu se substituie unui mediu înconjurător liniștitor, fără zgomot. Este demn de notat că multe din medicamentele folosite în unitatea de îngrijire coronariană, cum ar fi atropina, blocanții H_2 și narcoticele, pot produce delir în special la vârstnici. Această reacție nu trebuie confundată cu agitația, și este înțelept să se revadă medicația pacientului înainte de prescrierea arbitrară de doze suplimentare de anxiolitice.

FARMACOTERAPIA INFARCTULUI ACUT

AGENȚII ANTITROMBOTICI Importanța utilizării terapiei antiplachetare și antitrombotice în timpul fazelor inițiale ale bolii se bazează pe evidențele extinse de laborator și clinice că tromboza joacă un rol important în patogeneza infarctului miocardic acut. Primul obiectiv al tratamentului cu agenți antiplachetari și antitrombotici este de a obține și menține permeabilitatea arterei în relație cu infarctul. Un al doilea obiectiv este de a reduce tendința pacientului la tromboză și astfel probabilitatea formării trombilor murali sau a trombozei venoase profunde, fiecare din acestea putând determina embolie pulmonară. Gradul în care terapia antiplachetară și antitrombotică realizează aceste obiective determină parțial eficiența cu care se reduce riscul mortalității prin infarct miocardic.

Așa cum s-a notat anterior (vezi „Tratamentul inițial în departamentul de urgență"), agentul antiplachetar standard pentru pacienții cu infarct miocardic acut este aspirina. Cea mai convingătoare dovadă pentru beneficiile terapiei antiplachetare (în principal cu aspirină) în infarctul miocardic acut se găsește în prezentarea generală cuprinzătoare efectuată de Antiplatelet Trialists' Collaboration. Datele obținute de la aproximativ 20.000 de pacienți cu infarct miocardic acut înrolați în nouă studii randomizate au fost puse la un loc și au relevat o reducere a ratei mortalității de la 11,7% la pacienții de control la 9,3% la pacienții ce au primit agenți antiplachetari. Aceasta corespunde la prevenirea a 24 de decese pentru fiecare 1.000 de pacienți tratați. În mod asemănător, sunt prevenite 2 accidente vasculare cerebrale și 12 infarcte recurente pentru fiecare 1.000 de pacienți tratați cu terapie antiplachetară.

Receptorul glicoproteic IIb/IIIa este ținta unei cercetări intensive efectuate de savanți clinicieni și fundamentali. Deoarece trombii bogați în plachete sunt mai rezistenți la agenții trombolitici decât cei cu plachete puține și deoarece agregatele plachetare par să joace un rol în reocluzia de după tromboliza inițială eficientă, inhibiția glicoproteinei IIb/IIIa poate facilita tromboliza și reduce rata reocluziei vaselor reperfuzate. Au fost obținuți compuși care sunt capabili de blocarea receptorului glicoproteic IIb/IIIa. Aceste medicamente par promițătoare pentru tratamentul pacienților cu infarct miocardic cărora li se practică angioplastie și se pot dovedi de asemenea utile în tratamentul pacienților cu sau fără supradenivelarea segmentului ST la prezentare.

Agentul antitrombinic standard folosit în practica clinică este heparina. În ciuda numeroaselor trialuri clinice, rolul precis al heparinei la pacienții tratați cu agenți trombolitici rămâne incert. Datele disponibile au eșuat în evidențierea vreunui beneficiu convingător al heparinei din punct de vedere al permeabilizării arterei coronare sau al scăderii ratei mortalității dacă heparina este adăugată unui protocol cu aspirină și un agent trombolitic non-fibrin specific cum ar fi streptokinaza. Deși incomplet dovedită, se pare că administrarea imediată de heparină intravenos, în plus față de regimul cu aspirină și tPA, ajută la facilitarea trombolizei și la obținerea și menținerea permeabilității arterei asociate infarctului. Acest efect este obținut cu costul unui risc crescut de sângerare. Majoritatea clinicienilor care utilizează tPA administrează de asemenea un bolus sau o perfuzie de heparină. Regimurile cu heparină frecvent folosite includ un bolus de 5.000 de unități urmat de o perfuzie de întreținere cu 1.000 de unități pe oră sau un bolus de 70 de unități pe kilogram urmat de o perfuzie de întreținere de 15 unități pe kilogram, pe oră. Timpul parțial

de tromboplastină activată în timpul terapiei de întreținere trebuie să fie de 1,5-2 ori mai mare față de valoarea de control.

La pacienții care nu primesc terapie trombolitică, minimul terapiei antitrombinice constă din 7.500 unități de heparină subcutanat la fiecare 12 ore până când pacientul este externat, pentru a preveni tromboza venoasă profundă. Dacă pacientul are risc crescut pentru tromboembolism sistemic sau pulmonar (respectiv, dacă pacientul prezintă o localizare anterioară a infarctului, disfuncție severă a ventriculului stâng, insuficiență cardiacă congestivă, istoric de embolism, semne la ecocardiografie bidimensională de tromb mural, sau fibrilație atrială), trebuie inițiată heparina intravenoasă în doza totală amintită mai sus, urmată de cel puțin 3 luni de terapie warfarinică.

BLOCANȚII RECEPTORILOR BETA-ADRENERGICI Beneficiile beta-blocantelor la pacienții cu infarct miocardic acut pot fi clasificate în cele care apar imediat atunci când medicamentul este administrat în urgență și în cele care se acumulează pe termen lung când medicamentul este administrat pentru prevenția secundară ce urmează unui prim infarct. Beta-blocajul intravenos de urgență îmbunătățește relația miocardică de cerere-ofertă în oxigen, diminuează durerea, reduce dimensiunea infarctului și scade incidența aritmiilor ventriculare severe. O privire de ansamblu asupra datelor obținute de la 27.000 de pacienți înrolați în nouă studii randomizate în era pretrombotică indică faptul că beta-blocajul intravenos urmat de cel oral este asociat cu reducerea relativă cu 15% a moratalității, a reinfarctizării fatale și a stopului cardiac nefatal. La pacienții care au beneficiat de tromboliză imediat după debutul durerii cardiace, nu s-a observat nici o reducere suplimentară a mortalității cu beta-blocante, dar sunt reduse ischemia recurentă și reinfarctizarea.

Astfel, terapia cu beta-blocante după infarctul miocardic este utilă pentru majoritatea pacienților, cu excepția celor la care este în mod special contraindicată (pacienții cu insuficiență cardiacă sau cu funcție ventriculară stângă sever compromisă, bloc cardiac, hipotensiune ortostatică, sau cu istoric de astm) și probabil la cei al căror prognostic excelent pe termen lung (definit ca o rată a mortalității mai mică decât 1% pe an) diminuează considerabil orice beneficiu potențial (pacienții cu funcție ventriculară normală, fără complexe ventriculare ectopice și fără angină).

INHIBITORII ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI Aceste medicamente reduc mortalitatea secundară infarctului miocardic; beneficiile asupra mortalității ale inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IEC) sunt aditive celor obținute cu aspirină și beta-blocante. Beneficiul maxim este observat la pacienții cu risc crescut (aceia care sunt în vârstă sau prezintă un infarct anterior, un infarct în antecedente și/sau funcție global deprimată a ventriculului stâng), dar există de asemenea dovezi care sugerează că un avantaj pe termen scurt apare când IEC sunt prescrise neselectiv la toți pacienții cu infarct echilibrați hemodinamic (respectiv, cei cu o tensiune sistolică mai mare de 100 mmHg). Mecanismul implică o reducere a remodelării ventriculare după infarct (vezi „Disfuncția ventriculară“, mai jos) cu reducerea consecutivă a riscului de insuficiență cardiacă congestivă. Rata recurenței infarctului poate fi de asemenea mai scăzută la pacienții tratați cu IEC după infarct.

IEC trebuie prescriși în primele 24 de ore tuturor pacienților cu infarct miocardic cu insuficiență cardiacă dovedită, ca și pacienților echilibrați hemodinamic cu supradenivelarea segmentului ST sau cu bloc de ramură stângă. Există puține dovezi pentru a susține utilizarea IEC la pacienții cu infarct miocardic care se prezintă fără modificări ale segmentului ST sau doar cu subdenivelarea segmentului ST și fără insuficiență cardiacă congestivă. Înainte de externare, funcția ventriculului stâng trebuie evaluată cu un studiu imagistic. IEC trebuie continuați indefinit la pacienții care prezintă dovezi clinice de insuficiență cardiacă congestivă sau la cei la care studiile imagistice evidențiază o scădere a funcției globale a ventriculului stâng sau a unei anomalii de dimensiuni mari a cineticii parietale regionale.

ALȚI AGENȚI Deși impactul actual asupra mortalității este scăzut (trei din patru vieți salvate la 1.000 de pacienți tratați), *nitrații* (intravenos sau oral) pot fi utili în ameliorarea durerii asociate cu infarctul miocardic acut. Efectele favorabile asupra procesului ischemic și remodelării ventriculare (vezi mai jos) au determinat pe mulți medici să folosească de rutină nitroglicerina intravenos (doză inițială 5-10 μg/min și până la 200 μg/min atâta timp cât echilibrul hemodinamic este menținut) în primele 24-48 de ore după debutul infarctului.

Rezultatele multiplelor studii asupra *antagoniștilor de calciu* nu au putut stabili rolul acestor agenți în tratamentul majorității pacienților cu infarct miocardic, în contrast cu datele mai consistente care există pentru alte medicamente (de ex., beta-blocantele, aspirină, agenți trombolitici). Utilizarea de rutină a antagoniștilor de calciu nu este recomandabilă.

Nivelurile intracelulare de *magneziu* sunt de obicei scăzute la pacienții cu infarct miocardic, dar acest deficit nu este reflectat adecvat în probele serice, deoarece magneziul este un ion predominant intracelular și mai puțin de 1% din depozitele totale de magneziu ale organismului sunt intravasculare. Rămâne o întrebare deschisă dacă administrarea empirică de rutină de perfuzii suplimentare cu magneziu la pacienții cu risc înalt cu infarct miocardic este benefică. În prezent, toți pacienții trebuie să beneficieze de o evaluare a magneziului la internare, și orice deficit demonstrat trebuie corectat pentru a preveni riscul aritmiilor. Nu pare să existe nici un beneficiu în utilizarea de rutină a magneziului când este administrat tardiv (mai mult de 6 ore) sau la pacienții cu infarct necomplicat care prezintă un risc scăzut de mortalitate.

COMPLICAȚIILE INFARCTULUI MIOCARDIC ȘI TRATAMENTUL LOR

DISFUNCȚIA VENTRICULARĂ Ca urmare a infarctului miocardic, ventriculul stâng suferă o serie de modificări ale formei, dimensiunii și grosimii atât în zonele infarctate, cât și în cele neinfarctate. Acest proces se referă la *remodelarea ventriculară* și precede de obicei dezvoltarea insuficienței cardiace congestive clinic evidentă în lunile sau anii ce urmează infarctului. Imediat după infarctul miocardic, ventriculul stâng începe să se dilate. În situația acută, aceasta rezultă din extinderea infarctului (respectiv, alunecarea legăturilor musculare, dezagregarea celulelor miocardice normale și pierderea tisulară în zona necrotică, având ca rezultat subțierea și elongația disproporționată a zonei de infarct). Mai târziu apare de asemenea alungirea segmentelor neinfarctate. Dilatarea difuză camerală care apare este în relație cu dimensiunea și localizarea infarctului, cu cea mai mare dilatație urmând infarctului apical al ventriculului stâng și determinând o afectare hemodinamică mai marcată, o frecvență mai mare a insuficienței cardiace și un prognostic mai nefavorabil. Dilatația progresivă și consecințele sale clinice pot fi ameliorate prin terapia cu IEC și alte vasodilatatoare (de ex., nitrați) (figura 243-2). Astfel, la pacienții cu o fracție de ejecție scăzută (mai mică de 40%), indiferent dacă există sau nu insuficiență cardiacă trebuie prescriși IEC.

EVALUAREA HEMODINAMICĂ Insuficiența de pompă este actualmente principala cauză de deces în spital datorită infarctului miocardic acut. Extensia necrozei ischemice se corelează bine cu gradul insuficienței de pompă și cu mortalitatea, atât precoce (în primele 10 zile de infarct), cât și tardivă. Cele mai frecvente semne clinice sunt ralurile pulmonare și ritmurile de galop Z_3 și Z_4. Congestia pulmonară este, de asemenea evidențiată frecvent la radiografia toracică. Creșterea presiunii de umplere a ventriculului stâng și a presiunii în artera pulmonară sunt semnele hemodinamice caracteristice, dar trebuie subliniat că aceste semne pot rezulta din reducerea

complianței ventriculare (insuficiență distolică) și/sau reducerea volumului bătaie cu dilatație cardiacă secundară (insuficiența sistolică) (capitolul 232).

O clasificare inițial propusă de Killip împarte pacienții în patru grupe: clasa I, fără semne de congestie pulmonară sau venoasă; clasa II, insuficiență cardiacă moderată evidențiată prin prezența ralurilor la baza plămânilor, galop Z_3, tahipnee sau semne de insuficiență cardiacă dreaptă, inluzând stază venoasă sau hepatică; clasa III, insuficiență cardiacă severă, edem pulmonar; clasa IV, șoc cu presiune sistolică mai mică de 90 mmHg și semne de vasoconstricție periferică, cianoză periferică, confuzie mentală și oligurie. Rata mortalității previzibile intraspitalicești a pacienților din aceste clase, când această clasificare a fost stabilită în 1967, este următoarea: clasa I, 0-5%; clasa II, 10-20%; clasa III, 35-45% și clasa IV, 85-95%. Odată cu terapia avansată, rata mortalității a scăzut, probabil cu aproximativ o treime până la o jumătate, în fiecare clasă.

Semnele hemodinamice de funcție ventriculară stângă anormală apar când contracția este serios afectată la 20-25% din masa ventriculului stâng. Infarctizarea a 40% sau mai mult din ventriculul stâng determină de obicei șocul cardiogen (vezi mai jos). Poziționarea unui cateter cu balon flotant în artera pulmonară permite monitorizarea presiunii de umplere a ventriculului stâng; această metodă este utilă la pacienții care prezintă hipotensiune și/sau semne clinice de insuficiență cardiacă. Debitul cardiac poate fi de asemenea determinat cu un cateter în artera pulmonară. Cu ajutorul suplimentar al monitorizării presiunii arteriale, rezistența vasculară sistemică poate fi calculată ca indicator pentru ajustarea terapiei vasopresoare și vasodilatatoare. Unii pacienți cu infarct miocardic acut au presiunea de umplere a ventriculului stâng marcat crescută (> 22 mmHg) și indice cardiac normal [> 2,6 și > 3,6 $l/(min/m^2)$], în timp ce alții au presiuni relativ scăzute (< 15 mmHg) și indice cardiac redus. Cei dintâi pacienți beneficiază de obicei de diureză, în timp ce ultimii pot răspunde la expansiunea volemică prin măsuri de administrare intravenoasă de soluții conținând coloizi.

Hipovolemia Aceasta este o condiție ușor corectabilă care poate contribui la hipotensiunea și colapsul vascular asociate cu infarctul miocardic la unii pacienți. Hipovolemia poate fi secundară utilizării anterioare a diureticelor, pentru a reduce excesul lichidian în timpul stadiilor precoce de boală și/sau vărsăturilor asociate durerii sau medicamentelor. Prin urmare, hipovolemia trebuie identificată și corectată la pacienții cu infarct miocardic acut și hipotensiune înainte de a se practica forme mai agresive de terapie. Presiunea venoasă centrală reflectă mai ales presiunea de umplere a ventriculului drept și mai puțin pe cea stângă și este un indicator inadecvat pentru ajustarea volumului sanguin, deoarece funcția ventriculului stâng este aproape întotdeauna afectată mai sever decât funcția ventriculului drept în infarctul miocardic acut. Presiunea de umplere optimă a ventriculului stâng sau presiunea blocată în artera pulmonară poate varia considerabil în rândul pacienților. Nivelul ideal fiecărui pacient (în general de aproximativ 20 mmHg) este atins prin administrarea cu atenție de fluide în timpul monitorizării atente a oxigenării și debitului cardiac. În cele din urmă, debitul cardiac atinge platoul și creșterile ulterioare ale presiunii de umplere a ventriculului stâng cresc doar simptomele de stază și scad oxigenarea sistemică fără creșterea presiunii arteriale.

Rx TRATAMENT

Tratamentul insuficienței cardiace asociată infarctului miocardic este similar celui al insuficienței cardiace acute secundară altor forme de afectări cardiace (evitarea hipoxemiei, diuretice, reducerea postsarcinii, suport inotropic) (capitolul 233), cu excepția faptului că beneficiile administrării digitalicelor în infarctul miocardic acut sunt nespectaculoase. Pe de altă parte, agenții diuretici sunt extrem de eficienți, reducând staza pulmonară în prezența insuficienței cardiace sistolice și/sau diastolice. Scăderea presiunii de umplere a ventriculului stâng și ameliorarea ortopneei și dispneei urmează adminsitrării intravenoase de furosemid. Acest medicament trebuie folosit cu precauție totuși, deoarece poate determina diureză masivă cu scăderea asociată a volumului plasmatic, debitului cardiac, presiunii sanguine sistemice și prin urmare a perfuziei coronariene. Nitrații în variate forme pot fi utilizați pentru a scădea presarcina și simptomele de stază. Isosorbid dinitratul oral, unguentul topic cu nitroglicerină sau nitroglicerina intravenoasă toate au avantajul față de diuretice de a scădea presarcina prin intermediul venodilatației, fără scăderea volumului plasmatic total. În plus, nitrații pot ameliora complianța ventriculară dacă este prezentă ischemia, pe măsură ce ischemia determină creșterea presiunii de umplere a ventriculului stâng. Pacientul cu edem pulmonar este tratat așa cum este descris în capitolul 233, dar vasodilatatoarele trebuie folosite cu precauție pentru a preveni hipotensiunea severă. Așa cum s-a notat anterior, IEC sunt o clasă ideală de medicamente pentru tratamentul disfuncției ventriculare ce urmează infarctului miocardic, în special pe termen lung.

ȘOCUL CARDIOGEN În ultimii ani, eforturile de reducere a dimensiunii infarctului și tratamentul prompt al ischemiei în desfășurare și a altor complicații ale infarctului miocardic par să fi redus incidența șocului cardiogen de la 20% la aproximativ 7%. Doar 10% din pacienții cu această condiție se prezintă cu ea la internare în timp ce 90% o dezvoltă în timpul spitalizării. În mod caracteristic, pacienții care dezvoltă șoc cardiogen prezintă boală arterială coronariană multivasculară severă cu semne de necroză „piecemeal" ce se extinde dincolo de zona inițială de infarct.

Este util să considerăm șocul cardiogen ca o formă de insuficiență ventriculară stângă severă. Acest sindrom este caracterizat prin hipotensiune marcată cu tensiune arterială sistolică < 80 mmHg și o reducere importantă a indexului cardiac [<1,8 $l/(min/m^2)$] în fața unei presiuni de umplere a ventriculului stâng (presiune capilară pulmonară blocată) (>18 mmHg). Hipotensiunea singură nu este un criteriu pentru diagnosticul de șoc cardiogen, deoarece mulți pacienți care se recuperează fără incidente vor avea hipotensiune severă (presiune sistolică < 80 mmHg) pentru câteva ore. Asemenea pacienți prezintă adesea presiune de umplere a ventriculului stâng scăzută, și hipotensiunea lor se rezolvă de obicei prin administrarea de lichide intravenos. Spre deosebire de hipotensiunea hipovolemică, șocul cardiogen este în general asociat cu o rată a mortalității de > 70%; cu toate acestea, eforturile recente de a restabili fluxul sanguin coronarian prin angioplastie coronariană sau revascularizare chirurgicală sugerează că această rată crescută a mortalității poate fi scăzută până la jumătate.

Factorii de risc pentru dezvoltarea în spital a șocului includ vârstă înaintată, fracție de ejecție a ventriculului stâng scăzută la internare, infarct mare, infarct miocardic în antecedente și istoric de diabet zaharat. Pacienții cu unii din acești factori de risc trebuie luați în considerare pentru cateterismul cardiac și reperfuzia mecanică (prin angioplastie sau chirurgie) *înainte* de dezvoltarea șocului.

Fiziopatologia insuficienței severe de pompă Reducerea importantă a masei de miocard contractil este cauza șocului cardiogen în infarctul miocardic. Injuria inițială determină o scădere a presiunii arteriale și reducerea presiunii de perfuzie coronariană și a fluxului sanguin miocardic inițiază un cerc vicios care deteriorează suplimentar funcția miocardică și poate mări dimensiunea infarctului miocardic. Aritmiile și acidoza metabolică contribuie de asemenea la această deteriorare, deoarece ele sunt rezultatul unei perfuzii inadecvate. Această buclă de feed-back pozitiv explică rata crescută a mortalității asociată cu sindromul de șoc.

TRATAMENT

Fiziologia și prognosticul nefavorabil asociate cu această condiție impun ca toți pacienții cu șoc să beneficieze, dacă este posibil, de monitorizarea continuă a tensiunii arteriale și a presiunii de umplere a ventriculului stâng (așa cum este reflectată în presiunea capilară pulmonară blocată măsurată cu un cateter cu balon introdus în artera pulmonară), precum și de determinări frecvente ale debitului cardiac. Când coexistă edemul pulmonar, intubația endotraheală poate fi necesară pentru a asigura oxigenarea. Atenuarea durerii este importantă, deoarece o oarecare activitate reflexă vasodepresoare poate fi un răspuns la durerea intensă. Cu toate acestea, narcoticele ar trebui utilizate cu precauție, având în vedere tendința lor de a scădea tensiunea arterială. Obiectivul principal al tratamentului este de a menține perfuzia coronariană prin creșterea presiunii sanguine arteriale cu vasopresoare (vezi mai jos), contrapulsație intraaortică cu balon și manipularea volumului sanguin către un nivel care asigură o presiune de umplere a ventriculului stâng optimă (aproximativ 20 mmHg). Ultima poate necesita fie perfuzie cu soluții cristaloide, fie diureză.

La pacienții examinați în primele 4-8 h de la debutul infarctului, reperfuzia prin PTCA (vezi „Angioplastia coronariană percutanată transluminală primară“, mai sus) poate îmbunătăți dramatic funcția ventriculului stâng, întrerupând astfel ciclul deteriorării hemodinamice.

Vasopresoarele O varietate de droguri intravenoase pot fi utilizate pentru a crește tensiunea arterială și debitul cardiac la pacienții cu șoc cardiogen. Din nefericire, toate prezintă dezavantaje importante sau probleme și nici unul nu s-a dovedit a modifica prognosticul la pacienții cu șoc instalat. *Izoproterenolul* este o amină simpatomimetică rar utilizată în prezent în tratamentul șocului determinat de infarctul miocardic. Deși acest agent crește contractilitatea, el produce și vasodilatație periferică și mărește frecvența cardiacă. Creșterea consumului miocardic de oxigen și reducerea presiunii de perfuzie coronariană rezultate pot extinde suprafața leziunii ischemice. *Norepinefrina* (capitolul 70) este un agent alfa-adrenergic cu puternice proprietăți vasoconstrictoare care posedă și activitate beta adrenergică și de aceea crește contractilitatea. Deoarece creșterea postsarcinii și a contractilității asociată cu utilizarea sa provoacă o creștere marcată a consumului miocardic de oxigen, ea ar trebui rezervată pentru situațiile disperate sau pentru pacienții cu șoc cardiogen și rezistență vasculară sistemică scăzută. Ar trebui început de la 2-4 μg/min. Dacă presiunea nu poate fi menținută cu o doză de 15 μg/min, este puțin probabil că creșterea suplimentară va fi benefică.

Dopamina (capitolul 70) este utilă la mulți pacienți cu insuficiență de pompă. La doze mici [2-10 (μg/kg)/min] drogul prezintă efecte cronotrop și inotrop pozitive ca o consecință a stimulării beta-receptorilor. La doze mai mari stimularea alfa-receptorilor determină un efect vasoconstrictor. La doze mai mici [$\leq$2 (μg/kg)/min] dopamina determină și un efect unic de vasodilatație la nivelul patului vascular renal și splanhnic și aparent prezintă efect redus pe consumul miocardic de oxigen. Dopamina intravenos este începută de la un ritm al perfuziei de 2-5 μg/kg/min, cu creșterea dozajului la fiecare 2-5 min până la un maxim de 20-50 μg/kg/min. Presiunea sanguină arterială sistolică ar trebui menținută la aproximativ 90 mmHg. *Dobutamina* este o amină sintetică simpatomimetică cu acțiune inotrop pozitivă și cu activitate minimă cronotrop pozitivă sau vasoconstrictoare periferică la dozele uzuale de 2,5-10 μg/kg/min. Ea nu ar trebui utilizată atunci când este necesar un efect vasoconstrictor. Totuși, la pacienții cu grade mai puțin profunde de hipotensiune, dobutamina poate fi un agent extrem de util, în special dacă trebuie evitat un efect cronotrop pozitiv.

Amrinona și *milrinona* sunt agenți inotrop pozitivi fără structură sau activitate catecolaminică, ce acționează prin inhibarea fosfodiesterazei. Aceste medicamente se aseamănă cu dobutamina ca activitate farmacologică, deși prezintă o acțiune vasodilatatoare mai puternică. Pentru amrinonă, o doză inițială de 0,75 mg/kg este administrată în 2-3 min. Dacă este eficientă, aceasta este urmată de o perfuzie de 5-10 μg/kg/min. Dacă este necesar, doza poate fi apoi crescută până la 15 μg/kg/min pentru perioade scurte. Milrinona este administrată într-o doză de încărcare de 50 μg/kg în 10 minute, urmată de o perfuzie de menținere cu 0,375-0,75 μg/kg/min.

Contrapulsația aortică În șocul cardiogen, asistența mecanică cu un sistem de pompă cu balon intraaortic capabil să crească atât presiunea diastolică, cât și debitul cardiac, poate fi de ajutor. Un cateter având la capăt un balon de formă alungită este introdus percutan în aortă prin artera femurală și balonul este umflat automat în timpul protodiastolei, crescând astfel fluxul sanguin coronarian. Balonul se dezumflă în protosistolă, reducând astfel postsarcina împotriva căreia se produce ejecția ventriculului stâng. Ameliorarea statusului hemodinamic prin contrapulsație a fost observată la un mare număr de pacienți. În absența unei revascularizări precoce totuși supraviețuirea pe termen lung în urma acestui mod de tratament la pacienții cu șoc cardiogen este încă sub așteptări. Ar fi cel mai bine ca sistemul de contrapulsație cu balon să fie rezervat pacienților a căror condiție merită intervenție mecanică (chirurgie sau angioplastie) (de ex., pacienții cu ischemie persistentă, ruptură de sept ventricular sau insuficiență mitrală) și la care un rezultat reușit constă probabil în contracararea șocului cardiogen. Contrapulsația cu balon intraaortic este contraindicată dacă este prezentă insuficiența aortică sau dacă este suspectată disecția de aortă.

Există motive să credem că rezultatele tratamentului sindromului de șoc secundar infarctului miocardic, deși perfecționându-se progresiv ca urmare a atenției meticuloase acordate detaliilor tratamentului descris mai sus, vor continua să fie complet sub așteptări, deoarece o proporție mare de pacienți cu acest sindrom prezintă arii largi de miocard infarctizat cu ateroscleroză coronariană severă, difuză. Tot mai multe date sugerează că pot fi obținute rezultate spectaculoase prin revascularizarea chirurgicală de urgență sau, mai obișnuit, prin angioplastie coronariană. Cu toate acestea, numai o mică parte din pacienții care dezvoltă șoc cardiogen au acces prompt la aceste tehnici costisitoare și se speră că aplicarea precoce și pe scară largă a tratamentului trombolitic va reduce masa miocardului care devine necrotic și astfel va reduce incidența acestui sindrom.

INFARCTUL DE VENTRICUL DREPT Aproximativ o treime din pacienții cu infarct inferoposterior prezintă un grad cel puțin minor de necroză a ventriculului drept. Un eventual pacient cu infarct inferoposterior al ventriculului stâng prezintă de asemenea infarct miocardic întins al ventriculului drept și rareori pacienții se prezintă cu infarct limitat la ventriculul drept. Infarctul de ventricul drept semnificativ din punct de vedere clinic, determină semne de insuficiență ventriculară dreaptă severă (distensia venelor jugulare, semnul Kussmaul, hepatomegalie), cu sau fără hipotensiune. Supradenivelările segmentelor ST pe derivațiile electrocardiografice precordiale drepte, în special derivația V_4R, sunt prezente frecvent în primele 24h la pacienții cu infarct de ventricul drept. Ecocardiografia bidimensională este utilă în stabilirea gradului de disfuncție ventriculară dreaptă. Cateterismul jumătății drepte a cordului evidențiază un model hemodinamic caracteristic semănând cu tamponada cardiacă sau pericardita constrictivă (pantă „y“ atrială dreaptă descendentă și aspectul diastolic de dip-platou al undelor ventriculare drepte) (capitolul

240). Terapia constă din expansiune volemică pentru menținerea presarcinii adecvate a ventriculului drept și eforturi de a ameliora performanța ventriculului stâng cu supravegherea reducerii presiunii capilare pulmonare blocate și a presiunii arteriale pulmonare.

CAUZE MECANICE DE INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

Ruptura de perete liber Ruptura miocardului este o complicație dramatică a infarctului miocardic, întâlnită cel mai probabil în timpul primei săptămâni după debutul simptomelor; frecvența ei crește cu vârsta pacientului. Primul infarct, antecedentele de hipertensiune, lipsa antecedentelor de angină pectorală și infarctele cu undă Q relativ masive sunt asociate cu o incidență mai mare a rupturii cordului. În mod caracteristic, prezentarea clinică este aceea a unei dispariții bruște a pulsului, presiunii sanguine și a conștienței, în timp ce electrocardiograma continuă să arate ritm sinusal (disociație electromecanică *aparentă*). Miocardul continuă să se contracte, dar fluxul anterograd nu este menținut, deoarece sângele scapă în pericard. Rezultă tamponada cardiacă (capitolul 240) și masajul cardiac extern este ineficient. Această situație este aproape întotdeauna fatală deși cazurile dramatice de pericardiotomie urgentă urmată de vindecare chirurgicală de succes au fost raportate.

Defectul septal ventricular Patogeneza perforării septului ventricular este similară cu cea a rupturii de perete miocardic liber, dar posibilitățile terapeutice sunt mai mari. Pacienții cu ruptură de sept ventricular se prezintă cu insuficiență ventriculară stângă severă, bruscă în asociere cu apariția unui suflu pansistolic, adesea acompaniat de un freamăt parasternal. Este adesea imposibil să diferențiem această condiție de ruptura unui mușchi papilar cu insuficiență mitrală consecutivă, o undă „v“ înaltă a presiunii capilare pulmonare prezentă în ambele condiții complicând suplimentar diferențierea. Diagnosticul de defect ventricular septal poate fi stabilit prin demonstrarea unui șunt stânga-dreapta (adică un grad superior de oxigen la nivelul ventriculului drept) prin cateterism cardiac limitat practicat la pat, utilizând un cateter cu balon direcționat după flux. Ecocardiografia Doppler color poate fi extrem de utilă pentru realizarea acestui diagnostic la pat. O perioadă prelungită de compromitere hemodinamică poate produce deteriorare ireversibilă a organului și alte complicații care pot fi evitate prin intervenția precoce, incluzând perfuzia cu nitroprusiat și contrapulsația intraaortică cu balon.

Fiziologia insuficienței mitrale acute și cea a perforației acute a septului ventricular se aseamănă prin faptul că nivelul presiunii din aortă în sistolă determină în parte volumul regurgitat, diferența principală fiind camera către care fracția regurgitată este ejectată. În perforația septului o parte din debitul ventriculului stâng este ejectată în ventriculul drept. Într-un mod analog insuficienței mitrale, scăderea presiunii sistolice din aortă prin metode mecanice (contrapulsația intraaortică cu balon) și/sau farmacologice (nitroglicerină sau nitroprusiat) pot reduce deteriorarea hemodinamică produsă de perforare.

Insuficiența mitrală (vezi și capitolul 237) Incidența raportată a suflului sistolic apical de insuficiență mitrală în timpul primelor câtorva zile după debutul infarctului miocardic variază larg (10-50% din pacienți), în funcție de populația studiată și de acuitatea observatorilor. Indiferent dacă este demonstrată auscultator sau angiografic, insuficiența mitrală prezintă importanță hemodinamică la numai o mică parte din acești pacienți.

Cea mai obișnuită cauză de insuficiență mitrală după infarctul miocardic este disfuncția valvei mitrale determinată de ischemie sau infarctizare. Dilatarea ventriculului drept sau modificarea mărimii sau formei ventriculului, datorate alterării contractilității sau formării anevrismului, determină tulburări ale contracției mușchilor papilari. Ruptura poate apărea la nivelul mușchiului papilar sau, mai frecvent, la nivelul capului mușchiului papilar. Funcția ventriculului stâng se poate deteriora dramatic cu suprapunerea regurgitării mitrale severe. Elementul major al diagnosticului diferențial este perforația septului ventricular, așa cum s-a discutat mai sus. Repararea sau înlocuirea chirurgicală a valvei mitrale poate fi urmată de o ameliorare spectaculoasă la pacienții la care insuficiența cardiacă acută este determinată în principal de insuficiența mitrală severă produsă de ruptura sau disfuncția mușchiului papilar și la care funcția miocardului este relativ bine conservată.

Dacă presiunea sistolică din aortă este scăzută la pacienții cu insuficiență mitrală, o fracție mai mare din debitul ventriculului stâng va fi ejectată anterograd, micșorându-se astfel fracția regurgitată. În acest scop, atât contrapulsația intraaortică cu balon, care reduce mecanic presiunea sistolică din aortă, cât și perfuzia cu nitroprusiat de sodiu sau cu nitroglicerină, care scade rezistența vasculară sistemică, au fost utilizate cu succes pentru stabilizarea temporară a pacienților cu insuficiență mitrală severă în cadrul infarctului miocardic acut. Ideal, tratamentul chirurgical definitiv ar trebui amânat până când este eradicată staza pulmonară și infarctul a avut timp să se cicatrizeze. Cu toate acestea, dacă starea hemodinamică și/sau clinică a pacientului nu se ameliorează sau stabilizează, tratamentul chirurgical ar trebui realizat, chiar în stadiul acut.

ARITMIILE (vezi și capitolele 230 și 231) Incidența aritmiilor instalate după infarctul miocardic este mai mare la pacienții observați precoce după debutul simptomelor. Mecanismele responsabile pentru aritmiile legate de infarct includ dezechilibrul sistemului nervos autonom, tulburări electrolitice, ischemia și conducerea lentă. Aritmia poate fi de obicei tratată cu succes dacă există disponibil personal calificat și echipament adecvat în momentul în care se instalează aritmia. Deoarece mortalitatea prin aritmie este mai mare în timpul primelor câteva ore după infarct este evident că eficacitatea terapiei este direct legată de viteza cu care pacienții ajung sub observație medicală. Tratamentul prompt al aritmiilor constituie un avantaj semnificativ al terapiei infarctului miocardic

Bătăi ventriculare premature Rareori, depolarizări ventriculare premature sporadice se întâlnesc la aproape toți pacienții cu infarct și nu necesită tratament. În timp ce în trecut, extrasistolele ventriculare frecvente, multifocale sau diastolice precoce (așa-numitele aritmii de alarmă) erau tratate de rutină cu medicamente antiaritmice pentru a reduce riscul de apariție a tahicardiei ventriculare și fibrilației ventriculare, în prezent tratamentul farmacologic este rezervat pacienților cu aritmii ventriculare susținute. *Tratamentul antiaritmic profilactic* (fie lidocaină intravenos precoce, fie agenți orali mai târziu) în absența tahiaritmiilor ventriculare importante clinic este *contraindicat* deoarece acest tratament poate chiar să crească mortalitatea tardivă. Beta-blocantele sunt eficiente în abolirea activității ectopice ventriculare la pacienții cu infarct și în prevenirea fibrilației ventriculare. Așa cum s-a prezentat mai sus (vezi „Blocanții receptorilor beta-adrenergici“), ele ar trebui să fie utilizate de rutină la pacienții fără contraindicații. În plus, hipokaliemia și hipomagneziemia sunt factori de risc pentru fibrilația ventriculară la pacienții cu infarct miocardic acut; concentrația serică a potasiului ar trebui adusă până la aproximativ 4,5 mmol/l și cea a magneziului la aproximativ 2 mmol/l.

Tahicardia ventriculară și fibrilația ventriculară În primele 24 h ale infarctului miocardic, tahicardia și fibrilația ventriculară se pot întâlni fără aritmii de alarmă anterioare. Apariția fibrilației ventriculare poate fi redusă prin administrarea profilactică a lidocainei intravenos. Totuși, nu s-a dovedit că acest mod de administrare reduce complet mortalitatea prin infarct miocardic acut. De fapt, pe lângă complicațiile extracardiace care se pot asocia utilizării lidocainei, aceasta poate predispune la bradicardie și asistolie. Datorită acestor motive și datorită tratamentului mai precoce al ischemiei

active, utilizării mai frecvente a beta-blocantelor și succesului aproape universal al cardioversiei electrice sau defibrilării, tratamentul *profilactic* de rutină cu antiaritmice nu mai este recomandat. El ar trebui rezervat pentru pacienții care nu pot ajunge la spital sau pentru cei tratați în spitale în care nu se asigură prezența constantă în unitatea de îngrijire a coronarienilor a unui medic sau a unei asistente antrenate în recunoașterea și tratamentul fibrilației ventriculare.

Tahicardia ventriculară susținută care este bine tolarată hemodinamic trebuie tratată cu un regim de lidocaină intravenos [bolus de 1-1,5 mg/kg; perfuzie cu 20-50 μg/kg/min], procainamidă (bolus de 15 mg/kg în 20-30 de minute; perfuzie de 1-4 mg/min), sau amiodaronă (bolus de 75-150 mg în 10-15 minute, urmat de perfuzie cu 1 mg/min în 6 ore și apoi cu 0,5 mg/min); dacă nu răspunde prompt, trebuie folosită electroversia (capitolul 231). Electroșocul (o descărcare nesincronizată de 200-300 J) este folosit imediat la pacienții cu fibrilație ventriculară sau atunci când tahicardia ventriculară determină deteriorare hemodinamică. Tahicardia ventriculară sau fibrilația ventriculară refractară la electroșoc poate răspunde după tratamentul cu epinefrină (1 mg intravenos sau 10 ml dintr-o soluție de 1:10.000 pe cale intracardiacă), bretilium (bolus de 5 mg/kg), sau amiodaronă (bolus de 75-150 mg).

Aritmiile ventriculare, inclusiv forma neobișnuită de tahicardie ventriculară cunoscută ca *torsada vârfurilor* (capitolul 231), se pot întâlni la pacienții cu infarct ca o consecință a altor probleme asociate (cum ar fi hipoxia, hipokalemia sau alte dezechilibre electrolitice) sau determinate de efectele toxice ale agenților care au fost deja administrați pacientului (cum ar fi digoxina sau chinidina). Ar trebui întotdeauna căutate asemenea cauze secundare.

Deși mortalitatea intraspitalicească este mare, supraviețuirea pe termen lung este bună în cazul pacienților care supraviețuiesc externării după fibrilație ventriculară *primară*, adică fibrilație ventriculară ca răspuns primar la ischemia acută și neasociată cu factori predispozanți cum ar fi insuficiență cardiacă congestivă, șoc, bloc de ramură sau anevrism ventricular. Acest prognostic este în contrast frapant cu cel al pacienților care dezvoltă fibrilație ventriculară *secundară* insuficienței severe de pompă. La pacienții care dezvoltă tahicardie ventriculară sau fibrilație ventriculară tardiv în cursul spitalizării (respectiv, după primele 48 de ore) rata mortalității este crescută și intraspitalicesc și pe termen lung. La acești pacienți este justificat studiul electrofiziologic (capitolul 231).

Ritmul idioventricular accelerat Ritmul idioventricular accelerat (RIVA, „tahicardie ventriculară lentă“), un ritm ventricular cu o frecvență de 60-100 bătăi/minut, se întâlnește la 25% din pacienții cu infarct miocardic. Adesea se întâlnește tranzitor în timpul tratamentului trombolitic în momentul reperfuziei. De obicei, frecvența RIVA este similară cu cea a ritmului sinusal care îl precede și îi urmează, această similitudine a frecvenței și efectele hemodinamice relativ minore făcând acest ritm dificil de depistat altfel decât prin monitorizare electrocardiografică. În cea mai mare parte, RIVA este benign și nu prevestește dezvoltarea tahicardiei ventriculare clasice. Cele mai multe episoade RIVA nu necesită tratament dacă pacientul este monitorizat cu atenție, întrucât degenerarea într-o aritmie mai severă este rară și, dacă ea se produce, în general RIVA poate fi tratat rapid cu un drog care crește frecvența sinusală (atropina).

Aritmiile supraventriculare Tahicardia sinusală este cea mai obișnuită aritmie de acest tip. Dacă ea se produce secundar altor cauze (cum ar fi anemia, febra, insuficiența cardiacă sau o disfuncție metabolică), problema inițială ar trebui să fie tratată prima. Cu toate acestea, dacă tahicardia sinusală pare a fi determinată de suprastimularea simpatică, așa cum se întâmplă în starea hiperdinamică, atunci ar trebui considerat tratamentul cu un beta-blocant. Alte aritmii obișnuite din acest grup sunt flutterul atrial și fibrilația atrială care sunt adesea secundare insuficienței ventriculare stângi. Dacă este prezentă insuficiența cardiacă, administrarea digoxinei este de obicei tratamentul de elecție pentru aritmiile supraventriculare. Dacă insuficiența cardiacă este absentă, beta-blocantele, verapamilul sau diltiazemul sunt alternative ideale, pentru controlul frecvenței ventriculare deoarece acești agenți pot ajuta de asemenea în controlul ischemiei. Dacă ritmul anormal persistă mai mult de 2 h cu o frecvență ventriculară mai mare de 120 bătăi/min sau dacă tahicardia induce insuficiență cardiacă, șoc sau ischemie (manifestată prin durere toracică sau modificări ECG), va fi utilizat electroșocul sincronizat (100-200 J).

Ritmurile joncționale accelerate sunt de diverse etiologii, dar pot fi observate la pacienții cu infarct posteroinferior. Supradozajul digitalei poate fi o altă cauză. La unii pacienți cu funcție ventriculară stângă sever compromisă, pierderea duratei adecvate a sistolei atriale conduce la o scădere importantă a debitului cardiac. Pacing-ul atriului drept sau al sinusului coronarian este indicat în asemenea situații.

Bradicardia sinusală Tratamentul bradicardiei sinusale este indicat dacă frecvența cardiacă mică determină compromitere hemodinamică. Atropina este cel mai util drog pentru creșterea frecvenței cardiace și va fi administrată intravenos în doză inițială de 0,5 mg. Dacă frecvența rămâne sub 50-60 bătăi/min, doze suplimentare a câte 0,2 mg până la o doză totală de 2,0 mg se pot administra. Bradicardia persistentă (< 40 bătăi/min) în ciuda atropinei poate fi tratată cu pacing electric. Izoproterenolul va fi evitat.

Tulburările de conducere atrioventriculare și intraventriculare (vezi și capitolul 230) Atât rata mortalității intraspitalicești cât și rata mortalității după externare ale pacienților cu bloc AV complet asociat cu infarct anterior este mult mai mare decât cea a pacienților cu infarct inferior care dezvoltă bloc AV. Această diferență este legată de faptul că blocul cardiac în infarctul inferior este rezultatul tonusului vagal crescut și/sau eliberării de adenozină și de aceea este tranzitoriu. În infarctul peretelui anterior, blocul cardiac este legat de obicei de disfuncția ischemică a sistemului de conducere, care este frecvent asociată cu necroza miocardică extinsă.

Pacing-ul electric temporar reprezintă o metodă eficientă de creștere a frecvenței cardiace la pacienții cu bradicardie indusă de blocul AV. Totuși, accelerarea frecvenței cardiace poate avea doar un impact limitat asupra prognosticului la pacienții cu infarct al peretelui anterior și bloc cardiac complet, la care dimensiunea mare a infarctului este factorul major determinant al prognosticului. Cu toate acestea, el ar trebui realizat dacă ameliorează hemodinamica. Dar pacing-ul pare a fi benefic la pacienții cu infarct inferoposterior care prezintă bloc cardiac complet asociat cu insuficiență cardiacă, hipotensiune, bradicardie marcată sau activitate ectopică ventriculară semnificativă. Un subgrup al acestor pacienți, cei cu infarct al ventriculului drept, adesea răspund prost la pacing-ul ventricular, datorită pierderii contribuției atriale la umplerea ventriculară. La asemenea pacienți pacing-ul secvențial atrioventricular bicameral poate fi necesar. Electrozii externi în pacingul noninvaziv trebuie poziționați în modul „demand“ pentru pacienții cu brahicardie sinusală (frecvență <50 bătăi/min) care nu răspund la terapie medicamentoasă, cu bloc AV de gradul II tip Mobitz II, bloc cardiac de gradul III sau bloc de ramură bifascicular (de ex. bloc de ramură dreaptă plus hemibloc anterior stâng). Studiile retrospective sugerează faptul că pacing-ul permanent poate reduce riscul de moarte subită pe termen lung datorat bradiaritmiilor la câțiva pacienți care prezintă bloc cardiac bifascicular persistent combinat cu bloc cardiac de gradul III tranzitor în timpul fazei acute a infarctului miocardic.

ALTE COMPLICAȚII **Angina recurentă** Angina recurentă apare la aproximativ 25% din pacienții spitalizați pentru infarct miocardic acut. Acest procent este chiar mai

mare la pacienții cu tromboliză reușită. Întrucât ischemia recurentă sau persistentă anunță adesea *extinderea* infarctului inițial sau *reinfarctarea* într-o nouă zonă miocardică și este asociată cu o dublare a riscului în urma infarctului miocardic acut, pacienții cu aceste simptome ar trebui luați în considerare pentru tromboliza repetată sau îndrumați spre arteriografie coronariană și revascularizare mecanică prompte. Administrarea repetată de agent trombolitic este o alternativă la revascularizația mecanică precoce.

Pericardita (vezi și capitolul 240) Frecătura pericardică și/sau durerea pericardică sunt frecvent întâlnite la pacienții cu infarct miocardic acut transmural. De obicei, această complicație poate fi tratată cu aspirină (650 mg de 4 ori pe zi). Este important să diagnosticăm corect durerea toracică din pericardită, întrucât aprecierea insuficientă poate conduce la diagnostic eronat de durere ischemică recurentă și/sau extindere a infarctului cu utilizarea consecutivă inadecvată a anticoagulantelor, nitraților, beta-blocantelor sau arteriografiei coronariene. Există posibilitatea ca anticoagulantele să poată provoca tamponadă în prezența pericarditei acute (manifestată fie prin durere, fie prin frecătură persistentă) și de aceea nu trebuie folosite dacă nu există o indicație obligatorie.

Un sindrom inconstant întâlnit (sindromul post-infarct miocardic sau sindromul Dressler) caracterizat prin febră și durere toracică pleuropericardică, este considerat a fi determinat de o pericardită, pleurită și/sau pneumonită autoimune. El poate apărea de la câteva zile la 6 săptămâni după infarctul miocardic și răspunde prompt la tratamentul cu salicilați.

Trombembolismul Trombembolismul evident clinic complică infarctul miocardic acut în aproximativ 10% din cazuri, dar leziunile embolice sunt descoperite la 20% din pacienți pe necropsii în serie, sugerând că trombembolismul este adesea mut clinic. Trombembolismul este considerat a fi o cauză importantă de deces la cel puțin 25% din pacienții cu infarct care decedează după internarea în spital. Emboliile arteriale au originea în trombii murali din ventriculul stâng, în timp ce cei mai mulți emboli pulmonari provin din venele membrelor inferioare.

Cel mai adesea trombembolismul se întâlnește în asociere cu infarcte întinse (în special anterioare), cu insuficiență cardiacă și cu vizualizare ecocardiografică a unui tromb în ventriculul stâng. Incidența emboliei arteriale dintr-un tromb cu originea în ventriculul care este sediul infarctului este mică, dar reală. Ecocardiografia bidimensională relevă trombii ventriculari stângi la aproximativ o treime din pacienții cu infarct al peretelui anterior, dar la puțini pacienți cu infarct inferior sau posterior. Embolismul arterial se prezintă adeseori ca o complicație majoră, cum ar fi hemipareza când este implicată circulația cerebrală sau hipertensiunea dacă este compromisă circulația renală. Când trombusul a fost clar evidențiat prin ecocardiografie sau alte tehnici sau când se vizualizează o zonă mare de anomalie cinetică regională parietală chiar în absența trombusului mural, anticoagularea sistemică trebuie practicată (în absența contraindicațiilor), deoarece incidența complicațiilor embolice pare să fie marcat scăzută cu asemenea terapie. Durata terapiei adecvate pentru terapie nu este cunoscută, dar probabil este prudentă o perioadă de 3-6 luni.

Anevrismul de ventricul stâng Termenul de *anevrism ventricular* este utilizat de obicei pentru a descrie *diskinezia* sau mișcarea paradoxală de expansiune localizată a peretelui. La pacienții cu anevrism ventricular, pentru ca volumul bătaie și debitul cardiac să fie menținute, fibrele miocardice trebuie să se scurteze mai mult; dacă ele nu sunt capabile să realizeze aceasta, funcția ventriculară per ansamblu este deteriorată. Anevrismele adevărate sunt alcătuite din țesut cicatriceal și nu este nici predispus și nici asociat cu ruptura cordului.

Complicațiile anevrismului de ventricul stâng, de obicei, nu se întâlnesc timp de săptămâni-luni de zile după infarctul miocardic; ele includ insuficiența cardiacă congestivă, embolia arterială și aritmiile ventriculare. Anevrismul apical este cel mai obișnuit și cel mai ușor de depistat prin examen clinic. Semnul fizic de cea mai mare valoare este un impuls apical dublu, difuz sau deplasat. Anevrismele ventriculare sunt rapid detectabile prin ecocardiografie bidimensională care de asemenea poate evidenția un tromb mural în interiorul unui anevrism.

Rareori, ruptura miocardului poate fi acoperită de pericardul adiacent rupturii, împreună cu organizarea de trombus și hematom. În timp, acest *pseudoanevrism* se mărește păstrând comunicarea cu cavitatea ventriculului stâng printr-un orificiu îngust. Deoarece adesea se produce ruptura spontană a unui pseudoanevrism, el ar trebui reparat chirurgical dacă este recunoscut.

APRECIEREA ȘI CONTROLUL RISCULUI POSTINFARCT

Au fost identificați mulți factori clinici care sunt asociați cu o creștere a riscului cardiovascular după recuperarea inițială în urma unui infarct miocardic. Câțiva din cei mai importanți factori sunt: simptome persistente de ischemie (spontană sau provocată), fracție de ejecție a ventriculului stâng diminuată (sub 40%), raluri la baze la examenul fizic sau stază pe radiografia toracică și aritmii ventriculare simptomatice. Alte aspecte asociate cu un risc crescut includ: infarct miocardic în antecedente, vârsta peste 70 ani, istoric de diabet, tahicardie sinusală prelungită, hipotensiune, apariția modificărilor segmentului ST în repaus fără angină („ischemie mută"), o electrocardiogramă semnal-mediată anormală, lipsa unei legături evidente arteră coronară-infarct (dacă angiografia este realizată) și bloc cardiac avansat persistent sau noi anomalii ale conducerii intraventriculare pe electrocardiogramă. Tratamentul trebuie să fie individualizat în funcție de importanța relativă a riscului (riscurilor) prezent. În scopul prevenirii reinfarctului și decesului după recuperare în urma infarctului miocardic, s-au elaborat strategii de evaluare a riscului după infarct. În perioada imediat următoare infarctului, această evaluare implică în general utilizarea testării noninvazive. La pacienții stabili, testele de stres la efort submaximal ar trebui realizate înainte de externare pentru a depista ischemia reziduală și activitatea ectopică ventriculară și pentru a furniza pacientului un program de exerciții pentru perioada de început a recuperării. Alternativ sau suplimentar, un test de stres la efort maximal (limitat de apariția simptomelor) poate fi realizat la 4-6 săptămâni după infarct. De asemenea, evaluarea funcției ventriculului stâng în repaus și în timpul efortului este de obicei justificată. Recunoașterea unei fracții de ejecție diminuate a ventriculului stâng prin ecocardiografie sau ventriculografie radioizotopică identifică pacienții care trebuie să primească IEC (vezi „Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei" mai sus). Pacienții cu angină apărută la eforturi relativ mici, cei care prezintă un defect reversibil mare la imagistica perfuziei sau o fracție de ejecție diminuată și ischemie demonstrabilă, precum și cei la care efortul provoacă aritmii ventriculare simptomatice ar trebui considerați cu risc crescut pentru infarct miocardic recurent sau deces prin aritmie, cateterismul cardiac cu angiografie coronariană și/sau evaluare electrofiziologică invazivă fiind de recomandat la aceștia.

Testele de efort pot ajuta de asemenea în indicarea efortului individualizat, care poate fi mai intens la pacienții care tolerează efortul fără semnele adverse indicate mai sus. În plus, testele de stress preexternare pot asigura un important beneficiu psihologic, furnizând pacientului încredere prin demonstrarea toleranței adecvate la efort. Mai mult, în special când aritmiile sau semnele de ischemie sunt identificate, pacientul va beneficia de asigurarea medicului că semnele obiective sugerează că nu există un pericol imediat.

În multe spitale programul de reabilitare cardiacă cu efort progresiv este inițiat în spital și continuat după externare. În

mod ideal, asemenea programe trebuie să includă o componentă educaţională care informează pacienţii despre boala lor şi factorii lor de risc.

Durata obişnuită de spitalizare pentru infarctul miocardic necomplicat este de 5-6 zile. Restul fazei de convalescenţă poate fi petrecut acasă. În timpul primelor 2 săptămâni pacientul va trebui să fie încurajat să-şi intensifice activitatea cu plimbări în interiorul casei şi în afară în sezoanele cu vreme bună. Activitatea sexuală normală poate fi reluată în timpul acestei perioade. După 2 săptămâni, medicul va regla activitatea pacientului pe baza toleranţei la efort. În timpul acestei perioade de activitate intensă pacientul trebuie să fie atent la oboseala profundă. Hipotensiunea posturală poate fi încă o problemă. Majoritatea pacienţilor vor putea reveni la serviciu în 2-4 săptămâni.

PREVENŢIA SECUNDARĂ A INFARCTULUI

O varietate de măsuri de prevenţie secundară sunt cel puţin parţial responsabile de ameliorarea mortalităţii şi morbidităţii pe termen lung după infarctul miocardic. Tratamentul îndelungat cu agent antiplachetar după infarctul miocardic este asociat cu o reducere de 25% a riscului de infarct recurent, accident vascular cerebral sau a mortalităţii cardiovasculare (cu 36 de evenimente mai puţin la 1.000 de pacienţi trataţi). În plus, la pacienţii trataţi cronic cu aspirină, infarctul miocardic tinde să fie mai mic şi să fie mai probabil non-Q ca aspect. IEC trebuie să fie utilizaţi indefinit la pacienţii cu semne clinice de insuficienţă cardiacă, cu scăderea moderată a fracţiei globale de ejecţie sau cu anomalie de cinetică parietală regională mare pentru a preveni remodelarea ventriculară tardivă şi evenimentele de ischemie recurentă.

Utilizarea cronică de rutină a beta-blocantelor oral pentru cel puţin 2 ani după infarctul miocardic acut a fost raportată de multe studii placebo-control bine conduse care au demonstrat convingător reducerea ratelor mortalităţii, morţii subite şi, în unele situaţii, a reinfarctului. În contrast, antagoniştii calciului nu sunt recomandaţi pentru prevenţia secundară de rutină.

Datele sugerează că warfarina scade mortalitatea tardivă şi incidenţa reinfarctului după un infarct miocardic acut. Deoarece studiile comparând terapia cu aspirină şi warfarină separate sau în combinaţie nu au fost încă definitivate, cei mai mulţi medici folosesc de rutină aspirina la toţi pacienţii fără contraindicaţii şi adaugă warfarina la pacienţii cu risc crescut de embolie (vezi „Tromboembolismul", mai sus).

În final, factorii de risc ai *aterosclerozei* (capitolul 242) ar trebui discutaţi cu pacientul şi, atunci când este posibil, modificaţi în sens favorabil. Ar trebui făcute eforturi în special pentru a asigura încetarea fumatului şi controlul hipertensiunii şi al hiperlipidemiei (nivelul ţintă al lipoproteinelor cu densitate joasă mai mic de 100 mg/dl). Suplimentar, ar trebui încurajate efortul fizic regulat şi diminuarea stresului emoţional. Terapia hormonală de substituţie trebuie avută în vedere la femeile în postmenopauză ce se recuperează după infarctul miocardic, deşi întrebarea dacă să se folosească această modalitate poate fi complexă date fiind preferinţele individuale ale pacientului şi riscul mic dar posibil de cancer de sân.

BIBLIOGRAFIE

AMERICAN HEART ASSOCIATION: *Heart and Stroke Facts: 1995 Statistical Supplement*. Dallas, American Heart Association, 1995

ANTIPLATELET TRIALISTS' COLLABORATION: Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 308:81, 1994

ANTMAN EM: Magnesium in acute MI. Timing is critical. Circulation 92:2367, 1995

ANTMAN EM: Overview of medical therapy. In R Califf (ed): *Acute Myocardial Infarction and Other Acute Ischemic Syndromes*, in E Braunwald (Series ed): *Atlas of Heart Diseases*, vol. 8. Philadelphia, Current Medicine, 1996

ANTMAN EM et al: Evaluation of a rapid bedside assay for detection of serum cardiac troponin T. J Am Med Assoc 273:1279, 1995

CALIFF RM: Acute myocardial infarction. In *Cardiovascular Therapeutics*, TW Smith (ed). Philadelphia, Saunders, 1996, p 127

CALIFF RM, BENGTSON JR: Cardiogenic shock. N Engl J Med. 330:1724, 1994

COMMITTEE ON RADIONUCLIDE IMAGING: ACC/AHA Task Force Report: Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. J Am Coll Cardiol 25:521, 1995

EPSTEIN AE et al: Mortality following ventricular arrhythmia suppression by encainide, flecainide, and moricizine after myocardial infarction. The original design concept of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). J Am Med Assoc 270:2451, 1993

FALK E et al: Coronary plaque disruption. Circulation 92:657, 1995

FIBRINOLYTIC THERAPY TRIALISTS (FTT) COLLABORATIVE GROUP: Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: Collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Lancet 343:311, 1994

FUSTER V et al: The pathophysiology of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med. 326:242, 1992

GOLDMAN, L: Cost and quality of life: Thrombolysis and primary angioplasty. J Am Coll Cardiol 25:38S, 1995

JULIAN D, BRAUNWALD E (eds): *Management of Acute Myocardial Infarction*, London, Saunders, 1994

KINCH JW, RYAN TJ: Right ventricular infarction. N Engl J Med 330:1211, 1994

LIBBY P: Molecular basis of the acute coronary syndromes. Circulation 91:2844, 1995

MAGGIONI AP et al: Age-related increase in mortality among patients with first myocardial infarctions treated with thrombolysis. N Engl J Med 329:1442, 1993

MICHELS KB, YUSUF S: Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates? A quantitative verview (meta-analysis) of the randomized clinical trials. Circulation 91:476, 1995

NATIONAL HEART ATTACK ALERT PROGRAM COORDINATING COMMITEE– 60 MINUTES TO TREATMENT WORKING GROUP: Emergency department: Rapid identification and treatment of patients with acute myocardial infarction. Ann Emerg Med. 23:311, 1994

PATRONO C: Aspirin as an antiplatelet drug. N Engl J Med 330:1287, 1994

PFEFFER JM et al: Angiotensin-converting enzyme inhibition and ventricular remodeling after myocardial infarction. Annu Rev Physiol 57:805, 1995

RAVKILDE J et al: Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction. Analysis of 28 months of follow-up in 196 patients. J Am Coll Cardiol 25:574, 1995

ROGERS W et al: Treatment of myocardial infarction in the United States (1990 to 1993). Observations from the National Registry of Myocardial Infarction. Circulation 90:2103, 1994

RYAN TJ et al: Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 28:1328, 1996

THE GUSTO INVESTIGATORS: An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 329:673, 1993

THE TIMI IIIB INVESTIGATORS: Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: Results of the TIMI IIIB Trial. Circulation 89:1545, 1994

VAN BERGEN PFMM et al: Costs and effects of long-term oral anticoagulant treatment after myocardial infarction. J Am Med Assoc. 273: 925,1995

WEISMAN HF, HEALY B: Myocardial infarct expansion, infarct extension, and reinfarction: Pathophysiologic concepts. Prog Cardiovasc Dis 30:73, 1987

YUSUF S et al: Beta blockade during and after myocardial infarction: An overview of the randomized trials. Prog Cardiovasc Dis 27:335, 1985

244 *Andrew P. Selwyn, Eugene Braunwald*

BOALA CARDIACĂ ISCHEMICĂ

ETIOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE

Ischemia se referă la o lipsă a oxigenului datorată perfuziei inadecvate care rezultă dintr-un dezechilibru între raportul și necesarul de oxigen. Cea mai obișnuită cauză a ischemiei miocardice este ateroscleroza la nivelul arterelor coronare epicardice. Boala arterială coronariană (BAC) este boala cea mai comună, gravă, cronică, amenințătoare de viață din Statele Unite, unde mai mult de 11 milioane de persoane au BAC. Această situație cauzează mai multe decese, invaliditate și costuri economice decât multe alte boli.

Prin îngustarea lumenului arterelor coronare, ateroscleroza produce o scădere absolută a perfuziei miocardice în stare bazală și limitează creșterile adecvate ale perfuziei atunci când necesarul de flux sanguin este mărit. De asemenea, fluxul sanguin coronar poate fi limitat prin trombi arteriali, spasm și, rareori, emboli coronari, precum și prin stenozarea ostială datorată aortitei luetice. Anomaliile congenitale, cum ar fi originea anormală a arterei coronare descendente anterioare stângi din artera pulmonară, pot determina ischemie și infarct miocardic la sugar, dar această cauză este foarte rară la adulți. De asemenea, ischemia miocardică poate apărea dacă necesitățile de oxigen ale miocardului sunt anormal crescute, așa cum se întâmplă în hipertrofia ventriculară severă indusă de hipertensiune sau de stenoza aortică. Aceasta din urmă se poate manifesta cu angină, care nu se poate diferenția de cea produsă de ateroscleroza coronariană. O cauză rară de ischemie miocardică este reprezentată de reducerea capacității sângelui de a transporta oxigenul, cum ar fi în anemia extrem de severă sau în prezența carboxihemoglobinei. Nu rareori, două sau mai multe cauze de ischemie pot coexista, cum ar fi o creștere a necesarului de oxigen, determinată de hipertrofia ventriculară stângă și o reducere a aportului de oxigen secundar aterosclerozei coronariene. Adesea, asemenea combinație conduce la manifestări clinice de ischemie.

Deși arterele coronare epicardice mari sunt capabile de constricție și relaxare, la persoanele sănătoase ele servesc în mare măsură drept conducte și sunt cunoscute ca *vase de conductanță,* în timp ce arteriolele intramiocardice prezintă în mod normal modificări remarcabile ale tonusului și de aceea sunt cunoscute ca *vase de rezistență.* Constricția anormală sau insuficienta dilatare normală a vaselor coronare de rezistență poate cauza de asemenea ischemie. Când produc angină, această situație este recunoscută uneori ca *angină microvasculară.*

Circulația coronariană normală este dominată și controlată de necesitățile de oxigen ale miocardului. Acest necesar este satisfăcut prin capacitatea patului vascular coronar de a-și varia considerabil rezistența (și deci fluxul sanguin), în timp ce miocardul extrage un procent înalt și relativ fix de oxigen (capitolul 13). În mod normal, arteriolele intramiocardice de rezistență au o imensă capacitate de dilatare. În timpul efortului și stresului emoțional nevoile de oxigen se modifică și afectează rezistența vasculară coronariană, reglând astfel aportul de sânge și oxigen (*reglare metabolică*). De asemenea, vase coronariene de rezistență se adaptează la alterările fiziologice ale presiunii sanguine cu scopul de a menține fluxul sanguin coronarian la niveluri corespunzătoare nevoilor miocardice (*autoreglare*).

ATEROSCLEROZA CORONARIANĂ (vezi și capitolul 242) Arterele coronariene epicardice reprezintă o localizare majoră a aterosclerozei. Se consideră că factorii de risc majori ai aterosclerozei (LDL plasmatic crescut, HDL plasmatic scăzut, fumatul, diabetul zaharat și hipertensiunea) perturbă funcțiile normale ale endoteliului vascular. Disfuncția endoteliului vascular și o interacțiune anormală cu monocitele și plachetele sanguine determină acumularea subintimală de lipide anormale, celule și resturi celulare (adică plăci ateromatoase) care se dezvoltă cu viteze diferite în diferitele segmente ale arborelui coronarian epicardic și eventual conduc la reduceri segmentare ale calibrului vascular. Relația dintre fluxul pulsatil și stenoza lumenului este complexă, dar experimentele au arătat că atunci când o stenoză reduce aria vasculară de secțiune cu aproximativ 75% necesarul miocardic crescut nu mai poate fi satisfăcut nici prin dublarea fluxului la nivelul coronarian respectiv. Atunci când aria lumenului vascular este redusă cu mai mult de aproximativ 80%, fluxul sanguin în repaus poate fi scăzut, iar diminuări minore suplimentare ale orificiului stenotic pot reduce dramatic fluxul coronarian și pot determina ischemie miocardică.

Stenozarea aterosclerotică segmentară a arterelor coronare epicardice este produsă cel mai obișnuit de formarea unei plăci aterosclerotice, care este expusă la fisurare, hemoragie și tromboză. Oricare din aceste evenimente poate agrava temporar obstrucția, reducând fluxul sanguin coronarian și determinând manifestări clinice de ischemie miocardică, așa cum sunt descrise în continuare. Localizarea obstrucției va influența mărimea zonei de miocard care devine ischemic, determinând astfel severitatea manifestărilor clinice. Stenoza coronariană severă și ischemia miocardică sunt frecvent însoțite de dezvoltarea vaselor colaterale, în special atunci când stenoza se dezvoltă progresiv. Aceste vase pot furniza flux sanguin suficient pentru a menține viabilitatea miocardului în repaus, atunci când sunt bine dezvoltate, dar nu și în situațiile care necesită flux crescut.

Dacă stenoza severă a unei artere epicardice proximale a redus aria de secțiune cu mai mult de 70%, vasele de rezistență distale (atunci când ele funcționează normal) se dilată pentru a reduce rezistența vasculară și a menține fluxul sanguin coronariar. Se dezvoltă astfel un gradient de presiune la nivelul stenozei proximale, iar presiunea sanguină distal de stenoză scade. Atunci când vasele de rezistență sunt dilatate maximal, fluxul sanguin miocardic devine dependent de presiunea din artera coronară aflată distal de obstrucție. În aceste circumstanțe, ischemia în regiunea perfuzată de artera stenozată poate fi precipitată de creșterea necesarului de oxigen cauzat de activitatea fizică, de stresul emoțional și/sau de tahicardie. Modificările calibrului arterei coronare stenozate datorate vasomotricității fiziologice, spasmului patologic sau dopurilor plachetare mici pot modifica echilibrul critic dintre aportul și necesarul de oxigen, precipitând astfel ischemia miocardică.

EFECTELE ISCHEMIEI Oxigenarea necorespunzătoare indusă de ateroscleroza coronariană poate produce perturbări tranzitorii ale funcțiilor mecanice, biochimice și electrice ale miocardului. Dezvoltarea bruscă a ischemiei severe, așa cum se întâmplă în ocluzia totală sau subtotală este asociată cu pierderea aproape instantanee a contracției și relaxării musculare normale. Perfuzia relativ redusă a subendocardului produce ischemie mai intensă a acestei porțiuni a peretelui. Ischemia unor arii largi ale ventriculului va produce insuficiență ventriculară stângă tranzitorie și, dacă mușchii papilari sunt implicați, insuficiența mitrală poate complica acest eveniment. Atunci când evenimentele ischemice sunt tranzitorii, ele pot fi asociate cu angina pectorală; dacă sunt prelungite, ele pot determina necroză și cicatrizare miocardică cu sau fără tablou clinic de infarct miocardic acut (vezi capitolul 243). Ateroscleroza coronariană este un proces localizat care determină de obicei ischemie neuniformă. Perturbările regionale ale contractilității ventriculare produc bombare segmentară (diskinezie) și pot reduce mult eficiența funcției de pompă a miocardului.

La baza acestor perturbări ale funcției mecanice se află o gamă largă de anomalii ale metabolismului, funcției și structurii celulare. Atunci când este oxigenat, miocardul normal meta-

bolizează acizii grași și glucoza până la dioxid de carbon și apă. În cazul lipsei severe de oxigen, acizii grași nu pot fi oxidați și glucoza este descompusă până la lactat; pH-ul intracelular scade, la fel și rezervele miocardice de fosfați macroergici, adenozin trifosfat (ATP) și creatin fosfat. Funcția alterată a membranei celulare determină reflux de potasiu și influx de sodiu în miocite. Severitatea și durata dezechilibrului dintre aportul și necesarul de oxigen al miocardului sunt factori care decid dacă deteriorarea este reversibilă sau permanentă, cu necroză miocardică consecutivă.

De asemenea, ischemia produce modificări electrocardiografice (ECG) caracteristice, cum ar fi anomalii ale repolarizării, așa cum sunt evidențiate prin negativarea undei T și, mai târziu când e mai gravă, prin denivelarea segmentului ST (capitolul 228). Subdenivelarea tranzitorie a segmentului ST reflectă adesea ischemie subendocardică, în timp ce supradenivelarea tranzitorie a segmentului ST este considerată a fi produsă de ischemia transmurală mai severă. O altă consecință importantă a ischemiei miocardice este instabilitatea electrică, întrucât aceasta poate determina tahicardie ventriculară sau fibrilație ventriculară (capitolul 231). Tahiaritmiile ventriculare maligne induse de ischemie (capitolul 39) explică decesul în cazul celor mai mulți pacienți cu moarte subită și cardiopatie ischemică.

BOALA CORONARIANĂ ASIMPTOMATICĂ ÎN COMPARAȚIE CU CEA SIMPTOMATICĂ În țările vestice, studiile postmortem ale victimelor accidentelor și ale conflictelor militare au arătat că ateroscleroza coronariană începe adesea să se dezvolte înainte de vârsta de 20 ani și este larg răspândită chiar printre adulții care au fost asimptomatici în timpul vieții. Atunci când sunt luate în considerare toate grupele de vârstă, cardiopatia ischemică este cea mai obișnuită cauză a decesului, nu numai la bărbați, ci și la femei (capitolul 6). La persoanele asimptomatice, testele de efort pot evidenția semne de ischemie miocardică silențioasă, adică modificări electrocardiografice induse de efort, neînsoțite de angină; studiile de angiografie coronariană la asemenea persoane dezvăluie frecvent boală coronariană obstructivă (pagina 1517). Necropsiile pacienților cu boală coronariană obstructivă care nu au prezentat în antecedente manifestări clinice de ischemie miocardică evidențiază adesea cicatrice macroscopice secundare infarctului miocardic în regiunile irigate de arterele coronare suferinde. Potrivit studiilor populaționale, aproximativ 25% din pacienții care supraviețuiesc infarctului miocardic acut pot să nu ajungă sub supraveghere medicală, acești pacienți având același prognostic nefavorabil ca și cei care se prezintă cu sindromul clinic clasic (capitolul 243). Moartea subită poate fi neașteptată și este o manifestare frecventă de debut a cardiopatiei ischemice (capitolul 39). De asemenea, pacienții se pot prezenta cu cardiomegalie și insuficiență cardiacă, secundare deteriorării ischemice a miocardului ventricular stâng, care nu determină simptome înainte de dezvoltarea insuficienței cardiace; această situație este cunoscută drept *cardiomiopatie ischemică*. Spre deosebire de faza asimptomatică a cardiopatiei ischemice, faza simptomatică este caracterizată prin disconfort toracic, datorat fie anginei pectorale, fie infarctului miocardic acut (capitolul 243). În faza simptomatică, pacientul poate prezenta o evoluție staționară sau progresivă, poate reveni la stadiul asimptomatic sau poate deceda subit.

ANGINA PECTORALĂ STABILĂ

Acest sindrom clinic episodic este determinat de ischemia miocardică tranzitorie. Diferite boli care determină ischemia miocardică, precum și numeroasele forme de disconfort cu care ea poate fi confundată, sunt discutate în capitolul 13. Bărbații constituie aproximativ 70% din toți pacienții cu angină pectorală și o proporție chiar mai mare la cei mai tineri de 50 ani.

ISTORIC Pacientul tipic cu angină este un bărbat în vârstă de 50-60 ani sau o femeie în vârstă de 65-75 ani, care solicită asistență medicală pentru disconfort toracic supărător sau înspăimântător, descris de obicei ca o greutate, presiune, strivire, sufocare, asfixie și numai rareori ca durere francă. Atunci când pacientului i se cere să localizeze senzația, el sau ea va apăsa în mod tipic pe stern, uneori cu pumnul strâns, pentru a indica un disconfort retrosternal, central, resimțit ca o senzație de constricție. Acest simptom este de obicei de natură crescendo-descrescendo și durează 1-5 minute. Angina poate iradia spre umărul stâng și spre ambele brațe și în special spre fața ulnară a antebrațului și a mâinii. De asemenea, ea poate apărea în sau iradia spre spate, gât, maxilar, dinți și epigastru.

Deși episoadele de angină sunt tipic determinate de efort (exerciții fizice, mers rapid sau activitate sexuală) sau emoție (stres, supărare, spaimă sau frustrare) și sunt atenuate de repaus, ele pot apărea și în repaus (vezi „Angina pectorală instabilă“, pag. 1515) sau noaptea, în timp ce pacientul este culcat (angina de decubit). Pacientul poate fi trezit din somn de disconfortul toracic tipic și de dispnee. Fiziopatologia anginei nocturne este asemănătoare cu cea a dispneei paroxistice nocturne (capitolul 233), fiind produsă de mărirea volumului sanguin intratoracic care apare în clinostatism și produce o creștere a dimensiunii cordului și a necesarului de oxigen al miocardului, ceea ce determină ischemie și insuficiență ventriculară stângă tranzitorie.

Pragul de efort care determină apariția anginei pectorale variază de la persoană la persoană și poate varia cu momentul din zi și starea emoțională. Mulți pacienți menționează un prag fix de apariție a anginei, care survine previzibil la un anumit nivel al activității. La acești pacienți aportul de oxigen este fix și ischemia este precipitată de creșterea necesarului de oxigen al miocardului. La alți pacienți, pragul de apariția a anginei poate varia considerabil într-o zi și de la zi la zi. La astfel de pacienți, variațiile în aportul de oxigen, datorate mai probabil modificărilor nivelului tonusului vascular coronar, pot juca un rol important. Un pacient poate prezenta simptome dimineața, după un efort minor (o plimbare scurtă sau bărbierit) și până la amiază poate fi capabil de efort mult mai mare fără simptome. Angina poate fi precipitată de activități neobișnuite, un prânz bogat sau expunerea la frig.

Durerea toracică ascuțită, de scurtă durată sau durerea surdă, prelungită, localizată în regiunea submamară stângă este rareori determinată de ischemia miocardică. Cu toate acestea, angina pectorală poate avea localizare atipică și poate să nu fie strict legată de factorii declanșatori. Mai mult, acest simptom se poate exacerba și remite în zile, săptămâni sau luni și apariția lui poate fi sezonieră.

Anamneza amănunțită a pacientului cu suspiciune de cardiopatie ischemică este importantă pentru a descoperi antecendente familiale de cardiopatie ischemică prematură (sub vârsta de 45 ani la rudele de gradul întâi bărbați și sub 55 ani la rudele de sex feminin), diabet, hiperlipidemie, hipertensiune, fumat și alți factori de risc pentru ateroscleroza coronariană.

EXAMEN FIZIC Examenul fizic este adesea normal la pacienții cu angină stabilă. Aspectul general al pacientului poate dezvălui semne ale factorilor de risc asociați cu ateroscleroza coronariană, cum ar fi xantelasma, xantomul (capitolul 242) sau leziuni cutanate diabetice. De asemenea, pot exista semne de anemie, boală tiroidiană și pete nicotinice pe vârfurile degetelor datorate fumatului. Palparea poate dezvălui artere periferice îngroșate sau absente, semne de mărire a cordului și contracția anormală a inimii (akinezie sau diskinezie ventriculară stângă). Examenul fundului de ochi poate evidenția reflexe luminoase accentuate și încrucișări arteriovenoase determinate de hipertensiune (tabelul 35-2), în timp ce auscultația poate descoperi sufluri arteriale, un zgomot III și/sau IV și, dacă ischemia acută sau infarctul precedent au deteriorat funcția mușchilor papilari, un suflu sistolic apical, datorat insuficienței

mitrale. Aceste semne auscultatorii sunt cel mai bine apreciate când pacientul se află în decubit lateral stâng. Stenoza aortică, insuficiența aortică (capitolul 237) hipertensiunea pulmonară și cardiomiopatia hipertrofică (capitolul 239) trebuie excluse, întrucât aceste afecțiuni pot determina angină chiar în absența bolii coronariene. Examinarea în timpul unui acces anginos este utilă, întrucât ischemia poate determina insuficiență ventriculară stângă tranzitorie cu apariția unui zgomot III și/sau IV, un apex cardiac diskinetic, insuficiență mitrală și chiar edem pulmonar.

EXAMENE DE LABORATOR Deși diagnosticul de cardiopatie ischemică poate fi realizat pe baza relatării unui istoric tipic, un număr de teste de laborator simple pot fi utile. Urina ar trebui examinată pentru a căuta semne de diabet zaharat și boală renală, întrucât ambele afecțiuni pot accelera ateroscleroza. În mod asemănător, examenul sângelui ar trebui să includă dozări ale lipidelor (colesterol total, cu densitate mică și cu densitate mare), glicemie, creatinină, hematocrit și, dacă examenul clinic o indică, funcția tiroidiană. O radiografie toracică este importantă, întrucât ea poate evidenția unele consecințe ale cardiopatiei ischemice, cum ar fi mărirea cordului, anevrism ventricular sau semne de insuficiență cardiacă. Calcificarea arterelor coronare poate fi identificată uneori prin fluoroscopie toracică. Aceste semne pot susține diagnosticul de boală coronariană și sunt importante pentru evaluarea gradului deteriorării cardiace și a eficacității tratamentului insuficienței cardiace.

Electrocardiograma Un ECG cu 12 derivații înregistrat în repaus este normal la aproximativ jumătate din pacienți cu angina pectorală tipică, dar pot exista semne ale unui infarct miocardic vechi (capitolul 228). Cu toate că anomaliile de repolarizare, adică modificări ale undei T și segmentului ST și tulburări ale conducerii intraventriculare în repaus, sunt sugestive pentru cardiopatia ischemică, ele sunt nespecifice, întrucât pot fi întâlnite și în boli ale pericardului, miocardului, boli valvulare sau în anxietate, modificări de postură, droguri sau boli esofagiene. Modificările tipice ale segmentului ST și undei T care însoțesc episoadele de angină pectorală și dispar după aceea sunt mai specifice. Modificările cele mai caracteristice includ denivelarea segmentului ST, care este asemănătoare în toate privințele cu cea indusă în timpul unui test de efort (vezi în continuare). Segmentul ST este de obicei subdenivelat în timpul crizei de angină, dar poate fi supradenivelat – uneori mult supradenivelat, ca în angina Prinzmetal.

Testul de efort Testul cel mai larg utilizat în diagnosticul de cardiopatie ischemică implică înregistrarea unui ECG cu 12 derivații înainte, în timpul și după efortul fizic pe un covor rulant sau utilizând o bicicletă ergometrică. Testul constă într-o creștere progresivă standardizată a efortului, în timp ce ECG-ul, simptomele și tensiunea arterială brahială ale pacientului sunt monitorizate continuu. Performanța este limitată de apariția simptomelor și testul este întrerupt când apar semne de disconfort toracic, senzație de sufocare, amețeală, oboseală, subdenivelare a segmentului ST mai mare de 0.2 mV (2 mm), o scădere a presiunii sanguine sistolice sub 10 mmHg sau apariția unei tahiaritmii ventriculare. Acest test urmărește să descopere orice limitare a performanțelor la efort și să stabilească relația dintre disconfortul toracic și semnele electrocardiografice tipice de ischemie miocardică. Răspunsul segmentului ST la ischemie este definit, în general, ca subdenivelare orizontală a segmentului ST cu mai mult de 0,1 mV sub linia izoelectrică (adică segmentul PR) și cu durată mai mare de 0,08 s. Acest tip de subdenivelare este denumit „undă pătrată“ sau „platou“ și este orizontală sau descendentă (figura 244-1). Modificările ascendente sau joncționale ale segmentului ST nu sunt considerate caracteristice ischemiei și nu constituie un test pozitiv. De asemenea, cu toate că anomaliile undei T, tulburările de conducere și aritmiile ventriculare care apar în timpul efortului ar trebui notate, ele nu au valoare diagnostică. Testele de efort negative în care frecvența cardiacă țintă (85% din frecvența cardiacă maximă pentru vârsta și sexul pacientului) nu este atinsă, sunt considerate a nu avea valoare diagnostică. La aplicarea și interpretarea testului ECG de efort, ar trebui în primul rând luată în considerare probabilitatea ca boala cardiacă să existe la pacientul sau la populația supuse studiului (respectiv probabilitatea pretest). Rezultate fals pozitive sau fals negative pot apare în general la 15% din cazuri. Totuși, un rezultat pozitiv la efort sugerează probabilitatea existenței cardiopatiei ischemice în procent de 98% la bărbații peste vârsta de 50 ani cu istoric de angină pectorală tipică care dezvoltă durere toracică în timpul testului. Probabilitatea scade progresiv și semnificativ la cei cu durere toracică atipică și la persoane asimptomatice. Incidența testelor fals pozitive este crescută la bărbații asimptomatici sub vârsta de 40 ani sau la femeile în premenopauză fără factori de risc pentru ateroscleroză prematură (teorema Bayes – tabelul 3-3). Incidența crește de asemenea la pacienții care primesc droguri cardioactive cum ar fi digitala și chinidina sau la cei cu tulburări ale conducerii intraventriculare, anomalii ale segmentului ST și undei T în repaus, hipertrofie miocardică sau niveluri serice anormale de potasiu. Boala obstructivă limitată la artera coronară circumflexă poate determina un test de efort fals negativ, întrucât porțiunea posterioară a cordului, pe care acest vas o irigă, nu este bine reprezentată pe cele 12 derivații ECG de suprafață. Întrucât, în general sensibilitatea electrocardiogramei de stres este doar de aproximativ 75%, un rezultat negativ nu exclude boala cardiacă ischemică, deși probabilitatea unei boli coronariene trivasculare sau de ramură stângă este extrem de neverosimilă.

Medicul ar trebui să fie prezent pe tot parcursul testului la efort și este important să se măsoare durata totală a efortului, timpul până la apariția disconfortului toracic și a modificării de tip ischemic a segmentului ST, lucrul mecanic extern (în general, exprimat ca un stadiu al exercițiului) și lucrul mecanic intern; ultimul este reprezentat de produsul frecvență cardiacă × presiune sanguină. Gradul subdenivelării segmentului ST și timpul necesar pentru dispariția acestor modificări electrocardiografice sunt de asemenea importante. Deoarece riscurile testării la efort sunt mici, dar reale – estimate la o complicație letală și două neletale la zece mii de teste – echipamentul pentru resuscitare ar trebui să fie la îndemână. Testele la efort modificate (limitate mai curând de frecvența cardiacă decât de simptome) pot fi practicate fără riscuri la 7 zile după infarctul miocardic.

Răspunsul normal la efort include o creștere progresivă a frecvenței cardiace și a presiunii sanguine. Creșterea insuficientă

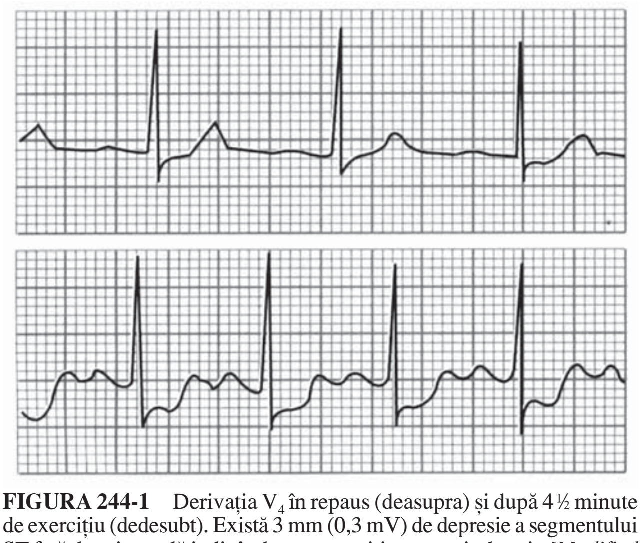


FIGURA 244-1 Derivația V_4 în repaus (deasupra) și după 4 ½ minute de exercițiu (dedesubt). Există 3 mm (0,3 mV) de depresie a segmentului ST față de orizontală indicând un test pozitiv pentru ischemie *[Modified from BR Chaitman Exercise Stress Testing in E. Braunwald (ed), Heart Disease, 5th ed, Philadelphia, Saunders, 1997, pp. 153-176.]*

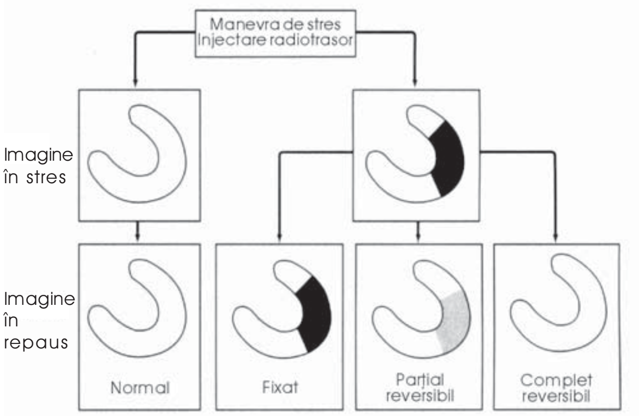


FIGURA 244-2 Interpretarea imaginilor de stres (efort) și a imaginilor cu perfuzia miocardică în repaus. O imagine normală va arăta acumularea omogenă a radiotrasorului la efort și repaus (sau întârziată). Aria cu scăderea captării radiotrasorului (care apare ca o zonă mai întunecată a imaginii de perfuzie) se referă la *defect*. Un pacient cu un defect de perfuzie fix are o imagine de stres anormală și o imagine identică a redistribuției în repaus sau întârziată (cicatrice). Un defect de perfuzie parțial reversibil apare ca o imagine de stres anormală și ca o imagine de repaus îmbunătățită, dar încă anormală (ischemie și cicatrice). Un defect de perfuzie reversibil apare ca o imagine de stres anormală și o imagine de repaus normală (ischemie). *[From F J Wackers, in GA Beller (ed) Chronic Ischemic Heart Desease, in E. Braunwald (series ed), Atlas of Heart Desease, Philadelphia, current Medicine, 1994.]*

a presiunii sanguine sau o scădere reală a presiunii sanguine cu semne de ischemie în timpul testului de efort sunt semne importante de prognostic nefavorabil, întrucât pot reflecta disfuncția globală a ventriculului stâng, indusă de ischemie. Prezența durerii sau a subdenivelării mari a segmentului ST (> 0,2 mV) la un efort mic și subdenivelarea segmentului ST care persistă mai mult de cinci minute după terminarea efortului vor mări specificitatea testului și sugerează cardiopatie ischemică severă și cu risc crescut pentru evenimente adverse ulterioare.

Testul la efort poate avea o sensibilitate mai mare prin administrarea intravenoasă a unui radioizotop, cum ar fi taliu 201 sau tehnețiu 99m sestamibi în timpul exercițiului (sau stresul farmacologic), pentru a evalua perfuzia miocardică la stres; în ambele cazuri, imaginea este înregistrată imediat după încetarea exercițiului și 4 ore mai târziu (figura 244-2). În realizarea angiografiei radioizotopice tehnețiu 99m poate fi utilizat de asemenea pentru marcarea volumului sanguin. Această tehnică poate furniza informații despre dimensiunea volumului ventricular și fracția de ejecție în repaus și în timpul efortului. O reducere a fracției de ejecție în timpul efortului este un semn important deși nespecific și sugerează prezența ischemiei severe și/sau a bolii coronariene multivasculare.

O proporție importantă a pacienților care necesită testare la efort noninvazivă pentru a identifica ischemia miocardică și riscul crescut al evenimentelor coronariene nu pot face efort datorită bolii vasculare periferice sau musculo-scheletale. În aceste circumstanțe, dipiridamolul sau adenozina intravenos pot fi utilizate în locul testului de efort. Dezvoltarea unui defect de perfuzie tranzitor la un trasor cum ar fi taliu radioactiv sau tehnețiu 99m sestamibi este utilizată pentru depistarea ischemiei miocardice. Monitorizarea în ambulatoriu a electrocardiogramei poate evalua ischemia miocardică sub formă de episoade de subdenivelare a segmentului ST. Aceste tehnici noi sunt sensibile și capabile să identifice pacienții cu ischemie care prezintă risc crescut pentru evenimente coronariene.

Ecocardiografia bidimensională a ventriculului stâng poate evalua global și regional anomaliile de mișcare ale peretelui, datorate infarctului miocardic sau ischemiei persistente. Ecografia de stres (efort sau dobutamină) poate vizualiza apariția regiunilor de akinezie sau diskinezie care nu sunt prezente în rest. În diagnosticul BAC ecocardiografia de stres, asemănător imaginii ce evidențiază perfuzia miocardică la stres, este mai sensibilă decât electrocardiograma de stres.

Arteriografia coronariană (capitolul 229) Această metodă de diagnostic evidențiază anatomia coronarelor și poate fi utilizată pentru a depista semne importante de ateroscleroză coronariană sau pentru a exclude această afecțiune. În acest mod putem aprecia severitatea leziunilor obstructive și, atunci când este combinată cu angiocardiografia ventriculară stângă, poate evalua atât funcția globală, cât și pe cea regională a ventriculului stâng.

Indicații Arteriografia coronariană este indicată la: (1) pacienții cu angină pectorală cronică stabilă sau instabilă cu simptomatologie severă în ciuda tratamentului medical și care sunt luați în considerare pentru revascularizare, adică angioplastia coronariană transluminală percutană (PTCA) sau chirurgia de bypass coronar cu grefon; (2) pacienții cu simptome severe care prezintă dificultăți de diagnostic, la care este necesară confirmarea sau excluderea diagnosticului de boală coronariană; și (3) pacienții care, pe baza semnelor de ischemie severă furnizate de testele noninvazive, sunt suspectați a avea risc crescut de evenimente coronariene susținute indiferent de prezența sau severitatea simptomelor.

Exemple ale altor situații clinice posibile includ:

1. Pacienți cu disconfort toracic sugestiv pentru angina pectorală, dar un test de efort negativ, care necesită un diagnostic definitiv pentru a lua o decizie în privința tratamentului medical, diminuării stresului psihic, profesiunii, planning-ului familial sau asigurării de sănătate.
2. Pacienții care au fost internați de mai multe ori pentru suspiciune de infarct miocardic acut, dar la care acest diagnostic nu a fost stabilit și la care trebuie determinată prezența sau absența bolii coronariene.
3. Pacienții cu profesiuni care implică siguranța altor persoane (de exemplu aviatori), care prezintă simptome îndoielnice, teste neinvazive suspecte sau pozitive, la care există suspiciuni îndreptățite privind starea arterelor coronare.
4. Pacienții cu stenoza aortică sau cardiomiopatie hipertrofică și angină, la care durerea ar putea fi determinată de boala coronariană.
5. Pacienții de sex masculin în vârstă de 45 ani sau de sex feminin în vârstă de 55 ani sau mai vârstnici la care se va realiza înlocuirea valvulară și care pot prezenta sau nu semne clinice de ischemie miocardică.
6. Pacienții care prezintă risc crescut după infarctul miocardic datorită recurențelor de angină, insuficienței cardiace, contracțiilor ventriculare premature frecvente sau semnelor de ischemie la testul de efort.
7. Pacienții cu angină pectorală, indiferent de severitate, la care testele neinvazive evidențiază semne de ischemie severă.

PROGNOSTIC

Indicatorii principali de prognostic la pacienții cu cardiopatie ischemică sunt starea funcțională a ventriculului stâng, localizarea și severitatea stenozării arterelor coronare și severitatea sau evoluția ischemiei miocardice. Angina pectorală cu debut recent, angina instabilă, angina care răspunde slab sau deloc la tratamentul medical sau este însoțită de simptome de insuficiență cardiacă congestivă, toate au un risc crescut pentru evenimente coronariene nefavorabile. Același lucru este valabil și pentru semnele fizice de insuficiență cardiacă, episoadele de edem pulmonar sau semnele ecocardiografice (sau radiografice) de mărire a cordului. Un ECG de repaus anormal sau semne pozitive de ischemie miocardică în timpul unui test de efort sunt de asemenea factori de risc crescut. În principal, următoarele semne în timpul testării neinvazive indică un risc mare de evenimente coronariene: un test la efort intens pozitiv evidențiază apariția ischemiei miocardice la efort fizic mic [≥ 0,1 mV, subdenivelarea segmentului ST în stadiul I

(protocolul Bruce) al testului de efort; ≥ 0,2 mV subdenivelarea segmentului ST în orice stadiu; subdenivelarea ST pentru mai mult de 5 minute după încetarea efortului; o scădere a presiunii sistolice peste 10 mmHg în timpul exercițiului; dezvoltarea unei tahiaritmii ventriculare în timpul efortului], defecte de perfuzie mari sau multiple sau captare pulmonară crescută în timpul scintigramei de perfuzie de stres cu radioizotopi și scăderea fracției de ejecție a ventriculului stâng în timpul efortului pe ventriculografia radioizotopică.

La cateterismul cardiac, creșterea presiunii telediastolice a ventriculului stâng și a volumului ventricular și o fracție de ejecție scăzută sunt cele mai importante semne de disfuncție ventriculară stângă, fiind asociate cu un prognostic sever. Pacienții cu disconfort toracic dar funcție ventriculară stângă normală și artere coronare normale prezintă un prognostic excelent. La pacienții cu funcție ventriculară stângă normală și angină ușoară, dar cu stenoze critice (≥ 70% din diametrul lumenului) ale uneia, două sau trei artere coronare epicardice, ratele mortalității la 5 ani sunt de aproximativ 2,8% și respectiv 11%. Leziunile obstructive proximale ale arterei coronare descendente anterioare stângi sunt asociate cu un risc mai mare decât leziunile arterei coronare circumflexe stângi sau drepte, întrucât primul vas irigă de obicei o masă mai mare de miocard. Stenoza critică a trunchiului coronarei stângi este asociată cu o mortalitate de aproximativ 15% pe an.

Indiferent de gradul bolii coronariene obstructive, mortalitatea este mult crescută atunci când funcția ventriculului stâng este deteriorată; dimpotrivă, pentru orice nivel al funcției ventriculului stâng, prognosticul este mult influențat de suprafața miocardului irigat de vasele cu obstrucție critică. De aceea, este util de a strânge toate datele ce dovedesc o afectare miocardică în trecut (ECG și datele ventriculografice în cazul unui infarct miocardic), funcția reziduală a ventriculului stâng (fracția de ejecție) și riscul unei afectări în viitor pornind de la evenimentele coronare (extinderea bolii coronare și definirea severității ischemiei prin teste de stres noninvazive). Cu cât necroza miocardică este mai extinsă, cu atât cordul este mai puțin capabil să facă față deteriorărilor suplimentare, iar prognosticul este cu atât mai sever. Toate aceste semne prezentate anterior, care indică o afectare cardiacă în trecut la care se adaugă riscul deteriorărilor viitoare ar putea fi considerate indicatori de risc.

Plăcile aterosclerotice segmentare din arterele epicardice trec prin fazele de activitate celulară, inflamatoare, degenerare, instabilitate endotelială, vasomotricitate anormală, agregare plachetară și fisurare sau hemoragie. Acești factori pot agrava temporar stenoza și pot determina reactivitate anormală a peretelui vascular, exacerbând astfel manifestările de ischemie. Debutul recent al simptomelor, dezvoltarea ischemiei severe în timpul testului la efort și angina instabilă (pag. 1515) reflectă evoluția rapid progresivă în leziunile coronariene.

Rx TRATAMENT

Fiecare pacient trebuie evaluat individual, ținând seama de perspectivele și scopul în viață ale fiecăruia, de controlul simptomelor și prevenirea consecințelor clinice adverse cum ar fi infarctul miocardic și moartea prematură. Gradul de incapacitate al pacientului ca și stresurile fizice și emoționale, care precipită durerea trebuie înregistrate cu atenție pentru a stabili cel mai potrivit tratament. Fiecare plan de tratament ar trebui să cuprindă (1) informarea și liniștirea pacienților, (2) identificarea și tratarea condițiilor agravante, (3) adaptarea activității, (4) tratamentul factorilor de risc reducând circumstanțele de apariție a consecințelor adverse coronariene, (5) terapie medicamentoasă pentru angină, și (6) considerarea revascularizației mecanice.

Informarea și liniștirea pacientului Pacienții cu cardiopatie ischemică trebuie să-și înțeleagă condiția cât de bine pot și să realizeze că o viață lungă și activă este posibilă, chiar dacă ei suferă de angină pectorală sau au prezentat în antecedente un infarct miocardic acut. Prezentarea cazurilor unor persoane din viața publică care au trăit cu boală coronariană la fel ca și rezultatele studiilor naționale poate fi de mare valoare în efortul de încurajare a pacienților de a-și relua sau menține activitatea și de a se întoarce la profesia lor. Un program planificat de reabilitate poate încuraja pacienții să slăbească, să-și îmbunătățească toleranța la efort și să controleze factorii de risc cu mai multă încredere.

Identificarea și tratarea condițiilor agravante O serie de condiții care nu sunt în primul rând de natură cardiacă pot să determine fie creșterea necesarului de oxigen, fie scăderea aportului de oxigen la nivelul miocardului și pot precipita sau exacerba durerea. Din prima categorie, obezitatea, hipertensiunea și hipertiroidismul pot fi tratate cu succes cu scopul de a reduce frecvența atacurilor de angină. Scăderea aportului de oxigen miocardic se poate datora reducerii oxigenării sângelui (de exemplu, în boala pulmonară sau când este prezentă carboxihemoglobina, datorită țigaretelor sau fumului de țigară) sau scăderii capacității de transport a oxigenului (de exemplu, în anemie). Corecția acestor anomalii, dacă sunt prezente, poate reduce sau chiar elimina simptomele anginoase.

Adaptarea activității Tratamentul anginei datorate episoadelor de ischemie miocardică constă în eliminarea dezechilibrului dintre necesarul de oxigen al mușchiului cardic și capacitatea circulației coronariene de a satisface acest necesar. Cei mai mulți pacienți vor înțelege acest concept fundamental și îl vor utiliza în planificarea rațională a efortului. Multe activități, care în mod obișnuit provoacă angina, pot fi îndeplinite fără apariția simptomelor doar prin reducerea vitezei cu care ele sunt realizate. Pacienții trebuie să aprecieze variația diurnă a toleranței lor față de anumite activități și ar trebui să-și restrângă activitatea dimineața și imediat după mese. Uneori este util să se schimbe felul de a mânca, cu mese fracționate, mai mici cantitativ și mai frecvente.

Poate fi necesară recomandarea schimbării locului de muncă sau a domiciliului, pentru a evita stresul fizic; totuși, cu excepția muncilor manuale, cei mai mulți pacienți cu cardiopatie ischemică pot continua de obicei să lucreze, acordând doar mai mult timp fiecărei activități în parte. La unii pacienți, supărarea sau frustarea pot fi cei mai importanți factori care precipită ischemia miocardică. Dacă acestea nu pot fi evitate, poate fi utilă antrenarea pentru controlul stresului. Testul de efort pe covorul rulant, pentru a determina frecvența cardiacă aproximativă la care apar simptome sau modificări electrocardiografice de tip ischemic, poate fi util pentru realizarea unui program specific de exerciții. În acest scop, se poate folosi electrocardiografia în ambulator, în timpul activităților zilnice.

Tratamentul factorilor de risc Deși tratamentul factorilor de risc s-a dezvoltat ca mod de prevenire primară a aterosclerozei coronariene, există tot mai multe mărturii că acesta poate reduce circumstanțele de apariție ale infarctului miocardic și a decesului la subiecți fără boală clinică tot așa de bine ca la cei cu istoric de angină cronică sau cu un sindrom coronarian acut. Un istoric familial de boală coronariană prematură este un indicator important de creștere a riscului și ar putea determina cercetarea factorilor de risc tratabili cum ar fi hiperlipoproteinemia, hipertensiunea și diabetul. Obezitatea scade eficiența tratamentului altor factori de risc și când pacientul cântărește cu peste 30% mai mult decât greutatea ideală, crește riscul evenimentelor coronariene nefavorabile. În plus, obezitatea se însoțește adeseori de alți doi factori – hipertensiunea și hiperlipidemia. Tratamentul obezității și a factorilor de risc ce o acompaniază este o componentă importantă a oricărui plan de urmărire.

Fumatul accentuează ateroscleroza coronariană la ambele sexe și la toate vârstele și crește riscul infarctului miocardic și decesului. Prin creșterea necesarului de oxigen și reducând aportul de oxigen agravează angina. Studiile efectuate după încetarea fumatului au demonstrat un beneficiu important cu o scădere importantă în apariția acestor consecințe nefavorabile. Mesajul doctorului trebuie să fie clar și puternic și să fie sprijinit prin programe ce promovează și monitorizează abstinența. Hipertensiunea (capitolele 35 și 246) este asociată cu creșterea riscului evenimentelor clinice nedorite ale aterosclerozei coronariene ca și creșterea riscului accidentelor vasculare cerebrale. În plus, hipertrofia ventriculară stângă care rezultă datorită hipertensiunii susținute agravează ischemia. Există dovezi că tratamentul eficient, pe termen lung, al hipertensiunii poate reduce circumstanțele de apariție a evenimentelor coronariene nefavorabile. Diabetul zaharat (capitolul 334) accelerează ateroscleroza coronariană și periferică și se asociază frecvent cu dislipidemie și creșterea riscului de angină, infarct miocardic și moartea subită coronariană. Controlul strict al diabetului este de ajutor la scăderea nivelurilor plasmatice ridicate de LDL colesterol și trigliceride în aceasă situație.

Reducerea nivelului de lipide este un aspect critic în conducerea tratamentului în caz de boală coronariană constituită (vezi capitolul 242 și 341). La pacienții cu concentrații ale LDL colesterol ce depășesc 3,2 mmol/l (125 mg/dl) este necesară reducerea acestor niveluri. Inhibitorii de HMG-CoA reductază (statine) sunt mai eficienți în această privință când se asociază cu o dietă restrictivă în ceea ce privește aportul de grăsimi saturate. Două studii clinice mari au arătat că reducerea în mod efectiv a concentrației LDL colesterolului poate reduce necesitatea revascularizației coronariene și de asemenea apariția evenimentelor nedorite ca de exemplu infarctul miocardic și moartea. Hipertrigliceridemia și nivelurile scăzute de HDL ar trebui tratate agresiv cum e redat în capitolul 341.

Condiția fizică în mod obișnuit îmbunătățește toleranța la efort a pacienților cu angină și exercită beneficii psihologice substanțiale. De asemenea, poate crește șansa de supraviețuire în cazul unui infarct miocardic. Un program de exerciții fizice în limitele pragului de dezvoltare a anginei pectorale ale fiecărui pacient, trebuie încurajat.

REDUCEREA RISCULUI LA FEMEI CU BOALĂ CORONARIANĂ Incidența bolii coronariene clinice la femei în premenopauză este foarte scăzută. Cu toate acestea, după menopauză factorii de risc aterogen cresc (de exemplu, creșterea LDL, reducerea HDL) și rata evenimentelor clinice coronariene este accelerată până la nivelul observat la bărbați. Abandonarea fumatului nu este așa de eficientă la femei ca la bărbați. Diabetul zaharat, care este mai frecvent la femei, crește mult circumstanțele de apariție a bolii coronariene clinice și amplifică efectele vătămătoare ale hipertensiunii, hiperlipidemiei și fumatului. Terapia de substituție hormonală (estrogeni cu sau fără progesteron) utilizată în premenopauză reduce consecințele coronariene nefavorabile, dar nu ar trebui administrată pacientelor ce prezintă obișnuit un risc crescut al cancerului de sân. Cateterismul cardiac și revascularizația coronariană sunt aplicate de obicei mai restrictiv la femei și mai târziu, în stadii mai severe ale bolii, decât în cazul bărbaților. Acești factori explică probabil creșterea modestă a complicațiilor. Deși multe din studiile clinice la zi nu au reprezentare feminină adecvată, există dovezi că atunci când colesterolul scade, sunt administrate beta-blocante după infarctul miocardic și este realizat by-pass-ul coronarian cu grefon grupurilor specifice de pacienți, femeile se bucură de aceleași rezultate îmbunătățite ca și bărbații.

Tratament medicamentos Medicamentele utilizate în mod obișnuit în angina pectorală sunt rezumate în tabelul 244-1.

NITRAȚII Această clasă de medicamente, de mare utilitate în tratamentul anginei pectorale, acționează prin producerea venodilatației sistemice, reducând astfel tensiunea peretelui miocardic și necesarul de oxigen, precum și prin dilatarea arterelor coronariene epicardice și creșterea fluxului sanguin prin vasele colaterale. Absorbția acestor agenți se produce cel mai rapid și mai complet prin mucoase. Din acest motiv, nitroglicerina este administrată sublingual, în tablete de 0,4 sau 0,6 mg. Pacienții cu angină vor fi instruiți să ia medicamentul atât pentru a atenua o criză, cât și înaintea

Tabelul 244-1

Medicamente utilizate în mod obișnuit în angina pectorală

Medicament	Doza uzuală	Reacții adverse	Contraindicații
NITRAȚI			
Nitroglicerina sublingual	0,3-0,6 mg	Congestia feței, cefalee	Intoleranță la efectele adverse
Isosorbid dinitrat, cu eliberare lentă	80-120 mg	Congestia feței, cefalee, toleranță după 24 h	Ca și mai sus, agravarea ischemiei la întreruperea medicamentului
Nitroglicerină transdermic	0,4-1,2 mg/h pentru 12-14 h	Congestia feței, cefalee, toleranță după 24 h	Ca și mai sus, agravarea ischemiei la întreruperea medicamentului
Isosorbid-5 mononitrat		Congestia feței, cefalee,toleranță după 24 h	Ca și mai sus, agravarea ischemiei la întreruperea medicamentului
oral	20-30 mg de două ori pe zi		
oral, cu eliberare lentă	60-240 mg o dată pe zi		
BLOCANTE ALE RECEPTORILOR BETA-ADRENERGICI			
Propranolol	20-80 mg de 4 ori pe zi	Depresie, constipație, impotență, bronhospasm, insuficiență cardiacă, bradicardie	Astm, blocuri atrioventriculare, insuficiență cardiacă
Metoprolol	25-200 mg de două ori pe zi	Ca mai sus	Ca mai sus
Atenolol	50-150 mg o dată pe zi	Ca mai sus	Ca mai sus
BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU			
Nifedipina, preparat cu eliberare lentă	30-90 mg o dată pe zi	Hipotensiune, congestia feței, edem, agravarea anginei	Hipotensiune, intoleranța la efectele adverse
Diltiazem, cu eliberare lentă	60-120 mg de două ori pe zi	Constipație, blocuri atrioventriculare, agravarea insuficienței cardiace	Bloc de conducere AV, funcția VS deteriorată, bradicardie
Verapamil, cu eliberare lentă	180-240 mg o dată pe zi	Constipație, blocuri atrio-ventriculare, agravarea insuficienței cardiace	Întârzierea conducerii AV, funcția VS deteriorată, bradicardie
Amlodipină	5-10 mg o dată pe zi	Edem	Intoleranță le efectele secundare

unui stres (fizic sau emoțional), care ar putea produce o criză. Valoarea acestei utilizări profilactice a drogului nu poate fi însă supraevaluată.

Cefaleea și o senzație de pulsație în cap sunt cele mai obișnuite reacții adverse ale nitroglicerinei și, din fericire, numai rareori devin stânjenitoare la dozele necesare în mod uzual pentru a atenua sau a preveni angina. Nitroglicerina se deteriorează prin expunerea la aer, umezeală și lumină, astfel încât dacă medicamentul nu ameliorează disconfortul sau cefaleea și nu produce o senzație ușoară de arsură la locul de administrare sublingual putem bănui că preparatul este inactiv și ar trebui procurat un flacon nou. Dacă ameliorarea nu este obținută după prima doză de nitroglicerină, o a doua sau a treia doză poate fi administrată la intervale de 5 minute. Dacă disconfortul continuă în ciuda tratamentului, pacientul ar trebui să consulte un medic sau să se prezinte prompt la camera de gardă a unui spital, pentru a evalua posibilitatea apariției anginei instabile sau a infarctului miocardic acut (capitolul 243).

Interogatoriul pacientului cu angină pectorală recent diagnosticată, în scopul de a consemna apariția durerii, precum și consumul de nitroglicerină, este adesea util medicului în încercarea de a crea o schemă de tratament. De asemenea, un astfel de jurnal poate fi valoros pentru depistarea modificărilor în frecvența sau severitatea disconfortului, care pot semnifica dezvoltarea unei angine pectorale instabile și/sau prevestesc un infarct miocardic iminent.

Nici unul din nitrații cu acțiune prelungită nu este la fel de eficient ca nitroglicerina sublingual pentru ameliorarea rapidă a anginei. Aceste preparate cu acțiune pe termen lung pot fi înghițite, mestecate sau administrate sub formă de plasture sau unguent pe cale transdermică. Ele pot realiza niveluri plasmatice eficiente pentru maxim 24 h, dar răspunsul terapeutic este foarte variabil. Pentru fiecare pacient vor fi încercate diferite preparate și/sau moduri de administrare în timpul zilei, astfel încât să se obțină numai atenuarea disconfortului, nu și reacții adverse, cum ar fi cefaleea și amețeala. Tatonarea dozelor la fiecare individ este importantă pentru a preveni reacțiile adverse. Preparatele utile includ isosorbid dinitrat (10-60 mg oral, de două sau trei ori pe zi), nitroglicerină unguent (0,5-2 mg de 4 ori pe zi) sau plasture transdermic cu eliberare constantă (5-25 mg/zi). Nitrații cu acțiune prelungită sunt relativ siguri și pot fi utilizați împreună cu nitroglicerina sublingual administrată intermitent, pentru a ameliora disconfortul și a preveni accesele de angină. Nitrații se leagă probabil de guanilat-ciclaza din celulele musculare netede vasculare, oxidează grupările sulfhidril și sunt transformați în *S*-nitrozotioli. Aceștia determină o creștere a guanazin monofosfatului ciclic, ceea ce produce relaxarea mușchiului neted vascular. Toleranța și pierderea eficacității față de toți nitrații cu acțiune prelungită apare după 12-24 h de administrare continuă datorită reducerii numărului grupurilor sulfhidril și alterărilor contrareglării în echilibrul lichidului intravascular ceea ce determină retenție lichidiană. Pentru a reduce la minimum riscul fenomenului de toleranță ar trebui utilizată doza minimă eficientă și păstrat un interval liber între prize de minimum 8 h în fiecare zi, astfel încât să se restabilească orice răspuns (răspunsuri) util.

BLOCANTELE RECEPTORILOR BETA-ADRENERGICI (vezi și capitolul 70) Beta-blocantele reprezintă o componentă importantă a tratamentului medicamentos al anginei pectorale. Aceste medicamente scad necesarul de oxigen al miocardului, prin inhibarea creșterii frecvenței cardiace și a contractilității miocardice produse de stimularea adrenergică. Beta-blocantele scad aceste variabile cel mai mult în timpul efortului, în timp ce în repaus determină doar scăderi minore ale frecvenței cardiace, debitului cardiac și tensiunii arteriale. De obicei, propranololul este administrat într-o doză inițială de 20-40 mg de 4 ori pe zi și este crescut, în măsura în care este tolerat, la 320 mg/zi, în mai multe prize. Beta-blocantele cu acțiune prelungită (atenolol 50-100 mg/zi și nadolol 40-80 mg/zi) prezintă avantajul administrării într-o doză unică (tabelul 70-1). Obiectivele terapeutice includ ameliorarea anginei și a ischemiei. De asemenea, aceste medicamente pot reduce mortalitatea și reinfarctizarea atunci când sunt administrate pacienților care au suferit un infarct miocardic. Efectele secundare includ oboseală, impotență, extremități reci, claudicație intermitentă, bradicardie, agravarea tulburărilor de conducere, insuficiență ventriculară stângă, astmul bronșic și accentuarea hipoglicemiei produse de hipoglicemiantele orale și insulină. Dacă aceste reacții adverse apar și persistă, poate fi necesară scăderea dozelor sau chiar întreruperea administrării medicamentului.

ANTAGONIȘTII CALCIULUI Nifedipina cu eliberare lentă (30-90 mg o dată pe zi), verapamilul (80-120 mg de 3 ori pe zi), diltiazemul (30-90 mg de 4 ori pe zi), amlodipină (2,5-10 mg zilnic) și alți antagoniști ai calciului sunt vasodilatatoare coronariene care produc scăderi variabile și dependente de doză ale necesarului de oxigen al miocardului, contractilității și presiunii arteriale. Aceste efecte farmacologice combinate sunt avantajoase și fac ca acești agenți să fie destul de eficienți în tratamenul anginei pectorale. Verapamilul și diltiazemul pot produce perturbări simptomatice ale conducerii cardiace și bradiaritmii, exercită acțiune inotrop negativă și pot agrava insuficiența ventriculară stângă, în special atunci când sunt utilizați în asociație cu beta-blocantele la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă. Deși, de obicei sunt obținute efecte utile, atunci când antagoniștii calciului sunt asociați cu beta blocante și nitrați, tatonarea dozelor cu atenție la fiecare individ este esențială pentru aceste asociații active. Angina variantă (Prinzmetal) răspunde bine în special la antagoniștii calciului, suplimentați atunci când este necesar, cu nitrați. În prezent, și nifedipina ca și alți antagoniști ai calciului se prezintă ca preparate cu acțiune prelungită, incluzând diltiazem (60-120 mg, de două ori pe zi) și verapamil (180-240 mg, o dată pe zi). Verapamilul nu ar trebui asociat în mod obișnuit cu beta-blocante, datorită efectelor combinate asupra frecvenței cardiace și contractilității. Diltiazemul poate fi asociat cu beta-blocante cu precauție și numai la pacienții cu funcție ventriculară normală și fără tulburări de conducere. Nifedipina sau amlodipina și beta-blocantele prezintă acțiuni complementare asupra aportului sanguin coronarian și nevoilor de oxigen ale miocardului. În timp ce primul medicament scade presiunea sanguină și dilată arterele coronare, ultimul încetinește frecvența cardiacă și scade contractilitatea. Nifedipina și alți antagoniști de calciu din generația a doua de dihidropiridine (nicardipina, isradipina, amlodipina și felodipina) sunt vasodilatatoare potente și sunt utilizate în tratamentul simultan al anginei și hipertensiunii. Dihidropiridinele cu acțiune scurtă ar trebui evitate la pacienții cu sindrom coronarian acut din cauza riscului de precipitare a infarctului, în mod particular în absența beta blocantelor.

TRATAMENTUL ANGINEI ȘI INSUFICIENȚEI CARDIACE Insuficiența ventriculară stângă tranzitorie, asociată cu angina, poate fi controlată prin utilizarea prudentă a nitraților, antagoniștilor calciului și chiar beta-blocantelor. La pacienții la care apare insuficiență cardiacă congestivă, creșterea tensiunii parietale a ventriculului stâng mărește necesarul de oxigen al miocardului. Tratamentul insuficienței cardiace congestive cu inhibitori ai enzimei de conversie a angotensinei, diuretice și digitale (capitolul 233) va scădea dimensiunea cordului, tensiunea parietală și nevoile de oxigen ale miocardului, ceea ce va ajuta la controlul anginei și ischemiei. Adesea, angina nocturnă poate fi ameliorată prin tratamentul insuficienței cardiace; cu toate acestea, nu obținem nici un beneficiu – este chiar posibilă agravarea anginei – atunci când aceste

medicamente sunt utilizate la pacienții cu angină, cu un cord de dimensiune normală și fără semne de insuficiență cardiacă. Nitrații sunt utili în mod special, realizând simultan îmbunătățirea hemodinamică din insuficiența cardiacă congestivă prin vasodilatație reducând presarcina și ameliorarea anginei prin prevenirea sau abolirea ischemiei miocardice. Există unele dovezi că amlodipina este un antagonist de calciu bine tolerat de pacienții cu disfuncție ventriculară stângă și un agent valoros în tratamentul anginei la pacienții cu insuficiență cardiacă. Combinația între insuficiență cardiacă congestivă și angină la pacienții cu boală coronariană indică de obicei un prognostic nefavorabil și justifică luarea în considerare a cateterismului cardiac și revascularizării mecanice, dacă acestea sunt posibile (vezi pag. 1515).

ALEGEREA ÎNTRE BLOCANTELE RECEPTORILOR BETA-ADRENERGICI ȘI ANTAGONIȘTII CANALELOR DE CALCIU PENTRU TERAPIA INIȚIALĂ Întrucât s-a arătat că beta-blocantele cresc speranța de viață după infarct miocardic (pag. 1500), ar putea fi preferabile la pacienții cu boală coronariană cronică. Totuși, antagoniștii canalelor de calciu sunt indicați la pacienții cu: (1) angină și istoric de astm sau boală cronică obstructivă pulmonară; (2) sindromul sinusului bolnav sau afectare importantă a conducerii atrio-ventriculare; (3) angina Prinzmetal; (4) boală vasculară periferică simptomatică; și (5) reacții adverse la betablocanți – depresie, tulburări sexuale, oboseală. Mulți pacienți cu angină o duc bine cu o combinație de betablocant și antagonist de calciu din clasa dihidropiridinelor.

ASPIRINA Aspirina este un inhibitor ireversibil al activității ciclooxigenazei plachetare și astfel interferă cu activarea plachetelor. Administrarea îndelungată a 100-325 mg oral pe zi a redus numărul evenimentelor coronariene la bărbații adulți asimptomatici, la pacienții cu angină stabilă cronică, la cei cu ischemie asimptomatică după infarct miocardic și cei care au supraviețuit după angină instabilă și infarct miocardic. Administrarea acestui medicament ar trebui avută în vedere la toți pacienții cu boală coronariană, în absența reacțiilor adverse, cum ar fi hemoragii gastrointestinale, alergii sau dispepsie.

REVASCULARIZAREA CORONARIANĂ

Deși tratamentul de bază al pacienților cu o suferință de lungă durată – cum ar fi cardiopatia ischemică – este medical, cum a fost descris anterior, mulți pacienți beneficiază de procedeele de revascularizare coronară, descrise în continuare. Aceste intervenții trebuie aplicate complementar, dar nu vor înlocui necesitatea permanentă de a modifica factorii de risc.

ANGIOPLASTIA CORONARIANĂ TRANSLUMINALĂ PERCUTANĂ (PTCA) ȘI TEHNICILE ÎNRUDITE, BAZATE PE CATETERIZARE (vezi și capitolul 245) PTCA este o metodă larg utilizată de revascularizare a miocardului la pacienții cu cardiopatie ischemică simptomatică și stenoze moderate ale arterelor coronare epicardice. În timp ce pacienții cu stenoză a trunchiului arterei coronare stângi și cei cu boală coronariană trivasculară (în special asociată cu alterarea funcției ventriculului stâng), care necesită revascularizare, sunt cel mai bine tratați prin bypass coronarian, PTCA este în mare măsură indicată la pacienții cu simptome și semne de ischemie datorate stenozelor pe unul sau două vase și chiar anumitor pacienți cu boală trivasculară, și poate oferi mai multe avantaje decât chirurgia.

După ce o sondă-ghid flexibilă este introdusă progresiv într-o arteră coronară și traversează stenoza ce trebuie dilatată, este introdus progresiv un minicateter cu balon peste sonda-ghid până la nivelul stenozei și apoi se umflă repetat balonul, până când stenoza este micșorată sau îndepărtată. Dezvoltarea unei game de sonde-ghid flexibile, sonde cu balon înguste și sonde cu balon care permit fluxul coronarian în timpul umflării au ajutat la reducerea complicațiilor, abordarea leziunilor mai distale și dilatarea stenozelor mai complexe. În stenozele medii ce afectează arterele epicardice ce au ≥ 3 mm diametrul, un stent metalic tubular poate lărgi interiorul stenozei dilatate pentru a obține o stenoză mică sau nici o stenoză reziduală și pentru a reduce incidența restenozărilor.

Indicații și selecția pacienților Cea mai obișnuită indicație clinică pentru PTCA este angina pectorală, stabilă sau instabilă, care este însoțită de semne de ischemie la un test de efort. Acest simptom ar trebui să fie suficient de sever pentru a motiva chirurgia de bypass cu grefon. Pentru ameliorarea anginei PTCA este mai eficientă decît tratamentul medical. Valoarea acestui procedeu în reducerea apariției morții coronariene și a infarctului miocardic nu a fost stabilită și de aceea nu este în general indicată la pacienții asimptomatici sau cu simptome ușoare. PTCA poate fi utilizată pentru a dilata stenozele arterelor coronare native și ale grefelor de bypass la pacienții care prezintă angină recurentă după chirurgie coronariană. Ea este o indicație importantă, având în vedere dificultățile tehnice și mortalitatea crescută care acompaniază reintervenția chirurgicală. De asemenea, angioplastia a fost realizată la pacienții cu ocluzie totală recentă (în ultimele 3 luni) a unei artere coronare și angină severă; în acest grup, proporția succeselor inițiale este scăzută la aproximativ 50%.

Riscuri Atunci când stenozele coronariene sunt discrete și simetrice, două sau trei vase pot fi dilatate succesiv. Totuși, selecția atentă a cazurilor este esențială pentru a evita un risc al complicațiilor, care este prohibitiv. Sexul feminin, vârsta înaintată, stenoza cu trombus, disfuncția ventriculară stângă, stenoza unei artere ce perfuzează o porțiune mare de miocard fără colaterale, stenozele excentrice sau neregulate, lungi și plăcile calcificate cresc probabilitatea apariției complicațiilor, dar nu constituie contraindicații absolute, în timp ce stenoza trunchiului arterei coronare stângi *este* o contraindicație absolută. Complicațiile majore sunt datorate de obicei disecției sau trombozei cu obstrucție vasculară, ischemiei necontrolate și insuficienței ventriculare. În mâini experimentate, rata mortalității totale ar trebui să fie mai puțin de 1%, necesitatea chirurgiei coronariene de urgență mai puțin de 3%, iar infarctul miocardic să apară la mai puțin de 5% din cazuri. Complicațiile minore apar la 5-10% din pacienți și includ obstrucția unei ramuri a unei artere coronare, eliberarea CK-MB în circulație și complicații ale cateterismului cardiac.

Eficacitate Succesul inițial, adică dilatarea adecvată (o creștere a diametrului luminal > 20% și un diametru de obstrucție reziduală < 50%) cu ameliorarea anginei, este obținut în aproximativ 90% din cazuri. Stenoza recurentă a vaselor dilatate apare în 30-45% din cazuri în primele 6 luni de la procedeul cu balon și angina va reapărea în 6-12 luni în 25% din cazuri. Această reapariție a simptomelor și restenozarea sunt mai obișnuite la pacienții cu diabet zaharat, angină instabilă, dilatare incompletă a stenozei, dilatare a arterei coronare descendente anterioare stângi și stenoze care conțin trombi. De asemenea, dilatarea arterelor ocluzionate total și a grefelor venoase stenotice sau ocluzionate prezintă o incidență crescută a restenozării. Există o practică clinică uzuală de a administra aspirină luni de zile după angioplastie. Deși aspirina poate ajuta în prevenirea trombozei coronariene acute în timpul și imediat după PTCA, nu există studii clinice controlate care să demonstreze că acest medicament sau oricare altul pot scădea în mod evident incidența restenozării. Utilizarea cu succes a unui stent metalic a scăzut rata restenozării la 20-30% la 6 luni, dar inițial este necesară o terapie antiplachetară riguroasă (aspirină și ticlopidină).

Dacă pacienții nu prezintă restenozare sau angină în primul an după angioplastie, prognosticul privind menținerea în stare asimptomatică pentru următorii 4 ani este excelent. Dacă apare restenozarea, PTCA poate fi repetată cu aceleași avantaje și riscuri, dar probabilitatea restenozării crește odată cu a doua sau a treia încercare.

Între 30 și 50% din pacienții cu boală coronariană simptomatică care necesită revascularizare pot fi tratați prin PTCA și nu au nevoie de chirurgie de bypass coronarian. Angioplastia reușită este mai puțin invazivă și mai puțin costisitoare decât chirurgia coronariană, necesită de obicei numai 2 zile de spitalizare și permite economii considerabile ale costului inițial al îngrijirii; totuși, acest beneficiu economic este mult redus în timp din cauza necesarului crescut pentru urmărire și pentru repetarea procedeului. PTCA de succes permite și revenirea mai devreme la profesie și reluarea unei vieți active.

BYPASS-UL CORONARIAN CU GREFON În acest procedeu, un segment al unei vene (de obicei safena) este utilizat pentru a forma o anastomoză între aortă și artera coronară, distal de leziunea obstructivă. Ca o alternativă, poate fi realizată anastomoza uneia sau a ambelor artere mamare interne cu artera coronară, distal de leziunea obstructivă și acum este preferată oricând e posibil.

Deși unele indicații ale chirurgiei de bypass coronarian sunt controversate, în anumite privințe există un consens:

1. Intervenția este relativ nepericuloasă, cu rate de mortalitate mai mici de 1% atunci când procedeul este realizat de o echipă chirurgicală experimentată la pacienți fără boli severe asociate și cu funcție ventriculară stângă normală.
2. Mortalitatea intraoperatorie și postoperatorie crește odată cu gradul disfuncției ventriculare, prezența asociațiilor morbide, vârsta peste 80 ani și lipsa de experiență a chirurgilor. Eficacitatea și riscul bypass-ului coronarian cu grefon variază mult în funcție de selecția cazurilor și de priceperea și experiența echipei chirurgicale, astfel încât trebuie să se țină seama de aceasta din urmă, atunci când un pacient este luat în considerare ca un candidat pentru această procedură.
3. *Ocluzia grefoanelor venoase* în timpul primului an după operație este observată în 10-20% din cazuri și incidența este de aproximativ 2% pe an în timpul următorilor 5-7 ani și de 4% pe an după aceea. Pe termen lung patența este considerabil mai mare în cazul anastomozelor cu artera mamară internă; la pacienții cu stenoză a arterei coronare descendente anterioare stângi, supraviețuirea este mai lungă în cazul bypass-ului coronarian cu arteră mamară internă comparativ cu cel cu venă safenă.
4. Angina este abolită sau mult redusă la aproximativ 90% din pacienți după revascularizarea completă. Deși ameliorarea anginei este de obicei asociată cu implantarea grefonului și restabilirea fluxului sanguin, este de asemenea posibil ca durerea să se amelioreze ca urmare a infarctului porțiunii ischemice sau a efectului placebo. În 3 ani angina reapare la aproximativ un sfert din pacienți, dar este rareori severă.
5. Bypass-ul coronarian cu grefon nu pare să scadă incidența infarctului miocardic la pacienții cu cardiopatie ischemică cronică; infarctul miocardic perioperator apare în 5-10% din cazuri, dar în cele mai multe situații aceste infarcte sunt mici.
6. Intervenția scade mortalitatea la pacienții cu stenoza trunchiului coronarei stângi precum și la pacienții cu boală coronariană trivasculară și funcție ventriculară stângă deteriorată. Totuși, nu există dovezi că bypass-ul coronarian îmbunătățește supraviețuirea la pacienții cu boală uni- sau bivasculară, care prezintă angină stabilă cronică și funcție ventriculară stângă normală sau la pacienții cu boală univasculară și funcție ventriculară stângă deteriorată. Există dovezi contradictorii privind efectele intervenției asupra supraviețuirii pacienților cu funcție ventriculară stângă deteriorată și boală obstructivă a două artere coronare, dintre care una este artera descendentă anterioară stângă proximal.

Indicațiile bypass-ului coronarian cu grefon sunt de obicei bazate pe severitatea simptomelor, anatomia coronarelor și funcția ventriculară. Candidatul ideal este un bărbat sub 75 ani care nu are alte boli agravante, care prezintă simptome supărătoare sau invalidante necontrolate corespunzător prin

tratament medical sau care nu tolerează tratamentul medical, care dorește să ducă o viață mai activă și care prezintă stenoze severe ale câtorva artere coronare epicardice, cu dovada obiectivă a ischemiei miocardice ca o cauză a disconfortului toracic. La acești pacienți poate fi anticipat un beneficiu simptomatic important. Atunci când pacientul prezintă și o perturbare a funcției ventriculului stâng sau o obstrucție critică la mai mult decât o arteră majoră și testele noninvazive arată un risc crescut al evenimentelor acute (pag. 1509), bypass-ul coronarian cu grefon poate prelungi mai mult viața.

Insuficiența cardiacă congestivă și/sau disfuncția ventriculară stângă (fracția de ejecție < 40%) sunt asociate cu o mortalitate perioperatorie crescută și erau considerate odată ca fiind contraindicate pentru bypass-ul coronarian cu grefon. Cu toate acestea, a devenit clar acum că revascularizarea miocardului cu ischemie cronică, nerecontractil dar viabil (așa numitul miocard hibernant) poate îmbunătăți funcția ventriculului stâng și supraviețuirea. Miocardul hibernant poate fi detectat cu ajutorul tomografiei cu emisie de pozitroni (PET), care în mod caracteristic arată un dezechilibru între perfuzia miocardică, care este redusă și metabolism, un indicator al viabilității care este susținut. Ca alternativă fixarea inițială sau tardivă a taliului 201 în regiunea miocardului care este lipsită de contracție la ecocardiografie sau transformarea segmentului de miocard necontractil în miocard contractil după o doză redusă de dobutamină intravenos, este un mod mai practic pentru identificarea miocardului hibernant a cărei funcție poate fi de așteptat să se îmbunătățească prin revascularizare.

Alegerea între tehnica bazată pe cateter și chirurgia de byapss coronarian (vezi tabelul 244-2) Un număr de trailuri randomizate au comparat PTCA și chirurgia de bypass coronarian la pacienții cu boală coronariană multivasculară la care se potrivesc din punct de vedere tehnic ambele procedee. Apariția decesului sau a infarctului miocardic a fost observată în mod similar între cele două grupuri, la peste 5 ani. La pacienții cu diabet și afectare a două sau mai multe artere coronare, chirurgia de bypass are rezultate semnificativ mai bune și supraviețuire crescută și ar trebui să fie tehnica de ales. În plus, recurența anginei și a stenozei și necesitatea unei revascularizări adiționale au fost mult mai frecvente în grupul cu angioplastie (aproximativ 50%) decât în grupul supus chirurgiei (cam 10%). Pe baza acestor trialuri și a studiilor observaționale noi recomandăm acum ca pacienții cu un nivel inacceptabil al anginei, în ciuda tratamentului medical optim, să fie luați în considerare pentru revascularizare. Pacienții cu boală uni- sau bivasculară cu funcția globală a ventriculului stâng normală și leziuni anatomice convenabile sunt în mod normal supuși inițial PTCA, protezei coronariene (stent) sau altor procedee bazate pe cateter (capitolul 245). Pacienții cu boală bi- sau trivasculară și reducerea globală a funcției ventriculului stâng (fracția de ejecție a ventriculului stâng < 45%) sau cu diabet zaharat sau pacienții cu leziuni necorespunzătoare pentru procedeele pe bază de cateter ar trebui supuși chirurgiei de bypass coronarian ca metodă inițială de revascularizare.

ANGINA PECTORALĂ INSTABILĂ

Următoarele trei grupe de pacienți pot fi considerate a avea angină pectorală instabilă: (1) pacienții cu angină cu debut recent (< 2 luni) care este severă și/sau frecventă (≥ 3 episoade pe zi); (2) pacienții cu angină agravată, adică cei cu angină stabilă cronică, la care crizele anginoase devin mai frecvente, mai severe, mai prelungite sau precipitate de eforturi mai mici decât anterior; (3) cei cu angină de repaus. Angina instabilă poate fi primară, adică apare în absența unei afecțiuni extracardiace care ar fi putut intensifica ischemia miocardică sau poate fi precipitată de o afecțiune extrinsecă patului vascular

coronarian care a intensificat ischemia miocardică cum ar fi anemia, febra, infecția, tahiaritmiile, stresul emoțional sau hipoxemia. De asemenea, angina instabilă se poate dezvolta la scurt timp după infarctul miocardic. Angina instabilă, în special atunci când este caracterizată prin durere în repaus cu modificări ale segmentului ST pe EKG sau apare în perioada postinfarct, se asociază cu un risc relativ crescut de deces, (re)infarct miocardic sau angină refractară necesitând revascularizație. Pacienții cu durere în repaus dezvoltă frecvent un zgomot cardiac III sau IV în timpul episodului și în unele cazuri manifestă insuficiența ventriculară stângă tranzitorie.

Atunci când angina este însoțită de semne electrocardiografice obiective de ischemie miocardică tranzitorie (modificări ale segmentului ST și/sau inversări ale undei T în timpul episoadelor de durere toracică), ea este aproape întotdeauna (85% din cazuri) asociată cu stenoze critice ale uneia sau mai multor artere coronare epicardice mari. În aproximativ 25-60% din cazuri leziunile de ateroscleroză pot prezenta o morfologie complicată, cu semne de tromboză supraadăugată. Spasmul segmentar în vecinătatea plăcilor de ateroscleroză poate juca de asemenea un rol important în dezvoltarea anginei instabile. Prognosticul este excelent cu tratament medical (vezi mai jos) la puținii pacienți fără stenoză coronariană critică sau fixă.

TRATAMENT

Pacientul cu durere în repaus sau angină severă dezvoltată după infarct miocardic ar trebui internat prompt în spital pentru supraveghere, diagnostic suplimentar și tratament. Este important să identificăm și să tratăm afecțiunile concomitente care pot accentua ischemia, cum ar fi tahicardia necontrolată, hipertensiunea și diabetul zaharat, cardiomegalia, insuficiența cardiacă, aritmiile, tireotoxicoza și orice boală febrilă acută. Infarctul miocardic acut ar trebui exclus prin metoda ECG-urilor seriate și prin măsurarea activității plasmatice a enzimelor cardiace.

Pacienții ar trebui să primească calmante și sedative și ar trebui realizată monitorizarea electrocardiografică continuă.

Tabelul 244-2

Comparația procedeelor de revascularizație în boala multivasculară

Procedeu	Avantaje	Dezavantaje
Angioplastia coronariană percutantă transluminală	Puțin invazivă Spitalizare scurtă Cost inițial scăzut Ușor de repetat Eficace în ameliorarea simptomelor	Restenozare Incidență crescută a revascularizării incomplete Relativ insuficientă la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă severă Incertitudinea rezultatului pe termen lung (> 10 ani) Limitată la subseturile anatomice specifice Rezultate slabe la diabeticii cu boală bicoronariană
Bypass coronarian cu grefon	Eficace în ameliorarea simptomelor Îmbunătățirea supraviețuirii la anumite subclase Posibilitatea de a obține o revascularizație completă Aplicabilitate largă	Cost Creșterea riscului de repetare a procedeului datorită închiderii grefonului Morbiditate

SURSĂ: Modified from DP Faxon, in GA Beller (ed), *Chromic Ischemic Heart Desease*, in E Braunwald (series ed), *Atlas of Heart Desease*, Philadelphia, Current Medicine, 1994.

Formarea frecventă a trombilor complică această situație. De aceea, ar trebui administrată heparină intravenos pentru 3-5 zile pentru a menține timpul parțial de tromboplastină la o valoare de 2-2,5 ori față de martor, asociată sau urmată de aspirină oral, într-o doză de 325 mg/zi. Ar trebui administrate beta-blocante și antagoniști ai canalelor de calciu dacă este necesar, dar cu precauție și cu atenționare asupra posibilelor reacții adverse amintite anterior. Dozele acestor agenți ar trebui crescute rapid, dar pacienții trebuie observați atent pentru a evita bradicardia, insuficiența cardiacă și hipotensiunea. Nitroglicerina va fi administrată pe cale sublinguală la nevoie, în funcție de simptome. Nitroglicerina intravenos este destul de eficientă, în special la pacienții cu episoade de ischemie severe sau prelungite. Se începe de la o doză de 10 μg/min și se crește cu câte 5 μg/min până la un nivel la care durerea toracică este abolită, iar tensiunea arterială sistolică este menținută la valori normale sau ușor scăzute și sunt evitate alte reacții adverse.

Starea clinică a majorității pacienților (aproximativ 85%) se ameliorează cu acest tratament după o perioadă de 48 h. Cu toate acestea, rezultatul clinic este foarte variabil. Dacă la pacienții care nu au contraindicații evidente pentru revascularizare, angina și/sau semnele electrocardiografice de ischemie nu diminuă în 24-48 h de tratament complet, așa cum e descris anterior, atunci ar trebui efectuate cateterismul cardiac și arteriografia coronariană. Dacă anatomia o permite, poate fi practicat PTCA, chirurgia rămânând de rezervă. În angina instabilă, în special în prezența trombusului, PTCA este însoțită de risc crescut de obstrucție acută și ischemie. Dacă angioplastia nu poate fi realizată, bypass-ul coronarian cu grefon ar trebui avut în vedere pentru ameliorarea simptomelor și a ischemiei miocardice și ca o metodă de prevenire a deteriorării miocardice. Factorii care influențează alegerea între revascularizarea bazată pe cateter și cea chirurgicală sunt similari cu cei din angina cronică stabilă.

Dacă simptomele și semnele pacientului sunt controlate prin tratament medical, ar trebui efectuat un ECG diagnostic după test la efort, în apropierea momentului extrenării. Dacă există dovezi de ischemie miocardică severă și/sau de risc crescut de evenimente coronariene (pag. 1509) ar trebui luate în considerare cateterismul și revascularizarea. Trebuie avut în vedere că boala coronariană severă este adesea prezentă la pacienții cu angină instabilă care răspund la tratament medical. Mulți pacienți la care statusul instabil este controlat rămân cu angină stabilă cronică severă și în final necesită revascularizare mecanică.

ANGINA VARIANTĂ PRINZMETAL Această formă de angină instabilă, relativ puțin răspândită, este caracterizată prin atacuri de ischemie severă recurente, prelungite, cauzate de spasmul focal episodic al unei artere coronare epicardice. Aproximativ trei sferturi din pacienții cu angină Prinzmetal prezintă o obstrucție fixă de 1 cm în zona spasmului. Pacienții în această situație aparțin decadei a treia sau a patra, adică mai tineri decât pacienții cu angină instabilă secundară aterosclerozei coronariene. De obicei, durerea ischemică apare în repaus sau trezește pacientul din somn și este caracterizată prin supradenivelare de segment ST în multe derivații. Diagnosticul poate fi confirmat prin detectarea spasmului tranzitor ce apare spontan sau după un stimul provocator(ergonovină intravenos, acetilcolină intracoronarian, hiperventilație) la arteriografia coronariană. Deși supraviețuirea pe termen lung este excelentă, complicațiile cuprind episoade de durere invalidantă, infarct miocardic, aritmii ventriculare severe, bloc atrioventricular și, rareori, moarte subită.

TRATAMENT

Tratamentul atacului acut constă în multiple doze de nitroglicerină sublingual și nifedipină cu acțiune scurtă (10-30 mg); hipotensiunea ar trebui evitată. În tratamentul cronic sunt

utilizați nitrații cu acțiune prelungită și antagoniștii de calciu. Blocantele beta-adrenergice au valoare redusă, în timp ce prazosinul, un blocant selectiv alfa- adrenergic, poate fi utilizat. Ocazional este de ajutor revascularizarea mecanică, la pacienții cu leziuni obstructive severe de acompaniament.

ISCHEMIA ASIMPTOMATICĂ (SILENȚIOASĂ)

Boala coronariană obstructivă, infarctul miocardic acut și ischemia miocardică tranzitorie sunt frecvent asimptomatice. Pe parcursul monitorizării electrocardiografice ambulatorie continue, majoritatea pacienților din ambulator cu angină stabilă cronică tipică sunt descoperiți ca având semne obiective de ischemie miocardică (subdenivelare a segmentului ST) în timpul episoadelor de disconfort toracic apărute în cursul activităților zilnice obișnuite, dar mulți din acești pacienți prezintă mai frecvent episoade de ischemie asimptomatică. Mai mult există un mare număr de oameni (dar necunoscut până acum), complet asimptomatici, cu ateroscleroză coronariană severă, care prezintă modificări ale segmentului ST în timpul efortului. Existența episoadelor frecvente de ischemie (simptomatică și asimptomatică) în timpul zilei pare să indice o probabilitate crescută pentru evenimentele coronariene nefavorabile, cum ar fi decesul și infarctul miocardic. Utilizarea pe scară largă a electrocardiografiei de efort în cadrul examenelor de rutină a identificat, de asemenea, unii din acești pacienți nerecunoscuți înainte ca având boală coronariană asimptomatică. Studiile longitudinale au demonstrat o incidență crescută a evenimentelor coronariene (moarte subită, infarct miocardic și angină) la pacienții asimptomatici cu teste pozitive de efort. Mai mult, pacienții cu ischemie asimptomatică după un infarct miocardic prezintă un risc foarte mare pentru un al doilea eveniment coronarian. Pacienții care solicită evaluare și care prezintă ischemie asimptomatică ar trebui supuși unei examinări noninvazive detaliate, utilizând electrocardiografia de stres și, dacă este necesar, scintigrafia radioizotopică.

Rx TRATAMENT

Tratamentul pacienților cu ischemie asimptomatică trebuie individualizat. Astfel, medicul ar trebui să ia în considerare următoarele: (1) gradul de pozitivitate al testului de efort, în special intensitatea efortului la care apar semnele electrocardiografice de ischemie, amploarea și numărul defectelor de perfuzie pe scintigrafia cu taliu și modificarea fracției de ejecție a ventriculului stâng, care apare în timpul ischemiei și/sau în timpul efortului pe ventriculografia radioizotopică sau pe ECG; (2) derivațiile electrocardiografice care arată un răspuns pozitiv cu modificări în derivațiile precordiale anterioare indicând un prognostic mai puțin favorabil decât modificările în derivațiile inferioare; și (3) vârsta pacientului, profesia și starea medicală generală. Majoritatea vor fi de acord că ar trebui să se practice arteriografie coronariană unui pilot pe o linie comercială, în vârstă de 45 ani, asimptomatic, cu subdenivelare a segmentului ST de 0,4 mV în derivațiile V_1-V_4 în timpul efortului mediu, în timp ce la un pensionar de 75 ani, sedentar, asimptomatic cu subdenivelare a segmentului ST de 0,1 mV în derivațiile DII și D III în timpul efortului maxim ea nu e necesară. Cu toate acestea, nu există un consens privind procedeul adecvat marii majorități a pacienților, pentru care situația este mai puțin extremă. Pacienților cu semne de ischemie severă la testarea noninvazivă (așa cum a fost prezentat mai devreme) ar trebui să li se practice arteriografie coronariană. Pacienții asimptomatici cu ischemie silențioasă, boală coronariană trivasculară și funcție ventriculară stânga deteriorată ar trebui considerați candidați potriviți pentru chirurgia de bypass coronarian.

Tratamentul factorilor de risc, în mod particular scăderea lipidelor, ca și aspirina și beta blocantele, au determinat reducerea evenimentelor nefavorabile și au îmbunătățit rezultatele atât la pacienții asimptomatici cât și la cei simptomatici cu ischemie și boală coronariană. În timp ce incidența ischemiei asimptomatice poate fi scăzută prin tratament cu beta-blocante, antagoniști ai canalelor de calciu și nitrați cu acțiune prelungită, nu este clar dacă acest tratament este necesar sau de dorit la pacienții care nu au suferit un infarct miocardic. Cu toate acestea, există dovada că blocarea beta-adrenoreceptorilor începută la 7-35 zile după infarctul miocardic acut îmbunătățește supraviețuirea (capitolul 243).

BIBLIOGRAFIE

The BARI Investigators: Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel diseases. N Engl J Med 335:217, 1996

Berliner JA et al: Atherosclerosis: Basic mechanisms, oxidation, inflammations, and genetics. Circulation 91:2488, 1995

Bittl JA: Advances in coronary angioplasty. N Engl J Med 335:1290, 1996

Braunwald E et al: Diagnosing and managing unstable angina. Circulation 90:613, 1994

Calvin JE et al: Risk stratification in unstable angina. Prospective validation of the Braunwald classification. JAMA 273:136, 1995

Diamond GA: Prior restraint: A Bayesian perspective on the optimization of technology utilization for diagnosis of coronary artery disease. Am J Cardiol 76:82, 1995

Eakers ED: Cardiovascular disease in women. Circulation 88:1999, 1993

Farmer JA, Gotto AM: Risk factors for coronary artery disease, in *Heart Disease*, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, pp 1126-1160

Fischman DL et al: A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. N Engl J Med 331:496, 1994

Gersh BJ et al: Chronic coronary artery disease, in *Heart Disease*, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, pp 1289-1365

Holdright D et al: Comparison of the effect of heparin and aspirin versus aspirin alone on transient myocardial ischemia and in-hospital progress in patients with unstable angina. Am J Cardiol 24:39, 1994

King SB et al: A randomized trial comparing angioplasty with coronary bypass surgery. N Engl J Med 331:1044, 1994

Levine GN et al: Cholesterol reduction in cardiovascular disease: Clinical benefits and possible mechanisms. N Engl J Med 332:512, 1995

Maseri A: *Ischemic Heart Disease*. New York, Churchill Livingstone, 1995

Nyman I et al: Prevention of serious cardiac event by low-dose aspirin in patients with silent myocardial ischemia. Lancet 340:497, 1992

Paffenberger RS Jr: The association of changes in physical activity level and other life style characteristics with mortality among men. N Engl J Med 328:538, 1993

Parisi AF et al: A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. N Engl J Med 326:10, 1992

Patrono C: Aspirin as an antiplatelet drug. N Engl J Med 330:1287, 1994

PEPI Trial Writing Group: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in post menopausal women: The Post Menopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. JAMA 273:199, 1995

Ryan TJ et al: Special report: Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures. Circulation 88:2987, 1993

Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 344:1383, 1994

Selwyn AP et al: Pathophysiology of ischemia in patients with coronary artery disease. Prog Cardiovasc Dis 35:1, 1992

245

Donald S. Baim, William Grossman

ANGIOPLASTIA CORONARIANĂ ȘI ALTE APLICAȚII TERAPEUTICE ALE CATETERISMULUI CARDIAC

Dezvoltarea terapiei ce utilizează catetere pentru tratamentul bolilor cardiovasculare a dus la crearea unui domeniu denumit *cardiologie intervențională*. În practică, cardiologia intervențională oferă o alternativă eficientă și sigură la intervenția chirurgicală, pentru mulți pacienți cu boli cardiace ischemice, valvulare și congenitale (tabelul 245-1).

TRATAMENTUL STENOZELOR ȘI OCLUZIILOR CORONARIENE PRIN ANGIOPLASTIE CORONARIANĂ

Angioplastia coronariană percutană transluminală (PTCA) este o importantă formă de tratament al bolii coronariene (vezi capitolul 244). Peste 400.000 de astfel de procedee de PTCA sunt realizate în fiecare an în Statele Unite, depășind numărul operațiilor de bypass coronarian. Deoarece PTCA se efectuează cu anestezie locală și necesită o perioadă de spitalizare scurtă (1-3 zile), folosirea ei la pacienți selectați a dus la scăderea costului și a timpului de recuperare a pacientului, comparativ cu intervențiile chirurgicale de bypass, deși mortalitatea acestei proceduri este de 0,4-1%, similară cu cea a intervențiilor chirurgicale de bypass.

INDICAȚII Indicația principală a PTCA o reprezintă prezența uneia sau a mai multor stenoze coronariene, care pot fi abordate prin catetere cu balon și care sunt responsabile de sindromul clinic produs de revasculizare (figura 245-1). De altfel, riscurile și beneficiile revascularizării prin PTCA comparate cu cele ale chirurgiei convenționale sunt favorabile PTCA. Stenoza importantă a trunchiului coronarian stâng și boala multivasculară, în care vasele care hrănesc arii importante de miocard viabil nu se pot aborda prin PTCA (datorită unor ocluzii totale cronice sau altor aspecte anatomice nefavorabile) constituie contraindicații relative ale PTCA dacă intervenția chirurgicală este posibilă. Studiile clinice randomizate ce compară PTCA cu intervențiile chirurgicale de bypass la pacienții cu boală coronariană multivasculară sugerează că, deși cele două procedee sunt echivalente în ceea ce privește mortalitatea spitalicească și cea la 3 până la 5 ani, mai mulți pacienți cu PTCA (40 până la 50% față de 7-10%) vor necesita un procedeu

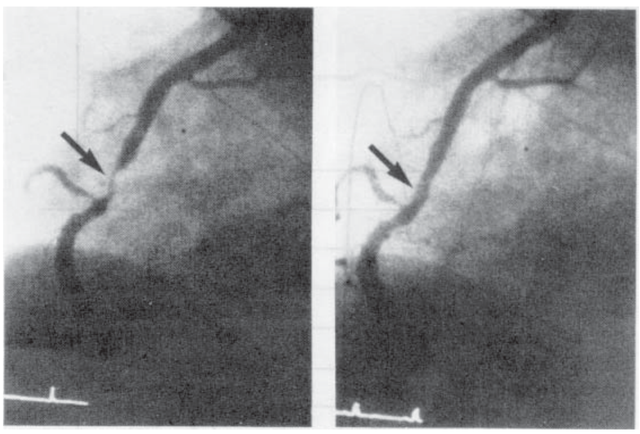


FIGURA 245-1 Angioplastie a arterei coronare drepte, la un pacient cu angină instabilă. Leziunea este prezentată înainte (*stânga*) și după (*dreapta*) umflarea unui balon de PTCA.

Tabelul 245-1

Aplicațiile terapeutice ale cateterismului cardiac

Tratamentul stenozelor și ocluziilor coronariene
- Angioplastia coronariană percutană transluminală (PTCA)
- Tehnici laser
- Stenturi intravasculare
- Aterectomia

Tratamentul stenozelor valvulare
- Valvuloplastia cu balon (aortică, mitrală, pulmonară)

Tratamentul defectelor congenitale
- Septostomia atrială
- Închiderea cu umbreluță a canalului arterial persistent și a defectelor septale atriale sau ventriculare.
- Închiderea cu spirală metalică a circulației colaterale nedorite.

de revascularizare secundar (în general repetarea PTCA pentru tratarea restenozei) pentru menținerea unui nivel corespunzător de reducere a simptomatologiei.

La majoritatea pacienților este prezent un sindrom cronic clinic moderat sever de angină stabilă care persistă în ciuda unei terapii medicale antianginoase. Totuși, aproximativ 15% din pacienții obișnuiți ai PTCA prezintă doar simptome de angină ușoară, în ciuda unei anatomii coronariene corespunzătoare și a semnelor obiective de ischemie (de exemplu, test de efort anormal). La cealaltă extremă sunt pacienți cu indicații mult mai ferme de PTCA, incluzând angină instabilă și chiar infarct miocardic acut (cu sau fără tratament trombolitic anterior).

Pe măsură ce indicațiile clinice de PTCA s-au lărgit, s-au extins și zonele anatomice abordate. Astfel, PTCA nu se mai limitează doar la leziunile proximale discrete, subtotale, concentrice și necalcificate, ca la început. Cateterele de angioplastie au profiluri mult mai mici și pot fi controlate prin ghiduri ușor de manevrat, care pot trece cu succes prin stenoze severe, localizate teoretic oriunde în patul coronarian. Aceste catetere cu balon permit presiuni de umflare de până la 20 atm, care pot dilata chiar și leziunile calcificate. Coronarele complet ocluzate (în special cele la care ocluzia s-a produs în ultimele 6 luni) pot fi transversate și dilatate eficient, deși rata succesului rămâne ceva mai redusă decât pentru leziunile subtotale (de exemplu 60% față de 90% pentru stenozele subtotale). Pe lângă abordarea leziunilor coronarelor native, pot fi dilatate cu succes și stenoze ale bypass-urilor cu venă safenă sau cu artera mamară internă pentru tratarea anginei postbypass. Dacă sindromul clinic este generat de leziuni multiple, majoritatea sau chiar toate aceste stenoze pot fi în general dilatate în timpul unei singure proceduri.

REZULTATE Rata de succes a PTCA (dilatarea stenozei țintă cu > 50% din diametrul vaselor normale adiacente, fără a produce complicații asociate) depășește 90%. Aproape jumătate din insuccese rezultă din incapacitatea de a trece cu ghidul prin leziunea țintă sau cu un cateter cu balon, mai ales când leziunea este o ocluzie totală cronică. Celelalte nereușite sunt datorate disecției locale excesive (separarea intimei coronarei de foița medie) rezultată prin încercări de dilatație repetate. În vreme ce disecția locală se întâlnește în aproape toate PTCA reușite, disecția extinsă (mai ales în asociere cu formarea locală de trombi sau vasospasm) poate duce la ocluzia bruscă a unui segment dilatat, imediat după retragerea cateterului cu balon. Utilizarea de rutină a vasodilatatoarelor (nitrați și blocante ale canalelor de calciu), anticoagulantelor (heparină 10.000-15.000 unități în timpul procedurii) și terapiei antiplachetare (acid acetilsalicilic 325 mg/zi începând cu cel puțin 24 ore înaintea PTCA și continuat 3-6 luni după procedură) ajută în prevenirea ocluziei bruște datorită formării de trombi și/sau unui spasm. În afară de acestea, antitrombinele mai noi (hirudin) sau agenții antiplachetari (blocanți ai receptorilor IIb/IIIa) pot reduce incidența complicațiilor ischemice în primele 72 ore de la PTCA. Ocluzia prin disecție poate fi redeschisă frecvent prin repetarea dilatației sau, dacă această măsură este fără succes, prin implantarea unui stent intracoronarian

(figura 245-2 și vezi mai jos). Când aceste măsuri eșuează, bypass-ul de urgență devine necesar pentru restabilirea fluxului sanguin și prevenirea infarctului miocardic. Deoarece bypass-ul în urgență este necesar în 1-2% din PTCA, acest fapt impune ca angioplastiile să fie efectuate numai în spitalele în care intervenția chirurgicală de necesitate se poate realiza.

URMĂRIRE După dilatarea cu succes a tuturor stenozelor „vinovate", ar trebui să se producă o ameliorare importantă sau o dispariție completă a sindromului clinic. Cu toate acestea, în aproximativ 20-30% din cazuri semnele de ischemie reapar în primele 6 luni, datorită restenozării segmentului dilatat. Acest fenomen pare să rezulte ca urmare a unei proliferări fibrointimale locale și a constricției vasculare determinată de afectarea peretelui vascular și de adeziunea plachetelor la suprafața recent dilatată. În prezent, în ciuda eforturilor substanțiale, nici o strategie farmacologică nu a putut reduce substanțial rata restenozării. Când ischemia reapare la mai mult de 6 luni de la PTCA, aceasta exprimă de obicei progresia bolii într-un alt loc, mai probabil decât o restenozare. Prin repetarea PTCA pentru tratarea atât a restenozelor cât și a progresiei bolii, numai 10% dintre pacienți necesită bypass chirurgical în primii 5 ani după un PTCA practicat cu succes.

NOI TEHNICI DE ANGIOPLASTIE FĂRĂ BALON Cu toate că angioplastia convențională cu balon oferă o imagine anatomică multilaterală fără egal, utilizarea ei prezintă dificultate pentru anumite tipuri de leziuni anatomice (de exemplu, calcificări excentrice, ostiale, care conțin trombi sau leziuni la nivelul bifurcației) care au fost rezolvate prin dezvoltarea unui număr de tehnici mai noi, fără balon. Aceste tehnici – care includ protezarea intravasculară, aterectomia și tratamentul de ablație cu laser – au progresat de la investigația clinică la practica clinică de rutină în perioada de început a anilor 1990 și acum sunt folosite în 60-70% din intervențiile coronariene în multe centre. Dacă sunt utilizate adecvat, aceste noi tehnici pot îmbunătăți succesul, siguranța și rezultatele pe termen lung (rata restenozărilor) ale tipurilor de leziuni care sunt dificil de tratat utilizând numai tehnicile cu balon. Deși cea mai mare parte a acestor procedee costă mai mult în raport cu cheltuiala suportată pentru cateter, majoritatea acestui cost poate fi recuperată prin reducerea cheltuielilor pe termen lung pentru tratamentul restenozărilor.

Stenturi Sunt dispozitive metalice care pot fi poziționate într-un segment vascular lezat pentru a crea un lumen vascular normal prin opunerea unei rezistențe la destindere elastică și pentru a oblitera orice disecție locală. Stenturile reduc de asemenea incidența restenozărilor la aproximativ o treime, prin realizarea unui lumen mai larg comparativ cu angioplastia convențională cu balon. Modelul spiralei de sârmă a fost aprobat de Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA) în 1993 pentru a fi utilizat în stabilizarea unei ocluzii acute, actuale sau posibile, în timp ce modelul tubului crestat a fost aprobat în 1994 pentru tratamentul electiv al leziunilor coronariene native. Oricum, în practica clinică amândouă tipurile de stenturi au fost utilizate pe larg și în alte circumstanțe, incluzând restenoza și leziuni pe grefoane de venă safenă (figura 245-3). Experiența de început a sugerat că aceste implanturi metalice sunt predispuse la ocluzii trombotice fie acute (< 24 ore), fie subacute (1 până la 14 zile cu un vârf în ziua a șasea) și că pentru prevenirea unor asemenea tromboze este necesar un regim anticoagulant agresiv (aspirină, dipiridamol, dextran cu greutate moleculară mică și warfarină). Acest regim anticoagulant agresiv conduce la o spitalizare îndelungată și la creșterea incidenței complicațiilor vasculare locale la nivelul zonei de intrare în artera femurală. Totuși, date mai recente sugerează că multe din aceste complicații trombotice sunt rezultatul unei extinderi incomplete a stentului și o mai mare atenție în desfășurarea completă de la început, permite ca aceleași stenturi să fie utilizate numai cu medicamente antiplachetare (aspirină și ticlopidină) cu o rată a trombozei și a complicațiilor vasculare mult mai acceptabilă (fiecare < 1%). Pe baza succeselor clinice răsunătoare cu aceste două tipuri de stenturi de început, sunt pe cale de apariție, prin procesul de aprobare de către FDA, mai mult de o duzină de modele din a doua generație (incluzând stenturi mai ușor de amplasat sau care sunt învelite cu heparină sau alți agenți bioactivi).

Aterectomia În timp ce angioplastia cu balon și stenturile dilată lumenul coronarian prin deplasarea plăcii, prin cateterul de aterectomie se prevede o mai mare dilatare a lumenului prin excizia plăcii de aterom de la nivelul leziunii tratate. Aterectomia *direcțională* realizează aceasta prin utilizarea unui cateter special cu un cilindru metalic prevăzut cu fereastră la capătul său. Umflarea la o presiune joasă a balonului poziționat în spatele cilindrului apasă placa în fereastră, unde este tăiată și captată cu ajutorul unui cuțit rotator în formă de cupă (figura 245-4). Acest procedeu a fost primul din tehnologiile fără balon care au îmbogățit practica medicală și este încă tratamentul de elecție pentru leziunile necalcificate de la originea arterei

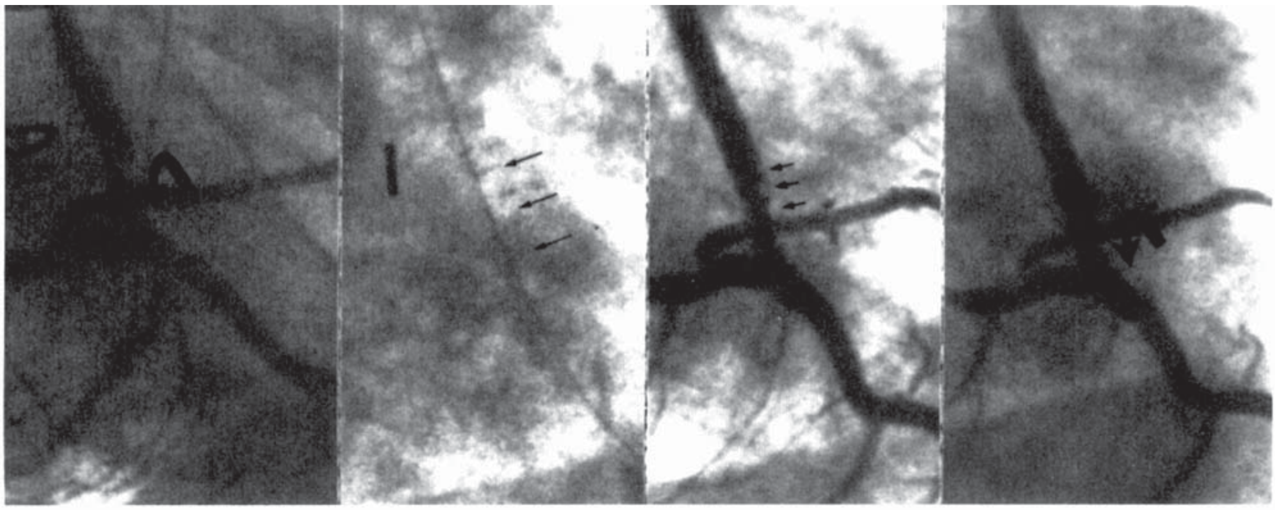


FIGURA 245-2 Locul de plasare a stentului coronarian pentru disecție după angioplastie. *Imaginea din partea stângă:* Un defect suficient de proeminent (*săgeata curbă*) este vizibil în porțiunea în care s-a încercat PTCA în zona anastomozei distale a grefonului de venă safenă la circumflexă. *Imaginea din centru-stânga:* Spiralele unui stent Gianturco-Roubin sunt vag vizibile (*săgețile*). *Imaginea din dreapta-centru:* Angiograma următoare plasării stentului evidențiază defecte mici de umplere (săgeți) rezultate prin prolabarea plăcii disecate între spiralele stentului. *Imaginea din dreapta:* Urmând postdilatației de presiune înaltă, aspectul exterior luminal este aproape normal (*săgeată curbă*). Disponibilitatea stenturilor coronariene ca manieră actuală și de prevenire a ocluziei acute a redus dramatic necesitatea by-pass-ului chirurgical de urgență, în practica curentă de angioplastie.

descendente anterioare stângi sau de la bifurcația coronariană principală. Aterectomia *rotațională* utilizează freze de diferite dimensiuni (diametrul de la 1,25 la 2,38 mm) care sunt acoperite în jumătatea principală cu o mică bucățică de diamant. Freza este rotită cu 160.000 până la 180.000 rotații/minut pentru a înainta prin leziunea coronară fiind condusă de sonda ghid. Bucățica de diamant macină placa obstructivă, pulverizând-o în particule mici (5-25 μm) care trec complet în microcirculația coronariană distală. Procedeul apare ca un tratament eficace pentru leziuni calcificate lungi (> 20 mm) sau ostiale; frecvent este urmat de o dilatație cu balon la joasă presiune și, uneori, de plasarea unui stent (figura 245-5). Aterectomia de extracție utilizează o combinație între rotația cu viteză mică a lamei tăietoare distale și aspirația continuă cu vacuum pentru înlăturarea obstrucției coronariene. Dispozitivul are o eficiență limitată în ceea ce privește tăierea și utilizarea sa este limitată în prezent pentru leziunile mai moi (de exemplu, ateroscleroza grefonului de venă safenă) sau pentru leziunile trombotice. Noile dispozitive de aspirație bazate pe efectul Venturi pot fi capabile să înlăture trombul mai eficient și cu minimă lezare a vasului.

Laserele Energia laserului [la lungimi de undă de la ultraviolet (308 μm) până la infraroșii medii (2000 μm)] poate fi eliberată în cazul plăcilor obstructive coronariene, prin intermediul unui mănunchi de fibre optice mici plasate în interiorul unor catetere flexibile cu diametrul exterior între 1,2 și 2 mm. Când aceste catetere sunt pulsate cu energie laser pe măsură ce avansează de-a lungul obstrucției printr-o sondă ghid, ele pot determina ablația plăcilor coronariene necalcificate printr-o combinație de efecte fotoacustice, termice și fotochimice. Deși laserele sunt utilizate pentru tratarea leziunilor ostiale tot așa de bine ca și pentru leziunile coronariene difuze, acceptarea acestei tehnici este limitată de costul ridicat al dispozitivului și de faptul că aceste leziuni pot fi tratate și prin alte tehnici cum ar fi aterectomia rotațională. Unica aplicație – cum ar fi utilizarea unui laser pentru cateterul ghid destinat traversării ocluziilor totale – poate ajuta la acceptarea tehnicii. La început au fost încercate dispozitive ce utilizau laserul termic (în care vârful metalic sau peretele vasului se încălzeau printr-un balon transparent de angioplastie), dar ele au fost abandonate din cauza lezării excesive a vasului și datorită restenozărilor de mai târziu.

TRATAMENTUL STENOZELOR VALVULARE: VALVULOPLASTIA CU BALON

Ca urmare a succesului dilatării cu balon a stenozelor vasculare, atât cardiologii pediatrii cât și cei de adulți au aplicat această metodă în tratamentul stenozelor valvulare cardiace. Inițial, tehnica a fost aplicată la pacienții cu stenoze pulmonare și aortice congenitale, ulterior ea s-a extins în tratamentul stenozelor dobândite reumatismale și degenerative ale valvelor mitrale și aortice.

VALVULOPLASTIA PULMONARĂ Deși stenoza pulmonară congenitală este o afecțiune întâlnită predominant la copii, ea poate fi descoperită uneori și la adulți (vezi capitolul 235). Existența unui gradient presional transvalvular > 50 mmHg poate induce simptome la efort sau va conduce progresiv spre hipertrofie ventriculară dreapta sau insuficiență de ventricul drept.

Folosind un ghid plasat în artera pulmonară, prin abordul venei femurale, se plasează la nivelul valvei stenozate unul sau mai multe baloane de valvuloplastie cu diferite arii de secțiune, cu 20% mai mari decât inelul valvular pulmonar și, ulterior, sunt umflate cu un mediu lichid de contrast la presiuni de 3-5 atm. Această metodă duce la reduceri ale gradientului transvalvular de la 75 mmHg la 15 mmHg. În prezent, valvuloplastia cu balon reprezintă metoda terapeutică de elecție a acestui tip de leziune.

VALVULOPLASTIA MITRALĂ Indicația principală a valvuloplastiei mitrale cu balon o reprezintă stenoza mitrală reumatismală, la care procesul de stenozare rezultă ca urmare a fuzionării comisurilor, asociată cu îngroșarea foițelor valvulare. Această categorie de pacienți primeau, de obicei, indicații

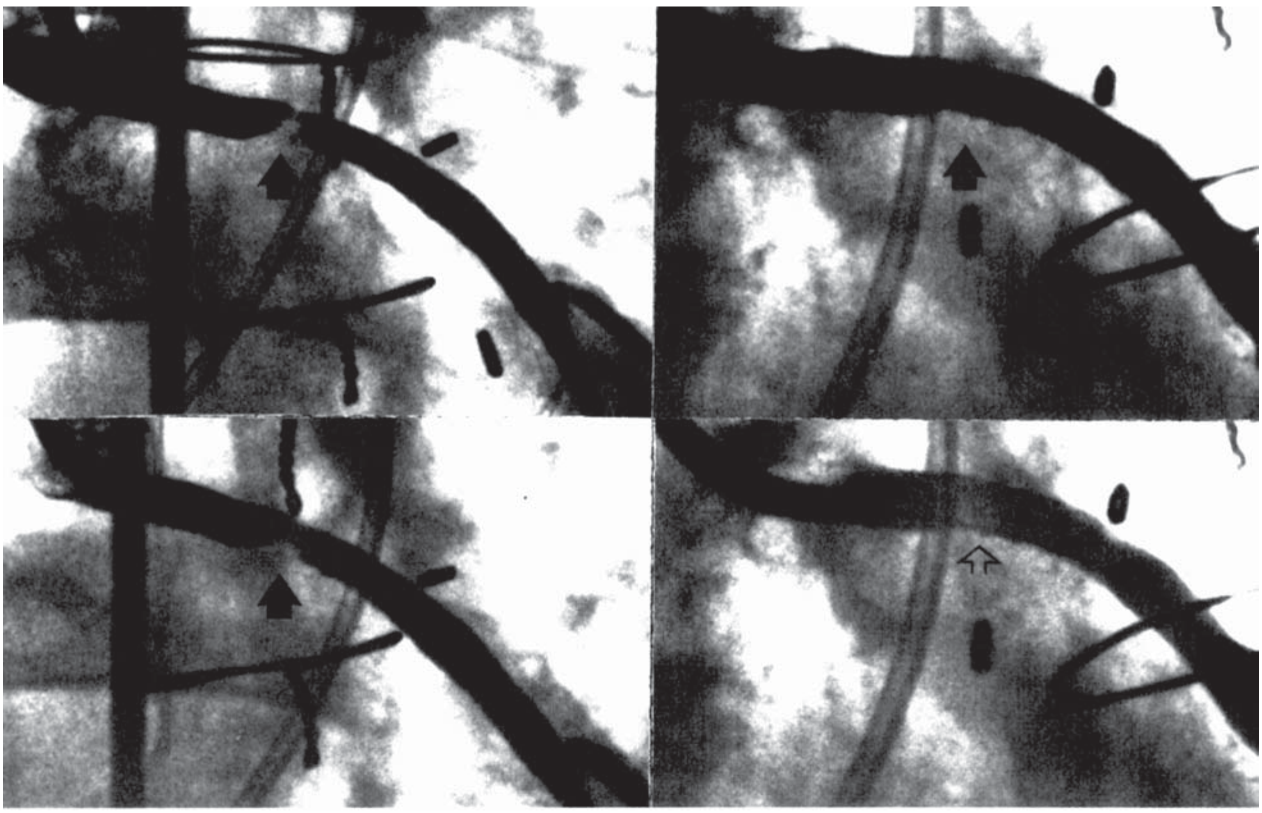


FIGURA 245-3 Stentarea de la nivelul unui grefon de venă safenă afectat. *Stânga-sus:* Stenoză excentrică severă a unui grefon de venă safenă cu o vechime de 8 ani, la nivelul arterei coronare descendente anterioare. *Stânga-jos:* Urmând dilatarea cu balon, stenoza importantă persistă din cauza destinderii elastice de la nivelul plăcii aterosclerotice din grefon. *Dreapta-Sus:* Lărgirea în continuare a lumenului urmând plasării unui stent tubular (*săgeata*). *Dreapta-Jos:* Aspectul romboidal este vizibil (*săgeata deschisă*) prin clarificarea contrastului de la grefon.

de comisurotomie pe cord închis sau deschis; în prezent ei beneficiază aproape exclusiv de tratament prin valvuloplastie cu balon (capitolul 237). Pacienți cu alte feluri de probleme (cu trombi în atriul stâng, cu regurgitare mitrală, cu afectare importantă a aparatului subvalvular sau îngroșarea sau rigidizarea foițelor valvulare) au rezultate mai puțin satisfăcătoare după comisurotomie chirurgicală sau valvuloplastie cu balon și beneficiază de înlocuirea chirurgicală a valvei.

Calea obișnuită de acces în valvuloplastia mitrală cu balon presupune puncția septului interatrial (din atriul drept spre atriul stâng) urmată de trecerea prin stenoza valvulară a unui ghid până în ventriculul stâng. Unul sau mai multe catetere cu balon, cu aria de dilatare echivalentă cu cea a unui balon cu diametrul de 23-30 mm, avansează peste acest ghid și sunt umflate la nivelul valvei stenozate. Ca alternativă, mai noul balon Inoue (figura 245-6) poate fi utilizat pentru a obține dilatația mai repede și mai eficient decât cu modelul convențional cilindric. Dilatația eficientă duce la separarea comisurilor fuzionate și la creșterea complianței foițelor valvulare, crescând în acest fel aria diastolică efectivă a orificiului valvular de la 0,9 cm^2 la 2 cm^2 sau mai mult (figura 245-7). Deși aria astfel obținută este mai mică față de aria normală a orificiului mitral, de 3,5-5 cm^2, această creștere a ariei duce însă la dispariția completă a simptomelor, rezultatul fiind echivalent celui obținut prin comisurotomie mitrală sau prin protezare mitrală chirurgicală.

Principalele complicații ale valvuloplastiei mitrale cu balon sunt perforarea cordului în timpul puncției transseptale (aproximativ 2% dintre pacienți) și embolia sistemică (aproximativ 1%), în ciuda excluderii pacienților cu trombi în atriul stâng la examenul ecografic.

VALVULOPLASTIA AORTICĂ Valvuloplastia aortică cu balon poate fi aplicată la copiii cu stenoză aortică congenitală și la adulții cu stenoză aortică dobândită reumatismală sau calcară. Unii pacienți cu stenoză aortică reumatismală prezintă fuziunea foițelor valvulare, dar problema în cazul stenozelor

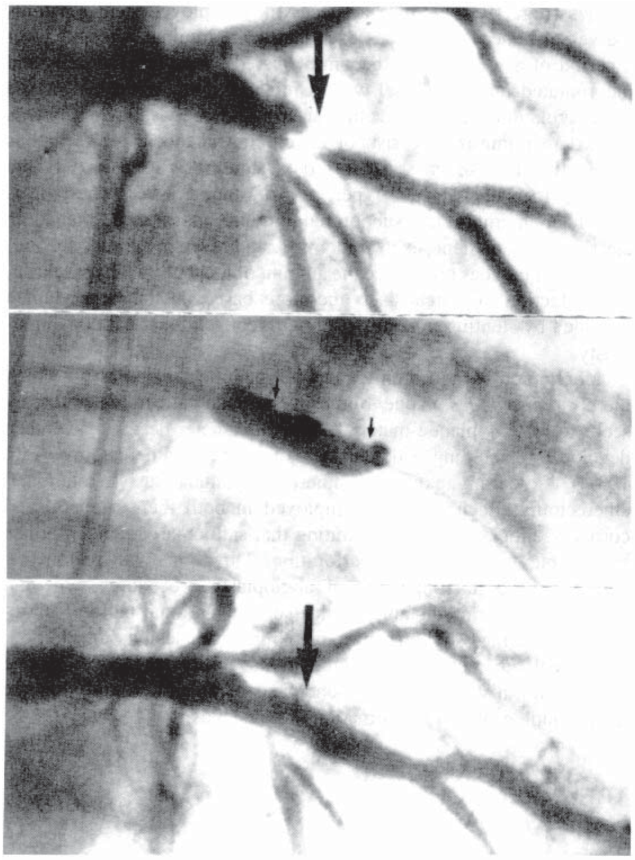


FIGURA 245-4 Leziune excentrică, ulcerată a arterei descendente anterioare în porțiunea mijlocie (*sus*) tratată prin aterectomie direcțională (*mijloc*), având în final un lumen larg fără asperități (*jos*).

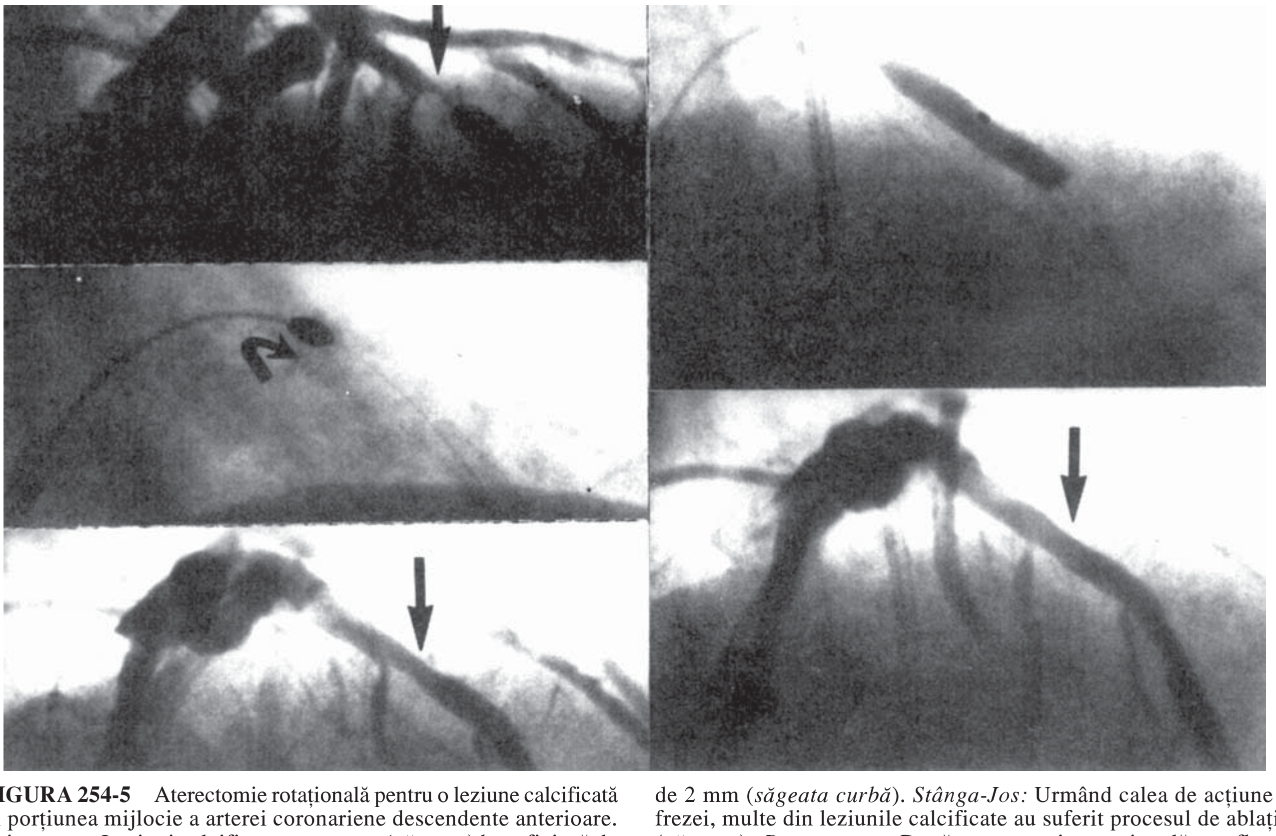


FIGURA 254-5 Aterectomie rotațională pentru o leziune calcificată în porțiunea mijlocie a arterei coronariene descendente anterioare. *Stânga-sus:* Leziuni calcificate ca aceasta (*săgeata*) beneficiază de tratament prin umflarea balonului la presiune înaltă, deși în general rezultă disecția locală severă. *Stânga-Mijloc:* În practica curentă asemenea leziuni sunt în general tratate prin aterectomie rotațională, cum se observă aici, utilizând o freză acoperită cu o bucată de diamant de 2 mm (*săgeata curbă*). *Stânga-Jos:* Urmând calea de acțiune a frezei, multe din leziunile calcificate au suferit procesul de ablație (*săgeata*). *Dreapta-sus:* După aterectomia rotațională, umflarea balonului la presiune joasă (4 atm) determină expansiunea întregului balon. *Dreapta-jos:* Lumenul larg, fără asperități prezent în urma dilatației cu balon.

aortice calcifiate o reprezintă mai ales rigiditatea foițelor valvulare propriu-zise. La acest grup de pacienți, valvuloplastia cu balon produce fractura foițelor calcificate (creând noi zone de deschidere a valvelor) și duce la o lărgire temporară a inelului aortic.

Cel mai frecvent abord pentru valvuloplastia aortică cu balon este puncționarea arterei femurale, cu introducerea retrogradă a unui ghid și a unui balon (diametrul maxim de 18-23 mm) la nivelul valvei. Dilatarea exagerată a inelului valvular trebuie în general evitată deoarece poate produce smulgerea foițelor valvulare. De obicei, valvuloplastia aortică duce la o creștere a ariei utile a orificiului aortic în sistolă de la 0,6 la 1 cm^2. Aria valvulară rezultată rămâne totuși mică în comparație cu aria orificiului aortic normal (3-4 cm^2) sau cu aria utilă a unui balon de 20 mm, umflat (3,1 cm^2), dar ea este suficientă pentru ameliorarea simptomelor în repaus sau în timpul unui efort ușor-moderat, la mulți pacienți cu stenoză aortică critică. Din păcate, realizarea unui orificiu util relativ mic, precum și incidența mare a restenozării (până la 50% la un an de la dilatare), fac din valvuloplastia aortică o metodă temporară, paleativă, aplicabilă mai ales vârstnicilor cu risc chirurgical crescut sau ca o etapă de trecere spre protezarea valvulară.

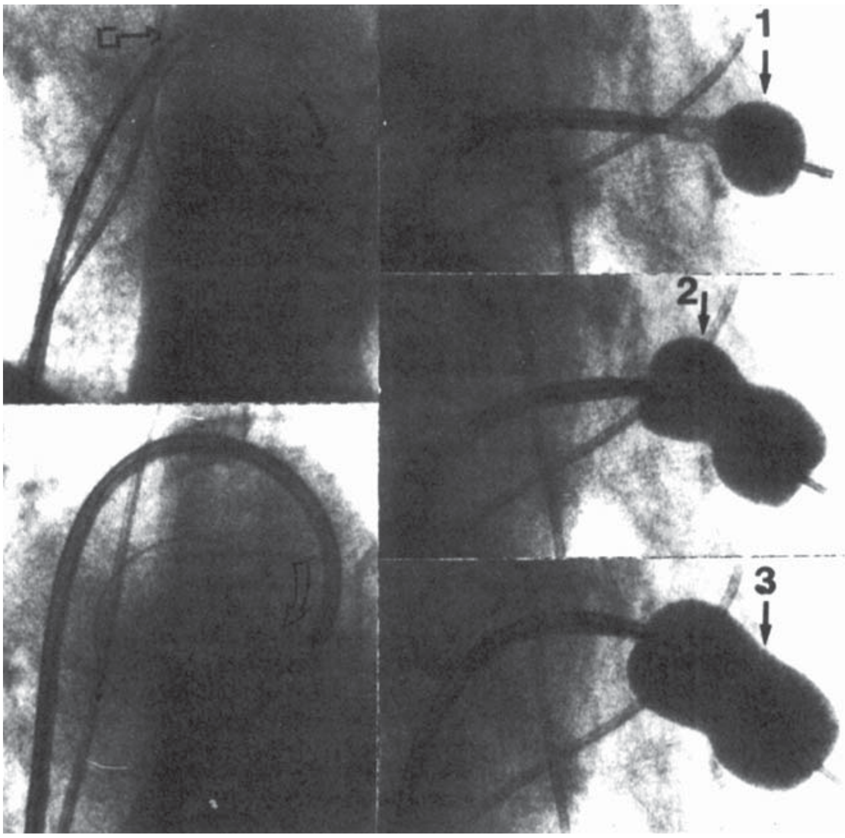


FIGURA 245-6 Balonul Inoue pentru valvuloplastia mitrală. Comparativ cu balonul cilindric utilizat la început, balonul unic Inoue permite dilatarea valvei mitrale stenotice repede și sigur. *Stânga-Sus:* Puncționarea transseptală este utilizată pentru trecerea ghidului spiralat (*săgeata curbă*) și a dilatatorului (*săgeata cu căsuță*) în atriul stâng. *Stânga-Jos:* Cateterul Inoue înaintează în atriul stâng prin acest ghid (*săgeata curbă deschisă*). *Dreapta-Sus:* Umflarea parțială a balonului ajută la traversarea valvei mitrale și intrarea în ventriculul stâng (1), după care sunt trase înapoi din nou foițele valvei mitrale. *Dreapta-Mijloc:* Umflarea în continuare a balonului determină expansiunea părții proximale a balonului (2), prinzând orificiul mitral între porțiunea proximală și distală a balonului. *Dreapta-Jos:* Cu balonul astfel fixat, întreaga expansiune din porțiunea centrală (3) dilată efectiv valva stenotică.

TRATAMENTUL MALFORMAȚIILOR CONGENITALE

Cardiologia intervențională pediatrică a dezvoltat o serie de tehnici noi în tratamentul curativ sau paleativ al leziunilor cardiace congenitale. Unele dintre tehnici sunt cele descrise mai sus – dilatarea cu balon a stenozelor pulmonare, stenturi chirurgicale sau valvuloplastia cu balon – dar altele sunt metode unice, specifice cardiologiei pediatrice.

SEPTOSTOMIA ATRIALĂ În cazul unor pacienți cu boală cardiacă congenitală cianogenă, cum ar fi transpoziția vaselor mari, este de dorit crearea sau lărgirea defectului septal atrial, pentru a favoriza trecerea sângelui oxigenat în cordul drept. Acest lucru poate fi realizat prin trecerea unui cateter cu balon din atriul drept în atriul stâng, printr-un foramen ovale patent, urmată de retragerea forțată a balonului inflat. Ca o alternativă, se poate puncționa septul cu un cateter cu lamă la vârf. Apoi, lama poate ajunge în atriul stâng prin incizia septului în timp ce cateterul este retras. Incizia septală care rezultă poate fi lărgită cu ajutorul unui balon convențional de septostomie.

ÎNCHIDEREA ȘUNTURILOR NEDORITE SAU A VASELOR COLATERALE O serie de dispozitive au fost create pentru închiderea unor șunturi intracardiace, cum ar fi defectul septal atrial sau ventricular și canalul arterial persistent. Aceste dispozitive seamănă cu o umbrelă dublă (spate în spate), care poate fi pliată în interiorul unui cilindru conținut într-un cateter. Acest cateter poate fi poziționat la nivelul dorit, sub control fluoroscopic, astfel încât umbrela poate obstrua, prin deschidere, orificiul nedorit.

Șunturile vasculare mai mici pot fi închise folosind unele spirale speciale. Acestea pot fi plasate cu ajutorul unui cateter la nivelul vasului nedorit. Aceste serpentine, odată amplasate, interferă cu fluxul sanguin și induc ocluzia prin tromboză locală a vasului țintă.

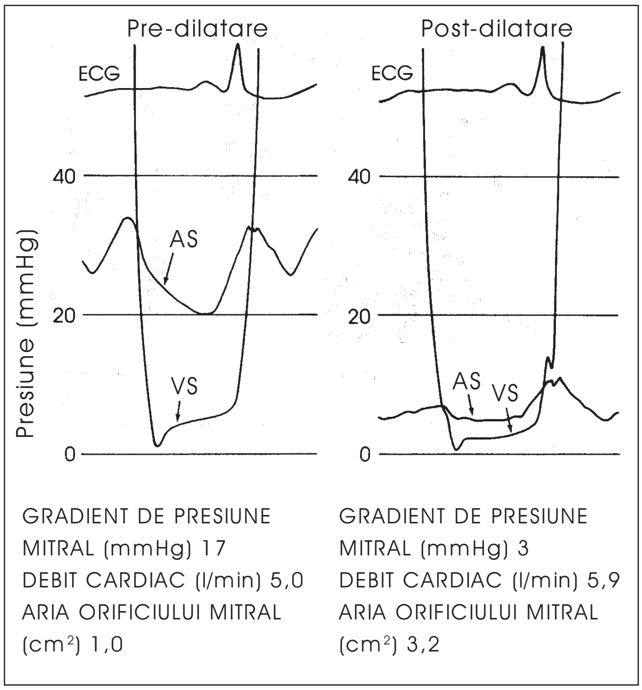


FIGURA 245-7 Rezultate hemodinamice ale unei valvuloplastii mitrale efectuate unei paciente de 38 ani cu stenoză mitrală. Gradientul transmitral (atriu stâng AS-ventricul stâng VS), debitul cardiac și aria calculată a orificiului mitral sunt prezentate înainte (*stânga*) și după (*dreapta*) dilatarea cu balon.

BIBLIOGRAFIE

BAIM DS: Coronary angioplasty, in *Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention*, 5th ed, D Baim, W Grossman (eds). Baltimore, Williams & Wilkins, 1996

BERMAN AD et al: Balloon valvuloplasty, in *Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention*, 5th ed, D Baim, W Grossman (eds). Baltimore, Williams & Wilkins, 1996

DETRE K et al: Has improvement in PTCA intervention affected long-term prognosis? The NHLBI PTCA Registry experience. Circulation 91:2868, 1995

FISCHMAN DL et al: A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. N Engl J Med 331:496, 1994

PERRY SB et al: Pediatric interventions, in *Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention*, 5th ed, D Baim, W Grossman (eds). Baltimore, Williams & Wilkins, 1996

POCOCK SJ et al: Metaanalysis of randomized trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. Laucet 346:1184, 1995

RYAN TJ et al: Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty– a report of the ACC/AHA task force. J Am Coll Cardiol 22:2033, 1993

THE EPIC INVESTIGATORS: Use of a monoclonal antibody against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. N Engl J Med 330:956, 1994

246

Gordon H. Williams

BOALA VASCULARĂ HIPERTENSIVĂ

Hipertensiunea arterială este probabil cea mai importantă problemă de sănătate publică în țările dezvoltate. Ea este frecventă, asimptomatică, rapid depistabilă, de obicei ușor de tratat și conduce adesea la complicații letale dacă rămâne netratată (vezi și capitolul 35). Ca urmare a programelor educaționale extinse din anii 1960 și 1970, realizate prin agenții atât particulare cât și de stat, numărul pacienților nediagnosticați și/sau netratați a fost redus semnificativ până la un nivel mai mic de 20%. Acesta poate fi unul din cei mai importanți factori responsabili de scăderea mortalității cardiovasculare care a avut loc în ultimii 20 ani. Deși cunoștințele noastre privind fiziopatologia hipertensiunii arteriale au sporit, în 90-95% din cazuri etiologia (și astfel posibila prevenire sau vindecare) este încă în mare măsură necunoscută. Ca o consecință, în cele mai multe cazuri hipertensiunea este tratată nespecific, ceea ce determină un mare număr de efecte secundare minore și o rată relativ înaltă de noncomplianță (~50%).

PREVALENȚĂ Prevalența hipertensiunii depinde atât de compoziția rasială a populației studiate, cât și de criteriile utilizate pentru a defini această afecțiune. Într-o populație albă suburbană, ca cea considerată în studiul Framingham, aproape o cincime prezintă presiuni sanguine mai mari de 160/95, în timp ce aproape o jumătate prezintă presiuni mai mari de 140/90. O prevalență chiar mai mare a fost constatată la populația ce nu aparține rasei albe. La femei prevalența este în strânsă legătură cu vârsta, cu o creștere substanțială apărută după 50 ani. Această creștere se înregistrează probabil în funcție de modificările hormonale din menopauză. Astfel, rata frecvenței hipertensiunii la femei în comparație cu bărbații, crește de la 0,6 la 0,7 la vârsta de 30 ani; de la 1,1 la 1,2 la vârsta de 65 ani.

Prevalența diferitelor forme de hipertensiune secundară depinde de natura populației studiate și de cât de extinsă este evaluarea. Nu există date disponibile pentru a defini frecvența hipertensiunii secundare în populația generală, deși la bărbații de vârstă medie a fost raportată a fi de 6%. Pe de altă parte, în centrele de referință unde pacienții suportă o evaluare amplă, ea a fost raportată a fi de 35%. Diferitele forme de hipertensiune sunt prezentate în tabelul 246-1 și frecvențele lor relative sunt prezentate în tabelul 246-2.

HIPERTENSIUNEA ESENȚIALĂ

Se spune că pacienții cu hipertensiune arterială de cauză nedefinită prezintă *hipertensiune primară, esențială* sau *idiopatică*. Fără îndoială, principala dificultate în descoperirea mecanismului (mecanismelor) responsabil de hipertensiune la acești pacienți este atribuită varietății de sisteme care sunt implicate în reglarea tensiunii arteriale – adrenergic periferic și/sau central, renal, hormonal și vascular – și complexității relațiilor dintre aceste sisteme. Anomalii severe au fost descrise la pacienții cu hipertensiune esențială, adesea cu pretenția că una sau mai multe dintre acestea sunt responsabile în principal de hipertensiune. Deși nu este încă sigur dacă aceste anomalii individuale sunt primare sau secundare, expresii variate ale unui singur proces patologic sau reflectarea unor entități patologice separate, datele acumulate susțin din ce în ce mai mult ultima ipoteză. Astfel, așa cum pneumonia este determinată de o varietate de agenți infecțioși, chiar dacă tabloul clinic observat poate fi similar, tot așa hipertensiunea esențială prezintă un număr de cauze distincte. Astfel, diferențierea

Tabelul 246-1

Clasificarea hipertensiunii arteriale

HIPERTENSIUNE SISTOLICĂ CU PRESIUNE A PULSULUI MĂRITĂ

I. Complianță scăzută a aortei (arterioscleroză)
II. Volum bătaie crescut
  A. Insuficiență aortică
  B. Tireotoxicoză
  C. Sindrom cardiac hiperkinetic
  D. Febră
  E. Fistulă arteriovenoasă
  F. Canal arterial persistent

HIPERTENSIUNE SISTOLICĂ ȘI DIASTOLICĂ (REZISTENȚĂ VASCULARĂ PERIFERICĂ CRESCUTĂ)

I. De cauză renală
  A. Pielonefrită cronică
  B. Glomerulonefrită acută și cronică
  C. Boală renală polichistică
  D. Stenoză renovasculară sau infarct renal
  E. Multe alte boli renale severe (nefroscleroză arteriolară, nefropatie diabetică etc.)
  F. Tumori secretante de renină
II. De cauză endocrină
  A. Contraceptive orale
  B. Hiperfuncția suprarenalei
    1. Boală sau sindrom Cushing
    2. Hiperaldosteronism primar
    3. Sindroame adrenogenitale congenitate sau ereditare (defecte ale 17-hidroxilazei și 11-hidroxilazei)
  C. Feocromocitomul
  D. Mixedemul
  E. Acromegalia
III. De cauză neurologică
  A. Psihogenă
  B. Sindromul diencefalic
  C. Disautonomia familială (Riley-Day)
  D. Polinevrite (porfiria acută, intoxicația cu plumb)
  E. Creșterea presiunii intracraniene (acută)
  F. Secțiunea măduvei spinării (acută)
IV. Cauze variate
  A. Coarctația aortei
  B. Volum intravascular crescut (transfuzie excesivă, policitemia vera)
  C. Poliarterita nodoasă
  D. Hipercalcemia
  E. Medicamente (de exemplu, glucocorticoizi, ciclosporină)
V. Etiologie necunoscută
  A. Hipertensiune esențială (> 90% din totalul cazurilor de hipertensiune)
  B. Toxemie de sarcină
  C. Porfiria intermitentă acută

Tabelul 246-2

Prevalența diferitelor forme de hipertensiune în populația generală și în clinicile specializate de referință*

Diagnostic	Populația generală,%	Clinică de specialitate,%
Hipertensiune esențială	92-94	65-85
Hipertensiune de cauză renală		
Parenchimatoasă	2–3	4-5
Renovasculară	1-2	4-16
Hipertensiune de cauză endocrină		
Aldosteronism primar	0,3	0,5-12
Sindrom Cushing	<0,1	0,2
Feocromocitom	<0,1	0,2
Indusă de contraceptive orale	2-4	1-2
De cauze variate	0,2	1

* Estimate pe baza unui număr de rapoarte din literatură.

dintre hipertensiunea primară și secundară a devenit mai dificilă și abordarea atât a diagnosticului, cât și a terapiei pacienților hipertensivi s-a modificat. De exemplu, odată ce un grup de pacienți cu hipertensiune esențială este separat într-un subgrup distinct (de exemplu, hipertensiune esențială cu renină scăzută), acești pacienți nu au fost reclasificați ca având o formă de hipertensiune secundară, ci mai curând rămân în grupul hipertensiunii esențiale. În acest capitol, indivizii cu un defect organic structural specific responsabil de hipertensiune sunt definiți ca având o formă *secundară* de hipertensiune. Dimpotrivă, indivizii care prezintă anomalii generalizate sau funcționale ce determină hipertensiune, chiar dacă aceste anomalii sunt discrete, sunt definiți ca având hipertensiune *esențială*.

EREDITATEA Factorii genetici au fost mult timp considerați a fi importanți în geneza hipertensiunii. În urma studiilor pe animale și pe populații umane au fost descoperite date care susțin acest punct de vedere. O abordare a fost aceea de a aprecia corelația presiunii sanguine în cadrul familiilor (agregarea familială). În urma acestor studii valoarea minimă a factorului genetic poate fi exprimată printr-un coeficient de corelație de aproximativ 0,2. Cu toate acestea, variația valorii factorului genetic în diferite studii accentuează încă o dată natura probabil heterogenă a populației cu hipertensiune esențială. Mai mult, majoritatea studiilor susțin ideea că ereditatea este probabil multifactorială sau că un număr de defecte genetice diferite prezintă fiecare o presiune sanguină crescută ca una din expresiile lor fenotipice. În final, au fost constatate în prezent și defecte monogenice (de exemplu: aldosteronismul glucocorticoid vindecabil și sindromul Liddle) și gene susceptibile (de ex. gena angiotensinogenului) care prezintă ca una din consecințele lor o presiune arterială crescută (vezi în continuare și capitolul 332).

MEDIUL ÎNCONJURĂTOR Un număr de factori de mediu au fost în mod special implicați în dezvoltarea hipertensiunii, incluzând aportul de sare, obezitatea, profesia, consumul de alcool, numărul de membri din familie, aglomerația. Toți acești factori au fost admiși ca fiind importanți pentru creșterea presiunii sanguine cu vârsta în societățile mai dezvoltate, în contrast cu scăderea presiunii sanguine odată cu vârsta în societățile mai puțin dezvoltate.

SENSIBILITATEA LA SARE Aportul de sare este factorul de mediu căruia i s-a acordat cea mai mare atenție. Chiar și acest factor ilustrează natura heterogenă a populației cu hipertensiune esențială prin aceea că la numai aproximativ 60% dintre hipertensivi presiunea sanguină este în special sensibilă la nivelul aportului de sodiu. Cauza acestei sensibilități speciale la sare variază la aproximativ jumătate din pacienți, ea explicându-se prin hiperaldosteronismul primar, stenoza de arteră renală bilaterală, boală a parenchimului renal sau hipertensiunea esențială hiporeninemică. La restul, fiziopatologia este încă incertă, dar factori recent postulați care contribuie la aceasta includ aportul de clor, calciu, un defect generalizat al membranei celulare, rezistența la insulină și „nonmodularea“ (vezi în continuare).

ROLUL RENINEI Renina este o enzimă secretată de celulele juxtaglomerulare ale rinichiului și legată de aldosteron printr-o buclă de feed-back negativ (vezi capitolul 332). Deși o varietate de factori pot modifica această secreție, factorul determinant principal este statusul volemic al individului, în special în măsura în care este legat de modificările aportului alimentar de sodiu. Produsul final al acțiunii reninei asupra substratului ei este peptidul angiotensină II. Răspunsul țesuturilor țintă la acest peptid este determinat numai de aportul alimentar de electroliți. De exemplu, aportul de sodiu în mod normal modulează răspunsul vascular suprarenalian și renal la angiotensină II. Prin restricția de sodiu, răspunsul suprarenalei este crescut și răspunsul vascular renal este scăzut. Încărcarea cu sodiu are efect opus. Intervalul activităților reninei plasmatice observat la subiecții hipertensivi este mai larg decât la indivizii normotensivi. Astfel, unii pacienți hipertensivi au fost definiți ca având hipertensiune esențială *hiporeninemică*, iar alții ca având hipertensiune esențială *hiperreninemică*.

Hipertensiunea esențială hiporeninemică Aproximativ 20% dintre pacienți, care după toate celelalte criterii au hipertensiune esențială, prezintă supresia activității reninei plasmatice. Aceasta se întâlnește mai frecvent la africanii-americani decât la cei albi. Deși acești pacienți nu au hipokaliemie, ei prezintă volume ale lichidelor extracelulare mărite și este sugerat, dar nu este dovedit, că retenția lor de sodiu și supresia reninei se datorează producției excesive a unui mineralocorticoid neidentificat. Pe de altă parte, unele studii au sugerat că la câțiva dintre acești pacienți corticosuprarenala prezintă, ca mecanism fundamental, o sensibilitate crescută la angiotensina II. Această ipoteză nu numai că poate explica activitatea scăzută a reninei lor plasmatice, ci sugerează și cauza hipertensiunii lor. În cazul unei diete normale sau bogate în sodiu, producția normală de aldosteron nu va fi supresată, ceea ce determină un grad mic de hiperaldosteronism, care determină retenție crescută de sodiu, expasiunea volumului și creșterea presiunii sanguine. Întrucât aceasta sensibilitate alterată a fost constatată chiar și la pacienții cu hipertensiune normoreninemică, probabil că acești pacienți cu hipertensiune hiporeninemică nu sunt un subgrup distinct, ci mai curând formează o parte din masa largă a pacienților cu hipertensiune esențială.

Hipertensiunea esențială nemodulată La un alt subgrup al populației hipertensive este prezent un defect al suprarenalei opus celui observat la pacienții hiporeninemici, adică răspunsul suprarenalei la restricția de sodiu este redus. La acești indivizi, aportul de sodiu nu modulează răspunsul la angiotensină II, nici la nivel vascular adrenal, nici la nivel vascular renal. Hipertensivii din acest grup au fost denumiți *nonmodulatori* datorită absenței modulării mediate de sodiu a răspunsurilor la angiotensină II ale țesuturilor țintă. Acești indivizi reprezintă 25-30% din populația hipertensivă, au niveluri ale activității reninei plasmatice normale sau crescute dacă sunt măsurate când pacientul are o dietă hiposodată și prezintă o formă de hipertensiune sensibilă la sare datorită unui defect al capacității rinichiului de a elimina adecvat sodiul. În plus, anomalia pare a fi determinată genetic (asocieri cu anumite alele ale genei angiotensiogenului) și poate fi corectată prin administrarea unui inhibitor al enzimei de conversie.

Hipertensiunea esențială hiperreninemică Aproximativ 15% dintre pacienții cu hipertensiune esențială prezintă niveluri ale activității reninei plasmatice peste valoarea normală. S-a sugerat că la acești pacienți renina plasmatică joacă un rol important în patogeneza hipertensiunii arteriale. Cu toate acestea, cele mai multe studii au dovedit că saralazina (o substanță care, asemănător losartanului, acționează ca un antagonist competitiv al angiotensinei II) reduce semnificativ presiunea sanguină la mai puțin de jumătate din acești pacienți. Aceasta

i-a determinat pe unii cercetători să concluzioneze că nivelurile crescute de renină și hipertensiunea pot fi amândouă secundare unei activități crescute a sistemului adrenergic. S-a propus ca, la pacienții cu hipertensiune hiperreninemică dependentă de angiotensină ale căror presiuni arteriale sunt scăzute de antagonistul angiotensinei II, mecanismul responsabil de renina crescută și astfel de hipertensiune este defectul de nonmodulare.

IONUL DE SODIU ÎN COMPARAȚIE CU CLORUL SAU CALCIUL Cele mai multe studii care au evaluat rolul sării în geneza hipertensiunii au apreciat că ionul de sodiu este cel care este important. Totuși, unii cercetători au sugerat că ionul de clor poate fi la fel de important. Această sugestie este bazată pe observația că administrarea sărurilor de sodiu fără clor la animalele hipertensive sensibile la sare nu crește presiunea arterială. De asemenea, calciul a fost implicat în patogeneza unor forme de hipertensiune esențială. În studiile epidemiologice, un aport scăzut de calciu a fost asociat cu o creștere a presiunii sanguine; o creștere a nivelurilor de calciu în citoplasma leucocitelor a fost constatată la unii hipertensivi; în final, blocanții influxului de calciu sunt agenți antihipertensivi eficienți. Câteva studii au constatat o legătură potențială între formele de hipertensiune sensibile la sare și calciu. S-a postulat că, secundar unui exces de sare și a incapacității rinichiului de a o elimina, poate apărea o creștere a factorilor natriuretici plasmatici. Unul dintre aceștia, așa-numitul factor natriuretic digitală-like, inhibă Na^+-K^+ ATP-aza sensibilă la ouabaină și astfel determină acumularea intracelulară a calciului și hiperreactivitatea mușchiului neted vascular.

DEFECT AL MEMBRANEI CELULARE Altă explicație postulată pentru hipertensiunea sensibilă la sare este un defect generalizat al membranei celulare. Cele mai multe date care susțin această ipoteză provin din studiile elementelor sanguine circulante, în special hematii, la care au fost constatate anomalii ale transportului transmembranar al sodiului. Întrucât s-au constatat atât creșteri, cât și scăderi ale diferitelor sisteme de transport, probabil că unele anomalii sunt procese primare, altele secundare. S-a admis că această anomalie în transportul sodiului reflectă o alterare nedefinită a membranei celulare și că acest defect apare în multe, probabil în toate, celulele corpului, în special în mușchiul neted vascular. Ca urmare a acestui defect apare o acumulare anormală a calciului în mușchiul neted vascular, determinând o responsivitate vasculară crescută față de agenții vasoconstrictori. Pe baza studiilor care au utilizat hematii s-a propus că acest defect este prezent la 35-50% din populația cu hipertensiune esențială. Alte studii sugerează că anomalia transportului sodiului în hematii nu este o anomalie fixă, ci poate fi modificată prin factori de mediu.

Fiecare din aceste ipoteze prezintă drept rezultat final comun o creștere a calciului intracelular, ce determină reactivitate vasculară crescută. Totuși, așa cum s-a descris anterior, câteva mecanisme ar putea produce creșterea acumulării de calciu.

REZISTENȚA LA INSULINĂ La unii pacienți cu hipertensiune rezistența la insulină și/sau hiperinsulinemia au fost sugerate ca fiind responsabile de creșterea presiunii arteriale. În timp ce este clar că o proporție substanțială din populația hipertensivă prezintă rezistență la insulină și hiperinsulinemie, este mai puțin sigur că aceasta este mai mult decât o asociere. Rezistența la insulină este obișnuită la pacienții cu diabet zaharat noninsulino-dependent (DZNID) sau obezitate. Atât obezitatea cât și DZNID apar mai frecvent la hipertensivi decât la subiecții normotensivi. Cu toate acestea, câteva studii au constatat că hiperinsulinemia și rezistența la insulină sunt prezente chiar și la pacienți slab hipertensivi, fără DZNIZ, sugerând că această relație este mai mult decât o coincidență.

Hiperinsulinemia poate crește presiunea arterială prin unul sau mai multe dintre cele patru mecanisme. Fiecare dintre acestea pleacă de la presupunerea că unele, dar nu toate țesuturile țintă ale insulinei sunt rezistente la efectele ei. În mod specific, țesuturile implicate în homeostazia glucozei sunt rezistente (astfel producând hiperinsulinemia), în timp ce țesuturile implicate în procesul hipertensiv nu sunt. Inițial, hiperinsulinemia produce retenție renală de sodiu (cel puțin acut) și crește activitatea simpatică. Fiecare dintre aceste defecte sau ambele ar putea determina o creștere a presiunii arteriale. Un alt mecanism este hipertrofia mușchiului neted vascular, secundară acțiunii mitogene a insulinei. În final, insulina modifică și transportul transmembranar al ionilor, putând crește astfel nivelurile intracelulare de calciu ale țesuturilor renale sau vasculare sensibile la insulină. Prin acest mecanism presiunea arterială va fi crescută din motive similare cu cele descrise mai sus pentru ipoteza defectului de membrană. Cu toate acestea, este important să arătăm că rolul insulinei în controlul presiunii arteriale este numai vag înțeles și de aceea potențialul ei ca factor patogenic al hipertensiunii rămâne neclar.

Câteva din trăsăturile hipertensiunii discutate anterior rămân constante la un pacient dat. Unele pot fi mai degrabă o reflectare a statusului hormonal și metabolic curent al pacientului decât o trăsătură permanentă a evoluției bolii. De exemplu, într-un anumit moment un pacient poate avea rezistență la insulina secundară obezității, care poate duce la retenția de sodiu, expansiunea volumului intravascular și supresia reninei. Acest pacient poate fi etichetat ca având „hipertensiune esențială normoreninemică“. Totuși, dacă pacientul pierde în greutate, tendința de retenție sodată va fi suprimată. Dacă presiunea sanguină nu se normalizează, atunci pacientul ar putea avea „hipertensiune esențială normo sau hiperreninemică“. Astfel, trăsăturile examinate anterior nu vor fi considerate caracteristici exclusiv comune sau permanente la un pacient dat cu hipertensiune

FACTORI CARE MODIFICĂ EVOLUȚIA HIPERTENSIUNII ESENȚIALE Vârsta, rasa, sexul, fumatul, consumul de alcool, colesterolul seric, intoleranța la glucoză și greutatea corporală, toate pot altera prognosticul acestei boli. Cu cât pacientul este mai tânăr atunci când hipertensiunea este descoperită, cu atât speranța de viață este mai mică dacă hipertensiunea rămâne netratată. În Statele Unite, în mediul urban negrii prezintă o prevalență a hipertensiunii de două ori mai mare decât albii și o rată a morbidității induse de hipertensiune de patru ori mai mare. Pentru toate vârstele și pentru toate rasele, femeile cu hipertensiune evoluează mai bine decât bărbații și prevalența hipertensiunii la femeile în premenopauză este substanțial mai mică decât cea a bărbaților de aceeași vârstă sau a femeilor în postmenopauză. Totuși, femeile hipertensive, ca și bărbații, prezintă același risc relativ al unui eveniment cardiovascular morbid, comparativ cu femeile normotensive. Ateroscleroza accelerată este asociată invariabil cu hipertensiune. Astfel, nu ne surprinde că factorii de risc independenți asociați cu dezvoltarea aterosclerozei, de exemplu un colesterol seric crescut, intoleranța la glucoză și/sau fumatul, măresc semnificativ efectul hipertensiunii asupra ratelor de mortalitate indiferent de vârstă, sex sau rasă (capitolul 242). De asemenea, nu există nici o îndoială că există o corelație pozitivă între obezitate și presiunea arterială. La subiecții cu presiuni sanguine normale o creștere în greutate este asociată cu o frecvență crescută a hipertensiunii și la subiecții obezi cu hipertensiune scăderea în greutate reduce presiunea lor arterială, iar dacă ei sunt tratați pentru hipertensiune, scade și intensitatea tratamentului necesar pentru a-i menține normotensivi. Nu se cunoaște dacă aceste modificări sunt mediate de modificările rezistenței la insulină.

ISTORIC NATURAL Deoarece hipertensiunea esențială este o boală heterogenă, pe lângă nivelul presiunii arteriale și alte variabile îi modifică evoluția. Astfel, probabilitatea dezvoltării unui eveniment cardiovascular morbid la o presiune arterială dată poate varia cu până la 20 ori, în funcție de prezența sau absența factorilor de risc asociați (Tabelul 246-3). Deși au fost constatate excepții, cei mai mulți adulți cu hipertensiune netratați, vor dezvolta cu timpul noi creșteri

Tabelul 246-3

Factori de risc care indică un prognostic nefavorabil al hipertensiunii

Rasa neagră
Vârsta tânără
Sexul masculin
Presiunea diastolică persistentă >115 mmHg
Fumatul
Diabetul zaharat
Hipercolesterolemia
Obezitatea
Consumul exagerat de alcool
Semne de afectare de organ
- A. Cardiace
  1. Cardiomegalie
  2. Modificări ECG de ischemie sau solicitare a ventriculului stâng
  3. Infarct miocardic
  4. Insuficiență cardiacă congestivă
- B. Ochii
  1. Exsudate și hemoragii retiniene
  2. Edem papilar
- C. Renal: funcție renală deteriorată
- D. Sistem nervos: accident cerebrovascular

ale presiunii lor arteriale. Mai mult, atât din datele actuale, cât și din experiența de dinaintea descoperirii terapiei eficiente, s-a constatat că hipertensiunea netratată este asociată cu o scurtare a vieții cu 10-20 ani, de obicei legată de o accelerare a procesului aterosclerotic, cu rata accelerării legată în parte de severitatea hipertensiunii. Chiar indivizii cu boală relativ ușoară, adică fără semne de afectare de organ, rămași netratați timp de 7-10 ani, prezintă un risc mare de dezvoltare a complicațiilor semnificative. Aproape 30% vor prezenta complicații aterosclerotice și mai mult de 50% vor prezenta afectare de organ legată de însăși hipertensiune, de exemplu cardiomegalie, insuficiență cardiacă congestivă, retinopatie, un accident cerebrovascular și/sau insuficiență renală. Astfel, chiar în formele ei ușoare, hipertensiunea este o boală progresivă și letală dacă rămâne netratată.

HIPERTENSIUNEA SECUNDARĂ

Așa cum s-a notat mai devreme, numai la o foarte mică parte a pacienților cu o presiune arteriala crescută poate fi identificată o cauză specifică. Totuși, acești pacienți nu ar trebui ignorați pentru cel puțin două motive: (1) prin corectarea cauzei hipertensiunea lor poate fi vindecată și (2) formele secundare de boală pot ajuta înțelegerea etiologiei hipertensiunii esențiale. Aproape toate formele secundare de hipertensiune sunt legate de o alterare a secreției hormonale și/sau a funcției renale și sunt discutate în detaliu în alte capitole.

HIPERTENSIUNEA RENALĂ (vezi și capitolul 277) Hipertensiunea produsă de boală renală este rezultatul fie al (1) unei alterări a funcției renale de eliminare a sodiului și lichidelor, determinând hipervolemie, fie (2) al unei alterări a secreției renale a substanțelor vasoactive, determinând o modificare sistemică sau locală a tonusului arteriolar. Subdiviziunile principale ale hipertensiunii renale sunt hipertensiunea renovasculară, incluzând preeclampsia și eclampsia, și hipertensiunea renoparenchimatoasă. O explicație simplă pentru *hipertensiunea renovasculară* este aceea că perfuzia scăzută a țesutului renal datorată stenozelor arterei renale principale sau ramurilor ei activează sistemul renină-angiotensină, descris în capitolul 332. Angiotensina II circulantă crește presiunea arterială direct prin vasoconstricție, prin stimularea secreției de aldosteron ducând la retenția de sodiu și/sau prin stimularea sistemului nervos adrenergic. În practica actuală, numai aproximativ jumătate din pacienții cu hipertensiune renovasculară prezintă creșteri absolute ale activității reninei în plasma periferică, deși atunci când dozările reninei sunt raportate la un indice al balanței de sodiu, o fracție mult mai mare prezintă în mod nepotrivit valori mari.

Activarea sistemului renină-angiotensină a fost de asemenea oferită ca o explicație a hipertensiunii atât în *boala renală parenchimatoasă* acută, cât și în cea cronică. În această formulare, singura diferență între hipertensiunea renovasculară și cea renoparenchimatoasă este aceea că perfuzia scăzută a țesutului renal în ultimul caz este determinată de modificările inflamatorii și fibroase ce afectează mai multe vase intrarenale mici. Cu toate acestea, există destule diferențe între cele două condiții pentru a sugera că alte mecanisme sunt active în boala renoparenchimatoasă. În mod specific, (1) activitatea reninei în plasma periferică este crescută mult mai rar în hipertensiunea renoparenchimatoasă decât în cea renovasculară; (2) debitul cardiac este considerat a fi normal în hipertensiunea renoparenchimatoasă (dacă nu există uremie sau anemie), dar puțin crescut în hipertensiunea renovasculară; (3) răspunsurile circulatorii la modificarea posturii și la manevra Valsalva sunt exagerate în ultima condiție; și (4) volumul sanguin tinde să fie mare la pacienții cu boală renoparenchimatoasă severă și mic la pacienții cu hipertensiune renovasculară unilaterală severă. Explicații alternative pentru hipertensiunea din boala renoparenchimatoasă includ posibilitățile ca rinichii afectați (1) să producă o substanță vasopresoare neidentificată, alta decât renina, (2) să producă insuficient o substanță vasodilatatoare umorală necesară (probabil prostaglandina sau bradikinina), (3) să inactiveze insuficient substanțele vasopresoare circulante și/sau (4) să fie ineficienți în eliminarea sodiului. În ultimul caz, sodiu reținut este responsabil de hipertensiune, așa cum s-a descris mai devreme. Deși toate aceste explicații, incluzând participarea sistemului renină-angiotensină, prezintă probabil un grad de validitate la fiecare pacient, ipoteza implicând retenția sodiului este în special atractivă. Ea este susținută de observația că acei pacienți cu pielonefrită cronică sau boală renală polichistică care elimină sarea nu dezvoltă hipertensiune și de observația că eliminarea sării și apei prin dializă sau diuretice este eficientă în controlul presiunii arteriale la majoritatea pacienților cu boală renoparenchimatoasă.

O formă rară de hipertensiune renală este determinată de secreția în exces a reninei de către tumorilor celulelor juxtaglomerulare sau nefroblastoame. Prezentarea inițială este similară cu cea a hiperaldosteronismului cu hipertensiune, hipokalemie și hipersecreție de aldosteron. Totuși, spre deosebire de aldosteronismul primar, activitatea plasmatică a reninei este *crescută în loc să fie sub normal*. Această boală poate fi diferențiată de alte forme de aldosteronism secundar prin prezența funcției renale normale și prin creșterile unilaterale ale concentrației de renină în vena renală fără o leziune a arterei renale.

HIPERTENSIUNEA ENDOCRINĂ **Hipertensiunea adrenală** Hipertensiunea este o caracteristică a unei varietăți de anomalii ale corticalei suprarenalei. În *hiperaldosteronismul primar* (capitolul 332) există o relație clară între retenția de sodiu indusă de aldosteron și hipertensiune. Indivizii normali care primesc aldosteron dezvoltă hipertensiune numai dacă ei ingeră și sodiu. Întrucât aldosteronul produce retenție de sodiu prin stimularea schimbului sodiu contra potasiu la nivel tubular renal, hipokalemia este o caracteristică importantă la cei mai mulți pacienți cu hiperaldosteronism primar și de aceea dozarea potasiului seric reprezintă un test simplu de screening. Efectul retenției de sodiu și al hipervolemiei asupra supresiei cronice a activității plasmatice a reninei este decisiv pentru diagnosticul definitiv. În cele mai multe situații clinice, activitatea reninei plasmatice și nivelurile plasmatice sau urinare de aldosteron sunt paralele, dar la pacienții cu hiperaldosteronism primar nivelurile de aldosteron sunt mari și relativ fixe, datorită secreției autonome de aldosteron, în timp ce nivelurile activității reninei plasmatice sunt supresate și răspund încet la depleția

de sodiu. Hiperaldosteronismul primar poate fi secundar fie unei tumori, fie hiperplaziei suprarenaliene bilaterale. Este important să diferențiem preoperator aceste două condiții, întrucât în cea de-a doua hipertensiunea nu este de obicei modificată de intervenția chirurgicală.

În cazurile severe de sindrom Cushing (capitolul 332) efectul de reținere a sodiului exercitat de cantitățile mari de glucocorticoizi (probabil rezultând în parte din saturația sistemului enzimatic al 11 β-hidroxisteroid hidrogenazei în rinichi de către concentrația crescută de cortizol) oferă de asemenea o explicație pentru hipertensiune. De altfel, la unii pacienți cu sindrom Cushing a fost constatată și o secreție crescută de mineralocorticoizi. Cu toate acestea, în multe cazuri de sindrom Cushing hipertensiunea nu pare volum-dependentă, ceea ce îi determină pe cercetători să speculeze că ea poate fi secundară sintezei substratului reninei indusă de glucocorticoizi (hipertensiune mediată de angiotensină). În formele de sindrom adrenogenital datorate deficienței de C-11 sau C-17 hidroxilază (capitolul 332), deoxicorticosteronul explică retenția de sodiu și hipertensiunea rezultantă, care este însoțită de supresia activității reninei plasmatice.

La pacienții cu feocromocitom (capitolul 333) secreția crescută de epinefrină și norepinefrină de către o tumoră (localizată cel mai adesea în medulara suprarenalei) produce stimularea excesivă a receptorilor adrenergici, care determină vasoconstricție periferică și stimularea cordului. Acest diagnostic este confirmat prin demonstrarea excreției urinare crescute a epinefrinei și norepinefrinei și/sau a metaboliților lor.

Acromegalia (vezi și capitolul 328) Hipertensiunea, ateroscleroza coronariană și hipertrofia cardiacă sunt complicații frecvente ale acestei afecțiuni.

Hipercalcemia (vezi și capitolul 353) Hipertensiunea care apare la până la o treime din pacienții cu hiperparatiroidism poate fi atribuită în mod obișnuit afectării parenchimului renal datorită nefrolitiazei și nefrocalcinozei. Cu toate acestea, nivelurile crescute de calciu pot avea și un efect direct vasoconstrictor. În unele cazuri hipertensiunea dispare atunci când hipercalcemia este corectată. Astfel, paradoxal, nivelul seric crescut al calciului în hiperparatiroidism crește presiunea sanguină, în timp ce studiile epidemiologice sugerează că un aport mare de calciu scade presiunea sanguină. Pentru a complica și mai mult problema, agenții care blochează influxul de calciu sunt agenți antihipertensivi eficienți. Studii suplimentare sunt necesare pentru a rezolva aceste observații aparent conflictuale.

Contraceptivele orale Acum câțiva ani, cea mai obișnuită cauză de hipertensiune endocrină a fost cea determinată de utilizarea contraceptivelor orale care conțin estrogeni. Totuși, unele studii recente sugerează lipsa acestui adevăr pe termen lung, probabil datorită cantității scăzute de estrogen conținute de contraceptivele orale moderne. La pacientele ce primesc acești agenți și care devin hipertensive, mecanismul este probabil prin activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Astfel, atât factorii de volum (aldosteron) cât și vasoconstrictori (angiotensina II) sunt importanți. Estrogenul conținut în contraceptivele orale stimulează sinteza hepatică a angiotensinogenului, substrat al reninei, care la rândul lui favorizează producția crescută de angiotensină II și aldosteronismul secundar. Unele femei care iau contraceptive orale au concentrații plasmatice crescute ale angiotensinei II și aldosteronului, cu oarecare creștere a presiunii arteriale. Cu toate acestea, în realitate numai un mic număr prezintă actual o creștere a presiunii arteriale mai mare de 140/90 și la aproximativ jumătate dintre acestea hipertensiunea se va remite în 6 luni de la oprirea medicamentului.

De ce unele femei care iau contraceptive orale dezvoltă hipertensiune și altele nu încă nu este clar, dar poate fi legat de: (1) sensibilitatea vasculară crescută la angiotensină II, (2) prezența bolii renale ușoare, (3) factori familiali (peste jumătate prezintă un istoric familial pozitiv pentru hipertensiune), (4) vârsta (prevalența hipertensiunii este semnificativ mai mare la femeile peste 35 ani), (5) conținutul estrogenic al contraceptivelor și/sau (6) obezitatea. Într-adevăr, unii cercetători au sugerat că medicamentele contraceptive orale doar demască femeile cu hipertensiune esențială.

COARCTAȚIA DE AORTĂ (vezi și capitolul 235) Hipertensiunea asociată cu coarctația poate fi cauzată de constricția însăși sau poate de modificările circulației renale, care determină o formă neobișnuită de hipertensiune arterială renală. Diagnosticul de coarctație este de obicei evident la examenul fizic și pe radiografia de rutină.

EFECTELE HIPERTENSIUNII

Pacienții cu hipertensiune decedează prematur; cea mai obișnuită cauză a decesului este boala cardiacă, accidentul vascular cerebral și insuficiența renală fiind de asemenea frecvente în special la cei cu retinopatie importantă.

EFECTELE ASUPRA CORDULUI Compensarea cardiacă față de suprasarcina impusă de presiunea sistemică crescută este la început susținută de către hipertrofia concentrică a ventriculului stâng, caracterizată printr-o creștere a grosimii peretelui. În final, funcția acestei camere se deteriorează, cavitatea se dilată și apar simptome și semne de insuficiență cardiacă (capitolul 232). De asemenea, angina pectorală poate apărea datorită combinației dintre boala coronariană accelerată și necesitățile crescute de oxigen ale miocardului, ca o consecință a masei miocardice crescute (capitolul 244). La examenul fizic cordul este mărit și prezintă un impuls proeminent al ventriculului stâng. Zgomotul de închidere al valvei aortice este accentuat și poate exista un suflu slab de insuficiență aortică. Zgomote cardiace presistolice (atrial, al IV-lea) apar frecvent în boala hipertensivă și pot fi prezente un zgomot cardiac protodiastolic (ventricular, al III-lea) sau sumarea ritmurilor de galop. Pot apărea modificări electrocardiografice de hipertrofie ventriculară stângă (capitolul 228), dar electrocardiograma subestimează considerabil frecvența hipertrofiei cardiace, comparativ cu cea observată pe ecocardiogramă. Semne de ischemie sau infarct pot fi observate tardiv în cursul bolii. Majoritatea deceselor datorate hipertensiunii sunt determinate de infarctul miocardic sau de insuficiența cardiacă congestivă.

EFECTE NEUROLOGICE Efectele neurologice ale hipertensiunii cu evoluție îndelungată pot fi împărțite în modificări retiniene și ale sistemului nervos central. Deoarece retina este singurul țesut în care arterele și arteriolele pot fi examinate direct, examenul oftalmoscopic repetat oferă posibilitatea de a observa progresia efectelor vasculare ale hipertensiunii (Tabelul 35-2). Clasificare Keith-Wagener-Barker a *modificărilor retiniene* din hipertensiune a furnizat o metodă simplă și excelentă de evaluare seriată a pacienților hipertensivi. Accentuarea severității hipertensiunii este asociată cu spasm focal și îngustare generalizată progresivă a arteriolelor, precum și apariția hemoragiilor, exsudatelor și edemului papilar. Aceste leziuni retiniene produc adesea scotoame, vedere încețoșată și chiar orbire, în special în prezența edemului papilar sau hemoragiilor ariei maculare. Leziunile hipertensive se pot dezvolta acut și, dacă tratamentul determină o scădere semnificativă a presiunii sanguine, pot prezenta rezoluție rapidă. Rareori aceste leziuni se remit fără tratament. Dimpotrivă, arterioscleroza retiniană este determinată de proliferarea endotelială și musculară și ea reflectă fidel modificările similare din alte organe. Modificările sclerotice nu se dezvoltă atât de rapid ca leziunile hipertensive și nici nu regresează apreciabil sub tratament. Ca o consecință a grosimii și rigidității crescute a peretelui, arteriolele sclerotice se distorsionează și comprimă venele pe măsură ce ele se încrucișează în membrana lor

fibroasă comună și linia luminoasă reflectată de arteriole este modificată de către opacitatea crescută a peretelui vascular.

De asemenea, la pacienții cu hipertensiune apare frecvent *disfuncția sistemului nervos central*. Cefaleea occipitală, cel mai adesea matinală, este unul dintre cele mai importante simptome precoce ale hipertensiunii. De asemenea, pot fi observate amețeală, confuzie, vertij, tinitus și vedere încețoșată sau sincopă, dar cele mai severe manifestări sunt datorate ocluziei vasculare, hemoragiei sau encefalopatiei (capitolul 366). Patogeneza primelor două afecțiuni este destul de diferită. *Infarctul cerebral* este secundar aterosclerozei crescute observată la pacienții hipertensivi, în timp ce *hemoragia cerebrală* este rezultatul atât al presiunii arteriale crescute, cât și al dezvoltării microanevrismelor vasculare cerebrale (anevrisme Charcot-Bouchard). Dezvoltarea microanevrismelor este influențată numai de vârstă și de presiunea arterială. Astfel, nu ne surprinde că presiunea arterială este asociată mai degrabă cu hemoragia cerebrală decât cu infarctul, fie cerebral, fie miocardic.

Encefalopatia hipertensivă constă din următorul complex de simptome: hipertensiune severă, tulburări ale conștienței, presiune intracraniană crescută, retinopatie cu edem papilar și apoplexii. Patogeneza este incertă, dar probabil nu este legată de spasmul arteriolar sau edemul cerebral. Semnele neurologice de focar sunt rare și, dacă sunt prezente, sugerează că infarctul, hemoragia sau atacurile ischemice tranzitorii sunt diagnostice mai probabile. Deși unii cercetători au sugerat că scăderea promptă a presiunii arteriale la acești pacienți poate afecta în sens nefavorabil fluxul sanguin cerebral, cele mai multe studii indică faptul că nu aceasta este realitatea.

EFECTE RENALE (vezi și capitolul 277) Leziunile aterosclerotice ale arteriolelor aferente și eferente și ale capilarelor glomerulare sunt cele mai obișnuite leziuni vasculare renale în hipertensiune și ele determină scăderea ratei de filtrare glomerulară și disfuncție tubulară. Datorită leziunilor glomerulare apar proteinuria și hematuria microscopică și aproximativ 10% din decesele cauzate de hipertensiune sunt determinate de insuficiență renală. În hipertensiune, hemoragiile se întâlnesc nu numai la nivelul leziunilor renale; epistaxisul, hemoptizia și metroragia apar de asemenea frecvent la acești pacienți.

Abordarea pacientului

Cu hipertensiune Evaluarea inițială în detaliu a pacientului hipertensiv este conturată în capitolul 35. Cuprinde elementele importante din istoric, examinarea fizică și investigatiile de laborator uzuale care ajută la stabilirea diagnosticului adecvat și deciziile terapeutice (vezi tabelul 35-2).

DIAGNOSTICUL HIPERTENSIUNII SECUNDARE

Anumite indicii furnizate de istoric, examenul fizic și explorările de laborator uzuale pot sugera o cauză neobișnuită de hipertensiune și pot dicta necesitatea unor explorări speciale. De exemplu, debutul acut al hipertensiunii severe și/sau debutul hipertensiunii indiferent de gradul de severitate, sub vârsta de 25 ani sau după vârsta de 50 ani, va conduce la teste de laborator care să excludă hipertensiunea renovasculară și feocromocitomul. Un istoric de cefalee, palpitații, atacuri de anxietate, transpirații neobișnite, hiperglicemie va impune de asemenea teste care să excludă feocromocitomul. Prezența unui suflu abdominal va determina cercetarea hipertensiunii renovasculare, iar descoperirea la examenul fizic a unor mase abdominale superioare bilaterale, compatibile cu boala renală polichistică, va conduce la practicarea unei examinări cu ultrasunete a abdomenului sau a unei urografii intravenoase. Un nivel crescut de creatinină sau azot ureic sanguin, asociat cu proteinurie și hematurie, va iniția o explorare amănunțită pentru depistarea insuficienței renale (capitolul 269). Explorările speciale care urmăresc descoperirea hipertensiunii secundare sunt de asemenea indicate dacă se constată eșec terapeutic cu schema medicamentoasă inițială. Metodele diagnostice specifice depind de cauzele cele mai probabile ale hipertensiunii secundare.

Feocromocitomul (vezi și capitolul 333) Cel mai ușor și mai bun procedeu de screening pentru feocromocitom este dozarea catecolaminelor sau metaboliților lor în urina din 24 h, colectată în perioada când pacientul este hipertensiv. De asemenea, poate fi utilă dozarea nivelurilor plasmatice ale catecolaminelor. Aceste teste pot fi indicate chiar și la pacienții care nu prezintă hipertensiune episodică, întrucât peste jumătate din pacienții cu feocromocitom prezintă hipertensiune fixă. Testele de provocare sunt rareori, dacă sunt vreodată, indicate, deși uneori un test de supresie poate fi util.

Sindromul Cushing (vezi și capitolul 332) Dozarea cortizolului în urina pe 24 h sau administrarea a 1 mg dexametazonă seara la culcare urmată de dozarea cortizolului plasmatic la orele 7-10 dimineața este cel mai bun test pentru diagnosticul acestei afecțiuni. Un nivel al cortizolului în urină mai mic de 2750 nmol (100 μg) sau supresia nivelului cortizolului plasmatic sub 140 nmol/l (5 μg/dl) exclude efectiv sindromul Cushing.

Hipertensiunea renovasculară (vezi și capitolul 277) Testul standard de screening pentru hipertensiunea renovasculară a fost urografia intravenoasă (UIV) cu secvență rapidă minutată. Aspectele sugestive pentru ischemia renală includ (1) întârzierea unilaterală a apariției și excreției substanței de contrast, (2) o diferență între dimensiunile rinichilor mai mare de 1,5 cm, (3) contur neregulat al siluetei renale sugerând infarct sau atrofie segmentară, (4) indentații pe ureter sau bazinet, posibil datorate arterelor ureterale dilatate (depresiuni colaterale) și (5) hiperconcentrarea substanței de contrast în sistemul colector al rinichiului mai mic. Atunci când sunt utilizate aceste criterii, procentul rezultatelor fals-pozitive este de 11% și al celor fals-negative de 12%.

În multe centre UIV a fost înlocuită de unul sau mai multe din următoarele teste. (1) Angiograma cu substracție digitală a fost admisă cu mult entuziasm ca un test de screening pentru boala renovasculară. Cu toate acestea, ultimul ei loc ca un test de screening este neclar, datorită costului ei relativ mare și faptului că necesită mai curând o puncție arterială decât una venoasă. (2) Renograma indusă de captopril prezintă avantajul dependenței vascularizației renale de angiotensina II. Astfel, atunci când indivizilor cu stenoză a arterei renale li se administrează un inhibitor al enzimei de conversie (captopril) care scade nivelurile de angiotensină II de partea stenotică, va exista un model al fluxului sanguin renal care demonstrează o preluare redusă și excreție întârziată, așa cum este evaluat de către renograma izotopică. (3)Ecografia renală prevede evaluarea anatomică (imaginea din B-mod) și evaluarea funcțională (imaginea obținută prin Doppler) a arterelor renale. Astfel teoretic, este evaluarea neinvazivă cea mai exactă. Totuși, precizia ei este foarte dependentă de talentul și experiența radiologului. Astfel, în multe centre renograma indusă de inhibitorul enzimei de conversie a fost înlocuită cu UIV ca procedeu de screening ales. Ecografia renală este preferată în câteva centre.

Testul decisiv al bolii renale corectabile chirurgical constă în combinația unei angiograme renale cu determinările reninei în venele renale. Arteriograma renală stabilește prezența unei leziuni arteriale renale și ne ajută să determinăm dacă leziunea este datorată aterosclerozei sau uneia dintre displaziile fibroase sau fibromusculare.Cu toate acestea, ea nu demonstrează că leziunea este responsabilă de hipertensiune și nici nu permite prezicerea șanselor tratamentului chirurgical. Trebuie notat că (1) la indivizii normotensivi stenoza arterei renale este descoperită frecvent la angiografie și la necropsie și că (2) hipertensiunea esențială este o condiție obișnuită și poate apărea în combinație cu stenoza arterială renală, care nu este responsabilă de hipertensiune. De aceea, cateterismul venelor renale bilateral

pentru măsurarea activităţii reninei plasmatice este utilizat pentru a evalua semnificaţia funcţională a oricărei leziuni observate pe arteriografie. Atunci când un rinichi este ischemic iar celălalt este normal, toată renina eliberată provine din rinichiul afectat. În cele mai multe situaţii certe, rinichiul ischemic prezintă o activitate a reninei plasmatice din vena renală semnificativ mai mare decât rinichiul normal, cu un factor de amplificare de 1,5 sau mai mare. Mai mult, sângele venos renal de la nivelul rinichiului neafectat prezintă niveluri similare cu cele din vena cavă inferioară, inferior de pătrunderea venelor renale.

Beneficiul semnificativ obţinut prin corecţia chirurgicală poate fi anticipat la cel puţin 80% din pacienţii cu aspectele descrise mai sus, dacă avem grijă să pregătim adecvat pacientul înainte de prelevarea sângelui din venele renale, adică întreruperea drogurilor care supresează renina, cum ar fi beta blocantele, timp de cel puţin 10 zile, reducerea aportului de sodiu timp de 4 zile şi/sau administrarea pentru 24 h a unui inhibitor al enzimei de conversie. Atunci când arteriografia demonstrează leziuni obstructive ale *ramurilor* arterelor renale, ar trebui făcută o încercare de a obţine mostre de sânge din *ramurile* principale ale venei renale, într-un efort de a identifica o leziune arterială intrarenală localizată responsabilă de hipertensiune.

Hiperaldosteronismul primar (vezi şi capitolul 332) Aceşti pacienţi prezintă aproape întotdeauna hipokalemie. Tratamentul diuretic adesea complică tabloul atunci când hipokalemia este observată pentru prima oară şi trebuie să fie evaluată. Existând hipokalemia, relaţia dintre activitatea reninei plasmatice şi nivelul de aldosteron devine cheia diagnosticului hiperaldosteronismului primar. Concentraţia sau excreţia de aldosteron este mare şi activitatea reninei plasmatice este mică în hiperaldosteronismul primar şi aceste niveluri sunt relativ neafectate de modificările balanţei de sodiu. După ce hiperaldosteronismul primar a fost stabilit, o parte critică a evaluării constă în a determina dacă este prezentă boala uni- sau bilaterală, întrucât îndepărtarea chirurgicală a leziunii scade de obicei presiunea arterială numai la cei cu boală unilaterală.

Determinările activităţii reninei plasmatice Unele studii au sugerat că la cei mai mulţi pacienţi hipertensivi ar trebui măsurat nivelul reninei plasmatice şi el ar trebui legat de rata excreţiei de sodiu pe 24 h pentru a aprecia dacă sunt prezente niveluri înalte, joase sau normale. S-a ajuns la concluzia că această informaţie poate fi importantă atât pentru raţiuni terapeutice, cât şi prognostice. Cu toate acestea, aşa cum s-a notat mai devreme pe baza datelor şi schemelor terapeutice disponibile în prezent, nu este clar dacă aceste determinări întâmplătoare sunt într-adevăr utile, exceptând pacienţii cu aspecte sugestive de boală renovasculară sau exces de mineralocorticoizi la care nivelurile reninei din venele renale laterale sau nivelurile supresate ale reninei periferice pot fi de importanţă diagnostică şi/sau terapeutică.

Rx TRATAMENT

Indicaţii terapeutice De fapt, fiecare pacient cu o presiune arterială diastolică care depăşeşte persistent 90 mmHg sau oricare pacient peste 65 ani cu o tensiune arterială sistolică peste 160 mmHg este un candidat pentru studiile diagnostice şi pentru tratamentul ulterior. Mai mult, pentru orice nivel dat al creşterii presiunii arteriale, riscul ultim de dezvoltare a complicaţiilor vasculare hipertensive este mai mare la bărbaţi decât la femei şi la persoanele mai tinere faţă de cele mai în vârstă. Atunci, poate fi susţinut că este greu să explicăm producerea efectelor adverse neplăcute ale tratamentului de exemplu la o femeie asimptomatică peste 70 ani cu o presiune diastolică de 90 mmHg. Pe de altă parte, este uşor să explicăm efectele adverse la un bărbat de 30 ani cu o presiune diastolică depăşind 110 mmHg, deoarece ne putem aştepta ca o asemenea persoană să beneficieze cel mai mult de pe urma tratamentului. Din fericire, alegerea tratamentului se face astfel încât un program satisfăcător de control al presiunii arteriale cu efecte adverse minime să poată fi dezvoltat pentru cei mai mulţi pacienţi, în special pe măsură ce sunt raportate mai multe studii care evaluează impactul agenţilor terapeutici specifici asupra calităţii vieţii pacientului.

O indicaţie acceptabilă va fi aceea ca toţi pacienţii cu presiune diastolică de peste 90 mmHg în repetate rânduri să fie trataţi, dacă nu există contraindicaţii specifice. Pacienţii cu hipertensiune *sistolică* izolată (valori mai mari de 160 mmHg) vor fi de asemenea trataţi dacă ei au peste 65 ani. Până când nu vor fi completate rezultatele unui studiu în perspectivă, bine controlat, nu e sigur că indivizii sub 65 ani care prezintă hipertensiune sistolică izolată vor beneficia de tratament. Datorită dezvoltării frecvente a hipertensiunii progresive şi/sau susţinute, pacienţii cu hipertensiune labilă sau hipertensiune sistolică izolată care nu sunt trataţi vor fi urmăriţi prin examinări regulate la intervale de 6 luni. În final, dacă boala arterelor coronare sau asocierea riscului cardiovascular sunt prezente, atunci tratamentul pacienţilor cu presiune sangvină mai scăzută poate fi justificat. De exemplu, pacienţii cu angină pectorală sau diabet zaharat şi presiune diastolică între 85 şi 90 mmHg pot candida la terapia antihipertensivă.

Identificarea unei forme operabile de hipertensiune secundară nu înseamnă în mod automat că tratamentul chirurgical este indicat. Decizia depinde de vârsta şi starea generală a sănătăţii pacientului, istoria naturală a leziunii şi răspunsul presiunii arteriale la tratamentul medicamentos. La pacienţii cu hipertensiune renovasculară trebuie avute în vedere posibilitatea angioplastiei renale, repararea chirurgicală în comparaţie cu nefrectomia şi gradul alterării globale a funcţiei renale. Vârsta şi starea generală a sănătăţii sunt importante la pacienţii cu hipertensiune renovasculară datorată aterosclerozei, deoarece nu există dovezi că îndepărtarea stenozei prelungeşte speranţa de viaţă a pacienţilor în vârstă cu alte semne de boală vasculară. Cunoaşterea istoriei naturale a bolii este importantă, în special atunci când trebuie luată o decizie în cazul pacientului tânăr cu stenoză a arterei renale datorate displaziei fibroase. Dacă arteriografia sugerează că stenoza este datorată fibroplaziei intimale sau subadventiceale, ne putem aştepta ca leziunea să progreseze şi este necesară operaţia sau angioplastia. Pe de altă parte, fibroplazia mediei rămâne adesea stabilă şi operaţia sau angioplastia pot să nu fie necesare dacă presiunea poate fi controlată prin tratament medicamentos.

De asemenea, la pacienţii cu hiperaldosteronism primar decizia privind operaţia va fi cântărită cu precauţie atunci când nici tomografia computerizată abdominală sau venografia suprarenaliană bilaterală nu demonstrează o tumoră, deoarece asemenea pacienţi pot prezenta hiperplazie multinodulară. În acest caz suprarenalectomia bilaterală va fi necesară pentru a elimina excesul de aldosteron şi, chiar şi atunci, hipertensiunea de obicei persistă. Dacă hipokalemia poate fi controlată prin spironolactonă sau alt tratament medicamentos şi presiunea arterială poate fi scăzută cu agenţi antihipertensivi, atunci este mai bine să ne abţinem de la tratamentul chirurgical.

MĂSURI GENERALE Intervenţia terapeutică nemedicamentoasă este probabil indicată la toţi pacienţii cu hipertensiune susţinută şi probabil cel mai mult la cei cu hipertensiune labilă. Măsurile generale utilizate includ (1) reducerea stresului, (2) dieta, (3) gimnastică aerobică regulată, (4) scăderea în greutate (dacă este necesar) şi (5) controlul altor factori de risc care contribuie la dezvoltarea arteriosclerozei. Reducerea stresului emoţional şi a celui ţinând de mediul înconjurător este una din cauzele ameliorării hipertensiunii care apare atunci când un pacient este spitalizat. Deşi de obicei este imposibil să eliberăm pacientul hipertensiv de toate stresurile

interne și externe, el sau ea vor fi sfătuiți să evite orice tensiuni inutile. În unele cazuri, poate fi adecvată recomandarea schimbării locului de muncă sau a stilului de viață. S-a sugerat că, de asemenea, tehnicile de relaxare pot scădea presiunea arterială. Cu toate acestea, nu e sigur că aceste tehnici singure prezintă efect pe termen mai lung.

Controlul regimului alimentar prezintă trei aspecte:

1. Datorită eficacității documentate a restricției de sodiu și a contracției volumului în scăderea presiunii arteriale, pacienții sunt instruiți dinainte să-și reducă drastic aportul de sodiu. Unii cercetători au sugerat că aceasta nu mai este necesar. Ei își bazează concluziile pe două observații: (1) la mulți pacienți presiunea sanguină nu este sensibilă la nivelul aportului de sodiu, și (2) diureticele reprezintă altă metodă de scădere a rezervelor de sodiu din organism la acei indivizi a căror presiune sanguină poate fi sensibilă la sodiu. Totuși, meta-analizele studiilor anterioare privind dieta au arătat pe baza documentelor reducerea cu 5 mmHg a presiunii sistolice și reducere cu 2,6 mmHg a presiunii diastolice când aportul de sodiu este redus la 75 mEq/zi. În plus, un număr de rapoarte au demonstrat că, deși restricția ușoară de sodiu prezintă efect direct redus, dacă există vreunul, asupra presiunii sanguine, ea potențează semnificativ eficacitatea aproape a tuturor agenților antihipertensivi. Astfel, pentru că permite controlul presiunii arteriale cu doze mai mici de medicamente, restricția de sodiu determină o reducere a efectelor adverse. În plus, este destul de clar că la unii pacienți hipertensivi, așa cum s-a notat mai sus, nivelul aportului de sodiu influențează presiunea sanguină. Astfel, întrucât restricția ușoară de sodiu nu presupune nici un risc evident, în prezent de cele mai multe ori în practică se recomandă restricție ușoară de sodiu în alimentație (până la 5 g NaCl pe zi), care poate fi realizată prin eliminarea tururor suplimentelor de sare în mâncarea preparată normal. De asemenea, unele studii au raportat scăderea presiunii arteriale prin *creșterea* aportului de potasiu și/sau calciu. De exemplu, suplimentarea dietei cu potasiu de la 50 la 120 mEq/zi reduce presiunea sangvină cu aproximativ aceeași valoare ca restricția de sare (cu 6 mmHg sistolica și 3,4 mmHg diastolica). Deși oportunitatea acestei forme de modificare a regimului alimentar este încă controversată, întrucât un aport de calciu moderat crescut (1,5 g calciu elementar/zi) reduce probabil gradul osteoporozei legate de vârstă, combinarea cu rezultatele studiilor privind suplimentarea cu potasiu indică faptul că ele sunt probabil utile în mod auxiliar.

2. Restricția calorică va fi recomandată pacientului care este supraponderal. Unii pacienți obezi vor prezenta o reducere semnificativă a presiunii sanguine numai ca o consecință a scăderii ponderale. Prin studiul trialurilor cu privire la intervenții și tratament antihipertensiv (TAIM – Trial of Anihypertensive Interventions and Management), s-a demonstrat că reducerea greutății (în medie 4,4 kg în mai mult de 6 luni) scade presiunea sangvină cu 2,5 mmHg.

3. O restricție a aportului de colesterol și grăsimi saturate este recomandată, întrucât o asemenea modificare în dietă poate diminua incidența complicațiilor aterosclerotice. Reducerea sau eliminarea consumului de alcool este de asemenea benefică. Efortul fizic regulat este indicat în limitele statusului cardiovascular al pacientului. Efortul fizic este util nu numai pentru controlul greutății corporale, dar, de asemenea, există dovezi că îmbunătățirea condiției fizice per se poate scădea presiunea arterială. Exercițiile fizice izotonice (jogging-ul, înotul) sunt mai bune decât exercițiile fizice izometrice (ridicarea de greutăți), întrucât, dacă se poate spune așa, ultimele cresc presiunea arterială. Controlul regimului alimentar descris mai sus este îndreptat spre controlul altor factori de risc. Probabil pasul următor cel mai important care ar putea fi făcut în acest domeniu va fi să convingem fumătorul să renunțe la țigări.

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL HIPERTENSIUNII (tabelul 246-4)

Pentru a utiliza rațional medicamentele antihipertensive trebuie să fie înțelese locurile și mecanismele lor de acțiune. În general, există șase clase de medicamente: diuretice, agenți anti-adrenergici, vasodilatatoare, blocanți ai influxului de calciu, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IEC) și antagoniștii receptorilor angiotensinei.

DIURETICELE (vezi și capitolul 233) Tiazidele sunt diureticele cele mai frecvent utilizate și cele mai amplu investigate din acest grup, și efectul lor rapid este legat în mod sigur de natriureză și depleția volumului. De asemenea, o scădere a rezistenței vasculare periferice a fost raportată de către unii cercetători ca fiind importantă pe termen lung. Tradițional, diureticele tiazidice au constituit baza celor mai multe scheme terapeutice destinate să scadă presiunea arterială și sunt de obicei eficiente în 3-4 zile. Mai mult, în studiile pe termen lung s-a dovedit că ele reduc mortalitatea și morbiditatea. Cu toate acestea, în ultimii ani a apărut o rezistență crescândă față de utilizarea lor de rutină, în primul rând datorită reacțiilor lor adverse metabolice, care includ hipokalemia datorată eliminării renale de potasiu, hiperuricemia datorată retenției de acid uric, intoleranța la glucide și hiperlipidemia. Cele mai potente diuretice de ansă, furosemidul și bumetanida, de asemenea s-au dovedit a fi antihipertensive, dar au fost utilizate mai puțin în acest scop, în primul rând datorită duratei lor scurte de acțiune. Spironolactona produce natriureza prin blocarea efectului mineralocorticoizilor și de aceea ea poate fi mai eficientă la pacienții la care mineralocorticoizi sunt prezenți în exces, de exemplu la pacienții cu hiperaldosteronism primar sau secundar. Deși nu intră în competiție direct cu aldosteronul, triamterenul și amiloridul acționează la același nivel ca și spironolactona pentru a împiedica reabsorbția sodiului și sunt eficienți în aceleași situații ca și spironolactona cu excepția că triamterenul are efect antihipertensiv intrinsec slab. Dezavantajul lor major este că ele pot produce hiperkalemie, în special la pacienții cu funcției renală alterată. De asemenea, oricare din aceste trei diuretice care economisesc potasiu poate fi administrat împreună cu diureticele tiazidice pentru a reduce eliminarea urinară de potasiu.

AGENȚII ANTIADRENERGICI (vezi și capitolul 70) Aceste medicamente acționează la unul sau mai multe niveluri, fie central la nivelul centrului vasomotor, la nivelul neuronilor periferici modificând eliberarea de catecolamine din neuronii periferici, fie prin blocarea receptorilor adrenergici de pe țesuturile țintă. Medicamentele care par a avea *acțiune* predominant *centrală* sunt *clonidina*, *metildopa*, *guanabenz* și *guanfacina*. Aceste medicamente și metaboliții lor sunt predominant agoniști ai alfa-receptorilor. Stimularea alfa$_2$ receptorilor din centrul vasomotor al creierului *scade* fluxul simpatic, scăzând astfel presiunea arterială. De asemenea, apare de obicei o scădere a debitului cardiac și a frecvenței cardiace, mai obișnuit cu clonidină și guanabenz, dar reflexul baroreceptor este intact. Astfel, simptomele posturale sunt absente. Cu toate acestea, rebound-ul hipertensiunii poate apărea rareori atunci când aceste medicamente, în special clonidina și guanabenzul, sunt întrerupte. Acest efect este probabil secundar creșterii eliberării de norepinefrină, care este inhibată de către acești agenți, secundar efectului lor agonist asupra alfa-receptorilor presinaptici.

Altă clasă de agenți antiadrenergici este cea a *blocantelor ganglionare*, care acum sunt utilizate rareori. Datorită efectelor lor adverse, în prezent blocantele ganglionare sunt de obicei rezervate pentru scăderea rapidă a presiunii arteriale prin administrarea parenterală a unui agent cu acțiune rapidă, *trimetaphan*, la pacienții cu hipertensiune severă.

Diferite medicamente acționează la nivelul *terminațiilor nervoase adrenergice postganglionare*, dar sunt utilizate rar acum datorită efectelor secundare. *Guanetidina* și analogul ei cu acțiune mai scurtă, guanadrel, blochează eliberarea norepi-

Tabelul 246-4

Medicamente utilizate în tratamentul hipertensiunii – prezentate în funcție de locul de acțiune

Locul acțiunii	Medicament	Posologie	Indicații	Contraindicații/ Precauții	Reacții adverse frecvente sau caracteristice
DIURETICE					
Tubi renali	Tiazide: de exemplu hidroclorotiazida	În funcție de fiecare medicament Oral: 12,5-25 mg pe zi sau de două ori pe zi	Hipertensiune ușoară, ca supliment în tratamentul hipertensiunii moderate până la severe	Diabet zaharat, hiperuricemie, hiperaldosteronism primar	Depleție de potasiu, hiperglicemie, hiperuricemie, hipercolesterolemie, dermatită, purpură, depresie, hipercalcemie
	Diuretice de ansă: de exemplu, furosemidul	Oral: 20-80 mg de 2 sau 3 ori pe zi	Hipertensiune ușoară, ca supliment în hipertensiunea severă sau malignă în special cu insuficiență renală	Hiperuricemie, hiperaldosteronism primar	Depleție de potasiu, hiperuricemie, hiperglicemie, hipocalcemie, discrazii sanguine, rash, greață, vomă, diaree
	Diuretice care economisesc potasiul:		Hipertensiune datorată hipermineralocorticoidismului, supliment la tratamentul cu tiazide		
	Spironolactona	Oral: 25 mg de 2 sau 4 ori pe zi		Insuficiență renală	Hiperkaliemie, diaree, ginecomastie, tulburări de ciclu menstrual
	Triamteren	Oral: 50-100 mg 1 dată sau de 2 ori pe zi			Hiperkalemie, greață, vomă, crampe la nivelul membrelor inferioare, nefrolitiază, tulburări GI
	Amilorid	Oral: 5-10 mg/zi			
AGENȚI ANTIADRENERGICI					
Central	Clonidină	Oral: 0,05-0,6 mg de două ori pe zi	Hipertensiune ușoară până la moderată, boală renală cu hipertensiune		Hipotensiune posturală, somnolență, gură uscată, rebound hipertensiv după întrerupere bruscă, insomnie
	Guanabenz	Oral: 4-16 mg de două ori pe zi			
	Guanfacină	Oral: 1-3 mg zilnic			
	Metildopa (de asemenea acționează prin blocarea nervilor simpatici)	Oral:250-1000 mg de două ori pe zi iv: 250-1000 mg la fiecare 4-6h (se poate dezvolta toleranță)	Hipertensiune ușoară până la moderată (oral), hipertensiune malignă (iv)	Feocromocitom, boală hepatică activă (iv), în timpul administrării IMAO	Hipotensiune posturală, sedare, oboseală, diaree, tulburări ale ejaculării, febră, ginecomastie, galactoree, test Coombs pozitiv (uneori asociat cu hemoliză), hepatită cronică, colită ulceroasă acută, sindrom lupus-like
Ganglioni autonomi	Trimetafan	iv: 1-6 mg/min	Hipertensiune severă sau malignă	Boală coronariană severă, insuficiență cerebrovasculară, diabet zaharat (cu tratament hipoglicemic), glaucom, prostatism	Hipotensiune posturală, simptome vizuale, gură uscată, constipație, retenție de urină, impotență
Terminații nervoase	Alcaloizi de rauwolfia: Rezerpina	Oral: 0,05-0,25 mg pe zi	Hipertensiune ușoară până la moderată la pacient tânăr	Feocromocitom, ulcer peptic, depresie, în timpul administrării IMAO	Depresie, coșmaruri, congestie nazală, dispepsie, diaree, impotență
	Guanetidină	Oral: 10-150 mg pe zi	Hipotensiune moderată până la severă	Feocromocitom, boală coronariană severă, insuficiență cerebrovasculară, în timpul administrării IMAO	Hipotensiune posturală, bradicardie, gură uscată, diaree, tulburări de ejaculare, retenție lichidiană, astm
	Guanadrel	Oral: 5-50 mg de două ori pe zi			
Alfareceptori	Fentolamină	iv: 1-5 mg bolus	Feocromocitom suspectat sau dovedit	Boală coronariană severă	Tahicardie, slăbiciune, amețeală, eritem facial
	Fenoxibenzamină	Oral: 10-50 mg o dată sau de două ori pe zi (se poate dezvolta toleranță)	Feocromocitom dovedit		Hipotensiune posturală, tahicardie, mioză, congestie nazală, gură uscată
	Prazosin	Oral: 1-10 mg de două ori pe zi	Hipertensiune ușoară până la moderată	Utilizat cu precauție la vârstnici	Sincopă bruscă, cefalee, sedare, amețeală, tahicardie, efect anticolinergic, retenție lichidiană
	Terazosin	Oral: 1-20 mg zilnic			
	Doxazosin	Oral: 1-8mg zilnic			

(continuare)

Tabelul 246-4 – *(continuare)*

Medicamente utilizate în tratamentul hipertensiunii – prezentate în funcție de locul de acțiune

Locul acțiunii	Medicament	Posologie	Indicații	Contraindicații/ Precauții	Reacții adverse frecvente sau caracteristice
Betareceptori	Propanolol	Oral: 10-120 mg de 2-4 ori pe zi	Hipertensiune ușoară până la moderată (în special cu dovada circulației hiperdinamice), supliment la tratamentul cu hidralazină	Insuficiență cardiacă congestivă, astm, diabet zaharat (cu tratament hipoglicemic), în timpul administrării IMAO, COPD, sindromul de sinus bolnav, bloc cardiac de gradul II sau III	Amețeală, depresie, bronhospasm, greață, vomă, diaree, constipație, insuficiență cardiacă, oboseală, fenomen Raynaud, halucinații, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, psoriazis, întreruperea bruscă poate precipita angina sau leziunea miocardică la pacienții cu boală cardiacă
	Metoprolol	Oral: 25-150 mg de două ori pe zi			
	Nadolol	Oral: 20-120 mg/zilnic			
	Atenolol	Oral: 25-100 mg zilnic			
	Timolol	Oral: 5-15 mg de două ori pe zi			
	Betaxolol	Oral: 10-20 mg zilnic			Mai puțin bradicardie în repaus decât alte beta blocante
	Carteolol	Oral: 2,5-10 mg zilnic			
	Pindolol	Oral: 5-30 mg de două ori pe zi			
	Acebutolol	Oral: 200-600 mg de două ori pe zi			
Alfa/beta receptori	Labetalol	Oral: 100-600 mg de două ori pe zi, iv 2 mg/min			Similar cu beta blocantele cu mai multe efecte posturale
VASODILATATOARE					
Mușchiul neted vascular	Hidralazina	Oral: 10–75 mg de 4 ori pe zi, iv sau im: 10–50 mg la fiecare 6 h (se poate dezvolta toleranța)	Ca supliment în tratamentul hipertensiunii moderate până la severă (oral), hipertensiunii maligne (iv sau im), boală renală cu hipertensiune	Lupus eritematos, boală coronariană severă	Cefalee, tahicardie, angină pectorală, anorexie, greață, vomă, diaree, sindrom lupus-like, rash, retenție lichidiană
	Minoxidil	Oral: 2,5–40 mg de două ori pe zi	Hipertensiune severă	Boală coronariană severă	Tahicardie, agravează angina, retenție lichidiană marcată, creșterea părului pe față și pe corp, înăsprirea trăsăturilor feței, revărsate pericardice posibile
	Diazoxid	iv: 1–3 mg/kg până la 150 mg rapid	Hipertensiune severă sau malignă	Diabet zaharat, hiperuricemie, insuficiență cardiacă congestivă	Hiperglicemie, hiperuricemie, retenție de sodiu
	Nitroprusiat	iv: 0,5–8 (μg/kg)/min	Hipertensiune malignă		Senzație de teamă, slăbiciune, diaforeză, greață, vomă, spasme musculare, intoxicație cu ioni cian
INHIBITORI AI ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI					
Enzima de conversie	Captopril	Oral: 12,5-75 mg de două ori pe zi	Hipertensiune ușoară până la severă, stenoza arterei renale	Insuficiență renală (reducerea dozei), stenoză de arteră renală bilaterală, sarcină	Leucopenie, pancitopenie, hipotensiune, tuse, angioedem, rash urticarian, febră, pierderea gustului, insuficiență renală acută în stenoza de arteră renală bilaterală, hiperkalemie
	Benazepril	Oral: 10-40 mg zilnic			Aceleași ca la captopril, dar mai puține semne de leucopenie,dar probabil frecvență crescută a tusei și angioedemului. Toate pot fi administrate o dată
	Enalapril	Oral: 2,5-40 mg zilnic			
	Enalaprilat	iv: 0,625-1,25 mg în 5 min la fiecare 6-8 h			
	Fosinopril	Oral: 10-40 mg zilnic			

(continuare)

Tabel 246-4 – *(continuare)*

Medicamente utilizate în tratamentul hipertensiunii – prezentate în funcție de locul de acțiune

Locul acțiunii	Medicament	Posologie	Indicații	Contraindicații/ Precauții	Reacții adverse frecvente sau caracteristice
	Lisinopril Quinapril Ramipril	Oral: 5-40 mg zilnic Oral: 10-80 mg zilnic Oral: 2,5-20 mg zilnic			pe zi, dar reacțiile adverse sunt diminuate dacă o jumătate de doză este administrată de două ori pe zi. Fosinoprilul este excretat mai mult în bilă decât ceilalți.
ANTAGONIȘTII RECEPTORILOR ANGIOTENSINEI					
	Losartan	Oral 25-50 mg o dată sau de două ori zilnic	Hipertensiune ușoară spre severă. Stenoză de arteră renală	Sarcină, stenoză renală bilaterală	Hipotensiune, insuficiență renală acută, stenoza arterei renale
ANTAGONIȘTII CANALELOR DE CALCIU					
Mușchiul neted vascular	Nifedipina Amlodipina Felodipina XL Isradipina Nicardipina	Oral: 10-30 mg de 4 ori pe zi sau forme XL 30-90 mg/zi Oral: 2,5-10 mg/zi Oral: 5-10 mg/zi Oral: 2,5-10 mg/zi Oral: 20–40 mg de 3 ori pe zi	Hipertensiune ușoară–moderată	Insuficiență cardiacă, bloc cardiac de gradul II sau III	Tahicardie, eritem facial, tulburări gastrointestinale, hiperkalemie, edem, cefalee
	Benzotiazepine: Diltiazem	Oral: 30-90 mg de 4 ori pe zi sau ca forme CD 180-300 mg/zi	Hipertensiune ușoară–moderată	Insuficiență cardiacă, bloc cardiac de gradul II sau III	La fel ca nifedipina, exceptând tahicardia sau edemul, dar pot produce bloc cardiac, constipație și disfuncție hepatică
	Fenilalchilamine: Verapamil	Oral: 30-120 mg de 4 ori pe zi sau ca forme SR 120-480 mg/zi	Hipertensiune ușoară–moderată	Insuficiență cardiacă, bloc cardiac de gradul II sau III	

nefrinei din terminațiile nervoase adrenergice. Ei, de obicei, scad debitul cardiac și scad presiunea sanguină sistolică mai mult decât pe cea diastolică. De asemenea, ei produc un efect postural mai mare decât alte medicamente care acționează la nivelul terminațiilor nervoase, iar hipotensiunea ortostatică este un efect advers frecvent.

Ultimul grup de medicamente care afectează sistemul adrenergic sunt cele care blochează *receptorii adrenergici periferici*, alfa, beta sau ambii (vezi și capitolul 70).

Blocanții receptorilor alfa-adrenergici *Fentolamina* și *fenoxibenzamina* blochează acțiunea norepinefrinei la nivelul receptorilor *alfa*-adrenergici. Cei doi compuși blochează receptorii alfa atât presinaptic (alfa$_2$) cât și postsinaptic (alfa$_1$), prima acțiune explicând toleranța care se dezvoltă. *Prazosinul* este mai eficient, deoarece el blochează selectiv numai receptorii *alfapostsinaptici*, adică alfa$_1$-receptorii. Astfel, activitatea alfa presinaptică rămâne, supresând eliberarea de norepinefrină, și toleranța apare numai rareori. În consecință, prazosinul produce mai puțin tahicardie, dar mai mult hipotensiune posturală decât vasodilatatoarele cu acțiune directă, adică hidralazina și rareori poate produce hipotensiune substanțială după prima doză.

Blocanții receptorilor beta-adrenergici (vezi și capitolul 244) Sunt disponibili un număr de *blocanți* eficienți ai *receptorilor beta-adrenergici*, care blochează efectele simpaticului asupra cordului și vor fi cele mai eficiente în scăderea debitului cardiac și a presiunii arteriale atunci când există activitate nervoasă simpatică cardiacă crescută. În plus, ele blochează eliberarea reninei din celulele juxtaglomerulare renale mediată de către nervii adrenergici și această acțiune poate fi un component important al acțiunii lor de scădere a presiunii sanguine. Blocantele beta-adrenergice sunt utile în special atunci când sunt utilizate în asociere cu relaxantele mușchiului neted vascular, care tind să inducă o creștere reflexă a frecvenței cardiace, și cu diuretice, a căror administrare determină adesea o creștere a activității reninei circulante. În practică, beta blocantele par a fi eficiente chiar și atunci când nu există nici o dovadă a tonusului simpatic crescut, aproximativ jumătate sau mai mult dintre toți pacienții hipertensivi prezentând o scădere a presiunii. Mai mult, ca și diureticele, ele au dovedit a scădea morbiditatea și mortalitatea în studiile clinice pe termen lung. Cu toate acestea, acești agenți pot precipita insuficiența cardiacă congestivă și astmul la indivizii susceptibili și trebuie utilizați cu precauție la diabeticii care primesc tratament hipoglicemiant, deoarece ei inhibă răspunsurile simpatice responsabile de hipoglicemie. Au fost dezvoltate beta-blocante cardioselective (așa numitele beta$_1$-blocante: metoprolol, atenolol), care la pacienții cu bronhospasm pot fi superioare beta-blocantelor neselective, cum ar fi propanololul și timololul. Nadololul, un beta-blocant neselectiv, spre deosebire de alte medicamente din această clasă, este excretat nemodificat în urină și are un timp de înjumătățire de 14-20 h. De aceea, este necesară numai o singură doză pe zi. De asemenea, atenololul trebuie administrat de obicei numai o dată pe zi. Pindololul și acebutololul sunt beta-blocante neselective cu acțiune parțial agonistă și de aceea produc mai puțin bradicardie. Labetalolul exercită acțiuni blocante atât alfa-, cât și beta-adrenergice. Astfel, el scade presiunea arterială prin aceleași acțiuni complexe ca și beta blocantele, dar și direct prin scăderea rezistenței vasculare sistemice. De obicei el acționează mai rapid, dar produce în mai mare măsură simptome posturale și disfuncție sexuală cronică decât alte beta-blocante.

VASODILATATOARELE *Hidralazina* este cel mai multilateral dintre medicamentele care produc relaxarea mușchiului neted vascular prin acțiune directă; ea este eficientă atât oral,

cât și parenteral, acționând mai ales asupra rezistenței arteriale, mai curând decât pe venele de capacitanță, așa cum s-a evidențiat prin absența modificărilor posturale. Din păcate, efectul hidralazinei asupra rezistenței periferice este parțial anulat de către creșterea reflexă a descărcării simpatice, care crește frecvența cardiacă și debitul cardiac. Aceasta limitează utilizarea hidralazinei, în special la pacienții cu boală coronariană severă. Cu toate acestea, eficacitatea hidralazinei poate fi crescută dacă ea este administrată în asociere cu beta blocante sau medicamente cum ar fi metildopa sau clonidina, care toate blochează stimularea simpatică reflexă a cordului. Un efect advers important al dozelor de hidralazină depășind 300 mg/zi este producerea unui sindrom lupus eritematos-like.

Minoxidilul este chiar mai potent decât hidralazina, dar din păcate produce hipertricoză semnificativă și retenție lichidiană și de aceea este limitat în special la pacienții cu hipertensiune severă și insuficiență renală.

Diazoxidul, un derivat tiazidic, este administrat doar în situațiile acute. El nu este un diuretic; de fapt, el produce retenție de sodiu.Cu toate acestea, ca și alte tiazide, el scade toleranța la glucide. Pentru a garanta efecul, trebuie să fie administrat rapid intravenos. El începe să acționeze imediat pentru a scădea presiunea sanguină și efectele lui pot dura câteva ore. *Nitroprusiatul* administrat intravenos acționează de asemenea ca un vasodilatator direct, cu debut și sfârșit al acțiunii care sunt aproape imediate. *Nitroglicerina* este un al treilea vasodilatator cu acțiune directă, util în administrarea intravenoasă. Aceste ultime trei medicamente sunt utile numai pentru tratamentul urgențelor hipertensive (Tabelul 246-5).

INHIBITORII ENZIMEI DE CONVERSIE (IEC) Medicamentele din câteva categorii discutate mai înainte posedă o acțiune complementară, determinând inhibarea secreției de renină. Acestea includ clonidina, rezerpina, metildopa și beta blocantele. Un al doilea grup de medicamente le cuprinde pe cele care inhibă enzima de conversie a angiotensinei I în angiotensină II. Acești agenți sunt utili deoarece ei nu numai că inhibă generarea unui vasoconstrictor potent (angiotensina II), dar pot și încetini degradarea unui vasodilatator potent (bradikinina), pot altera producția de prostaglandine (cel mai notabil cu captopril) și pot modifica activitatea sistemului nervos adrenergic. Ei sunt utili în special în hipertensiunea renală sau renovasculară, precum și în hipertensiunea accelerată și malignă. Cu toate acestea, la pacienții cu stenoză de arteră renală bilaterală poate apărea deteriorarea rapidă a funcției renale. De asemenea, ele sunt la fel de eficiente în hipertensiunea ușoară, necomplicată, ca și beta blocantele sau tiazidele – probabil cu mai puține reacții adverse, în special cele care alterează calitatea vieții pacientului.

Aceste medicamente vor fi utilizate cu precauție atunci când sistemul renină este activat (de exemplu în insuficiența cardiacă severă, tratament diuretic anterior sau restricția substanțială de sare), pentru a evita hipotensiunea accentuată. De obicei diureticele sunt stopate cu 2-3 zile înainte de începerea administrării unui IEC și sunt introduse din nou, mai târziu, dacă este necesar.

ANTAGONIȘTII RECEPTORILOR ANGIOTENSINEI. Aceste medicamente au efecte similare cu cele ale inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei. În schimb, prin blocarea producției angiotensinei II, ei ihibă competitiv legarea ei de subtipul de receptor AT_1 al angiotensinei II. Utilitatea și tolerabilitatea lor este similară cu cea a IEC, dar ei nu cauzează tuse sau angioedem.

ANTAGONIȘTII CANALELOR DE CALCIU Exisă trei subclase de antagoniști ai canalelor de calciu: derivați de fenilalchilamine (de ex. verapamil), benzotiazepine (de ex. diltiazem) și dihidropiridine (de ex. nifedipina). Din date, există doar un singur agent terapeutic în fiecare din primele două clase, dar mai mulți în clasa a treia. Toate cele trei subclase modifică influxul de calciu în celule, interacționând cu locurile specifice de legare de pe subunitatea α_1 a canalelor de calciu dependente de voltaj – tipul L. Astfel, întrucât există și alte canale de calciu (de ex. tipul T și N), acțiunea acestor medicamente modifică doar parțial transportul total de calciu în celule. Specificitatea relativă a fiecărui agent rezultă din faptul că fiecare clasă are un loc de legare unic pe subunitatea α_1, și aceste locuri sunt exprimate variat în diferite țesuturi. Astfel, în timp ce agenții din toate cele trei subclase determină vasodilatație, în mod obișnuit numai dihidropiridinele produc tahicardie reflexă. Diltiazemul și verapamilul pot încetini conducerea atrioventriculară - un aspect ce nu este observat la dihidropiridine. Deși antagoniștii canalelor de calciu sunt utili și în angina pectorală (vezi capitolul 244), datorită acțiunii lor inotrop negative, ei vor fi utilizați cu precauție la pacienții hipertensivi cu insuficiență cardiacă.

ABORDAREA TRATAMENTULUI FARMACOLOGIC (Figura 246-1) Obiectivul tratamentului farmacologic este de a utiliza agenții tocmai descriși, singuri sau în combinație, pentru a scădea tensiunea arterială la nivelurile normale, cu reacții adverse minime. Ideal este să alegem o schemă terapeutică care să corecteze, în mod specific, defectul de bază care determină presiunea sanguină crescută, de exemplu spironolactona la pacienții cu hiperaldosteronism primar. Pe măsură ce cunoștințele noastre despre mecanismele fundamentale ale hipertensiunii la fiecare pacient vor spori, scheme terapeutice mai specifice vor deveni disponibile. Astfel de programe vor

Tabelul 246-5

Agenți terapeutici utilizați în tratamentul hipertensiunii maligne

Medicament	Cale de administrare	Doza de atac	Evoluția acțiunii în timp: Debut	Maxim	Durată	Preparate orale disponibile
CU ACȚIUNE IMEDIATĂ						
Nitroprusiat	iv. continuu	0,25 μg/kg/min.	<1min	1-2 min	2-5 min	Nu
Trimetafan	iv. continuu	0,5 mg/min	<1min	1-2 min	2-5 min	Nu
Nitroglicerină	iv. continuu	5 μg/min	1-5 min	2-6 min	3-10 min	Nu
Diazoxid	iv. bolus	50 mg la 5-10 min până la 600 mg	1-5 min	2-4 min	4-12 h	Nu
CU ACȚIUNE ÎNTÂRZIATĂ						
Enalaprilat	iv.	1,25 mg la 6h	10-15 min	3-4 h	6-24 h	Da
Hidralazină	iv., im.	5-10 mg la 20 min x 3	10-20 min	20-40 min	4-12 h	Da
Labetalol	iv.	20-80 mg la 10 min până la 300 mg	5 min	20-30 min	3-6 h	Da
Nifedipină	sublingual	10-20 mg	5-15 min	30-60 min	3-6 h	Da

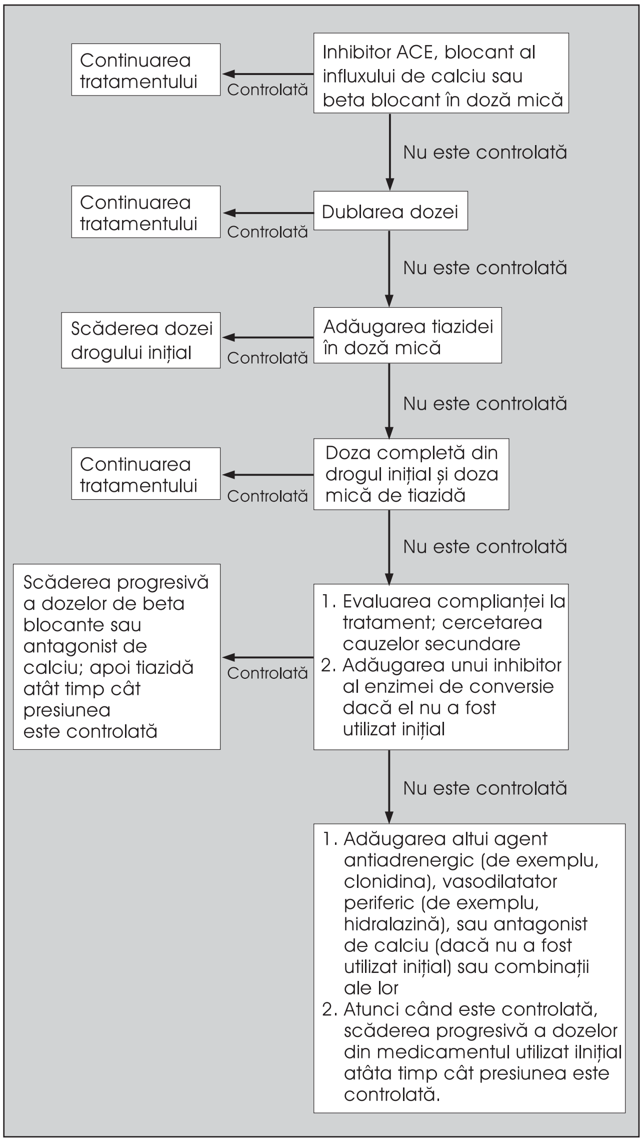


FIGURA 246-1 Abordarea schematică a tratamentului pacientului cu hipertensiune la care o formă specifică de tratament nu este disponibilă sau cunoscută și nu este prezentă expansiunea volumului.

determina probabil normalizarea presiunii sanguine cu mai puține reacții adverse. În absența acestei informații este utilizată o abordare empirică, care ia în considerare eficacitatea, siguranța, impactul asupra calității vieții, aderența la tratament, ușurința administrării și costul. Atunci când sunt utilizate în combinație, medicamentele sunt alese pentru locurile lor diferite de acțiune. Cu toate acestea, exceptând acei pacienți cu hipertensiune severă (presiunea sanguină diastolică medie >130 mmHg), la care este necesar tratamentul intensiv cu mai mulți agenți administrați simultan, cei mai mulți pacienți vor fi tratați *inițial* cu un singur medicament.

Întrucât sunt disponibile multe antihipertensive eficiente, au fost dezvoltate un număr de scheme terapeutice utile, schema ideală fiind încă neclară. Prima modalitate obișnuită de abordare este tratamentul inițial cu un diuretic sau beta blocant, în special pentru că ei sunt singurii agenți care s-au dovedit a scădea mortalitatea. Totuși, aceasta nu înseamnă că alte hipertensive eficiente nu vor avea același efect benefic, dacă sunt utilizate în studii similare. Astfel, IEC și antagoniștii canalelor de calciu sunt de asemenea eficienți ca primă linie terapeutică, înlocuind modalitatea veche de terapie în trepte. Astfel, medicul este solicitat să aleagă pentru tratamentul inițial una din cele patru clase de agenți, deși există puține dovezi că una este mai eficientă decât alta. Unii au sugerat că, datorită efectelor lor adverse reduse, se poate utiliza inițial un IEC sau un blocant al canalelor de calciu, preferința înclinând ușor spre IEC, datorită duratei lor de acțiune mai lungă, potențial mai puține reacții adverse și rată a complianței crescută. Autorul este de acord cu această sugestie. Antagoniștii receptorilor angiotensinei pot fi incluși, de asemenea, cu precauție în ceea ce privește eficacitatea pe termen lung și efectele secundare care nu sunt cunoscute. Motivația alegerii unui medicament înaintea altuia este empirică.

În ceea ce privește decizia utilizării unui anumit medicament, schema prezentată în figura 246-1 ține cont de datele disponibile în prezent referitoare la eficacitate, reacții adverse, complianță la tratament, impactul asupra calității vieții și impactul economic (incluzând costul, utilizarea resurselor de îngrijire a sănătății, calitatea și cantitatea muncii). Această abordare este aplicabilă tuturor pacienților la care nu există o indicație pentru o formă specifică de tratament. Datorită costului lui redus, tratamentul cu tiazide în doze mici, de exemplu 25 mg hidroclorotiazidă (sau echivalentul ei) pe zi, a fost adesea de primă alegere. Cu toate acestea, legat de utilizarea larg răspândită a tiazidelor, au apărut trei probleme: rata de complianță la tratament relativ mică (aproximativ 80%), reflectând probabil un efect advers asupra calității vieții pacientului, efectele adverse metabolice (hipokalemia, hipomagnezemia, hiperglicemia și hipercolesterolemia) și, potențial, o frecvență crescută a aritmiilor cardiace incluzând moartea subită, probabil secundare tulburărilor electrolitice. Aceste probleme, împreună cu o creștere de 8-10 ori a costului asociată cu necesitatea frecventă a suplimentării cu potasiu sau a unui diuretic care economisește potasiul, i-au determinat pe unii să sugereze că tiazidele ar trebui să joace un rol mai restrâns în tratamentul antihipertensiv inițial, fiind limitate la acei indivizi care prezintă hipervolemie. Astfel, IEC, beta-blocantele și unii antagoniști ai canalelor de calciu sunt probabil prima linie terapeutică preferată pentru hipertensiune, beta blocantele fiind în special utile la pacienții cu un status hemodinamic hiperactiv, de exemplu, hipertensiunea cu o frecvență cardiacă crescută.

În orice caz, agentul ar trebui început la o doză mică, de exemplu 25 mg atenolol, 25 mg captopril, 5 mg enalapril sau 120 mg diltiazem (sau echivalentele lor) în prize divizate, în măsura în care este necesar (tabelul 246-4). Dacă presiunea arterială este scăzută sub 140/90 cu oricare dintre acești agenți, nu este indicat nici un tratament suplimentar (vezi figura 246-1). Dacă această scădere nu apare după 1-3 luni, pasul următor constă în dublarea dozei agentului inițial. Dacă nici aceasta nu controlează tensiunea arterială, atunci se vor adăuga 25 mg hidroclorotiazidă (sau echivalentul ei) pe zi. Tiazidele potențează acțiunea IEC și probabil a beta blocantelor și sunt cel puțin complementare efectului antihipertensiv al antagoniștilor canalelor de calciu. Combinația între diuretice și IEC este în mod special atractivă, deoarece efectele adverse metabolice ale tiazidei vor fi ameliorate parțial de către IEC. Aceasta nu se întâmplă în cazul beta blocantelor sau antagonoștilor de calciu. Într-adevăr, beta blocantele și tiazidele își pot potența, de fapt, unul altuia efectele adverse, în măsura în care sunt implicate efectele metabolice (hipercolesterolemia) și alterările electrolitice (hipokalemia).

Dacă tratamentul cu două medicamente nu realizează controlul presiunii arteriale, agentul inițial va fi crescut până la doza completă, de exemplu 100 mg captopril sau atenolol, 20 mg enalapril sau 360 mg diltiazem. Deși pot fi utilizate doze mai mari decât acestea, este mai curând de preferat să trecem la un alt medicament decât să creștem suplimentar doza. Uneori, creșterea tiazidei până la echivalentul a 50 mg/zi hidroclorotiazidă poate realiza controlul hipertensiunii; cu toate acestea, dozele de tiazidă mai mari decât aceasta sunt rareori justificate deoarece ele produc aproape invariabil efecte adverse semnificative. Dacă presiunea arterială nu este încă controlată, atunci este indicată cercetarea detaliată pentru a depista o cauză secundară de hipertensiune, așa cum s-a

prezentat anterior. Dacă nici una nu este descoperită, atunci o evaluare a regimului alimentar va dezvălui adesea un aport mare de sodiu. Prin reducerea aportului de sare la 5 g/zi sau mai puțin, presiunea sanguină este adesea controlată. Dacă presiunea sanguină nu este totuși controlată, atunci agentul inițial va fi înlocuit, menținând tiazida. Un IEC va fi utilizat cu precauție, dacă el nu a fost agentul inițial, întrucât administrarea unui asemenea agent unui pacient care primește deja un diuretic poate determina hipotensiune accentuată. Dacă nici una din aceste modificări nu determină un control mai bun al presiunii arteriale, atunci pot fi eficiente combinația unui antagonist al canalelor de calciu cu un IEC sau tripla terapie, de obicei cu un diuretic, un IEC și hidralazină.

Dacă presiunea sanguină este controlată, atunci se va scădea treptat doza și/sau se vor retrage unii dintre agenți, pentru a determina schema terapeutică minimă care va menține presiunea sanguină la 140/90 mmHg sau mai puțin.

Mai puțin de 5% dintre pacienți vor fi încă hipertensivi în acest punct. În cazul lor, se vor lua în discuție motivele eșecului terapeutic, așa cum sunt prezentate în Tabelul 246-6. Dacă nici unul dintre acestea nu poate fi identificat, atunci va fi adăugat unul din ceilalți agenți, cum ar fi un vasodilatator prezentat în Tabelul 246-4 (de exemplu, hidralazina) sau un agent antiadrenergic (de exemplu, prazosin sau clonidină). Dacă presiunea sanguină este controlată, medicamentele precedente sunt retrase succesiv, pentru a determina schema terapeutică minimă care menține o presiune sanguină normală.

Deși recomandările descrise mai sus sunt satisfăcătoare pentru o mare majoritate a pacienților, este important să utilizăm o abordare flexibilă, deoarece fiecare individ poate răspunde diferit la fiecare medicament sau combinație de medicamente. Pentru acei pacienți care necesită mai multe medicamente, odată ce combinația adecvată a fost descoperită, utilizarea unei singure formule de tratament pe baza combinației adecvate de medicamente poate simplifica regimul și astfel crește complianța la tratament. Ar trebui făcute toate eforturile pentru a reduce numărul momentelor în care pacientul trebuie să-și întrerupă programul pentru a lua medicația. Tratamentul farmacologic al hipertensiunii esențiale se face de obicei pe toată durata vieții și întrucât cei mai mulți pacienți sunt asimptomatici, aderența la un regim complex poate fi o problemă serioasă, în special dacă regimul terapeutic are un impact negativ asupra calității vieții pacientului. În final, rămâne incert ce nivel al presiunii arteriale va fi acceptat ca reprezentând un control adecvat. Este sigur că reducerea presiunii sanguine diastolice sub 90 mmHg este adecvată și benefică pentru reducerea morbidității și/sau mortalității. Cu toate acestea, rămâne controversată justificarea unei scăderi sub 85 mmHg, în special la pacienții vârstnici.

Cinci grupe de pacienți cu hipertensiune necesită o discuție specială datorită afecțiunilor asociate. Aceste grupe sunt considerate în următoarele secțiuni.

Tabelul 246-6

Motivele unui răspuns terapeutic slab la pacienții cu hipertensiune
Complianța inadecvată a pacientului la tratament
Expansiunea volumului
Cauzată de aport excesiv de sodiu
Secundară unui agent antihipertensiv nediuretic
Creștere excesivă în greutate
Doze inadecvate
Efecte medicamentoase antagoniste
Remedii reci
Simpatomimetice
Contraceptive orale (estrogeni)
Steroizi suprarenalieni
Forme secundare de hipertensiune

BOALA RENALĂ Scăderea presiunii arteriale la pacienții hipertensivi cu funcție renală alterată este adesea însoțită inițial de o creștere a creatininei serice. Această modificare nu reprezintă alterare structurală renală suplimentară și nu va împiedica continuarea tratamentului, întrucât realizarea controlului presiunii sanguine poate eventual reduce valoarea către normal. Cu toate acestea, dacă creatinina serică crește la pacienții tratați cu un inhibitor al enzimei de conversie, trebuie să fim atenți, deoarece acești pacienți pot prezenta boală a arterei renale bilaterală. Funcția lor renală va continua să se deterioreze atâta timp cât este administrat inhibitorul enzimei de conversie. Astfel, inhibitorii enzimei de conversie vor fi utilizați cu precauție la pacienții cu funcție renală alterată, și funcția renală va fi evaluată frecvent (la fiecare 4-5 zile) în primele 3 săptămâni. Deși inhibitorii enzimei de conversie sunt contraindicați la pacienții cu stenoză de arteră renală bilaterală, ei reprezintă medicamentele de elecție la pacienții cu stenoză de arteră renală unilaterală și un rinichi controlateral funcționând normal și posibil și la pacienții cu insuficiență renală cronică, cu sau fără diabet zaharat.

BOALĂ CORONARIANĂ La acești pacienți, care de asemenea pot fi în tratament cu glicozizi digitalici, tiazidele vor fi utilizate judicios și se va urmări o scădere a nivelurilor serice de potasiu, iar dacă potasiul va fi descoperit crescut, va fi corectat rapid. La acești pacienți, beta blocantele vor fi reduse cu atenție, dacă nu eliminate. În final, la acești pacienți pot fi utili antagoniștii canalelor de calciu și inhibitorii enzimei de conversie, deoarece ei reduc un număr de reacții potențial adverse, care însoțesc alți agenți terapeutici, în special vasodilatatoarele nespecifice.

DIABETUL ZAHARAT Pacientul diabetic cu hipertensiune este o problemă specială în ceea ce privește tratamentul deoarece mulți agenți utilizați pentru a scădea presiunea sanguină pot afecta în sens nefavorabil metabolismul glucozei. Inhibitorii enzimei de conversie pot fi utili în special la acești indivizi. În cazul lor nu se cunosc efectele adverse asupra metabolismului glucidic sau lipidic și ei pot reduce la minimum dezvoltarea nefropatiei diabetice prin scăderea rezistenței vasculare renale și a presiunii de perfuzie renală – factorul principal care stă la baza alterării renale la acești pacienți.

SARCINA Pacienta care este gravidă și hipertensivă sau care dezvoltă hipertensiune în timpul sarcinii (hipertensiune indusă de sarcină, preeclampsie, eclampsie) este în special dificil de tratat. Deoarece nu este sigur că există autoreglarea fluxului sanguin uterin, scăderea presiunii sanguine la gravida hipertensivă poate determina diminuarea pefuziei placentare și fetale. Astfel, este de obicei indicată o abordare conservatoare a scăderii presiunii sanguine. În trimestrele al doilea și al treilea agenții antihipertensivi adesea nu sunt indicați, dacă presiunea diastolică nu depășește 95 mmHg. În general, restricția severă de sare și/sau diureticele nu sunt utilizate deoarece ele măresc suferința fetală. Beta blocantele trebuie să fie utilizate cu precauție din motive similare. Metildopa și hidralazina și, în mai mică măsură, antagoniștii canalelor de calciu sunt cele mai frecvente antihipertensive utilizate, deoarece ele nu prezintă nici un efect advers cunoscut asupra fătului. Se cunoaște puțin despre utilizarea fără riscuri a altor antihipertensive în sarcină, exceptând faptul că nitroprusiatul și inhibitorii enzimei de conversie pot produce reacții adverse asupra fătului și sunt contraindicate.

PACIENȚII VÂRSTNICI Pacienții hipertensivi care au peste 65 ani, în special cei peste 75 ani, pun probleme importante medicului. Câteva studii recente au demonstrat că la pacienții în vârstă, sănătoși, bărbați sau femei, există o scădere substanțială a numărului accidentelor vasculare cerebrale și a deceselor legate de accidentele vasculare cerebrale la cei tratați cu doze relativ moderate de agenți antihipertensivi. Aceasta se confirmă dacă pacientul prezintă hipertensiune sistolică și diastolică sau hipertensiune sistolică izolată. Ceea ce nu este clar din aceste studii este cât de mult pot fi extrapolate

aceste rezultate, întrucât ele au fost realizate la pacienți în vârstă sănătoși, în timp ce mulți asemenea pacienți prezintă alte boli. Astfel, la pacientul hipertensiv în vârstă individualizarea tratamentului pare încă justificată.

În Statele Unite probabil mai puțin de o treime din pacienții hipertensivi sunt tratați eficient. Numai un mic număr din aceste eșecuri sunt legate de neresponsivitatea la medicamente. Majoritatea sunt legate de (1) eșecul descoperirii hipertensiunii, (2) neinstituirea unui tratament eficient subiectului hipertensiv asimptomatic și (3) neaderența la tratament a subiectului hipertensiv asimptomatic. Pentru a îmbunătăți această deficiență, pacienții trebuie educați să continue tratamentul o dată ce un regim eficient a fost identificat. Reacțiile adverse și inconveniențele tratamentului trebuie reduse la minimum sau contracarate, pentru a obține cooperarea permanentă a pacientului.

HIPERTENSIUNEA MALIGNĂ

Pe lângă creșterea importantă a presiunii sanguine asociată cu edem papilar și hemoragii și exsudate retiniene, tabloul complet al hipertensiunii maligne poate include manifestări de encefalopatie hipertensivă, cum ar fi cefalee severă, vărsături, tulburări vizuale (incluzând cecitate tranzitorie), paralizii tranzitorii, convulsii, stupor și comă. Acestea au fost atribuite spasmului vaselor cerebrale și edemului cerebral. La unii pacienți care au decedat, în vasele cerebrale au fost descoperiți trombi mici multipli. Decompensarea cardiacă și alterarea rapidă a funcției renale sunt alte aspecte critice ale hipertensiunii maligne. Oliguria poate fi de fapt modalitatea de prezentare. Leziunea vasculară caracteristică hipertensiunii maligne este necroza fibrinoidă a pereților arterelor mici și arteriolelor, iar evoluția ei poate fi oprită de către tratamentul antihipertensiv eficient.

Patogeneza hipertensiunii maligne este necunoscută. Totuși, cel puțin două procese independente, dilatarea arterelor cerebrale și necroza fibrinoidă arteriolară generalizată, contribuie la semnele și simptomele asociate. Arterele cerebrale se dilată deoarece autoreglarea normală a fluxului sanguin cerebral se decompensează secundar presiunii arteriale mult crescute. Ca urmare, fluxul sanguin cerebral este excesiv, producând encefalopatie asociată cu hipertensiune malignă. De asemenea, mulți pacienți prezintă semne ale unei anemii hemolitice microangiopatice; acest fenomen secundar ar putea contribui la alterarea funcției renale. Astfel, cei mai mulți pacienți prezintă niveluri crescute ale activității reninei plasmatice periferice și producție crescută de aldosteron, acestea putând fi implicate în producerea leziunii vasculare.

Probabil mai puțin de 1% din pacienții hipertensivi dezvoltă faza malignă, care apare atât în cursul evoluției hipertensiunii esențiale, cât și a celei secundare. Rareori ea este prima manifestare recunoscută a problemelor induse de presiunea sanguină și este neobișnuit să apară la pacienții aflați sub tratament. Vârsta medie în momentul diagnosticului este de 40 ani și bărbații sunt mai adesea afectați decât femeile. Înainte să existe un tratament eficient, speranța de viață după diagnosticul de hipertensiune malignă era mai mică de 2 ani, cele mai multe decese fiind datorate insuficienței renale, hemoragiei cerebrale sau insuficienței cardiace congestive. Odată cu apariția tratamentului antihipertensiv eficient cel puțin jumătate dintre pacienți supraviețuiesc mai mult de 5 ani.

Rx TRATAMENT

Hipertensiunea malignă este o urgență medicală care necesită tratament imediat. Cu toate acestea, ea trebuie să fie diferențiată de hipertensiunea severă, întrucât tratamentul foarte agresiv al hipertensiunii maligne ar putea determina o reducere potențial riscantă a perfuziei miocardice și cerebrale. Obiectivele inițiale ale tratamentului vor fi (1) corectarea complicațiilor medicale și (2) reducerea presiunii diastolice cu o treime, dar nu sub 95 mmHg. Medicamentele disponibile pentru tratamentul hipertensiunii maligne pot fi împărțite în două grupe în funcție de momentul apariției acțiunii (vezi Tabelul 246-5). Cele din primul grup acționează în câteva minute, dar nu sunt satisfăcătoare pentru tratamentul de lungă durată. Dacă pacientul prezintă convulsii sau dacă presiunea arterială trebuie scăzută rapid, atunci va fi utilizat un medicament din grupa cu acțiune imediată.

Primii trei agenți din acest grup necesită perfuzie continuă și monitorizare atentă. *Nitroprusiatul* este administrat în perfuzie intravenoasă continuă, doza fiind de 0,25-8,0 (μg/kg)/min. El este probabil agentul de elecție în această afecțiune întrucât dilată atât arteriolele, cât și venele. El prezintă față de blocantele ganglionare avantajul de a nu fi asociat cu dezvoltarea tahifilaxiei și poate fi utilizat timp de zile cu puține efecte adverse. Dozajul poate fi controlat cu o perfuzie cu pompă. *Nitroglicerina* afectează venele mai mult decât arteriolele și este administrată în perfuzie continuă, la un ritm de 5-100 μg/min. Ea este în special utilă în tratamentul hipertensiunii după chirurgia de bypass coronarian infarct miocardic, insuficiență ventriculară stângă sau angină pectorală instabilă. *Diazoxidul* este cel mai ușor de administrat pentru că nu este necesară tatonarea dozelor la fiecare individ. Totuși, el este probabil mai puțin eficient decât ceilalți agenți. El afectează în principal tonusul arteriolar, dar nu și pe cel venos. O doză de 50-150 mg este administrată rapid intravenos și efectul antihipertensiv este observat în 1-5 min. Aceeași doză poate fi repetată la 5-10 min, dacă este necesar, sau când presiunea începe să crească, de obicei după câteva ore. Doza totală nu va depăși 600 mg/zi. La un pacient oarecare presiunea poate scădea sub nivelurile normale după administrarea diazoxidului. Nu va fi utilizat la pacienții la care se suspectează disecție de aortă sau infarct de miocard. Deoarece el poate crește forța contracției miocardice, adesea se administrează concomitent un beta blocant. *Enalaprilatul*, o formă cu administrare iv. a IEC *enalapril*, s-a dovedit de asemenea eficient în mod special la indivizii cu insuficiență cardiacă stângă. În final, *labetalolul* intravenos poate fi util în special la pacienții cu un infarct miocardic sau angină, deoarece previne o creștere a frecvenței cardiace. Cu toate acestea, el poate fi ineficient la pacienții tratați anterior cu beta blocante și este contraindicat la pacienții cu insuficiență cardiacă, astm, bradicardie sau bloc cardiac. De asemenea, el poate servi ca o alternativă de tratament la pacientele cu eclampsie care nu răspund la hidralazină. *Trimetafanul*, un blocant ganglionar, este administrat la un ritm de 0,5-5 mg/min. Este rareori utilizat în mod curent. De asemenea, el dilată arteriolele și venele. Pacientul va sta culcat și presiunea va fi monitorizată cu atenție, preferabil într-o unitate de terapie intensivă. Monitorizarea poate fi mai complexă decât în cazul nitroprusiatului, dar trimetafanul poate fi un tratament mai bun în disecția acută de aortă.

Pacienții cărora li se administrează oricare dintre acești agenți vor primi de asemenea alte medicamente eficiente pentru controlul pe termen lung. Cele din al doilea grup din Tabelul 246-5 necesită 30 min sau mai mult pentru a obține efectul complet, dar prezintă avantajul de a fi satisfăcătoare pentru administrarea orală ulterioară și pentru controlul pe termen lung al hipertensiunii pacientului. Dacă o asemenea întârziere în atingerea efectului complet este acceptabilă, *hidralazina* intravenos este eficientă la mulți pacienți în 10 min; un protocol eficient implică administrarea unor doze a câte 10 mg intravenos la fiecare 10-15 min până când este obținut efectul dorit sau până când este administrată o doza totală de 50 mg. Doza totală necesară pentru a obține răspunsul poate fi repetată intramuscular sau intravenos la fiecare 6 h. Hidralazina va fi utilizată cu precauție la pacienții cu boală

coronariană semnificativă și va fi evitată la pacienții care prezintă ischemie miocardică sau disecție de aortă. Ea este eficientă în preeclampsie. S-a constatat că *nifedipina* sublingual este utilă în unele cazuri, deși ea poate produce tahicardie.

Furosemidul este un supliment important la tratamentul tocmai discutat. Administrat fie oral, fie intravenos, el servește la menținerea natriurezei în condițiile unei presiuni arteriale în scădere și astfel va grăbi remiterea encefalopatiei și a insuficienței cardiace congestive și va menține de asemenea sensibilitatea față de medicamentul antihipertensiv inițial. Digitala (capitolul 233) poate fi de asemenea indicată dacă există semne de decompensare cardiacă.

La pacienții cu hipertensiune malignă la care este suspectată existența feocromocitomului, va fi colectată urina pentru dozarea produșilor de metabolism ai catecolaminelor și vor fi evitate medicamente care ar putea elibera suplimentar catecolamine, cum ar fi metildopa, rezerpina și guanetidina. Medicamentul cu administrare parenterală de elecție la acești pacienți este fentolamina, administrată cu grijă pentru a evita o reducere precipitată a presiunii arteriale.

Există speranțe chiar pentru pacienții care nu răspund suficient la oricare din formele de tratament și care prezintă alterare progresivă a funcției renale. La unii, o perioadă de dializă peritoneală sau hemodializă, pentru a scădea lichidul extracelular, a determinat un control mai bun al presiunii sanguine și eventual îmbunătățirea funcției renale. La alți pacienți cu hipertensiune refractară și insuficiență renală care nu răspund la depleția de volum sau tratament hipotensiv incluzând minoxidilul, în special cei cu creștere importantă a activității reninei plasmatice, nefrectomia bilaterală a determinat ameliorarea hipertensiunii; ulterior, acești pacienți au fost menținuți pe dializă cronică sau au primit homogrefe renale. Cu toate acestea, nefrectomia bilaterală va fi evitată acolo unde este posibil deoarece (1) pierderea eritropoietinei renale va contribui la anemia asociată, (2) metabolismul vitaminei D poate fi alterat și (3) va fi pierdută toată funcția renală reziduală.

BIBLIOGRAFIE

Calhoun DA et al: Treatment of hypertensive crisis. N Engl J Med 323:1177, 1990

Fries ED et al: The efficacy and safety of diuretics in treating hypertension. Ann Intern Med 122:223, 1995

Frohlich ED et al: The heart in hypertension. N Engl J Med 327:998, 1992

Hollenberg NK, Williams GH: Abnormal renal function, sodium-volume homeostasis, and renin system behavior in normal-renin essential hypertension: The evolution of the non-modular concept, in JH Laragh et al (eds): *Hypertension. Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, 2d ed. New York, Raven, 1995, vol 2, p 1837

Insua JT et al: Drug treatment of hypertension in the elderly: A meta-analysis. Ann Intern Med 121:355, 1994

Jaffe LS, Seely EW: The heterogeneity of the blood pressure response to hormonal contraceptives. Curr Opin Endo Diab 2:257, 1995

Joint National Committee ON Detection, Evaluation AND Treatment OF High Blood Pressure: The fifth report. Arch Intern Med 153:154, 1993

Lewis EJ et al: The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 329:1456, 1993

Liebson PR et al: Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). Circulation 91:698, 1995

Mortensen RM, Williams GH: Aldosterone action (physiology), in LJ DeGroot et al (eds): *Endocrinology*, 3d ed. Philadelphia, Saunders, 1994, p 1668

Nally VJ et al: Diagnostic criteria of renovascular hypertension with captopril renography. A consensus statement. Am J Hypertension 4:749S, 1991

National High Blood Pressure Education Program Working Group: National High Blood Pressure Education Program Working Group report on hypertension in diabetes. Hypertension 23:145, 1994

Psaty BM et al: The risk of incident myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. Circulation 91:925, 1995

Spedding M, Paoletti R: Classification of calcium channels and the sites of action of drugs modifying channel function. Pharmacol Rev 44:363, 1992

Stern N, Tuck ML: Mechanisms of hypertension in diabetes mellitus, in JH Laragh et al (eds): *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. New York, Raven 1995, p 1698

Systolic Hypertension IN THE Elderly Program Cooperative Research Group: Implications of the Systolic Hypertension in the Elderly Program. Hypertension 21:335, 1993

Williams GH: Genetic approaches to understanding the pathophysiology of complex human traits. Kidney Int 46:1550, 1994

Williams GH: Quality of life considerations in therapeutic decision-making: Antihypertensive therapy as a model, in M Bergener et al (eds): *Aging, Health and Healing*. New York, Springer, 1995, p 257

247

Victor J. Dzau, Mark A. Creager

BOLILE AORTEI

Aorta este un conduct prin care sângele ejectat din ventriculul stâng este distribuit către patul arterial sistemic. La adulți, diametrul ei este de aproximativ 3 cm la origine, 2,5 cm în porțiunea descendentă toracică și 1,8-2 cm în porțiunea abdominală. Peretele aortic este alcătuit dintr-o intimă subțire, compusă din endoteliu, țesut conjunctiv subendotelial și o lamină elastică internă; o tunică medie groasă, alcătuită din celule musculare netede și matrice extracelulară; și o adventice alcătuită în principal din țesut conjunctiv și cuprinzând vasa vasorum și nervi vascularis. Pe lângă funcția ei de conduct, proprietățile de vâscoelasticitate și complianță ale aortei contribuie de asemenea la funcția de amortizare. Aorta se destinde în timpul sistolei, pentru a permite ca o parte a volumului bătaie să fie reținut și ea revine înapoi în timpul diastolei astfel încât sângele continuă să curgă spre periferie în timpul diastolei. Datorită expunerii ei continue la presiunea pulsatilă crescută și la stresul de forfecare, aorta este în special predispusă la leziune și boală determinată de traumatismul mecanic (Tabelul 247-1). De asemenea, aorta este mai predispusă la ruptură decât oricare alt vas, în special după apariția dilatării anevrismale, întrucât tensiunea ei parietală, guvernată de legea lui Laplace (adică proporțională cu produsul dintre presiune și rază), este intrinsec mare.

ANEVRISMUL AORTIC

Un *anevrism* este definit ca o dilatare patologică a unui segment al unui vas sanguin. Un *anevrism adevărat* implică toate cele trei tunici ale peretelui vascular și se diferențiază de un *pseudoanevrism*, în care intima și media sunt întrerupte și dilatarea este delimitată numai de adventice și uneori de către trombul perivascular. De asemenea, anevrismele pot fi clasificate după aspectul lor macroscopic. Un *anevrism fusiform* afectează

Tabelul 247-1

Bolile aortei: clasificare și etiologie

Anevrismul aortic	**Ocluzia aortei**
Ateroscleroza	Ateroscleroza
Necroza chistică a mediei	Tromboembolismul
Infecția sifilitică	**Aortita**
Infecția micotică	Aortita sifilitică
Aortita reumatismală	Aortita reumatismală
Traumatismul	Arterita Takayasu și sindroamele arcului aortic
Disecția de aortă	Arterita cu celule gigante
Necroza chistică a mediei	
Hipertensiunea sistemică	
Ateroscleroza	

întreaga circumferință a unui segment al vasului, determinând o leziune dilatativă difuză. Dimpotrivă, un *anevrism sacular* implică numai o porțiune a circumferinței, determinând o bombare spre exterior a peretelui vascular.

Condiția patologică cea mai obișnuită asociată cu anevrismul aortic este ateroscleroza. Dacă ateroscleroza produce de fapt anevrismul aortic sau dacă ea se dezvoltă în aorta dilatată ca un eveniment secundar sunt probleme controversate. Relația de cauzalitate este sugerată de către studii care au arătat că la mulți pacienți cu anevrism aortic coexistă factori de risc și ateroscleroză în alte vase sanguine. La 20% dintre pacienți se constată existența în familie a mai multor cazuri de anevrism aortic abdominal, sugerând o bază ereditară a bolii. A fost implicată o mutație a genei care codifică tipul III de procolagen. Alte cauze de anevrism aortic includ necroza chistică a mediei, luesul, TBC sau alte infecții bacteriene, arterita Takayasu, arterita cu celule gigante, spondiloartropatii seronegative, artrita reumatismală și traumatismul. Anevrismele aortice congenitale pot fi primare sau asociate cu alte anomalii, cum ar fi o valvă aortică bicuspidă sau coarctația de aortă.

Anevrismele aortice sunt de asemenea clasificate în funcție de localizare, în abdominale și toracice. Cele ale aortei abdominale sunt aproape întotdeauna asociate cu ateroscleroză. Anevrismele aortei toracice ascendente sunt date cel mai des de necroza chistică a mediei. Anevrismele aortei toracice descendente sunt *de obicei* continuate de anevrismele subdiafragmatice și, ca și ultimele, sunt asociate cu ateroscleroză.

Anevrismele aortice de obicei nu produc simptome. Cu toate acestea, pe măsură ce ele se măresc, pot deveni dureroase. De asemenea, compresia sau eroziunea țesuturilor adiacente de către anevrism poate determina simptome. Formarea trombilor murali în interiorul anevrismului poate predispune la embolie periferică. Uneori, un anevrism se poate fisura, determinând extravazarea sângelui în peretele vascular și în zona periadventiceală, producând durere acută și sensibilitate locală. Aceasta este de obicei, un semn premonitor al rupturii și reprezintă o urgență medicală. Mai adesea, ruptura acută apare fără vreun semn premonitor și această complicație este întotdeauna amenințătoare pentru viață.

ANEVRISMELE ATEROSCLEROTICE 75% din anevrismele aterosclerotice sunt localizate la nivelul aortei abdominale distale, inferior de arterele renale. Un anevrism abdominal nu produce obișnuit simptome și este de obicei descoperit la examinarea de rutină ca o masă palpabilă, pulsatilă și insensibilă, sau este o descoperire accidentală în timpul unei radiografii sau ecografii abdominale efectuate pentru alte cauze. Unii pacienți se pot plânge de pulsații puternice la nivelul abdomenului, alții de durere posterioară mai joasă. Rareori există o fisură a anevrismului, cu durere severă și sensibilitate. Durerea acută și hipotensiunea apar o dată cu ruptura anevrismului, necesitând operație de urgență.

Radiografia abdominală poate evidenția conturul calcificat al anevrismului. Cu toate acestea, aproximativ 25% din anevrisme nu sunt calcificate și nu pot fi vizualizate pe radiografia simplă. Ecografia abdominală poate stabili dimensiunile transversală și longitudinală ale anevrismului și poate descoperi trombul mural. Ecografia abdominală este utilă pentru descrierea seriată a dimensiunilor anevrismului și poate fi folosită ca screening la pacienții cu risc pentru a dezvolta anevrisme aortice, cum sunt cei cu afecțiuni înrudite, ateroscleroză periferică sau anevrisme ale arterelor periferice. Aortografia abdominală este folosită de obicei pentru evaluarea pacienților cu anevrism în vederea tratamentului chirurgical, dar acest procedeu presupune un mic risc de complicații, cum ar fi hemoragia, reacțiile alergice și ateroembolismul. Această tehnică este utilă pentru descrierea extinderii anevrismului, în special a limitelor lui inferioare și superioare, și a extinderii bolii vasculare aterosclerotice asociate. Cu toate acestea, întrucât prezența trombului mural poate reduce dimensiunea lumenului, aortografia poate subestima diametrul unui anevrism. Tomografia computerizată (TC) cu contrast și rezonanța magnetică nucleară (RMN) sunt tehnici noninvazive exacte pentru determinarea localizării și dimensiunii anevrismelor aortei toracice și abdominale și sunt considerate standardul de aur pentru detecția și urmărirea anevrismelor aortice.

Prognosticul este legat atât de dimensiunea anevrismului, cât și de severitatea bolii coronariene și cerebrovasculare coexistente. Riscul rupturii crește o dată cu dimensiunea anevrismului. Riscul de ruptură la 5 ani pentru anevrismele sub 5 cm în diametru este de 1-2% față de 20-40% pentru anevrismele cu diametre mai mari de 5 cm.

Rx TRATAMENT

Excizia chirurgicală și înlocuirea cu o grefă sunt indicate pentru anevrismele abdominale, indiferent de dimensiuni, ce se dilată rapid sau sunt simptomatice. Pentru anevrismele asimptomatice operația este indicată dacă diametrul anevrismului este peste 6,5 cm. Cu excepția pacienților cu risc operator foarte mare, operația poate fi recomandată și la pacienții cu anevrisme cu diametre între 4 și 5 cm. Urmărirea neinvazivă seriată a anevrismelor mai mici (< 5 cm) este o alternativă la tratamentul chirurgical imediat. Pentru candidații la tratament chirurgical sunt esențiale evaluările medicale cardiace și generale preoperatorii efectuate cu atenție (urmate de tratamentul adecvat al afecțiunilor asociate). Boala arterială coronariană preexistentă, insuficiența cardiacă congestivă, bolile pulmonare, diabetul și vârsta avansată se adaugă la riscul chirurgical. Dacă examenul clinic o indică, evaluarea preoperatorie va identifica boala coronariană cu risc mare utilizând un test de efort sau scanning-ul cu taliu-dipiridamol. În unele instituții, pentru depistarea ischemiei silențioase sunt preferate testele neinvazive, cum ar fi ecocardiografia de stres sau cu dobutamină sau monitorizarea electrocardiografică în ambulator. Controlul perioperator va include plasarea unui cateter Swan-Ganz și a unei linii arteriale pentru monitorizare și optimizarea presiunii de umplere a ventriculului stâng, debitului cardiac și tensiunii arteriale, în special în timpul clampării și declampării aortei, precum și în timpul perioadei postoperatorii imediate. Datorită evaluării cardiace preoperatorii atente și îngrijirii postoperatorii, care include cateterismul Swan-Ganz, mortalitatea operatorie este de aproximativ 1-2%. După ruptura acută, mortalitatea în cazul intervenției chirurgicale de urgență este în general mai mare de 50%.

NECROZA CHISTICĂ A MEDIEI *Necroza chistică a mediei* este un termen folosit pentru a descrie degenerarea fibrelor de colagen și elastice ale mediei aortei, precum și pierderea celulelor mediei care sunt înlocuite cu lacune multiple de material mucoid. Necroza chistică a mediei afectează caracteristic aorta proximală, determină fragilitate și dilatare circumferențială și conduce la dezvoltarea anevrismelor fusiforme la nivelul aortei ascendente și a sinusului Valsalva. Această afecțiune se întâlnește în special la pacienții cu sindrom Marfan și sindrom Ehlers-Danlos tip IV (capitolul 348), dar este de asemenea observată la gravide, hipertensivi, valvulopatii cardiace și, uneori, ca o afecțiune izolată la pacienții fără altă boală evidentă. Manifestările clinice includ dilatarea, ruptura anevrismelor și insuficiența aortică.

Rx TRATAMENT

Din cauza acestor complicații potențiale, urmărirea pacienților cu sindrom Marfan include echocardiografia pentru evaluarea dimensiunilor rădăcinii aortei, insuficienței aortice valvulare și a prolapsului și/sau insuficienței mitrale și tricuspidiene. Pacienții cu anevrism al aortei toracice, și în special cei cu

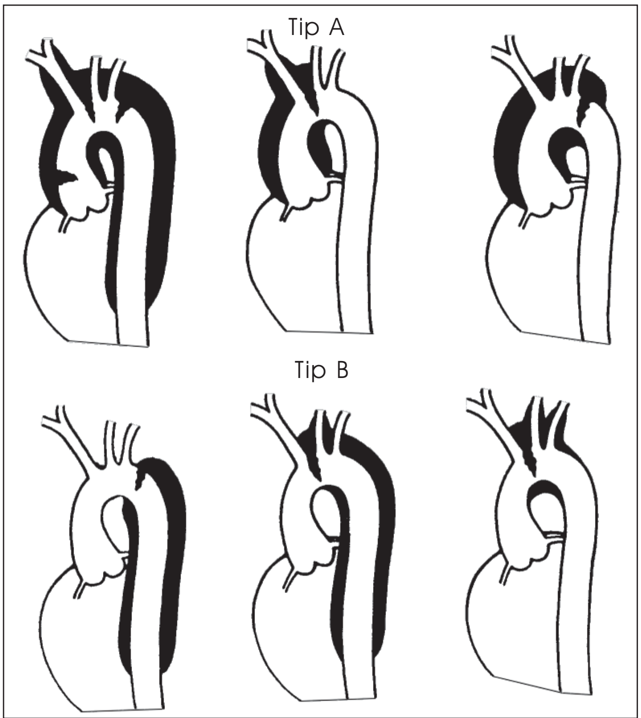


FIGURA 247-1 Clasificarea disecțiilor aortice. Clasificarea Stanford: imaginile de pe rândul de sus ilustrează disecțiile tip A care afectează aorta ascendentă indiferent de nivelul rupturii și extensia distală; disecțiile tip B (*imaginile de jos*) afectează aorta transversă și/sau descendentă fără afectarea aortei ascendente. Clasificarea DeBakey: disecția tip I afectează aorta ascendentă și descendentă (*stânga sus*); disecția tip II este limitată la aorta ascendentă sau transversă, fără aorta descendentă (*centru sus* + *dreapta sus*); disecția tip III afectează numai aorta descendentă (*stânga jos*). *[După D.C. Miller, în Aortic Dissection, R.M. Doroghazi, E.E. Slater (eds). New York, McGraw-Hill, 1983, cu permisiune.]*

sindrom Marfan cu dilatare evidentă a rădăcinii aortei vor fi tratați cu beta-blocante cu acțiune de lungă durată. Corecția chirurgicală este indicată la pacienții simptomatici cu anevrism al aortei toracice și la cei care au diametrul rădăcinii aortei de peste 6 cm. La cei cu sindrom Marfan anevrismele aortei toracice cu diametrul de peste 5 cm au indicație operatorie. La gravidele cu sindrom Marfan cu diametrul aortei sub 4 cm, se indică tratamentul cu beta-blocante pe toată durata sarcinii, cu supraveghere echografică periodică a dimensiunilor aortei. Tratamentul anevrismelor aortei toracice descendente prin plasarea transluminală de stenturi endovasculare se află în stadiu experimental.

ANEVRISMUL MICOTIC Această afecțiune rară se dezvoltă ca urmare a infecțiilor aortei cu stafilococ, streptococ sau salmonella, de obicei la nivelul unei plăci aterosclerotice. Hemoculturile sunt de obicei pozitive și dezvăluie natura agentului infecțios. Anevrismele sunt de obicei saculare. Tratamentul necesită antibiotice parenteral și excizie chirurgicală.

TRAUMATISMUL Ruptura aortei poate apărea după traumatisme penetrante sau contuzii. Traumatismele prin decelerare orizontală bruscă pot rupe istmul aortic la nivelul inserției ligamentului arterial. Alte cauze de anevrism aortic, cum ar fi infecția luetică și vasculitele reumatismale, sunt discutate în continuare în subcapitolul „Aortita".

DISECȚIA AORTICĂ

Disecția aortică este produsă de o ruptură circumferențială sau, mai puțin frecvent, transversală a intimei. Aceasta apare de obicei de-a lungul peretelui lateral drept al aortei ascendente, unde stresul hidraulic de forfecare este mare. Factorul declanșator este fie o hemoragie în interiorul mediei, care se disecă și rupe intima fie o ruptură primară a intimei cu disecție secundară în medie. Altă localizare obișnuită este aorta toracică descendentă imediat inferior de ligamentum arteriosum. După disecție, fluxul aortic pulsatil pătrunde de-a lungul foițelor lamelare elastice ale aortei și creează un fals lumen. De obicei, disecția se propagă distal spre aorta descendentă și spre ramurile ei principale, dar se poate propaga și proximal. În unele cazuri, se produce o ruptură secundară a intimei distale, determinând reintrarea sângelui dinspre falsul lumen spre lumenul real.

Sunt cel puțin două variante patologice și radiologice importante: hematomul intramural fără fald intimal și ulcerul penetrant. Tabloul clinic și conduita terapeutică a hematomului intramural sunt similare cu ale disecției aortice clasice. Pe de altă parte, ulcerele penetrante sunt de obicei localizate și nu sunt însoțite de propagare extinsă. Ele au fost descoperite prima dată în porțiunea distală a aortei descendente toracice și se asociază cu boala aterosclerotică extinsă. Ulcerul poate penetra dincolo de intimă producând hematoame în medie și poate progresa spre formarea unui fals anevrism sau spre ruptură.

DeBakey și colaboratorii au clasificat disecțiile aortice în tipul I, în care ruptura intimei apare în aorta ascendentă, dar care afectează de asemenea și aorta descendentă; tipul II, în care disecția este limitată la aorta ascendentă; și tipul III, în care ruptura intimei este localizată în porțiunea descendentă cu propagarea distală a disecției (figura 247-1). Potrivit altei clasificări (Stanford) există tipul A, în care disecția afectează aorta ascendentă (disecția proximală) și tipul B, în care este limitată la aorta descendentă (disecția distală). Din punct de vedere terapeutic, clasificarea în tipul A sau B este mai practică și mai utilă, întrucât tipurile I și II DeBakey sunt tratate într-un mod similar.

Factorii care predispun la disecție aortică includ hipertensiunea sistemică, o afecțiune coexistentă la 70% dintre pacienți, și necroza chistică a mediei. Disecția aortică este cauza majoră a morbidității și mortalității pacienților cu sindrom Marfan (capitolul 348). De asemenea, incidența este crescută la pacienții cu anomalii congenitale ale valvei aortice (de exemplu valva bicuspidă), la cei cu coarctație aortică și în timpul trimestrului al treilea de sarcină la femeile altfel sănătoase.

MANIFESTĂRI CLINICE Vârful incidenției este între 60-70 ani. Bărbații sunt mai mult afectați decât femeile, în proporție de 2:1. Manifestările clinice ale disecției aortice și ale variantelor sale sunt consecințe ale rupturii intimei, hematomului disecant, ocluziei arterelor afectate și comprimării țesuturilor adiacente. Disecția aortică acută se prezintă cu apariția bruscă a durerii (capitolul 13), care este adesea descrisă ca foarte severă, sfâșietoare și este asociată cu transpirație. Durerea poate fi localizată la nivelul toracelui anterior sau posterior, adesea în regiunea interscapulară, și iradiază caracteristic o dată cu propagarea disecției. Alte simptome includ sincopa, dispneea și senzația de slăbiciune. La examenul fizic se poate constata hipertensiune sau hipotensiune, abolirea pulsurilor arteriale, insuficiența aortică, edemul pulmonar și semne neurologice datorate obstrucției arterei carotide (hemiplegia, hemianestezia) sau ischemiei măduvei spinării (paraplegia). Au fost observate ischemia intestinului, hematuria și ischemia miocardică. Aceste manifestări clinice reflectă complicațiile determinate de disecția care ocluzionează arterele mari. În plus, manifestările clinice pot fi determinate de comprimarea structurilor adiacente (de exemplu, ganglionul cervical superior, vena cavă superioară, bronhii, esofag) de către anevrismul disecant care se dilată și includ sindrom Horner, sindrom de venă cavă superioară, răgușeală, disfagie și compromiterea căilor aeriene. Hemopericardul și tamponada cardiacă pot complica o leziune de tip A cu disecție retrogradă. Insuficiența aortică acută este o complicație importantă și obișnuită (peste 50%) a disecției proximale. Aceasta este rezultatul fie al unei rupturi circumferențiale care lărgește rădăcina aortei, fie al unei rupturi a inelului de către hematomul

disecant, care rupe o valvă sau o deplasează inferior de linia de închidere. Semnele de insuficiență aortică includ puls săltăreț, o presiune a pulsului amplă, un suflu diastolic iradiind adesea către marginea dreaptă a sternului și semne de insuficiență cardiacă congestivă. Manifestarea clinică depinde de severitatea regurgitării.

În disecțiile care implică aorta ascendentă, radiografia toracică evidențiază adesea o lărgire a mediastinului superior. Poate fi de asemenea prezent un revărsat pleural (de obicei de partea stângă). În disecțiile aortei descendente toracice, pe radiografia toracică se poate observa de asemenea un mediastin lărgit. Mai mult, aorta descendentă poate apărea ca fiind mai largă decât porțiunea ascendentă. O electrocardiogramă care nu evidențiază nici un semn de ischemie este utilă pentru diferențierea disecției aortice de infarctul miocardic. Rareori, disecția afectează ostiumul coronar drept sau stâng și produce infarct miocardic acut. Diagnosticul de disecție aortică poate fi stabilit prin aortografie sau prin tehnici neinvazive, cum ar fi ecocardiografia bidimensională, TC sau RMN. Aortografia poate fi folosită pentru documentarea diagnosticului, pentru identificarea punctului de intrare, a faldului intimal și a lumenului fals și real și pentru stabilirea extensiei disecției la arterele mari. Coronarografia poate fi realizată concomitent la pacienții cu risc crescut pentru evaluare și pregătire operatorie. Sensibilitatea aortografiei este de 70% pentru vizualizarea faldului intimal, 56% pentru localizarea rupturii intimale și 87% pentru falsul lumen. Ea este incapabilă să recunoască hemoragia intramurală. Ecocardiografia transtoracică poate fi realizată simplu și rapid și are o sensibilitate totală de 60-85%. Pentru diagnosticul disecției proximale a aortei ascendente sensibilitatea este de 80-100%; ea este mai puțin utilă pentru descoperirea disecției arcului și a aortei toracice descendente. Ecocardiografia transesofagiană (Figura 247-2) necesită mai multă îndemânare și cooperarea pacientului, dar este foarte precisă în identificarea disecțiilor aortei toracice ascendente și descendente, dar nu și a arcului, atingând o sensibilitate și specificitate de 98%. TC și RMN prezintă mare precizie în identificarea faldului intimei și a extinderii disecției. Ele sunt utile pentru recunoașterea hemoragiei intramurale și a ulcerelor penetrante. De asemenea, RMN poate detecta fluxul sanguin, ceea ce poate fi util pentru caracterizarea disecției anterograde comparativ cu cea retrogradă. Aceste investigații noninvazive au devenit acum metode de diagnostic de elecție. Relativa lor utilitate depinde de disponibilitatea și expertiza din fiecare instituție precum și de stabilitatea hemodinamică a pacientului, TC și RMN fiind evident mai potrivite pentru pacienții instabili hemodinamic.

℞ TRATAMENT

Tratamentul medical ar trebui inițiat de îndată ce diagnosticul este suspectat. Pacientul va fi admis într-o unitate de terapie intensivă, pentru a se realiza monitorizarea hemodinamicii și a diurezei. În absența hipotensiunii tratamentul va urmări reducerea contractilității cardiace și a tensiunii arteriale sistemice, și astfel a stresului de forfecare. În cazul disecției acute, beta blocantele, dacă nu sunt contraindicate, vor fi administrate pe cale parenterală, utilizând intravenos propranolol sau metoprolol, fie esmolol cu acțiune scurtă, pentru a atinge o frecvență cardiacă de aproximativ 60 bătăi/min. Pentru a scădea tensiunea sistolică la 120 mmHg sau mai puțin se asociază o perfuzie cu nitroprusiat de sodiu. Recent, în tratamentul disecției acute a fost utilizat de asemenea un agent parenteral, labetalolul (pag. 1532), un medicament cu efecte blocante atât alfa- cât și beta-adrenergice.

Dacă nitroprusiatul sau labetalolul nu pot fi administrate, poate fi utilizat trimetafanul, un blocant ganglionar. Experiența cu antagoniștii calciului este limitată. Vasodilatatoarele directe, cum ar fi diazoxidul și hidralazina, sunt contraindicate deoarece acești agenți pot crește forfecarea hidraulică și pot propaga disecția.

Pentru disecția aortei ascendente (tipul A) tratamentul preferat este corecția chirurgicală de urgență, care include reconstrucția peretelui aortic. Rata mortalității totale intraspitalicești după tratamentul chirurgical al pacienților cu disecție aortică este de 15-20%. Cauzele majore ale mortalității și morbidității perioperatorii includ infarctul miocardic, paraplegia, insuficiența renală, tamponada, hemoragia și sepsisul. Pentru disecția distală necomplicată și stabilă (tipul B), tratamentul medical este preferat dacă nu există semne clinice de propagare, compromitere a ramurilor principale ale aortei, ruptură iminentă sau durere continuă. La pacienții cu disecție tip B tratați medical, rata mortalității intraspitalicești este de 15-20%. Tratamentul pe termen lung al pacienților cu disecție aortică (cu sau fără tratament chirurgical) constă în controlul hipertensiunii și reducerea contractilității cardiace, prin utilizarea beta-blocantelor și a altor agenți hipertensivi, cum ar fi inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sau antagoniștii calciului. Pacienții cu disecție cronică tip B trebuie urmăriți după externare la fiecare 6-12 luni prin TC cu contrast sau RMN pentru a detecta propagarea disecției. Pacienții cu sindrom Marfan au risc crescut de complicații postdisecție. Prognosticul pe termen lung al pacienților cu disecții tratate este în general bun cu o supraveghere atentă; rata supraviețuirii la 10 ani este de aproximativ 60%.

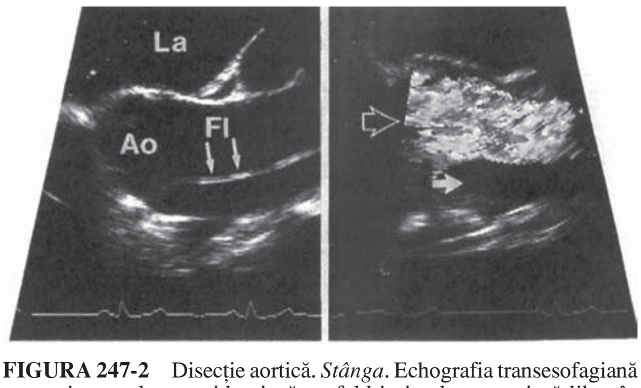


FIGURA 247-2 Disecție aortică. *Stânga*. Echografia transesofagiană a aortei ascendente evidențiază un fald intimal ce se mișcă liber în lumenul vasului. Ao = aorta. La = atriul stâng. Fl = fald intimal. *Dreapta*. Când se suprapune Dopplerul color se poate diferenția ușor lumenul adevărat (*săgeata neagră*) de falsul lumen (*săgeata albă*).

OCLUZIA AORTICĂ

BOALA OCLUZIVĂ ARTERIOSCLEROTICĂ CRONICĂ Boala ocluzivă cronică afectează de obicei aorta abdominală distală, inferior de arterele renale. Frecvent, boala se extinde la arterele iliace comune, dar ea poate cruța arterele iliace externe. Datorită naturii lent progresive a procesului aterosclerotic, istoria naturală a ocluziei aortice este de obicei cronică și insidioasă. Caracteristic, claudicația apare în regiunea dorsală inferioară, regiunea fesieră și coapse și poate fi asociată cu impotență la bărbați (sindromul Leriche). Severitatea simptomelor depinde de dezvoltarea unei circulații colaterale adecvate. Dacă există un flux sanguin colateral suficient, o ocluzie completă a aortei abdominale poate apărea fără dezvoltarea simptomelor de ischemie. Semnele fizice includ absența pulsului la nivelul femuralei și a altor pulsuri distale bilateral și descoperirea unui suflu ce poate fi auscultat la nivelul abdomenului (de obicei la sau inferior de ombilic) și la nivelul arterelor femurale comune. De obicei, se observă atrofie cutanată, diminuarea pilozității și răcirea tegumentului la nivelul membrelor inferioare. În cazul ischemiei avansate pot fi observate roșeață în ortostatism și paloare la ridicarea membrelor inferioare.

Diagnosticul este de obicei stabilit prin examen fizic și teste neinvazive, incluzând determinări ale presiunii la nivelul

membrelor inferioare, analiza velocității prin examen Doppler și înregistrarea volumului pulsului. Anatomia poate fi descrisă prin aortografie abdominală înainte de revascularizare. Tratamentul chirurgical este indicat la pacienții cu simptome debilitante și/sau cu dezvoltarea ischemiei la nivelul membrelor inferioare.

OCLUZIA ACUTĂ Ocluzia acută a aortei abdominale distale reprezintă o urgență medicală deoarece ea amenință viabilitatea membrelor inferioare. Ea este de obicei determinată de un embol ocluziv care aproape întotdeauna pleacă din cord. Rareori, ocluzia acută poate apărea ca urmare a trombozei in situ la nivelul unui segment al aortei cu stenoză severă preexistentă sau rupturi și hemoragie a plăcii la acest nivel.

Tabloul clinic este cel al ischemiei acute a membrelor inferioare. Durerea severă în repaus, răceala și paloarea membrelor inferioare și absența pulsurilor distale bilateral sunt manifestările obișnuite. Diagnosticul va fi stabilit rapid prin aortografie. Sunt indicate trombectomia de urgență sau revascularizarea.

AORTITA

Aortita afectează frecvent aorta ascendentă și poate determina dilatare anevrismală și insuficiență aortică; uneori ea obstruează ramurile aortei.

AORTITA SIFILITICĂ Această manifestare tardivă a infecției luetice (capitolul 174) afectează de obicei aorta ascendentă proximală, în special rădăcina aortei, determinând dilatare aortică și formarea de anevrism. Uneori aortita sifilitică poate afecta arcul aortic sau aorta descendentă. Anevrismele pot fi saculare sau fusiforme și sunt de obicei asimptomatice, dar comprimarea și eroziunea structurilor adiacente poate determina simptome; de asemenea, poate apărea ruptura.

Leziunea inițială este o endarterită obliterativă a vasa vasorum, în special în adventice. Ea este un răspuns inflamator la invadarea adventicei de către spirochete. Se produce distrugerea mediei aortice pe măsură ce spirochetele se răspândesc în această tunică, de obicei pe calea limfaticelor care însoțesc vasa vasorum. Distrugerea colagenului și a țesutului elastic determină dilatarea aortei, formarea de cicatrice și calcificare. Aceste modificări explică apariția caracteristică pe radiografie a unui anevrism calcificat al aortei ascendente.

Caracteristic, boala se prezintă ca o descoperire radiografică accidentală la 15-30 de ani după infecția inițială. Simptomele pot fi determinate de insuficiența aortică, stenozarea ostiilor coronariene datorată aortitei sifilitice, comprimarea structurilor adiacente (de exemplu esofagul) sau ruptură. Diagnosticul este stabilit printr-un test serologic pozitiv, adică VDRL sau testul anticorpilor treponemali fluorescenți (vezi capitolul 174). Tratamentul include penicilină, excizie chirurgicală și reparare.

AORTITA REUMATISMALĂ Artrita reumatoidă (capitolul 313), spondilita anchilopoietică (capitolul 317), artrita psoriazică (capitolul 325), sindromul Reiter (capitolul 317), sindromul Behçet (capitolul 318), policondrita recidivantă și bolile inflamatorii intestinale, toate pot fi asociate cu aortită afectând aorta ascendentă. De obicei leziunile inflamatorii afectează aorta ascendentă și se pot extinde către sinusurile Valsalva, foițele valvei mitrale și miocardul adiacent. Manifestările clinice sunt cele determinate de anevrism, insuficiență aortică și afectarea sistemului de conducere cardiac.

ARTERITA TAKAYASU ȘI ALTE SINDROAME ALE ARCULUI AORTIC Bolile inflamatorii ale arcului aortic, care determină obstrucția aortei și a ramurilor ei mari, caracterizează acest grup major de boli. Arterita Takayasu este de asemenea denumită *boala fără puls* datorită ocluziei frecvente a arterelor mari care se desprind din aortă. De asemenea, ea afectează aorta descendentă toracică și abdominală și obstruează ramurile mari cum ar fi arterele renale. De asemenea pot apare anevrisme aortice. Din punct de vedere morfopatologic, este o panarterită cu hiperplazie importantă a intimei, îngroșare a mediei și adventicei, iar în forma cronică, ocluzie fibrotică. Cea mai mare prevalență a bolii se întâlnește la femeile tinere de origine asiatică. În timpul stadiului acut pot fi evidente febră, indispoziție, scădere ponderală și alte simptome sistemice. Obișnuit, există o creștere a vitezei de sedimentare a hematiilor. În stadiile cronice ale bolii există simptome legate de ocluzia arterelor mari, cum ar fi claudicația la nivelul membrelor superioare, ischemia cerebrală și sincopa. Boala cronică este intermitent activă. Întrucât procesul este evolutiv și nu există o terapie definitivă, prognosticul este de obicei prost. Glucocorticoizii și agenții imunosupresivi sunt eficienți la unii pacienți în timpul fazei acute. Uneori, anticoagulantele previn tromboza și ocluzia completă a unei artere mari. Poate fi necesară chirurgia de bypass a unei artere cu stenoză critică.

ARTERITA CU CELULE GIGANTE (vezi capitolul 319) Sunt afectate în primul rând arterele mari și medii. Din punct de vedere morfopatologic, există leziuni granulomatoase focale care afectează întreg peretele arterial. Ea poate fi asociată cu polimialgia reumatică (capitolul 22). Obstrucția arterelor de dimensiuni medii (de exemplu arterele temporală și oftalmică) și a ramurilor principale ale aortei și dezvoltarea aortitei și a insuficienței aortice sunt unele din complicațiile bolii. Tratamentul cu glucocorticoizi în doze mari poate fi eficient atunci când este administrat precoce.

BIBLIOGRAFIE

Cigarroa JE et al: Diagnostic imaging in the evaluation of suspected aortic dissection: Old standards and new directions. N Engl J Med 328:35, 1993

Creager MA et al: Aneurysmal disease of the aorta and its branches, in *Vascular Medicine*, J Loscalzo et al (eds). Boston, Little, Brown, 1996, pp 907-925

Ernst CB: Abdominal aortic aneurysm. N Engl J Med 328:1167, 1993

Evans JM et al: Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis. A population based study. Ann Intern Med 122:502, 1995

Guilmet D et al: Aortic dissection: Anatomic types and surgical approaches. J Cardiovasc Surg 34:23, 1993

Isselbacher EM et al: Diseases of the aorta, in *Heart Disease*, 5th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1997, pp 1546-1581

Kulvaniemi H et al: Genetic causes of aortic aneurysms: Unlearning at least part of what the textbooks say. J Clin Invest 88:1441, 1991

Nienaber CA et al: The diagnosis of thoracic aortic dissection by noninvasive imaging procedures. N Engl J Med 328:1, 1993

Nienaber CA et al: Intramural hemorrhage of the thoracic aorta. Diagnostic and therapeutic implications. Circulation 92:1465, 1995

O'Gara PT, Desanctis RN: Aortic dissection in vascular medicine. J Loscalzo et al (eds). Boston, Little, Brown, 1996, pp 927-950

Shores J et al: Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. N Engl J Med 330:1335, 1994

Spittell PC et al: Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection: Experience with 236 cases (1980 through 1990). Mayo Clin Proc 68:642, 1993

248

Mark A. Creager, Victor J. Dzau

BOLI VASCULARE ALE EXTREMITĂȚILOR

BOLILE ARTERELOR

ATEROSCLEROZA EXTREMITĂȚILOR La pacienții peste 40 de ani ateroscleroza (arterioscleroza obliterantă) este cauza principală a bolii arteriale ocluzive a extremităților; cea mai mare incidență se întâlnește în decada a șasea și a

șaptea de viață. Ca și în cazul pacienților cu ateroscleroză coronariană și cerebrală, există o prevalență crescută a bolii ocluzive aterosclerotice periferice la indivizii cu hipertensiune, hipercolesterolemie, diabet zaharat și la fumătorii de țigarete. Ateroscleroza extremităților este observată cel mai frecvent la bărbații în vârstă.

Morfopatologie (vezi capitolul 242) Leziunile segmentare, care determină stenoză sau ocluzie, sunt de obicei localizate în vasele mari și medii. Morfopatologia leziunilor include plăci aterosclerotice cu depozitare de calciu, subțiere a mediei, distrugere parcelară a fibrelor musculare și elastice, fragmentarea laminei elastice interne și trombi alcătuiți din plachete și fibrină. Leziunile sunt localizate în principal la nivelul aortei abdominale și arterelor iliace (la 30% dintre pacienții simptomatici), la nivelul arterelor femurală și poplitee (la 80-90% dintre pacienți) și la nivelul vaselor mai distale, incluzând arterele tibială și peronieră (la 40-50% dintre pacienți). Leziunile aterosclerotice apar preferențial la nivelul punctelor de ramificare arterială, unde există turbulență crescută, stres de forfecare modificat și leziune a intimei. Afectarea vascularizației distale este mai frecventă la indivizii în vârstă și la pacienții cu diabet zaharat.

Evaluare clinică Cel mai obișnuit *simptom* este claudicația intermitentă, care este definită ca o durere, crampă, amorțeală sau senzație de oboseală la nivelul mușchilor; ea apare în timpul efortului, dar este ameliorată de repaus. Localizarea claudicației este distală față de nivelul leziunii ocluzive. De exemplu, la pacienții cu boală aortoiliacă (sindrom Leriche) claudicația apare în regiunea fesieră, a șoldurilor și coapselor, în timp ce la pacienții cu boală femuralo-poplitee ea apare la nivelul gambelor. Simptomele sunt mult mai obișnuite la nivelul membrelor inferioare decât la nivelul celor superioare, datorită incidenței mai mari a leziunilor obstructive de la acest nivel. La pacienții cu boală ocluzivă arterială severă, durerea poate apărea în repaus. Pacienții vor acuza durere sau o senzație de răceală ori amorțeală la nivelul regiunii plantare și a degetelor. Frecvent, aceste simptome apar noaptea atunci când picioarele sunt într-o poziție „neutră“ și se accentuează atunci când picioarele sunt atârnate. Atunci când ischemia este severă, durerea poate fi prezentă în repaus.

Semnele fizice importante ale insuficienței arteriale cronice includ puls diminuat sau absent distal de obstrucție, prezența suflurilor la nivelul arterei stenozate și atrofie musculară. În cazul formelor severe pilozitatea redusă, unghiile îngroșate, pielea netedă și lucioasă, temperatura cutanată scăzută și paloarea sau cianoza sunt semne fizice frecvente. În plus, pot apărea ulcere sau gangrenă. Ridicarea picioarelor și flexia repetată a mușchilor gambei produc paloarea plantei, în timp ce roșeața, secundară hiperemiei reactive, poate apărea când picioarele atârnă. Intervalul de timp în care apare roșeața sau în care venele piciorului se umplu atunci când picioarele pacientului trec din poziția ridicat în poziția atârnând este legat de severitatea ischemiei și prezența vaselor colaterale. Pacienții cu ischemie severă pot dezvolta edem periferic deoarece ei stau frecvent cu picioarele atârnând. Nevrita ischemică poate determina amorțeală și hiporeflexie.

Teste neinvazive Anamneza și examenul fizic sunt de obicei suficiente pentru a stabili diagnosticul de boală ocluzivă arterială periferică. Evaluarea obiectivă a severității bolii se realizează prin tehnici neinvazive. Acestea includ înregistrarea digitală a volumului pulsului, analiza Doppler a curbei vitezei fluxului, ultrasonografia duplex (care combină imaginea în modul B cu examenul Doppler pulsat), măsurarea presiunii la diverse niveluri, oximetria transcutanată, testarea la stres (de obicei utilizând un covor rulant) și testele hiperemiei reactive. În prezența bolii ocluzive arteriale semnificative, volumul de sânge deplasat spre picioare este diminuat cu fiecare puls și conturul velocității la examenul Doppler devine progresiv mai plat. Ultrasonografia duplex este adesea utilă pentru descoperirea leziunilor stenotice de la nivelul arterelor naturale și a grefelor de bypass.

Presiunea arterială poate fi înregistrată neinvaziv de-a lungul membrelor inferioare prin deplasarea seriată a manșetei tensiometrului și utilizarea unui dispozitiv Doppler pentru a asculta sau înregistra fluxul sanguin. În mod normal, presiunile sanguine la nivelul membrelor inferioare și superioare sunt similare. Într-adevăr, presiunile de la nivelul gleznei pot fi ușor mai mari decât presiunile de la nivelul brațului datorită reflectării undei pulsului. În prezența stenozelor semnificative hemodinamic, presiunea arterială la nivelul membrelor inferioare este scăzută. Astfel, dacă vrem să obținem un raport între presiunea de la nivelul gleznei și cea de la nivelul arterei brahiale, el va fi >1,0 la indivizii normali și <1,0 la pacienții cu boală ocluzivă. Un raport < 0,5 este compatibil cu ischemia severă.

Testarea pe covorul rulant permite medicului să evalueze obiectiv limitările funcționale. La pacienții cu simptome și semne echivoce la examinare scăderea raportului presiune sistolică la nivelul gleznei/presiune sistolică brahială imediat după efort poate furniza suport suplimentar pentru diagnosticul de boală ocluzivă arterială. De asemenea, testarea la efort permite evaluarea simultană a prezenței bolii coronariene.

Angiografia de contrast nu ar trebui utilizată ca test diagnostic de rutină, dar se indică înaintea revascularizării potențiale. Ea este utilă pentru a defini anatomia, astfel ajutând la planificarea operației, și este de asemenea indicată dacă sunt avute în vedere intervențiile nechirurgicale, cum ar fi angioplastia transluminală percutană sau tromboliza. Studiile recente au sugerat că angiografia cu rezonanță magnetică oferă o exactitate diagnostică comparabilă cu angiografia de contrast

Prognostic Istoria naturală a pacienților cu boală ocluzivă arterială periferică este influențată în primul rând de extinderea bolii coronariene și cerebrovasculare coexistente. Studiile coronarografice au estimat că aproximativ jumătate dintre pacienții cu boală ocluzivă arterială periferică simptomatică prezintă și boală coronariană semnificativă. Analiza tabelului de mortalitate a indicat că pacienții cu claudicație prezintă o rată a supraviețuirii de 70% la 5 ani și de 50% la 10 ani. Majoritatea deceselor sunt fie subite, fie secundare infarctului miocardic. Probabilitatea evoluției simptomatice a bolii ocluzive arteriale periferice este mai mică decât probabilitatea de a deceda prin boală coronariană. Aproximativ 70% dintre pacienții nediabetici care prezintă claudicație ușoară sau moderată rămân simptomatic stabili. Ameliorarea poate apărea la 10-15% dintre acești pacienți; la restul deteriorarea este mai probabilă, aproximativ 5% din grup suferind în final amputație. Prognosticul este mai prost la acei pacienți care continuă să fumeze sau prezintă diabet zaharat.

Rx TRATAMENT

Opțiunile terapeutice includ măsuri suportive, tratament farmacologic, intervenții nechirurgicale și tratament chirurgical. Măsurile suportive conțin îngrijirea meticuloasă a picioarelor. Picioarele vor fi menținute curate și uscarea excesivă va fi prevenită prin utilizarea cremelor hidratante. Pentru a reduce trauma sunt recomandați pantofi protectori și de mărime adecvată. Sandalele și pantofii confecționați din materiale sintetice ce nu permit piciorului „să respire“ vor fi evitați. Ciorapii elastici de susținere vor fi evitați, întrucât aceștia reduc fluxul sanguin către piele. La pacienții cu ischemie în repaus, ridicarea picioarelor cu suluri plasate sub capul patului, împreună cu o învelitoare pentru picioare poate îmbunătăți presiunea de perfuzie și ameliora într-o oarecare măsură durerea din repaus.

Va fi inițiat tratamentul factorilor asociați care contribuie la dezvoltarea aterosclerozei. Importanța întreruperii fumatului nu poate să nu fie subliniată. Medicul trebuie să-și asume un rol major în această modificare a stilului de viață. Este

important să controlăm presiunea sanguină la pacienții hipertensivi, dar trebuie evitate valorile hipotensive. Se recomandă tratamentul hipercolesterolemiei, deși nu s-a dovedit precis că scăderea nivelurilor de colesterol induce regresia leziunilor aterosclerotice periferice. Cu toate acestea, s-a dovedit că previne sau încetinește evoluția bolii și îmbunătățește supraviețuirea la pacienții cu ateroscleroză coronariană. De asemenea, pacienții cu claudicație vor fi încurajați să practice efort fizic regulat și de intensitate progresiv crescută. Programele de antrenament fizic supravegheate pot îmbunătăți eficiența musculară și prelungi distanța de mers. De asemenea, pacienții vor fi sfătuiți să se plimbe timp de 30-45 min zilnic, oprindu-se la apariția claudicației și odihnindu-se până când simptomele se remit, pentru ca apoi să-și reia plimbarea. Alte forme de efort fizic, cum ar fi mersul pe bicicletă și înotul, furnizează un beneficiu global cardiovascular și fiziologic și adesea sunt tolerate mai bine decât plimbarea.

Tratamentul farmacologic Această formă de tratament al pacienților cu boală ocluzivă arterială periferică nu s-a bucurat de atâta succes ca tratamentul medical al bolii coronariene (capitolul 244). În special vasodilatatoarele, ca și clasă, nu s-au dovedit a fi benefice. În timpul efortului, distal de localizările stenozelor arteriale semnificative, apare normal vasodilatație periferică. Ca urmare, presiunea de perfuzie scade, adesea până la niveluri mai mici decât cele generate în țesutul interstițial de către mușchiul în contracție. Medicamentele cum ar fi agenții blocanți alfa-adrenergici, antagoniștii canalelor de calciu, papaverina și alte vasodilatatoare nu s-au dovedit a fi eficiente la pacienții cu boală ocluzivă arterială. Pentoxifilina, un derivat substituit al xantinei, scade vâscozitatea sanguină și crește flexibilitatea eritrocitelor, crescând astfel fluxul sanguin către microcirculație și mărind oxigenarea tisulară. Câteva studii controlate placebo au arătat că pentoxifilina crește durata efortului la pacienții cu claudicație, dar eficacitatea ei nu a fost confirmată de către toate studiile clinice. Studii preliminare sugerează faptul că administrarea parenterală pe termen lung a prostaglandinelor vasodilatatoare poate diminua durerea și facilita vindecarea ulcerelor la pacienții cu ischemie severă a membrelor și îmbunătățește distanța de mers la pacienții cu claudicație.

Antiagregantele plachetare, în special aspirina, încetinesc evoluția aterosclerozei la pacienții cu boală arterială ocluzivă periferică. De asemenea, aspirina scade riscul evenimentelor cardiovasculare nefavorabile la pacienții cu ateroscleroză periferică. Ticlopidina, un medicament care inhibă agregarea plachetară prin efectul ei asupra legării ADP-dependente a fibrinogenului de trombocite, scade de asemenea morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară la pacienții cu claudicație. Anticoagulantele, heparina și warfarina, nu s-au dovedit a fi eficiente la pacienții cu boală arterială ocluzivă cronică, dar pot fi utile în obstrucția arterială acută secundară trombozei sau emboliei sistemice. Similar, tratamentul trombolitic utilizând medicamente cum ar fi streptokinaza, urokinaza sau activatorul tisular recombinant al plasminogenului poate avea un rol în tratamentul ocluziei arteriale trombotice acute, dar nu este eficient la pacienții cu ocluzie arterială cronică secundară aterosclerozei.

Revascularizarea Procedeele de revascularizare, incluzând intervenții nechirurgicale și chirurgicale, sunt de obicei rezervate pacienților cu simptome progresive, severe sau debilitante și ischemie în repaus, precum și acelor indivizi care trebuie să fie asimptomatici datorită profesiei lor. Angiografia ar trebui realizată în special la acei pacienți care sunt propuși pentru un procedeu de revascularizare. Intervențiile nechirurgicale includ angioplastia transluminală percutanată (ATP), angioplastia cu laser, aterectomia și implantarea unei proteze endovasculare (stent) (capitolul 245). ATP a arterei iliace este asociată cu o rată de succes mai mare decât ATP a arterelor femurală și poplitee. Aproximativ 90-95% dintre ATP iliace sunt urmate inițial de succes și rata de patență la 3 ani este de 75%. Rata de deschidere poate fi crescută prin plasarea unui stent în artera iliacă. Rata de succes inițial pentru ATP femuro-poplitealǎ este de aproximativ 80%, cu o rată de patență la 3 ani de 60%. Ratele de deschidere sunt influențate de severitatea stenozelor înainte de tratament; prognosticul leziunilor total ocluzive este mai prost decât cel al leziunilor stenotice neocluzive. Angioplastia cu laser este utilizată de obicei în asociere cu ATP și determină rate de deschidere similare. Eficacitatea aterectomiei percutanate și a implantării stenturilor este confirmată în studiile clinice.

Câteva procedee chirurgicale sunt disponibile pentru tratamentul pacienților cu boală arterială aortoiliacă și femuro-poplitee. Procedeul chirurgical preferat depinde de localizarea, de gradul obstrucției (obstrucțiilor) și de starea medicală generală a pacientului. Pentru boala aortoiliacă procedeele chirurgicale includ bypass-ul aortobifemural, bypass-ul axilofemural, bypass-ul femuro-femural și endarterectomia aortoiliacă. Procedeul cel mai obișnuit utilizat este bypass-ul aortobifemural, utilizând grefe împletite din dacron. Deschiderea imediată a grefelor se apropie de 99% și deschiderea grefelor la supraviețuitor la 5 și 10 ani este peste 90% și respectiv 80%. Complicațiile operatorii includ infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral, infecția grefei, embolizare periferică și disfuncție sexuală prin întreruperea nervilor autonomi din pelvis. Mortalitatea operatorie este de 1-3%, în cea mai mare parte datorată cardiopatiei ischemice.

Tratamentul chirurgical al bolii arteriale femuro-poplitee include bypass-ul cu grefe in situ și de venă safenă revers autogenă, cu proteze din politetrafluoroetilen (PTFE) sau alte materiale sintetice și trombarterectomie. Mortalitatea operatorie este de 1-3%. Gradul de deschidere pe termen lung depinde de tipul de grefă utilizat, localizarea anastomozei distale și de deschiderea vaselor colaterale de dincolo de anastomoză. Ratele de deschidere ale bypass-ului femuro-popliteal cu grefe de venă safenă la 1 an se propie de 90% și la 5 ani de 70-80%. Ratele de deschidere la 5 ani ale bypass-ului infrapopliteal cu grefă de venă safenă sunt de 60-70%. Dimpotrivă, ratele de deschidere la 5 ani ale protezelor PTFE infrapopliteale sunt mai mici de 30%. Simpatectomia lombară singură sau ca un adjuvant al reconstrucției aortofemurale a căzut în dizgrație.

Evaluarea riscului cardiac preoperator poate identifica indivizii care cel mai probabil vor dezvolta un eveniment cardiac nefavorabil în timpul perioadei perioperatorii. Pacienții cu angină, infarct miocardic anterior, ectopie ventriculară sau insuficiență cardiacă se numără printre cei cu risc crescut. Testele neinvazive, cum ar fi testul la covorul rulant, (dacă este posibil), scintigrafia cu taliu-dipiridamol sau Sesta-MIBI și monitorizarea ischemiei în ambulator, permit evaluarea suplimentară a riscului pacienților. Pacienții cu teste anormale vor fi supravegheați îndeaproape și vor primi tratament asociat cu medicație antiangioasă. Nu se cunoaște dacă angiografia coronariană și revascularizarea arterelor coronare scad mortalitatea perioperatorie totală la pacienții cu risc crescut care au suferit chirurgie vasculară periferică, dar aceste procedee vor fi avute în vedere la pacienții suspectați a avea boală coronariană trivasculară sau a trunchiului coronar stâng.

DISPLAZIA FIBROMUSCULARĂ Aceasta este o boală hiperplazică care afectează arterele mici și medii. Ea apare predominant la femei și de obicei afectează arterele renale și carotide, dar poate afecta vasele extremităților, cum ar fi arterele iliace și subclavii. Clasificarea histologică include displazia intimei, mediei și periadventiceală. Displazia mediei este tipul

cel mai obişnuit şi este caracterizată prin hiperplazia mediei cu sau fără fibroză a membranei elastice. Ea este identificată angiografic printr-un aspect „şirag de mărgele“ produs de straturile fibromusculare îngroşate, învecinate cu porţiuni subţiri, mai puţin afectate ale peretelui arterial. Atunci când vasele membrelor sunt afectate, manifestările clinice sunt similare cu cele ale aterosclerozei, incluzând claudicaţia şi durerea în repaus. ATP şi reconstrucţia chirurgicală au fost benefice la pacienţii cu simptome debilitante sau membre ameninţate.

TROMBANGEITA OBLITERANTĂ Trombangeita obliterantă (boala Buerger) este o boală vasculară ocluzivă inflamatorie care afectează distal arterele şi venele mici şi medii ale extremităţilor inferioare şi superioare. De asemenea, pot fi afectate vasele cerebrale, viscerale şi coronare. Această boală se dezvoltă cel mai frecvent la bărbaţii sub 40 de ani. Prevalenţa este mai mare la asiatici şi la indivizii originari din Europa de Est. Deşi originea trombangeitei obliterante nu este cunoscută, există o relaţie definită cu fumatul şi o incidenţă crescută a antigenelor HLA-B5 şi -A9 la pacienţii cu această boală.

În stadiile iniţiale ale trombangeitei obliterante, leucocitele polimorfonucleare infiltrează pereţii arterelor şi venelor mici şi mijlocii. Lamina elastică internă este conservată şi în lumenul vascular se poate dezvolta trombus. Pe măsură ce boala evoluează, celulele mononucleare, fibroblaştii şi celulele gigante înlocuiesc neutrofilele. Stadiile următoare sunt caracterizate prin fibroză perivasculară şi recanalizare.

Semnele clinice ale trombangeitei obliterante includ adesea triada claudicaţie la nivelul extremităţii afectate, fenomen Raynaud (pag. 1546) şi tromboflebită migratorie a venelor superficiale. Claudicaţia este de obicei limitată la regiunea inferioară a gambelor şi la picioare sau antebraţe şi mâini, deoarece această boală afectează în primul rând vasele distale. În prezenţa ischemiei severe a degetelor, la nivelul vârfurilor degetelor pot apărea modificări trofice ale unghiilor, ulceraţii dureroase şi gangrenă. Examenul fizic evidenţiază puls normal la brahială şi poplitee, dar puls diminuat sau absent la radială, ulnară şi/sau tibială. Arteriografia este utilă pentru realizarea diagnosticului. Leziunile segmentare netede, stenozante, la nivelul vaselor distale sunt caracteristice, aşa cum sunt vasele colaterale pentru ocluzia vasculară. Boala aterosclerotică proximală este de obicei absentă. Diagnosticul poate fi confirmat prin biopsie excizională şi examen patologic al vaselor afectate.

Nu există tratament specific, exceptând renunţarea la fumat. Prognosticul este mai prost la indivizii care continuă să fumeze, dar rezultatele sunt descurajatoare chiar şi la cei care renunţă la fumat. În funcţie de simptome şi de severitatea ischemiei bypass-ul arterial al vaselor mai mari poate fi utilizat în anumite cazuri selectate, la fel ca şi debridarea locală. Antibioticele pot fi utile; anticoagulantele şi glucocorticoizii nu sunt folositoare. Dacă aceste măsuri eşuează, amputaţia poate fi necesară.

VASCULITA Alte vasculite pot afecta circulaţia arterială a membrelor inferioare şi superioare. Arterita Takayasu şi arterita (temporală) cu celule gigante sunt discutate în capitolul 319.

OCLUZIA ARTERIALĂ ACUTĂ Aceasta determină întreruperea bruscă a fluxului sanguin către o extremitate. Severitatea ischemiei şi viabilitatea extremităţii depind de localizarea şi extinderea ocluziei şi de prezenţa şi dezvoltarea ulterioară a vaselor sanguine colaterale. Există două cauze principale ale ocluziei arteriale acute: embolia şi tromboza in situ.

Cele mai obişnuite surse ale embolilor arteriali sunt cordul, aorta şi arterele mari. Bolile cardiace care determină tromboembolism includ fibrilaţia atrială, atât cronică cât şi paroxistică, infarctul miocardic acut, anevrismul ventricular, cardiomiopatia, endocardita infecţioasă şi marantică, valvele cardiace protetice şi mixomul atrial. De asemenea, embolii care ajung în vasele distale pot pleca din zone proximale de ateroscleroză şi de la nivelul anevrismelor aortei şi vaselor mari. Mai rar, o ocluzie arterială poate fi determinată, în mod paradoxal, de un tromb venos care a pătruns în circulaţia sistemică printr-un foramen ovale persistent sau alt defect septal. Embolii arteriali tind să se localizeze la nivelul bifurcaţiei vaselor deoarece calibrul vascular diminuă la aceste niveluri; la nivelul membrelor inferioare embolii se localizează cel mai frecvent în artera femurală, urmând apoi artera iliacă, aorta şi arterele poplitee şi tibioperonieră.

Tromboza arterială acută in situ apare cel mai frecvent în vasele aterosclerotice la nivelul unei stenoze sau ale unui anevrism şi în grefele de bypass arterial. De asemenea, traumatizarea unei artere poate determina formarea unui tromb arterial acut. Ocluzia arterială poate complica puncţiile şi plasările de catetere. Mai rar, cauzele includ sindromul de compresie toracică cu orificiu de evacuare determinând ocluzia arterei subclavie şi prinderea arterei poplitee de către inserţia anormală a capului medial al muşchiului gastrocnemian. Poliglobulia şi bolile cu hipercoagulabilitate (capitolele 111 şi 119) sunt de asemenea asociate cu tromboza arterială acută.

Aspecte clinice Simptomele ocluziei arteriale acute depind de localizarea, durata şi severitatea obstrucţiei. Adesea, la nivelul extremităţii afectate se dezvoltă în decurs de o oră durere severă, parestezii, amorţeală şi senzaţia de răceală. În cazul ischemiei severe şi persistente poate apărea paralizia. Semnele fizice includ absenţa pulsurilor distal de ocluzie, cianoză sau paloare, coloraţie marmorată, scăderea temperaturii cutanate, rigiditate musculară, pierderea sensibilităţii, senzaţie de slăbiciune şi/sau reflexe osteotendinoase profunde absente. Dacă ocluzia arterială acută apare în prezenţa unei circulaţii colaterale adecvate, cum este adesea cazul ocluziei acute a grefelor, simptomele şi semnele pot fi mai puţin impresionante. În această situaţie pacientul acuză o scădere bruscă a distanţei de mers până la apariţia claudicaţiei sau durere moderată şi parestezii. Paloarea şi senzaţia de răceală sunt evidente dar funcţiile senzorială şi motorie sunt în general conservate. Diagnosticul ocluziei arteriale acute este de obicei realizat pe baza tabloului clinic. Arteriografia este utilă pentru confirmarea diagnosticului şi demonstrarea localizării şi extinderii ocluziei.

Rx TRATAMENT

După realizarea diagnosticului, pacientul va primi tratament anticoagulant cu heparină intravenos pentru a preveni propagarea trombusului. În cazul ischemiei severe apărută recent şi în special atunci când este periclitată viabilitatea membrului, este indicată intervenţia imediată pentru a asigura reperfuzia. Trombembolectomia chirurgicală sau procedeele de bypass arterial sunt utilizate pentru a restabili prompt fluxul sanguin către extremitatea ischemică, în special atunci când este ocluzionat un vas proximal mare.

Tratamentul trombolitic intraarterial este eficient atunci când ocluzia arterială acută este produsă de un trombus la nivelul unui vas aterosclerotic sau al unei grefe de bypass arterial. De asemenea, tratamentul trombolitic poate fi indicat atunci când starea generală a pacientului contraindică intervenţia chirurgicală sau când sunt ocluzionate vase distale mai mici, împiedicând astfel accesul chirurgical. Streptokinaza este administrată intraarterial sub forma unui bolus de 25.000-250.000 UI urmat de o perfuzie continuă cu 5.000-15.000 UI/h. O modalitate de administrare intraarterială a urokinazei constă într-un bolus a 150.000-250.000 UI urmat de 240.000 UI/h timp de 2 ore, 120.000 UI/h timp de 2 ore şi apoi 60.000 UI/h. Studiile clinice evaluează în prezent eficacitatea activatorului tisular al plasminogenului recombinant intraarterial (tPA). În timpul tratamentului trombolitic intraarterial este necesară urmărirea meticuloasă a complicaţiilor hemoragice.

Dacă membrul nu este în pericol, poate fi adoptată o abordare mai conservativă, care include urmărire și administrare de anticoagulante. Anticoagulantele previn embolia recurentă și reduc probabilitatea propagării trombusului. Se poate începe cu heparină intravenos, urmată de warfarină oral. Dozele recomandate sunt aceleași ca cele utilizate în tromboza venoasă profundă (vezi în continuare). Embolii care sunt determinați de endocardita infecțioasă, valvele cardiace protetice sau mixomul atrial necesită adesea intervenție chirurgicală pentru a îndepărta cauza.

ATEROEMBOLISMUL Ateroembolismul constituie un subgrup al ocluziei arteriale acute. În această afecțiune depozite mici multiple de fibrină, plachete și resturi de colesterol embolizează din leziunile aterosclerotice proximale sau din zonele anevrismale. Ateroembolismul poate apărea după procedee intraarteriale. Întrucât embolii tind să se localizeze la nivelul vaselor mici ale mușchiului și pielii și pot să nu ocluzioneze vasele mari, pulsurile distale rămân de obicei palpabile. Pacienții acuză durere acută și sensibilitate la nivelul embolizării. Ocluzia vasculară a ramurilor digitale poate determina ischemie și sindromul „blue toe“ (degete albastre de la picioare); se poate dezvolta necroză și gangrenă a degetelor. La nivelul embolilor apar arii localizate de sensibilitate, paloare și livedo reticularis (vezi în continuare). Biopsia cutanată sau musculară poate demonstra cristale de colesterol.

Ischemia determinată de ateroemboli este recunoscută ca fiind dificil de tratat. De obicei nici procedeele de revascularizare chirurgicală, nici tratamentul trombolitic nu sunt utile datorită numărului mare, compoziției și localizării distale a embolilor. Unele dovezi sugerează că antiagregantele plachetare previn ateroembolismul. Pot fi necesare intervenția chirurgicală de îndepărtare sau bypass-ul vasului aterosclerotic sau anevrismului care produce ateroemboli recurenți.

SINDROMUL COMPRESIEI APERTURII TORACICE Este un complex de simptome determinate de comprimarea pachetului vasculonervos (arteră, venă sau nervi) la nivelul aperturii toracice pe măsură ce el se îndreaptă spre gât și umăr. Coastele cervicale, anomaliile mușchiului scalen anterior, apropierea claviculei de prima coastă sau inserția anormală a mușchiului pectoral mic pot comprima artera subclavie și plexul brahial la nivelul unde aceste structuri trec din torace către braț. Pacienții pot prezenta durere la nivelul umărului și brațului, senzație de slăbiciune, parestezii, claudicație, fenomen Raynaud și chiar necroza țesutului ischemic și gangrenă. Examenul este adesea normal, dacă nu se practică manevre de provocare. Uneori pulsurile distale sunt diminuate sau absente și poate fi evidentă cianoza și ischemia degetelor. Se poate constata sensibilitate la nivelul fosei supraclaviculare. Abducția brațului afectat la 90^{o} și rotația externă a umărului pot precipita simptomele. Câteva manevre suplimentare sunt utilizate pentru a confirma diagnosticul de compresie vasculară și a sugera localizarea anomaliei. Acestea includ manevre scalene (extensia gâtului și rotația capului de partea simptomelor), costoclaviculare (rotația spre posterior a umerilor) și hiperabducția (ridicarea brațelor la 180^{o}), care pot produce sufluri la nivelul subclaviei și absența pulsurilor la nivelul brațului. O radiografie toracică va indica prezența coastelor cervicale. Dacă plexul brahial este afectat, electromiograma va fi anormală.

Rx TRATAMENT

Cei mai mulți pacienți pot fi tratați conservativ. Ei vor fi sfătuiți să evite acele poziții care determină simptome. Mulți pacienți beneficiază de exerciții fizice adresate centurii scapulare. Procedee chirurgicale, cum ar fi îndepărtarea primei coaste sau rezecția mușchiului scalen anterior, sunt uneori necesare pentru a ameliora simptomele sau a trata ischemia.

FISTULELE ARTERIOVENOASE Aceste comunicări anormale între o arteră și o venă, șuntând patul capilar, pot fi congenitale sau dobândite. Fistulele arteriovenoase congenitale sunt rezultatul vaselor embrionare persistente care nu se diferențiază suficient în artere și vene; acestea pot fi asociate cu alunițe, pot fi localizate în aproape toate organele corpului și apar frecvent la nivelul extremităților. Fistulele arteriovenoase dobândite fie sunt create pentru a asigura acces vascular pentru hemodializă, fie apar ca urmare a unui traumatism penetrant, cum ar fi plaga împușcată sau înțepată sau apar drept complicații ale cateterismului arterial sau disecției chirurgicale. O cauză rară de fistulă arteriovenoasă este ruptura unui anevrism arterial într-o venă.

Aspectele clinice depind de localizarea și dimensiunea fistulei. Frecvent, la nivelul fistulei poate fi palpată o masă pulsatilă și se constată un freamăt și un suflu pe toată durata sistolei și diastolei. În fistulele de lungă durată manifestările clinice ale insuficienței venoase cronice, încluzând edemul periferic, vene varicoase sinuoase mari și pigmentația de stază, devin evidente datorită presiunii venoase mari. Semnele de ischemie pot apărea la nivelul porțiunii distale a extremităților. Temperatura cutanată este mai mare la nivelul fistulei arteriovenoase. Fistulele arteriovenoase mari pot determina un debit cardiac crescut și, consecutiv, cardiomegalie și insuficiență cardiacă cu debit crescut (capitolul 233)

Diagnostic Acesta este adesea evident în urma examenului fizic. Compresia unei fistule arteriovenoase mari poate determina reflex încetinirea frecvenței cardiace (semnul Nicoladoni-Branham). Arteriografia poate confirma diagnosticul și este utilă pentru descrierea localizării și dimensiunii fistulei arteriovenoase.

Rx TRATAMENT

Acesta poate implica tratament chirurgical, radioterapie sau embolizare. Fistulele arteriovenoase congenitale sunt adesea dificil de tratat deoarece comunicările pot fi numeroase și extinse și frecvent se dezvoltă unele noi după ligaturarea celor mai evidente. Multe dintre aceste leziuni sunt cel mai bine tratate conservator utilizând ciorapi elastici de susținere pentru a reduce consecințele hipertensiunii venoase. Uneori, embolizarea cu material autolog, cum ar fi grăsime sau mușchi, sau cu agenți hemostatici, cum ar fi bureți de gelatină sau sfere de silicon, este utilizată pentru a oblitera fistula. Fistulele arteriovenoase dobândite sunt de obicei tratate chirurgical prin diviziunea sau excizia fistulei. Pentru a restabili continuitatea arterei și venei, acestea necesită uneori alogrefe sau grefe sintetice.

FENOMENUL RAYNAUD Fenomenul Raynaud este caracterizat prin ischemie episodică a degetelor, manifestată clinic prin dezvoltarea secvențială a paloarii degetelor, cianozei și roșeții degetelor de la mâini și picioare după expunere la frig și reîncălzire ulterioară. De asemenea, stresul emoțional poate precipita fenomenul Raynaud. Modificările culorii sunt de obicei bine demarcate și sunt limitate la degetele de la mâini și picioare. Tipic, unul sau mai multe degete vor apare albe atunci când pacientul este expus la un mediu rece sau atinge un obiect rece. Albirea sau paloarea, reprezintă faza ischemică a fenomenului și este secundară vasospasmului arterelor digitale. În timpul fazei ischemice, capilarele și venele se dilată și cianoza este determinată de sângele neoxigenat care este prezent în aceste vase. Senzația de rece, amorțeala sau paresteziile la nivelul degetelor însoțesc adesea fazele de paloare și cianoză.

În momentul reîncălzirii, vasospasmul arterelor digitale se remite și fluxul sanguin în arteriolele și capilarele dilatate

crește dramatic. Această „hiperemie reactivă" conferă degetelor o culoare roșie strălucitoare. În timpul fazei hiperemice, pe lângă roșeață și căldură, pacienții prezintă adesea o senzație dureroasă, pulsatilă. Deși răspunsul color trifazic este tipic pentru fenomenul Raynaud, unii pacienți pot prezenta numai paloare și cianoză; alții pot prezenta numai cianoză.

Fiziopatologie Inițial, Raynaud a sugerat că ischemia episodică a degetelor indusă de frig este secundară vasoconstricției reflexe simpatice exagerate. Această teorie este susținută de faptul că la unii pacienți blocantele alfa-adrenergice precum și simpatectomia diminuă frecvența și severitatea fenomenului Raynaud. O altă ipoteză susține că există o hiperreactivitate a arterelor digitale la frig sau la stimuli simpatici normali. De asemenea, este posibil ca vasoconstricția reflexă simpatică normală să se suprapună bolii vasculare digitale locale sau să existe o activitate crescută a neuroefectorilor adrenergici.

În linii mari, fenomenul Raynaud este separat în două categorii: varianta idiopatică denumită *boală Raynaud* și varianta secundară, care este asociată cu alte boli sau cauze cunoscute de vasospasm (tabelul 248-1).

Boala Raynaud Această denumire este aplicată atunci când au fost excluse cauze secundare ale fenomenului Raynaud. Peste 50% dintre pacienții cu fenomen Raynaud prezintă boală Raynaud. Femeile sunt afectate de aproximativ cinci ori mai frecvent decât bărbații și vârsta la debut este de obicei între 20 și 40 de ani. Degetele de la mâini sunt afectate mai frecvent decât cele de la picioare. Episoadele inițiale pot afecta numai unul sau două vârfuri ale degetelor de la mâini, dar crizele următoare pot afecta întreg degetul și pot include toate degetele. Degetele de la picioare sunt afectate la 40% dintre pacienți. Deși vasospasmul la nivelul degetelor de la picioare apare de obicei la pacienții cu simptome la nivelul degetelor de la mâini, el poate apărea și singur. Rareori sunt afectați lobii urechilor și vârful nasului. Fenomenul Raynaud apare frecvent la pacienții care prezintă și migrenă sau angină instabilă. Aceste asociații sugerează că ar putea exista o cauză comună predispozantă pentru vasospasm.

Examenul fizic este adesea în întregime normal; pulsul radial, ulnar și pedios este normal. Degetele de la mâini și picioare pot fi reci între crize și pot transpira excesiv. Îngroșarea și indurarea țesutului subcutanat de la nivelul degetelor, adică sclerodactilia, se dezvoltă la 10% dintre pacienți. Angiografia degetelor în scopuri diagnostice nu este indicată.

Pacienții cu boală Raynaud, în general, par a avea forme mai ușoare de fenomen Raynaud. Mai puțin de 1% dintre acești pacienți își pierd o parte dintr-un deget. După punerea diagnosticului, boala se ameliorează spontan la aproximativ 15% dintre pacienți și evoluează la aproximativ 30%.

Cauze secundare ale fenomenului Raynaud Fenomenul Raynaud apare la 80-90% dintre pacienții cu scleroză sistemică (sclerodermie) și este simptomul de debut la 30% (capitolul 314). El poate fi unicul simptom al sclerodermiei timp de mulți ani. În această boală, anomaliile vaselor digitale pot contribui la dezvoltarea fenomenului Raynaud. Pot apărea ulcere ischemice ale vârfurilor degetelor de la mâini ce pot evolua către gangrenă și autoamputație. Aproximativ 20% dintre pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) prezintă fenomen Raynaud (capitolul 312). Uneori se dezvoltă ischemie persistentă a degetelor și ea poate determina ulcere sau gangrenă. În cazurile cele mai severe, vasele mici sunt ocluzionate de către o endarterită proliferativă. Fenomenul Raynaud apare la aproximativ 30% dintre pacienții cu dermatomiozită sau polimiozită (capitolul 315). El se dezvoltă frecvent la pacienții cu artrită reumatoidă și poate fi legat de proliferarea intimală de la nivelul arterelor digitale.

Ateroscleroza extremităților este o cauză frecventă de fenomen Raynaud la bărbații peste 50 de ani. Trombangeita obliterantă este o cauză neobișnuită de fenomen Raynaud, dar ar trebui avută în vedere la bărbații tineri, în special la cei care sunt fumători de țigarete. În aceste boli apariția palorii indusă de frig poate fi limitată la unul sau două degete ale extremității afectate. Uneori, fenomenul Raynaud poate apărea după ocluzia acută a arterelor mari și mijlocii de către un tromb sau embol. Embolizarea resturilor ateroembolice poate determina ischemia degetelor. Ultima situație afectează adesea unul sau două degete și nu ar trebui confundată cu fenomenul Raynaud. La pacienții cu sindrom al aperturii toracice, fenomenul Raynaud poate fi determinat de presiunea intravasculară diminuată, stimularea fibrelor simpatice ale plexului brahial sau o combinație a amândurora. Fenomenul Raynaud apare la pacienții cu hipertensiune pulmonară primitivă (capitolul 260); acesta este mai mult decât o coincidență și poate reflecta o anomalie neuroumorală care afectează circulația pulmonară și a degetelor.

O varietate de discrazii sanguine pot fi asociate cu fenomen Raynaud. Precipitarea proteinelor plasmatice indusă de frig, hipervâscozitatea și agregarea hematiilor și a plachetelor pot apărea la pacienții cu aglutinine la rece, crioglobulinemie sau criofibrinogenemie. Sindroamele de hipervâscozitate care însoțesc bolile mieloproliferative și macroglobulinemia Waldenström ar trebui de asemenea avute în vedere în evaluarea inițială a pacienților cu fenomen Raynaud.

Fenomenul Raynaud apare adesea la pacienți a căror profesiune necesită utilizarea unor unelte manuale vibratorii, cum ar fi fierăstrău cu lanț tăietor sau perforator pneumatic. De asemenea, frecvența fenomenului Raynaud pare a fi crescută la pianiști și dactilografe. Traumatismul prin șoc electric la nivelul mâinilor și degerătura pot determina dezvoltarea ulterioară a fenomenului Raynaud.

Câteva medicamente au fost implicate cauzal în fenomenul Raynaud. Acestea includ derivatele din secară cornută, methysergide, antagoniști ai receptorilor beta-adrenergici, și agenții chimioterapeutici bleomycina, vinblastina și cisplatinul.

Tabelul 248-1

Clasificarea fenomenului Raynaud

Fenomen Raynaud primar sau idiopatic: Boala Raynaud
Fenomen Raynaud secundar
- Colagenoze: sclerodermia, lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă, dermatomiozita, polimiozita
- Boli ocluzive arteriale: ateroscleroza extremităților, trombangeita obliterantă, ocluzia arterială acută, sindromul aperturii toracice
- Hipertensiunea pulmonară
- Boli neurologice: boli ale discului intervertebral, siringomielia, tumorile măduvei spinării, accidentul vascular cerebral, poliomielita, sindromul de tunel carpian
- Discrazii sanguine: aglutininele la rece, crioglobulinemia, criofibrinogenemia, boli mieloproliferative, macroglobulinemia Waldenström
- Traumatisme: traumă vibratorie, sindromul mâinii ciocan, șocul electric, degerăturile, dactilografierea, cântatul la pian
- Medicamente: derivații de secară cornută, methysergide, blocantele receptorilor beta-adrenergici, bleomycina, vinblastin, cisplatin

Rx TRATAMENT

Cei mai mulți pacienți cu fenomen Raynaud prezintă numai episoade ușoare și rare. Acești pacienți au nevoie de calmante și vor fi instruiți să se îmbrace călduros și să evite expunerile inutile la frig. Pentru a preveni vasoconstricția reflexă indusă de frig, pe lângă purtarea de mănuși, pacienții își vor proteja trunchiul, capul și picioarele prin îmbrăcăminte călduroasă. Fumatul este contraindicat.

Tratamentul medicamentos va fi rezervat cazurilor severe. Antagoniștii canalelor de calciu, în special nifedipina (10-30 mg de două ori pe zi) și diltiazemul (30-90 mg de două ori pe zi) diminuează frecvența și severitatea fenomenului Raynaud.

Preparatele retard ale acestor medicamente pot fi de asemenea eficiente. Blocantele adrenergice, cum ar fi rezerpina (0,25-0,5 mg de patru ori pe zi), cresc fluxul sanguin nutrițional către degetele de la mâini. Unii pacienți, dar nu toți, obțin rezultate satisfăcătoare cu tratamentul cu rezerpină pe termen lung. Utilizarea sistemică a acestui medicament este limitată de către efectele adverse: hipotensiune, congestie nazală, letargie și depresie. Prazosin (1-5 mg de trei ori pe zi), antagonist alfa$_1$-adrenergic postsinaptic, a fost utilizat cu răspunsuri favorabile. De asemenea, doxazosinul și terazosinul pot fi eficiente. Alți agenți simpatolitici, cum ar fi metildopa, guanetidina și fenoxibenzamina, pot fi utili la unii pacienți. Tratamentul cu prostaglandine vasodilatatoare este în curs de investigare, și s-a raportat ameliorarea simptomelor la pacienții cu sclerodermie. Simpatectomia chirurgicală este utilă la unii pacienți care nu răspund la tratament medical, dar beneficiul este adesea trecător.

ACROCIANOZA În această afecțiune există vasoconstricție arterială și dilatare secundară a capilarelor și venelor, rezultând cianoză persistentă a mâinilor și mai rar a picioarelor. Cianoza poate fi intensificată prin expunerea la un mediu rece. Femeile sunt afectate mult mai frecvent decât bărbații și vârsta la debut este de obicei mai mică de 30 de ani. În general, pacienții sunt asimptomatici, dar solicită consult medical datorită decolorării. Examenul evidențiază pulsuri normale, cianoză periferică și palme umede. *Nu* apar modificări cutanate trofice și ulcerații. Boala poate fi diferențiată de fenomenul Raynaud, deoarece ea este persistentă și nu episodică, decolorarea se extinde proximal față de degete și nu apare paloare. Ischemia secundară bolii ocluzive arteriale poate fi de obicei exclusă datorită prezenței pulsurilor normale. Cianoza centrală și saturația arterială în oxigen scăzută nu sunt prezente. Pacienții vor fi calmați și sfătuiți să se îmbrace călduros și să evite expunerea la frig. Intervenția farmacologică nu este indicată.

LIVEDO RETICULARIS În această afecțiune, arii localizate ale extremităților prezintă un aspect marmorat sau reticulat de culoare anormală roșiatic spre albastru. Aspectul marmorat poate fi mai pronunțat după expunerea la frig. Forma idiopatică a acestei boli apare în mod egal la bărbați și la femei și cea mai obișnuită vârstă la debut este decada a treia. Pacienții cu forma idiopatică sunt de obicei asimptomatici și solicită consult medical din motive estetice. De asemenea, livedo reticularis apare după ateroembolism (vezi mai sus). Rareori se dezvoltă ulcerații cutanate. Pacienții vor fi reasigurați și sfătuiți să evite mediile reci. Nici un tratament medicamentos nu este indicat.

PERNIO (ERITROCIANOZA) Este o afecțiune vasculitică asociată cu expunerea la frig; au fost descrise forme acute. Leziunile eritematoase reliefate apar la nivelul gambelor și picioarelor pe vreme rece. Acestea sunt asociate cu prurit și o senzație de arsură și pot pustuliza și ulcera. Examenul morfopatologic evidențiază angeită, caracterizată prin proliferare intimală și infiltrare perivasculară cu leucocite mononucleare și polimorfonucleare. Celule gigante pot fi prezente în țesutul subcutanat. Pacienții vor evita expunerea la frig, iar ulcerele vor fi menținute curate și protejate prin bandaje sterile. Medicamentele simpatolitice pot fi eficiente la unii pacienți.

ERITROMELALGIA (ERITERMALGIA) Această boală este caracterizată prin dureri intense și eritem la nivelul extremităților. Picioarele sunt afectate mai frecvent decât mâinile și bărbații sunt afectați mai frecvent decât femeile. Eritromelalgia poate apărea la orice vârstă, dar este mai obișnuită la vârsta medie. Ea poate fi primară sau secundară bolilor cum ar fi policitemia vera, hipertensiunea, trombocitoza esențială, sau poate apare ca o reacție adversă la medicamente cum ar fi nifedipina sau bromocriptina. Pacienții acuză o senzație de arsură la nivelul extremităților, precipitată de expunerea la un mediu cald și agravată de poziția atârnată a extremității. Simptomele sunt ameliorate prin expunerea ariei afectate la aer sau apă rece sau prin ridicarea extremității. Eritromelalgia poate fi diferențiată de ischemia secundară bolilor ocluzive arteriale și de neuropatia periferică prin faptul că pulsurile periferice sunt prezente și examenul neurologic este normal. Nu există nici un tratament specific; aspirina poate produce ameliorare la pacienții cu eritromelalgie secundară bolilor mieloproliferative. În eritromelalgia secundară poate fi util tratamentul bolilor asociate.

DEGERĂTURA În această afecțiune, alterarea tisulară este determinată de expunerea severă într-un mediu rece sau de contactul direct cu un obiect foarte rece. Leziunea tisulară este determinată atât de îngheț, cât și de vasoconstricție. De obicei, degerătura afectează regiunile distale ale extremităților sau părțile expuse ale feței, cum ar fi urechi, nas, bărbia și obrajii. Degerătura superficială afectează pielea și țesutul subcutanat. Pacienții prezintă durere sau parestezie și pielea apare albă și ceroasă. După reîncălzire există cianoză și eritem, vezicule, luciu, edem și pustule superficiale. Degerătura profundă afectează mușchiul, nervii și vasele sanguine mai profunde. Ea poate determina edem al mâinii sau piciorului, vezicule și bule, necroză tisulară și gangrenă.

Tratamentul inițial constă în reîncălzire, realizată într-un mediu în care nu va apărea expunerea la condiții de îngheț. Reîncălzirea este realizată prin imersia părții afectate într-o baie cu apă la temperatura de 40-44^{o}C (104-111^{o}F). Masajul, aplicarea de gheață și căldura excesivă sunt contraindicate. Aria lezată va fi curățată cu săpun sau antiseptic și se va aplica pansament steril. Analgezicele sunt adesea necesare în timpul reîncălzirii. Antibioticele sunt utilizate dacă există semne de infecție. Eficacitatea blocantelor simpatice nu este stabilită. După recuperare extremitatea afectată poate prezenta sensibilitate crescută la frig.

BOLILE VENELOR

În linii mari venele extremităților pot fi clasificate în superficiale și profunde. La nivelul membrului inferior sistemul venos superficial include venele safene mare și mică și tributarele lor. Venele profunde ale membrului inferior însoțesc arterele mari. Venele perforante conectează sistemul superficial cu cel profund la niveluri multiple. Pentru a direcționa fluxul sângelui venos spre centru de-a lungul sistemului venos există valve bicuspide.

TROMBOZA VENOASĂ Prezența trombusului într-o venă superficială sau profundă și răspunsul inflamator concomitent al peretelui vascular poartă numele de *tromboză venoasă* sau *tromboflebită*. Inițial, trombul este alcătuit în principal din plachete și fibrină. Hematiile se interpun între fibrele de fibrină și trombul tinde să se propage în direcția fluxului sanguin. Răspunsul inflamator al peretelui vascular poate fi minim sau caracterizat prin infiltrare cu granulocite, denudare endotelială și edem.

Factorii care predispun la tromboză venoasă au fost inițial descriși de Virchow în 1856 și includ staza, leziunea vasculară și hipercoagulabilitatea. În consecință, o varietate de situații clinice sunt asociate cu risc crescut de tromboză venoasă (tabelul 248-2). Tromboza venoasă poate apărea la mai mult de 50% dintre pacienții cărora li s-au practicat procedee chirurgicale ortopedice, în special cele afectând șoldul sau genunchiul și la 10-40% dintre pacienții care au suferit intervenții chirurgicale abdominale sau toracice. Prevalența trombozei venoase este mare în special la pacienții cu cancer al pancreasului, pulmonar, al tractului genitourinar, stomacului și sânului. Aproximativ 10-20% dintre pacienții cu tromboză venoasă profundă idiopatică prezintă sau dezvoltă cancer evident clinic; nu există un consens în ceea ce privește supunerea acestor indivizi unei activități diagnostice intensive

pentru a căuta malignitatea ocultă. Riscul trombozei este crescut după traumatisme, cum ar fi fracturile coloanei vertebrale, pelvisului, femurului și tibiei. Imobilizarea, indiferent de boala de bază, este o cauză predispozantă majoră a trombozei venoase. Aceasta poate explica incidența relativ mare la pacienții cu infarct miocardic acut sau insuficiență cardiacă congestivă. Incidența trombozei venoase este crescută în timpul sarcinii, în special în trimestrul al treilea și în prima lună postpartum și la femeile care utilizează estrogeni. O varietate de boli clinice care produc hipercoagulabilitate sistemică, incluzând rezistența la proteina C activată (factor V Leiden) deficiențele de antitrombină III, proteină C și proteină S, sindromul antifosfolipidic, lupusul eritematos sistemic, bolile mieloproliferative, disfibrinogenemia și coagularea intravasculară diseminată, pot determina tromboză venoasă. Venulita care apare în trombangeita obliterantă, boala Behçet și homocistinuria, poate induce de asemenea tromboză venoasă.

TROMBOZA VENOASĂ PROFUNDĂ Cele mai importante consecințe ale acestei afecțiuni sunt embolia pulmonară (capitolul 261) și sindromul de insuficiență venoasă cronică. Tromboza profundă a venelor iliace, femurale sau poplitee este sugerată de edem, creșterea temperaturii cutanate și eritem unilateral al piciorului. Sensibilitatea poate fi prezentă de-a lungul traiectului venei afectate care se poate palpa ca un cordon. Pot exista turgescență tisulară crescută, distensia venelor superficiale și apariția colateralelor venoase proeminente. La unii pacienți hemoglobina neoxigenată din venele cu stază conferă membrului o nuanță cianotică, condiție denumită *phlegmasia cerulea dolens*. La nivelul membrelor inferioare cu edem important presiunea interstițială tisulară poate depăși presiunea de perfuzie capilară, determinând paloare, condiție denumită *phlegmasia alba dolens*.

Diagnosticul de tromboză venoasă profundă a gambei este adesea dificil de realizat la patul bolnavului. Aceasta deoarece numai una dintre venele multiple poate fi afectată, permițând întoarcere venoasă adecvată prin vasele rămase patente. Cea mai obișnuită acuză este durerea la nivelul gambei. Examenul poate evidenția sensibilitatea feței posterioare a gambei, temperatură cutanată crescută, turgescență crescută a țesuturilor sau edem moderat și rareori un cordon venos. Rezistența crescută sau durerea în timpul dorsoflexiei piciorului, (semnul Homans), este un semn diagnostic pe care nu ne putem bizui.

Tromboza venoasă profundă apare mai rar la nivelul membrului superior decât la nivelul membrului inferior, dar incidența este în creștere datorită utilizării mai frecvente a cateterelor venoase centrale. Aspectele clinice și complicațiile sunt similare cu cele descrise pentru membrul inferior.

Tabelul 248-2

Condiții asociate cu un risc crescut pentru dezvoltarea trombozei venoase

Chirurgie
Procedee ortopedice, toracice, abdominale și genitourinare
Neoplasme
Pancreas, plămân, ovar, testicule, tract urinar, sân, stomac
Traumatisme
Fracturi ale coloanei vertebrale, pelvisului, femurului, tibiei; leziuni ale măduvei spinării
Imobilizarea
Infarct miocardic acut, insuficiență cardiacă congestivă, accident vascular cerebral, convalescență postoperatorie
Sarcina
Utilizarea estrogenilor (substituție sau contracepție)
Stări de hipercoagulabilitate
Deficiențe de antitrombină III, proteină C sau proteină S; rezistență la proteina C activată; anticorpi antifosfolipidici; boli mieloproliferative; disfibrinogenemia; coagularea intravasculară diseminată
Venulita
Trombangeita obliterantă, boala Behçet, homocisteinuria
Tromboză venoasă profundă precedentă

Diagnostic Pentru diagnosticul trombozei venoase profunde sunt utilizate frecvent diferite teste neinvazive, incluzând ultrasonografia venoasă dublă (B-mod, adică imagine bidimensională și examen Doppler pulsat). Pe imaginea venelor profunde, prezența trombului poate fi descoperită prin vizualizare directă sau prin deducție dacă vena nu colabează după manevre compresive. Ecografia Doppler măsoară viteza fluxului sanguin din vene. În mod normal această viteză este afectată de respirație și de către comprimarea cu mâna a piciorului sau gambei. Atunci când există o obstrucție venoasă profundă, apar anomalii ale fluxului. În cazul tombozei venelor profunde proximale, valoarea predictivă pozitivă a ultrasonografiei venoase duble se apropie de 95%. Întrucât venele gambei sunt mai dificil de vizualizat decât venele proximale, sensibilitatea acestei tehnici în cazul trombozei venelor gambei este de numai 50-75%, deși specificitatea ei este de 95%.

Tehnicile pletismografice măsoară modificările capacitanței venoase în timpul manevrelor fiziologice. Obstrucția venoasă diminuă modificările normale ale capacitanței venoase care apar după umflarea și dezumflarea unei manșete aplicate la nivelul coapsei. Valoarea predictivă a acestor teste pentru detectarea trombilor ocluzivi în venele proximale este de aproximativ 90%. Totuși, aceste teste sunt mult mai puțin sensibile pentru descoperirea trombozei venoase profunde a gambelor.

Rezonanța magnetică nucleară este o altă metodă neinvazivă pentru detectarea trombozei venoase profunde. Exactitatea diagnosticului pentru aprecierea trombozei venoase profunde este similar cu cea a duplexului echografic. Ea se folosește la pacienții la care se suspectează tromboză de venă cavă superioară sau inferioară sau a venelor pelvine.

De asemenea, tromboza venoasă profundă poate fi diagnosticată prin venografie. Substanța de contrast este injectată într-o venă superficială a piciorului și direcționată către sistemul profund prin aplicarea de garouri. Prezența unui defect de umplere sau absența umplerii venelor profunde sunt necesare pentru stabilirea diagnosticului.

Tromboza venoasă profundă trebuie să fie diferențiată de o varietate de boli care determină durere și edem unilateral la nivelul membrului inferior, incluzând ruptura, traumatismul sau hematomul muscular, un chist popliteal rupt și limfedem. Poate fi dificil de diferențiat edemul determinat de sindromul postflebitic față de cel datorat trombozei venoase profunde recurente acute. De asemenea, durerea la nivelul membrului inferior poate fi determinată de compresia nervilor, artrite, tendinite, fracturi și boli ocluzive arteriale. Un istoric amănunțit și o examinare fizică pot, de obicei, să determine cauza acestor simptome.

Rx TRATAMENT

Anticoagulante (vezi și capitolul 261) Prevenirea embolismului pulmonar este cel mai important obiectiv al tratamentului pacienților cu tromboză venoasă profundă, întrucât în stadiile precoce, trombul poate fi liber și puțin aderent la peretele vascular. Pacienții vor sta în pat și extremitatea afectată va fi ridicată deasupra nivelului cordului până când edemul și sensibilitatea diminuă. Anticoagulantele previn propagarea trombusului și permit sistemului litic endogen să opereze. Heparina va fi administrată intravenos sub forma unui bolus inițial de 7.500-10.000 UI urmat de o perfuzie continuă cu 1.000-1.500 UI/h. Ritmul perfuziei cu heparină va fi ajustat astfel încât timpul de tromboplastină activată parțial (aPTT) să fie de aproximativ 2 ori față de valorile de control. Injectările subcutanate de heparină au fost utilizate ca o formă alternativă de tratament. La mai puțin de 5% dintre pacienți tratamentul cu heparină poate determina

trombocitopenie. Rareori acești pacienți dezvoltă tromboză arterială și ischemie. Tratamentul cu heparină va fi menținut timp de cel puțin 5-7 zile. Heparinele cu greutate moleculară mică (4.000-6.000 daltoni), au eficacitate egală sau mai mare decât heparina convențională, nefracționată în prevenirea extensiei sau recurenței trombozei venoase. În funcție de preparat, heparinele cu greutate moelculară mică se administrează subcutanat în doză fixă o dată sau de două ori pe zi. Incidența trombocitopeniei este mai mică pentru heparinele cu greutate moleculară mică decât pentru preparatele convenționale. Warfarina este administrată în timpul primei săptămâni de tratament cu heparină și poate fi începută încă din prima zi a tratamentului cu heparină dacă aPTT este în limite terapeutice. Este important să suprapunem tratamentul cu heparină și tratamentul cu anticoagulante orale timp de cel puțin 4-5 zile, deoarece efectul anticoagulant complet al warfarinei este întârziat. Doza de warfarină va fi ajustată, astfel încât să menținem timpul de protrombină la o rație internațională normalizată (INR) de 2,0-3,0. Utilizarea anticoagulantelor în cazul trombozei venoase profunde izolate a gambei este controversată. Totuși, aproximativ 20-30% dintre trombii de la nivelul gambei se propagă spre coapsă, crescând astfel riscul embolismului pulmonar. De asemenea, tromboza venoasă izolată a gambei a fost identificată drept cauză de accident vascular cerebral embolic prin foramen ovale patent.

Tratamentul anticoagulant este indicat la pacienții cu tromboză venoasă profundă proximală, pentru că embolia pulmonară poate apare la aproximativ 50% din pacienții netratați. Incidența emboliei pulmonare la pacienții care prezintă tromboză venoasă profundă la nivelul gambei este de 5-20%. Astfel, pacienții cu tromboză a venelor gambei fie vor primi anticoagulante, fie vor fi urmăriți prin teste neinvazive seriate pentru a determina dacă a apărut propagarea proximală. Tratamentul anticoagulant va fi continuat 3-6 luni la pacienții cu tromboză venoasă profundă idiopatică acută și la toți cei cu factori de risc temporari pentru tromboză venoasă, pentru a scădea riscul recurenței. La pacienții cu tromboză venoasă la nivelul gambei, durata tratamentului cu anticoagulante va fi de cel puțin 6 săptămâni. Durata tratamentului este nelimitată în cazul pacienților cu tromboză venoasă profundă recurentă și al celor la care nu au fost excluse cauzele asociate, cum ar fi malignitatea sau hipercoagulabilitatea. Dacă tratamentul cu anticoagulante este contraindicat datorită unei diateze hemoragice sau riscului de hemoragie, prevenirea emboliei pulmonare poate fi realizată prin întreruperea mecanică a fluxului sanguin către vena cavă inferioară. Cutarea venei cave inferioare a fost în general înlocuită de inserția percutanată a unui filtru.

Trombolitice Medicamentele trombolitice, cum ar fi streptokinaza, urokinaza și activatorul tisular al plasminogenului, au fost de asemenea utilizate, dar nu există dovezi că tratamentul trombolitic este mai eficient decât anticoagulantele pentru prevenirea emboliei pulmonare. Cu toate acestea, administrarea precoce a medicamentelor trombolitice poate accelera liza trombului, poate conserva valvele venoase și poate diminua posibilitatea dezvoltării sindromului postflebitic.

Profilaxia Profilaxia va fi avută în vedere în situațiile clinice în care riscul trombozei venoase profunde este mare. Sunt utilizate doze mici de heparină (5.000 UI cu 2 ore înainte de intervenția chirurgicală și apoi câte 5.000 UI la fiecare 8-12 ore postoperator), warfarina și compresia pneumatică externă. Heparina în doze mici scade riscul trombozei venoase profunde asociat chirurgiei toracice și abdominale și la pacienții cu imobilizare prelungită la pat. Heparina cu greutate moleculară mică previne tromboza venoasă profundă la pacienții care au suferit intervenții chirurgicale sau ortopedice. S-a afirmat că ea prezintă eficacitate mai mare și o incidență egală sau mai mică a hemoragiei decât heparina convențională. Warfarina în doze care cresc timpul de protrombină, echivalent cu un INR de 2,0-3,0, este eficientă pentru prevenirea trombozei venoase profunde asociate cu fracturi osoase și chirurgie ortopedică. Warfarina este începută în noaptea dinaintea operației și continuată pe toată durata perioadei de convalescență. Atunci când doze chiar mici de heparină sau warfarină pot induce hemoragie severă, cum ar fi în timpul intervențiilor neurochirurgicale sau rezecției transuretrale a prostatei, pentru a preveni tromboza venoasă profundă sunt utilizate dispozitive de compresie pneumatică aplicate la nivelul membrelor inferioare.

TROMBOZA VENOASĂ SUPERFICIALĂ Tromboza venelor safene mari sau mici și tributarelor lor, adică tromboza venoasă superficială, nu determină embolie pulmonară. Ea este asociată cu catetere și perfuzii intravenoase, apare la cei cu varice și se poate dezvolta în asociere cu tromboza venoasă profundă. Tromboza venoasă superficială migratorie este adesea un marker pentru un carcinom și de asemenea poate apărea la pacienții cu vasculite, cum ar fi trombangeita obliterantă. Aspectele clinice ale trombozei venoase superficiale sunt ușor de diferențiat față de cele ale trombozei venoase profunde. Pacienții acuză durere localizată la nivelul trombului. Examenul evidențiază un cordon roșiatic, cald și sensibil, care se extinde de-a lungul unei vene superficiale. Aria învecinată poate fi roșie și edematoasă.

TRATAMENT

Tratamentul este în principal suportiv. Inițial, pacienții pot păstra repaus la pat cu ridicarea membrelor inferioare și aplicarea de comprese calde. Antiinflamatoarele nesteroidiene pot asigura analgezia, dar, de asemenea, pot masca semnele clinice de propagare a trombului. Dacă o tromboză a unei vene safene mari se dezvoltă la nivelul coapsei și se extinde către joncțiunea venoasă safenofemurală, este mai bine să avem în vedere tratamentul anticoagulant pentru a preveni extinderea trombusului către sistemul profund și o posibilă embolie pulmonară.

VARICELE Acestea sunt vene superficiale sinuoase dilatate care sunt determinate de: structura și funcția defectuoasă a valvelor venelor safene, slăbiciune intrinsecă a peretelui venos, presiune intraluminală mare sau, rareori, fistule arteriovenoase. Varicele pot fi clasificate în primare și secundare. Varicele primare au originea în sistemul superficial și apar de două-trei ori mai frecvent la femei decât la bărbați. Aproximativ jumătate dintre pacienți prezintă un istoric familial de varice. Varicele secundare sunt determinate de insuficiența venoasă profundă și incompetenței venelor perforante sau de ocluzia venelor profunde care produc dilatarea venelor superficiale ce servesc drept colaterale.

Pacienții cu varicozități venoase sunt adesea preocupați de aspectul estetic al membrelor lor inferioare. Simptomele constau într-o durere surdă sau senzație de presiune la nivelul picioarelor după ortostatism prelungit; ea se ameliorează prin ridicarea membrelor inferioare. Pacientul își simte picioarele grele și uneori apare discret edem la nivelul gleznei. Varicele extinse pot determina ulcerații cutanate aproape de gleznă. Tromboza venoasă superficială poate fi o problemă recurentă și rareori o varicozitate se rupe sau sângerează. Inspecția membrelor inferioare în poziție atârnând confirmă de obicei prezența varicelor.

De obicei varicele pot fi tratate cu măsuri conservative. Adesea simptomele diminuă atunci când membrele inferioare sunt ridicate periodic, când este evitat ortostatismul prelungit și când sunt purtați ciorapi elastici de susținere. Ciorapii

compresivi externi contrabalansează presiunea hidrostatică din vene. Varicele mici simptomatice pot fi tratate prin scleroterapie, în care o soluție sclerozantă este injectată în venele varicoase afectate și este aplicat un bandaj compresiv. Tratamentul chirurgical implică de obicei ligatură extinsă și denudarea venelor safene mari și mici și va fi rezervat pentru acei pacienți care prezintă simptome intense, suferă de tromboză venoasă superficială recurentă și/sau dezvoltă ulcerație cutanată. Tratamentul chirurgical poate fi indicat și din motive estetice.

INSUFICIENȚA VENOASĂ CRONICĂ Aceasta poate fi determinată de tromboza venoasă profundă și/sau de incompetența valvulară. După tromboza venoasă profundă foițele valvulare fragile devin îngroșate și contractate, astfel încât ele sunt incapabile să împiedice fluxul retrograd al sângelui; vena devine rigidă și cu perete îngroșat. Deși cele mai multe vene se recanalizează după un episod de tromboză, venele proximale mari pot rămâne ocluzionate. Deoarece presiunile mari destind vena și separă foițele, se dezvoltă incompetență secundară la nivelul valvelor distale. De asemenea, poate apărea disfuncție valvulară primară a venelor profunde fără tromboză precedentă. Pacienții cu insuficiență venoasă adesea acuză o durere surdă la nivelul membrelor inferioare care se agravează în urma ortostatismului prelungit și se remite prin ridicarea membrelor inferioare. Examinarea evidențiază circumferință crescută a membrelor inferioare, edem și varice superficiale. Eritemul, dermatita și hiperpigmentarea apar de-a lungul feței distale a membrelor inferioare și ulcerația cutanată poate apărea în apropierea maleolelor medială și laterală. Celulita poate fi o problemă recurentă. Pacienții vor fi sfătuiți să evite ortostatismul și poziția șezând prelungite; frecvent este utilă ridicarea membrelor inferioare. Ciorapii care exercită o compresie gradată vor fi purtați în timpul zilei. Aceste eforturi vor fi intensificate dacă apar ulcerații cutanate. Ulcerele vor fi tratate prin aplicații umede pe pansamentul uscat și uneori soluții topice cu antibiotice diluate. Pot fi aplicate pansamente, disponibile în comerț, conținând soluții antiseptice și bandaje compresive, care vor fi schimbate săptămânal până când se produce vindecarea. Ulcerațiile recurente și edemul sever pot fi tratate prin întreruperea chirurgicală a venelor comunicante incompetente. Rareori, se folosește valvulosplastia chirurgicală și bypass-ul ocluziilor venoase.

BOLI ALE LIMFATICELOR

Capilarele limfatice sunt conducte cu capăt orb, alcătuite dintr-un singur strat de celule endoteliale. Membrana bazală absentă sau larg fenestrată a capilarelor limfatice permite accesul proteinelor și particulelor interstițiale. Capilarele limfatice se unesc pentru a forma vase mai mari care conțin mușchi neted și sunt capabile de vasomotricitate. Vasele limfatice mici și mijlocii se golesc în canale progresiv mai mari, majoritatea drenând în canalul toracic. Circulația limfatică este implicată în absorbția lichidului interstițial și în răspunsul la infecție.

LIMFEDEMUL Limfedemul poate fi clasificat în primar și secundar (Tabelul 248-3). Prevalența limfedemului primar este de aproximativ 1 la 10.000 de indivizi. Limfedemul primar poate fi secundar ageneziei, hipoplaziei sau obstrucției vaselor limfatice. El poate fi asociat cu sindrom Turner, sindrom Noonan, sindromul unghiilor galbene, sindromul limfangiectaziei intestinale și limfangiomiomatoza. Femeile sunt afectate mai frecvent decât bărbații. Există trei subtipuri clinice: limfedemul congenital, care apare la scurt timp după naștere; limfedemul precoce, care debutează la pubertate, și limfedemul tardiv, care de obicei începe după vârsta de 35 de ani. Formele familiale ale limfedemului congenital (boala Milroy) și limfedemul precoce (boala Meige) pot fi moștenite autosomal dominant cu penetranță variabilă; formele autosomale sau recesive sex-linkate sunt mai puțin obișnuite.

Tabelul 248-3

Cauzele limfedemului
Primare
Congenital (include boala Milroy)
Limfedemul precoce (include boala Meige)
Limfedemul tardiv
Secundare
Limfangita recurentă
Filarioza
Tuberculoza
Neoplasmul
Chirurgia
Radioterapia

Limfedemul secundar este o afecțiune dobândită, determinată de alterarea sau obstrucția canalelor limfatice anterior normale (vezi Tabelul 248-3). Episoadele recurente de limfangită bacteriană, de obicei cauzate de streptococi, sunt o cauză foarte obișnuită a limfedemului. Pe plan mondial cea mai obișnuită cauză de limfedem secundar este filarioza (capitolul 223). De asemenea, tumorile, cum ar fi cancerul de prostată și limfomul, pot obstrua vasele limfatice. Atât tratamentul chirurgical cât și radioterapia aplicate pentru cancerul de sân pot determina limfedem al membrului superior. Cauze mai puțin obișnuite includ tuberculoza, dermatita de contact, limfogranulomatoza venerică, artrita reumatoidă, sarcina și limfedemul autoindus sau nefiresc după aplicarea garoului.

Limfedemul este în general o afecțiune nedureroasă, dar pacienții pot prezenta o senzație de greutate surdă, cronică la nivelul membrului inferior și cel mai adesea pacienții sunt preocupați de aspectul piciorului. Limfedemul membrului inferior, inițial afectând piciorul, progresează gradat spre partea superioară a membrului inferior, astfel încât întreg membrul devine edematos. În stadiile inițiale ale limfedemului, edemul este moale și lasă ușor godeu la presiune. În stadiile cronice membrul prezintă un aspect lemnos și țesuturile devin indurate și fibrotice. În acest stadiu edemul poate să nu mai lase godeu. Membrul își pierde conturul lui normal și degetele de la picioare apar pătrate. Limfedemul va fi diferențiat de alte boli care determină edem unilateral al membrului inferior, cum ar fi tromboza venoasă profundă și insuficiența venoasă cronică. În ultima, edemul este mai moale și există adesea semne ale unei dermatite de stază, hiperpigmentare și varice superficiale.

Evaluarea pacienților cu limfedem va include studii diagnostice pentru a clarifica cauza. Ecografia abdominală și a pelvisului și tomografia computerizată pot fi utilizate pentru a descoperi leziuni obstructive cum ar fi neoplasmele. Limfoscintigrafia și limfangiografia sunt rareori indicate, dar fiecare poate fi utilizată pentru a confirma diagnosticul sau a diferenția limfedemul primar de cel secundar. Limfoscintigrafia implică injectarea unui coloid conținând tecnețiu marcat radioactiv în țesutul subcutanat distal al extremității afectate. Limfangiografia necesită izolarea și cateterizarea unui vas limfatic distal și injectarea ulterioară a substanței de contrast. În limfedemul primar canalele limfatice sunt absente, hipoplazice sau ectopice. În limfedemul secundar canalele limfatice sunt de obicei dilatate și nivelul obstrucției poate fi determinat.

Rx TRATAMENT

Pacienții cu limfedem al membrelor inferioare trebuie instruiți să-și îngrijească cu meticulozitate picioarele pentru a preveni limfangita recurentă. Igiena pielii este importantă și pot fi utilizați unguenți pentru a preveni uscarea. Profilaxia cu antibiotice este adesea utilă și infecția fungică va fi tratată agresiv. Pacienții vor fi încurajați să practice activitate fizică; frecvent, ridicarea membrelor inferioare poate diminua gradul edemului. Pacienții pot purta ciorapi cu compresie gradată pentru a reduce gradul limfedemului care se dezvoltă în

ortostatism. Uneori, dispozitive de compresie pneumatică intermitentă pot fi aplicate la domiciliu, pentru a facilita reducerea edemului. Diureticele sunt contraindicate și pot determina depleție a volumului intravascular și anomalii metabolice. Recent, pentru a orienta fluxul limfatic dinspre vasele limfatice obstruate spre sistemul venos, au fost realizate procedee microchirurgicale de anastomoză limfovenoasă.

BIBLIOGRAFIE

Browse NL: The diagnosis and management of primary lymphedema. J Vasc Surg 3:181, 1986
Coffman JD: *Raynaud's Phenomenon.* New York, Oxford University Press, 1989
Criqui MH et al: Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. N Engl J Med 326:381, 1992
European Working Group ON Critical Leg Ischemia: Second European consensus document on chronic critical leg ischemia. Circulation 84:IV1, 1991
Gardner AW, Poehlman ET: Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. JAMA 274:975, 1995
Goldhaber SZ: Thrombolysis in venous thromboembolism. An international perspective. Chest 94:176S, 1990
Hirsh J, Hoak J: Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement of health care professionals. Circulation 93:2212, 1996
Isner JM, Rosenfield K: Redefining the treatment of peripheral artery disease. Role of percutaneous revascularization. Circulation 88:1534, 1993
Lensing AW et al: Treatments of deep venous thrombosis with low-molecular weight heparins. A meta-analysis. Arch Intern Med 155:601, 1995
Loscalzo J et al: *Vascular Medicine*, 2d ed. Boston, Little, Brown, 1996
Olin JW et al: The changing clinical spectrum of thromboangiitis obliterans. Circulation 82:IV3, 1990
Pearson SD et al: A critical pathway to evaluate suspected deep vein thrombosis. Arch Intern Med 155:1773, 1995
Radack K, Wyderski RJ: Conservative management of intermittent claudication. Ann Intern Med 113:135, 1990
Schulman S et al: A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. N Engl J Med 332:1661, 1995
Smith GD et al: Intermittent claudication, heart disease risk factor, and mortality: The Whitehall study. Circulation 82:1925, 1990
Young JR et al: *Peripheral Vascular Diseases.* St. Louis, Mosby Year Book, 1996